

平成29年1月11日

MSX1 遺伝子 C 末端領域における新規変異検出、ならびにその多数歯欠損症における疾患責任性のゲノム編集技術を用いた検証

徳島大学大学院医歯薬学研究部の田中栄二教授、泰江章博講師（口腔顎顔面矯正学分野）、井本逸勢教授（人類遺伝学分野）、先端酵素学研究所の親泊政一教授、三井なおみ研究員（生体機能学分野）らの研究グループは、多数歯欠損症患者家系より MSX1 遺伝子 C 末端領域に新規変異を検出し、同変異の疾患責任性をゲノム編集技術を用いて実験動物で証明し、本件に関する論文が、英国科学誌『Scientific Reports』（オンライン版）に12月5日付けで掲載されましたのでお知らせします。MSX1 の C 末端領域の変異が歯牙欠損症の発症と口蓋形成に関与することを動物レベルで検証・証明した本研究成果は、本疾患のみならず、様々な病態に対する正しい診断の確立へ展開されることが期待されます。

（報道概要）

歯牙欠損症は頭蓋顎顔面領域における先天性疾患において、7～8%と非常に高頻度で、歯科領域においては齲蝕・歯周病に次ぐ临床上多く遭遇する疾患であり、欠損が6歯以上に亘るいわゆる多数歯欠損症においては、口唇裂・口蓋裂同様、近年その矯正治療に健康保険が適用されるなど重要な疾患と位置付けられてきました。

多数歯欠損症は従来より原因遺伝子がいくつか同定されてきましたが、未だに原因遺伝子不明の歯牙欠損症を有する家系あるいは散发例は非常に多く、また、既知遺伝子であっても、その変異の疾患責任性はこれまで培養細胞系でのみしか検証されておらず、小規模家系での検出変異では、疾患責任性を有するのか、それとも単なる多型なのか真偽不明と言わざるをえない報告も見られるのが現状です。

今回の研究では、多数歯欠損症を呈する家系より次世代シーケンサーを用いた解析から、歯牙欠損症に関連する遺伝子変異を複数見出し、公共データベース情報を用いた検証から既知遺伝子である MSX1 遺伝子の C 末端領域に新規変異を検出しました（図1）。MSX1 遺伝子は歯牙欠損症に関わる遺伝子として古くから同定されていたものの、C 末端領域での変異の報告はほとんどなく、また、その疾患責任性は不明でした。そこで、近年発展著しいゲノム編集技術を用い、その疾患責任性を動物レベルで検証するため、相同領域を破壊したマウスを作製しました（図2）。その結果、変異マウスにのみ下顎切歯と後方臼歯の欠損ならびに口蓋の低形成を認めることで疾患責任性の証明としました（図3、4）。また、歯の発生停止ならびに口蓋裂を発症し、生後間もなく致死となる従来の Msx1 遺伝子ノックアウトマウ

スとは異なる表現型が得られたことも非常に興味深い現象であります。

今回の結果より、様々な疾患における遺伝子変異検出で、小規模家系かつ動物実験での検証のないまま報告がなされて続けている現状に一定の歯止めをかけつつ、一方で正しい診断が行われることが期待できます。今後、研究グループでは、過去に報告されてきた真偽不明の遺伝子変異、ならびにこれまでほとんど培養細胞系でしか行われてこなかった機能領域の欠失アッセイを動物レベルでゲノム編集技術を用いて行っていく予定です。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、日本医療研究開発機構「難治性疾患等実用化研究事業」の支援のもと遂行され、研究成果は、英国科学誌『Scientific Reports』（オンライン版）に12月5日付けで掲載されました。

掲載誌名：Scientific Reports

論文名：Novel human mutation and CRISPR/Cas genome-edited mice reveal the importance of C-terminal domain of MSX1 in tooth and palate development.

論文著者：Silvia Naomi Mitsui, Akihiro Yasue, Kiyoshi Masuda, Takuya Naruto, Yoshiyuki Minegishi, Seiichi Oyadomari, Sumihare Noji, Issei Imoto & Eiji Tanaka

責任著者：徳島大学大学院医歯薬学研究部 口腔顎顔面矯正学分野 講師 泰江章博
徳島大学大学院医歯薬学研究部 人類遺伝学分野 教授 井本逸勢

お問い合わせ先

部局名 大学院医歯薬学研究部

責任者 泰江章博

担当者 泰江章博

電話番号 088-633-7357

メールアドレス yasuea@tokushima-u.ac.jp

図1. 非症候性多数歯欠損症患者のパノラマ写真と新規MSX1遺伝子変異の検出

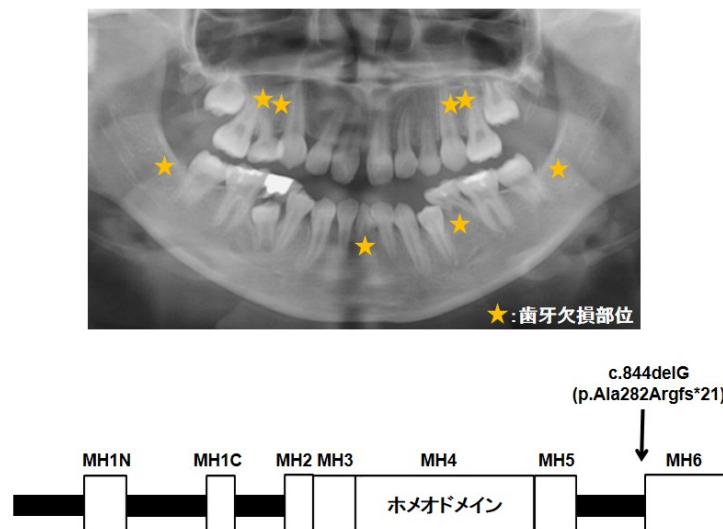


図2. CRISPR/Casシステムにより得られたC末端領域が破壊されたMSX1の模式図

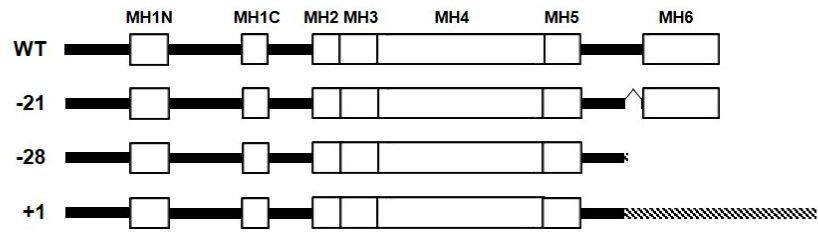


図3. C末端領域の欠失により、下顎切歯欠損ならびに口蓋の低形成が生じる (16.5日胚の前頭断)

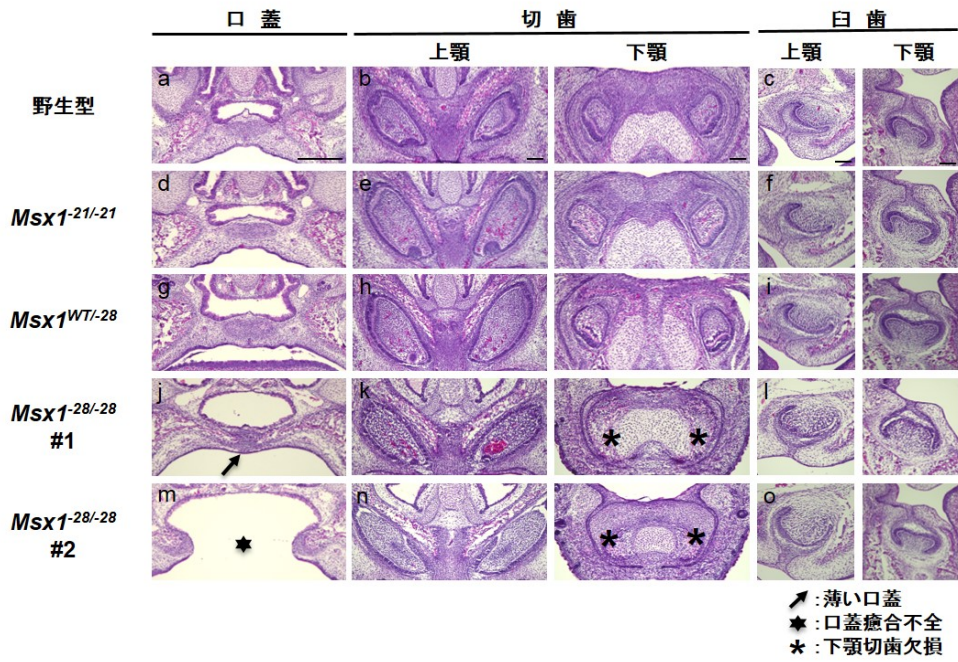


図4. C末端領域の欠失により、下顎切歯ならびに後方臼歯が欠損する (4週齢)

