Matsumoto Dental University
Graduate School of Oral Medicine
1780 Gobara, Hirooka, Shiojiri,
Nagano 399-0781, Japan

第 91 回松本歯科大学大学院セミナー

日　時：2005 年 7 月 25 日(月)　16 時 00 分~17 時 30 分

場　所：実習館 2 階総合歯科医学研究所セミナールーム

演　者：小山　英樹　氏　(米国トーマスジェファーソン大学整形外科学講座・助教授)

タイトル：頭蓋の発生における Indian hedgehog の役割

頭蓋を構成する骨組織の連結部は、部位によって特異的な発生と成長をとげ、脳の成長を容易にしている。例えば、頭蓋外側部の骨の連結部は 縫合 Suture と呼ばれ、骨形成能を有した結合織細胞で満たされている。これに対し、脳頭蓋底を形成する篩骨、蝶形骨と後頭骨の間の連結部は、軟骨結合 Synchondrosis と呼ばれ、軟骨組織で占められている。この二つの連結部は成長の場として機能するが、それに関わる骨形成のメカニズムは異なっており、縫合部での頭蓋骨の成長は膜性骨化により、また脳頭蓋底の伸長は軟骨内骨化による。

脊椎動物のヘッジホッグ(HH) はこれまで、ソニック HH(SHH)、デザート HH（DHH）と インデアンヘッジホッグ（Indian hedgehog, IHH）が報告され、これらの局在と生理作用はそれぞれ異なる。中でも IHH は、四肢や体幹の軟骨原基に発現し、骨格のパターン形成過程で重要な役割を担っており、私達のグループは、軟骨、骨形成過程における IHH の機能の解明を研究テーマとしている。今回は、頭蓋の縫合および、軟骨結合の発生、成長における IHH の役割に関する研究成果を報告する。

頭蓋底軟骨の初期発生は，胎生１２日齢マウス（E1２）の脊索周囲での間葉細胞の凝集に始まり、E1３までにその細胞は軟骨細胞に分化し,一本の軟骨板を形成する。その後、軟骨板内の２カ所に、静止軟骨細胞層とその両側での成長板の形成が認められた。遺伝子発現を検索すると、成長板は HistoneH4C を発現する増殖軟骨細胞と、X 型コラーゲンやオステオポンチン陽性の肥大化軟骨細胞により構成され，長管骨の成長板に類似していた。　IHH 遺伝子は前肥大化軟骨細胞に、IHH のレセプター・Ptch は増殖軟骨細胞に発現し、さらに PTHrP と PTH/PTHrP レセプターも発現していた。しかし、長管骨の成長板でみられるテネイシンや GDF5 は発現しないことから、軟骨結合軟骨の成長メカニズムは、長管骨でみられるそれとは異なっていることが示唆された。

IHH ノックアウトマウスの解析では、出生直後の顔面頭蓋の前後径は短く、脳頭蓋はドーム状に隆起し、頭蓋骨の形成は障害され、縫合部は大きく解離していた。組織レベルでは、成長板の形成が障害され、増殖軟骨細胞数が減少する一方、軟骨細胞の肥大化が亢進していた。

これらの結果から、前肥大化軟骨細胞から産生される IHH は、軟骨結合内の軟骨細胞の増殖、分化を調節し、脳頭蓋底を形成する骨の成長に関与していることが示唆された。さらに、IHH ノックアウトマウスでは頭蓋骨の形成が障害されており、IHH は膜性骨化にも関与し、正常な顔面頭蓋の成長に関与していることが示唆された。現在、IHH ノックアウトマウスの縫合と顎関節の形成異常を解析しており、その結果も含め報告する。　　(小山　英樹)

本学８期生である小山先生は、ニワトリ肢芽の発生へのレチノイン酸の関与について画期的な研究成果をあげられた。その後も一貫してパターン形成とその調節機構の解明について研究され、四肢の他、歯胚、そして最近は軟骨発生と、その研究の対象を拡げられ、動物において保存されているパターン形成のメカニズム解明を目指している。本セミナーでは上記テーマの他、顎関節も含めた可動性と非可動性関節の形成全般についてもご紹介頂ける。渡米後 10 年を越える小山先生は、2-3 年ごとの帰国の際、母校で、母国語で討論できる機会を何よりの楽しみにし、本学での講演を続けておられる。多くの皆さんの聴講と討論参加を期待します。

硬組織疾患制御再建学講座　　中 村 浩 彰