

論文審査の要旨

報告番号	㊦・乙 第 2979 号	氏名	足田 悠
論文審査担当者	主査 教授 上條 竜太郎 副査 教授 中村 雅典 副査 教授 代田 達夫		
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>学位申請論文「Growth hormone receptor gene is related to crown height and root length in human teeth」について、上記の主査1名、副査2名が個別に審査を行った。歯の長さを考慮することは矯正治療および補綴治療時において非常に重要である。歯牙長（歯冠長及び歯根長）は矯正治療時の力の大きさ・歯の動かし方の決定に関与するが、ヒト歯牙長についての遺伝学的検討はなされていない。成長ホルモン受容体遺伝子（Growth hormone receptor gene;GHR）の主な機能は出生後の成長である。GHRの変異によりラロン症候群と特発性低身長症が生じる事が知られている。ラロン症候群の患者の治療においてinsulin-like growth factor Iの投与により特に若年者において歯の成熟を促進することが認められている。特発性低身長症においては成長ホルモンと歯牙年齢とは関連していないとされているが、歯の萌出と成熟のタイミングと成長ホルモンの分泌とが関連すると言う報告がなされている。そこで本研究は日本人集団における歯牙長と成長ホルモン受容体遺伝子多型との関連を明らかにすることを目的とした。193人の日本人（男性69名：年齢16-50歳，女性124名：年齢13-57歳）を対象とした。口唇口蓋裂等の先天疾患を伴うものは対象から除外した。矯正治療経験のあるもの・歯根吸収の認められるもの・外傷等により本来の歯牙形態を保存していないものも対象から除外した。DNAはOragene DNA self-collection kitを用いて唾液を採取した後、Taqman genotyping assayを用いてGHR遺伝子多型（rs6184, rs6180）をタイピングした。歯牙計測はcone-beam computed tomographyを用いて撮影された画像をmultiplanar reconstruction画面上で計測を行った。計測ソフトはopen-source OsiriX medical image processing softwareを用いた。対象歯は上下顎中切歯から第二大臼歯であり、歯冠長（CH）・歯根長（RL）・歯牙長（C+R）・歯冠歯根比（C/L）を計測した。性別を説明変数に含め重回帰分析を用いて歯牙計測とGHR遺伝子多型との関連について検討した。その結果、上顎側切歯歯根長、上顎犬歯歯根長・歯牙長、下顎側切歯歯根長においてrs6184と有意な関連が認められた（$P<0.05$）。rs6180は有意な関連を認めなかった。以上より、日本人集団におけるGHR遺伝子多型（rs6184）と歯牙の長さとの関連が示唆された。</p> <p>本論文の審査において、副査の中村委員および代田委員から多くの質問があり、その一部とそれらに対する回答を以下に示す。</p> <p>中村委員の質問とそれらに対する回答：</p> <ol style="list-style-type: none"> このような歯牙への影響は本多型単独によるものか：歯牙形態は遺伝的要因と環境要因の両方が関与するが、顎骨内にて成熟を行うため特に遺伝的要因が強いとされている。今回の結果においては上顎側切歯歯根長・上顎犬歯歯根長、歯牙長・下顎側切歯歯根長においてのみ関連が示された。そのため、全ての歯根において説明ができるわけではない。他の遺伝子変異により生じる症候群において歯牙の長さに影響が生じる報告がある事から考えると単独ではなく、他の要因も関与していることが考えられる。 他の歯種に関連が認められなかったのはなぜか：GHR が歯の長さに関与する機能的メカニズムが解明されていないため仮説にはなるが、今回の結果を考察しより多くのサンプルサイズ 			

で実験を行うことでより多くの歯種においても関連が認められる可能性が考えられる。多くの歯種において関連が認められないのであれば GHR は特定の歯種において作用するメカニズムを持つと推察出来る。ヒト歯冠形態においてはモンゴロイドの前歯に特徴的に観察されるシャベル型切歯と EDAR・PAX9・WNT10A 遺伝子との関連が報告されている。また WNT10A 遺伝子は下顎第二小臼歯遠心舌側咬頭・上顎第一大臼歯第五咬頭・下顎第二大臼歯遠心咬頭の形成にも関与すると報告されている。これら歯冠への作用と同様に歯根においても歯種によって関与する遺伝子が異なる、あるいは関与するもののその関与の程度が異なる可能性もあると考えられる。

代田委員の質問とそれらに対する回答：

1. CBCT による歯牙長の計測誤差についての検討はなされているか：2 機種 of CBCT で撮影を行ったが、2 機種間の誤差は問題ないことが報告されている。また、同一術者内の計測誤差に関しては2 週間の間隔を開け再計測を行い、Dahlberg の式にて計測誤差の検定を行った。全ての部位において計測誤差は3 %以下となったため同一術者内誤差は無視できるものとした。
2. 今回の結果のみで GHR の SNPs (rs6184) と歯牙の長さとの関連があると言えるのか。動物実験などによる検証は必要ではないか：今回の研究ではヒトにおける統計学的有意差を明らかにすることができた。一方、動物実験などによる検証は、その関与の機序を明らかにするために有意義なものとなると考えられる。
3. 歯の成熟に関与しているとされる GHR の SNPs との関連について着目したのはなぜか：GHR と歯の関連については実験動物において細胞性セメント質が成長ホルモンの濃度に依存するとの報告、成長ホルモンを注射し続けられたラットにおいてセメント質過剰症が認められたと報告がある。ヒトでは下垂体性の小人症において歯冠幅径および歯列のアーチが小さくなることが報告されている。さらに下垂体性の巨人症においては歯の早期萌出とセメント質過剰症を発現することが報告されている。以上のことより GHR 遺伝子と歯の長さの関連について着目し、研究を行った。

両副査は、上記を含めた質問に対する回答が、いずれも満足のいくものであることを確認した。

主査 上條委員の質問とそれらに対する回答：

1. 歯牙長に関連すると想像される他の候補遺伝子は何か：ヒトの歯冠長および歯根長に関連する他の遺伝子の報告はされていない。そのため原因遺伝子が判明している症候群の中で歯牙長に特徴的な所見が認められるものが候補に挙げられると考えられる。例を挙げると性染色体では BCOR 遺伝子変異により生じる OFCD 症候群では犬歯歯根の巨大化が認められている。X 染色体数の異常により生じるターナー症候群では歯根の短小化が報告されている。常染色体では ARSB 遺伝子異常によるマロトー・ラミー症候群では歯根の短小化が認められる。21 番染色体トリソミーのダウン症において歯牙長の短小化が報告されている。これらの遺伝子も歯牙長に関連するのではないかと考えられる。

主査の上條委員は、両副査の質問に対する回答の妥当性を確認するとともに、本論文の主張をさらに確認するために上記の質問をしたところ、明確かつ適切な回答が得られた。以上の審査結果から、本論文を博士（歯学）の学位授与に値するものと判断した。