

平成21年 5月 21日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18791544
 研究課題名（和文） 顎顔面骨格形態形成における PGC-1 遺伝子の果たす役割の分子発生的解析
 研究課題名（英文） Activation of Transcriptional co-activator PGC-1 alpha regulate skeletal muscle fiber type and facial morphologies in rat
 研究代表者
 台丸谷 隆慶 (DAIMARUYA TAKAYOSHI)
 東北大学・病院・助教
 研究者番号：20333825

研究成果の概要：成長過程において PGC-1 遺伝子発現を増強する事が知られている PPAR δ アゴニスト（GW501516）を咀嚼機能が開始される生後5週齢のラットにアラビアゴムに混ぜて経口投与した。4週後、PPAR δ アゴニストを投与されたラットではアラビアゴムのみ投与されたラットに比べて咬筋にける筋線維組成が遅筋優位の組成になる傾向が認められた。顎顔面形態について側面セファロ規格撮影を行い計測した結果、顎顔面の成長に対して下顎枝等をはじめとする局所的なサイズの有意な減少が実験群において認められ、下肢の頸骨の長さについて同様に規格撮影を行って比較したところ実験群の方が有意に短い結果が得られた。下顎頭の構造について組織観察を行ったところ両群間で明らかな違いは認められなかった。骨格筋筋線維組成が遅筋優位になると持久力は増加するが筋力自体は減少する事は以前より知られている。この現象は咀嚼筋にも同様に起こり、骨格を主体とした顎顔面の成長に対して局所的なサイズの変化が引き起こされ、その結果として筋の性質特有の顎顔面形態が形成されると考えられる。顎顔面形態形成において筋線維組成は重要な役割を果たす可能性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,900,000	0	1,900,000
2007年度	700,000	0	700,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	240,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・矯正・小児系歯学

キーワード：筋線維組成、形態形成、PGC-1 α 、PPAR δ

1. 研究開始当初の背景
 人間の顔は硬組織（骨）と軟組織（皮膚、筋肉）によってそのパターン形成は制御さ

れていると考えられる。特に骨格筋の組成において遅筋線維（スピードに乏しく持久性がある）と速筋線維（スピードがあり持

久性に乏しい)の割合は先天的に決定されている事が知られている。それは同時に筋の性質と機能が決定されている事につながり、顔面骨格の成長にも大きく影響するものと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、咀嚼機能を開始する生後5週齢のラットに PGC-1 α 遺伝子発現の増強に関与する事が報告されている PPAR δ アゴニスト (GW501516) を投与することで、顎顔面領域の筋線維の殆どが速筋線維 (Type II) であると言われていたラット骨格筋線維を遅筋線維優位の形態に変えることにより、その顎顔面成長パターンを野生ラットと比較検討する事で、筋線維組成変化が顎顔面パターン形成に及ぼす影響について検索する事である。

3. 研究の方法

PGC-1 α 遺伝子発現の増強に関与する PPAR δ アゴニスト (GW501516) を咀嚼運動を開始する生後5週齢のラットに3%アラビアゴムに混ぜて3mg/10ml/kgの割合で4週間にわたって毎日経口投与を行い実験群 (GW群) とし、同様の条件下でアラビアゴムのみ経口投与を行った群を対照群 (C群) とした。屠殺直後、咬筋を摘出して湿重量を計測した後 mRNA を抽出し、筋線維組成について遺伝子発現について解析を行った。上下顎骨を含む顔面骨格および頸骨について軟エックス線による規格撮影を行い形態測定を行うことで筋線維組成と顔面骨格パターンとの関係について検討する。

4. 研究成果

(1) 実験期間を通して実験群では体重増加量 (図1) および屠殺後の咬筋湿重量について対照群との間に有意差は認められなかった (表1)。

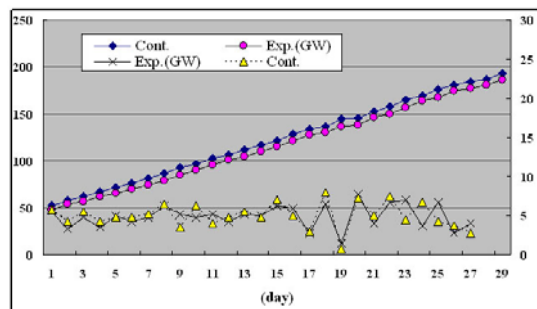


図1 The changes of body weight

	Exp.(GW)		Cont.		
	Mean	SD	Mean	SD	
Masster Muscle	674.8	108.7	625.7	110.4	NS

表1. The measurements of the masseter muscle weight

(2) 咬筋の筋線維組成について MHC の mRNA 発現について解析を行った結果、実験群 (GW群) のすべてのラットでは対照群 (C群) と比較して遅筋線維に特有な MHC I の発現増加と速筋線維に特有な MHC II a, b の減少が認められた。(図2)

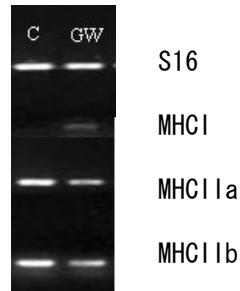


図2

(3) 顎顔面形態について側面セファロ規格撮影を行い図3に示されるような形態計測を行った結果、線計測値では、顔面長 (Po-A)、上顎骨前後径 (N-A)、下顎枝長 (Co-Co') が実験群で有意に短くなった (表2)。一方、角度計測値では下顎角 (GnPg/CoGo) が開大し、下顎前歯の舌側傾斜 (MIBI/IdII) が認められた (表3)。

また、両群において左側下肢の頸骨の長さについて同様に規格撮影を行って長さについて2群間で比較したところ実験群の方が有意に短い結果が得られた (表4)。

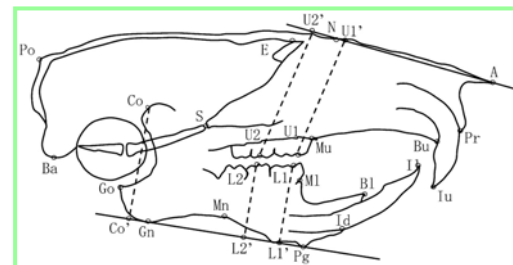


図3 セファロ計測基準点

	Exp.(GW)		Cont.		
	Mean	SD	Mean	SD	
Total Skull					
Po-A	37.3	0.6	38.4	0.4	<0.1
Neurocranium					
Ba-S	15.8	0.3	15.8	0.2	
S-E	9.3	0.4	9.4	0.2	
Maxilla					
N-A	11.5	0.4	13.1	0.2	<0.1
A-Pr	4.1	0.5	3.9	0.2	
Mu-Bu	10.6	0.3	10.3	0.1	
Pr-Iu	5.6	0.4	5.8	0.2	
U1-U1'	10.3	0.2	10.8	0.3	
U2-U2'	11	0.2	11.5	0.3	
Mandibule					
Pg-Go	18.4	0.2	18.1	0.2	
Pg-Gn	13.7	0.8	13.9	0.2	
MI-BI	6.1	0.2	6.1	0.1	
Co-Co'	9.4	0.1	9.8	0.1	<0.1
Co-Go	7.2	0.2	7.2	0.2	
Co-Gn	10.1	0.2	10.3	0.1	
Co-Pg	29.3	1.4	29.3	1.9	
Go-Mn	10.6	0.1	9.7	0.3	<0.1
I1-BI	5.7	0.1	5.9	0.1	
I1-Id	8.3	0.3	8.7	0.3	
L1-L1'	7.1	0.2	7.1	0.2	
L2-L2'	6.7	0.2	6.7	0.1	

表2 線計測値

	Exp.(GW)		Cont.		
	Mean	SD	Mean	SD	
Neurocranium					
MuBu/SE	42.9	1.9	44.9	2	
Maxilla					
NA/U1U2	16.3	2.7	20.1	3.2	
NAPr	98.6	3	92.8	2	
NABu	79.3	1.2	73.5	1.3	<0.1
NAIu	89.1	0.8	86.3	2	
PrIu/MuBu	65.7	4	67.5	3	
Mandibule					
Gn Pg II	136.2	0.8	135.5	0.9	
GnPg/CoGo	86.6	1.3	83.5	1.5	<0.1
Co Gn Pg	109.6	1.3	108.8	1.5	
CoGo/MnId	87.5	1	88.4	1.5	
CoGo/GoPg	99.3	1.8	98.8	2	
GoMn/MnId	168.7	1.3	170.1	1.9	
GnMn/MnPg	162.5	1.8	157	0.4	<0.1
L1L2/GnPg	2.5	0.4	3.2	0.8	
MIBI/IdII	52.4	1.3	56.1	1.5	<0.1

表3 角度計測値

	Exp.(GW)		Cont.		
	Mean	SD	Mean	SD	
Total radius	25.6	0.3	26.3	0.6	<0.1

表4 両群における径骨の全体長

(4) 両群において下顎頭の脱灰組織標本を作製して組織学的評価を行ったところ、下顎頭については廃用性萎縮や成長障害等の組織像は確認できなかった。

以上の事から、骨格筋線維組成が遅筋優位になると持久力は増加するが筋力自体は減少する事は以前より知られている。この現象は咀嚼筋にも同様に起こり、その結果、骨格を主体とした顎顔面の成長に対して局所的なサイズの減少化が引き起こされ、その結果として筋の性質特有の顎顔面形態が形成されると考えられる。PGC-1 α 遺伝子の強発現により全身の筋が遅筋優位になる事は近年より知られている。そこで本研究ではPGC-1遺伝子発現を増強する事が知られているPPAR δ アゴニストを咀嚼筋の活動が高まるといわれている生後5週齢のラットに対して、最も顎顔面骨格が成長するといわれている8週目が入るように4週間経口投与し続けた結果、咬筋線維組成においてMHC Iが増加してMHC IIが減少するといった遅筋優位の組成に変化した。そしてその事が生体の骨格において局所的なサイズの減少を顎顔面領域に起こし、下顎枝が短く下顎下縁平面が急傾斜になり、また顔面の深さも小さいLongface特有の顔貌を有するラットになった。この事は、Rowlersonら(2005年)の外科矯正患者を対象とした報告を裏付ける事になる。実際の咀嚼筋の筋力や活動、エネルギー消費など筋線維組成の違いがもたらす生理的变化を評価する事が今後の課題である。また、遺伝的に遅筋に関わる因子が強発現される動物に対して環境がもたらす影響、たとえば常に軟食を与えたりする事で環境変化が顎顔面形態形成に及ぼす影響について検索していきたいと考えている。

以上より、顎顔面形態形成において筋線維組成は重要な役割を果たす可能性が示唆された。

参考文献

Rowlerson A, Raoul G, Daniel Y, Close J, Maurage CA, Ferri J, Sciote JJ. Fiber-type

differences in masseter muscle associated with different facial morphologies. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2005 Jan;127(1):37-46.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

1: Konno Y, Daimaruya T, Iikubo M, Kanzaki R, Takahashi I, Sugawara J, Sasano T. Morphologic and hemodynamic analysis of dental pulp in dogs after molar intrusion with the skeletal anchorage system. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2007 Aug;132(2):199-207.

2: Kanzaki R, Daimaruya T, Takahashi I, Mitani H, Sugawara J. Remodeling of alveolar bone crest after molar intrusion with skeletal anchorage system in dogs. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2007 Mar;131(3):343-51.

3: 外来刺激に対する炎症歯髄血流反応の特異性について 中川大輔、飯久保正弘、台丸谷隆慶、笹野高嗣
日歯保存誌 50(1):1-8, 2007

〔学会発表〕(計3件)

1: Midfacial Changes through Distraction Osteogenesis Using RED retention plates in Cleft Lip Palate Patients. Takayoshi Daimaruya, Yoshimichi Imai, Shoko Kochi, Masahiro Tachi, Teruko Takano-Yamamoto, 30th Korea Association of Orthodontic Congress (Seoul) 2008. 11. 7

2: 上下顎臼歯圧下移動時における周囲組織の反応性の違いについての研究
台丸谷隆慶、清流正弘、出口徹、山本照子
第67回日本矯正歯科学会(千葉)2008. 9. 18

3: 顎裂部から連続する口蓋瘻孔に対する治療戦 今井啓道, 清野広人, 鳥谷部荘八, 館正弘, 山田 敦, 幸地省子, 北 浩樹, 台丸谷

隆慶第24回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会(長崎)2006.10.16

〔図書〕(計1件)

台丸谷 隆慶: 歯の移動に伴う歯根膜神経の変化(下野正基, 前田健康, 溝口 到編). 歯の移動の臨床バイオメカニクス—骨と歯根膜のダイナミズム—, 46-53頁, 医歯薬出版, 東京, 2006年(分担執筆)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

台丸谷 隆慶 (DAIMARUYA TAKAYOSHI)

東北大学・病院・助教

研究者番号: 20333825

(7) ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

- 〔雑誌論文〕(計10件)
- ① 学振太郎、半蔵門一郎、学振花子、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無
 - ② 学振太郎、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無
 - ③ 学振花子、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無

〔学会発表〕(計5件)

- ①
- ②
- ③

〔図書〕(計2件)

- ①
- ②

〔産業財産権〕

○出願状況（計□件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計◇件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

http://○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

6. 研究組織

(1) 研究代表者

学振 太郎 (GAKUSHIN TARO)
○○大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：

(2) 研究分担者

学振 花子 (GAKUSHIN HANAKO)
○○大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：

学振 次郎 (GAKUSHIN JIRO)
○○大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：

学振 三郎 (GAKUSHIN SABURO)
○○大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：

(3) 連携研究者

学振 四郎 (GAKUSHIN SHIRO)
○○大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：