

2019
Jan
特別号

Newsletter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

腹壁形成機構や臍帯ヘルニア病態の解明に 有効なモデル動物の構築

自治医科大学分子病態治療研究センター・細胞生物研究部の高橋将文講師、川上潔教授らの研究グループは、理化学研究所バイオリソース研究センター・マウス表現型解析開発チームの田村勝チームリーダーとの共同研究により、ホメオボックス転写因子SIX4およびSIX5の二重欠損マウスがヒト臍帯ヘルニアに酷似した表現型を示すことを明らかにしました。高橋講師に、*Disease Models & Mechanisms* 誌に掲載された本研究の経緯や意義を伺いました。

Q1. 臍帯ヘルニアはどのような病気ですか？

臍帯ヘルニア (omphalocele) は、肝臓や腸が臍帯内へ飛び出る先天性の新生児疾患です。この病気は約2000人に1人の割合で生じ、腹壁が体の中央で閉鎖しない重篤な症状を示します。臍帯ヘルニアはヘルニアの形成位置によって、臍上部型、臍部型、および臍下部型に分類されます。臍上部型および臍下部型では、他の臓器の異常も認められ、染色体異常を伴うことが多いとされています。一方、臍部型は、臍帯ヘルニアの中で最も多く認められ、他の臓器の形成異常は少なく、外科的処置により腹部を閉鎖することができます。臍部型臍帯ヘルニアの主な原因として、発生初期における腹壁原基の形成異常や発生中期の腹壁筋の発生異常が考えられています。しかしながら、ヒトの場合、画像診断で臍帯ヘルニアを発見できるのは、ヘルニアが顕著になる時期からであり、いつどこでどのように、胎児に最初の異常が生じるのかを解明するのは困難です。

Q2. どのような研究成果が得られたのですか？

私たちの研究室では、SIXファミリーホメオボックス転写因子に着目し、器官形成における生体機能を明らかにしてきました。今回、タンパク質のC末端にユニークなドメインを持つSIX4/SIX5サブファミリーの機能解明のために、Six4/Six5二重欠損マウスを作製しました。その結果、すべてのSix4/Six5二重欠損マウス胎仔が、腹壁閉鎖異常を生じることが分かりました。これらの個体の約7割は肝臓と腸が臍帯内へ飛び出すヒト臍部型臍帯ヘルニアに表現型が酷似しており、残り3割の個体の表現型は腸のみが臍帯内へ飛び出すヒト臍帯内ヘルニアに酷似していました。マイクロCT解析により、Six4/Six5二重欠損マウス胎仔は、早期に臍輪が拡大することが分かりました。また、Six4/Six5二重欠損マウス胎仔では、臍輪の位置が前方にシフトしており、前方腹壁の薄層化が見られました。また初期腹壁原基において細胞増殖の低下が見られるものの、腹壁筋の発生は正常でした。初期腹壁の内側を覆う体腔上皮細胞は、野生型マウスにおいては間葉細胞様の中皮前駆細胞へと移行しますが、Six4/Six5二重欠損マウス胚では上皮様構造が維持されたままであり、中皮前駆細胞への移行が阻害されていました。電気穿孔法により外来性Six4を全胚培養マウス胚の体腔上皮細胞へ導入すると、上皮細胞の間葉領域への移動が促進されました。これらの観察から、Six4/Six5遺伝子は初期腹壁の細胞増殖と形態形成に必須であり、これらの過程の異常が臍輪の拡大や前方へのシフトを含めた、腹壁閉鎖異常の原因であることが示唆されました。

Q3. 今回の研究はどのような意義があるのですか？

Six4/Six5二重欠損マウスの表現型は、これまでに報告のある腹壁形成異常マウスの表現型よりもヒト臍部型臍帯ヘルニアの症状に酷似していました。したがって、Six4/Six5二重欠損マウスはヒト臍部型臍帯ヘルニア病態解明のモデル動物として極めて有効であり、臍帯ヘルニアをはじめとする腹壁形成異常の発症メカニズムの解明や腹壁形成異常の予防法開発にもつながることが期待されま

す。ヒトの臍輪は、上下左右の4方向からの初期腹壁の伸長により形成され、臍部型臍帯ヘルニアの発症は左右の初期腹壁の伸長異常によるものと提唱されてきました (Duhamel, 1963)。しかしながら、臍部型臍帯ヘルニアでは、前方腹壁が欠損しており、Duhamelの説が正しいのかどうかは未だ不明です。臍帯ヘルニアの病態を明確にするには、正常の発生過程でどのように初期腹壁の細胞が移動し、増殖していくのかを個体内で明らかにする必要があります。今後の展開として、体腔上皮細胞を特異的に蛍光タンパク質で標識できる遺伝子改変マウスや、全胚培養したマウス胚での細胞標識をイメージング解析と組み合わせることで正常な腹壁形成過程における上皮間葉転換や細胞移動の実態を明らかにしたいと考えています。また、網羅的解析によりSIX4/SIX5の標的配列を同定し、SIX4/SIX5による転写制御機構を解明したいと考えています。

参考論文

Takahashi M, Tamura M, Sato S, Kawakami K. Mice doubly deficient in *Six4* and *Six5* show ventral body wall defects reproducing human omphalocele. *Dis. Model Mech.* 2018; 11, dmm034611

