

Title	顎顔面の発生に必要不可欠なレチノイン酸-Gata3 シグナルの同定
Author(s)	黒坂, 寛
Citation	大阪大学歯学雑誌. 2020, 64(2), p. 11-13
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/78307
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

顎顔面の発生に必要不可欠な レチノイン酸-Gata3 シグナルの同定

黒坂 寛*

(令和2年3月17日受付)

はじめに

胎生時における顎顔面の発生は複雑かつ精巧な過程を経て行われる。その過程において不具合が生じると顎顔面形成不全が生じる。顎顔面形成不全は全ての先天性疾患の中でも30%以上の高頻度で発生し、患者の生活の質(QOL)を著しく低下させる¹⁾。現在でも継続的に基礎的な側面からも多くの原因究明が行われているが未だ解明されていない部分が多い。また、顎顔面形成不全の臨床症状は非常に多彩であり口唇口蓋裂などは過去にも多くの研究が行われており病態の解明が進んでいる。しかし中には殆ど病態研究の進んでいない症状も存在し後鼻孔閉鎖等についてもその例外ではない。

後鼻孔閉鎖(Choanal atresia; CA)とは、鼻腔と鼻咽頭の間が閉鎖されてしまう疾患であり、出生直後に呼吸機能障害を代表とする症状を呈する。ヒトにおいては出生者の5000~7000人に1人の割合で発生するとされているが^{2,3)}、出生直後の呼吸不全により死亡してしまう症例や未診断の症例も存在すると考えられることから、正確な発症率を算出するのは困難である。また、先天性疾患の一つの症状として現れる事も知られており、CHARGE症候群、Treacher Collins症候群、Crouzon症候群、HDR(Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Dysplasia)症候群のような頭蓋顎顔面領域に奇形を引き起こす症候群においてもCAが併発することが確認されている⁴⁻⁷⁾。本研究では胎児発生中のレチノイン酸合成に必要な不可欠な酵素、*Retinol dehydro-*

genase 10 (Rdh10) 遺伝子の機能阻害を行ったマウスにおいて口唇口蓋裂と後鼻孔閉鎖が併発する事を見出し、それらの発症メカニズムを解明した⁸⁾。

Rdh10 はレチノイン酸シグナルと共に 後鼻孔発生時に強く発現する

Rdh10 はレチノイン酸合成に必要な不可欠な酵素である事が知られており、機能不全は重篤なレチノイン酸不足による胎生致死を引き起こす事が知られている⁹⁾。顎顔面においても正中顔面裂等の重篤な形成不全を起こすがその他の症状については未解明な部分が多かった。そこで我々は *in situ* hybridization 法を用いた *Rdh10* mRNA の発現解析とレチノイン酸シグナルのレポーターマウスである *RARE-LacZ* マウスの *Xgal* 染色を行う事で両者の発現様相の比較を行った。これらの解析から *Rdh10* mRNA 及び *RARE-LacZ* の発現は後鼻孔発生開始の胎生 10.5 日齢から鼻腔発生途中の胎生 12.5 日齢まで後鼻孔周辺に共通して強く発現していた。この事は *Rdh10* に制御されているレチノイン酸シグナルが後鼻孔発生において重要な役割を果たす事を示しており新たな知見となる。また、*Rdh10* のみならずレチノイン酸合成に必要な他の酵素群 (*Aldh1a2*, *Aldh1a3*) も周辺に強く発現している事からも後鼻孔形成においてはレチノイン酸シグナルが深く関与している事が強く示唆される¹⁰⁾。

* 大阪大学歯学部附属病院 矯正科

Rdh10 はレチノイン酸シグナルを制御する事により後鼻孔の発生に関わる

上記の様な発見より次にマウスにおいて *Rdh10* の機能阻害を行う事とした。その為にタモキシフェン誘導性に全身において *Rdh10* を除去可能なマウス *Cre-ERT2; Rdh10^{flox/flox}* マウスを作製し後鼻孔発生過程の詳細な観察を行った。

その結果、胎生 7.5 日齢にて *Rdh10* を除去したマウス胎児において後鼻孔閉鎖が認められる事を見出した。この事はこれまで謎が多かった後鼻孔閉鎖の分子病態においてレチノイン酸シグナルが関与する事を裏付ける証拠となった。

顔面発生におけるレチノイン酸シグナルは顔面上皮陥入に必須である

顎顔面発生においてレチノイン酸シグナルは上皮の规律的な細胞増殖に深く関わり、その阻害が後鼻孔閉鎖や口唇裂を引き起こす事を解明した。さらにこの上皮の細胞増殖の変化はレチノイン酸シグナルの低下によって引き起こされる *Fibroblast growth factor 8 (Fgf8)* の異常な亢進で引き起こされる事を見出した。また詳細な組織学的な解析により継続的な鼻腔の陥凹には规律的な細胞増殖が必要である事が明らかとなり、本研究で用いた *Rdh10* 機能阻害マウスでは細胞増殖を起こすはずの細胞群の著しい細胞死の亢進が認められた。またこの表現型を起こすためには E8.5 までに *Rdh10* が取り除かれる必要があり、それ以降の機能阻害では同じ表現型は起こらない事が判明した。また神経堤細胞

特異的な *Rdh10* 除去は表現形を認めないことから、胎生上皮における E8.5 以前 *Rdh10* が行うレチノイン酸合成が正常な鼻腔形成に必要な不可欠である事を見出した。この成果は複雑な顎顔面形成不全を理解する上で非常に重要な発見であり、同症状の診断法や治療法開発の基礎的知見となる事が予想される。

今後の顎顔面形成不全研究の展望

その後の継続的な研究により現在では *Rdh10* の下流で働く遺伝子群を同定しており、候補遺伝子のひとつに *Gata3* が挙げられる。我々は既に *Gata3* の機能阻害マウスを作製し、鼻腔の形成不全が起こる事を突き止めている。これらの事は胎児の鼻腔形成にはレチノイン酸-*Gata3* シグナル経路が非常に重要な役割を果たす事を強く示唆するものである。本研究及び本研究から派生した結果よりレチノイン酸-*Gata3* シグナルが顎顔面形成に関係する事を解明した。また *Gata3* の発現は胎生 13.5 日齢以降も顎顔面部位に発現している事も既に見出しており、後鼻孔形成以外にも顎顔面部位の発生に深く関与している可能性が示唆された (図 1)。

本シグナル経路は今までに提唱された事のない全く新しいシグナル経路であり、今後顎顔面形成不全の新たな病因として注目される。

文 献

- 1) Trainor, P. A. and Andrews, B. T. (2013): Facial dysostoses: Etiology, pathogenesis and management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, **163C**, 283-294.
- 2) Ramsden, J. D., Campisi, P. and Forte, V. (2009):

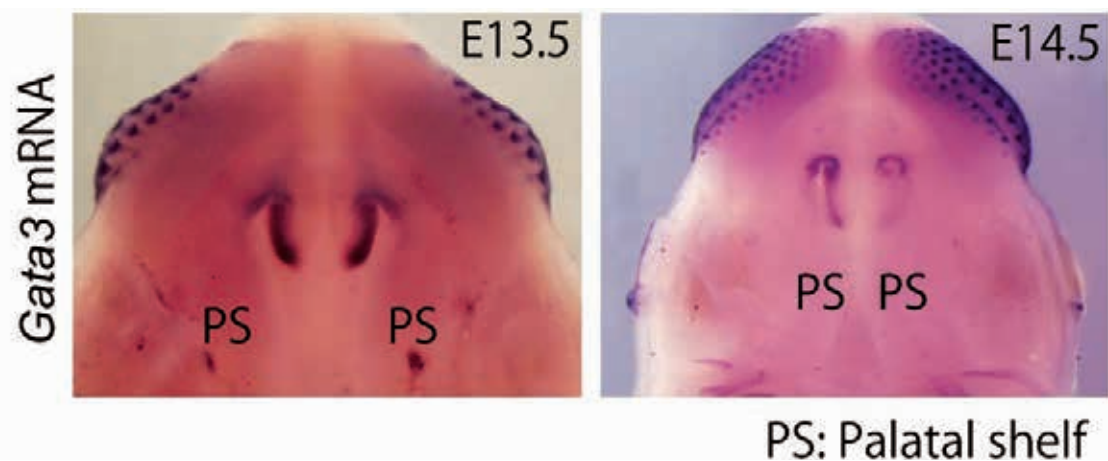


図 1

- Choanal atresia and choanal stenosis. *Otolaryngologic clinics of North America*, **42**, 339-352, x.
- 3) Samadi, D.S., Shah, U.K. and Handler, S.D. (2003): Choanal atresia; a twenty-year review of medical comorbidities and surgical outcomes. *The Laryngoscope*, **113**, 254-258.
 - 4) Burrow, T.A., Saal, H.M., de Alarcon, A., Martin, L.J., Cotton, R.T. and Hopkin, R.J. (2009): Characterization of congenital anomalies in individuals with choanal atresia. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*, **135**, 543-547.
 - 5) Stieve, M., Kempf, H.G. and Lenarz, T. (2009): Management of choanal atresia in cases of craniofacial malformation. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, **8**, 52-54.
 - 6) Andrade, E.C., Junior, V.S., Didoni, A.L., Freitas, P.Z., Carneiro, A.F. and Yoshimoto, F.R. (2005): Treacher Collins Syndrome with choanal atresia: a case report and review of disease features. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, **71**, 107-110.
 - 7) Kita, M., Kuwata, Y. and Usui, T. (2019): Familial congenital choanal atresia with GATA3 associated hypoparathyroidism-deafness-renal dysplasia syndrome unidentified on auditory brainstem response. *Auris, nasus, larynx*, **46**, 808-812.
 - 8) Kurosaka, H., Wang, Q., Sandell, L., Yamashiro, T. and Trainor, P.A. (2017): Rdh10 loss-of-function and perturbed retinoid signaling underlies the etiology of choanal atresia. *Hum Mol Genet*, **26**, 1268-1279.
 - 9) Sandell, L.L., Sanderson, B.W., Moiseyev, G., Johnson, T., Mushegian, A., Young, K., Rey JP., Ma, JX., Staehling-Hampton, K. and Trainor, P.A. (2007): RDH10 is essential for synthesis of embryonic retinoic acid and is required for limb, craniofacial, and organ development. *Genes Dev*, **21**, 1113-1124.
 - 10) Kurosaka, H. (2019): Choanal atresia and stenosis: Development and diseases of the nasal cavity. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, **8**, e336.