

Title	Studies of Sl/Sld $\leftarrow\rightarrow$ +/+mouse aggregation chimaeras.I.Different distribution patterns between melanocytes and mast cells in the skin.
Author(s)	中山, 広樹
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37094">https://hdl.handle.net/11094/37094</a>
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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >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・(本籍)	なか	やま	ひろ	き
学 位 の 種 類	中	山	広	樹
学 位 記 番 号	医	学	博	士
学位授与の日付	第	9 0 9 1	号	
学位授与の要件	平成 2 年 3 月 24 日			
	医学研究科病理系専攻			
	学位規則第 5 条第 1 項該当			
学位論文題目	Studies of SI/SI <sup>d</sup> ↔ +/+ mouse aggregation chimaeras. I. Different distribution patterns between melanocytes and mast cells in the skin. (S <sub>l</sub> /S <sub>l</sub> <sup>d</sup> ↔ +/+ キメラの皮膚におけるメラノサイトとマスト細胞の 分布パターンの解析)			
論文審査委員	(主査)			
	教授	北村 幸彦		
	(副査)			
	教授	山之内孝尚	教授	松本 圭史

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

S<sub>l</sub>/S<sub>l</sub><sup>d</sup> マウスは重度の貧血及びメラノサイト・マスト細胞・生殖細胞の欠損という多彩な症状を示し、これらの異常の原因はいずれも欠損あるいは減少する細胞自身ではなくその細胞の増殖・分化を支持する微小環境を構成する細胞の側にあることが示されている。これらの欠損する細胞のうちメラノサイトとマスト細胞はいずれも前駆細胞が別の場所から移動してきて皮膚内で最終的な分化を完了する点で共通している。そこで、この二つの細胞の増殖・分化を支持する皮膚の微小環境が共通か否かを、S<sub>l</sub>/S<sub>l</sub><sup>d</sup> 胚と+/+ 胚を卵割期に凝集して得られるキメラマウスを解析することによって検討し、あわせて皮膚を構成する組織の発生学的な起源と構造の関係の考察を試みた。

### 〔方法ならびに結果〕

S<sub>l</sub>/+ 及び S<sub>l</sub><sup>d</sup>/+ マウスを交配して得られた卵割期の胚を同時期の+/+ 胚と凝集し、得られた胚を偽妊娠したメスの子宮に移植してキメラマウスを得た。得られたマウスの25%が、S<sub>l</sub>/S<sub>l</sub><sup>d</sup> ↔ +/+ キメラになることが期待されるが、期待値に相当する25%のマウスがメラノサイトを欠損する白色の横縞を持つ被毛パターンを示した。さらに、キメラを交配して仔の遺伝子型からキメラ成分の遺伝子型を調べた結果、このパターンのマウスが S<sub>l</sub>/S<sub>l</sub><sup>d</sup> ↔ +/+ キメラであることが示された。

S<sub>l</sub>/S<sub>l</sub><sup>d</sup> ↔ +/+ キメラが白色の横縞を持つという事実は、毛嚢内のメラノサイトの分化を支持する微小環境が横縞状のクローナルなパッチを形成していることを示している。もし皮膚においてメラノサイトの分布を規定する微小環境構成細胞が同時にマスト細胞の分布も支配しているとすれば、メラノサイト

を欠損する白色部ではマスト細胞も欠損するはずである。キメラの成獣と新生仔の両方で調べた結果、真皮のマスト細胞はほぼ様な分布を示し、皮膚の有色部と白色部のマスト細胞の密度に有意差は認められなかった。さらに新生仔の皮膚を詳細に検討したところ、真皮に残存するメラノサイトの分布は有色部と白色部で差がなかった。

マウスの胎生期に神経冠から分化したメラノブラストは、表皮基底膜に沿って真皮内を移動しながら増殖し、全身に分布した後に表皮に侵入して分化を完了する。一方マスト細胞の場合は、胎児肝臓に由来するリンパ球様の前駆細胞が末梢血から真皮に侵入し、成熟したマスト細胞に分化する。このことと上述の結果を考えあわせると、キメラの毛嚢内メラノサイトと真皮マスト細胞の分布パターンの違いは、外胚葉由来の表皮細胞と中胚葉由来の真皮結合組織細胞の分布の違いを反映するものと考えられた。

そこで、 $Sl/Sl^d \leftrightarrow +/+$  キメラを作成する際に、キメラの両成分を区別する目的で、電気泳動的に区別可能な phosphoglycerate kinase (PGK) の多型をマーカーを導入して、 $Sl/Sl^d$  の細胞成分と  $+/+$  の細胞成分の割合を表皮と真皮について推定した。その結果、白色部の表皮は殆ど  $Sl/Sl^d$  細胞で構成され、有色部の表皮は殆ど  $+/+$  細胞で構成されていたのに対し、真皮の細胞はどの部位をとっても両方の細胞がほぼ均一に存在していた。このことから  $Sl/Sl^d \leftrightarrow +/+$  キメラの白色の横縞は表皮細胞の分布を反映していることが示された。

#### 〔総 括〕

真皮では  $Sl/Sl^d \leftrightarrow +/+$  キメラの二つの成分が細かく混合しているため、真皮を移動中のメラノブラストとマスト細胞は、均一に分布している  $+/+$  由来の真皮中胚葉細胞に支持されてほぼ正常に増殖し分化する。ところが、メラノサイトが表皮に侵入し定着する段階になると、表皮ではキメラの両成分が縞模様に相当する大きなパッチを形成しているために、微小環境に異常のある  $Sl/Sl^d$  由来の表皮細胞のパッチ部分でメラノサイトの増殖・分化が起こらず、メラノサイトが欠損して白い縞模様を形成する。この仮説は電気泳動的に区別される酵素 (PGK) の多型をマーカーに用いて  $Sl/Sl^d \leftrightarrow +/+$  キメラの表皮と真皮の細胞の構成を調べることで確認された。

### 論文の審査結果の要旨

$Sl/Sl^d$  マウスは細胞の増殖・分化を支持する微小環境の異常の結果、重度の貧血及びメラノサイト・マスト細胞・生殖細胞の欠損という症状を示す。この欠損する細胞のうち、共に皮膚内で分化を完了するメラノサイトとマスト細胞について、その増殖・分化を支持する皮膚の微小環境が共通か否かを  $Sl/Sl^d$  胚と  $+/+$  胚の凝集で得られるキメラマウスを解析することによって検討した。その結果、 $Sl/Sl^d \leftrightarrow +/+$  キメラは部分的にメラノサイトを欠損し白色の横縞を持つ被毛パターンを示した。この事実は、毛嚢内のメラノサイトの分化を支持する微小環境が縞模様のクローナルなパッチを形成していることを示している。もし皮膚においてメラノサイトの分布を規定する微小環境構成細胞が同時にマスト細胞の

分布も支配しているとすれば、メラノサイトを欠損する白色部ではマスト細胞も欠損するはずである。キメラの成獣と新生仔の両方で調べた結果、真皮のマスト細胞はほぼ一様な分布を示し、皮膚の有色部と白色部のマスト細胞の密度に有意差は認められなかった。さらに新生仔の皮膚を詳細に検討したところ、真皮に残存するメラノサイトの分布は有色部と白色部で差がなかった。この分布パターンの違いは外胚葉由来の表皮細胞と中胚葉由来の真皮結合組織細胞の分布の違いを反映するものと考えられたため、電気泳動的に区別可能な酵素の多型をマーカーにしてキメラの皮膚を構成する細胞の分布を調べた。その結果、キメラの白色部の表皮は殆ど  $Sl/Sl^d$  細胞で構成され、有色部の表皮は殆ど  $+/+$  細胞で構成されていたのに対し、真皮の細胞はどの部位をとっても両方の細胞がほぼ均一に存在していた。このことから  $Sl/Sl^d \leftrightarrow +/+$  キメラの白色の横縞は表皮細胞の分布を反映していることが示された。