

平成 30 年 11 月 21 日

新潟大学  
愛知医科大学

## “顎や顔面”の形成や“皮膚のしなやかさ”に コンドロイチン硫酸が重要！ その仕組みの一端も解明 ～顔の形や歯さらには皮膚の健やかな形成への重要性和応用に期待～

従来から、コンドロイチン硫酸は軟骨や手足の骨の形成に重要であることは指摘されてきました。このたび、本学歯学部硬組織形態学分野の依田浩子准教授及び愛知医科大学医学部の武内恒成教授らのグループは、このコンドロイチン硫酸は、顎顔面・頭部の骨の形成や、皮膚のしなやかさにおいても重要であること、さらにこれらの組織・器官を支えるコラーゲンの発現や正しい配列に関わっており、細胞外の組織の形成に極めて大切であることを世界に先駆けて発見しました。

### 【本研究成果のポイント】

- コンドロイチン硫酸の発現が低下すると、“顎顔面・頭蓋骨の形成不全”が起こることを見出しました。
- “皮膚のしなやかさや伸び”にコンドロイチン硫酸の発現が必須で、エーラス・ダンロス症候群などの疾患の原因になる可能性を示しました。
- コンドロイチン硫酸が、組織内のコラーゲンの発現やコラーゲン線維の正しい配向を形成するために重要であることも発見しました。
- 軟骨や手足の骨だけでなく、頭蓋骨などの形成（膜性骨化）、皮膚にも重要であることを初めて発見し、コンドロイチン硫酸の発現を制御することで疾患予防や、皮膚や骨の健やかな形成につながる創薬や食品へと期待が繋がります

### 1. 研究の背景、概要と成果

新潟大学歯学部の依田浩子准教授、愛知医科大学医学部の武内恒成教授らの研究グループは、北海道大学歯学部、愛媛大学医学部、北里大学医学部、新潟大学医学部、東京医科歯科大学歯学部との共同研究で、コンドロイチン硫酸が、胎児期や成長期の過程で“顎や頭部の骨の形を維持して成長させること”や“皮膚のしなやかさの維持”に重要であること、その仕組みの一端を明らかにしました。

本研究により、コンドロイチン硫酸は、骨や皮膚で重要な役割を果たす“コラーゲンの発現やコラーゲン線維の正しい配向”にも重要な機能を持つことを、世界で初めて発見しました。

コンドロイチン硫酸はタンパク質の周りに糖鎖が多数結合した構造ですが、研究グループはこのコンドロイチン硫酸の合成に重要な酵素の一つを発現出来なくしたマウスを詳しく解析しました。このマウスではコンドロイチン硫酸の量が低下することで、マウスの頭部の骨（頭蓋骨）が正しく形成されず“丸い顔”になってしまうこと、顎の骨形成にも不全が生じてしまい歯の“噛み合わせ（咬合）”が上手くゆかず、マウスでは歯が伸び続けてしまうことなどを見出しました。つまり正しい顎顔面の形成には、コンドロイチン硫酸が必須であることを明らかにしました。

さらに、コンドロイチン硫酸の発現が低下したマウスでは“皮膚の伸びやしなやかさ”にも異常が生じ、通常のマウスよりも皮膚が伸びることを見出しました。このマウスの皮膚や骨の中ではコラーゲンが減少しており、さらにはコラーゲン線維の配向も乱れてしまっていることも明らかになりました。コンドロイチン硫酸が、生体内でのコラーゲン発現に関わるさまざまな重要な因子の制御に関与しコラーゲンそのものを誘導するメカニズムも、さらに分子レベルで解明

PRESS RELEASE

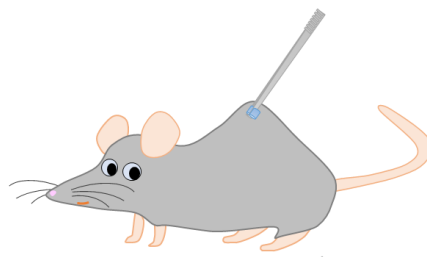
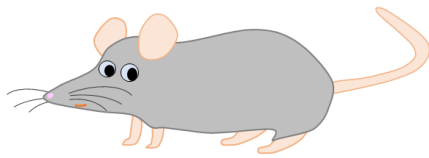
しました。

II. 今後の展開

皮膚の伸展が激しく起きてしまうエーラス・ダンロス症候群という病気があります。この疾患ではコラーゲンの変異が報告されていますが、今回の研究でコンドロイチン硫酸がこれらの疾患の原因にもなることも解りました。軟骨や手足の骨(長骨:軟骨内骨化)でのコンドロイチン硫酸の重要性は指摘されてきましたが、骨(特に頭蓋骨:膜性骨化への関与を初めて解明)や歯の正しい配列、皮膚の柔軟性の維持にコンドロイチン硫酸が重要であることを世界に先駆けて解明しました。

本研究成果から今後、コンドロイチン硫酸を増加させることによる骨の低形成やこれらの疾患の治療法開発へ向けての糸口が開かれます。さらに、頭部や顔の骨、顎や歯の正しい配列にもコンドロイチン硫酸は重要、かつ皮膚のしなやかさ形成にも必須であることから、健やかな成長や健康に向けて、コンドロイチン硫酸量の維持をつかさどる食品や薬剤の開発につながると期待されます。

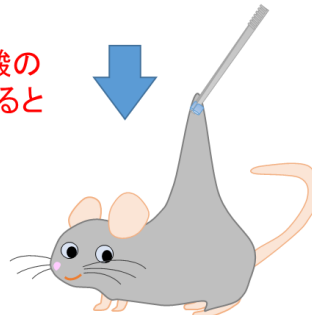
通常のマウス



コンドロイチン硫酸の発現が低下すると



合成酵素の一部が失われたマウス



顎顔面の骨の形成が悪くなり丸顔のマウスになる

コラーゲンの配向が乱れて皮膚が異常に伸びる

(図1) 顎顔面と皮膚

コンドロイチン硫酸の発現が低下したマウスでは、コラーゲンの発現低下と配向不全が起こり、顎顔面の形成が悪くなる(丸顔)。老齢マウスでも、皮膚が異常に伸びる。

通常のマウス

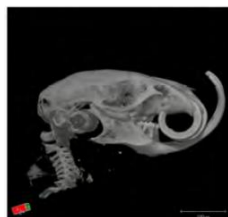


X線CT画像(横から)



コンドロイチン硫酸の発現が低下すると

合成酵素の一部が失われたマウス



咬合不全が生じ上下の歯が伸び続けてしまう

(図2) 顎顔面形成異常と歯

コンドロイチン硫酸の発現が低下したマウスでは、顎顔面の形成異常から、咬合不全が生じ、前歯が異常に伸び続けてしまう。通常マウスでは、正しい噛み合わせにより、前歯は磨耗して伸びない。左のCT画像からも歯の異常と、頭蓋の短縮が認められる。



## PRESS RELEASE

**Ⅲ. 研究成果の公表**

本研究成果は、平成 30 年 11 月 20 日(火)19 時(日本時間)の Scientific Reports 誌オンライン版として掲載されました。

論文タイトル: Craniofacial abnormality with skeletal dysplasia in mice lacking chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-1

(骨格形成異常を伴う頭蓋顔面の異常がコンドロイチン硫酸欠損マウスで生じる)

著者: \*依田浩子(新潟大・歯学部)、森田航(北大・歯学部)、杉浦信夫(愛知医大)、川上良介(愛媛大・医学部)、森岡幸(愛知医大)、武内由佳(愛知医大)、佐藤俊哉(北里大・医学部)、柴田俊一(東京医科歯科大・歯学部)、渡辺秀人(愛知医大)、今村健志(愛媛大・医学部)、五十嵐道弘(新潟大・医学部)、大島勇人(新潟大・歯学部)、\*武内恒成(愛知医大・医学部)

**Ⅳ. 研究者からひとこと:**

サプリメントなどでも有名なコンドロイチン硫酸ですが、細胞の周囲(細胞外マトリックス)に存在するこれらの分子には、まだ知られていない機能が沢山あります。コンドロイチン硫酸そのものを摂取することが、体内あらゆる組織器官での増加につながるかはまだ議論の分かれるところです。

これまでコンドロイチン硫酸は、軟骨や手足の骨の形成に重要であることは我々も含めて数多く示されています。今回初めて、頭蓋骨の形成や皮膚の伸展においても、コンドロイチン硫酸が、コラーゲンの制御に関わることで必須の機能を持つことが解りました。さらに最近では、脳の機能や再生医療、炎症などでも重要な機能を果たすことも報告されています。コンドロイチン硫酸合成を増加させるような創薬や物質の探索の糸口も掴んでいます。コンドロイチン硫酸のさらなる機能の解明や、成長や健康の維持につながる研究を進めてゆきたいと考えています。

**【本件に関するお問い合わせ先】****■研究内容に関すること**

新潟大学歯学部

依田浩子・准教授

E-mail: hyone@dent.niigata-u.ac.jp

愛知医科大学医学部

武内恒成・教授

E-mail: koseitak@aichi-med-u.ac.jp

**■報道に関すること**

新潟大学広報室

TEL: 025-262-7000 / FAX: 025-262-6539

E-mail: pr-office@adm.niigata-u.ac.jp

愛知医科大学庶務課

TEL: 0561-61-5396 / FAX: 0561-62-6690

E-mail: syomu@aichi-med-u.ac.jp