

平成 22 年 5 月 1 日現在

研究種目：「基盤（C）」
 研究期間：2007 年度～2009 年度
 課題番号：19592366
 研究課題名（和文） 全ゲノム解析を糸口とした下顎前突症の感受性遺伝子の探索と機能解析
 研究課題名（英文） Exploratory studies on mandibular prognathism susceptibility genes and functional analysis based on genome wide analysis
 研究代表者 山口 徹太郎（YAMAGUCHI TETSUTARO）
 研究者番号：40384193

研究成果の概要（和文）：

東アジア人集団として 326 人を対象者として GHR の一塩基多型 (SNP) をダイレクシークエンス法にて同定した。側面頭部 X 線規格写真より顎顔面形態に関する計 5 項目について計測、GHR 多型との関連を統計学的に検討した。GHR 遺伝子の SNPs と下顎枝の長さとの間に統計学的に有意な関連が認められた。その関連は日本人集団と韓国人集団は極めて近似していた。しかし、関連する SNPs の出現頻度はコーケシアンなどの他の集団では大きく異なっていた。顎顔面形態は人種的差異が存在する。本研究結果はその理由の一部分を説明するものであるかもしれない。

研究成果の概要（英文）：

We studied the relationship between six polymorphism genotypes and craniofacial linear measurements obtained from lateral cephalograms of 326 East Asian subjects. There was a significant association between P561T and C422F polymorphisms and mandibular ramus height. These polymorphisms were found almost exclusively in the Asian population, with extremely small frequencies in other populations. *GHR* polymorphisms are associated with mandibular ramus height in the East Asian population, but this association is likely to be different in other ethnic groups, and may partly explain the differing craniofacial morphology seen among different ethnicities.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・矯正小児系歯学

キーワード：下顎前突症, ゲノム, 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

下顎前突症は病態の理解からの候補遺伝子

の推定はなされていない。本申請課題研究代表者らは下顎前突症の感受性遺伝子を全染

染色体上について網羅的に探索した結果、第一染色体上に下顎前突症と連鎖を示す領域があることを発見した。これを糸口として候補遺伝子についての SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) 解析を進め、統計学的に有意な相関を認める複数の SNPs を確認している。

2. 研究の目的

遺伝統計学的手法による結果の解釈には階層化の問題など、十分な検討(擬陽性をいかに排除するか)が必要であることから、真に下顎前突症の発症に関与している感受性遺伝子の同定のために、より高度な遺伝統計学的手法と機能解析(発現解析)を行うことを本研究の目的とした。具体的には信頼性を高める遺伝統計学的解析の追加により候補領域を狭めること、SNPs によって候補染色体上領域から候補遺伝子を決定すること、ゲノム解析から得られた候補遺伝子の下顎頭軟骨での発現を確認すること、にある。

3. 研究の方法

(1) 健常成人東アジア人集団 326 人(韓国人 159 人、日本人 167 人)を対象とした。頬粘膜細胞から採取した DNA より *GHR* 遺伝子多型をダイレクシークエンス法にて同定した。側面頭部 X 線規格写真より顎顔面形態に関する計 5 項目について計測、*GHR* 遺伝子との関連を統計学的に検討した。本研究は昭和大学ならびに釜山国立大学関連倫理委員会の承認を得て実施した。

(2) 対象は先天性疾患、全身性疾患を有することのない健常成人関東在住 102 名と先島諸島(宮古島、石垣島)在住 100 名である。毛髪の形態との関与が知られている *EDAR* 遺伝子多型と 5 つのコントロール塩基多型(SNPs)についてタイピングした。第 3 大臼歯を除くすべての永久歯について近遠心幅径、頬舌径、シャベル状の程度を計測・判定し SNPs との関連を統計学的に検討した。本研究は昭和大学ヒトゲノム遺伝子解析倫理委員会の承認を得て行った。

(3) 当科を受診する健常日本人 96 名、Coriell Cell Repository から供与された Caucasian、African American、Chinese、Hispanic 各 96 名、計 480 名を対象とした。これまでに非症候群性 CL/P との関連が報告されている *IRF6* 計 11SNPs について HapMap データベースからアレル頻度を検索、十分な集団情報を有していない rs599021 についてダイレクシークエンス法により同定、アレル頻度を観察した。本研究は昭和大学ヒトゲノム遺伝子解析倫理委員会の承認を得て行った。

(4) 対象は先天性疾患、全身性疾患を有することのない日本人成人 82 名(男性 16 名；

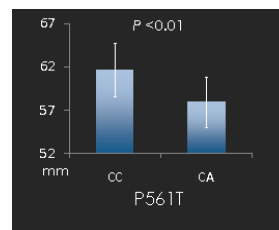
平均年齢 24.4 歳、女性 66 名；平均年齢 24.4 歳)である。*FGFR1* 多型のうち haplotype の tag となる SNP をダイレクシークエンス法にて同定した。頭蓋形態を正面頭部 X 線規格写真(頭蓋幅)ならびに側面頭部 X 線規格写真(頭蓋長)にて計測した。また頭蓋長/頭蓋幅より頭蓋指数を算出した。硬・軟組織各々について計測した。計 6 計測項目と *FGFR1* 多型との関連を統計学的に検討した。

4. 研究成果

1980 年代半ばからの二十数年間に、疾患原因遺伝子・疾患関連遺伝子の研究は驚異的な進展を遂げた。Human Genome Project が終了し、時代はポスト・ゲノムシークエンスに移り、その課題はゲノム情報をいかに疾患の原因、病態の解明、さらには日常の臨床に繋げてゆくかにある。

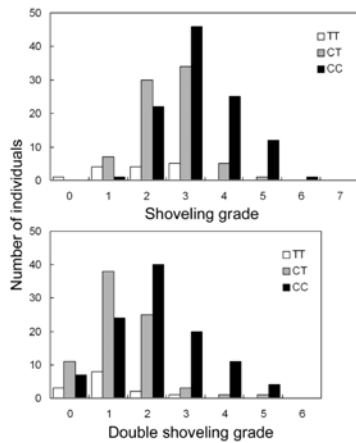
一方、残念なことに先天性疾患、癌を除く口腔顎顔面領域における疾患/形質(遺伝によって決定される生物の性質や特徴)に関するゲノム解析は始まったばかりである。特に矯正臨床に関連したものでは下顎前突症(III 級不正咬合)/下顎骨形態、歯根吸収、顎関節症について報告されるのみで未だ極めて少ない。しかし、それらから将来の関連研究の方向性を知ることができるかもしれない。

(1) 下顎枝の長さとの間に統計学的に有意な関連を認める多型を同定した。その関連は韓国人集団と日本人集団において極めて近似していた。しかし、他の集団(European American、African American、Hispanic、Han Chinese)における多型の出現頻度は東アジア人集団のそれと大きく異なっていた。本研究は不明な点の多い顎関節部解剖や顎関節症の発症頻度についての人種的差異に関する研究に示唆するものと考えられる。

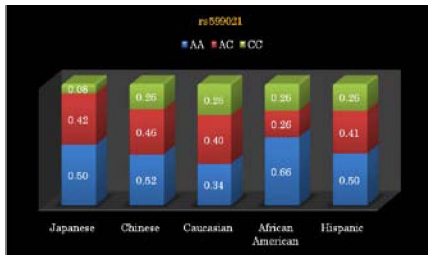


(2) *EDAR* 遺伝子多型は、上顎中切歯のシャベル型の切歯の程度と強い相関を示した($P = 7.7 \times 10^{-10}$; 関東 $P = 1.2 \times 10^{-4}$ 、先島諸島 $P = 2.1 \times 10^{-6}$)。ダブルシャベルの程度、上顎中切歯近遠心幅径においても強い相関を示した(ダブルシャベルの程度 $P = 1.2 \times 10^{-8}$ 、上顎中切歯近遠心幅径 $P = 5.4 \times 10^{-3}$)。 *EDAR* 遺伝子多型はそのアレル頻度における集団間差から歯の形質への関与が推測されていた

(Nature. 2007)。本研究はこれを証明した。



(3) rs599021 (A/C) に人種間における頻度差が存在した。日本人集団では AA 50.0%、AC 42.3%、CC 7.7% (A アリル 71.2%、C アリル 28.8%) であった。他、C アリルについて Caucasian 42.9%、African American 20.2%、Chinese 48.2%、Mexican 29.4% であった。非症候群性 CL/P に関連するとされる *IRF6* のアリル頻度の人種間で異なるものが存在した。



(4) 頭蓋長において危険率 5%以下 (硬組織 $P=0.03$ 、軟組織 $P=0.01$) で有意な差が認められた。その関連は男性では認められず女性においてのみ関連を認めた (硬組織 $P=0.01$ 、軟組織 $P=0.01$ 未満)。頭蓋幅、頭蓋指数においては統計学的な有意差は検出されなかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 13 件) すべて査読有

Enomoto A, Watahiki J, Yamaguchi T, Irie T, Tachikawa T, Maki K. Effects of mastication on mandibular growth evaluated by microcomputed tomography. *Eur J Orthod*, 32:66-70, 2010.

Yamaguchi T, Tajima A, Nakajima T, Inoue I, Maki K. External apical root resorption and interleukin-1B gene polymorphism in Japanese population. *Tomoyasu Y, Orthod*

Waves, 68:152-157, 2009.

渡辺みゆき, 山口徹太郎, 浅間雄介, 榎宏太郎. 歯・顎顔面用コーンビームCT画像による頸椎からの骨年齢評価. *Dental Med Res*, 29:211-217, 2009.

Tomoyasu Y, Yamaguchi T, Tajima A, Nakajima T, Inoue I, Maki K. Further evidence for an association between mandibular height and the growth hormone receptor gene in a Japanese population. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 136:536-541, 2009.

Kimura R, Yamaguchi T, Takeda M, Kondo O, Toma T, Haneji K, Hanihara T, Matsukusa H, Kawamura S, Maki K, Osawa M, Ishida H, Oota H. A common variation in EDAR is a genetic determinant of shovel-shaped incisors. *Am J Hum Genet*, 85:528-535, 2009.

Nakajima K, Yamaguchi T, Maki K. Surgical orthodontic treatment for a patient with advanced periodontal disease: evaluation with electromyography and 3-dimensional cone-beam computed tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 136:450-459, 2009.

Kato C, Yamaguchi T, Watanabe M, Tomoyasu Y, Asama Y, Maki K. Cone-beam Computed Tomography Evaluation of Cervical Vertebra Morphology in Female Patients with Skeletal open bite. *Hosp Dent (Tokyo)*, 21:7-11, 2009.

Kang EH, Yamaguchi T, Tajima A, Nakajima T, Tomoyasu Y, Watanabe M, Yamaguchi M, Park SB, Maki K, Inoue I. Association of the growth hormone receptor gene polymorphisms with mandibular height in a Korean population. *Arch Oral Biol*, 54:556-562, 2009.

Yamaguchi T, Tomoyasu Y, Nakadate T, Oguchi K, Maki K. Allergy as a possible predisposing factor for hypodontia. *Eur J Orthod*, 30:641-644, 2008.

山口徹太郎, 渡辺みゆき, 榎宏太郎. 顎関節症を伴う成人開咬症例に対する自家歯牙移植を併用した歯科矯正治療例. *Dent Med Res*, 28:99-106, 2008.

Watahiki J, Yamaguchi T, Enomoto A, Irie T, Yoshie K, Tachikawa T, Maki K. Identification of differentially

expressed genes in mandibular condylar and tibial growth cartilages using laser microdissection and fluorescent differential display: Chondromodulin I (ChM-1) and tenomodulin (TeM) are differentially expressed in mandibular. Bone, 42:1053-1060, 2008.

宮本朝望, 山口徹太郎, 久保田雅人, 榎宏太郎. 歯・顎顔面用コーンビームCT撮影による咽頭部形態評価に関する検討-下顎骨形態との関連について-. 日顎変形誌, 17:247-253, 2007.

Watanabe M, Yamaguchi T, Maki K. Postoperative changes of mandible in sagittal split ramus osteotomy for the correction of anterior open bite cases - The single regression analysis and discriminant analysis as a useful indicator to determine a treatment goal -, Hosp Dent (Tokyo), 19:7-12, 2007.

[学会発表] (計40件)

Yamaguchi T. Association of an FGFR1 haplotype-tag SNP with genetic susceptibility to craniofacial shape in a Japanese population. 7th International Orthodontic Congress, February 6-9, 2010, Sydney, Australia.

Yamaguchi T. Evidence for a role of GHR gene with mandibular morphology in the East Asian population, and allelic heterogeneity in different ethnicities. 7th International Orthodontic Congress, February 6-9, 2010, Sydney, Australia.

Tomoyasu Y, Yamaguchi T, Tajima A, Inoue I, Maki K. External apical root resorption and the interleukin-1B gene polymorphism in the Japanese population. 7th International Orthodontic Congress, February 6-9, 2010, Sydney, Australia.

Watanabe M, Yamaguchi T, Maki K. The morphology of cervical vertebrae in anteroposterior and vertical skeletal patterns; a 3-dimensional computed tomography evaluation. 7th International Orthodontic Congress, February 6-9, 2010, Sydney, Australia.

山口徹太郎, 木村亮介, 太田博樹, 友安洋子, 榎宏太郎. EDARはモンゴロイドに多いシャベル型の切歯出現を決定する. 第68回日本矯正歯科学会大会, 2009年11月16日-18日, 福

岡.

木村亮介, 山口徹太郎, 榎宏太郎, 武田摩耶子, 近藤修, 埴原恒彦, 大澤資樹, 石田肇, 川村正二, 太田博樹. シャベル型切歯の遺伝的要因. 第14回日本顔学会大会, 2009年10月31日-11月1日, 鹿児島市.

木村亮介, 山口徹太郎, 榎宏太郎, 武田摩耶子, 近藤修, 埴原恒彦, 大澤資樹, 石田肇, 川村正二, 太田博樹. 歯形態の遺伝学: シャベル型切歯とEDAR. 第63回日本人類学会大会, 2009年10月3-4日, 東京.

Kimura R, Yamaguchi T, Maki K, Takeda M, Kondo O, Hanihara T, Osawa M, Ishida H, Kawamura S, Oota H. A nonsynonymous SNP in EDAR is associated with tooth shoveling. アメリカ人類遺伝学会 2009年10月20-24日, Honolulu, Hawaii, USA.

木村亮介, 山口徹太郎, 榎宏太郎, 武田摩耶子, 近藤修, 埴原恒彦, 大澤資樹, 石田肇, 川村正二, 太田博樹. シャベル型切歯とEDAR多型との関連. 第54回日本人類遺伝学会, 2009年9月23-26日, 東京.

Yamaguchi T, Tomoyasu Y, Kang EH, Park SB, Tajima A, Inoue I, Maki K. Association of the growth hormone receptor gene polymorphisms with mandibular height in East Asian population. 2009 FDI Annual World Dental Congress, 2009年9月2-5日, Singapore.

渡辺みゆき, 山口徹太郎, 榎宏太郎. 開咬症例における外科的矯正治療後の術後安定性. 第19回日本シミュレーション外科学会, 2009年10月31日, 東京.

山口徹太郎, 古屋良一, 榎宏太郎. 頭部発育に關与する因子GHR遺伝子と下顎骨形態との関連 東アジア人における検討およびその異質性. 第22回日本顎関節学会, 2009年7月26-27日, 東京.

友安洋子, 山口徹太郎, 田嶋敦, 井ノ上逸郎, 榎宏太郎. 日本人における歯根吸収とIL-1B遺伝子多型との関連. 第68回東京矯正歯科学会, 2009年7月15日, 東京.

加藤千晴, 山口徹太郎, 渡辺みゆき, 友安洋子, 浅間雄介, 榎宏太郎. コーンビームCTによる開咬症例の頸椎形態に関する研究. 第29回昭和歯学会総会, 2009年7月4日, 東京.

渡辺みゆき, 山口徹太郎, 榎宏太郎. 歯・顎顔面用コーンビームCTにより計測した頸椎の形態学的特徴と骨格性不正咬合との関連. 第19回日本顎変形症学会, 2009年6月4-5日, 仙台.

山口徹太郎, 榎宏太郎. 非症候群性口唇・口蓋裂に関連するIRF6遺伝子多型の集団間比較. 第19回日本顎変形症学会, 2009年6月4-5日, 仙台.

山口徹太郎, 友安洋子, 榎宏太郎. FGFR1遺伝子多型と頭蓋長との関連—日本人集団における頭蓋形態に関する検討—. 第33回日本口蓋裂学会, 2009年5月28-29日, 東京.

友安洋子, 山口徹太郎, 田嶋敦, Park SB, 中島敏晶, 井ノ上逸朗, 榎宏太郎. 東アジア人集団における成長ホルモン受容体遺伝子多型と下顎枝高との関連. 昭和大学歯学部口腔癌包括的研究センター平成20年度公開シンポジウム, 2009年3月14日, 東京.

Tomoyasu Y, Yamaguchi T, Maki K, Tajima A, Inoue I. Further evidence for an association between mandibular height and the growth hormone receptor gene. 第28回昭和歯学会例会, 2008年12月6日, 東京.

上原峰子, 中島還, 山口徹太郎, 榎宏太郎. 矯正治療が重心動揺変化に及ぼす影響について. 第67回日本矯正歯科学会, 2008年9月16-18日, 千葉.

渡辺みゆき, 山口徹太郎, 榎宏太郎. 骨成熟度評価における3次元頸椎分析と手骨との比較. 第67回日本矯正歯科学会, 2008年9月16-18日, 千葉.

山口雅章, 山口徹太郎, 小澤信幸, 榛葉俊一, 榎宏太郎. 食物性状が睡眠に与える影響. 第67回日本矯正歯科学会, 2008年9月16-18日, 千葉.

山口徹太郎, 友安洋子, 中舘俊夫, 小口勝司, 榎宏太郎. 永久歯の先天性欠如の発現に関与する因子としてのアレルギー性疾患. 第67回日本矯正歯科学会, 2008年9月16-18日, 千葉.

Yamaguchi T. Genetics and Orthodontics: Recent Advances and Future Directions, Taiwan Orthodontic Society, 2008年8月1-2日, Taiwan.

山口徹太郎. 顎関節症を伴う成人開咬症例に対する歯科矯正治療例. 第21回日本顎関

節学会, 2008年7月26-27日, 大阪.

藤川泰成, 澁澤龍之, 山口徹太郎, 榎宏太郎. 不正咬合患者の顎顔面形態、下顎頭形態および顎関節円板動態の関連性について. 第67回東京矯正歯科学会大会, 2008年7月17日, 東京.

上原峰子, 中島還, 山口徹太郎, 榎宏太郎. 矯正治療が生体に及ぼす影響に関する研究—治療前後における重心動揺の変化—. 第28回昭和歯学会総会, 2008年6月28日, 東京.

山口徹太郎, 渡辺みゆき, 榎宏太郎. 反対咬合における家族集積性に関する研究. 第18回日本顎変形症学会, 2008年6月17-18日, 名古屋.

倉林仁美, 代田達夫, 山口徹太郎, 高橋満里子, 上原峰子, 山口雅章, 土佐泰祥, 門松香一, 佐藤兼重, 保阪善昭, 榎宏太郎. 顔面骨骨折後の顎変形の咬合再建について. 第18回日本顎変形症学会, 2008年6月17-18日, 名古屋.

宮本朝望, 山口徹太郎, 久保田雅人, 榎宏太郎. 歯・顎顔面用コーンビームCTを使用した咽頭部形態の把握と顎顔面形態との関連性について. 第18回日本顎変形症学会, 2008年6月17-18日, 名古屋.

澁澤龍之, 山口徹太郎, 榎宏太郎. 歯科矯正治療における歯周病学的配慮. 第66回日本矯正歯科学会大会, 2007年9月19-21日, 大阪.

友安洋子, 山口徹太郎, 田嶋敦, 中島敏晶, 井ノ上逸朗, 榎宏太郎. 成長ホルモン受容体遺伝子は下顎骨高さと関連する. 第66回日本矯正歯科学会大会, 2007年9月19-21日, 大阪.

宮本朝望, 山口徹太郎, 久保田雅人, 榎宏太郎. 下顎骨形態形成と咽頭部形態の関連性について—コーンビームX線CT画像による検討—. 第66回日本矯正歯科学会大会, 2007年9月19-21日, 大阪.

山口徹太郎, 友安洋子, 田嶋敦, 中島敏晶, 井ノ上逸朗, 榎宏太郎. 成長ホルモン受容体遺伝子と下顎骨形態との関連. 第52回日本人類遺伝学会, 2007年9月12-15日, 東京.

山口徹太郎, 友安洋子, 榎宏太郎. 下顎骨成長発育における成長ホルモン受容体遺伝子の役割. 第49回歯科基礎医学会, 2007年8

月 30-31 日, 北海道.

藤川泰成, 澁澤龍之, 山口徹太郎, 槇宏太郎. 不正咬合患者の顎顔面形態、下顎頭形態および顎関節円板動態の関連性について. 第 20 回日本顎関節学会, 2007 年 7 月 13 日-15 日, 仙台.

Shibasaki R, Xie X, Yamaguchi T, Maki K. Asymmetric Occurrence of Japanese Skeletal Class III Using Cone Beam CT. AMERICAN ASSOCIATION OF ORTHODONTICS, 107th ANNUAL SESSION, May 18-22, 2007, Seattle, Washington, USA.

Nakajima K, Yamaguchi T, Miyazaki Y, Maki K. Association Between Morphology and functional recovery in surgical orthodontic cases. AMERICAN ASSOCIATION OF ORTHODONTICS, 107th ANNUAL SESSION, May 18-22, 2007, Seattle, Washington, USA.

榎本明子, 綿引淳一, 山口徹太郎, 入江太朗, 立川哲彦, 槇宏太郎. 咀嚼変化が下顎骨形態に及ぼす影響について-三次元形態計測および遺伝子発現変化の観察-. 第 27 回日本骨形態計測学会, 2007 年 5 月 31 日-6 月 2 日, 長崎.

手塚建一, 山口徹太郎. コンピュータシミュレーションによるヒト下顎骨内部構造の再現. 第 25 回日本骨代謝学会学術集会, 2007 年 7 月 19-21 日, 大阪.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

表彰

学術大会優秀発表賞 (研究代表者)

山口徹太郎、友安洋子、中舘俊夫、小口勝司、槇宏太郎. 永久歯の先天性欠如の発現に関与する因子としてのアレルギー性疾患. 第 67 回日本矯正歯科学会, 2008 年 9 月 16-18 日, 千葉.

学術大会優秀発表賞 (研究分担者)

友安洋子, 山口徹太郎, 田嶋敦, 中島敏晶, 井ノ上逸朗, 槇宏太郎. 成長ホルモン受容体遺伝子は下顎骨高さに関連する. 第 66 回日本矯正歯科学会大会, 2007 年 9 月 19-21 日, 大阪.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 徹太郎 (YAMAGUCHI TETSUTARO)
昭和大学・歯学部・講師
研究者番号: 40384193

(2) 研究分担者

井ノ上 逸朗 (INOUE ITSURO)
東海大学・医学部・教授
研究者番号: 00192500

(3) 研究分担者

槇 宏太郎 (MAKI KOUTARO)
昭和大学・歯学部・教授
研究者番号: 80219295

(4) 研究分担者

宮本 朝望 (MIYAMOTO ASAMI)
昭和大学・歯学部・助教
研究者番号: 20384349

(5) 研究分担者

渡辺 みゆき (WATANABE MIYUKI)
昭和大学・歯学部・助教
研究者番号: 30407572