



TITLE:

Circulatory C-type natriuretic peptide reduces mucopolysaccharidosis-associated craniofacial hypoplasia in vivo( Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

Kashiwagi, Marina

---

CITATION:

Kashiwagi, Marina. Circulatory C-type natriuretic peptide reduces mucopolysaccharidosis-associated craniofacial hypoplasia in vivo. 京都大学, 2023, 博士 (医学)

ISSUE DATE:

2023-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k24787>

RIGHT:

Circulatory C-type natriuretic peptide reduces mucopolysaccharidosis-associated craniofacial hypoplasia in vivo 令和 4年 11月10日発行 PLOS ONE 第17巻 第11号 e0277140頁掲載 DOI: 10.1371/journal.pone.0277140

京都大学	博士（医学）	氏名	柏木 まりな
論文題目	Circulatory C-type natriuretic peptide reduces mucopolysaccharidosis-associated craniofacial hypoplasia <i>in vivo</i> (ムコ多糖症に生じる顎顔面形態異常はC型ナトリウム利尿ペプチドの血中濃度上昇により改善される)		
(論文内容の要旨)			
<p>ムコ多糖症 (MPS) はリソソーム内のムコ多糖加水分解酵素の先天性欠損により、全身のあらゆる組織にグリコサミノグリカン (GAG) が蓄積する進行性の疾患である。11の欠損酵素に基づき I-IV、VI、VII、IX型の異なる7タイプに分類され、VII型はβ-グルクロニダーゼの遺伝子 (<i>GUSB</i>) 変異によりムコ多糖体の蓄積が見られる。MPS 患者では組織の機能障害や低身長、関節拘縮などを生じ、顎顔面形態においては中顔面劣成長や鞍鼻、眼間開離などを特徴とする特異顔貌や、大後頭孔の狭窄などを認めることで知られている。酵素補充療法や造血幹細胞移植といった従来の治療法では、骨や軟骨には効果が低いとされている。</p> <p>C型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) は、強力な内軟骨性骨化促進因子であり、血清アミロイドPプロモーターにてCNPの血中濃度を上昇させたCNPトランスジェニックマウス (SAP-CNPマウス) では、高身長と中顔面の矢状方向への過成長を認めることが報告されている。</p> <p>これまで、CNPとGUSBによる6週齢からの併用療法により、MPS VIIマウスの骨伸長障害・低身長が改善することが報告されてきた。しかし、6週齢からのCNP単独治療だけでは骨伸長障害・低身長は十分に改善されなかった。そこで、本研究ではMPS患者に認められる全身の一症状として出現する顎顔面形態異常の発症原因やメカニズムを探るとともに、生直後からのCNPの血中濃度上昇により低身長だけでなく顎顔面形態異常が改善できるか検討を行った。</p> <p>MPS VII型のモデルマウスであるMPS VIIマウス (<i>Gusb<sup>mps-7</sup></i>マウス) とSAP-CNPマウスの交配によりMPS VII/SAP-CNPマウスを作製し、6週齢のMPS VIIマウスとMPS VII/SAP-CNPマウスに対し、ハイドロダイナミック遺伝子導入法を用いてGUSB補充のモデル (MPS VII-GUSBマウス、MPS VII-GUSB/SAP-CNPマウス) を作製した。</p> <p>12週齢のMPS VIIマウスでは、野生型マウスと比べ、低身長や中顔面の矢状方向への有意な劣成長、大後頭孔の狭窄を認めた。組織学的解析において、MPS VIIマウスでは中顔面の成長に重要とされている頭蓋底軟骨結合部の厚さは増していたが、静止層に細胞の形態異常が生じており、肥大化層の細胞数に減少を認めたため、内軟骨性骨化による成長が損なわれたと考えられた。</p> <p>MPS VIIマウスの低身長や中顔面の矢状方向への劣成長は、MPS VII/SAP-CNPマウスで改善され、MPS VII-GUSB/SAP-CNPマウスで最も改善された。頭蓋底軟骨結合部の組織学的解析を行ったところ、CNPの血中濃度上昇により肥大化層における細胞の大きさが増加し、矢状方向への成長が促進したことが明らかとなった。また、GUSBの発現により、静止層における細胞の形態異常が改善され、静止層の幅の減少と肥大化層の細胞数の増加を認めた。CNPとGUSBの併用により増殖層と肥大化層の幅は最も増</p>			

加した。MPS VIIマウスの大後頭孔の狭窄は、MPS VII-GUSB/SAP-CNPマウスで有意に改善された。

ヒトと同様に、MPS VII型のモデルマウスにおいても顎顔面形態異常を認め、中顔面の矢状方向への劣成長を認めた。MPS VII型のモデルマウスの低身長や顎顔面形態異常は、生直後からのCNPの血中濃度上昇によって改善され、CNPとGUSBの併用療法でより高い効果が得られた。

この研究は、CNPがVII型を含むMPSの新たな治療法となりうる可能性を示唆するものである。

(論文審査の結果の要旨)

ムコ多糖症 (MPS) VII型に認められる顎顔面形態異常の発症原因を探るとともに、MPS VII型で生じた低身長や顎顔面形態異常に対し、内軟骨性骨化促進因子であるC型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) の有効性について検討した。MPS VII型モデルマウスであるMPS VIIマウス (*Gusb<sup>mps-7</sup>*マウス) では、ヒトと同様に中顔面矢状方向への劣成長を認めた。頭蓋底軟骨結合部の静止層における細胞の形態異常が生じており、肥大化層の細胞数に減少を認めたため、内軟骨性骨化による成長が損なわれたと考えられた。

MPS VIIマウスとCNPの血中濃度を上昇させたCNPトランスジェニックマウス (SAP-CNPマウス) を交配させたMPS VII/SAP-CNPマウスでは、低身長や中顔面の矢状方向への劣成長は改善した。ハイドロダイナミック遺伝子導入法を用いて6週齢のMPS VII/SAP-CNPマウスにGUSB補充を行ったMPS VII-GUSB/SAP-CNPマウスではより改善された。MPS VII/SAP-CNPマウスにおいてCNPは肥大化層における細胞の大きさを増加させることで矢状方向の成長を促進した。MPS VII-GUSB/SAP-CNPマウスではGUSBにより静止層の細胞の形態異常が改善していた。

生直後からの治療によりCNP単独でもMPSにおける低身長や顎顔面形態異常を改善し、GUSBとの併用でより効果が得られる可能性が示唆された。

以上の研究は、MPS VII型を含むMPSの低身長や顎顔面形態異常における病態の解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和5年3月20日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。