

主論文の要旨

**Effects of *IL6* C-634G polymorphism on tooth loss
and their interaction with smoking habits**

（ 現在歯数に対する IL-6 遺伝子多型（*IL6* C-634G）の影響、
および喫煙との相互作用 ）

名古屋大学大学院医学系研究科 健康社会医学専攻
社会生命科学講座 予防医学分野

（指導：若井 建志 教授）

須磨 紫乃

【緒言】

歯周病は成人の約 80%が罹患し、歯を喪失する主な原因である。IL-6 は炎症性サイトカインの一種であり、歯周病患者では局所および末梢血中において濃度が上昇することがよく知られている。これまでに、*IL6* 遺伝子多型は血清 IL-6 値の上昇や慢性歯周炎と関連が見られるとの報告があるものの、*IL6* 遺伝子多型と現在歯数についての報告は未だ少ないのが現状である。また喫煙は歯周病の確立した危険因子である。そこで本研究では、現在歯数に対する *IL6* 遺伝子多型 (C-634G, rs1800796) の影響と、多型の喫煙との交互作用を横断的研究により検討した。この遺伝子多型の-634G アレルは、IL-6 の産生、分泌を促進することが報告されている。

【対象および方法】

対象者は聖隷予防検診センターの人間ドッグ受診者のうち、日本多施設共同コーホート研究 (J-MICC Study) 静岡地区のベースライン調査に参加した 5,016 名 (35~69 歳) である。調査は 2006 年 1 月~2007 年 12 月に実施し、自記式調査票にて喫煙歴、既往歴や現在歯数などの情報を収集した。参加者のうち、現在歯数を自己申告しなかった者、33 本以上と申告した者は分析から除いた。遺伝子型決定には PCR-CTPP 法を用いた。統計解析では遺伝子多型、性別、年齢、喫煙歴、飲酒、糖尿病既往、高血圧症、身体活動量、摂取総エネルギー量、教育歴、歯磨き回数の頻度を独立変数に、現在歯数 (連続変数) を従属変数に用いた重回帰分析を行った。またロジスティック回帰分析により、現在歯数が 19 本以下となるオッズ比を、重回帰分析と同様の共変量で調整して算出した。さらに独立変数同士の積による交互作用項をモデルに組み込み、遺伝子型と喫煙習慣の交互作用を算出した。全ての統計解析には STATA ver.11 を使用した。

【結果】

分析対象者は男性 3,345 名、女性 1,572 名で、平均年齢は 52.2±8.7 歳であった。遺伝子型は CC 型 2,967 名、CG 型 1,706 名、GG 型 244 名であった。現在歯数の平均値±SD は 24.2±5.6 本で、遺伝子型別平均値±SD は CC 型 24.3±5.4 本、CG 型 24.0±5.7 本、GG 型 23.5±6.2 本となった。現在歯数 19 本以下の者は 614 名 (12.5%) であった。

Table 1 に遺伝子型別の対象者の属性を示す。遺伝子型間の差はそれぞれ χ^2 検定及び ANOVA で検定した。遺伝子型間で喫煙習慣の有意差が見られ、GG 型では喫煙経験がある者が多かった。また Figure 1-3 に年齢、遺伝子型、喫煙習慣別の現在歯数の箱ひげ図を示した。

Table 2 に従属変数を現在歯数とした重回帰分析の結果を示す。CC 型に比べ GG 型で有意に現在歯数が減少した ($B = -0.798$ 、 $P = 0.026$)。また、G アレルが増えるごとに、現在歯数は減少した (Trend $P = 0.009$)。遺伝子多型と喫煙習慣の交互作用では、現在喫煙かつ GG 型で有意に現在歯数を減らす方向であった ($B = -2.573$ 、 $P =$

0.018)。さらに、現在歯数が 15 本以上の者で検討しても、同様の結果が得られた ($n = 4,407$, CG: $\beta = -0.210$, $P = 0.038$; GG: $\beta = -0.402$, $P = 0.073$; Trend $P = 0.011$; 交互作用: $\beta = -1.383$, $P = 0.053$)。

Table 3 および Figure 4 は、ロジスティックモデルにより算出した現在歯数が 19 本以下となるオッズ比を示している。全体では、現在歯数が 19 本以下となるオッズ比は CC 型に比べて、CG 型で 1.13 (95%CI, 0.93–1.36)、GG 型で 1.56 (95%CI, 1.08–2.25) であった (Trend $P = 0.021$)。さらに、遺伝子型別に喫煙経験のある者をない者と比較すると、喫煙経験のある者のオッズ比は、CC 型で 1.66 (95%CI, 1.20–2.29)、CG 型で 1.15 (95%CI, 0.77–1.73)、GG 型で 2.96 (95%CI, 0.83–10.53) であった。また現在喫煙者を非喫煙者と比較した場合、現在喫煙のオッズ比は CC 型で 2.70 (95%CI, 1.89–3.85)、CG 型で 2.03 (95%CI, 1.31–3.14)、GG 型で 6.44 (95%CI, 1.57–26.39) となり、遺伝子多型と喫煙習慣の交互作用は、GG 型で有意ではないものの現在喫煙の影響がより大きくなる傾向が認められた (交互作用項 2.52; $P = 0.083$)。

【考察】

今回の結果から、IL-6 遺伝子多型は現在歯数に影響し、さらに喫煙習慣と現在歯数の関連に大きく影響する可能性が示唆された。とくに GG 遺伝子型の者では、喫煙習慣が歯牙喪失により大きな影響を与えると考えられる。

IL-6 は歯周疾患における炎症過程を媒介する重要なサイトカインである。歯周病は、最初に歯周組織の炎症反応を引き起こし、リンパ球およびマクロファージを誘導する。続いて、IL-6、IL-1 および TNF- α などの炎症性サイトカインが産生される。また IL-6 は歯周病において重要な役割を担う B 細胞を活性化、分化、増殖させる。さらに IL-6 は破骨細胞の作用を促進することが知られており、他にも歯周組織における IL-1 β および TNF- α の作用を促進すると言われている。

喫煙者の歯周組織では、毛細血管が減少し、歯肉溝浸出液 (Gingival crevicular fluid: GCF) も減少するため、微小循環機能が低下する。そのため歯周ポケットが嫌気性状態になり、歯肉縁下の細菌叢が変化する。他にも喫煙は好中球数を増加させるとともに遊走能を強化し、一方でニコチンは好中球の産生を阻害する。また喫煙者の唾液中の IgA および IgG 量は減少すると報告されている。サイトカインについては、GCF の TNF- α レベルが喫煙者で増加することが報告されている。特にニコチンは骨吸収に関与する PGE2 および IL-1 の産生を促進し、喫煙者の GCF においては炎症性サイトカインが増加していると報告されている。

IL6 C-634G と歯周状態の関連を調べた先行研究は少ないが、関連がなかったとするものと G アレルがリスクであるとするものがある。しかし、G アレルがリスクとした研究は白人を対象とするものであり、IL6 C-634G は白人と日本人ではアレル頻度が異なるため、さらなる研究が必要と考えられる。

今回の研究の限界点としては、現在歯数のみを参加者に質問しており歯牙喪失の原

因が不明な点や、現在歯数が自己申告であることがあげられる。また人間ドッグ受診者を対象としているため、対象者の健康意識が比較的高く、一般的な日本人を反映していない可能性がある。しかしながら、本研究は大規模な集団を対象としており、現在歯数に対する *IL6* C-634G と喫煙習慣の交互作用を検討した初めての研究であるという長所がある。

【結語】

本研究では、*IL-6* 遺伝子多型と現在歯数に有意な関連が見られ、C-634G 多型 G allele の数が多いほど現在歯数が少なかった。さらに GG 遺伝子型の者は、現在喫煙が歯牙喪失により大きな影響を与えられと考えられる。