論　文　内　容　要　旨

Comprehensive Genetic Exploration of Fused Teeth by Whole Exome Sequencing

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

歯科矯正学分野　朴　熙泰

（指　導：　山口徹太郎　教授　）

論　文　内　容　要　旨

癒合歯は歯の形態異常、発達異常の歯科疾患であり、2つ以上の歯がエナメル質、象牙質およびセメント質が結合していることと定義されている。癒合歯の好発部位としては下顎前歯部が多く、発生率は乳歯で0.5〜2.5%、永久歯では0.1%を認める。性差は認めない。癒合歯の病因は不明であるものの、家族性を認める報告例も少なくない。

全エクソームシーケンシング（Whole exome sequencing；以下WES）は遺伝子の構成であるexome領域を解析する手法であり、遺伝疾患の約8割はexome領域から認められると報告されている。そこで本研究ではWES法によって癒合歯の遺伝因子を探索することを目的とした。本研究は神奈川歯科大学（承認番号：746)、釜山大学（承認番号：PNUDH-2020-012)、金沢大学（承認番号：597-1）の倫理委員会の承認を得ており、ヘルシンキ宣言に定められた研究倫理に従って実施した。

研究方法は癒合歯を認めるボランティアの患者およびその家族の唾液を神奈川歯科大学附属病院および共同研究の関連病院（釜山大学）において収集した。収集した唾液はoragene-DNA Kit（DNA Genotek Inc、Canada）を用いて採取し、通法に従いDNAを抽出した。得られた6家系、計15人のDNAをWESにて解析した。WESデータの解析はsequencingされた生データをbwaおよびsamtoolsを用いてMappingを行い、遺伝子変異リストの抽出、遺伝子変異リストのフィルタリングの順に候補遺伝子変異を抽出した。フィルタリングはminor allele frequency（MAF）を1%以下の頻度、癒合歯を認めるものが遺伝子変異を持っている、認めない者が遺伝子変異を持っていない、combined annotation dependent depletion（CADD）scoreが20以上の順で行った。

WES 解析の結果、癒合歯の病因との関連している可能性がある遺伝子変異 ERCC6、OBSCN、SLC27A3、KIF25が同定された。今後、これら候補遺伝子が癒合歯の形成にどのようなメカニズムで機能するのかノックアウトマウスを用いて候補遺伝子変異の表現型、遺伝子型の相関の検証を行う必要がある。そしてより大きい家系でのWES解析は候補遺伝子変異を特定するのに役に立つことが期待される。

本研究により将来、癒合歯の病因を理解でき、早期診断することにより不正咬合を予測し、齲蝕、歯周病などの治療、予防にも役立つことが期待される。また、癒合歯の病因のメカニズムを理解することは歯の発生と遺伝子の関連性をより深く理解することにつながり、将来、歯の再生などにも役立つことが示唆された。