

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 王 燕銘
学位 博士 (歯学)
学位記番号 新大院博 (歯) 第310号
学位授与の日付 平成26年3月24日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 FcγRIIB-nt645+25A/G gene polymorphism and periodontitis in Japanese women with preeclampsia
(妊娠高血圧腎症を有する日本女性におけるFcγRIIB-nt645+25A/G 遺伝子多型と歯周病)

論文審査委員 主査 教授 吉江 弘正
副査 教授 山崎 和久
副査 教授 織田 公光

博士論文の要旨

【研究の背景と目的】

FcγRIIB は免疫グロブリン IgG の Fc 部すなわち定常部に対する受容体のひとつであり、細胞内にユニークな免疫受容体チロシン抑制モチーフ (ITIM) を含み、白血球の活性化および抗体産生に対して、抑制性の調節機能を有する。我々は以前に FcγRIIB-nt645+25A/G 遺伝子多型と歯周炎罹患率および重症度、末梢血 B リンパ球上 FcγRIIB 発現量および歯周病原細菌に対する血清 IgG レベルが関連することを報告した。また以前の研究において、母体歯周炎は妊娠高血圧腎症のリスク増加に関連することが報告されている。したがって、FcγRIIB-nt645+25A/G 遺伝子多型は妊婦における歯周病原細菌に対する免疫応答に影響することにより妊娠高血圧腎症に関連する可能性があると考えた。日本人の妊婦において FcγRIIB-nt645+25A/G 遺伝子多型が妊娠高血圧腎症および/または歯周炎との関連性を有するか否かを解明するために、妊娠高血圧腎症を有する妊婦 (N=13) と有しない妊婦 (N=106) を対象としてケースコントロール研究を行った。

【材料と方法】

妊婦の歯周炎パラメータと歯肉縁下プラーク中の *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* および *Prevotella intermedia* の細菌データを分娩後 5 日以内に採取した。各女性の FcγRIIB-nt645+25A/G 遺伝型は末梢血から抽出したゲノム DNA より同定した。また各細菌に対する特異的血清 IgG レベルを測定した。

【結果】

本研究の結果として、FcγRIIB-nt645+25A/G 遺伝子多型と妊娠高血圧腎症との間に有意な関連性が見つかった (P=0.013)。FcγRIIB-nt645+25AA 遺伝型の頻度は非妊娠高血圧腎症群と比較し妊娠高血圧腎症群で高かった (P=0.007)。また、歯肉縁下プラーク中の *A. actinomycetemcomitans* の DNA レベルが妊娠高血圧腎症群で高いことが示された (P=0.017)。

【考察および結論】

結論として、本研究の対象者数は小さいものの、日本人女性において母体 FcγRIIB-nt645+25A/G 遺伝子多型および歯肉縁下プラーク中の *A. actinomycetemcomitans* の DNA レベルは、歯周感染の有無とは独立に、妊娠高血圧腎症と有意に関連していた。今後、より大きな母集団を対象に上記の関連性を確認すること、および、この関連性を生じた生物学的プロセスを解明する研究が必要である。

審査結果の要旨

歯周炎の罹患率と重症度について、従来、サイトカインおよびサイトカイン受容体、抗原や抗体に対する受容体などの様々な遺伝子多型との関連性が報告されてきた。FcγRIIBは免疫グロブリン IgG の Fc 部すなわち定常部に対する受容体のひとつであり、細胞内にユニークな免疫受容体チロシン抑制モチーフ (ITIM) を含み、白血球の活性化および抗体産生に対して、抑制性の調節機能を有する。FcγRIIB-nt645+25A/G 遺伝子多型と歯周炎罹患率および重症度、末梢血 B リンパ球上 FcγRIIB 発現量および歯周病原細菌に対する血清 IgG レベルは有意な関連性を示す。また母体歯周炎は妊娠高血圧腎症のリスク増加に関連することが報告されている。妊娠高血圧腎症は妊娠 20 週以後の妊婦に見られる高血圧に腎機能障害を伴う疾患であり、妊婦、胎児あるいは新生児の死亡をもたらす原因の一つである。王氏は、これらのことから発想して FcγRIIB-nt645+25A/G 遺伝子多型が、妊婦における歯周病原細菌に対する免疫応答に影響することにより妊娠高血圧腎症に関連する可能性があると考えた。そこで日本人の妊婦において FcγRIIB-nt645+25A/G 遺伝子多型が妊娠高血圧腎症および/または歯周炎との関連性を有するか否かを解明するために、妊娠高血圧腎症を有する妊婦と有しない妊婦を対象としてケースコントロール研究を行った。以上のことからして、本研究の目的は、極めて新規性が高く、独創性が多く認められる。

その結果、FcγRIIB-nt645+25A/G 遺伝子多型と妊娠高血圧腎症との間に有意な関連性が見つかった。FcγRIIB-nt645+25AA 遺伝子の頻度は非妊娠高血圧腎症群と比較し妊娠高血圧腎症群で高かった。また、歯肉縁下プラーク中の *A. actinomycetemcomitans* の DNA レベルが妊娠高血圧腎症群で高いことが示された。

これらの結果を導いた方法を見ると、妊娠高血圧腎症を有する妊婦 (N=13) と有しない妊婦 (N=106) を対象としてケースコントロール研究を行っている。妊婦の歯周炎パラメータと歯肉縁下プラーク中の *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* および *Prevotella intermedia* の細菌データを分娩後5日以内に採取した。各女性の FcγRIIB-nt645+25A/G 遺伝型は末梢血から抽出したゲノム DNA より同定した。また各細菌に対する特異的血清 IgG レベルを測定している。遺伝型同定にはダイレクトシーケンシングで配列を確認したコントロール DNA を毎回用いている点、また FcγRIIB-nt645+25A/G 遺伝子多型のほかに FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIA および FcγRIIB 遺伝子の合わせて6種の遺伝子多型と妊娠高血圧腎症の関連性をも調べており、細菌学的・血清学的解析も合わせて行っていることから、信頼性、確実性の点において、高く評価したい。

最終結論として、本研究の対象者数は小さいものの、日本人女性において母体 FcγRIIB-nt645+25A/G 遺伝子多型および歯肉縁下プラーク中の *A. actinomycetemcomitans* の DNA レベルは、歯周感染の有無とは独立に、妊娠高血圧腎症と有意に関連していたとして、明確な結論となっている。遺伝学的、臨床的、細菌学的および血清学的データから最終結論に至る課程は、高い妥当性があり課題は見当たらない。今後、より大きな母集団を対象に上記の関連性を確認すること、および、この関連性を生じた生物学的プロセスを解明する研究が必要であり、今後の研究成果に期待したい。

本研究より、日本人女性において母体 FcγRIIB-nt645+25A/G 遺伝子多型および歯肉縁下プラーク中の *A. actinomycetemcomitans* の DNA レベルは、歯周感染の有無とは独立に、妊娠高血圧腎症と有意に関連していた。本臨床研究デザインは、妥当性、正当性のある実験系であり、データ採取および解析方法の堅実性、結果から結論への展開の妥当性も認められた。これらの点において、きわめて新規性、話題性が高く、学位論文としての価値を十分に認めるものである。