

学位研究紹介

インターロイキン 6 (IL-6) - 373 A9T11
アリルは日本人における慢性歯周炎の感
受性低下および血清 IL-6 レベル低下に
関連する

**Interleukin-6 (IL-6)-373 A9T11
allele is associated with reduced
susceptibility to chronic periodontitis
in Japanese subjects and decreased
serum IL-6 level.**

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔生命科学専攻
摂食環境制御学講座 歯周診断・再建学分野
小松 康高

Division of Periodontology,
Department of Oral Biological Science,
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences.
Yasutaka KOMATSU

【目 的】

歯周炎は成人の約 80% が罹患する common disease
の一つであり、歯を喪失する最たるものである。この事
は、高齢者の QOL の低下を招くことにつながり、現在
の日本における深刻な社会問題の一つである。歯周炎
は、『慢性炎症の持続』と『骨破壊』を特徴とし、IL-6
は双方の病状に深く関与する重要な分子である。歯周炎
病態形成における IL-6 の関与は明白で、歯周炎患者で
の局所（歯肉溝滲出液、歯肉組織）および末梢血中 IL-
6 濃度の上昇をみる。IL-6 の生理活性作用は非常に広
範に及び、制御機構の破綻が慢性関節リウマチ、SLE
などの炎症性疾患、自己免疫疾患に深く関与する事が近
年の報告で明らかになりつつある。このような背景から
シグナル伝達鎖 gp130 の機能的解析やそのシグナル経
路をブロックする新薬の開発は後をたたず、多様な生理
活性を有する IL-6 の研究は歯周炎のみならず、非常に
各方面で注目されている。

一方、歯周炎は多因子性疾患であり、遺伝的要因の関
与が示唆されており、我々は既に、IL-1 ファミリー、
TNF α 、TNF レセプター-遺伝子多型について解析を重ねてきた。そこで、今回は IL-6 プロモーター領域遺伝

子多型の頻度を検索し、慢性歯周炎との関連性について
検討した。

【材料と方法】

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 (CP) 112 名 (うち 5 年以内の喫煙歴がある者は対
象から除外) と年齢マッチした健康者 (Non-CP) 77 名
の末梢血よりゲノム DNA を抽出した。被験者グルー
プの基準は mPPD, mCAL \leq 3 mm かつ BL < 20% を満た
すものを Non-CP 群, それ以外を CP 群とした。IL-6
-597, -572, -190, -174 SNPs (一塩基多型) は PCR-
RFLP (制限酵素切断断片長多型) 法, -373AnTm は
PCR-SSCP (一本差 DNA 高次構造多型) 法とダイレク
トシークエンス法の併用により遺伝子型を同定し、統計
学的解析を行った。また、Non-CP 群 77 名から無作為
に 34 名を抽出し、末梢血を遠心分離して得られた血清
中 IL-6 濃度を高感度 ELISA 法にて測定し、遺伝子型
ごとに解析した。

【結 果】

- ①今回検索した日本人では -572, -373 のみに遺伝子多
型を認め、その頻度は白人とは大きく異なっていた。
- ② -572, -373 遺伝子多型は連鎖不平衡にあり (D'
= 0.98, $\chi^2 = 344.5$, $p < 0.0001$), -572/C と -373/
A10T10 および -572/G と -373/A10T11, A 9 T11
アリル間に強い連鎖が見られた。
- ③ -373 A 9 T11 アリル頻度及び保有率は Non-CP 群
で CP 群に比較し、有意に高かった (カイ 2 乗検定,
Non-CP 群 vs. CP 群; アリル頻度 11.1% vs. 4.0%, p
= 0.008, オッズ比 = 2.96 Table 1, アリル保有率
20.8% vs. 8.0%, $p = 0.011$, オッズ比 = 3.0)。
- ④血清 IL-6 レベルは -572, -373 のディプロタイプ
で比較したところ, C[A10T10]/C[A10T10] 群で
C[A10T10]/G[A10T11], C[A10T10]/G[A 9 T11] 群
に比較して有意に高かった (Wilcoxon signed rank
test, 順に 1.38 ± 0.11 , 0.90 ± 0.07 , 0.88 ± 0.13 pg/
ml,
C [A10T10] / C [A10T10] vs. C [A10T10] / G [A10T11]
: $p = 0.007$, C [A10T10] / C [A10T10] vs.
C [A10T10] / G [A 9 T11]: $p = 0.008$ Fig 1)。

Table 1 Distribution of IL-6 promoter -572 and -373 polymorphisms in Non-CP and CP subjects.

Position			Non-CP subjects		CP subjects		p-value
			%	(n = 77)	%	(n = 112)	
-572	Genotype frequency	C/C	53.2	(41)	63.4	(71)	0.37
		C/G	41.6	(32)	32.1	(36)	
		G/G	5.2	(4)	4.5	(5)	
	Allele frequency*	C	74.0	(114)	79.5	(178)	0.22
		G	26.0	(40)	20.5	(46)	
-373	Genotype frequency	A10T10/A10T10	54.5	(42)	64.3	(72)	0.14
		A10T10/A10T11	23.4	(18)	24.1	(27)	
		A10T10/A9T11	18.2	(14)	8.0	(9)	
		A10T11/A10T11	1.3	(1)	3.6	(4)	
		A10T11/A9T11	1.3	(1)	0.0	(0)	
		A9T11/A9T11	1.3	(1)	0.0	(0)	
	Allele frequency	A10T10	75.3	(116)	80.4	(180)	0.03
		A10T11	13.6	(21)	15.6	(35)	
A9T11		11.1**	(17)	4.0	(9)		

*Total number of alleles: Non-CP 2n = 154, CP = 224

**Significantly higher when compared to CP with Bonferroni's correction (OR = 2.96, 95% CI = 1.21-7.43, 2 = 7.02, p = 0.008).

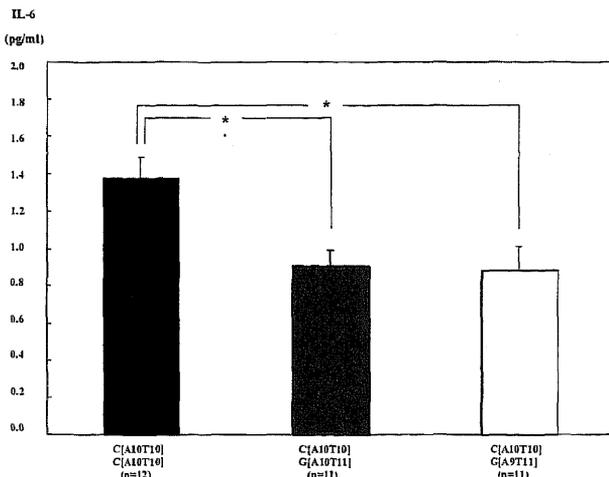


Figure 1 Influences of the common IL-6-572 and -373 diplotypes on serum IL-6 level in Japanese Non-CP subjects.

Bars represent the mean \pm standard error. *p<0.01

Peripheral blood serum IL-6 level were determined in duplicate using commercially available Quantikine™

ELISA kits (R&D) Systems, Wiesbaden-Nordenstadt, Germany) according to the manufacture's instructions.

The sensitivity of the assay was 0.039 pg/ml.

【考 察】

Case-control study では遺伝子多型の人種差や研究デザインなどの違いにより、しばしば矛盾した結果が導き出される事がある。しかし、今回有意差の認められた、-373 A 9 T11 アリルは比較的人種差が少なかったため、共通の genetic factor となる可能性があると思われた。また、遺伝子多型の機能解析の一つとして、血清 IL-6 レベルへの影響を可能な限り修飾因子（歯周炎、年齢、性、エストロゲン）を除外して検討した結果、-373 A 9 T11 アリルが血清レベルの低下に関連した。よって、-373 A 9 T11 アリルが転写活性に影響し、IL-6 産生の低下に関連している可能性が示唆された。以上のように、統計学および *in-vivo* での機能解析により、IL-6 -373 A 9 T11 アリルが日本人における慢性歯周炎の抵抗性ならびに血清 IL-6 レベルの低下に関連する事が示唆された。しかしながら、一つのプロモーター領域遺伝子多型のみで転写活性は制御されるものではなく、今後ハプロタイプを考慮した *in-vitro* での機能解析の必要性があると思われる。

【参 考 文 献】

Y Komatsu, H Tai, JC Galicia, Y Shimada, M Endo, K Akazawa, K Yamazaki and H Yoshie. Interleukin - 6 (IL- 6) -373 A 9 T11 allele is associated with reduced susceptibility to chronic periodontitis in Japanese subjects and decreased serum IL- 6 level. Tissue Antigens 2005; 65; 110-114.