Kon T. Toward Next-Generation Teratology: Understanding Developmental Vulnerability Through Evolutionary and Comparative Genomics. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2026 Jan-Feb;66(1):e70074. doi: 10.1002/cga.70074.

先天異常学は、発生の過程で先天異常が生じる仕組みを明らかにしてきました。本総説では、そこから一歩進んで、「発生過程の特定の段階や部位は、なぜ遺伝的・環境的要因に対して脆弱性を示すのか」という問いを、進化的なトレードオフ、環境とのミスマッチ、発生上の制約という三つの観点から考察します。

この問いに取り組む手がかりの一つが、種を超えたゲノム比較です。ゲノム解読技術の進歩により、多様な動物のゲノムを染色体単位で比較できるようになりました。まず、魚類のひれと四肢動物の手足を例に、形態の多様化を支えてきた発生機構が、ヒトの先天性四肢異常にどのように関わるのかを論じます。次に、全ゲノム重複に由来する遺伝子対の進化と、遺伝子量の変化に対する感受性との関係を検討します。さらに、動物に広く保存された染色体構造と転移因子の動態に着目し、発生を支えるゲノムのどのような特徴が、長い進化の過程で維持され、あるいは変化してきたのかを考察します。

最後に、発生の脆弱性をその進化的背景から理解することで、先天異常の診断や予防にどのような手がかりが得られるのかを論じます。こうした視点から、進化学・比較ゲノム学と先天異常学を統合する「次世代の先天異常学」を展望します。

Teratology, the study of congenital anomalies, has advanced by elucidating how such anomalies arise during development. In this review, we ask why certain developmental stages and tissues are particularly susceptible to disruption by genetic and environmental factors. We explore how evolutionary trade-offs, environmental mismatch, and developmental constraints may help explain this susceptibility.

Advances in genome sequencing technologies have opened up new opportunities to address this question through chromosome-level comparisons across diverse animal species. We begin with a comparison of fish fins and tetrapod limbs to examine how conserved developmental mechanisms have shaped the diversity of vertebrate appendages and how disruption of these mechanisms can lead to congenital limb anomalies in humans. We next examine the relationship between dosage sensitivity and the evolution of ohnologs, gene pairs derived from whole-genome duplication. Over deeper evolutionary timescales, we consider deeply conserved chromosomal organization and transposable-element dynamics to explore which features of the genomic architecture underlying development have been maintained and which have changed across animal evolution.

Finally, we discuss how an evolutionary understanding of developmental vulnerability may offer new insights into the diagnosis and prevention of congenital anomalies. From this perspective, we propose a future direction for “next-generation teratology” that integrates evolutionary and comparative genomics with conventional teratology.