

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20549

研究課題名(和文) 口唇口蓋裂に関連する遺伝子と予防に関する研究-世界的に未報告のラオス人を中心に-

研究課題名(英文) Research of genetic analysis and prevention for cleft lip and/or cleft palate in Lao People's Democratic Republic

研究代表者

後藤 尊広 (TAKAHIRO, GOTO)

琉球大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60578912

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ラオス国で2015年より、2016年、2017年と口唇口蓋裂(CL/P)医療援助活動を行うことができた。各年の手術患者総数は20例、14例、21例で合計約50人分、ならびに手術が風邪等できなかったが研究に賛同頂いた患者を含め100症例分のサンプルを収集した。その際、診断・手術技術を向上させる器具を科研費で備えた。CL/Pの裂のできる部位によって関係する遺伝子は異なると考えられているため、実際に現地へ赴き裂型を分類し直接サンプル収集を行うことは意義高い。このサンプルをTaqman genotyping assayを用いてラオス人のCL/P発生関連SNPを検索する準備を整えることができた。

研究成果の概要(英文)：We have engaged in activities such as free-of-charge surgery for CL/P a total of 3 times from 2015 to 2017 in Lao People's Democratic Republic (Laos), and we have performed CL/P-related surgeries for 55 patients. About 50 patients among 55 who performed surgery were provided their blood samples. About 50 patients who excluded surgery by low weight and age, cold but gained consensus were also provided their blood samples. We arranged our equipments raised skills of diagnosis and surgery by KAKENHI. Many studies reported CL/P related genes were different between cleft types. Our gene samples were highly reliable because we visited Laos and the details of cleft types were diagnosed only by us. We have prepared for analyzing on CL/P related genes for Laotian people using Taqman genotyping assay.

研究分野：歯科口腔外科

キーワード：口唇口蓋裂 ラオス人民民主共和国 遺伝子 予防

1. 研究開始当初の背景

(1)口唇口蓋裂(以下、CLPと示す)は複雑な病因を持つ先天異常である。日本人の発症率は約500人に1人とされ、先天性の体表奇形として最も頻度が高く、患者の多くが遺伝要因と環境要因が複雑に絡み合って発症に至る多因子疾患と考えられている。世界各国の研究者により原因遺伝子や、環境要因解明のための研究を行うもその全容解明には至っていない。そこで、当科における対外的に高い評価を得てきたラオス人民民主共和国(以下、ラオス国と示す)での医療援助活動を通じて、ラオス人CLP患者の血液サンプルを積極的に収集し、遺伝的解析と疾患予防に関する研究を行っていききたいと考えた。

(2)CLPは出生時から成人に至るまで、審美・哺乳・咀嚼・言語障害を生じ、生後間もなくから手術を要する等、患者や家族の負担は計り知れない。さらに、ラオス人はCLPに関する遺伝及び環境要因、疫学について世界的に報告がない。この希少なラオス人CLP血液サンプル収集により、CLP関連候補遺伝子解析と、環境要因疫学調査によって新たな知見を発見し、疾患予防のさらなる臨床応用を目指していききたいと考えた。

2. 研究の目的

ラオス国は、国民1人あたりの国内総生産は3100ドル(世界176位)(CIA, 2015)で国連から後発開発途上国に指定されており、アジアの中でも最も貧しい国の一つである。一方で、近年のラオス国の経済成長は著しく、鉱山開発や水力発電といった資源関連部門をはじめとし、外国人観光客の増加によってサービス部門が拡大したことも経済成長に寄与している。しかしながら、これら発展の影では「貧富の格差」という問題が生じている。ラオス国の乳幼児死亡率は世界で33位の54.5人/1000人(日本2.1

人)(CIA, 2015)で、医療面は国民が平等に医療の提供を受けることができる社会保障制度はなく、大きな社会問題となっている。

そのため、ラオス国では、口唇口蓋裂の治療も遅れており、なおも経済的理由により口唇口蓋裂の手術を受ける機会に恵まれない患者が多く存在している状況である。そのため高度な遺伝子解析および疾病予防などの研究は実施が困難な状況である。我々は2001年から2011年までに合計10回ラオス国を訪問し、CLP患者に対して231例の無償手術を提供することができた。

以上のラオス国の実情から本研究費を申請した目的として以下3点を挙げた。

- (1) この活動を継続的に行うことで、貧困によりCLPの手術を受けることができないラオス人患者に手術を提供していききたい。
- (2) さらに、活動を通じて世界的に報告がないラオス人のCLP患者の血液試料を収集し、遺伝的解析と疾患予防に関する研究を行っていききたい。
- (3) 疾患の発生を予防する機序を解明できればラオス国のみならず世界中の貧困国で手術を受けることができないCLP患者を救うことができるのではないかと。

3. 研究の方法

ラオス人ならびに日本人のCLPの血液サンプルを banking する方法を整備しながら、まず、教室で新たに分子遺伝学の基礎研究を開始するための環境を整え、疾患関連SNP解析を行う。これまでのラオス国における無償手術では、年間に30症例の手術を行ってきたことから、3年でおおよそ100症例と、その両親の200症例分を収集しながらCLPを持たない対照群のサンプルを収集していく。さらに、科研費を活用して血液サンプルからのDNA抽出、Taqman genotyping assayそして、統計学的検証という当該分野で必要な機器を揃える。

さらに、ラオス人に特異的な生活習慣に関

する調査をアンケートを中心に行う。それによって環境因子の人種特異性を調査し、これらを国内外で学会・論文発表を積極的に行う。

4. 研究成果

(1) 血液サンプル収集

これまで、我々は愛知学院大学口腔先天異常学研究室における 10,000 例以上の口唇口蓋裂遺伝子検索サンプルの試料の収集に参加してきた。これらサンプルは、日本人を始め、日本口唇口蓋裂協会の医療援助活動を通じてベトナムやモンゴル、ミャンマーなど各国で集められたものである。これらのサンプルは、Nature Genetics (Yoshiura K et al: A SNP in the ABCC11 gene is the determinant of human earwax type. 38(3):324-330, 2006) や New England Journal of Medicine (Zuccherro TM et al: Interferon regulatory factor 6 (IRF6) is a modifier for isolated cleft lip and palate. 351(8):769-80. 2004) に利用されている。われわれは、長期的にはこういった遺伝子バンキングシステムの一員となるため、ラオス人 CLP の信頼性が高いサンプルの収集を開始した。

ラオス国で本研究費交付決定の 2015 年より、2016 年、2017 年と CLP 医療援助活動を行うことができた。各年の手術患者総数は 20 例、14 例、21 例で合計約 50 人分、ならびに手術が風邪症状・低年齢等で行うことができなかったが研究に賛同頂いた患者およそ 50 名、合計で 100 症例分のサンプルを収集することができた。

(2) 診断技術向上

サンプルを収集する際、診断・手術技術を向上させる器具を科研費で備えることができた。CLP サンプルで信頼性が求められる理由としては、CLP の裂のできる部位によって関係する遺伝子は異なると考えられている

からである。裂のパターンとしては上唇のみに裂を有する口唇裂や、口唇裂に加え歯が生える顎の部分まで裂を有する唇顎裂、また唇顎裂と口蓋に裂を有する口蓋裂を併発する唇顎口蓋裂、また口蓋裂のみや口蓋裂にも粘膜は正常であるがその下層の筋層に裂を有する粘膜下口蓋裂など臨床的に様々な裂の形態が存在する。臨床的な裂型の詳細な分類は分子遺伝学的研究にも非常に重要であり、その結果に影響を与えると報告されている。そのため、臨床家である我々が、実際に現地へ赴き、手術を行いながら細かく裂型を分類し直接サンプル収集を行うことは意義高い。

(3) 研究環境整備

上記 1 および 2 にてバンキングしたサンプルを Taqman genotyping assay を用いてラオス人の CLP 発生関連 SNP を検索する器具を備えることができた。実際、年 1 回のラオス国訪問、1 週間の旅程内で患者、さらに対照群を必要十分量収集することは困難であった。今後の課題として、継続的にサンプルを増やすために当方のみならず、現地医師に診断・手術の技術移転を行い、現地スタッフのみで信頼性の高いサンプル収集を行うシステム構築が必要であると考えられた。

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 6 件)

2017 年

1. Outcomes of an International Volunteer Surgical Project for Patients with Cleft Lip and/or Cleft Palate: A Mission in Developing Laos

Takahi ro Goto, Kazuhide Nishihara, Kataoka Keiichi, Shinpei Goto, Tessho Maruyama, Akira Arasaki
Congenit Anom 2017 in press (査読有)

2. Topographic analysis of the maxillary premolars relative to the maxillary sinus and the alveolar bone using cone beam

computed tomography.

Nishihara K, Yoshimine SI, Goto T, Ishihata K, Kume KI, Yoshimura T, Nakamura N, Arasaki A.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 123(5):606-612, 2017. (査読有)

3. Kikuchi-Fujimoto disease in the regional lymph nodes with node metastasis in a patient with tongue cancer: A case report and literature review.

Maruyama T, Nishihara K, Saio M, Nakasone T, Nimura F, Matayoshi A, Goto T, Yoshimi N, Arasaki A.

Oncol Lett. 2017 Jul;14(1):257-263. (査読有)

2016年

4. Benign epithelial inclusion consisting of squamous metaplasia and small glandular elements in regional lymph node of a patient with tongue cancer: A case report and literature review

Tessho Maruyama, Toshiyuki

Nakasone, Masanao Saio, Kazuhide

Nishihara, Akira Matayoshi, Takahiro

Goto, Naoki Yoshimi, Akira Arasaki

International Journal of Clinical & Experimental Pathology, 2016 9 (3)

4027-4032 (査読有)

5. 日本口腔ケア学会誌(1巻~9巻)における掲載論文の分析と今後の検討について.

後藤尊広, 西原一秀, 知花ゆき子, 外間妃奈, 濱川恵理子, 源河里美, 新崎 章.

日本口腔ケア学会誌., 10(1): 178-180, 2016(査読無)

2015年

6. A charitable activity for Cleft lip and palate in Ethiopia

K. Nishihara, T. Kibe, T. Goto, H. Furukawa, N. Nagato, N. Nakamura, A. Arasaki

9th World congress of the International Cleft Lip and Palate Foundation, book of abstract, 58, 2015 (査読無)

[学会発表](計 5 件)

2017年

1. 後藤尊広. 病院歯科口腔外科の取り組み

第一回沖縄口腔ケアセミナー, シンポジウム

「各施設・領域の取り組みからヒントを得

よう!」, 2017年11月

2. 後藤尊広, 西原一秀, 仁村文和,

又吉 亮, 河野俊広, 仲宗根敏幸, 片岡恵一, 加藤大貴, 萩原 泉, 丸山修幸, 村橋佳代子, 光安皓平, 後藤新平, 新崎 章. 小下顎症を伴った口蓋裂患者の口蓋形成術時に他診療科との綿密な連携を図った2例. 第34回日本障害者歯科学会, 2017年10月

2016年

3. 後藤尊広, 西原一秀, 牧志祥子,

片岡恵一, 島袋亜香里, 後藤新平, 新崎章. 当科の最近10年間の口唇裂・口蓋裂患者における合併先天異常に関する臨床統計的観察. 第39回日本口蓋裂学会, 2016年6月

2015年

4. 後藤尊広, 西原一秀, 知花ゆき子, 外間妃奈, 濱川恵理子, 源河里美, 新崎 章. 日本口腔ケア学会誌(1巻~9巻)における掲載論文の分析と今後の検討について. 日本口腔ケア学会, 2015年6月

5. 後藤尊広, 西原一秀, 牧志祥子, 片岡恵一, 島袋亜香里, 夏目長門, 砂川 元, 新崎 章. 当科におけるラオス人民民主共和国での口唇口蓋裂無償手術活動について. 第39回日本口蓋裂学会, 2015年5月

[図書](計 2 件)

1. 後藤尊広, 言語聴覚士のための基礎知識: 臨床歯科医学・口腔外科学 第2版「軟組織に発生する嚢胞」, 夏目長門編集
医学書院、東京、156、2016年(分担執筆)

2. 後藤尊広, 今日の治療指針: 歯科・口腔外科疾患「口腔感染症と多臓器への影響」
山口 徹、北原光夫、福井次矢、高木 誠編集、医学書院、東京、1330-1331、2015年(分担執筆)

〔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〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

後藤尊広 (GOTO) TAKAHIRO
琉球大学医学部附属病院・助教
研究者番号：60578912

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()