

令和元年6月1日現在

機関番号：14501

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19526

研究課題名（和文）ヒト胎児疾患モデルマウスの新規スクリーニング法の確立

研究課題名（英文）A novel screen for mouse models of embryonic disease

研究代表者

平島 正則（HIRASHIMA, MASANORI）

神戸大学・医学研究科・非常勤講師

研究者番号：40383757

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ヒト胎児疾患モデルマウスを効率的に作製する新しい系を確立して、浮腫をきたした胎仔のスクリーニングを行い、その原因となっている病態と責任遺伝子変異を明らかにすることを目的とした。スクリーニングで得られた胎仔から線維芽細胞・iPS細胞を樹立して、マウス個体を作成することに成功した。これまでに1000以上の胎仔を解析して、浮腫をきたす21個体と眼球が欠失している4個体を得た。これらの解析を継続することで、胎児浮腫に関する診断や疾患リスクの予測などが可能になると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた成果は、胎児疾患モデルマウスを用いて周産期・小児医療における病態制御法の開発や、成体におけるリスクを明らかにして早期診断や先制医療の開発に繋げる基礎研究の基盤になる。ヒト妊娠中の超音波検査が普及して様々な子宮内症例が発見され、原因や予後が未解明のものが妊婦に不安をもたらしており、社会問題としてしばしばメディアでも報じられている。胎児の浮腫はその一つであり、マウスモデルで網羅的に解析する意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：In this study, we tried to establish an efficient screen for mouse models of embryonic disease. This screening strategy has an advantage in that it does not require breeding of mice that do not show the embryonic phenotype of interest. By using this screen, we searched for novel mouse models and gene mutations causing embryonic edema. Embryonic edema is detected as increased nuchal translucency by ultrasonography in 1% of human pregnancy cases. We have so far investigated more than one thousand mutant mouse embryos. We found 21 and 4 embryos showing edema and eye loss, respectively. This study will contribute in future to the development of early diagnosis using biomarkers and of effective drugs in mouse models.

研究分野：脈管発生生物学

キーワード：マウス 胎児 遺伝子変異 疾患モデル

(1) 4G^f B6C3H/He 7⁺ ENU 1\$G^f 15.5% B6C3F1 86%
 1 1 17/ 0> SGB
 C57BL/6N 7⁺ 468c/W(V/Z
 1134 318 1cZKZ8S 8S 816 1b[~]
 21 117/ 10> \ 4 07/ 4> S
 Z W 1_ 8M 84bX8M 1 (0+ 4

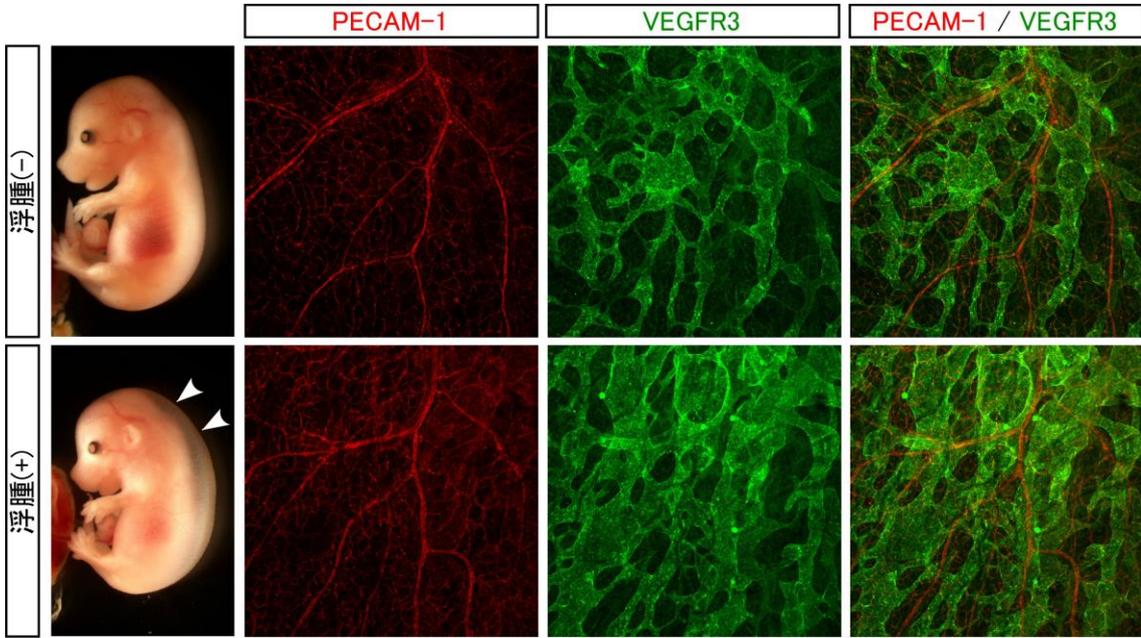


図1. 遺伝子突然変異マウス胎仔の浮腫と皮膚リンパ管の拡張

(2) z)T, F(y ? iPS (80 B6C3F1 z)T, F(y ? iPS (90K S B6JB6NF1 ← b
 0 z iPS (80pb
 (3) iPS (80000 iPS (80 F1 (B6C3F1xBALB)S- iPS (y
 XKSK (KC141uSGc ENU 1\$G^f z)T, F(y 4G
 gMNS 11 \$/VZ86
 iPS (80 gKS (E)EI Z8GK 4Z8
 /NI 4G
 10 \$G/WZ/HG) 3tSu_
 F1 (B6C3F1xBALB)← Z 4G- 884 7 ← 10%
) 3Tgb← B/r 80S_ 5 BALB/c 7← \ 4KZX
 ASMKS GrbG Gbae 0 XM
 ← } Z88 Gb0S F1 (B6C3F1xBALB)← 10 1bp#G
 \$S C57BL/6J (0+ 888e G _ 8
 Xb NI 4G 88e FO 186

3 >z\$te ...

Ueta K, Otowa Y, Kakeji Y, Hirashima M. PROX1 is associated with cancer progression and prognosis in gastric cancer. *Anticancer Res*, 1w , 38, 2018, 6139-6145 DOI: 10.21873/anticancer.12966.

r Tsukiji N, Inoue O, Morimoto M, Tatsumi N, Nagatomo H, Ueta K, Shirai T, Sasaki T, Otake S, Tamura S, Tachibana T, Okabe M, Hirashima M, Ozaki Y, Suzuki-Inoue K. Platelets play an essential role in murine lung development through Clec-2/podoplanin interaction. *Blood*, 1w , 132, 2018, 1167-1179

DOI: 10.1182/blood-2017-12-823369.

s Beazley-Long N, Moss CE, Ashby WR, Bestall SM, Almahasneh F, Durrant AM, Benest AV, Blackley Z, Ballmer-Hofer K, Hirashima M, Hulse RP, Bates DO, Donaldson LF. VEGFR2 promotes central endothelial activation and the spread of pain in inflammatory arthritis. *Brain Behav Immun*, 1w , 74, 2018, 49-67
DOI: 10.1016/j.bbi.2018.03.012.

□ AN 2019. 3. 27 124 G...
7 DM/ 1 & t % t w >

r AN / 2018. 10. 25 59 G...
a & 6 >

s AN Lymphatic vascular development and embryonic edema in mice. 40 G¥
/ 2018. 6. 29 & # (w >

t AN 2017. 8. 18 sxr, fi & 6% w>
5 G...

6U
2020
<https://www.med.niigata-u.ac.jp/pha/>

4> 20)°

(1)% (*
& 2017 □

28 ,□ , q
8 WAKANA, Shigeharu

d268 2622d
48 □
8 □
2□ 8 90192434

& 2018 □
28 □ %
8 TAMURA, Masaru

d268 2622d
48 □
8 □
2□ 8 50370119

(2)% *
% } 3 d
LIU, Xinyi

% a
UETA, Koji

% N 5É
OGASAWARA, Rina

d X8Zc \ b 0!3!.. _ ö YCvbçCQ 28Y _ 6!M 0b0 x 2! c 2! x 26Y b 7!t.. _
Mvb!CSu % b x 26Y b 7!t.. _