

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17265

研究課題名（和文）先天性疾患の表現型から選定される候補遺伝子が担うヒト3次元顎顔面形態への役割

研究課題名（英文）The role of candidate genes for congenital disease phenotypes in three-dimensional maxillofacial morphology in human.

研究代表者

中脇 貴俊（NAKAWAKI, TAKATOSHI）

昭和大学・歯学部・普通研究生

研究者番号：90783522

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）：本研究では、耳の形態を含む顎顔面領域における形態決定に深く関与している Ectodysplasin A receptor (EDAR) 遺伝子と、複雑な構造物である顎顔面骨格を3次元的に評価し関連を調べた。本研究成果として、EDAR 遺伝子多型 rs3827760 と CBCT 画像の左右下顎頭間距離 (RCD-LCD) において統計学的な関連が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、EDAR 遺伝子多型 rs3827760 と CBCT 画像の左右下顎頭間距離 (RCD-LCD) との関連を報告しただけではない。形態の3次元解析は、今まで評価することのできなかった部位を評価できるため、より正確に形態の情報を得られる。一方で欠点として、一検体あたりにかかる解析時間が多くなるため、サンプル数を増やすことが難しかった。本研究では CBCT 画像の自動解析ソフトを開発する事で、一検体あたりにかかる解析時間を減少させた。この事で解析サンプル数を増加させる事が出来、より正確な顔面形態の解明、また遺伝子との関連を調べることで、将来の咬合異常の遺伝的病因を明らかにする。

研究成果の概要（英文）：The Ectodysplasin A receptor (EDAR) gene is known to play a key role in the morphogenesis of the maxillofacial region, including the ear morphology. In this study, we evaluated the association between the EDAR gene and the three-dimensional maxillofacial skeleton using CBCT images. The results of the study showed a significant association between the EDAR gene polymorphism rs3827760 and the distance between the left and right mandibular condyles (RCD-LCD).

研究分野：歯科矯正

キーワード：候補遺伝子 GHR EDAR CBCT 下顎形態

1. 研究開始当初の背景

(1) 過去に特異な顎顔面形態などの表現型を呈するLaron症候群の原因遺伝子である成長ホルモン受容体遺伝子 (Growth hormone receptor gene (GHR)) と健常集団における顎顔面形態との関連を検討し、下顎骨形態との関連を見出した (Am J Orthod Dentofac, 119:650-653, 2001)。また他の研究者らによる集団でも同様の結果を再現したことから顎顔面形態と遺伝子の関連が示唆された。(J Dent Res 2005;84:1052-1056. Angle Orthod. 2014 ;84:803-809.) しかしながら過去の報告では顎顔面形態解析にセファロを用いた2次元解析を行っており複雑な構造物である顎顔面形態を2次元的に解析するには限界がある。

(2) これまで頭蓋顎顔面形態の形態計測は、セファロを用いて角度計測、距離計測から骨格の異常を評価してきた。しかし、セファロ分析から得られる2次元的な情報の限界からcomputed tomography (CT) を用いた3次元的な解析が行われるようになった。従来のCTは被爆線量の多さや解像度の低さなどの問題があり、適用範囲が限られていた。CBCTは縦方向の高い解像度と低い照射線量により、頭蓋顎顔面の解析だけでなく3次元的な矯正治療の評価やシミュレーション、またインプラント治療など様々な分野で利用されるに至っている。

我々は前研究として、日本人成人213人を対象に顎顔面形態の3次元解析を行い、長顔群や短顔群のような垂直的骨格形態と下顎骨体積に正の相関があることを報告した。

(Angle Orthod. 2016 Nov;86:949-954.)

(3) GHRは、特徴的な顎顔面形態や低身長を呈するLaron症候群を惹起する。また興味深いことにGHR欠損症を有する患者は顎顔面形態の垂直的成長が弱いという報告(J Med Genet, 1994)からも、GHRは一般健常集団においても顎顔面形態に関与する可能性が窺われた。そのため申請者は本研究の先駆けとしGHRと3次元的に解析した顎顔面形態の関連についての研究を行い、2次元解析では不可能であった左右筋突起間距離とGHRのSNP(Single Nucleotide Polymorphism)rs6180の関連を報告した。この報告は3次元解析を行った顎顔面形態と遺伝子の関連を示した世界で初めての報告になる。(Angle Orthod. 2017 Jan;87:68-73.)このことから顎口腔領域に関連した形質と先天性疾患の表現型の遺伝因子に関連が大きいことが示唆される。

2. 研究の目的

先天性疾患には特徴的な顎顔面形態 (Crouzon症候群、Laron症候群など) を呈するものがある。近年、特徴的な顎顔面形態を呈する先天性疾患の原因遺伝子内に存在する多型が、健常集団の顎顔面形態においても関連を認めるとする報告がされ始めている。しかし、これまでの報告における顎顔面形態の評価は、側面頭部X線規格写真 (セファロ) 分析による2次元によるものであった。複雑な構造物である顎顔面形態を2次元的に解析するには限界がある。そこで本研究ではCone-beam computed tomography(CBCT)を用い3次元的に解析した顎顔面形態と先天性疾患の表現型からリストアップした候補遺伝子との関連を解明し、咬合異常の遺伝的病因を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 候補遺伝子解析

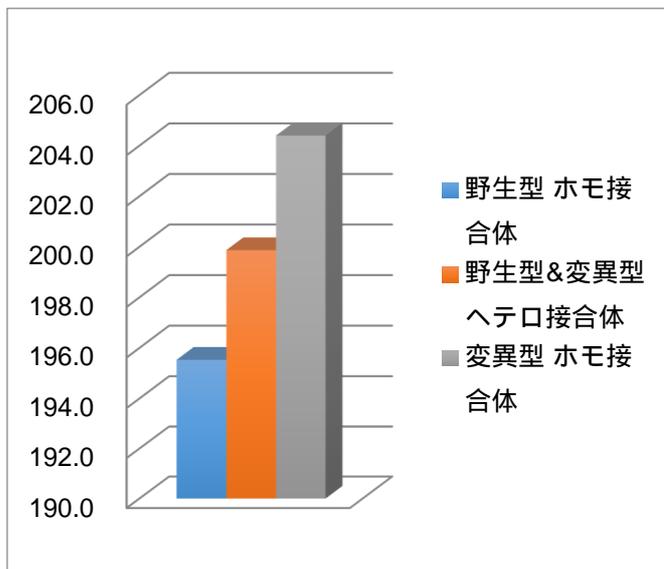
DNAを抽出するための唾液の採取には、DNA genotek社製DNA採取キットOrageneを用い、EDAR遺伝子の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphisms:SNP) rs3827760について、TaqManのジェノタイピングアッセイによりタイピングを行った。

(2) 三次元形態解析

CBCT(cone-beam computed tomography)画像は歯・顎顔面用コーンビームX線CT装置 (KaVo 3DeXam、カボデンタルシステムズジャパン)にて撮影を行った。下顎骨の計測はCBCTで撮影したデータを、AnalyzeTM (Biomedical Imaging Resource)を用い、皮質骨外周を全てのスライドにおいてオートトレースしたものを重ね合わせることで、計測のためのObject mapを作成し6つの距離、1つの角度計測ならびに体積測定を行った。

4 . 研究成果

(1) CBCTを用い解析した、三次元的な下顎骨形態の左右下顎頭間距離とEDAR遺伝子のSNP(rs3827760)との関連を見出した。また各アレル群の左右下顎頭間の距離を下のグラフに示す。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中脇貴俊
2. 発表標題 EDAR遺伝子多型と三次元的な顎顔面形態との関連
3. 学会等名 日本顎変形症学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 中脇貴俊
2. 発表標題 CBCTによる三次元的な顎顔面形態と関連するEDAR遺伝子多型
3. 学会等名 日本口蓋裂学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 中脇貴俊
2. 発表標題 CBCTを用いた三次元的な顎顔面形態と関連するEDAR遺伝子多型
3. 学会等名 日本矯正歯科学会大会
4. 発表年 2018年～2019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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------