

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 山地 晃二郎

学位論文題目 Maldevelopment of the Submandibular Gland in a Mouse Model of Apert Syndrome.

審査委員（主査）教授 松尾 拓



（副査）准教授 豊野 孝



（副査）教授 古株 彰一郎



学位審査結果の要旨

Apert 症候群は頭蓋冠早期癒合症、四肢の合指症を主症状とする先天性疾患で、線維芽細胞増殖因子 2 型受容体 (FGFR2) の一塩基変異 (S252W または P253R) が原因とされている。本研究で使用した Apert 症候群モデルマウス (Ap マウス) は FGFR2 の遺伝子変異 (S252W) により FGFR2 の機能亢進を示すが、FGFR2 を介する情報伝達は唾液腺の発生に関与していることが知られている。一方 Apert 症候群患者で唾液量が増大している所見が臨床経験から示唆されるが、これに関する研究報告はない。そこで本研究では、FGFR2 の機能亢進モデルとして Ap マウスを用い、その唾液腺の形態的・機能的解析を行なった。

Ap マウスの解析において、同腹仔の *ACTB-Cre⁺* マウスを対照群として用いた。生後 1 日齢で、顎下腺と舌下腺を一塊として採取 (SGs) し、質量を計測した。次いで組織切片を作製し HE 染色と各種免疫染色を行い、画像解析を行なった。また Real-time RT PCR を行い、顎下腺発生において FGF シグナルに関連する遺伝子群と唾液腺機能に関連する遺伝子群の発現を検索した。さらに機能的解析として Ca^{2+} イメージングを行なった。

その結果、体重あたりの SGs 質量、顎下腺内で実質が占める割合は Ap マウスで有意に大きかった。Real-time RT PCR で *Fgf1*, *Fgf2*, *Fgf3*, *Pdgfra*, *Pdgfrb*, *Mmp2*, *Bmp4*, *Lama5*, *Etv5*, *Dusp6* の発現は Ap マウスで有意に高かった。免疫染色において Ap マウスで FGF3 は実質で、BMP4 は実質と間葉で多く検出され、BMP 陽性の Macrophage 数は有意に多かった。

以上のことから FGFR2 機能亢進により FGF3 の発現量が増加し、増加した FGF3 がオートクライン様式またはパラクライン様式で FGFR2 と結合することで、FGF シグナル活性化のスパイラルが生じている可能性が考えられた。この FGFR2 機能亢進により、顎下腺の形態変化、分枝形態形成の亢進が起こっていることが示唆された。一方、Ap マウスの唾液腺の機能評価においては、細胞レベルでの顕著な差はなかった。

本研究は Apert 症候群モデルマウスの唾液腺を形態的・機能的に詳細に解析することで、Apert 症候群のみならず、他の唾液腺疾患の病態の解明にも寄与しうる知見を得ようとするもので、その貢献度は高いと考えられる。公開審査においては、研究の背景、実験手技、データの解釈や考察など多岐にわたる質問を主査と 2 名の副査が行い、申請者からは概ね適切な回答を得た。以上のことから、審査員会では本研究が学位論文として価値あるものと判断した。