

## [最近のトピックス] メッケル軟骨の吸収機構

### メッケル軟骨は下顎骨の形成に寄与するか？ —軟骨内骨化における基質吸収機構との比較

坂倉 康則

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系解剖学分野

メッケル軟骨は胎生期下顎の支持組織として形成され、前方の近位部で癒合しV字形を呈する。マウスなどのげっ歯類のメッケル軟骨は近位部、中部、後部、遠位部で特異的な運命をたどる。特に中部では、切歯歯胚に面した外側面で軟骨膜細胞が骨芽細胞に分化し骨基質を形成すると同時に、軟骨細胞は肥大化する。やがてその骨基質と軟骨基質は石灰化し、破(軟)骨細胞により吸収される。この過程は軟骨内骨化に酷似することから、メッケル軟骨中部は軟骨内骨化により下顎骨の形成に寄与するという見解もある。この論点について最近得られた知見をもとに考察する。

#### 1. Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand (RANKL) と Osteoprotegerin (OPG) の関与<sup>1)</sup>

破骨細胞分化関連因子であるRANKLとOPGはマウス胎生15日の切歯歯小嚢で発現した。しかし、メッケル軟骨外側面の骨芽細胞はともに陰性で、中手骨bone collarで見られる骨芽細胞の両陽性反応と異なっていた。これは切歯歯小嚢が破(軟)骨細胞の誘導や活性化の調節を介してメッケル軟骨の吸収開始に関わることを示す。メッケル軟骨細胞はRANKL, OPGとも発現し、胎生16日の破軟骨細胞はRANKL陽性軟骨細胞に隣接し、またそのdebrisを貪食していた。これは、膜結合型RANKLは可溶性のものより破骨細胞を強く活性化するところから、メッケル軟骨細胞は自ら基質吸収に貢献するを示している。一方、大腿骨骨端ではRANKLは肥大軟骨細胞のみに強い反応を示しOPGを示さなかった。メッケル軟骨細胞は軟骨内骨化での骨芽細胞の役割、特にOPG分泌も担

うものと推察される。

#### 2. Matrix Metalloproteinases (MMPs) の関与<sup>2,3)</sup>

Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) を中心としてgelatinase (MMP-2, MMP-9), collagenase (MMP-13) と membrane type 1-MMP (MMP-14) は活性化カスケードを構成する。胎生15日でメッケル軟骨外側面を被う骨芽細胞とメッケル軟骨の辺縁軟骨細胞のcross-talkによる活性化カスケードがメッケル軟骨の吸収開始に関与することを示した。また、胎生16日のメッケル軟骨の吸収には、破軟骨細胞に発現するMMP-9とMMP-14、軟骨細胞のMMP-13および吸収領域を埋める結合組織由来のMMP-2の活性化カスケードが貢献することを示した。これは中手骨でみられた軟骨内骨化でのMMPsの活性化カスケードと異なっていた。またin situ zymographyによる検討から、gelatinase, 他のMMPsおよびMMPs以外の酵素のゼラチン分解活性がメッケル軟骨基質の改造と吸収に貢献することも明らかとなった。これら軟骨内骨化と異なる基質吸収機構に加え、メッケル軟骨の吸収領域には、1) アルカリ性ホスファターゼ活性を持つ骨芽細胞が出現しないこと、2) 骨梁が認められないことから、メッケル軟骨は下顎骨の形成に寄与しないと結論づけられる。

1) Sakakura Y et al. J. Anat. 207: 325-337, 2005

2) Sakakura Y. et al. Cell Tissue Res. 328:137-151, 2007

3) Sakakura Y. et al. Eur. J. Oral Sci. 115:212-223, 2007