

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24792232

研究課題名(和文) 口唇裂口蓋裂発症の候補遺伝子群における関連解析を用いた遺伝的要因の究明

研究課題名(英文) Research of genetic factor for CLP using association analysis of candidate genes

研究代表者

新井 伸作 (Arai, Shinsaku)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：40529806

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：口唇口蓋裂の疾患感受性遺伝子の同定に関して、現在はゲノムワイド関連解析が多く用いられているが、膨大なサンプル数が必要となるため、本研究ではローカスワイド関連解析を用いることとした。候補遺伝子を選定するにあたり、マウスの口蓋組織形成時における遺伝子発現の変化に着目した。口蓋形成時期前後の硬口蓋および軟口蓋組織を取り出し、遺伝子発現をDNAマイクロアレイを用いて解析した。口蓋形成には多くの遺伝子が関与しており、さらに硬口蓋と軟口蓋では遺伝子発現パターンが異なっていた。このことから、裂型によりそれぞれ異なるメカニズムで発症していることが改めて考えられた。

研究成果の概要(英文)：To identify the susceptibility genes of multifactorial disorders, the genome-wide association study is useful. Since the enormous number of sample is needed, I decided to use the locus-wide association study in this research. To select candidate genes, I focused on a change in the genetic manifestation at the time of palate organization of a mouse. Palate tissues around the formation period were taken out and genetic manifestation was analyzed using a DNA micro array. Many genes participated in the palate formation, and moreover the genetic manifested pattern was different in a hard palate and a velum. It was considered to develop the symptoms by different mechanisms in each pattern of cleft.

研究分野：外科系歯学

キーワード：口唇口蓋裂 関連解析 候補遺伝子

1. 研究開始当初の背景

口唇口蓋裂の発生頻度は、モンゴロイドである日本人では出生児約500人に1人と、コーカソイド(白人、約1/800)やネグロイド(黒人、約1/1500)に比べて高い。現在では外科的治療法の進歩によりほぼ満足すべき治療効果が得られるようになったものの、患者や家族にとっての精神的苦痛と長期間における治療の身体的負担は大きい。口唇口蓋裂の発症には、環境的要因と遺伝的要因の双方が関与しているとされているが、同胞での発症率が約10倍上昇するなど遺伝的関与が強く示唆される。

口唇口蓋裂の疾患感受性遺伝子に関しては、連鎖解析等で *MSX1*、*TGF 3*、*PAX9* などの関与を疑う報告はなされているが (In Vitro Cell Dev Biol Anim 34:831-5, 1998; J Human Genet 51:38-46, 2006)、その生理学的意義のほとんどが未だ明らかにされていないのが現状である。これまで私は、九州大学生体防御医学研究所 遺伝情報実験センターにて、口唇口蓋裂と同じく環境要因と遺伝的要因の双方が関与する多因子疾患である統合失調症において、グルタミン酸受容体遺伝子群の関連解析を行ってきた (Psychiatr Genet 19:6-13, 2008)。

2. 研究の目的

日本人口唇口蓋裂発症の疾患感受性遺伝子を同定する。

3. 研究の方法

口唇口蓋裂発症における候補遺伝子の設定

マウス口蓋組織を使用し、口蓋形成時期前後における遺伝子発現量を DNA マイクロアレイを用いて比較し、解析を行うことで候補遺伝子の絞り込みを行う。

伝達不平衡テスト (Transmission Disequilibrium Test; TDT)、患者-対照群を用いた関連解析

設定された候補遺伝子について、患者および健常者より採取した血液サンプルを使用し TDT、関連解析を行い、口唇口蓋裂発症との関わりを探索する。

4. 研究成果

口唇口蓋裂の疾患感受性遺伝子の同定に関して、現在はゲノムワイド関連解析が多く用いられているが、膨大なサンプル数が必要となるため、本研究ではローカスワイド関連解析を用いることとした。候補遺伝

子を選定するにあたり、マウスの口蓋組織形成時における遺伝子発現の変化に着目した。口蓋形成時期前後の硬口蓋および軟口蓋組織を取り出し、遺伝子発現を DNA マイクロアレイを用いて解析した。カットオフ値を設定し、2866 遺伝子を抽出した。口蓋形成には多くの遺伝子が関与しており、さらに硬口蓋と軟口蓋では遺伝子発現パターンが異なっていた。硬口蓋では *Foxn4* などが、軟口蓋では *Keratin20* などが口蓋形成直前に発現上昇を認めた。このことから、裂型によりそれぞれ異なるメカニズムで発症していることが改めて考えられた。口唇口蓋裂は比較的高頻度に心臓やその他合併異常を認める。そのため心臓などの形成にも同様に関わる遺伝子の多型が発症に関わっている可能性が考えられる。今後さらなる遺伝子の絞り込みを行うにあたり、合併異常を認めやすい臓器の発現パターンと比較を行う予定である。

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 2件)

1 口腔悪性腫瘍術後早期におけるSIRS評価の有用性についての検討

新井伸作、笹栗正明、川野真太郎、豊嶋健史、田中秀明、大部一成、中村誠司 日本口腔内科学会雑誌 20(2):35-40、2014.12

2 九州大学病院顎口腔外科における口唇裂口蓋裂患者の臨床統計的観察

松村香織、笹栗正明、光安岳志、新井伸作、辻口友美、中村誠司

日本口蓋裂学会雑誌 (39) 217-223, 2014
口蓋裂学会平成 26 年度優秀論文賞

[学会発表](計 10件)

1 第 59 回日本口腔外科学会総会・学術大会
2014 年 10 月 17 日 千葉 口演

新生児期挿管管理後の喉頭気管狭窄のため周術期管理に難渋した両側唇顎口蓋裂の 1 例
新井伸作、光安岳志、笹栗正明、松村香織、辻口友美、久保田恵吾、森悦秀、中村誠司

2 第 38 回日本口蓋裂学会総会・学術大会
2014 年 5 月 29、30 日 札幌 ポスター

口蓋裂を伴った Prader-Willi 症候群の一例

久保田 恵吾, 新井 伸作, 松村 香織, 光安 岳志, 三上 友理絵, 辻口 友美, 笹栗 正明, 長谷川 幸代, 森 悦秀, 中村 誠司

3 第 38 回日本口蓋裂学会総会・学術大会
2014 年 5 月 29、30 日 札幌 ポスター
九州大学病院顎口腔外科における口唇裂・口蓋裂患者の臨床統計的検討
三上 友理絵, 松村 香織, 笹栗 正明, 光安 岳志, 新井 伸作, 辻口 友美, 長谷川 幸代, 久保田 恵吾, 中村 誠司

4 The 55th congress of Korean Association of Oral & Maxillofacial Surgeons 2014 Busan (2014.4)
A case of Prader-Willi syndrome with cleft palate.
Keigo Kubota, Shinsaku Arai , Kaori Matsumura, Takeshi Mitsuyasu, Yurie Mikami, Tomomi Tsujiguchi, Masaaki Sasaguri, Sachiyo Hasegawa, Yoshihide Mori, Seiji Nakamura

5 21st International Conference On Oral and Maxillofacial Surgery Barcelona, Spain (2013.10.21-24)
Three-dimensional evaluation of postoperative bone resorption after secondary bone grafting
Kaori Matsumura, Masaaki Sasaguri, Takeshi Mitsuyasu, Shinsaku Arai, Tomomi Tsujiguchi and Seiji Nakamura

6 12th International Congress on Cleft Lip/Palate and Related Craniofacial Anomalies Orland, FL, USA (2013.5.18-21)
Microarray analysis of global gene expression during palate development
Kaori Matsumura, Masaaki Sasaguri, Takeshi Mitsuyasu, Shinsaku Arai, Tomomi Tsujiguchi and Seiji Nakamura

7 第 37 回日本口蓋裂学会総会・学術集会
2013 年 5 月 30 ,31 日 佐賀 ポスター発表
当院における口蓋裂クリティカルパスの評価
新井伸作, 笹栗正明, 窪田泰孝, 光安岳志, 辻口友美, 松村香織, 二宮史浩, 吉住潤子, 中野旬之, 糸永理沙, 森悦秀, 中村誠司

8 ACOMS 2012 2012 年 11 月 15-18 日
Bali Indonesia
Availability of SIRS evaluation for early

postoperative period in oral cancer surgery
Shinsaku Arai, Masaaki Sasaguri, Shintaro Kawano, Taketomi Takaharu, Toyoshima Takeshi, Ryota Matsubara, Hideaki Tanaka, Yoshiaki Kubo, Kazunari Oobu, Seiji Nakamura

9 第22回特定非営利活動法人日本顎変形症学会総会 2012年6月 福岡
ビスフォスフォネート製剤投与を受けたターナー症候群患者に外科的矯正手術を施行した1例
古川祥子, 豊嶋健史, 林田淳之將, 新井伸作, 八坂美沙, 北原享, 白土雄司, 高橋一郎, 中村誠司

10 第 36 回日本口蓋裂学会総会・学術大会
2012 年 5 月 京都
九州大学病院口唇口蓋裂クリニックにおける診療体系
笹栗正明, 鈴木 陽, 窪田泰孝, 光安岳志, 長谷川幸代, 二宮浩史, 増田啓次, 柳田憲一, 辻口友美, 安永 敦, 吉住潤子, 山田逸朗, 新井伸作, 山座治義, 松村香織, 矢原佳枝, 糸永理沙, 高橋一郎, 森 悦秀, 中村誠司

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新井伸作 (ARAI, Shinsaku)
九州大学病院・顎口腔外科・助教
研究者番号：40529806

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号：