

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

上顎・下顎の異常を主徴とする先天異常・遺伝子疾患に関する研究

研究分担者 森山 啓司
国立大学法人東京医科歯科大学大学院 顎顔面矯正学分野 教授

研究要旨

Stickler症候群（SS）は、先天性の結合組織疾患でしばしば小下顎や舌根沈下を特徴とするRobin sequence（RS）様症状を合併し、U字型の特徴的な口蓋裂を伴うことが報告されている。一方、これら疾患患者と非症候性口蓋裂（non-syndromic cleft palate; NSCP）患者の歯列弓および口蓋形態を比較した報告は認められない。今回我々は、東京医科歯科大学病院矯正歯科を受診したRS患者6名（8.8歳±2.1歳）、SS患者6名（9.8歳±3.3歳）、およびNSCP患者6名（8.9歳±1.0歳）の上顎歯列模型を用いて歯列弓形態および口蓋の三次元的形態の比較を行った。歯列弓幅径は小臼歯部においてRS患者、SS患者ともにNSCP患者と比較して有意に小さかった。口蓋容積はRS患者、SS患者ともにNSCP患者に比べ有意に小さく、特に口蓋の小臼歯部よりも前方部において有意に小さかった。以上より口蓋裂の成因の違いからRS、SSとNSCPの歯列幅径、口蓋形態の違いが生じた可能性が示された。

研究協力者

辻 美千子 東京医科歯科大学顎顔面矯正学分野 助教

A. 研究目的

Robin sequence（RS）は小下顎、舌根沈下および呼吸障害を主徴とする疾患で、しばしば口蓋裂を伴う。Stickler症候群（SS）は中顔面部の低形成、網膜剥離、難聴、脊椎・骨端異形成を主徴とする常染色体顕性遺伝性の結合組織疾患であり、原因遺伝子としてCOL2A1、COL11A1 などの変異が報告されている。SSは、RS様症状を合併し、しばしば口蓋裂を伴うことが報告されており、両疾患患者は、新生児期・乳幼児期に類似した顔貌を呈することが知られている。類似した顎顔面領域での先天性奇形を伴う両疾患であるが、RS、SSの歯列弓および口蓋形態を比較した報告は認められない。今回の研究目的は、上顎歯列模型の三次元データを取得し、口蓋裂を伴うRS患者、SS患者、および非症候性口蓋裂（NSCP）患者の歯列弓および口蓋形態の比較を行い、口蓋形態の特徴を明らかにすることとした。

B. 研究方法

調査対象者は東京医科歯科大学病院 矯正歯科外来 顎顔面矯正学分野を受診した RS 患者 6 名 平均年齢 8.8 歳、SS 患者 6 名、平均年齢 9.8 歳、NSCP 患者 6 名平均年齢 8.9 歳計 18 名を対象とした。

三次元形状計測装置を用いて、初診時に採得した上顎歯列模型の STL データを取得し資料とし、水平基準面、計測断面、口蓋表面に囲まれた立体を口蓋とした。

口蓋形態の計測項目として、口蓋の計測断面上の口蓋幅、高さ、断面積、口蓋角度を計測し、それぞれ中道らの報告における日本人標準値と比較した。さらに、第一大臼歯、第一小臼歯、第二小臼歯における口蓋の体積を計測した。上顎歯列弓形態の計測項目としては、上顎犬歯、第一、第二小臼歯および第一大臼歯の両側口蓋側歯頸部最下点間の距離を計測し、辻野らの報告における日本人標準値と比較した。統計処理にはマン・ホイットニーの U 検定を用いて解析を行い、全ての解析の有意水準は、0.05 とした。

（倫理面への配慮）

本研究は東京医科歯科大学歯学部倫理委員会の承認を得て行われた。（承認番号 D2014-002 号）

C. 研究結果

三次元形態計測の結果、日本人標準値と比較して、口蓋形態はRS、SS、NSCPの第一大臼歯における口蓋の高さ、口蓋幅、断面積、口蓋角

度に違いは認めないものの、口蓋容積はRS、SSともにNSCPに比べ有意に小さな値となった。

口蓋容積に差が生じた原因をより詳細に解析するため、第一大臼歯より前方に位置する第一第二小臼歯における口蓋容積を計測したところ、

RS、SSは第一、第二小臼歯においてもNSCPと比較して、口蓋容積は有意に小さい値となった。

そこで、上顎歯列弓幅径の比較を行ったところ、RS、SS、NSCPの第一大臼歯歯列弓幅径に有意差を認めなかったものの、第一、第二小臼歯の歯列弓幅径は、NSCPと比較して、RS、SSは、有意に小さい結果となった。

D. 考察

口蓋容積は、RS患者、SS患者ともにNSCP患者に比べ小さく、特に小臼歯部よりも前方部において小さいことが明らかとなった。また、歯列弓幅径は第一大臼歯において有意差を認めないが、小臼歯部においてRS患者、SS患者ともにNSCP患者と比較して小さいことが明らかになった。以上より、RS患者、SS患者はNSCP患者と比べて小臼歯部より前方部において口蓋形態、歯列幅径の狭窄が認められ、これらの患者の口蓋形態は異なることが明らかになった。

RSおよびSSは、小下顎のため、舌が後方に位置し、軟口蓋の閉鎖と後方への成長が妨げられることで、しばしばU字型の口蓋裂を生じることが報告されている。一方NSCPは下顎骨の二次的な関与はなく、一次口蓋の閉鎖不全によってV字型の口蓋裂を生じる。

以上より、口蓋裂の成因の違いから、RS、SSとNSCPの口蓋形態、歯列弓幅径の違いが生じた可能性が考えられた。

E. 結論

RS患者、SS患者は、NSCP患者比べて小臼歯部より前方部において歯列幅径、口蓋形態の狭窄が認められ、異なる口蓋形態を有することが明らかとなった。RS患者、SS患者は、舌が後方に位置し、軟口蓋の閉鎖と後方への成長が妨げられることで、しばしばU字口蓋裂を有するのに対し、NSCP患者は口蓋閉鎖の一次欠損によってV字口蓋裂を有することが多く、口蓋裂の成因の違いからRS患者、SS患者とNSCP患者の歯列幅径、口蓋形態の違いが生じた可能性が示された。

これらの臨床所見はRS患者とSS患者、NSCP患者における臨床的診断及び、歯科矯正学的治療法を選択する上で重要である

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kirino S, Suzuki M, Ogawa T, Takasawa K, Adachi E, Gau M, Takahashi K, Ikeno M, Yamada M, Suzuki H, Kosaki K, Moriyama K, Yoshida M, Morio T, Kashimada K. Clinical report: Chronic liver dysfunction in an individual with an AMOTL1 variant. *Eur J Med Genet.* 2022;65(11):104623.
- 2) Min Soe K, Ogawa T, Moriyama K. Molecular mechanism of hyperactive tooth root formation in oculo-facio-cardio-dental syndrome. *Front Physiol.* 2022;13:946282.
- 3) Ogura K, Kobayashi Y, Hikita R, Tsuji M, Moriyama K. Three-dimensional analysis of the palatal morphology in growing patients with Apert syndrome and Crouzon syndrome. *Congenit Anom (Kyoto).* 2022;62(4):153-60.
- 4) Shih-Wei Cheng E, Tsuji M, Suzuki S, Moriyama K. An overview of the intraoral features and craniofacial morphology of growing and adult Japanese cleidocranial dysplasia subjects. *Eur J Orthod.* 2022;44(6):711-22.
- 5) Takada K, Chiba T, Miyazaki T, Yagasaki L, Nakamichi R, Iwata T, Moriyama K, Harada H, Asahara H. Single Cell RNA Sequencing Reveals Critical Functions of Mxk in Periodontal Ligament Homeostasis. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:795441.
- 6) Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y, IRUD Consortium, Mizusawa H. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. *J Hum Genet.* 2022;67(9):505-13.
- 7) 阿南 康太, 辻 美千子, 大河原 愛奈, 清水 美里, 稲垣 有美, 門田 千穂, 森山啓司 et al. Turner 症候群を伴う患者における歯の特徴. *Clinical and Investigative Orthodontics (Japanese Edition).* 2022;81(2):79-86.

2. 学会発表

- 1) Moriyama K., 3D Evaluation of the Tongue and Oral Cavity before and after Orthognathic Surgery forMandibular Prognathism, 28th Australian Orthodontic Virtual Congress, Australia(web), 2022.03.11-12, 国際
- 2) 大岩真由、小笠原毅、鈴木彩子、堀夏菜子、佐川夕季、森山啓司、低ホスファターゼ症を伴うアングルⅡ級不正咬合の一症例、創立 90 周年記念第 80 回東京矯正歯科学会

学術大会, 東京(オンライン), 2022.07.06-07, 国内

- 3) 宮崎貴行、早川大地、小林起穂、辻美千子、森山啓司, Stickler 症候群、Robin シークエンス、および非症候性口蓋裂患者の歯列弓および口蓋形態の比較, 第 62 回日本先天異常学会学術集会, 石川(オンライン), 2022.07.29-31, 国内
- 4) 辻美千子、チェンエリック、鈴木聖一、森山啓司, 鎖骨頭蓋異形成症患者の成長期前後の口腔内および顎顔面形態, 第 81 回日本矯正歯科学会学術大会&第 9 回日韓ジョイントシンポジウム, 大阪(オンライン), 2022.10.05-07, 国内
- 5) 有方伸太郎、東堀紀尚、吉澤英之、大久保汐葉、吉谷幸之助、浮田奈穂、米満由奈帆、紙本裕幸、姜順花、門田千穂、辻美千子、森山啓司, 歯の異常および口蓋形態に着目したダウン症候群患者の特徴について, 第 81 回日本矯正歯科学会学術大会&第 9 回日韓ジョイントシンポジウム, 大阪(オンライン), 2022.10.05-07, 国内
- 6) 大久保汐葉、東堀紀尚、姜順花、有方伸太郎、吉谷幸之助、寺島実貴子、紙本裕幸、佐川かおり、古澤実夏、吉澤英之、門田千穂、辻美千子、森山啓司, ダウン症候群患者に対する口輪筋強化を目的とした口腔筋機能療法の評価, 第 81 回日本矯正歯科学会学術大会&第 9 回日韓ジョイントシンポジウム, 大阪 (オンライン), 2022.10.05-07, 国内
- 7) 町田亮人、小川卓也、Kyaw Min Soe、森山啓司, Oculo-facio-cardio-dental 症候群の歯根長異常発症における分子機構の解明, 第 81 回日本矯正歯科学会学術大会&第 9 回日韓ジョイントシンポジウム, 大阪 (オンライン), 2022.10.05-07, 国内
- 8) Inoue A, Higashihori N, Takeuchi S, Moriyama K, A case report of Parry-Romberg syndrome with mandibular prognathism treated by surgical orthodontic treatment, the 55th Annual Congress of the KAO and the 13th Asian Pacific Orthodontic Congress(APOC), Korea(web), 2022.10.28-30, 国際
- 9) 森山啓司, 顎顔面先天異常に対する矯正歯科治療, TERM (Tokyo endocrinologist research meeting) 2022, 東京(オンライン), 2022.11.29, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし