



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Generation of Pmel-dependent conditional and inducible Cre-driver mouse line for melanocytic-targeted gene manipulation

メタデータ	言語: en 出版者: 公開日: 2023-02-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Morsheda Nasrin メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/89796

学位論文要約
Extended Summary in Lieu of the Full Text of a Doctoral Thesis

氏名：
Full Name **Morsheda Nasrin**

学位論文題目：
Thesis Title **Generation of *Pmel*-dependent conditional and inducible Cre-driver mouse line for melanocytic-targeted gene manipulation**

学位論文要約：
Summary of Thesis

色素細胞はメラニン色素を産生する細胞であり、メラニン色素を周囲の細胞に供給することによって皮膚や体毛に色を付与する役割を果たしている。色素細胞の制御に関わる遺伝子に異常が生じたマウスは、体色や体毛色の変異という外見上変化によつての容易に同定することができる。毛包には色素細胞の幹細胞が存在し、成長期の毛包の毛球部に分化した色素細胞を供給する役割を果たしている。色素細胞の幹細胞の制御機構が破綻し色素細胞の幹細胞を失ったマウスは、毛球部に分化した色素細胞を供給することができなくなり、毛周期の進展に伴って体毛が白髪化する。このように、色素細胞の幹細胞の制御異常が白髪化に至るというマウスの特性を応用し、色素細胞特異的な遺伝子ノックアウトマウスを網羅的に作製し、白髪化の表現型を示すものをスクリーニングすることによって幹細胞制御に関わる遺伝子を同定しようとする研究が進められている。このような研究を行うためには、Cre組換え酵素によって効率的に色素細胞特異的に遺伝子変異を誘導することができるマウス（Creドライバーマウス）が必要である。しかし、既存の色素細胞特異的なCreドライバーマウスは、Cre遺伝子組換えの特異性や組換え効率に問題があり、より効率的で特異性の高い新たなCreドライバーマウスを構築することが望まれている。そこで、本研究では新規な色素細胞特異的なCreドライバーマウスを作製し、その有用性を評価した。

*Pmel*はメラノソームの形成に中心的な役割を果たしており、その発現はメラノソームを有する色素細胞系譜に限局していると考えられている。我々は、テトラサイクリン誘導性にCre組換え酵素を発現するコンストラクトを*Pmel*遺伝子座にノックインしたマウスを作製した。このマウスでは、皮膚や、心臓、内耳、ハーダー腺のメラノサイト、および網膜色素上皮細胞においてCre/*LoxP*組換えが観察され、作製したCreドライバーマウスが色素細胞系譜特異的な組換え能を有していることが確認された。我々は、従前の研究において、Notchシグナルが胎児のメラノブラストの維持に必須な役割を果たしていることを報告した。本マウスを用いて成体マウスでNotchシグナルを誘導的に欠損させたところ、毛周期の進展に伴って体毛が白髪化することを認め、Notchシグナルが成体のメラノサイトの幹細胞の維持にも必須な役割を果たしていることが明らかになった。意外なことに、このCreドライバーマウスの組換えパターンを詳細に解析したところ、胃の壁細胞に*Pmel*が強発現していることを見出した。この結果から、尋常性白斑症患者の一部が萎縮性胃炎や悪性貧血を併発する理由が説明されるかもしれない。