科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号: 14401

研究種目: 基盤研究(C)(一般)

研究期間: 2021~2023

課題番号: 21K10183

研究課題名(和文)骨系統疾患患者の歯科病態の包括的検証と新規治療薬の歯科領域における評価

研究課題名(英文)Comprehensive analysis of dental manifestations in patients with skeletal diseases and evaluation of new therapeutic agents in the dental field.

研究代表者

大川 玲奈 (Okawa, Rena)

大阪大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号:80437384

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文):骨系統疾患である低ホスファターゼ症はセメント質形成不全に起因する乳歯早期脱落、X連鎖性低リン血しょう性くる病は象牙質形成不全に起因する歯肉膿瘍が歯科症状として認められる。本研究では、顎骨や歯の状態を定量的に評価し、全身症状の重篤度と歯科症状との関連について客観的指標を用いて明らかにすることを目的とした。健常児のパノラマエックス線写真をもとに、歯槽骨骨密度と歯髄腔面積率の年齢別基準値を設定し、顎骨と象牙質の石灰化不全の重症度を客観的に評価できる手法を確立した。これらの歯科症状評価法は、骨系統疾患の歯科症状の診断に応用できる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義 骨系統疾患は歯科症状を随伴することが多い。しかし、希少疾患であることからも系統的な歯科的対応法は確立 されていない。本研究では、健常児のパノラマエックス線写真を収集することによって、歯槽骨骨密度と歯髄腔 面積率の年齢別基準値を設定した。この基準値を用いることによって、低ホスファターゼ症とX連鎖性低リン血 症性くる病の歯科病態である顎骨石灰化不全と象牙質形成不全をパノラマエックス線写真を用いて定量的に評価 する方法を確立した。これらの歯科症状評価法は、骨系統疾患の歯科症状の診断に応用でき、歯科的対応法の構 築へとつながる可能性が示された。

研究成果の概要(英文): Hypophosphatasia and X-linked hypophosphatemia are skeletal diseases manifested by dental symptoms. Early exfoliation of primary teeth due to cementum hypoplasia occurs in association with hypophosphatasia, while gingival abscesses caused by dentin hypoplasia are seen in X-linked hypophosphatemia cases. For the present study, orthopantomography results of healthy children were used to establish age-specific standard values for alveolar bone density and pulp/tooth area ratio. Then, using those standard healthy children values, methods to objectively evaluate patients regarding severity of hypomineralization in alveolar bone associated with hypophosphatasia and in dentin associated with X-linked hypophosphatemia were established. The results obtained demonstrated that these dental evaluation methods have potential applications for diagnosis of dental manifestations associated with skeletal diseases.

研究分野: 小児歯科

キーワード: 骨系統疾患 骨密度 象牙質形成不全

1.研究開始当初の背景

骨系統疾患とは、全身の骨格の形態や構造に系統的な異常を来たす疾患の総称で、骨と歯は発生学的に類似しており、骨系統疾患は歯科症状を随伴することが多い。その代表的な疾患は、低ホスファターゼ症(HPP)と X 連鎖性低リン血しょう性くる病(XLH)である。歯科症状として、HPP はセメント質形成不全に起因する乳歯早期脱落、XLH は象牙質形成不全に起因する歯肉膿瘍が挙げられるが、これらの歯科病態を定量的に評価する方法はない。近年、両疾患の治療法の開発が進み、全身状態の画期的な改善が報告されている。HPP は 2015 年にアスホターゼアルファによる酵素補充療法が世界に先駆けて日本で開始され、また XLH は 2020 年よりヒト型抗線維芽細胞増殖因子 23 (Fibroblast Growth Factor 23: FGF23)モノクローナル抗体ブロスマブ製剤が応用されている。いずれの治療法においても全身的には画期的な効果を示しているものの、ヒトの顎骨や歯への治療薬の影響は解明されていない。

これまでは HPP の歯科領域における問題点としては「乳歯早期脱落」が注目されていた。しかし、酵素補充療法によって乳歯が萌出するまで生存できなかった重症型の小児の生命予後が大幅に改善され、歯科を受診することができるようになり、「乳歯早期脱落」以外にも、エナメル質や象牙質の石灰化不全、顎骨の石灰化不全に伴う歯列咬合の異常など、様々な歯科症状を有することが明らかになってきた。XLH は、全身症状と歯科症状との関連について系統立った報告はない。また、「歯肉膿瘍」の発生の要因である象牙質形成不全についても、定量的な評価方法はない。そこで、両疾患患者において、顎骨や歯の状態を定量的に評価し、全身症状の重篤度と歯科症状との関連について客観的指標を用いて明らかにすることによって、歯科症状の発生メカニズムの解明と歯科対応法の確立につながるのではないかと考えた。

2.研究の目的

(1) 骨系統疾患の歯科症状を定量的評価法の確立と歯科症状の発生メカニズムの解明

歯科治療の一環として撮影した健常児のパノラマエックス線写真データから、顎骨骨密度と歯全体の面積に対する歯髄腔面積の割合(歯髄腔面積率)の年齢別基準値を作成する。骨系統疾患患者(HPPとXLH)のパノラマエックス線写真データから得られる顎骨骨密度と歯髄腔面積率を年齢別基準値と比較することによって、両疾患患者における全身症状と歯科症状の関係について分析し、HPPにおいては「乳歯早期脱落」、XLHにおいては「歯肉膿瘍」の発生メカニズムの解明につなげる。

(2) 骨系統疾患の新規治療法が顎骨や歯に及ぼす影響

歯科症状の定量評価法と病理組織学的手法を用いて、歯科症状の経時的な変化を観察することによって、HPPの酵素補充療法、XLHの従来の治療法と新規治療法が顎骨と歯へ及ぼす影響について検討する。

3.研究の方法

本研究は大阪大学大学院歯学研究科・歯学部及び歯学部附属病院倫理審査委員会承認のもと 実施した。

(1) HPP 患者における顎骨石灰化不全の評価

2~15 歳の健常児 200 名と本院小児歯科にて口腔内管理を受けている HPP 患者において、齲蝕治療などの歯科治療の一環としてパノラマエックス線写真診査を行う際に、顎骨骨密度を定量するための参照体としてのステップウェッジをパノラマエックス線撮影装置に装着し、12mA・60kV の条件下で撮影した。下顎左側第二乳臼歯もしくは第二小臼歯の歯根の遠心部の 20×20 ピクセルの範囲における輝度を測定し、ステップウェッジの輝度と比較することで補正したピクセル値を用いて、顎骨骨密度を評価した。合わせて、医科的および歯科的情報に関する調査票を収集した。また、本研究は、多施設共同前向き観察研究として全国 14 の施設が参加し、全国的な HPP 患者のデータ収集を行なった。パノラマエックス線写真データは、広島大学大学院医系科学研究科歯科放射線学研究室にて読影し、定量的に顎骨骨密度の分析を行った。大阪大学にて調査票を集計し、パノラマエックス線写真データの読影結果と合わせて、全身症状と歯科症状の関係について解析を行った。

(2) XLH 患者における象牙質形成不全の定量的評価

治療の一環としてパノラマエックス線撮影を要した 2~15 歳の健常児 200 名と本院小児歯科にて口腔内管理を受けている XLH 患者のパノラマエックス線写真を収集した。齲蝕および処置経験を有する歯や歯根吸収を認める歯を除外し、歯根完成を認める下顎第二乳臼歯と下顎第一大臼歯を分析対象歯とした。パノラマエックス線画像から、対象歯およびその歯髄腔をそれぞれトリミングし、Image J を用いて得られた画像の面積を測定し、歯髄腔面積率を算出した。

(3) HPP 患者と XLH 患者の歯の病理組織学的解析

HPP 患者と XLH 患者から脱落乳歯または抜去歯を提供いただき、病理組織学的解析を行った。全身への治療法の有無や治療期間などの医科的情報と照らし合わせて、治療法が歯の形成不全に及ぼす影響を分析した。

4.研究成果

(1) HPP 患者における顎骨石灰化不全の評価

当施設では、健常児 200 名と HPP 患者 17 名 (男児 8 名・女児 9 名)(周産期重症型 3 名・周産期良性型 2 名・乳児型 1 名・小児型 3 名・歯限局型 8 名)のパノラマエックス線写真を収集し、分析した。その結果、健常児においては、補正ピクセル値は年齢とともに増加した。一方で、歯限局型 HPP 患者の 3/4 において、補正ピクセル値は、健常児群の平均値よりも低値であった。酵素補充療法を受けている HPP 患者の 1/3 は、健常児群より高い補正ピクセル値を示した。

本研究では、これまでに存在していなかったパノラマエックス線写真による顎骨骨密度の定量評価法を確立するとともに、 $2\sim15$ 歳の対象者における年齢別基準値を示すことができた。また、HPP 患者では、歯限局型においても顎骨の石灰化不全を伴うことがあり、重症型 HPP 患者の顎骨の石灰化不全は、酵素補充療法によって改善される可能性があることが示唆された。

現在 14 施設から HPP 患者 55 名(周産期型 6 名、周産期良性型 8 名、乳児型 9 名、小児型 7 名、歯限局型 19 名、成人型 1 名、病型不明 5 名)のパノラマエックス線写真を得ている。当施設では、健常児($16\sim20$ 歳)の参照体を使用して撮影したパノラマエックス線写真を収集し、この年齢の顎骨骨密度の基準値の設定を試みている。また、パノラマエックス線写真の撮影機種による差異の有無を調査するため、参加施設で健常児($2\sim20$ 歳)の参照体を使用して撮影したパノラマエックス線写真の収集を行っている。これらの分析結果をもとにして、健常児と HPP 患者の顎骨骨密度を比較検討する予定である。

(2) XLH 患者における象牙質形成不全の定量的評価

健常児(2歳~15歳)の参照体を使用して撮影したパノラマエックス線写真を 200 枚収集し た。この写真をもとに、第二乳臼歯と第一大臼歯の歯髄腔面積率の年齢別基準値を作成した。健 常児の歯髄腔面積率は、乳歯と永久歯において、年齢とともに減少することが明らかとなった。 また、この基準値を用いて、17名(男児8名、女児9名)の XLH 患者のパノラマエックス線写 真 42 枚を収集し、健常児と比較した。XLH 患者においては、健常児よりも有意に大きい歯髄腔 面積率を認め、男児は女児よりも大きい歯髄腔面積率を認める傾向があった。歯肉膿瘍の既往を 有する XLH 患者は、歯肉膿瘍の既往を有さない XLH 患者よりも大きい歯髄腔面積率を認める 傾向があり、5~7歳の乳臼歯においては、有意に大きい歯髄腔面積率を認めた。さらに、従来 療法とブロスマブ製剤による治療を受けた XLH 患者では、歯髄腔面積率に有意差は認められな かった。しかし、5~7歳の乳臼歯において、従来療法からブロスマブ製剤による治療に移行し た XLH 患者は、ブロスマブ製剤による治療を受けている XLH 患者よりも小さい歯髄腔面積率 を認め、11~13歳の大臼歯においては、従来療法からブロスマブ製剤による治療に移行した XLH 患者は、従来療法を受けている XLH 患者よりも小さい歯髄腔面積率を認めた。以上のことから、 パノラマエックス線写真を用いた乳歯と永久歯の象牙質形成不全の評価方法を確立し、この評 価法を用いた象牙質形成不全の重症度の評価は XLH 患者の歯科症状の診断に応用できる可能性 が示された。

(3) HPP 患者と XLH 患者の歯の病理組織学的解析

HPP の脱落乳歯を用いてラマン分光法による病理組織学的解析を進めている。HPP の重症度によって、エナメル質の分子構造に関する差異が明らかとなり、セメント質を同定する手法も確立しつつある。今後さらに被験歯数を増やし、検討を行う予定である。

XLH においては、抜去した永久歯を用いて病理組織学的検討を行い、歯の形成時期に従来療法として経口リン製剤と活性型ビタミン D3製剤との併用による補充療法が行われていた症例においても、象牙質の形成不全が認められたことを明らかにした。

5 . 主な発表論文等

「雑誌論文〕 計11件(うち沓読付論文 11件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 11件)

[雑誌論文] 計11件(うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件)	
1.著者名	4.巻
Okawa Rena、Nakano Kazuhiko	58
2.論文標題	5 . 発行年
Dental manifestation and management of hypophosphatasia	2022年
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Japanese Dental Science Review	208~216
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1016/j.jdsr.2022.06.002	有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著
1.著者名	4 . 巻
Okawa Rena、Hamada Masakazu、Takagi Misato、Matayoshi Saaya、Nakano Kazuhiko	9
2.論文標題	5 . 発行年
A Case of X-Linked Hypophosphatemic Rickets with Dentin Dysplasia in Mandibular Third Molars	2022年
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Children	1304~1304
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.3390/children9091304	有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著
1.著者名	4.巻
Otsuchi Tsutomu、Ogaya Yuko、Suehiro Yuto、Okawa Rena、Nakano Kazuhiko	9
2.論文標題 Large-Scale Survey of Missing Deciduous Anterior Teeth on Medical Examination at the Age of 3.5 Years	5.発行年 2022年
3.雑誌名 Children	6 . 最初と最後の頁 1761~1761
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.3390/children9111761	有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	. ***
1.著者名 Kato Hajime、Okawa Rena、Ogasawara Toru、Hoshino Yoshitomo、Hidaka Naoko、Koga Minae、Kinoshita Yuka、Kobayashi Hiroshi、Taniguchi Yuki、Fukumoto Seiji、Nangaku Masaomi、Makita Noriko、Hoshi Kazuto、Nakano Kazuhiko、Ito Nobuaki	4.巻 108
2 . 論文標題 Effect of Conventional Treatment on Dental Complications and Ectopic Ossifications Among 30 Adults With XLH	5 . 発行年 2022年
3.雑誌名	6 . 最初と最後の頁
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	1405~1414
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1210/clinem/dgac732	有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著

. ###	1 , 24
1.著者名	4 . 巻
Kadota Tamami, Ochiai Marin, Okawa Rena, Nakano Kazuhiko	9
2.論文標題	5 . 発行年
Different Dental Manifestations in Sisters with the Same ALPL Gene Mutation: A Report of Two	2022年
Cases 3. 雑誌名	6.最初と最後の頁
Children	1850 ~ 1850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.3390/children9121850	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
4	I 4 **
1 . 著者名	4.巻
Okawa Rena、Yokota Yusuke、Morita Yoshihiro、Mikasa Yusuke、Nakano Kazuhiko	9
2.論文標題	5.発行年
Osteomyelitis Possibly Caused by Exfoliation of Primary Teeth in a Patient with Osteopetrosis	2022年
3 . 雑誌名	6.最初と最後の頁
Children	1894 ~ 1894
	<u></u> 査読の有無
10.3390/children9121894	有
	-
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
1 . 著者名	4 . 巻
—	4.含 3
Okawa Rena、Nakano Kazuhiko	3
2.論文標題	5.発行年
Dental Manifestations and Oral Management of X-Linked Hypophosphatemia	2022年
3 . 雑誌名	6.最初と最後の頁
Endocrines	654 ~ 664
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	 査読の有無
10.3390/endocrines3040056	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
1 . 著者名	4 . 巻
1.有有句 Okawa Rena、Nakamoto Takashi、Matayoshi Saaya、Nakano Kazuhiko、Kakimoto Naoya	4·술 12
onama nona, manamoto Tanasiti, matayositi baaya, Manamo Nazuttino, Nantimoto Mauya	
2 . 論文標題	5.発行年
Evaluation of alveolar bone hypomineralization in pediatric hypophosphatasia using	2022年
orthopantomography	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Scientific Reports	1211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)	<u></u> 査読の有無
10.1038/s41598-022-05171-5	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-

1 . 著者名 Kuremoto Katsuaki、Okawa Rena、Matayoshi Saaya、Kokomoto Kazuma、Nakano Kazuhiko	4.巻 12
2.論文標題 Estimation of dental age based on the developmental stages of permanent teeth in Japanese children and adolescents	5 . 発行年 2022年
3 . 雑誌名 Scientific Reports	6 . 最初と最後の頁 3345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-07304-2	 査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著
1 . 著者名 Okawa Rena、Kokomoto Kazuma、Nakano Kazuhiko	4.巻 21
2.論文標題 Dental effects of enzyme replacement therapy in case of childhood-type hypophosphatasia	5 . 発行年 2021年
3.雑誌名 BMC Oral Health	6.最初と最後の頁 323
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-021-01673-2	 査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著
1 . 著者名 Kokomoto Kazuma、Kariya Rina、Muranaka Aya、Okawa Rena、Nakano Kazuhiko、Nozaki Kazunori	4.巻 24
2. 論文標題 Automatic dental age calculation from panoramic radiographs using deep learning: a two-stage approach with object detection and image classification	5 . 発行年 2024年
3.雑誌名 BMC Oral Health	6.最初と最後の頁 143
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	☆ 査読の有無
10.1186/s12903-024-03928-0	有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著
〔学会発表〕 計34件(うち招待講演 12件/うち国際学会 6件)	
1.発表者名 大川玲奈	
2.発表標題 モーニングセミナー「低ホスファターゼ症の歯科症状と医科歯科連携の重要性」	
3.学会等名 第24回日本骨粗鬆症学会(招待護演)	

第24回日本骨粗鬆症学会(招待講演)

4 . 発表年 2022年

1. 条表者名 大川特奈 2. 集表種題 歯科から小児科へ紹介されるIPP(低木スファターゼ症) - 連む地域の医科維科達博一 3. 学会等名 令和年末規市小児科医会学物議済会(招待講演) 4. 景泰年 2022年 1. 景表者名 大川特奈 2. 発表者名 大川特奈 3. 学会等名 茨木市公私立保育・教育施設者議師等研修会(招待講演) 4. 免表年 2022年 1. 景表者名 力加修治生 , 大川特奈 , 星野良朗 , 日高尚子 , 古家美荣给 , 伊東仲朗 2. 景表者名 加修治生 , 大川特奈 , 星野良朗 , 日高尚子 , 古家美荣给 , 伊東仲朗 2. 景表者名 加修治生 , 大川特奈 , 星野良朗 , 日高尚子 , 古家美荣给 , 伊東仲朗 3. 学会等名 第24回日本骨细彩症学会 4. 発表年 2022年 1. 条表者名 落信前りん , 門田珠実 , 大川岭奈 , 仲野和彦 2. 系表種語 同型の AN , 湾石子変異を有する姉妹において異なる歯科症状が認められた症例 3. 学会等名 第50回日本小児歯科学会大会 4. 泉泰年 2022年	
議科から小児科へ紹介されるHPP(低ホスファターゼ症) - 進む地域の医科書料連携 - 3 - 学会等名 会和4年札順市小児科医会学術講演会(招待講演) 4 - 発表を 2022年 1 - 発表を名 大川吟宗 2 - 発表機盟 (保育に関わる皆さんに知っておいていただきたい子どもの歯のこと 3 - 学会等名 茨木市公私立保育・教育施設看護師等研修会(招待講演) 4 - 発表を 2022年 1 - 発表を 2022年 1 - 発表を 2022年 1 - 発表を 3 - 学会等名 加藤創生 , 大川吟宗 , 星野良朋 , 日高尚子 , 古家美菜絵 , 伊東伸朗 2 - 発表機盟 成人以中の歯科合併症に関する検討 3 - 学会等名 第2個日本骨粗粉症学会 4 - 発表を 2022年 1 - 発表を 2022年 1 - 発表を 2022年 1 - 発表を 2022年 2 - 発表を 2022年 1 - 発表を 2 発表を 2	1.発表者名 大川玲奈
4 . 発表年 2022年 1 . 発表者名 大川玲奈 2 . 発表標題 保育に携わる皆さんに知っておいていただきたい子どもの歯のこと 3 . 学会等名 茨木市公私立保育・教育施設看護師等研修会(招待講演) 4 . 発表件 2022年 1 . 発表者名 加藤創生,大川玲奈,星野良朋,日高尚子,古家美菜絵,伊東伸朗 2 . 発表標題 成人八川の歯科合併症に関する検討 3 . 学会等名 第24回日本骨粗鬆症学会 4 . 発表年 2022年 1 . 発表者名 第24回日本骨粗鬆症学会 4 . 発表年 2022年 1 . 発表者名 第24回日本骨粗鬆症学会 4 . 発表年 2022年 1 . 発表者名 第24回日本骨粗鬆症学会 3 . 学会等名 第24回日本骨粗鬆症学会 4 . 発表年 2022年 3 . 学会等名 第60回日本小児歯科学会大会 4 . 発表年	
2022年 1. 発表者名 大川玲奈 2. 発表標題 保育に携わる皆さんに知っておいていただきたい子どもの歯のこと 3. 学会等名 茨木市心私立保育・教育施設看護師等研修会(招待講演) 4. 発表有名 加藤創生,大川玲奈,星野良朋,日萵尚子,古家美菜絵,伊栗伸朗 2. 発表標題 成人XIHの歯科合併症に関する検討 3. 学会等名 第24回日本骨粗鬆症学会 4. 発表年 2022年 1. 発表有名 第24回日本骨粗鬆症学会 2. 発表標題 同型の ALPL 遺伝子変異を有する姉妹において異なる歯科症状が認められた症例 3. 学会等名 第60回日本小児歯科学会大会 4. 発表標題	
大川玲奈 2 . 発表標題 保育に携わる皆さんに知っておいていただきたい子どもの歯のこと 3 . 学会等名 茨木市公私立保育・教育施設看護師等研修会(招待講演) 4 . 発表有名 加藤創生,大川玲奈,星野良朋,日高尚子,古家美菜絵,伊東伸朗 2 . 発表標題 成人以中の歯科合併症に関する検討 3 . 学会等名 第24回日本骨粗鬆症学会 4 . 発表在 2022年 1 . 発表者名 落合まりん,門田珠実,大川玲奈,仲野和彦 2 . 発表構題 同型の ALPL 遺伝子変異を有する姉妹において異なる歯科症状が認められた症例 3 . 学会等名 第60回日本小児歯科学会大会 4 . 発表年	
保育に携わる皆さんに知っておいていただきたい子どもの歯のこと 3 . 学会等名 茨木市公私立保育・教育施設看護師等研修会(招待講演) 4 . 発表年 2022年 1 . 発表者名 加藤創生 , 大川玲奈 , 星野良朋 , 日高尚子 , 古家美菜絵 , 伊東伸朗 2 . 発表標題 成人XLHの歯科合併症に関する検討 3 . 学会等名 第24回日本骨粗鬆症学会 4 . 発表者名 落合まりん , 門田珠実 , 大川玲奈 , 仲野和彦 2 . 発表者名 落合まりん , 門田珠実 , 大川玲奈 , 仲野和彦 2 . 発表構題 同型の ALPL 遺伝子変異を有する姉妹において異なる歯科症状が認められた症例 3 . 学会等名 第60回日本小児歯科学会大会 4 . 発表年	
茨木市公私立保育・教育施設看護師等研修会(招待講演) 4.発表年 2022年 1.発表者名 加藤創生,大川玲奈,星野良朋,日高尚子,古家美菜絵,伊東伸朗 2.発表標題 成人XLHの歯科合併症に関する検討 3.学会等名 第24回日本骨粗鬆症学会 4.発表年 2022年 1.発表者名 落合まりん,門田珠実,大川玲奈,仲野和彦 2.発表標題 同型の ALPL 遺伝子変異を有する姉妹において異なる歯科症状が認められた症例 3.学会等名 第60回日本小児歯科学会大会 4.発表年	
2022年 1. 発表者名 加藤創生,大川玲奈,星野良朋,日高尚子,古家美菜絵,伊東伸朗 2. 発表標題 成人XLHの歯科合併症に関する検討 3. 学会等名 第24回日本骨粗鬆症学会 4. 発表年 2022年 1. 発表者名 落合まりん,門田珠実,大川玲奈,仲野和彦 2. 発表標題 同型の ALPL 遺伝子変異を有する姉妹において異なる歯科症状が認められた症例 3. 学会等名 第60回日本小児歯科学会大会 4. 発表年	
加藤創生 , 大川玲奈 , 星野良朋 , 日高尚子 , 古家美菜絵 , 伊東伸朗 2 . 発表標題 成人XLHの歯科合併症に関する検討 3 . 学会等名 第24回日本骨粗鬆症学会 4 . 発表年 2022年 1 . 発表者名 落合まりん , 門田珠実 , 大川玲奈 , 仲野和彦 2 . 発表標題 同型の ALPL 遺伝子変異を有する姉妹において異なる歯科症状が認められた症例 3 . 学会等名 第60回日本小児歯科学会大会 4 . 発表年	
成人XLHの歯科合併症に関する検討 3 . 学会等名 第24回日本骨粗鬆症学会 4 . 発表年 2022年 1 . 発表者名 落合まりん , 門田珠実 , 大川玲奈 , 仲野和彦 2 . 発表標題 同型の ALPL 遺伝子変異を有する姉妹において異なる歯科症状が認められた症例 3 . 学会等名 第60回日本小児歯科学会大会 4 . 発表年	
第24回日本骨粗鬆症学会 4 . 発表年 2022年 1 . 発表者名 落合まりん , 門田珠実 , 大川玲奈 , 仲野和彦 2 . 発表標題 同型の ALPL 遺伝子変異を有する姉妹において異なる歯科症状が認められた症例 3 . 学会等名 第60回日本小児歯科学会大会 4 . 発表年	
2022年 1 . 発表者名 落合まりん,門田珠実,大川玲奈,仲野和彦 2 . 発表標題 同型の ALPL 遺伝子変異を有する姉妹において異なる歯科症状が認められた症例 3 . 学会等名 第60回日本小児歯科学会大会 4 . 発表年	
落合まりん,門田珠実,大川玲奈,仲野和彦 2.発表標題 同型の ALPL 遺伝子変異を有する姉妹において異なる歯科症状が認められた症例 3.学会等名 第60回日本小児歯科学会大会 4.発表年	
同型の ALPL 遺伝子変異を有する姉妹において異なる歯科症状が認められた症例 3 . 学会等名 第60回日本小児歯科学会大会 4 . 発表年	
第60回日本小児歯科学会大会 4.発表年	

1.発表者名 髙木美里,門田珠実,大川玲奈,仲野和彦
2 . 発表標題 遺伝性象牙質形成不全症が認められた1例
3.学会等名 第41回日本小児歯科学会近畿地方会大会
4.発表年
2022年
1.発表者名 苅谷里奈,又吉紗綾,大川玲奈,仲野和彦
2 . 発表標題 上顎両側乳中切歯に歯肉膿瘍を認めたX連鎖性低リン血症性くる病の1例
3 . 学会等名 第41回日本小児歯科学会近畿地方会大会
4 . 発表年 2022年
1.発表者名 東條文和,又吉紗綾,佐々木秀和,大川玲奈,仲野和彦
2 . 発表標題 同胞が低ホスファターゼ症であることを機に同疾患の早期診断に至った1例
3 . 学会等名 第 41 回日本小児歯科学会中四国地方会大会
4 . 発表年 2022年
1.発表者名 高木美里,又吉紗綾,苅谷里奈,中元崇,大川玲奈,柿本直也,仲野和彦
2 . 発表標題 パノラマエックス線写真を用いた低ホスファターゼ症患者の下顎骨骨密度の定量的評価
3 . 学会等名 第60回日本小児歯科学会大会
4 . 発表年 2022年

1.発表者名 奥田真琴,又吉紗綾,苅谷里奈,中元崇,大川玲奈,柿本直也,仲野和彦
2 . 発表標題 酵素補充療法を行っていない低ホスファターゼ症患者における下顎骨骨密度に関する経時的分析
3.学会等名 第60回日本小児歯科学会大会
4 . 発表年 2022年
1.発表者名 大川玲奈,仲野和彦
2.発表標題 本院小児歯科における低ホスファターゼ症のALPL遺伝子の遺伝形式についての分析
3 . 学会等名 第61回日本先天異常学会学術集会
4 . 発表年 2021年
1.発表者名 中村博幸,白川純平,中元 崇,大川玲奈,柿本直也,仲野和彦
2 . 発表標題 アスホターゼアルファの成人顎骨への影響
3 . 学会等名 第14回ALPS学会
4 . 発表年 2021年
1.発表者名 髙木美里,和唐薫子,又吉彩綾,大川玲奈,仲野和彦
2 . 発表標題 ビタミンD欠乏症くる病に起因して永久歯の形成不全を認めた1例
3 . 学会等名 第40回日本小児歯科学会近畿地方会大会
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名
大土 努,大川玲奈,仲野和彦
2 . 発表標題 大阪市松原市の3歳6か月健診時における乳前歯欠損に関する4年間にわたる大規模調査
人敗中松原中UJ3歳0か月健診时にのける孔削圏犬損に関する4年间にわたる人衆保調直
3.学会等名 第40回日本小児歯科学会近畿地方会大会
4 . 発表年 2021年
1.発表者名
國方美和,仲岡佳彦,又吉彩綾,鋸屋侑布子,大川玲奈,仲野和彦
2.発表標題
思春期に垂直性骨吸収を伴う歯周炎を認めた低ホスファターゼ症の1例
3 . 学会等名
第40回日本小児歯科学会近畿地方会大会
4 . 発表年 2021年
1.発表者名 三笠祐介,又吉彩綾,佐々木有美,大川玲奈,野村良太,仲野和彦
2.発表標題
2 . 光表標題 下顎右側乳側切歯の脱落後に歯様の硬組織形成を認めた大理石骨病の1例
3.学会等名
第40回日本小児歯科学会近畿地方会大会
4.発表年
2021年
1.発表者名 大川玲奈
八川攻示
2 . 発表標題 低ホスファターゼ症における歯限局型の特徴
3 . 学会等名 第14回ALPS学会 ミニレクチャー(招待講演)
4 . 発表年
2021年

1.発表者名
大川玲奈
低ホスファターゼ症の先進的歯科治療法の確立を目指した基礎的・臨床的検討
第59回日本小児歯科学会大会受賞者講演 学術賞 "LION AWARD" (招待講演)
2021年
1.発表者名
大川玲奈
2.発表標題
歯科から小児科へ紹介される難病 進む地域の医科歯科連携
3.学会等名
第34回近畿小児科学会アフタヌーンセミナー4(招待講演)
2021年
1.発表者名
大川玲奈
2.発表標題
歯科医師の気づきから診断につながる難病 " 低ホスファターゼ症 "
3.学会等名
う・チ云寺台 栃木県HPP医科歯科連携WEBセミナー Session 1(招待講演)
4.発表年
2021年
1.発表者名
大川玲奈
2.発表標題
2 : 光衣標題 酵素補充療法の歯科的評価と管理
3 当点学々
3.学会等名 第3回ZOOM in HPP management with Experts (招待講演)
<u> </u>
2021年

1.発表者名 大川玲奈
2 . 発表標題 歯科医師が発見できる全身疾患 低ホスファターゼ症
3.学会等名 京都府歯科オンラインセミナー 講演2(招待講演)
4 . 発表年 2021年
1.発表者名 大川玲奈
2.発表標題 ランチョン教育セミナー2 低ホスファターゼ症 (HPP)診療における各専門診療科連携の重要性~運動機能評価と歯科的評価の実践~ 低ホスファターゼ症の歯科的評価と酵素補充療法の可能性
3.学会等名 第54回日本小児内分泌学会学術集会(招待講演)
4 . 発表年 2021年
1 . 発表者名 Takagi Misato, Matayoshi Saaya, Kariya Rina, Okawa Rena, Nakano Kazuhiko
2 . 発表標題 Analysis of hypophosphatasia patients trated at Osaka University Dental Hospital Pediatric Dentistry Clinic
3 . 学会等名 Korean Academy of Pediatric Dentistry Annual Congress 2023(国際学会)
4.発表年 2023年
1.発表者名 落合まりん,又吉紗綾,苅谷里奈,大川玲奈,仲野和彦
2 . 発表標題 乳歯の早期脱落を主訴に本院小児歯科を受診した患者の実態調査
3 . 学会等名 第61回日本小児歯科学会大会
4.発表年 2023年

1.発表者名 高木美里,又吉紗綾,中元崇,大川玲奈,柿本直也,仲野和彦
2.発表標題 パノラマエックス線画像を用いたX連鎖性低リン血症性くる病患者の歯髄腔面積の定量的評価
3.学会等名 第61回日本小児歯科学会大会
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 Takagi Misato, Matayoshi Saaya, Okawa Rena, Nakano Kazuhiko
2. 発表標題 Clinical characteristics and dental findings of patients with X-linked hypophosphatemia rikets
3.学会等名 29th International Association of Pediatric Dentistry Congress (国際学会)
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 Ochiai Marin, Okawa Rena, Kadota Tamami, Kurosaka Hiroshi, Naka Shuhei, Daikoku Takiko, Watanabe Atsushi, Matsumoto-Nakano Michiyo, Yamashiro Takashi, Nakano Kazuhiko
2. 発表標題 Construction and analysis of hypophosphatasia mouse models with knock-in ALPL gene mutation
3.学会等名 29th International Association of Pediatric Dentistry Congress (国際学会)
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 髙木美里,又吉紗綾,大川玲奈,仲野和彦
2 . 発表標題 X連鎖性低リン血症性くる病患児の下顎左側中切歯に歯内歯を認めた1例

3 . 学会等名 第42回日本小児歯科学会近畿地方会大会

4 . 発表年 2023年

1. 発表者名 Ochiai Marin, Kadota Tamami, Okawa Rena, Nakano Kazuhiko
2.発表標題 Nationwide survey of hypophosphatasia in Japan conducted in 2023
3 . 学会等名 第71回国際歯科研究学会総会・学術大会(国際学会)
4 . 発表年 2023年
1 . 発表者名 Takagi Misato, Matayoshi Saaya, Okawa Rena, Nakano Kazuhiko
2.発表標題 Periapical abscess occurrence in children X-linked hypophosphatemia rickets
3.学会等名 第71回国際歯科研究学会総会・学術大会(国際学会)
4 . 発表年 2023年
1 . 発表者名 Ochiai Marin, Okawa Rena, Kadota Tamami, Suehiro Yuto, Kurosaka Hiroshi, Naka Shuhei, Okawa Hiroko, Daikoku Takiko, Watanabe Atsushi, Matsumoto-Nakano Michiyo, Yamashiro Takashi, Nakano Kazuhiko
Ochiai Marin, Okawa Rena, Kadota Tamami, Suehiro Yuto, Kurosaka Hiroshi, Naka Shuhei, Okawa Hiroko, Daikoku Takiko, Watanabe
Ochiai Marin, Okawa Rena, Kadota Tamami, Suehiro Yuto, Kurosaka Hiroshi, Naka Shuhei, Okawa Hiroko, Daikoku Takiko, Watanabe Atsushi, Matsumoto-Nakano Michiyo, Yamashiro Takashi, Nakano Kazuhiko 2 . 発表標題
Ochiai Marin, Okawa Rena, Kadota Tamami, Suehiro Yuto, Kurosaka Hiroshi, Naka Shuhei, Okawa Hiroko, Daikoku Takiko, Watanabe Atsushi, Matsumoto-Nakano Michiyo, Yamashiro Takashi, Nakano Kazuhiko 2 . 発表標題 Analysis of hypophosphatasia in heterozygous knock-in ALPL gene mutation mice 3 . 学会等名
Ochiai Marin, Okawa Rena, Kadota Tamami, Suehiro Yuto, Kurosaka Hiroshi, Naka Shuhei, Okawa Hiroko, Daikoku Takiko, Watanabe Atsushi, Matsumoto-Nakano Michiyo, Yamashiro Takashi, Nakano Kazuhiko 2 . 発表標題 Analysis of hypophosphatasia in heterozygous knock-in ALPL gene mutation mice 3 . 学会等名 102nd General Session & Exhibition of the IADR(国際学会)
Ochiai Marin, Okawa Rena, Kadota Tamami, Suehiro Yuto, Kurosaka Hiroshi, Naka Shuhei, Okawa Hiroko, Daikoku Takiko, Watanabe Atsushi, Matsumoto-Nakano Michiyo, Yamashiro Takashi, Nakano Kazuhiko 2 . 発表標題 Analysis of hypophosphatasia in heterozygous knock-in ALPL gene mutation mice 3 . 学会等名 102nd General Session & Exhibition of the IADR(国際学会) 4 . 発表年 2024年
Ochiai Marin, Okawa Rena, Kadota Tamami, Suehiro Yuto, Kurosaka Hiroshi, Naka Shuhei, Okawa Hiroko, Daikoku Takiko, Watanabe Atsushi, Matsumoto-Nakano Michiyo, Yamashiro Takashi, Nakano Kazuhiko 2. 発表標題 Analysis of hypophosphatasia in heterozygous knock-in ALPL gene mutation mice 3. 学会等名 102nd General Session & Exhibition of the IADR(国際学会) 4. 発表年 2024年 1. 発表者名 大川玲奈

1.発表者名 大川玲奈	
2 . 発表標題 低ホスファターゼ症のより良い診断・治療管理のための多職種連携~小児歯科専門医が果たすべき役割~	
3.学会等名 第61回日本小児歯科学会(招待講演)	
4 . 発表年 2023年	
〔図書〕 計4件	
1 . 著者名 日本学校保健会 「学校保健の動向」編集委員会	4 . 発行年 2022年
2. 出版社 日本学校保健会	5 . 総ページ数 ²⁵⁰
3 . 書名 学校保健の動向 令和4年度版	
1 . 著者名 白川 哲夫、福本 敏、岩本 勉、森川 和政	4 . 発行年 2023年
2.出版社 医歯薬出版	5 . 総ページ数 ⁴⁷²
3.書名 小児歯科学 第6版	
1 . 著者名 田中晃伸・仲野和彦・権 暁成	4 . 発行年 2022年
2. 出版社 デンタルダイヤモンド社	5 . 総ページ数 ²⁸⁰
3 . 書名 臨床医のための小児歯科 Basic & Casebook	

1 . 著者名 天野敦雄 	4 . 発行年 2023年
2.出版社 松風	5.総ページ数 ²⁰⁷
3 . 書名 0歳から101歳へのシームレスなデンタルアプローチ : 健口が健康寿命延伸に活きる	

〔産業財産権〕

〔その他〕

_

6 研究組織

6	. 研究組織		
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
	鋸屋 侑布子	大阪大学・大学院歯学研究科・助教	
研究分担者	(Ogaya Yuko)		
	(40803078)	(14401)	
	柿本 直也	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授	
研究分担者	(Kakimoto Naoya)		
	(50324794)	(15401)	
	中元 崇	広島大学・医系科学研究科(歯)・准教授	
研究分担者	(Nakamoto Takashi)		
	(60403630)	(15401)	
研究分担者	仲野 道代(松本道代) (Nakano Michiyo)	岡山大学・医歯薬学域・教授	
	(30359848)	(15301)	

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------