

ふりがな氏名	まつした たくみ 松下 巧
学位の種類	博士（歯学）
学位記番号	甲 第 807 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 10 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項に該当
学位論文題目	Expression of Grhl2 and Its Target Gene Products in Developing Mouse Submandibular Gland (マウス顎下腺発生過程における転写因子 Grhl2 とその標的遺伝子の発現)
学位論文掲載誌	Journal of Oral Tissue Engineering 第 14 巻 第 2 号 平成 28 年 12 月
論文調査委員	主査 森田 章介 教授 副査 池尾 隆 教授 副査 中嶋 正博 教授

論文内容要旨

唾液腺の発育は、広範な分岐形態形成と内腔形成および腺房と導管細胞への分化を特徴とする。様々な分子が唾液腺の発生に関与しているが、これらの分子の発現を調節する転写因子および唾液腺の発生はほとんど知られていない。本研究では、転写因子 Grhl2 とその標的遺伝子産物であるセリンプロテアーゼ阻害因子 SPINT1、ならびに SPINT1 を制御しているプロテアーゼである matriptase に注目した。これらは、いくつかの器官における上皮発育に重要な役割を果たしているとの報告がある。しかしながら、マウス唾液腺における Grhl2、SPINT1、matriptase の発現は未だに報告がない。そこで、マウス顎下腺の発達におけるこれらの上皮調節因子の発現を調べた。実験に使用する動物は、8 週齢 ICR マウスおよび胎生期 13 日目、15 日目、17 日目の胎児マウス顎下腺を使用した。

まず qPCR および Western blotting により 3 つの Grhl 遺伝子メンバーである Grhl1、Grhl2 および Grhl3 の発現レベルを検討した。その結果、Grhl2 は胎生期顎下腺において最も発現していた。Grhl2、SPINT1 および matriptase の発現レベルは、胎児マウス顎下腺の発育過程で発現が上昇していた。さらに、蛍光免疫染色法を行い Grhl2、SPINT1、matriptase の発現と局在を上皮組織マーカーである E-cadherin との二重染色を行うことで検討した。その結果、Grhl2 は上皮組織で特異的に発現しており、細胞核に限局して発現していた。また、SPINT1 は胎生 13 日目より E-cadherin と共局在しており、また管腔形成が始まるとされている胎生 15 日目と胎生 17 日目では、導管の管腔側で強く発現し、成体マウスの管腔側では強発現していないことが確認された。さらに matriptase は、上皮組織のみならず間葉組織でも一部発現を認めた。SPINT1 の発現パターンと同様に胎生 15 日目と胎生 17 日目で、導管の管腔側で強く発現しており、成体マウスの管腔側では強発現していないことが確認された。

以上の結果より、Grh12、SPINT1 および matriptase は主にマウス顎下腺の上皮組織で発現しており、Grh12 による SPINT1 の発現制御および SPINT1 による Matriptase の活性調節が、顎下腺形成に関わっている可能性が示唆されることになった。

論文審査結果要旨

本研究では、転写因子 Grh12 とその標的遺伝子産物であるセリンプロテアーゼ阻害因子 SPINT1、ならびに SPINT1 を制御しているプロテアーゼである matriptase に注目した。これらは、いくつかの器官における上皮発育に重要な役割を果たしているとの報告がある。しかしながら、マウス唾液腺における Grh12、SPINT1、matriptase の発現は未だに報告がない。そこで、マウス顎下腺の発達におけるこれらの上皮調節因子の発現を調べた。実験に使用する動物は、8 週齢 ICR マウスおよび胎生期 13 日目、15 日目、17 日目の胎仔マウス顎下腺を使用した。

まず qPCR および Western blotting により 3 つの Grhl 遺伝子メンバーである Grhl1、Grhl2 および Grhl3 の発現レベルを検討した。その結果、Grhl2 は胎生期顎下腺において最も発現していた。Grhl2、SPINT1 および matriptase の発現レベルは、胎仔マウス顎下腺の発育過程で発現が上昇していた。さらに、蛍光免疫染色法を行い Grhl2、SPINT1、matriptase の発現と局在を上皮組織マーカーである E-cadherin との二重染色を行うことで検討した。その結果、Grhl2 は上皮組織で特異的に発現しており、細胞核に限局して発現していた。また、SPINT1 は胎生 13 日目より E-cadherin と共局在しており、また管腔形成が始まるとされている胎生 15 日目と胎生 17 日目では、導管の管腔側で強く発現し、成体マウスの管腔側では強発現していないことが確認された。さらに matriptase は、上皮組織のみならず間葉組織でも一部発現を認めた。SPINT1 の発現パターンと同様に胎生 15 日目と胎生 17 日目で、導管の管腔側で強く発現しており、成体マウスの管腔側では強発現していないことが確認された。

以上の結果より、Grh12、SPINT1 および matriptase は主にマウス顎下腺の上皮組織で発現しており、Grh12 による SPINT1 の発現制御および SPINT1 による matriptase の活性調節が、顎下腺形成に関わっている可能性が示唆された点において、本論文は博士(歯学)の学位を授与することに値すると判定した。