

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17169

研究課題名（和文）3次元的症例分類からのHemifacial microsomiaのヒトゲノム解析

研究課題名（英文）Human genome analysis of hemifacial microsomia from three-dimensional case classification.

研究代表者

長濱 諒（NAGAHAMA, RYO）

昭和大学・歯学部・講師

研究者番号：90783530

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）：Hemifacial microsomia 患者23名の下顎骨の体積や左右下顎管の長さの計測を行い、その後統計解析を行なった。その結果、Hemifacial microsomia type II患者の下顎骨体積と下顎管の長さに関連が認められ、その結果を論文で投稿し掲載された。今回の研究期間内で遺伝子解析までの結果を解析することはできなかったが、引き続き本研究課題は継続していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究結果よりPruzansky Grade IIのHFM患者の患側において、下顎管長さと下顎骨体部体積には関連があることが明らかになった。また、Pruzansky Gradeが上昇するにつれて患側の下顎骨体部体積、下顎枝部体積、下顎管長さが減少する傾向があることが明らかとなった。HFMにおけるCBCTを用いた3次元的な下顎管長さと下顎骨体積の関係性を把握することは、HFM患者の成長発育に伴う顔貌の変形度合いを含む成長予測やその治療計画を立てる上での指標となる可能性が明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：The mandibular volume and length of the left and right mandibular canals of 23 Hemifacial microsomia patients were measured and subsequently statistically analyzed. The results showed a significant association between mandibular volume and mandibular canal length in Hemifacial microsomia type II patients, and the results were submitted for publication. Although we were unable to analyze the results up to genetic analysis within the time frame of this study, we plan to continue this research project.

研究分野：orthodontics

キーワード：Hemifacial microsomia

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

HFM 患者の病態は様々であるが Pruzansky 分類により大きく 3 種類に分類されている。しかし、Pruzansky 分類は主に下顎枝を 2 次元で観察した形態を指標とした病態分類であり、下顎骨全体の 3 次元の変形を考慮した分類指標は未だに存在しない。将来的な下顎骨の変形の程度を予測しながら成長期における適切な治療プランの選択を行うためにも、HFM の発生メカニズムを解明し、より詳細な 3 次元の病態分類をすることは臨床上意義深いと考え本研究を行うこととした。

2. 研究の目的

(1) CBCT 画像を用いた HFM の 3 次元下顎骨形態の特徴の解析

Pruzansky 分類は頭部 X 線規格写真、即ち 2 次元の情報から導き出す分類である。本研究では、多様な表現型を示す HFM の下顎骨形態を、従来までの頭部 X 線規格写真などを用いた 2 次元解析に留まらず、3 次元解析を行い、下顎骨形態の特徴により分類する。頭部 X 線規格写真は、左右の外耳道にイヤードを挿入することにより頭部を規格位置に固定し撮影、その後 FH 平面や SN 平面を基準とし、2 次元的に解析を行う方法であるが、HFM 患者の場合、耳介の形成不全、位置異常、上顎骨を含む頭蓋顎顔面領域全体の変形が認められることが多く、基準を設定すること自体困難である。そこで CBCT で得られた 3 次元画像データを用いることにより、HFM 患者の下顎骨形態の詳細な解析を行い、分類を行う。

(2) HFM の下顎骨形態の特徴に關与する遺伝様式の同定

HFM 患者をタイプ別に分類し、HFM の症状の差異に關与している遺伝子を探索・同定するために、それぞれの患者の全てのエクソームシーケンスを用いた遺伝子解析を行う。HFM におけるこれまでの遺伝子研究は、その病因を解明するための研究が主体であり、いくつかの候補遺伝子が報告されてきた [PLoS One. 2014 May 9;9(5):e96788]。しかしそれらは多様な症状の程度を示す OAVS (oculo-auriculo-vertebral spectrum) を一括りとして解析を行っているものが殆どである。そのため Hemifacial microsomia (HFM) のタイプ別に見た下顎の形態を特徴づける遺伝的要因を同定する。本研究は HFM を症状別に分類した際の遺伝様式に關する研究として、世界で初めての試みである。

(3) HFM 患者に対する新たな治療体系の確立

下顎骨形態解析とそれを特徴付ける遺伝子解析の結果を融合することにより、例えば成長期の下顎骨に対する患側の成長促進を積極的に行うか否かの判断や、下顎骨骨延長術を適應する際の延長方向や延長量の決定などを、遺伝子診断から導き出すといった、今までよりもより効率的で効果的な治療体系の確立を目的とする。また、本研究の最終目標としては治療法に則した Pruzansky 分類に次ぐ新たな分類法の確立を行う。

3. 研究の方法

対象は、昭和大学歯科病院矯正歯科で診断および治療計画立案のために CBCT 撮影を行った HFM 患者 23 名(男性 12 名・女性 11 名、CBCT 撮影時平均年齢 12.27 ± 5.85 歳)とした。なお両側性の HFM 患者 (Patients with bilateral HFM) は除外した。また対象は Pruzansky 分類に従って 14、Grade I ~ III の 3 群に分類された。(Figure 1)

CBCT は、KaVo 3D eXam (KaVo Dental GmbH, Biberach, Germany)を用いた。取得した CBCT 画像は DICOM 形式にエクスポートした後に、Mimics® (Materialise NV, Leuven, Belgium)にインポートして下顎骨と下顎管の 3D モデルを再構築した。再構築した下顎骨は、3-matic® (Materialise NV, Leuven, Belgium)を使用して STL データ上で下顎骨体部と下顎枝部に分割した。

Pruzansky 分類に基づいて分類された患者の両側の下顎管長さ、下顎骨体部体積、下顎枝部体積は、過去の研究で使用された方法を参考に計測した。各患者の健側をコントロール群とした。各患者の下顎管長さ、下顎骨体部体積、下顎枝部体積の比率(患側/健側 $\times 100\%$)を算出した。その後、Grade 内における下顎管長さの比率と下顎骨体部体積の比率、下顎枝部体積の比率の相関性の確認と Grade 間における下顎管長さの比率の平均、下顎骨体部体積の比率の平均、下顎枝部体積の比率の平均の差を検討した。

下顎骨は下顎骨体部と下顎枝部に分割した。下顎骨体部と下顎枝

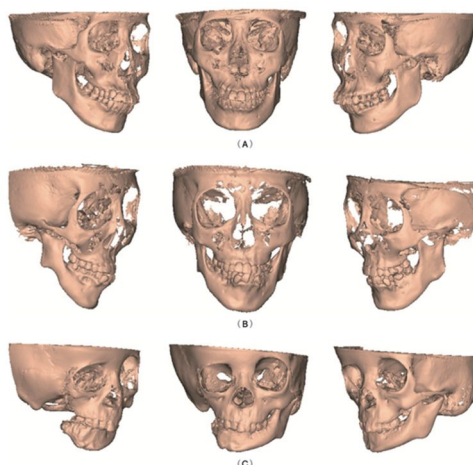


Figure 1. Diversity of symptoms in hemifacial microsomia. (A) Pruzansky grade I. (B) Pruzansky grade II. (C) Pruzansky grade III.

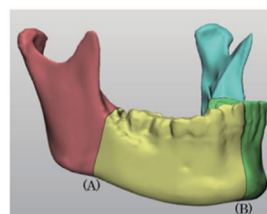


Figure 2. Mandible segmentation for volumetric measurements. (A) Plane separating the mandibular body and ramus. (B) Plane separating normal and affected sides.

部を分割する平面は 3 点(外斜線の転換点,内斜線の転換点,下顎角前切痕)を結んで決定した。また,下顎骨の健側と患側を分ける平面は,3 点(下顎中切歯中点,Me,オトガイ棘中点)を結んで決定した(Figure 2)。下顎管長さの計測は Panoramic view,および再構築モデルを使用して計測した(Figure 3)。

全ての計測は,同一計測者が 2 週間以上の間隔をおいて 2 回計測し,測定値はクラス内相関係数 (ICC: intraclass correlation coefficient) によって確認された。ICC スコアは全て 0.7 以上であり,信頼性が高いことが確認された。計測項目については,Shapiro-Wilk 検定にてデータの正規性の検定を行い,正規性が認められた。相関分析はピアソンの相関係数,また Levene の等分散検定にて等分散性を確認し,検定は対応のない t - 検定を用いた。

統計解析ソフトとして SPSS Statistics 26 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) を使用し,有意水準を $\alpha=0.05$ (両側) とし, $p<0.05$ を有意差ありとした。

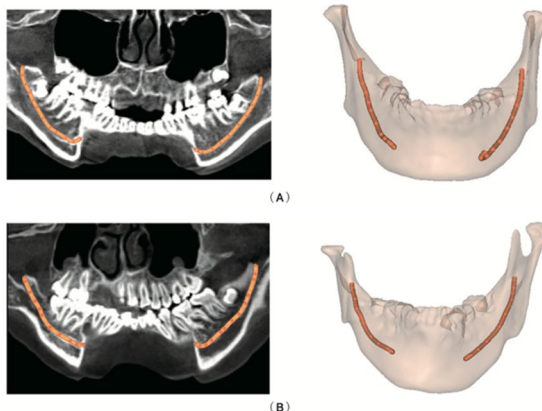


Figure 3. Panoramic view and reconstruction model for the mandibular canal measurements. (A) Pruzansky grade I. (B) Pruzansky grade II.

4. 研究成果

Grade 内の比較

Grade 内における下顎管長さの比率と下顎骨体部体積の比率,下顎枝部体積の比率の相関関係を確認した (Table 1)。

Pruzansky Grade I 患者 における下顎管長さの比率と下顎骨体部体積の比率 (相関係数 $r=0.362$, 有意確率は $p=0.481$),下顎管長さの比率と下顎枝部体積の比率 ($r=0.365$, 有意確率は $p=0.476$) ともに有意な相関は認めなかった。Pruzansky Grade II 患者における下顎管長さの比率と下顎骨体部体積の比率に有意な正の相関を認めたが(相関係数 $r=0.710$, 有意確率は $p=0.022$),下顎管長さの比率と下顎枝部体積の比率 (相関係数 $r=0.101$, 有意確率は $p=0.780$)には有意な相関は認めなかった。

Grade 間における比較

Grade 間の比率の平均の差は,下顎管長さ ($p=0.028$),下顎骨体部体積 ($p=0.015$),下顎枝体積 ($p=0.002$) と,いずれの左右比率の平均間においても有意な差が認められ,Grade I が Grade II に比較して大きな値を示した (Figure 4)。

Table 1 Results of Pearson's correlation coefficient (r) within the same grade

	Correlation between mandibular canal length and body volume ratios		Correlation between mandibular canal length and ramus volume ratios	
	r	p-value	r	p-value
Pruzansky grade I	0.36	0.48	0.37	0.48
Pruzansky grade II	0.71	0.02	0.10	0.78

r, Pearson's correlation coefficient.

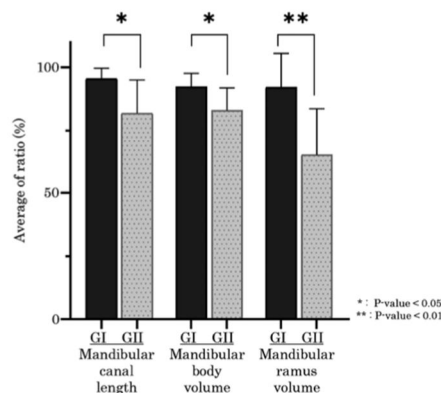


Figure 4. Differences in the average of the ratio between grades. G I : Pruzansky grade I. G II : Pruzansky grade II. All data are presented as mean \pm standard deviation.

研究期間内に遺伝子解析までは進める事ができなかったが、引き続き本研究の目的達成のため解析を続行していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tomijiro Hamada, Ryo Nagahama, Haruhisa Nakano, Maki Koutaro	4. 巻 40
2. 論文標題 A Study of Left-right Differences in Mandibular Canal Length and Volume in Hemifacial Microsomia	5. 発行年 2024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 5-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.32154/jjscmfs.40.1_5	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14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 長濱 諒, 濱田 富次郎, 榎 宏太郎
2. 発表標題 Goldenhar Syndrome患者に対し3D骨延長器を用いた顎矯正手術を施行した1症例
3. 学会等名 第48回日本口蓋裂学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 濱田 富次郎, 長濱 諒, 榎 宏太郎, 中納 治久
2. 発表標題 第一第二鰓弓症候群患者における下顎骨体積と下顎管形態の3次元解析
3. 学会等名 第41回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 濱田 富次郎, 長濱 諒, 榎 宏太郎, 中納 治久
2. 発表標題 Hemifacial microsomialにおける下顎骨体積と下顎管長さの左右比較
3. 学会等名 第82回日本矯正歯科学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長濱 諒, 丹澤 史, 河合 良太, 代田 達夫, 中納 治久
2. 発表標題 著しい反対咬合を呈する片側性唇顎口蓋裂患者に対し、上顎骨延長術を併用した顎矯正手術を施行した1例
3. 学会等名 第82回日本矯正歯科学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ryo Nagahama, Tomijiro Hamada, Yorikatsu Watanabe, Haruhisa Nakano
2. 発表標題 A case of Orthognathic surgery using a distractor in a patient with hemifacial microsomia
3. 学会等名 2023 APCA, APCLPC & Chang Gung Forum (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長濱 諒、瀧田 富次朗、中納 治久
2. 発表標題 骨延長器を用いた顎矯正手術をHemifacial microsomia患者に対し施行した1例
3. 学会等名 第8回日本骨免疫学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長濱 諒
2. 発表標題 Survey of orthodontic and surgical treatment in team care for patients with hemifacial microsomia
3. 学会等名 第14回国際口蓋裂学会2022 (エジンバラ) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長濱 諒
2. 発表標題 3D骨延長器を用いた上下顎骨切り術を施行したGoldenharSyndromeの1例
3. 学会等名 第40回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会（名古屋）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長濱 諒
2. 発表標題 Goldenhar Syndrome患者に対し3D骨延長器を用いた顎矯正手術を施行した1症例
3. 学会等名 第46回日本口蓋裂学会総会・学術集会（鹿児島）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長濱 諒
2. 発表標題 Bilateral facial microsomia 患者に対し3D 骨延長器を用いた 上下顎骨切り術を施行した1症例
3. 学会等名 日本矯正歯科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長濱 諒
2. 発表標題 3D骨延長器を用いた上下顎骨切り術を施行した Bilateral -facial microsomia type (R)type IIB(L) の1例
3. 学会等名 日本頭蓋顎顔面外科学会
4. 発表年 2021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
---------	---------