

[最近のトピックス]

歯周炎患者のゲノムワイド関連解析

清水 伸太郎¹⁾, 長澤 敏行²⁾, 古市 保志¹⁾

1) 北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系 歯周歯内治療学分野

2) 北海道医療大学歯学部総合教育学系 臨床教育管理運営分野

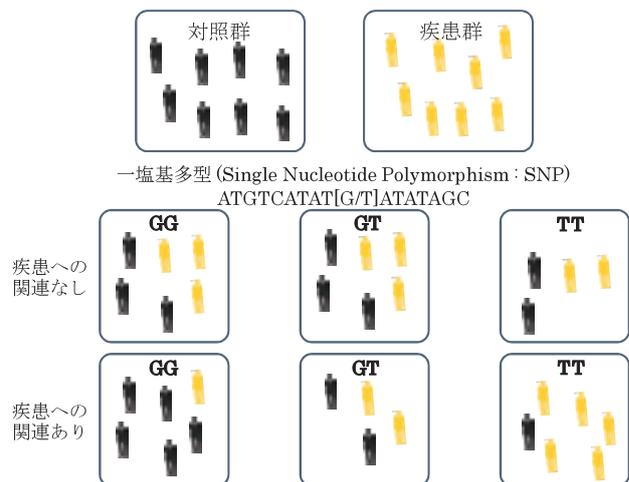
歯周炎は、成人の歯の喪失の主要な原因として生活の質に重篤な影響を及ぼしている。これまでの歯周炎の遺伝子要因に対する研究では、疾患の発症機序等の前提を考慮し、IL1, IL4, IL6, IL10, FcR, TLR2, TLR4, VDR, MMP等が候補遺伝子とされてきた。しかし未だ結果については議論の余地があると考えられている¹⁾。近年では、疾患の発症機序等の前提を考慮せず、ゲノム全体を網羅的に調べ、疾患と関連する遺伝子を同定する研究手法である Genome Wide Association Study (GWAS) が注目されている。個人のDNAには300万～1,000万のSingle Nucleotide Polymorphism (SNP) が存在すると言われているが、GWASとは一般的に1人当たり50～100万か所以上のSNPをDNAマイクロアレイを用いて調べ、ケース・コントロール間でSNPのアレル頻度が異なる領域を探す手法である。これまでに、糖尿病やがん等の多くの疾患でゲノムワイド関連解析により多数の疾患関連遺伝子が同定されている。GWASの利点としては、網羅的であるため、これまでに考えられなかった疾患と遺伝子の関連を見出すことができることである。しかし、欠点として数十万ものSNPを調べるため、低いP値を示すSNPが大量に出現する、多重比較等の問題がある。これを避けるために有意水準を厳しく補正する必要があり、GWAS有意水準は $P \leq 5.0 \times 10^{-8}$ とされている。このような有意水準を満たすための統計力を得るには、大量の検体を必要とする。

現在までに欧米人の歯周炎を対象としたGWASが行われており^{2), 3), 4), 5)}、GWAS有意水準を満たした感受性遺伝子が1つ (GLT6D1)、GWAS有意水準を満たさないまでも関連の示唆される遺伝子がいくつか (NCR2, AKAP12, NPY, ANRIL, CDKL1, NIN, EMR1-VAV1, DEF1, ERC2) 報告されている。また我々は日本人の歯周炎を対象としたGWASを行い、関連の示唆される遺伝子 (KCNQ5, GPR141) を報告した⁶⁾。各報告で歯周炎の病型分類は異なっているものの、関連を認められたSNPは異なっており、他の集団では再現性を確認されて

いない。しかし重複して関連が示唆された遺伝子領域は存在する (NIN, ERC2)。今後の歯周炎を対象とする遺伝子研究では、感受性遺伝子を同定し、そのSNPや遺伝子領域の疾患との関わりを研究することで、その成果を医療に還元できれば、臨床現場での理解も進むと考えられる。

参考文献

- 1) Laine ML, et al. 2012 Periodontol 2000 58 : 37-68.
- 2) Schaefer AS, et al. 2010 Hum Mol Genet 19 : 553-62.
- 3) Divaris K, et al. 2013 Hum Mol Genet. 22 : 2312-24.
- 4) Teumer A, et al. 2013 J Clin Periodontol 40 : 977-85.
- 5) Shaffer JR, et al. 2014 G3 (Bethesda) 4 (2) : 307-14.
- 6) Shimizu S, et al. 2015 J Dent Res 94 (4) : 555-61.



図：関連解析