原 著

前歯部癒合歯の遺伝性

三 好 作一郎 国 松 仁 志 佐 藤 敦 子

清 水 保

福岡歯科大学口腔解剖学第一講座（主任：三好作一郎教授）

〔受付：平成6年7月14日，受理：平成6年9月5日〕

Heredity of fused anterior teeth in permanent dentition

Sakuichiro Miyoshi, Hitoshi Kunimatsu, Atsuko Sato and Tamotsu Shimizu

First Department of Oral Anatomy, Fukuoka Dental College

(Chief : Prof. Sakuichiro Miyoshi)

Tamura-2 chome 15-1, Sawara-ku, Fukuoka 814-01, Japan

[Received on July 14 ; Accepted on September 5, 1994]

Key words : permanent fused incisors/heredity/autosomal recessive trait

Abstract : Moody & Montgomery (1934) found fused mandibular deciduous incisors only among females in 3 generations of 3 Caucasian families, and concluded that this condition was transmitted only to females and was usually transmitted only through females who were themselves affected. McKusick suggested that fused teeth are a Mendelian autosomal dominant trait, confusing them with the single giant maxillary central incisor in holoprosencephaly. Although fused teeth are reportedly 6~10 times more frequent in Mongoloids than in Caucasians, there have been few reported hereditary cases of fused teeth in Japan, which casts doubt on whether fused teeth are indeed an autosomal dominant trait.

We studied deciduous and permanent fused teeth. However, although deciduous fused incisors were about 10 times more frequent than permanent fused incisors, it was difficult to confirm whether the parents of the affected children also had fused deciduous incisors. Almost all of the parents of the affected children had normal permanent incisors. Therefore, we only considered permanent fused incisors in this hereditary study. We investigated Japanese families which included 15 males and 26 females with permanent fused incisors. This condition was found in both the parents and children in only 4 families (9.8%). These findings conflict with the notion that fused teeth are a Mendelian autosomal dominant trait. Moreover, all of the reports of fused incisors in Caucasians, including that of Moody *et al* can be clearly explained by autosomal recessive inheritance.

These findings strongly suggested that the inheritance of permanent fused teeth was of autosomal recessive trait.

抄録：Moody らは西洋白人の女性のみに，3 世代にわたって見られた下顎乳切歯癒合歯を見い出して，癒合歯は女性を通して女性だけに伝えられていたと結語した。McKusick はこれらの癒合歯を，Holoprosencephaly に見られる単一巨大上顎中切歯と同一視して，癒合歯は Mendel 常染色体性優性遺伝であると結論した。日本人は西洋人よりも 6～10 倍も癒合歯の頻度が多いが，優性遺伝の症例報告は非常に少ない。このことは癒合歯が優性

遺伝であるとする、McKusick らの説に疑問を持たせた。

そこで、われわれは乳歯列と永久歯列で癒合歯の家族調査を行った。乳歯列では永久歯列よりも 10 倍も頻度が高いけれども、子供の両親の乳歯列での癒合歯は確かめることができなかった。41 例の永久歯列の癒合歯のうち、4 症例だけに家族性が見られた。また癒合歯遺伝の家系図のすべては劣性遺伝で説明できた。

これらの所見は癒合歯の遺伝は Mendel 優性遺伝である可能性は低く、逆に劣性遺伝であることを強く示唆するものである。

結 言

わが国の病理学書¹⁾や歯科遺伝学書²⁻⁵⁾の中で、癒合歯の遺伝性については全く記載がない。

わが国での代表的な人類遺伝学書であった、次の 2 著にも一方⁶⁾は「歯の異常はたいてい不規則な優性として遺伝される」と記載されているのに対して、他方⁷⁾では「癒合、欠如、過多などは共通の遺伝要因に支配されるもので、劣性遺伝の仮説にかなりよく合う」と全く逆の解釈をしている。これは人の遺伝形質は、血液型などいくつかの例外を除き、Mendel 遺伝のとおりには進行しない難しい点もあるが、まだ十分には研究されていないからでもある。

ところが欧米の遺伝学書⁸⁻¹³⁾では、癒合歯や欠如歯など多くの歯の異常は常染色体性優性遺伝するとされており、わが国でもこれらを翻訳して、癒合歯その他は常染色体性優性遺伝であるとする論文¹⁴⁾も散見される。上記の遺伝学書⁶⁾も同様であろう。

わが国では乳歯列の癒合歯は欧米白人の 6 倍¹⁵⁾も見られるのに、優性遺伝の症例の報告がほとんど見られない点に疑問を持ち、永久歯列の癒合歯 41 例¹⁶⁾を集めて、その遺伝性を調査したところ、優性遺伝を否定する症例が多く、閲覧できたすべての症例では常染色体性劣性遺伝に適合していることが知られたのでここに報告する。

資料と方法

過去十数年間にわたる永久歯列の癒合歯 41 例を集めて、できる限りその家族を調査した。調査した永久歯の癒合歯のうち、41 例¹⁶⁾の上に遺伝性を記した調査結果を Table 1 に示した。

癒合歯のある者はすべてカラー写真を撮り、可能な限り歯科用の X 線写真とパノラマ X 線写真を撮り保管している。父親については母親の証言によった場合が多かった。一部調査できない者もあった。

所 見

Table 1 に示した 41 例の癒合歯のうちで、家族的に癒合歯が認められたものは右の family 欄のとおりである。これらについて以下に記載する。

遺伝症例 1 (Fig. 1a~d)

No. 1 と No. 2 は本研究の発端となったもので、1 歳頃乳犬歯が萌出した時点で、乳側切歯と乳犬歯との両側性の癒合歯であることを確認した。9 歳のころ永久歯が萌出して、永久歯と全く同様な両側性の癒合歯であることが知られた。父および弟には癒合歯は見られなかったが、母には下顎右側犬歯と側切歯との片側性癒合歯が認められた。母親の乳歯列に癒合歯があったかどうかは、本人および祖父母も全く気づかなかったという。家系図で示せば Figure 1d のようになる。

遺伝症例 2 (Fig. 2a~d)

母親 (No. 25) は $\overline{2\ 1}$ の癒合歯で、左側は $\overline{2}$ の欠如または $\overline{1\ 2}$ の完全癒合歯とも考えられる。息子 (No. 41) の乳歯列は、切歯部歯列には空隙が多く、 $\overline{b\ a}$ は癒合歯で、 $\overline{b}$ の欠如または $\overline{a\ b}$ の完全癒合歯とも考えられ、母親と全く同様である。最近永久歯の $\overline{1\ 2}$ が癒合歯となって萌出てきた。右側の切歯は正常であることが X 線写真で知られている。家系図を調べると Figure 2d のとおりである。

遺伝症例 3 (Fig. 3a~c)

両親には癒合歯および歯の異常は認められなかったが、兄には Figure 3 のような犬歯と側切歯との癒合歯が、妹には Figure 3b のように犬歯と側切歯との癒合歯が認められた。調査できた家族の家系図は Figure 3c のとおりであった。

遺伝症例 4 (Fig. 4a~d)

発端者 (No. 38) の妹の歯は Figure 4 に示すような $\overline{3\ 2\ 2\ 3}$ の癒合歯であった。姉はパノラマ X 線写真によ

Table 1 Permanent 41 fused teeth & family relationships

No.	Name	Ys	sex	teeth	family
No. 1	E. K.	9	♀	$\overline{3\ 2} \overline{2\ 3}$	daughter of No. 2
2	K. K.	36	♀	$\overline{3\ 2}$	mother of No. 1
3	H. K.	17	♂	$\overline{2\ 1}$	
4	S. T.	29	♀	$\overline{3\ 2}$	
5	Y. T.	53	♂	$\overline{2\ 1}$	
6	I. K.	57	♀	$\overline{3\ 2}$	
7	S. I.	32	♀	$\overline{3\ 2}$	
8	T. U.	13	♂	$\overline{3\ 2}$	brother of No. 20 ; $\overline{5\ 5}$ missing.
9	C. I.	52	♀	$\overline{3\ 2}$	
10	S. Y.	27	♀	$\overline{2\ 3}$	$\overline{2}$ missing
11	M. T.	24	♀	$\overline{3\ 2}$	
12	N. S.	38	♂	$\overline{2' 2}$	gemination 1
13	J. O.	26	♂	$\overline{2' 2}$	gemination 2
14	Y. A.	18	♀	$\overline{2\ 3}$	$\overline{3\ 3}$ missing
15	U. N.	8	♀	$\overline{2\ 3}$	
16	M. K.	12	♀	$\overline{2\ 1}$	
17	T. H.	39	♀	$\overline{1\ 2}$	
18	S. Y.	7	♂	$\overline{3\ 2} \overline{2\ 3}$	
19	T. S.	30	♂	$\overline{2\ 1}$	
20	H. U.	8	♀	$\overline{2\ 3}$	sister of No. 8
21	H. I.	30	♂	$\overline{3\ 2}$	
22	M. S.	52	♂	$\overline{2' 2}$	gemination 3
23	H. D.	13	♀	$\overline{2\ 1}$	
24	U. S.	15	♀	$\overline{2\ 3}$	
25	A. I.	31	♀	$\overline{2\ 1}$	$\overline{2}$ missing ; mother of No. 41
26	R. K.	11	♀	$\overline{2\ 1}$	
27	Y. N.	31	♀	$\overline{3\ 2} \overline{2\ 3}$	
28	M. Y.	22	♂	$\overline{1\ 2}$	
29	T. E.	44	♀	$\overline{2\ 3}$	$\overline{2}$ missing
30	K. Y.	19	♀	$\overline{2' 2}$	gemination 4
31	Y. N.	11	♀	$\overline{2\ 3}$	
32	T. K.	58	♀	$\overline{2\ 1}$	
33	U. K.	13	♂	$\overline{2' 2}$	gemination 5
34	K. M.	42	♂	$\overline{2\ 1}$	
35	R. M.	33	♀	$\overline{2\ 3}$	her son : $\overline{bc}$ fused
36	T. H.	22	♂	$\overline{2' 2}$	gemination 6
37	M. N.	9	♀	$\overline{2\ 3}$	deciduous $\overline{cb} \overline{bc}$ fused.
38	N. K.	8	♀	$\overline{3\ 2} \overline{2\ 3}$	mother : fused teeth & sister : oligodonty
39	E. N.	20	♀	$\overline{3\ 2}$	
40	K. M.	20	♂	$\overline{3\ 2}$	
41	D. I.	7	♂	$\overline{1\ 2}$	son of No. 25 ; his $\overline{ba}$ are fused ; $\overline{b}$ missing

Fig. 1 Bilateral fused teeth of deciduous canine & lateral incisor (No. 1).

1 b : Successional teeth of them were both fused ones (No. 1).

1 c : Lower right canine & lateral incisor of her mother (No. 2) was fused.

1 d : Pedigree of this family. ● = affected female, □ = normal male.

Fig. 2 Permanent fused teeth of lower right central & lateral incisors in No. 25.

2 b : Fused teeth of lower right deciduous central & lateral incisors (No. 41). Her son. An arrow head shows median line.

2 c : His lower left central & lateral incisors were fused. Opposite teeth were normal diagnosed by rentgenographs. An arrow head shows median line.

2 d : Pedigree of this family. ■ = affected male.

Fig. 3 Fused teeth of lower right canine and lateral incisor (No. 8).

3 b : Fused teeth of lower left canine and lateral incisor, His sister (No. 20)

3 c : Pedigree of this family.

ると14歯のみが認められ、18歯は先天的に欠如していた。母はパノラマX線写真によると $\overline{2|2}$ の欠如または $\overline{3|2|2|3}$ の癒合歯である。これらの異常の家系図はFigure 4dのとおりである。

なおNo. 35の息子は乳歯列に癒合歯があり、永久歯列は $\overline{2|2}$ の欠如、または $\overline{3|2|2|3}$ の癒合歯らしいパノラマX線写真が認められているが萌出まで待ちたい。

他にも乳歯列では姉妹に癒合歯が認められ、親には永久歯の異常が認められない例は2例あったが永久歯の遺伝に限定した。永久歯の方が乳歯列よりも癒合歯頻度が低いので、優性遺伝を否定する症例が増加するのを除くためである。

Fig. 4 Bilateral fused teeth of permanent canine & lateral incisor (No. 38).

4 b : Panoramic roentgenography of her elder sister. Eighteen teeth were missing.

4 c : Panoramic roentgenography of their mother. Bilateral fused teeth of $\overline{3|2|2|3}$ or missing of $\overline{2|2}$.

4 d : Pedigree of this family.

考 察

日本人永久歯の一般集団における癒合歯の頻度は0.3%^{1,17)}前後であるのに対して、本研究では癒合歯をも

つ41名のうち、4家族(9.8%)に癒合歯が認められた。一般集団の35倍もの極めて高頻度に家族的に認められることは、遺伝性があると考えられる。

永久歯よりも10倍も頻度の多い乳歯列¹⁵⁾においてではあるが、原ら¹⁸⁾も大学病院に来院した1,668名の患者のうち49名に癒合歯を認め、そのうち同胞間の乳歯列に癒合歯を認めた者は5例(10%)で、母親に先天性欠如歯を認めた3例(6%)を報告している。その母親達の乳歯列に異常があったかどうかは判らなかったとしている。

山口ら¹⁹⁾は3歳児で、先天性異常を有する99例(癒合歯・欠如歯・矮小歯等を含む)について同胞や両親の異常を調査したところ、両側性異常をもつ36例では9例(25%)に、片側性の異常をもつ63例では9例(14%)に異常が認められた。また**b c**の異常は25例のうち8例(32%)と、**a b**の異常に比して家系的に高い割合で認められたと報告している。

しかし両者^{18,19)}ともに遺伝性については触れていない。彼らの症例でも、常染色体性劣性遺伝では十分に説明できるはずである。欧米^{8~13)}や、二、三の文献^{6,14)}で優性遺伝とされているので言及できなかったものであろう。

筆者らも人類遺伝学的知識に乏しく、これらを人類遺伝学的に考察するのは後日にしたいが、メンデル劣性遺伝では十分に説明できる。

これら以前にも日本人で癒合歯の遺伝性に着目した者として、矢島²⁰⁾は兄I-2と弟a-bに癒合歯を見ている。藤田²¹⁾は1卵性双生児で同様な癒合歯を見て、癒合歯は多分に遺伝性があると記しているが、その後発表された3編の総説^{3~5)}では何も記していない。

その後斎藤²²⁾は、癒合歯を含む乳歯の退化現象を、114家系を集めて研究し、人類遺伝学的に分析している。そしてその値は単純劣性遺伝の理論比によく一致していると結論している。しかし永久歯癒合歯の父親から乳歯の癒合歯ができた例はあるが(彼の症例No. 111)、永久歯の癒合歯の子供ができた例は得られていない。われわれの「症例1」は学会発表当時、日本で(もしかすると世界でも)初めてではなかったかと思われる。その後Osawaら²³⁾も、母と娘の永久歯に癒合歯が認められた例を報告している。

乳歯列の癒合歯頻度の少ない欧米では、癒合歯は常染色体性優性遺伝であるとされている。その根拠はMoody & Montgomeryの報告²⁴⁾によるとと思われる。彼らは、1934年J. Am. Dent. Assoc. に三世代にわたって乳歯列の癒合歯が認められた、3家系図を報告した。

Fig. 5 A pedigree of Moody et al. ● = female with deciduous lower fused teeth. An arrow shows proband.

そして癒合歯は通常、罹患した女性を介して女性のみで遺伝していたと結論している。これらの家系図を見てMcKusick⁸⁾は、Holoprosencephaly(完全前脳症：重症の時には単眼症)の時に併発する上顎単一巨大中切歯と、Moodyらの下顎乳切歯の癒合歯とを同一視して、癒合歯は常染色体性優性遺伝するとしているのである。ThomaのOral Pathology²⁵⁾では3世帯の家系図の内Moodyらが記述しているFigure 5だけをあげてはいるが、sex limitation of autosomal dominant gene?と疑問視している。他の欧米の口腔病理学書^{26,27)}でもMcKusickのように常染色体性優性遺伝とは記していない。その理由はこの論文は精読すると疑わしい点が数点あるからだと思われる。

第1点は発端者(下顎右側中切歯と側切歯との巨大癒合歯)の母親(Fig. 5のIII-3)が、自分も乳歯が巨大であったし、自分の母親も、伯母も、従姉妹たちも、姪たちも巨大乳歯であったと申告したことによっている。われわれの調査では、自分の乳歯列に癒合歯があったのかどうかすら答えられない者ばかりであり、われわれが頻度の多い乳歯列の遺伝性の調査を断念した理由である。

第2は、Moodyらの家系図は下顎の乳中切歯と側切歯との癒合歯の家系図であるのに、McKusickはこれをHoloprosencephaly(完全前脳症)での上顎左右中切歯の癒合した単一巨大中切歯に入れて混同しており、これが歯科でいう癒合歯かどうか疑わしい。

第3は、他の第2・第3の家系図については文中に一言も記載していない点である。

これらの曖昧さを無視して、60年前のアメリカの歯科医師会雑誌に掲載されたものである。

百歩譲ってこれらの家系図が正しいとしても、これら

Fig. 6 Genotype of autosomal recessive inheritance (fused teeth).

は常染色体性劣性遺伝でも十分に説明することができる。一見したところ、これらの家系図は優性遺伝のようにも見えるけれども、Figure 6 のような因子型で父親が劣性因子を1個持っている仮定すると、その半数の子供は癒合歯となるからである。筆者らのおおざっぱな計算²⁸⁾では、永久歯列癒合歯の因子をもつ者は、日本人ではほぼ10%に見られることになった。

病理学書^{1,25,26)}の中でも、われわれと同様に Moody らの論文に疑問を抱いている者もあり、歯科界ではあまり認められなくて、医学・遺伝学の分野で認められているものと思われる。

家系図的には Figure 7 の家系図以外は、Mendel 劣性遺伝で説明できるのである。このような症例を見つけれられたならば、われわれの劣性遺伝の反証として、ぜひとも発表してもらいたいと思っている。

結 語

1. 永久歯の癒合歯をもつ41名のうち、4家族に親子や同胞に癒合歯が認められた。他は殆ど正常であった。

2. これは欧米で信じられているメンデル常染色体性優性遺伝と考えるのは困難である。

3. 常染色体性劣性遺伝では Moody らの家系図を含めて、われわれが調査できた癒合歯の全ての家系図を説明することができた。

癒合歯は劣性遺伝することを強く示唆している。

4. 人類遺伝学の研究には、家系図を書くことが大切で、異常歯を見つけた場合には、必ず正確な家系図を描くことを提唱するものである。

5. 両親や同胞や子供達の多くが正常で遺伝性がないような家系図であっても、優性遺伝を否定することになるからである。

6. メンデル劣性遺伝で説明できないのは、両親が異常であるのに正常な子供達ができた場合のみである。

このような劣性遺伝の反証の症例報告を強く期待する

Fig. 7 The only one case that deny a Mendelian autosomal recessive theory.

ものである。

本論文の要旨は IADR 69 General Session (Acapulco) および 70 General Session (Glasgow) において発表した。

日本歯科医学会の採択により、平成7年11月27日、第18回日本歯科医学会総会(於帝国ホテル)で発表することとなった。

文 献

- 1) 石川梧朗, 秋吉正豊: 口腔病理学 I, 3 版, 15~19, 92~100 頁, 永末書店, 京都, 1989.
- 2) 田中克巳, 石木哲夫, 落合靖一, 福原達郎, 中田 稔: 臨床歯科遺伝学, 初版, 83~121 頁, 医歯薬出版, 東京, 1981.
- 3) 藤田恒太郎: 31 歯の遺伝 (古畑種基・勝沼精蔵編: 遺伝医学), 705~723 頁, 金原出版, 東京, 1960.
- 4) 藤田恒太郎: 歯の遺伝 (歯科口腔外科最近の進歩 II 巻), 1~26 頁, 医歯薬出版, 東京, 1958.
- 5) 藤田恒太郎: 歯の遺伝. 歯界展望 250~252, 257~259, 1955.
- 6) 駒井 卓: 人類の遺伝学, 初版, 252 頁, 培風館, 東京, 1973.
- 7) 田中克巳: 基礎人類遺伝学 11 版, 297~298 頁, 裳華房, 東京, 1973.
- 8) McKusick, V. A.: Mendelian Inheritance in Man, 8 edn. p 425, Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1986.
- 9) Finn, S. B.: Anomalies of tooth numbers including peg-shaping, Birth Defects. Original article series 7: 185~193, 1971.
- 10) Winter, R. M., MacDermot, K. D. and Hill, F. J.: Sparse hair, short stature, hypoplastic thumbs, single upper central incisor and abnormal skin pigmentation: A possible "New" form of ectodermal dysplasia, Amer. J. Med. Genetics 29: 209~216, 1988.
- 11) Hattori, H., Okuno, T., Momoi, T., Kataoka, K.

- Mikawa, H. and Shiota, K. : Brief clinical report : Single central maxillary incisor and holoprosencephaly *Amer. J. Med. Genet.* **28** : 483~487, 1987.
- 12) Passarge, E. and Bosman, H. : Fusion of lateral incisors as autosomal dominant trait, *Birth Defects. Original article series* **7** : 194~195, 1971.
- 13) MacDonald, R. E. and Avery, D. R. : *Dentistry for the Child and Adolescent*, 5edn. pp. 90~166, Mosby, St. Louis, 1993.
- 14) 及川 清, 新川紹夫：遺伝相談, 歯界展望 **62** : 79~92, 1983.
- 15) 国松仁志, 三好作一郎, 佐藤敦子, 清水 保：乳歯列癒合歯とくに両側性癒合歯について, 小児歯誌 **32** : 14~20, 1994.
- 16) 国松仁志, 三好作一郎, 佐藤敦子, 上原清子：永久歯列の前歯部癒合歯（とくに両側性）と人種差. (準備中)
- 17) 三好作一郎, 上原清子, 佐藤敦子, 武井俊哉, 羽生哲也, 松浦智二：歯の形態学的研究（1）永久歯列の前歯部癒合歯. 福岡歯大誌 **10** : 325~333, 1983.
- 18) 原 秀一, 河内慶子, 上杉滋子, 中川洋子, 菊地 進：乳歯における癒合歯について, 歯学 **62** : 304~314, 1974.
- 19) 山口 登, 村津和正, 岩瀬達雄, 奈良美夫, 森岡俊夫：3歳児歯科健診で見られた乳歯先天異常に関する研究. 口腔衛生会誌 **41** : 79~85, 1991.
- 20) 矢島好定：癒合乳歯について, 歯科学報 **40** : 25~34, 1935.
- 21) 藤田恒太郎：癒合歯. 歯界タイムス **135** 号 : 36~39, 1947.
- 22) 斎藤利世：乳歯の退化現象に関する遺伝学的研究. 人類遺伝誌 **4** : 27~53, 1959.
- 23) Osawa, K., Takahashi, Y., Onishi, Y., Wate, N., Nishino, H., Ichikawa, M. and Masuda, T. : Fusion of Permanent teeth in a mother and her daughter. 日口診誌 **4** : 469~471, 1991.
- 24) Moody, E. and Montgomery, L. B. : Hereditary tendencies in tooth formation. *J. Am. Dent. Assoc.* **21** : 1774~1776, 1934.
- 25) Schulze, C. : Ch. 3 Developmental abnormalities of the teeth and jaws. : in Gorlin, R. J. and Goldman, H. M. : *Thoma's Oral Pathology I*, edn, 6. pp. 96~183, Mosby, St. Louis, 1970.
- 26) Shafer, W. G., Hine, M. K. and Levy, B. M. : *A Textbook of Oral Pathology*, edn. 4. pp. 38~40, 1983.
- 27) Provenza, D. V. : *Oral Histology Inheritance and Developement*, 2nd edn. pp. 28~67, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986.
- 28) 大倉興司・人類遺伝学入門 2 版, 医学書院, 東京, 106~184 頁, 1980.