

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 渋谷 沙央理

学位論文題目 *Msx1* 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 *Msx1* 遺伝子の機能解析)

審査委員 (主査氏名) 松尾 拓 (署名) 松尾 拓

(副査氏名) 古株彰一郎 (署名) 古株彰一郎

(副査氏名) 有吉 渉 (署名) 有吉 渉

学位審査結果の要旨

第一鰓弓に由来する下顎突起の癒合不全により、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。しかしながら下顎骨先端正中部の形成に関する詳細な分子機構については不明な点が多い。申請者らは、*Msx1* 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、*Msx1* 遺伝子が下顎先端正中部の形成にも関与していると仮定して、*Msx1* 機能欠失ホモ変異マウス(*Msx1*^{-/-})を用いた組織学的解析を行い、さらに骨形成タンパク質 4 (*Bmp4*) と *Msx1* の発現パターンの関連についても検討を加えた。

Msx1 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、*Msx1* 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、*Msx1* 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 *Msx1*^{-/-} 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、*Msx1*^{-/-} 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 *Msx1*^{-/-} 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、*Bmp* シグナルのメディエーターである *phospho-Smad1/5* (pSmad) の発現は、E12.5 および E13.5 において、*Msx1*^{-/-} 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、*Bmp4* 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romo-2'-デオキシウリジン (BrdU) を用いて観察すると、*Msx1*^{-/-} 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。

本研究より、*Msx1*、*Bmp4* 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。

この研究の内容に関して、申請者の渋谷沙央理氏に対し、主査と2名の副査から、質疑が行われた。本論文の新規性と独創性、結果の解釈などについて質問したが、概ね適切な回答を得た。総じて、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。