

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K17248

研究課題名（和文）口蓋裂－鼻部異常の発症メカニズムの解明

研究課題名（英文）Investigation of mechanism in palate-nasal malformation

研究代表者

市川 佳弥（Ichikawa, Kaya）

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：70846063

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）：口唇裂・口蓋裂は鼻部の変形などの異常を伴うことが多くある。そのため、鼻部の形成メカニズムを知ることが重要となるものの、解明されていない。本研究では、一次繊毛を特異的に欠損させた遺伝子改変マウスを用いて、免疫組織科学的解析により、一次線毛がHhシグナルと関わりながら正中形成の一環として、鼻中隔形成に関わる可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口唇裂・口蓋裂は鼻部の変形などの異常を伴うことが多くある。近年、そのようなケースに対し、口唇裂・口蓋裂への治療の前に、鼻の矯正治療法（術前鼻歯槽形成、Presurgical NasoAlveolar Molding；PNAM）を行うことで、口唇裂・口蓋裂治療後の中顔面の審美性が向上するだけでなく、顎堤の正常な位置への誘導など、顔面・口腔内に様々な利点をもたらす事が報告されている。本研究成果は、その治療の向上などに大きく貢献できる。

研究成果の概要（英文）：Cleft lip and palate are often associated with nasal deformities. Therefore, it is important to understand the mechanism of formation of nasal region, which has not been fully elucidated. This study suggests the possibility that primary cilia is involved in nasal septum development as a part of midline formation through regulating Hh signaling.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：口唇裂・口蓋裂

1. 研究開始当初の背景

口唇裂・口蓋裂は鼻部の変形などの異常を伴うことが多くある。近年、そのようなケースに対し、口唇裂・口蓋裂への治療の前に、鼻の矯正治療法（術前鼻歯槽形成、Presurgical NasoAlveolar Molding ; PNAM）を行うことで、口唇裂・口蓋裂治療後の中顔面の審美性が向上するだけでなく、顎堤の正常な位置への誘導など、顔面・口腔内に様々な利点をもたらす事が報告されている。

鼻部の異常を伴う口唇裂・口蓋裂では、鼻部の異常が口唇裂・口蓋裂と関連したものなのか、鼻部の異常と口唇裂・口蓋裂は全く別に生じたものなのかは、全く明らかにされていない。もし、鼻部の異常と口唇裂・口蓋裂に関連性があった場合、どちらに、どのような変化があれば口唇裂・口蓋裂と鼻部の異常が同時に生じるのか理解することで、病態の予測が可能となり、口唇裂・口蓋裂に対する治療の選択がより正確にでき、予後の向上が期待できる。もし全く別に生じている場合でも、関連しないにもかかわらず鼻部と口唇裂・口蓋裂に同時に異常が引き起こるメカニズムを理解することは、顔面発生を詳細に把握する事を意味し、その知見は口唇裂・口蓋裂の原因の解明に直結する。しかし、鼻部の異常発症メカニズムは、全く解明されていない。

2. 研究の目的

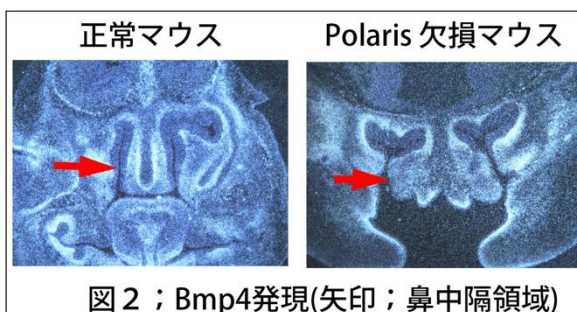
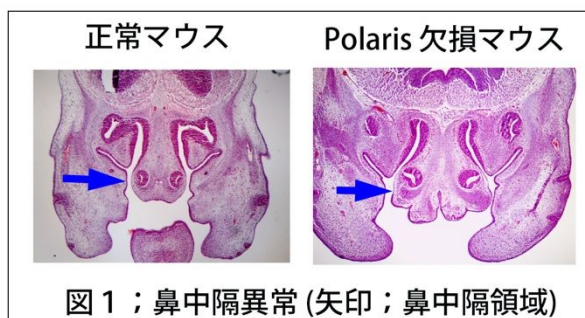
先天異常の研究には、ターゲットとする先天異常と同じ異常が生じている実験動物の使用が必須である。近年は、遺伝子改変によって異常が引き起こったマウスを使用する手法が用いられている。ヒトの口唇口蓋裂に伴う鼻部の異常には、外側鼻部軟骨、大鼻翼軟骨、鼻中隔などさまざまな部位の異常が含まれるが、外側鼻部軟骨、大鼻翼軟骨などはマウスに存在しないため現段階で研究対象とすることは難しい。一方で、鼻中隔はマウスも有しており研究対象となりうる。この鼻中隔の形成メカニズムは、全く研究されていない。鼻中隔、口蓋は神経堤由来の細胞により形成されおり、申請者は、Polaris 分子が神経堤由来細胞でのみ欠損するマウス (Polaris;Wnt1Cre マウス) を解析したところ、口蓋裂に加え、鼻中隔に異常が存在することを認めた。そこで、この Polaris;Wnt1Cre マウスを用い、鼻中隔の形成メカニズムの解明を行った。

3. 研究の方法

Polaris;Wnt1Cre マウスを用い、組織学的・分子生物学的解析を行った。

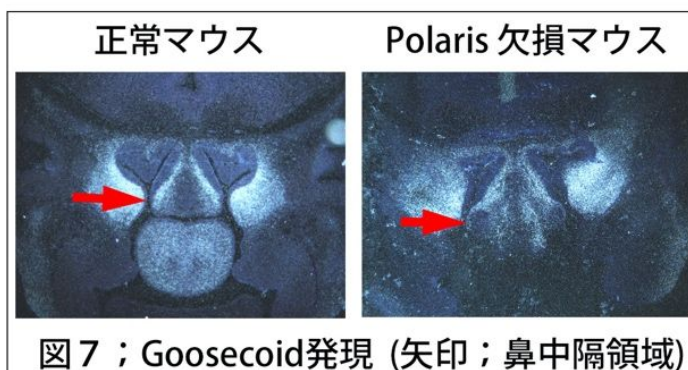
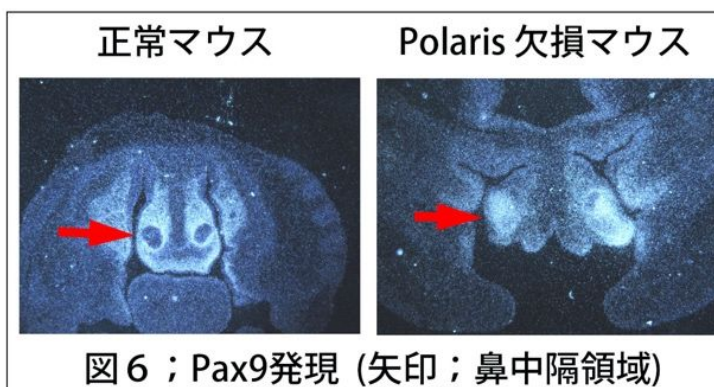
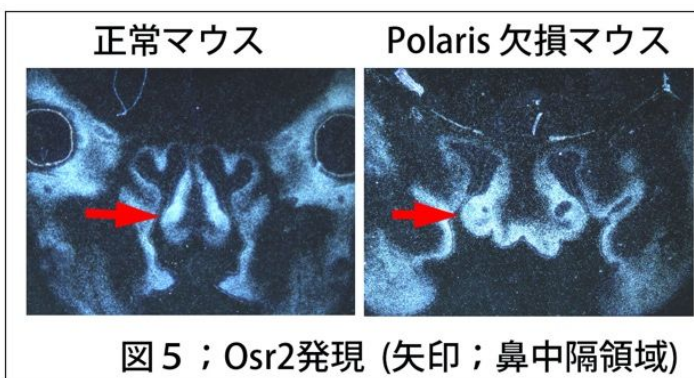
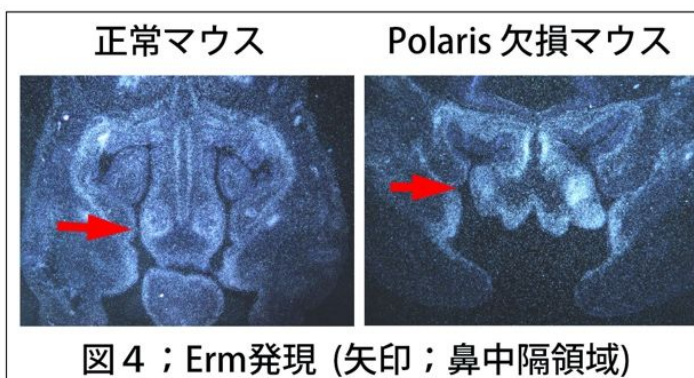
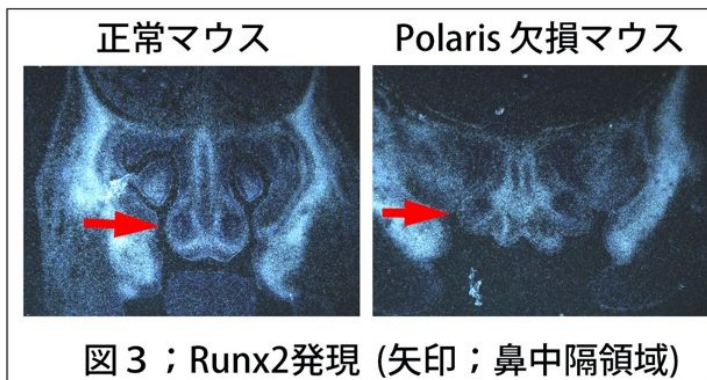
4. 研究成果

Polaris;Wnt1Cre マウスには、口蓋裂とともに、鼻中隔の異常が認められた(図1)。Bmp シグナルは正中を含めた顔面形成に関与するが、Polaris;Wnt1Cre マウスの鼻中隔における Bmp4 の発現には、大きな変化は認められなかった(図2)。遠心後方の鼻中隔は骨で形成されるものの、Polaris;Wnt1Cre マウスにおける骨芽細胞のマーカーである Runx2 の発現に、大きな変化は認められなかった(図3)。Fgf シグナルも顔面形成に関わる重要なシグナル経路の一つである。Fgf シグナルのマーカーである Erm の Polaris;Wnt1Cre マウスにおける発現は、正常マウスに比べ、若干の上昇している傾向が確認された(図4)。口蓋形成に深く関わる Osr2 の正常マウスの鼻中隔における発現が確認されたが、その Polaris;Wnt1Cre マウスにおける発現



には大きな変化は認められなかった(図5)。Hoxの発現しない顔面は、他のホメオボックスを有する遺伝子の発現が、形成に重要な役割をすることが知られている。口蓋形成に関わるホメオボックスを有するPax9は、正常マウスの鼻中隔にも発現する。しかし、Polaris;Wnt1Creマウスの鼻中隔におけるPax9の発現に大きな変化は認められなかった(図6)。下顎突起の頭尾軸の決定に関わるGoosecoidも正常マウスの鼻中隔における発現が認められるものの、Polaris;Wnt1Creマウスの鼻中隔におけるGoosecoidの発現に大きな変化は認められなかった(図7)。Hhシグナルは、顔面の正中形成に深く関わる経路として知られる。HhシグナルのマーカであるPtch1の検索では、正常マウスでは、発生中の鼻中隔の間葉に発現が認められたのに対し、Polaris;Wnt1Creマウスでは間葉での発現が消失し、上皮に異所性に発現しているのが確認された(図8)。

PolarisはHhシグナルが活性化する一次線毛に局在するタンパクである。Hhシグナルは正中の形成に関わることが知られている。鼻中隔は正中に存在することから、PolarisはHhシグナルと関わりながら正中形成の一環として、鼻中隔形成に関わる可能性が示唆された。正中形成と、口蓋形成との関連性は確認できなかった。



正常マウス

Polaris 欠損マウス



図8 ; Ptch1発現 (矢印 ; 鼻中隔領域)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 市川佳弥, 丹原惇, 寺田愛希, 宮田昌幸, 若槻華子, 児玉泰光, 小林正治, 齋藤 功 |
| 2. 発表標題 片側性唇顎 口蓋裂患者の顎顔面形態に対する術前顎矯正治療の影響 5歳時における側面セファログラム分析 |
| 3. 学会等名 第 47 回日本口蓋裂学会総会・学術総会 |
| 4. 発表年 2023年 |

〔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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|