

— 綜 説 —

遺 伝 的 エ ナ メ ル 質 形 成 不 全 症

石 木 哲 夫

新潟大学歯学部口腔病理学教室

Amelogenesis Imperfecta

Tetsuo ISHIKI

Department of Oral Pathology, Niigata University School of Dentistry

(Director: Prof. Tetsuo Ishiki)

序 論

遺伝相談、遺伝子治療から予防遺伝学へと、遺伝学的疾患についての研究が進められている。この時点で歯学の中で、遺伝的エナメル質形成不全症について興味を持つ人びとが増えてきていることは当然のことと思える。

エナメル質の欠損や形成不全は、歯胚になんらかの障害的因子が作用した結果生じるのであるが、一般に象牙質の形成不全より目につくことが多い。このちがいは、エナメル質が象牙質の表面を被っていて臨床的に観察され易いことからだけでなく、一般にエナメル芽細胞が象牙芽細胞に比べていろいろの障害に対して感受性が高いこと、正常の完成したエナメル質は殆ど無機質からなっているので、有機性基質の形成が障害されなくても石灰化の障害が生じることだけで異常が容易にみられること、エナメル器が歯乳頭の外側にあるという位置的条件から周囲よりの直接の障害による影響を受けやすいこと、などによるものである⁴⁾。

しかし、エナメル質の形成不全が、環境因子によってのみ生じるのではなく、遺伝的因子によって生じることも知られている。その中で、総ての、または殆どすべての歯のエナメル質に一次的に形成

障害が生じ、遺伝学的関係がみいだされる病変の一群で、身体他の部分の形態学的な変化ばかりでなく、血液および尿の生化学的分析値ならびに血液像に異常が見いだせないものを、遺伝的エナメル質形成不全症 (amelogenesis imperfecta) という²⁶⁾。これは、他の組織系または全身性代謝過程の調節には関与せず、エナメル質形成のみを調節する構造蛋白質または酵素蛋白質形成と関係のある、高度に特異化した遺伝子を侵す突然変異と考えられる^{21), 22)}。

分 類

Weinmann, Svobota および Wood¹⁶⁾ は1945年に臨床的ならびに組織学的所見から減形成形と低石灰化形の2形にわけている。しかし、その後多数の症例と家系が研究され、その臨床的 (X線像を含む)、組織学的ならびに遺伝学的性格の大変異なるものが見出されてきて、この単純な分類では間に合わなくなった。他方、発生頻度が14,000人ないし16,000人の小児に1人 (北米白人, Witkop²¹⁾) という稀なものであるので、それぞれの研究者が1人で何種類の形もみるということができず、分類を試みることは大変難しかった。しかも、臨床的に相似の形であっても遺伝学的に異った形式をしめしたり、伴性遺伝形で同一家系内の男性

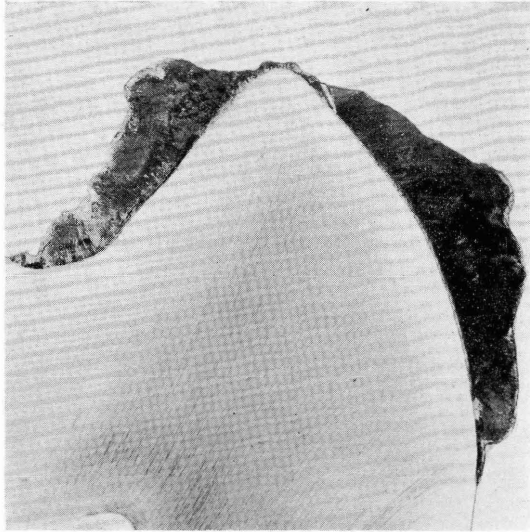


図 1 エナメル質の著明な減形成，小柱の不整
〔石川梧朗教授写真〕

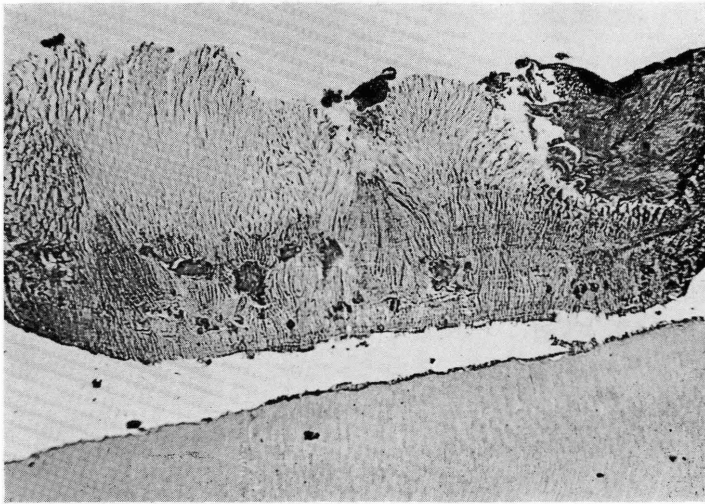


図 2 （脱灰切片）エナメル質低石灰化による異常基質の残存
〔石川梧朗教授写真〕

と女性で臨床的所見が異なることがあったりして、ますます混乱を生じてきた。

現在，各研究者は，遺伝学的，肉眼のおよび組織学的な見地を総合して，この疾患の分類に努力を向けている。

遺伝学的分類では，常染色体性優性遺伝および同劣性遺伝と，X連鎖劣性遺伝，さらに一般に決定が難しいとされているX連鎖優性遺伝がみいだ

されている。

肉眼形態学的には，滑面性，疎面性，1つの歯冠内での限局性変化および，あばた状などがみられている。なお，縦縞状にみられる特異なものについては後述する。

組織学的または発生学的な分類としては，既述のように減形成形 (hypoplastic) と，低石灰化形 (hypocalcification) がある。すなわち，減

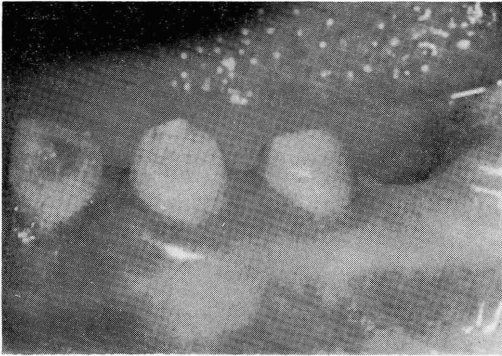


図 3 13歳 女子
歯肉切除術のすこし後，歯頸部エナメル質がみられる。

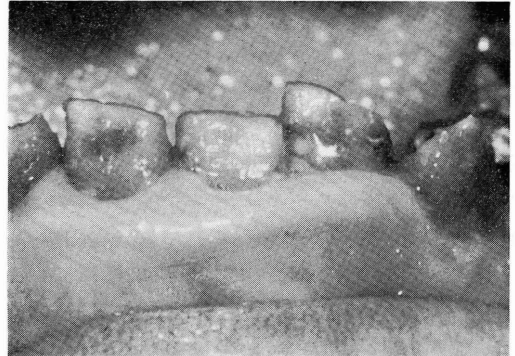


図 5 16歳女子
エナメル質が殆どみられない。

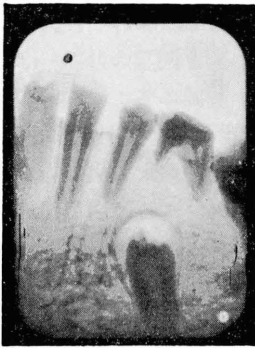


図 4 図 3 の症例のX線像
埋伏歯のエナメル質がみられない。



図 6 図 5 の症例のX線像
埋伏歯のエナメル質が薄くみられる。
〔3，4，5，6は草刈玄教授写真〕

形成のエナメル質は硬度は正常のものと変りないが，厚さは十分に発育していない。低石灰化形では萌出した歯のエナメル質の厚さは正常のものと殆ど変りがないが，軟かく，もろく，象牙質から容易に剥離するものとされていた。Witkop²¹⁾は，それに加えて低成熟形 (hypomaturation) を独立させている。

低成熟：Witkop の用いているこの術語は，低石灰化と区別したもので，低石灰化エナメル質は厚さは正常であるが，非常に軟かくチーズ様で，X線像でエナメル質は認められない程度である。これに対して低成熟エナメル質は，斑状不透明白色ないし黄褐色または赤褐色で，正常な厚さに発育し，前者より硬いが正常なものより軟かく，鋭利なエクスプローラーで力を入れれば点状に凹部

ができる。そして咬耗としてすり減るよりも，象牙質から割れ落ちる傾向がある。X線像では，エナメル質と象牙質の正常のコントラストが減少して，同じ程度の透過像がみられる。組織学的にも，低石灰化形はエナメル小柱が侵されるのに対し，低成熟形は小柱鞘が侵されている。正常エナメル質形成では，基質形成について徐々に石灰化度が高まり成熟する。それは無機質のエナメル基質内への侵入および基質の有機質ゲルの脱出によるものである。成熟すなわち第2次石灰化では，物質の移動の大半が小柱鞘内で行われるという立場から，Witkop²⁶⁾は，この部分に大量の有機質の集積を残した空間のみられたものを低成熟形と呼んでいる。

Darling³⁾は1956年に，次のように分類してい

る。第1群：あばた面で硬く，正常構造。第2群：表面に皺および溝がみられる。硬いが，エナメル象牙境の近くに著しい低石灰化部を認める。第3群：著しく菲薄なエナメル質。チョーク様で黄褐色。低石灰化で容易に磨耗する。表層およびエナメル象牙境は正常石灰化。第4 A群：黄～明褐色で，軽度にチョーク様。充填物の周囲のみ磨耗する傾向。表層および象牙質との境以外は殆ど全体が低石灰化。第4 B群：殆ど減形成部はなく，萌出直後はチーズ様の軟かさであるが，萌出するとちに破壊される。濃く着色しており，時には薄い硬い層が象牙質の上を被っている。4 A様の低石灰化部が大部分をしめており，石灰化のよい部分は4 Aより更に薄い。第5群：減形成部なし。一般に硬く，頬側面の切端側または中央 $\frac{1}{3}$ の1部分にのみ着色したり磨耗したりする。

これに対して，Schulze (1970)¹⁴⁾は，前出のWeinmannらの考え方を基礎におきながら，遺伝学的分類を加味して次のように分類している。

I. 低石灰化。a. 常染色体性優性遺伝形。b. 常染色体性劣性遺伝形。c. oculodentodigital dysplasia に伴う常染色体性優性遺伝形。II. 減形成または無形成。a. 開口を伴うもの。b. 開口を伴わぬもの。c. 伴性優性遺伝形。d. 常染色体性優性遺伝形—無形成形。e. 多面効果（埋伏歯，過剰歯，位置の異常）を持つ常染色体性優性遺伝形。f. 常染色体性優性遺伝形—減形成形。g. 常染色体性劣性遺伝形—減形成形。この分類は，遺伝学的立場を非常に強調しており，同一家族内でも減形成の表現に大変違いのある症例については，石灰化物質含有量の偶発的な分布の差であったり，外因的影響によって生じるのだろうと考えている。これはあまりにも遺伝学的立場に偏りすぎ，また，はじめの定義に反して，身体他の系統の欠損に伴って生じる2次的なものまで含めていて整理が不充分である。

そこで著者は，下記のような遺伝学的，肉眼的および組織発生学的という総合的な視点からのWitkop²⁴⁾の分類を支持したい。勿論，症例が追加されれば，分類は更に変りうる段階にあることは当然である。

a. 減形成形

- 1) 常染色体性優性遺伝性滑面性減形成性
- 2) 常染色体性優性遺伝性疎面性減形成性
- 3) 常染色体性優性遺伝性あばた面性減形成性
- 4) 常染色体性優性遺伝性局所性減形成性
- 5) X連鎖優性遺伝性滑面性減形成性

b. 低石灰化形

- 1) 常染色体性優性遺伝性低石灰化性

c. 低成熟形

- 1) X連鎖劣性遺伝性低成熟性
- 2) 常染色体性劣性遺伝性着色性低成熟性
- 3) Snow-capped teeth, 常染色体性優性遺伝

この他に，Witkop は幾つかあげているが，不確定なものはここでは除外した。

所 見

1. 常染色体性 優性遺伝性 滑面性減形成性 エナメル質形成不全症¹⁶⁾：永久歯の方が強く侵されるようである。エナメル質は白色ないし褐色で，肉眼的に表面が平滑で，正常の $\frac{1}{4}$ ないし $\frac{1}{8}$ 程度に菲薄であり，硬く，エナメル小柱が短い。萌出時には黄色である。隣接歯とは接触せず間隙がみられる。隣接面は限局性にチョーク様になって低石灰化を示すことがある。多くの歯が埋伏している。X線像では，エナメル質がみられないか，かすかに狭い歯冠の外形としてみられるにすぎない。

2. 常染色体性 優性遺伝性 疎面性減形成性 エナメル質形成不全症²⁰⁾：稀に埋伏歯およびエナメル質様塊をとともなう。エナメル質は帯黄褐色ガラス様で，表面は顆粒状で，非常に硬い。隣接面の低石灰化像はみられない。萌出したての歯では，前項の歯と同様に厚さの薄いエナメル質であるので歯は小さく，接触点で隣在歯と接していないが，隣接面のふくらみは前項のものより正常に近い。この患者の主訴の多くは，冷熱温度に対する過敏である。X線像では，非常に薄く痕跡的にみられるエナメル質が，象牙質を被っている。エナメル象牙境に近いエナメル小柱は正常にみられるが，表層の大部分はガラス様無構造のエナメル質で被われている。

3. 常染色体性 優性 遺伝性 あばた面性減形成性

エナメル質形成不全症^{10),14),18),19)}: エナメル質の全体の厚さは正常であり, 正常と同じ黄白色をし, 硬く, ピンの先からピンの頭の大きさまでの小孔が表面に不規則に散在する。この小孔は偽副甲状腺機能不全症や表皮水疱症にみられる小孔より小さく浅い。乳歯では, 表面が滑らかで薄いエナメル質のことがある。

4. 常染色体性 優性遺伝性 局所性減形成性 エナメル質形成不全症²⁰⁾: 家系内の個人間で, 罹患歯数や病変の強さに差異を認める。変化は乳臼歯に多くみられ, 永久歯にはわずかな変化きり現わさないことが多い。切端または咬合面および歯頸部エナメル質は正常にみえる。エナメル質減形成は, 頬側面の中央 $\frac{1}{3}$ のところに最も著明で, 水平性に並んだ小孔, 線状の陥凹または一つの大きな減形成部としてみられ, その周囲または直下に低石灰化部がみられる。この像は, 歯の石灰化の特定の時期とは一致しない。遺伝の表現度に変異があり, 不完全浸透である。

5. X連鎖優性 遺伝性 滑面性減形成性 エナメル質形成不全症^{10),13)}: エナメル質は黄褐ないし青色で, 表面は平滑で硬く, 菲薄で, 組織学的に正常の小柱がみられない。咬合面および切端の咬耗が成人に著明である。歯は冷熱に敏感であることも, ないこともある。ある女性は男性同様に高度に侵されるが, 他の女性はそれ程重症ではなく, 正常の厚さのエナメル質と, 減形成性の薄いものとが交互に縦に不規則な帯状に配列し, Lyon の効果がエナメル質に記録されたことを示している(後記参照)。前歯部の開口がしばしばみられる。

6. 常染色体性 優性遺伝性 低石灰化性 エナメル質形成不全症^{9),16)}: 最も多く見出されている形である。未萌出または萌出当初の歯では, エナメル質は正常の厚さであるが, さえない黄褐色をして, チーズ様硬度で, もろく, エクスプローラーで容易に象牙境まで刺入できる。エナメル質は萌出後着色し, 濃褐または黒色となる。咬耗で消失し, 象牙質のみ残る。歯は冷熱に敏感である。永久歯で歯頸部エナメル質が良く石灰化していることがある。X線写真では, エナメル質は特徴ある虫くい像を示すが, 他の組織は正常である。研磨標本

ではエナメル質は非常に石灰化が悪く, 顕微X線像では象牙質よりX線透過性が高く, これは, 象牙質とほぼ同じ透過度を示す低成熟形と区別できる。Chaudhry²⁾らは, 正常エナメル質の有機質含有量が4.88%であるのに比べて本症例では8.66%であるといっている。

7. X連鎖劣性遺伝性 低成熟形 エナメル質形成不全症²²⁾: 男性では, 第1生歯は不透明すりガラス様白色であり, 第2生歯は斑状の黄褐色と白色になる。エナメル質は正常の厚さで, 中等度に軟かく, X線上象牙質と区別できない。表面は, 鋭利な探針で力を入れると刺入できる。エナメル質は正常咬合状態でも, 咬合面または切端表面から咬耗し易い。歯頸部エナメル質は石灰化がよく, 外観上正常エナメル質にみえる。表面全般は, 滑面性減形成形ほど光沢のある滑面ではなく, 疎面性減形成形ほど凹凸はなく, 正常に近い。エナメル小柱はエナメル象牙境からエナメル質表面までにわたって, 非常にねじれている。女性保因者では, 両生歯とも黄色ないし乳白色の縦縞で, 異常エナメル質と正常構造エナメル質とが交互にならんで, ライオニゼーションの結果を示している。この正常および異常エナメル質の量は, 歯毎によって異なる。

8. 常染色体性 劣性遺伝性 色素沈着性 低成熟性 エナメル質形成不全症^{20),21)}: エナメル質は正常の厚さで, 色は光沢のある乳白色から透明寒天ゼリー様褐色と変り, 中等度に軟い。エナメル質は象牙質から欠け落ちる傾向がある。色素がエナメル質内にみられるが, 血液由来性色素の反応を示さない。X線像では, エナメル質は象牙質と区別できない。

9. 雪帽子形歯牙²¹⁾: 永久歯の報告だけで, 乳歯が侵されるかどうか未明である。切端および咬合面部が乳白色で, 常染色体性優性遺伝を示す。同一家系内で表現度に変異が認められる。それ故, 時にこの歯は弗素中毒と間違われる。本症は, ある人では切歯のみ, 他の人は切歯と犬歯, また別の人では切歯から大臼歯までにみられている。歯の発育の時間的な順序とは関係ない。エナメル質の低成熟とみられる。上顎の歯の方が下顎のもの

より著明に侵される。

縦縞模様のエナメル質

遺伝形式で混乱をまねいた1つの原因として次のような問題がある。すなわち、Rushton¹⁰⁾ (1964) や Witkop²¹⁾ (1965), その他の研究者の観察で、減形成または低成熟のエナメル質形成不全症でX連鎖遺伝形をもつ男子の母や親族の女性は、比較的高度に罹患したこの息子または親族の男性の歯と異った肉眼像を示すことがある。その女性は、男性より侵され方が軽度で、垂直に走る帯状の異常エナメル質と正常エナメル質が交互に配列されてみられる。このように男性と女性の罹患歯の肉眼像の違いが、単一形式の遺伝と結びつかず、遺伝形に対する解明がすすまなかった。

Mary F. Lyon⁵⁾ は1961年に、次のような説(ライオニゼーション)を立てた。すなわち、1) 女性における2個のX染色体は、2個とも発生初期(胞胚期)までは遺伝学的に活性をもっているが、それ以後は2個のうちどちらか一方が不活性化される。2) 2個のX染色体のうち、父親由来、母親由来のどちらが不活性化されるかは、まったく機会的に決まる。しかし、いったん不活性が一方に決まると、それ以後何回細胞分裂を重ねても、娘細胞の不活性X染色体は変更されることはない。3) 不活性化されたX染色体は、異常凝縮をおこして性染色質またはドラムスチックを形成する。4) 一方のX染色体の不活化にともない、X連鎖遺伝子についてヘテロ接合の女性では、それに対応する形質についてモザイクの状態になる²⁷⁾。

すでに、1962年に Ohno⁶⁾ は、おそらくXと考えられる1つの染色体が、受精後6～7日で濃縮し、異質染色質になりはじめることをみている。Park⁷⁾ は1957年に、人胎芽の細胞で、胎生16日の終りに性染色質を証明している。それ故、人の細胞では、どちらかのX染色体の不活性化の“決定時期”は、受精後6日から16日の間のいつかに起きると考えられる。この時期には人の胎芽は、担卵細胞以外に2,800ないし4,000の細胞を有し、外胚葉は、2,000ないし2,400の細胞よりなっている。

前記の垂直性に交互にみられる正常と低形成エナメル質との配列は、Lyonの仮説が正しいとすれば、それによって説明できる。受精後16日という最終の“決定時期”で外胚葉性細胞の数が、わずかに2,000～2,400であるとする、エナメル芽細胞になるべき細胞の数は不明であっても、恐らくそのうちのほんのいくつかの数であろう。しかし、蕾状期に入って歯の外形を形成するまでは、父系のX染色体の活性を持つ細胞と母系のその細胞は自由に分化増殖と移動を行い、それによってお互の関係が変わることも自由である。決定時期に生じた活性をもつ父系のX染色体と母系のX染色体の割合をおおよそは反影しているが、その割合は色々である筈である。そして、同一個人の全歯牙が、この父系と母系のX染色体の、はじめの割合を反影していると思える。

一たび歯牙の外形形成がはじまると、後にエナメル芽細胞に分化する内エナメル上皮細胞のクローン系列は固定されるにいたる。それぞれ一つの内エナメル上皮細胞の娘細胞が増えて、エナメル器の増殖端に加わるにつれて、このクローン系列は完成歯冠に垂直に分布するようになる。正常と異常エナメル質が交互に垂直性帯状配列をみせるこの形は女性にみられ、異ったクローン系列を支配する特異なX染色体の表現が、エナメル質に記録されたものと解釈することができよう。

他方、この所見は、X染色体上のある共優性遺伝子 codominant gene が、男性と女性で異った表現をしていると理解することもできよう。すなわち、その遺伝子がX染色体の非ライオニゼーションの部位に位置していると考え、女性の方は、この遺伝子がヘテロの場合に異った表現型として現れると考えられる。

しかしながら、ある女性の歯は殆どすべて低成熟エナメル質をみせ、また他の女性では殆ど正常であるという事実、および縞の巾および配列が色々異なるという事実からは、その遺伝子がX染色体のライオニゼーションの部位にあると考えた方が理解しやすい²²⁾。

エナメル質形成に関与する最低1カ所の部位がX染色体の上にある。エナメル質形成不全症の少

くとも2つの形がX連鎖形質とみられている。そのそれぞれが、対立遺伝子によるものか、2つの異った座のそれぞれ別の遺伝子によるものかは、未だわからない。Rushton¹¹⁾とWeyers¹⁷⁾は、同様の縦縞模様のエナメル質(正常の厚さおよび低形成のもの)を伴性優性遺伝性のヘテロ接合の女性でみている。Rushton⁸⁾はまた、The Odontological Museum of Royal College of Surgeons of Englandにある石膏模型で、同様な歯牙を見出している。これは8歳の男児のものであるとされている。Rushtonは、この男児はXXYの染色体をもつKlinefelter症候群であったのではないかと可能性を論じている。もしそうであったならば、これが男性にみられたということも理解できよう。

形 態 発 生

遺伝的エナメル質形成不全症の出来上った歯牙について、減形成、低成熟、低石灰化と分類して、その病理発生的なアプローチの手掛りを試みているが、病理形態学的な理解は、本疾患の人びとの歯胚を得る機会がなかなかないことに加えて、実験の困難さもあり、進んでいない。

Saukら¹²⁾は、14歳の女性の歯で、常染色体性優性遺伝と考えられる遺伝的エナメル質形成不全症の限局性減形成のもの、X線マイクロプロブアナライザーと走査電子顕微鏡を用いて調べている。彼らの結論は、減形成部のエナメル質は、その厚さの表層の半分のCaとPの含有量およびCa:P比が、正常のものより特に減少しているという点と、エナメル芽細胞のTomesの突起の大きさよりずっと大きく深いクレーターがみられることから、エナメル芽細胞の幾つかが、突然活動を止めてしまった部分と、エナメル髓の中の血管の欠陥による部分があるといっている。

また、Witkopら²⁶⁾は、常染色体性劣性遺伝性色素沈着性低成熟形のものについても調査している。そしてそれが、正常エナメル質発生の際の基質形成無構造期に続いた第一次石灰化期の線維様パターンと類似しており、その間に鉱質の結晶沈着が進まない所見について、小柱間に沈着して

られる揺変性ゲルの異常によるものと考えている。そして、一般に突然変異によって蛋白質のタイプが変わると考えられているか、今日までに知られている遺伝的酵素欠乏症は劣性形質であることから、劣性形質は酵素蛋白質を侵す突然変異と関係があり、優性形質は構造蛋白質にかかわりあいをもつのだらうと考えられている。この常染色体性劣性遺伝性低成熟形の場合、水解酵素の不働化のために分解しなかった高分子ペプチドが集まるからだろうと推論している。

このように症例数が増えると共に、更に理解が深まることが期待される。

なお、埋伏したり、その歯の周辺部が吸収される傾向や、正常の象牙質構造を持ちながら、う蝕に抵抗性を持つなどという問題も別な立場からの興味ある点である⁸⁾。

終りに、教えを受けた Carl J. Witkop, Jr. 教授、御助言を下された本学堀井欣一教授および貴重な写真を御提供下さった本学草刈玄教授および東京医科歯科大学石川梧朗教授ならびに文献蒐集に御助力をいただいた同学小守昭助教授に深謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) Berkman, M. D.: Demonstration of the Lyon hypothesis in hereditary hypoplastic amelogenesis imperfecta. Birth Defects Original Article Series. The Third Conference, National Foundation, Vol. VII, No. 7, P. 204-209, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1971.
- 2) Chaudhry, A. P., Johnson, O. N., Mitchell, D. F., Gorlin, R. J. and Bartholdi, W. L.: Hereditary enamel dysplasia. J. Pediat., 54: 776-785, 1959.
- 3) Darling, A. I.: Some observations on amelogenesis imperfecta and calcification of the dental enamel. Proc. Royal. Soc. Med. (Odont Sec.), 49: 759-765, 1956.
- 4) 石川梧朗, 秋吉正豊: 口腔病理学. 98-101頁, 永末書店, 京都, 1971.
- 5) Lyon, M. F.: Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.).

- Nature, **190**: 372, 1961.
- 6) Ohno, S. : 22)より引用.
 - 7) Park, W. W. : The occurrence of sex chromatin in early human and macaque embryos. *J. Anatomy*, **91**: 369-373, 1957.
 - 8) Pindborg, J. J. : Pathology of the dental hard tissue. P. 77-81, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1970.
 - 9) Rushton, M. A. : Surface of the enamel in hereditary enamel hypocalcification. *Brit. Dent. J.*, **112**: 24-27, 1962.
 - 10) Rushton, M. A. : Hereditary enamel defects. *Proc. R. Soc. Med.*, **57**: 53-58, 1964.
 - 11) Sauk, J. J., Lyon, H. W. and Witkop, C. J., Jr. : Electron optic microanalysis of two gene products in enamel of females heterozygous for X-linked hypomaturation amelogenesis imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.*, **24**: 267-276, 1972.
 - 12) Sauk, J. J., Vickers, R. A., Copeland, J. S. and Lyon, H. W. : The surface of genetically determined hypoplastic enamel in human teeth. *Oral Surg.*, **34**: 60-68, 1972.
 - 13) Schulze, C. : Erbbedingte Strukturanomalien menschlicher Zähne. *Acta Genet. (Basel)*, **7**: 231-235, 1957.
 - 14) Schulze, C. : Developmental abnormalities of the teeth and jaw. *Thoma's Oral Pathology*, ed. Gorlin, R. J. and Goldman, H. M. 6th ed., Vol. 1, P. 130-138, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1970.
 - 15) Toller, P. A. : A clinical report on six cases of amelogenesis imperfecta. *Oral Surg.*, **12**: 325-333, 1959.
 - 16) Weinmann, J. P., Svoboda, J. F. and Woods, R. W. : Hereditary disturbances of enamel formation and calcification. *J. Am. Dent. Assoc.*, **32**: 397-418, 1945.
 - 17) Weyers, H. : Über eine regional auftretende Schmelzdysplasie (amelogenesis dysplastica) und ihre Beziehungen zu generalisierten Schmelzhypoplasien. *Stoma* **10**: 177-189, 1970.
 - 18) Winter, G. B., Lee, K. W. and Johnson, N. W. : Hereditary amelogenesis imperfecta; a rare autosomal dominant type. *Brit. Dent. J.*, **127**: 157-164, 1969.
 - 19) Witkop 編, 大倉興司, 落合靖一, 福原達郎訳: 歯科遺伝学. 130-138頁, 医歯薬出版, 東京. 1965.
 - 20) Witkop, C. J., Jr. : Hereditary defects in enamel and dentin. *Acta Genet. (Basel)*, **7**: 236-239, 1957.
 - 21) Witkop, C. J., Jr. : Genetic disease of the oral cavity. *Oral pathology*, ed. Tiecke, R. W., P. 801-805, McGraw-Hill Book Co., Inc. New York, 1965.
 - 22) Witkop, C. J., Jr. : Partial expression of sex-linked recessive amelogenesis imperfecta in females compatible with the Lyon hypothesis. *Oral Surg.*, **23**: 174-182, 1967.
 - 23) Witkop, C. J., Jr. and Rao, S. : Inherited defects in tooth structure. *Birth Defects, Original Article Series. The Third Conference, National Foundation*, Vol. VII, No. 7, P. 153-184, Williams and Wilkins Co., New York, Baltimore, 1971.
 - 24) Witkop, C. J., Jr. : Heterogeneity in inherited dental traits, gingival fibromatosis and amelogenesis imperfecta. *Southern Med. J.*, **64**: Suppl. No. 1, 16-25, 1971.
 - 25) Witkop, C. J., Jr. and Sauk, J. J., Jr. : Dental and oral manifestations of hereditary disease. P. 9-25, *American Academy of Oral Pathology*, Washington, D. C., 1971.
 - 26) Witkop, C. J., Jr. : Genetics, *Schweiz. Monatsschr. Zahnheilkd.* **82**: 917-941, 1972.
 - 27) Witkop, C. J., Jr., Kuhlman, W. and Sauk, J. : Autosomal recessive pigmented hypomaturation amelogenesis imperfecta. Report of a kindred. *Oral Surg.*, **36**: 367-382, 1973.
 - 28) 柳瀬敏幸: 遺伝医学の基礎, 12)性の決定, 総合臨床, **21**: 757, 1972.