

## 論 文 要 旨

氏 名	岩田 大季
タイトル (日英併記)	<b>Ser252Trp mutation in fibroblast growth factor receptor 2 promotes branching morphogenesis in mouse salivary glands (FGFR2 受容体の Ser252Trp 変異はマウス顎下腺の分枝形態形成を促進する)</b>

### 論文の要旨

Apert 症候群は頭蓋冠早期癒合症，手足の合指症を主症状とし，線維芽細胞増殖因子 2 型受容体(fibroblast growth factor receptor 2)(FGFR2)のミスセンス変異による機能亢進が原因とされている．顎下腺の発生と FGF シグナルの関連性は広く知られている．当分野では過去に FGF シグナル亢進を示す Apert 症候群モデルマウス (Ap マウス)を用いて胎生 15.5 日 (E15.5)，生後 1 日 (P1) で顎下腺の分枝形態形成が促進していることを報告した．本研究では顎下腺の発生初期である胎生 13.5 日 (E13.5)に着目し，顎下腺の形態学および免疫組織化学的解析をおこなった．

雄性の *ACTB-Cre<sup>+/+</sup>*マウスと雌性の *Fgfr2<sup>+/-Neo-S252W</sup>* マウスを交配して，E13.5 に胎仔を摘出した．得られた *ACTB-Cre<sup>+/+</sup>* マウス(ACTB-Cre マウス)を対照群とし，*Fgfr2<sup>+/-S252W</sup>* マウス(Ap マウス)を実験群とした．組織切片を製作し，H&E 染色で顎下腺総面積，顎下腺上皮面積，顎下腺総面積に対する上皮占有率を測定した．また免疫組織化学染色にて，FGF シグナル関連タンパク質である FGF1, FGF7, FGF10, FGFR1, FGFR2, BMP4, p-ERK1/2, LAMA5 の発現部位を解析した．顎下腺における細胞増殖を解析するため，BrdU 染色を行い，顎下腺上皮における細胞増殖数を測定した．顎下腺におけるアポトーシスを解析するため，TUNEL 染色を行った．

E13.5 における Ap マウスの体長および体重は対照群と比較して，有意差はなかった．Ap マウスは顎下腺総面積に対する上皮占有率が対照群と比較して有意に大きく，上皮の過形成を示した．タンパク質発現では，FGF7 は対照群で間葉優位に局在していたが，Ap マウスでは対照群の間葉と同程度の発現を上皮，間葉両方に認めた．BMP4 は対照群で上皮優位に局在していたが，Ap マウスでは対照群の上皮と同程度の発現を上皮，間葉両方に認めた．両群においてアポトーシスは認めなかったが，Ap マウスは対照群と比較して顎下腺上皮における細胞増殖数が有意に増加していた．

以上より FGF シグナル亢進による細胞増殖の増加が上皮の過形成を引き起こすことが示唆された．また上皮の過形成に対するネガティブフィードバック機構として BMP4 が関与している可能性が示された．