

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10202

研究課題名(和文)原因遺伝子同定とそれに基づくプレジジョン・デンティストリーの構築を目指す基盤研究

研究課題名(英文) Identification of Causative Genes for Oral Congenital Anomalies and Development of Precision Dentistry

研究代表者

伊藤 慎将 (Itoh, Shinsuke)

大阪大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：40633706

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)： 健やかな口腔環境の育成に障壁となる疾患として、非症候性部分無歯症(OD)、原発性萌出不全症候群(PFE)、象牙質形成不全(DI)に着目した。症状の多様性は原因遺伝子との関連が疑われた。そこで原因遺伝子変異を特定するためパネルシーケンスを導入した。

大阪大学歯学部附属病院矯正科に通院する患者のうち、OD、PFE、DIのいずれかを有する患者からDNA20サンプルを得て解析した。結果PFE、DIの症例はそれぞれPTH1R、DSPPの一塩基バリエーションを特定できた。OD11症例のうち、2症例は特定不能、9症例は原因遺伝子を絞り込み、うち2症例は2つ以上の遺伝子変異を、7症例は1つの遺伝子を特定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代の高齢化社会において、健康寿命の延伸は重要である。健康な口腔環境が高齢期のQOLに直結するが、幼少期からの健やかな環境育成が重要である。一方大きな障壁となる疾患が存在し、代表例としてOD、PFE、DIに着目した。いずれも矯正歯科治療が必要な疾患であるが、個々の症例間で重篤度や疾患範囲にバラつきがある。症状の多様性の根本には原因遺伝子のバリエーションとの関連が疑われる。近年がん治療で応用されているパネルシーケンスを導入し、これらの口腔疾患の原因遺伝子を簡便に調べることができれば、より戦略的な治療が可能となることから、学術的、社会的意義は大きい。今回我々はその緒を見出す結果を得た。

研究成果の概要(英文)： Our research focused on three conditions that pose challenges to oral health: oligodontia (OD), primary failure of eruption (PFE), and dentinogenesis imperfecta (DI). We aimed to identify the specific gene mutations responsible for these conditions by employing panel sequencing.

We collected and analyzed DNA samples from 20 patients diagnosed with OD, PFE, or DI, who sought treatment at Osaka University Dental Hospital. Our findings revealed that PFE cases exhibited mutations in the PTH1R gene, while DI cases showed mutations in the DSPP gene. Among the 11 OD cases, two remained unidentified, while nine provided narrowed-down possibilities for the causative gene. Additionally, two cases had multiple gene mutations, and seven cases had a single gene identified as potentially causative. These results contribute to our understanding of the genetic basis of OD, PFE, and DI, paving the way for advancements in precision dentistry to address these conditions and promote oral health.

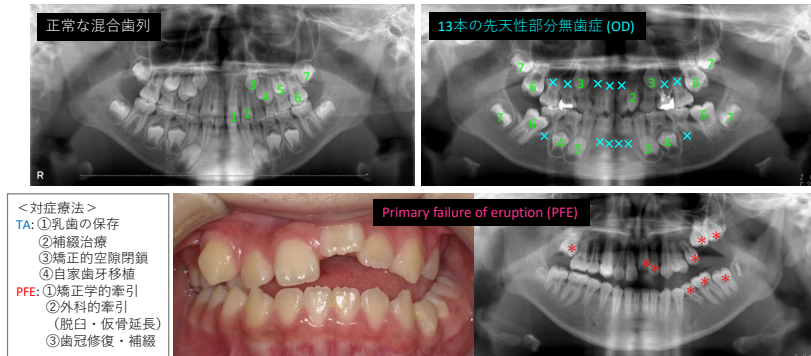
研究分野： 歯科矯正学

キーワード： 遺伝子変異 パネルシーケンス 非症候性部分無歯症 原発性萌出不全症候群 Oligodontia PFE 口腔先天疾患

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

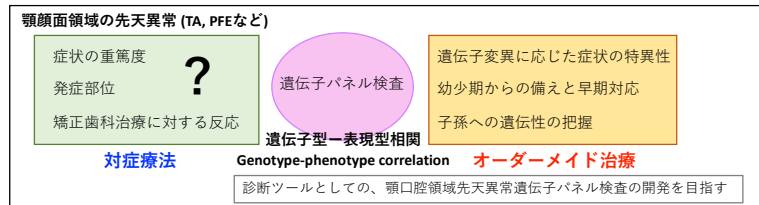
現代の高齢化社会において、健康寿命の延伸は目下の課題である。健康な口腔環境が老齢期のQOLに直結するが、健やかな口腔環境の維持には、幼少期からの環境育成が重要である。一方で、大きな障壁となる疾患が存在し、代表例は非症候性部分無歯症(OD)や歯の正常な萌出が障害される原発性萌出不全症(PFE)、象牙質形成不全症(DI)に着目した。いずれも矯正歯科治療が必要な疾患であるが、日頃の臨床現場において目にする個々の症例間で、重篤度や疾患範囲にバラつきがあることが分かる。そして治療としては個別の症例に対しての対症療法が行われている。(右図)



2. 研究の目的

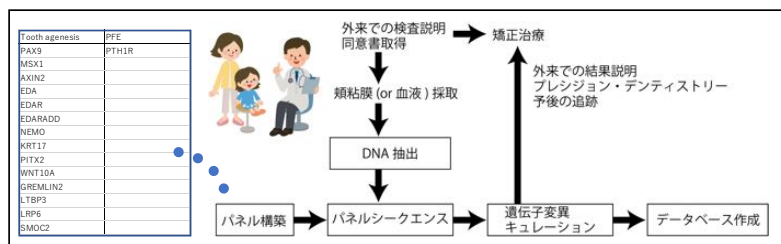
先に述べた疾患にみられる症状の多様性の根本には、原因遺伝子のバリエーションとの関連が疑われる。例えばODの場合、欠如する本数が数本程度の症例や、10数本に及ぶ症例があり、他には前歯部が主に欠如する症例や、逆に臼歯部に偏る症例、もしくは上下顎どちらかに偏る症例など実に様々である。またPFEについては主に臼歯部の萌出不全が生じるのだが、一見PFEを疑うような所見でも、矯正治療による牽引力にตอบสนองし、正常な萌出がみられる場合には、それはPFEではないということになる。すなわち、PFEを疑う症状をもつ患者に対しては、矯正力を負荷し、それにตอบสนองがみられるかどうかによって確定診断を得ているのが現状である。

ここでこれらの疾患が疑われる症状を有する患者と対峙したとき、遺伝子検査を行い原因と疑われる遺伝子を特定できれば、臨床的意義は大きいといえる。(右図)



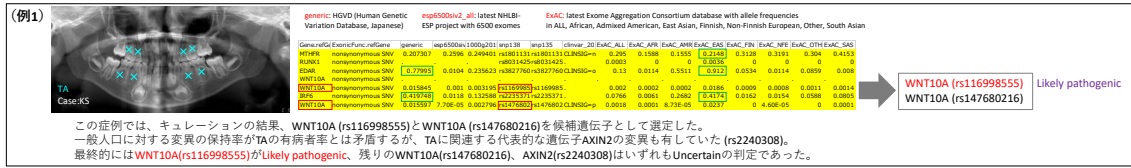
3. 研究の方法

昨今のがん治療で注目され、すでに臨床応用されている、候補遺伝子を予めピックアップして原因遺伝子変異を特定するパネルシーケンスを矯正歯科領域にも導入した。候補となるパネル遺伝子は当教室でこれまでに同定した遺伝子や、すでに論文報告されているものから選択し構築した(第一世代)。大阪大学歯学部附属病院矯正科に通院する患者のうち、OD、PFE、DIのいずれかを有する患者から同意を得られた患者本人および家族を含む、20サンプル(頬粘膜スワブ法)を得てDNAを精製し解析した。(右図)

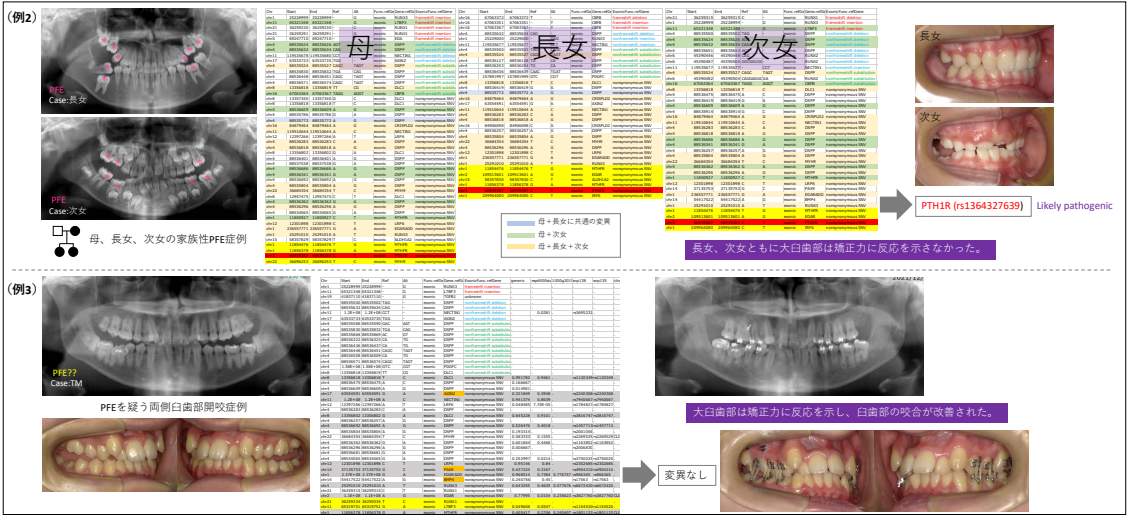


4. 研究成果

パネルシーケンスにより上図(例)のような結果が得られた。遺伝子変異のリストから、原因遺伝子の絞り込みを行った。



さらに上図(例1)のように抽出された最終候補遺伝子異常について病原性有無の判定を行った。非症候性多数歯先天性欠如症例(OD)11症例のうち、2症例は特定不能、9症例は原因遺伝子を絞り込み、1症例はAXIN2遺伝子の、2症例はWNT10A遺伝子のそれぞれ病的バリエントを同定した。



続いて、上図(例2)は家族性に臼歯部の萌出不全を認めた家族の解析結果を示し、(例3)には同様の症状を有していたが、矯正力に反応して正常な萌出誘導が可能であった症例の解析結果を示している。PTH1Rの1塩基バリエントが特定された家族(例2)は、矯正力に反応しなかったことからPFEであることが濃厚であったが、本解析によってPFEの確定診断を得ることになる。また(例3)のような一見するとPFEを疑うような症状をもつ患者は、矯正力を負荷する前に、今回のような解析を行うことができたとすれば、手短かに確定診断を得ることで患者と術者双方にとって、治療に対する安心感が得られるメリットは大きい。今回、家族を含めて解析したPFE、DIの症例はそれぞれPTH1R、DSPPの一塩基バリエントを特定できている。

さらにOD発症原因遺伝子を中心に候補遺伝子を厳選した、新たな遺伝子パネル(第二世代)を構築した。それを用いて前回同様にOD、PFEを有する新たな患者群(15サンプル)と、前回の解析で原因遺伝子の特定に至らなかったサンプルを2つあわせて17サンプルを解析した。現在も解析を進めているが、OD12症例のうち、7例で原因遺伝子を絞り込んだ。またPFEが疑われたが矯正力に反応して歯の移動が達成された症例はPTH1Rの変異を有していなかった。今回我々が行ったパネルシーケンスを用いた遺伝子解析は、名付けるとすれば「顎口腔領域先天異常パネル検査」となり、診断ツールとして十分に応用可能であると言える。プレジジョンデンティストリーとしての応用と、Genotype-phenotype correlationの解明に繋がる結果を得るには、さらなるブラッシュアップと解析が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Kurosaka Hiroshi, Itoh Shinsuke, Morita Chisato, Tsujimoto Takayuki, Murata Yuka, Inubushi Toshihiro, Yamashiro Takashi | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Development of dentition: From initiation to occlusion and related diseases | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.job.2022.02.005 | 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 谷川千尋, 岡綾香, 大原春香, 伊藤慎将, 黒坂寛, 犬伏俊博, 村田有香, 山城隆 | 4. 巻 第55巻 |
| 2. 論文標題 新型コロナウイルス（COVID-19）による外出制限下における歯学部学部学生に対する遠隔実習 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 近畿東海矯正歯科学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 18-25 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 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 森田知里, 伊藤慎将, 吉田侑加, 辻本貴行, 可児廉志郎, 至田有希, 室谷智哉, 犬伏俊博, 黒坂寛, 山城隆 | 4. 巻 第55巻 |
| 2. 論文標題 大阪大学歯学部附属病院矯正科における最近5か年の外科的矯正治療に関する実態調査 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 近畿東海矯正歯科学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 26-32 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 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 Hiroshi Yoshikawa, Chihiro Tanikawa, Shinsuke Ito, Yosuke Tsukiboshi, Hitomi Ishii, Ryuzo Kanomi, Takashi Yamashiro | 4. 巻 50(4) |
| 2. 論文標題 A three-dimensional cephalometric analysis of Japanese adults and its usefulness in orthognathic surgery: A retrospective study | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery | 6. 最初と最後の頁 353-363 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jcms.2022.02.002. | 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 - |

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 伊藤 慎将、黒坂 寛、森田 知里、辻本 貴行、村田 有香、犬伏 俊博、山城 隆 |
| 2. 発表標題 遺伝子パネル検査を用いた顎顔面領域における先天異常の原因遺伝子探索 |
| 3. 学会等名 第61回日本先天異常学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 森田知里、伊藤慎将、清水英孝、山城隆 |
| 2. 発表標題 著しい前歯部開咬に対し上下顎骨切り術を行った一症例 |
| 3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 辻本貴行、黒坂寛、大原春香、伊藤慎将、山城隆 |
| 2. 発表標題 CFC症候群を有する患児の顎顔面口腔形態の特徴と治療計画 |
| 3. 学会等名 第44回日本口蓋裂学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 吉田侑加、伊藤慎将、辻本貴行、森田知里、犬伏俊博、田中晋、古郷幹彦、山城隆 |
| 2. 発表標題 歯科矯正用アンカースクリューを利用して咬合平面の歪みを改善した欠損歯を伴う成人下顎骨偏位症例 |
| 3. 学会等名 第30回日本顎変形症学会総会・学術大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shinsuke Itoh, Chisato Morita, Lim Zaeyeon, Toshihiro Inubushi, Takashi Yamashiro |
| 2. 発表標題 Long-term stability of anterior crossbite with cleft lip and palate corrected by MASDO |
| 3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 伊藤 慎将 |
| 2. 発表標題 3Dシミュレーションを用いた顎矯正手術の治療計画とサージカルスプリント作製の実際 |
| 3. 学会等名 第32回日本顎変形症学会学術大会 総会・学術大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 伊藤 慎将、山城 隆 |
| 2. 発表標題 3Dデジタルシミュレーション (CAD/CAMスプリントを含む) |
| 3. 学会等名 第32回日本顎変形症学会学術大会 総会・学術大会 第18回教育研修会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 伊藤慎将、黒坂寛、森田知里、辻本貴行、村田有香、犬伏俊博、山城隆 |
| 2. 発表標題 遺伝子パネル検査を用いた顎口腔領域の先天異常原因遺伝子の探索 |
| 3. 学会等名 第2回せとうち臨床遺伝研究会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 室谷智哉, 伊藤慎将, 相川友直, 辻本貴行, 犬伏俊博, 黒坂寛, 山城隆 |
| 2. 発表標題 顔面神経麻痺を伴い軟骨無形性症を有する下顎前突に対し、上下顎骨切術と遊離広背筋皮弁移植術を施した一例 |
| 3. 学会等名 第81回日本矯正歯科学会学術大会 & 第9回日韓ジョイントシンポジウム |
| 4. 発表年 2022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 |
|-------|---|--------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 黒坂 寛 (Kurosaka Hiroshi) (20509369) | 大阪大学・大学院歯学研究科・准教授 (14401) | |
| 研究分担者 | 山城 隆 (Yamashiro Takashi) (70294428) | 大阪大学・大学院歯学研究科・教授 (14401) | |

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 |
|---------|---------|