

## 論文の内容の要旨

氏名：木村 奈緒

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Analysis of the Association between Mesiodens and SNP Genotyping  
(上顎正中過剰歯と一塩基多型ジェノタイプピング間の関連の解析)

過剰歯は歯数の過剰を特徴とする歯の発達異常である。好発部位は上顎前歯部であり、集団発生率は0.15～1.9%で、永久歯列は乳歯列よりも発症率が高いとされている。上顎正中過剰歯と関連して、永久歯の萌出障害、不正咬合などの合併症が生じる。このことから、上顎正中過剰歯の早期診断と治療が重要である。

過剰歯発症の原因に関していくつかの仮説が提唱されているが、完全には明らかにされていない。鎖骨頭蓋異形成症、Rubinstein-Taybi 症候群、Gardner 症候群といった遺伝病は多数の過剰歯発症と関連があるが、これらは遺伝子変異で発症するため、症候群とは関連がなく発症する過剰歯の原因とは区別される。上顎正中過剰歯は一般集団よりも家族歴を有する者により多く発症する。一卵性双生児における上顎正中過剰歯発症は遺伝要因の関与を示唆している。上顎正中過剰歯の遺伝様式は、不完全浸透を有する常染色体優性または常染色体劣性遺伝である可能性があり、またはX染色体連鎖遺伝に関連している可能性があることが報告されている。

近年、過剰歯形成を含む歯の発生の機序を解明するため突然変異マウスの研究が報告されている。WNT、Shh、BMP 及び FGF を含む様々な分子は、歯の形態、大きさ、および数を調整すると考えられている。過去の研究では *Sostdc1*、*Lrp4*、*CEBPB* 及び *APC* 欠損マウスならびに *Pax6* 変異ラットは切歯領域に過剰歯の発現を示している。

歯の形成は多数の分子とシグナル伝達経路を含む複雑な過程である。過去の研究は遺伝子の多型が様々な疾患の感受性に関与する可能性を示唆しており、遺伝子多型が過剰歯の原因である可能性がある。本研究の目的は、上顎正中過剰歯を有する日本人を対象として、歯の発生の初期段階に寄与する遺伝子の一塩基多型（SNP）と非症候性上顎正中過剰歯との関連を明らかにすることである。

本研究は、口腔内診査、エックス線検査および問診により家族性に上顎正中過剰歯を発症した者24人と、コントロール群としてエックス線検査および問診により上顎正中過剰歯の家族歴が無い者24人を対象とした。対象者のゲノムDNAは、治療のために抜去した過剰歯に付着する軟組織、または唾液から得た。歯の発生に関する16遺伝子である *TP63*、*PITX2*、*LEF1*、*BMP2*、*BMP4*、*FGF9*、*FGF20*、*WNT10A*、*WNT10B*、*EDA*、*EDAR*、*MSX1*、*MSX2*、*PAX9*、*LHX6*、*RUNX2* の各々のイントロン内のSNP（rs11915751, rs3796902, rs10022956, rs1005464, rs2071047, rs4770190, rs10106536, rs2385199, rs833843, rs6625561, rs3827760, rs3775261, rs4868442, rs17176643, rs10818649, rs1321081）を用いてジェノタイプピング解析を行った。また、げっ歯類において過剰歯の形成に関連のある5遺伝子である *SOSTDC1*、*LRP4*、*APC*、*PAX6*、*CEBPB* の各々のイントロン内のSNP（rs12699798, rs2306037, rs2431512, rs2239789, rs6095811）を用いてジェノタイプピング解析を行った。ジェノタイプピングの結果より、上顎正中過剰歯発症とジェノタイプの頻度およびアレルの頻度との関連を調べた。

本研究により以下の結果を得た。

- 1) 歯の初期発生に関与する16遺伝子の各々16SNPにおいて、上顎正中過剰歯群とコントロール群間でジェノタイプの頻度に有意な差は認められなかった。また、アレルの頻度においても両者間で有意な差は認められなかった。
- 2) げっ歯類で過剰歯の形成に関与する5遺伝子の各々5SNPにおいて、上顎正中過剰歯群とコントロール群でジェノタイプの頻度に有意な差は認められなかった。また、アレルの頻度においても両者間で有意な差は認められなかった。

これらの結果から、試験したSNPを含む遺伝子が、上顎正中過剰歯形成の原因ではない可能性が示唆された。したがって、新規の遺伝子が上顎正中過剰歯発症に関与している可能性が示唆された。