

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 花井 悠貴
学位 博士 (歯学)
学位記番号 新大院博 (歯) 第322号
学位授与の日付 平成27年3月23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 Relationships between IL-6 gene polymorphism, low BMD and periodontitis in postmenopausal women
(IL-6 遺伝子多型が歯周炎と Low BMD に与える影響)

論文審査委員 主査 教授 吉江 弘正
副査 教授 宮崎 秀夫
副査 教授 葭原 明弘

博士論文の要旨

今回提出された博士論文の要旨については下記のとおりである。

【背景と目的】

IL-6 は骨の吸収と、炎症や歯槽骨の減少を伴った歯周炎の原因において、重要な役割を担っている。特に IL-6-174G/C 遺伝子多型と、-572G/C 遺伝子多型は、慢性歯周炎と深く関係しているという報告があるが、アジア人において、IL-6-174G/C 遺伝子多型のアレル頻度は低い。IL-6-572G/C 遺伝子多型において、C アレルは G アレルに比べ、血清中の IL-6 レベルが高いという報告がある。また、閉経後女性において、歯周炎の程度と躯幹の BMD レベルの間には、負の相関があるという事が報告されている。

そこで今回我々は、閉経後の日本人女性において、IL-6-572 遺伝子多型が骨密度と歯周炎の間にどのような関係があるかという事を調べる事とした。

【材料と方法】

新潟市横越地区に住む、ホルモン療法・ビスフォスフォネート系薬剤の使用・腎疾患・無歯顎を除いた上で同意のとれた閉経後女性 300 人を対象とし、遺伝型の判定は、制限酵素切断断片長多型 (PCR-RFLP) 法を用いて決定した。BMD の測定は、二重エックス線吸収法を用い、健康な 30 代の BMD 値の 80 パーセント以上を健康群とし、80 パーセント未満を、low BMD 群とした。歯周炎の指標 (PPD, CAL, BOP) は近心と頰側中央の二点法にて計測し、比較・検討した。

【結果】

IL-6-572 GG 遺伝型に比し CC において、血清中のオステオカルシン量が有意に高い結果となった。その他の指標 (全身パラメーター、血液検査) においては、各遺伝型間に有意差はみられなかった。CC, CG, GG 間比較において、歯周炎に対する直接的な影響は見られなかった。次に、C アレルの保有群 (CC + CG) と非保有群 (GG) を比較すると、low BMD 群において、C アレル保有群は有意に PPD \leq 4mm の部位の割合が大きかった。最後に、年齢・遺伝型・血清中のアルブミン量で調節後、多重回帰分析を行うと、low BMD と歯周炎の間に有意差が見られた。

【結論】

以上の結果をまとめると、IL-6-572G/C 遺伝子多型は、歯周炎や BMD に対し独立した因子として影響を与える事は無かった。しかし、それぞれの疾患間に影響を与えている可能性もあり、更なる機能的な研究が必要と考えられる。

審査結果の要旨

歯周炎における炎症や歯槽骨の減少には、IL-6 が深く関与しており、過去約 20 年にわたり多くの研究が精力的に行われてきた。特に IL-6-174G/C 遺伝子多型と、-572G/C 遺伝子多型は、慢性歯周炎と深く関係しているという報告がある一方、アジア人では IL-6-174G/C 遺伝子多型のアレル頻度は低いとの論文もある。遺伝子多型の臨床研究においては、民族差が大きく影響しており、グローバルにみて、日本人では比較的単一性があり、多型研究モデルとしても、適切である。遺伝子多型と機能に関しては、IL-6 -572G/C 遺伝子多型は、C アレルは G アレルに比べ、血清中の IL-6 レベルが高いという報告がある。歯周炎の特徴である歯槽骨吸収において、閉経後女性に限定した場合、歯周炎の程度と躯幹の BMD レベルの間には、負の相関があるという事が報告されている。このような現状の中で、閉経後の日本人女性に特定して、IL-6-572 遺伝子多型が骨密度と歯周炎の間にどのような関係があるかという事を調べる本研究の目的は、極めて新規性が高く、かつ独創的であると思われる。

本研究では、閉経後女性 300 人を対象とし、IL-6 -572G/C 遺伝子多型は制限酵素切断断片長多型 (PCR-RFLP) 法で解析した。その結果、IL-6-572 GG 遺伝型に比し CC において、血清中のオステオカルシン量が有意に高い結果となった。このことは、数編の高齢者を対象とした論文と一致した所見であり、日本人女性においても同様な所見となったことは、学理的にみて妥当性がある。次に歯周炎との関連であるが、C アレルの保有群と非保有群を比較すると、low BMD 群において、C アレル保有群は有意に PPD \leq 4mm の部位の割合が大きかった。換言すれば、骨減少症・骨粗鬆症を有する CC タイプの女性は、歯周炎になりやすいとのことであり、この所見は極めて新規性が高く、評価に値する。最後に、年齢・遺伝型・血清中のアルブミン量で調節後、多重回帰分析を行うと、low BMD と歯周炎の間に有意差が見られたが、IL-6 -572G/C 遺伝子多型は要因ではあるが、単独では有意レベルに至らなかった。low BMD と歯周炎の関連があるとの報告は多く、妥当な所見であり、本研究系の確実性を示している。他方、IL-6 -572G/C 遺伝子多型単独では有意レベルに至らなかった。ヨーロッパにおいて、IL-6 -572G アレルと歯周炎の間に関係があるという報告が 10 編、報告されている。C アレル保有者において、IL-6 レベルが高いという報告も近年発表されている。歯周炎の有病率や、歯周病の評価に対し、IL-6 -572 遺伝子多型が独立して影響をあたえるのには、強くないのかもしれない。白人において、CC 型の女性は非常に少ないが、本研究では 52% であり、アジア人では、CC 型の女性は白人に比べ多くみられる。

以上の結果を導いた実験プロトコルをみると、新潟市横越地区に住む、ホルモン療法・ビスフォスフォネート系薬剤の使用・腎疾患・無歯顎を除いた上で同意のとれた閉経後女性 300 人を対象とし、遺伝型の判定は、制限酵素切断断片長多型 (PCR-RFLP) 法を用いて決定した。BMD の測定は、二重エックス線吸収法を用い、健康な 30 代の BMD 値の 80 パーセント以上を健康群とし、80 パーセント未満を、low BMD 群とした。歯周炎の指標 (PPD, CAL, BOP) は近心と頬側中央の二点法にて計測し、比較・検討した。閉経後女性 300 人は、パワー解析で示された適切な例数であり、PCR-RFLP 法、二重エックス線吸収法、および歯周炎の臨床指標は、汎用的、標準的、正統的な方法であり、他の論文比較において、有用性のある項目であり、高く評価したい。

最終結論として、IL-6-572G/C 遺伝子多型は、歯周炎や BMD に対し独立した因子として影響を与える事は無かったとの、明確な結論となっている。今後の研究の方向性として、それぞれの疾患間に影響を与えている可能性と機能的な研究の必要性を強調しており、重要な点である。

本研究は、目的の明確性、臨床研究デザインの妥当性、正当性があり、測定方法の堅実性、結果からの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、極めて新規性、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。