



Title	マウスにおける組織肥満細胞の産生に対するSlt突然変異遺伝子の影響
Author(s)	興梠, 隆
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35446
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・（本籍）	こゝろ 興	ろき 栞	たかし 隆
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	7 4 8 3	号
学位授与の日付	昭 和 61 年 12 月 4 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
学位論文題目	マウスにおける組織肥満細胞の産生に対する $S1^l$ 突然変異遺伝子の影響		
論文審査委員	(主査) 教 授 松本 圭史		
	(副査) 教 授 吉川 寛 教 授 北村 幸彦		

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

マウスの突然変異遺伝子 W （第 5 染色体）及び $S1$ （第 10 染色体）は皮膚の色素細胞，赤血球，および生殖細胞産生に影響を及ぼすことは以前から知られていたが最近，北村らの研究により，組織肥満細胞の産生もまたこれらの遺伝子に強く支配されていることが明らかにされた。この 2 つの突然変異遺伝子の表現形質はよく似ているが，形質発現の機構は全く異なっている。 W 突然変異遺伝子を 2 個持つ W^v マウスでは幹細胞そのものが異常であり， $S1$ 突然変異遺伝子を 2 個有する $S1/S1^d$ マウスでは幹細胞の分化増殖の場，すなわち微小環境に異常があることが証明されている。

$S1$ 突然変異遺伝子はこれまでに 8 種類報告されているが，肥満細胞の産生に関しては $S1$ と $S1^d$ の 2 種類の突然変異遺伝子の影響が調べられているだけである。

$S1^l$ 突然変異遺伝子は国立遺伝学研究所の土川 清博士により発見されたもので $S1$ や $S1^d$ と違ってホモのオス $S1^l/S1^l$ は生殖力を有し，貧血も軽度である。本研究では $S1^l$ 突然変異遺伝子の皮膚肥満細胞に対する影響を調べ，他の表現形質（皮膚の色素細胞数，末梢赤血球数，睾丸重量）と比較検討した。

〔材料と方法〕

マウス：突然変異遺伝子の影響を同一の遺伝的背景で比べるため， $S1$ 突然変異遺伝子は WB 系に， $S1^d$ 突然変異遺伝子は $C57BL/6$ 系に $S1^l$ 突然変異遺伝子は WB 系と $C57BL/6$ 系の両方に 10 代以上戻し交配により導入し，多くの場合 ($WB \times C57BL/6$) の遺伝的背景で突然変異遺伝子の影響を比べた。

細胞数の算定： 生後24時間以内のマウスの真皮内色素細胞はマウスの背部から約 $1 \times 1.5\text{cm}$ の皮膚を採取し、表皮を剥離した後0.1%のDihydroxyphenylalanine (DOPA) で染色し、透徹、顕微鏡下で真皮の単位面積当りの細胞数を求めた。5日令のマウスは断頭して採血、成熟マウスは後眼窩静脈叢穿刺にて採血した。赤血球の数と大きさは電子粒子計測器 (Particle Data社, 米国) で測定した。組織肥満細胞数はマウスの背部皮膚を伸展保持して10%中性ホルマリン中に固定し、通常の方法で組織薄切片を作成、トルイジンブルーで染色して顕微鏡下に単位長さ当りの肥満細胞数として算定した。

脾コロニー： S1突然変異遺伝子を2個持った成熟マウスに850radX線照射し、同系対照 (+/+) マウスから得た骨髓細胞を 10^5 個づつ尾静脈より注射した。骨髓移植を受けたマウスは7日後に屠殺、脾臓を摘出してブアン液で固定した。脾臓表面のコロニー数は実体顕微鏡下で数えた。その後脾臓をパラフィン包埋し、 50μ に1枚の割合で半連続切片を作成、ヘマトキシリン-エオジンで染色し、コロニーを形成している細胞の種類やコロニーの大きさを調べた。各コロニーの最大断面を目盛付接眼レンズで計測し、コロニーの形状を球と仮定してその体積を算出した。

[結果と考察]

正常対照マウス (+/+) の皮膚色素細胞数、末梢赤血球数、組織肥満細胞数、睪丸重量をそれぞれ100%とするとS1突然変異遺伝子を2個持つマウスでは以下になる。

生後24時間以内のマウスの皮膚色素細胞数は $S1^+/S1^+$, 20%; $S1^d/S1^+$, 2%; $S1^+/S1^d$, 2%で、 $S1^d/S1^d$ では極めて少数、 $S1^+/S1^d$ では色素細胞は全く認められない。

末梢赤血球数は $S1^+/S1^+$, 75%; $S1^d/S1^+$, 68%; $S1^+/S1^d$, 54%; $S1^d/S1^d$, 28%; $S1^+/S1^d$, 23%, 皮膚肥満細胞数は $S1^+/S1^+$, 55%; $S1^d/S1^+$, 35%; $S1^+/S1^d$, 23%; $S1^d/S1^d$, 13%; $S1^+/S1^d$, 4%成熟マウスの睪丸重量は $S1^+/S1^+$, 85%; $S1^d/S1^+$, 60%; $S1^+/S1^d$, 55%; $S1^d/S1^d$, 12%, 正常 (+/+) マウスの骨髓細胞 10^5 個を移植後の脾コロニー形成は正常対照マウスおよび $S1^+/S1^+$, $S1^d/S1^+$, $S1^+/S1^d$ 突然変異遺伝子を有するマウスではいずれも20-25個/脾であり遺伝子型による差異はなかった。 $S1^+/S1^d$ 突然変異遺伝子を持ったマウスでは脾コロニーの形成は認められなかった。脾コロニーの細胞の種類を組織学的に調べ、コロニーの大きさを計測したが+/+, $S1^+/S1^+$, $S1^d/S1^+$, $S1^+/S1^d$ の間で差を認めなかった。

突然変異遺伝子 $S1^+$, $S1^d$, $S1^+$ の皮膚色素細胞数、肥満細胞数、末梢赤血球数及び生殖細胞産生におよぼす影響力は異なる。一般に $S1$ 突然変異遺伝子の作用が最も強く次いで $S1^d$ で $S1^+$ の作用は最も弱い。赤血球と肥満細胞は共通の血液幹細胞由来であるにもかかわらず、肥満細胞に対する影響は赤血球に対するよりも強くあらわれる。 $S1^+/S1^d$ マウスは同系対照 (+/+) マウスの骨髓細胞の移植を受けても脾コロニーの形成がなかったことから骨髓細胞の分化増殖のための微小環境の異常であることが示されたが $S1^+/S1^+$, $S1^d/S1^+$, $S1^+/S1^d$ では脾コロニーの形成は正常対照 (+/+) マウスとほぼ同程度みとめられたので $S1^+$ 突然変異遺伝子の微小環境に対する影響は脾コロニー法では検出できなかったことになる。

突然変異遺伝子 $S1^+/S1^+$, $S1^d/S1^+$, $S1^+/S1^d$ を持つマウスの貧血のメカニズムについて

ては、さらに検討が必要である。

[総 括]

1. $S1^l$ 突然変異遺伝子は組織肥満細胞の産生に影響をおよぼす。
その作用は $S1$ や $S1^d$ 突然変異遺伝子よりも弱い。
2. $S1$ や $S1^d$ 突然変異遺伝子と違って $S1^l$ の赤血球産生のための微小環境に対する影響は脾コロニー法では検出できない。

論文の審査結果の要旨

本論文は均一な遺伝的背景のもとで $S1^l$ 突然変異遺伝子が組織肥満細胞、赤血球、生殖細胞、皮膚色素細胞の産生に及ぼす影響は $S1$ や $S1^d$ 突然変異遺伝子に比較して弱いことを示した。また $S1^l$ マウスに正常マウスの骨髓細胞を移植後の脾コロニー形成能は $S1$ や $S1^d$ マウスと異なり、ほぼ正常で、 $S1^l$ マウスにみられる貧血の原因は $S1$ 、 $S1^d$ マウスのそれと異なる可能性を示唆した。