

Accelerated progression of kaolin-induced hydrocephalus in aquaporin-4-deficient mice.

Bloch O, Auguste KI, Manley GT, Verkman AS
J Cereb Blood Flow Metab 26: 1527-1537, 2006

水チャンネル AQP4 は脳髄液関門と血液脳関門に発現している。水頭症においては、AQP4 により脳実質から毛細血管を経由する髄液吸収が促進されることを証明するために以下の実験を行った。正常マウスと AQP4 欠損マウスの大槽にカオリンを注入し、非交通性水頭症モデルを作製した。これらのマウスの頭蓋内圧、側脳室容積、脳実質の水分量を測定した。対照マウスでは頭蓋内圧は 5 mmHg 以下で、側脳室容積は 0.3 mm³ 以下であった。カオリン注入 3 日後と 5 日後の脳室容積は正常マウスでは 2.6 ± 0.3 mm³ と 3.5 ± 0.5 mm³ で、AQP4 欠損マウスでは 3.7 ± 0.5 mm³ と 5.1 ± 0.3 mm³ と正常マウスに比較して統計学的有意差をもって側脳室が拡大していた。カオリン注入 3 日後の頭蓋内圧は、正常マウスでは 14 ± 1 mmHg で、AQP4 欠損マウスでは 22 ± 2 mmHg と統計学的有意差をもって上昇していた。カオリン注入 3 日後の脳実質の水分量は 2~3% 増加していた。このことは脳室から脳実質の細胞外腔への 50 μl の髄液の移動に相当する。AQP4 欠損マウスでは正常マウスに比較して、カオリン注入により重症の水頭症を発現した。以上の動物実験の結果より水頭症の数学的モデル

ルを作成し、AQP4 の発現量の変化による頭蓋内圧、脳室容積、脳実質の水分量を推定した。その結果 AQP4 の発現と機能を高めることにより、水頭症を軽減できることが予測された。これらの実験結果より水頭症における AQP4 を介した髄液の脳実質吸収の重要性が証明され、AQP4 の誘導による水頭症の非外科的治療の有効性に対する数学的論理が立証された。

【コメント】髄液の主な吸収部位は、くも膜絨毛ではなく脳および脊髄実質の毛細血管であることが認知されつつあり、AQP4 は subpial zone, pericapillary astrocyte, periventricular region に発現を強く認め、髄液の吸収に関連していることが推定されている。本論文は AQP4 の脳内での発現が髄液の吸収に重要な役割を演じていることを明らかにし、AQP4 の発現を調節することにより水頭症の非外科的治療の可能性を証明した重要な論文と考えられる。われわれは脳に存在するナトリウム利尿ホルモン C-type natriuretic peptide (CNP) が astrocyte における AQP4 の発現に影響することを報告したり、将来 AQP4 の発現を持続的に調節できる薬物が開発されれば、水頭症の内科的治療も夢ではなくなるだろうと考えられる。

文献

- 1) Miyajima M, Arai H, Okuda O, Hishii M, Nakanishi H, Ishii H, Sato K: Effects of C-type natriuretic peptide (CNP) on water channel aquaporin-4 (AQP4) expression in cultured astrocytes. Brain Res Mol Brain Res 122: 109-115, 2004

Mutation in Vangl1 associated with neural-tube defects.

Kibar Z, Torban E, McDearmid JR, Reynolds A, Berghout J, Mathieu M, Kirillova I, De Marco P, Merello E, Hayes J, Wallingford JB, Drapeau P, Capre V, Gros P
N Engl J Med 356: 1432-1437, 2007

これまでヒトでは neural tube defect (NTD) の原因遺伝子は同定されていなかったが、本論文では二分脊椎患者 137 例中 3 症例 (2 例は家族性、1 例は孤発例) において Vangl2 の類縁遺伝子である Vangl1 に変異を発見した。さらにこの変異 Vangl1 遺伝子より形成されるタンパク質は、PCP 経路を制御する dishevelled-1, -2, -3 と結合できないことより、Vangl1 の遺伝子変異はヒト NTD の危険因子の一つであると結論している。

【コメント】Wnt シグナルには β-カテニンを介して遺伝子発現を制御する β-カテニン経路、低分子量 GTP 結合タンパク質 Rho や Rac を介して細胞の表面内細胞極性(planar cell polarity; PCP) を制御する PCP 経路、三量体 G タンパク質を介してプロテインキナーゼ C (protein kinase C; PKC) や Ca /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ

(Ca/calmodulin-dependent protein kinase II; CamK II) などを活性化する Ca 経路が存在する。原腸形成は脊椎動物の発生において、三胚葉を正しく位置付け、その後の胚葉分化や臓器形成の空間的配置を決定する重要なイベントである。複数の細胞による異なる極性制御と運動制御の総和として表現される原腸形成運動は球形の胚を前後軸方向に伸張した形態に変化させる。一方、ショウジョウバエにおいては、翅毛や複眼の光受容体が一定の方向を向くことが知られており、これは PCP (planar cell polarity) と呼ばれている。この表現型を制御するシグナル伝達経路が PCP 経路であり、PCP 経路を制御する遺伝子として、frizzled と dishevelled が同定され、その下流分子として、低分子量 GTP 結合タンパク質 Rho と Rac が存在することが示されている。マウス NTD 変異体の一つである looptail の原因遺伝子 (Vangl2) は、ショウジョウバエの strabismus/Van Gogh と相同遺伝子であることが判明し、この遺伝子は PCP 遺伝子であった。マウス NTD の原因の少なくとも一部は、PCP 経路が破綻するために原腸形成運動が不完全になり、神経管が完全に閉鎖しないことにあると考えられている。本論文はヒト NTD においても PCP 経路の遺伝子異常が確認されたはじめての報告であり、ヒト NTD の発症機序の解明の糸口となると思われる。

(宮嶋雅一 順天堂大学医学部脳神経外科)