

学位研究紹介

**BRCA1 を介した DNA 修復機能は頭蓋顎  
顔面領域の骨の発生に重要である**  
**DNA repair via BRC1 is essential for  
craniofacial bone development**

新潟大学 大学院医歯学総合研究科 歯科矯正学分野

北見 公平

Division of Orthodontics, Niigata University Graduate School of  
Medical and Dental Sciences

Kohei Kitami

【目 的】

出生児の約 3% - 5% で何らかの先天異常がみられ、その約 3 割の疾患において、頭蓋顎顔面領域に症状が発現する。全身のほとんどの骨が中胚葉に由来するのに対し、顎顔面領域の骨は多能性幹細胞の集団である頭部神経堤に由来する。したがって顎顔面領域の骨形成異常は頭部神経堤細胞の異常に大きく起因していると考えられるが、その細胞動態が多様な遺伝子制御機構によってどのように調節されているかは依然として不明な点が多い。近年の大規模なプロテオーム解析により、DNA 損傷修復機構が胎児発生過程において重要な役割を演じていることが報告されている。しかしながら、頭蓋顎顔面の形成過程において、DNA 損傷修復機構がどのように機能しているのかは未だ明らかではない。本研究では、DNA 損傷修復の際に中心的な働きをしていることが知られている Breast Cancer 1 (BRCA1) の機能を、頭蓋

顎顔面領域の骨形成過程において明らかにすることを目的とした。

【方 法】

Cre-loxP マウスシステムを用い、BRCA1 をコードする遺伝子 *Brcal* を神経堤細胞特異的に欠損するマウスを作製した。

【結 果】

神経堤細胞特異的 *Brcal* 欠損マウス（以下 *Brcal* 欠損群）は、出生時において頭部のサイズが小さく、出生後 24 時間以内に死亡した。出生時の骨格染色より、上下顎骨を含む神経堤細胞由来の頭蓋顎顔面領域の骨低形成を示し、左右前頭骨間の開大を認めた。そこで、骨形態形成における BRCA1 の機能を検討するため、前頭骨の発生過程を解析対象とした。胎生 12.5 日に左右の眼球と脳の間葉中に骨芽細胞前駆細胞が凝集することで前頭骨原基が形成され、発生の経過とともに頭頂部方向へと伸長しながら骨化が進行する。胎生 12.5 日の前頭骨原基を形成する Runx2 陽性細胞を解析したところ、*Brcal* 欠損群では増殖能の低下と細胞死の増加が認められた。また前頭骨原基における DNA 損傷マーカーの増加とそれに伴うアポトーシス経路の活性化が認められた。修復が困難な DNA 損傷は、癌抑制タンパク p53 を介して細胞死が誘導されることが知られているが、*Brcal* 欠損群の胎生期顔面領域においても p53 の産生増加が認められた。そこで我々は *Brcal* 欠損群においてさらに p53 を神経堤細胞特異的に欠損するマウスを作

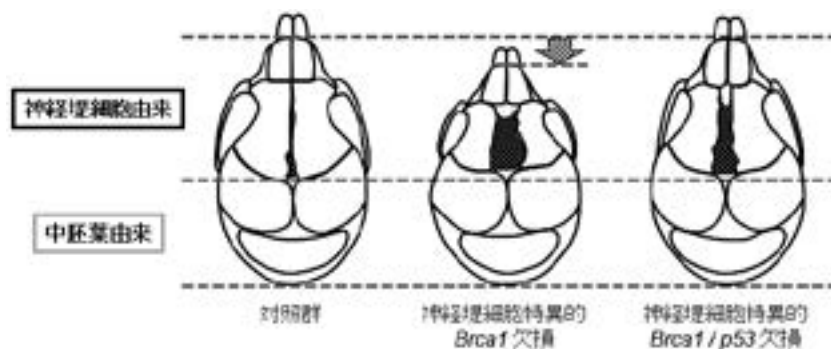


図. *Brcal* 欠損による骨の低形成と、*p53* 欠損による表現型の回復

出生時頭部骨格染色をトレースした模式図。網掛け部は左右前頭骨間の非石灰化領域。*Brcal* 欠損による神経堤細胞由来骨の低形成および左右前頭骨間の開大は、*p53* のさらなる欠損により大幅に回復した。

製した (以下 *Brcal/p53* 欠損群)。その結果, *Brcal* 欠損群に見られた骨の低形成は *p53* 欠損により大幅に回復し, *Brcal/p53* 欠損群の頭部骨格の前後径は対照群と差がなかった。左右前頭骨間の距離および, 胎生期前頭骨原基に見られた細胞死についても, *Brcal* 欠損群と比較して *Brcal/p53* 欠損群では顕著に減少していた。

### 【考 察】

BRCA1 は DNA 修復機構の一つである相同組換え修

復の誘導や, 修復する時間を確保するための細胞周期停止機能など, DNA 損傷修復応答において中心的な働きをしていることが知られている。神経堤細胞において, BRCA1 が頭蓋顎顔面領域の骨の形成に関与していることが確認された。さらに, *Brcal* 欠損による頭蓋顎顔面領域の骨の低形成は, *p53* を介した前頭骨原基における細胞死の増加が関与していることが示された。本研究結果から, 頭蓋顎顔面領域の正常な形態形成には, BRCA1 を介した DNA 修復機能が必要であることが示唆された。