

論 文 要 旨

氏 名	渡邊 司
タイトル (日英併記)	A Ser252Trp substitution in mouse FGFR2 results in hyperplasia of embryonic salivary gland parenchyma (マウス FGFR2 の Ser252Trp 置換は胎生期に唾液腺の実質の過形成を引き起こす)
論文の要旨 (日本語で記載)	
<p>線維芽細胞増殖因子 2 型受容体 (FGFR2) 遺伝子の変異は, Apert 症候群, Crouzon 症候群, Pfeiffer 症候群, Jackson–Weiss 症候群などのいくつかの重度の頭蓋骨縫合早期癒合症症候群の原因である. FGFR2 の変異によって引き起こされる頭蓋骨縫合早期癒合症の患者は、臨床症状の 1 つとして唾液分泌過多になる傾向がある. しかし、頭蓋骨縫合早期癒合症症候群患者における唾液腺の胎生期における発生の根本的なメカニズムは未だ不明である.</p> <p>Apert 症候群のトランスジェニックマウスモデル (<i>Fgfr2^{+S252W}</i>マウス) を使用し、顎下腺の導管における内腔形成が開始する胎生 15.5 日 (E15.5) の顎下腺の形態評価を行った. E15.5 の <i>Fgfr2^{+S252W}</i> マウスを実験群, 同腹仔の <i>ACTB-Cre^{+/-}</i>マウスを対照群とした. 組織切片を作製し HE 染色より顎下腺の実質占有率, 実質の総面積, 導管数, 腺房数, 内腔数を測定した. また, Real-time RT PCR を行い, 顎下腺発生において FGF signal に関連する遺伝子群 <i>Fgf1, Fgf2, Fgf3, Fgf7, Fgf10, Fgfr1, Fgfr2, Pdgfa, Pdgfb, Pdgfra, Pdgfrb, Mmp2, Bmp4, Bmp7, Dusp6, Lama5, Etv4, Etv5</i> の mRNA 発現の解析を行った. また, 免疫組織化学法により FGF1, FGF3, FGF7, FGF10, FGFR1, FGFR2, ETV5, BMP4 のタンパク発現量を解析した. 統計解析は Mann-Whitney <i>U</i>test を用いた.</p> <p><i>Fgfr2^{+S252W}</i>マウスの体重は, 対照同腹仔よりも有意に低かった. E15.5 の <i>Fgfr2^{+S252W}</i>マウスは, 顎下腺の実質の過形成を示した. <i>Fgfr2^{+S252W}</i>マウスでは, 対照同腹仔よりも有意に多くの管と腺房を認めたが, 内腔数に有意差は認めなかった. <i>Fgfr2^{+S252W}</i>マウスにおける <i>Fgf1, Fgfr1, Mmp2, Bmp4, Bmp7, Dusp6</i> および <i>Etv5</i> の mRNA 発現量は, 対照同腹仔と比較し有意に高かった. FGF3, FGF1, BMP4, および F4/80 のタンパク発現は, <i>Fgfr2^{+S252W}</i>マウスの実質で有意に多く検出された. TUNEL 染色において <i>Fgfr2^{+S252W}</i>マウスの顎下腺におけるアポトーシス細胞の面積は, 対照同腹仔の面積よりも有意に多かった. これらの結果は, E15.5 の <i>Fgfr2^{+S252W}</i>マウスの唾液腺では, FGFR1 シグナル伝達とアポトーシスの活性化が起こり, 実質過形成を引き起こすことを示唆している.</p>	