

平成 26 年 5 月 21 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2010～2013

課題番号：22687023

研究課題名(和文) 顔面形態における三次元デジタル解析およびゲノムワイド関連解析

研究課題名(英文) 3D analysis and genome-wide association study on human facial morphology

研究代表者

木村 亮介 (Kimura, Ryosuke)

琉球大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：00453712

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,000,000円、(間接経費) 6,000,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの顔面形態については、その遺伝性が認識されているにもかかわらず、未だ多くの遺伝因子が不明である。本研究は、非接触三次元スキャナを導入した現代日本人の顔面形態解析と、DNAマイクロアレイを用いたゲノムワイド関連解析を行うことで、顔面形態と関連する遺伝子多型を同定することを目的とする。本研究では、沖縄在住のボランティアから顔面形状データおよび血液または唾液を取得した。756人の日本人について顔面形態の解析を行った結果、顔面形態のパターンおよび琉球出身者と本土出身者間の違いを示すことができた。さらに、ゲノムワイド関連解析によって、顔幅や下顔面高などに関連する一塩基多型を同定することに成功した。

研究成果の概要(英文)：Genetic factors of human facial morphology are still unclear despite our awareness of its high heritability. In this study, we aimed to identify genetic polymorphisms associated with human facial morphology by a morphological study using a three-dimensional scanner and a genome-wide association study (GWAS) using DNA microarrays. We collected facial image data and blood or saliva specimens from healthy volunteers living in Okinawa, Japan. In the morphological analysis using 756 Japanese individuals, we found covariation patterns in faces and differences between Ryukyuan and mainland Japanese. Finally, we successfully identified single nucleotide polymorphisms associated with facial traits such as facial breadth and lower facial height.

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：人類学・自然人類学

キーワード：顔 形態 三次元解析 多型 ゲノム

1. 研究開始当初の背景

顔面形態をはじめとするヒトの可視形質には、個体差が存在する。また、人類集団間を比較しても、多くの可視形質には違いが存在している。ヒトの可視形質の研究については、人類学の分野において形態学的研究が数多く存在し、その遺伝性も認識されている。にもかかわらず、これまで正常形質が遺伝子関連解析の研究対象として扱われることは少なく、未だ遺伝因子が不明なものが多い。

量的形質に関連する遺伝子を探索するためには、一般的に実験生物においては、Quantitative trait locus (QTL)解析が有効である。しかしながら、ヒトにおいては、純系を得ることや交配実験をすることが不可能なため、QTL解析をするには不向きである。しかしながら、これまでにヒト研究において、形態異常を伴う単一遺伝子疾患についての家系解析から、多くの形態形成関連遺伝子が同定されている。そのような遺伝子が正常形態のバリエーションにも関与しているであろうことは想像に難くない。

現時点で、ヒトはゲノム多様性情報が最も整備・蓄積された生物種であり、自然集団を用いた様々な解析手法が可能となっている。DNA解析技術の進歩によって大規模多型解析が比較的簡単にできるようになり、疾患関連遺伝子同定のためのゲノムワイド関連解析の報告が近年爆発的に急増している。このような手法を用いることで、ヒトの顔面形態の個体差や集団差を担う遺伝子多型が同定できるはずである。

2. 研究の目的

本研究において、非接触三次元スキャナを導入した現代日本人の顔面形態解析と、DNAマイクロアレイによるゲノムワイド関連解析を行うことで、顔面形態と関連する遺伝子多型を同定する。形態解析においては、軟部表面形態の三次元データを用いた解析方法を確立する。また、形態データの多変量解析により、成分抽出あるいはタイプ分けを試み、形態を表す新たな指標を創出する。本土と沖縄の人々を対象とし、両地域間の顔面の立体的な形態の違いを明らかにする。また、ゲノムワイドSNPデータを用いて、琉球列島を含む日本人の集団構造を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) データおよび試料の収集

インフォームド Consentのもと、沖縄在住のボランティア約800人から、ハンディ型三次元スキャナ(ZScanner700CX)を用いて顔面形状データを取得し、DNA調製用試料として血液または唾液を採取した。

(2) 顔面形態の解析

解析に使用可能な756人の日本人について顔面形態の解析を行った。顔面形状データの処理には画像解析ソフト(Geomagic Qualify)

を用いた。穴埋めやクリーニングなどの処理の後、顔面上に設定した23点の特徴点を手動でプロットした。いくつかの特徴点に基づいて座標軸を決定した。また、特徴点間の距離や角度を計測した。

より複雑な形状を解析するために相同モデリングを行った。特徴点との対応点を含む2,596点からなるポリゴンモデルに基づいてHomologous Body Modeling v1.0を用いて、各個人の顔面データを相同モデル化した(図1参照)。つまり、各個人の顔面は $2,596 \times 3$ (xyz座標)からなるデータとして記述される。このデータに対し主成分分析を行うことで、顔面の多様性における共変動する成分を観察した。

さらに、重回帰分析や判別分析を用いて、顔面形態の性差や地域差などを調べた。

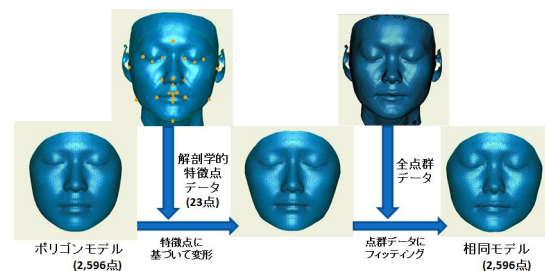


図1. 相同モデリング

(3) ゲノムワイドSNPタイピング

血液または唾液から調整したDNA試料を用いて、DNAマイクロアレイ(Illumina Human OmniExpress BeadChip)による約70万箇所の一塩基多型(SNP)のタイピングを行った。SNPデータはコール率やハーディワインバーク平衡に基づいてクリーニングされ、主成分分析により集団構造が観察された。

(4) ゲノムワイド関連解析

ゲノムワイド関連解析には、遺伝統計解析ソフトウェアPLINKを用いた。顔面形状の計測値に関連するSNPを同定するため、性別、BMI、身長(あるいは顔高)などを共変数としながら、重回帰分析を行った。集団構造が観察されるため、出身地域(琉球および本土)ごとに関連解析を行い、最後にメタ解析を行った。多重比較を補正するため、ゲノムレベルの有意水準を 5×10^{-8} とした。

4. 研究成果

(1) 顔面形態の個体差および集団差

顔面形態に影響を与える因子として、性別、身長、BMIを考慮に入れながら、特に出身地域間の違いに注目して解析を進めた結果、琉球出身者は、本土出身者と比べて、鼻高(鼻の縦の長さ)が低く、内眼角を基準として眉間や鼻根が前突しているといった特徴がみられた。

主成分分析において、累積寄与率が約80%

となる上位 8 つの主成分はそれぞれ、大きさ (PC1)、高さ (PC2)、幅 (PC3)、回転方向のゆがみ (PC4)、下顎の前突/後退 (PC5)、眼の位置 (PC6)、左右のゆがみ (PC7)、上顔凸/下顔凸 (PC8) の成分を主に表していた。また、重回帰分析によって、PC1、PC2、PC3、PC7、PC8 は性別と、PC1、PC2、PC5、PC8 は身長と、PC1、PC2、PC3、PC8 は BMI と有意に関連することが示された。また、5 つの主成分 (PC2、PC5、PC6、PC7、PC8) は、出身地域による有意な違いがみられた (図 2 参照)。

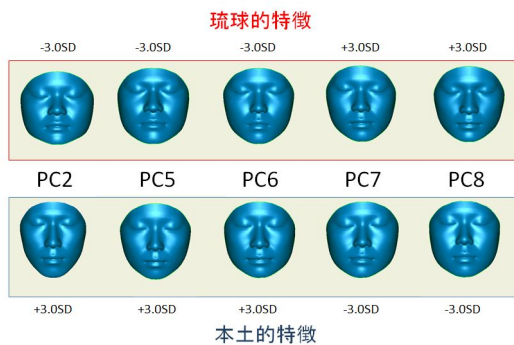


図 2. 地域ごとの顔面形態の特徴
地域と関連していた各主成分における
極端 ($\pm 3SD$) な合成形状を示す

(2) 顔面形態関連遺伝子多型の同定

ゲノムワイド SNP データを主成分分析した結果、琉球出身者と本土出身者の間に明確な集団構造が観察されたため、ゲノムワイド関連解析は集団ごとに行い、メタ解析により結果の統合を行った。代表的な計測項目に対してゲノムワイド関連解析をおこなったところ、頬骨弓幅、下顔面高 (鼻下点 Sn からオトガイ点 Sgn) で、メタ解析の後にゲノムレベルで有意な SNP を同定した (図 3 参照)。また、鼻高については、本土集団でのみ有意な SNP が観察された。本土集団でのみ存在するアリルが関与している可能性も考えられ、今後の更なる解析が待たれる。

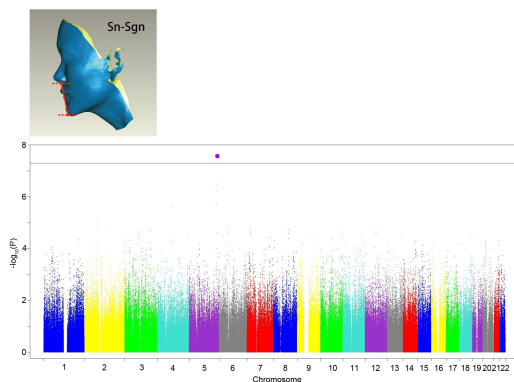


図 3. 下顔面高におけるゲノムワイド関連解析

(3) まとめと今後の展望

本研究において顔面形態の三次元解析を行うことで、日本人の顔面形状のパターンを明らかにし、琉球出身者および本土出身者間の顔面形態の違いを客観的に示した。また、ゲノムワイド関連解析によって、顔面形態の多様性に関連する SNP を同定することに成功した。今後、これらの SNP の周辺に存在する遺伝子多型を精査しながら真の関連多型を同定することが必要である。そのためには、多型が周辺遺伝子の発現や機能に及ぼす影響も合わせて調べていく必要がある。本研究を足掛かりに、顔面形態に多様性が生まれる機序および進化的意義についての我々の理解はさらに深まることが期待される。

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 19 件)

Miyazato E, (3 名省略), Kimura R (2014) Comparative analysis of facial morphology between Okinawa islanders and mainland Japanese using three-dimensional images. Am J Hum Biol, in press (査読有)

Yamaguchi T, (10 名省略), Kimura R, Inoue I (2014) Genome-wide association study of degenerative bony changes of the temporomandibular joint, Oral Dis 20: 409-415, doi: 10.1111/odi.12141 (査読有)

Park JH, (13 名省略), Kimura R (2012) Effects of an Asian-specific nonsynonymous EDAR variant on multiple dental traits, J Hum Genet 57: 508-514, doi: 10.1038/jhg.2012.60 (査読有)

Yamaguchi K, (8 名省略), Kimura R (2012) Association of melanocortin 1 receptor gene (MC1R) polymorphisms with skin reflectance and freckles in Japanese, J Hum Genet 57: 700-708, doi: 10.1038/jhg.2012.96 (査読有)

[学会発表] (計 32 件)

喜屋武龍介、木村亮介、(他 6 名省略)、日本人における眼窩周辺の顔面形状の三次元解析、第 67 回日本人類学会大会、2013 年 11 月 3 日、筑波

宮里絵理、木村亮介、(他 5 名省略)、相同モデリングを用いた三次元顔面形態の琉球 本土間比較、第 67 回日本人類学会、2013 年 11 月 2 日、筑波

木村亮介、(他 5 名省略)、A common variant in WNT10A is associated with the variation in tooth size、第 118 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2013 年 3 月 29 日、高松

佐藤丈寛、木村亮介、(他 11 名省略)、ゲ

ノムワイド SNP データに基づく琉球列島
の人々の集団構造、第 66 回日本人類学会
大会、2012 年 11 月 3 日、横浜

〔図書〕(計 2 件)

種生物学会編、池田啓・小泉逸郎責任編集、
木村亮介他分担執筆、文一総合出版、系統
地理学 DNA で解き明かす生きものの自
然史、2013、215-260
印東道子編、木村亮介他分担執筆、臨川書
店、人類の移動誌、2013、25-37、238-330

〔その他〕

ホームページ等

<http://w3.u-ryukyu.ac.jp/anatomy1/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

木村 亮介 (KIMURA, Ryosuke)

琉球大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：00453712