

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-135	B-210	20-229	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Cdon mutation and fetal alcohol converge on Nodal signaling in a mouse model of holoprosencephaly. 全前脳胞症モデルマウスで Cdon の変異と胎児アルコールは Nodal 情報伝達で収束する			
執筆者			
Hong M, Christ A, Christa A, Willnow TE, Krauss RS.			
掲載誌			
eLife. 2020; 9:e60351. doi: 10.7554/eLife.60351.			
キーワード			PMID:
全前脳胞症(holoprosencephaly)、先天性異常、Nodal 情報伝達、アルコール催奇性、CDON、			32876567
要旨			
<p>目的: 先天性欠損症に多く共通するのは、その起因が遺伝的要因と環境要因の複雑な組合せによることである。先天性異常の根底には、素因となる突然変異 (Mut) の浸透率と表現度に環境薬品が影響するという仮説がある。前脳と中脳の正中線のパターン形成の発達障害である全前脳胞症 (HPE) は妊娠例の 1/250 で発症する。HPE は、Nodal とヘッジホッグ (HH) 経路の Mut と関連し、その浸透率や表現度は遺伝的および環境的修飾要因に影響される。しかし、その機序は分かっていない。マウスで HH 経路で機能している補助受容体である Cdon 遺伝子の Mut は胎生アルコール曝露と相乗的に作用して、ヒトに類似した HPE 形質を生じる。本研究は、HPE 発症における遺伝的要因と環境要因の関連を検討するため、HPE モデルとして Cdon^{-/-} マウスを用いて検討した。</p> <p>方法: Cdon^{-/-} マウスと Lrp2^{-/-} マウス [LRP は形態形成リガンド受容体として機能し、Lrp2^{-/-} マウスは HPE 形質を示す] を使用した。胎仔の遺伝子発現はホールマウント <i>in situ</i> ハイブリダイゼーションで解析した。<i>In vitro</i> の実験には、マウスエピブラスト幹細胞 (EpiSC9 細胞) と目的タンパク質を発現させた HEK293 細胞を使い、タンパク質間の相互作用は免疫沈降法で、mRNA は qRT-PCR 法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: エタノール (EtOH) を Cdon^{-/-} マウスの胎生 (E) 7.25 日と 7.5 日で投与し、E14.0 で HPE 形質を検討した結果、E7.5 ではなく、E7.25 で HPE 形質が生じた。HH 発現と前腹側正中線パターン形成が機能する前の E7.5 の EtOH 投与では、HPE が発生しないことは、EtOH が HH 情報伝達以外に影響を与えていることを示している。E7.25 は Nodal 情報伝達による脊索前板 (PCP) 誘導の時期と一致する。このことは、Cdon Mut と EtOH 曝露との相乗作用が、PCP の Nodal 依存性過程で生じていることと、Nodal 標的遺伝子の発現低下には、Mut と催奇性物質の相乗作用が必要とされることを示している。Nodal 経路の正 (Tdgf1) と負 (Lefty2) の調節因子の解析では、Cdon^{-/-} /Tdgf1^{+/-} マウス E7.25 での EtOH 投与で HPE の発生が上昇し、Cdon^{-/-} /Lefty2^{+/-} マウスでは HPE 発生頻度が低下した。これらの結果は、Nodal 情報伝達構成成分の Tdgf1 と Lefty2 は、ヘテロ接合変異体増強因子と抑制因子として作用することを示している。<i>In vitro</i> の結果は、EtOH による Nodal 情報伝達成分の SMAD2C 発現減少と Cdon と Nodal 受容体 TDGF1 との結合を示した。</p> <p>結論: 本研究の感受性の「窓」(E7.25) や遺伝的、および、<i>in vitro</i> の知見から、Cdon Mut 胎仔への胎生期短期 EtOH 曝露は、一過性に、部分的に Nodal 経路活性を阻害し、正中線パターン形成に影響を与えることが示され、Nodal 情報伝達が Cdon Mut と胎生アルコールの相乗的相互作用の中心点であることが示唆される。本研究の結果は、先天性欠損症の多因子モデルにおける遺伝子と環境要因の相互作用の機序を提示するものである。</p>			