

論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	甲 ⑦ 第 号	論文提出者名	NGUYEN MINH DUC
論文審査 委員氏名	主査 夏目 長門 副査 前田 初彦 野本 周嗣		
論文題名	Association of <i>TFAP2A</i> , 8q24 and <i>JAM3</i> Polymorphisms in Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate among Vietnamese Population		

インターネットの利用による公表用

ヒトにおいて、*TFAP2A* (*transcription factor AP-2 alpha*) の変異は、口唇裂および口唇口蓋裂 (CL/P) を伴う常染色体顕性の希少疾患である鰓眼顔症候群の原因遺伝子である。そしてこれまでの関連研究から *TFAP2A* については非症候性 CL/P (NSCL/P) への関与も報告されている。

先行研究で Beaty らは症例親トリオを用いた GWAS データを用いて、Zhang らは経路ベース分析を行い、染色体領域 8q24 及び *JAM3* (*junctional adhesion molecule 3*) 遺伝子中の各 SNP を統計的に最も有意な 2 つの SNP として報告していた。

申請者は、症例対照研究と、症例親トリオという家族ベース研究の 2 種類のアプローチにより、ベトナム人集団中の NSCL/P とその 2 つのサブタイプである非症候性口唇裂単独 (NSCLO) と非症候性口唇口蓋裂 (NSCLP) の病因候補遺伝子について研究を行った。

NSCLO 105 組と NSCLP 112 組で構成される NSCL/P 217 組の症例親トリオ (患児 1 名とその両親の 2 名) を家族ベースの研究に用いた。また、健康な 273 名を症例対照研究の対照としていた。

TFAP2A 中の 2 つの SNP rs1675414 と rs303048、染色体 8q24 上の SNP rs987525、および *JAM3* 中の 1 つの SNP rs470982 を遺伝子型決定用に選択していた。

DNA は QIAMP DNA Blood Mini Kit を用いて乾燥血液スポットから抽出し

た。遺伝子型は、7900HT Fast-Real Time PCR システムを用い、TaqMan SNP ジェノタイピングアッセイにて決定していた。

症例群と対照群の間の遺伝子型とアレルの頻度比較にはカイ二乗検定を用いていた。伝達不平衡試験 (TDT) は、ヘテロ接合の親から NSCL/P の子への標的アレルの伝達を調べるために実施していた。片親起源効果の評価機能を持つソフトウェア PLINK を用いた。本研究では、 $p < 0.05$ をもって、有意差ありと判定していた。

TFAP2A rs1675414 については NSCLO 群で有意差が認められた。遺伝子型 TC および rs1675414 の C アレルは、それぞれ TT および T アレルと比較して NSCLO のリスクを増加させていた。

一方で *JAM3* rs470982 は、単一の G アレルまたは単一の AG 表現型の頻度で対照と比較して有意差を示した。G アレルを含む遺伝子型の組 (AG+GG) は NSCLP のリスクの低下させることに関連していることを示唆した。

TDT により、NSCLO 群の中で rs1675414 の C アレルに連鎖不平衡が見られ、このアレルは同 SNP の T アレルと比較して NSCLO リスクが 1.88 倍高いと推計されていた。

TFAP2A の rs1675414 が C である C アレルは、NSCLO 群において、母親から多く伝達 (over-transmitted) されていた。

症例対照研究では、顕性遺伝子型 (TC+CC) または rs1675414 の C アレ

ルが、潜性遺伝子型である TT または rs1675414 の T アレルと比較して NSCLO のリスクを増加させることが示していた。片親起源効果について解析を行ったところ、*TFAP2A* rs1675414 について、母親由来の同 SNP の C アレルが、同 T アレルよりも NSCLO を誘発するリスクが有意に高いことを証明していた。

SNP rs1675414 について、症例対照研究と、症例親トリオにおける TDT および片親起源効果を考慮した TDT の両方で NSCLO との関連が認められ、結果の信頼性を高めることができていた。

症例対照研究と症例親トリオ研究のいずれでも、ベトナム人集団における NSCL/P およびその2つのサブタイプと rs987525 との関連は認められなかったと報告していた。

症例対照研究により、G アレルを含む遺伝子型の組 (AG+GG) と NSCLP のリスク低下との関連を示唆した。しかし、TDT においては、*JAM3* rs470982 は NSCLO、NSCLP、NSCL/P のいずれとも有意な関連を示さなかった。*JAM3* rs470982 と NSCLP との関連性を確認するには、より大きなサンプルサイズでのさらなる研究が必要と考えていた。

ベトナム人集団において、*TFAP2A* rs1675414 には、症例対照研究と家族ベース研究の両方で NSCLO との有意な関連が認められた。

ベトナム人集団において、8q24 rs987525 および *JAM3* rs470982 に関す

(論文審査の要旨)

No. 4

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

る特定の遺伝子型またはアレルと NSCLO、NSCLP、NSCL/P との関連は確認できなかった。

以上より、本研究では、口腔病理学、歯科病態関連外科学、口腔外科学ならびに関連諸学科にも寄与することは大きい。よって本論文は、博士(歯学)の学位授与に値するものと判定した。