

解禁日時:平成 29 年 7 月 6 日(木)午後 6 時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 29 年 7 月 3 日
国立大学法人 東京医科歯科大学

「侵襲性歯周炎患者における「NOD2」遺伝子変異の同定」 - 侵襲性歯周炎の病因・病態解明への可能性 -

【ポイント】

- 劇症型の歯周病である侵襲性歯周炎は遺伝子疾患と考えられておりますが、その原因遺伝子は未だ同定されておりました。
- 日本人の侵襲性歯周炎のエクソームシーケンシングにより、NOD2 遺伝子の変異を同定しました。
- NOD2 遺伝子は細胞質受容体で自然免疫システムに重要な遺伝子として知られています。
- 本研究により、侵襲性歯周炎の病因・病態の解明につながることを期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 歯周病学分野（和泉雄一教授、須藤毅顕大学院生）と疾患多様性遺伝学分野（田中敏博教授）らの研究グループは、劇症型の歯周病である侵襲性歯周炎の網羅的なゲノム解析を行い、自然免疫において重要な細胞質受容体である NOD2 の遺伝子変異を同定しました。これにより侵襲性歯周炎の遺伝子診断や、生活習慣病にも定義されている歯周病のより深い病態解明が期待されます。本研究成果は、国際科学誌 *Journal of Dental Research* に、2017 年 7 月 6 日 10 時（英国時間）にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

歯周病は生活習慣病の 1 つで、慢性の細菌感染による過剰な免疫反応によって起こる炎症性疾患です。炎症反応が歯槽骨の破壊を引き起こし、歯牙の動揺さらには喪失につながります。侵襲性歯周炎は劇症型の歯周病であり、糖尿病等の全身性疾患の既往がなく早期に発症し、生活の質（quality of life, QOL）を著しく損なう疾患です。家系内での発症があるという特徴から遺伝要因の関与が示唆されており、これまで候補遺伝子アプローチによる遺伝学的研究が行われてきましたが、原因遺伝子の同定には至っていませんでした。

【研究成果の概要】

研究グループは侵襲性歯周炎罹患者 99 人をリクルートしました。そこから侵襲性歯周炎罹患者を複数含む 2 家系(罹患者 5 名、非罹患者 1 名)のエクソーム解析を行いました。絞られた候補遺伝子に対し、サンガー法により変異の確認をしたところ、2 家系の罹患者全員に NOD2 遺伝子のミスセンス変異が同定されました。さらに残りの 94 人における NOD2 領域の変異の有無を検討するためにターゲットリシーケンス解析を行ったところ、あらたな変異が 3 箇所(全体で 5 箇所)同定されました(図 1)。

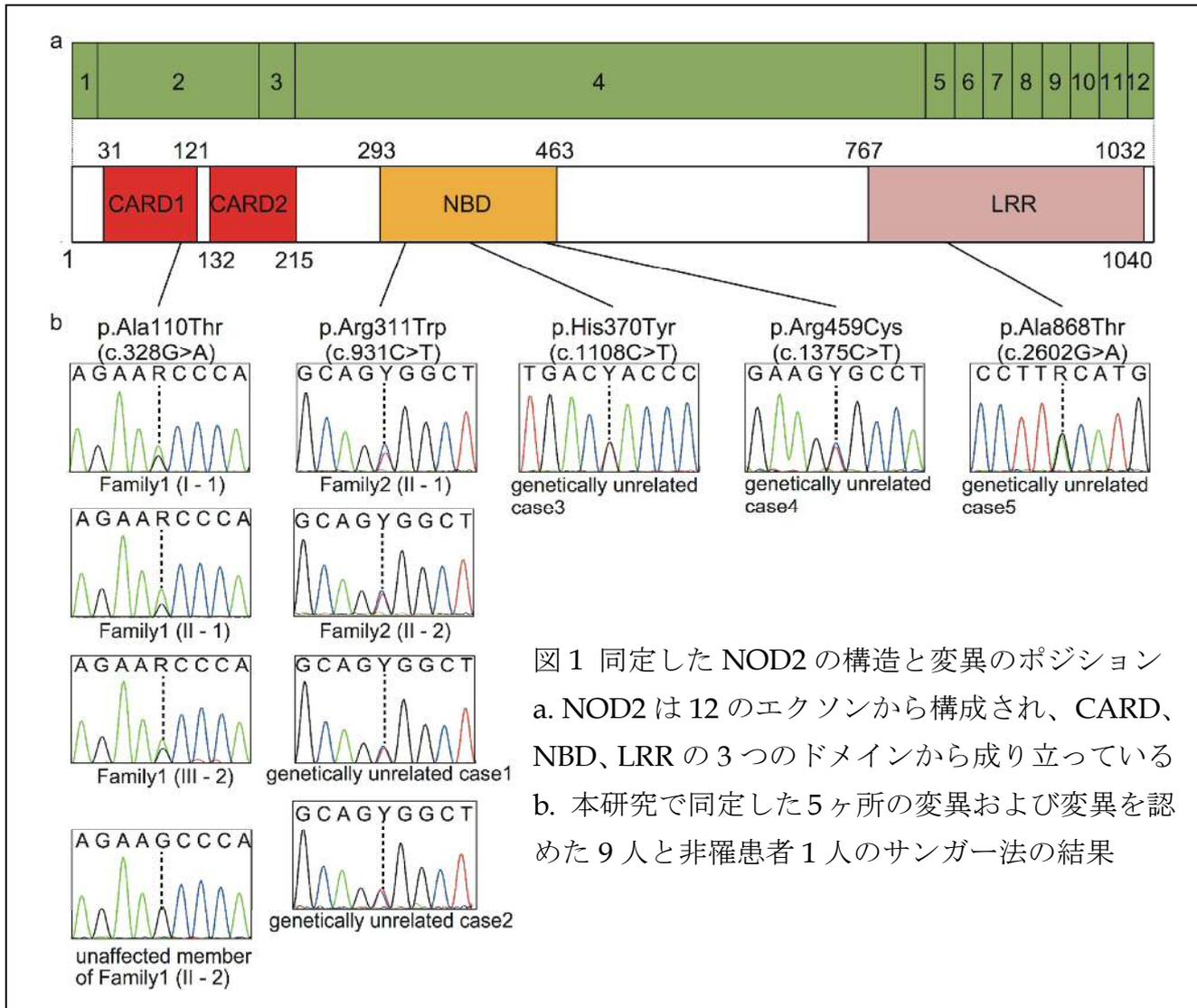


図 1 同定した NOD2 の構造と変異のポジション
a. NOD2 は 12 のエクソンから構成され、CARD、NBD、LRR の 3 つのドメインから成り立っている
b. 本研究で同定した 5 ヶ所の変異および変異を認めた 9 人と非罹患者 1 人のサンガー法の結果

【研究成果の意義】

本研究結果により、侵襲性歯周炎の遺伝的背景の一端が特定されました。NOD2 は自然免疫に重要な細胞質内受容体で、グラム陰性菌の構成要素である MDP (Muramyl dipeptide) を認識して炎症シグナルを惹起することが知られております。またクローン病などの炎症性腸疾患の原因遺伝子として報告されており、細菌感染症全般の原因解明にもつながるものと考えられます。また今後 NOD2 変異が侵襲性歯周炎の病態に与える影響をさらに明らかにしていくことで、新規治療法や診断法の開発につながることを期待されます。

【用語の説明】

エクソーム解析

ゲノムの中で RNA に転写されるエクソン領域のみを対象として塩基配列を決定し、解析する手法。すべての遺伝子のエクソン領域をあわせても全ゲノムの約 1~1.5%を占めるのみである一方、非エクソン領域よりも機能的に重要であり、全ゲノム解析と比較して効率的な疾患ゲノム解析が可能である。遺伝性疾患の原因となる変異はエクソン領域に多くみられる。

サンガー法(ダイデオキシ法)

塩基配列決定法の一つ。原理は1977年に開発されたが、現在でも塩基配列の決定・検証に用いられている非常に信頼性の高い手法。本法の開発は他の塩基配列決定法であるマクサムギルバート法とともに、1980年ノーベル化学賞の受賞理由となっている。

【論文情報】

掲載誌: 国際科学誌 *Journal of Dental Research Online*

論文タイトル: Association of *NOD2* mutations with aggressive periodontitis

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

歯周病学分野 和泉 雄一(イズミ ユウイチ)、須藤 毅顕(スドウ タケアキ)

TEL:03-5803-5488 FAX:03-5803-0196

E-mail:y-izumi.peri@tmd.ac.jp, t-sudo.peri@tmd.ac.jp

疾患多様性遺伝学分野 田中 敏博(タナカ トシヒロ)

TEL:03-5803-4660 FAX:03-5803-0394

E-mail:ttana.brc@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp