

氏名 おおくぼ ひろき
大久保 博基
学位 博士 (歯学)
学位記番号 新大院博 (歯) 第 10 号
学位授与の日付 平成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件 学位規則第 3 条第 3 項該当
博士論文名

日本人家系における唇裂・唇顎口蓋裂に関する
候補遺伝子 (F13A1, D16S539, BCL3) の解析

論文審査委員 主査 教授 高木 律男
副査 教授 齋藤 力
教授 齋藤 功

博士論文の要旨

口唇・口蓋裂 (CL±P) の発生原因には環境的要因と遺伝的要因が考えられており、疾患発症に関わる候補遺伝子についての分子遺伝学的分析はこれまでも国内外で多数報告されてきた。しかし確定的な報告はなく、未だに原因遺伝子の同定には至っていない。私たちもこれまでに癌原遺伝子の 1 つである BCL3 およびその近傍遺伝子座 (19q13.2) について、唇裂・唇顎口蓋裂 (CL/P) 多発家系の二点および多点連鎖解析を行い、比較的高い最大 LOD スコアを得たものの明らかな連鎖を認めるには至っていない。

日本人集団の中には CL/P 多発家系が少ないこと、common disease と同様に相対危険度が低いと予想されることなどの問題を克服するために、本研究では CL/P 患者を含む多数の小家系に対し、連鎖不平衡解析である伝達不平衡解析法 (transmission disequilibrium test: TDT) および相関解析によって、F13A1 (6p25.3-p24.3)、D16S539 (16q24)、および BCL3 (19q13.2) の 3 つの遺伝子座と CL/P の関連について検討を行った。

インフォームドコンセントの得られた CL/P77 家系の患者および両親 231 名からゲノム DNA を抽出し、各遺伝子座のマイクロサテライトマーカーを用いて PCR 増幅後、8%ポリアクリルアミドゲル電気泳動にてアレルを検出した。

TDT の結果、F13A1 において $P=0.995$ ($\chi^2=0.067$)、D16S539 において $P=0.167$ ($\chi^2=9.124$)、BCL3 において $P=0.679$ ($\chi^2=1.512$) であり、検出力はそれぞれ 0.379、0.798、0.828 であった。各遺伝子座および特定のアレルにおいても統計学的有意差は得られず、伝達不平衡は成立しなかった。しかし、D16S539 における P 値は比較的小さく、D16S539 と BCL3 についてはともに TDT の有意確率から比較的高い検出力を得た。相関解析における結果は、F13A1 において $P=0.062$ ($\chi^2=7.33$)、D16S539 において $P=0.088$ ($\chi^2=10.99$)、BCL3 において $P=0.061$ ($\chi^2=7.36$) であった。各遺伝子座において、健常人と患者およびその両親の間に相関を見いだすには及ばなかったが、有意確率に近い P 値を得た。

以上から有意な結果は得られなかったが、F13A1、D16S539、BCL3 を候補

遺伝子として積極的に否定する結果ではない。今後、症例の蓄積と SNP による詳細な分析により更なる検索を行っていく必要があると考える。

審査結果の要旨

口唇・口蓋裂 (CL±P) の発生原因には環境的要因と遺伝的要因が考えられており、疾患発症に関わる候補遺伝子についての分子遺伝学的分析はこれまでも国内外で多数報告されてきた。しかし確定的な報告はなく、未だに原因遺伝子の同定には至っていない。私たちもこれまでに癌原遺伝子の 1 つである BCL3 およびその近傍遺伝子座 (19q13.2) について、唇裂・唇顎口蓋裂 (CL/P) 多発家系の二点および多点連鎖解析を行い、比較的高い最大 LOD スコアを得たものの明らかな連鎖を認めるには至っていない。

日本人集団の中には CL/P 多発家系が少ないこと、common disease と同様に相対危険度が低いと予想されることなどの問題を克服するために、本研究では CL/P 患者を含む多数の小家系に対し、連鎖不平衡解析である伝達不平衡解析法 (transmission disequilibrium test : TDT) および相関解析によって、F13A1 (6p25.3-p24.3)、D16S539 (16q24)、および BCL3 (19q13.2) の 3 つの遺伝子座と CL/P の関連について検討を行った。

インフォームドコンセントの得られた CL/P77 家系の患者および両親 231 名からゲノム DNA を抽出し、各遺伝子座のマイクロサテライトマーカーを用いて PCR 増幅後、8%ポリアクリルアミドゲル電気泳動にてアリルを検出した。

TDT の結果、F13A1 において $P=0.995$ ($\chi^2=0.067$)、D16S539 において $P=0.167$ ($\chi^2=9.124$)、BCL3 において $P=0.679$ ($\chi^2=1.512$) であり、検出力はそれぞれ 0.379、0.798、0.828 であった。各遺伝子座および特定のアリルにおいても統計学的有意差は得られず、伝達不平衡は成立しなかった。しかし、D16S539 における P 値は比較的小さく、D16S539 と BCL3 についてはともに TDT の有意確率から比較的高い検出力を得た。相関解析における結果は、F13A1 において $P=0.062$ ($\chi^2=7.33$)、D16S539 において $P=0.088$ ($\chi^2=10.99$)、BCL3 において $P=0.061$ ($\chi^2=7.36$) であった。各遺伝子座において、健常人と患者およびその両親の間に相関を見いだすには及ばなかったが、有意確率に近い P 値を得た。

以上から有意な結果は得られなかったが、F13A1、D16S539、BCL3 を候補遺伝子として積極的に否定する結果ではない。今後、症例の蓄積と SNP による詳細な分析により更なる検索を行っていく必要があると考える。このように、多因子遺伝の解明に向けて、期待できる一つの可能性を示した点により学位論文としての価値を認める。