

—原著—

鼻中隔形成における一次繊毛の役割

北村 円¹, 工藤武久¹, 市川佳弥¹, 藤田 瑛¹, 大澤知朗¹, サリ フィンサ², ヴァネッサ ウタマ²,
アレックス ケスマ², 齋藤 功¹, 丹原 惇¹

¹新潟大学大学院歯学総合研究科 歯科矯正学分野

²新潟大学大学院歯学総合研究科 口腔解剖学分野

The role of primary cilia in nasal septum development

Madoka Kitamura¹, Takehisa Kudo¹, Kaya Ichikawa¹, Akira Fujita¹,
Kazuaki Osawa¹, Finsa Tisna Sari², Vanessa Utama², Alex Kesuma², Isao Saito¹, Jun Nihara¹

¹ Division of Orthodontics, Faculty of Dentistry & Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, Niigata, Japan

² Division of Oral Anatomy, Faculty of Dentistry & Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, Niigata, Japan

令和6年9月30日受付 令和6年10月15日受理

Keywords: Nasal septum development, Hedgehog signaling, canonical Wnt signaling, mouse

〈抄録〉

鼻中隔は中顔面の発生におけるペースメーカーとして機能することが知られており、そのメカニズムを理解することは非常に重要である。神経堤由来細胞における一次繊毛分子のコンデシヨナルノックアウトマウスでは、ヘッジホッグ (Hh) シグナル活性の変調により鼻中隔の重複が認められることが知られており、一次繊毛における Hh シグナル伝達が鼻中隔の発生に関与していることが示唆されているが、そのメカニズムは十分に解明されていない。本研究の目的は鼻中隔の発生と一次繊毛の役割の関係について詳細に検索することである。我々は、神経堤由来細胞における一次繊毛分子 *Ift88* のコンデシヨナルノックアウトマウス (*Ift88^{fl/fl};Wnt1Cre* マウス) において、鼻中隔前部で Hh シグナルの上昇が起こっていることを発見した。上記の結果に加えて、ウイント (Wnt) シグナルのダウンレギュレーションも生じていた。神経堤由来細胞における Wnt シグナル伝達経路の条件付き欠失 (*Ctnnb1^{fl/fl};Wnt1Cre* マウス) も鼻中隔の重複を起こし、これは Hh シグナル伝達の上昇を伴っていた。従って、鼻中隔の発生において、Wnt シグナル伝達経路は Hh シグナル伝達の下流にある可能性が高い。鼻中隔の前方部分は、Hh シグナル伝達および Wnt シグナル伝達を制御することにより、鼻中隔の発生に重要な役割を果たしている。

ABSTRACT

The nasal septum is known to act as a pacemaker for midface development. Therefore, it is crucial to understand the mechanisms of nasal septum development. In conditional knockout mice for primary cilia molecules in neural crest-derived cells, it has been reported that the nasal septum was duplicated due to modulation of Hedgehog (Hh) signaling and this suggested that Hh signaling in primary cilia is involved in the nasal septum development. However, the mechanism has not been fully elucidated. Therefore, in this study, we aimed to clarify the relationship between the development of the nasal septum and the role of primary cilia. We found that upregulation of Hh signaling was occurred at the anterior part of the nasal septum in mice with conditional deletion of primary cilia molecule, *Ift88*, which is expressed in primary cilia of neural crest-derived cells (*Ift88^{fl/fl};Wnt1Cre* mice). In addition to upregulated Hh signaling, canonical Wnt signaling was downregulated at the anterior part of the nasal septum in *Ift88^{fl/fl};Wnt1Cre* mice. Conditional deletion of canonical Wnt signaling in neural crest-derived cells (*Ctnnb1^{fl/fl};Wnt1Cre* mice) also led to duplication of the nasal septum, which was accompanied with the upregulation of Hh signaling. Thus, canonical Wnt signaling is likely downstream of Hh