

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24年 5月 15日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21659480

研究課題名（和文）核内レセプターPPARガンマー遺伝子多型の歯周炎・早産・肥満リスク

研究課題名（英文）Peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphism and periodontitis, preterm birth and obesity in pregnant Japanese women

研究代表者

吉江 弘正 (YOSHIE HIROMASA)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：20143787

研究成果の概要（和文）：PPAR ガンマーは脂質代謝調節、炎症性サイトカイン産生抑制などの機能を持つ核内レセプターであり、活性を低下させる遺伝子多型 Pro12Ala が報告されている。一方、近年歯周炎が早産や肥満に関与する可能性が報告されている。我々は妊婦において PPAR ガンマー遺伝子多型と歯周炎、早産、肥満の関係を調べた。その結果、歯周炎と早産、肥満との間に関連性はなかったが、上記遺伝子多型と歯周炎に関連性が認められた。

研究成果の概要（英文）：PPAR gamma is a nuclear hormone receptor which regulates lipid metabolism and production of inflammatory cytokines. A functional genetic polymorphism Pro12Ala has been reported. Recent studies have suggested an association between periodontitis and preterm birth or obesity. We investigated relationships between PPAR gamma polymorphism, periodontitis, preterm birth and obesity in pregnant Japanese women. There was no significant association between periodontitis and preterm birth, or between periodontitis and obesity. However, a significant association of the polymorphism and periodontitis was found in the Japanese pregnant women.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2009年度 | 1,200,000 | 0 | 1,200,000 |
| 2010年度 | 1,200,000 | 0 | 1,200,000 |
| 2011年度 | 600,000 | 180,000 | 780,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,000,000 | 180,000 | 3,180,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯周治療系歯学

キーワード：歯周病、産科学、ゲノム、遺伝子型、肥満

1. 研究開始当初の背景

PPAR γ (peroxisome proloferator-activated receptor gamma) は脂肪細胞分化、脂質代謝、インスリン受容体抑制、NF- κ B などの転写因子活性抑制、サイトカイン産生抑制などの機能を持つ核内レセプターである。エクソンB に存在する遺伝子多型 PPAR γ Pro12Ala は転写

活性を3/4に低下させることが知られている。この多型は肥満・糖尿病・早産・炎症性疾患・自己免疫疾患・胃がん・結腸がんとの関連性を報告されている。

したがって、我々は PPAR γ Pro12Ala 遺伝子型は、炎症性疾患である歯周炎に影響を及ぼす可能性があるとして予測した。この遺伝子型に

限らず、従来、ヒトにおいてPPAR γ と歯周炎あるいは歯周病原細菌との関連性について調べた報告はなかった。

一方、これまでに、妊婦が歯周炎に罹患していることは早産などの妊娠予後不良のリスクであると示唆する多くの報告がある。また肥満と歯周炎との関連性も報告されてきた。しかし、それらの研究の結果は一致しておらず、否定的な結論の報告も複数あった。

また、日本人を対象に歯周炎と妊娠予後の関連性の有無を調べた研究報告は未だ少なかった。

2. 研究の目的

日本人妊婦における PPAR γ Pro12Ala 遺伝子型が歯周炎・早産など妊娠予後・肥満に関連するか否か、また、PPAR γ Pro12Ala 遺伝子型が、歯周炎と妊娠予後、歯周炎と肥満の關係に影響を及ぼす可能性があるか否かを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

新潟大学医歯学総合病院産婦人科に来院し出産した日本人女性のうち、遺伝子型同定を含む研究への参加に同意を得られた130名（正期産72名、早産58名）を対象とした。

静脈血から抽出したゲノムDNAを用いてPCR-RFLP（ポリメラーゼ連鎖反応制限酵素断片長多型分析法）にてPPAR γ Pro12Ala遺伝子型を決定した。分娩後5日以内に全顎の歯周検査を行い、歯肉縁下プラークを採取し歯周病原細菌の検出を行った。また、それらの歯周病原細菌に対する血清抗体レベルを測定した。

これらのデータより、歯周炎の有無あるいは頻度と妊娠予後・肥満との関連性、およびPPAR γ Pro12Ala 遺伝子型と歯周炎・妊娠予後・肥満の関連性を統計学的に解析した。

4. 研究成果

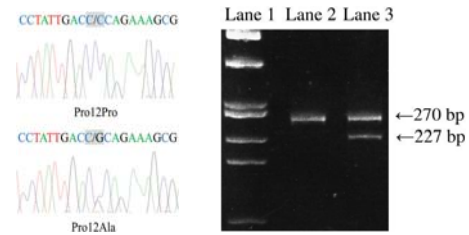
今回の対象者の中に重度歯周炎あるいは侵襲性歯周炎と診断された妊婦はおらず、歯周炎は全般に軽度であった。

PPAR γ Pro12Ala遺伝子型を有する女性はPPAR γ Pro12Pro遺伝子型の女性に比較して、歯周炎の臨床パラメーターの値（付着の喪失レベル、ポケット深さ、歯肉炎指数、プロービング時の出血部位の%）が有為に高かった。しかしながら早産と歯周炎あるいは肥満と歯周炎の間に有為な関連性は見られなかった。

一方、この同じ日本人妊婦集団において、歯肉縁下の歯周病原細菌を調べた結果、従来、侵襲性歯周炎に関与するといわれている

Aggregatibacter actinomycetemcomitans のDNAレベルが、妊娠高血圧腎症の妊婦で有意に高かった。

図1. PPAR γ Pro12Ala遺伝子型タイピング



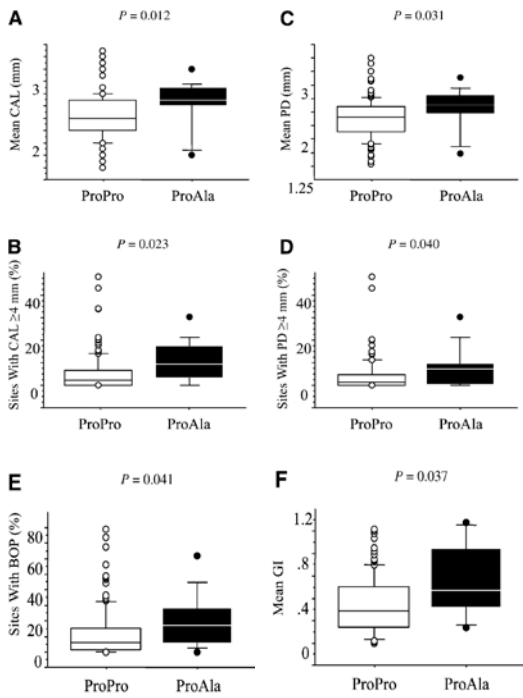
ダイレクトシーケンシングと PCR-RFLP
Lane1:Marker, 2:Pro/Pro, 3:Pro/Ala

表1. 日本人妊婦における PPAR γ Pro12Ala 遺伝子型間の比較

| | PPAR γ Pro12Ala 遺伝子型 | |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------|
| | Pro/Pro n=117 | Pro/Ala n=13 |
| 喫煙者(n [%]) | 36 (30.7) | 4 (30.7) |
| Pack years | 0.9 ± 2.1 | 0.9 ± 2.2 |
| 早産例数 | 55 (47.0) | 3 (23.1) |
| 歯周炎罹患率 | 31 (26.5) | 7 (53.8) |
| 年齢 (歳) | 31.7 ± 5.0 | 33.5 ± 7.1 |
| 分娩週数 | 35.7 ± 4.4* | 37.6 ± 4.5 |
| 児体重(kg) | 2,414 ± 886 | 2,814 ± 775 |
| 児身長(cm) | 45.3 ± 6.2 | 47.9 ± 5.8 |
| PCR(%) | 28.4 ± 20.0 | 39.9 ± 26.8 |
| CAL(mm) | 2.4 ± 0.4* | 2.6 ± 0.4 |
| CAL \geq 4mm% | 5.1 ± 8.4* | 10.3 ± 8.9 |
| PD(mm) | 2.4 ± 0.4* | 2.6 ± 0.4 |
| PD \geq 4mm% | 4.2 ± 8.3* | 8.0 ± 8.6 |
| BOP(%) | 12.2 ± 15.8* | 20.3 ± 17.5 |
| GI | 0.3 ± 0.3* | 0.5 ± 0.3 |
| 細菌検査 (DNA レベル log/10 μ l) | | |
| 総菌レベル | 5.8 ± 0.7 | 6.0 ± 0.6 |
| Aa | 0.8 ± 1.0 | 0.7 ± 1.3 |
| Pi | 0.9 ± 1.2 | 1.6 ± 1.6 |
| Pg | 1.2 ± 1.5 | 2.1 ± 2.3 |
| Tf | 3.2 ± 1.2 | 3.6 ± 1.2 |

*p<0.05. Mann-Whitney- U test.

図2. PPAR γ Pro12Ala 遺伝子型と歯周炎パラメーター



Mann-Whitney-*U*test.

表2. 歯肉縁下プラーク中歯周病原細菌のDNA レベルおよび血清 IgG レベルと妊娠高血圧腎症

| | 妊娠高血圧 腎症(n=18) | コント ロール (n=109) | p-value |
|--------------------------------|-------------------|-----------------------|---------|
| DNA レベル (log/10 μ l) | | | |
| <i>A.a</i> | 1.4 \pm 1.5 | 0.7 \pm 0.9 | 0.009* |
| <i>P.g.</i> | 1.2 \pm 1.7 | 1.3 \pm 1.6 | 0.917 |
| <i>P.i.</i> | 1.0 \pm 1.4 | 1.0 \pm 1.2 | 0.962 |
| 血清 IgG レベル (EU) | | | |
| <i>A.a</i> | -0.3 \pm 0.1 | -0.2 \pm 0.6 | 0.735 |
| <i>P.g.</i> | 1.0 \pm 2.9 | 2.7 \pm 5.6 | 0.205 |
| <i>P.i.</i> | -0.3 \pm 0.2 | -0.1 \pm 0.4 | 0.088 |

*p<0.01, Mann-Whitney-*U*test.

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7件)

① Wang Y, Sugita N(2番目), Kikuchi A(3番目), Yoshie H(9番目), 他5名. Fc γ RIIB-nt645+25A/G gene polymorphism and periodontitis in Japanese women with preeclampsia. *International Journal of Immunogenetics*, 査読あり. 2012, in press. doi: 10.1111/j.1744-313X.2012.01124.x

② Hirano E, Sugita N(2番目), Kikuchi A(3番目), Yoshie H(8番目), 他4名. The association of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* with preeclampsia in a subset of Japanese pregnant women. *Journal of Clinical Periodontology*. 査読あり. 2012, 39:229-38.

③ Sugita N, Kikuchi A(3番目), Yoshie H(8番目) 他5名. Immunoregulatory gene polymorphisms in Japanese women with preterm births and periodontitis. *Journal of Reproductive Immunology*. 査読あり. 2012, 93:94-101.

④ Iwanaga R, Sugita N(2番目), Kikuchi A(5番目), Yoshie H(7番目) 他3名. Fc γ RIIB polymorphisms, periodontitis and preterm birth in Japanese pregnant women. *Journal of Periodontal Research*. 査読あり. 2011, 46:292-302. doi: 10.1111/j.1600-0765.2010.01338.x.

⑤ Hirano E, Sugita N(2番目), Kikuchi A(3番目), Yoshie H(8番目) 他4名. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphism and periodontitis in pregnant Japanese women. *Journal of Periodontology*. 査読あり. 2010, 81:897-906.

⑥ Shimada Y, Sugita N(5番目), Yoshie H(6番目) 他3名. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *Journal of Periodontology*. 査読あり. 2010, 81:1118-1123.

⑦ Sasahara J, Kikuchi A(2番目), Sugita N(4番目), Yoshie H(6番目), 他3名. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* outer membrane protein in the first trimester. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and*

Gynecology. 査読あり. 2009, 49:137-141.

〔学会発表〕(計 10 件)

①Wang Y, Sugita N(2 番目), Kikuchi A(6 番目), Yoshie H(8 番目), 他 3 名. Association of FcγRIIB -nt645+25A/G gene polymorphism with preeclampsia and periodontitis in pregnant Japanese women. The 9th Asian Pacific Society of Periodontology Meeting. September 10, 2011, Hong Kong.

②Hirano E, Sugita N(2 番目), Kikuchi A(3 番目), Yoshie H(8 番目), 他 4 名. Infection with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and preeclampsia. The 58th Annual Meeting of the JADR. November 20, 2010. Kitakyushu, Japan.

③Sugita N, Kikuchi A(3 番目), Yoshie H(8 番目), 他 5 名. PPARγPro12Ala polymorphism and periodontitis in pregnant Japanese women. The 96th Annual Meeting of the American Academy of Periodontology. November 1, 2010, Honolulu, Hawaii.

④Hirano E, Sugita N(2 番目), Kikuchi A(3 番目), Yoshie H(8 番目), 他 4 名. Infection with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and adverse pregnancy outcomes. The 96th Annual Meeting of the American Academy of Periodontology. October 31, 2010, Honolulu, Hawaii.

⑤岩永璃子, 杉田典子(2 番目), 吉江弘正(4 番目). 日本人妊婦集団におけるFcγRIIB遺伝子多型と歯周炎および早産との関連性. 平成 22 年 9 月 19 日、日本歯周病学会秋季学術大会、高松市.

⑥Iwanaga R, Sugita N(2 番目), Kikuchi A(5 番目), Yoshie H(7 番目), 他 3 名. FcγRIIB polymorphisms associated with periodontitis and preterm birth. The 88th International Association for Dental Research. July 16, 2010. Barcelona, Spain.

⑦平野絵美, 杉田典子(2 番目), 菊池朗(5 番目), 吉江弘正(8 番目) 他 4 名. 妊婦における歯周病原細菌に対する血清抗体価の検索. 平成 21 年 10 月 4 日、日本口腔検査学会学術大会、広島市.

⑧岩永璃子, 杉田典子(3 番目), 菊池朗(5 番目), 吉江弘正(8 番目), 他 4 名. 歯周病原細菌

に対する免疫調節に影響する遺伝子多型と妊娠予後の関連性. 平成 21 年 10 月 1 日、日本歯周病学会秋季学術大会、宮崎市.

⑨Hirano E, Sugita N(2 番目), Yoshie H(6 番目), 他 4 名. The PPARγ2 Pro12Ala polymorphism associated with the risk of periodontitis in pregnant Japanese women. EUROPERIO6. June 5, 2009, Stockholm, Sweden.

⑩杉田典子, 吉江弘正(5 番目), 他 3 名. 早産リスク因子としての歯周炎と免疫関連遺伝子多型の影響. 平成 21 年 5 月 15 日、日本歯周病学会春季学術大会、岡山市.

〔その他〕

杉田典子. 総説：妊娠と歯周病. 骨粗鬆症治療 第 9 巻 2 号、45 頁. 先端医学社. 東京, 2010.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉江 弘正 (YOSHIE HIROMASA)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：20143787

(2) 研究分担者

杉田 典子 (SUGITA NORIKO)
新潟大学・医歯学系・助教
研究者番号：30313547

(3) 連携研究者

菊池 朗 (KIKUCHI AKIRA)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号：30293228