

論 文 要 旨

氏 名	渋谷 沙央理
タイトル (日英併記)	<i>Msx1</i> is essential for proper rostral tip formation of the mouse mandible 下顎正中癒合部形成過程における <i>Msx1</i> 遺伝子の機能解析
<p>論文の要旨</p> <p>第一鰓弓に由来する下顎突起は、左右それぞれ形成され、伸長し、正中部で癒合する。この癒合過程の不全により、重度な場合では下顎下唇正中裂、軽度な場合ではいわゆる割れ顎を呈する。下顎骨先端正中部の形成には、ヘッジホッグシグナルやマイクロ RNA など多くの遺伝子が関与していると考えられているが、詳細な分子機構については、研究モデルが不足しているため不明な点が多い。我々は、<i>Msx1</i> が歯胚や二次口蓋の形成など、顎顔面の形態形成過程で中心的な役割を担っていることに着目した。また、上皮由来の骨形成タンパク質4 (<i>Bmp4</i>) は、間葉組織において <i>Msx1</i> の発現を誘導する。一方、胎生期の内側鼻突起、口蓋突起、歯胚において、間葉組織での <i>Bmp4</i> の発現が <i>Msx1</i> に依存していることが過去の報告よりわかっている。これらのことから、<i>Msx1</i> 遺伝子が下顎先端正中部の形成に関与していると仮定し、下顎の発生過程における <i>Bmp4</i>-<i>Msx1</i> 関係を検討した。</p> <p><i>Msx1</i> の正常な発現パターンを解析したところ、下顎先端正中部において、<i>Msx1</i> が強く発現していた。より詳細な部位を確認するために、切片を用いて観察したところ、<i>Msx1</i> は下顎切歯歯胚領域で強く発現しており、下顎先端正中部の軟組織ではほとんど発現していなかった。また、外表的な観察より、胎齢 (E) 12.5 において、左右の下顎突起は、対照群および <i>Msx1</i> 機能欠失ホモ変異マウス (<i>Msx1</i>^{-/-}) とともに癒合していなかった。しかし、E13.5 以降、対照群では左右の下顎突起は癒合して円錐形を呈していたが、<i>Msx1</i>^{-/-} では同部が癒合せず二分したままであった。この表現型の浸透率は100%であり、その後の発生過程で回復することはなかった。さらに、E14.5 以降の <i>Msx1</i>^{-/-} では、軟組織に加え、メッケル軟骨も癒合せず、二分したままであった。さらに、骨形成タンパク質 (<i>Bmp</i>) シグナルのメディエーターである <i>phosho-Smad1/5</i> (pSmad) の発現は、E12.5 および E13.5 において、<i>Msx1</i>^{-/-} の下顎先端正中部で低下していた。このことは、近接する下顎切歯歯胚において、<i>Bmp4</i> の発現が低下しているからであると考えられる。また、pSmad の発現が低下した胎齢において、細胞増殖の指標となる 5-ブロモ-2'-デオキシウリジン (BrdU) を用いて観察すると、<i>Msx1</i>^{-/-} では下顎先端正中部の細胞増殖活性が有意に低下していた。</p> <p>本研究より、<i>Msx1</i>、<i>Bmp4</i> および関連遺伝子の厳密に制御された発現パターンが、正常な下顎先端正中部の形態形成に不可欠であることが示唆された。この遺伝子ネットワークが乱れると、下顎の正常な形成が阻害され、ヒトで観察される下顎下唇正中裂や割れ顎などの先天異常をもたらす可能性があると考えられる。</p>	