

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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 歯学総合研究科 顎顔面矯正学分野 教授

研究要旨

遺伝性疾患患者から得られる臨床情報は膨大かつ有用である。当分野では、先天性疾患を有する患者に対して、顎顔面ならびに全身にも認められる表現型について詳細に記録し、臨床情報の蓄積を行っている。そこで、本研究課題では、上顎・下顎の異常を主徴とする先天異常・遺伝子疾患の臨床情報を蓄積・分析し、疾患特有の症状を抽出することを目的とした。Aper症候群、Crouzon症候群、Turner症候群、Stickler症候群ならびにRobin sequenceを対象疾患とし、それぞれの症候群患者の歯列模型に関する三次元データを取得し解析することで、疾患特有の口蓋形態に関する情報を得ることができた。

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

遺伝性疾患患者から得られる臨床情報は膨大かつ有用である。当分野では、先天性疾患を有する患者に対しては、顎顔面ならびに全身にも認められる表現型について詳細に記録し、臨床情報の蓄積を行っている。そこで、本研究課題では、上顎・下顎の異常を主徴とする先天異常・遺伝子疾患の臨床情報を蓄積し、診療指針を作成するうえで歯科領域から情報を発信することを目的とした。

B. 研究方法

1. 臨床情報の蓄積

東京医科歯科大学病院矯正歯科外来に来院した顎顔面領域に先天異常を認める患者から、顎・顔面・口腔の硬軟組織形態の情報を採得し、データベース化する。
歯列模型による解析：歯列模型の三次元データを取得し、歯の大きさ、歯列弓の形態計測を行う。

(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

1. Aper症候群 (Ap) およびCrouzon症候群 (Cr) :

Apは全症例で口蓋の幅、断面積が著しく小さい値を示した。Crは全症例で口蓋角度が小さい値、口蓋の深さが著しく大きい値を示した。またApはCrと比較し、断面積、口蓋の深さは有意に小さい値を、口蓋角度は有意に大きい値を示し、口蓋容積および口蓋表面積はともに小さい傾向を認めた。

2. Turner 症候群 (TS) :

三次元形態計測の結果、日本人標準値と比較して、口蓋幅、口蓋断面積は有意に小さいものの、口蓋の高さでは有意差を認めなかった。さらに、TSの前頭断面は、正中口蓋縫線に向かって傾きが急であること、矢状断面は、切歯乳頭からの傾きが急であることがわかった。

3. Stickler症候群 (SS)、Robin sequence (RS) および非症候性口蓋裂 (NSCP) :

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られないものの、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い、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

1. アペール症候群 (Ap) およびクルーゾン症候群 (Cr) :

Apではビザンチン型口蓋が、Crでは高口蓋がそれぞれ特徴的に認められ、ApおよびCrはそれぞれ特徴的な口蓋形態を呈することが明らかとなった。

2. Turner 症候群 (TS) :

TS患者の口蓋形態は高口蓋ではなく狭口蓋であることが示唆され、狭口蓋の要因として、口蓋の横方向の成長障害、口腔周囲筋の不均衡が考えられ、また高口蓋に見える理由として、狭口蓋を有すること、さらに狭口蓋を有する一般女児と比較し口蓋の高さが高いこと、外側口蓋隆起が発達していることが考えられた。TS患者の口蓋形態は高口蓋ではなく狭口蓋であることが示唆され、TS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と考えられた。

3. Stickler症候群 (SS) およびRobin sequence (RS) 非症候性口蓋裂 (NSCP) :

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

本研究課題で得られた成長発育・合併症に関する知見を小児医療に従事する医療従事者間で共有することで、診療指針作成につながると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ogawa T, Cheng ES, Muramoto K, Moriyama K. Long-Term Management and Maxillofacial Growth in a Klippel-Trenaunay Syndrome Patient. *Cleft Palate Craniofac J*. 2020;57(6):782-90.
- 2) Tsuji M, Suzuki H, Suzuki S, Moriyama K. Three-dimensional evaluation of morphology and position of impacted supernumerary teeth in cases of cleidocranial dysplasia. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020;60(4):106-14.
- 3) Inagaki Y, Ogawa T, Tabata MJ, Nagata Y, Watanabe R, Kawamoto T, Moriyama K, Tanaka T. Identification of OPN3 as associated with non-syndromic oligodontia in a Japanese population. *J Hum Genet*. 2021;66(8):769-75.
- 4) Min Swe NM, Kobayashi Y, Kamimoto H, Moriyama K. Aberrantly activated Wnt/beta-catenin pathway co-receptors LRP5 and LRP6 regulate osteoblast differentiation in the developing coronal sutures of an Apert syndrome (Fgfr2(S252W)(/+)) mouse model. *Dev Dyn*. 2021;250(3):465-76.
- 5) Sagawa Y, Ogawa T, Matsuyama Y, Nakagawa Kang J, Yoshizawa Araki M, Unnai Yasuda Y, Tumurkhuu T, Ganburged G, Bazar A, Tanaka T, Fujiwara T, Moriyama K. Association between Smoking during Pregnancy and Short Root Anomaly in Offspring. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(21).
- 6) Thiha P, Higashihori N, Kano S, Moriyama K. Histone methyltransferase SET domain bifurcated 1 negatively regulates parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor to control chondrocyte proliferation in Meckel's cartilage. *Arch Oral Biol*. 2021;131:105251.
- 7) Watanabe T, Kometani-Gunjigake K, Nakao-Kuroishi K, Ito-Sago M, Mizuhara M, Iwata D, Moriyama K, Ono K, Kawamoto T. A Ser252Trp substitution in mouse FGFR2 results in hyperplasia of embryonic salivary gland parenchyma. *J Oral Biosci*. 2021;63(2):184-91.
- 8) Igarashi N, Miyata K, Loo TM, Chiba M, Hanyu A, Nishio M, Kawasaki H, Zheng H, Toyokuni S, Kon S, Moriyama K, Fujita Y, Takahashi A. Hepatocyte growth factor derived from senescent cells attenuates cell competition-induced apical elimination of oncogenic cells. *Nat Commun*. 2022;13(1):4157.
- 9) 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.
- 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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) 小林起穂, ネイミョミンスイ, 紙本裕幸, 森山啓司, Apert 症候群モデルマウスの頭蓋縫合早期癒合症における Wnt/ β -catenin シグナル伝達機構の解析, 第 60 回日本先天異常学会学術集会, 兵庫(オンライン), 2020.7.11-8.10, 国内
 - 2) Yokouchi R, Ogawa T, Fukumoto Y, Komaki H, Moriyama K, Orthodontic Treatment of a patient with Ullrich congenital muscular dystrophy, The 9th International Orthodontic Congress • The 12th Asian Pacific Orthodontic Conference • The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society, 神奈川(オンライン), 2020.10.4-7, 国内
 - 3) Matsumura K, Miyamoto JJ, Ogura K, Unnai Y, Takada J, Baba Y, Moriyama K, Clinical study of Marfan syndrome patients: craniofacial morphology including frontal and maxillary sinuses, The 9th International Orthodontic Congress • The 12th Asian Pacific Orthodontic Conference • The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society, 神奈川(オンライン), 2020.10.4-7, 国内
 - 4) Tsuji M, Nakakuki K, Hirabayashi K, Moriyama K, Spontaneous tooth eruption after early enucleation of supernumerary teeth in a patient with cleidocranial dysplasia, The 9th International Orthodontic Congress • The 12th Asian Pacific Orthodontic Conference • The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society, 神奈川(オンライン), 2020.10.4-7, 国内
 - 5) 稲垣有美, 小川卓也, 田畑純, 永田有希, 渡邊亮, 川元龍夫, 森山啓司, 田中敏博, 日本人非症候性部分無歯症のエクソーム解析, 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 愛知(オンライン), 2020.11.18-12.2, 国内
 - 6) 横内里帆, 小川卓也, 森山啓司, 当科を受診した Ullrich 型先天性筋ジストロフィーの顎顔面形態の特徴について, 第 45 回日本口蓋裂学会総会・学術集会, オンライン, 2021.05.20-21, 国内
 - 7) Inagaki Y, Ogawa T, Kawamoto T, Moriyama K, Tanaka T, OPN3 mutations underlie non-syndromic oligodontia in Japanese, EOS 2021 Annual Virtual Conference, Web, 2021.07.02-03, 国際
 - 8) 大河原愛奈, 辻美千子, 門田千穂, 小笠原毅, 森山啓司, Turner 症候群の口蓋形態の三次元的解析-Turner 症候群の口蓋形態は高口蓋ではなく狭口蓋である-, 第 61 回日本先天異常学会学術集会, オンライン, 2021.08.07-08, 国内
 - 9) 森山啓司, 顎顔面領域の形態形成や機能発育の障害改善に向けた矯正歯科の取り組み, 第 24 回日本歯科医学会学術大会, 神奈川(オンライン), 2021.09.23-25, 国内
 - 10) Soe KM, Ogawa T, Moriyama K, BCOR mediated regulation of ZFPM2 via BCL6 involved in hyperactive root formation of OFCD syndrome, 第 69 回国際歯科学研究学会日本部会 (JADR) 学術大会, 福岡(オンライン), 2021.10.24-25, 国内
 - 11) 森山啓司, 口腔顎顔面の形態形成・成長発育異常の診断・治療から考える歯科矯正学の現在と未来—ヘルスサイエンスの起点としての歯科矯正学, 第 80 回日本矯正歯科学会学術大会&第 5 回国際会議, 神奈川(オンライン), 2021.11.03-05, 国内
 - 12) 大森雄一朗, 上園将慶, 大岩真由, 高際友里, 船橋健太, 吉澤英之, 辻美千子, 森山啓司, 成長期の BWS 患者に対する治療介入が顎顔面形態に及ぼす影響, 第 80 回日本矯正歯科学会学術大会&第 5 回国際会議, 神奈川(オンライン), 2021.11.03-05, 国内
 - 13) 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
 - 14) 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

- 15) 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
- 16) 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
- 17) 有方伸太郎、東堀紀尚、吉澤英之、大久保汐菜、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
- 18) 大久保汐菜、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
- 19) 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

- 20) 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
- 21) 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