

学位研究紹介

慢性歯周炎罹患者の重症度と
TNF レセプター 2 型遺伝子多型の関連
性について

Association of tumor necrosis
factor receptor type2 +587 gene
polymorphism with severe chronic
periodontitis

新潟大学大学院医歯学総合研究科
摂食環境制御学講座
歯周診断・再建学分野
島田 靖子
Division of Periodontology,
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
Yasuko SHIMADA

【背景】

歯周炎は歯周病原細菌によって結合組織破壊及び歯槽骨吸収を生ずる慢性炎症性疾患であり、その発症、進行における炎症性サイトカインの一つである TNF- の役割は重要である。一方、TNF- には TNF レセプター 1 型（以下 TNFR1）と TNF レセプター 2 型（以下 TNFR2）の 2 つの受容体が存在し、先に述べたような生理活性はおもに TNFR1 を通じて行われ、TNFR2 は制御的に働いていると考えられている。これらのレセプターは膜表面上で酵素によって切断され、可溶性レセプターとなることも知られている。歯周炎においては、

慢性歯周炎患者の歯肉の免疫組織学的所見から TNF- と TNFR1 が共に発現していること（Tervahartiala et al. 2001）、また培養歯肉線維芽細胞を TNF- で刺激すると可溶性 TNFR2 の産生が増強すること（Ohe et al. 2000）などが報告されている。

また近年、歯周炎は common disease（ありふれた疾患）の一つとして位置づけられ、他の common disease と同様にその発症、進行に遺伝子多型の関与が示唆されている。我々はこれまでに TNF- 遺伝子多型や IL-1 遺伝子多型と早期発症型歯周炎（現在、侵襲性歯周炎）との関連性、ならびに TNF レセプター 1 型及び 2 型遺伝子多型と侵襲性歯周炎の関連性を明らかにしてきた。そこで、今回我々は、日本人における TNF レセプター 2 型+587（T/G）の遺伝子多型の頻度について検索し、慢性歯周炎の重症度との関連性について検討を行った。

【材料と方法】

新潟大学歯学部附属病院（現在、医歯学総合病院）歯周病診療室を受診しインフォームドコンセントを得た日本人慢性歯周炎患者 196 名（40 ~ 65 歳）から採取した末梢血よりゲノム DNA を抽出した。うち 5 年以内の喫煙歴がある者は対象から除外した。TNFR2+587（T/G）の遺伝子多型は PCR-RFLP 法にて検出し、遺伝子型、アレル頻度を決定した。慢性歯周炎患者は Kornman ら（1997）による重症度の分類基準に基づき、軽度～健常者（n=66）、中等度（n=72）、重度（n=58）の 3 群に分け、各遺伝子多型の頻度と疾患との関連性についての統計学的解析を行い、p<0.05 の場合を統計学的に有意差があるものとした。

表 1 非喫煙慢性歯周炎患者群ならびに健常者群の臨床データ

項目	健常者 (n=66)	中等度慢性歯周炎 (n=72)	重度慢性歯周炎 (n=58)
年齢	49.3 ± 1.0	53.8 ± 0.9	48.7 ± 0.9
男女比	20/46	25/47	24/34
現在歯数	27.4 ± 0.3	26.8 ± 0.3	25.4 ± 0.4
平均 PPD (mm)	2.3 ± 0.1	2.9 ± 0.1	4.3 ± 0.1
平均 CAL (mm)	2.5 ± 0.1	3.4 ± 0.1	5.3 ± 0.2
平均 BL (%)	11.5 ± 0.3	23.8 ± 0.6	46.2 ± 1.3
プラークコントロールレコード (%)	39.4 ± 2.2	48.0 ± 2.3	50.4 ± 2.7
BOP の部位 (%)	9.9 ± 1.8	17.3 ± 2.2	30.2 ± 3.7

値はすべて 平均値 ± 標準誤差

【結 果】

1) TNFR2+587 (T/G) の遺伝子多型のアレル頻度において、重度慢性歯周炎患者群では軽度～健常者群、中等度患者群に比べ、+587G アレルが有意に高く見られた。+587G アレル保有率でも同様に重度慢性歯周炎患者群では軽度～健常者群、中等度患者群に比べに比べ、TNFR2 (+587G) を保有する者 (T/G または G/G) が有意に高く見られた (カイ 2 乗検定: 重度群 vs 軽度～健常者群; +587G アレル保有率 37.9% vs 16.7% $p=0.0075$, オッズ比 = 3.06)。

2) 歯周炎患者をさらに+587G アレル保有の有無で分け、臨床パラメーターとの関連性について比較検討を行ったところ、プロービングデプス、アタッチメントロス、骨吸収度において +587G アレル保有群の方が有意に高いことが分かった (図 1, マン・ホイットニー検定: $p=0.035$, $p=0.022$, $p=0.018$)。

3) 歯周炎においての他のリスク因子を考慮するために、ロジスティック回帰分析を行ったところ、重度慢性歯周炎の発症に対するオッズ比は年齢・性別・プラーク量によって調整した後も 3.45 と他の因子よりも高いことが分かった。

表 2 非喫煙慢性歯周炎患者群ならびに健常者群における TNFR2(+587T/G) 遺伝子多型頻度

遺伝子型	健常者		中等度慢性歯周炎		重度慢性歯周炎		健常者 vs. 中等度		健常者 vs. 重度	
	%	n=66	%	n=72	%	n=58	見かけ上の p 値	オッズ比 (95%信頼区間)	見かけ上の p 値	オッズ比 (95%信頼区間)
TT	83.3	55	81.9	59	62.1	36	NS***	-	0.028	-
TG	15.2	10	16.7	12	34.5	20				
GG	1.5	1	1.4	1	3.4	2				
アレル頻度*										
T	90.9	120	90.3	130	79.3	92	NS	1.08	0.0097 †	2.61
G	9.1	12	9.7	14	20.7	24		(0.45-2.60)		(1.17-5.87)
アレル保有率**										
G+	16.7	11	18.1	13	37.9	22	NS	1.10	0.0075 †	3.06
G-	83.3	55	81.9	59	62.1	36		(0.42-2.90)		(1.23-7.70)

* 総アレル数: 健常者群 2n=132, 中等度慢性歯周炎群 2n=144, 重度慢性歯周炎群 2n=116.

** 多型である TNFR2+587G アレルをひとつでも保有する者の割合

*** NS: 統計学的有意差なし

† ボンフェローニの補正後

表 3 TNFR2+587G アレル保有群と非保有群間での臨床データの比較

項 目	G アレル保有群 (n=46)	G アレル非保有群 (n=150)	p 値
年齢	50.0 ± 1.0	51.0 ± 0.7	NS*
男女比	18/28	51/99	NS
現在歯数	26.0 ± 0.5	26.8 ± 0.2	NS
プラークコントロールレコード (%)	46.6 ± 2.9	45.9 ± 1.6	NS
BOP の部位 (%)	21.1 ± 3.5	17.9 ± 1.8	NS

値はすべて 平均値 ± 標準誤差

*NS: 統計学的有意差なし

表 4 歯周炎重症化に関するロジスティック回帰分析

項 目	オッズ比	95%信頼区間	p 値
年齢	0.98	0.93-1.03	*NS
性別	1.68	0.74-3.80	*NS
プラークコントロールレコード (%)	1.04	1.01-1.06	0.0016
TNFR2+587 G アレル保有	3.45	1.41-8.44	0.0067

ロジスティック回帰分析における

従属変数

- ・ 0 : 健常者群
- ・ 1 : 重度慢性歯周炎群

独立変数

- ・ 年齢 : 40 - 65 歳の間, 連続変数
- ・ 性別 : 男性 1, 女性 0
- ・ プラークコントロールレコード : 連続変数
- ・ TNFR2+587 G アレル保有 : 保有 1, 非保有 0

*NS: 統計学的有意差なし

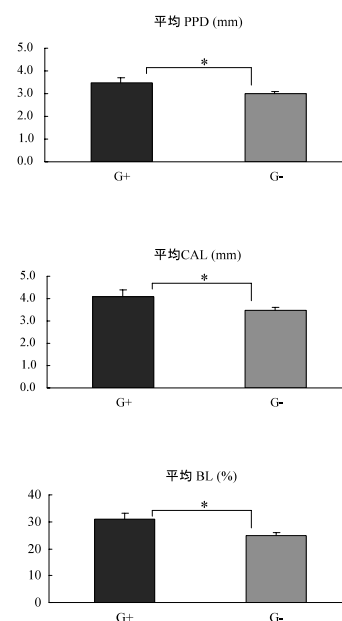


図 1

【考 察】

今回の結果において、TNFR2 (+587) 遺伝子多型において重度群に +587G アレルの頻度が高いこと、+587G アレルを持つ者は年齢・性別・プラーク量によらず歯周炎が重度であること、さらに +587G アレルのオッズ比はこれらの因子を調整した後でも有意に高いことを証明した。近年行われている遺伝子多型のケースコントロール研究では、ケースとコントロールの選択が結果に大きく影響することが問題となっているが、単に2群の遺伝子型頻度を比較するのではなく、臨床パラメータや他の交絡因子を加味した解析が重要になると考えられる。また、この多型の+587T アレルと+587G アレル

のそれぞれトランスフェクタントを作成し、その機能を比較したところ、TNF- α で刺激した時の IL-6 の産生量が多型である+587G アレルを持つ場合に有意に高いことが報告されており (Morita et al. 2002), 機能的にも歯周炎の進行への関与が考えられる。

【結 論】

以上の結果より、TNFR2 (+587T/G) 遺伝子多型は慢性歯周炎においてリスクマーカーとなる可能性が示唆された。今後、機能的な点についてはさらなる解析が必要と考えられる。