

先天性水頭症をもたらす遺伝子の機能と 新たな発症メカニズムの解明

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・門松 健治)分子病理学・腫瘍病理学教室の高岸 麻紀(たかぎし まき) 特任助教(名古屋大学高等研究院兼任)、高橋雅英(たかはし まさひで) 教授(理事・副総長)らの研究グループは、先天性水頭症の原因遺伝子デイプル(Daple)が、脳室内を覆う繊毛の正しい配向と脳脊髄液の流れを制御していることを明らかにしました。

これまでに先天性水頭症の家系において、デイプル(Daple)遺伝子の変異が報告されてきましたが、水頭症を生じるメカニズムは分かっていませんでした。本研究では、Daple 遺伝子改変マウスを作成し、脳脊髄液の流れや脳の構造を解析することで、先天性水頭症の発症メカニズムの解明を目指しました。

脳脊髄液は脳室内で常に産生されており、側脳室から第3、第4脳室へと流れ出て、脳表面に広がり吸収されます。胎児性水頭症の原因として多いのは、脳脊髄液の流れる経路が塞がることで、脳脊髄液が脳室内に貯留し、脳室が拡大することです。しかし Daple 遺伝子改変マウスは、脳脊髄液が流れる経路に閉塞がないにもかかわらず、脳室内に脳脊髄液が貯留することが明らかになりました。Daple 遺伝子改変マウスの脳室表面を電子顕微鏡で観察すると、繊毛が絡まり、繊毛の根元の向きが揃っていませんでした。その結果、脳室表面の繊毛が協調して波打つことができず、脳脊髄液の流れが停滞していたのです。脳室の表面を覆い繊毛を有している上皮細胞に Daple が多く発現しており、Daple は上皮細胞の中で、多数の繊毛の根元を一方方向へ向けることに必要な細胞骨格微小管の細胞内分布を制御していることを発見しました。

また、Daple は脳室だけでなく肺の気管支表面の繊毛の向きも制御しており、異物を排出する気管粘液の流れにも関与することが示唆されました。Daple 遺伝子改変マウスは先天性水頭症や、喘息などの呼吸器疾患のモデルとなり、病態解明や治療戦略の開発に役立つことが期待されます。

本研究は科研費「若手研究 B」、「基盤研究 S」、特別研究員研究奨励費の支援を受けて実施され、本研究成果は、米国科学誌「Cell Reports」(米国東部時間 2017 年 7 月 25 日付け)の電子版に掲載されました。

先天性水頭症をもたらす遺伝子の機能と新たな発症メカニズムの解明

ポイント

- 脳室の表面にある多数の運動性繊毛は、協調して波打つことで、脳脊髄液の流れや神経細胞の移動を正しい方向にガイドしています。
- 繊毛の向きを揃え、脳脊髄液の正常な流れに必要な遺伝子デイプル（Daple）を発見し、Daple 遺伝子の機能異常による新たな水頭症発症メカニズムを解明しました。
- 繊毛の運動異常によって発症する先天性水頭症や喘息などの病態解明や、治療戦略の開発に役立つことが期待されます。

1. 背景

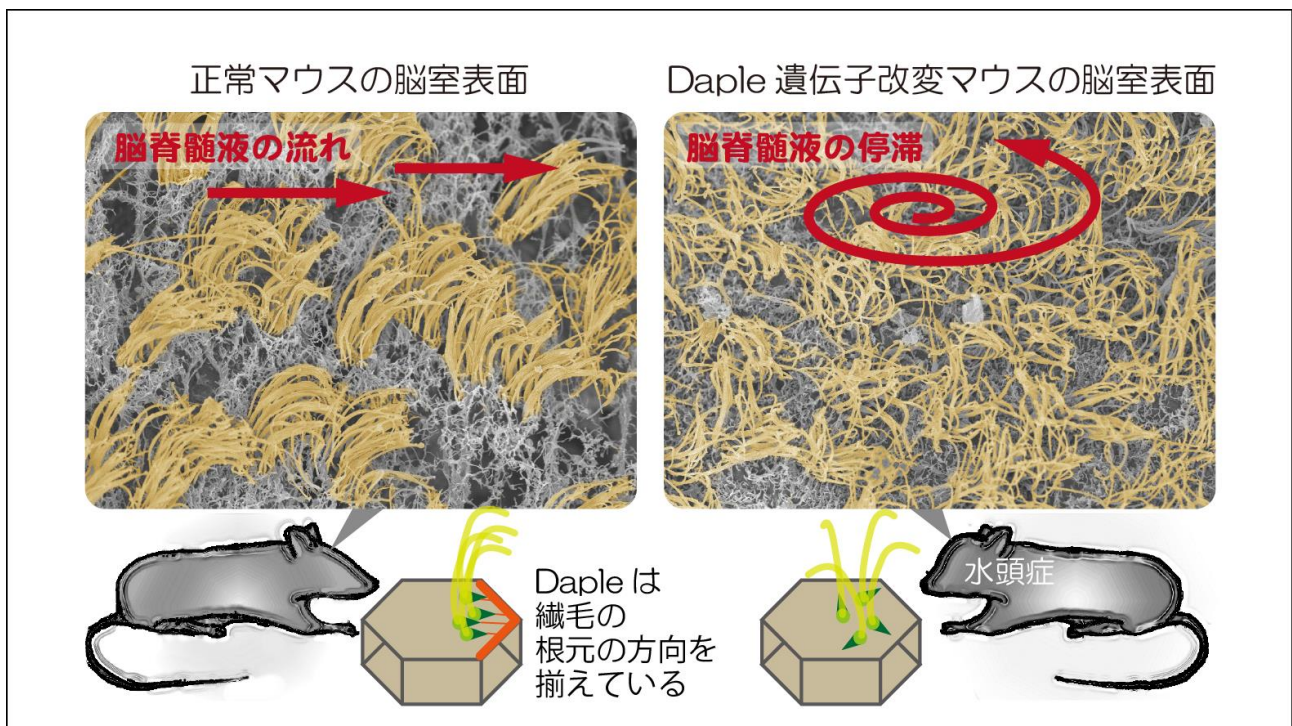
ヒト先天性水頭症の原因遺伝子としてデイプル（Daple）が同定されていましたが、脳における機能やその異常により、なぜ水頭症が発症するのか不明でした。本研究では Daple 遺伝子改変マウスを作製し、水頭症発症機序の分子レベルの解明を目指しました。

2. 研究成果

Daple 遺伝子改変マウスでは脳室表面を覆う上皮細胞の繊毛の発生（方向性をもった配列）異常と協調した繊毛運動に異常が認められました。その結果、脳脊髄液が正しい方向に流れず、脳室内に貯留し、水頭症が生じるという新たなメカニズムの解明につながりました。

3. 今後の展開

先天性水頭症の他に、喘息などの呼吸器疾患、不妊など、繊毛運動の異常により引き起こされる疾患の病態解明や治療戦略の開発に役立つことが期待されます。



4. 用語説明

運動性繊毛：細胞表面から伸びて動く毛状の構造。脳室・気管・卵管の表面に多数見られ、一定方向へ波打つことで、組織表面にて方向性のある液体の流れをもたらしている。

先天性水頭症：脳の中を循環している脳脊髄液が溜まり、脳室が拡大することにより生まれつき脳が圧迫されている病態。

脳脊髄液：脳を覆うように流れている無色透明の体液で、脳を保護している。脳室内の脈絡叢（みやくらくそう）において血液成分から産生され、脳室を移動し脳表面へ行き渡り、再び血中へ吸収される。

脳室：脳の中央部分にある空間で、左右の側脳室、第3脳室、第4脳室がある。それぞれの脳室は繋がっており、脳脊髄液は脳室内を一方向へ流れ出ていく。

5. 発表雑誌

Maki Takagishi,¹ Masato Sawada,² Shinya Ohata,^{3,4} Naoya Asai,^{1,5} Atsushi Enomoto,¹ Kunihiro Takahashi,⁶ Liang Weng,¹ Kaori Ushida,¹ Hosne Ara,¹ Shigeyuki Matsui,⁶ Kozo Kaibuchi,⁷ Kazunobu Sawamoto,^{2,8} and Masahide Takahashi^{1,5}.

名古屋大学大学院医学系研究科 1 腫瘍病理学・5 神経疾患腫瘍分子医学研究センター・6 生物統計学・7 神経情報薬理学

2.名古屋市立大学大学院医学系研究科再生医学

3.東京大学大学院薬学研究科生理化学

4.武蔵野大学薬学研究所分子細胞生物学

8.自然科学研究機構生理学研究所神経発達・生成機構研究部門

" Daple coordinates planar polarized microtubule dynamics in ependymal cells and contributes to hydrocephalus "

Cell Reports (米国東部時間 2017 年 7 月 25 日付けの電子版に掲載)

DOI : 10.1016/j.celrep.2017.06.089

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Cell_R_20170726en.pdf