

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口 甲口保 乙口 乙口保 口修	第464号	氏名	市原 亜起
審査委員	主査 山本 朗仁 副査 藤猪 英樹 副査 松香 芳三			

題目

The C-terminal region including the MH6 domain of Msx1 regulates skeletal Development

(Msx1 のMH6 ドメインを含むC末端領域は骨格形成に参与する)

要旨

多数歯欠損症の原因遺伝子であるMsx1のノックアウトマウスは生後間もなく致死するため、生後の発達過程におけるMsx1の生物学的機能の解析は困難であった。一方で、Msx1遺伝子C末端領域欠損変異体 ($Msx1^{\Delta MH6/\Delta MH6}$) においては一部の歯の欠失が生じるものの、生後の致死を回避できるため、本研究ではMsx1遺伝子C末端領域が骨形成に果たす役割を明らかにすることを目指した。

胎生18.5日胚と生後3週齢の $Msx1^{\Delta MH6/\Delta MH6}$ に対し、マイクロCT撮影による骨形態計測、ならびにHE染色による組織学的観察、トルイジンブルー染色にて軟骨形成を観察した。また、遠位大腿骨骨端より抽出したRNAを用い、real-time qPCRにて骨芽細胞ならびに軟骨分化マーカーの遺伝子発現を調べた。

野生型と比較し、 $Msx1^{\Delta MH6/\Delta MH6}$ は3週齢で体長が短く、大腿骨など長管骨の長さの減少が見られた。マイクロCT所見では、野生型と比較し、 $Msx1^{\Delta MH6/\Delta MH6}$ の胎生18.5日胚にて頭蓋骨縫合部の癒合に遅延が認められ、3週齢では、野生型と比べ頭蓋骨の前後径が短かった。さらに遠位大腿骨膝側は、骨量・骨梁数・骨梁幅の減少、骨梁間隙の増大が認められた。また、組織学的観察では、海綿骨の骨密度の減少と成長板における軟骨層の菲薄化が認められた。遠位大腿骨骨端における骨芽細胞ならびに軟骨細胞分化マーカーの発現は、野生型と比較して減少していた。これらの結果より、Msx1 が出生後の頭蓋骨および長管骨の形成に重要な役割を果たすことが明らかとなった。

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)の学位を授与するに値するものと判定した。