

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2007～2010

課題番号：19209062

研究課題名(和文) 口腔先天異常疾患関連遺伝子解析研究

研究課題名(英文)

Study concerning analysis of genes causing oral congenital anomalies

研究代表者

夏目 長門(NATSUME NAGATO)

研究者番号：90183532

研究代表者の専門分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系歯学

キーワード：先天異常

1. 研究計画の概要

口唇口蓋裂をはじめとする先天性疾患の遺伝子的解明のため、患者ならびにその両親を中心とした家族、さらにそのコントロールとしての同一人種の健常者の遺伝子バンキングを世界レベルで行い、研究者に提供することにより、遺伝子分析による科学の発展に寄与することを目的とする。

2. 研究の進捗状況

(1) 日本のみならず、モンゴル国、ベトナム社会主義共和国、ラオス人民民主共和国、ミャンマー連邦などで遺伝子サンプルのバンキングを行い、9000例の遺伝子サンプルを確保した。

(2) 得られた遺伝子サンプルを用いて口腔先天性疾患の分析を行い、学会発表するとともに、論文報告した。

(3) 共同研究施設である米国アイオワ大学 Jeffrey C. Murray 教授、連携研究者、ならびに研究協力者である鈴木聡とともに、我々が報告した連鎖解析においても、AP-2a 遺伝子を含む領域の分析を行った。

またマウスモデル実験においてもこの AP-2a 遺伝子は頭頸部領域に強く発現していることが知られており、AP-2a 遺伝子変異が原因である疾患として口腔先天異常である、branchio-oculo-facial syndrome が報告され

ている。

これらのことをふまえ、本研究では AP-2a 遺伝子の内部もしくは近傍に存在する7つの SNP をモンゴル人175家系、アメリカ人、フィリピン人の口唇口蓋裂患者および両親について TaqMan 法にて genotyping した。さらに得られたデータはすべてハーディ・ワインベルク平衡を検定した後に解析した。多型解析には TDT 解析である Family Based Association Test(FBAT)を使用した。解析結果において、AP-2a 遺伝子内部の多型(rs1675414)が有意差(P値<0.001)ありと判定された。これらの事により、AP-2a 遺伝子多型の直接的な関与を示し、口唇口蓋裂発生では AP-2a 遺伝子に関わる遺伝子多型が深く関与していることが疑われた。

この研究のうち、モンゴル人174家系は、本研究で遺伝子バンキングしたものを使用した。

3. 現在までの達成度

② おおむね順調に進展している。

(理由)

遺伝子バンキングのサンプル数については、おおむね順調に進展しているが、今後もアフリカ等の地域で積極的に実施していきたい。

4. 今後の研究の推進方策

各国の遺伝子サンプルを入手するため、最終年度に、より多くの国を訪問してサンプルを収集する予定である。

5. 代表的な研究成果

(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4件)

akahiro Goto, Keiichi Arakaki, Nagato Natsume, Hajime Sunakawa, Association study of folate pathway gene polymorphisms and nonsyndromic cleft lip with/without cleft palate in a Japanese population, Ryukyu Med. J. 28(3,4), 2009, 13-21

後藤尊広, 新垣敬一, 國仲梨香, 石川拓, 仲間錠嗣, 夏目長門, 大関悟, 砂川元, ミャンマー人における口唇口蓋裂発症とMTHFR遺伝子C677T多型の関連に対する検討, 琉球医学会誌, 28巻1-2, 2009, 25-29

Lkhagva-OchirErkhambaatar, Tserenkhand Tsooj, Yoshida Waka, Goto Takahiro, Niimi Teruyuki, Furukawa Hiroo, Fujiwara Kumiko, Tumendemberel Ochirbat, Minami Katsuhiko, Suzuki Satoshi, Koshiji Chikako, Ariuntuul Garidhuu, Erkhambaatar Tudevдорж, Natsume Nagato, A RELATIONSHIP BETWEEN NONSYNDROMIC CLEFT LIP OR CLEFT LIP AND PALATE AND METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE (MTHFR) GENE A1298C POLYMORPHISMS IN MONGOLIAN, Aichi-Gakuin Dental Science, 22, 19-24, 2009

Tserenkhand Tsooj, Lkhagva-OchirErkhambaatar, Yoshida Waka, Ariuntuul Garidkhuu, Lkhagvasuren Tserenkhuu, Erkhambaatar Tudevдорж, Furukawa Hiroo, Fujiwara Kumiko, Niimi Teruyuki, Minami Katsuhiko, Suzuki Satoshi, Goto Takahiro, Koshiji Chikako, Maeda Hatsuhiko, Natsume Nagato, MATERNAL A1298C POLYMORPHISM OF THE 5,10-METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE IS ASSOCIATED TO OCCURRENCE OF CLEFT PALATE ONLY

IN MONGOLIANS, Aichi-Gakuin Dental Science, 22, 25-33, 2009

[学会発表] (計3件)

Natsume N, Takato T, Noguchi M, Sugiyama Y, Echigo S, Uchiyama T, Omura K, Kubota E, Sakashita H, Imai Y, Kurita K, Yamamoto M, Kogo M, Mori Y, Sugihara K, Nakamura N, Ozeki S, Takahashi T, Yanagisawa S, Goto M, Ikenoue T, Yoshiura K, Sunakawa H, Suzuki S, Yoshida W, Hayakawa T, CLEFT LIP AND/OR PALATE CONGENITAL ORAL DISEASE GENE BANK, 2009, The 11th International Congress on Cleft Lip and Palate and Related Craniofacial Anomalies, September 10th to 13th 2009, Fortaleza, Brazil

Natsume N, Imai Y, Koshiji C, Senda A, Maeda H, Otsuka T, Numabe H, Yoshida W, Od B, Bulgan B, Azzaya U, Ariuntuul G, Erkhambaatar T, CLEFT LIP AND PALATE SURVEILLANCE AT THE CENTER FOR MONITORING OF CONGENITAL ABNORMALITIES IN MONGOLIA, The 67th Annual Meeting of the American Cleft Palate-Craniofacial Association, 3/20/2010, Fort Worth, USA

夏目長門, 鈴木聡, 古川博雄, 新美照幸, 南克浩, 藤原久美子, 山本正彦, 口腔先天異常遺伝カウンセリング, 第20回日本小児口腔外科学会, 平成20年9月19日, 川越