

論文内容要旨

論文題名

Cdc42 has important roles in postnatal angiogenesis and vasculature tissue formation

(Cdc42 は出生後の血管新生および血管形成において重要な役割を示す)

掲載雑誌名 Journal of Biological Chemistry (投稿中)

歯科麻酔科学 吉田優子

内容要旨

Rho ファミリータンパク質は低分子量 G タンパク質に属する細胞内シグナル伝達因子である。細胞外からシグナルを受けると、不活性型の GDP 結合型から活性型の GTP 結合型になり細胞内にシグナルを伝達し、細胞骨格の再編成や細胞接着、細胞増殖などにとって重要な機能を有することが知られている。Rho ファミリータンパク質に属する Cdc42 は、全身でユビキタスに発現しており、アクチンフィラメントや糸状仮足の形成を調節するなど、アクチン細胞骨格を介して細胞機能を調節する上で重要な役割を担っている。Cdc42 遺伝子を血管内皮細胞で欠損させたマウスは、胎生初期で致死となる (Development, 2015, 142:3058-3070)。そこで、出生後、血管内皮細胞で Cdc42 遺伝子を欠損させるコンディショナルノックアウトマウスを作製し、生体における Cdc42 遺伝子の機能解析を行うことを目的とした。

Cdc42 遺伝子上流、下流域に loxP 配列を組み込んだ Cdc42 flox マウスと、タモキシフェン投与により VE-カドヘリンプロモーター制御下で血管内皮細胞特異的に組み替え酵素 Cre を発現する Cad-CreERT マウスを交配し、Cre-loxP システムにより、時期特異的に血管内皮細胞で Cdc42 遺伝子を欠損させるマウス (Cdc42^{f1/f1};Cad-CreERT:Cdc42cK0) を作製した。タモキシフェンは、生後 0 日齢から 1 日齢のマウス腹腔内に 100 μ g/匹で投与した。Cre の発現様式は、GFP レポーターマウスと血管内皮細胞のマーカー遺伝子である CD31 の免疫染色を用いて確認した。

生後、血管内皮細胞特異的に Cdc42 遺伝子を欠損させた Cdc42cK0 マウスは、生後 8 日齢から 10 日齢で致死となった。Cdc42cK0 マウスの組織解析から、小脳や腎臓の髄質における鬱血や、腎尿細管構造の破壊、肝臓に

おける多核巨細胞や洞様毛細血管の消失が認められた。各臓器における異常をより詳細に検討するため電子顕微鏡による組織解析を行ったところ、Cdc42cK0 マウスは、血管内皮細胞の一部が基底膜より剥離し、多数の死滅した血管内皮細胞が観察された。そして、心臓において、死滅した血管内皮細胞を貪食するマクロファージも認められた。

これらの結果より、血管内皮細胞における Cdc42 は、出生後の血管形成および血管を介した組織形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。