



# Expression of the receptor tyrosine kinase genes, Ror1 and Ror2, during mouse development

松田, 武

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2002-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲2422

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1002422>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【67】

氏 名・(本 籍) 松田 武 (兵庫県)

博士の専攻分野の名称 博 士 (医学)

学 位 記 番 号 博い第1389号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第1項該当

学位授与の 日 付 平成14年3月31日

【学位論文題目】

**Expression of the receptor tyrosine kinase genes, Ror1 and Ror2, during mouse development**

(マウス発生過程における受容体型チロシンキナーゼ Ror1、Ror2 遺伝子の発現動態)

審 査 委 員

主査 教授 南 康博

教授 黒田 嘉和

教授 寺島 俊雄

受容体型チロシンキナーゼは細胞の増殖、分化、遊走や細胞の死、生存などを制御し、発生過程において極めて重要な役割を果たすことが知られている。Ror ファミリー受容体型チロシンキナーゼは、細胞外に Frizzled 様システインリッチ領域とクリングル領域を有し、ショウジョウバエから哺乳動物にいたるまで構造的に良く保存された少なくとも二つのメンバーよりなる。これまでの Ror2 ノックアウトマウスの解析より、その表現型が四肢・尾の短縮、顔面の低形成、全身の矮小化、著明なチアノーゼを呈し、呼吸不全により新生児致死に至ることが示された。また最近、ヒト遺伝子性骨軟骨疾患である B 型短趾症、Robinow 症候群において、Ror2 遺伝子の変異が確認されている。これらのことから、Ror2 は発生過程における形態形成において重要な役割を担うと考えられる。しかし Ror1, Ror2 の発生過程における発現様式についてはほとんどわかっていない。そこで今回、マウスの初期胚発生過程における Ror1, Ror2 の発現パターンを *in situ* hybridizaion により解析した。

7.5 日胚から Ror1, Ror2 の発現を検出された。7.5 日胚では Ror2 は原条領域全体に発現しているのに対し、Ror1 は胚の前方のみに発現が認められた。8.5 日胚では Ror1 は顔面領域の間葉系、特に咽頭弓に遊走過程の神経堤細胞に強く発現していた。一方、Ror2 は前脳、中脳、顔面領域の神経堤細胞、神経管の背側、原条領域に至るまで全般的な発現が確認された。興味深いことに Ror1, Ror2 は顔面領域の神経堤細胞において発現が重複しており、9.5~10.5 日胚でも神経堤細胞由来の顔面原基である内側・外側鼻隆起および咽頭弓において両者の発現は重複していた。このように初期の顔面形成過程において Ror1, Ror2 は類似の発現パターンを示すことが明らかとなった。それとは対照的に、9.5~10.5 日胚では Ror2 は前脳、中脳に明らかな発現を認めるのに対し、Ror1 は殆ど発現を認めなかった。また切片を用いた解析から、Ror2 は皮筋節と硬節の中背側に発現していることが明らかとなった。

四肢原基においては Ror1, Ror2 ともに 9.5 日目以降の胚に強い発現を認

めた。10.5 日胚では Ror1 は四肢原基の基部にのみ発現しているのに対し、Ror2 は四肢原基全体に発現を認めた。12.5~13.5 日胚では、Ror2 は四肢原基周囲と軟骨膜、真皮に強く発現していた。一方、Ror1 は 12.5 日胚では四肢原基の前方部と後方部に、13.5 日胚では指間部といった将来アポトーシスにより脱落する部位に主に発現が認められた。切片を用いた解析から、Ror1, Ror2 ともに外胚葉には発現しておらず、間葉系に発現していることが明らかとなった。

13.5 日胚における他の臓器、器官について Ror1, Ror2 の発現解析を行った。心臓では Ror1, Ror2 ともに心筋、心室中隔、心房、大動脈弁で発現が認められ、心外膜には発現が認められなかった。また、肺胞原基にも両者の発現を認めた。これらの結果は、Ror2 ノックアウトマウスにおいて心室中隔欠損や肺胞拡張不全が認められることと一致する。脳においては、Ror2 は辺縁系新皮質、海馬神経上皮、尾状核に発現を認めたが、Ror1 の明らかな発現は認められなかった。また、眼のレンズ上皮には Ror1 の発現を認めたが、Ror2 の発現は認められなかった。

以上の解析より、Ror1 と Ror2 は、顔面や四肢、心臓、肺原基などにおいて少なくとも部分的に発現様式が一致することが明らかとなった。これらの結果から、Ror1, Ror2 は、発生過程における形態形成において重要な役割を担っており、特に顔面形成や四肢形成においては両者が機能的に重複している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 1390 号	氏 名	松田 武
論文題目	Expression of the receptor tyrosine kinase genes, <i>Ror1</i> and <i>Ror2</i> , during mouse development  マウス発生過程における受容体型チロシンキナーゼ <i>Ror1</i> , <i>Ror2</i> 遺伝子の発現動態		
審査委員	主 査 南 康博 副 査 黒田嘉和 副 査 寺島俊雄		
審査終了日	平成 13 年 11 月 2/日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

受容体型チロシンキナーゼは細胞の増殖、分化、遊走や細胞の死、生存などを制御し、発生過程において極めて重要な役割を果たすことが知られている。Rorファミリー受容体型チロシンキナーゼは、ショウジョウバエから哺乳動物にいたるまで構造的に良く保存された少なくとも二つのメンバーよりなり、これまでのRor2ノックアウトマウスの解析より、その表現型が四肢・尾の短縮、顔面の低形成、全身の矮小化、著明なチアノーゼを呈し、呼吸不全により新生児致死に至ることが示されている。また最近、ヒト遺伝子性骨軟骨疾患であるB型短趾症、Robinow症候群において、Ror2遺伝子の変異が確認されており、これらのことから、Ror2は発生過程における形態形成において重要な役割を担うと考えられる。しかしRor1, Ror2の発生過程における発現様式についてはほとんどわかっていない。本研究では、マウスの初期胚発生過程におけるRor1, Ror2の発現パターンをin situ hybridizaionにより解析している。

7.5日胚からRor1, Ror2の発現を検出された。7.5日胚ではRor2は原条領域全体に発現しているのに対し、Ror1は胚の前方のみに発現が認められた。8.5日胚ではRor1は顔面領域の間葉系、特に咽頭弓に遊走過程の神経堤細胞に強く発現していた。一方、Ror2は前脳、中脳、顔面領域の神経堤細胞、神経管の背側、原条領域に至るまで全般的な発現が確認された。興味深いことにRor1, Ror2は顔面領域の神経堤細胞において発現が重複しており、9.5~10.5日胚でも神経堤細胞由来の顔面原基である内側・外側鼻隆起および咽頭弓において両者の発現は重複していた。このように初期の顔面形成過程においてRor1, Ror2は類似の発現パターンを示すことが明らかとなった。それとは対照的に、9.5~10.5日胚ではRor2は前脳、中脳に明らかな発現を認めるのに対し、Ror1は殆ど発現を認めなかった。また切片を用いた解析から、Ror2は皮筋節と硬節の中背側に発現していることが明らかとなった。

四肢原基においてはRor1, Ror2ともに9.5日目以降の胚に強い発現を認めた。

10.5 日胚では Ror1 は四肢原基の基部にのみ発現しているのに対し、Ror2 は四肢原基全体に発現を認めた。12.5~13.5 日胚では、Ror2 は四肢原基周囲と軟骨膜、真皮に強く発現していた。一方、Ror1 は 12.5 日胚では四肢原基の前方部と後方に、13.5 日胚では指間部といった将来アポトーシスにより脱落する部位に主に発現が認められた。切片を用いた解析から、Ror1, Ror2 ともに外胚葉には発現しておらず、間葉系に発現していることが明らかとなった。

13.5 日胚における他の臓器、器官について Ror1, Ror2 の発現解析を行った。心臓では Ror1, Ror2 ともに心筋、心室中隔、心房、大動脈弁で発現が認められ、心外膜には発現が認められなかった。また、肺胞原基にも両者の発現を認めた。これらの結果は、Ror2 ノックアウトマウスにおいて心室中隔欠損や肺胞拡張不全が認められることと一致する。脳においては、Ror2 は辺縁系新皮質、海馬神経上皮、尾状核に発現を認めたが、Ror1 の明らかな発現は認められなかった。また、眼のレンズ上皮には Ror1 の発現を認めたが、Ror2 の発現は認められなかった。

以上の解析より、Ror1 と Ror2 は、顔面や四肢、心臓、肺原基などにおいて少なくとも部分的に発現様式が一致することが明らかとなった。これらの結果から、Ror1, Ror2 は、発生過程における形態形成において重要な役割を担っており、特に顔面形成や四肢形成においては両者が機能的に重複している可能性が示唆された。

本研究は、受容体型チロシンキナーゼ Ror1 及び Ror2 について、マウス初期発生過程における発現動態を研究したものであるが、発生過程における形態形成において重要な役割を担うと考えられる Ror1 及び Ror2 の発現動態を世界にさががけて明らかにしており、医学的、発生学的見地から重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。