

4-1-34 口腔奇形・異常に関与する遺伝子の特定

<研究概要>

本研究の目的は、近交系マウスを用いてコルチゾン投与により発症する唇顎口蓋裂の原因遺伝子を特定すること、さらに顎骨や歯の大きさ、歯の先天欠如を決定している遺伝子を特定することであり、最終的にはヒト唇顎口蓋裂および不正咬合の発症リスクの診断に応用することが目的であった。

唇顎口蓋裂の研究では、唇顎口蓋裂を有するA系マウスと正常のC3Hマウスの交配を行い、唇顎口蓋裂が常染色体劣性遺伝性であり、複数の遺伝子が関与していることがわかった。また戻し交配世代(N2)のDNAを用いたPCR遺伝子型判定により、唇顎口蓋裂発症に関わる遺伝子が染色体11番の98.3Mbpと110.3Mbpの間および染色体14番の60.5Mbpと115.8Mbpの間に存在することが明らかとなった。

顎骨や歯の大きさに関しては、SMXAリコンビナント近交系マウス23系統の上顎骨および下顎骨の長径、第一臼歯の歯冠幅径を計測し、これらの大きさが遺伝的に支配されていること、また顎骨と歯の大きさには相関がないことを明らかにした。また連鎖解析により、上下顎骨の長径に関与する遺伝子は染色体10, 11番に存在し、歯の大きさに関与する遺伝子は染色体3, 7, 8, 13, 15, 17番に存在することを明らかにした。

歯の先天欠如の実験では、第三臼歯の先天欠如を有するELマウスと正常マウスであるMSMマウスの交配と連鎖解析により、その原因遺伝子が染色体3番にあることを明らかにした。また、コンジェニックマウスの作成により、原因遺伝子が存在する領域を絞り込み、EgfとLef1を候補遺伝子として特定することができた。

各テーマとも当初予定していた原因遺伝子の特定までは研究費採択期間中にはいかなかった。

<得られた知見>

マウス唇顎口蓋裂発症の原因究明の研究では、マウス染色体11番に位置づけられた遺伝子は口唇裂に関与し、染色体14番上の遺伝子は口蓋裂の発症に関与していることがわかった。顎骨と歯の大きさに関しては、上下顎骨の長径には高い相関があり、関与している遺伝子座も同じであることがわかった。また、上下の第一臼歯の歯冠幅径にも高い相関があり、関与している遺伝子座も一部一致していることが明らかとなった。また顎骨と歯の大きさを決定する遺伝子座は共通しておらず、顎骨の大きさと歯の大きさは遺伝的に関連性が低いことが明らかとなった。

マウス第三臼歯の先天欠如の原因究明の研究では、第三臼歯の先天欠如の原因遺伝子が存在するマウス染色体3番の領域を3Mbpという狭い範囲まで絞り込むことができ、候補遺伝子を特定することができた。