

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 <input checked="" type="checkbox"/>	第495号	氏名	吉永 薫
	乙 <input type="checkbox"/>			
	乙口保			
	口 修			
審査委員	主 査 湯本 浩通 副 査 山本 朗仁 副 査 三好 圭子			

題 目

Effects of *Wnt10a* and *Wnt10b* Double Mutations on Tooth Development
 (Wnt10aおよびWnt10bのダブル変異が歯の発生に及ぼす影響)

要 旨

歯牙欠損症は、頭蓋顎顔面領域における先天性疾患の中でも非常に高頻度であり、歯科においてはう蝕・歯周病に次ぐ臨床上多く遭遇する疾患の1つである。非症候性の多数歯欠損症の原因遺伝子として *EDA*、*MSX1*、*PAX9*、*WNT10A* や *WNT10B* など様々な遺伝子が特定されており、原因遺伝子と歯牙の欠損部位に関して同定されているものもあるが、*WNT10A* や *WNT10B* については欠損部位に関して明らかな報告はない。また *Wnt10a* や *Wnt10b* をそれぞれノックアウト(KO)したマウスでは歯数減少がみられず、ヒトでの変異報告も孤発例のものが多かった。本研究では、*Wnt10a* および *Wnt10b* の二重変異マウスを作製することで歯牙形成における *Wnt10a* および *Wnt10b* の機能補完の可能性を示し、双方の遺伝子が歯の発生に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

本研究では CRISPR/Cas9 システムを用いて、*Wnt10a* および *Wnt10b* のダブル KO マウスを作製し、実体顕微鏡および μ CT を用いて形態学的解析を行った。*Wnt10a* および *Wnt10b* それぞれのシングル KO マウスでは歯数減少や体長減少を認めなかったものの、ダブル KO マウスでは上顎切歯および第三臼歯が欠失し、体長も減少していた。また、複合ヘテロ接合体では変化は見られなかったものの、*Wnt10a^{+/-}; Wnt10b^{+/-}* マウスではシングル KO マウスと比べてより重篤なタウロドントを呈しており、下顎第三臼歯後方に第四臼歯の出現を認めた。*Wnt10a^{+/-}; Wnt10b^{+/-}* マウスでは下顎第一臼歯前方に過剰歯を呈していた。このことは、パラログである *Wnt10a* および *Wnt10b* が歯冠形態や歯数の決定において双方の機能を補完する役割を果たしていることを示唆するものであった。

以上より、本研究は歯科医学の発展に寄与する優れた研究内容であり、申請者は当該分野における学識と研究能力を有していると評価し、博士(歯学)の学位と授与するに十分に値すると判定した。