

令和元年6月10日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11744

研究課題名(和文) 舌発生におけるShhの役割

研究課題名(英文) The role of Shh in tongue development

研究代表者

奥原 滋 (OKUHARA, Shigeru)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：10451973

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：舌は口の中で消化・発音・味覚など多くの役割を果たす。舌は発生初期は神経堤細胞が占めており、徐々に筋主体になってゆく。本研究では舌の発生異常を示す、Sonic hedgehog(SHH)遺伝子が発生期の舌で欠失するモデルマウスを用いて、舌、特に腱の発生を調べた。モデルマウスは舌が形態異常で筋は整然さが無い。腱は著しく貧弱であった。別のモデルマウスからSHHは筋ではなく神経堤細胞に作用すると明らかにした。

つまり、舌の発生では、神経堤細胞がSonic hedgehogを受け取って腱になり、整然と筋を並べて、高度な運動が可能になると明らかになった。ヒト舌運動機能の異常の原因解明の一助となると期する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

まず、舌発生過程を明らかにし、筋が大半を占める舌ではあるが、神経堤細胞が腱となって筋を正しく配置して舌が発生することを示した。これは、ヒトで舌の形態や運動の異常を呈する病態、例えばクローバーリーフ舌などの病態に相当するので、その病態を解明したと言える。特に、遺伝子欠失モデルマウスを用いて病態にかかわる発生学的な機序を明らかにしたので、モデルマウスで欠失しているSHH遺伝子とその発現を制御するエンハンサー領域の変異により、あるいは腱発生に関わる機序の異常によっても、ヒトで舌の形態・運動異常を伴って発生する可能性があることを示すことができた。

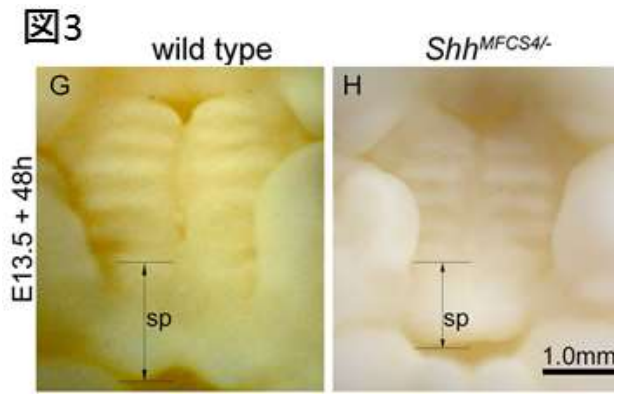
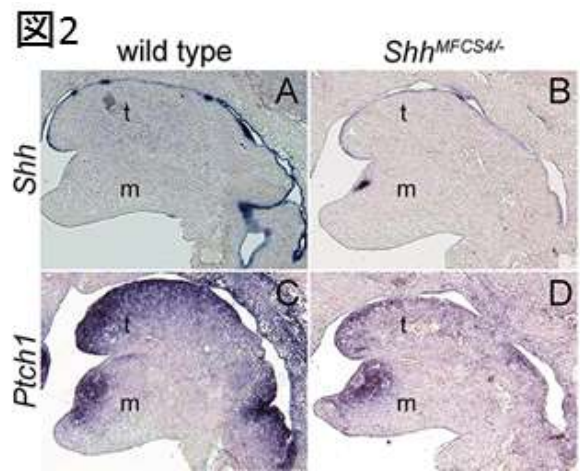
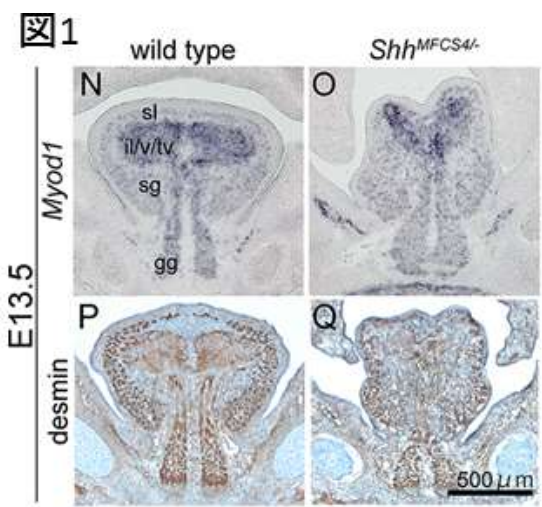
研究成果の概要(英文)：Tongue is a specialized organ for airway, phonetic articulation, oral sensation, mastication and swallowing. At the beginning of tongue development, tongue is filled with the neural crest cells and gradually muscle cells immigrate to be the majority. In this study, by utilizing the spatiotemporal deletion mutant for Sonic hedgehog, which has a defective tongue, we have explored the tongue development. The mutant show defective tongue including the dysorganized patterning of the intrinsic muscle and highly defective tendon. We have also shown that SHH is received not by muscle/myoblast but by the neural crest cells utilizing the other mutant mice. In total, the neural crest cells receive SHH to differentiate into tendon, which allows the organized patterning of the muscle, which further allows the complex motion of the tongue. Our result may have shown the insight of the abnormality of the tongue motion in humans.

研究分野：発生生物学

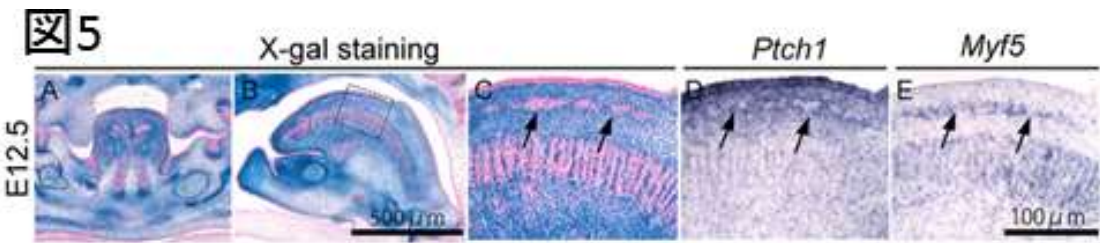
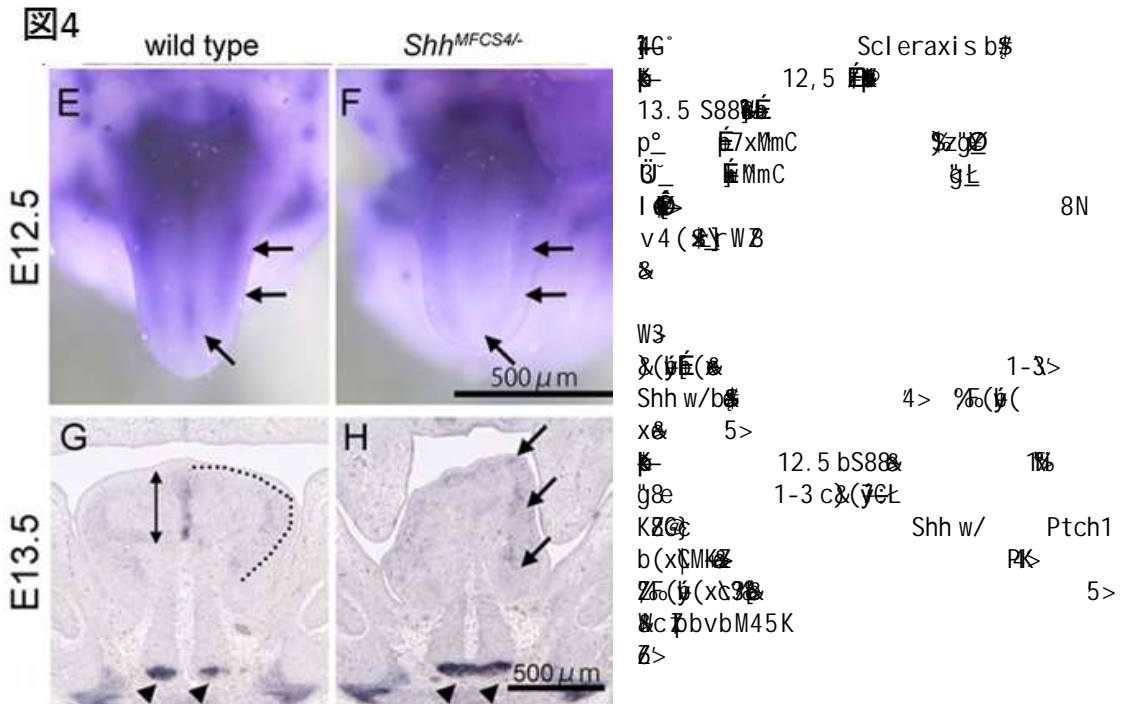
キーワード：舌 腱 内舌筋 Sonic hedgehog

26bū  
 40B1K8Me88  
 4cM  
 MG 888e  
 10M66  
 S (Dev Biol. 2017 Apr 15;424(2):124-137)  
 67b2s:MGMeK  
 GMcK 11.5 86ArTpeO  
 S18G88GK 11.5 7002KK  
 14 Fc4  
  
 0,2  
 82M  
 Soni c hedgehog & Shh  
 4GM EY/a  
 4k CP & CP> MFCS4 44b88 CP H CP H MFCS4 b 4  
 G 02e CP 4GI M(K CP 4GI MFCS4 pū  
 50 (6M  
 8eS4G0A87KO2 CP  
 075 KIM  
  
 1, 2  
 (1) A  
 A8-y/56  
 MRCS1 44# 6SWKS CP H MFCS4í  
 00M G% F CP 44x(46P)+  
 44b66WS m8p c7b  
 8KS AZ PCR /8 MFCS4 44\ 441sv M0  
 MRCS1 44KS KS44 MG\ 0<  
 W1svWS44 0M088 CP w00 CP 4GI  
 44bxd)0@  
 (2) Z  
 Soni c hedgehog & Shh  
 KPS Shh Shh MFCS4 BOS  
 6gBM 088xMT (V) U MB[ CWKZ  
 m2FS4G5Z0S  
 09 KS 2e0i microCT  
 88M109  
 8S  
 09  
 ))09c 00K hematoxilin-eosin , KWS r  
 S. fl(600/WS  
 s4G#  
 )) 4G(b) BM in si tu hybridization 2))p4G°  
 5b5c)) RNA 338 PCR KWS  
 t (b0  
 0q\$Zb00(3) U v/WS  
 ubó  
 087/88G EXMM-yb  
 b641mC/WS  
 v, e2  
 .cZF Shh b358Z Hb 6  
 0 E Shh bzm1mS&(FE Shh b4) KWS Gb,  
 0+ (FE Shh b4) KWS  
 2#SbcS(26b/BY  
  
 2>28Y  
 (1) A  
 CP Hss4G44 MFCS4 44\_ 08bKS 087K  
 KX Y[ rT)00W88  
 (2) Z  
 0E-y088KS-y: 2sb880Y  
 McW8MPMKZG6WS6-yb088-

11-14 004G0/WSG  
 Ptch1 b... Shh \ Ptch1 b...  
 Shh bw/b  
 Shh A8—  
 Shh AC  
 Shh c...  
 11.5-12.5  
 tamoxifen 1\_  
 Shh c...  
 Fibroblast growth factor (Fgf), Tumor growth factor (Tgf), Wnt  
 Fgfr1, Tgfb2, Tgfb3  
 Shh c...  
 44



60  
 Mvb  
 Zyb  
 2sbuc  
 G  
 AS  
 c  
 1Mvb  
 S  
 W 1  
 13.5  
 x desmi  
 5  
 il/v/tv  
 (leP  
 G  
 W  
 Shh  
 Ptch1 b  
 Shh c  
 Shh w/  
 Ptch1 c  
 8Nv  
 W  
 -y: 2s  
 13.5  
 48 i  
 6  
 2sc  
 A-yM



3 > z\$1e ...

7\$10E > 6  
 □ Mya Nandar Furutera Toshi ko Okuhara Shigeru Kume Tsutomu Takechi Masaki Iseki Sachiko, Transcription factor Foxc1 is involved in anterior part of cranial base formation, Congenital Anomalies, 1w , 58 s , 2018, 1518-166, DOI: 10.1111/cga.12268

□ - 1, > ) F 7 > B ↑ G7 > 61 & 70, c, > -y TGF-β Shh c>y6°% Tenascin C 60 G U

r Shigeru Okuhara, Anahid A. Birjandi, Hadeel Adel Al-Lami, Tomoko Sagai, Takanori Amano, Toshihiko Shiroyishi, Karen J. Liu, Martyn T. Cobourne, Sachiko Iseki, Sonic hedgehog is required for neural crest-dependent patterning of the intrinsic tongue musculature, Gordon Research Conference Craniofacial Morphogenesis and Tissue Regeneration, 2017

s Shigeru OKUHARA, Tomoko Sagai, Anahid A. Birjandi, Hadeel Al-Lami, Tomoko Sagai, Takanori Amano, Toshihiko Shiroyishi, Karen Liu, Martyn T. Cobourne, Sachiko Iseki, Shh signaling during patterning of the murine tongue, JSDB Special Symposium: Frontier of Developmental Biology, 2016

4> 20)°

(1)2(\*

2(\* 61 &

8 □ ISEKI, Sachiko □

868 □

48 (T)F2 □

8 M5

2 □ 88 □ 80251544

20(8) # M  
8 □ MORITA, Keiichi □

068 □

4877(7) 2 □

8M

2 □ 88 □ 10396971

20(8) 6x Ó

8 □ NAGAOKA, Ryosuke □

068 □

4877(7) 2 □

8 8 □

2 □ 88 □ 30760805

d6 ↓ % c % b 0 \ 2i 8Z Mvb[6Su % b x 28Y b 7t. \_  
8Z \ b 0[3:.. \_ ö Y Cvb[6D 28Y \_ 6iM 0b0 x 2i c 28Y \_ 1rM