

Hyperglycemia impairs left-right axis formation and thereby disturbs heart morphogenesis in mouse embryos

蜂須賀, 正紘

<https://hdl.handle.net/2324/1654723>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	蜂須賀 正紘			
論文名	Hyperglycemia impairs left-right axis formation and thereby disturbs heart morphogenesis in mouse embryos			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	三浦 岳
	副査	九州大学	教授	神野 尚三
	副査	九州大学	教授	北園 孝成

論文審査の結果の要旨

妊娠前糖尿病と内臓錯位に伴う先天性心疾患は関連している。しかしながら、その病態機序はほとんど解明されていない。糖尿病に関連した左右軸決定異常および先天性心疾患の発症機序を解明するため、申請者はまず糖尿病モデルマウスで初期胚における左右軸形成を検討した。糖尿病母獣内の初期胚では左右軸の乱れが観察され、左側決定因子 Pitx2 の発現が左側板中胚葉で消失していた。次に申請者は、全胚培養系を用いて高濃度のグルコースが左右軸形成に及ぼす影響を詳細に検討した。高濃度のグルコースに暴露した培養胚でも左右軸の乱れが観察され、左側板中胚葉での Pitx2 が消失した。左右軸形成ではノードの Nodal 活性が左側板中胚葉での Nodal 発現に転換され、ついで Nodal は Pitx2 の発現を左側で誘導する。高濃度グルコースの培養胚では、ノードの Nodal 活性が激減することにより左側板中胚葉の Nodal 発現が消失し、これが Pitx2 発現の消失に繋がること明らかになった。これに一致してノード Nodal 活性を担う Nodal 及び Gdf1 はノードでの発現が減少していた。ノードで Nodal 及び Gdf1 発現を誘導する Notch シグナルを調べたところ、高濃度グルコース下でも Notch 関連遺伝子の発現及び Notch1 タンパクはノードに正常に存在していたが、Notch シグナル量を示す NICD 量は減少していた。これらの結果は、高濃度のグルコースがノードにおける Notch シグナルを阻害し、それによって Nodal の発現及び心臓の形態形成に必要な左右軸の確立が阻害されることを示唆していた。以上の機序によって、少なくとも部分的には、糖尿病母体児における先天性心疾患と随伴する内臓錯位について説明できると考えられた。

本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行い、満足すべき回答を得た。

以上のことから、調査委員合議の結果、試験は合格であると判断した。