

## 学位審査結果報告書

学位申請者氏名: 朴 真実

学位論文題目: *Msx1* heterozygosity in mice causes cleft palate via enhanced susceptibility to Phenytoin-induced hypoxic stress

審査委員 (主査) 古 株 彰一郎



(副査) 矢 田 直 美



(副査) 吉 岡 泉



### 学位審査結果の要旨

唇顎口蓋裂は顎顔面領域の先天奇形の中で最も重要な疾患の一つである。発症原因として遺伝要因・環境要因の相互作用からなる「多因子しきい説」が提唱されているが、実験モデルとしては十分にその発症メカニズムについて立証されていない。申請者らは、遺伝因子として*Msx1*遺伝子変異マウスを、環境因子として胎仔マウスへの低酸素負荷を与え、これら両因子の複合作用による口蓋裂発症の有無と口蓋突起組織内における分子メカニズムについて解析を行った。

*Msx1*<sup>+/+</sup>雄マウスと交配させた野生型妊娠マウスへ低酸素負荷を与え、胎齢17日に胎仔マウスの口蓋裂の有無を検討した。母体と胎仔両方の心臓に作用することで不整脈を引き起こし、組織を低酸素状態へ導くフェニトインを投与したすべての実験群で、*Msx1*<sup>+/+</sup>胎仔マウスでは有意に口蓋裂の発症を認めたが、10%酸素濃度で飼育した群では両遺伝子型共に口蓋裂の発症は認めなかった。続いて、胎齢13日胎仔マウスの口蓋突起のBrdU染色を施行したところ、フェニトイン投与を行った群では、野生型、並びに*Msx1*<sup>+/+</sup>胎仔マウスともに上皮組織・間葉組織での細胞増殖の低下を認め、さらに、whole-mount in situ hybridizationの結果*Msx1*下流遺伝子である*Bmp4*遺伝子発現の抑制が認められた。

本研究内容について申請者の朴氏に対し、主査と2名の副査を中心とした試問を行い、実験手法や結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望、さらに今後の課題等についておおむね適切な回答を得た。本研究は口蓋裂発症における遺伝-環境相互作用、すなわち「多因子しきい説」の一端を明らかにしたものであり、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。