

論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	① 乙 第 号	論文提出者名	木村 将士
論文審査 委員氏名	主査 副査	下郷 和雄 戸苅 彰史 栗田 賢一	
論文題名	ヒト先天性永久歯欠損症の分子遺伝学的解析		

インターネットの利用による公表用

(論文審査の要旨)

No. 1

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

ヒト先天性永久歯欠損症は症候群性に発症するものと、歯の欠損のみを認める非症候群性のものに分けられる。非症候群性の先天性永久歯欠損症は、ヒトで最も発生頻度の高い先天異常であり、智歯を除いた5歯以下の欠損はHypodontia、6歯以上のものはOligodontiaと分類される。

近年、本症の原因として、muscle segment homeobox 1 (MSX1)やpaired box 9 (PAX9)、axis inhibition protein 2 (AXIN2)の遺伝子変異が報告されている。MSX1およびPAX9はともに歯胚形成初期に歯乳頭の間葉組織に発現し、他の分子と協調しながら骨形成因子であるBMP4を誘導し歯胚の形成に関与する。AXIN2はWntシグナル経路の抑制調節分子であり、永久歯欠損と大腸癌を合併する家系から原因遺伝子として同定され、その後、本遺伝子の多型が非症候群性の永久歯欠損症に関連するとの報告がある。このように、歯の発生に関与する遺伝学的要因は徐々に明らかになる一方で、本症の発症に関与する分子生物学的な機序は不明な点が多い。そこで、申請者は本症を有する13家系を対象とし、これら3つの原因遺伝子の変異検索と発症機構に関する分子生物学的な解析を行っている。

対象はOligodontiaが8家系、Hypodontiaが5家系であり、これらの家系の遺伝子変異検索の結果、1家系からMSX1遺伝子にTrp139X(W139X)のナンセンス変異を同定した。MSX1遺伝子はホメオドメインと呼ばれるDNAとの結合や、他の分子との相互作用に重要な領域を有しており、過去の永久歯欠損症における変異報告の多くはこのホメオドメインより見出されている。

る。今回同定した変異も、このホメオドメインの全長を含む領域を欠失する変異であった。次に、申請者は本変異による分子細胞学的な影響を検討するため、変異タンパクの機能解析を行っている。機能解析は、ウェスタンブロット解析、共免疫沈降法による EZH2 タンパクとの結合性解析、細胞内局在性解析を行い、野生型 MSX1 タンパクと比較している。

ウェスタンブロット解析の結果では、野生型および W139X 変異型 MSX1、そしてホメオドメインのみを欠失した MSX1 タンパクのいずれにおいても培養細胞内では安定して発現しており、変異による影響は認めなかったとしている。その一方で、共免疫沈降法を用いた解析では、W139X 変異により MSX1 と複合体を形成するヒストン H3 メチル化酵素である EZH2 との結合性が消失する事を示している。さらに、細胞内局在性の解析では、野生型 MSX1 タンパクは主に核内の核膜部に局在を認めた一方で、W139X 変異型 MSX1 は核内への移行障害を認めている。また、ホメオドメインのみを欠失した変異 MSX1 タンパクにおいても核内への移行障害を生じたことから、核内への移行障害はホメオドメインの欠失に起因する事を示している。

これらの結果から、申請者は本家系における永久歯欠損は、MSX1 遺伝子の W139X 変異によるホメオドメインの欠失が、MSX1 タンパクの核内への移行障害を生じ、本症を引き起こしたと考えている。さらに、MSX1 と相互作用を示す分子の一つである EZH2 との結合性が消失した事からも、本変異が MSX1 の生理的機能に異常を生じた事を示している。

(論文審査の要旨)

No.3.....

(2000 字以内のこと)

愛知学院大学

一方、遺伝子変異解析を行ったその他 12 家系からは遺伝子変異は認められず、この結果から本症には新たな責任遺伝子の存在を強く示唆するとともに、異なる機序で生じた先天性永久歯欠損症が存在する可能性を示唆している。

本論文において、先天性永久歯欠損症を有する 1 家系より新規の *MSX1* 遺伝子変異を同定し、さらにその分子生物学的な発症機序を解明したことは本症の病態解明および正常な歯胚形成に関与する分子作用機序の解明に極めて重要なものであり、口腔外科学のみならず歯科薬理学ならびに関連諸学科に寄与するところが大きいと考え、博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。

平成 26 年 1 月 15 日