

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17338

研究課題名（和文）頭蓋縫合部に關与する遺伝要因と顎顔面形態との關連性を解明する

研究課題名（英文）Contribution of FGFR1 Variants to Craniofacial Variations

研究代表者

芳賀 秀郷 (Haga, Shugo)

昭和大学・歯学部・講師

研究者番号：00736655

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：不正咬合は顎骨や齒列、個々の齒が複雑に關与し発症する疾患である。FGFR1は神経系の発達だけでなく、顎顔面形態の成長発育や骨の恒常性維持に重要な役割を果たす。FGFR1遺伝子変異は、頭蓋骨の発達、特に縫合部および軟骨症に影響を及ぼし顎顔面形態異常を引き起こす。本研究では、頭蓋顎顔面の変化に關連している可能性のある遺伝的多型について正常な顎顔面形態との關連性を検討し、FGFR1（SNPs：rs881301・rs6996321・rs4647905・rs13317）がヒトの頭蓋顎顔面形態の正常な発達に重要な役割を果たすことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不正咬合（咬合の異常）は上下の顎骨や齒列、個々の齒の形態や大きさ等が複雑に關与し発症する疾患である。矯正歯科治療では小児期から顎骨や齒列の成長発育に介入するため、不正咬合の原因解明は重要である。本研究では先天性疾患を除いた一般集団での頭蓋顎顔面形態への影響を理解するものであり、過去の報告も極めて少なく、また学術的・社会的意義においても独創的な研究課題といえる。

研究成果の概要（英文）：FGFR1 plays an important role in the development of the nervous system as well as the regulation of the skeletal development and bone homeostasis. Mutations in FGFR1 genes affect skull development, specifically suture and synchondrosis, resulting in craniosynostosis and facial abnormalities. We examined subjects with normal skull morphology for genetic polymorphisms that might be associated with normal craniofacial variations. Four FGFR1 SNPs, namely, rs881301, rs6996321, rs4647905, and rs13317, were genotyped. These SNPs were tested for association with craniofacial measurements obtained from lateral and posteroanterior cephalometries, in which principle component analysis was performed to compress the data of the craniofacial measurements. We observed that SNPs rs13317 and rs6996321 were correlated with the overall head size and midfacial development, indicating that FGFR1 SNPs played crucial roles in the normal variation of human craniofacial morphology.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：頭蓋縫合部 遺伝要因 頭蓋顎顔面形態 ゲノム FGFR1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

不正咬合(咬合の異常)は上下の顎骨や歯列、個々の歯の形態や大きさ等が複雑に関与し発症する疾患である。不正咬合の原因を解明するには形態学的バランスや成長発育、環境的・遺伝的要因など多様な因子の相互作用を理解する必要がある。また、不正咬合を発現する先天異常は多数存在し、特定の疾患については歯科矯正臨床において保険導入されている。先天性疾患に起因した不正咬合は症状が多岐に渡り、治療期間も長期に及ぶことから疾患の発症メカニズム解明が急務である。しかしながら、頭蓋顎顔面形態と遺伝的要因に関する研究報告は決して多くはなく、歯科臨床のみならず系統発生学・人類学的にも重要な課題である。申請者はこれまで頭蓋顎顔面形態と遺伝的要因との関連性を明らかにしてきた。これらの研究体制継続のもと本研究では、*FGFR1* 遺伝子変異と頭蓋顎顔面形態との関連性に着目した。*FGFR1* 遺伝子は神経系の発達だけでなく、顎顔面形態の成長発育や骨の恒常性維持に重要な役割を果たす。*FGFR1* 遺伝子変異は、頭蓋骨の発達、特に縫合部および軟骨症に影響を及ぼし、顎顔面形態異常を引き起こすことが報告されていた。本研究では先天性疾患を除いた一般集団での頭蓋顎顔面形態への影響を理解するものであり、過去の報告も極めて少ない。

2. 研究の目的

不正咬合(咬合の異常)は遺伝的要因と環境的要因が密接にかかわり発症する多因子疾患である。明確で予防可能な原因が存在する場合には予防矯正が行われる。また不正咬合の進行を抑制する目的で抑制矯正が実施される場合もある。顎変形症等の咬合異常は遺伝性を有する歯の形態や頭蓋顎顔面形態の不均衡によって引き起こされるにも関わらず遺伝的要因の解明は進んでいない。*FGFR1* 遺伝子多型がヒトの正常な頭蓋顎顔面の変化に寄与することに関する過去の研究の結果を評価することは重要である。本研究は日本人集団および韓国人集団を対象として頭蓋縫合部に関与する遺伝的要因と顎顔面形態との関連性、特に正常な頭蓋顎顔面形態への影響を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

頭蓋顎顔面データおよび DNA は、書面による同意を得た上で日本人集団と韓国人集団から採得した。先天性疾患および全身疾患がある者は除外した。日本人集団 216 名(男性:43 名、女性:173 名)、18~57 歳(平均年齢 25.6 歳、標準偏差= 6.5)、韓国人集団 227 名(男性:132 名、女性:95 名)、18~49 歳(平均年齢 26.2 歳、標準偏差= 4.8)を対象とした。Oragene DNA kit を用いて唾液を採取し DNA の抽出を行った。対象者は唾液採取前 30 分間の飲食を控え、指示された分量(3 mL)まで唾液をキット付属のチューブに吐き出した。その後採取した唾液は、DNA 抽出前まで室温にて保存した。DigiTag2 Assay を用いて、*FGFR1* の 4 つの SNPs(rs881301、rs6996321、rs4647905、rs13317)を同定した。(Table1)

#rs	Chr: position	Location	Alleles		Derived allele frequency		LD coefficients (D' or r-squared; upper right, Japanese; lower left, Korean)			
			Ancestral	Derived	Japanese	Korean	rs881301	rs6996321	rs4647905	rs13317
rs881301	Chr8: 38474800	5' flanking	T	C	0.320	0.353	-	0.68/0.17	0.41/0.03	0.46/0.06
rs6996321	Chr8: 38464828	Intronic	G	A	0.434	0.433	0.59/0.14	-	0.72/0.30	0.49/0.18
rs4647905	Chr8: 38415024	Intronic	G	C	0.321	0.369	0.18/0.01	0.62/0.30	-	0.96/0.71
rs13317	Chr8: 38411996	3' UTR	C	T	0.624	0.576	0.23/0.026	0.45/0.19	1.00/0.82	-

doi:10.1371/journal.pone.0170645.t001

Table 1. Allele frequencies and LD coefficients of *FGFR1* SNPs.

頭蓋顎顔面データについては、日本人集団は昭和大学歯科病院より、韓国人集団は釜山国立大学歯学部より採得した。正面・側面頭部 X 線規格写真(セファログラム)は自然な頭位により撮影された。頭部はイヤードを外耳道に装着し固定した。歯および顎位は中心咬合位で保持され、口唇は閉じた位置にて撮影された。すべての撮影は日常的に撮影を行なっている技術者が対応した。撮影倍率は 1.1 倍であった。日本人集団の正面・側面頭部 X 線規格写真は、昭和大学歯科病院の同一機器を使用して撮影され、同じ DPI (dot per inch) 値(300)であった。韓国人集団の被験者の正面・側面頭部 X 線規格写真は、釜山地域のさまざまな X 線撮影センターからさまざまな機械を使用して撮影された。よって、DPI 値のバラツキが認められた。具体的な DPI 値は、800 (21 人)、720 (115 人)、600 (39 人)、400 (41 人)、253 (11 人)、224 (185 人)であった。昭和大学歯科病院において同一術者により正面・側面頭部 X 線規格写真のトレースを行い、ImageJ ソフトウェアを使用してランドマークをプロット、座標の取得を行った。また各ランドマーク間の距離も ImageJ を使用して計算された。ImageJ ソフトウェアから取得した測定値は、換算式[mm=ピクセル 25.4 / DPI]を用いて各セファログラムの DPI に従い、ピクセルから mm に

変更された。頭蓋骨に関する 15 個の計測項目および顎骨に関する 9 個の計測項目から解析を行った。(Fig1)

トレースおよび操作上のエラーを確認するために、25 枚の正面・側面頭部 X 線規格写真をランダムに選択し、同一の条件下で 2 週間間隔でそれぞれ再度トレースを行った。測定誤差は、ダブルバグの式に従い推定した。

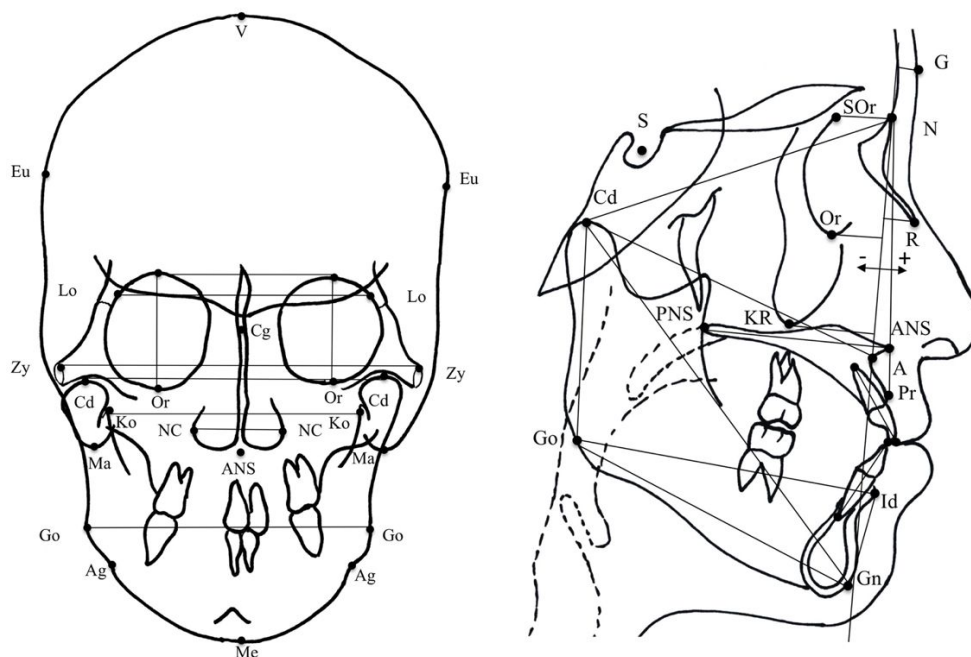


Fig1 Lateral and posteroanterior cephalometric tracing showing the landmarks used to obtain craniofacial measurements. (V) Vertex, (Eu) eunion, (Lo) latero-orbitale, (Or) orbitale, (Zy) zygion, (Cd) condylion, (Ko) Koronoid, (Ma) mastoid, (NC) nasal cavity, (Cr) crista galli, (ANS) anterior nasal spine, (Go) gonion, (Ag) antegonion, (Me) menton, (G) glabella, (N) nasion, (S) sella turcica, (SO_r) supra orbitale, (R) rhinion, (KR) key ridge, (Pr) prosthion, (A) point A, (PNS) posterior nasal spine, (Id) infradentale, (Gn) gnathion. The NA plane was used as a reference to measure the anteroposterior position of G, SO_r, R, Or, and KR, with positive and negative values indicating whether the landmark is in an anterior and posterior direction, respectively, from the NA plane.

4 . 研究成果

SNP rs13317 および rs6996321 が頭蓋骨全体の大きさおよび中顔面の発達と相関し、ヒトの頭蓋顎顔面形態の正常な発達に重要な役割を果たしていることが示唆された。これらの顎顔面の特徴は、軽度ではあるが *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の特徴と類似していた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Adel Mohamed, Yamaguchi Tetsutaro, Tomita Daisuke, Kim Yong-II, Takahashi Masahiro, Nakawaki Takatoshi, Hikita Yu, Haga Shugo, Nadim Mohamed, Kawaguchi Akira, Isa Mutsumi, El-Kenany Walid, El-Kadi Abbadi A, Park Soo-Byung, Ishida Hajime, Maki Koutaro, Kimura Ryosuke	4. 巻 63
2. 論文標題 Association between the FGFR1 rs13317 single nucleotide polymorphism and orbitale-nasion depth based on cephalometric images	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 901 ~ 909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0471-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Adel Mohamed, Yamaguchi Tetsutaro, Tomita Daisuke, Nakawaki Takatoshi, Kim Yong-II, Hikita Yu, Haga Shugo, Takahashi Masahiro, Nadim Mohamed A., Kawaguchi Akira, Isa Mutsumi, El-Kenany Walid H., El-Kadi Abbadi A., Park Soo-Byung, Ishida Hajime, Maki Koutaro, Kimura Ryosuke	4. 巻 12
2. 論文標題 Contribution of FGFR1 Variants to Craniofacial Variations in East Asians	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0170645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0170645	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 富田大介、山口徹太郎、中脇貴俊、疋田悠、芳賀秀郷、高橋正皓、榎宏太郎
2. 発表標題 FGFR1遺伝子多型の頭蓋顎顔面形態における役割, 3集団によるメタアナリシス.
3. 学会等名 第42回日本口蓋裂学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Adel Mohamed, 山口徹太郎、富田大介、中脇貴俊、疋田悠、芳賀秀郷、高橋正皓、木村亮介、榎宏太郎
2. 発表標題 FGFR1 variants affect crniofacial variations in Japanese and Korean poplations
3. 学会等名 第27回日本顎変形症学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----