

論文名 歯・顎・顔面の発生・異常

名前 井関祥子

所属 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

先天異常は、胎生期の器官形成過程において正常な発生機構が妨げられた結果、出生時に形態的・機能的に異常を呈するものである。頭蓋顎顔面の先天異常は主として形態的異常となるが、個人のアイデンティティーともいえる容貌への影響は、心理的なストレスによる社会不適応や外科や矯正治療を含めた生涯にわたる関連医療を受ける必要性などの問題を生じる。その成因は、遺伝要因や環境要因の単一要因だけではなく、これらが複合的に作用してある一定の閾値を超えた時に発症する、「遺伝-環境多因子閾値説」が大部分であると考えられており、未だ多くの先天異常の原因は明らかとなっていない。先天異常の治療法や未然に防ぐ予防法の開発のためには、正常な発生および先天異常の発症メカニズムの分子レベルでの正確な理解が不可欠である。

1990年代からの分子生物学の発展が、遺伝要因の解析を可能、かつ容易にし、先天異常の原因となる遺伝子変異の検討、モデルマウス作製^{[1],[2]}による発症機構^{[3],[4]}や治療法の研究が進んだ。2000年代のゲノムシーケンサーの改良によるゲノム解析技術の発展は、多数のゲノム配列の比較検討を可能にし、さらにはCRISPR/Cas9によるゲノム編集技術はモデルマウス作出を加速かつ容易にしている。これらの技術については、我が国は欧米とともにトップレベルであるが、残念ながら頭蓋顎顔面発生異常研究の分野に十分利用されていない。また、表現型を的確かつ客観的に認識するための定量化の手法も発展して共有されつつあり、形態の差と遺伝子発現を関連させる試みが開始しているが、国内での研究報告は少なく、今後の導入が必要である。さらには、近年では組織などの細胞集団における一細胞の遺伝子発現を明らかにするシングルセルRNA-seqにより、組織相互作用や細胞分化過程の解析が可能となっている。この手法はさまざまな組織や発生段階で行えるため、今後野生型とモデルマウスの比較などにより、詳細な分子機構の違いを明らかにできると考えられ、国内研究にも導入が必要である。

2015年以降の顎顔面形成不全の遺伝的探索を行った研究の論文数ではアメリカは群を抜いている。この事はオバマ政権でのprecision medicine initiativeに代表される国策による超大型予算の投入と集中的な人員配置によると推察される。また欧米では多くの小児科病院にCraniofacial Center(頭蓋顎顔面センター)が併設され、基礎研究者を含めた包括的なチームで頭蓋顎顔面先天異常の原因究明から診断、治療法の開発までを行う体制が整備されていることも大きい。2019年の欧州で開催された国際会議、Tooth Morphogenesis and Differentiationで、世界から選抜された51の口演中、4演題が日本人研究者によるものであるなど、日本は一定の存在感を示すが、今後は複数の施設による包括的な研究チームを編成で研究する体制を構築する事が必要と考えられる。

謝辞 黒坂 寛(大阪大学大学院歯学研究科)
中富 満城(産業医科大学産業保健学部)
武智 正樹(順天堂大学医学部)

利益相反 なし

参考文献

- [1]Ohazama et al., Plos One. 3:e4092, 2008 (IF: 3.24, 被引用回数 137)
- [2]Yoshida et al., Mech of Dev. 125:797-808, 2008; (IF:1.882, 被引用回数 229)
- [3]Nakatomi M., J Dent Res. 85: 427-431, 2006 (IF: 6.116, 被引用回数 118)
- [4]Wang et al., Dis Model Mech. 12: dmm040279, 2019 (IF:5.785, 被引用回数 15)