

## 論文審査の結果の要旨

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）

審査委員：（主査）教授 平塚 浩一  
（副査）教授 松島 潔  
教授 清水 武彦

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要因については十分に解明されていない。宿主の遺伝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が、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。これまでの研究報告では、齲蝕原因菌の *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) を用いた齲蝕誘発実験から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系統を用いた量的形質遺伝解析の結果、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ている。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<sup>C3H</sup>) が作製され、B6と比較し齲蝕感受性が有意に低下し、唾液分泌量は有意に増加したことから、マウス第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報告されている。

本研究では、これらの先行研究を踏まえ、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<sup>C3H</sup>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。B6とB6-Chr.2<sup>C3H</sup>を計画的に交配し、ジェノタイピ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<sup>C3H</sup>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。

本研究から、以下の結果が得られた。

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<sup>C3H</sup>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<sup>C3H</sup>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<sup>C3H</sup>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

能性が示唆されたと結論づけている。

マウス遺伝子数はヒトとほぼ同数であり、その99%はヒトにも存在する遺伝子であることが知られている。加えてマウス第2番染色体は、染色体上部よりヒトの第10, 9, 2, 11, 15, 20番染色体に相当する所がある。本研究は、コンソミックマウスおよびコンジェニックマウスを用いてマウス第2番染色体上の領域をより限定することで、将来的に齲蝕に関わるヒトの遺伝子を推定し、全く新たな齲蝕発症早期リスク診断法を確立する基礎データとなるものであり、小児歯科臨床の発展に大きく寄与し、今後一層の発展が望めるものである。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成31年1月24日

