

BMPR1A 介在シグナル低下による頭顔面形成異常の発症機構

○齋藤 浩充、鈴木 昇

(三重大・生命科学研究支援セ・動物機能ゲノミクス)

(背景) ヒトの *BMPR1A* 遺伝子の機能低下、欠失を伴う遺伝性疾患である若年性ポリポーシス、10q23 欠損症候群は、顔面形成異常（眼間隔離症、扁平鼻梁）を伴う。*BMPR1A* 分子は、BMP-2, -4, -7 リガンド分子により誘導される 2 型受容体（*BMPR2*）との会合によって細胞内ドメインが活性化され、シグナルを細胞内に伝達し様々な発生過程に関与する。マウスの頭顔面形成原基においてこれらリガンド分子、およびレセプター分子が発現しており、BMP-BMPR1A/*BMPR2* シグナルの頭顔面形成への関与が示唆されている。

(目的・方法) 細胞内ドメインを欠失した dominant negative タイプの *BMPR1A* 分子 (dn*BMPR1A*) を Cre 組み換え酵素による組み換えで発現誘導できるトランスジェニックマウス (*fllox-dnBMPR1A-tg*) を作製した。頭顔面形成原基を構成する神経堤細胞 (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、顔面形成異常における BMP-BMPR1A/*BMPR2* シグナル低下の関与を解析した。

(結果) 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。生き残った残りの 20% は、ヒトにおける顔面形成異常と同様の眼間隔離症、短顔の顔面形態異常を示した。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。胎生 10.5 日胚における解析から、上顎鼻隆起、前頭骨原基の NCC 由来間充織細胞において、アポトーシス誘導に関与する p53 蛋白質の核への異常集積とアポトーシス抑制因子である *Bcl-XL* mRNA の発現低下を伴うアポトーシスの有意な増加を検出した。一方、細胞増殖は正常であった。以上の結果から、BMP-BMPR1A/*BMPR2* シグナル低下は、頭顔面原基の NCC 由来間充織細胞のアポトーシスを誘導し、細胞数を減少させるという共通の機構により頭顔面形成異常を引き起こすことが示された。