

学位論文の全文に代えてその内容を要約したもの

愛知学院大学

乙 第 号	論文提出者 Tran Le Duy
論文題目 Association of <i>MEOX2</i> Polymorphism with Nonsyndromic Cleft Palate Only in a comparison between a Japanese population and a Vietnamese population.	

症候群などの症候性口蓋裂の原因遺伝子は既にいくつか発見されたが、口蓋裂のみで他に病気がない非症候性口蓋裂の原因となる遺伝子変異の研究はほとんど報告がない。その中で、最近当教室では日本人の非症候性口蓋裂の遺伝的要因として Mesenchyme Homeobox 2 (MEOX2) に着目している。Meox2 変異マウスや当教室の井村、佐久間が報告した TCDD 投与マウスにおける口蓋裂研究では、第 3 番目の新たな口蓋裂発生メカニズムとして口蓋が一旦形成された後に癒合部が離開して口蓋裂は発生するという可能性を報告している。しかしながら、これは形態学的な所見を基に報告しており、口蓋癒合後の離開における口蓋裂の発生遺伝子レベルでの原因解明は十分ではない。

ヒトの遺伝子研究において、日本人およびベトナム人の MEOX2 (rs2237493) 遺伝子変異に関して非症候性口蓋裂患者との関連についての報告はいまだない。一方、ヒトの口蓋裂疫学では我々の調査では発生率はベトナム人では 0.053%、日本人では 0.045%とされており、ベトナム人と日本人の口蓋裂発生率は近似している。本研究は、ヒトの口蓋裂発生機序の解明および、2カ国のアジア民族の比較によって MEOX2 の遺伝子変異と非症候性口蓋裂の相関性について調査することを目的に行っていた。

対象および方法

科学研究費基盤研究 A「口腔先天異常疾患関連遺伝子共同研究機構」によりバンキングされている遺伝子資料のうち、ベトナム人の非症候性口蓋裂単独患者 (NSCP 群) を使用した本資料は、277 名 (男性 135 名、女性 142 名) とした。対照群は、健常なベトナム人 293 名 (男性 143 名、女性 150 名) を使用していた。

日本人において愛知学院大学歯学部附属病院口唇口蓋裂センターにおいて診断された非症候性口蓋裂患者 (NSCP 群) は、91 名 (男性 30 名、女性 61 名) とした。対照群として使用した健常な日本人 104 名 (男性 56 名、女性 48 名) の SNPrs2237493 の頻度情報は 1000 Genomes Browser を引用していた。

方法は、MEOX2 遺伝子の SNPrs2237493 に対して TaqMan® SNP Genotyping Assay を用いた StepOne™ Realtime PCR 法によって Genotype の決定を行った。非症候性口蓋裂単独群

と対照群との対立遺伝子頻度の差を評価するため、standard x2 test を用いて解析を行っていた。非症候性口蓋裂単独患者と MEOX2 遺伝子多型との関連を決定づける統計分析として、Allelic Odds Ratios (AOR)と Genotypic Odds Ratios (GOR)と 95%信頼区間(95%CI)を使用して評価した。本研究では、 $p < 0.05$ をもって、有意差有りとしていた。

結果

ベトナム人において、対立遺伝子頻度（対立遺伝子 T および対立遺伝子 G）の差を解析したところ、非症候性口蓋裂単独群と対照群では女性において対立遺伝子のオッズ比 AOR は 1.45(95%CI: 1.026-2.064, $p < 0.05$)であり、有意差を認めていた。一方、日本人女性では、TT, TG, GG の3つの Genotype 頻度は有意差を認め($p < 0.05$)、特に Dominant model (TT)において GOR 3.47 (95%CI: 1.39-8.66, $p < 0.05$)であり、Heterozygotes model(TG)において GOR 0.36 (95%CI: 0.16-0.79, $p < 0.05$)と報告していた。本研究における2カ国の民族間のデータ分析から、女性において、対立遺伝子(TおよびG) (AOR: 1.46, 95%CI: 1.09-1.95, $p < 0.05$)と Genotype (TT, TG, GG, $p < 0.05$)に有意差を認めていた。Dominant model (TT)は GOR 1.66(95%CI: 1.11-2.47, $p < 0.05$)であり、他の Genotype より圧倒的に有意な差を認めていた。

考察

本研究は、遺伝子学的に女性における非症候性口蓋裂の発生率が著しく高いことの根拠を発生遺伝学的に構築する上で非常に有用と考える。即ち、口蓋裂の発生率は、男性では 25%という非常に低い割合と比較して、女性の 75%と高率に発生する根拠のひとつとして MEOX2 が証明しうるものとする。一方で胎生期に両側口蓋突起が動くタイミングは男性と女性ではかなりの差があると考えられており、ヒトでは、口蓋の癒合が完了する時期は女性の方が男性よりも約1週間遅い。当教室ではエストラジオール（女性の主な性ホルモン）は、A/J 系統マウスにおいて口唇口蓋裂に対する予防効果を発揮することを報告しているが、このことは他のいくつかの証拠からも女性の性ホルモンがヒトの口蓋裂の発症に関連する要因であると考えられることが示唆されている。非症候性口蓋裂の発症に関しては、母体の性ホルモンや Meox2 遺伝子変異との関

(学位論文の内容を要約したもの)

No. 3

愛知学院大学

連性を確認するために今後さらなる研究が必要と考察していた。