

171	ヒアルロン酸を標的にした口腔疾患への新たな取り組み	犬伏 俊博
-----	---------------------------	-------

**【目的】** グリコサミノグリカン糖鎖 (GAG 糖鎖) であるヒアルロン酸は機能性糖鎖と呼ばれ、特に胚発生時において羊水や胎児組織で豊富に存在しているため、ヒアルロン酸を介した細胞機能、特に細胞移動 (遊走) の制御が器官形成には極めて重要であると考えられているが、その詳細については明らかになっていない。近年、ヒアルロン酸の合成・分解異常により口蓋裂や小顎症といった頭蓋顎顔面の先天異常が引き起こされることが明らかになってきており (Muggenthaler et al., 2017)、ヒアルロン酸が頭蓋顎顔面の形態形成に深く関わっていることは疑いが無いが、その分子機構については国内外において未だ明らかにされていない。そこで、本研究ではヒアルロン酸合成酵素 2 (HAS2) の頭蓋顎顔面特異的 (Wnt1-Cre) コンディショナルノックアウトマウス (ホモ変異体: Has2<sup>fl/w</sup>:Wnt1-Cre、ヘテロ変異体: Has2<sup>fl/w</sup>:Wnt1-Cre) を作製し、ヒアルロン酸合成の低下が頭蓋顎顔面の形態形成に及ぼす影響について解析した。

**【方法】** 本実験では、HAS2 の頭蓋顎顔面特異的 (Wnt1-Cre) コンディショナルノックアウトマウスの胎児を作製し利用した。対照群には同腹兄弟 (Has2<sup>fl/fl</sup>, Has2<sup>fl/w</sup>) を用いた。摘出した胎児は実体顕微鏡下での観察に加え、造影剤を用いたマイクロ CT 撮影により形態学的解析を行った。

**【結果】** 1. Has2 遺伝子は胎生 9.5、10.5 日齢において顔面領域に発現する: 胎生 9.5 日 (E9.5) では顔面突起 (FP)、第一鰓弓 (PA1)、第二鰓弓 (PA2)、後根神経節 (DRG) において発現が見られた。E10.5 では E9.5 に比べて発現は強くなっており、顔面突起 (FP)、第一鰓弓 (PA1)、第二鰓弓 (PA2) など強発現が認められた。2. 顎顔面特異的 (Wnt1-Cre) Has2 CKO マウスは小顎症を含む種々の顔面奇形を呈する: 顔面特異的 Has2 CKO マウス (CKO) は、出生後すぐに死亡することが分かった。上下顎の著しい劣成長が認められた。その他、眼の異常、外脳症などといった種々の顔面奇形を認めた。一部では目の形成不全や外脳症を認めた。3. 顎顔面特異的 Has2 CKO マウスは完全口蓋裂を発症する: E15.0 においても CKO において上下顎の劣成長が認められた。野生型 マウス (WT) では E14.5 から E15.0 にかけて 2 次口蓋の癒合が起こるが、CKO では癒合が起こらず、全例において完全口蓋裂を発症することが明らかとなった。4. 顎顔面特異的 Has2 CKO マウスは歯の形成異常を伴う: 出生直後における WT と CKO マウスをマイクロ CT にて撮影し、全身の表現形をスクリーニングした。その結果、腸管に液体の貯留を認めた。矢状断面から、上下顎臼歯や上下顎切歯の形成について解析した。その結果、上下顎臼歯や上下顎切歯はいずれも CKO において小さく、上下顎臼歯の咬頭の形態異常を認めた。前頭断面から、CKO では口蓋裂 (Asterisk)、舌の形態異常ならびに上下顎臼歯の形態異常が確認できた。

ヒアルロン酸による細胞機能の制御とその破綻による疾患の概要

