

機関番号：16101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20791580

研究課題名（和文）歯と顎の大きさに関する遺伝的要因の分析

研究課題名（英文）Inherited factor concerning the size of teeth and mandible

研究代表者

阿部 洋子（ABE YOUKO）

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教

研究者番号：00325268

研究成果の概要（和文）：歯の大きさの研究モデルとして選出した2系統のラットの上顎および下顎骨長径・高径・厚径を計測した結果、歯の大きい系統は下顎骨も大きく、歯が小さい系統は下顎骨が小さかった。正逆交配したF₁世代では、母親が大きい系統×父親が小さい系統群の歯と下顎の大きさは、母親が小さい系統×父親が大きい系統群よりも大きくなる傾向を示し、歯と顎ともに、大きい性質が優位に遺伝した。連鎖解析より、歯の大きさに関与するX染色体末端部は、下顎骨長径・高径・厚径には関与していなかった。歯と顎の大きさは遺伝様式に類似点は認められたが、関連する遺伝子座に違いがあることが示された。

研究成果の概要（英文）：Two strains of rats were selected as a model for the study of tooth size, have different length, height and thickness of mandible at 35 days old. That is, one rat strain has large teeth has larger mandible, another rat strain has small teeth has smaller mandible. From the reciprocal crosses in the F₁ generation, both size of teeth and mandible in larger mother strain × smaller father strain group, tended to be larger than that in smaller mother strain × larger father strain group. The hereditary pattern of teeth and mandible showed the dominant inheritance of the great features. From linkage analysis, the size of the rat teeth involved in the X-chromosome ends, the size of length, height and thickness of the rat mandible was not involved. The size of rat teeth and mandible showed similar hereditary pattern, but it indicated that there were differences in the relevant gene locus.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	600,000	180,000	780,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,600,000	480,000	2,080,000

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：歯学・ゲノム

1. 研究開始当初の背景

小児歯科臨床では、小児の健全な永久歯

列・咬合の獲得をめざし、正常な発育過程を辿れるよう口腔管理することが最も重要である。近年、保護者の子供の歯並びへの関心

は高く、小児期からの積極的な歯並びの治療を希望して来院する場合や、小児の生理的な歯列の発育変化に保護者が気づき、将来の歯並びの心配や疑問を担当医に尋ねる機会が増えていると感じる。歯並びの治療計画立案の際には小児の歯列分析を行うが、未萌出の永久歯歯冠幅径や成長後の顎の大きさについての予測は十分とは言い難い。歯の大きさは遺伝的要因を強く反映することが知られるが、環境（栄養）の影響を少なからず受ける可能性も示唆されている。また、歯や顎の大きさのような量的遺伝形質は複数の遺伝子が関与していることが広く知られるようになったが、それらの発現様式や相互作用などいまだ不明な点が多い。

この研究は、国内から 21 系統のラットを集め、その中から歯の大きな系統と小さな系統をそれぞれ選出し、遺伝的に歯の大きさの異なる 2 系統を本研究のラットモデルとして使用した。正逆交配によりえられた F_1 世代の歯の大きさは、大きい性質が優性的に遺伝していくこと、母系の影響が強いことが示唆された。さらに F_2 世代の歯の大きさは系統による差がなかったことから、複数の遺伝子座が関与すること、および Y 染色体の遺伝子が関与している可能性が低いことが示唆された。また、 F_2 世代のマイクロサテライトマーカーの遺伝子型と表現型である歯の大きさの連鎖解析の結果、X 染色体の末端部にラットの歯の大きさに関与する遺伝子座があることを明らかにした阿部の学位論文に端を発している。

歯の発生を誘導する因子、歯の形・数などを決定する遺伝子、乳歯の歯根吸収や骨代謝の関連する要因など、他の臓器とは異なる独特の機構を持つ歯は歯科以外の研究分野との関連も多岐にわたる。近年、歯の再生に関する研究分野が注目を浴びており、歯の形や大きさを調節する因子解明への期待も高まることが予想される。このため、歯と顎の大きさに関与する遺伝的および環境的要因について探求することは、歯科臨床をはじめ歯の研究に関連する多分野において有用であると考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、小児歯科臨床における歯並びの治療計画立案の際に行われる歯列分析の正確性に寄与することを目的としている。未萌出の永久歯の歯冠近遠心幅径や成長後の顎の大きさが早期かつ正確に予測できるようになれば、より具体的な治療計画の立案が可能になり、保護者へのインフォームドコンセントの充実にも寄与できることが期待される。

る。

また本研究は、歯と顎の大きさの遺伝子座を同定し、それらの相互関連性を追究することを目的としている。歯や顎の大きさに関与する遺伝子座が明らかになれば、これまでに遺伝子異常が報告されている症候群において、歯科的な表現型の特徴を理解する一助となり、医科歯科連携の緊密化促進へ影響を及ぼすことが期待される。

3. 研究の方法

これまでの実験に使用した F_2 世代の DNA サンプルの採取は行われており、適切に保存されてきた。2 系統のラット間で識別に有用なマイクロサテライトマーカーは全ての常染色体まで拡大して検索後、保管されている。また、臼歯摘出時の 35 日齢の上下顎骨も乾燥標本として保存している。以上のことから、遺伝的に歯の大きさの異なる 2 系統のラットモデルの顎骨を親世代→ F_1 世代→ F_2 世代の順にデジタルノギスを用いて計測し、歯の大きさの遺伝様式と比較する。また、正確な連鎖解析を行うためにマイクロサテライトマーカーの追加が必要であると考えている。日々ラットの遺伝子情報は更新されているが、染色体によってはマイクロサテライトマーカーの数が連鎖解析を行うのに十分ではない。マウス、ラットおよびヒトの歯の発育、歯質異常、顎の発育異常などに関連する遺伝子座に近いマーカーを検索し、本研究に有用であるかを検討する必要がある。また、マウス、ラットおよびヒトの染色体の相同性データを多角的に検討・分析することが重要である。

4. 研究成果

これまでに本研究に用いた 2 系統のラットの連鎖解析から、ラットの歯の大きさに関与する遺伝子が X 染色体末端部に存在することを報告した。これはヒトの X 連鎖性エナメル質形成不全症に関する報告を裏付けるものに限らず、現在ではヒトのエナメル質に關係する遺伝子・アメロジェニンが X 染色体に存在することが現在広く知られるようになった。このことから、本研究で選出された歯の大きさの異なる 2 系統のラットは、ヒトの歯の大きさに関与する遺伝子研究に適していることが示された。

歯の大きさが異なる 2 系統のラットは、35 日齢時の下顎骨長径、高径および厚径においても系統差を認め、大きな歯をもつ系統の下顎骨は小さな歯をもつ系統の下顎骨よりも大きいことが示された。また、正逆交配を行っ

たF₁群では、母親が大きい系統+父親が小さい系統群が、母親が小さい系統+父親が大きい系統群よりも下顎骨長径と高径では大きい傾向を示し、下顎骨厚径では統計学的に有意に大きかった。しかし、マウスを用いた文献で報告されていた遺伝的決定要素が強いといわれる上顎骨長径では、本研究ラットモデル間で系統差を認めず、F₁群でも差はなかった。ヒトでは上顎の成長が下顎より早いといわれ、同じ哺乳類のげっ歯類も同様であると解釈される。35日齢の発育期ラットの上下顎骨の大きさのバランスが、成長後のものを縮小化していると解すれば、本研究に用いた2系統のラットは上顎骨の大きさに差がないことになる。また、遺伝要因の発現の強さは時期によって異なることから、上顎骨の成長が35日齢後に顕著化する場合も考えられる。これらの点を明らかにするために、成長後の顎骨の大きさを計測し、分析する必要があると考えられた。以上のことから、ラットの歯と下顎骨は遺伝様式に類似点を認め、大きい形質が優性に遺伝するが、上顎骨とは異なることが示された。

歯と顎の大きさの遺伝様式に類似点が認められたため、それらの相関関係を分析した。歯と下顎が小さい系統では、上下臼歯の大きさと上下顎の大きさに相関関係を認めた。一方、歯と下顎が大きい系統では、上顎第一臼歯以外の歯と上下顎の大きさに相関関係を認めた。F₁群では、母親が大きい系統+父親が小さい系統群で、上下臼歯の大きさと上下顎の大きさに相関関係を認めた。一方、母親が小さい系統+父親が大きい系統群では、下顎第一臼歯以外の歯と上下顎の大きさに相関関係を認めた。以上のことから、歯と35日齢の顎の大きさには強い相関関係があることが示された。

ラット35日齢では歯冠は完成し、口腔内に萌出しているが、顎骨は成長期にあるため、歯よりも顎骨の方が環境要因（本研究では体重）の影響を受け、強い相関関係を示すことが考えられた。そのため、歯および顎骨と14日、21日、28日、35日体重との相関関係を分析した。歯と下顎が小さい系統では、上顎は14日体重を除いて、21日、28日、35日体重と強い相関を示し、下顎骨長は21、28、35日体重に強い相関関係を示した。しかし、下顎高径・厚径は体重と相関関係を示さなかった。歯は14日体重と相関を示さず、21日以降の体重に相関関係を示した。歯と下顎が大きい系統では、上顎および下顎長径・高径・厚径とすべての期間の体重とが強い相関関係を示した。上下第一臼歯は全期間の体重と相関関係を示さなかった。歯より顎の大きさが体重との相関が強い傾向が示された。

一方、F₁群の母親が小さい系統×父親が大きい系統群では、下顎高径と下顎第一臼歯が体重との相関関係を示さなかった。母親が大きい系統×父親が小さい系統群では、上下顎骨の大きさと体重が相関関係を示した。また上顎第一臼歯が体重との相関関係が弱かった。F₁群では、純系の親世代に比べて体重の影響を受ける可能性が示唆された。以上の結果から、顎骨よりも体重の影響を受けにくいと考えられた歯の大きさが、遺伝的背景の違いによって環境的要因の影響を受けていることが示された。

上顎骨は系統差を認めなかったため、遺伝要因の分析には下顎骨長径・高径・厚径を計測した。F₂世代の下顎骨長径・高径・厚径は正逆交配群の間で統計的に有意な差を認めず、これはラット臼歯の大きさの分析と同様な結果であった。これまでに歯の大きさに連鎖していることが示唆されたX染色体末端のマイクロサテライトマーカーでの遺伝子型発現別に下顎骨の大きさを比較（分散分析）したところ、下顎骨の大きさは歯の大きさと同マーカーに連鎖を示さなかった。また、歯の大きさのように小さい系統由来の遺伝子を持つ群の下顎骨長径・高径・厚径が、大きい系統由来の遺伝子を持つ群よりも大きくなるという傾向を示さなかった。以上の結果から、歯と顎の大きさは大きい性質が優位に遺伝するという類似点もあるが、遺伝子の関連部位は異なることが示された。また、歯は顎骨よりも発育時期が早く、大きさが早期に決定されるが、体重の影響をうけることが示された。

5. 主な発表論文等

（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1件）

阿部洋子、尼寺理恵、有田憲司、西野瑞穂、三留雅人、栄養が成長期ラットの顎の大きさにおよぼす影響、小児歯科学雑誌、47巻2号、334、2009、査読なし

〔学会発表〕（計2件）

- ① 阿部洋子、小児歯科臨床の最前線—小児歯科と和・社会と輪—、第29回日本小児歯科学会中四国地方会、2010年11月7日、岡山県歯科医師会館
- ② 阿部洋子、尼寺理恵、有田憲司、西野瑞穂、三留雅人、栄養が成長期ラットの顎の大きさにおよぼす影響、第47回日本小

児歯科学会大会、2009年5月15日、大阪大学

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 洋子 (ABE YOKO)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部・助教
研究者番号：00325268

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし