

すぐれた論文

若年層で発症する侵襲性歯周炎の原因遺伝子を世界ではじめて明らかに

水野 智仁 大学院医系科学研究科 歯学分野
歯周病態学 教授

岡田 賢 大学院医系科学研究科 医学分野
小児科学 教授

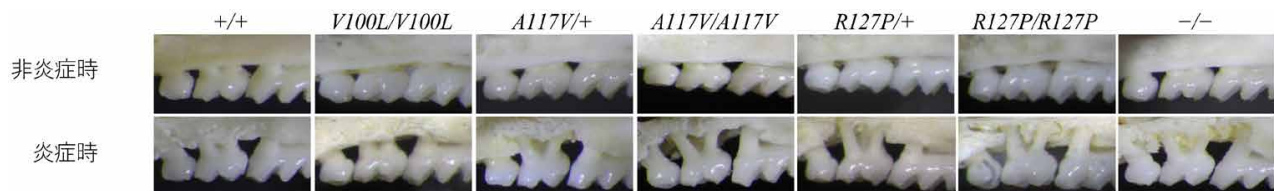
吉本 哲也 大学院医系科学研究科 歯学分野
口腔先端治療開発学 助教



侵襲性歯周炎は10代あるいは20代で発症し、急速かつ重度な歯周組織破壊をおこす疾患です。同一家系内に複数の患者が存在する例もあることから、発症には遺伝的な要素が関与していると考えられています。しかし、本疾患の原因遺伝子は特定されておらず、病態の解明も十分に進んでいませんでした。

広島大学病院歯周診療科に通院する侵襲性歯周炎患者の中に、常染色体顕性遺伝の形式で、複数の発症者を含む大家系が存在したので、この患者DNAを用いて全エクソームシーケンスを行った結果、*MMD2*を侵襲性歯周炎の原因遺伝子として同定することに成功しました。さらに、別の家系においても*MMD2*の異なる部位に変異が存在することを確認しました。*MMD2*は好中球に強く発現しており、これらの患者の好中球は健常者の好中球と比較して、細菌に対する遊走能力が低下していることが判明し、プロテオミクス解析によって、患者と健常者の好中球では発現しているタンパク質に違いがあることも確認されました。*MMD2*が侵襲性歯周炎の原因遺伝子であることを証明するために、患者由来の変異を導入したノックインマウスを作製し、歯周炎を誘発したところ、通常のマウスに比べて著しく重度の骨破壊が認められました(図)。ノックインマウスの歯周組織を観察すると、好中球の集積が乏しく、細菌の存在が多数確認されました。歯周病は細菌感染によって引き起こされる感染症であることから、細菌に対する防御の要である好中球の機能異常が、本疾患の病態に深く関与していることが示唆されました。

本研究を契機として原因の究明が進めば、将来的には遺伝学的検査に基づく発症リスクの評価が可能となり、それに基づいた予知医療・予防医療の実現へと繋がることが期待できます。



上段は非炎症時のマウスの歯とその周りの骨の写真です。下段は歯周炎を起こした時の写真です。+/+、V100L/V100L（健常者にみられる*MMD2*の変異を持つマウス）に比べてA117V/+（本研究で同定した*MMD2*変異を持つマウス）、A117V/A117V、R127P/+（本研究で同定した別の*MMD2*変異を持つマウス）、R127P/R127P、-/-（ノックアウトマウス）は重度の骨吸収を示します。

[論文情報]

雑誌名：Journal of Experimental Medicine

論文タイトル：Monoallelic mutations in *MMD2* cause autosomal dominant aggressive periodontitis

著者名：岩田倫幸、溝口洋子、吉本哲也、津村弥来、佐倉文祥、Jeferry R Johnson、松田真司、應原一久、長谷由紀子、浅野孝基、大西秀典、加藤善一郎、三原圭一朗、金兼弘和、上田智也、佐々木慎也、谷口友梨、二宮由梨香、大野芳典、竹立恭子、外丸祐介、佐久間哲史、山本卓、松田由喜子、久米広大、讚井彰一、西村英紀、加治屋幹人、植木靖好、栗原英見、森野豊之、岡田賢*、川上秀史*、水野智仁*（*責任著者）

DOI番号：10.1084/jem.2020147