

Bench to Clinic を目指した研究の役割と重要性

～若手歯学研究者へのエール～



鶴見大学歯学部小児歯科学講座 主任教授
朝 田 芳 信

【略歴】

- 1986年 日本大学松戸歯学部卒業
- 1992年 日本大学長期海外派遣研究員ジャクソン研究所（米国）
（1994年まで）
- 1997年 日本大学小児歯科学講座准教授（2001年まで）
- 2001年 鶴見大学歯学部小児歯科学講座主任教授（現在に至る）
- 2006年 日本学術会議 連携会員
- 2008年 公益社団法人日本小児歯科学会理事長（2012年まで）
- 2012年 鶴見大学歯学部附属病院病院長（2016年まで）
- 2020年 公益財団法人ライオン歯科衛生研究所理事（現在に至る）

私の研究者としての経験をもとに、これから歯科医学の研究者を目指す先生方にエールを送りたいと思います。私の人生において大きな転機となったのが、1992年に日本大学長期海外派遣研究員として、2年間の留学の機会を得たことです。もちろん、海外留学に対する不安も大きく悩んだ時期もありましたが、どうしても研究してみたいテーマがあり、恩師の栗原洋一先生のご助言で米国行きを決断しました。1986年に卒業後、日々の小児歯科臨床の中で、研究を始める切っ掛けとなった症例に出会いました。治療のため母親と一緒に兄弟が小児歯科診療室を訪れたときのことですが、兄には多数の齲蝕があり、弟には全く齲蝕はありませんでした。兄の治療後、母親から、「同じ物を食べ、同じように歯みがきをしているのになぜ兄弟でむし歯の成りやすさに違いがあるのか教えてほしい」という質問を受けましたが、明確な回答ができませんでした。その当時から、齲蝕感受性の違い、すなわち齲蝕の発症リスクには個人差があり、Keyesの輪の3因子の一つである宿主因子については、唾液分泌量や唾液緩衝能などの唾液の性状に関する要因が注目されていましたが、歯質などに関する遺伝的要因が直接的に齲蝕の発症に関わっているかどうかは不明でした。そこで、保護者の疑問に応えるべく、遺伝情報が豊富で、遺伝要因の研究に最適な動物モデルであるマウスに注目し、研究をスタートさせました。当初、げっ歯類には齲蝕はできないといわれており、まずはマウスの歯に齲蝕を作ることから始め、試行錯誤の末、齲蝕のモデルマウスを作製することに成功しました。そして、モデルマウスの系統間で齲蝕発症に大きな違いのあることを見出しました。しかし、当時の技術では齲蝕発症に対し遺伝的要因が関与しているかどうかを知ることまでが限界であり、原因の特定には至りませんでした。

1990年代になり、分子遺伝学の分野が飛躍的に発展し、その背景には、DNA マーカーの開発とPCR法（Polymerase Chain Reaction）の技術革新がありました。今でこそ、新聞やテレビで当たり前のようにPCRという言葉が耳にしますが、その当時はごく限られた研究者が知っているにす

ぎませんでした。それまでの分子遺伝学では、疾患モデル動物を確立し、膨大な時間と労力をかけて疾患に関わる原因遺伝子の特定が行われていました。当然のことながら、複数の遺伝子が関わる疾患に対しては、原因遺伝子を特定することは、ほぼ不可能でした。しかし、染色体上のあらゆる場所にDNA マーカーを設定することが可能となり、そのマーカーと原因遺伝子の染色体上の距離的關係を連鎖という現象を利用することで、疾患関連遺伝子を特定できるようになりました。つまり、複数の遺伝子が関与する量的遺伝形質（身長、体重など）の解析が可能となり、どのような疾患（突然変異による疾患、ウイルスや細菌により生じた感染症、薬剤誘発性疾患）に対しても、DNA マーカーを用いたPCR 法による量的遺伝解析を行うことで、原因遺伝子を特定することが理論上は可能となったのです。そこで、齶蝕感受性に関わる遺伝子の特定が可能ではないかと考え、当時最先端の研究機関であった米国の Jackson 研究所への留学の機会を得たのは幸運でした。

ノーベル賞受賞者を輩出してきた Jackson 研究所は、全世界から科学者が集まる研究機関としてだけでなく、実験動物であるマウスを世界に供給する米国で最も大きな施設でもあります。また、マサチューセッツ工科大学との提携により、最新の試薬や材料を用いた最先端の研究環境が整った機関としても有名でした。そして、Jackson 研究所のある Maine 州は東海岸の最も北にある州で、研究所は Mount Desert Island という島の中の Bar Harbor という町にあります。この島の大部分は Acadia National Park という米国の国立公園に指定されており、島の中で一番大きな町である Bar Harbor は避暑地として有名で、冬期は人口が5千人ほどですが、夏場は主にヨーロッパ諸国や New York や Boston などの大都市から多くの観光客がやってきて大変賑わいます。国立公園だけあって、Jackson 研究所の周辺は至る所に景色の美しい場所があり、また手つかずの自然が残っているため様々な野生動物と出会うことができます。実際、運転中に道路を横切る鹿やリス、スカンクと出会うことがよくありました。自然の美しさに加え、治安が良く、全米から多くの科学者が集まる理由にもなっています。Bar Harbor の緯度は日本で言えば網走よりも少し高いくらいなので、冬は寒さが非常に厳しく、最低気温がマイナス 20 度以下になることもしばしばです。私が留学した 12 月上旬も非常に寒く、最初に宿泊したホテルでは暖房も余り効かず、このまま凍え死ぬのではないかと思ったほどでした。

留学当初は、全く経験したことがない研究分野に飛び込んだため悪戦苦闘の日々で、英語が聞き取れない、技術も知識もない中で、心の支えとなったのが家族の存在と日本に帰国後、留学で得た経験を臨床に活かしたいとの強い思いでした。

留学から1年が過ぎようとしていた頃、Chairman である Nadeau 先生や研究室の方々の助けによって、Nature 論文を発表することができました。留学後1年足らずの快挙に研究所内でも話題となり、研究所で単独セミナーを企画して頂き、大変緊張した思い出は今も鮮明に覚えています。当初の研究テーマは、Testicular teratoma（精巣奇形腫）の原因遺伝子の特定であり、まさに量的遺伝解析を駆使したものでした。また、私が Jackson 研究所で感銘を受けたのは“Genetics is key to human health”という言葉です。今でも Jackson 研究所のパンフレットやホームページにはこのようなポリシーがあちらこちらで見受けられますが、貴重な研究費を使って遺伝学をやるからには、自分たちの研究による発見が人間の福祉健康に少しでも貢献できるようにしたいとの思いが伝わってきます。

留学を目指す若手研究者の方へのメッセージとしては、まず自由な発想で研究テーマを見つけること、既存概念に囚われることなく斬新なアイデアを大切にすること、そして臨床応用を常に意識した研究であること、敢えて困難（困難とは、自分の知らない分野に身を置き、心地良い緊張感に

より、自分の気づかない潜在能力を引き出す環境を意味する)な環境を選ぶこと、研究成果はチームプレーから生まれること、研究だけではなくその国の文化を学ぶことが大切であり、留学は成果を期待するものではなく、自分を成長させるためのアクションと捉えるべきです。現在、留学を希望する若手研究者は減少していると聞きますが、是非、チャレンジしてもらいたいと思います。とくに、臨床系の若手研究者へのアドバイスとしては、帰国後にどのような研究環境が想定されるのか、また基礎から臨床応用を目指した研究を実現するための準備を、帰国の半年前から始めておくことが大切です。いくら素晴らしい知識や技術があっても、留学先だからこそ発揮できることも多く、帰国後に研究を継続するためには、周到な準備が必要になります。

今振り返ると、留学中と帰国後の研究環境の大きな違いに驚く毎日でした。しかし、留学することは、世界の研究者と繋がることでもあり、世界から届く最新情報が刺激となり、研究のモチベーションを維持することができました。

1994年12月から活動の場を日本に移し、恩師の前田隆秀先生のもとで、十分な研究環境を頂き、齶蝕感受性に関わる分子遺伝学の研究に没頭することが出来たのも幸運でした。

その後、10年間は実験動物を用いた齶蝕感受性に関わる遺伝子の網羅的解析から候補遺伝子を特定する研究を続けました。その結果、齶蝕感受性に関わる候補遺伝子の一つが、モデルマウスの11番染色体上に存在することを突き止めました。11番染色体上に存在する歯の形成や歯質に関連する遺伝子を抽出し、ヒト染色体との相同性を解析したところ、エナメル質タンパクをコードするdistal-less homeobox 3 (DLX3) 遺伝子にたどり着きました。そこで、モデルマウスの研究からヒトを対象とした臨床研究に大きく舵を切ることができました。その後、保育園児を対象に、DNAを用いたSNP解析[ヒトのゲノムDNAの約30億個の塩基の並びは、全ての人間で同じではなく、標準的な塩基配列と比べると一塩基だけが違って多様性(多型)が生じていることがあり、これをsingle nucleotide polymorphism (SNP) という。]という手法を使い、DLX3 遺伝子の一塩基多型が齶蝕感受性に関わっていることを見出し、DLX3 遺伝子の遺伝子型を調べることで齶蝕感受性の違いをスクリーニングできる可能性が示唆され、2014年英国の Archives of oral biology (AOB) に発表することができました。一連の研究成果を発展させることで、生まれながらにして、遺伝子検査をすることで、宿主としての齶蝕感受性をスクリーニングすることが可能となり、オーダーメイドの口腔疾病予防が現実のものとなるかもしれません。

ここまで来るのに25年という歳月が過ぎましたが、将来、乳幼児期からのオーダーメイド歯科医療が実現してほしいと思います。臨床歯科医になりたての頃、保護者から頂いた質問に対する答えの一部を見つけられたのかもしれませんが、齶蝕発症に関わる分子遺伝学の研究は道半ばであり、成果を出すためには若手研究者の情熱が必要です。是非、BTC (Bench to Clinic: 基礎から臨床へ) を念頭に研究者の道を歩んで頂きたいと思います。