



Title	Remodeling of cell adhesion systems during early development of the mammary gland and hair follicles in embryonic mice
Author(s)	難波, 大輔
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42518
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	難波大輔
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第15987号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科生物科学専攻
学位論文名	Remodeling of cell adhesion systems during early development of the mammary gland and hair follicles in embryonic mice (マウス胎仔乳腺および毛包初期発生過程における細胞接着システムの再編成)
論文審査委員	(主査) 教授 中西 康夫
	(副査) 教授 小倉 明彦 教授 八木 健

論文内容の要旨

外胚葉由来器官である毛包、乳腺そして頸下腺の初期上皮形態形成過程は、非常に類似しており、いずれの場合も上皮が間充織側に細胞塊として侵入し、Bud状の上皮細胞塊を形成する。マウス胎仔頸下腺発生初期の上皮では細胞間接着システムが消失していることが明らかとなり、それに伴う上皮組織の構造変化が、間充織との相互作用による上皮の形態形成に重要であることが示唆されている。一般に上皮組織は細胞接着システムを発達させることによって細胞が互いに強く結合している。細胞接着は、個々の細胞の3次元的な集合に必須であり、その制御は細胞集団である組織の形態形成にとって重要である。本研究では、毛包および乳腺初期発生過程において細胞接着システムの形成・消失がどのように制御されているかを解析し、さらに毛包発生に必須であるソニックヘッジホッグの機能を組織構造の変化に注目して胎仔皮膚培養系を用いて解析した。

いくつかの細胞接着システム構成分子に対する抗体を用いた蛍光抗体法および電子顕微鏡観察を行い、上皮組織での細胞接着システムの形成・消失を調べた。その結果、毛包および乳腺の発生初期上皮組織ではデスマソームやヘミデスマソームが消失していたが、その後の形態変化に伴ってこれらは再び観察された。また、初期乳腺上皮細胞と表皮細胞を混合して培養した結果、それぞれの細胞は混ざらず分離した。さらに、乳腺上皮細胞は細胞集団を形成する能力が表皮細胞に比べて低下していた。次にカドヘリンやカテニンに対する抗体を用いた蛍光抗体法を行い、毛包発生過程における間充織での細胞間接着システムの構築を調べた。上皮細胞塊直下の凝集間充織では、これらの分子は細胞表面に一様に分布していたが、毛乳頭へと発達するに従って点状の分布を示すようになった。さらに電子顕微鏡観察の結果、毛乳頭では細胞間接着構造が観察され、そこにはカドヘリン-11およびカテニンが分布していた。また、凝集間充織から毛乳頭へと変化する過程で、細胞間質の著しい減少が観察された。最後にソニックヘッジホッグシグナリングの阻害剤であるサイクロパミンを用いて、胎仔皮膚培養系における毛包発生への影響を調べた。毛包形成の初期にサイクロパミンを添加すると、毛包上皮の伸長と凝集間充織の形成が阻害された。また、サイクロパミンを毛乳頭形成の直前に添加すると、細胞間質の著しい減少が阻害され、また、毛乳頭が形成されなかった。

今回の研究から、毛包および乳腺初期発生過程の上皮組織・間充織において細胞接着システムの再編成が起こっていることが示された。細胞接着システムの再編成は、細胞接着力と組織構造の変化をもたらす。今回の知見は、上皮組織および間充織の形態形成、また、上皮-間充織相互作用の細胞レベルでのメカニズムの理解に大きく貢献するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

申請者は、マウス胎仔における毛と乳腺の器官形成をさまざまな器官形成の代表例として分析した。特に、初期器官形成過程における動的な細胞の離合集散、特に上皮・間充織の組織形成を細胞接着因子に注目して詳細に観察した。その結果、毛、乳腺とともに上皮の細胞接着構造が消失していることを電子顕微鏡観察によって、さらにそれを支える接着分子群の発現が低下していることを免疫組織化学的に明らかにした。また、毛の発生に必須な間充織成分である毛乳頭形成には、カドヘリン-11やソニックヘッジホッグ遺伝子の発現が重要であることを器官培養系において明らかにした。

以上のように、本研究はマウス胎仔の器官形成過程で、細胞が動的に振る舞う基礎を検討し、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。