

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	足立 潤哉
論文審査 委員氏名	主査	長尾 徹	
	副査	後藤 滋巳	
		嶋崎 義浩	
		長谷川 義明	
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

先天性永久歯欠損症は永久歯の先天性欠如を認める、発生頻度の高い先天異常である。本疾患の発症要因は多因子性であり、歯胚発生期の環境要因と、遺伝要因が関与していると考えられている。ヒトにおいては、これまでに*muscle segment homeobox 1 (MSX1)*、*paired box 9 (PAX9)*遺伝子、*axis inhibition protein2 (AXIN2)*遺伝子、*wingless-type MMTV integration site family member 10A (WNT10A)*遺伝子などの変異により発症することが報告されている。本疾患に対し、新規の病因遺伝子変異を検出するために、また既知の候補遺伝子を含めた解析をするために、申請者は全エクソーム解析を導入した新規の病因遺伝子変異の検索とその遺伝産物の機能解析を行っている。

対象は、愛知学院大学歯学部附属病院口腔外科第二診療部および関連病院を受診した非症候群性の先天性永久歯欠損症の患者のうち、愛知学院大学歯学部ヒト細胞組織遺伝子疫学情報倫理委員会の承認 (No. 94)に基づきインフォームド・コンセントが得られた中で、歯の欠損を多く認めた oligodontia の18家系である。全エクソーム解析の結果、1家系より *MSX1* エクソン1領域から c.433_449del (p.W145fs*24) を認め、もう1家系より *WNT10A* のエクソン4に c.1090A>T (p.K364*) を認めた。この同定した *MSX1* 変異の領域は、途中で終止コドンが形成されることでホメオドメインを完全に欠失している。これまでに、*MSX1* のホメオドメインは核移行性及びDNA

の結合性に関与していることが明らかにされている。また、ホメオドメイン内に変異が生じたミスセンス変異や、ホメオドメイン全長が欠失するナンセンス変異により、本疾患が生じる事が報告されている。この変異に対して申請者は、分子細胞学的な影響を検討する機能解析を行っている。この結果より、野生型*MSX1*アレルより生成された*MSX1*タンパクは、細胞の核内に優位な局在を示した。一方、*MSX1*変異c.433_449delにより生成されたタンパク(p.W145Lfs*24)は、細胞質にび慢性に存在しており、核内には認められなかった。これにより*MSX1*タンパクの核内への移行が障害されていることが判明した。

もう1家系より同定した*WNT10A*変異の領域は、終止コドンが形成されることで、WNTシグナルが停止している。申請者によるタンパクの3Dモデル解析により、C末端が欠失することで、Frizzled 8受容体との結合が出来なくなることを予想している。このことから、*WNT10A*の変異によってWNTシグナルが停止することで、本症の原因となることを強く示唆している。

これらの結果から、申請者は本症例における永久歯欠損は、*MSX1*遺伝子の変異(p.W145Lfs*24)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性を障害し、本疾患を引き起こしたと考えている。また*WNT10A*遺伝子の変異(p.K364*)によるFrizzled 8受容体との結合が出来なくなることでWNTシグナルが停止し、本疾患に関与したと考えている。

一方、エクソーム解析を行ったにも関わらず、他の 16 家系からは病因遺伝子を同定するに至らなかった。この結果から、病因遺伝子の解析において、より広範囲な解析の必要性が示唆されている。

本論文において、全エクソーム解析を導入して、先天性永久歯欠損症を有する 1 家系より *MSX1* エクソン 1 領域から c.433_449del (p.W145fs*24) を、もう 1 家系より *WNT10A* のエクソン 4 に c.1090A>T (p.K364*) を同定し、さらに分子生物学的な発症機序を解明した事は、本疾患における病因遺伝子の検索における新たな方法を提示すると共に、本疾患の病因解明及び歯胚形成過程に関与する分子作用機序の解明に重要であると考えられる。この為、口腔外科学のみならず、関連諸学科に寄与する事が大きいと考え、博士（歯学）の学位授与に値するものと判断した。