

切歯交差咬合を発症する短肢症マウス頭蓋骨の 骨計測に関する研究

藤 森 修¹, 赤 木 充 宏¹, 平 林 義 章²

Summary

Brachymorphic mice are characterized by disproportionately short limb and trunk, and short and thick tail. This disorder is induced by the bm gene. The bm gene is recessive autosomal gene and induces the point mutation in the sulfate groups convert enzymes in the sulfation pass way. Therefore, bm gene induces the undersulfation in many tissues, resulting chondrodystrophia in cartilage tissues. The mice in approximately 3-5% of this strain are with anterior transverse malocclusion. Consequentially, we examined the morphological differences between normal and brachymorphic mice with or without the anterior transverse malocclusion.

To demonstrate the deformation of craniofacial complex and mandible, dry skeletons were prepared and a series of the length and width were measured. All data were compiled and the statistically significant differences between the data were determined by t-test. And moreover, we plotted each biometric point on the graphs.

As a result, when comparing between normal and brachymorphic mice,

- 1) Total length of craniofacial complex in brachymorphic mice was shorter than that of normal mice (approximately 20%). Especially, the decrease in the length of nasal and occipital region of craniofacial complex in the brachymorphic mice was prominent in comparison with the normal mice.
- 2) The length of mandible in brachymorphic mice was decreased approximately 10-15% compared to that of normal mice. Especially, the difference in the length of LB-G was noted between normal and brachymorphic mice.
- 3) When comparing the dental arch of normal and brachymorphic mice, the differences in the length of UB-M3 in the maxilla were more conspicuous than the differences in the length of LB-M3 in the mandible.
- 4) No significant differences were observed in the width of mandible (CO-CO and G-G) and molars (M1-M1 and M3-M3 in maxilla and mandible) in normal and brachymorphic mice.

1 名古屋学院大学リハビリテーション学部理学療法学科 Nagoya Gakuin University, Faculty of Rehabilitation Science, Department of Physical Therapy

2 名古屋文理大学健康生活学部健康栄養学科 Nagoya Bunri University, Faculty of Health and Human Life, Department of Health and Nutrition

When comparing between normal occlusion and anterior transverse malocclusion in the brachymorphic mice,

- 1) No significant differences were observed in most of the length and width between normal occlusion and anterior transverse malocclusion in the brachymorphic mice.
- 2) In the brachymorphic mice with anterior transverse malocclusion, the deformation in the incisive (premaxillary) bone was observed.
- 3) In the brachymorphic mice with anterior transverse malocclusion, the deformation in the mandibular bone was hardly observed.
- 4) The shift to the left of lower incisor in mandible was caused by the shift to the right of the incisive (premaxillary) bone.

はじめに

短肢症マウスは軟骨形成不全による異常に短縮した四肢、尾および体幹をもつ小人症を自然発症するマウスである¹⁾。この短肢症は単一の常染色体劣性遺伝子であるbm遺伝子によって引き起こされる。bm遺伝子はATP sulfurylaseとadenosine-phosphosulfate kinaseの2つの作用をもつ酵素のポイントミューテーションを起こし、硫酸基供与体の低形成を介して種々の組織、特に軟骨組織の低硫酸化を生じる。軟骨組織の低硫酸化は骨形成、特に置換骨の形成を障害するため、長骨や頭蓋骨底の形成障害を起こす²⁻⁷⁾。

本研究に用いたBALB/c-bm/bmマウスは、短肢症を自然発症するB57BL系bm/bmマウスと正常BALB/cマウスを自然交配することによりbm遺伝子をBALB/cマウスに導入したものである⁸⁾。この短肢症を自然発症するBALB/c-bm/bmマウスのうち約10%のものが不正咬合(切歯部左右交差咬合)を自然発症することが報告されている⁹⁻¹⁰⁾。不正咬合は、その発症過程において、先天的要因と後天的要因が複雑に作用する他因子疾患と考えられているが、その発症機序については確定されておらず不明な

点が多い。従来、短肢症マウスに関する報告は、四肢や体幹の骨形成に関するものが大部分で、頭蓋骨に関するものは少ない³⁻⁵⁾。また、不正咬合の発症に関する報告においては、実験動物に器具等を用いて人為的に発症させた方法や¹¹⁾、口蓋裂に併発して自然発症した例が報告されているが¹²⁾、不正咬合単独の自然発症例を報告した例は見られない。

本研究では、BALB/c系の正常マウスと短肢症マウスの頭部の乾燥骨格標本作製し、骨計測を行って、正常マウスと短肢症マウス間の頭蓋骨の各部位の距離の比較、また不正咬合の有無と頭蓋骨の計測値の比較を行い不正咬合発症の要因について検討した。

材料および方法

1. 実験動物

正常マウス(BALB/c-/-)の雌、13週齢(正常マウス13週齢群)と26週齢(正常マウス23週齢群)を各5匹ずつ、正常咬合の短肢症マウス(BALB/c-bm/bm)の雌、13週齢(正常咬合短肢症マウス13週齢群)と26週齢(正常咬合短肢症マウス26週齢群)を各15匹ずつ、下顎切歯が左方に変位した不正咬合をもつ短肢

症マウスの雌, 13週齢(左方変位不正咬合短肢症マウス13週齢群)と26週齢(左方変位不正咬合短肢症マウス26週齢群)を各7匹, 下顎切歯が右方に変位した不正咬合をもつ短肢症マウスの雌, 13週齢(右方変位不正咬合短肢症マウス13週齢群)と26週齢(右方変位不正咬合短肢症マウス26週齢群)各5匹を用いた(Fig. 1)。



Fig. 1 Brachymorphic mouse (BALB/c-bm/bm) with anterior transverse malocclusion at age of 13 weeks. Lower incisors of mandible shift to the right.

2. 乾燥骨標本作製法

マウスをネンブータル麻酔下に屠殺後, 断頭し頭部の皮膚を隔離した。頭部を10分から20分水中で煮沸し, 軽く水洗後, 付着している筋肉片を水中にて実態顕微鏡下で除去した。除肉した骨格(頭蓋骨および下顎骨)を0.2~0.5%のパパイン溶液に入れ, 40~50℃で30分超音波洗浄を行った後, 流水で10~30分洗浄した。次に骨格を10%ホルマリン溶液に30~60分浸漬してからに流水で30~60分洗浄後, 37℃の乾燥器で一晩乾燥した¹³⁾。

3. 写真撮影法

写真撮影は, Kvinnsland¹⁴⁾が提唱したpalateal planeを基準平面とした。マウス頭蓋骨の頭蓋底の口蓋骨を水平位に保ち, 横に0.5mm目盛の定規を置いた後, 頭蓋骨上面(顔面頭蓋)および下面(上顎)の写真撮影を行った。また, 下顎は下顎骨体下縁を水平位に保ち, 上方より写真撮影を行った。各写真は5倍に引き伸ばしたものを骨計測に用いた。

4. 分析方法

1) 実測長計測法

計測点および計測部位は関本ら¹⁵⁾の報告に準じて行った(Figs. 2-13)。

計測点

顔面頭蓋

A: 鼻骨最前点

E: 前頭鼻骨縫合と矢状縫合の交点

X: 頭頂前頭骨縫合と矢状縫合の交点

O: 後頭骨最後点

S1: 頬骨弓内縁再前部

S2: 前頭骨再陥凹部

S3: 側頭骨鱗部起始点

上顎

UB: 上顎口蓋側歯槽突起正中中部先端

F: 左右口蓋孔後端中点

M1: 上顎第一臼歯近心頬側第一裂溝部

M3: 上顎第三臼歯頬側最大豊隆部

OC: 外後頭隆起後端

FM: 大後頭孔外側縁

下顎

LB: 下顎舌側歯槽突起正中中部先端

G: 下顎角最突出部

CO: 顎関節頭先端

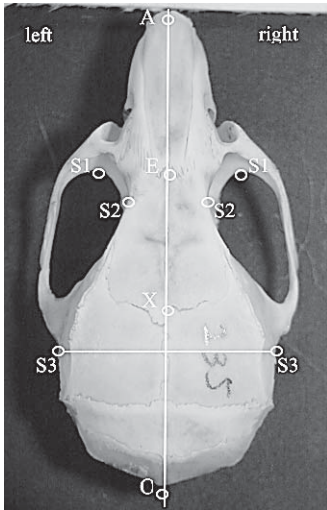


Fig. 2

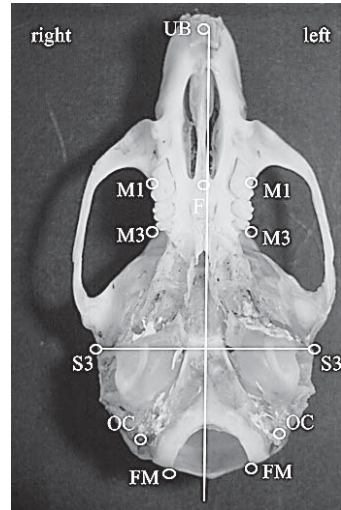


Fig. 3

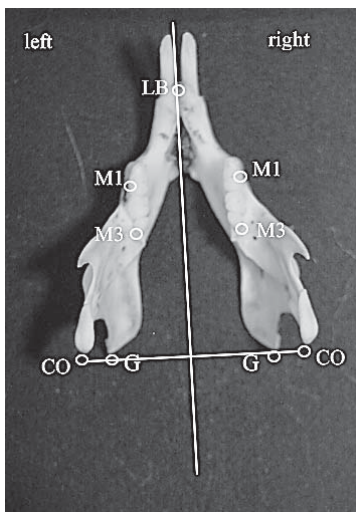


Fig. 4

Figs. 2-4 Normal mouse (BALB/c-/-) at age of 13 weeks, normal occlusion.

M1：下顎第一臼歯近心頬側第一裂溝部

M3：下顎第三臼歯頬側最大豊隆部

計測部位

頭蓋骨部の測定部位

長径

A-E：頭蓋前方部

E-X：頭蓋中央部

X-O：頭蓋後方部

A-O：頭蓋全体

幅径

S1-S1：頭蓋前方部

S2-S2：頭蓋中央部

S3-S3：頭蓋後方部

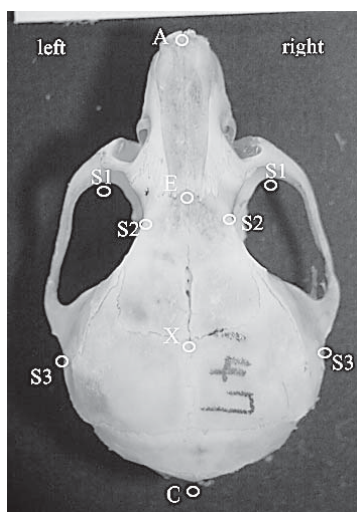


Fig. 5



Fig. 6

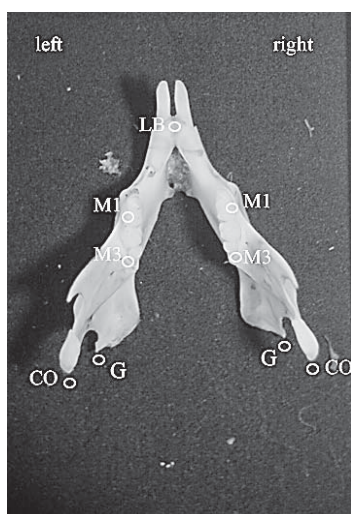


Fig. 7

Figs. 5-7 Brachymorphic mouse (BALB/c-bm/bm) at age of 13 weeks, normal occlusion.

下顎骨部の測定部位

長径

LB-CO：顎関節頭までの距離で下顎骨長

LB-G：下顎角までの距離で下顎体長

幅径

CO-CO：左右顎関節頭間

G-G：左右下顎角間

歯列弓の計測

上顎歯列弓

長径

UB-M3：歯列弓長径

幅径

M1-M1：歯列幅径（前方）

M3-M3：歯列幅径（後方）

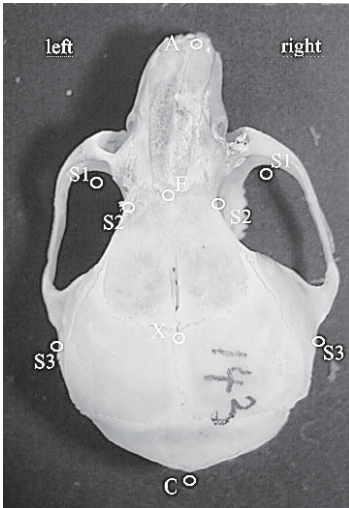


Fig. 8

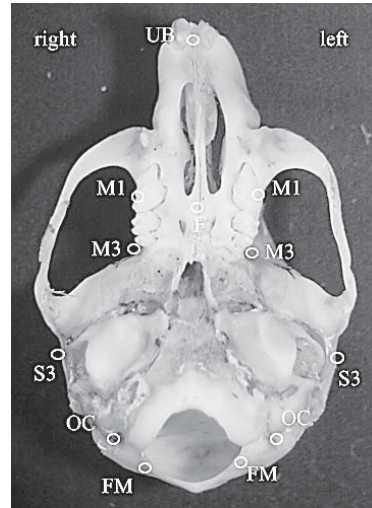


Fig. 9

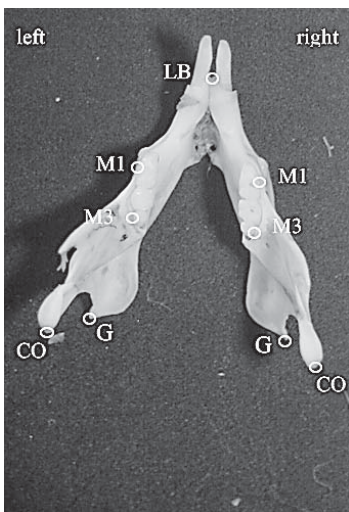


Fig. 10

Figs. 8-10 Brachymorphic mouse (BALB/c-bm/bm) at age of 13 weeks, anterior transverse malocclusion (left shift).

下顎歯列弓

長径

LB-M3：歯列弓長径

M1-M1：歯列幅径（前方）

M3-M3：歯列幅径（後方）

各実験群の長径および幅径の検定は、それぞれの平均値にT検定を行って有意差を評価した。

2) 座標分析法

顔面頭蓋部および上顎部の計測

左右のS3を結ぶ線分をX軸とし、この線分の垂直二等分線をY軸として、顔面頭蓋部および上顎部の各計測点のX・Y座標を計測し、Excelでグラフ化して、比較検討した（Figs. 2, 3）。

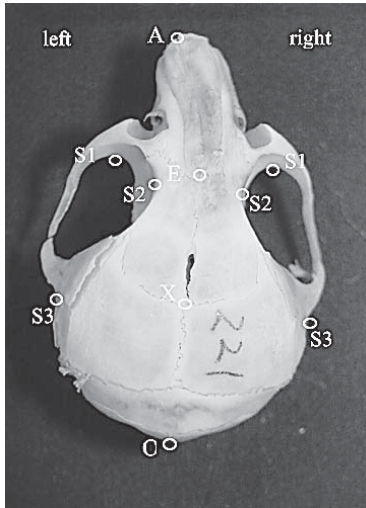


Fig. 11

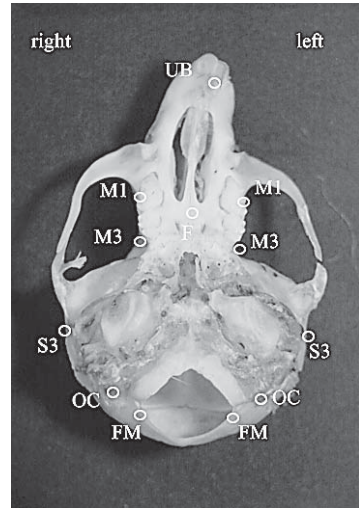


Fig. 12

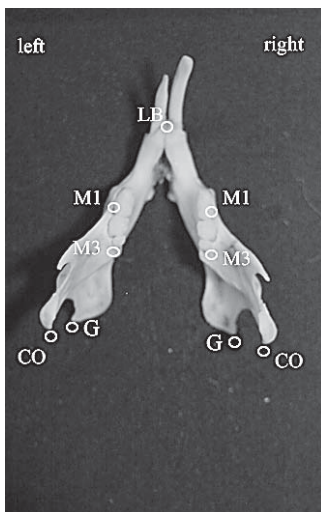


Fig. 13

Figs. 11-13 Brachymorphic mouse (BALB/c-bm/bm) at age of 13 weeks, anterior transverse malocclusion (right shift)

下顎骨の計測

左右のCOを結ぶ線分をX軸とし、この線分の垂直二等分線をYとして、下顎骨部の各計測点のX・Y座標を計測し (Fig. 4), Excelでグラフ化して、比較検討した。

結果

1) 実測長計測法

正常マウスの比較

13週齢と26週齢の正常マウスを比較すると (Table 1 A, B, Table 2 Group A-B), 顔面頭蓋では頭蓋全体の長径 (A-O) に有意差があった。頭蓋中央部 (E-X) および後方部 (X-O) の長

Table 1: Measurements (mm) of craniofacial complex and mandible of mice.

Strain:	BALB/c - / -				BALB/c bm/bm											
Occlusion:	Normal occlusion				Normal occlusion				Malocclusion (left shift)				Malocclusion (right shift)			
Age:	13W (A)		26W (B)		13W (C)		26W (D)		13W (E)		26W (F)		13W (G)		26W (H)	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Craniofacial complex																
A-E:	7.66	0.23	8.14	0.30	6.60	0.29	7.03	0.42	6.29	0.46	6.45	0.27	5.88	0.58	6.94	0.41
E-X:	7.08	0.30	7.28	0.13	6.63	0.33	6.46	0.51	6.35	0.50	6.35	0.27	6.46	0.16	6.47	0.08
X-O:	8.68	0.21	8.78	0.15	6.40	0.34	6.39	0.41	6.15	0.32	6.33	0.26	6.15	0.08	6.28	0.24
A-O:	23.38	0.31	24.20	0.32	19.63	0.55	19.89	0.51	18.79	1.14	19.12	0.16	18.48	0.65	19.68	0.53
S1-S1	7.28	0.11	7.45	0.17	7.16	0.32	7.19	0.25	6.87	0.32	7.35	0.29	6.90	0.11	7.16	0.07
S2-S2	3.97	0.05	4.10	0.07	4.00	0.10	4.06	0.11	3.87	0.10	3.96	0.13	3.86	0.22	3.98	0.10
S3-S3	11.18	0.16	11.18	0.09	11.42	0.20	11.32	0.26	11.11	0.48	11.16	0.18	11.09	0.07	11.26	0.33
Mandible																
LB-CO: right	12.61	0.50	13.08	0.21	12.00	0.40	12.08	0.46	11.54	0.64	12.00	0.25	11.73	0.33	12.68	0.86
LB-CO: left	12.72	0.33	13.21	0.21	11.97	0.43	12.01	0.42	11.56	0.48	11.99	0.25	11.60	0.33	12.25	0.60
LB-G: right	12.26	0.25	12.46	0.29	10.89	0.30	11.03	0.28	10.58	0.49	10.67	0.48	10.79	0.26	11.23	0.33
LB-G: left	12.20	0.20	12.54	0.35	10.94	0.35	10.91	0.25	10.50	0.40	10.90	0.26	10.57	0.28	10.86	0.28
CO-CO	9.72	0.24	9.90	0.22	10.45	0.30	10.37	0.58	9.86	0.65	9.92	0.41	9.89	0.31	10.15	0.51
G-G	7.49	0.26	7.56	0.17	7.96	0.35	7.94	0.45	7.20	0.65	7.03	0.55	7.50	0.30	7.72	0.46
Dental arch (Maxilla)																
UB-M3: right	10.22	0.12	10.61	0.21	8.69	0.29	8.91	0.23	8.45	0.71	8.72	0.13	8.45	0.30	9.00	0.36
UB-M3: left	10.18	0.16	10.59	0.09	8.68	0.25	8.87	0.25	8.47	0.48	8.89	0.21	8.14	0.31	8.79	0.32
M1-M1	4.97	0.10	5.22	0.10	4.90	0.21	4.97	0.15	4.82	0.20	5.10	0.13	4.85	0.10	5.05	0.10
M3-M3	4.67	0.16	4.74	0.07	4.74	0.18	4.64	0.14	4.36	0.66	4.70	0.18	4.58	0.09	4.55	0.15
Dental arch (Mandible)																
LB-M3: right	6.70	0.35	6.74	0.17	6.26	0.26	6.26	0.30	6.24	0.23	6.40	0.15	6.32	0.10	6.48	0.33
LB-M3: left	6.67	0.25	6.76	0.19	6.67	1.51	6.22	0.26	6.17	0.22	6.34	0.23	6.32	0.17	6.43	0.37
M1-M1	4.85	0.15	5.11	0.09	4.75	0.20	4.78	0.22	4.60	0.33	4.74	0.33	4.48	0.25	4.81	0.21
M3-M3	4.76	0.20	4.79	0.15	4.67	0.27	4.55	0.32	4.35	0.33	4.39	0.30	4.35	0.20	4.49	0.28

S.D.: standard deviation

径には有意差は見られず、主にこの差異は頭蓋前方部 (A-E) によるものであった。また、上顎歯列弓の長径 (UB-M3) にも有意差が見ら

れた。幅径においては、頭蓋中央部 (S2-S2)、上顎および下顎歯列幅径 (前方) (M1-M1) において有意差が見られたのみであった (Table

Table 2: Statistically significant difference between the groups as determined by T-test.

Groups	A-B	C-D	E-F	G-H	A-C	B-D	A-E	B-F	A-G	B-H	C-E	D-F	C-G	D-H	E-G	F-H
Craniofacial complex																
A-E:	+	++	n.s.	+	+++	+++	+++	+++	+++	++	n.s.	++	+++	n.s.	n.s.	n.s.
E-X:	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+	++	+	+++	+	+++	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
X-O:	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
A-O:	++	n.s.	n.s.	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	++	++	n.s.	n.s.	+
S1-S1	n.s.	n.s.	+	+	n.s.	n.s.	+	n.s.	++	+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
S2-S2	+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
S3-S3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+	n.s.	++	n.s.	n.s.	n.s.
Mandible																
LB-CO: right	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+	+++	+	+++	+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
LB-CO: left	+	n.s.	n.s.	n.s.	++	+++	++	+++	++	+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
LB-G: right	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+++	+++	+++	+++	+++	++	n.s.	+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
LB-G: left	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
CO-CO	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+++	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+	n.s.	++	n.s.	n.s.	n.s.
G-G	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	++	++	+	n.s.	n.s.	n.s.
Dental arch (Maxilla)																
UB-M3: right	+	+	n.s.	n.s.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
UB-M3: left	++	+	n.s.	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
M1-M1	++	n.s.	+	+	n.s.	++	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
M3-M3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Dental arch (Mandible)																
LB-M3: right	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	++	++	+	++	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
LB-M3: left	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+++	+	+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
M1-M1	+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+	n.s.	n.s.	+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
M3-M3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+	n.s.	+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

+: $P < 0.05$, ++: $P < 0.01$, +++: $P < 0.001$, n.s.: no significance

1 A, B, Table 2 Group A-B)。

短肢症マウスの比較

13週齢と26週齢の正常咬合短肢症マウスを比較すると (Table 1 C, D, Table 2 Group C-D), 頭蓋前部の長径 (A-E) に有意差が

あったが、頭蓋全体の長径 (A-O) には影響を及ぼしていなかった。これは、24週齢のマウスの頭蓋前部の長径にばらつきがあったためと考えられる。下顎骨の長径にも有意差は見られなかった。加えて、上顎歯列弓長径 (UB-M3) に有意差があったが、下顎歯列

弓長径 (LB-M3) や全ての幅径には有意差が見られなかった (Table 1 C, D, Table 2 Group C-D)。

13週齢と26週齢の左方変位不正咬合短肢症マウスを比較すると (Table 1 E, F, Table 2 Group E-F), 全ての長径において有意な差異は見られなかった。幅径においては、頭蓋中央部の幅径 (S2-S2) および上顎歯列幅径 (前部) (M1-M1) に有意差が見られた (Table 1 E, F, Table 2 Group E-F)。

13週齢と26週齢の右方変位不正咬合短肢症マウスを比較すると (Table 1 G, H, Table 2 Group G-H), 頭蓋前部の長径 (A-E) にやや有意差が見られたが、その他の長径では顕著な差異は見られなかった。幅径では頭蓋前部 (S1-S1) や前方の歯列幅径 (M1-M1) において有意差が見られた (Table 1 G, H, Table 2 Group G-H)。

正常マウスと短肢症マウスの比較

13週齢および26週齢の両群において、正常マウスと短肢症マウスを比較すると (Table 1, Table 2 Group A-C, B-D, A-E, B-F, A-G, B-H), 短肢症マウスの頭蓋骨の顔面頭蓋の前方部, 中央部, 後方部, 頭蓋全体の各部位の長径が不正咬合の有無にかかわらず有意に短縮していた。特に頭蓋前部 (A-E) および頭蓋後部 (X-O) において短縮が顕著であった。また下顎骨長 (LB-CO) および下顎骨体長 (LB-G) も短肢症マウスにおいて著しく短縮していた。長径に比較して幅径は正常マウスと短肢症マウスの間で差異は少なかった (Table 1, Table 2 Group A-C, B-D, A-E, B-F, A-G, B-H)。

歯列弓を比較すると、歯列弓長径 (UB-M3, LB-M3) は短肢症マウスにおいて有意に短縮していた。特に、下顎 (LB-M3) よりも上顎

(UB-M3) の歯列長径が顕著に短縮していた。歯列幅径に関しては、短肢症マウスの上顎および下顎の前部歯列幅径 (M1-M1) においてやや短縮が見られるものが散見されたが (Table 1 A, B, D, G, Table 2 Group B-D, A-G), 正常マウスおよび短肢症マウスの両者ではほとんど有意な差異は見られなかった (Table 1, Table 2 Group A-C, B-D, A-E, B-F, A-G, B-H)。

正常咬合短肢症マウスと不正咬合短肢症マウスの比較

13週齢および26週齢の両週齢において、正常咬合短肢症マウスと不正咬合短肢症マウスを比較すると (Table 1 C, D, E, F, G, H, Table 2 Group C-E, D-F, C-G, D-H, E-G, F-H), 13週齢の正常咬合短肢症マウスと不正咬合短肢症マウスの間でのみ、不正咬合短肢症マウスの頭蓋骨の長径にやや短縮が見られた (Table 1 C, E, G, Table 2 C-E, C-G)。また、13週齢ならびに26週齢の両週齢において、不正咬合短肢症マウスの頭蓋骨の幅径 (S2-S2, S3-S3) や下顎骨の左右顎関節頭間 (CO-CO) や左右下顎角間 (G-G) が、正常咬合短肢症マウスよりも短縮していた (Table 1 C, E, G, Table 2 C-E, C-G)。

左方変位不正咬合短肢症マウスと右方変位不正咬合短肢症マウスを比較すると (Table 1 E, F, G, H, Table 2 Group E-G, F-H), 全ての部位の長径および幅径において顕著な差異は見られなかった。

2) 座標分析法

13週齢の正常咬合短肢症マウス、左方変位ならびに右方変位不正咬合短肢症マウスの3群間における計測点を比較すると、顔面頭蓋 (Fig. 14) では、鼻骨最前点 (A) が、正常咬合短肢

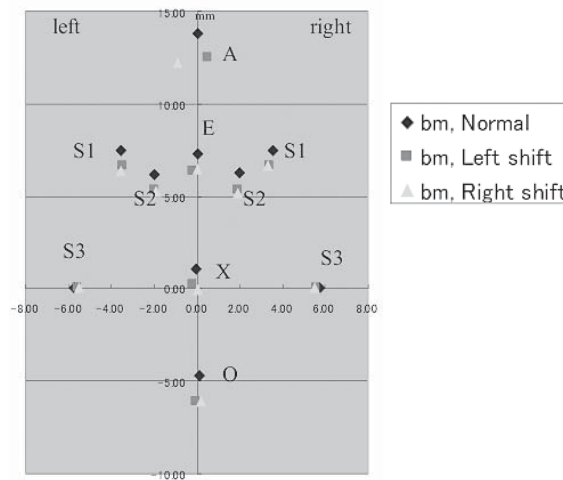


Fig. 14 BALB/c-bm/bm ♂ 13W, Craniofacial complex

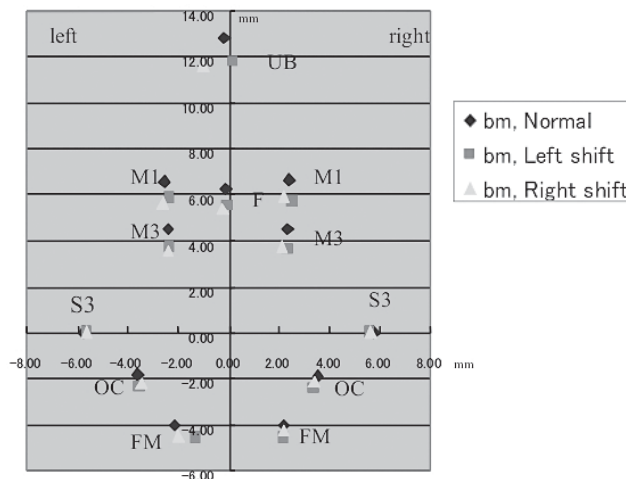


Fig. 15 BALB/c-bm/bm ♀ 13W, Maxilla

症マウスではほぼ正中部に位置するのに対して、左方変位不正咬合短肢症マウスでは右方に変位し、右方変位不正咬合短肢症マウスでは左方に変位していた。他の計測点は、検索した3群の間ではほぼ同じ位置であった。

上顎部 (Fig. 15) では、上顎口蓋側歯槽突起正中部端 (UB) が、正常咬合短肢症マウスにおいて、ほぼ正中部に位置するのに対して、左方変位不正咬合短肢症マウスでは右方に変位

し、右方変位不正咬合短肢症マウスでは左方に変位していた。顔面頭蓋の場合と同じく、他の計測点については、検索した3群の間ではほぼ同じ場所に位置した。

下顎骨 (Fig. 16) については、検索した3群の間で全ての計測点がほぼ同位置にあった。

26週齢の正常マウス、左方変位ならびに右方変位不正咬合マウスの3群間における計測点を比較すると、13週齢における結果と全く同

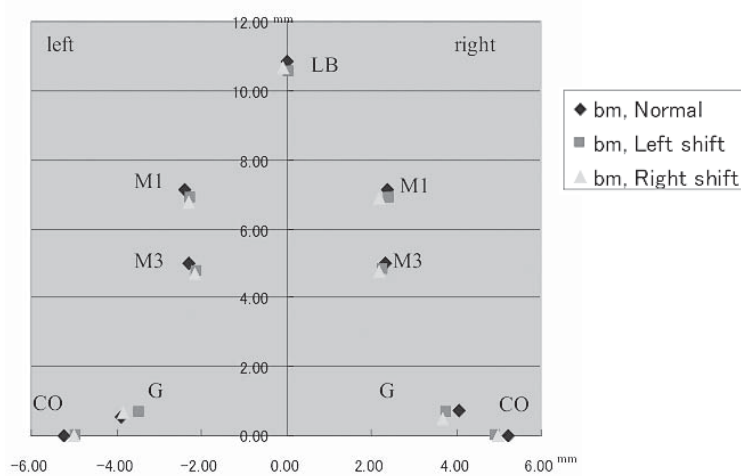


Fig. 16 BALB/c-bm/bm ♀ 13W, Mandible

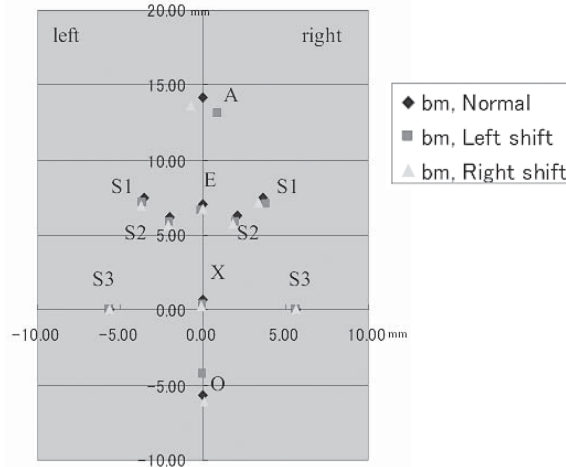


Fig. 17 BALB/c-bm/bm ♀ 26W, Craniofacial complex

じであった (Figs. 17, 18, 19)。

考察

実測長計測法によれば、13週齢および26週齢の両週齢において、正常マウス群に比較して短肢症マウス群の頭蓋骨の長径は、前方部、中央部、後方部、頭蓋全体の全ての部位において短縮していた。塚本ら¹⁶⁻¹⁷⁾は、短肢症マウスでは頭蓋底を形成する成長中心の一つである蝶

形骨間軟骨結合および蝶形後頭軟骨結合の成長軟骨が低硫酸化を示し、軟骨形成が障害をうけていることを報告している。この部位は頭蓋骨の前後長の成長に関与する部位なので、頭蓋骨の特に後方部の成長障害に関与しているものと考えられた。また、いくつかの報告によれば、鼻中隔軟骨が上顎形成のペースメーカーとして重要な役割を演じていることが知られている¹⁸⁻²⁰⁾。軟骨の低硫酸化による鼻中隔軟骨の形成障害は頭蓋前方部の発育不良を引き起こすと

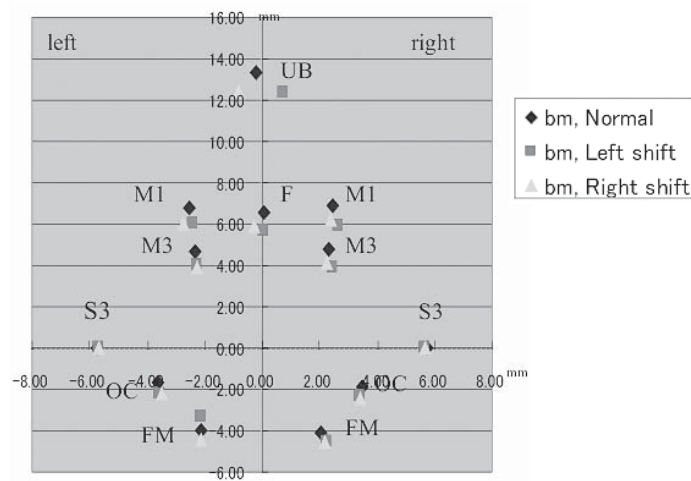


Fig. 18 BALB/c-bm/bm ♀ 26W, Maxilla

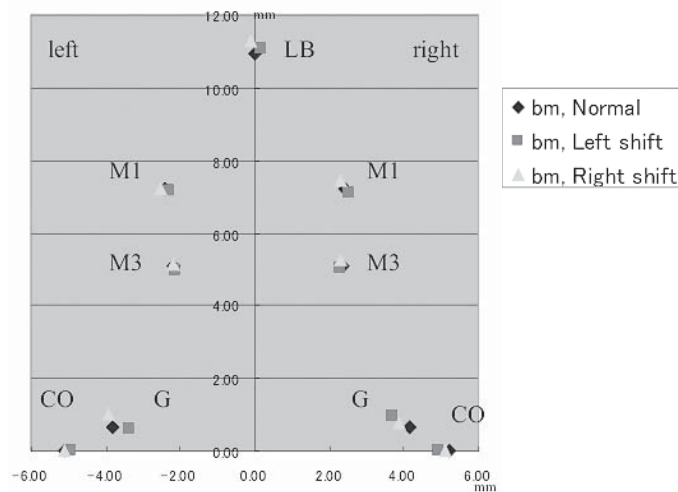


Fig. 19 BALB/c-bm/bm ♀ 26W, Mandible

推測される。

今回行った実測長計測法では、正常咬合短肢症マウスと不正咬合短肢症マウス間、または左方変位および右方変位不正咬合短肢症マウス間において、頭蓋骨ならびに下顎骨各部位の長径および幅径の有意差を検出することができなかった。今後、不正咬合短肢症マウスの頭蓋骨ならびに下顎骨の実測長計測を行うときは、新たな計測部位を考慮する必要があると考え

る。

座標分析法によれば、下顎切歯の左方変位は上顎部の右方変位によること、逆に下顎切歯の右方変位は上顎部の左方変位によることを示した。本結果によれば、BALB/c系短肢症マウスに見られる切歯部の左右交差咬合は、下顎の変位によるものではなく、上顎の変位により形成されるものと解された。

不正咬合の発症は先天的な要因のみならず、

後天的な種々の要因が複雑に絡み合って発症すると考えられる⁹⁻¹⁰⁾。低硫酸化マウスでは軟骨などの結合組織成分のみならず、上皮性組織の硫酸化糖タンパク質など広く硫酸化複合糖質を低硫酸化させていることが確かめられている^{8, 21)}。軟骨のみならず、骨組織や歯周靱帯に含まれるグリコサミノグリカンも低硫酸化していると推測される。歯周靱帯の低硫酸化はそこに存在する膠原線維の結合性を低下させ、歯根を歯槽骨に支持機能を低下させるものと考えられる²²⁾。この歯周靱帯の支持機能の低下は、本来、歯周靱帯により吸収されるべき咬合圧を切歯の側方変位への力へと変化させる可能性が考えられる。

本研究では、不正咬合を自然発症する短肢症マウスのマクロ的な骨計測により、不正咬合の原因について検討し、切歯部左右交差咬合が下顎の左右方向の変位によるものではなく、頭蓋前部の左右への変位によるものであることを解明した。今後さらにこの不正咬合の発症過程を解明するためには、本肢症マウスを用いて不正咬合発症途中のマウスの頭蓋前部、特に鼻中隔および切歯歯周靱帯の生後発生に関して、組織学的ならびに組織化学的検索をすることが必要であると考えられる。

本研究の一部は2008年度名古屋学院大学研究奨励金を得て行った。

参考文献

- 1) Lane P, Dickie M: Three recessive mutations producing disproportionate dwarfing in mice. *J Hered* 59, 300-308, 1968.
- 2) Kurima K, Warman ML, Krishnan S, Komowicz M, Krueger-JR RC, Deyrup AD, Schwartz NB: A member of a family of sulfate-activating

- enzymes causes murine brachymorphism. *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 8681-8685, 1998
- 3) Orkin RW, Williams BR, Cranley RE, Poppke DC, Brown KS: Defects in the cartilaginous growth plate of brachymorphic mice. *J Cell Biol* 73, 287-299, 1977
- 4) Greene RM, Brown KS, Pratt RM: Autoradiographic analysis of altered glycosaminoglycan synthesis in the epiphyseal cartilage of neonatal brachymorphic mice. *Anat Rec* 191, 19-30, 1978
- 5) Yamada K, Shimizu S, Brown KS, Kimata K: The histochemistry of complex carbohydrates in certain organs of homozygous brachymorphic (bm/bm) mice. *Histochem J* 16, 587-599, 1984
- 6) Wikstrom B, Gay R, Gay S, Hjerpe A, Mengarelli S, Reinholt FP, Engfeldt B: Morphological studies of the epiphyseal growth zone in the brachymorphic (bm/bm) mouse. *Virchows Arch (Cell Pathol)* 47, 167-176, 1984
- 7) Wezeman FH, Bollnow MR: Immunohistochemical localization of fibroblast growth factor-2 in normal and brachymorphic mouse tibial growth plate and articular cartilage. *Histochem J* 29, 505-514, 1997
- 8) Hirabayashi Y, Fujimori O, Shimizu S: Bruch's membrane of the brachymorphic mouse. *Med Electron Microsc* 36, 139-146, 2003
- 9) Kajii TS, Sugawara Y, Hirabayashi Y, Fujimori O, Sato Y, Iida J: Brachymorphic mice induced by the bm gene exhibit crossbites. *Dentistry in Japan* 40, 76-79, 2004
- 10) Kajii TS, Hirabayashi Y, Fujimori O, Tsukamoto Y, Oonishi Y, Sugawara Y, Iida J: Histological and biochemical evaluation of temporomandibular joints of BALBC/c-bm/bm mouse that spontaneously induces anterior transverse crossbite. *Dentistry in Japan* 42, 187-190, 2006.
- 11) Fuentes MA, Opperman LA, Buschang P, Bellinger LL, Carlson DS, Hinton RJ: Lateral functional shift of the mandible: Part 1.

- Effects on condylar cartilage thickness and proliferation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 123, 153-159, 2003
- 12) Nagata M, Amin N, Kannari Y, Hayatsu M, Ohashi Y, Oguro A: Isolated maxillary bending in CL/FR strain mice: observation of craniofacial deformity and inheritance pattern. *Cleft Palate Craniofac J* 34, 101-105, 1997
- 13) 八谷 昇, 大泰司紀之: 骨格標本作製法 Methods of preparing osteal specimens, 北海道大学図書刊行会, 1994
- 14) Kvinnsland S: The changes in craniofacial growth following papain administration in young mice. *Acta Odontol Scand* 32, 291-356, 1974
- 15) 関本恒夫, 大竹章夫, 鈴木啓之, 柏木朗男, 宮尾真知子, 河野寿一, 原秀一, 河内慶子, 服部吉秀, 渋井尚武: ラットの顎・顔面頭蓋の成長発育に関する研究. *歯学* 65, 647-667, 1997
- 16) Tsukamoto Y, Kajii TS, Oonishi Y, Sugawara-Kato Y, Hirabayashi Y, Iida J: Histological and histochemical study of the spheno-occipital synchondrosis of the cranial base on BALB/c-bm/bm mouse. *Orthodontic Waves* 65, 166-172, 2006.
- 17) Tsukamoto Y, Kajii TS, Oonishi Y, Sugawara-Kato Y, Hirabayashi Y, Iida J: Growth and development of the cranial base in mice that spontaneously develop anterior transverse crossbite. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 134, 676-683, 2008
- 18) Scott JH: The growth of the human face. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 47, 91-100, 1954
- 19) Sarnat BG, Wexler MR: Postnatal growth of the nose and face after resection of septal cartilage in the rabbit. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral pathology* 26, 712-727, 1968
- 20) Latham RA: Maxillary development and growth: the septopremaxillary ligament. *J Anato* 107, 471-478, 1970
- 21) Maruyama H, Hirabayashi Y, El-Malky M, Okamura S, Aoki M, Itagaki T, Nakamura-Uchiyama N, Nawa Y, Shimada S, Ohta N: *Strongyloides venezuelensis*: longitudinal distribution of adult worms in the host intestine is influenced by mucosal sulfated carbohydrates. *Experimental Parasitology* 100, 179-185, 2002
- 22) Fujii T, Hirabayashi Y: Histochemical studies of glycosaminoglycans in developing periodontal ligaments of ICR mice. *Anat Rec* 254, 465-473, 1999