

令和元年5月28日現在

機関番号：32622

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H07109

研究課題名(和文)口唇口蓋裂に關与する遺伝因子から探る顎変形症の成因

研究課題名(英文)The origin of jaw deformity explored from genetic factors involved in cleft lip and palate

研究代表者

富田 大介(Tomita, Daisuke)

昭和大学・歯学部・助教

研究者番号：40805842

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)：本研究は正面・側面頭部エックス線規格写真と東アジア人健康集団における候補遺伝子関連解析により頭蓋顎顔面形態と唇顎口蓋裂関連遺伝子との関連性の解明を目的とした。頭蓋顎顔面形態と關与が疑われる候補遺伝子リストを作成した。これより候補遺伝子関連解析を行った。頭蓋顎顔面計測データの抽出は、被験者から得られた資料のうち、正面・側面頭部X線規格写真から透写図を作成し、距離的計測および角度的計測を行った。関連解析(独立性検定)を経て疾患・形質に關連する遺伝子座位を特定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、顎口腔領域における形質・疾患の遺伝因子同定および頭蓋顎顔面形態と特定の遺伝子変異との関連性の解明に直結する。また本研究で得られる知見は、不正咬合の発症メカニズム解明、歯科矯正臨床に寄与するものと考えられる。正常形質のバリエーション(Common variation)を説明する遺伝子の解明は顎発育を含めた咬合異常の病態を把握し、予防法・治療法の開発に向けた基盤的理解を得ることができる。特に重篤な不正咬合(下顎前突症、上顎前突症)を呈するものは外科的矯正治療が必要になり、予防法の確立は患者のQOL向上に大きく寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to elucidate the relationship between craniofacial morphology and cleft lip and palate related genes by frontal and lateral cephalograms and candidate gene association analysis in a healthy East Asian population. A list of candidate genes suspected of craniofacial morphology and involvement was created. From this, candidate gene association analysis was performed. In the extraction of cranial and maxillofacial measurement data, of the data obtained from the subjects, tracings were made from frontal and lateral head radiographs, and distance measurement and angular measurement were performed. Through association analysis (independence test), gene loci related to diseases and traits were identified.

研究分野：矯正

キーワード：矯正 遺伝 顔面形態 硬組織 軟組織 歯 先天疾患

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

1. 研究開始当初の背景

日本で最も発生頻度の高い先天性疾患である唇顎口蓋裂の発症に関与する遺伝子が、健常者顔面形態の形成における重要な要素であるという知見は、顎顔面領域形成を理解する上で重要である。人間の顔の形態学上の遺伝的変異の影響についての知見は主に先天性頭蓋顎顔面異常の研究によるものである。申請者らはこれまでに頭蓋顎顔面形態と遺伝要因との関連性を明らかにしてきた[研究業績 1,2,3]。しかし唇顎口蓋裂関連遺伝子が健常者顔面形態に与える影響は不明な点が多く、唇顎口蓋裂の複雑な発生過程も未解明である。

2. 研究の目的

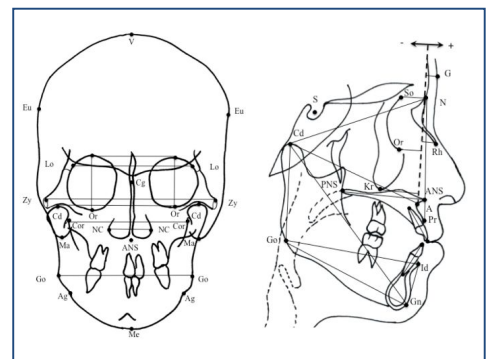
正面・側面頭部エックス線規格写真と東アジア人健常集団における候補遺伝子関連解析により頭蓋顎顔面形態と唇顎口蓋裂関連遺伝子との関連性を解明するとともに、顎変形症の発症メカニズムを解明することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子解析

(1-1) 候補遺伝子リストの作成

過去にゲノムワイド関連解析、候補遺伝子関連解析を用いて行われた報告において頭蓋顎顔面形態と関与が疑われる約 20 個の候補遺伝子リストを作成した。これより候補遺伝子関連解析を行う。IRF6 遺伝子は顔面領域が癒合する部位でタンパク質の発現を促進することが明らかにされており、候補遺伝子リストには IRF6 遺伝子も含まれる。



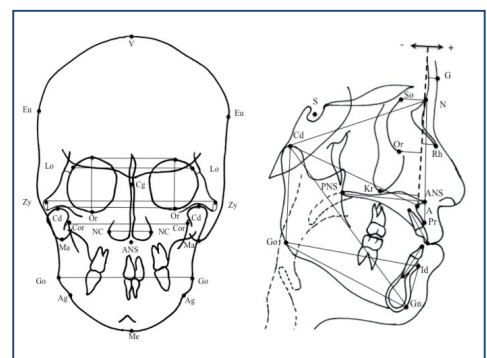
(1-2) 候補遺伝子の関連解析

本申請課題では DigiTag2、Taqman 法によるタイピングを採用する。SNP (Single Nucleotide Polymorphism) のタイピング精度・再現性を維持しながら可及的に低コストで実施することが重要であると考えられる。解析に必要な施設(リアルタイム PCR システム)は昭和大学に現有する。DigiTag2 法 (Anal Biochem, 2007) は疾患感受性候補領域における絞り込みに必要と考えられる数十から数百種類の SNPs を同時にタイピングする方法として実用化されている。ハイスループットである Taqman 法も SNP タイピングにおいて併用する。

(2) 関与する遺伝因子の役割から頭蓋顎顔面の変形の病態理解・発症メカニズムを解析する

(2-1) 頭蓋顎顔面計測データの抽出

被験者から得られた資料のうち、正面・側面頭部 X 線規格写真から透写図を作成し、距離的計測および角度的計測を行う。各項目は右図に示す。



(2-2) 遺伝統計学的解析

集団の構造化の検定 ハプロタイプ推定 (Genotype imputation; コンテンツが異なるマーカーセット間でのジェノタイピングデータの推測) 関連解析 (独立性検定) を経て疾患・形質に関連する遺伝子座位を特定する。申請者らは過去にこの手法での報告を行っており、また遺伝統計学的解析手法に習熟している

(2-3) 補完 SNPs の解析

「候補遺伝子の関連解析」(1-3) と同様に実施する。

4. 研究成果

候補遺伝子関連解析から、FGFR1 遺伝子多型と頭蓋顔面形態の関連を健常エジプト人、健常日本人、健常韓国人の3集団において関連が認められた。rs13317 と健常エジプト人の眼窩深さに負の相関、頬骨の相対的な突出に正の相関が認められた。メタアナリシスにて rs13317 と健常エジプト人、健常日本人、健常韓国人の3集団の眼窩深さに負の相関が認められた ($P=0.000062$)。多重比較検定後も有意水準は維持された。これらの顔面形態の特徴は FGFR1 遺伝子変異によって引き起こされるファイファー症候群患者と類似する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 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 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

(1)研究分担者

研究分担者氏名：山口徹太郎

ローマ字氏名：yamaguchi, tetsutaro

所属研究機関名：昭和大学

部局名：歯学部

職名：准教授

研究者番号(8桁): 40384193

研究分担者氏名：槇宏太郎

ローマ字氏名：maki, koutaro

所属研究機関名：昭和大学

部局名：歯学部

職名：教授

研究者番号(8桁): 80219295

研究分担者氏名：高橋 正皓

ローマ字氏名：masahiro, takahashi

所属研究機関名：昭和大学

部局名：歯学部

職名：助教

研究者番号(8桁): 10736713

研究分担者氏名：芳賀 秀郷

ローマ字氏名：syugo, haga

所属研究機関名：昭和大学

部局名：歯学部

職名：助教

研究者番号(8桁): 00736655

研究分担者氏名：中脇 貴俊

ローマ字氏名：takatoshi, nakawaki

所属研究機関名：昭和大学

部局名：歯学部

職名：助教

研究者番号(8桁): 90783522

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。