

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293424

研究課題名(和文) バイオインフォマテック解析を用いた歯周疾患新規バイオマーカーの検索

研究課題名(英文) Finding new biomarker in periodontitis using bioinformatics

研究代表者

和泉 雄一 (Izumi, Yuichi)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：60159803

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：侵襲性歯周炎は、若くして発症し急速な骨破壊をきたす特殊な歯周炎であるが、その原因因子の特定には至っていない。この侵襲性歯周炎とは、全身的には健康であるが、急速な歯周組織破壊、家族内集積を特徴としており、発症には遺伝的な要因が関与していると考えられている。そこで、我々は侵襲性歯周炎を発症している2家系においてエクソームシーケンスという網羅的な遺伝子解析手法を用いて遺伝子解析を行った。その結果、2家系において特徴的な遺伝子の変異が発見された。その遺伝子の役割を解明することにより、侵襲性歯周炎の早期発見、新たな治療方法の開発に寄与できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Aggressive periodontitis(AgP) is a particularly severe type of periodontitis and diagnosed by three characteristics: rapid bone destruction, possible familial aggregation, and absence of other systemic disorders in the patient. Exome sequencing is increasingly utilized as tools in genetic research and has a potential to determine the genetic cause for both single gene and complex disorders. Of 119 patients who diagnosed as AgP, we found 3-generation consanguineous pedigree in which three of them are affected with AgP. We further performed whole-exome sequencing in those three AgP patients and one control. (Two of them are already sequenced. Left of two will be sequenced near future.) After getting sequencing data, we plan to analyze them by using a bioinformatics pipeline. 48889 and 45564 variants are found respectively, in two patients.

研究分野：歯周病学

キーワード：エクソームシーケンス 侵襲性歯周炎

## 1. 研究開始当初の背景

侵襲性歯周炎は急速な歯槽骨の破壊をきたす家族集積性を特徴とする特殊な重度歯周炎であるが、これまでのゲノム解析研究では原因遺伝子の同定に至っていない。

## 2. 研究の目的

侵襲性歯周炎における原因遺伝子を同定することにより、その疾患リスクを評価できるようにし、新たな治療方法の確立を目指す。

## 3. 研究の方法

東京医科歯科大学歯学部附属病院の歯周病外来を通じて収集された侵襲性歯周炎2家系を対象とし、侵襲性歯周炎罹患者5名および非罹患者1名について、末梢血より抽出したゲノムDNAを用いてIon Protonによる全エクソーム解析を行った。得られた遺伝子変異に対して、下記のfilteringを実施した。(1)低depth変異の除去、(2) Insertion/deletionの除去、(3)罹患者に共通した変異以外の除去、(4)同義置換の除去、(5)公共データベース(Human Genetic Variation Browser、1000-genome database、NHLBI Exome Sequence Project)に登録され頻度1%以上のコモンバリエーションの除去。絞り込まれた変異の確認をサンガーシーケンス法にて行った。

## 4. 研究成果

エクソームシーケンスにより、約50,000個の遺伝子変異を各サンプルにおいて同定し、filteringを通じて家系毎にそれぞれ41変異、379変異に絞り込んだ。2家系に共通して変異を認める変異候補遺伝子が存在しており、これらの変異はサンガーシーケンスにおいて確認された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6件)

1. Salivary pathogen and serum antibody to assess the progression of chronic periodontitis: a 24-month prospective multicenter cohort study T. Morozumi, T. Nakagawa, Y. Nomura, T. Sugaya, M. Kawanami, F. Suzuki, K. Takahashi, Y. Abe, S. Sato, A. Makino-Oi, A. Saito, S. Takano, M. Minabe, Y. Nakayama, Y. Ogata, H. Kobayashi, Y. Izumi, N. Sugano, K. Ito, S. Sekino, Y. Numabe, C. Fukaya, N. Yoshinari, M. Fukuda, T. Noguchi, T. Kono, M. Umeda, O. Fujise, F. Nishimura, A. Yoshimura, Y. Hara, T. Nakamura, K. Noguchi, E. Kakuta, N. Hanada, S. Takashiba and H. Yoshie J Periodontal Res. 2016 Jan 20. doi: 10.1111/jre.12353. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26791469. 査読あり

2. A genome-wide association study of periodontitis in a Japanese population. Shimizu S, Momozawa Y, Takahashi A, Nagasawa T, Ashikawa K, Terada Y, Izumi Y, Kobayashi H, Tsuji M, Kubo M, Furuichi Y. J Dent Res. 2015 Apr;94(4):555-61. doi:10.1177/0022034515570315. 査読あり

3. Endo A, Watanabe T, Ogata N, Nozawa T, Aikawa C, Arakawa S, Maruyama F, Izumi Y, Nakagawa I: Comparative genome analysis and identification of competitive and cooperative interactions in a polymicrobial disease. ISME J. 2015.03; 9 (3): 629-642. 査読あり

4. Tooi M, Komaki M, Morioka C, Honda I, Iwasaki K, Yokoyama N, Ayame H, Izumi Y, Morita I: Placenta Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes Confer Plasticity on Fibroblasts. J. Cell. Biochem. 2015.12; e-pub. 査読あり

5. Ogita M, Tsuchida S, Aoki A, Satoh M, Kado S, Sawabe M, Nanbara H, Kobayashi H, Takeuchi Y, Mizutani K, Sasaki Y, Nomura F, Izumi Y: Increased cell proliferation and differential protein expression induced by low-level Er:YAG laser irradiation in human gingival fibroblasts: proteomic analysis. Lasers in Medical Science. 2015.09; 30 (7): 1855-1866.査読あり

6. Maruyama N, Maruyama F, Takeuchi Y, Aikawa C, Izumi Y, Nakagawa I: Intraindividual variation in core microbiota in peri-implantitis and periodontitis. Scientific reports. 2014.10; 4 6602.査読あり

〔学会発表〕(計 3件)

1. Sudo T, Okada Y, Kobayashi H, Gokyu M, Izumi Y, Tanaka T. Whole-exome sequencing reveals a novel gene as a cause of aggressive periodontitis in Japanese families. 第 13 回国際人類遺伝学会 ICHG2016 2016.04.04 京都

2. 須藤毅顕, 岡田随象, 小林宏明, 御給美沙, 田中敏博, 和泉雄一. 大規模並列シーケンサーを用いた侵襲性歯周炎のゲノム解析. 第 143 回日本歯科保存学会 2015.11.13 東京

3. 須藤毅顕, 岡田随象, 小林宏明, 御給美沙, 和泉雄一, 田中敏博. 侵襲性歯周炎の全エクソーム解析による候補遺伝子の同定. 第60回日本人類遺伝学会 2015.10.16 東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

〔その他〕  
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

和泉 雄一 (IZUMI, Yuichi)  
東京医科歯科大学, 医歯学総合研究科, 教授  
研究者番号 : 60159803

(2)研究分担者

小林 宏明 (KOBAYASHI, hiroaki)  
東京医科歯科大学, 医歯学総合研究科, 非常勤講師  
研究者番号 : 50396967

竹内 康雄 (TAKEUCHI, yasuo)  
東京医科歯科大学, 医歯学総合研究科, 助教  
研究者番号 : 60396968

南原 弘美 (NANBARA, hiromi)  
東京医科歯科大学, 医歯学総合研究科, 助教  
研究者番号 : 00632168

田中 敏博 (TANAKA, nobuhiro)  
東京医科歯科大学, 疾患バイオリソースセンター, 教授  
研究者番号 : 50292850

(3)連携研究者  
なし