

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：33902

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670866

研究課題名(和文)口蓋裂の予防法確立に向けた挑戦-疫学結果に基づく独創的方法の臨床応用研究-

研究課題名(英文)Challenging attempts of prevention of certain cleft palate only: An idea for clinical application of epidemiological results.

## 研究代表者

夏目 長門(Natsume, Nagato)

愛知学院大学・歯学部・教授

研究者番号：90183532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：口唇口蓋裂疫学的研究を30年にわたり行ってきて、口蓋裂の詳細な家系内調査を実施したところ、これまでどの論文にも記載されていない現象、すなわち口蓋裂の両親から男児は1人も出生していない。第1子が女児口蓋裂の場合、第2子が男児であればほとんどが健常児であることを発見した。ここに注目して、国際口唇口蓋裂協会の会員に調査を行った。その結果、日本、ロシア、ドイツ、フィンランド、メキシコ、サウジアラビア、シンガポールよりデータを入手した。しかし、データ数が少なく日本人と同様の現象を確認することはできなかったが、今後継続してデータを蓄積して行く予定である。

研究成果の概要(英文)：I have been studying cleft lip and/or palate epidemiologically for 30 years. This time, I performed detailed epidemiological study on familial cleft palate (CP). As a result, I got a new finding which has never been reported elsewhere, that is, no boys were born from parents with CP, and, when the first child had been a girl with CP, most of the second child was healthy if the second child was a boy.

We performed a questionnaire study on the basis of above finding. We asked the office of International Cleft Lip and Palate Foundation (ICPF), of which we are the members, to send questionnaire sheets to other members. We got some data from Japan, Russia, Germany, Finland, Mexico, Saudi Arabia, Singapore. The number of the data, however, was too small and we could not confirm the phenomenon we found with Japanese patient families. We will continue to collect data to accumulate the number of the patient families.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口蓋裂 予防 疫学 産み分け 遺伝カウンセリング

## 1. 研究開始当初の背景

申請者は口唇口蓋裂の原因解明とその予防をライフワークとしており、これまでに124報の研究成果の報告を行ってきました。(Yoshiura K, Natsume N, et al.: A SNP in the ABCC11 gene is the determinant of human earwax type. Nature Genetics.38(3):324-330,2006., Zuccherro TM, Natsume N, et al, Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate, New England J Medicine, 351(8): 769-80, 2004.)他、そして、これらの成果を踏まえ予防法の確立を目指すとともに30年以上にわたって疫学的研究を行って24報の研究成果を報告してきました。(Nagato Natsume, et.al, Influence of folic acid on pregnant women., British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery,37:421-422,1999., N.Natsume, et al., Maternal risk factors in cleft lip and palate:case control study, British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery. 38:23-25, 2000. , Natsume, N. , et al. , Teratogenesis of dexamethasone and preventive effect of vitamin B12, Int. Oral Maxillofacial surgery . 15:752-755, 1986.)他、今回海外でSivertsenらは、ノルウェーにおける一般集団の発現率と一度近親における再発危険率は口唇裂および口唇口蓋裂で32倍、口蓋裂では56倍と報告しており、特に一度近親が口蓋裂の場合の再発が高い。しかし、その詳細は不明であり、日本人における正確な再発危険率は明らかではなかったため、その詳細研究を実施しました。

## 2. 研究の目的

当科開設50年間に保管している直近25年間分の口蓋裂の詳細な家系調査を実施

したところ、これまでどの論文にも記載されていない現象として口蓋裂の両親から男児は1人も出生していない。また姉妹に口蓋裂がある場合では、一人のみ発端者が口蓋裂であったという結果を得た。この結果、父母が口蓋裂の場合の子供が男児である場合、さらに第1子が女児口蓋裂の場合第2子が男児であればほとんど健常児である可能性を発見した。この結果に注目して、さらに当科で保管している残り25年分を再調査するとともに全国の連携施設の家系内発現を調査し、結果を検討する。そして国際口唇口蓋裂協会に会員を対象に追加調査でこの現象を確認したうえで、我々の治療している約4,000名の患者家族に対して、我々が開設した遺伝子カウンセリング外来で十分インフォームドコンセントした上で、男女の産み分けを行なうことにより、口蓋裂を真に予防できるかどうかを確認する。

## 3. 研究の方法

1. 口蓋裂患者の家系調査を申請者が事務局長兼学術委員長を務めている国際口唇口蓋裂協会のすべての会員に依頼して実施した。

2. 申請者が基盤研究(A)一般「口腔先天異常疾患関連遺伝子解析研究 遺伝子バンキング拠点形成」(24249092)として並行して実施している口蓋裂遺伝子のバンキングを行った。

3. 1985年から2012年までに愛知学院大学歯学部附属病院を受診した口唇口蓋裂患者4209名のうち、粘膜下口蓋裂と診断された172名を対象とした。粘膜下口蓋裂の診断基準は、Calnanの3徴(口蓋垂裂, 硬口蓋後端の骨欠損、軟口蓋正中部の筋層離開)をすべて認めるものを粘膜下口蓋裂とした。

カルテ調査にて粘膜下口蓋裂の発生頻度、性

差、先天性合併症、家族歴について調査を行った。

#### 4. 研究成果

1. 日本、ロシア、ドイツ、フィンランド、メキシコ、サウジアラビア、シンガポールよりデータを入手した。しかし、データ数が少なく日本人と同様の現象を確認することはできなかったが今後継続してデータを蓄積して行く予定である。

2. 日本での粘膜下口蓋裂の調査では、口唇口蓋裂患者の中で粘膜下口蓋裂と診断された患者は 4.09%であった。男女比は男性が 92 名(53.5%)、女性が 80 名(46.5%)であった(図 1)。また、家族内発生率は 7.6%であった。先天性合併症を有している患者は 12.8%で、その内訳は 22q11.2 欠失症候群 (velo-cardio-facial Syndrome:以下 VCFS と略す)が 9 例、歌舞伎メーキャップ症候群が 2 例、第一第二鰓弓症候群が 1 例、その他 10 例を認めた(表 1)。

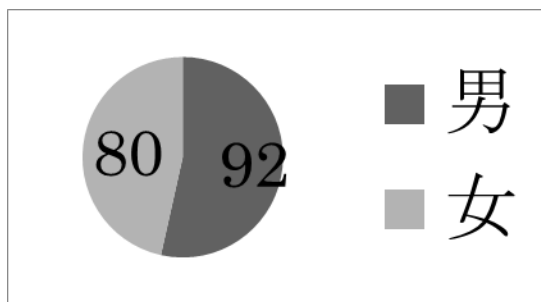


図 1

先天性合併症	合計
VCFS (22q11.2欠失症候群)	9
歌舞伎メーキャップ症候群	2
Cornelia de Lange Syndrome	1
Down syndrome	1
第一第二鰓弓症候群	1
Silver-Russell syndrome	1
Simpson-Golabi-Behnel synd	1
Treacher-Collins syndrome	1
Williams Syndrome	1
その他	4

表 1

#### 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)

粘膜下口蓋裂に関する臨床的検討, 井村英人, 夏目長門, 新美照幸, 古川博雄, 南克浩, 鈴木聡, 大野磨弥, 森明弘, 中原晋一, 早川統子, 佐久間千里, 山内楓子, 江尻彰啓, 栗田賢一, 愛知学院大学歯学会誌, 54(2), (inpress), 2016. (査読あり)

〔学会発表〕(計 3 件)

井村英人, 夏目長門, 山本正彦, 鈴木聡, 藤原久美子, 大野磨弥, 佐久間千里, 早川統子: 口唇口蓋裂患者とその家族に対する遺伝カウンセリングの現状 第 5 報 出生前カウンセリングについて. 第 55 回日本先天異常学会学術集会 (横浜), 2015.7.25.

夏目長門, 加藤大貴, 大野磨弥, 森明弘, 長瀬好和, 石川拓, 秋山芳夫, 菅原利夫, 井村英人, 早川統子, 南克浩, 河合幹: 口唇・口蓋裂患者に関する疫学的研究第 58 報: 口唇口蓋裂患者 1843 例中の口蓋裂家族内発現率. 第 38 回日本口蓋裂学会総会・学術大会, 2015.5.29-30 (札幌)

井村英人, 藤原久美子, 山本正彦, 鈴木聡, 加藤大貴, 大野磨弥, 森明弘, 古川博雄, 新美照幸, 早川統子, 夏目長門: 口腔先天異常に関する遺伝カウンセリングの実態調査. 第 54 回日本先天異常学会学術集会 (神奈川), 2014.7.26-27.

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

夏目 長門 (NATSUME NAGATO)

愛知学院大学・歯学部・教授

研究者番号: 90183532

##### (3) 連携研究者

井村 英人 (IMURA HIDETO)

愛知学院大学・歯学部・講師

研究者番号：10513187

早川 統子 (HAYAKAWA TOKO)  
愛知学院大学・心身科学部・講師  
研究者番号：90609710

(4)研究協力者

大関 悟 (OZEKI SATORU)  
独立行政法人国立病院機構九州医療センター・口腔腫瘍・口腔ケアセンター・  
口腔腫瘍センター統括長  
研究者番号：80117077

光安岳志 (MITUYASU TAKESHI)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号：00380519

新美 照幸 (NIIMI TERUYUKI)  
愛知学院大学・歯学部・准教授  
研究者番号：60291762

南 克浩 (MINAMI KATSUHIRO)  
愛知学院大学・歯学部・講師  
研究者番号：70346162

大野 磨弥 (ONO MAYA)  
愛知学院大学・歯学部・非常勤助教  
研究者番号：70760718

紅 順子 (AKASHI JUNKO)  
愛知学院大学・歯学部・非常勤助教  
研究者番号：61946273