

## 論文要旨

氏名	山地 晃二郎
タイトル (日英併記)	<b>Maldevelopment of the Submandibular Gland in a Mouse Model of Apert Syndrome.</b> (Apert 症候群モデルマウスにおける顎下腺の異常発育。)

## 論文の要旨 (日本語で記載)

Apert 症候群は頭蓋冠早期癒合症、四肢の合指症を主症状とする先天性疾患で、線維芽細胞増殖因子 2 型受容体 (FGFR2) の一塩基変異 (S252W または P253R) が原因とされている。FGFR2 を介する情報伝達は唾液腺の発生に関与していることが知られている。今回使用した Apert 症候群モデルマウス (Ap マウス) は Apert 症候群患者の 3/4 に認められる FGFR2 の遺伝子変異 (S252W) により FGFR2 の機能亢進を示す。一方 Apert 症候群患者で唾液量が増大している所見が臨床経験から示唆されるが臨床的及び基礎的報告はない。そのため、Ap マウスを FGFR2 の機能亢進モデルマウスとして顎下腺の形態的解析と機能的解析を行なった。

Ap マウスを実験群、同腹仔の *ACTB-Cre<sup>+/+</sup>* マウスを対照群として使用した。生後 1 日齢で、顎下腺と舌下腺を一塊として採取 (SGs) し質量を計測した (N=13)。組織切片を作製し HE 染色と FGF1, FGF3, FGF7, FGF10, FGFR2, PDGFRA, PDGFRB, BMP4, F4/80 に関して免疫染色を行い、画像解析を行なった (N=4~8)。また Real-time RT PCR を行い、顎下腺発生において FGF シグナルに関連する遺伝子群 (*Fgf1, Fgf2, Fgf3, Fgf7, Fgf10, Fgfr1, Fgfr2, Pdgfa, Pdgfb, Pdgfra, Pdgfrb, Mmp2, Bmp4, Bmp7, Lama5, Etv4, Etv5, Dusp6*) と唾液腺機能に関連する遺伝子群 (*Aqp5, Chrm3, Ano1, Slc12a2*) の発現を検索した (N=4)。さらに機能的解析として Ca<sup>2+</sup> イメージングを行なった (N=5)。統計解析は Mann-Whitney U test を用いた。

結果として体重あたりの SGs 質量、顎下腺内で実質が占める割合は Ap マウスで有意に大きかった。Real-time RT PCR で *Fgf1, Fgf2, Fgf3, Pdgfra, Pdgfrb, Mmp2, Bmp4, Lama5, Etv5, Dusp6* の発現は Ap マウスで有意に高かった。免疫染色において Ap マウスで FGF3 は実質で、BMP4 は実質と間葉で多く検出され、Macrophage 数は有意に多かった。

FGFR2 機能亢進により FGF3 の発現量が増加し、増加した FGF3 がオートクライン様式またはパラクライン様式で FGFR2 と結合することで、FGF シグナル活性のスパイラルが生じている可能性が認められた。また Ap マウスの唾液腺の機能評価として、細胞レベルで顕著な差はなかった。

本研究により Ap マウスでは、*Fgfr2* 機能亢進が原因と思われる顎下腺の形態変化を認め、分枝形態形成の亢進が示唆された。