

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：32703

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17170

研究課題名（和文）コーンビームCT画像から取得した3次元の顎顔面形態と関連する網羅的ヒトゲノム解析

研究課題名（英文）Comprehensive human genome analysis associated with three-dimensional maxillofacial morphology obtained from cone-beam CT images.

研究代表者

疋田 悠 (Hikita, Yu)

神奈川県立大学・その他部局等・特任講師

研究者番号：70824994

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：咬合異常は顎顔面頭蓋の形態異常による不正と個々の歯の位置異常が相乗して生じる。一方、ゲノム科学の進展により顎顔面形態を特徴づける根幹のゲノム情報が少しずつ明らかになってきた。本研究は、詳細な形態解析を可能とするセファロ（側面・正面）と歯・顎顔面用コーンビームCT画像を有する対象者数について新規の、あるいは機能が明らかにされていない遺伝因子の同定を試みている。その一つの表現型として、切歯管を観察することができた。日本人、韓国人、エジプト人の異なる人種のコーンビームCTを用いて切歯管と上顎中切歯の近接性を分析し、顎顔面形態の差異や、国籍や年齢、性別について統計学的な関連を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの顎口腔領域に関連した疾患・形質に関する遺伝因子についての研究は先天性疾患や遺伝子改変動物の表現型、ならびに集団遺伝学の応用に基づく「候補遺伝子関連解析」が実施されてきた。しかし、歯の形態や頭蓋顎顔面形態をはじめとする顎口腔領域に関連した形質のほとんどは多因子形質である。本研究は網羅的ゲノム解析という先進的な研究手法を応用し顎顔面形態に関する新規の、あるいは機能が明らかにされていない遺伝因子を解明する。遺伝因子の解明は病態の理解、発症リスクの予測（遺伝子診断）あるいは予防法の確立など歯科臨床に寄与する。

研究成果の概要（英文）：Malocclusion is caused by a synergy due to abnormal maxillofacial morphology and abnormal position of individual teeth. On the other hand, advances in genome science have gradually revealed the fundamental genetic information that characterizes maxillofacial morphology. This study attempts to identify novel or uncharacterized genetic factors in a number of subjects with cephalometric (lateral and frontal) and cone-beam CT images for the teeth and maxillofacial region that allow detailed morphological analysis. One of the phenotypes observed was the incisor canal. We analyzed the proximity of the incisal canal to the maxillary central incisor using cone-beam CT of different ethnic groups (Japanese, Korean, and Egyptian) to identify differences in maxillofacial morphology and statistical associations for nationality, age, and gender.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：ヒトゲノム 頭蓋学顔面 網羅的解析 セファロ コーンビームCT

1. 研究開始当初の背景

咬合異常は顎顔面頭蓋の形態異常による不正と個々の歯の位置異常が相乗して生じる。その原因を遺伝的要因、環境的要因のように表現はするものの、明瞭に区別することができるものは少ない。一方、ゲノム科学の進展により顎顔面形態を特徴づける根幹のゲノム情報が少しずつ明らかになってきた。しかし、サンプルサイズに起因した再現性、あるいは表面形状のみによる形態解析という点に課題がある。

これまでの顎顔面形態における遺伝性(類似性)に関する研究は、形態学的手法のみによるものであった。いわばゲノムからプロテオーム、遺伝子ネットワーク、細胞機能、そして個体の表現型へと増幅されていく中での個体の表現型のみから形態を特徴づけ、あるいは顎顔面形態の予測を試みていたに過ぎない。本申請課題研究者らはこれまで形質を特徴づける根幹のゲノム情報とセファロ(側面・正面)や歯・顎顔面用コーンビームCT画像によって評価した顎顔面形態との関連を探索してきた。

一方、網羅的ゲノム解析は多因子形質の遺伝的原因を解明する有力な手法であり、新規の、あるいは機能が明らかにされていない遺伝因子を同定することができる。2020年現在、網羅的ゲノム解析による顔形状について3編の重要な報告がなされている(PLoS Genetics, 12, e1006174, 2016; American Journal of Human Genetics, 90, 478-485, 2012; PLoS Genetics, 8, e1002932, 2012)。いずれも数千の健常人(European descent)集団について3次元MRIと2次元写真、あるいは3次元スキャナーにより顔形状を計測し、計測項目特異的に関連する複数のSNPs(一塩基多型)を同定している。しかし、表面形状のみからでは歯科臨床に貢献するものとはならない。セファロ(側面・正面)や歯・顎顔面用コーンビームCT画像による詳細な形態解析が必須である。

近年、ヒトゲノム上の数十万のマーカーのデータを用いた関連解析が可能となった。この手法を網羅的ゲノム解析と呼ぶ。網羅的ゲノム解析は多因子形質の遺伝的原因を解明する有力な手法であり、新規の、あるいは機能が明らかにされていない遺伝因子を同定することができる。

2. 研究の目的

特徴的な顔貌を呈するラーロン症候群の一部の原因遺伝子である成長ホルモン受容体遺伝子と顎顔面形態との関連について検討し、下顎骨高さに関連を示すSNPs(一塩基多型)が報告されている(Am J Orthod Dentofac, 119:650-653, 2001他)。申請者らは世界で初めてこの成長ホルモン受容体遺伝子と歯の長さとの関連を報告した(研究業績: Angle Orthod. 2018 Sep; 88(5):575-581.)。また、頭蓋骨縫合早期癒合症の一つ、Pfeiffer症候群I型の原因遺伝子の一つであるFGFR1遺伝子内に健常ヒト集団においてもPfeiffer症候群I型と類似した顎顔面形態的特徴を示す多型を発見した(研究業績: Plos One, 12(1):e0170645 2017.)。

これまでの関連研究における問題点は咬合異常をどう定義するか、にある。例えば下顎前突における関連研究はセファロによるものがほとんどであるが、もともと量的な形質であるので骨格的には上顎骨に劣成長がないとし、下顎骨に過成長があると定義することもできるが、劣成長、過成長の定義も厳密なわけではない。そもそも上顎骨、下顎骨は発生自体、異なる臓器である。これまでの報告における下顎前突の定義はまちまちである。この問題を解決するにはCTを用いた3次元評価などによる詳細な形態学的分析や下顎前突を量的な形質として取り扱う必要があ

る。

本研究は、詳細な形態解析を可能とするセファロ(側面・正面)と歯・顎顔面用コーンビーム CT 画像を有する対象者数としては世界最大の 1000 人について多因子形質の遺伝的原因を解明する有力な手法である「網羅的ゲノム解析」を用いて新規の、あるいは機能が明らかにされていない遺伝因子の同定を目的とする。

3. 研究の方法

本申請課題は既に関連倫理委員会の承認を得ていた。すでに約 1000 人の網羅的ゲノム解析、すなわち検体収集、DNA 抽出を完了している。合計 1000 人には歯・顎顔面用コーンビーム CT 画像を有する 500 人が含まれている。

- (1) 顎顔面形態評価
- (2) SNPs (一塩基多型) のタイピング
- (3) データセットの quality control
- (4) 関心領域のターゲットリシーケンス
- (5) 遺伝統計学的解
- (6) 表面形状研究結果の再現検証
- (7) 研究成果の総括

を予定した。

顎顔面形態評価については、CBCT 画像により、上顎中切歯と切歯管との関係について検討した。上顎中切歯と切歯管との距離、左右の上顎中切歯間の距離、及び切歯間の幅径を測定した。さらに、前後的顎態を ANB 角に基づいて 3 群: Class I、Class II、Class III に分類し、垂直的顎態を下顎下縁平面角により 3 群: Hypodivergent、Normodivergent、Hyperdivergent に分類した。上顎中切歯と切歯管に関する計測値を従属変数とし、前後的、垂直的顎態、国籍、年齢、性別を独立変数とする重回帰分析を実施した。

下顎非対称患者による検討では、下顎を正中面で割った容積は、非偏位側の方が偏位側よりも有意に大きいとされるものの、下顎枝と下顎体部を分けると、非偏位側と偏位側の容積に有意差がないことが報告されている。非偏位側と偏位側の容積差の原因がどの領域にあるかについても調査した。

SNPs (一塩基多型) のタイピングについては、タイピングされていない 200 人のタイピングを実施した。

4. 研究成果

上顎中切歯と切歯管との関係については、Skeletal Class III および Hyperdivergent では、上顎中切歯と切歯管の距離が統計的に有意に短かった。日本人は韓国人やエジプト人と比較し、左右の上顎中切歯間の距離が有意に短かった。また、年齢が上がるにつれて切歯管の幅径が有意に増加することが示された。上顎中切歯と切歯管の関係が国籍、年齢、性別、顎態によって異なることを示しており、これらの要因が矯正治療の計画および結果に影響を及ぼしうることが示唆された。

下顎非対称患者による検討では、下顎非対称患者のコーンビーム CT 画像を容積測定して分析し、非偏位側と偏位側の下顎体部、枝、顎頭の線状分析を行った。本研究では、下顎非対称を有する 18 歳以上の患者の CBCT 画像を用いて下顎非対称を評価した。下顎非対称患者では、体積および線形顎頭、下顎枝、下顎体の測定値の両方において、非偏位側が偏位側よりも有意に大きい値を示した。これらの結果は性別や民族によって差がなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yuasa K, Otsuka T, Suginochi Y, Adel M, Kim Y-I, Hikita Y, Koizumi S, Hatanaka R, Maki K, Yamaguchi T	4. 巻 57(1)
2. 論文標題 Condylar asymmetry in patients with mandibular asymmetry assessed by cone-beam computed tomography.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 神奈川歯学	6. 最初と最後の頁 24-30
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Park H, Hosomichi K, Kim Y-I, Hikita Y, Tajima A, Yamaguchi T	4. 巻 12(23)
2. 論文標題 Comprehensive Genetic Exploration of Fused Teeth by Whole Exome Sequencing.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 11899
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/app122311899	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 該当する
1. 著者名 Okumura Y, Koizumi S, Suginochi Y, Hikita Y, Kim Y-I, Adel M, Nadim M, Yamaguchi T	4. 巻 12(24)
2. 論文標題 Chin Morphology in Relation to the Skeletal Pattern, Age, Gender, and Ethnicity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 12717
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/app122412717	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 該当する
1. 著者名 Hikosaka Y, Koizumi S, Kim Y-I, Adel M, Nadim M, Hikita Y, Yamaguchi T	4. 巻 13
2. 論文標題 Comparison of Mandibular Volume and Linear Measurements in Patients with Mandibular Asymmetry.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 1331
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics13071331	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 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小泉創, 疋田悠, 畠中玲奈, 山口徹太郎
2. 発表標題 下顎骨非対称を伴う顎変形症患者における下顎頭の非対称性の評価.
3. 学会等名 第34回日本顎変形症学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 朴熙泰, 細道一善, 疋田悠, 田嶋敦, 山口徹太郎
2. 発表標題 癒合歯形成における遺伝因子の探索
3. 学会等名 第82回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

神奈川歯科大学歯学部歯科矯正学講座 https://kdu-ortho.localinfo.jp/
--

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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------