

## 学位審査結果報告書

学位申請者氏名: 渡邊 司

学位論文題目: A Ser252Trp substitution in mouse FGFR2 results in hyperplasia of embryonic salivary gland parenchyma

審査委員 (主査) 古 株 彰一郎



(副査) 近 藤 祐 介



(副査) 瀬 田 祐 司



### 学位審査結果の要旨

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.

そこで申請者らは, Apert 症候群のトランスジェニックマウスモデル ( $Fgfr2^{+/S252W}$  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  $Fgfr2^{+/S252W}$  マウスを実験群, 同腹仔の  $ACTB-Cre^{+/-}$  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 法や免疫組織化学法により種々の因子を解析した.

$Fgfr2^{+/S252W}$  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  $Fgfr2^{+/S252W}$  マウスは, 顎下腺の実質の過形成を示した.  $Fgfr2^{+/S252W}$  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.  $Fgfr2^{+/S252W}$  マウスにおける  $Fgf1$ ,  $Fgfr1$ ,  $Mmp2$ ,  $Bmp4$ ,  $Bmp7$ ,  $Dusp6$  および  $Etv5$  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,  $Fgfr2^{+/S252W}$  マウスの実質で有意に多く検出された. TUNEL 染色において  $Fgfr2^{+/S252W}$  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  $Fgfr2^{+/S252W}$  マウスの唾液腺では, FGFR1 シグナルの活性化とアポトーシスが起り, 実質過形成を引き起こされたことが示唆された.

本研究内容について申請者の渡邊氏に対し, 主査と2名の副査による試問を行い, 実験手法や結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望や今後の課題等についておおむね適切な回答を得たため, 審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した.