

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18755

研究課題名（和文）非症候性原発性萌出不全における遺伝的要因の探索と診断・治療法の確立

研究課題名（英文）New diagnostic method by identification of genetic factors in the etiology of PFE

研究代表者

森田 知里（Morita, Chisato）

大阪大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号：50754727

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）：本研究はPFEが疑われる患者にスクリーニングとして遺伝子検査を行い、検出された原因遺伝子と治療結果を紐づけたデータを蓄積することで、確定診断に利用可能なパネル検査の構築を図ることを目指した。

PFEを発症している1家系3名と孤発症例2名について遺伝子解析を終えた。3名において病原性との因果関係が不明な既報のPTH1R遺伝子変異が見られた。一方、変異が見られなかった症例において疾患原因遺伝子の絞り込みを行ったが、同定には至っていない。さらに、変異が見られなかった症例では矯正力に反応した歯牙移動が見られ、表現型に相関がみられることが示唆された。今後、症例数を増やして検討していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本疾患のように咬合異常との関連が明らかとなっていない疾患において、その原因を解明することは早期治療やより有効で根本的な分子標的薬の探索や遺伝子治療に応用できる可能性が期待でき、非常に高い意義をもつと考えられる。

研究成果の概要（英文）： In this study, we conducted a genetic test with the goal of being able to be used as a screen for patients with suspected PFE. We aimed to link the detected causative gene with the treatment results.

We have completed genetic analysis of 3 families with PFE and 2 solitary cases. A previously reported PTH1R gene mutation whose causal relationship with pathogenicity has not been clarified was detected. We tried to narrow down the disease-causing genes in cases in which no PTH1R gene mutation was found, but we have not yet identified a new causative gene. However, in cases where PTH1R mutation was not observed, tooth movement may be observed with respect to orthodontic force, suggesting that some genotype / phenotype correlation is observed. In the future, we plan to increase the number of cases for consideration.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：遺伝子 非症候型原発性萌出不全 先天異常

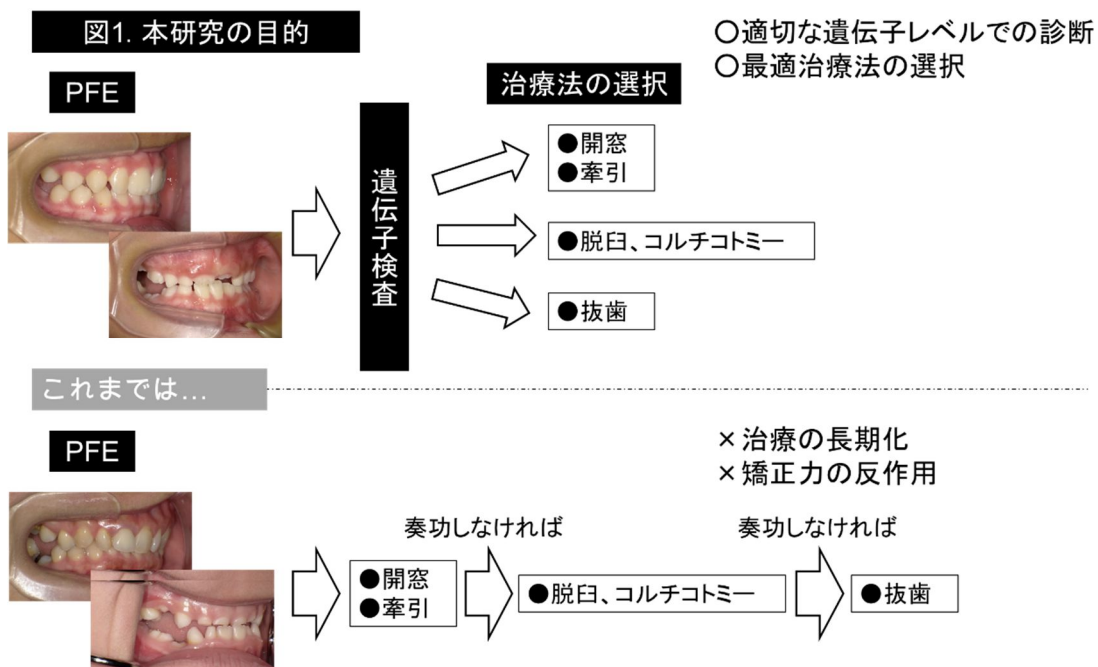
## 1. 研究開始当初の背景

臼歯部の開咬は不正咬合の中でも歯科矯正治療が困難な症例のひとつである。臼歯部開咬の原因は多様であるが、非症候型原発性萌出不全 (Primary failure of eruption; PFE)はその中でも代表的な疾患である。2008年にはPFEの原因遺伝子として副甲状腺ホルモン受容体1 (Parathyroid hormone receptor 1: *PTH1R*)が同定されたが、現在においてもその疾患発症メカニズムは不明な点が多い。本疾患は臼歯部開咬に伴い著しい咀嚼障害が生じ、治療において矯正治療は中心的役割を担う。しかし、萌出障害を有する歯の一部は矯正力に反応しないことが知られており、本疾患の矯正治療に対する予知性を困難にしている。

## 2. 研究の目的

本研究はPFE関連遺伝子がすべて同定されていないという仮説の下、PFEの病態や矯正治療への反応性が*PTH1R*遺伝子の変異の有無により変化するかを検証することを目的とした。さらに、*PTH1R*遺伝子変異と症状等の相関を明らかにし、治療法のガイドラインを確立することを目標とした。PFEが疑われる患者にスクリーニングとして遺伝子検査を行う一方、検出された原因遺伝子と治療結果を紐づけしたデータを蓄積し、適切な診断・治療法の選択に指針となるガイドラインを確立し、確定診断に利用可能な遺伝子パネル検査の構築を図ることを目指した(図1)。

本研究の成果により、これまで対症療法が中心である歯科臨床の現場において、治療開始時点において遺伝子異常を検出することで、治療方針の選択、予後判定を行うことができ、新たな治療モデルの確立に寄与することが可能となる。



### 3. 研究の方法

当院矯正科を受診した PFE が疑われる患者および保護者に研究の趣旨説明を行い、研究協力に同意が得られた被験者、またその家族より頬粘膜細胞を採取し、DNA を抽出した。遺伝子変異の検出方法は上記遺伝子 *PTH1R* や *GNAS* をはじめとする頭頸部の先天異常への関連が疑われる候補遺伝子を含んだ遺伝子パネルシーケンスとした。

抽出された遺伝子変異からイントロン領域の変異や同義置換を除外し、CADD スコアに基づいて重要度から推定原因遺伝子を絞り込んだ。また、米国臨床遺伝・ゲノム学会 (American College of Medical Genetics and Genomics: ACMG) と分子病理学会 (Association for Molecular pathology: AMP) が 2015 年に作成した ACMG ガイドラインに基づいて病原性の有無について検討した。

### 4. 研究成果

昨年度、口腔領域に特化した先天異常の原因遺伝子を含んだパネル検査を構築し、これを利用して、PFE を発症している 1 家系 3 名と孤発症例 1 名、非症候性部分無歯症の患者 13 名について遺伝子解析を終えた。PFE が疑われる患者 1 家系 3 名、孤発症例 2 名の計 5 名について解析を行った。このうち、4 名にて *PTH1R* 遺伝子の病的バリエーションを同定した。

*PTH1R* の変異が見られなかった症例では矯正力に対し歯牙移動が見られることもあり、何らかの遺伝子型・表現型相関がみられることが示唆された (図 2)。

今後、症例数を増やして検討していく予定である。

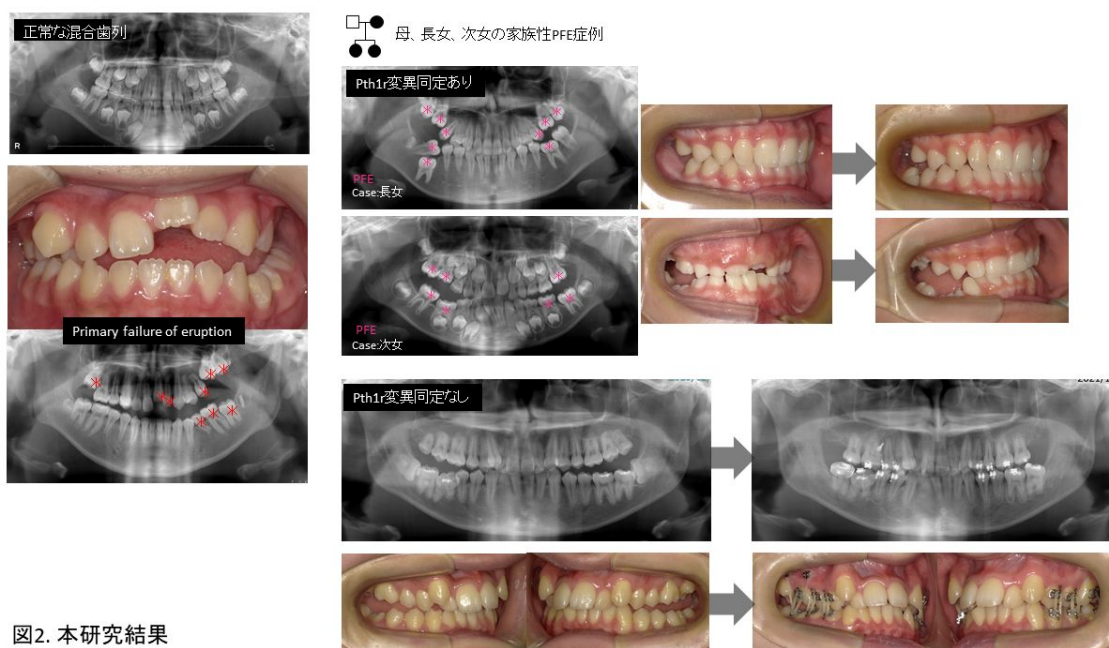


図2. 本研究結果

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 0件）

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 55
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 平田佳永, 留和香子, 森田知里, 清水英孝, 山城隆	4. 巻 66
2. 論文標題 上顎歯列の狭窄並びに上顎歯列正中の著しい左方偏位を伴う骨格性2級の口蓋裂症例に対してtransverse distraction osteogenesis及びSSROを施行した一治験例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 大阪大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 11-18
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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

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 日本矯正歯科学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻本貴行, 黒坂寛, 村田有香, 犬伏俊博, 森田知里, 山城隆
2. 発表標題 Baraitser-Winter syndromeを引き起こすACTBの新規変異同定と機能解析
3. 学会等名 第80回 日本矯正歯科学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 犬伏俊博, 森田知里, 白石優季, 草野慎之助, 中西祐一郎, 吉川浩史, プリヤンカナグ, 宇佐美悠, 豊澤悟, 山口祐, 山城隆
2. 発表標題 ヒアルロン酸合成酵素の骨細胞特異的ノックアウトマウスの解析
3. 学会等名 第39回 日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021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 日本顎変形症学会学術大会
4. 発表年 2020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