The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The role of soluble form HB-EGF in eyelid development
Author(s)	峯, 直樹
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46437
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　峯（みね）　直（なお）樹（き）

博士の専攻分野の名称　博　士（理　学）

学位記番号　第　20036　号

学位授与年月日　平成18年3月24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　The role of soluble form HB-EGF in eyelid development
（分泌型HB-EGFの目蓋発生における役割）

論文審査委員　（主査）
教　授　近藤　寿人

（副査）
教　授　岡田　雅人　　教　授　八木　　健

論文内容の要旨

増殖因子HB-EGFはEGFファミリーリガンドに属し、EGFレセプター及びErbB4を活性化する。今回我々は、HB-EGF-EGFRのシグナルが目蓋の発生に関与する事を突き止めた。目蓋の発生は上皮細胞のシート状の移動を必須とし、この移動過程はEyelid closureと呼ばれる。私はHB-EGFヌル変異マウスでEyelid closureの過程が遅延している事を見いだした。この時、目蓋を構成する細胞の増殖には全く変化が無く、リーディングエッジの形成が著しく低下しており、細胞移動に伴って起こる細胞骨格アクチンの再編成も低下している事がわかった。また、HB-EGFヌル変異マウスの目蓋ではEGFRの活性化及びその下流のシグナル伝達因子Erkの活性化が低下していた。

Eyelid closureに欠陥がある場合最も重篤な表現型は通常、目蓋が閉じて生まれてくる新生児が開いたまま生まれてくることである。EGFRヌル変異マウスは目蓋が開いた状態で生まれてくるが、HB-EGFヌル変異マウスはEyelid closureに遅延が見られるものの目蓋が開いた状態で生まれてくる事はない。この事は他の受容体リガンドとの機能の重複性を示唆する。以前にHB-EGFヌル変異マウスと同様の表現型が報告されている受容体リガンドにはTGF-αが知られている。そこでTGF-αヌル変異マウスとHB-EGFヌル変異マウスの掛け合わせを行ったところ、互いに表現型を重篤にする遺伝的相関性がみられた。

以上の結果からHB-EGFはEyelid closureにおいてTGF-αと強調的にEGFR-Erkのシグナルを活性化し、上皮の細胞移動を促す事を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

増殖因子HB-EGFは、細胞膜表面上に膜結合型として合成された後、膜表面のプロテアーゼによる切断を受け、分泌型となる。培養細胞を用いた研究から、HB-EGFはMAPK経路を活性化し、細胞増殖や細胞移動を促進すること、分泌型と膜結合型はそれぞれ異なる活性を持つことが示されていた。しかし、発生過程でのHB-EGFの役割は明らかではなかった。

本研究では、まずLacZノックインマウスを活用して、胚におけるHB-EGF遺伝子の発現を調べて、目蓋の発生に

おいて目蓋の上皮層の伸展の先端で局所的に発現されることを見いだした。そこで、HB-EGF ノックアウトマウス胚での目蓋の発生を調べたところ、目蓋の伸展に必要な leading edge の形成が抑制され、目蓋の発生が顕著に遅れていた。膜結合型の HB-EGF のみを発現するノックインマウス胚も同じ表現型を示した。つまり、目蓋の発生には、分泌型の HB-EGF が必要である。さらに、HB-EGF の受容体である EGFR の機能低下変異マウス（Waved2)、また HB-EGF のノックアウトマウスと同様に目蓋の発生が遅れる TGF-α ノックアウトマウスとの相互交配によって遺伝的な相互作用を解析した結果、目蓋の発生において、HB-EGF と TGF-α はともに EGFR を介して細胞内シグナル経路を活性化し、目蓋上皮の leading edge 形成を促進することを明らかにした。

本研究は、目蓋の発生を題材として、組織の形態形成における HB-EGF の作用機構、膜結合型と分泌型の機能的な相違、複数のシグナル分子の補完的な作用を総合的に明らかにした優れたものであり、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。