

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11947

研究課題名(和文) 歯根の形質に関連する遺伝因子を解明する

研究課題名(英文) Elucidation of genetic factors related to root traits

研究代表者

榎 宏太郎 (Maki, Koutaro)

昭和大学・歯学部・教授

研究者番号：80219295

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：歯冠形態とヒト遺伝子との関連はいくつか報告がなされている。しかし、ヒト歯の長さに関連する遺伝子についての報告は無い。本研究は日本人集団における歯牙長と成長ホルモン受容体遺伝子多型との関連を明らかにすることを目的とした。DNAは唾液より採取し、Tagman genotyping assayを用いてGHR遺伝子多型をタイピングした。上顎側切歯歯根長、上顎犬歯歯根長・歯牙長、下顎側切歯歯根長($P < .05$)においてrs6184と有意な関連が認められた。rs6180は有意な関連を認めなかった。日本人集団においてGHR遺伝子多型(rs6184)と歯牙の長さにおいて関連が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯根発生に関するメカニズムの理解は、歯の移動や歯根吸収など臨床に直接、益することが期待されるにも関わらず歯冠形成に比べて研究報告も少なく、明らかに立ち遅れている。遺伝因子の解明は歯根吸収の病態理解や歯牙の再生に寄与する。

研究成果の概要(英文)：The relationship between crown morphology and human genes has been reported. However, there are no reports on genes related to human tooth length. The purpose of this study was to clarify the relationship between tooth length and polymorphism of growth hormone receptor gene in Japanese population. DNA was collected from saliva, and GHR gene polymorphisms were typed using Taqman genotyping assay. Rs6184 was significantly associated with maxillary incisor root length, maxillary canine root length / tooth length, and lower incisor root length ($P < .05$). The GHR gene polymorphism (rs6184) was associated with tooth length in the Japanese population.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：歯根 歯冠 ゲノム 遺伝子 ヒト

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本申請課題研究者は毛髪、歯、爪、汗腺、皮脂腺に形成異常を呈する外胚葉異形成症の原因遺伝子の一つである ectodysplasin A receptor (EDAR) 遺伝子が健常集団において毛髪の太さのみならず上顎中切歯近遠心幅径、シャベル状歯の程度と強い相関を認めることを明らかにした。他、ラーロン症候群、永久歯先天性欠如の原因遺伝子が健常集団においても歯の形質や顎顔面計測項目と相関することを明らかにした。これまで先天性疾患や遺伝子改変動物の表現型、ならびに集団遺伝学の応用に基づくヒトゲノム解析により顎口腔領域における形質・疾患の遺伝因子同定に成功してきた。

歯根硬組織の形成は歯冠硬組織の形成が終了すると開始される。外エナメル上皮と内エナメル上皮から構成される上皮隔膜の部分は、歯根の形を作るように歯乳頭と歯小囊の間で増殖する(ヘルトヴィッヒの上皮鞘)。ヘルトヴィッヒの上皮鞘が形成されるのに伴い、歯冠象牙質の形成と同様に歯乳頭の未分化間葉細胞が分化し、象牙芽細胞となり、歯根象牙質を形成する。歯根象牙質が形成された面にヘルトヴィッヒの上皮鞘の内層を構成する内エナメル上皮からエナメルマトリックスタンパク質が分泌される。歯根形成の遺伝子発現やシグナル分子に関する研究は歯冠研究と比して技術的に難しく歯根発生に関するメカニズムは、歯冠形成に比べて研究報告も少なく、明らかに立ち遅れている。期待される歯牙の再生医療にとって補綴処置が可能な歯冠の再生以上に歯根の再生はその鍵となる。

歯の長さを考慮することは矯正治療および補綴治療時において非常に重要である。歯牙長(歯冠長及び歯根長)は矯正治療時の力の大きさ・歯の動かし方の決定に関与する。歯牙形態形成は遺伝要因と環境要因の両方が関与するが、遺伝要因の影響が強いとされている。ヒト歯冠形態に関与する遺伝子として、シャベル型切歯と EDAR・WNT10A・PAX9 遺伝子との関連について報告されているが、ヒト歯牙長についての遺伝学的検討はなされていない。一方、GHR 遺伝子(Growth hormone receptor gene:GHR)の変異はラーロン症候群と特異性低身長症をもたらす。ラーロン症候群患者に対する insulin-like growth factor I 投与治療により特に若年者において歯の成熟を促進することが認められている。特異性低身長症において成長ホルモンと歯牙年齢とは関連していないとされているが、歯の萌出と成熟のタイミングと成長ホルモンの分泌とが関連するという報告がなされている。

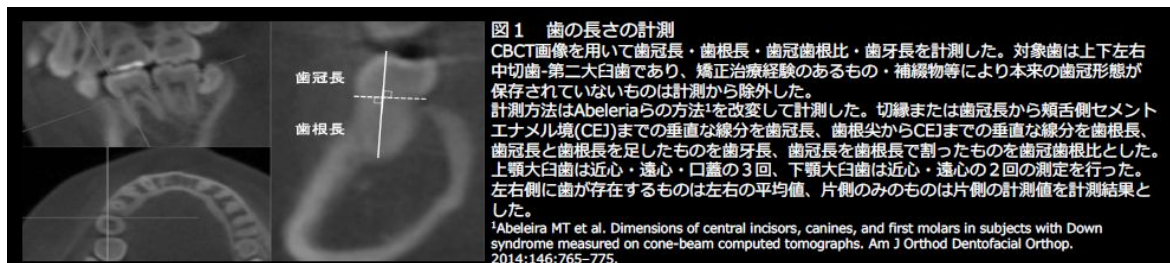
2. 研究の目的

そこで本研究は日本人集団における歯牙長と成長ホルモン受容体遺伝子多型との関連を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

193 人の日本人(男性 69 名:年齢 16-50 歳, 女性 124 名:年齢 13-57 歳)を対象とした。口唇口蓋裂等の先天疾患を伴うものは対象から除外した。矯正治療経験のあるもの、歯根吸収を認めるもの、外傷等により本来の歯牙形態を保存していないものも対象から除外した。DNA は Oragene DNA self-collection kit を用いて唾液を採取した後、Taqman genotyping assay により GHR 遺伝子多型(rs6184, rs6180)をタイピングした。

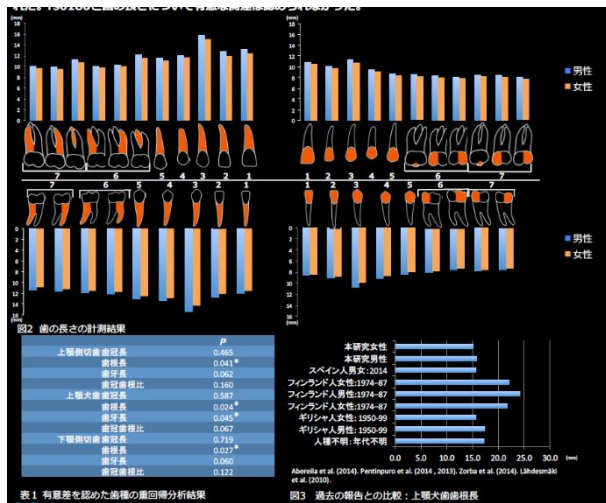
歯牙計測は cone-beam computed tomography を用いて撮影された画像を multiplanar reconstruction 画面上で計測を行った。計測ソフトは open-source OsiriX medical image processing software を用いた。



対象歯は上下顎中切歯から第二大臼歯であり、歯冠長、歯根長、歯牙長、歯冠歯根比を計測した。性別を説明変数に含め重回帰分析を用いて歯牙計測と GHR 遺伝子多型との関連について検討した。

4. 研究成果

上顎側切歯歯根長、上顎犬歯歯根長・歯牙長、下顎側切歯歯根長において rs6184 と有意な関連が認められた ($P < .05$)。rs6180 はいずれの計測項目とも有意な関連を認めなかった。



「歯科医療は、失った歯および歯周組織を回復する治療を開発してきたが、障害された機能を治療によって100%回復させることは難しい場合も多い。根元的な治療は失った歯や歯周組織を再生することであるが、歯や歯周組織の再生は未だ十分に達成されたとはいえない。」日本学術会議歯学委員会 歯学分野の展望 課題とアクションプラン (2011年)。矯正歯科治療や歯の再植・移植といった治療や炎症により、歯根吸収が惹起されることがある。歯根形成のメカニズムを解明することは、歯根の再生や歯根吸収の予防・抑制に働きかける治療法の開発に寄与する。

日本人集団において GHR 遺伝子多型 (rs6184) と歯牙の長さとの関連が示唆された。歯根発生に関するメカニズムの理解は、歯冠形成に比べて研究報告も少なく、明らかに立ち遅れている。遺伝因子の解明は歯根吸収の病態理解や歯牙の再生に寄与する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 14件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Izumida E, Suzawa T, Miyamoto Y, Yamada A, Otsu M, Saito T, Yamaguchi T, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Yoshimura K, Sasa K, Takimoto R, Uyama R, Shiota T, Maki K, Kamijo R.	4. 巻 99
2. 論文標題 Functional Analysis of PTH1R Variants Found in Primary Failure of Eruption.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dent Res	6. 最初と最後の頁 429-436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1177/0022034520901731.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tokavanich N, Gupta A, Nagata M, Takahashi A, Matsushita Y, Yatabe M, Ruellas A, Cevidanes L, Maki K, Yamaguchi T, Ono N, Ono W.	4. 巻 26
2. 論文標題 A three-dimensional analysis of primary failure of eruption in humans and mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Dis	6. 最初と最後の頁 391-400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/odi.13249.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Shrestha A, Takahashi M, Yamaguchi T, Adel M, Furuhashi M, Hikita Y, Yoshida H, Nakawaki T, Maki K.	4. 巻 90
2. 論文標題 Three-dimensional evaluation of mandibular volume in patients with cleft lip and palate during the deciduous dentition period.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angle Orthod	6. 最初と最後の頁 85-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) Shrestha A, Takahashi M, Yamaguchi T, Adel M, Furuhashi M, Hikita Y, Yoshida H, Nakawaki T, Maki K.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ahn MS, Shin SM, Yamaguchi T, Maki K, Wu TJ, Ko CC, Kim YI.	4. 巻 49
2. 論文標題 Relationship between the maxillofacial skeletal pattern and the morphology of the mandibular symphysis: Structural equation modeling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Korean J Orthod	6. 最初と最後の頁 170-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.4041/kjod.2019.49.3.170.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi M, Yamaguchi T, Lee MK, Suzuki Y, Adel M, Tomita D, Nakawaki T, Yoshida H, Hikita Y, Furuhashi M, Tsuneoka M, Nagahama R, Marazita ML, Weinberg SM, Maki K.	4. 巻 130
2. 論文標題 Three-dimensional assessment of the pharyngeal airway in Japanese preschoolers with orofacial clefts.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 533-540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/lary.27957.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ahn MS, Shin SM, Choi YS, Wu TJ, Ko CC, Yamaguchi T, Maki K, Kim YI.	4. 巻 22
2. 論文標題 Analysis of the relationship between the morphology of the palate and facial skeletal patterns in Class III malocclusion using structural equation modelling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Orthod Craniofac Res	6. 最初と最後の頁 87-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/ocr.12283.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi A, Nagata M, Gupta A, Matsushita Y, Yamaguchi T, Mizuhashi K, Maki K, Ruellas AC, Cevidanes LS, Kronenberg HM, Ono N, Ono W.	4. 巻 116
2. 論文標題 Autocrine regulation of mesenchymal progenitor cell fates orchestrates tooth eruption.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 575-580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1073/pnas.1810200115.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Han S, Shin SM, Choi YS, Kim KB, Yamaguchi T, Maki K, Chung CJ, Kim YI.	4. 巻 35
2. 論文標題 Comparison of temporomandibular joint shape and size in patients with facial asymmetry.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral Radiol	6. 最初と最後の頁 251-259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s11282-018-0344-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hasebe A, Yamaguchi T, Nakawaki T, Hikita Y, Katayama K, Maki K.	4. 巻 89
2. 論文標題 Comparison of condylar size among different anteroposterior and vertical skeletal patterns using cone-beam computed tomography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angle Orthod	6. 最初と最後の頁 306-311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.2319/032518-229.1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi T, Hosomichi K, Takahashi M, Haga S, Nakawaki T, Hikita Y, Maki K, Tajima A.	4. 巻 25
2. 論文標題 Orthognathic surgery induces genomewide changes longitudinally in DNA methylation in saliva.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral Dis	6. 最初と最後の頁 Oral Dis
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/odi.12998.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi M, Hosomichi K, Yamaguchi T, Nagahama R, Yoshida H, Marazita ML, Weinberg SM, Maki K, Tajima A.	4. 巻 96
2. 論文標題 Exploration of genetic factors determining cleft side in a pair of monozygotic twins with mirror-image cleft lip and palate using whole-genome sequencing and comparison of craniofacial morphology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arch Oral Biol	6. 最初と最後の頁 33-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.08.009.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi M, Hosomichi K, Yamaguchi T, Nagahama R, Yoshida H, Maki K, Marazita ML, Weinberg SM, Tajima A.	4. 巻 24
2. 論文標題 Whole-genome sequencing in a pair of monozygotic twins with discordant cleft lip and palate subtypes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral Dis	6. 最初と最後の頁 2018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/odi.12910.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Adel M, Yamaguchi T, Tomita D, Kim YI, Takahashi M, Nakawaki T, Hikita Y, Haga S, Nadim M, Kawaguchi A, Isa M, El-Kenany W, El-Kadi AA, Park SB, Ishida H, Maki K, Kimura R.	4. 巻 63
2. 論文標題 Association between the FGFR1 rs13317 single nucleotide polymorphism and orbitale-nasion depth based on cephalometric images.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 2018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s10038-018-0471-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hikita Y, Yamaguchi T, Tomita D, Adel M, Nakawaki T, Katayama K, Maki K, Kimura R.	4. 巻 88
2. 論文標題 Growth hormone receptor gene is related to root length and tooth length in human teeth.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angle Orthod	6. 最初と最後の頁 575-581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.2319/092917-659.1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hikita Y, Yamaguchi T, Tomita D, Adel M, Nakawaki T, Katayama K, Maki K, Kimura R.	4. 巻 88
2. 論文標題 Relationship between tooth length and three-dimensional mandibular morphology.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angle Orthod	6. 最初と最後の頁 403-409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.2319/103017-734.1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tomita D, Yamaguchi T, Nakawaki T, Hikita Y, Adel M, Kim YI, Haga S, Takahashi M, Kawaguchi A, Isa M, Park SB, Ishida H, Maki K, Kimura R.	4. 巻 85
2. 論文標題 Interferon regulatory factor 6 variants affect nasolabial morphology in East Asian populations.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arch Oral Biol	6. 最初と最後の頁 142-147.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.10.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kim SH, Son WS, Yamaguchi T, Maki K, Kim SS, Park SB, Kim YI.	4. 巻 152
2. 論文標題 Assessment of the root apex position of impacted maxillary canines on panoramic films.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Orthod Dentofacial Orthop	6. 最初と最後の頁 489-493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ajodo.2017.01.027.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 amaguchi T, Shirota T, Adel M, Takahashi M, Haga S, Nagahama R, Nakashima M, Furuhata M, Kamatani T, Maki K.	4. 巻 2017
2. 論文標題 Orthodontic Treatment and Maxillary Anterior Segmental Distraction Osteogenesis of a Subject with Williams-Beuren Syndrome and Isolated Cleft Palate: A Long-Term Follow-Up from the Age of 5 to 24 Years.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Case Rep Dent	6. 最初と最後の頁 7019045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1155/2017/7019045.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kim SH, Choi YK, Shin SM, Choi YS, Yamaguchi T, Takahashi M, Maki K, Park SB, Kim YI.	4. 巻 46
2. 論文標題 The estimation of skeletal maturity of patients with cleft lip and palate using statistical shape analysis: a preliminary study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dentomaxillofac Radiol	6. 最初と最後の頁 20160491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1259/dmfr.20160491.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Nakawaki T, Yamaguchi T, Tomita D, Hikita Y, Suzuki Y, Mohamed A, Katayama K, Kimura R.
2. 発表標題 Contribution of the GHR gene variant to the three dimensional mandibular morphology in Japanese population
3. 学会等名 第65回国際歯科研究学会日本部会総会・学術大会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomita D, Yamaguchi T, Nakawaki T, Hikita Y, Mohamed A, Haga S, Takahashi M, Kimura R, Maki K.
2. 発表標題 IRF6 variants affect nasolabial morphology in Japanese and Korean populations
3. 学会等名 第65回国際歯科研究学会日本部会総会・学術大会（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hikita Y, Yamaguchi T, Tomita D, Mohamed A, Nakawaki T, Katayama K, Maki K, Kimura R.
2. 発表標題 Candidate gene analyses of tooth length in Japanese population
3. 学会等名 第65回国際歯科研究学会日本部会総会・学術大会（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 疋田悠、山口徹太郎、富田大介、中脇貴俊、方山光朱、横宏太郎
2. 発表標題 成長ホルモン受容体遺伝子と歯の長さとの関連
3. 学会等名 第42回 日本口蓋裂学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中脇貴俊、山口徹太郎、富田大介、疋田悠、方山光朱、横宏太郎
2. 発表標題 EDAR遺伝子多型と三次元的な顎顔面形態との関連
3. 学会等名 第28回 日本顎変形症学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	芳賀 秀郷 (Haga Shugo) (00736655)	昭和大学・歯学部・講師 (32622)	
研究分担者	高橋 正皓 (Takahashi Masahiro) (10736713)	昭和大学・歯学部・講師 (32622)	
研究分担者	山口 徹太郎 (Yamaguchi Tetsutaro) (40384193)	昭和大学・歯学部・准教授 (32622)	
研究分担者	中脇 貴俊 (Nakawaki Takatoshi) (90783522)	昭和大学・歯学部・普通研究生 (32622)	