

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461637

研究課題名(和文) 糖尿病で生じる胎児の左右軸形態異常の分子機構解析

研究課題名(英文) Molecular mechanisms of the left-right axis malformations in pregnancy hyperglycemia

研究代表者

北島 桂子 (Kitajima, Keiko)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：00332784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は妊娠糖尿病による胚の左右形態異常が高血糖に起因するものであると結論づけた。その分子機序として、高濃度グルコースに晒された胚では原始結節のNodalとCer12の発現が減弱した結果、側板中胚葉でNodalの発現が誘導できなかったためと考えられる。左右軸の決定は、原始線条のWnt3aがDII/Notch経路を活性化し、続いて原始結節において左右関連遺伝子群の左右非対称発現がNotchシグナルによって制御される。我々はWntシグナルが原始結節における左右軸決定機構の起点であるという仮説を立て、原始線条に発現するWnt3aの転写制御を行う転写因子の同定に至った。

研究成果の概要(英文)：We concluded that the embryonic left-right asymmetry disorders due to the pregnancy diabetes is caused by hyperglycemia. The exposure to high glucose levels decreases Nodal and Cer12 expression in the perinodal cells, and subsequent downregulation of Nodal expression in the left LPM.

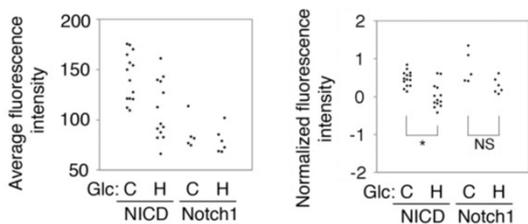
We hypothesized that Wnt signaling is required for the primary determination of left-right axis in the node, and identified of the enhancer region of Wnt3a gene promoter and the enhancer binding protein for Wnt3a expression in the PS.

研究分野：発生学

キーワード：糖尿病 左右軸 先天異常

ンダム化していることを見出した。

- 高濃度グルコース培養下の胚では、ノードにおける活性型 NOTCH (NICD) が減弱した結果、ノードでの Nodal、Cer1 2 の発現が低下したことを明らかにした。



- 高濃度グルコース培地で培養した胚ではノード腹側の pit cell の肥大化や陥没孔が見られた。コントロール胚と同様にノード腹側の pit cell に一次繊毛が観察されたが、ノード後方では一次繊毛が著しく減少していた。

- 高濃度グルコース培養下の胚での Notch シグナル、Wnt シグナルを検出するため、RBP-j 結合配列、TCF/LEF 配列をそれぞれ有するレポーターマウスの作出を行った。

- Wnt3a の翻訳開始点にレポーター遺伝子 LacZ を挿入した BAC クローンを受精卵に顕微注入してトランジェントアッセイを行い、8.5 日胚での原条でのレポーター活性が再現されることを確認した。続いて BAC クローンのディレーションミュータントを作製し、トランスジェニック法を用いて活性を有するエンハンサー領域を 2ヶ所特定した。原条に発現している転写因子の結合予測部位を欠失した断片ではそのエンハンサー活性が消失しており、Wnt3a の原条での発現を制御する転写因子 X の同定に至った。

- vestigial tail (vt) 変異マウスでは、我々が同定した Wnt3a 原条エンハンサー部位に点変異がみられ、転写因子 X の会合低下による Wnt3a の発現低下が短尾を引き起こすことを明らかにした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- Hachisuga M., Oki S., Kitajima K., Ikuta S., Sumi T., Kato K., Wake N., Meno C., Proc.Natl.Acad.Sci.USA., 112: 5300-5307, 2015, 査読あり

- Ishii Y., Saeki K., Liu M., Sasaki F., Koga T., Kitajima K., Meno C., Okuno T., Yokomizo., FASEB J., 30: 933-947, 2016, 査読あり

[学会発表] (計 2 件)

- 蜂須賀正紘、沖真弥、北島桂子、角智行、目野主税、
日本分子生物学会年会、2014 年
- 目野主税、蜂須賀正紘、鄒兆南、沖真弥、北島桂子
日本先天異常学会、2017 年

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

<https://dev.wp.med.kyushu-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北島 桂子 (KITAJIMA, Keiko)
九州大学・医学研究院・助教
研究者番号：00332784

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者 ()