

[最近のトピックス]

口腔の炎症性疾患とDNAメチル化

高井 理衣

北海道医療大学 歯学部 生体機能・病態学系 臨床口腔病理学分野

エピジェネティクス (Epigenetics) とは, 「エピ (epi) = 後天的」, 「ジェネティクス (genetics) = 遺伝学」という2つの言葉を組み合わせたものである。この現象は, 遺伝子の塩基配列の変異を伴わず, DNAメチル化やヒストン修飾などの化学的な修飾により遺伝子発現が変化することで, 様々な生命現象に関与しているといわれている。すなわち, 親からの遺伝情報だけでなく, 出生後の生活習慣などによる後天的な化学修飾も, 遺伝子の発現制御に関わるというものである。現在, エピジェネティクスは今後の進展と成果が大いに期待されている, 国際的に注目度の高い研究領域である。ここ10年間でのエピジェネティクスに関わる論文数の増加も顕著であり, 歯科界でも注目が集まってきている。歯科領域の中でも, 口腔がんや前癌病変などで研究が進み, DNAメチル化やヒストン修飾によるがん抑制遺伝子の発現低下が生じているのはよく知られている。炎症性疾患でも, 一般的に炎症が起きると, IL-2, INF- γ , IL-10, IL-6, TNF- α などのサイトカインに, エピジェネティックな変化を引き起こすといわれているが, 詳細はほとんど解明されていない。ここでは, 歯科領域での炎症性疾患におけるエピジェネティクス研究の最近のトピックスを紹介する。

最近の研究で, 慢性歯周炎においてTLR2やE-cadherin, COX-2など, 炎症性サイトカイン産生に関連する遺伝子に高メチル化がみられたという報告がいくつかなされている。また, 歯根嚢胞においてE-cadherinのDNA高メチル化および遺伝子の発現低下が確認されている。これらのエピジェネティックな修飾は, 同様に他の炎症性疾患でも起きているものと推測される。リンパ球の帯状浸潤がみられる扁平苔癬では, 遺伝子多型によりエピジェネティクスに関連するタンパク質DNMTsの発現が増加していることから, 間接的にDNAメチル化に変化を起こすと考えられており, C型肝炎ウイルスやEBウイルス, HPV, H. Pyloriや, アマルガム中の水銀により生じる異常なDNAメチル化がこれに相当するといわれている。前述の炎症性疾患でみられるE-cadherinや

COX-2のメチル化に関する報告は未だみられないが, 口腔がんではE-cadherinやCOX-2のDNAメチル化による発現低下が確認されていることから, これらのDNAメチル化が, 扁平苔癬の中でみられる悪性転化に関与する可能性がある。

エピジェネティックな化学的修飾は, 遺伝子の突然変異とは違い, 可逆的な変化である。疾患で生じた可逆的な修飾を解明することによって, 新たな検査法の確立や, 異常な修飾を解除することをターゲットとした予防・治療法の開発に期待が集まる。すでに医科領域では, 悪性腫瘍の一種である骨髄異形成症候群 (MDS) に対して, DNA脱メチル化酵素阻害薬が新しい治療薬として認可, 使用されており, 注目が集まっている。歯科領域においても, エピジェネティクス創薬の開発が期待される。

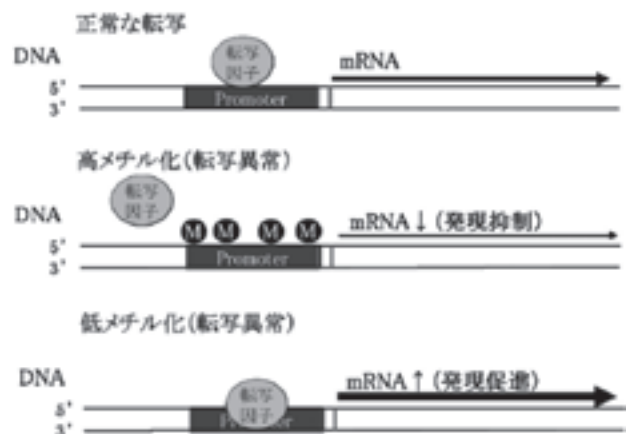


図. DNAメチル化による遺伝子の転写制御
(文献1より改変, 引用)

参考文献

1. Abiko Y, et al., Epigenetics of oral infection and inflammatory diseases - DNA methylation changes in infections and inflammation diseases., J Oral Biosci (2014)