

Title	Piezo1 Mutant Zebrafish as a Model of Idiopathic Scoliosis
Author(s)	Ramli
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/96343
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

Abstract of Thesis

Name (Ramli)	
Title	Piezo1 Mutant Zebrafish as a Model of Idiopathic Scoliosis (特発性側弯症モデルとしてのPiezo1変異ゼブラフィッシュ。)
<p>Abstract of Thesis</p> <p>Scoliosis is a condition where the spine curves sideways, unique to humans due to their upright posture. However, the cause of this disease is not well understood because it's challenging to find a model for experimentation. This study aimed to create a model for human idiopathic scoliosis by manipulating the function of mechanosensitive channels called Piezo channels in zebrafish. Zebrafish were chosen because they experience similar biomechanical forces to humans, particularly in relation to the role of mechanical force in scoliosis progression.</p> <p>At first, I identified that zebrafish have 3 different of piezo genes; <i>piezo1</i>, <i>piezo2a</i>, and <i>piezo2b</i>. Although <i>piezo1</i> and <i>piezo2a</i> are not paralog genes, the expression pattern is almost similar which broadly expressed throughout the body. while <i>piezo2b</i> is concentrated in neuron cell. with this information, I assumed that <i>piezo1</i> and <i>piezo2a</i> might have overlapping function and might involve in bone formation. As we expected from the similarity of expression pattern, the single mutants of <i>piezo1</i>^{-/-} and <i>piezo2a</i>^{-/-} were viable and fertile. Neither mutant showed morphological abnormalities in the larval and juvenile stages, and can survive until adult. Interestingly, double knock out of <i>piezo1</i> and <i>piezo2a</i> resulting in congenital systemic malformations with the lack of mineralization and died after 10 days. This suggest that <i>piezo1</i> and <i>piezo2a</i> have redundant function in bone formation.</p> <p>To avoid lethality, <i>piezo1</i> in-frame mutation was generated, targeting splice acceptor sequence of exon 2 resulting 11 amino acid deletions of <i>piezo1</i> coding sequences. Although, did not alter reading frame, the channel activity was significantly decrease. Phenotypically, an in-frame mutation of <i>piezo1</i> led to fully penetrant juvenile-onset scoliosis, bone asymmetry, reduced tissue mineral density, and progressive vertebral column-resembling non-congenital scoliosis symptoms in humans. in addition, I also confirmed that abnormal osteoblast function might be the causative factor of this phenotype.</p> <p>In conclusion, these findings suggest that functional Piezo channels responding to mechanical forces are crucial for bone formation and maintaining spine integrity, providing insights into skeletal disorders. Moreover, this mutant mimic human idiopathic scoliosis and can be used for disease model.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Ramli)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	近藤 滋
	副 査	教授	佐々木 洋
	副 査	教授	立花 誠
	副 査	教授	堀江 健生
論文審査の結果の要旨			
<p>Ramli氏の研究成果は以下のとおりである。</p> <p>脊柱側湾症は、直立姿勢の人間特有の背骨が横に湾曲する病気である。しかし、この疾患の原因は、実験モデルを見つけることが困難なため、よくわかっていない。Ramli氏は、ゼブラフィッシュのピエゾチャネルと呼ばれる力学感受性チャネルの機能を操作することで、ヒト特発性側弯症のモデルを作製することを目的とし、研究を行った。ゼブラフィッシュを選んだのは、特に側弯症の進行における機械的な力の役割に関連して、ヒトと同様の生体力学的な力を経験するからである。Ramli氏は、ピエゾ1とピエゾ2aが骨形成に関与し、ダブルノックアウトでは先天性の全身奇形が生じることを発見した。また、piezo1のインフレーム変異は、若年性側弯症、骨の非対称性、組織ミネラル密度の低下、椎間板の異常を引き起こし、ヒトの非先天性側弯症の症状と類似していた。Ramli氏は、piezo1遺伝子の人為的な発現増強や、筋肉を増やす変異を入れて、骨にかかる力を増やすと、症状の緩解が見れることから、この変異系統が、側弯症の治療薬のスクリーニングに使えることをしめした。以上の結果は、生命機能研究科にて博士号を授与するに十分であると考えられる。また、博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、チェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。</p>			