

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 10日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22792038

 研究課題名（和文） 眼・顔面・心臓・歯症候群における歯根形成を制御する遺伝子BCOR
の役割の解明

研究課題名（英文） Role of BCOR in root formation with OFCD syndrome

研究代表者

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

研究成果の概要（和文）：Oculofaciocardiodental (OFCD) syndrome は X 連鎖性優性遺伝形式のまれな遺伝性疾患で、罹患女性において、特異的顔貌、心臓および眼の異常、ならびに長い歯根を呈する特徴を認める。本課題では、当分野を受診した OFCD 患者に、原因遺伝子である *BCOR* (encoding BCL-6-interacting corepressor) に新規変異を同定し、患者より得られた歯根膜細胞にナンセンス変異依存 mRNA 分解機構 (NMD) の関与の可能性を認めた。

研究成果の概要（英文）：Oculofaciocardiodental (OFCD) syndrome is a rare X-linked dominant hereditary trait in heterozygous females. Recently, mutations in *BCOR*, encoding the BCL6 corepressor, have been described to cause OFCD syndrome. In this study, we identified a novel frameshift mutation in *BCOR* in an OFCD patient. Analysis of nonsense-mediated mRNA decay (NMD), it was significantly increased in *BCOR* differential expression in OFCD periodontal (PDL) cells. A novel mutation leading to a premature termination codon may affect mRNA expression of *BCOR* in PDL cells.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2010年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 2011年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 2012年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,000,000 | 900,000 | 3,900,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・矯正・小児系歯学

キーワード：OFCD 症候群、BCOR、歯髄・歯根膜細胞

1. 研究開始当初の背景

矯正治療や歯の再植・移植といった治療や炎症により、歯根吸収が惹起され、動揺や脱落といった転帰をたどるケースは少なくない。歯根形成のメカニズムを解明することは一端吸収が進んだ歯根の再生や歯根吸収の抑制に働く治療法の開発に向けて期待されるテーマである。眼・顔面・心臓・歯(OFCD)

症候群はまれな遺伝性疾患で、特異的な頭蓋顔面を呈し、心臓および眼の異常がみられ、長い歯根を呈する特徴をもった疾患である。近年、転写因子である BCL-6 co-repressor (BCOR) の変異により、OFCD 症候群を引き起こすことが報告されたが、歯根形成における BCOR の機能は明らかにされていない。

2. 研究の目的

当分野を受診した OFCD 患者において、原因遺伝子である *BCOR* の変異解析を行い、分子遺伝学的検討を加え、歯根形成異常を伴う遺伝性疾患における病態形成の分子機構の解明を目的とした。

3. 研究の方法

対象：永久歯の萌出遅延を主訴に、当分野を受診した初診時年齢 10 歳 9 か月の女児を対象とした。発端者以外に家系内に同疾患に罹患している患者を認めない。

(1) 頬粘膜よりゲノム DNA を抽出し、PCR 法とダイレクトシーケンス法で *BCOR* 遺伝子の全翻訳領域とエクソン/イントロン境界の塩基配列を決定した。

(2) 同患者ならびに歯に異常を認めない患者より便宜抜歯された下顎第一小臼歯から歯髄細胞を単離・培養し、培養細胞における *BCOR* の mRNA の発現量を半定量的 PCR 法により検討した。さらに、患者由来の培養歯髄細胞ならびに歯根膜細胞に、シクロヘキシミド (CHX) を添加し、ナンセンス変異依存 mRNA 分解機構 (NMD) の関与の可能性について検討した。

4. 研究成果

(1) 当分野を受診した OFCD 患者において、*BCOR* 遺伝子にヘテロ接合性の新規変異 (c.3668delC) を認め (図 1)、フレームシフト変異により早期終止コドンを形成した (p.S1223WfsX14)。

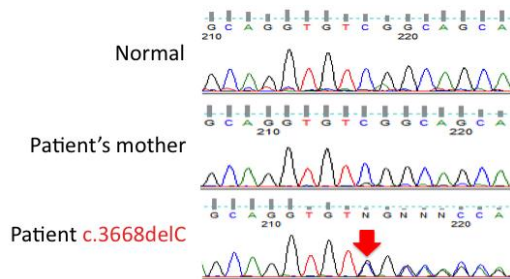


図 1 DNA シーケンス

(2) 正常コントロールと OFCD 由来の培養歯髄細胞における *BCOR* の mRNA の発現量に差を認めず (図 2)、OFCD 由来の培養歯髄細胞に CHX を添加しても、mRNA の発現量の変化を認めなかった。一方、歯根膜細胞においては、mRNA の発現量は有意に増加していた (図 3)。

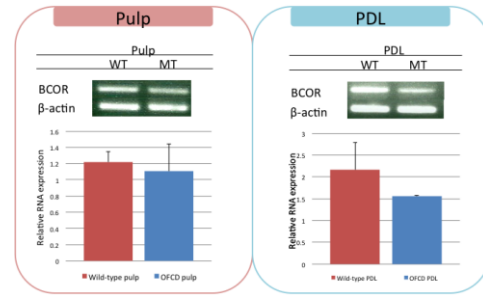


図 2 *BCOR* mRNA expression

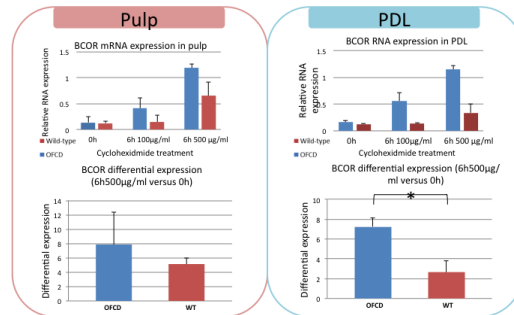


図 3 Analysis of NMD: Cycloheximide (CHX) treatment

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 6 件)

- ① Honda A, Baba Y, Ogawa T, Suzuki S, Moriyama K. Long-term maxillomandibular changes after maxillary distraction osteogenesis in growing children with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 50(2):168-173, 2013. doi: 10.1597/11-177
- ② Okamura E, Suda N, Baba Y, Fukuoka H, Ogawa T, Ohkuma M, Ahiko N, Shiga M, Tsuji M, Moriyama K. Dental and maxillofacial characteristics in six Japanese individuals with ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting (EEC) syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 50(2):192-200, 2013. doi: 10.1597/11-123
- ③ Komazaki Y, Fujiwara T, Ogawa T, Sato M, Suzuki K, Yamagata Z, Moriyama K. Prevalence and gender comparison of malocclusion among Japanese adolescents: A population-based study. *J World Fed Orthod.* 1:67-72,

2012.

[http://www.jwfo.org/article/S2212-4438\(12\)00020-3/abstract](http://www.jwfo.org/article/S2212-4438(12)00020-3/abstract)

- ④ 茂木和久、小川卓也、馬場祥行、森山啓司. 成長期における先天性多数歯欠如 (oligodontia) 患者の顎顔面形態についての検討. 茂木和久、Orthodontic Waves-Japanese Edition. 71(3):187-193, 2012.
- ⑤ Suda N, Ogawa T, Kojima T, Saito C, Moriyama K. Non-syndromic oligodontia with a novel mutation of PAX9. J Dent Res. 90(3):382-6, 2011.
doi: 10.1177/0022034510390042
- ⑥ Kawafuji A, Suda N, Ichikawa N, Kakara S, Suzuki T, Ogawa T, Tsuji M, Moriyama K. Systemic and maxillofacial characteristics of Beckwith-Wiedemann syndrome patients without glossectomy. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 139(4):517-25, 2011.
doi: 10.1016/j.ajodo.2009.07.021

〔学会発表〕 (計 16 件)

- ① Surapornsawasd T, Ogawa T, Shimokawa H, Moriyama K. Oculofaciocardiodental Syndrome: Novel BCOR Mutation and Expression in Dental Cells. The 91st General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, Seattle, USA, March 20-23, 2013.
- ② 駒崎裕子、藤原武男、小川卓也、佐藤美理、鈴木孝太、山縣然太朗、森山啓司. 日本の中学生における不正咬合と頭痛との関係について～甲州市母子保健縦断調査～、第 23 回日本疫学学会学術総会、大阪、平成 25 年 1 月 24-26 日.
- ③ 駒崎裕子、藤原武男、小川卓也、佐藤美理、鈴木孝太、山縣然太朗、森山啓司. 日本の中学生における不正咬合の疫学調査～甲州市母子保健縦断調査～、第 22 回日本歯科医学会総会、大阪、平成 24 年 11 月 11 日.
- ④ スラポンサワッド タンヤボン、小川卓也、下川仁弥太、森山啓司. Oculofaciocardiodental syndrome における新規 BCOR 遺伝子変異の同定. 第 71

回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成 24 年 9 月 26-28 日.

- ⑤ 小川卓也、駒崎裕子、澤田紘美、佐藤智美、寺島多実子、山本俊雄、藤原武男、森山啓司. 乳歯列完成期における不正咬合の発生率ならびに歯の発育異常に関する疫学的検討. 第 71 回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成 24 年 9 月 26-28 日.
- ⑥ 宮本順、片岡恵一、スラポンサワッド タンヤボン、志賀百年、小川卓也、辻美千子、森山啓司、Noonan 症候群患者に関する検討 (第 1 報) - 全身的臨床症状および成長様相について -、第 71 回日本矯正歯科学会大会、盛岡、平成 24 年 9 月 26-28 日.
- ⑦ 志賀百年、小川卓也、森山啓司. Marfan 症候群患者に対する矯正治療の一例、第 71 回東京矯正歯科学会大会、東京、平成 24 年 7 月 12 日.
- ⑧ 小杉真智子、中久木康一、小川卓也、本田康二、黒原一人、儀武啓幸、細木美佐、友松伸充、小野卓史、森山啓司、山城正司、原田清. 先天性多数歯欠損の症例に顎矯正手術を適応した 3 症例. 第 22 回日本顎変形症学会総会、福岡、平成 24 年 6 月 18-19 日.
- ⑨ 大宅彩、小川卓也、駒崎裕子、藤原武男、森山啓司. 当分野における非症候群性口唇裂・口蓋裂の家系内発生ならびに母体の環境要因に関する臨床統計的調査. 第 36 回日本口蓋裂学会総会・学術集会、京都、平成 24 年 5 月 24-25 日.
- ⑩ Komazaki Y, Fujiwara T, Kosaki R, Ogawa T, Moriyama K. The Methods of Three-Dimensional Anthropometric Measurements for Infants / Toddlers Face With Minor Anomalies. The 52nd Annual Meeting of the European for Paediatric Research, Newcastle, UK, October 14-17, 2011.
- ⑪ Ogawa T, Ohya A, Sato M, Baba Y, Moriyama K. Clinical surveys on associated anomalies in cases with isolated cleft palate. The 9th European Craniofacial Congress, Salzburg, Austria, September 14-17, 2011.
- ⑫ 辻美千子、小川卓也、岡村絵里花、鈴木

尋之、志賀百年、鈴木聖一、森山啓司.
当分野における先天異常患者の実態調査と当該患者に対するカウンセリングの概要について. 第70回日本矯正歯科学会&第4回国際会議、名古屋、平成23年10月17-20日.

- ⑬ 柘植理紗、小川卓也、上園将慶、丸岡亮、大隈瑞恵、志賀百年、辻美千子、須田直人、小崎健次郎、森山啓司. 当分野を受診した Russell-Silver 症候群患者の臨床症状に関する検討. 第70回日本矯正歯科学会&第4回国際会議、名古屋、平成23年10月17-20日.
- ⑭ 大宅彩、小川卓也、阿彦希、佐藤麻緒、片岡恵一、井口隆人、小林起穂、東堀紀尚、春山直人、馬場祥行、森山啓司. 当分野の口蓋裂症例における合併症状に関する検討. 第70回日本矯正歯科学会&第4回国際会議、名古屋、平成23年10月17-20日.
- ⑮ 須田直人、小川卓也、小島拓、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回歯科基礎医学会学術大会、東京、平成22年9月20-22日.
- ⑯ 小川卓也、辻美千子、森山啓司. 長期にわたって矯正歯科的管理を行った小舌症の一例. 第69回東京矯正歯科学会、東京、平成22年7月15日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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・講師
研究者番号：50401360

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし