

顎骨の成長を制御する感受性遺伝子の解析と遺伝子治療に向けての検討

18592058

平成18年

度～平成19年度科学研究費補助金

(基盤研究(C)) 研究成果報告書

平成20年5月

研究代表者 阪本真弥

東北大学 病院 講師

【はしがき】

顎・顔面骨の過成長、形成不全、小顎症などは審美障害とともに、咬合異常、咀嚼障害、発音障害などQOLの低下を招く。このような種々の障害の多くは下顎骨や上顎骨の単独の発育・成長異常によるものではなく、上・下顎骨の大きさや形態の不調和によって生じる。従来、顎顔面骨の形態や大きさの異常には環境要因とともに遺伝的要因が関与しているといわれているが、顎骨の形や大きさを規定する遺伝子に関する報告は、マウスの下顎骨の部位別の解析がほとんどで、上・下顎骨の関係を制御する遺伝子に関する報告はない。

本研究では、顎形成の遺伝支配を明らかにするために、遺伝的背景の異なる2種のマウス近交系統、C3H/lprとMRL/rplマウス(MRL/lprマウスのX染色体上のSAP遺伝子に変異をきたしたマウス)との交配により、背景遺伝子を再構成した(MRL × C3H) F2マウスを用いて、上・下顎骨の大きさを実測した。上・下顎骨の大きさ、形態(幅と長さの比)、両顎骨の大きさの比に対して、マイクロサテライトマーカーを用いた全ゲノム連鎖解析を行った結果、第1、10、11染色体の3領域に上・下顎骨の幅の比に関わる候補遺伝子座が存在することが明らかとなった。さらに、これらの遺伝子座に存在する候補遺伝子についてゲノムデータベースを用いて検討したところ、1番染色体の候補領域には成長ホルモン(GH)の成長促進作用を仲介するペプチド性成長因子の一つであるInsulin-like growth factor (IGF)結合タンパク関連の遺伝子が存在することも明らかとなった。

本研究の成果は、生理的な顎骨の大きさや形態の異常、咬合異常を呈する様々な疾患の遺伝子治療に向けて、ささやかながら一步を踏み出すことができたことを信じている。

2008年3月

研究代表者 阪本真弥

研究組織

研究代表者: 阪本真弥	(東北大学病院講師)
研究分担者: 飯久保正弘	(東北大学大学院歯学研究科講師)
研究分担者: 森 士朗	(東北大学病院講師)
研究分担者: 笹野高嗣	(東北大学大学院歯学研究科教授)
研究分担者: 庄司憲明	(東北大学病院講師)
研究分担者: 小野栄夫	(東北大学大学院医学研究科教授)

交付決定額(配分額)

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 18 年度	2,000,000	0	2,000,000
平成 19 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	3,200,000	360,000	3,560,000

研究発表

(1) 雑誌論文

- 1) Zhang MC, Mori S, Date F, Furukawa H, Ono M (2006) A non-major histocompatibility locus determines tissue specificity in the pathogenic process underlying synovial proliferation in a mouse arthropathy model. Ann Rheum Dis 66:242-245, 査読あり
- 2) Misu N, Zhang MC, Mori S, Miyasaki T, Furukawa H, Sasaki T, Nose M, Ono M (2007) Autosomal loci associated with a sex-related difference in the development of autoimmune phenotypes in a lupus model. Eur J Immunol 37:2787-3796, 査読あり

(2) 学会発表

なし

(3) 図書

なし

研究成果による産業財産権の出願・取得状況

なし

研究成果

顎形成の遺伝支配を明らかにするために、遺伝的背景の異なる2種のマウス近交系統の交配により背景遺伝子を再構成した(MRL × C3H) F2 マウスを用い、上・下顎骨の大きさ、形状(幅と長さの比)、両顎骨の調和的成長指標(上顎骨と下顎骨の測定値の比)に対して、マイクロサテライトマーカーを用いた全ゲノム連鎖解析を行った。研究成果は論文投稿予定で、準備を進めている。以下にその概要を示す。

【研究タイトル】

上・下顎骨の大きさ、形状、両顎骨の調和的成長を制御する候補遺伝子座の解析

【研究目的】 顎形成の遺伝支配を明らかにすること

【方法】

遺伝的背景の異なる2種のマウス近交系統、C3H/lprとMRL/rpl (MRL/lpr マウスの X 染色体上の *SAP* 遺伝子に変異をきたしたマウス) の交配により背景遺伝子を再構成した(MRL × C3H) F2 マウスを 300 匹作出し、うち 250 匹のそれぞれのマウスに対して、体重を測定後、頭部標本を採取し、上顎骨と下顎骨の大きさ(幅と長さ)をノギスにて実測した。Figure 1 に測定部位を示す。

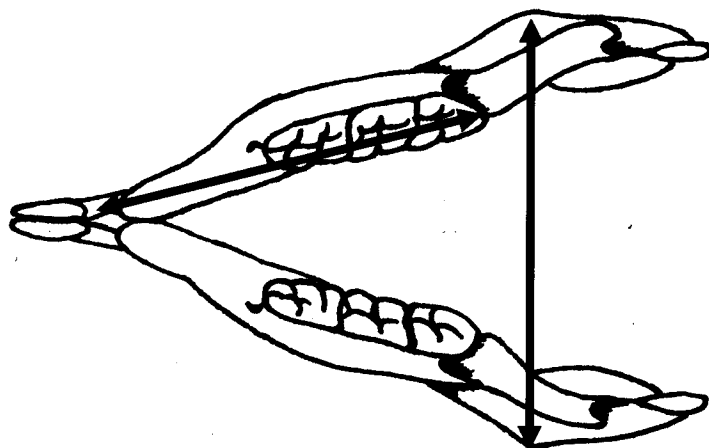
上・下顎骨の大きさ、形状(幅と長さの比)、両顎骨の調和的成長指標(上顎骨と下顎骨の測定値の比)に対して、マイクロサテライトマーカーを用いた全ゲノム連鎖解析を行った。

【結果】

1. C3H/lpr、MRL/rpl、(MRL × C3H) F1 マウス、(MRL × C3H) F2 マウスの下顎幅/上顎幅、下顎長/上顎長を Figure 2 に示す。下顎幅/上顎幅、下顎長/上顎長は雌雄ともに正規分布を示した(Figure 2)。また、(MRL × C3H) F2 マウスの下顎幅/上顎幅、下顎幅/下顎長(下顎形態)には、雌雄差を認めた(Table 1)。すなわち、下顎幅の成長には雌雄差が見られることが明らかとなった。
2. 上・下顎の幅、上・下顎の長さ、上顎幅/上顎長(上顎の形態)、下顎幅/下顎長(下顎の形態)のゲノムワイドスキャンの結果を Table 2 に示す。上・下顎の幅、下顎の形態、上・下顎の長さの調和的成長は多遺伝子に影響されることが明らかとなった。

Figure 1

A: 下顎幅と長さの測定部位



B: 上顎幅と長さの測定部位

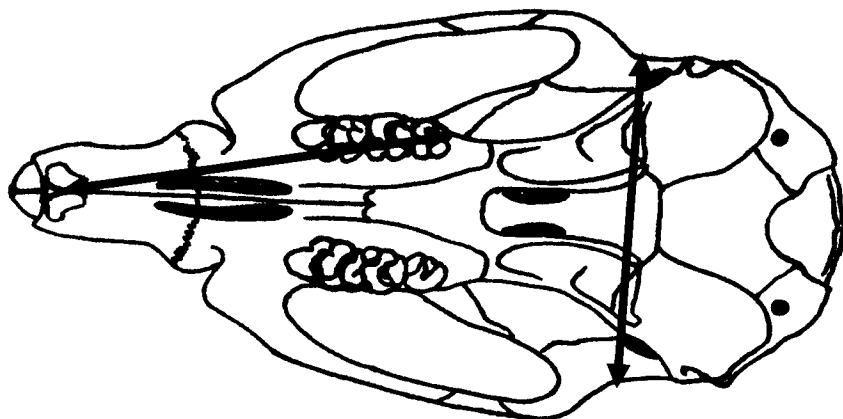
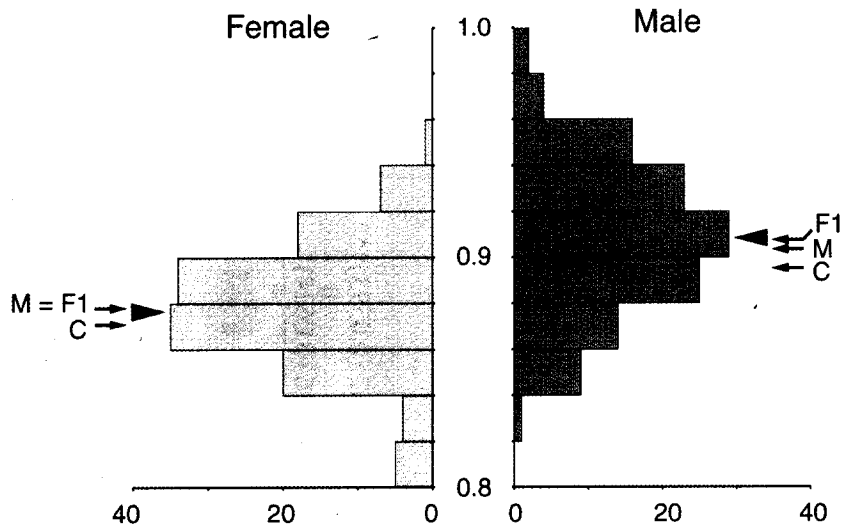
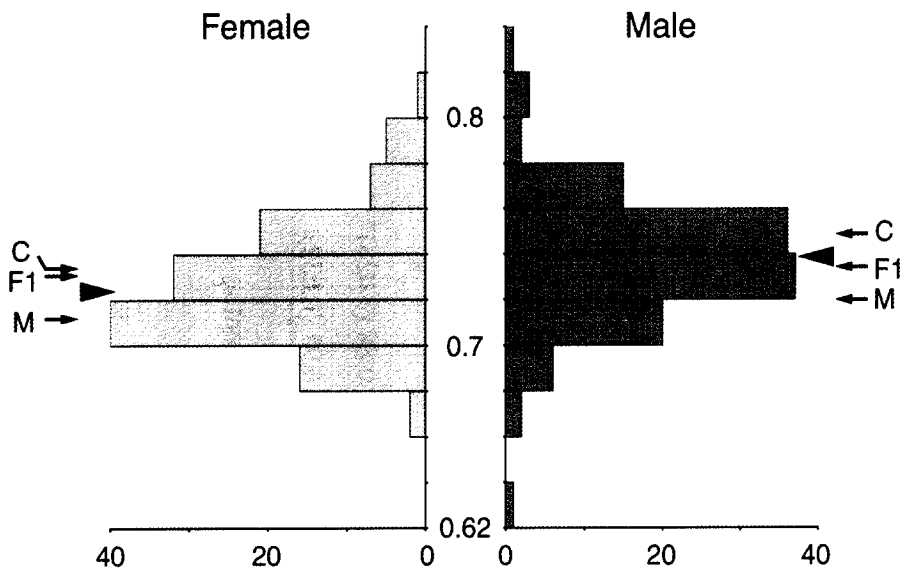


Figure 2 A: 下顎幅 / 上顎幅



B: 下顎長 / 上顎長



C: C3H/lpr
M: MRL/rpl
F1: F1マウス
▲: F2マウス

Table 1. Strain and sex-related differences in morphological indexes of mandibular and maxillar bones

strain	sex	N	dW/xW ^B	dL/xL ^C	dW/dL ^{B,C}	xW/xL ^{B,C}
<i>C3H/lpr</i>	female	6	0.86 (0.031)	0.74 (0.023)	1.35 (0.0383)	1.15 (0.0489)
	male	16	0.88 (0.023)	0.75 (0.023)	1.38 (0.0573)	1.17 (0.0450)
<i>MRL/lpr</i>	female	12	0.89 (0.024)*	0.71 (0.023)	1.39 (0.0406)*	1.11 (0.0297)
	male	13	0.91 (0.022)	0.72 (0.015)	1.42 (0.0292)	1.12 (0.0210)
<i>MCF1^D</i>	female	18	0.89 (0.021)***	0.73 (0.019)	1.35 (0.0445)***	1.11 (0.0183)
	male	22	0.93 (0.028)	0.73 (0.018)	1.41 (0.0532)	1.11 (0.0192)
<i>MCF2^E</i>	female	124	0.88 (0.028)***	0.73 (0.027)**	1.32 (0.0593)***	1.09 (0.0344)*
	male	123	0.91 (0.032)	0.74 (0.028)	1.36 (0.0624)	1.10 (0.0322)

Value denotes a mean with SD in parenthesis.

dW, mandibular width;

dL, mandibular length;

xW, maxillar width;

xL, maxillar length

Table 2

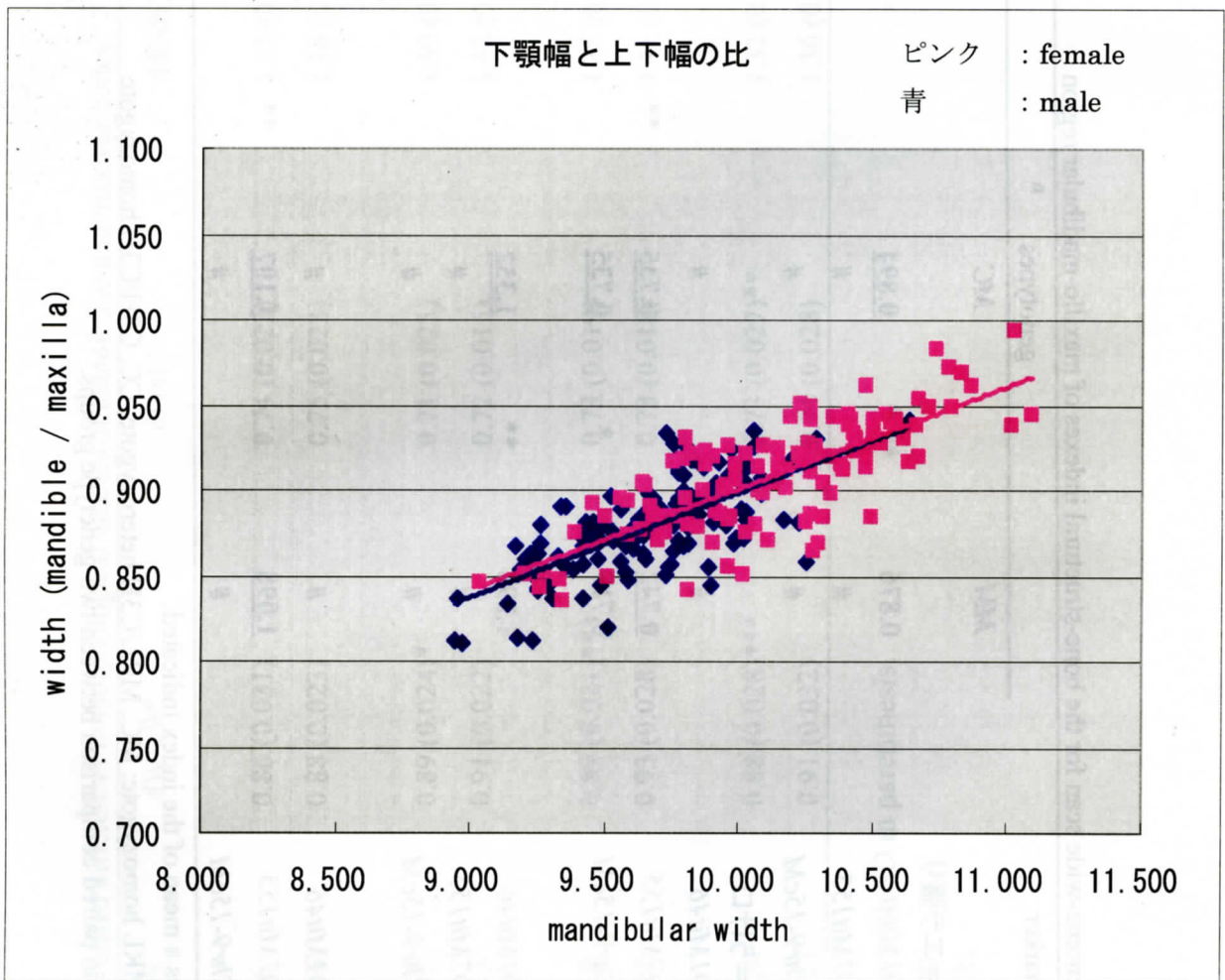
Summary of genome-wide scan for the bone-structural indexes of maxillo-mandibular region

index	marker	genotypes ^B			ANOVA (p)
		MM	MC	CC	
下幅 ÷ 上幅 = エラ張り	<i>D1Mit46</i>	0.876	** A <u>0.894</u>	<u>0.909</u>	<u>0.0006</u>
	<i>D7Mit155</i>	#	#	#	0.8
	<i>Chr9-15cM</i>	#	#	#	0.47
下長 ÷ 上長 = うけ口	<i>D1Mit46</i>	#	#	#	0.42
	<i>D7Mit155</i>	<u>0.742</u>	<u>0.735</u>	0.717	<u>0.0038</u>
	<i>Chr9-15cM</i>	0.719	<u>0.735</u>	<u>0.744</u>	<u>0.004</u>
下幅 ÷ 下長	<i>D1Mit46</i>	1.298	** <u>1.352</u>	<u>1.349</u>	<u>0.0012</u>
	<i>D7Mit155</i>	#	#	#	0.14
	<i>Chr9-15cM</i>	#	#	#	0.33
上幅 ÷ 上長	<i>D1Mit46</i>	#	#	#	0.34
	<i>D7Mit155</i>	<u>1.098</u>	<u>1.107</u>	1.083	<u>0.018</u>
	<i>Chr9-15cM</i>	#	#	#	0.67

^A Value denotes a mean of the index indicated.^B MM, MRL/MRL homozygote; MC, MRL/C3H heterozygote; CC, C3H/C3H homozygote^C Significance in paired comparison between two genotype groups.

3. 下顎の幅と長さの比(下顎の形態)と下顎の幅、下顎の幅と長さの比(下顎の形態)と下顎の長さ、上顎の幅と長さの比(上顎の形態)と上顎の幅、上顎の幅と長さの比(上顎の形態)と上顎の長さの関係を調べた。その結果、下顎の形態や上・下顎の幅の調和的成長は下顎幅の成長に規定されることが明らかとなった。Figure 3 に上・下顎幅の比と下顎幅との関係を示す。雌雄ともに下顎幅の増大とともに上・下顎幅の比は増大し、両者の間には明らかな相関関係が認められた。

Figure 3



female	$Y=0.062X+0.283$	$R^2=0.484$	$r=0.696$	$p<0.0001$
male	$Y=0.06X+0.3$	$R^2=0.594$	$r=0.77$	$p<0.0001$

4. 下顎の幅の比に関わる候補遺伝子座は1、10、11番染色体の3領域に存在していた。
5. 1番染色体の候補領域には Insulin-like growth factor (IGF)結合タンパク関連の遺伝子が存在する。

IGF は、成長ホルモン(GH)の成長促進作用を仲介するペプチド性成長因子の一つであり、IGF の産生に異常が起こると、様々な内分泌疾患や骨代謝疾患の原因となる。特に顎・顔面領域では顎骨の過成長、形成不全、小顎症、著明な咬合異常などを生じることが知られている。GH や IGF は、このような先天的な顎骨の形態や大きさの異常、咬合異常などを呈する疾患の治療標的と考えられている。本研究では、生理的な顎骨の大きさ、上・下顎骨の調和的成長の遺伝的制御の一端を明らかにした。これら遺伝子座には IGF 結合タンパク関連遺伝子が存在することから、原因不明の顎骨や顎顔面部の発育障害に対しても、IGF 作用を標的とした治療の可能性が示唆された。

本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録していません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。