

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19302

研究課題名(和文) 裂型に着目した唇顎口蓋裂における3次元顎顔面形態解析と遺伝要因の解明

研究課題名(英文) Three-dimensional assessment and elucidation of gene factor in craniofacial morphology for patients with orofacial clefts

研究代表者

高橋 正皓 (Takahashi, Masahiro)

昭和大学・歯学部・講師

研究者番号：10736713

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：乳歯列期における異なる裂型の唇顎口蓋裂間に存在する顎顔面形態の特徴を明らかにするため、CBCT画像を用いて顎顔面領域における形態解析を行った。非症候性、先天性疾患及び全身疾患を伴わない唇顎口蓋裂患児の中から、84名を選択し、両側性唇顎口蓋裂群、片側性唇顎裂群、片側性唇顎口蓋裂群、および唇顎口蓋裂を伴わないControl群の4つの群に分類した。計測ソフトを用いて下顎骨体積の計測と顎顔面の角度・線計測を行い、比較を行った。共分散分析の結果から、各群において下顎骨体積に有意差は認められなかったが、角度・線計測を行った5項目(SNA、ANB、SN-MP、Co-A、Go-Gn)に有意差を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに、セファログラムやcone beam computed tomography (CBCT)を用いて、唇顎口蓋裂における顎顔面形態の特徴を報告した研究は多く認めるが、様々な裂型に分類し、乳歯列期における唇顎口蓋裂の顎顔面形態を三次元的に詳細に分析し、比較した報告はなかった。乳歯列期という早期の段階に、詳細に顎顔面形態を分析し、裂型による特徴を把握することは、治療が長期化しやすい唇顎口蓋裂に対する矯正歯科治療において、より効率的な治療を患者に提供するための一助となり、学術的にも社会的にもその意義が高いと考えられる成果を挙げることができた。

研究成果の概要(英文)：To examine the relationship between mandibular volume and craniofacial morphology in patients with cleft lip and palate using cone beam computed tomography (CBCT) and to compare these findings with control (noncleft) patients during the deciduous dentition period. 84 patients were categorized into the unilateral cleft lip and alveolus (UCLA) group, unilateral cleft lip and palate (UCLP) group, bilateral cleft lip and palate (BCLP) group, and control group without cleft. Mandibular volume and craniofacial cephalometric measurements were obtained using CBCT. All measurements were assessed by analysis of covariance (ANCOVA) using Bonferroni post hoc pairwise comparison tests. ANCOVA revealed no statistically significant differences in mandibular volume among the groups. However, some craniofacial cephalometric measurements were found to be statistical significant differences between the groups.

研究分野：唇顎口蓋裂

キーワード：唇顎口蓋裂 CBCT 遺伝子解析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

唇顎口蓋裂は裂型(両側唇顎口蓋裂、両側唇顎裂、片側唇顎口蓋裂、片側唇顎裂、口唇裂、および口蓋裂等)により、その表現型、裂幅や組織欠損量に違いを認め、同じ裂型であっても、その程度は様々である。顎顔面形態は、咬合異常の原因として、大きく影響を及ぼす要因の一つである。唇顎口蓋裂の顎顔面形態は、口蓋裂の閉鎖目的で出生後に行われる口蓋形成術に起因する口蓋の癒痕組織形成、すなわち環境的要因が顎顔面形態に大きく影響を及ぼしていることが広く知られている。しかし、同一術者が同一の術式によって口蓋形成術を行っているにも関わらず、同じ裂型においても、顎顔面形態や咬合異常の程度の違い、特に上顎骨や下顎骨形態の多様性(骨の大きさや垂直的な位置の違い等)に遭遇する。個々の裂幅、組織欠損量の程度が異なることや遺伝的要因等が一因と考えられる。さらに現在では、口蓋形成術の術式の変換や改良が成され、以前と比較すると、術後の癒痕組織形成量が、より少ない術式を用いて行われていることが多い。単に口蓋形成術に起因した環境的要因のみでは、唇顎口蓋裂の顎顔面形態を特徴づけている因子について説明することは有限であり、遺伝的要因の探求も必要不可欠な要素であると考えられる。しかし、顎顔面形態と遺伝的要因との関連性に関しては、未だ十分な報告が成されていない。

唇顎口蓋裂における顎顔面形態に関しては、これまでに、セファログラムや cone beam computed tomography (CBCT)画像を用いて、その特徴を報告した研究は多く認めるが、様々な裂型に分類し、乳歯列期における唇顎口蓋裂の顎顔面形態を三次元的に詳細に分析し、比較した報告は認められない。

### 2. 研究の目的

本研究では、乳歯列期における唇顎口蓋裂を両側唇顎口蓋裂、片側唇顎口蓋裂、および片側唇顎裂といった異なる裂型の唇顎口蓋裂間に存在する顎顔面形態の特徴および差異を明らかにするため、顎裂部骨移植術や矯正歯科治療を行う上で、必要と判断され、撮影された CBCT 画像を用いて、顎顔面領域における詳細な形態解析を行うこととする。

さらに、唇顎口蓋裂における顎顔面形態と遺伝的要因との関連性を明らかにするため、全エクソームシーケンスを用いて、裂型別の顎顔面形態の特徴に関連している遺伝子の探索を行うことを目的とする。

### 3. 研究の方法

咬合異常の治療を目的として昭和大学歯科病院矯正歯科を受診した、非症候性唇顎口蓋裂患児と先天性疾患や全身疾患を伴わない患児の中から、84名(平均年齢  $4.66 \pm 0.47$  歳、男児 46人、女児 38人)を選択、対象者とし、さらに両側唇顎口蓋裂群、片側唇顎口蓋裂群、片側唇顎裂群、および唇顎口蓋裂を伴わない Control 群の4つの群に分類する。CBCT 画像と計測ソフトを用いて、下顎骨体積の計測と顎顔面の角度・線計測(計9項目)を行い、下顎骨体積および顎顔面形態の比較を行う。統計的検定には、共分散分析と Bonferroni 法を用いることとする。

遺伝子解析に関しては、対象者から、唾液あるいは口腔粘膜を採取して、DNA の抽出を行い、全エクソームシーケンスを行うこととする。

### 4. 研究成果

CBCT 画像を用いた下顎骨体積の計測結果は、両側唇顎口蓋裂群:  $22,967.36 \pm 649.08 \text{ mm}^3$ 、片側唇顎口蓋裂群:  $23,593.96 \pm 706.89 \text{ mm}^3$ 、片側唇顎裂群:  $24,507.04 \pm 512.18 \text{ mm}^3$ 、および唇顎口蓋裂を伴わない Control 群:  $26,459.21 \pm 795.53 \text{ mm}^3$ であった。

共分散分析の結果から、各群における下顎骨体積に有意差は認められなかったが、角度・線計測を行った5項目(SNA、ANB、SN-MP、Co-A、および Go-Gn)に有意差を認めた。さらに、Bonferroni 法を用いた多重比較検定の結果から、片側唇顎裂群と片側唇顎口蓋裂群間、片側唇顎口蓋裂群と両側唇顎口蓋裂群間、片側唇顎裂群と両側唇顎口蓋裂群間、および両側唇顎口蓋裂群と Control 群間に、形態学的有意差を認めた。

乳歯列期の唇顎口蓋裂における下顎骨体積及び顎顔面形態を測定した研究成果は、矯正歯科分野の海外学術雑誌に掲載された。

Three-dimensional evaluation of mandibular volume in patients with cleft lip and palate during the deciduous dentition period.

Shrestha A, Takahashi M, Yamaguchi T, Adel M, Furuhata M, Hikita Y, Yoshida H, Nakawaki

T, Maki K.

Angle Orthod. 2020 Jan;90(1):85-91. doi: 10.2319/112618-831.1.

一方で、当初研究計画として予定していた全エクソームシーケンスを用いた遺伝子解析は、新型コロナウイルス感染症の蔓延もあり、計画が大幅に遅れてしまい、研究期間内に成果を挙げることができなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Abhishekhi Shrestha, Masahiro Takahashi, Tetsutaro Yamaguchi, Mohamed Adel, Mayu Furuhashi, Yu Hikita, Hiroshi Yoshida, Takatoshi Nakawaki, Koutaro Maki	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 The Angle Orthodontist	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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

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、槇宏太郎
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回日本口蓋裂学会総会・学術集会
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、槇宏太郎
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次元形態評価
3. 学会等名 第29回日本顎変形症学会総会、学術集会
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、疋田悠、中脇貴俊、吉田寛、槇宏太郎
2. 発表標題 乳歯列期における唇顎口蓋裂の裂型別の下顎骨体積および顎顔面形態の比較
3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------