

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 24 年 5 月 24 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010 年度 ～ 2011 年度

課題番号：22792067

研究課題名（和文）顎整形機能的矯正治療によって生じる治療効果に関連する遺伝子多型解析

研究課題名（英文）Association of genetic polymorphisms with the therapeutic effect of functional orthodontic appliance.

研究代表者 友安 洋子 (TOMOYASU YOYKO)

昭和大学・歯学部・助教

研究者番号：50551206

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、成長ホルモン受容体遺伝子の SNPs とアクチバトールの治療効果に関連がある否かを検討するために、成長ホルモン受容体遺伝子の SNPs の解析を行うことである。本研究では、顎整形機能的矯正装置の効果と成長ホルモン受容体遺伝子の SNPs との関連について統計学的な関連は見出されなかった。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to examine the association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the growth hormone receptor gene (GHR) and the therapeutic effect of functional orthodontic appliance. In conclusion, we did not find any association between GHR polymorphisms and the therapeutic effect of orthodontic functional appliance in the Japanese population.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2010 年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 2011 年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,600,000 | 780,000 | 3,380,000 |

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：下顎骨 成長

1. 研究開始当初の背景

(1) 下顎骨の成長予測は治療計画を決定する。下顎骨は上顎骨と異なり、成長ピークが思春期に起きることからその成長予測は困難である。成長期の矯正治療を行うにあたり、下顎骨の成長予測は非常に重要な課題である。しかし、未だ下顎骨の成長予測は困難である。

(2) 頭蓋顎顔面形態は強い遺伝性を有している。頭蓋顎顔面形態は環境的要因及び遺伝的要因に影響を受けることが知られている。

その遺伝性については古くから研究がなされてきた（編著 須佐美隆三 臨床 反対咬合、16-28 医歯薬出版）。近年、この遺伝性を根拠にヒトにおいて成長ホルモン受容体遺伝子の SNPs（一塩基多型）と下顎骨形態（下顎骨高さ）との関連が報告されている [Yamaguchi T *et al.* *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 119:650-653, 2001; Zhou J *et al.* *J Dent Res.* 84:1052-1056, 2005]。

(3) これまでの研究過程

申請者はこれまでに下顎骨形態と成長ホルモン受容体遺伝子の SNPs の関連に関する次のような研究結果を得ている。

①日本人集団における頭蓋顎顔面形態と成長ホルモン受容体遺伝子との関連の検討
 健常日本人集団 167 名を対象とし、上記の関連について検討を行い、下顎骨高さや成長ホルモン受容体遺伝子の SNPs のうち exon10 領域に存在する C422F と P561T に関連があることが明らかとなった。また、日本人以外の 4 人種について SNPs の出現頻度を比較・検討し、人種間における出現頻度の違いを明らかにした [Tomoyasu Y, Yamaguchi T *et al. Am J Orthod Dentofacial* 136(4):536-541, 2009]。

②韓国人集団における頭蓋顎顔面形態と成長ホルモン受容体遺伝子との関連の検討
 健常韓国人集団 159 名を対象とし、上記の関連及び、研究①では検討していなかった成長ホルモン受容体遺伝子の他の領域 (exon3 領域) についても検討を行った。その結果 exon3 領域には関連は認められなかったが、再度下顎骨高さや exon10 領域の SNPs である C422F, P561T との関連を実証した。

[Yamaguchi T *et al. Archives of Oral Biology* 54(6):556-562, 2009]

2. 研究の目的

申請者は、過去の研究で、日本人集団及び韓国人集団において、成長ホルモン受容体遺伝子の SNPs である C422, P561T と下顎骨高さとの関連を確証した [Tomoyasu Y, Yamaguchi T *et al. Am J Orthod Dentofacial Orthop* 136(4):536-541, 2009] [Yamaguchi T *et al. Archives of Oral Biology* 54(6):556-562, 2009]。一方、歯科矯正治療は、歯牙移動の他に顎整形的効果を促すことが可能である。歯科矯正治療において、上顎前突症の患者に対しアクチバトール (顎整形機能的矯正装置) が選択されることが多い。アクチバトールは主に下顎頭に作用し、下顎骨の成長促進を促す装置である。申請者は矯正臨床において、アクチバトールの治療効果に個々の患者による相違を経験している。そこで、申請者は成長ホルモン受容体遺伝子の SNPs とアクチバトールの治療効果に関連がある否かを検討するために、成長ホルモン受容体遺伝子の SNPs の解析を行うこととした。

3. 研究の方法

成長発育途中で顎整形機能的矯正装置 (FKO) を使用した 6 名 (男児 4 名、女児 2 名) を対象者とした。全身性疾患、あるいは唇顎口蓋裂などの先天性疾患を有するものは除外した。



図 骨格性 II 級症例 FKO 使用時口腔内写真

治療前後の側面頭部エックス線規格写真を通法に従い SNA、SNB、ANB、S'-ptm'、A'-ptm'、GN-CD、Pog'-Go、Cd-Go、FMA、U1 to FH、L1 to FH について評価した。



図 側面頭部エックス線規格写真

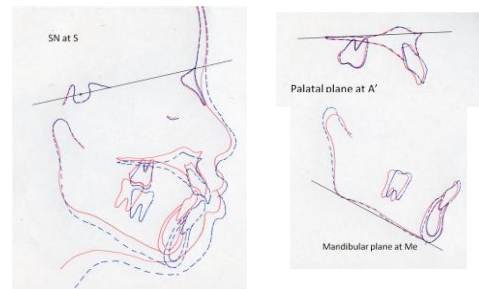


図 FKO 使用前後の側面頭部エックス線写真重ね合わせ

治療前と治療後に撮影された間隔を月として算出 (A) した。各々の計測項目について治療前後の計測値の差を算出した (B)。成長ホルモン受容体遺伝子は rs6184 (P561T) と rs6180 (C422F) の一塩基多型 (SNP) を解析した。各々の遺伝子型は TaqMan® SNP Genotyping Assays により同定された。

| | Sex | rs6180 (C422F) | rs6184 (P561T) |
|---|-----|----------------|----------------|
| 1 | M | A/C | C/C |
| 2 | M | A/A | C/C |
| 3 | M | A/A | C/C |
| 4 | F | C/C | C/C |
| 5 | M | A/A | A/C |
| 6 | F | A/C | A/C |

検出された SNPs の結果

同定された遺伝子型と (B) / (A) から算出された値 (C) との関連を遺伝統計学的に検討した。有意水準を 5% による検定から、遺伝子型と (C) との間に統計学的に有意な差は認められなかった。本研究は昭和大学ヒトゲノム遺伝子解析倫理委員会の承認を得て実施した。

| (C) | P 値 rs6184 (P561T) | P 値 rs6180 (C422F) |
|----------|-----------------------|-----------------------|
| SNA | 0.08 | 0.20 |
| SNB | 0.24 | 0.34 |
| ANB | 0.56 | 0.34 |
| S' -ptm' | 0.24 | 0.20 |
| A' -ptm' | 0.08 | 0.20 |
| GN-CD | 0.56 | 0.20 |
| Pog' -Go | 0.56 | 0.67 |
| Cd-Go | 0.25 | 0.20 |
| FMA | 0.56 | 0.20 |
| U1 to FH | 1.00 | 0.34 |
| L1 to FH | 0.25 | 0.77 |

4. 研究成果

(1) 現在までに頭蓋顎顔面形態と成長ホルモン受容体遺伝子の SNPs との関連について検討した研究は 4 編報告されている [Yamaguchi et al. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 119:650-653, 2001; J Zhou et al. *J Dent Res*, 84:1052-1056, 2005; Tomoyasu Y, Yamaguchi T et al. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 136(4):536-541, 2009 研究業績 5; Eun Hee Kang, Yamaguchi T et al. *Archives of Oral Biology* 54(6):556-562, 2009 研究業績 4]。しかし、顎整形機能的矯正装置の効果、すなわち環境要因の変化と下顎骨形態に関連する SNPs との関連を検討した研究は皆無である。本研究は、顎整形機能的矯正装置の特性に着目し、申請者が過去に報告した研究を包括することにより、遺伝情報を矯正臨床に応用することに挑戦した画期的研究である。

(2) 成長ホルモン受容体遺伝子の SNPs と下顎骨高さとの関連についての報告に対し、他の研究者もその下顎骨高さのみという領域特異性と環境要因の変化がどのように関連するかについて興味深いものであることを言及し

ている [Graber TM et al, 101-113, *Orthodontics Current Principles & Techniques*]。本研究では、顎整形機能的矯正装置の効果と成長ホルモン受容体遺伝子の SNPs との関連について統計学的な関連は見出されなかった。

(3) 本研究では、顎整形機能的矯正装置の効果と成長ホルモン受容体遺伝子の SNPs との関連について統計学的な関連は見出されなかった。本研究の今後の課題について以下に述べる。

① 解析サンプル数

本研究では限られたサンプル数による解析を実施した。遺伝統計学的な検出力が増すためにサンプル数を増やすことが必要と考えられる。

② 顎整形機能的矯正装置の治療効果の判定について

顎整形機能的矯正装置の適応年齢は成長期の児童のため、下顎骨の成長が個人の成長によるものか、装置の効果によるものかを判定することが非常に困難である。過去に報告されている Angle I 級成長期の児童の下顎骨 (下顎骨高さ、下顎骨体長、下顎骨長) の年間成長量を判定基準とし、サンプルの矯正装置使用前後の側面セファロの分析結果から、下顎骨成長量が平均値以上であれば、治療効果有り、平均値以下であれば治療効果無しと判定できる。また、サンプルはアクチバートル使用患者、つまり、下顎骨の成長促進が必要な症例に限定されるため、治療前の下顎骨の大きさは平均値より下回っている可能性が非常に高い。そこで、矯正装置の使用前後の側面セファロを分析し、治療後に下顎骨の計測項目が標準値に近似した値、もしくは標準値以上の値を示したものを、治療効果有り、示さなかったものを治療効果無しと判定することができる。

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 1 件)

(1) Yamaguchi T, Tomoyasu Y, Shirota T, Takahashi M, Nakano H, Kurabayashi H, Shintani S, Maki K: Craniofacial and dental characteristics of Japanese patients with primary failure of tooth eruption, *Hosp Dent Oral-Maxillofac Surg* 査読 (有), 23(1):11-15, 2011

〔図書〕 (計 1 件)

Tomoyasu Y, Yamaguchi T, Maki k, InTech, *Principles in Contemporary Orthodontics. (Recent Advances in the Genetics of Orthodontics.)* Chapter 25. pp569-584

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

友安 洋子 (TOMOYASU YOYKO)

昭和大学・歯学部・助教

研究者番号：50551206

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：