

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25251042

研究課題名(和文) ヒト肉眼解剖形質のデジタル解析とゲノム基盤解明

研究課題名(英文) Digital morphological analysis and genetic base of human anatomical traits

研究代表者

石田 肇 (ISHIDA, Hajime)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70145225

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,300,000円

研究成果の概要(和文)：WNT10Aの多型が歯牙形態に与える影響を見だし、また、顔面の3次元表面形状データならびに身体形質(身長、手の形、皮膚色等)を収集して、琉球出身者と本土出身者の比較をするとともに、遺伝子との関連解析を行った。顔面形態については、相同モデル化による複雑な形状の解析を実現し、ゲノムワイド関連解析によって顔面の平坦性に関連する遺伝子多型の同定に成功した。

さらに、内部構造を含む医用画像データとゲノム解析用試料を採取し合計試料数は1000例を超える。成果としては、鼻腔形態の地理的変異、頭部規格側方X線写真を基にした琉球人の形態解析、顔面頭蓋とくに眼窩形態と眼球との位置関係を探求する研究等がある。

研究成果の概要(英文)：We collected CT and genetic data from about 1000 individuals. Humans from cold/dry climate tend to possess a relatively tall, narrow, and deep nasal cavity compared with those from warm/humid environment, though the posterior choanal shape lacks such a north-south cline. The individuals with more chiseled feature have more recessed eyeballs (against orbital openings), more protruded facial cranium, thicker skin, and possibly smaller eyeball size. Using lateral cephalometric images, the Ryukyuan females clearly have the following features: 1) a shallower mandibular notch, 2) an anterior-inclined symphysis of mandible, and 3) a smaller depth from upper lip to incisors. We observed a significant association of crown size with an SNP in WNT10A (rs7349332), indicating that common variations in WNT10A have pleiotropic effects on the morphology of ectodermal appendages. We continue genome-wide search for genetic factors associated with 3D facial morphology.

研究分野：形質人類学

キーワード：解剖学 ゲノム 医用画像 形状解析 関連解析

1. 研究開始当初の背景

形質人類学における形態計測の歴史は長く、マルチンの人類学教科書 (Martin, 1928) はひとつの集大成といえる。人類学者は、骨格や生体計測による量的形質とともに、頭蓋形態小変異や生体の脛や耳の形のような離散的形質を調査し、古典的な人種分類や系統推定に用いてきた。1980年代後半になると、コンピュータの普及に伴い幾何学的形態計測法が大きな発展を遂げ、人類学研究にも応用された。薄板スプライン関数による変形に基づいた形状の記述などはその代表例である (Bookstein, 1989)。さらに、コンピュータ断層撮影 (CT) や核磁気共鳴画像 (MRI) など、生体の内部構造を撮影する技術が進歩、汎用化されたことにより、生体から骨や軟部組織の三次元形状を取得することも可能になった。代表者の石田は四半世紀の間、形態人類学研究に従事し、顔面の平坦さや頭蓋形態小変異に注目し研究を進めたほか、世界中の人類の骨格形態を調べて発表してきた (Ishida & Dodo, 1993; Ishida et al, 2009)。連携研究者の槇らはヒト下顎骨の形態や発育と力学条件との関係などを調べ、研究分担者の深瀬らは霊長類における下顎形態と萌出前の歯牙の関係について明らかにするなど、CT画像の研究応用を先駆的に行ってきた (Watanabe et al, 2010; Fukase, 2011)。

一方、人類学研究を支えるもうひとつの重要なツールである DNA 解析においても、近年、革新的進歩がみられる。DNA マイクロアレイ技術や次世代型シーケンサの登場により、様々な種のゲノム配列が決定されているだけでなく、一塩基多型 (SNP) やコピー数変異 (CNV) など種内のゲノム多様性を調べることも可能となった。このような技術は、疾患感受性の違いなどを説明する遺伝要因を同定するためのゲノムワイド関連解析に用いられ、これまでに身長や肥満などの身体形

質についても多数の関連遺伝子多型が同定されている。さらに、分担者の木村や山口らを中心とした研究により、毛髪形態や歯形態と関連する遺伝子多型も明らかとなっている (Fujimoto et al, 2008; Kimura et al, 2009)。これらの成果は、古くから人類学で注目されてきた形態形質と遺伝子とを結び先駆的な研究として注目された。

2. 研究の目的

本研究課題では、CT や MRI により取得可能な人体の形態データをもとに、人類学者と他分野の研究者が共同で形態を解析し、日本人の肉眼形態の変異を詳細かつ客観的に明らかにすることを第一の目的とする。また、明らかとなった形態変異とゲノム解析データとの関連を求め、形態関連遺伝子多型を同定することが第二の目的である。

3. 研究の方法

医用画像データおよび DNA 試料の収集は、琉球大学医学部、昭和大学歯学部、宮古島市羽地歯科口腔外科医院にて、合計 1000 検体を目標に行う。長崎大学においては献体を用いた autopsy imaging を行い、高解像度の CT 画像を取得する。三次元画像解析手法の開発として、組織の領域抽出法、特徴点取得の自動化、相同モデリングによる形状解析手法について検討する。また、実験動物研究のためにマウス頭蓋形態モデリングについても試みる。コーンビーム CT 画像を用いたヒト頭蓋小変異の判定方法について確認する。遺伝子関連解析では、これまでの研究で収集した顔面表面形状データおよび頭部 X 線規格写真の付随した試料と併せて、合計 2000 例以上を用いて頭蓋顔面形態に関連する遺伝子多型を同定する。さらに関連遺伝子多型について、集団遺伝学解析を実施する。

4. 研究成果

WNT10A の多型が歯牙形態に与える影響

を見いだした (Kimura et al. 2015)。また、顔面の3次元表面形状データならびに身体形質(身長、手の形、皮膚色等)を収集して、琉球出身者と本土出身者の比較をするるとともに、遺伝子との関連解析を行ってきた (Yamaguchi et al. 2012; Miyazato et al. 2014; Komesu et al. 準備中)。特に、顔面形態については、約700個体を対象に相同モデル化による複雑な形状の解析を実現し、ゲノムワイド関連解析によって顔面の平坦性などに関連する遺伝子多型の同定に成功している (Kimura et al. 準備中)。

さらに研究を発展させるため、琉球大学および昭和大学において内部構造を含む医用画像データ(ヘリカルCT, PET-CT, コーンビームCT, X線規格写真)を収集し研究を進めてきた。医療用画像データは毎日新規で数例得られ、ゲノム解析用試料も同時に採取している。現在のところ、琉球大学および昭和大学の合計試料数は1000例を超える。なかでも、琉球大学で収集を続けているPET-CT画像は頭から骨盤までのデータを持つ。得られた医療画像データを基にした現時点での成果としては、鼻腔形態の地理的変異を調査した研究(Fukase et al. 2015)、頭部規格側方X線写真を基にした琉球人の形態解析(Yamauchi et al. 2016)、顔面頭蓋とくに眼窩形態と眼球との位置関係を探求する研究(Ito et al. 準備中)等がある。

末梢性気管支胸膜痕の画像所見と臨床的意義、間質性肺炎患者の予後予測因子としてのフェーズコントラストMRIにより肺血行動態評価や胸部CTによる溺水の重症度評価を進めた。

長崎大学医学部では平成27年度までに献体109体のCT画像を取得した。さらに死亡時年齢に関する記録が残されている男女の現代人骨86体の大腿骨に関する精密なCT画像データを取得し、それらに関する形態学的解析を実施した。具体的には、標本の

大腿骨のCTデータから厚みを一括して計算する手法を開発するとともに、可視化させるプログラムを開発した。提案手法は、2値化したCTデータを、骨、大腿骨内部の空洞、背景の3値に分類する。この時、CT値の勾配情報を利用することで、厚みが薄い箇所でも安定的に骨とそれ以外を区別できるようにした。

頭蓋内腔に計171点の解剖学的特徴点および準標識点を定義し、その座標データから主成分分析を用いることで現代日本人頭蓋内腔の形態変異の変異傾向を抽出した。その結果、主たる頭蓋内腔の変異傾向は、長頭・短頭傾向であることが明らかとなった。また、小脳部が大きい個体ほど、頭頂部が平たく押し下げられている傾向があることが明らかとなった。

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7件) すべて査読有

1. Yamauchi T, Kimura R, Kawaguchi A, Sato T, Yamaguchi K, Toma T, Miyamoto K, Fukase H, Yamaguchi T, Ishida H. A comparative study of craniofacial measurements between Ryukyuan and mainland Japanese females using lateral cephalometric images. *Anthropological Science*, 124: 45-62, 2016, doi: 10.1537/ase.151206
2. Tsubakimoto M, Murayama S, Iraha R, Kamiya H, Tsuchiya N, Yamashiro T. Can Peripheral Bronchopleural Fistula Demonstrated on Computed Tomography be Treated Conservatively? A Retrospective Analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2016 Jan-Feb;40(1): 86-90. doi: 10.1097/RCT.0000000000000328
3. Fukase H, Ito T, Ishida H. Geographic variation in nasal cavity form of three human groups from the Japanese Archipelago: its

ecogeographic and functional implications. American Journal of Human Biology, DOI: 10.1002/ajhb.22786

4. Kimura R, Watanabe C, Kawaguchi A, Kim YI, Ishida H, Park SB, Maki K, Yamaguchi T. Common polymorphisms in *WNT10A* have modest effects on tooth morphology. Human Molecular Genetics, 24: 2673-2680, 2015, doi: 10.1093/hmg/ddv014

5. Morita Y, Amano H, Ogihara N. Three-dimensional endocranial shape variation in the Modern Japanese population, Anthropological Science, Vol.123(3), pp.185-191, (2015)

6. Michikawa T, Suzuki H. "Controlling cavity structure for printing natural objects", in *15th IFAC Symposium on Information Control Problems in Manufacturing INCOM 2015, Canada, Ottawa, 11 - 13 May 2015, Elsevier, IFAC-PapersOnLine*, vol. 48, no. 3, pp. 2323-2326, 2015, Edited by A. Dolgui, J. Sasiadek and M. Zaremba (ISSN 2405-8963). doi:10.1016/j.ifacol.2015.06.434

7. Miyazato E, Yamaguchi K, Fukase H, Ishida H, Kimura R. Comparative analysis of facial morphology between Okinawa Islanders and mainland Japanese using three-dimensional images. American Journal of Human Biology, 26: 538-548, 2014, DOI: 10.1002/ajhb.22560

〔学会発表〕(計 12 件)

1. 今村 剛, 佐伯和信, 岡本圭史, 分部哲秋, 大神敬子, 西 啓太, 弦本敏行. 日本人女性の大腿骨における皮質形態の経年変化について. 第 120 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2016. 3 月, ビッグパレットふくしま (福島県 郡山市)

2. Ishida H, Kimura R, Sato T. Population History of the Ryukyu Islanders. 2016 International Biomedical Interface Symposium, Taipei Medical University, 4 March, 2016. Taipei City (Taiwan)

3. Ishida H. Human nonmetric cranial variations. The 3rd Workshop of Biological Anthropologists, Place: Institute of Archaeology, University of Oxford, Date: 11 Jan 2016. Oxford (UK)

4. 伊藤毅, 木村亮介, 龍康殿あづさ, 深瀬均, 土屋奈々絵, 村山貞之, 石田肇. CT 画像を用いたヒト頭蓋の半自動的な形状評価. 第 69 回日本人類学会大会, 2015 年 10 月, 産業技術総合研究所 (東京都 江東区)

5. 木村亮介, 渡邊千晶, 宮里絵理, 山口今日子, 佐藤丈寛, 伊藤毅, 川口亮, 石田肇, 山口徹太郎, 山本健, 河内まき子, 持丸正明. 顔面サイズの個体差とその要因. 第 69 回日本人類学会大会, 2015 年 10 月, 産業技術総合研究所 (東京都 江東区)

6. 米須学美, 佐藤丈寛, 山口今日子, 渡邊千晶, 川口亮, 山本健, 石田肇, 木村亮介. ヒトの手形態変異に関連する遺伝子とその分子機能の探索. 第 69 回日本人類学会大会, 2015 年 10 月, 産業技術総合研究所 (東京都 江東区)

7. 佐伯和信, 弦本敏行, 西啓太, 岡本圭史, 分部哲秋. 寛骨耳状面の三次元形態分析に関する方法的検討. 第 69 回日本人類学会大会, 2015 年 10 月, 産業技術総合研究所 (東京都 江東区)

8. 深瀬均. 日本の先史狩猟採集民と形質人類学 ~ 骨格形態の気候適応という観点から

～ . 第72回日本生理人類学会シンポジウム 2015年5月、北海道大学、(北海道 札幌市)

9. Yamaguchi K, Hayakawa T, Watanabe C, Sato T, Kawaguchi A, Yamamoto K, Ishida H, Kimura R. “Genome-wide association analysis of cephalic form in modern Japanese” RNMH2014 The Second International Conference on Replacement of Neanderthals by Modern Humans: Testing Evolutionary Models of Learning. Poster presentation. Date City, Hokkaido, Japan: The Cultural Center in the city of Date, December 3-5, 2014. だて歴史の杜カルチャーセンター(北海道 伊達市)

10. 木村亮介, 渡辺千晶, 宮里絵理, 山口今日子, 佐藤丈寛, 川口亮, 山本健, 石田肇. 三次元顔面形態に関連する遺伝因子のゲノムワイド探索. 日本人類遺伝学会第59回大会 / 日本遺伝子診療学会第21回大会 . 2014年11月21日. タワーホール船堀 (東京都 江戸川区)

11. 米須学美, 佐藤丈寛, 山口今日子, 渡辺千晶, 川口亮, 山本健, 石田肇, 木村亮介. ゲノムワイド関連解析による手形態の遺伝要因の探索. 日本人類遺伝学会第59回大会 / 日本遺伝子診療学会第21回大会 . 2014年11月20日～21日. タワーホール船堀 (東京都 江戸川区)

12. Yamaguchi K, Kawaguchi A, Watanabe C, Ishida H, Kimura R. Identification of genetic polymorphisms related to skin reflectance in the Japanese population. The 83rd Annual Meeting of the American Association of Physical Anthropology. Poster presentation. April 11, 2014. Hyatt Regency Calgary and Telus Convention Center. Calgary (Canada)

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石田 肇 (ISHIDA, Hajime)
琉球大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 70145225

(2) 研究分担者

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

深瀬 均 (FUKASE, Hitoshi)
北海道大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 00582115

斉藤 成也 (SAITO, Naruya)
国立遺伝学研究所・集団遺伝研究系・教授
研究者番号: 30192587

鈴木 宏正 (SUZUKI, Hiromasa)
東京大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号: 40187761

山口 徹太郎 (YAMAGUCHI, Tetsutaro)
昭和大学・歯学部・准教授
研究者番号: 40384193

村山 貞之 (MURAYAMA, Sadayuki)
琉球大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 60239548

弦本 敏行 (TSURUMOTO, Toshiyuki)
長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号: 60304937

道川 隆士 (MICHIKAWA, Takashi)
大阪大学・環境イノベーションセンター・
特任助教
研究者番号: 60435683

荻原 直道 (OGIWARA, Naomichi)
慶應義塾大学・理工学部・准教授
研究者番号: 70324605

(3) 連携研究者

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

土屋 奈々絵 (TSUCHIYA, Nanae)
琉球大学医学部附属病院・放射線部・医員
研究者番号：70647354

隅山 健太 (SUMIYAMA, Kenta)
国立遺伝学研究所・集団遺伝研究系・助教
研究者番号：00370114