

第二次審査（論文公開審査）結果の報告

Genetic Requirement of *talin1* for Proliferation of Cranial Neural Crest Cells during Palate Development

口蓋形成期の頭蓋神経堤細胞（CNCC）増殖における *talin1* の遺伝学的必要性

日本医科大学大学院医学研究科 生理系分子遺伝医学分野
大学院生 石井 佳奈

PRS (Plastic and Reconstructive Surgery) Global Open 2018.3.19 掲載

先天異常の多くは頭蓋顔面に現れており、頭蓋神経堤細胞（CNCC）の細胞プロセスの乱れが原因と考えられている。CNCC 増殖のプロセスにおける細胞と細胞外マトリックスの接着による細胞間の双方向性相互作用は、頭蓋顔面の組織形成において重要な役割を果たしている。TLN 1 は主要な細胞内骨格タンパク質の 1 つであり、胚の発生過程において重要な役割を果たしているが、頭蓋顔面の組織形成における TLN 1 の役割はこれまで解明されていなかった。ゼブラフィッシュは頭蓋顔面形成に関わる分子的因子を研究するための有力な脊椎動物モデルであり、ヒトと遺伝的に 93%類似している。また、ヒトの頭蓋顔面形成に関わる多くの遺伝子を有している。本研究では、ゼブラフィッシュを用いて TLN 1 の役割を解明し、頭蓋顔面部における先天異常の分子病態への関与を解析することを目的とした。

TLN 1 の役割を解明するために、ゼブラフィッシュ *tln1* 遺伝子の機能欠損変異体と野生型の頭蓋顔面構造を比較した。さらに、ゼブラフィッシュ *tln1* 変異体に mRNA を注入して *tln1* 遺伝子の機能を回復させたレスキュー変異体を作成し、*tln1* 変異体との比較を行った。この結果、ゼブラフィッシュ変異体の特徴として、メッケル軟骨の未発達、口蓋の短縮、骨格筋サルコメア構造の破壊や、CNCC 増殖の異常が確認された。

本研究によって、TLN 1 が頭蓋顔面の軟骨形成と骨格筋の構造維持に不可欠であり、口蓋形成における CNCC 増殖に TLN 1 の機能が重要であることが判明した。

二次審査では、胎生期の薬剤投与との関わり、臨床的意義及び、関連分子との関わりなどに関して質疑応答が行われ、的確な回答がなされた。

本研究によって、頭蓋顔面の発達における TLN 1 の遺伝学的重要性が示されたことから、TLN 1 や関連分子の遺伝子変異と口腔顔面裂奇形との関連が示唆された。今後のゲノム解析のさらなる理解によって頭蓋顔面の発達に重要な様々な遺伝子の機能が整理できれば、さらなる病態の理解や早期診断につながるものが期待され、この研究成果は学位論文として十分に価値あるものと認定した。