



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	う蝕リスクの遺伝子変異
Author(s)	松田, 康裕
Citation	北海道歯学雑誌, 36(1), 21-23
Issue Date	2015-09
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/60312
Type	journal article
File Information	36-01_04_matsuda.pdf



最新の歯学

う蝕リスクの遺伝子変異

Genetic variation of dental caries risk

北海道医療大学歯学部 口腔機能修復・再建学系 う蝕制御治療学分野

松田 康裕

口蓋裂などの先天的形態異常については、疾患に関連・関与する遺伝子群の研究がかなり以前から行われてきていた。しかし、う蝕や歯周病のように環境因子が大きく影響する疾患については、遺伝の関与を疑う論及はあったものの、推定の域に止まっていた。それが、2007年のHapMapプロジェクトなどの大規模プロジェクトの成果により、ヒトゲノムの多様性が明らかとなったことで、歯科の領域においても、う蝕や歯周病などの一般的な口腔疾患における遺伝子多型の解析がすすみ、それぞれの易罹患性遺伝子の存在が解明されつつあるのが現状である。今回は、う蝕に関連した遺伝子多型について具体的な最近の研究報告と歯科との関係の深い医薬品で、その使用量（必要量）と遺伝子多型との関連が報告されているものについて紹介する。

1. 歯質に関する遺伝子多型

Matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) はコラーゲンを分解する酵素で、歯の象牙質に存在し、象牙質の劣化にも関与していると考えられている。このMMP-13に存在するSNPのrs2252070^{注1}がう蝕罹患率が低いグループで有意であることが症例対照研究で報告されている¹⁾。歯の発生に関与している遺伝子の遺伝子多型とう蝕との関連も報告されていて、Amelogenin遺伝子 (AMELX) のrs4694075, またAmeloblastin遺伝子 (AMBN) のrs694075がう蝕経験者に高頻度に認められている²⁾。Shimizuらはさらに、この遺伝子多型ほかにTUFT1遺伝子のrs2337360, ENAM遺伝子のrs1260848, TFIP11遺伝子のrs134136がin vitro研究 (pHサイクル負荷) で歯質の硬さの変化にも相関していることを報告している。Shimizuらの報告は、う蝕発生に関与する遺伝子多型と歯質の個体差との直接の関連性を示唆するもので、将来、こうした実証研究が他の遺伝子多型研究でも必要になるだろう。

2. 味覚に関する遺伝子多型

う蝕に関連した他の遺伝子多型についても様々な報告がある。味覚関連遺伝子の症例対照研究により、苦み味覚遺伝子多型 (TAS1R3) とスクロースの味覚感度との関連性が指摘され^{3, 4)}、さらに甘み味覚遺伝子多型 (TAS1R2) とグルコーストランスファー遺伝子 (GLUT2) の遺伝子

多型がう蝕リスクと関連することが報告されている⁵⁾。また、苦み味覚遺伝子多型 (TAS1R3) がう蝕の抑制と、さらに甘み味覚遺伝子多型 (TAS1R2) が子供の成長期のう蝕リスクと関連していることも報告されている⁶⁾。これまで疫学的にう蝕と甘味料摂取との関連性が推測されてきたが、これらの報告は、甘味遺伝子の多型がその遺伝子発現や機能と関連し、さらにう蝕のリスクとの関連性につながることを示唆している。

3. 免疫に関する遺伝子

免疫と関連した遺伝子では、HLAと呼ばれるヒト白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen) の遺伝子多型とう蝕リスクとの関連が報告されている。HLAは主にHLA-A, B, DR, DQ, DPの遺伝子群があり、HLA-Bだけでも1000種類の異なる遺伝子多型が存在する。しかしながら、異なる遺伝子多型であっても抗原提示タンパクとしての機能に差異は認められないため、HLAのバリエーションは個体差の遺伝的マーカーとしても用いられることが多い。そのためHLAの遺伝子多型をマーカーとした症例対照研究が行われていて、HLA-DRB1*04の多型を持つ子供は、それ以外の子供と比較して10倍う蝕になりやすいこと⁷⁾、Beta-Defensin1のG-20A遺伝子多型は5倍DMFTが増加することなど⁸⁾が報告されている。ほかにも症例対照研究を用いた研究で、B-cell lymphoma 6 corepressor (BCOR) が小窩裂溝う蝕に、またB-cell lymphoma 6 corepressor like 1 (BCORL1) が平滑面う蝕と相関が認められるとした、う蝕の部位によって異なる遺伝子多型が関連しているという報告も認められる⁹⁾。一方で、HLAの遺伝子多型とう蝕に関連した細菌との関連についても研究がなされており、HLA-DRB1*03やHLA-DRB1*04をもつアフリカアメリカ人はStreptococcus mutansが多いこと、またTNFαはStreptococcus mutansとの相関は認められないものの、TNFα103遺伝子多型ではLactobacillus acidophilusが少なく、TNFα17の保持者はLactobacillus acidophilusが多いことが報告されている¹⁰⁾。

4. 唾液に関する遺伝子

う蝕は口腔感染症の一つであり、感染源である細菌との

関連性も重要な因子である。Zakharyらは唾液中のタンパク質で、ペリクルの作製に関与している酸性プロリンリッチプロリンリッチタンパク (PRP) について、PRP遺伝子であるPRHIのDb対立遺伝子を持つ白人がアフリカ系アメリカ人より14%と少なく¹¹⁾、Db対立遺伝子を持たない白人のう蝕罹患が多いことを報告している。この中で、白人がアフリカ系アメリカ人より多くのS.ミュータント・コロニーを作るため、Db対立遺伝子とミュータンスとの関連性が示唆されている¹⁰⁾。また、免疫に関連しているHLAのいくつかの種類がう蝕と関連しているS. mutans抗原に対する反応性や、特異的なイムノグロブリンA活動性が低下しう蝕の潜在的なリスクが高まることも報告されている¹²⁾。最近、Fineらはラクトフェリンの抗菌作用領域の29番目の場所にあるSNPの(AAA)と(AGA)とがDNAの配列違いだけでなく、アミノ酸配列も異なり、リジンとアルギニンとのことなるコードを持っていること、そしてリジンの多型の方が細菌の増殖を抑制すること報告している¹³⁾。

唾液には口腔内のpHを安定させる緩衝作用が有り、その役割の一つを担っている酵素が唾液中の炭酸脱水素酵素6である。炭酸脱水素酵素6 (CA6) の遺伝子多型であるrs2274327がTTの組み合わせのタイプの方がそうでは無い組み合わせと比較して唾液中の炭酸脱水素酵素6の濃度が有

意に低く、う蝕リスクが高いことが報告されている。^{3, 5)} このように、遺伝子のSNPsが単なるマーカーではなく、実際のタンパク質の機能とも関連しているとの報告も増えつつある。

これらのう蝕と関連した遺伝子多型に関連した遺伝子多型とう蝕との関係を図1に示す。

5. ワーファリンの遺伝子多型

遺伝子多型と医薬品との関連性も重要な項目であり、薬理薬理学 (PGx) では、すでに特定のSNPsと薬剤の有効性、または副作用との関連について、様々な研究がされており、中にはすでに添付文書に投薬前の遺伝子検査の推奨が記載されている医薬品も出て来ている。これについては、前回の報告を参照して欲しい。

抜歯や歯周外科処置そしてインプラントなど観血的処置を行うことが多い歯科において、術後の止血と関連するワルファリン服用の有無は、処置前に確認しておかなければならない注意事項の一つである。ワルファリンはビタミンKエポキシド還元酵素 (VKORC1) の遺伝子はプロタイプのH1とH2を有する患者では治療に必要なワルファリンの投与量は少なく¹⁰⁾、タイプH7, H8, H9を有する患者では多くなる傾向にあると言われている。一方、CYP2C9の変異型を有する患者ではワルファリンの代謝能が低いために

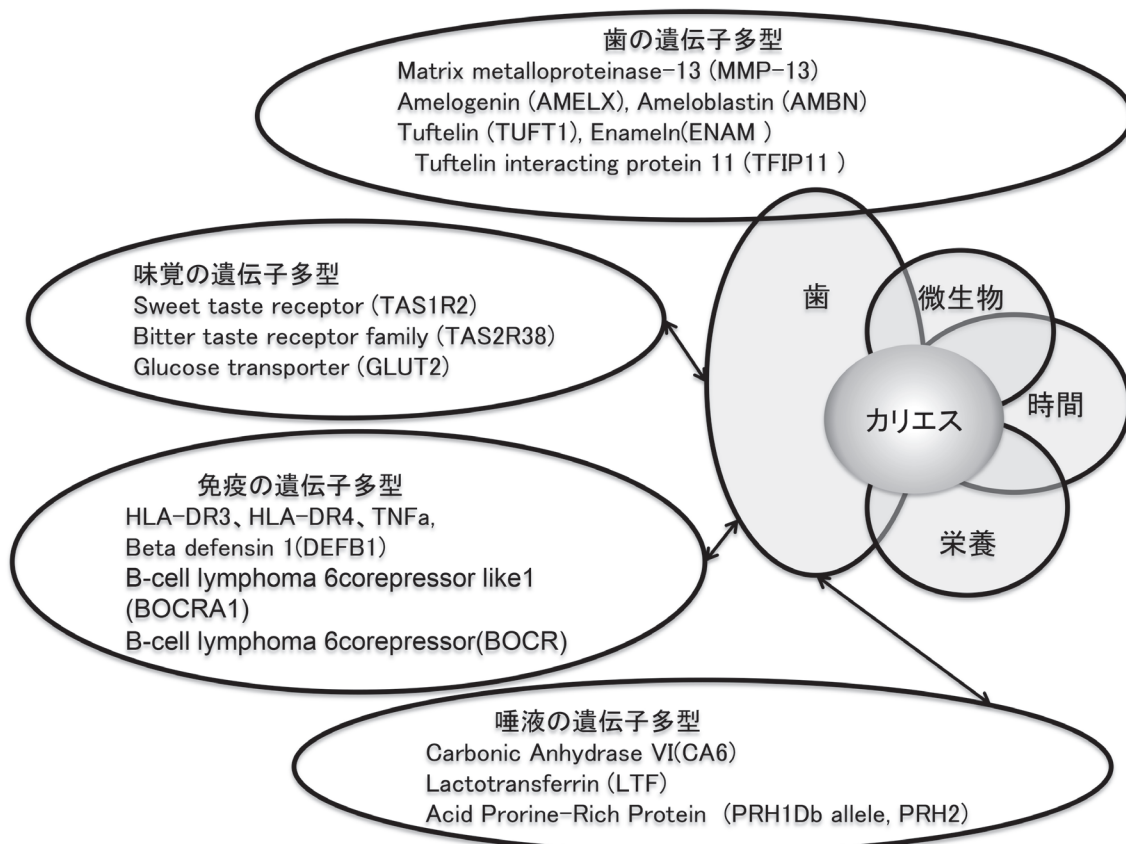


図1 Newbrunの輪におけるう蝕と関連した遺伝子群

治療に必要なワルファリンの投与量は少なくすむが、副作用としての出血のリスクも高いのに対し、野生型を有する患者ではワルファリンの投与量は多くなる傾向にあると言われている⁸⁾。したがって至適濃度にコントロールするためには術前の遺伝子検査が推奨され、添付文書にその内容が記載されている。

単一遺伝子病と異なり、う蝕のように、その発症には、遺伝的要因に加えて、環境因子が大きく影響する多因子疾患は、遺伝子多型を指標とした疫学的研究のあと、対象となる遺伝子多型の関与を、何らかの形でin vitroにおいて検証し、その機序を解明・確認してゆく作業が残されている。そのためには口腔内環境を再現できるシミュレーション装置の応用も必要であろう。今後は、う蝕との関連性が予想される遺伝子の機能とその遺伝子多型との関連についての研究に加えて、遺伝子多型→タンパク質の機能→疾患への関与の解明へと、さらに研究が進展し、その研究結果がう蝕予防・治療などに利用期待されることを期待したい。

注1) 塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism) のデータベース (dbSNP) に登録されているSNPはNational Center for Biotechnology Information (NCBI) に構築されており、rsからはじまるID番号が付与されている。

参 考 文 献

- 1) Tannure, P. N., Kuchler, E. C., Falagan-Lotsch, P., Amorim, L. M., Raggio Luiz, R., Costa, M. C., Vieira, A. R. and Granjeiro, J. M., MMP13 polymorphism decreases risk for dental caries. *Caries Res* 46 : 401-407, 2012.
- 2) Shimizu, T., Ho, B., Deeley, K., Briseno-Ruiz, J., Faraco, I. M., Jr., Schupack, B. I., Brancher, J. A., Pecharki, G. D., Kuchler, E. C., Tannure, P. N., Lips, A., Vieira, T. C., Patir, A., Yildirim, M., Poletta, F. A., Mereb, J. C., Resick, J. M., Brandon, C. A., Orioli, I. M., Castilla, E. E., Marazita, M. L., Seymen, F., Costa, M. C., Granjeiro, J. M., Trevilatto, P. C. and Vieira, A. R., Enamel formation genes influence enamel microhardness before and after cariogenic challenge. *PLoS One* 7 : e45022, 2012.
- 3) Aidar, M., Marques, R., Valjakka, J., Mononen, N., Lehtimäki, T., Parkkila, S., de Souza, A. P. and Line, S. R., Effect of genetic polymorphisms in CA6 gene on the expression and catalytic activity of human salivary carbonic anhydrase VI. *Caries Res* 47(5): 414-420, 2013.
- 4) Pidamale, R., Sowmya, B., Thomas, A. and Jose, T., Genetic sensitivity to bitter taste of 6-n Propylthiouracil : A useful diagnostic aid to detect early childhood caries in pre-school children. *Indian J Hum Genet* 18(1) : 101-105, 2012.
- 5) Peres, R. C., Camargo, G., Mofatto, L. S., Cortellazzi, K. L., Santos, M. C., Nobre-dos-Santos, M., Bergamaschi, C. C. and Line, S. R., Association of polymorphisms in the carbonic anhydrase 6 gene with salivary buffer capacity, dental plaque pH, and caries index in children aged 7-9 years. *Pharmacogenomics J* 10(2) : 114-119, 2010.
- 6) Wendell, S., Wang, X., Brown, M., Cooper, M. E., DeSensi, R. S., Weyant, R. J., Crout, R., McNeil, D. W. and Marazita, M. L., Taste genes associated with dental caries. *J Dent Res* 89(11) : 1198-1202, 2010.
- 7) Bagherian, A., Nematollahi, H., Afshari, J. T. and Moheghi, N., Comparison of allele frequency for HLA-DR and HLA-DQ between patients with ECC and caries-free children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 26 : 18-21, 2008.
- 8) Ozturk, A., Famili, P. and Vieira, A. R., The antimicrobial peptide DEFB1 is associated with caries. *J Dent Res* 89(6) : 631-636, 2010.
- 9) Zeng, Z., Shaffer, J. R., Wang, X., Feingold, E., Weeks, D. E., Lee, M., Cuenco, K. T., Wendell, S. K., Weyant, R. J., Crout, R., McNeil, D. W. and Marazita, M. L., Genome-wide association studies of pit-and-fissure and smooth-surface caries in permanent dentition. *J Dent Res* 92(5) : 432-437, 2013.
- 10) Acton, R. T., Dasanayake, A. P., Harrison, R. A., Li, Y., Roseman, J. M., Go, R. C., Wiener, H. and Caufield, P. W., Associations of MHC genes with levels of caries-inducing organisms and caries severity in African-American women. *Hum Immunol* 60(10) : 984-989, 1999.
- 11) Zakhary, G. M., Clark, R. M., Bidichandani, S. I., Owen, W. L., Slayton, R. L. and Levine, M., Acidic proline-rich protein Db and caries in young children. *J Dent Res* 86(12) : 1176-1180, 2007.
- 12) McCarlie, V. W., Hartsfield, J. K., Jr., Blum, J. S., Gonzalez-Cabezas, C., Chin, J. R., Eckert, G. J., Morford, L. A., Pescovitz, M. D., Rodriguez, H., Fontana, M. and Gregory, R. L., Total IgA and IgA reactivity to antigen I/II epitopes in HLA-DRB1*04 positive subjects. *Open J Immunol* 3(3) : 82-92, 2013.
- 13) Fine, D. H., Lactoferrin : A Roadmap to the Borderland between Caries and Periodontal Disease. *J Dent Res* 94(6) : 768-776, 2015.