



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

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

論文審査の結果の要旨

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ことが知られている。しかし、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。

申請者らは、大動脈弓の再構築および心臓中隔形成における Foxc2 の組織特異的な役割を解析するために、間葉と内皮細胞特異的 (*Nkx2.5-Cre; Foxc2^{fl/fl}*) および内皮細胞特異的 (*Tie2-Cre; Foxc2^{fl/fl}*) Foxc2 コンディショナルノックアウトマウスを、*Nkx2.5-Cre* または *Tie2-Cre* と *Foxc2^{fl/fl}* の交配によって得た。

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。さらに、*Nkx2.5-Cre; Foxc2^{fl/fl}* 胚はタイプ B の IAA と VSD を示したが、*Tie2-Cre; Foxc2^{fl/fl}* 胚は異常を示さなかった。一方、内皮細胞特異的 *Tie2-Cre; Foxc2^{fl/fl}* 変異体胚は心嚢液貯留による末梢浮腫を示した。そして、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ところ、E12.5 の大動脈弓の再構築は正常であったが、E13.5 では再構築の欠陥が明らかだった。なお、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。

この結果は、大動脈弓の再構築および心臓中隔形成において間葉細胞で発現する Foxc2 が重要であることを示す。さらに、時期特異的に大動脈弓の再構築の欠陥を示す結果は、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、その後の再構築の過程に関わることを示す。

以上、本研究は、大動脈弓の再構築および心臓中隔形成過程において、Foxc2 が咽頭弓動脈周辺の間葉細胞からの分泌性因子の調節に関わる、または、Foxc2 と他の転写因子との相互作用の可能性を示唆する。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 緒方 勤

副査 瀬藤 光利

副査 林 秀晴