

審査の結果の要旨

氏名 志田裕子

本研究は、これまでに有力な報告のない口唇口蓋裂(Cleft Lip with or without Cleft Palate、以下 CL/P)の疾患感受性遺伝子の同定を試みたものである。同研究グループによる先行研究を受け、日本人口唇口蓋裂患者(CL/P) 113 名ならびに非血縁の健常日本人 145 名に対し、疾患感受性の高いと思われた *HLA-DRB1*~*HLA-B* にかけての候補領域に存在する候補遺伝子 (*HLA-DRB1*, *NOTCH4*, *TNFA*, *HLA-B*) の多型解析を行い、同時にマーカとして用いることにより、疾患感受性領域のさらなる絞り込みを行っている。さらにその結果を左側裂、右側裂、両側裂と裂型別に解析することにより表現型を決定付ける遺伝子の解析についても併せて行ったもので、下記の結果を得ている。

1. *HLA-DRB1* 遺伝子多型との関連分析では CL/P 全体において *HLA-DRB1**1301 の有意な増加 ($P=0.0012$, $P_c=0.0288$)、*HLA-DRB1**1302 の減少 ($P=0.0043$) がみられた。各サブタイプでは、R-CL/P において、先行研究で関連のみられた *HLA-DRB1**0802 ($P=0.0108$) が増加傾向を示していた。特に L-CL/P との間に差がみられたため、統計学的に比較したところ、その陽性率は L-CL/P に比し増加 ($P=0.0339$) していた。
2. *NOTCH4* のシグナルペプチドに存在する(CTG)repeat 数の多型解析では、今回の研究で、新たに R13 アリルが発見された。CL/P との関連については、どのサブタイプについても R11 および R13 アリルの増加傾向、R10 アリルの減少傾向がみられたが、いずれも有意差ではなかった。しかし、B-CL/P と L-CL/P を、R9 アリルについて比較すると、Phenotype Freq.で、($P=0.0681$) と、有意水準に近い差がみられた。
3. *TNFA* promoter に存在する SNPs の多型解析では、各遺伝子座(-1032,-863,-857) 毎に、それぞれ CL/P 全体、R-CL/P、L-CL/P、B-CL/P について、アリル頻度を対照群と比較した。しかし、有意な差は得られなかった。以上のことより、疾患感受性遺伝子は、*TNFA* 近傍には存在しないと推定される。

4. *HLA-B* 遺伝子多型との関連分析については、CL/P 全体において *HLA-B*1501* ($P=0.0097$)、*HLA-B*5101* の増加 ($P=0.01$)、*HLA-B*4403* の減少 ($P=0.0063$) がみられた。各サブタイプでは、R-CL/P において *HLA-B*1501* が有意に増加 ($P<0.0001$ 、 $P_c<0.0003$ 、 $OR=3.23$) していた。L-CL/P においては、*HLA-B*1501* の増加 ($P=0.034$ $OR=2.46$)、*HLA-B*5101* の増加傾向、*HLA-B*4403* の減少 ($P=0.0066$ 、 $P_c=0.0198$ $OR=0.16$) がみられた。B-CL/P においては、*HLA-B*5101* が有意に増加 ($P=0.0001$ 、 $P_c=0.0001$ 、 $OR=4.60$) していた。

すなわち、R-CL/P は *HLA-B*1501*、L-CL/P は *HLA-B*4403*、B-CL/P は *HLA-B*5101* との強い関連が示された。また、*HLA-B*5101* 陽性率については、B-CL/P と L-CL/P との間に特に差がみられたため、統計学的な比較をおこなった。その結果、B-CL/P における陽性率は、L-CL/P に対して、有意に増加 ($P=0.0101$ 、 $P_c=0.0303$ $OR=3.73$) していた。

以上、本論文は、口唇口蓋裂患者において、その裂型の決定に関与する遺伝子の存在を示唆したものとして、掌握し得た範囲では、世界において最初の研究であり、*HLA-B* 座のアリルのなかに、B-CL/P および R-CL/P との関連がみられるものを別々に見つけた。また、*HLA-DRB1* 座のアリルのなかに CL/P 全体との関連がみられるものを見つけた。さらに、これらの遺伝子座の間に存在する候補遺伝子 *NOTCH4*、*TNFA* は発症に関与しないことを示唆した。これらの結果は、Clefting そのもののメカニズムへ関与する遺伝子、および裂型の決定へ関与する遺伝子の両者が *HLA* 領域に存在することを示唆したものであり、口唇口蓋裂の発生原因の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。