

神経堤細胞特異的な dominant negative type BMPR1A 発現マウスによる顔面形成における BMP-BMPR1A シグナルの機能解析

○齋藤 浩充¹、山崎 英俊²、鈴木 昇¹

(¹三重大・生命セ・動物機能ゲノミクス、²三重大・院医・幹細胞発生学)

(背景) BMP-2, -4, -7 リガンドは 2 型受容体 (BMPR2) と 1 型受容体の 1 つである BMPR1A 分子の会合を誘導し、BMPR1A 分子の細胞内ドメインを活性化することでシグナルを伝達する。BMP-2, -4, -7、BMPR2、BMPR1A 遺伝子は、神経堤細胞 (NCC) 由来の間充織細胞と、それを取り囲む上皮細胞で構成される顔面形成原器に発現しており、BMPR1A を介したシグナルの顔面形成への関与が示唆された。

(方法) 細胞内ドメインを欠失した dominant negative タイプの BMPR1A 分子 (dnBMPR1A) を Cre 組み換え酵素による組み換えで発現できるトランスジェニックマウス (*fllox-dnBMPR1A-tg*) を作製した。これを NCC 特異的 Cre 発現トランスジェニックマウス (*P0-Cre-tg*) と交配し、NCC 由来細胞特異的に BMPR1A を介したシグナルをノックダウンしたダブルトランスジェニック (ダブル tg) マウスを作成し、顔面形成における BMP-BMPR1A シグナル機能を解析した。

(結果) 神経堤細胞が顔面形成原器への移動を終える胎生 9.5 日において、ダブル tg とコントロールマウスの形態および NCC マーカー *Ap2a* 遺伝子発現パターンに違いは検出されず NCC の移動には異常が無いことが示された。胎生 10.5 日で、ダブル tg マウスの上顎鼻隆起の形成不全と間充織細胞の細胞密度低下が認められた。組織化学的解析から、上顎鼻隆起の間充織細胞において細胞増殖の低下を伴わないアポトーシス細胞の増加が検出された。胎生 11.5 日から生後 0 日齢までのダブル tg マウスの 80% に上顎鼻部の顔面裂が生じていた。顔面裂を発症したマウスは、口蓋裂 (100%)、心室中隔欠損 (20%) を合併しており致死であった。顔面裂を発症していない残りの 20% は、特徴的な短顔であり、30% で色素異常 (腹部の白斑) を生じていたが、生存、生殖に異常はみられなかった。また、骨染色、および CT による解析から、全てのダブル tg マウスに前頭骨の形成不全が検出された。以上の結果から、正常な BMP-BMPR1A シグナルが、上顎鼻隆起の NCC 由来間充織細胞の生存、維持に必要であることを明らかにした。