

## 論文審査結果の要旨

論文提出者	(氏名) 大 木 調
論文審査委員	主 査 岡 部 幸 司 印
	副 査 畠 山 雄 次 印
	副 査 大 野 純 印
論文題目	Transforming growth factor-beta and sonic hedgehog signaling in palatal epithelium regulate tenascin-C expression in palatal mesenchyme during soft palate development.
<p>(論文審査結果の要旨)</p> <p>口蓋形成は最初に舌の両側で垂直に成長後、成長方向が水平に変化し完了する。Tenascin C (TNC) は、口蓋組織の後部でユニークな発現を示す ECM 糖タンパク質であるが、TNC 発現の調節については不明である。一方、この口蓋形成に TGF-<math>\beta</math>3 とソニックヘッジホッグ (SHH) のシグナル伝達系が重要な役割を果たすことが知られている。そこで本論文では、TGF-<math>\beta</math>3 や SHH が口蓋の発達過程における TNC 発現の調節に如何に関与するかを検討している。</p> <p>その結果、胎生期の軟口蓋組織では TNC の著明な発現が認められた。また、マウス胚口蓋間葉細胞 (MEPM) に対して TGF-<math>\beta</math>3 及び SHH の投与は TNC の mRNA およびタンパク質の発現を増加した。一方、TGF-<math>\beta</math>3 は顔面神経堤細胞株 (09-1 細胞) に対しては、TNC 発現を誘導したが、SHH では認められなかった。軟口蓋裂を示す「口蓋上皮細胞で TGF-<math>\beta</math> タイプ II 受容体を欠損するマウス (K14-cre;Tgfr2<sup>fl/fl</sup>)」では TNC 発現が減少したが、完全な口蓋裂を示す「口蓋間葉細胞で同じ受容体を欠損するマウス (Wnt1-cre;Tgfr2<sup>fl/fl</sup>)」では影響がなかった。また、「SHH シグナル伝達が不十分なマウス (Shh<sup>-/+</sup>;MFC54<sup>+/-</sup>)」の軟口蓋においても TNC の発現低下が認められた。さらに、09-1 細胞において、TGF-<math>\beta</math>3 は骨芽細胞分化マーカーの遺伝子発現を阻害し、線維芽細胞マーカーの発現を誘導したが、SHH は双方の分化マーカーの発現に影響を与えなかった。</p> <p>以上の結果より、口蓋上皮における TGF-<math>\beta</math>3 と SHH シグナル伝達がパラクリン機構を通じて口蓋間葉における TNC の発現を調整することが明らかとなった。また、<i>in vitro</i> 解析から、TGF-<math>\beta</math>3 は口蓋間葉細胞の線維芽細胞様細胞への分化と共に TNC を発現し口蓋形成の後期で機能する可能性があるが、SHH は分化には影響が少ないことが分かった。これらの TGF-<math>\beta</math>3 および SHH シグナル伝達による TNC の発現や細胞分化への役割の違いが、組織構築だけでなく、軟口蓋の成長発達の決定に寄与する可能性が示唆された。以上の知見は口蓋の形成機構だけでなく、口蓋裂・形成異常の理解に繋がる意義ある取組みであると考えられる。</p> <p>よって、本論文は学位論文として価値あるものと認めた。</p>	