

論文の内容の要旨

氏名：渡邊 千尋

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Investigation of the effects of the chromosomal regions of mouse chromosome 2 on susceptibility to dental caries using congenic strains

（コンジェニック系統を用いた齲蝕感受性に関するマウス第2番染色体の染色体領域の影響の研究）

齲蝕は全世界的にみられるありふれた感染性の慢性疾患である。齲蝕に対する感受性は宿主や口腔細菌叢、口腔環境に影響される。齲蝕発生の原因として微生物要因や環境要因は古くから研究されているが、宿主要因である遺伝的要因については十分に研究されていない。

宿主の遺伝的要因に関する研究において、ヒトでは環境条件を統一するのは困難である一方、実験動物では環境条件をほぼ統一することが可能である。

過去の研究において、齲蝕原因菌の *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) を用いた齲蝕誘発実験で明らかとなった齲蝕高感受性マウス C57BL/6NJcl 系統 (B6) と齲蝕低感受性マウス C3H/HeNJcl 系統 (C3H) の2系統を用いて量的形質遺伝解析を行った結果、マウス第2番染色体が齲蝕感受性に強く関連している可能性が示唆された。さらに B6 の第2番染色体のみを C3H の第2番染色体に置換した第2番染色体コンソミックマウス (B6-Chr.2^{C3H}) を作成した結果、齲蝕感受性は有意に低下し、唾液分泌量は有意に増加したことから、第2番染色体は齲蝕感受性に加え唾液分泌量の調整に関与している可能性が示唆された。

これらの先行研究を踏まえ本研究では、齲蝕感受性に影響するマウス第2番染色体上の領域を明らかにすることを目的とし、B6-Chr.2^{C3H} と B6 の交配によりコンジェニックマウスを作製し、齲蝕誘発実験と刺激時唾液分泌量およびエナメル質硬度の測定を施し比較・検討を行った。

動物実験計画は、日本大学松戸歯学部動物実験委員会 (AP14MD005-1, AP17MD010) の承認を得て行った。B6 と B6-Chr.2^{C3H} を計画的に交配し、ジェノタイプングにより多重交差の有無を確認し、選択したマウス同士を更に交配を施した。最終的にマウス第2番染色体に導入された C3H 由来の領域がホモ型を示す雌雄のマウスを交配させることで、コンジェニックマウス3系統を確立した。B6, C3H, B6-Chr.2^{C3H} とコンジェニックマウス3系統を対象に *S. mutans* による齲蝕誘発実験を行い、マイクロCT (リガク) で齲蝕の罹患状態を観察しスコア化した。刺激時唾液分泌量は、ピロカルピンの腹腔内注射直後から30分間、マウスの口腔内からピペットで唾液を採取したものを総唾液量とした。エナメル質硬度の測定はダイナミック超微小硬度計 (島津) を用いて、下顎左側第一臼歯舌側のエナメル質で行った。

本研究で、以下の結果を得た。

1. マウス第2番染色体の 163 megabase pairs (Mbp) と 179 Mbp の間 (congenic 1), 84 Mbp と 163 Mbp の間 (congenic 2), 84 Mbp と 106 Mbp の間 (congenic 3) が C3H 由来の領域を示すコンジェニックマウス3系統 (congenic 1, 2, 3 群) を作製した。
2. congenic 1~3 群の齲蝕スコアは各々 B6-Chr.2^{C3H} 群より有意に高く、B6 より有意に低かった ($P < 0.05$)。congenic 2 群の齲蝕スコアは congenic 1 群と congenic 3 群より有意に低く ($P < 0.05$)、congenic 1 群と congenic 3 群の間では齲蝕スコアに有意差は認められなかった。
3. 刺激時唾液分泌量に関しては congenic 1~3 群と B6-Chr.2^{C3H} 群の間、また congenic 2 群と C3H 群の間で有意差が認められなかった。
4. エナメル質硬度に関しては congenic 1~3 の各群の間で、また congenic 1~3 群と B6-Chr.2^{C3H} 群の間で有意差が認められなかった。

以上より、congenic 2 の齲蝕スコアが他のコンジェニック系統と比較し有意に低いことから、齲蝕抵抗性に特に関連する遺伝子がマウス第2番染色体 (182 Mbp) 上の 84 Mbp と 163 Mbp 間に存在する可能性が示唆された。また congenic 2 の唾液分泌量は C3H の唾液分泌量と有意差が認められなかったことから、唾液分泌量に関連性のある遺伝子も同様に 84 Mbp と 163 Mbp の間に位置している可能性が示唆された。

