

W20.5
Mo31
2004-06

旭町分館

遺伝子多型に基づく歯周炎カスタムメイド療法の開発
(課題番号 16390612)

平成 16 年～平成 18 年度科学研究費補助金
(基盤研究 (B)) 研究成果報告書

平成 19 年 3 月

研究代表者 吉江 弘正

(新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授)

目 次

はしがき		2
研究組織		3
研究発表	(学会誌)	5
研究発表	(口頭発表)	163
研究発表	(出版物)	171

はしがき

歯周炎は、高い罹患率を有する口腔領域の慢性炎症であり、遺伝的要素に依存し、かつ全身の疾患との関連性が強い疾患である。本疾患を減少させるための予防、治療法については、従来型の確立した手法に加え、遺伝子診断と患者個人別のカスタムメイド療法が近未来的に必須なことである。

本研究の目的は、歯周炎ハイリスク患者の遺伝子多型診断の確立と、それに基づくカスタムメイド療法を開発するための基盤研究を充実させることであった。3年間の研究実績から、以下のことが明確となった。

1 遺伝子多型診断の確立：

全身性エリテマトーデスや関節リウマチに罹患した患者における歯周炎リスク遺伝子は、FcγRIIA-R/R131、FcγRIIB-232T/T、インターロイキン1 (IL-1B)+3954 T が関連していた。侵襲性歯周炎においては FcαR1、IL-6 R+48892A/C が、さらに慢性歯周炎患者では、FcγRIIA-H/H131、TNFR2+587、IL-6 R+48892A/C、IL-6-373A9T11 の関与が示唆された。これらの候補遺伝子の組み合わせパネルにより、歯周炎ハイリスク患者特定のための遺伝子診断が可能となった。

2 抗体療法・抗サイトカイン療法の開発：

慢性歯周炎患者の *Porphyromonas gingivalis* (Pg) 40kDa 外膜蛋白に対する血清抗体価は健康者と比べて有意に増強した。Pg 外膜蛋白と Fc 受容体との 2 極抗体は、歯肉溝滲出液好中球の Pg 貪食能を亢進した。さらに、Pg40kDa に対するモノクローナル抗体は好中球の Pg 貪食能を亢進させ、ラットの口腔内投与により、Pg 感染ラットモデルにおいて歯槽骨吸収の抑制が示された。一方、関節リウマチと歯周炎を併発している患者に対して抗 TNFα 抗体の投与（点滴）をすることにより、細菌および炎症の減少が認められた。これらのことから、カスタムメイド療法の可能性が示唆された。

今後、本研究の成果をもとに、さらなる発展を期待したい。

平成19年3月

研究代表者 吉江 弘正

研究組織

研究代表者：	吉江 弘正	新潟大学・医歯学系・教授
研究分担者：	成田 一衛	新潟大学・医歯学系・助教授
研究分担者：	小林 哲夫	新潟大学・医歯学総合病院・助教授
研究分担者：	黒田 毅	新潟大学・医歯学系・助手

交付決定額（配分額）

	直接経費	間接経費	(金額単位：円) 合計
平成16年度	4,200,000	0	4,200,000
平成17年度	3,900,000	0	3,900,000
平成18年度	3,700,000	0	3,700,000
総計	11,800,000	0	11,800,000

研究発表

(学会誌)

研究発表

(口頭発表)

【口頭発表】

- 1) 吉江弘正：混合唾液からの遺伝子診断法の確立。第47回春季日本歯周病学会学術大会シンポジウム「歯周病の唾液検査」、鹿児島、2004年5月22日、日本歯周病学会会誌第46巻春特別号、p63、2004.
- 2) 吉江弘正：歯周炎のリスク診断。日本総合歯科協会、東京、2004年6月17日
- 3) 吉江弘正：「唾液検査から何がわかるか」唾液の細菌・免疫・遺伝子マーカー。第20回日本歯科医師会総会シンポジウム、横浜、2004年10月30日、日本歯科医師会雑誌、p46、2004.
- 4) Kobayashi T, Kaneko S, Yamamoto K, Takauchi A, Yoshie H: IgA Fc Receptor Gene Promoter Polymorphism in Periodontitis Patients. *Periodontology: Host-pathogen relationship in health and disease*. Buffalo, NY, September 10-12, 2004.
- 5) Yamamoto K, Kobayashi T, Sugita N, Tai H, Yoshie H: IL-1 β production is affected by Fc γ receptor genotypes. *Periodontology: Host-pathogen relationship in health and disease*. Buffalo, NY, September 10-12, 2004.
- 6) Yasuda K, Sugita N, Kobayashi T, Yamamoto K, Yoshie H: Inhibitory IgG Receptor (Fc γ RIIB) Genotype and Risk of SLE and Periodontitis. 90th American Academy of Periodontology Annual Meeting. Orlando, FL, November 14-17, 2004.
- 7) Sugita N, Kobayashi K, Yasuda K, Kobayashi T, Yoshie H: Expression of Inhibitory IgG Receptor (Fc γ RIIB) in Human Leukocytes. 90th American Academy of Periodontology Annual Meeting. Orlando, FL, November 14-17, 2004.
- 8) 小林哲夫、金子進、山本幸司、高内綾乃、吉江弘正、安孫子宜光：日本人歯周炎患者における Fc γ レセプター遺伝子プロモーター領域多型の解析。第120回日本歯科保存学会2004年度春季学会、東京、2004年6月10日、日本歯科保存学雑誌第47巻春季特別号、p100、2004.

- 9) 田井秀明、小林哲夫、郷江美玲、吉江弘正、野村義明、沼部幸博、鴨井久一、伊藤公一、栗原英見：IL-1 遺伝子多型と歯周基本治療前後の臨床的及び生化学的パラメーターとの変動との関連性. 第 120 回日本歯科保存学会 2004 年度春季学会、東京、2004 年 6 月 10 日、日本歯科保存学雑誌、第 47 巻春季特別号、p54、2004.
- 10) 安田桂子、杉田典子、小林哲夫、山本幸司、吉江弘正：FcγRIIB 遺伝子多型と歯周炎感受性との関連性. 第 4 回新潟ゲノム医学研究会、新潟大学統合機能研究センター、2004 年 6 月 26 日
- 11) 小松康高、田井秀明、Galicia JC、島田靖子、遠藤基広、山崎和久、吉江弘正：IL-6 プロモーター領域遺伝子多型と慢性歯周炎の関連性. 平成 16 年度新潟歯学会第 1 回例会、新潟、2004 年 7 月 10 日
- 12) 金子進、小林哲夫、早川光央、安孫子宜光、吉江弘正：歯周炎患者における *Porphyromonas gingivalis* 200Kda 特異抗原に対する免疫応答. 第 47 回日本歯周病学会 2004 年度秋季学術大会、仙台、2004 年 10 月 15 日、日本歯周病学会会誌第 46 巻秋季特別号、p153、2004.
- 13) 小林哲夫、高内綾乃、早川光央、柴田恭子、安孫子宜光、吉江弘正：Bispecific 抗体による歯周炎免疫療法の開発 2. オプソニン活性の評価. 第 47 回日本歯周病学会 2004 年度秋季学術大会、仙台、2004 年 10 月 15 日、日本歯周病学会会誌第 46 巻秋季特別号、p154、2004.
- 14) 田井秀明、吉江弘正：インベーター法による歯周病感受性遺伝子診断システムの確立とその臨床応用. 第 20 回日本歯科医学会総会、横浜、2004 年 10 月 29 日～30 日、日本歯科医師会雑誌、p127、2004.
- 15) 高内綾乃、小林哲夫、吉江弘正：歯周病原菌に対するトランスクロモマウス由来ヒト特異抗体の有効性. 平成 16 年度新潟歯学会第 2 回例会、新潟、2004 年 11 月 13 日
- 16) 吉江弘正：Genetic Polymorphisms and Periodontitis. 東北大学大学院歯学研究科、仙台国際センター、宮城県仙台市、2005 年 2 月 3 日

- 17) 吉江弘正：歯周病と遺伝子多型. 第 14 回つくば自己免疫病セミナー、筑波大学、茨城県筑波市、2005 年 7 月 19 日
- 18) 小林哲夫：Fc 受容体遺伝子多型と歯周炎・リウマチ性疾患との関連. 第 14 回つくば自己免疫病セミナー、筑波大学医学系棟、2005 年 7 月 19 日
- 19) Yoshie H: Genetic polymorphisms and periodontitis. Seoul National University School of Dentistry, Seoul, South Korea, September 7, 2005.
- 20) 吉江弘正：歯周炎の遺伝子多型と遺伝子診断. 歯科基礎医学会、仙台国際センター、宮城県仙台市、2005 年 9 月 29 日
- 21) Kobayashi T: Fc receptor and cytokine gene polymorphisms associated with periodontitis risk. Faculty Program, Manila Central University College of Dentistry, Manila, Republic of the Philippines, November 16, 2005.
- 22) Galicia Johnah. C., Tai H, Yoshie H: Polymorphisms of the Interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor genes and periodontitis. Manila Central University College of Dentistry, Manila, Republic of the Philippines, November 16, 2005.
- 23) Galicia Johnah C, Tai H, Komatsu Y, Shimada Y, Yoshie H. Interleukin-6 Receptor Gene Polymorphisms and Chronic Periodontitis in Japanese. 83rd General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, Baltimore, Maryland, USA. March 9-12, 2005.
- 24) Kobayashi T, Yasuda K, Sugita N, Yamamoto K, Yoshie H: IL-1 β production is affected by Fc γ receptor genotypes. The 41st Annual Meeting of the Continental European Division (CED) and the Scandinavian Division (NOF) of IADR, Amsterdam, September 17, 2005.
- 25) Kobayashi K, Sugita N, Kobayashi T, Yoshie H: Fc γ RIIb expression in B lymphocytes from periodontitis patients. The 41st Annual Meeting of the Continental European Division (CED) and the Scandinavian Division (NOF) of IADR, Amsterdam, September 17, 2005.

- 26) Sugita N, Kobayashi K, Kobayashi T, Yoshie H: FcγRIIB Polymorphisms associated with Expression Level on B lymphocytes. The 41st Annual Meeting of the Continental European Division (CED) and the Scandinavian Division (NOF) of IADR, Amsterdam, September 17, 2005.
- 27) 山本幸司、小林哲夫、杉田典子、田井秀明、吉江弘正：CD14 陽性細胞における Fcγレセプター遺伝子型による IL-1 産生への影響。第 48 回春季日本歯周病学会学術大会、長崎、2005 年 4 月 21-23 日、日本歯周病学会会誌第 47 巻春季特別号、p105、2005 年
- 28) 小林哲夫、安田桂子、杉田典子、山本幸司、吉江弘正：全身性エリテマトーデスおよび歯周炎患者における抑制性 Fcγレセプター遺伝子多型の解析。第 122 回日本歯科保存学会 2005 年度春季学会、札幌、2005 年 6 月 2-3 日、日本歯科保存学雑誌第 48 巻春季特別号、p191、2005。
- 29) 小林哲夫、安田桂子、伊藤聡、杉田典子、黒田毅、山本幸司、成田一衛、下条文武、吉江弘正：抑制性 Fcγレセプター (FcγRIIB) 遺伝子多型と歯周炎・SLE 感受性との関連。第 5 回新潟ゲノム医学研究会、新潟大学統合機能研究センター、2005 年 6 月 18 日
- 30) 板垣真奈美、久保田健彦、田井秀明、島田靖子、両角俊哉、山崎和久、吉江弘正：日本人歯周炎患者における MMP-1, -3 遺伝子多型の解析。平成 17 年度新潟歯学会第 1 回例会、新潟、2005 年 7 月 9 日
- 31) 田井秀明、小林哲夫、小松康高、島田靖子、久保田健彦、山崎和久、吉江弘正：インベーター法による歯周病感受性遺伝子診断システムの確立。第 48 回秋季日本歯周病学会学術大会、札幌、2005 年 9 月 21-23 日、日本歯周病学会会誌第 47 巻秋季特別号、p113、2005。
- 32) Galicia Johnah C、田井秀明、小松康高、島田靖子、池澤育世、吉江弘正：日本人における IL-6 レセプター遺伝子多型と慢性歯周炎の関連性。平成 17 年度新潟歯学会第 2 回例会、新潟、2005 年 11 月 5 日
- 33) 田井秀明、島田靖子、小林哲夫、多部田康一、山崎和久、石原裕一、野口俊英、曾我賢彦、高柴正悟、小林輝、岡晃、猪子英俊、吉江弘正：マイクロサテライトを用いた相関解析による歯周病感受性遺伝子同定一第 19 染色体全

- 長の解析一. 第 123 回日本歯科保存学会 2005 年度秋季学術大会、東京、2005 年 11 月 25 日、日本歯科保存学雑誌第 48 巻秋季特別号、p61、2005.
- 34) 吉江弘正：歯周炎感受性遺伝子同定のためのマイクロサテライトによる位置的アプローチ、日本歯周病学会 49 回春季学術大会、市川市文化会館、千葉、2006 年 4 月 28 日
- 35) 小林哲夫：歯周炎感受性における免疫グロブリン Fc 受容体の遺伝子多型と機能の解析、第 49 回春季日本歯周病学会学術大会 日本歯周病学会学術賞記念講演、市川、2006 年 4 月 28 日、日本歯周病学会会誌第 48 巻春季特別号 p.74-75、2006.
- 36) 小林哲夫：リウマチと歯周病、第 34 回日本リウマチ・関節外科学会 市民公開講座 朱鷺メッセ、新潟、2006 年 11 月 11 日、日本リウマチ・関節外科学会雑誌 25 (3) ; 360、2006.
- 37) Shimada Y, Tai H, Kobayashi T, Tabeta K, Yamazaki K, Ishihara Y, Noguchi T, Soga Y, Takashiba S, Kobayashi T, Oka A, Inoko H, Yoshie H: Genome association study of periodontitis using chromosome 19 microsatellite polymorphisms. 84th General session of the IADR, Brisbane, Australia, June 28-July 1, 2006.
- 38) Sugita N, Kobayashi K, Hanaoka J, Kobayashi T, Yoshie T: Expression of FcγRIIB in human blood and gingiva with periodontitis. *EuroPerio 5 (J Clin Periodontol 33*; p61, 2006), Madrid, Spain, June 29-July 1, 2006.
- 39) Yamamoto K, Kobayashi T, Sugita N, Tai H, Yoshie H: IL-1β production in CD14-positive cells is affected by Fcγ receptor genotypes. *EuroPerio 5 (J Clin Periodontol 33*; p54, 2006), Madrid, Spain, June 29-July 1, 2006.
- 40) Kobayashi T, Ito S, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, Narita I, Gejyo I, Yoshie H: Genetic associations between rheumatoid arthritis and periodontitis. *EuroPerio 5 (J Clin Periodontol 33*; p153-154, 2006), Madrid, Spain, June 29-July 1, 2006.
- 41) Gonzales JR, Kobayashi T, Rathe F, Tai H, Mann M, Yoshie H, Meyle J: FcαRI and FcγRIIB gene polymorphisms in Caucasian periodontitis patients. *EuroPerio 5 (J Clin Periodontol 33*; p94, 2006), Madrid, Spain, June 29-July 1, 2006.

- 42) Galicia JC, Tai H, Komatsu Y, Tabeta K, Yoshie H: Interleukin-6 receptor gene polymorphisms and IL-6R expression: implications for periodontitis. AAP/JSP 2006 Annual Meeting, San Diego, CA, September 16-19, 2006.
- 43) Komatsu Y, Tai H, Kobayashi T, Shimada Y, Galicia JC, Kubota T, Yamazaki K, Yoshie H: Genotyping periodontitis patients using modified serial invasive signal amplification reaction. AAP/JSP 2006 Annual Meeting, San Diego, CA, September 16-19, 2006.
- 44) 本間祐子、杉田典子、小林哲夫、安孫子宜光、吉江弘正：FcγRIIB 遺伝子多型と *Porphyromonas gingivalis* に対する抗体産生調節との関連性、第 49 回日本歯周病学会春季学術大会、千葉、2006 年 4 月 28-29 日、日本歯周病学会会誌第 48 巻春季特別号、p181、2006.
- 45) 多部田康一、田井秀明、小林哲夫、島田靖子、山崎和久、石原裕一、野口俊英、曾我賢彦、高柴正悟、小林輝一、岡晃、猪子英俊、吉江弘正：マイクロサテライトを用いた相関解析による歯周病感受性遺伝子同定 一第 19 染色体全長の解析一、第 6 回新潟ゲノム医学研究会、新潟、2006 年 6 月 3 日
- 46) 小林哲夫、伊藤聡、山本幸司、杉田典子、田井秀明、住田孝之、吉江弘正：関節リウマチおよび歯周炎における Fc 受容体および IL-1 遺伝子多型の解析、第 49 回秋季日本歯周病学会学術大会、大阪、2006 年 10 月 20-21 日、日本歯周病学会会誌第 48 巻秋季特別号、p123、2006.

研究発表

(出版物)

- 1) 小林哲夫、吉江弘正：第2章 第6節 遺伝が歯周病に関わる仕組みは何処までわかっているか。『歯周病と全身の健康を考える』（財団法人ライオン歯科衛生研究所 編）。p154-161、医歯薬出版、東京、2004年10月
- 2) 田井秀明、吉江弘正：歯周病におけるサイトカインの遺伝子多型。炎症と免疫 Vol.12, No.4, p71-82, 2004.
- 3) 吉江弘正：歯周炎のリスク診断、日本歯科医師会雑誌、第57巻第11号、p4-11、2005年2月
- 4) 小林哲夫、田井秀明：慢性・侵襲性歯周炎の候補遺伝子、the Quintessence、第24巻11号、p63-64、クインテッセンス出版、東京、2005年11月
- 5) Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC: 歯周炎における遺伝子多型の役割 The Role of Genetic Polymorphisms in Periodontitis. *Periodontology* 2000 (日本語翻訳版 2006) 歯周病における生体反応 上巻、p8-31、2006.
- 6) 小林哲夫、吉江弘正：歯周炎の遺伝子診断、the Quintessence、第26巻1号、p3-5、クインテッセンス出版、東京、2007年1月