

本研究は、エンドセリンシグナルによる胸部血管発生調節のメカニズムを明らかにするため、Endothelin-1 (Edn1), Endothelin type A receptor (Ednra)のノックアウトマウスや Dlx5/Dlx6 ダブルノックアウトマウスの胸部血管表現型を解析するとともに、発生過程における咽頭弓動脈の血管平滑筋分化マーカーの発現を調べたものであり、下記の結果を得ている。

1. Edn1 および Ednra ノックアウトマウスにおいて、総頸動脈からの異常血管などの血管異常を認めた。一方、Endothelin type B receptor (Ednrb)遺伝子を Ednra 座にノックインしたマウスにおいてこれらの異常がレスキューされなかったことから、エンドセリンによる胸部血管発生調節は主に Ednra を介することが示された。
2. エンドセリンシグナルによる頭蓋顔面発生調節には、ホメオボックス遺伝子 Dlx5/Dlx6 を介することが知られているが、今回 Dlx5/Dlx6 ダブルノックアウトマウスの胸部血管を解析したところ Edn1/Ednra ノックアウトマウスに見られた血管異常を認めなかった。このことから、エンドセリンシグナルによる胸部血管発生調節は、Dlx5/Dlx6 による咽頭弓領域決定を介さず、他の機構で行われることが示された。
3. 咽頭弓動脈リモデリング期の血管形態を継時的に観察することにより、Ednra ノックアウトマウスにおいてみられた総頸動脈からの異常分枝は、第1・2咽頭弓動脈が異常に残存することによって生じることが示された。
4. 咽頭弓動脈リモデリング期 (E10.5-E11.5)において、Ednra ノックアウトマウスでは、正常マウスと比較し血管平滑筋分化マーカーである PDGFR β および α SMA の発現が亢進していた。また神経堤細胞を標識する Wnt1-Cre マウスを用いた検討により、これらの平滑筋マーカーを発現している細胞は神経堤細胞であることが示された。また出生前における総頸動脈からの異常分枝血管においても、その壁に神経堤細胞由来の血管平滑筋細胞が存在した。これらの結果から、Ednra ノックアウトマウスにおいて、第1・2咽頭弓動脈において神経堤細胞から血管平滑筋細胞への分化が異常に亢進しており、これによって同血管が残存し血管形態異常を生じると考えられた。

以上、本論文はエンドセリンシグナルにより咽頭弓動脈における神経堤細胞から血管平滑筋への分化を調節し、この調節はこれまで知られていた下流遺伝子である Dlx5/Dlx6 による咽頭弓の領域決定を介さないことを明らかにした。本研究は、胸部血管の形態形成や、その異常によるヒト先天性心血管異常の病因の解明に貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。