

【平成23年1月-3月授与分】博士學位論文内容の要旨 及び審査の結果の要旨

<https://hdl.handle.net/2324/20200>

出版情報：2011-10-07. 九州大学
バージョン：
権利関係：



氏名・(本籍・国籍)	くさ か まさ とも 日 下 雅 友 (愛知県)
学 位 の 種 類	博士 (理 学)
学 位 記 番 号	シ生博乙第13号
学位授与の日付	平成23年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 題 目	Abnormal epithelial cell polarity and ectopic epidermal growth factor receptor (EGFR) expression induced in Emx2 KO embryonic gonads (Emx2ノックアウトマウスの胎仔生殖腺における上皮細胞極性の異常と上皮成長因子受容体 (EGFR) の誘導)
論 文 調 査 委 員	(主査) 教 授 諸 橋 憲一郎 (副査) 教 授 川 畑 俊一郎 教 授 釣 本 敏 樹

論 文 内 容 の 要 旨

生殖腺原基は、胎仔期の体腔上皮が肥厚することで、形成を開始する。しかし、その初期生殖腺の形成メカニズムは未だ理解されているとは言い難い。ホメオボックス遺伝子である Emx2 を欠損したマウスは、生殖腺が形成されない。私はこの欠損マウスの解析を通じ、以下のことを明らかにした。この遺伝子欠損マウスの生殖腺は、その上皮構造が異常で、この異常はタイトジャンクションの異常によることを明らかにした。さらに、免疫染色による形態学的な検索と、器官培養法を用いた未分化生殖腺の上皮細胞追跡実験から、Emx2 遺伝子欠損マウスの未分化生殖腺の上皮細胞は、間質領域への細胞の移動が減少しており、同時に細胞極性に沿った細胞の分裂の異常が示唆された。そこで、正常マウスおよび、Emx2 遺伝子欠損マウスの未分化生殖腺上皮細胞を用い、両者における遺伝子発現をマイクロアレイ解析によって比較検討した。その結果、上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor Receptor (EGFR)) の発現が Emx2 遺伝子欠損マウスにおいて増加して

いることを見いだした。このことは、Emx2 遺伝子が、未分化生殖腺上皮細胞における EGFR の発現を抑制していることを示唆している。この二つの遺伝子間の関係は、中腎由来の細胞株である M15 細胞においても確認された。近年、EGFR シグナルの下流において、c-Src のリン酸化を介したタイトジャンクションの制御が行われていることが報告された。そこで、私は、Emx2 遺伝子欠損マウスの未分化生殖腺上皮細胞における c-Src のリン酸化と EGFR のリン酸化、そして、EGFR の発現を検討した。その結果、c-Src のリン酸化、EGFR のリン酸化、および EGFR の発現の増加が確認された。以上の結果は、Emx2 遺伝子が、EGFR の発現抑制を通じ、未分化生殖腺上皮細胞の間質への移動と、タイトジャンクション形成を制御することで、初期生殖腺の分化に関与することを示すものである。

論文審査の結果の要旨

学位論文研究の内容について、30分の口頭発表を行わせた。博士論文研究では、Emx2 遺伝子ノックアウトマウスにおける生殖腺の形成を解析した。このマウスでは生殖性形成の初期過程が障害され、結果的に胎仔期に生殖性が消失する。この過程を形態学的に調べ、未分化な時期の生殖腺の上皮細胞の極性に異常があることを見いだした。そして、マーカー遺伝子の発現と局在を検討したところ、この極性の異常はギャップジャンクションを形成するタンパク質の局在の異常によることが明らかになった。ついで、この上皮細胞の極性の異常は、野生型マウスに見られる生殖腺上皮細胞から間充織細胞を形成する過程における、細胞の移動を抑制することにつながっていることを明らかにした。そこで、この異常が Emx2 に制御される遺伝子の発現異常を介してもたらされると推測し、発生初期の生殖腺上皮細胞に発現する遺伝子を調べ、野生型ノックアウトマウスと比較した。その結果、EGF receptor の発現がノックアウトマウスで非常に上昇していることが明らかになった。そこで、EGF receptor の活性化の有無をノックアウトマウスの胎仔生殖腺において検討したところ、EGFR の自己リン酸化ならびに c-Src のリン酸化が確認された。この EGFR の自己リン酸化はリガンドに依存しない活性であることが、リン酸化の位置の違いによって確認された。ノックアウトマウスの解析結果より、野生型では発現が抑制されている EGFR の発現が Emx2 遺伝子発現の消失により亢進していること、さらにこの EGFR がリガンド非依存的に自己リン酸化ならびに c-Src のリン酸化を行うことで、上皮細胞の極性形成の異常ならびに移動の異常をもたらしていることが明らかになった。以上の結果をもとに、申請者はマウス生殖腺の初期過程では Emx2 が EGF receptor の発現を調節することで、生殖腺上皮細胞の極性ならびに移動を制御することで、生殖腺形成をコントロールしていることが示唆された。

以上の研究内容について発表を行い、引き続き約30分に渡って質疑応答を行った。質問は基礎的なものから、専門的なものまで様々な角度からなされたが、申請者は全ての質問に対する確かな解答を与えた。

よって、本研究者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認められた。