


医研第343号

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Association study of folate pathway gene polymorphisms
and nonsyndromic cleft lip with/without cleft palate in a Japanese population
(日本人非症候群性口唇口蓋裂と葉酸代謝酵素遺伝子多型の関連解析)

氏名 後藤 尊広 

(目	的)	口	唇	口	蓋	裂	(C	L	/	P)	は	日	本	人	の
約	5	0	0	人	に	1	人	に	発	症	す	る	一	般	的	な	先	天	異
常	で	あ	る	。	C	L	/	P	は	顎	顔	面	領	域	に	お	け	る	先
天	異	常	で	あ	る	こ	と	か	ら	、	審	美	及	び	機	能	障	害	に
対	し	て	乳	幼	児	か	ら	成	人	期	に	至	る	ま	で	外	科	、	一
般	歯	科	、	歯	科	矯	正	、	言	語	、	心	理	学	的	ア	プ	ロ	ー
チ	が	必	要	で	あ	り	、	患	者	及	び	そ	の	家	族	の	負	担	は
計	り	知	れ	な	い	。													
	C	L	/	P	の	約	7	0	%	は	非	症	候	群	性	に	発	生	し
(N	S	C	L	/	P)	、	こ	の	病	因	と	し	て	家	系	内	再
発	率	や	双	生	児	研	究	等	に	よ	る	遺	伝	的	要	因	の	関	わ
り	、	ア	ル	コ	ー	ル	や	タ	バ	コ	と	い	っ	た	環	境	的	要	因
、	さ	ら	に	そ	れ	ら	が	複	雑	に	絡	み	あ	っ	て	発	生	す	る
多	因	子	疾	患	の	一	つ	と	考	え	ら	れ	て	い	る	。			
	現	在	ま	で	、	I	R	F	6	や	M	S	X	1	等	の	候	補	遺
伝	子	が	報	告	さ	れ	る	と	と	も	に	、	妊	娠	初	期	の	葉	酸
含	有	マ	ル	チ	ビ	タ	ミ	ン	剤	の	服	用	が	有	意	に	N	S	C
L	/	P	の	発	生	を	予	防	す	る	と	報	告	さ	れ	た	。	現	在
ま	で	世	界	的	に	疫	学	的	検	討	が	さ	れ	、	そ	の	有	用	性
が	指	摘	さ	れ	て	い	る	が	、	そ	の	機	序	は	明	ら	か	で	は

*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

な	い	。	さ	ら	に	、	M	T	H	F	R	を	中	心	と	す	る	葉	酸
代	謝	関	連	酵	素	の	遺	伝	子	と	N	S	C	L	/	P	の	発	生
に	関	す	る	研	究	が	盛	ん	に	行	わ	れ	て	い	る	も	の	の	、
そ	の	是	非	は	議	論	の	余	地	が	残	る	。	今	回	わ	れ	わ	れ
は	、	日	本	人	サ	ン	プ	ル	を	用	い	て	M	T	H	F	R	に	加
え	、	M	T	R	及	び	R	F	C	I	の	遺	伝	子	の	多	型	を	含
む	計	4	多	型	に	お	け	る	遺	伝	子	間	相	互	作	用	を	含	め
た	関	連	解	析	に	よ	り	、	こ	の	関	与	の	是	非	を	明	ら	か
に	す	べ	く	検	討	を	行	っ	た	。									
(方	法)	非	症	候	群	性	の	口	唇	裂	と	口	蓋	裂	を	合	併
し	た	口	唇	口	蓋	裂	を	用	い	た	。	そ	の	う	ち	、	家	族	歴
を	持	つ	(f	a	m	i	l	i	a	l)	8	2	名	の	患	者	及
び	そ	の	母	親	5	2	名	、	さ	ら	に	家	族	歴	を	持	た	な	い
(s	p	o	r	a	d	i	c)	患	者	1	5	2	名	と	そ	の	母
親	1	0	2	名	及	び	父	親	8	2	名	と	、	2	4	2	名	の	対
照	群	サ	ン	プ	ル	を	用	い	て	関	連	解	析	を	行	っ	た	。	さ
ら	に	7	7	組	の	s	p	o	r	a	d	i	c	患	者	及	び	そ	の
両	親	を	用	い	て	連	鎖	不	平	衡	テ	ス	ト	(T	D	T)	を
行	っ	た	。																
(結	果)	f	a	m	i	l	i	a	l	お	よ	び	s	p	o	r	a

*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

d	i	c	、	さ	ら	に	そ	の	合	計	の	3	つ	の	分	類	に	お	い
て	、	4	多	型	を	遺	伝	子	型	頻	度	及	び	ア	レ	ル	頻	度	に
て	比	較	し	た	が	何	れ	も	統	計	学	的	有	意	差	を	認	め	な
か	っ	た	。	さ	ら	に	7	7	組	の	s	p	o	r	a	d	i	c	患
者	及	び	そ	の	両	親	を	用	い	て	T	D	T	を	行	っ	た	が	統
計	学	的	有	意	差	を	認	め	な	か	っ	た	。	最	後	に	4	多	型
間	の	相	互	作	用	に	つ	い	て	の	関	連	解	析	に	お	い	て	も
統	計	学	的	有	意	差	を	認	め	な	か	っ	た	。					
(結	論)	今	回	の	わ	れ	わ	れ	の	検	討	で	、	日	本	人	口
唇	口	蓋	裂	と	葉	酸	代	謝	関	連	酵	素	遺	伝	子	の	関	連	に
対	し	て	否	定	的	な	結	果	が	得	ら	れ	た	。	こ	れ	は	、	M
T	H	F	R	遺	伝	子	を	は	じ	め	と	す	る	葉	酸	代	謝	関	連
酵	素	遺	伝	子	が	、	口	唇	口	蓋	裂	の	発	生	に	対	し	て	人
種	及	び	裂	型	に	対	し	て	特	異	的	に	影	響	を	与	え	る	可
能	性	を	示	唆	し	た	。	一	方	で	、	サ	ン	プ	ル	の	数	や	、
妊	娠	初	期	の	葉	酸	摂	取	状	況	や	そ	れ	に	伴	う	血	中	葉
酸	濃	度	が	把	握	さ	れ	て	い	な	い	等	の	サ	ン	プ	ル	の	非
均	質	性	の	影	響	も	示	唆	さ	れ	、	今	後	の	検	討	課	題	で
あ	る	。																	

*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

平成21年12月17日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第343号 論文博	氏名	後藤 尊宏
論文審査委員	審査日	平成 21 年 12 月 17 日	
	主査教授	成富 研二	
	副査教授	松下 正之	
	副査教授	澤口 昭一	
(論文題目)			
Association study of folate pathway gene polymorphisms and nonsyndromic cleft lip with/without cleft palate in a Japanese population (日本人非症候群性口唇口蓋裂と葉酸代謝酵素遺伝子多型の関連解析)			
(論文審査結果の要旨)			
上記論文に関して、研究にいたる背景と目的、研究内容、および研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。			
1. 研究の背景と目的			
口唇口蓋裂(CL/P)は、顎顔面領域における先天異常であることから、審美および機能障害に対して、出生直後から、外科、歯科矯正、言語、心理学的アプローチが必要であり、患者およびその家族の負担は計り知れない。さらに、約70%は非症候群性に発生する(NSCL/P)、複雑な病因を持つ多因子疾患であると考えられている。			
妊娠初期の葉酸含有マルチビタミンの服用が有意に NSCL/P の発生を予防すると報告されて以来、 <i>MTHFR</i> を中心とした葉酸の代謝に関わる遺伝子と CL/P の発生に関わる研究が盛んに行われているものの、その関与の是非は議論の余地がある。本研究は、日本人サンプルを用いてこの <i>MTHFR</i> に加え、 <i>MTR</i> および <i>RFC1</i> の計 4 多型における遺伝子間相互作用を含めた関連解析により、この関与の是非を明らかにすべく検討を行った。			
2. 研究内容			
本研究において、NSCL/P のサンプルを使い、全ての多型は、DNA を抽出したのち TaqMan SNP Genotyping Assay 法で多型検出を行い、関連解析を行った。			
本研究では、familial および sporadic、さらにその合計の3つのカテゴリーにおいて4多型を遺伝子型頻度およびアレル頻度にて比較したがいずれにおいても統計学的有意差を認めなかった。さらに sporadic ケース群において TDT を行ったが、いずれにおいても統計学的有意差を認めなかった。最後に、検討された3遺伝子、4多型間の相互作用について検討したが、いずれにおいても統計学的有意差を認めなかった。			
今回の結果から、人種の違い、不十分なサンプルサイズ、裂型、妊娠期の食生活や、血中葉酸濃度などの認識されていない表現型の非均質性が葉酸代謝酵素遺伝子と NSCL/P の関連を矛盾のものとした可能性がある。今後これらをクリアすることが葉酸による NSCL/P の予防効果の有効性を明らかにすることが示唆された。			

3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究は、疫学的に有意な効果が報告され、さらに臨床的に広く用いられている葉酸の、代謝酵素遺伝子多型と、NSCL/P の関連解析を、相互作用を含めて日本人サンプルを用いて初めて行った。否定的な結果は、葉酸代謝酵素遺伝子の人種特異的な作用や、CL/P のような多因子疾患における遺伝学的原因検索での、注意深い表現型分類、サンプル数の重要性等を明らかにしたことで意義深い。加えて、CL/P のような多因子疾患では、各々の遺伝的、環境的因子が及ぼす作用は小さく、葉酸によって完全に予防することはできないが、世界的に広く臨床応用されており、世界で初めて日本人サンプルを用いた遺伝学的検索の結果を相互作用を含めて提示したことで意義深い。

以上により、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。