

## 顎顔面や口腔の形態異常に関与する生体分子の網羅的探索

山口徹太郎

神奈川歯科大学歯学部歯科矯正学講座歯科矯正学分野

黒坂 寛

大阪大学歯学部附属病院 矯正科

顎顔面領域の形成は胎生期に開始され様々な遺伝的要因の影響を強く受ける事により進行する。近年では臨床の現場においても次世代シーケンサーの登場により口唇口蓋裂をはじめとした顎顔面形成不全の患者の網羅的なゲノム塩基配列の解析が可能となり多くの研究が遂行されている。GWAS 研究 (Genome wide associated study) は複数の遺伝的要因と環境要因が複合的に作用して発症する多因子遺伝性疾患の遺伝的要因を解明するのに非常に効果的な解析手法である。遺伝マーカーとして主に数 10 万～数 100 万個の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism : SNPs) が用いられる。一方、エクソーム解析とは、次世代シーケンサーを用いて、遺伝子の最も重要な領域であるエクソン領域を対象にゲノム全域に渡ってシーケンシングを行う手法である。ゲノムワイド関連解析が多因子遺伝性疾患の遺伝的要因の同定において有効であるのに対し、エクソーム解析は特定 (単一または数個) の遺伝的要因が疾患発症の原因または主因となる遺伝的要因の同定に有効である。顎顔面形成不全は先天性疾患の 3 割以上に併発する事が知られており先天性疾患全体を診断する上でもその分子メカニズムの解明は重要な立ち位置を占める。GWAS 研究はその中の代表的な研究であり顎顔面形成不全における遺伝的原因を解明してきた。口唇口蓋裂の原因遺伝子として知られている IRF6 や頭蓋骨早期癒合症の原因遺伝子である BMP7 は GWAS 研究から同定された分子の例である。また古くから研究が行われている歯の先天性欠如の原因遺伝子についても近年に行われた GWAS 研究により現在でも新規遺伝子変異が同定されている事から今後も解像度の高い研究が必要である事を示唆している (参考文献 1)。

2015 年以降の先天性顎顔面形成不全 (craniofacial defect) の GWAS 研究についての国際的なトップ論文 (10 パーセント以内) の検索を Scopus を用いて行った。2015 年以降ではアメリカからの論文が最多でイギリスやオーストラリアが後を追う形となっている。日本からの論文はなく国際的にも遅れをとっている状況であると考えられる (図. 1)。

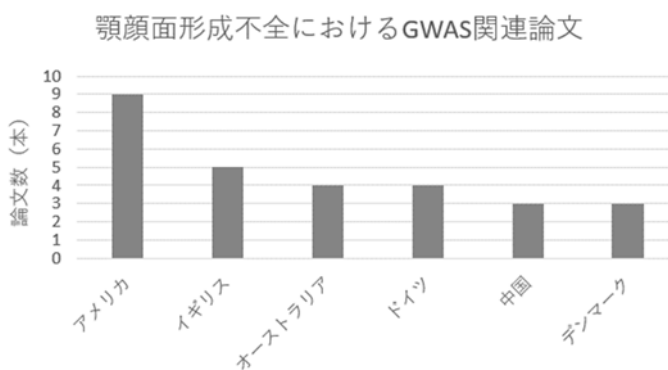


図.1

一方、近年では顎顔面形成不全の GWAS 研究のみの研究論文は減少傾向にあり遺伝情報と顎顔面形態の詳細な 3 次元情報を結び付けた研究（参考文献 2）や多くのエキソーム解析を用いた 1 塩基レベルの解像度を用いたゲノム研究などが展開されており（参考文献 3）網羅的ゲノム解析と顎顔面形成不全の関連性の探索は新たな展開を見せている。またこのように同定された変異について動物モデルを用いて生物学的な機能解析を行う研究も増加傾向にある。

顎顔面形成不全に関連してゲノム編集を用いた 2015 年以降の論文数で日本はアメリカ、ドイツに次ぐ 4 本であり国際的にみても一定の生産性を達成していると言える

（図. 2）。また日本においても顎顔面形成不全を含む希少難病疾患の発症メカニズム解明や治療法の開発を推進する動きがあり本研究分野の更なる躍進が必要である。

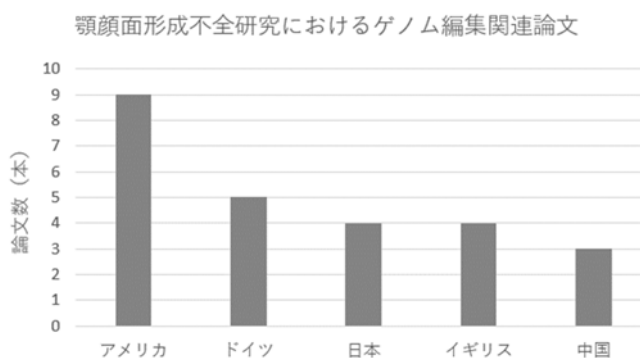


図.2

このような研究を歯科医師が研究責任者として行った事例は非常に少数である。数の少ない希少疾患や治療方法のない難病研究においては対象患者のリクルートから原因の究明や新規診断方法の開発等幅広い分野に跨る研究チームを率いる事が必要となる。特に顎顔面形成不全を伴う疾患では歯科医師の専門的な知識が遺伝的診断に結び付く事も多く（参考文献 4）今後より多くの研究成果の発信を行う事により顎顔面形成不全を伴う全身疾患の病態解明にも寄与する事が可能である。

利益相反 無し

#### 参考文献

- [1] Jonsson L et al. J Dent Res. 97(5):515–522, 2018 (IF: 8.924, 被引用回数 21)
- [2] Hallgrímsson B et al. Genet Med. 22(10):1682–1693, 2020 (IF: 8.864, 被引用回数 19)
- [3] Bishop MR et al. Am J Hum Genet. 2;107(1):124–136, 2020 (IF: 11.043, 被引用回数 13)
- [4] Yamada M et al. Am J Med Genet A. 185(5):1544–1549, 2021(IF: 2.578, 被引用回数 40)