

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17255

研究課題名（和文）Glut-1欠損症患者で見られる顎顔面形態異常とSLC2A1遺伝子変異との関連

研究課題名（英文）Genotype and craniofacial phenotype correlation in GLUT-1 DS patients

研究代表者

森田 知里（Morita, Chisato）

大阪大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号：50754727

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：グルコーストランスポーター1型欠損症はSLC2A1遺伝子の変異により脳内へのグルコースの取り込みが減少する代謝性脳症であり、国内での報告数は70例弱と非常にまれな疾患である。本研究では、当科を受診したGLUT1欠損症患者9名について顎顔面部の形態異常、咬合異常について詳細に分析し、ヒトにおける解剖学的、矯正学的特徴を解析した。その結果、頭位の小さい患者が多いものの、前頭蓋底の前後径は標準範囲内であった。また、多くの患者に小下顎の傾向、上顔面高に対し下顔面高が短い傾向が見られ、上顎前突および過蓋咬合への関連が疑われたが、統計学的有意差は見られず疾患と咬合異常の因果関係は不明であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本疾患のように咬合異常との関連が明らかとなっていない疾患において、その原因を解明することは早期治療やより有効で根本的な分子標的薬の探索や遺伝子治療に応用できる可能性が期待でき、非常に高い意義をもつと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We investigated craniofacial features with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1-DS), which is an autosomal dominant genetic disease. Cross sectional study was performed using 9 GLUT1-DS patients, aged from 8 to 49 years old. All of the participants underwent intraoral and radiographic examinations. Lateral cephalogram measurement was performed for investigating possible craniofacial features in GLUT1-DS patients. Most of them showed skeletal discrepancy with large overjet.

However, we could not find a clear correlation between the type of mutation and the craniofacial features, such as malocclusion severity in this study. This failure could be due to the small sample size and it may be possible to find a genotype and craniofacial phenotype correlation in the future by increasing the number of samples and performing detailed craniofacial analysis.

研究分野：矯正学

キーワード：遺伝子疾患 咬合異常 トランスポーター異常症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

グルコーストランスポーター1型欠損症(Glut-1欠損症)(OMIM ID: #606777)は血液脳関門に発現している1型グルコーストランスポーターをコードする *SLC2A1* 遺伝子の変異により脳内へのグルコースの取り込みが減少する代謝性脳症である。1991年にDe Vivoらにより初めて報告された常染色体優性遺伝病で、乳児期発症のてんかん性脳症、発達遅滞、痙性麻痺、運動失調、不随意運動などの神経症状が引き起こされる疾患であり、髄液糖の減少を特徴とする。これまで国内での報告数は70例弱であり、国の定める指定難病となっているが、咬合異常や矯正治療に関する報告はない。

これまでの報告では、*Slc2a1* 遺伝子のノックアウトマウスはサイズが減少し、臓器形成不全となり胎生致死となることから、胎児発生の過程において重要な役割を果たすことが示唆されている。また、ヘテロ接合性のノックアウトマウスの胎児は脳サイズの減少と運動失調をきたす(Wang, D et al. Hum. Mol. Genet. 2006 15:1169-1179)。ヒトにおいては、*SCL2A1* 周辺領域の欠損が発覚した男児において小顎症が見られたとの報告もあり、何らかの関連が示唆される(Vermeer, S et al. Dev Med Child Neurol. 2007 49:380-4, Kumar, Ravinesh A et al. J Med Genet. 2010 47:81-90)。

また、GLUT1/2阻害剤であるPhloretin投与により、歯の形態やサイズが異常を示し(Yonemochi, H et al. 2012 Dev. Biol. 363: 52-61)、*Slc2a1* 遺伝子がコードするグルコーストランスポーターが頭蓋顔面部の組織発生において重要であることが報告されている。

2. 研究の目的

近年、当科では本疾患の診断・治療の中核をなす本学医学部附属病院小児科と連携し、本疾患を有する患者が矯正治療の精査・加療のため受診している。矯正治療が保険適応となる先天疾患は多数あり、いずれも顎顔面に特徴的な異常を有するが、本疾患でも一定の傾向を呈した顔貌と咬合の特徴を見出しつつある。その特徴は下顎骨が小さく後方位であることに起因する上顎前突であり、てんかんや運動失調による顎顔面部外傷のリスクが高いこととあわせ、矯正治療による早期介入が望ましい。実際、近年に本疾患と診断された中年の患者では、上顎前突と著しい過蓋咬合を呈しており、外傷による欠損や歯周病に伴う咬合崩壊などQOLに影響しうる状況が見られた。

本研究の目的は、これらの骨格性あるいは歯性の異常と顎顔面の発生領域では着目されていなかった *SLC2A1* 遺伝子変異との因果関係を明らかにすることである。これにより咬合異常に対する対症療法である従来の矯正歯科治療に加え、頭蓋顎顔面部の発生や成長異常に対する遺伝子治療等の新たなアプローチの開発が期待される。

3. 研究の方法

当科を受診している GLUT1 欠損症患者 9 名について顎顔面部の形態異常、咬合異常について分析し、模型および側面セファロ規格写真を用いてヒトにおける矯正学的特徴を解析した。

側面セファログラムでは角度計測、距離計測を行い、治療前と治療後を算出し、解析した。解析後のデータは、当科で用いられている標準値を用いて統計学的に比較検討した。

4. 研究成果

当科を受診した GLUT1 欠損症患者のうち、原因遺伝子である *SLC2A1* の変異が同定されているのは6名で、変異があった部位は4名がエクソン領域、2名がイントロン領域のコンセンサス

配列であった。エクソン領域の変異はいずれもノンシノニマスであった。それらの変異について Polyphen-2 (genetics.bwh.harvard.edu/pph2/)を用いてタンパク質への機能を予測したところ、いずれも 0.85 以上のスコアを示す”probably/possibly damaging”であり、何らかの機能異常を呈することが示唆された。ただし、連携していた小児科で症状から重症例と診断されていた 2 例で見られた変異はいずれもイントロン領域であったことから、スプライシング異常によりタンパク機能により重度な異常を来していることが推測された。

頭頸部の分析結果としては、上顎前突に特有であるコンベックスタ입を示す患者が 7 名であった (図 1)。歯数、下顎頭形態に異常がある患者はいなかった (図 2)。

側面セファロ画像分析により詳細な頭頸部の分析を行った (図 3)。GLUT1 欠損症患者では小頭症や頭囲が小さい傾向がみられることが知られていたが、側面セファログラムからは同年代の標準値と比較した結果、前頭蓋底の長さ (S-N)が有意に小さいのは 1 名のみであった。上下顎間関係 (ANB 角)で評価すると、4 名が骨格性 2 級と判断されたが、その原因については SNA 角が過大であったのが 2 名、SNB 角が過小であったのが 2 名であり、多様であった。また、前下顔面高 (Me/PP)が小さい患者も 5 名であり、有意に小さいかと思われたが、1SD を超えて大きい患者も 2 名おり、目立った相関は見られなかった。下顎下縁平面角 (FH-MP)についても 5 名に小さい傾向が見られた。

模型所見から過大なオーバージェットを呈していたのは 7 名であり、77.8%であった。2016 年の歯科疾患実態調査からはオーバージェットが 5mm 以上を呈するのは全体の 22.4%であったことから、GLUT1 欠損症患者ではオーバージェットが過大になる傾向が見られることが明らかとなった。

以上のことから GLUT1 欠損症患者の顎顔面形態は個人差もあり、顔貌形態、咬合状態については多様であったが、オーバージェットが過大である傾向が見られた。今後、母数を増やした更なる調査が必要である。



図 1 患者 9 名の側貌と口腔内写真

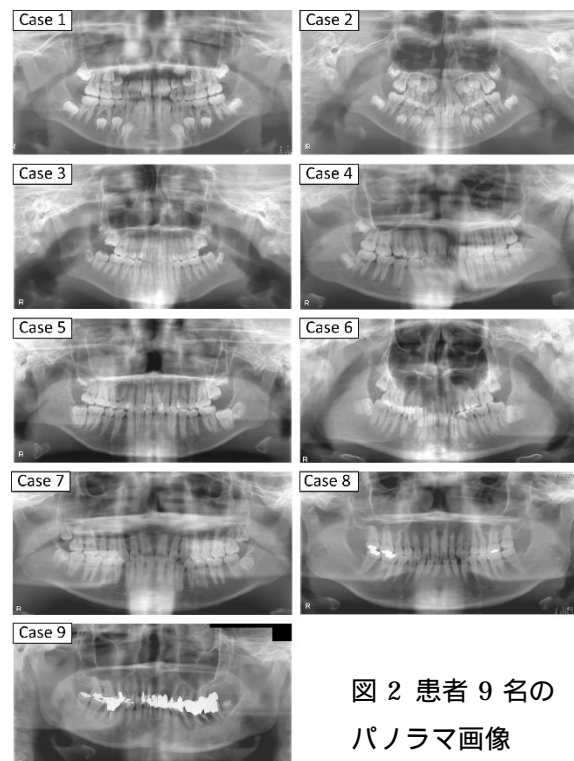


図 2 患者 9 名のパノラマ画像

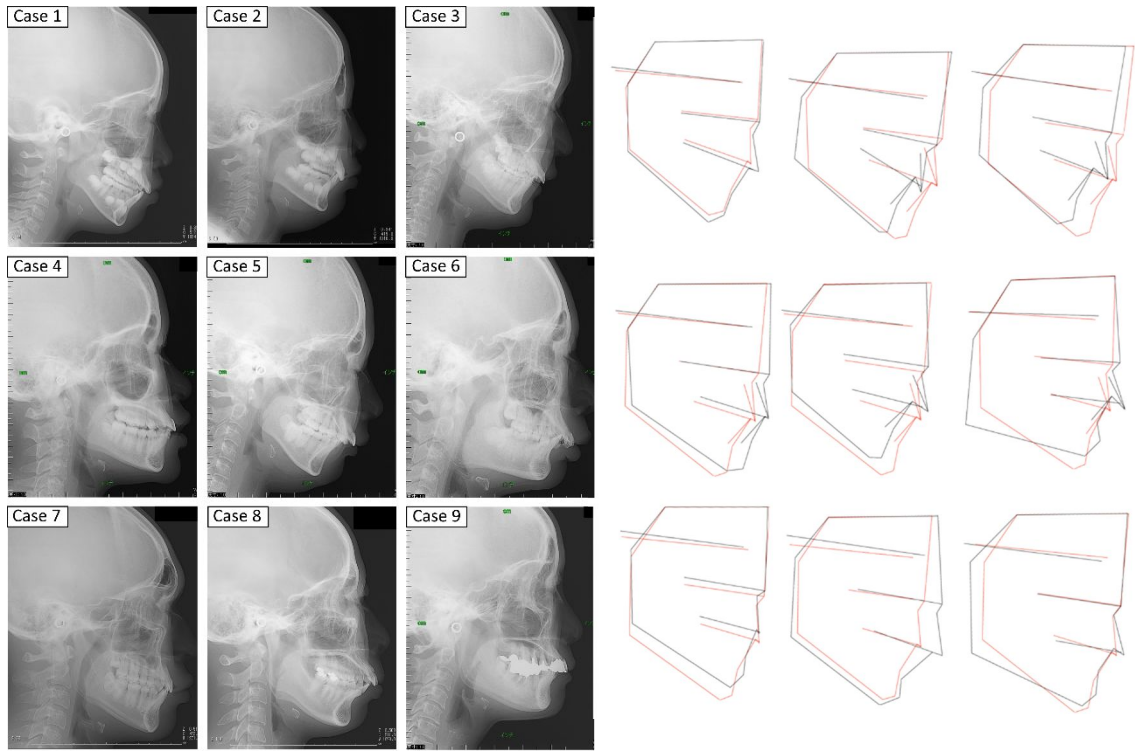


図3 患者9名のセファロ画像とプロフィールグラム（黒線が患者、赤線が同年代の標準値を示す）

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shinsuke Itoh, Hiroshi Kurosaka, Yuka Murata, Chisato Morita, Kuriko Kagitani-Shimono, Shin Nabatame, Keiichi Ozono, Takashi Yamashiro	4. 巻 78
2. 論文標題 Analysis of craniofacial character of glucose transporter type I deficiency syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Orthodontic waves	6. 最初と最後の頁 151-159
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Murata Yuka, Kurosaka Hiroshi, Ohata Yasuhisa, Aikawa Tomonao, Takahata Sosuke, Fujii Katsunori, Miyashita Toshiyuki, Morita Chisato, Inubushi Toshihiro, Kubota Takuo, Sakai Norio, Ozono Keiichi, Kogo Mikihiro, Yamashiro Takashi	4. 巻 6
2. 論文標題 A novel PTCH1 mutation in basal cell nevus syndrome with rare craniofacial features	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41439-019-0047-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Kurosaka H, Wu Y, Wang Q, Morita C, Nakaya A, Okazaki A, Kobayashi K, Kikuchi M, Mashimo T, Uno Y, Oki S, Yamashiro T
2. 発表標題 Novel mutation of DLC1 in familial cleft palate case
3. 学会等名 Gordon Reseach Conference（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒坂 寛、森田 知里、山城 隆
2. 発表標題 口唇口蓋裂の新規原因遺伝子DLC1の機能解析
3. 学会等名 第42回 日本口蓋裂学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村田有香、黒坂 寛、伊藤慎将、森田知里、山城 隆
2. 発表標題 グルコーストランスポーター1型異常症の顎顔面口腔領域における特徴および矯正歯科治療の経過に関する報告
3. 学会等名 第60回近畿東海矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森田知里、谷川千尋、山城 隆
2. 発表標題 優性栄養障害型表皮水疱症に起因した右側臼歯部交叉咬合を呈する1症例
3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村田有香、犬伏俊博、山本沙優里、森田知里、伊藤慎将、黒坂 寛、山城 隆
2. 発表標題 骨細胞への分化誘導法を確立する新たなアプローチ
3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤慎将、柴 大樹、森田知里、犬伏俊博、黒坂 寛、山城 隆
2. 発表標題 歯科矯正用アンカースクリューを用いたメカニクスを応用した上下空隙歯列を伴う骨格性下顎前突症例
3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chisato Morita
2. 発表標題 Osteocyte specific Hyaluronic acid disruption reduced bone density in mice model
3. 学会等名 4th Meeting of the International Association for Dental Research Asia Pacific Region 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田 知里, 犬伏 俊博, 伊藤 慎将, 宇佐美 悠, 豊澤 悟, 山口 祐, 山城 隆
2. 発表標題 骨細胞特異的ヒアルロン酸合成酵素ノックアウトマウスの解析
3. 学会等名 第61回 歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相川 友直, 原田 丈司, 新宅 優子, 山中 美穂, 森田 知里, 伊藤 慎将, 山城 隆, 古郷 幹彦
2. 発表標題 睡眠関連呼吸障害に対して, 多分割 Le Fort I型骨切り術を応用した 2 症例
3. 学会等名 第29回 日本顎変形症学会総会 学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田 知里, 伊藤 慎将, 犬伏 俊博, 相川 友直, 古郷 幹彦, 山城 隆
2. 発表標題 上顎骨前方部骨延長術を行った両側性口唇口蓋裂患者の長期保定症例
3. 学会等名 第43回 日本口蓋裂学会総会 学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chisato Morita
2. 発表標題 A case report of Ehlers-Danlos syndrome patient with craniofacial anomaly and severe enamel hypoplasia
3. 学会等名 Scientific Meeting on the Rarer Types of Ehlers-Danlos Syndromes (国際学会)
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----