

〔別紙2〕

審査の結果の要旨

氏名 渡邊宏伊

本研究は胎生初期の発生過程において形態形成を司る形態形成遺伝子、特にホメオボックス遺伝子 (HOX gene) が日本人の口唇口蓋裂の発生に関与しているか否かを、遺伝子レベルで検討するため、非血縁者の日本人口唇口蓋裂の患者からインフォームドコンセントを得た後採取した血液から抽出した DNA を用いて、多型解析による患者-対照関連研究を行ったものであり、下記の結果を得ている。

尚、本研究においては口唇口蓋裂の発生学的観点から、裂型分類を従来の研究よりも詳細に設定し、さらに裂の発現側、完全・不完全裂のサブクラスを設定しその遺伝学的特徴を探っている点においてオリジナリティのあるものとなっている。

1. 白人の口唇口蓋裂の候補遺伝子とされる MSX1 と日本人口唇口蓋裂と疾患関連性を検討した。PCR法、ダイレクトシーケンス法により関連解析を行った結果、アミノ酸の非翻訳領域(3'UTR)に存在する SNP*71C>T の T アリルの出現頻度の上昇が左側口唇(顎)裂群(CL(A))と疾患関連性を示唆していた。また、この多型は同遺伝子上の他の多型と強い連鎖不平衡を示し、ハプロタイプにおける比較検討の結果からも、MSX1 自身が左側口唇(顎)裂に関与する可能性、もしくはその近傍の領域が疾患関連性をもつ可能性が示された。
2. ノックアウトマウスの発現解析から疾患感受性候補遺伝子とされている DLX1 遺伝子においては多型検索の結果、common mutation は検出されなかった。
3. ノックアウトマウスの発現解析から疾患感受性候補遺伝子とされる DLX2 遺伝子において PCR 法、SSCP 法、GENE SCAN による関連解析の結果、アミノ酸の翻訳領域(エクソン1)に存在するトリプレットリピート 139(AGC)₆₋₇ の R7(repeat7) アリルの出現頻度の上昇が完全口唇口蓋裂群(comp.-CL/P)と疾患関連性を示唆していた。この多型の遺伝子型において R7 アリルのホモは疾患群でも、コントロール群でも存在しなかった。また、このトリプレットリピート多型においても DLX2 遺伝子上の他の多型との間に強い連鎖不平衡が見られ、ハプロタイプにおける比較検討からも、完全口唇口蓋裂の発症に DLX2 遺伝子自身が関与する可能

性、もしくはその近傍の領域が疾患関連性をもつ可能性が示された。

以上、本論文は日本人の口唇口蓋裂の疾患感受性候補遺伝子についてオリジナルな視点から症例をグループ分けし、各サブクラス毎における遺伝子レベルでの特徴を検討することで、形態形成遺伝子 *MSX1* が左側口唇（顎）裂の、*DLX2* が完全口唇口蓋裂の発症に関連をもつ可能性が示唆された。本研究は、今まで既知の多型に関する関連解析しか行われず、長期間にわたって日本人口唇口蓋裂と感受性候補遺伝子の関連性が不明なままであったが、未知の多型を検出・解析することによって上述の疾患関連性が示唆されたことは、長期間低迷していたこのテーマにおいて、次への研究の第一歩につながるものであり、将来的に疾患発生の機序の解明、それによるオーダーメイド医療実現に大きく貢献するものであると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。