

氏 名	かわ ばた とも ひろ 川 畑 知 広
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2943 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Polymorphisms in <i>PTCH1</i> Affect the Risk of Ameloblastoma (<i>PTCH1</i> 遺伝子の多型は、エナメル上皮腫のリスクに影響を与える)
論文調査委員	(主 査) 教 授 松 田 文 彦 教 授 野 田 亮 教 授 戸 口 田 淳 也

論 文 内 容 の 要 旨

エナメル上皮腫は、歯源性腫瘍のうち最も発生頻度の高いものであり、病理組織学的に数種類の異なった像を示すものが存在する。また、局所における侵襲性が強く、手術後の再発のリスクも高い。しかし、この腫瘍における遺伝子の変化と病態との関連については、未だ、理解されていない。

そこで、本研究では、様々な腫瘍において変異が報告されている *CTNNB1* 遺伝子と *PTCH1* 遺伝子とに着目し解析を行った。*CTNNB1* 遺伝子は、エクソン 3 領域に遺伝子変異のホットスポットを持つが、*PTCH1* 遺伝子では、そのようなホットスポットが明らかにされていない。そのため、*CTNNB1* 遺伝子についてはエクソン 3 の領域に対する PCR 用のプライマーを作成し、*PTCH1* 遺伝子については 23 個あるエクソンそれぞれに対応するプライマーを用意して、14 症例のエナメル上皮腫について分析した。

腫瘍細胞に含まれる遺伝子変異を解析するために、PCR 法および、それに引き続くシーケンス反応、ダイレクトシーケンスをすすめたところ、叢状型のエナメル上皮腫の 1 症例において、*CTNNB1* 遺伝子の変異が見つかった。また、*PTCH1* 遺伝子については、遺伝子変異を疑わせる数種類の一塩基置換が確認されたが、各患者の血液由来の遺伝子を調べたところ同様の置換の存在が確認されたため、これらは体細胞変異ではなく、遺伝子の多型であると結論された。また、同時に *PTCH1* 遺伝子においてエクソン 1 の 5' 側に存在するトリプレット (CGG) の繰り返し配列数の多型 (CGG7, CGG8) が確認された。

各症例において確認された *PTCH1* 遺伝子の多型とそれぞれの多型を有するエナメル上皮腫の組織型との関連を統計的に検討 (χ^2 検定) したが、有意な差は認めなかった。さらに、各多型についてのエナメル上皮腫発症リスクを評価するために、エナメル上皮腫罹患歴のない健常者 35 名より得た *PTCH1* 遺伝子多型の頻度をコントロールとしてケース・コントロール研究を行った。この結果、エナメル上皮腫患者においては、CGG の 8 回繰り返しアレル (CGG8) の存在する頻度が有意に高い ($p=0.03$, χ^2 検定) ことが判明した。また、CGG の 8 回繰り返しアレル (CGG8) と 7 回繰り返しアレル (CGG7) の組み合わせによる各遺伝子型 (CGG7/CGG7, CGG7/CGG8, CGG8/CGG8) 間でのエナメル上皮腫発症リスクを評価するため遺伝子型 (CGG7/CGG7) を基準としてオッズ比を求めたが、遺伝子型 (CGG7/CGG8) をもつものはエナメル上皮腫発症のオッズ比が 2.8、遺伝子型 (CGG8/CGG8) をもつもののオッズ比は 7.7 であり、CGG8 アレルを有する数が増すにつれオッズ比が増加する傾向が示された。この傾向を Mantel の傾向性検定にて検定したところ、このオッズ比の増加傾向に有意性が認められた ($p=0.04$)。

本研究の結果として、*PTCH1* 遺伝子におけるトリプレット (CGG) の 8 回繰り返し多型 (CGG8) がエナメル上皮腫発症のリスクに影響する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

エナメル上皮腫は、最も発生頻度の高い歯源性腫瘍である。また、本腫瘍は、局所での侵襲性の程度が様々であるにもかかわらず、治療法選択のための明確な基準がなく、腫瘍中の遺伝子変異の解析報告も全くなかった。そこで本研究では、類似の腫瘍において変異が報告されている *CTNNB1* と *PTCH1* とに着目し解析を行った。

その結果、14例中1例のエナメル上皮腫（叢状型）において *CTNNB1* のリン酸化部位に体細胞変異が確認された。また、患者群の *PTCH1* において9箇所の1塩基多型と1箇所の3塩基CGGの繰り返し数多型（8回繰り返しアレルCGG8と7回繰り返しアレルCGG7）が確認された。

各箇所の多型について、症例・対照研究を行ったところ患者群においてCGG8の存在頻度が有意に高いことが χ^2 検定にて示された。

続いて、遺伝子（多型）型間での発症に関わる相対リスクを評価するためにCGG7/CGG7を基準としてオッズ比を求めたところCGG7/CGG8からCGG8/CGG8へとCGG8の数が増すにつれてオッズ比が増加していた。この結果をMantelの傾向性検定にて検定したところ、その増加傾向が有意であることが示された。

以上の研究は、エナメル上皮腫発症に影響する可能性のある遺伝子多型を初めて統計的に示唆したものである。他の検体群においての再現性が認められるならば、さらに本腫瘍のリスク因子解明に寄与するところが大い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年1月25日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。