

報道関係各位

2019年11月27日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「舌の発生とその形態・運動異常の仕組みを解明」 — ソニック・ヘッジホッグ・シグナル伝達が鍵 —

【ポイント】

- 内舌筋の腱の発生には、ソニック・ヘッジホッグ (Sonic hedgehog: Shh)・シグナル伝達^{*1}が必要であることを明らかにしました。
- 舌の形態・運動異常の原因が、内舌筋^{*2}の腱の発生異常によることを示しました。
- 舌の形態・運動異常の病態解明と遺伝学的予測への応用が期待できます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子発生学分野の井関祥子教授らの研究グループは、国立遺伝学研究所および King's College London との共同研究で、舌の形態・運動異常に、発生期の Shh シグナル伝達の低下が関与していることをつきとめました。この研究は、文部科学省科学研究費補助金ならびに国立遺伝学研究所公募型共同研究・研究会「NIG-JOINT」の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Development に、2019年11月12日(英国時間)にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

舌は味覚、摂食・咀嚼・嚥下、構音に関わる多機能な器官です。表面には味覚を担う味蕾があり、中は舌の運動を担う舌筋が舌中隔や舌腱膜と名付けられた腱と結合して整然と配列しています。舌の正しい運動によって摂食・咀嚼・嚥下といった飲食にかかわる機能や、構音、つまり意図した音声を発するための機能が達成されています。舌の形が不整であったり、うまく動かせなかったりした場合、舌の運動によってもたらされるはずの機能が発揮し難い場合がありますが、その原因はこれまで明らかになっていませんでした。また、舌の発生は、これまで味覚を司る味蕾については多くの研究成果が報告されているものの、舌の中、つまり舌筋がどのように舌の中を充たしてゆくのかについては明らかになっていませんでした。

Shh シグナル伝達は、脳・四肢・歯など、多くの器官の発生において必須の役割があることが知られているシグナル伝達経路で、Shh 分子は細胞の分化、ひいては器官の発生を司る分子を意味するモルフォゲンのひとつであると理解されています。これまで、結果として Shh シグナル伝達が欠失したり減少することによって、下顎や舌が小さくなったり、ほとんどなくなったりする複数の遺伝子組換えマウスが報告されており、Shh シグナル伝達が下顎の発生に必要なことは知られていました。しかしながら、どの時期のどの細胞群にシグナル伝達

が必要であるかは解析されてきませんでした。特に、舌は下顎の一部として存在するため、下顎が小さいなどの異常であるため舌も小さくなっている可能性などが区別できず、Shh シグナル伝達が舌へ直接果たす役割について解析することが困難でした。

本研究グループは、舌の任意の発生段階で Shh シグナル伝達を欠失させることができるマウス、舌の発生初期段階から減少しているマウス、さらに、特定の細胞群でのみ Shh シグナル伝達起きないマウスを組み合わせることで、Shh シグナル伝達が舌の発生においてどのような役割を果たすかを検討しました。

【研究成果の概要】

まず、舌発生期(図 1 参照)に Shh シグナル伝達を減少、ないし欠失させた種々の遺伝子組換えマウスで、発生中および発生完了時の舌の形態を組織学的に観察しました。最初に検討したマウスは、舌発生初期にあたる胎齢 11.0 日から Shh シグナル伝達が減少するマウスです。このマウスでは、下顎や舌原基(将来の舌の原型となる器官)の大きさに大きな影響はありませんでしたが、舌の中の筋(内舌筋)の配置が乱れ、腱も未発達でした。次に、遺伝子組換えと薬剤投与の組み合わせで胎齢 10.5、11.5 もしくは 12.5 日から Shh シグナル伝達を欠失させました。10.5 日から欠失させた胚では、下顎と舌の両方が著しく小さくなりました。11.5 日からの欠失では、下顎の大きさはほぼ正常でしたが、舌は 10.5 日のときほどではないものの小さい傾向を示しました。また、内舌筋の配置が乱れ、腱も未発達でした。12.5 日からの欠失では、下顎や舌にはほぼ影響がありませんでした。つまり、マウス胎齢 10.5 日の Shh シグナル伝達は主に下顎と舌原基の成長に、11.5 日では主に内舌筋の配置と腱の形成に必要であること、Shh シグナルがこれらの発生事象に必要な期間は 12.5 日までであることが明らかになりました。

次に、内舌筋の配置が乱れる原因を探りました。筋肉は一般に腱を介して、主に骨などの他の器官や周囲の組織に連結されて配置や運動が決定されています。腱が正しく存在しないと筋肉の位置や走向がずれてしまうのです。また、舌では、内舌筋の腱は頭部神経堤細胞に由来し、内舌筋自体は中胚葉に由来します。そこで、将来腱になる頭部神経堤細胞にだけ Shh シグナル伝達が伝わらないようにすると、前述と同様に腱は未発達で筋の配置が乱れました。一方、将来筋になる中胚葉に由来する細胞に伝わらないようにしても、腱の未発達や筋の配置の乱れは起こりませんでした。つまり、Shh シグナル伝達は頭部神経堤細胞に直接伝わって腱になるよう命令していること、そうしてできた腱を頼りに内舌筋が配置されてゆくことが明らかになりました(図 2 参照)。

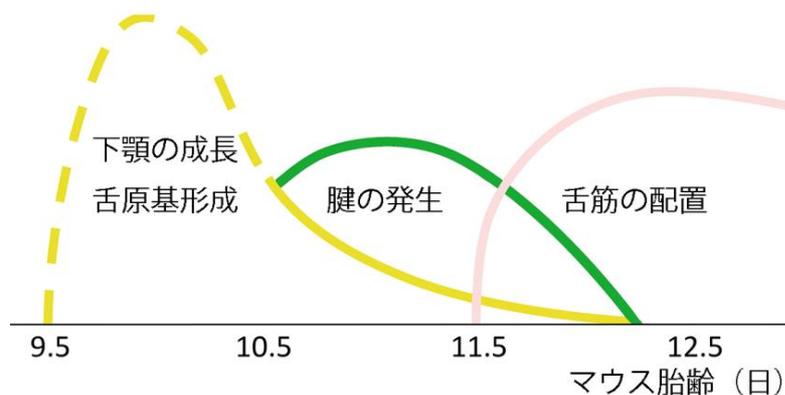


図1. 舌発生における Shh シグナル伝達は、時期によって果たす役割が異なる。マウス胎齢 10.5

日以前では下顎全体の成長とともに、舌のもととなる原基の形成に必要である。胎齢 10.5 日以降では舌の中で腱ができるのに必要で、胎齢 11.5 日以降、その腱を足掛かりに筋が配置されてゆく。(横軸にマウス胎齢、縦軸に各発生的イベントへの Shh シグナル伝達の必要度や貢献度を描いたイメージ)

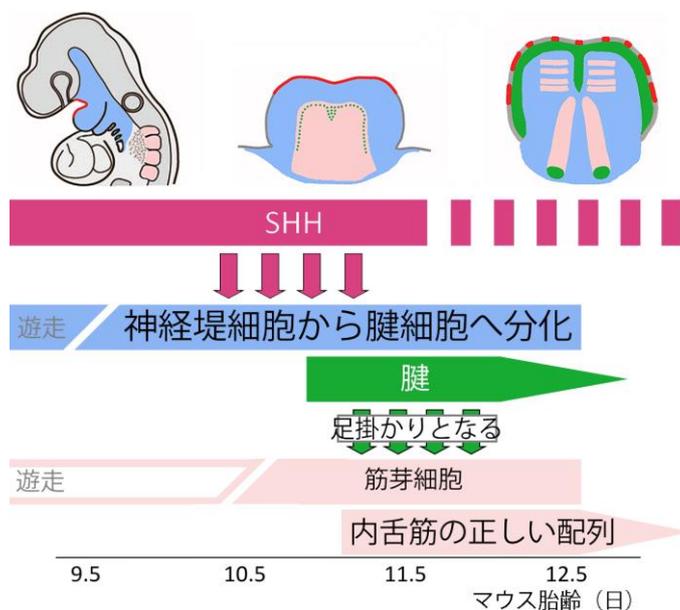


図2. 舌発生において、Shh シグナル伝達(赤色)は、マウス胎齢 10.5 日から 11.5 日頃神経堤細胞を腱細胞に分化させるシグナルとして働く(水色から緑色へ)。腱細胞から構成される腱が、筋が正しく配列する(ピンク色)ための足掛かりとなる。

【研究成果の意義】

本研究グループは、複数の遺伝子組換えマウスの結果を考え合わせることで、Shh シグナル伝達が、下顎と舌の発生(サイズ)に必須な時期と腱の発生に必須な時期を決定しました。さらに、舌の腱になる前駆細胞に直接シグナル伝達が到達すること、その後発生した腱に沿って内舌筋が配置されてゆくことを明らかにしました。この成果は、舌の中を充たす筋肉が整然と配置されていることが、舌の形、ひいては機能を発揮する上で重要で、Shh シグナル伝達はその過程に必須で、しかも特定の時期に作用しないとしないことも明らかにしました。これらの研究結果は、哺乳類の舌の発生過程を明らかにしたのみならず、ヒトで生まれつき舌の形や動きに不具合がある場合の原因を明らかにする手がかりとなるもので、学術的・社会的に意義のある成果と言えます。

【用語解説】

*1 ソニック・ヘッジホッグ(Sonic hedgehog: Shh)シグナル伝達

分泌タンパク質 Shh による細胞間シグナル伝達機構。脳、四肢、消化管、歯などの発生に必須であることが知られており、このことから細胞の分化や器官の発生を司る分子を意味する Morphogen モルフォゲンの 1 つと理解されている。

*2内舌筋

舌内で起始・停止する筋。舌の形を変える・位置を変える・動きを作り出す作用がある。舌外に起始し舌内に停止する筋は外舌筋という。

【論文情報】(英文で記載)

掲載誌: Development

論文タイトル: Temporospatial sonic hedgehog signalling is essential for neural crest-dependent patterning of the intrinsic tongue musculature

【研究者プロフィール】

井関 祥子 (イセキ サチコ) Iseki Sachiko

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

分子発生学分野 教授

・研究領域

頭蓋冠骨発生・再生

頭蓋顎顔面発生

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

分子発生学分野 井関 祥子(イセキ サチコ)

奥原 滋(オクハラ シゲル)

TEL: 03-5803- 5579 FAX: 03-5803- 0213

E-mail: s.iseki.emb@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp