

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	大野 磨弥
論文審査 委員氏名	主査 夏目 長門 特殊診療科教授 副査 大野 紀和 教授 服部 正巳 教授 前田 初彦 教授		
論文題名	日本における Van der Woude 症候群の 疫学ならび遺伝学的研究		

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

Van der Woude 症候群 (以下 VWS) は、口唇・口蓋裂 (以下 CL/P) に先天性下唇瘻を伴う疾患であり、原因遺伝子 IRF6 による常染色体優性遺伝であるが、いまだ表現型は様々であり不明な点が多い。申請者は、本研究で VWS の病態を明確にするため日本人の疫学および遺伝学的な面より VWS について調査、研究を行い検討していた。

研究対象者は、愛知学院大学歯学部附属病院を受診した CL/P 患者 4209 例であり、VWS 群とコントロール群の 2 群に分け疫学調査を行い、同意の得られた 4 家族 12 人より唾液サンプルを採取し、IRF6 について遺伝子解析を行っていた。

結果は VWS の罹患率は CL/P 患者 4209 例中 22 例で 0.5%であった。各群の裂型別分類においては、VWS 群とコントロール群を比較し、VWS 群での CP 出現率が有意に低かった。裂型別の CL/P と下唇瘻の合併率は、CLP 患者で高い傾向であった。各群の裂型別の男女の比較は、VWS 群の CL 及び合計において女性の比率が有意に高かった。VWS 披裂パターンモデルを用いて各裂型と下唇瘻の数や位置を細かく分析し、披裂側と下唇瘻の数や位置には規則性がないこと、全ての口唇裂が完全口唇裂であること、口蓋裂は全て軟口蓋裂であったことを報告していた。各群の裂型別の裂側の比較では、VWS 群の CLP において両側裂が有意に高く、VWS 群の下唇瘻の数と性差に関しては、有意差は認められなかった。家族内発現において、VWS 群はコントロール群と比較し有意に高かったことを報告していた。さらに、遺伝子解析は

12人に対して行い、rs2235371のSNPsと未だ報告のされていないナンセンス変異、ミスセンス変異を5人より検出していた。遺伝子解析結果と疫学で行ったVWS披裂パターンモデルの関係には規則性は認められていなかった。

過去のわが国の報告では、CL/Pと下唇瘻の合併率は0.1~0.5%の範囲であり、VWS症例を全て併せると61例/17749例(0.3%)であった。これは、これまでにない多い症例数の報告となり、これはわが国のCL/Pにおける下唇瘻の合併率の指標になり得ると考えられた。フィンランド、ブラジル、台湾、オーストラリア、ナイジェリアなど、海外と本研究の罹患率についても考察しており、台湾ならびにわが国での罹患率が1%以下となり、その他の国より低い値であったが、黄色人種ではCL/Pの罹患率が白人と比較し高いと言われており、日本人の大規模データより黄色人種でCL/P中の下唇瘻の合併率が低いのは、CL/Pには人種差があるのに対して、VWSでは人種差がなく、相対的に比率が低くなったと考察していた。

本研究では、VWS披裂パターンモデルを考案し、裂型ごとに細かく分析することにより、1) VWS罹患率は0.5%(22/4209例)であった。2) 男女の比較は、全体ではVWS群において女性が有意に多く、裂型別ではVWS群のCLにおいて女性の比率が有意に高かった。3) VWSには不完全口唇裂は認められなかった。4) 口唇裂の裂側及び下唇瘻の数や位置は必ずしも一致しなかった。5) 下唇瘻は口蓋裂との合併率が有意に低かった。6) VWSにおける口

(論文審査の要旨)

No. 3

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

唇裂では両側裂が有意に多いという新知見を見出していた。7) 家族内発現において VWS 群ではコントロール群と比較し有意に高かった。8) 遺伝子解析においては、SNPs の rs2235371 を検出するだけでなく、発端者及びその家族から未だ報告のないナンセンス変異とミスセンス変異を発見していた。

以上のように本研究では、日本で最大の口腔先天異常のデータベースより Van der Woude 症候群を詳細に調査することで、VWS には不完全口唇裂はなく、口唇裂の披裂側と下唇瘻の数や位置には関連がないこと等を明らかとしている。さらに、粘膜下口蓋裂など軽微症状の家族にも塩基置換を認めたことにより、発端者以外の家族においても細かい問診や口腔内診査が重要であることを示唆した。このように本研究は、今後遺伝カウンセリングを行う上で新たな疫学情報となり、遺伝子解析を行い IRF6 上の新たな部位の検索が必要であるという情報を提供しており、今後の口腔外科学、口腔解剖学、高齢者歯科学、口腔病理学ならびに関連諸学科に寄与するところが大きい。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。

平成26年12月10日