



東京女子医科大学学術リポジトリ
<https://twinkle.repo.nii.ac.jp>

UTX deficiency in neural stem/progenitor cells results in impaired neural development, fetal ventriculomegaly, and postnatal death

著者名	小泉 美穂
発行年	2023-03-22
URL	http://doi.org/10.20780/00033444

学位論文の要旨

UTX deficiency in neural stem/progenitor cells results in impaired neural development, fetal ventriculomegaly, and postnatal death (神経幹前駆細胞の UTX 欠損は神経発達障害、胎児の脳室拡大、生後の死亡を引き起こす)

東京女子医科大学大学院
先端生命医科学系専攻疾患モデル研究分野
(指導：本田浩章教授)
小泉 美穂

The FASEB Journal 第 36 巻 第 12 号 e22662 頁 (2022 年 11 月 22 発行)

【要 旨】

エピジェネティックな修飾は神経発生に深く関与するが、その分子機構は不明な点が多い。我々は X 染色体上に存在するヒストン H3K27 脱メチル化酵素 UTX の神経発生における役割を明らかにする目的で、神経幹前駆細胞 (NSPCs) で *Utx* を欠損したマウスを作製し、メスマウス (*Utx*^{Δ/Δ}) を中心に解析した。*Utx*^{Δ/Δ} マウスは胎生期の脳室拡大を示し、生後すぐに死亡した。*Utx*^{Δ/Δ} マウスでは NSPCs が有意に増加する一方で中間神経前駆細胞と分化神経細胞は有意に減少しており、また NSPCs で転写開始点周辺の H3K27me3 レベルの上昇と DNA 複製に関連する経路の機能低下を認めた。これらの結果は、UTX は NSPCs において H3K27 脱メチル化を介して神経細胞の正常な増殖・分化に必要な遺伝子発現を制御しており、UTX 欠損は H3K27me3 上昇により DNA 複製に関する遺伝子の発現を低下させ神経細胞分化を抑制することにより脳室拡大と新生児死亡を誘導することを示している。一方、Y 染色体上の UTX ホモログ UTY を有する *Utx* 欠損オスマウス (*Utx*^{Δ/Uty}) は正常に出生するが、ほとんどが水頭症で死亡した。この所見は *UTX* 変異を伴うヒト先天性異常である Kabuki 症候群の臨床的特徴の 1 つであり、*Utx*^{Δ/Uty} マウスは Kabuki 症候群の新たな疾患モデルになる可能性がある。