

# 学位論文内容の要旨

愛知学院大学

論文提出者 大野 磨 弥

論文題目 日本における Van der Woude 症候群の  
疫学ならびに遺伝学的研究

## I. 緒言

Van der Woude 症候群 (以下 VWS) は、口唇・口蓋裂 (以下 CL/P) に先天性下唇瘻を伴う疾患である。VWS は常染色体優性遺伝として遺伝されることや原因遺伝子が IRF6 であることなど遺伝的研究が進められているが、いまだ表現型は様々であり、疫学的にも不明な点が多い。

今回は、遺伝カウンセリングの基礎資料にする目的で、日本人の VWS の症状と疫学についての理解を深めるために後ろ向き研究を行った。また、IRF6 について遺伝子解析を行った。

## II. 研究対象者及び方法

研究対象者は、1982 年～2012 年までに愛知学院大学歯学部附属病院を受診した CL/P 患者 4209 例とした。症例は VWS の 22 例 (VWS 群) と研究対象者から VWS22 例を除いた 4187 例 (コントロール群) の 2 群に分け、裂型別分類や性差、裂型別左右差等について調査した。なお、有意差検定にはウェルチの t-検定を用い、危険率 5%未満 ( $P < 0.05$ ) をもって有意とした。また、同意の得られた家族から唾液サンプルを採取し、IRF6 について DNA シークエンスを行った。

## III. 結果

### 1. VWS 罹患率

CL/P と下唇瘻を合併するものは 24 例であり、うち 2 例は Popliteal pterygium syndrome (PPS) であった。VWS と診断された症例は CL/P4209 例

中 22 例であり、CL/P 中の VWS 罹患率は 0.5%となった。

## 2. 各群の裂系別の分類

VWS 群の口唇裂(以下 CL)は 27.3%、口唇口蓋裂(以下 CLP)は 59.1%、口蓋裂(以下 CP)は 13.6%であった。一方、コントロール群の CL は 32.9%、CLP は 41.7%、CP は 25.4%であった。

## 3. 裂型別の口唇・口蓋裂と下唇瘻の合併率

CL/P 患者の裂型別の下唇瘻合併率は、CL 患者で 0.4%、CLP 患者で 0.9%、CP 患者で 0.3%であった。

なお、CLP のうち 2 例は PPS であるため、VWS の裂型別の下唇瘻合併率は、CL で 0.4%、CLP は 0.7%、CP は 0.3%であり、裂型別の下唇瘻の合併率は CLP が最も高く、次いで CL、CP と続いた。

## 4. 各群の裂型別の男女比率

VWS 群で男性 40.9%、女性 59.1%であり、コントロール群は男性 52.9%、女性 47.1%であった。これらを裂型別に分析した結果、VWS 群の CL は男性 16.7%、女性 83.3%、CLP は男性 53.8%、女性 46.2%、CP は男性 33.3%、女性 66.7%であった。一方、コントロール群の CL は男性 53.4%、女性 46.6%、CLP は男性 60.9%、女性 39.1%、CP は男性 39.2%、女性 60.8%であった。VWS 群は CL と合計において女性が有意に高かった。

## 5. VWS 披裂パターンモデルを用いた分析

VWS 群で検討したところ、片側性口唇裂は 3 症例あり、すべて左側裂であっ

た。下唇瘻は1個の症例も2個の症例もあり、披裂側と必ずしも一致しているわけではなかった。

両側性口唇裂も3症例あり、下唇瘻はすべて2個であった。

片側性口唇口蓋裂は7例あり、下唇瘻は1個の症例も2個の症例も認められ、披裂側と下唇瘻の数や位置には規則性はなかった。

両側性口唇口蓋裂は6症例であり、この裂型も下唇瘻は1個の症例も2個の症例も認められた。

どの裂型においても口唇裂に関しては、完全口唇裂であり、不完全口唇裂は1例も認められなかった。

口蓋裂に関しては、3症例あり、全例において軟口蓋裂であった。下唇瘻もすべて2個であった。

#### 6. 各群の裂型別の裂側の比較

VWS群の左右差は、CL6例中では右側裂0.0%、左側裂50.0%、両側裂50.0%、CLP13例中では右側裂23.0%、左側裂30.8%、両側裂46.2%であった。コントロール群の左右差は、CL1378例中では右側裂32.3%、左側裂54.1%、両側裂12.1%、CLP1745例中では右側裂24.6%、左側裂43.0%、両側裂30.0%であった。VWS群のCLPにおいて、両側裂が有意に高かった。

#### 7. VWS群の下唇瘻の数及びその性差

VWS群22例中、下唇瘻が1個の症例は6例、2個の症例は16例であったが、数と性差の間には有意差は認められなかった。

## 8. 裂型別の家族内発現について

VWS 群では 31.8%であり、コントロール群では 7.8%であった。VWS 群の家族内発現がコントロール群と比較して有意に高い値であった。

## 9. 遺伝子解析について

研究の同意の得られた 4家系 12 人に対して、DNA シークエンスを行った結果、9 人に塩基置換を認めた。3 人からは exon9 でのナンセンス変異、2 人からは exon7 でのミスセンス変異を検出でき、これら 2 つの変異は未だ報告のない塩基置換であった。また、6 人からは exon7 の多型として登録されている rs2235371 を認めた。これらの遺伝子解析結果と VWS 披裂パターンモデルの関係には規則性はなかった。

## IV. 考察

### 1. Van der Woude 症候群について

CL/P に関連する症候群の中で、CL/P と先天性下唇瘻を合併するものが VWS である。VWS は約 80%の浸透率をもつ常染色体優性遺伝であることや原因遺伝子が IRF6 であることなど遺伝的研究は進められているが、表現型は様々であり疫学的に不明な点が多い。

### 2. VWS の診断と治療計画

臨床所見より CL/P と先天性下唇瘻が合併しているものを VWS と診断し、他の軽微症状としては、上顎側切歯または第二小臼歯の欠損、下唇の粘膜小隆起、粘膜下口蓋裂、舌小帯短縮などが報告されている。鑑別診断は、

Popliteal pterygium syndrome (PPS)、Oral-facial-digital syndrome type I (OFD I型)などが挙げられる。PPSの原因遺伝子は、VWSと同様 IRF6である。

当センターでのVWSの治療は、口唇裂の初回手術では患児の負担を考え下唇瘻の切除は行わず、就学前の口唇修正術の際に瘻孔の切除を行う。1.6歳以降に口蓋形成術を行い、言語聴覚士の早期介入、積極的な言語訓練を行っている。また、早期からの矯正治療を行い、より効率的に顎発育の誘導を行っている。さらに、遺伝カウンセリングも行っており、本研究結果はVWS患者のカウンセリングを行う上で有用な情報となり得ると考える。

### 3. VWSの発生頻度

わが国でのCL/Pと下唇瘻が合併する報告によると、高橋が1例/397例(0.3%)、渡辺が1例/464例(0.2%)、本田が1例/855例(0.1%)、守谷が12例/4908例(0.2%)、渡辺が12例/4108例(0.3%)、三沢が6例/1456例(0.4%)、高田が6例/1352例(0.4%)であり、本研究の22例/4209例(0.5%)を併せると61例/17749例(0.3%)となる。CL/Pと下唇瘻が合併した症例の報告は、本研究も含め61例であり、うち22例を占める本研究はこれまでの報告で最も多い症例数であり、わが国でのCL/Pにおける下唇瘻の合併率の指標となり得ると考えられる。諸外国における、CL/P患者内のVWS罹患率はフィンランド:1.7%、ブラジル:1.2%、台湾:0.5%、オーストラリア:1.5%、ナイジェリア:2.8%、本研究:0.5%とばらつきはあるが、今までに報告

されているCL/P患者におけるVWS罹患率が0.5~2.0%であるという報告とおおよそで一致していた。しかし、7か国で比較したところ台湾ならびわが国での罹患率は1%以下となっており、黄色人種ではCL/P患者内でのVWSの罹患率が低い可能性が示唆された。

また、夏目らが1982年より継続している東海3県(愛知・岐阜・三重)のモニタリング調査による1,575,080人のデータをもとに日本人におけるVWSの罹患率を推定したところ、95%信頼限界内において1/42,942~1/113,236人であった。今後は、海外でもこのような大規模なデータを対象としたVWSの自然発生数の調査を行い、人種間における自然発生率の差についての検討が望まれる。

#### 4. 披裂パターン分類による疫学解析について

VWS披裂パターンモデルを考案し調査した結果、下唇瘻は不完全口唇裂には合併しておらず、口唇裂の披裂側と下唇瘻の数や位置は必ずしも一致しないという新たな知見を得ることができた。

#### 5. 原因遺伝子IRF6について

近藤らは、表現型の異なる一卵性双生児についてIRF6の解析を行ったところ、彼らより同じナンセンス変異を見つけることができ、VWSは1つの遺伝子によってCL/Pを引き起こされる単一遺伝子疾患であり、IRF6のハプロ不全が口蓋及び顔面の発達を分裂させていることを実証した。

#### 6. 遺伝子解析について

遺伝子解析の結果、4家族のうち9人より11か所のアミノ酸変異を伴う塩基置換を認めた。

## V. まとめ

我々は、VWSについて細かく調査を行い、コントロール群と比較することによって今まで報告されていなかったVWSに関する疫学的な情報をまとめることができた。また、VWS家族の遺伝子解析を行い、未だ報告されていない*IRF6*での塩基置換を発見した。

1. 愛知学院大学歯学部附属病院を受診したCL/P患者中のVWS罹患率は0.5% (22/4209例)であった。
2. VWS披裂パターンモデルを用いて分類することにより、不完全口唇裂は1例も認められなかった。
3. 裂型別に比較した結果、VWS群のCLは27.3%、CLPは59.1%、CPは13.6%であり、コントロール群のCLは32.9%、CLPは41.7%、CPは25.7%であった。裂型別の出現率は、VWS群でCPの発生率が有意に低かった。
4. VWS群は男性40.9%、女性59.1%、コントロール群は男性52.9%、女性47.1%であり、VWS群では有意に女性が多かった。また、裂型別に比較すると、VWS群のCLでは、男性16.7%、女性83.3%、CLPでは男性53.8%、女性46.2%、CPでは男性33.3%、女性66.7%であった。コントロール群のCLでは、男性53.4%、女性46.6%、CLPでは男性60.9%、女性39.1%、CPでは男性39.2%、女性60.8%であった。CLにおいてVWS群では女性



- の比率が有意に高かった。
5. 裂型別の裂側の比較では、VWS 群の CL は、右側裂 0.0%、左側裂 50.0%、両側裂 50.0%、CLP は右側裂 23.0%、左側裂 30.8%、両側裂 46.2%であった。コントロール群の CL は、右側裂 32.3%、左側裂 54.1%、両側裂 12.1%、CLP は右側裂 24.6%、左側裂 43.0%、両側裂 30.0%であった。CL に関して VWS 群では有意に両側裂が多かった。
  6. 遺伝子解析を行ったすべての VWS 4 家系に今までに報告された SNPs rs2235371 を認めた。軟口蓋裂といった軽微な症状の患者家族にも同じの SNPs が認められた。
  7. 2 家系の親子で未だ報告されていないナンセンス変異とミスセンス変異を認めることができた。

本研究では、VWS 群では不完全口唇裂はなく、口蓋裂と下唇瘻の合併率が低いことが明らかとなった。また、口唇裂の披裂側と下唇瘻の位置に関連はなく、このことから上唇と下唇の形成は同じではないということが示唆され、*IRF6* との関係についてのさらなる調査が望まれる。遺伝子解析では、下唇瘻や粘膜下口蓋裂といった軽微な症状の家族についても塩基置換を認めることができたため、細かい問診や口腔内診査により、発端者以外の家族に自覚のない軽微症状がないか確認する必要があることが示唆された。これらのことは、遺伝カウンセリングを行う上で新たな疫学情報となり、さらに DNA 分析を行うにあたっては *IRF6* 上の新たな部位の検索が必要であ

(論文内容の要旨)

No. 9

愛知学院大学

ることが示唆された。

平成26年 11月26日