

令和 3 年 5 月 13 日現在

機関番号：32703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09844

研究課題名(和文)セファロによるものでは世界最大1000人の顎顔面形態に関する網羅的ゲノム解析

研究課題名(英文) Genome-wide analysis of maxillofacial morphology of 1000 individuals with cephalograms

研究代表者

山口 徹太郎 (Yamaguchi, Tetsutaro)

神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：40384193

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：約1000人の対象者から多因子形質の遺伝的原因を解明する有力な手法である「網羅的ゲノム解析」を用いて顎顔面形態に関与する遺伝因子を探索した。網羅的ゲノム解析とターゲットリシーケンスを平行して推し進め、既知の遺伝子のみならず、新規の、あるいは機能が明らかにされていない遺伝子を探索した。他集団の表面形状において関連を認めるSNPs(一塩基多型)について、セファロ(側面・正面)と歯・顎顔面用コーンビームCT画像からの詳細な形態解析情報による再現検証を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの顎口腔領域に関連した疾患・形質に関与する遺伝因子についての研究は先天性疾患や遺伝子改変動物の表現型、ならびに集団遺伝学の応用に基づく「候補遺伝子関連解析」が実施されてきた。しかし、歯の形態や頭蓋顎顔面形態をはじめとする顎口腔領域に関連した形質のほとんどは多因子形質である。本研究は網羅的ゲノム解析という先進的な研究手法を応用し顎顔面形態に関与する新規の、あるいは機能が明らかにされていない遺伝因子を解明する。遺伝因子の解明は病態の理解、発症リスクの予測(遺伝子診断)あるいは予防法の確立など歯科臨床に寄与する。

研究成果の概要(英文)：We determined the genetic factors associated with maxillofacial morphology in approximately 1000 East Asian individuals using a “genome-wide association study,” a powerful technique to elucidate the genetic factors of multifactorial inheritance. By conducting the genome-wide association study and target re-sequencing in parallel, we explored genes that are known, as well as those with new or unknown functions. For the single nucleotide polymorphisms (SNPs) identified to be related to the surface facial morphology of other populations, we also performed replication study using the detailed morphological analysis information from a cephalogram (lateral and frontal) and cone-beam CT images of teeth and the maxillofacial region.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：咬合異常 ヒトゲノム 顎顔面頭蓋 セファロ コーンビームCT

1. 研究開始当初の背景

「適切な治療や予防行為に当然、必要なはずの疾患の原因理解は、咬合異常においてはどれだけ明らかになっているのだろうか。」

これまでの顎顔面形態における遺伝性(類似性)に関する研究は、形態学的手法のみによるものであった。いわばゲノムからプロテオーム、遺伝子ネットワーク、細胞機能、そして個体の表現型へと増幅されていく中での個体の表現型のみから形態を特徴づけ、あるいは顎顔面形態の予測を試みていたに過ぎない。本申請課題研究者らはこれまで形質を特徴づける根幹のゲノム情報とセファロ(側面・正面)や歯・顎顔面用コーンビーム CT 画像によって評価した顎顔面形態との関連を探索してきた。

一方、網羅的ゲノム解析は多因子形質の遺伝的原因を解明する有力な手法であり、新規の、あるいは機能が明らかにされていない遺伝因子を同定することができる(Nat Rev Genet, 2009)。2017年現在、網羅的ゲノム解析による顔形状について3編の重要な報告がなされている(PLoS Genet, 2016; Am J Hum Genet, 2012; PLoS Genet, 2012)。いずれも数千の健常人(European descent)集団について3次元MRIと2次元写真、あるいは3次元スキャナーにより顔形状を計測し、計測項目特異的に関連する複数の一塩基多型(SNPs)を同定している。しかし、表面形状のみからでは歯科臨床に貢献するものとはならない。セファロ(側面・正面)や歯・顎顔面用コーンビーム CT 画像による詳細な形態解析が必須である。

2. 研究の目的

咬合異常は顎顔面頭蓋の形態異常による不正と個々の歯の位置異常が相乗して生じる。その原因を遺伝的要因、環境的要因のように表現はするものの、明瞭に区別することができるものは少ない。一方、ゲノム科学の進展により顎顔面形態を特徴づける根幹のゲノム情報が少しずつ明らかになってきた。しかし、サンプルサイズに起因した再現性、あるいは表面形状のみによる形態解析という点に課題がある。本研究は、詳細な形態解析を可能とするセファロ(側面・正面)と歯・顎顔面用コーンビーム CT 画像を有する対象者数としては世界最大の1000人について多因子形質の遺伝的原因を解明する有力な手法である「網羅的ゲノム解析」を用いて新規の、あるいは機能が明らかにされていない遺伝因子の同定を目的とする。

「適切な治療や予防行為に当然、必要なはずの疾患の原因理解は、咬合異常においてはどれだけ明らかになっているのだろうか。」これまでの顎顔面形態における遺伝性(類似性)に関する研究は、形態学的手法のみによるものであった。いわばゲノムからプロテオーム、遺伝子ネットワーク、細胞機能、そして個体の表現型へと増幅されていく中での個体の表現型のみから形態を特徴づけ、あるいは顎顔面形態の予測を試みていたに過ぎない。本申請課題研究者らはこれまで形質を特徴づける根幹のゲノム情報とセファロ(側面・正面)や歯・顎顔面用コーンビーム CT 画像によって評価した顎顔面形態との関連を探索してきた。

一方、網羅的ゲノム解析は多因子形質の遺伝的原因を解明する有力な手法であり、新規の、あるいは機能が明らかにされていない遺伝因子を同定することができる(Nat Rev Genet, 2009)。2017年現在、網羅的ゲノム解析による顔形状について3編の重要な報告がなされている(PLoS Genet, 2016; Am J Hum Genet, 2012; PLoS Genet, 2012)。いずれも数千の健常人(European descent)集団について3次元MRIと2次元写真、あるいは3次元スキャナーにより顔形状を計測し、計測項目特異的に関連する複数の一塩基多型(SNPs)を同定している。しかし、表面形状

のみからでは歯科臨床に貢献するものとはならない。セファロ（側面・正面）や歯・顎顔面用コーンビーム CT 画像による詳細な形態解析が必須である。

3. 研究の方法

本申請課題は既に関連倫理委員会の承認済である。約 1000 人の網羅的ゲノム解析、すなわち検体収集、DNA 抽出、約 50 万 SNPs（一塩基多型）のタイピングを完了した。合計 1000 人には歯・顎顔面用コーンビーム CT 画像を有する 200 人が含まれている。セファロ（側面・正面）と歯・顎顔面用コーンビーム CT 画像による顎顔面形態の形態解析、追加のタイピングを実施した。タイピングデータ解析から遺伝統計学的解析結果をもとにターゲットリシーケンスと遺伝統計学的解析を実施した。同時に、別集団で関連が報告されている SNPs（一塩基多型）について再現検証した。

- (1) 顎顔面形態評価
- (2) 約 50 万 SNPs のタイピング
- (3) GWAS データセットの quality control
- (4) 関心領域のターゲットリシーケンス
- (5) 遺伝統計学的解
- (6) 表面形状研究結果の再現検証
- (7) 研究成果の総括

4. 研究成果

本申請課題遂行のために重要なのは(1)最大サンプル数により再現性の高い研究成果を獲得する(2)歯・顎顔面用コーンビーム CT 画像による精度の高い顎顔面形態情報を獲得する(3)高度な遺伝統計学的解析を正確に実施することである。精度の良い臨床情報を得るための組織として研究代表者に加え臨床経験が 4 年以上のものが参画した。本研究課題遂行において高度な遺伝統計学的解析が必要となるため強力なバイオインフォマティクを擁立した。加えて既にゲノム解析の実績を上げているものも参画した。

- (1) セファロ（側面・正面）、歯・顎顔面用コーンビーム CT 画像など表面形状にとどまらない顎顔面形態のヒトゲノム解析として国内・国外において最大である。最大の対象者数は新規の、あるいは機能が明らかにされていない遺伝子を同定する可能性を高めることができた。
- (2) セファロ（側面・正面）のみならず歯・顎顔面用コーンビーム CT 画像から得られる詳細な形質解析から、より精度の高い研究成果を得ることができた。
- (3) 本研究では日本人、韓国人、European descent など複数の集団（人種）を解析し、顎顔面形態との関連をより正確に確認した。一方、ヒトゲノムの多型は人種間でその場所と頻度にかかなりの隔たりがあることが知られている。しかし、タイピングに用いるイルミナ OmniExpress は複数の人種集団の中でも高いゲノムカバー率を有することから頻度が小さい SNPs についても関連を検証できた。
- (4) 網羅的ゲノム解析では頻度論的解析おける有意水準を満たす SNP であっても十分に対立仮説を支持しない場合があるので、ベイズ的偽陽性発見確率法も考慮することで、高精度遺伝統計解析により間違いのない遺伝要因を見出すに至った。

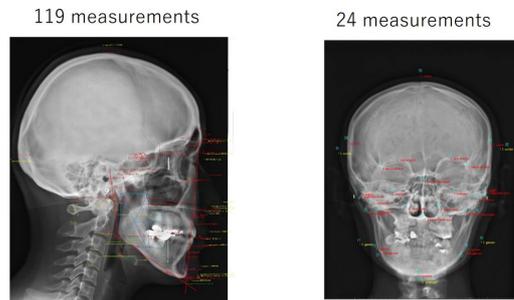


図1 . 解析計測項目

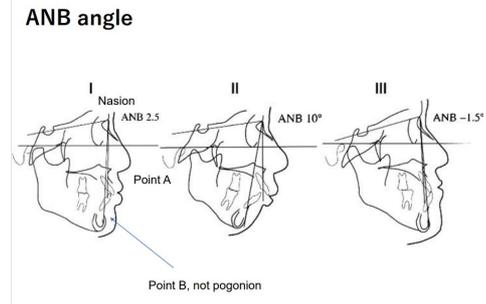


図2 . 解析計測項目の一つ、ANB angle

Wits appraisal

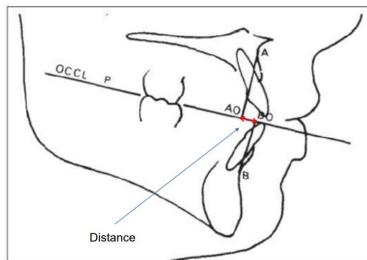


図3 . 解析計測項目の一つ、Wits appraisal
ータのため、一部マスク)

P < 5E-8

ANB 400 (Korean)

CHR	SNP	BP	A1	TEST	MMISS	BETA	SE	LR5	LR50	STAT	P	Gene
2	rs11105847	10,100,000	A	ADD	369	-1.9	0.2584	-2.007	-0.994	-5.8071	4.0E-09	ANKRD11B
2	rs11105847	10,100,000	C	ADD	369	1.9	0.2584	-2.007	-0.994	-5.8071	4.0E-09	ANKRD11B
2	rs11105847	10,100,000	G	ADD	369	-1.9	0.2584	-2.007	-0.994	-5.8071	4.0E-09	ANKRD11B

Wits 400 (Korean)

CHR	SNP	BP	A1	TEST	MMISS	BETA	SE	LR5	LR50	STAT	P	Gene
2	rs11105847	10,100,000	A	ADD	364	-2.062	0.3347	-2.718	-1.406	-6.1991	9.7E-09	ANKRD11B
2	rs11105847	10,100,000	C	ADD	364	2.062	0.3347	-2.718	-1.406	-6.1991	9.7E-09	ANKRD11B
2	rs11105847	10,100,000	T	ADD	364	-2.062	0.3347	-2.718	-1.406	-6.1991	9.7E-09	ANKRD11B
2	rs11105847	10,100,000	G	ADD	364	1.895	0.3325	-2.537	-1.234	-5.872	9.6E-09	ANKRD11B

図4 . 強い有意差があった SNPs (論文未発表データのため、一部マスク)

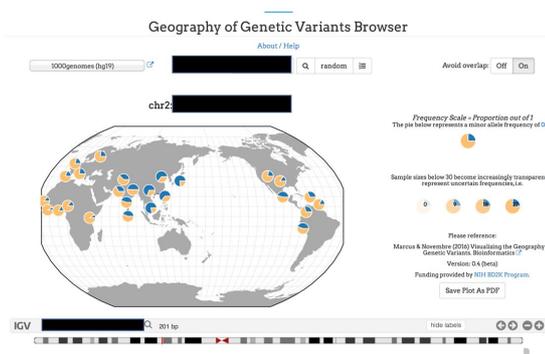


図5 . 強い有意差があった SNP の Geography of Genetic Variants Browser での検証 (論文未発表データのため、一部マスク)

引用文献

1. Comprehensive genetic exploration of selective tooth agenesis of mandibular incisors by exome sequencing. Yamaguchi T, Hosomichi K, Yano K, Kim YI, Nakaoka H, Kimura R, Otsuka H, Nonaka N, Haga S, Takahashi M, Shirota T, Yamada A, Kamijo R, Park SB, Nakamura M, Maki K, Inoue I. Hum Genome Var, 4:17005, 2017
2. Whole-exome sequencing analysis of supernumerary teeth in Japanese individuals. Takahashi M, Hosomichi K, Yamaguchi T, Yano K, Funatsu T, Adel M, Haga S, Maki K, Tajima A. Hum Genome Var, 4:16046, 2017
3. Growth hormone receptor gene variant and three-dimensional mandibular morphology. Nakawaki T, Yamaguchi T, Isa M, Kawaguchi A, Tomita D, Hikita Y, Suzuki-Tomoyasu Y, Adel M, Ishida H, Maki K, Kimura R. Angle Orthod, 87:68-73, 2017
4. Contribution of FGFR1 Variants to Craniofacial Variations in East Asians. Adel M, Yamaguchi T, Tomita D, Nakawaki T, Kim YI, Hikita Y, Haga S, Takahashi M, Nadim MA,

- Kawaguchi A, Isa M, El-Kenany WH, El-Kadi AA, Park SB, Ishida H, Maki K, Kimura R. *PLoS One*, 27:e0170645, 2017
5. Common polymorphisms in WNT10A affect tooth morphology as well as hair shape. Kimura R, Watanabe C, Kawaguchi A, Kim YI, Park SB, Maki K, Ishida H, Yamaguchi T. *Hum Mol Genet*, 24:2673-2680, 2015
 6. Genome-wide association study of degenerative bony changes of the temporomandibular joint. Yamaguchi T, Nakaoka H, Yamamoto K, Fujikawa T, Kim YI, Yano K, Haga S, Katayama K, Shibusawa T, Park SB, Maki K, Kimura R, Inoue I. *Oral Dis*, 20:409-415, 2014
 7. A genome-wide association study of third molar agenesis in Japanese and Korean populations. Haga S, Nakaoka H, Yamaguchi T, Yamamoto K, Kim YI, Samoto H, Ohno T, Katayama K, Ishida H, Park SB, Kimura R, Maki K, Inoue I. *J Hum Genet*, 58:799-803, 2013
 8. Exome resequencing combined with linkage analysis identifies novel PTH1R variants in primary failure of tooth eruption in Japanese. Yamaguchi T, Hosomichi K, Narita A, Shirota T, Tomoyasu Y, Maki K, Inoue I. *J Bone Miner Res*, 26:1655-1661, 2011
 9. A common variation in EDAR is a genetic determinant of shovel-shaped incisors. Kimura R, Yamaguchi T, Takeda M, Kondo O, Toma T, Haneji K, Hanihara T, Matsukusa H, Kawamura S, Maki K, Osawa M, Ishida H, Oota H. *Am J Hum Genet*, 85:528-535, 2009
 10. Cole JB, Manyama M, Kimwaga E, Mathayo J, Larson JR, Liberton DK, Lukowiak K, Ferrara TM, Riccardi SL, Li M, Mio W, Prochazkova M, Williams T, Li H, Jones KL, Klein OD, Santorico SA, Hallgrímsson B, Spritz RA. Genomewide Association Study of African Children Identifies Association of SCHIP1 and PDE8A with Facial Size and Shape. *PLoS Genet*. 2016 Aug 25;12(8):e1006174.
 11. Paternoster L, Zhurov AI, Toma AM, Kemp JP, St Pourcain B, Timpson NJ, McMahon G, McArdle W, Ring SM, Smith GD, Richmond S, Evans DM. Genome-wide association study of three-dimensional facial morphology identifies a variant in PAX3 associated with nasion position. *Am J Hum Genet*. 2012 Mar 9;90(3):478-85.
 12. Liu F, van der Lijn F, Schurmann C, Zhu G, Chakravarty MM, Hysi PG, Wollstein A, Lao O, de Bruijne M, Ikram MA, van der Lugt A, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Hofman A, Niessen WJ, Homuth G, de Zubicaray G, McMahon KL, Thompson PM, Daboul A, Puls R, Hegenscheid K, Bevan L, Pausova Z, Medland SE, Montgomery GW, Wright MJ, Wicking C, Boehringer S, Spector TD, Paus T, Martin NG, Biffar R, Kayser M. A genome-wide association study identifies five loci influencing facial morphology in Europeans. *PLoS Genet*. 2012 Sep;8(9):e1002932.
 13. Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet*. 2009 Apr;10(4):241-51.
 14. Kosta K, Sabroe I, Goke J, Nibbs RJ, Tsanakas J, Whyte MK, Teare MD. A Bayesian approach to copy-number-polymorphism analysis in nuclear pedigrees. *Am J Hum Genet*. 2007 Oct;81(4):808-12.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 13件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hikita Y, Yamaguchi T, Tomita D, Adel M, Takatoshi M, Nakawaki T, Katayama K, Maki K, Kimura R	4. 巻 88
2. 論文標題 Growth hormone receptor gene is related to crown height and root length in human teeth	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angle Orthod	6. 最初と最後の頁 575-581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2319/092917-659.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hikita Y, Yamaguchi T, Tomita D, Adel M, Takatoshi M, Nakawaki T, Katayama K, Maki K, Kimura R	4. 巻 88
2. 論文標題 The relationship between tooth length and three-dimensional mandibular morphology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angle Orthod	6. 最初と最後の頁 403-409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2319/103017-734.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Takahashi M, Hosomichi K, Yamaguchi T, Nagahama R, Yoshida H, Maki K, Marazita ML, Weinberg SM, Tajima A	4. 巻 24
2. 論文標題 Whole-genome sequencing in a pair of monozygotic twins with discordant cleft lip and palate subtypes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral Dis	6. 最初と最後の頁 1303-1309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.12910	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Adel M, Yamaguchi T, Tomita D, Kim YI, Takahashi M, Nakawaki T, Hikita Y, Haga S, Nadim M, Kawaguchi A, Isa M, El-Kenany W, El-Kadi AA, Park SB, Ishida H, Maki K, Kimura R	4. 巻 63
2. 論文標題 Association between the rs13317 single-nucleotide polymorphism of the FGFR1 gene and the craniofacial morphology in Egyptian populations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 901-909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0471-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi M, Hosomichi K, Yamaguchi T, Nagahama R, Yoshida H, Marazita ML, Weinberg SM, Maki K, Tajima A	4. 巻 19
2. 論文標題 Exploration of genetic factors determining difference of cleft side in monozygotic twins with mirror-image cleft lip and palate using whole-genome sequencing and comparison of craniofacial morphology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arch Oral Biol	6. 最初と最後の頁 33-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2018.08.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamaguchi T, Hosomichi K, Takahashi M, Haga S, Hikita Y, Maki K, Tajima A	4. 巻 25
2. 論文標題 Orthognathic Surgery induces genome-wide changes longitudinally in DNA methylation in saliva	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral Dis	6. 最初と最後の頁 508-514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.12998	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasebe A, Yamaguchi T, Nakawaki T, Hikita Y, Katayama K, Maki K	4. 巻 89
2. 論文標題 Comparison of condylar size among different anteroposterior and vertical skeletal patterns using cone-beam computed tomography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angle Orthod	6. 最初と最後の頁 306-311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2319/032518-229.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Han S, Shin SM, Choi YS, Kim KB, Yamaguchi T, Maki K, Chung CJ, Kim YI	4. 巻 35
2. 論文標題 Comparison of temporomandibular joint shape and size in patients with facial asymmetry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 251-259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11282-018-0344-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi A, Nagata M, Gupta A, Matsushita Y, Yamaguchi T, Mizuhashi K, Maki K, Ruellas AC, Cevidanes LS, Kronenberg HM, Ono N, Ono W.	4. 巻 116
2. 論文標題 Autocrine regulation of mesenchymal progenitor cell fates orchestrates tooth eruption	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 575-580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1810200115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ahn MS, Shin SM, Choi YS, Wu TJ, Ko CC, Yamaguchi T, Maki K, Yong-II K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Analysis of the relationship between the morphology of the palate and facial skeletal patterns in Class III malocclusion using structural equation modeling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Orthod Craniofac Res	6. 最初と最後の頁 87-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ocr.12283.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi M, Yamaguchi T, Yoshida H, Maki K	4. 巻 35
2. 論文標題 Prevalence of congenitally missing permanent teeth in Japanese individuals with unilateral cleft lip and palate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本頭蓋顎顔面外科学会誌	6. 最初と最後の頁 66-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi M, Yamaguchi T, Yoshida H, Takizawa H, Maki K	4. 巻 31
2. 論文標題 Evaluation of presurgical nasoalveolar molding and gingivoperiosteoplasty on craniofacial development in patients with unilateral cleft lip and palate during the primary dentition period	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hosp Dent (Tokyo)	6. 最初と最後の頁 3-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furuhata M, Yamaguchi T, Takahashi M, Maki K	4. 巻 31
2. 論文標題 Evaluation of pterygomaxillary transverse width using cone-beam computed tomography in early childhood with non-syndromic orofacial cleft lip and/or palate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hosp Dent (Tokyo)	6. 最初と最後の頁 11-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ahn MS, Shin SM, Yamaguchi T, Maki K, Wu TJ, Ko CC, Kim YI	4. 巻 49
2. 論文標題 Relationship between the maxillofacial skeletal pattern and the morphology of the mandibular symphysis: Structural equation modeling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Korean J Orthod	6. 最初と最後の頁 170-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4041/kjod.2019.49.3.170	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ahn MS, Shin SM, Choi YS, Wu TJ, Ko CC, Yamaguchi T, Maki K, Kim YI	4. 巻 22
2. 論文標題 Analysis of the relationship between the morphology of the palate and facial skeletal patterns in Class III malocclusion using structural equation modelling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Orthod Craniofac Res	6. 最初と最後の頁 87-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ocr.12283	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi M, Yamaguchi T, Lee MK, Suzuki Y, Adel M, Tomita D, Nakawaki T, Yoshida H, Hikita Y, Furuhata M, Tsuneoka M, Nagahama R, Marazita ML, Weinberg SM, Maki K.	4. 巻 130
2. 論文標題 Three-dimensional assessment of the pharyngeal airway in Japanese preschoolers with orofacial clefts.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 533-540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lary.27957.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shrestha A, Takahashi M, Yamaguchi T, Adel M, Furuhashi M, Hikita Y, Yoshida H, Nakawaki T, Maki K.	4. 巻 90
2. 論文標題 Three-dimensional evaluation of mandibular volume in patients with cleft lip and palate during the deciduous dentition period.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angle Orthod	6. 最初と最後の頁 85-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2319/112618-831.1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Izumida E, Suzawa T, Miyamoto Y, Yamada A, Otsu M, Saito T, Yamaguchi T, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Yoshimura K, Sasa K, Takimoto R, Uyama R, Shiota T, Maki K, Kamijo R.	4. 巻 99
2. 論文標題 Functional Analysis of PTH1R Variants Found in Primary Failure of Eruption.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dent Res	6. 最初と最後の頁 429-436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0022034520901731.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tokavanich N, Gupta A, Nagata M, Takahashi A, Matsushita Y, Yatabe M, Ruellas A, Cevidanes L, Maki K, Yamaguchi T, Ono N, Ono W.	4. 巻 26
2. 論文標題 A three-dimensional analysis of primary failure of eruption in humans and mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Dis	6. 最初と最後の頁 391-400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13249.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋正皓、山口徹太郎、細道一善、長濱諒、田嶋敦、榎宏太郎
2. 発表標題 裂型が異なる唇顎口蓋裂の一卵性双生児不一致症例における全ゲノムシーケンス解析
3. 学会等名 第42回 日本口蓋裂学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口徹太郎、細道一善、高橋正皓、芳賀秀郷、疋田悠、中脇貴俊、常岡美里、降旗真由、相原のぞみ、若杉寛、富田大介、田嶋敦、横宏太郎
2. 発表標題 顎顔面外科手術は唾液DNAメチル化の変化をもたらす
3. 学会等名 第28回 日本顎変形症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中脇貴俊、山口徹太郎、富田大介、疋田悠、方山光朱、横宏太郎
2. 発表標題 EDAR遺伝子多型と三次元的な顎顔面形態との関連
3. 学会等名 第28回 日本顎変形症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田寛、高橋正皓、山口徹太郎、横宏太郎
2. 発表標題 顎顔面発育にFur low法及びTwo-flap変法が及ぼす影響東京都その比較
3. 学会等名 第43回 日本口蓋裂学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋正皓、Abhishekhi Shrestha、山口徹太郎、降旗真由、中脇貴俊、富田大介、吉田寛、横宏太郎
2. 発表標題 乳歯列期の唇顎口蓋裂における下顎骨体積および顎顔面形態の三次元的解析
3. 学会等名 第43回 日本口蓋裂学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 泉田恵理、須澤徹夫、山口徹太郎、宮本洋一、上條竜太郎、榎 宏太郎
2. 発表標題 原発性萌出不全特異的iPS細胞を用いた同疾患発症機序の解明
3. 学会等名 第29回 日本顎変形症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋正皓、降旗真由、山口徹太郎、Abhishekhi Shrestha、富田大介、榎宏太郎
2. 発表標題 唇顎口蓋裂患児における翼突上顎部および頬骨の3次元的形態評価
3. 学会等名 第29回 日本顎変形症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷部敦志、山口徹太郎、中脇貴俊、疋田悠、、芳賀秀郷、榎宏太郎
2. 発表標題 前後的のみならず垂直的に区分される顎変形症の下顎頭サイズは異なる
3. 学会等名 第29回 日本顎変形症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相原のぞみ、山口徹太郎、北はるな、丹澤史、若杉寛、降旗真由、芳賀秀郷、栗原祐史、代田達夫、榎宏太郎
2. 発表標題 非接触型三次元形状計測装置を用いた上下顎同時移動術における顔面軟組織形態の変化の検討
3. 学会等名 第29回 日本顎変形症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小關 理恵子, 鈴木 健司, 小澤 重幸, 生駒 文晴, 佐藤 真理子, 金森 慶亮, 安井 正紀, 山口 徹太郎, 不鳥 健持, 小林 優
2. 発表標題 CAD/CAMスプリントを用いて上下顎骨切り術を行った顔面非対称症例の治療評価
3. 学会等名 第30回 日本顎変形症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tetsutaro Yamaguchi
2. 発表標題 Human genetics in malocclusion
3. 学会等名 9th International Orthodontic Congress (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	芳賀 秀郷 (Haga Shugo) (00736655)	昭和大学・歯学部・講師 (32622)	
研究分担者	高橋 正皓 (Takahashi Masahiro) (10736713)	昭和大学・歯学部・講師 (32622)	
研究分担者	富田 大介 (Tomita Daisuke) (40805842)	昭和大学・歯学部・助教 (32622)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	榎 宏太郎 (Maki Koutaro) (80219295)	昭和大学・歯学部・教授 (32622)	
研究分担者	中脇 貴俊 (Nakawaki Takatoshi) (90783522)	昭和大学・歯学部・普通研究生 (32622)	

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