



Title	Mesenchymal regulation of epithelial organization during the organogenesis revealed by tissue recombination experiments between submandibular gland and lung of embryonic mice
Author(s)	岩井, 一真
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40854
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照ください 。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	岩井一真
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 13658 号
学位授与年月日	平成10年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科生理学専攻
学位論文名	Mesenchymal regulation of epithelial organization during the organogenesis revealed by tissue recombination experiments between submandibular gland and lung of embryonic mice (マウス胚の唾液腺, 肺の上皮組織構築および細胞接着システムの形成における間充織の役割)
論文審査委員	(主査) 教授 中西 康夫 (副査) 教授 近藤 寿人 教授 松浦 成昭

論文内容の要旨

1. はじめに

器官形成において、各種器官の上皮はそれぞれの器官特有の外部形態を示すが、それは間充織に制御されていることが分っているが、上皮組織構築の形成に間充織がどのように関わっているか殆ど明らかになっていない。本研究では、マウス胚の唾液腺と肺の再結合実験を行い、上皮組織構築と細胞接着システムへの影響を解析した。

2. 器官形成初期の肺および唾液腺の上皮組織構築と細胞-細胞間接着システム

肺上皮は器官形成初期から典型的な上皮の特徴を備えていた。単層上皮で、各細胞にはアピカル側の微絨毛、発達した基底膜と接着複合体がみられ、E-カドヘリン、 β -カテニン、および閉鎖結合構成分子はいずれも上皮細胞アピカル側とバソラテラル側の境界付近に局在していた。しかし、器官形成初期の唾液腺上皮は典型的な上皮と異なり、中実構造で、接着複合体が殆どなく、上皮細胞に明確な極性がなかった。基底膜も未発達であった。また、E-カドヘリンと β -カテニンは上皮細胞間に均一に分布、閉鎖結合構成分子はドット状に散在していた。

3. 上皮組織構築と細胞-細胞間接着システムに対する間充織の影響

肺上皮(胎生11日)を唾液腺間充織(胎生13日)と再結合培養すると、肺上皮が多層化し、微絨毛の減少と基底膜の消失が起きた。また、接着複合体が完全には消失しないもののE-カドヘリンと β -カテニンは唾液腺上皮でのように上皮細胞間に均一に再分布し、閉鎖結合構成分子はバソラテラル側にも広がった。さらに、より発生の進んだ肺上皮(胎生15日)との再結合では、上皮は単層構造であったが接着分子の再分布と微絨毛の減少は依然みられた。次に、唾液腺上皮(胎生13日)と肺間充織(胎生12日)の再結合では、唾液腺上皮の形態は肺上皮ようになるが、上皮組織構築と細胞-細胞間接着分子の分布は変化しなかった。

4. 唾液腺上皮および肺上皮の細胞-基質間接着システムに対する間充織の影響

$\beta 4$ インテグリン($\alpha 6 \beta 4$)は基底膜成分のラミニン-5をリガンドとし、細胞質側ではHD1と結合し、細胞-基質間接着に機能する。唾液腺上皮では $\beta 4$ インテグリンとHD1は発現していたが、ラミニン-5の発現は殆どなかった。逆に、肺上皮では $\beta 4$ インテグリンとHD1の発現は殆どなかったが、ラミニン-5は基底膜部分に強く発

現していた。次に、胎生11日目と15日目の肺上皮を唾液腺間充織（胎生13日）と再結合培養すると、いずれも $\beta 4$ インテグリンとHD1の発現が誘導された。ラミニン-5は、上皮が多層化する胎生11日肺上皮の再結合では発現が抑制され、一方、単層構造を維持する胎生15日肺上皮の再結合では発現は維持された。肺間充織は唾液腺上皮におけるこれらの分子の発現に影響を与えなかった。

5. まとめ

口腔上皮に由来する唾液腺上皮は、形成に際して上皮シートから多層性細胞塊に変化し、細胞接着システムの変化を伴う。本研究は、唾液腺上皮のこのような構造変化は間充織に制御されていることを示した。また、その構造変化には、細胞-細胞間接着よりも上皮細胞と基底膜、特にラミニン-5との相互作用の変化が関連していることを示した。

一方、肺間充織は上皮構造を変化させなかったことは、肺形過程の単層構造維持は上皮の自律的な能力によることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

脊椎動物のさまざまな器官（唾液腺、肺、乳腺、腎臓、膵臓、各種消化器官など）の形成過程で、上皮組織はそれぞれの器官に特有の間充織依存的な形態の変化を示す。この形態形成過程は上皮組織構築（上皮細胞の配列と形態）の変化を伴っている。この上皮組織構築と間充織との関係を、細胞接着因子の発現などの検索や電子顕微鏡観察などによって明らかにすることが本研究の目的である。その結果、単層の肺上皮は、もともと重層化した上皮を持つ唾液腺の間充織との共培養によって重層化した。すなわち、細胞配列の重層化、管腔の縮小、微絨毛の減少や、さまざまなジャンクションに関係する細胞接着分子の分布の変化をもたらした。また、重層化に関連している可能性のある基底膜成分であるラミニン-5は、唾液腺間充織の影響で顕著にダウンレギュレートされ、重層化と深い関係にあることを示唆した。一方、肺間充織は中実組織である唾液腺上皮を単層化出来ないことを示し、異なる器官の間充織の違いも明らかにした。

以上のように、本研究は器官形成過程における上皮組織の構築が間充織に強く支配されている系を発見し、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。