

論文審査の結果の要旨

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ング間の関連の解析)

審査委員：(主 査) 教授 平塚 浩一
(副 査) 教授 岡田 裕之
教授 清水 武彦

小児歯科臨床の場で上顎正中過剰歯の症例に遭遇することは稀ではない。過剰歯は歯数の過剰を特徴とする歯の発育異常であり、発生頻度は 0.15 ~ 1.9%とされる。永久歯の発生率が高く、乳歯列に発生することは稀である。過剰歯の大部分が上顎正中部に発症し、上顎正中過剰歯が原因となり、永久歯の萌出障害、隣在歯の歯列不正、不正咬合などを生じる。従って、上顎正中過剰歯を早期に診断、治療するために、その発症要因を探索することは重要である。過剰歯発症の機序に関していくつかの仮説が提唱されているが、ほとんど解明されていない。鎖骨頭蓋異形成症、Rubinstein-Taybi 症候群、Gardner 症候群などの遺伝病は、多数の過剰歯を特徴とするが、これらは特定の遺伝子変異が原因となって発症するため、症候群と関連なく発生する過剰歯の原因とは区別される。上顎正中過剰歯は家族性に発症することが多く、また一卵性双生児の両者に上顎正中過剰歯が発症する報告があることから、遺伝要因の関与が強く示唆されている。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報告されており、また X 染色体連鎖遺伝に関連している可能性が報告されている。

歯の発生や、歯の発育異常の発生機序を解明するため、遺伝子変異マウスを用いた研究が数多く報告されている。WNT, Shh, BMP 及び FGF を含む数多くの分子が、歯の数、大きさ、形態、構造、組成を調整すると考えられている。過去の研究では、*Sostdc1*, *Lrp4*, *Cebpb*, *Apc* 欠損マウスならびに *Pax6* 変異ラットでは切歯領域に過剰歯が生じ、これらの遺伝子が切歯部の過剰歯発症に関与することが報告されている。歯の発生は、上皮間葉相互作用のシグナル伝達経路に関わる多数の分子により制御されている。以上のことから、上顎正中過剰歯の発生には、歯の初期発生に重要な役割を持つ遺伝子が関与する可能性がある。一方で、遺伝子多型は様々な疾患の感受性に関与することが知られており、上顎正中過剰歯の発症に関連する多型マーカーを発見できれば、遺伝子検査により早期発症予測が可能となり得るので歯科臨床上きわめて意義深い。

本研究の目的は、上顎正中過剰歯を発症した日本人を対象として、歯の発生の初期段階に関与する遺伝子群の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) を調査することにより、上顎正中過剰歯の発症に関与する遺伝子マーカーを見出すことである。

被験者として、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 人を上顎正中過剰歯群とし、コントロール群は、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 人とした。ゲノム DNA の抽出は、治療のために抜去した上顎正中過剰歯に付着した軟組織、または唾液に混入する口腔内細胞から得た。歯の初期発生に関与する *TP63*, *PITX2*, *LEF1*, *BMP2*, *BMP4*, *FGF9*, *FGF20*, *WNT10A*, *WNT10B*, *EDA*, *EDAR*, *MSX1*, *MSX2*, *PAX9*, *LHX6*, *RUNX2* の 16 遺伝子にある SNPs で日本人において最も高頻度で出現する rs11915751, rs3796902, rs10022956, rs1005464, rs2071047, rs4770190, rs10106536, rs2385199, rs833843, rs6625561, rs3827760, rs3775261, rs4868442, rs17176643, rs10818649, rs1321081 をそれぞれ用いて TaqmanPCR 法にてジェノタイプング解析 (a Pearson chi-squared test, $p < 0.01$) を行った。また、げっ歯類において切歯部過剰歯形成への関与が報告されている *SOSTDC1*, *LRP4*, *APC*, *PAX6*, *CEBPB* の 5 遺伝子はヒトにおいても同様に遺伝子の存在が確認されたので、同様に各遺伝子の日本人高頻度の SNPs である rs12699798, rs2306037, rs2431512, rs2239789, rs6095811 を用いてジェノタイプング解析を行った。解析の結果から、SNPs のジェノタイプ

プ頻度および、アレル頻度と上顎正中過剰歯発症の関連の有無を解析した。

本研究の結果、上顎正中過剰歯群とコントロール群間で、歯の初期発生に関与する 16 遺伝子および、げっ歯類の切歯部過剰歯の形成に関与する 5 遺伝子を対象として、日本人に最も高い頻度で現れる SNP のジェノタイプおよびアレルの頻度について調査したが、有意な差は認められなかった。

これらの結果から、本論文の著者は上顎正中過剰歯発症に関与する歯の初期発生関連遺伝子の多型マーカーは、最も高頻度の SNP 箇所ではなく、より稀な頻度で現れる他の多型の可能性が示唆されたと結論づけている。

本研究は、上顎正中過剰歯発症の遺伝子検査による早期診断の遺伝子マーカーの検索として新たな方略、方向性を示すものであり、今後の小児歯科臨床の発展に大きく寄与し、今後一層の発展が望めるものである。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以上

平成30年2月22日