

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19406031

研究課題名（和文） アジアにおける先天性多数歯欠損に関する遺伝学的調査

研究課題名（英文） Genetic study on the oligodontia in Asia

研究代表者

須田 直人（SUDA NAOTO）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：90302885

研究代表者の専門分野：矯正・小児系歯学

科研費の分科・細目：7407

キーワード： 先天性多数歯欠損、遺伝子変異、*PAX9*、*MSX1*

#### 1. 研究計画の概要

本研究では、多数歯欠損に関連したアジア人の疾患関連遺伝子やその遺伝子機能を明らかにする目的で、日本、モンゴルと中国の患者を対象とした家系調査と、その資（試）料を用いた遺伝子解析を行ってきた。具体的には以下の条件を満たす家系が対象となる。

- 1) 第三大臼歯を含み口腔内に6本以上の先天性欠損歯を有すること
- 2) 症候群性の異常を合併しないこと
- 3) 本人や家系内の親族がDNA(血液、爪)を含む資（試）料を供与してくれること

#### 2. 研究の進捗状況

2007-2008年にかけては、主に孤発性の先天性多数歯欠損患者に関するデータベースを作成してきた。

2009年度は、家族性に症状があらわれた先天性多数歯欠損の大家系を探ることができ多数歯欠損をを伴う患者よりDNA試料を提供してもらい既知遺伝子を解析した。その結果、*PAX9*遺伝子に罹患患者全員が321\_322insGという遺伝子変異を有していた。興味深いことに、同

じ家系であってもこのような多数歯欠損の見られない方には、この遺伝子変異はなかった。

この遺伝子変異は国内外を問わず全く報告のないものであり、その変異遺伝子機能におおいに興味を持たれた。そこで、哺乳類の細胞（COS-7）にこの変異を含む*PAX9*遺伝子を導入した。興味深いことに、この変異体は野生型と比較して、同程度の転写が起こるものの、mRNAが分解されやすかった。その結果、合成されるタンパク量は野生型と比較してはるかに少なかった。この結果は、Western blotのみならずFITCラベルした免疫染色でも追試することができた。すなわち、今回発見された321\_322insG変異を*PAX9*遺伝子に持つ非症候群先天性多数歯欠損家系の原因は、機能的*PAX9*タンパク量の不足が原因と考えられた。

#### 3. 現在までの達成度

概ね研究計画通りに進行できた。その理由は、国内外の多数の医療施設から試料の提供を受けることが可能だったからと考えている。

#### 4. 今後の研究の推進方策

今後も家族性の先天性多数歯欠損に関して、広く試料提供を依頼していきたい。そ

のため、来年度もモンゴルを含む近隣諸国への試料収集や、国内の学術大会参加によりネットワーク作りや最新知見の収集に努めていきたい。

#### 5. 代表的な研究成果

(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 4 件)

Hattori M, Torii C, Yagihashi T, Izumi K, Suda N, Ohya K, Takahashi T, Moriyama K, Kosaki K. Diagnosis of Russell-Silver syndrome by the combined bisulfate restriction analysis –denaturing high performance liquid chromatography assay. Genet Test Mol Biomarkers 13:623-30, 2009.

Suda N. Comprehensive gene expression analysis in human periodontal ligaments of the mandibular third molars performing vertical movement and the maxillary second premolars with occlusal contact. Orthod Craniofac Res, 11(1):1-7, 2008

Shiga M, Saito M, Hattori M, Torii C, Kosaki K, Kiyono T, Suda N. Characteristic phenotype of immortalized periodontal cells isolated from a Marfan syndrome type I patient. Cell Tissue Res, 331(2):461-472, 2008.

Suda N, Hamada T, Hattori M, Torii C, Kosaki K, Moriyama K. Diversity of supernumerary tooth formation in siblings with cleidocranial dysplasia having identical mutation in RUNX2 -Possible involvement of non-genetic or epigenetic regulation-. Orthod Craniofac Res, 10:222-225, 2007.

##### [ 学会発表 ] (計 4 件)

Yagi Y, Suda N, Yamakoshi Y, Baba O, Moriyama K. Amelogenin is a potent inhibitor of odontoclast root resorption.. 87th General session of International Association for Dental Research. April 1-4, 2009, Miami, FLA, USA.

Ganjargal G, Suda N, Takahashi Y, Hamada N, Moriyama K. Inflammatory Alveolar Bone Resorption in Mouse Model of Marfan Syndrome. 8th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium, June 4-7, 2009, Yokosuka, Kanagawa, Japan.

Saito M, Tsutsui K, , Suda N, Ganjargal G, Sekiguchi K, Tsuji T, Yoneda T. ADAMTSL4 improves microfibril of Marfan syndrome derived cells. 8th

Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium, June 4-7, 2009, Yokosuka, Kanagawa, Japan.

Suda N, Kawafuji A, Ichikawa N, Kakara S, Suzuki T, Ogawa T, Tsuji M, Moriyama K. Characteristics of Japanese Beckwith-Wiedemann syndrome patients without glossectomy. 8<sup>th</sup> Congress of the European orthodontic Society, Helsinki, Finland, June 10-14, 2009.

##### [ 図書 ] (計 1 件)

Suda N. (2007): Characteristic origin and differentiation of condylar cartilage. Ten Cate's Oral histology: Development, Structure and Function, 7th edition (Nanci A, editor), pp.361-363, Elsevier, St. Louis, MO, USA.

##### [ 産業財産権 ]

出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

[ その他 ]