

学位研究紹介

IFT 関連タンパク質変異による異所性の骨形成は口蓋裂を誘発する
Cleft Palate Caused by Ectopic Bone Formation in Mutation of Intraflagellar Transport Protein

¹⁾ 新潟大学 大学院医歯学総合研究科 顎顔面口腔外科学分野
 (主任：高木律男教授)

²⁾ 新潟大学 大学院医歯学総合研究科 口腔解剖学分野
 (主任：大峯 淳教授)

渡部 桃子^{1,2)}

¹⁾ Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Niigata University
 Graduate School of Medical and Dental Sciences
 (Chief: Prof. Ritsuo Takagi)

²⁾ Division of Oral Anatomy, Niigata University Graduate School
 of Medical and Dental Sciences
 (Chief: Prof. Atsushi Ohazama)

Momoko Watanabe^{1,2)}

【緒 言】

口蓋裂は最も頻度の高い先天奇形のひとつである。これは、口蓋発生が非常に厳密な分子メカニズムに制御さ

れていることを意味しており、近年、その解析が進められている。

一次繊毛は、脊椎動物のほとんどの体細胞に存在する細胞小器官である。様々なシグナル経路の活性化の場であり、細胞分裂や分化への関与も指摘されている。この一次繊毛の機能異常により生じる疾病は、繊毛病と総称されている。多くの繊毛病患者で口蓋裂が認められ、一次繊毛の機能異常と口蓋裂発症の関連が示唆されている。しかし、一次繊毛の口蓋発生における役割は明らかにされていない。Intraflagellar transport (*Ift*)88 は一次繊毛を構成するタンパクのひとつであり、このタンパクの欠損は一次繊毛の構造異常・機能異常を引き起こす。本研究では、*Ift88* 欠損マウスを作成し、一次繊毛の口蓋発生における機能を検索した。

【方 法】

口蓋は、口腔上皮と神経堤由来の間葉組織により形成される。全細胞で *Ift88* を欠損させたマウスは、口蓋発生開始以前の胎生初期に致死となる。そこで、上皮組織特異的 *Ift88* 欠損マウス (*Ift88^{fl/fl};K14Cre*)、神経堤由来間葉組織特異的 *Ift88* 欠損マウス (*Ift88^{fl/fl};Wnt1Cre*) を作成し、形態学的、分子生物学的検索を行った。

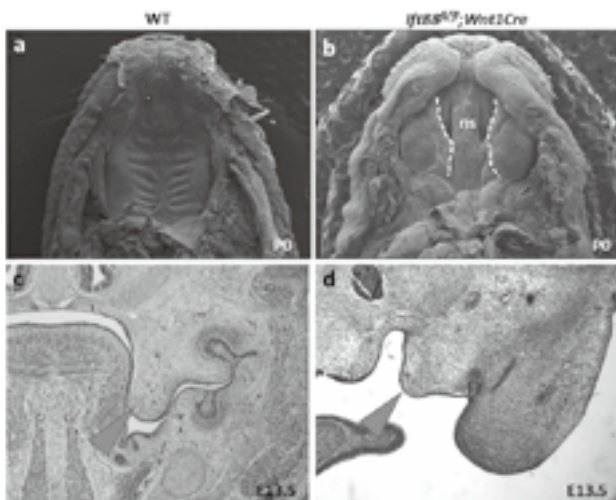


Fig.1

a. 生後0日目の野生型マウスの口蓋。b. 生後0日目の *Ift88^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスの口蓋。近心から遠心にかけて口蓋裂が認められる。c. 胎生12日目の野生型マウス口蓋突起。d. 胎生12日目の *Ift88^{fl/fl};Wnt1Cre* マウス口蓋突起。*Ift88^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスでは著しい口蓋突起の低形成を認める。ns: nasal septum

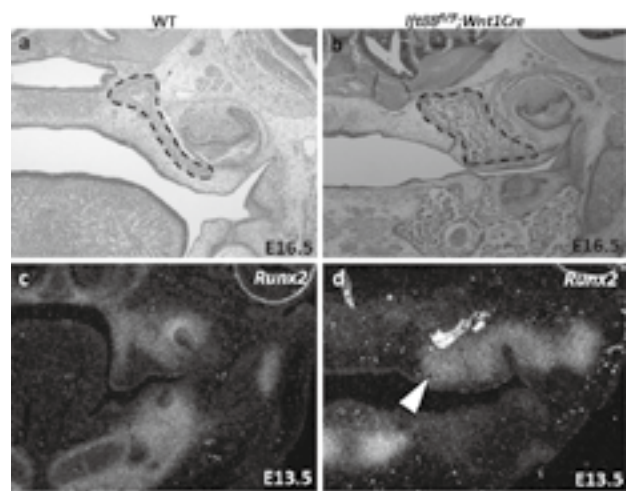


Fig.2

a. 胎生16日目の野生型マウス口蓋。b. 胎生16日目の *Ift88^{fl/fl};Wnt1Cre* マウス口蓋。 *Ift88^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスでは異所性の骨形成がみられる。c. 胎生13日目の野生型マウス口蓋。d. 胎生13日目の *Ift88^{fl/fl};Wnt1Cre* マウス口蓋。 *Ift88^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスでは *Runx2* の異所性の発現が認められる (矢頭)。

【結 果】

Ift88^{fl/fl};K14Cre に口蓋裂は観察されなかったのに対し、全ての *Ift88^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスで近心から遠心にかけての口蓋裂が認められた (Fig.1a,b)。口蓋突起は、著しい低形成を示していた (Fig.1c,d)。また、*Ift88^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスの口蓋突起領域に異所性の骨形成が認められた (Fig.2a,b)。口蓋突起伸長期である胎生 12 日目、13 日目において、*Runx2* (骨芽細胞のマーカー遺伝子) の異所性の発現を認めた (Fig.2c,d)。また、*Runx2* 発現領域では、口蓋突起マーカー遺伝子 (*Osr2*, *Shox2*, *Meox2*) の発現低下が確認された。*Runx2* の機能を低下させるため、*Runx2* siRNA を胎生 12 日目の *Ift88^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスの口蓋に作用させ、3 日間器官培養したところ、*Ift88^{fl/fl};Wnt1Cre* マウスの遠心の口蓋

裂が一部改善された。

【考 察】

Ift88 はほとんどの細胞に発現するものの、口腔上皮の *Ift88* は、口蓋形成に関与しないことが示された。口蓋突起間葉の *Ift88* は、口蓋突起の正常な伸長と骨の異常形成の抑制により正常な口蓋発生に関与することが確認された。*Ift88* は口蓋突起間葉細胞の分化を制御に関与し、*Ift88* 欠損における口蓋裂は口蓋突起間葉細胞の骨芽細胞への分化により引き起こされたことが示唆された。さらに、*Ift88* の口蓋形成における機能は、口蓋の近心と遠心では異なることが示された。本研究結果から、*Ift88* を介した一次繊毛の口蓋形成における機能は、間葉細胞の骨芽細胞への分化抑制により、正常な口蓋形成を誘導することであると明らかになった。