

令和元年5月29日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K11369

研究課題名(和文) OFCD症候群における乳歯歯根吸収不全と長根形成に対する生化学的研究

研究課題名(英文) Biochemical study for deficient root resorption in the primary dentition and dental radiculomegaly formation in OFCD syndrome

研究代表者

西口 美由季 (NISHIGUCHI, Miyuki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教

研究者番号：10253676

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：OFCD症候群を疑う患者唾液から得たDNAを解析し、X染色体上のBCOR遺伝子の変異を認めた。患者は乳歯長根かつ歯根吸収不全から永久歯との交換不全を認めた。本患者の抜去歯より乳歯歯髄細胞を単離、培養、その増殖能や破歯細胞分化や骨芽細胞分化について健常児と比較した。OFCD症候群の歯髄細胞はコントロール群と比較して増殖能が高かった。また破歯細胞分化を認めなかった。骨芽細胞分化については両者の差異を認めなかった。以上からOFCD症候群の乳歯歯髄細胞は増殖能が高いことが歯根形成異常をもたらす、また破歯細胞分化が行われないことが乳歯歯根吸収不全となる一因となっていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

OFCD症候群の患者では全身疾患以外に口腔内の異常が多く認められる。その中で長根と乳歯脱落遅延による歯列不正はほとんどの本疾患患者に認められる。しかし、乳歯列からの症例が少なく矯正の対応は遅れている。このことから本疾患患者に対する矯正治療を支援するための報告となったと考える。また長根や乳歯脱落不全となる原因は不明である。今回、患者の歯髄細胞の増殖が早かったことや破歯細胞分化を認めなかったという結果は歯の再生研究において重要な示唆を与える可能性を持つと考える。

研究成果の概要(英文)：To confirm this diagnosis, genetic analysis was performed on genomic DNA isolated from a saliva sample using Orangeneg; DNA kit (GNA Genotek, Inc, Ottawa, ON, Canada). DNA sequencing showed a frameshift mutation in exon 12 of the BCOR gene of this patient (c.2559_2560insA).

Patient's anterior primary teeth were extracted were markedly long compared with those in Japanese controls. Dental anomalies of her include delayed eruption and prolonged retention of primary teeth, delayed eruption of permanent teeth, radiculomegaly of primary and permanent teeth, supernumerary teeth and major fused teeth. We extracted the pulp cell of the primary mandibular canine which extracted to promote eruption of the permanent tooth. We confirmed osteoclasts differentiation using the pulp cell, but did not show differentiation. Also, as a result of having examined the proliferation potency of the cultured cell, proliferation potency was loud in comparison with control.

研究分野：小児歯科学

キーワード：OFCD syndrome radiculomegaly 乳歯歯髄細胞 破歯細胞 細胞増殖 BCOR遺伝子 乳歯脱落不全

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

1. 研究開始当初の背景

(1) OFCD (Oculo-Facio-Cardio-Dental) 症候群は白内障, 顔の異常, 先天性心疾患と歯の異常によって特徴づけられる X 連鎖優性の稀な遺伝性疾患であり, 口腔内で乳歯と永久歯の交換不全と歯根の長根が特徴的に認められる。乳歯列初期から様々な異常が見られるが, 乳歯列期からの口腔内異常の詳細な検討はほとんどなされていない。その中で BCOR 遺伝子突然変異を持つ OFCD 患者の骨髄より得られた間葉系幹細胞では硬組織形成能が増しているとの報告があるが OFCD 症候群患者における口腔内の異常との関連はなお不明な点が多く残っている。

(2) 我々は乳歯萌出遅延を主訴に来院後, 管理を続けてきた OFCD 症候群女児において, 乳歯歯根吸収不全による脱落遅延, 永久歯萌出遅延を経験した。患児は 8 歳 10 か月時において, 第一大臼歯以外の永久歯萌出歯を全く認めなかった。エックス線診査から乳歯歯根吸収がほとんど認められず, それに引き続き永久歯の萌出が妨げられていることが考えられた。本疾患では, 破歯細胞分化が極端に抑制されることで正常な歯根吸収が行われない。永久歯はそれに付随して萌出が困難となり, 結果的に乳歯脱落, 永久歯萌出遅延を引き起こしている。また歯根長の異常な長さについては歯髄また歯根周囲に存在する間葉系幹細胞様の歯髄幹細胞が増殖し, 引き続きその硬組織形成能を増す, つまり象牙芽細胞が増殖することに起因しているのではないかと推測し, 本研究を計画するに至った。

2. 研究の目的

小児歯科臨床において乳歯歯根吸収不全が原因となり, 正常な永久歯との交換が行われないため不正咬合を来すといった経験をする場合が多々ある。しかしながら乳歯晩期残存は鎖骨頭蓋異形成症などの特定の疾患を除いてその原因は多くが不明である。我々が定期管理している OFCD 症候群児は乳歯歯根が吸収されず, 通常 6 歳頃より開始する永久歯との自然な交換が 10 歳時においても行われていなかった。また歯根長も通常と比較し有意に長かった。過剰歯や癒合歯などの多くの口腔内異常を認めた。しかし, そのメカニズムは不明であり, 患者における対応法も確立されていない。そこで OFCD 症候群患者における乳歯歯根吸収不全および長根形成のメカニズムを解明することが本研究の目的であった。

3. 研究の方法

(1) 疫学的検討: 本疾患患児より得られた唾液を検体として, DNA 抽出後シーケンス解析を行い, OFCD 症候群の原因遺伝子と言われる BCOR 遺伝子の変異について解析を行った。

(2) in vivo での検討: 経年的に歯科的精査を継続, 口腔内診査, エックス線診査, 問診等にて資料を収集, 調査。自然脱落が望めない乳歯については咬合誘導のために抜歯を行い, 形態的な特徴などの記録を行った。

(3) in vitro での検討: OFCD 症候群患児および抜歯の必要な健康な患者の抜去歯から歯髄, 歯根膜細胞の単離, 培養を行い, 細胞増殖能, 骨芽細胞や破骨細胞への分化能についての比較検討を行った。

4. 研究成果

(1) 疫学的検討: 患児における X 染色体上の BCOR 遺伝子のフレームシフト変異を認めた。

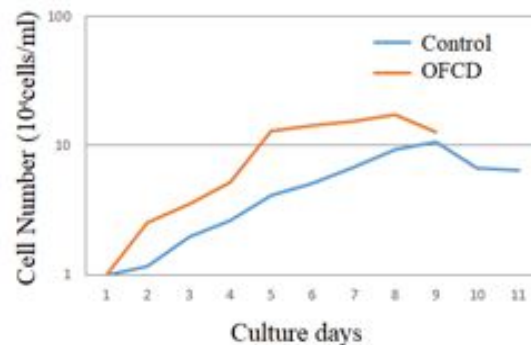
(2) in vivo での検討: 患児の犬歯より前方歯は 8 歳 10 か月以降も歯根吸収を認めず, 自然な乳歯脱落・後継永久歯萌出が行われなかった。咬合誘導のために順次行った抜去歯歯根は根尖の吸収がなく長さも通常より 2 SD を超えて有意に長かった (表)。臼歯部の歯根長には有意

な差は無く、後継永久歯への交換は遅延しているが自然に行われている。15歳となった患児において、犬歯より前方永久歯の歯根も有意に長く、歯根尖

The comparison between primary tooth length of Japanese and patient				
Tooth name	Japanese minimum	Japanese average	Japanese maximum	Patient
mandibular				(mm)
A	12.6	13.59	15.0	24.4
B	13.7	15.94	18.6	24.6
C	16.0	17.34	18.8	27.8

は閉じないまま歯根形成が継続している。上顎には2本、下顎には1本の前歯の過剰歯を認めた。上顎右側の中切歯、側切歯、過剰歯の3本は癒合していた。

(3) in vitroでの検討：それぞれ歯髄培養細胞の増殖能を比較したところ患児の歯髄細胞はコントロール群より増殖能が高かった(右図)。また破骨細胞分化因子(M-CSF, RANKL)を添加した培地で破骨細胞分化を比較検討したところ患児の歯髄細胞では破骨細胞分化を認めなかった。



骨芽細胞分化誘導のためヒドロコルチゾン、グリセロフォスフェート、アスコルビン酸を含む培地で培養を行ったところ骨芽細胞分化においては有意な差は認めなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1件)

Nishiguchi M, Sasaki Y, Satoh K, Kamasaki Y, Kondo Y, Fujiwara T. Long-term observation of a case of oculo-facio-cardio-dental syndrome that showed remarkable radiculomegaly of primary teeth, Journal of translational science. 査読あり. doi:10.15761/JTS.1000257. vol.5,2018, 1-4

〔学会発表〕(計 1件)

西口美由季, 今村圭吾, 西俣はるか, 佐藤恭子, 藤原卓. OFCD 症候群患者の一例. 日本小児歯科学会大会および総会. 2018

〔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

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：藤原 卓

ローマ字氏名：FUJIWARA, Taku

所属研究機関名：長崎大学

部局名：医歯薬学総合研究科（歯学系）

職名：教授

研究者番号（8桁）：00228975

研究分担者氏名：釜崎 陽子

ローマ字氏名：KAMASAKI, Yoko

所属研究機関名：長崎大学

部局名：病院（歯学系）

職名：講師

研究者番号（8桁）：30253678

研究分担者氏名：佐藤 恭子

ローマ字氏名：SATO, Kyoko

所属研究機関名：長崎大学

部局名：医歯薬学総合研究科（歯学系）

職名：客員研究員

研究者番号（8桁）：70404499

研究分担者氏名：星野 倫範

ローマ字氏名：HOSHINO, Tomonori

所属研究機関名：長崎大学

部局名：医歯薬学総合研究科（歯学系）

職名：准教授

研究者番号（8桁）：00359960

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：山田 亜矢

ローマ字氏名：YAMADA, Aya

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。