

平成 2011 年 4 月 19 日現在

機関番号： 32404
 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）
 明海大学・歯学部・教授
 研究者番号： 90302885

研究成果の概要（和文）：

歯の先天性欠損は、顎顔面領域の最も頻度が高い先天異常の一つである。欠損が多数歯にわたる場合は、咀嚼、発音、摂食といった口腔機能に重大な障害を引き起こし、患者の QOL に深刻な影響を与える。本研究の成果として特筆すべき点は、家族性多数歯欠損家系より同定された *PAX9* の新規変異体 321_322insG であり、この変異体の mRNA は、野生型 mRNA と比較して半減期の短い不安定なものであった。

研究成果の概要（英文）：

It is known that congenital missing of permanent teeth is one of the most popular anomalies in craniofacial region. Lacking of many teeth (oligodontia) causes serious dysfunction to the mastication, pronunciation and food intake. In this study, we identified a novel gene mutation (321_322insG) in a transcription factor, *PAX9*. This mutation was unstable and had a shorter half life than wild-type *PAX9*.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2008 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2009 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2010 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
度			
総計	12,900,000	3,870,000	1,6770,000

研究分野：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. 研究開始当初の背景

歯の先天性欠損は、顎顔面領域に見られる最も頻度が高い先天異常の一つである。欠損が多数歯にわたる場合は、咀嚼、発音、摂食といった口腔機能に重大な障害を引き

起こし、患者の QOL にも深刻な影響を与える。

このような先天性多数歯欠損の原因となる遺伝子変異が報告されはじめています。すなわち、常染色体性優性に出現する多数歯欠損の原因遺伝子として、homeodomain を

有す転写因子である*MSX1*, *paired domain*を有す転写因子の*PAX9*が同定された。

本課題で研究対象とされるのは、6本以上の多数歯欠損を家族性に有し、非症候群性に発症するケースである。このような欠損に関しては、*Caucasian*の資(試)料を用いた研究が先行し、*モンゴロイド*を用いた研究報告が得られていなかった。

2. 研究の目的

このような非症候群性の家族性多数歯欠損の家系を、日本人やアジアの国民の中から見つけ出し、疾患関連遺伝子やその遺伝子機能を明らかにすることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

以下の条件を満たす家系を探すことから開始する。

- (1) 第三大臼歯を含み口腔内に6本以上の先天性欠如歯を有すこと
- (2) 欠如歯に関し、抜歯されたものでないことを正確に記憶していること
- (3) 症候群性の異常を合併しないこと
- (4) 本人だけでなく家系内の親族がDNAサンプル(血液、爪)を供与してくれること

上記の条件を満たす家系を広範に調査し、様々な疾患関連遺伝子を遺伝子解析し、これらの情報を基にした歯の欠損と遺伝子型に関するデータベースの構築を行った。

4. 研究成果

本研究課題では、家族性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として、中国、モンゴル、日本の患者を対象とした家系調査と変異遺伝子解析を行ってきた。

得られた家系資料の臨床症状と遺伝子型をデータベースとして、アジア人の家族性多数歯欠損に関連した貴重な知見を集積した。

- (1) これらの家族性多数歯欠損の1家系より*PAX9*遺伝子の新規変異を同定した。この変異体(321_322insG)は、標的遺伝子に対するDNA結合部位として知られる *paired domain*にフレームシフト型変異を持ち、26アミノ酸短い変異タンパクを発現することが明らかとなった。また、転写阻害剤である *actinomycin D* を用いた実験より、この変異遺伝子mRNAは、野生型mRNAと比較して、半減期の短い不安定なものであった。本研究成果は、*Journal of Dental Research*誌に” *Non-syndromic oligodontia with a novel*

mutation of PAX9”として、研究代表者を筆頭著者として掲載された。

以上の結果より、321_322insG *PAX9*遺伝子を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、*dominant negative effect*ではなく、ハプロ不全によって起こることが明らかとなった

(2) またこのような非症候群性の多数歯欠損症を探す中で、様々な歯の異常を持つ症候群性の患者資(試)料を得た。これらの中には、多数歯欠損を伴う外胚葉異形成症患者や鎖骨頭蓋異形成症の患者も含まれていた。いずれも大変貴重な患者資(試)料であり、国際学会で発表したり、国際誌に論文掲載された。

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 16 件)

① Suda N, Ogawa T, Kojima T, Saito C, Moriyama K. Familial Non-syndromic Oligodontia with a Novel Frame Shift Mutation of *PAX9* is Related to Impaired RNA Stability. *J Dent Res*, 査読有, 90, 382-6, 2011.

② Sasaki A, Yamada T, Inoue K, Momoi T, Tokunaga H, Sakiyama K, Kanegae H, Suda N, Amano O. Localization of heat shock protein 27 (hsp27) in the rat gingiva and its changes with tooth eruption. *Acta Histochem Cytochem* 査読有, 44, 17-24, 2011.

③ Ganburged G, Suda N, Saito M, Yamazaki Y, Isokawa K, Moriyama K. Dilated capillaries, disorganized collagen fibers and differential gene expression in periodontal ligaments of hypomorphic fibrillin-1 mice. *Cell Tissue Res*, 査読有, 341, 381-95, 2010

④ Kawafuji A, Suda N, Suzuki T, Ichikawa N, Kakara S, Baba Y, Ogawa T, Tsuji M, Moriyama K. Systemic and maxillofacial characteristics of individuals affected by Beckwith-Wiedemann syndrome who have not received a glossectomy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 査読有, 139: 517-25, 2011.

⑤ Suda N, Hattori M, Kosaki K, Banshodani A, Kozai K, Tanimoto K, Moriyama K.

Correlation between genotype and supernumerary tooth formation in cleidocranial dysplasia. *Orthod Craniofac Res*, 査読有, 13, 197-202, 2010.

⑥ Suda N, Bazar A, Bold O, Jigid B, Gardkhuu, A, Ganburged G, Moriyama K. A Mongolian patient with hypohidrotic ectodermal dysplasia with a novel P121S variant in EDARADD. *Orthod Craniofac Res*, 査読有, 13, 114-117, 2010.

⑦ Suda N; Kawafuji K; Moriyama K. Multidisciplinary management including endodontics, periodontics, orthodontics, anterior maxillary osteotomy and prosthetics in an adult case with a severe openbite. *Orthod Waves*, 査読有, 68, 42-49, 2009

⑧ Hattori M, Torii C, Yagihashi T, Izumi K, Suda N, Ohyama 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*, 査読有, 13, 623-30, 2009.

⑨ Yagi Y, Suda N, Yamakoshi Y, Baba O, Moriyama K. In vivo application of amelogenin suppresses root resorption. *J Dent Res*, 査読有, 88, 176-81, 2009.

⑩ Suda N. Moriyama K. Human diseases accompanied with abnormal tooth roots. *Journal of Oral Bioscience*, 査読有, 51, 199-204, 2009.

⑪ Suda N, Shiga M, Ganburged G, Moriyama K. Marfan syndrome and its disorder in periodontal tissues. *J Exp Zoology*, 査読有, 312B, 1-7, 2009.

⑫ 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*, 査読有, 331, 461-472, 2008.

⑬ 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*, 査読有, 11:1-7, 2008

⑭ 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*, 査読有, 10, 222-225, 2007.

⑮ Fukuoka H, Shibata S, Suda N, Yamashita Y, Komori T. Bone morphogenetic protein rescues the lack of secondary cartilage in Runx2-deficient mice. *J Anat*, 査読有, 211, 8-15, 2007.

⑯ Suda N, Handa S, Higashihori N, Ogawa T, Tsuji M, Ohyama K. Orthodontic Treatment of a Case of Stickler Syndrome. *Angle Orthod*, 査読有, 77, 931-939, 2007.

[学会発表] (計 20 件)

① 須田直人, Ganburged G. Marfan 症候群のモデルマウスに誘発した歯周疾患に対する Angiotensin II receptor blocker (Telmisartan) の薬理効果. 第 8 回エラスチン研究会学術集会. 2010 年 12 月 3-4 日. 東京.

② Ganburged G, 須田直人, 森山啓司. マルファン症候群の歯周疾患モデルにおける Angiotensin II receptor blocker (Telmisartan) の薬理効果. 第 69 回日本矯正歯科学会. 2010 年 9 月 27-29 日, 横浜.

③ 鈴木尋之, 須田直人, 志賀百年, 谷本幸穂, 中村正孝, 井関祥子, 森山啓司. Apert 症候群型の変異 FGFR2 (S252W) とその可溶性変異体を過剰発現するトランスジェニックマウスの細胞生物学的解析. 第 69 回日本矯正歯科学会. 2010 年 9 月 27-29 日, 横浜.

④ 三上智彦, 森田淳平, 大隈瑞恵, 小川卓也, 辻美千子, 須田直人, 森山啓司. 当分野を受診した Down 症候群患者に対する矯正歯科的アプローチ. 第 69 回日本矯正歯科学会. 2010 年 9 月 27-29 日, 横浜.

⑤ 大宅彩, 保田裕子, 渡辺千穂, 大隈瑞恵, 小川卓也, 辻美千子, 須田直人, 森山啓司. 当分野を受診した Down 症候群患者の歯科臨床的特徴について - 永久歯の異常に関する検討-. 第 69 回日本矯正歯科学会. 2010 年 9 月 27-29 日, 横浜.

⑥池田倫世, 伊藤洋介, 大隈瑞恵, 小川卓也, 辻美千子, 須田直人, 森山啓司. 当分野を受診した Down 症候群患者の歯科臨床的特徴について - 頭蓋顎顔面形態に関する検討 -, 第 69 回日本矯正歯科学会. 2010 年 9 月 27-29 日, 横浜.

⑦須田直人, 小川卓也, 小島拓, 斉藤力, 森山啓司. PAX9 遺伝子に新規フレームシフト型変異を有する先天性多数歯欠損家系の解析. 第 52 回日本歯科基礎医学会学術大会, 2010 年 9 月 20-22 日, 東京.

⑧Suda N, Ganburged G, Saito M, Yamazaki Y, Isokawa K, Moriyama K. Fibrillin-1 is indispensable for normal collagen fiber architecture and gene expression in periodontal ligament. 10th Tooth morphogenesis and differentiation, Sep1-4, 2010, Berlin, Germany.

⑨Suzuki H, Suda N, Shiga M, Nakamura M, Iseki S, Moriyama K. Osteoblastic differentiation of transgenic mice overexpressing Apert syndrome-type mutant FGFR2 and its soluble form. 10th Tooth morphogenesis and differentiation, Sep1-4, 2010, Berlin, Germany

⑩阿彦希, 須田直人, 辻美千子, 小川卓也, 大隈瑞恵, 福岡裕樹, 岡村絵里花, 鈴木一史, 馬場祥行, 森山啓司. EEC 症候群患者における全身および顎顔面・口腔領域の異常に関する検討. 第 34 回口蓋裂学会. 2010 年 5 月 27-28 日, 東京.

⑪Ganburged G, Suda N, Saito M, Yamazaki Y, Isokawa K, Moriyama K. Microfibril is essential for normal development of periodontal ligaments (PDLs). 88th General session of Internatinal Association for Dental Research. July 14-17, 2010, Barcelona, Spain.

⑫須田直人, 富永直子, 新中康史, 天笠光雄, 森山啓司. 下顎臼歯部歯槽骨切り術後に LeFort I 型骨切り術と下顎枝矢状分割術を施行した下顎狭窄歯列を伴う顔面非対称症例. 第 20 回日本顎変形症学会総会. 2010 年 6 月 15-16 日, 札幌.

⑬斉藤正寛, 須田直人, Ganburged G, 辻孝. 新規細胞外マトリックスである ADAMTSL-5 は歯根膜のマイクロフィブリル形成を促進する. 第 7 回エラスチン研究

会学術集会. 2009 年 12 月 4-5 日. 北九州市.

⑭須田直人, 志賀百年, Ganburged G, 斉藤正寛, 山崎洋介, 磯川桂太郎, 森山啓司. 歯根膜に局在する弾性線維の機能解析に関するアプローチ. 第 7 回エラスチン研究会学術集会. 2009 年 12 月 4-5 日. 北九州市.

⑮Ganburged G, Suda N, Saito M, Yamazaki Y, Isokawa K, Moriyama K. Differential gene expression in periodontal ligament of mouse model of Marfan syndrome. 第 74 回口腔病学会学術大会 2009 年 12 月 4-5 日, 東京.

⑯服部架, 鳥居千春, 須田直人, 小崎健次郎, 森山啓司. COBRA-DHPLC 法によるラッセルシルバー症候群の遺伝子診断システムの開発. 第 68 回日本矯正歯科学会. 2009 年 11 月 16-18 日, 福岡.

⑰中澤祐紀, 須田直人, 森山啓司. 先天性多数歯欠損症患者における永久歯の形成異常に関する報告. 第 68 回日本矯正歯科学会. 2009 年 11 月 16-18 日, 福岡.

⑱鈴木尋之, 須田直人, 志賀百年, 井関祥子, 森山啓司. Apert 症候群型変異 FGFR2 とその可溶性変異体を過剰発現するトランスジェニックマウス由来骨芽細胞の解析. 第 51 回日本歯科基礎医学会学術大会, 2009 年 9 月 9-11 日, 新潟.

⑳鈴木尋之, 須田直人, 志賀百年, 中村正孝, 井関祥子, 森山啓司. Apert 症候群型変異 FGFR2 とその可溶性変異体を過剰発現するトランスジェニックマウス由来骨芽細胞の分化形質. 第 27 回日本骨代謝学会, 2009 年 7 月 23-25 日, 大阪.

[図書] (計 4 件)

①須田直人. (2010) 医師・歯科医師のための口腔診療必携一困ったときのマニュアル・ヒント集一, (高戸毅. 監修), 59 頁, 金原出版, 東京.

②須田直人, 大山紀美栄. (2008): 歯と歯周組織について. 「マルファン症候群ガイドブック 第 2 版」(沼部博直. 監修), 168-189 頁, マルファンネットワークジャパン, 東京.

③須田直人, 森山啓司. (2008): 不正咬合の原因 (遺伝的要因と環境的要因). 「歯科矯正学 第 5 版」(相馬邦道ら. 編集), 85-87 頁, 医歯薬出版, 東京.

④ 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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

須田 直人 (SUDA NAOTO)

明海大学・歯学部・教授

研究者番号：90302885

(2) 研究分担者

山城 隆 (YAMASHIRO TAKASHI)

岡山大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：70294428

三留 雅人 (MITOME MASATO)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：50261318

福本 敏 (FUKUMOTO SATOSHI)

東北大学・歯学研究科・教授

研究者番号：30264253

森山 啓司 (MORIYAMA KEIJI)

東京医科歯科大学・

大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：20262206

小川 卓也 (OGAWA TAKUYA)

東京医科歯科大学・

大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号：50401360

辻 美千子 (TSUJI MICHIKO)

東京医科歯科大学・

大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号：90345281

(3) 連携研究者

なし