

令和 6 年 5 月 9 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10088

研究課題名（和文）下顎骨形成メカニズムの解明

研究課題名（英文）Study for investigating mechanisms of mandibular development

研究代表者

石田 陽子（Ishida, Yoko）

新潟大学・医歯学系・特任准教授

研究者番号：10377187

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）： 先天異常の3分の1で、顎顔面になんらかの異常が存在すると言われている。その中でも、小下顎症は高頻度で認められる先天異常の一つである。ピエール・ロバン症候群やトリーチャー・コリンズ症候群などの遺伝性疾患だけでなく、非家族性の小下顎症も多く認められる。本研究によって、HhシグナルとWntシグナルの変化によって引き起こされる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの先天異常は顎顔面異常を伴う。本研究のように、その原因を究明できれば、子宮内の胎児の生前診断と生前治療へのアプローチ研究が可能となり、将来の先天異常による障害の軽減につながる。

研究成果の概要（英文）： It is known that one-third of all congenital anomalies involve craniofacial abnormalities. Among them, micrognathia is one of the most frequent congenital anomalies. The present study suggest the possibility that it is caused by changes in Hh and Wnt signaling.

研究分野：歯学

キーワード：発生 先天異常 小下顎症 下顎骨

1. 研究開始当初の背景

先天異常の3分の1で、顎顔面になんらかの異常が存在すると言われている。その中でも、下顎が小さい小下顎症は高頻度で認められる先天異常の一つである。ピエール・ロバン症候群やトリーチャー・コリンズ症候群などの遺伝性疾患だけでなく、非家族性の小下顎症も多く認められる。小下顎症を有する患者が、他の部位の骨に症状を有するケースは少ない。つまり、小下顎症を有する多くの患者は、下顎の骨の発生にのみ異常をきたしている。異常の頻度が高いことは、下顎骨の発生が、わずかな変異にも敏感に反応するほど精巧な分子制御メカニズムで成り立っていることを意味しているが、なぜ下顎の骨だけが、その様な繊細な分子機構によって形成されるのかは明らかにされていない。

2. 研究の目的

Oral-facial-digital type I (OFDI)症候群は、小下顎症を示す先天疾患の一つであり、その原因遺伝子として *Ofd1* が同定されていた。*Ofd1* は一次繊毛や中心体の構成分子であるため、全身のほとんどの細胞に存在する。顎顔面の骨を形成する神経堤由来細胞で *Ofd1* を特異的に欠損させたマウス (*Ofd1^{fl/fl};Wnt1Cre* マウス) を作成したところ、小下顎症が確認された。この *Ofd1* は下顎骨形成の繊細な分子機構を解明するのに、優れた実験モデルと言える。本申請は、下顎骨に異常のある *Ofd1^{fl/fl};Wnt1Cre* マウス解析を通して、下顎の骨形成のメカニズムを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

Cre-Lopx システムを使用して、神経堤由来細胞特異的 *Ofd1* 欠損マウス (*Ofd1^{fl/fl};Wnt1Cre* マウス) を作成し、下顎の骨形成のメカニズムの解明実験に使用した。

4. 研究成果

Ofd1^{fl/fl};Wnt1Cre マウスは、小顎症を示した (図1)。下顎骨は、メッケル軟骨の頬側に形成される。正常マウスでは、胎生 14.5 日において、メッケル軟骨の頬側に骨芽細胞のマーカである *Rux2* の発現がすでに認められる。*Ofd1^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスにおける *Runx2* の発現に大きな変化は認められなかった (図2)。*Ofd1* が局在する一次線毛は、さまざまなシグナルの活性に関与することが報告されている (Reiter and Leroux Nat Rev Mol Cell Biol. 2017 Sep;18(9):533-547.)。

Fgf シグナルは、顔面形成に重要な役割を有することが報告されている (Nie et al., Oral Dis. 2006 Mar;12(2):102-11.)。そこで、*Fgf* シグナルのマーカである *Erm* の発現を検索した。しかし、*Ofd1^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスにおける *Erm* の発現に、大きな変化は観察されなかった (図3)。

Wnt シグナルは顔面形成に関連するとの報告があることに加え、一次線毛との関連性も知られている (Zhang et al., Cell Biol Int. 2022 Jan;46(1):34-45., Reiter and Leroux Nat Rev Mol Cell Biol. 2017 Sep;18(9):533-547.)。そこで、*Wnt* シグナルのマーカである *Axin2* の発現を検索した。*Ofd1^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスの下顎骨形成部位で、*Axin2* は著しく減少していた (図4)。

Hh シグナルは顔面形成に関連するとの報告があることに加え、一次線毛内で活性化することが知られている (Xu et al., Differentiation. 2023 Sep-Oct;133:60-76., Reiter and Leroux Nat Rev Mol Cell Biol. 2017 Sep;18(9):533-547.)。そこで、*Hh* シグナルの受容体としても、抑



図1 ; *Ofd1*欠損マウスにおける小顎症

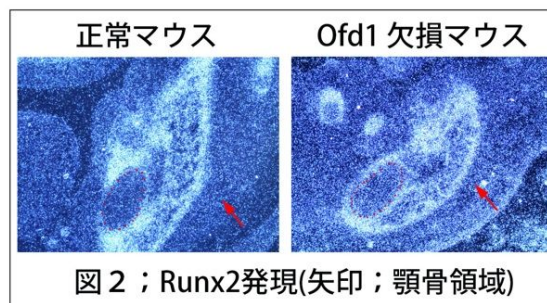


図2 ; *Runx2*発現(矢印; 顎骨領域)

制物質としても機能する Ptch1 の発現を検索した。 *Ofd1^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスにおいて Ptch1 の発現は、著しく減少していた(図5)。 Hh シグナルは、転写因子である Gli1、Gli2、Gli3 の発現を調節する。そこで、初めに Gli1 を検索した。下顎骨形成部位であるメッケル軟骨の頬側部では、Gli1 の発現に大きな変化は認められなかった(図6；矢印)。しかし、下顎突起の他の部位の Gli1 の発現は、 *Ofd1^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスで減少していた(図6)。 Gli2 は、Hh シグナルを抑制する repressor 型と活性化する active 型があり、組織によってどちらが発現するかは異なる。正常マウスにおける顎骨形成予定領域では、Gli2 はわずかな発現が認められ、 *Ofd1^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスでは、その発現が消失していた(図7)。 Gli3 は、Hh シグナルを抑制する repressor 型と活性化する active 型があるものの、ほとんどの組織で repressor 型として機能する。 Gli3 は、下顎骨形成部位であるメッケル軟骨の頬側部では減少していた(図8)。それ以外の領域の Gli3 の発現に変化は認められなかった。このように、 *Ofd1^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスでは、Gli2 と Gli3 の発現のバランスの変化によって、Hh シグナルの活性に変化が生じているものと考えられる。

以上の結果より、 *Ofd1^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスで認められた小顎症は、Hh シグナルと Wnt シグナルの変化によって引き起こされた可能性がある。

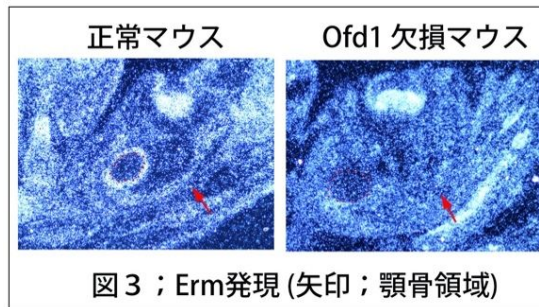


図3；Erm発現(矢印；顎骨領域)

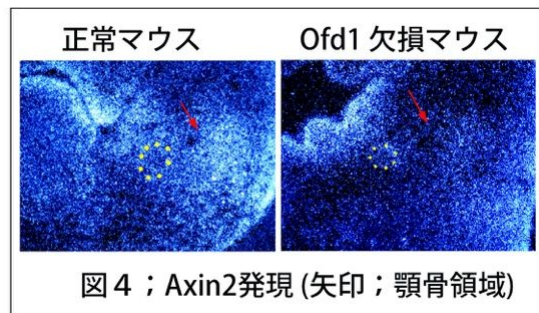


図4；Axin2発現(矢印；顎骨領域)

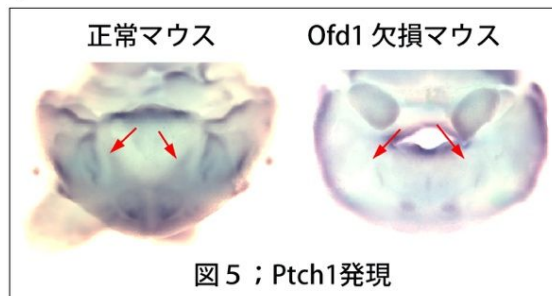


図5；Ptch1発現

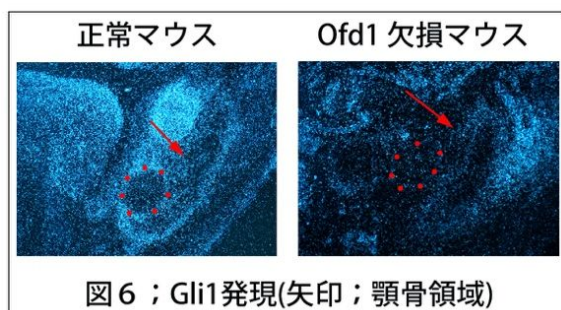


図6；Gli1発現(矢印；顎骨領域)

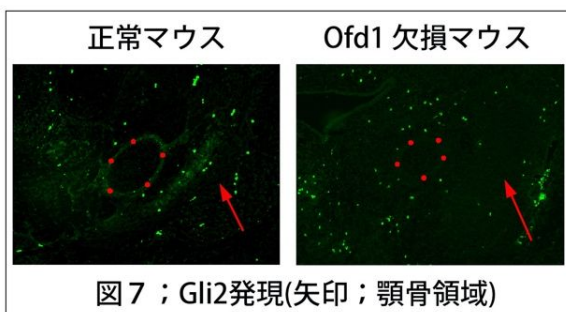


図7；Gli2発現(矢印；顎骨領域)

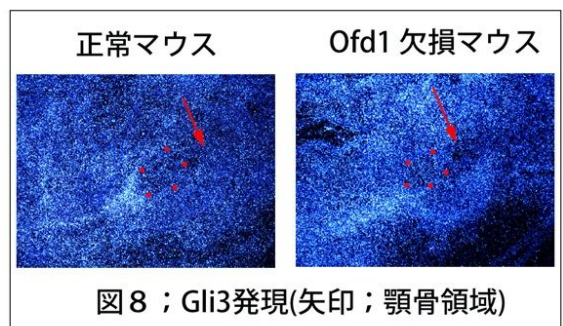


図8；Gli3発現(矢印；顎骨領域)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	前田 健康 (Maeda Takeyasu) (40183941)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	大峽 淳 (Ohazama Atsushi) (40266169)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	川崎 勝盛 (Kawasaki Katsushige) (40529640)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関