



Title	The development of dermatitis infiltrated by $\gamma$ $\delta$ Tcells in IL-7 transgenic mice
Author(s)	上平, 昌弘
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39274">https://hdl.handle.net/11094/39274</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"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	上 平 昌 弘
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 1 4 4 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 5 月 1 9 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	The development of dermatitis infiltrated by $\gamma\delta$ T cells in IL-7 transgenic mice (IL-7トランスジェニックマウスにおける $\gamma\delta$ T 細胞を主たる浸潤細胞とする皮膚炎の発症)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岸 本 忠 三 (副査) 教 授 濱 岡 利 之 教 授 平 野 俊 夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目 的]

pre-B 細胞増殖因子として単離されたIL-7 (インターロイキン7) は、微小環境と協調しB 細胞の分化や、さらにT 細胞の分化・増殖にも関与していることが最近明らかとなってきた。本研究においてはIL-7の機能をin-vivo で解析することを目的に、IL-7を構成的に発現するマウスを遺伝子導入により作製し、その解析を行った。

#### [方法並びに成績]

マウス胸腺ストローマ細胞株 (MRL104.8a) 一本鎖 c-DNA から、PCR 法により620bp の IL-7 c-DNA BgIII断片を得、これをSV40初期遺伝子およびHTLV-IのLTR配列から成るSR $\alpha$ プロモーター下流につなぎSR $\alpha$ /IL-7とトランスジェニック (Tg.) マウス作製に供した。作製されたSR $\alpha$ /IL-7Tg. マウスのうち複数の系統で、頭部から背部、腹側部にかけて脱毛及び紅皮症を伴った重篤な皮膚炎を発症するものが観察された。皮膚炎の発症時期は生後3週から66週と系統によりさまざまで、発症率は21例の founder マウスでは70週までに雌で50%、雄で67%であった。さらにこれらの founder ラインの中から皮膚炎の発症時期が早くかつ高頻度である系統34、あるいはそのサブラインである系統34-8のマウスが単離されたので、以下の実験にはこれらのマウスを使用することにした。すなわち、①導入遺伝子由来 m-RNA の発現を reverse transcriptase (RT) - PCR法にて調べたところ、皮膚炎発症 Tg. マウスでは脾臓、リンパ節、胸線などのリンパ組織および皮膚においてその発現が見られたほか、脳、肺、腎臓などでも発現が認められた。一方、肝臓、骨格筋では発現は見られなかった。またIL-7依存性 pre-B 細胞株 DW34を用いた増殖試験にてIL-7活性測定を行ったところ、正常マウスと比較して皮膚炎発症 Tg. マウスの血清中に有意なIL-7活性の増強が観察された。②皮膚炎病巣部位の病理学的検討の結果、真皮および皮下組織への多数の単核球の浸潤が観察された。これらは表皮および真皮層の肥厚を伴っておりかつ真皮乳頭突起に乏しく、全体としてcutaneous T cell lymphoma (CTCL) の皮膚病理像とよく一致していた。次に浸潤単核球の同定を行うために皮膚病理組織の蛍光免疫染色を行った。この結果浸潤細胞のほとんどが抗CD3抗体、抗TcR  $\gamma\delta$ 抗体で一様に染色され、この一方で抗B220抗体、抗TcR  $\alpha\beta$ 抗体、抗CD4抗体、抗CD8抗体では陽性細胞は散見されるほどであ

った。③皮膚炎発症マウスの脾, 胸腺, リンパ節, 骨髄細胞および皮膚炎病巣部から dermis-infiltrating lymphocyte (DIL) を調製し FACS 解析を行った。皮膚炎を発症していない Tg. マウスでは, pre-B (B220<sup>+</sup> IgM<sup>-</sup>), B (B220<sup>+</sup> IgM<sup>+</sup>) 細胞の顕著な増数が観察され IL-7 が pre-B 細胞増殖因子として働くことを確認できたものの, T 細胞ポピュレーションに際だった変化は認められなかった。これに対して皮膚炎発症 Tg. マウスでは, B 系細胞の増数が認められなくなった一方で,  $\gamma\delta$  T 細胞 (CD3<sup>+</sup>  $\gamma\delta$  TcR<sup>+</sup>) の著しい増数が脾臓, リンパ節で観察された。さらに DIL について②の結果が確認されたが, その CD3 と  $\gamma\delta$  TcR 抗原の発現は Thy1<sup>+</sup> dEC (マウス表皮に存在する  $\gamma\delta$  T 細胞) に比べて弱く, また Thy1<sup>+</sup> dEC で見られる V $\gamma$ 5 鎖の発現も認められなかった。これらのことより DIL の多くは Thy1<sup>+</sup> dEC に由来しないダブルネガティブ (CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup>) の  $\gamma\delta$  T 細胞であると結論づけられた。

[総括]

IL-7 を構成的に発現する Tg. マウスにおいて重篤な皮膚炎が高頻度に発症し, 同時にこれらのマウスではリンパ系器官及び皮膚炎病巣部位にて SR $\alpha$ /IL-7 m-RNA の発現と, 血清中での IL-7 活性の増強が観察された。また皮膚炎病巣部の真皮, 皮下組織中に多数の単核球の浸潤が見られた。免疫染色の結果これらの単核球は  $\gamma\delta$  TcR を持つ T 細胞であることが判明したが, マウスの表皮に通常見られる Thy1<sup>+</sup> dEC とは異なり, 多くは V $\gamma$ 5 以外の V $\gamma$  遺伝子を使用していることが明らかとなった。さらに皮膚炎発症マウスの脾臓, リンパ節においても  $\gamma\delta$  T 細胞の顕著な増数が観察された。これらの実験事実は, IL-7 の発現が in-vivo における  $\gamma\delta$  T 細胞の分化, 増殖に強くかかわっていることを示唆する。そしてこれらの増殖した, 及び/もしくは活性化された  $\gamma\delta$  T 細胞がこのマウスで見られる皮膚病発症に関与しているものと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

インターロイキン (IL) -7 遺伝子を導入したトランスジェニック (Tg.) マウスにおいて,  $\gamma\delta$  型 T 細胞を主たる浸潤細胞とする皮膚炎の発症と, 脾臓, リンパ節で  $\gamma\delta$  型 T 細胞の増数が観察されたことは, IL-7 及び  $\gamma\delta$  型 T 細胞の生体内での機能を知るうえで非常に重要な発見である。この点において本論文は, 新規性, 重要性, 厳密性等を兼ね備えており, その学術的価値は高く評価される。したがって本論文をもって学位の授与に値すると考えられる。