



Title	Roles of signaling mediated by ErbB receptors and their ligands in epithelial morphogenesis of mouse embryonic submandibular gland
Author(s)	宮崎, 裕司
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45142
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 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	みやざき ゆうじ
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 18418 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科生物科学専攻
学位論文名	Roles of signaling mediated by ErbB receptors and their ligands in epithelial morphogenesis of mouse embryonic submandibular gland (唾液腺上皮形態形成における ErbB リセプターとそのリガンドの役割)
論文審査委員	(主査) 教授 常木和日子 (副査) 教授 小倉 明彦 助教授 前田ミネ子 教授 中西 康夫

論文内容の要旨

マウス胎仔の唾液腺ではリセプターチロシンキナーゼである ErbB1 (=EGFR: 上皮成長因子受容体) が上皮組織に発現し、その形態形成に関わっていることが知られている。ErbB1 は ErbB2~4 と共にファミリーを形成している。ErbB1 に対しては EGF ファミリー分子が、そして、ErbB3 と ErbB4 に対しては neuregulin (NRG) ファミリー分子が作用する。本研究は ErbB ファミリー分子およびそれらのリガンド分子の唾液腺形態形成における役割について解析することを目的としている。

ErbB1 のリガンドである EGF ファミリー分子のうち、どの分子が内在性の因子として唾液腺形態形成に関わっているのかは明らかにされていなかった。EGF ファミリー分子に対する RT-PCR の結果、唾液腺形態形成の初期から HB-EGF (へパリン結合性 EGF 様成長因子) の明瞭な発現が検出され、in situ hybridization の結果、HB-EGF は主に上皮組織で検出された。また、抗 HB-EGF 抗体並びに HB-EGF の HSPG 結合ドメインに相当する合成ペプチド (これは HB-EGF と HSPG との相互作用を拮抗阻害する) は唾液腺形態形成を阻害した。さらに、HB-EGF プロセッシングの唾液腺形態形成における役割を調べた。HB-EGF は膜結合型として合成された後、メタロプロテアーゼにより切断されて分泌型に変換される。唾液腺をメタロプロテアーゼ阻害剤存在下で培養すると培養液中への HB-EGF の放出が阻害された。また、唾液腺形態形成はメタロプロテアーゼ阻害剤で阻害され、分泌型 HB-EGF の添加によって部分的に回復した。これらの結果は、メタロプロテアーゼによりプロセッシングされた HB-EGF が内在性の ErbB1 リガンドとして唾液腺形態形成に関わっていることを示している。

ErbB ファミリー分子はホモダイマーあるいはヘテロダイマーとして機能する。とくに、ErbB3 はリガンドを結合できるがキナーゼ活性を持たず、ErbB2 とのヘテロダイマーを介してシグナル伝達に関与する。これらのことから ErbB1 以外の ErbB 分子ならびに NRG ファミリー分子も唾液腺で発現し、機能していることが推測される。そのことを確かめるために、まず RT-PCR を行なった。その結果、ErbB1 に加えて ErbB2 と ErbB3 の発現が、そして免疫組織染色の結果、ErbB2 と ErbB3 も主に上皮組織で発現していることが明らかになった。加えて、唾液腺形態形成は ErbB3 の機能を阻害する事で促進された。また、RT-PCR の結果 ErbB3 のリガンドである NRG1 の発現が、そして、免疫プロットによりいくつかの NRG1 アイソフォームが検出された。さらに、免疫染色により NRG1 の間充

織での発現が明らかになった。唾液腺形態形成は NRG1- α に対する活性中和抗体及び NRG1- β ペプチドによって阻害され、一方、NRG1- α ペプチドによって促進された。これらの結果は、NRG1 と ErbB2/3 を介したシグナル伝達も唾液腺形態形成に関わっていることを示している。

論文審査の結果の要旨

本論文において申請者は、器官形成における ErbB リセプターファミリー分子およびそれらのリガンドの役割を明らかにするために、マウス胎仔唾液腺をモデル系として、これらの分子の発現および上皮組織の形態形成における機能を解析した。申請者は、ヘパリン結合性上皮成長因子 (HB-EGF) が内在性の ErbB1 リガンドとして唾液腺上皮組織の形態形成に関わっていること、そして、メタロプロテアーゼによる HB-EGF のプロセッシングが唾液腺上皮形態形成に必須のイベントであることを示した。さらに、ErbB1 だけでなく ErbB2 と ErbB3 も、また、それらのリガンドである neuregulins (NRGs) も唾液腺上皮組織の形態形成に関わっていることを示した。注目すべきことに、NRGs のアイソフォームによって上皮形態形成に対する影響が異なることを明らかにした。

本論文における特筆すべき成果のひとつは、メタロプロテアーゼによる HB-EGF のプロセッシングが器官形成にとって必須のイベントであることを初めて示したことである。また、本論文は、器官形成における相互に関連している複数の ErbB シグナリングシステムが器官形成においてどのように制御され、どのような機能を持っているのか、その全体像を解明するための重要な基礎となるものである。よって、本論文は博士 (理学) の学位論文として十分価値あるものと認める。