

## 新規疾患 iPS 細胞を用いた侵襲性歯周炎の病態解明と治療戦略の開発

吉本哲也

広島大学病院 口腔先端治療開発学

### 【研究の背景】

侵襲性歯周炎は、10～20 代で発症し、急速かつ重篤な歯周組織破壊を伴う稀少疾患である。若年で歯の喪失に至る例も多く、QOL に大きな影響を及ぼす。臨床的に家族内集簇が認められることから、遺伝的要因の関与が長年示唆されてきたが、原因遺伝子は明らかにされていなかった。

### 【目 的】

本研究は、家族性および孤発例を対象とした遺伝学的解析と、新規遺伝子改変マウスおよび疾患 iPS 細胞を用いた機能的検証を通じて、侵襲性歯周炎の分子基盤を解明し、新規治療標的の創出を目指すことを目的とした。

### 【方 法】

広島大学病院倫理審査委員会の承認のもと、同院に受診された患者の中から、常染色体顕性遺伝形式を示す侵襲性歯周炎の家系を同定し、当該家系の健常者、罹患者から抽出したゲノム DNA を用いて、全エクソーム解析を実施した。得られた候補遺伝子変異について、別家系および孤発例で検証を行い、共通変異を確認した。さらに、ヒトにて同定した遺伝子変異を導入した Mmd2 ノックインマウスを作製し、歯周炎モデル下での病態解析を行った。また、患者および健常者の歯肉線維芽細胞から疾患 iPS 細胞株を樹立し、造血・免疫細胞系への分化解析の基盤を整備した。

### 【結 果】

侵襲性歯周炎家系において、MMD2(monocyte to macrophage differentiation-associated 2)の病因的意義を有するヘテロ接合性ミスセンス変異を同定した。さらに、別の非血縁家系においても、MMD2 の異なる部位に変異を確認し、本遺伝子が侵襲性歯周炎における共通の病因遺伝子である可能性を支持した。MMD2 は、好中球に高発現しており、患者由来好中球は、健常者と比較して細菌病原因子に対する遊走能が有意に低下していた。加えて、プロテオミクス解析により、患者好中球におけるタンパク質発現プロファイルに顕著な変化が認められ、細胞機能異常の分子基盤が示唆された。さらに、病変変異を導入した Mmd2 ノックインマウスを歯周炎モデルに適用したところ、野生型マウスと比較して、顕著な歯槽骨吸収と好中球浸潤の低下が観察され、感染菌の持続的存在も確認された。これらの結果から、MMD2 変異が好中球機能障害を惹起し、歯周組織の易感染性と破壊的炎症反応を促進することにより、侵襲性歯周炎の病態形成に寄与することを示唆している。現在、健常者・患者由来それぞれ 2 株ずつの iPS 細胞株を樹立済みである。

### 【考 察】

本研究により、侵襲性歯周炎の新規病変遺伝子として MMD2 を同定し、その機能的意義を明確にした。MMD2 変異による好中球遊走能低下は、歯周局所への初期防御応答を阻害し、細菌の持続的感染と急性炎症を誘発する分子機構と考え

られる。さらに、変異導入マウスにおいて再現された骨吸収と好中球浸潤低下は、ヒト病態を良好に反映しており、MMD2 が自然免疫防御と組織恒常性維持の鍵分子であることを示す。本研究は、侵襲性歯周炎が単なる感染性疾患ではなく、自然免疫系の機能異常を背景とする宿主側の遺伝的疾患であることを初めて明確に示した。

#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

現在、患者由来疾患 iPS 細胞を用いて、MMD2 変異が造血系細胞分化やシグナル伝達に及ぼす影響を in vitro で再現・解析中である。これにより、遺伝子変異から細胞機能異常、さらに組織病態へ至る分子病態の一連のメカニズムを解明できると期待される。得られた知見をもとに、MMD2 関連経路を標的とした新規治療薬・分子診断法の開発を進めるとともに、他の炎症性骨疾患や免疫不全症との関連解析を通じて、侵襲性歯周炎の病因論を拡張することを目指す。