

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02573

研究課題名(和文) 顔面形態関連遺伝子多型の探索および人類学的应用

研究課題名(英文) Identification of genetic polymorphisms associated with facial morphology and their anthropological applications

研究代表者

木村 亮介 (Kimura, Ryosuke)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00453712

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：(1) コンピュータ断層撮影画像データを用いた頭蓋顔面形態解析を行い、ゲノムワイド関連解析を行った結果、いずれの形態成分においても有意水準を満たすSNPはみられなかった。しかしながら、Ridge回帰モデルを用いたゲノムデータからの頭蓋骨形態の予測は、一定の精度で可能であることを示した。

(2) 頭蓋骨および上腕骨を対象として、骨の厚さに関わる要因を明らかにすることを目的とし、解析を行った。側頭部頭蓋骨全厚と上腕骨全幅は加齢に伴い増加するのに対し、前頭部皮質骨厚と上腕骨皮質骨厚は加齢に伴い減少すること、女性では男性より頭蓋骨全厚が大きく、加齢に伴う頭蓋骨全厚の増加が大きいことなどを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、サンプルサイズが少なく、ゲノムワイド有意水準を満たす個別のSNPが見いだせないような場合においても、Ridge回帰モデルを用いることによって、ゲノムデータから頭蓋骨形態が一定の精度で予測できることを示した。ゲノムデータからの頭蓋骨形態予測は、法医学や人類学分野で今後有用な技術になるはずである。また、頭蓋骨と四肢骨の皮質骨厚に関連する因子を明らかにすることで、骨リモデリングのメカニズムにおける両者の類似点と相違点について基礎的な知識を提供した。

研究成果の概要(英文)：(1) Craniofacial morphology was analyzed using computed tomography image data, and our genome-wide association study showed no SNP that met the significance level in any of the morphological components. However, the prediction of craniofacial morphology from genomic data using the Ridge regression model showed that craniofacial morphology can be predicted with a certain degree of accuracy.

(2) We analyzed the cranial bones and humerus with the aim of clarifying factors related to bone thickness. We showed that temporal bone thickness and humeral bone width increase with age, whereas frontal cortical thickness and humeral cortical thickness decrease with age, and that women have greater total cranial thickness than men, while the increase in total cranial thickness with age is greater in women than in men.

研究分野：自然人類学

キーワード：顔面形態 遺伝子多型 ゲノムワイド関連解析 復顔 予測 骨厚 男女差 年齢

## 1. 研究開始当初の背景

動物における顔は、栄養摂取の入り口の周辺に、視覚、聴覚、臭覚、味覚を感知する感覚器が集積した構造物で、生命活動に不可欠な部位である。また、一部の動物にとっては、感情を表出するコミュニケーションツールとしての役割をもち、とりわけヒトにおいては表情筋の発達によりその役割は顕著である。そして、ヒトを含む一部の社会性動物では、顔は個体識別のための指標であり、高度な社会性を築くための基盤ともいえる。さらに、ヒトにとっての顔は、他者の身体的魅力を評価する際の重要なポイントとなり、配偶者の選択においても重要視される。このように本来の生物的機能だけでなく、社会的機能をももつようになったヒトの顔は、類人猿との分岐後、如何にして進化してきたのだろうか。また、現生人類の中で、如何にして多様化してきたのだろうか。このような問いに答えるためには、古代から現代にかけての頭蓋骨の変遷を調べたり、あるいは現代人の顔面形態を比較したりするだけでなく、顔面形態に關与する遺伝子を明らかにした上で、失われた古代人の軟組織形態を遺伝情報によって復元すること、また、遺伝子進化の観点から形態の進化過程を明らかにすることが有効である。

顔面形態に關与する遺伝子は、動物の発生やヒトの先天性疾患の研究で明らかにされてきた。最近では、ゲノムワイド関連解析( genome-wide association study: GWAS )が行われるようになり、ヒトの顔面形態の多様性を担う遺伝子多型が明らかになりつつある。研究代表者らのグループも、これまで日本人を対象として顔面形態の GWAS を進めてきた。しかしながら、顔面形態の多様性を生む遺伝背景を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。特に、頭蓋顔面の骨形態を対象とした GWAS は未だ例が少ない。

また、ヒトの骨は、形状だけでなく厚みにおいても大きなバリエーションが存在する。特に四肢骨の厚みについては、老化や骨粗鬆症の観点から良く研究されている。しかしながら、頭蓋骨の厚みについては研究が少なく、四肢骨と同様の要因が働いているのかも明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、(1) コンピュータ断層撮影( CT )画像データを用いた頭蓋顔面形態解析を行い、GWAS を実施することで、顔面形態に關連する遺伝子多型を同定し、ゲノム情報から顔面形態を復元することに主眼をおいた。また、(2) 頭蓋骨および上腕骨を対象として、骨の厚さに關わる要因を明らかにすることを目的とし、解析を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) 顔面形態關連多型の同定およびゲノム情報からの顔面形態の復元

琉球大学病院で Positron Emission Tomography( PET )-CT 検査を受けた患者 780 名を対象とし、インフォームドコンセントのもと、画像データと試料を取得した。CT 画像を用いて下顎を除いた頭蓋顔面にセミランドマークを発生させ、幾何学的形態測定法を用いた形態解析を行った。プロクラステス解析による重ね合わせののち、顔面領域のセミランドマークのみを抽出して、主成分分析を行なった。形態を表す主成分( PC1 ~ PC10 )を目的変数、年齢、性別、身長、体重、ゲノムの主成分分析で得られた主成分( gPC1、gPC2 )を共変数として GWAS を行った。

次に Ridge 回帰モデルによる頭蓋骨形態の予測を行った。主成分( PC1 ~ PC10 )に対する GWAS の結果を参照して、頭蓋骨形態を予測するために以下の 3 通りの SNP セットを抽出した。セット 1 :  $p < 1.0 \times 10^{-4}$  の全ての SNP ( 392 ~ 1008 SNPs )、セット 2 :  $p < 5.0 \times 10^{-4}$  の全ての SNP ( 2214 ~ 4432 SNPs )、セット 3 :  $p < 5.0 \times 10^{-4}$  かつ 100kb のウィンドウごとに P 値が最も低い SNP ( 417 ~ 510 SNPs ) である。機械学習では、サンプルを訓練データとテストデータに 8:2 で分け、訓練データで作成したモデルをテストデータで検証することを 5 回繰り返した。形態の各主成分を目的変数、SNP の遺伝子型を説明変数とした Ridge 回帰モデルを求め、テストデータにおける決定係数からモデルの予測性能を評価した。

### (2) 頭蓋骨および上腕骨の厚さに關わる要因

CT 画像を用いて、同じ被験者から頭蓋骨と上腕骨における皮質骨の厚みを測定した。インフォームドコンセントのもと、診断を目的として琉球大学病院で PET-CT 撮影をした 504 名( 男性:317 名、女性:187 名、20 ~ 76 歳 )、那覇市立病院または同仁病院で CT 撮影をした 25 名( 男性:7 名、女性:18 名、23 ~ 59 歳 ) を対象とした。CT 画像により Stradwin 5.4 software を用いて、側頭部の頭蓋骨全厚、前頭部の頭蓋骨全厚および皮質骨厚、上腕骨骨幹部の全幅および皮質骨厚を計測した。また、前頭部頭蓋骨の皮質骨厚/全厚を頭蓋骨皮質示数( CCI )、上腕骨の皮質骨厚/全幅を上腕骨皮質示数( HCI )とした。これらの計測値および示数と、性別、年齢、身長、体重、出身地域( 沖縄 vs 日本本土 ) との關連を調べた。また、交絡因子を制御しながら、計測値および示数の間の偏相関係数を求めた。さらに既知の遺伝要因として、先行研究において脛骨骨幹部の皮質骨厚と關連することが示されている WNT16 および TNFSF11 の一塩基多型( rs2707466 および rs9525638 ) を KASP ジェノタイピングアッセイを用いてタイピングし、頭蓋骨および上腕骨

の皮質骨厚との関連を調べた。

#### 4. 研究成果

##### (1) 顔面形態関連多型の同定およびゲノム情報からの顔面形態の復元

GWASの結果、いずれの形態成分においてもゲノムワイド有意水準 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) を満たす SNP はみられなかった。  $P < 1.0 \times 10^{-6}$  を満たす SNP について近傍の遺伝子を調べたところ、骨や軟骨の形成に關与する遺伝子がみられた。

Ridge 回帰モデルによる頭蓋骨形態の予測において、テストデータの決定係数はセット 1 では 46% ~ 62%、セット 2 では 59% ~ 79%、セット 3 では 64% ~ 82% であった。セット 1 はセット 2 と比較すると P 値の基準が緩く、説明変数としてより多くの SNP が用いられているため、より良い予測モデルが作成できたと考えられる。セット 2 では、セット 3 と比較して SNP の数が少ないが、染色体上で近い位置に存在し、連鎖不平衡の関係にある SNP が事前に取り除かれることによって、予測精度が向上したものと考えられる。本研究は、今回のようにサンプルサイズが小さく、GWAS において個別の有意な多型が見いだせないような場合においても、ゲノムデータから頭蓋骨形態が一定の精度で予測できることを示した。

##### (2) 頭蓋骨および上腕骨の厚さに関わる要因

側頭部頭蓋骨全厚と上腕骨全幅は加齢に伴い増加するのに対し、前頭部皮質骨厚と上腕骨皮質骨厚は加齢に伴い減少することを示した。女性では男性より頭蓋骨全厚が大きく、加齢に伴う頭蓋骨全厚の増加が大きいことを示した。これは、上腕骨の全幅や皮質骨厚が男性で女性より大きいことと対照的である。また、CCI と HCI は有意な正の相関を示したが、その相関の強さは、男性よりも女性で、高齢群 (50 歳) よりも若年群 (<50 歳) で高かった。このことは、頭蓋骨と上腕骨との間で、高齢時の皮質骨厚の減少よりもむしろ、若年時の骨モデリングに共通点があることを示唆している。また、頭蓋骨の全厚は出身地域によって有意な差があり、沖縄出身者は日本本土出身者と比較して頭蓋骨全厚が大きいことが示された。rs2707466 (WNT16) および rs9525638 (TNFSF11) と、頭蓋骨あるいは上腕骨の皮質骨厚との関連については、先行研究と同様の傾向がみられたが、統計的に有意ではなかった。本研究は、頭蓋骨と四肢骨の皮質骨厚に關連する因子を明らかにすることで、骨リモデリングのメカニズムにおける両者の類似点と相違点について基礎的な知識を提供した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Goto S, Kataoka K, Isa M, Nakamori K, Yoshida M, Murayama S, Arasaki A, Ishida H, Kimura R	4. 巻 18
2. 論文標題 Factors associated with bone thickness: Comparison of the cranium and humerus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0283636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0283636	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 木村亮介	4. 巻 42
2. 論文標題 個体間・集団間のゲノムの「違い」を理解する	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本遺伝カウンセリング学会誌	6. 最初と最後の頁 199-206
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 無
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 Koganebuchi Kae, Matsunami Masatoshi, Imamura Minako, Kawai Yosuke, Hitomi Yuki, Tokunaga Katsushi, Maeda Shiro, Ishida Hajime, Kimura Ryosuke	4. 巻 68
2. 論文標題 Demographic history of Ryukyu islanders at the southern part of the Japanese Archipelago inferred from whole-genome resequencing data	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 759 ~ 767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-023-01180-y	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 Liu Xiaoxi, Matsunami Masatoshi, Horikoshi Momoko, Ito Shuji, Ishikawa Yuki, Suzuki Kunihiko, Momozawa Yukihide, Niida Shumpei, Kimura Ryosuke, Ozaki Kouichi, Maeda Shiro, Imamura Minako, Terao Chikashi	4. 巻 40
2. 論文標題 Natural Selection Signatures in the Hondo and Ryukyu Japanese Subpopulations	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Biology and Evolution	6. 最初と最後の頁 msad231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/molbev/msad231	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 Ito Tsuyoshi, Kimura Ryosuke, Wakamori Hikaru, Tanaka Mikiko, Tezuka Ayumi, Nagano Atsushi J, Hamada Yuzuru, Kawamoto Yoshi	4. 巻 78
2. 論文標題 Hybridization and its impact on the ontogenetic allometry of skulls in macaques	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Evolution	6. 最初と最後の頁 284 ~ 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/evolut/qpad206	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 木村 亮介	4. 巻 286
2. 論文標題 特集 古代ゲノム学と医学の交差点 古代人ゲノムからの表現型復元	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 274 ~ 277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32118/ayu28604274	査読の有無 無
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 -

[学会発表] 計9件(うち招待講演 3件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 木村亮介
2. 発表標題 EDAR 370V/A多型とシノドント: ヒト多型研究からわかる歯の形態形成
3. 学会等名 第76回日本人類学会大会・第38回日本霊長類学会大会連合大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村亮介
2. 発表標題 ヒトの遺伝的多様性と表現型多様性を理解する
3. 学会等名 第75回日本人類学会大会公開シンポジウム「人類進化史から理解するヒトの遺伝的多様性」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村亮介
2. 発表標題 東アジアにおける人類の遺伝適応
3. 学会等名 第28回日本時間生物学会学術大会特別講演1 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kimura R
2. 発表標題 Molecular understanding of morphological variations in humans.
3. 学会等名 Symposium: New Approaches in Evolutionary Anthropology, The 2nd AsiaEvo Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤新平, 片岡恵一, 石田肇, 木村亮介
2. 発表標題 骨の厚さに関連する要因: 頭蓋骨と上腕骨の比較
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤新平, 片岡恵一, 石田肇, 木村亮介
2. 発表標題 骨の厚さに関する要因: 頭蓋骨と上腕骨の比較
3. 学会等名 第77回日本人類学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今西規, 大谷内梨聖, 木村亮介, 瀧靖之, 竹内光, 中川草, 安藤寿康
2. 発表標題 ゲノム情報を使った顔形状の予測
3. 学会等名 第77回日本人類学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 片岡恵一, 佐取伸明, 後藤新平, 木村亮介
2. 発表標題 WNT10A多型と歯根数との関連
3. 学会等名 第129回日本解剖学会総会・全国連合会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 木村亮介
2. 発表標題 琉球列島集団の形態的・生理的特徴
3. 学会等名 第129回日本解剖学会総会・全国連合会 (招待講演) (招待講演)
4. 発表年 2024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	佐藤 丈寛  (Sato Takehiro)  (10558026)	琉球大学・医学研究科・准教授    (18001)	

6. 研究組織（つづき）

	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	山口 徹太郎  (Yamaguchi Tetsutaro)  (40384193)	神奈川歯科大学・歯学部・教授     (32703)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関