

Foxc2 in pharyngeal arch mesenchyme is important for aortic arch artery remodelling and ventricular septum formation

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-05-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Uddin, Mohammad Khaja Mafij メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3010

博士(医学) Uddin, Mohammad Khaja Mafij

論文題目

Foxc2 in pharyngeal arch mesenchyme is important for aortic arch artery remodelling and ventricular septum formation

(咽頭弓の間葉で発現する *Foxc2* は大動脈弓の動脈再構築と心室中隔形成に重要である)

論文の内容の要旨

[はじめに]

心臓形成中に、頭頸部の大動脈弓、大血管と大動脈は 5 組の咽頭弓動脈から生じる。大動脈弓は大動脈囊、左側の第 4 動脈弓と左側の背側大動脈の再構築によって、マウスの胎齢 15.5 日目までに形成される。フォークヘッドボックス C2 (*Foxc2*) 転写因子は、心臓血管の発生および疾患において重要な役割を担う。当教室の以前の研究で、*Foxc2* 欠損マウスは、リンパ系欠陥、心室中隔欠損 (VSD)、大動脈弓離断を示した。大動脈弓の再構築における *Foxc2* の組織特異的な役割はまだ十分に明らかにされていない。本研究では、*Foxc2* コンディショナルノックアウトマウスを用いて大動脈弓の再構築のために、どの組織での *Foxc2* の機能が重要であることを示す。

[材料ならびに方法]

大動脈弓の再構築における *Foxc2* の組織特異的役割を解析するために、*Foxc2* コンディショナルノックアウトマウスを作製した。間葉と内皮細胞特異的 (*Nkx2.5-Cre*; *Foxc2*^{fl/fl}) と内皮細胞特異的 (*Tie2-Cre*; *Foxc2*^{fl/fl}) *Foxc2* コンディショナルノックアウトマウスは、*Nkx2.5-Cre* または *Tie2-Cre* と *Foxc2*^{fl/fl} の交配によってそれぞれ得られた。組織学的解析は anti-*Foxc2* 抗体、X-gal とヘマトキリン・エオジン染色によって行われた。*Foxc2* コンディショナルノックアウトマウスは浜松医科大学の組換え DNA 実験安全委員会、動物実験委員会の承認のもと作成された。

[結果]

Nkx2.5-Cre と *Tie2-Cre* の発現を確認するために、*Cre* と、*Cre* リコンビナーゼ存在下でのみ β ガラクトシダーゼを発現する *R26R* レポーターマウスとの交配を行った。E10.5 日目胚の X-gal 染色により *Nkx2.5-Cre*; *R26R* 胚では咽頭弓動脈の内皮細胞と間葉細胞で、*Tie2-Cre*; *R26R* 胚では内皮細胞で発現していた。次に、*Foxc2* の組織特異的発現を明らかにするために、発生中の咽頭弓動脈で anti-*Foxc2* 抗体による免疫染色を行った。*Foxc2* タンパク質は第 3、4、6 の咽頭弓動脈の内皮細胞と、その周りの間葉細胞で強く発現していた。*Nkx2.5-Cre*; *Foxc2*^{fl/fl} 胚では咽頭弓動脈の内皮上皮と間葉で、*Tie2-Cre*; *Foxc2*^{fl/fl} 胚では内胚葉上皮のみで *Foxc2* の発現が消失していた。注意深く観察した結果、*Nkx2.5-Cre*; *Foxc2*^{fl/fl} 胚ではタイプ B の大動脈弓離断と心室中隔欠損 (VSD) を示すが、*Tie2-Cre*; *Foxc2*^{fl/fl} 胚では異常を示さなかった。全てのコンディショナルミュータントマウスは出生後致死になった。内皮細胞特異的 *Tie2-Cre*; *Foxc2*^{fl/fl}

変異体胚では心嚢液貯留による末梢浮腫を示した。最後に、大動脈弓の再構築における *Foxc2* の働きが重要な時期を明らかにするために、E12.5 と E13.5 のコントロール胚と変異体胚で墨汁注入を行った。初期の大動脈弓の再構築は正常であったが、後期では再構築の欠陥が明らかだった。

[考察]

内皮細胞と間葉細胞特異的な *Foxc2* 欠損胚はタイプ B の大動脈弓離断と心室中隔欠損を示し、一方で、内皮細胞特異的な欠損胚ではこれらの異常を示さなかった。これらの結果は、大動脈弓の再構築において間葉細胞で発現する *Foxc2* が重要であることを示した。変異体胚における出生後の致死は、大動脈弓の離断に加えて、肺に空気を吸入することができないことに起因する可能性がある。胚性致死になる内皮細胞特異的な *Foxc2* 変異胚で観察される重度の末梢性浮腫は、*Foxc2* が発生期のリンパ管形成にも関与していることを示す。大動脈弓の再構築の欠陥の結果は、*Foxc2* が咽頭弓動脈の初期の形成またはパターンニングに関与せず、再構築の過程に関わることを明らかである。今回の結果は、今後の研究において大動脈弓の再構築過程における *Foxc2* と咽頭弓動脈の周りの間葉細胞分泌性分子または他の転写因子との相互作用を解析する必要があることを示している。

[結論]

本研究は咽頭弓動脈間葉で発現する *Foxc2* が、大動脈弓のリモデリングおよび心室中隔の形成に重要であることを明らかにした。加えて、我々の作出した *Foxc2* コンディショナルノックアウトマウスは、大動脈弓のリモデリングおよび心室中隔の形成の分子機構を明らかにする強力なツールとして使うことができる。