

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	後藤 大輝
論文審査 委員氏名	主査 副査	長尾 徹 戸狩 彰史 長谷川 義明	
論文題名	鎖骨頭蓋骨異形成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

鎖骨頭蓋骨異形成は全身の骨形成異常を有する疾患で、発症頻度は約20万人に1人で発生する常染色体優性遺伝の疾患である。鎖骨頭蓋骨異形成の責任遺伝子は、runtドメイン遺伝子ファミリーに属する転写因子の1つであるRunt関連転写因子2(*RUNX2*)遺伝子であり、鎖骨頭蓋骨異形成の2/3程度に同遺伝子に変異が存在する。臨床症状として全身の骨格異常の他に、口腔内にも多くの症状を呈することから、医科的関与に加えて歯科としての専門的な対応が必要となる疾患である。臨床症状に多様性を認め分子生物学的な発症機序は不明な点が多い。そこで、申請者は本症の発症に関与する分子作用機序を明らかにすることを目的に、本症を有する5症例を対象に原因遺伝子の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。

症例は、愛知学院大学歯学部附属病院、及びその協力施設を受診し臨床的に鎖骨頭蓋骨異形成の診断のなされている患者のうち、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. 58)に基づきインフォームド・コンセントが得られた5家系を対象とした。

申請者は、鎖骨頭蓋骨異形成の5症例うちの4症例に*RUNX2*遺伝子にc.90_91insC、c.473C>T[A158E]、c.659C>T[T220I]、c.1056G>A[W352X]の変異を認めた。1症例については*RUNX2*遺伝子のエクソン領域に変異を認めなかった。c.473C>T[A158E]のミスセンス変異は新規の遺伝子変異であり、タンパク質発現ベクターを作成しウェスタンブロット、蛍光染色、ルシフェ

(論文審査の要旨)

No. 2

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

ラーゼ・レポーター・アッセイによるタンパク質機能解析を行っている。

機能解析の結果、*RUNX2* 遺伝子における c. 473C>T[A158E] 変異は生成されるタンパク質の分子量および、核局在性は野生型 *RUNX2* タンパク質との顕著な差は見られなかったが、転写制御活性の低下がみられた。これは、RUNTドメインの微小な立体構造の変化が起こることで転写活性の低下につながったものと考えられる。また、1症例については *RUNX2* 遺伝子のエクソン領域に変異を認めなかった。これは *RUNX2* 遺伝子の調節領域に変異が存在する可能性ないしは、別の調節系が関与している可能性が考えられる。

本論文において、鎖骨頭蓋骨異形成 5 症例の *RUNX2* の遺伝子解析の結果、孤発性の鎖骨頭蓋骨異形成 1 症例から、新規の Ara158Glu のアミノ酸置換を伴う遺伝子変異を発見した。さらに、これらのアミノ酸変異により、*RUNX2* 転写抑制機能が低下することを生化学的に検証し、疾患との関連を説明できた。これら一連の研究結果は *RUNX2* の変異に起因する鎖骨頭蓋骨異形成の分子病理学の理解を深める知見である。この為、口腔外科学のみならず、口腔微生物学、歯科薬理学ならびに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。