

FGFR2cを介したマウス唾液腺分枝形成の制御機構の 解明

澁谷, 南

<https://hdl.handle.net/2324/1654768>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名 : 澁谷 南

論 文 名 : FGFR2c を介したマウス唾液腺分枝形成の制御機構の解明

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

唾液腺の分枝形成はその形態や機能に関わる重要な過程であり、さまざまな調節分子によって厳密に制御されている。線維芽細胞増殖因子 (FGFs) は分枝形成を促進するサイトカインとして知られており、各 FGF サブファミリーはそれに対応する受容体 (FGFR) との相互作用によって多様な機能調節機構を構築している。特に、現在明らかにされている 4 種類の FGFR サブファミリーの中でも FGFR2 は唾液腺の形成との関連性が示唆されている分子である。FGFR2 には FGFR2b と FGFR2c の二つのアイソフォームが存在するが、FGFR2b を介した分枝形成調節機構についての報告が散見される一方で、FGFR2c については不明である。そこで本研究では胎生マウス顎下腺原基を用いた器官培養法により、唾液腺分枝形成における FGFR2c の役割について検討した。

胎生 12.5 日 (E12.5) から E18.5 までのマウス顎下腺を摘出し、全ての FGFR サブファミリーの mRNA 発現量を RT-PCR 法を用いて解析した。E12.5 と E13.5 において FGFR2b および FGFR2c の mRNA 発現量の増加を認めた。また、形成された唾液腺原基の分枝数は、FGFR2b と結合する FGF10 や FGFR2c と結合する FGF2 を外因性に添加することにより促進された。さらに、FGFR の ATP 競合性キナーゼ阻害剤を添加すると、この FGF10、FGF2 による分枝形成促進作用はともに抑制されたが、FGFR2c の中和抗体を添加した場合は、FGF2 による分枝形成促進作用のみが抑制された。このことから、FGFR2c を介した分枝形成促進作用の存在が示唆された。一方、定量的リアルタイム PCR 法を用いて、FGF2 処理が *FGF10* の mRNA 発現量も増加させることを明らかにした。加えて、この mRNA 発現量の増大は FGFR2c 中和抗体の処理によって抑制された。つまり、FGF2 と FGFR2c を介したシグナル伝達は、FGFR2b のリガンドである FGF10 の発現量も増加させることが示唆された。以上のことから、FGFR2c を介したシグナル伝達は、FGF10 のオートクライン作用を誘導し、FGF10 と FGFR2b を介した分枝形成を促進することが示唆された。すなわち、複数の FGF が FGFR2b と FGFR2c を介した相互作用によって、マウス唾液腺での効率的な分枝形成を可能にする新たな機能調節機構が示唆された。