

令和 元 年 6 月 7 日現在

機関番号：15301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H06884

研究課題名（和文）病的歯槽骨吸収の原因遺伝子およびその遺伝子多型の同定

研究課題名（英文）Identification of the causative gene of pathological alveolar bone loss and its gene polymorphism

研究代表者

中川 晋輔（Nakagawa, Shinsuke）

岡山大学・大学病院・医員

研究者番号：20803183

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000 円

研究成果の概要（和文）：患者リストから事前に設定した選択基準に則り、患者を抽出したところ、174名（平均年齢71.8歳、男性82名、女性92名）が対象であった。これら患者に対してSNP解析を試みたが、歯槽骨の病的骨吸収はパノラマX線画像の顎堤高さといった外的評価から診断せざるを得ず、抽出患者の妥当性に課題が見つかった。そこで、デンタルX線画像から歯槽骨の骨密度を定量的に評価できるソフトウェアを用いる研究を現在立案している。このソフトウェアにより、骨の質からも病的歯槽骨減少を評価できる可能性がある。より精度の高い「病的歯槽骨吸収」の診断を行い、それに基づいた原因遺伝子の探索が必要であるとの考えに至ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果で病的歯槽骨吸収に関連するSNPを含む遺伝子多型が明らかになれば、将来的な骨吸収の予測や、疾患発症メカニズムに基づく生物学的な症型分類ならびに新たな治療法の開発に繋がる可能性があった。しかし、本研究を進めていった中で、「病的歯槽骨吸収」の定義自体に課題があることがわかった。今後はより精度の高い「病的歯槽骨吸収」の診断を行うために、新たな研究を始めており、本研究はその基盤となったので学術的意義を有している。また、「病的歯槽骨吸収」の診断を精度高く行うことができるようになれば、増加している骨粗鬆症の予防に歯科から医科へ繋ぐことができる可能性もあり、高い社会的意義を有している。

研究成果の概要（英文）：According to the selection criteria set in advance from the patient list, when the patients were extracted, 174 subjects (mean age 71.8 years old, 82 men, 92 women) were included. Although SNP analysis was tried for these patients, pathological bone resorption of alveolar bone has to be diagnosed from external evaluation such as the alveolar ridge height of panoramic X-ray image, and a problem is found in the validity of the extracted patients. Therefore, we are currently planning a study using software that can quantitatively evaluate alveolar bone density from dental x-ray images. With this software, it is possible to evaluate pathological alveolar bone loss also from bone quality. A more accurate diagnosis of "pathological alveolar bone resorption" was made, leading to the idea that a search for a causative gene based on that is necessary.

研究分野：補綴系歯学関係

キーワード：歯学 病的歯槽骨吸収 SNP解析 次世代シーケンサー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19（共通）

## 1. 研究開始当初の背景

可撤性床義歯や口腔インプラント義歯をはじめとした欠損補綴治療の予後は、抜歯後の残存骨量に依存すると言っても過言ではない。しかし実際の臨床の現場において、類似した口腔内環境に関わらず、病的に顎骨が吸収する患者と全く顎骨の吸収を認めない患者が存在し(図1)、決して環境要因のみでは説明できないケースが多々見受けられた。

近年、大量の塩基配列情報を安価に高速に解析することが可能な次世代シーケンサー(NGS)の普及により、ヒト全遺伝子解析が進み、1つの塩基だけが別の塩基に置き換わる一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism: SNP)がヒトゲノム30億塩基上に約1000万箇所存在し、この違いが体質の違いや癌、生活習慣病などの特定の疾患への罹患感受性の違い、治療に対する反応性などの個人差を生み出す要因になっていることが明らかとなった。そして、すでに様々な疾患に対する診断キットが販売され、誰でも簡易・安価に診断することが可能な時代となり、SNPをはじめとしたヒト遺伝学的検査を応用したテーラーメイド治療が脚光を浴びている。

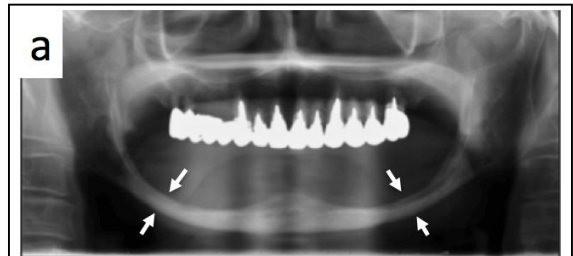


図1a 病的顎骨吸収を認める患者



図1b 顎骨の吸収をほとんど認めない患者

智歯の有無や、変形性関節症、侵襲性歯周炎の発症リスクとSNPが関与していることなどが既に報告されており(Haga et al, J Hum Genet, 2013)、歯科領域の様々な疾患においても、ある遺伝子のSNPを含む遺伝子多型が関与している可能性が強く推測された。そこで、病的骨吸収に関連するSNPを含む遺伝子多型が明らかになれば、骨吸収の予測が可能となるのみならず、疾患発症メカニズムに基づく生物学的な症型分類ならびに新たな治療法の開発に繋がることが予想された。

## 2. 研究の目的

本申請研究では、環境要因のみでは説明することができない病的な歯槽骨吸収という難病の原因を明らかにすることを目的に、

岡山大学病院に通院している多数歯欠損患者の病的歯槽骨吸収患者、b) 健常者、を40名ずつ抽出して骨代謝マーカーを測定し、解析に必要なDNAを血液中から採取する。

GWAS解析を応用し、関連の遺伝子多型をcase-control studyにて抽出する。

そして、最新のゲノム編集技術を応用して、候補遺伝子を欠損したマウスや遺伝子変異をもったマウスを作製し、実際に抜歯により過度な歯槽骨吸収が生じるか検討し、病的歯槽骨吸収の原因遺伝子とその遺伝子多型を明らかにする。

## 3. 研究の方法

本申請研究は病的な歯槽骨吸収という難病の原因遺伝子を以下の手法を駆使し明らかにする。

1.岡山大学病院に通院中の無歯顎・多数歯欠損患者から、病的歯槽骨吸収患者と対照者を40名ずつ抽出し、解析に同意が得られた患者の血液からDNAを抽出する。

2.GWAS解析およびターゲットシーケンスを用いた網羅的解析を行い、病的歯槽骨吸収に関連した候補遺伝子ならび遺伝多型を抽出する。

3.候補遺伝子に関し、ゲノム編集技術を応用して、候補遺伝子の遺伝子改変マウスを作製し、抜歯により過度な歯槽骨吸収が生じるか検討し、病的歯槽骨吸収の原因遺伝子およびその遺伝

子多型を同定する。

#### 4．研究成果

過去に行った研究リストを基に対象患者の抽出を行った。まず、過去 5 年間に当科で欠損補綴治療を受けていた患者を確認したところ、581 名（平均年齢 67.3 歳、男性 219 名、女性 362 名）であった。その中で可撤性床義歯による治療を受けた無歯顎・多数歯欠損患者は 174 名（平均年齢 71.8 歳、男性 82 名、女性 92 名）であった。この中から過去にパノラマエックス線画像を撮影している患者をピックアップし、事前に設定した包含基準に基づいて病的歯槽骨吸収群と健常者群に分類した。病的歯槽骨吸収群には当初の予想通り、義歯を 10 年以上長期に渡って使用している上下無歯顎患者で構成された。また、その中には補綴歯科学会の専門医が難易度評価を行っている患者がいた。パノラマエックス線画像では病的な骨吸収を認めるにも関わらず、難易評価は 4 段階評価のうち「難易度：易」に分類される 1 と 2 で占めていた。臨床的所見とレントゲン所見の乖離があることがわかった。一方で、健常者群にも上下無歯顎患者がいた。義歯の使用が同様に 10 年以上と長期に及んでいるにも関わらず、骨吸収が全く生じていない患者がいた。過去のカルテ記載からは抜歯の原因や義歯の不適合が長期に及んでいたというような臨床的な差はないように思われた。そこで、両群には遺伝子的な差異があるのではないかという当初の計画に基づき、抽出患者に対して SNP 解析を試みた。しかし、歯槽骨の病的骨吸収はパノラマエックス線画像の顎堤高さといった外的評価から抽出せざるを得ず、骨密度や骨代謝状況といった生物学的要因を加味した診断基準がないため、対象患者抽出の妥当性に課題が見つかった。さらに、上顎は病的歯槽骨吸収群に分類されるが、下顎は健常者群に分類されるといった、上下無歯顎にも関わらず、歯槽骨吸収に部位による差や左右差があることもわかった。そこで、デンタルエックス線画像から歯槽骨骨密度を定量的に評価できる歯槽骨骨密度評価ソフトウェアを用い、形態学的評価のみでなく、生物学的に歯槽骨骨吸収を評価する研究を立案した。このソフトウェアは、指定した測定領域の歯槽骨骨密度を算出することが可能で、高齢者には歯槽骨減少状態の患者が多いことが明らかになり、臨床的な骨吸収量のみでなく、骨の質からも病的歯槽骨減少を評価できると考えている。歯槽骨の骨密度低下含む、より精度の高い病的歯槽骨吸収の診断を行うことで、それに基づいた原因遺伝子の探索が必要であるとの考えに至ることができた。

#### 5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

該当なし。

〔学会発表〕(計 3 件)

Nakagawa S et al. , Evaluating minimally important differences in OHRQOL appraisal after prosthodontic rehabilitation.96th IADR General Session & Exhibition. London.2018 July.

中川晋輔 他、日本人無歯顎患者における CAD/CAM 技術を用いて作成した総義歯の有効性の検討、第 38 回岡山歯学会総会・学術集会、岡山、2017 年

中川晋輔 他、口腔関連 QOL の最小有効差を用いた治療効果の判定 - インプラント患者の予備的検討 -、平成 29 年度公益社団法人日本補綴歯科学会中国・四国支部学術大会、山口、2017 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6．研究組織

該当なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。