



|              |  |
|--------------|--|
| Title        | Alteration of Protease Expression Phenotype of Mouse Peritoneal Mast Cells by Changing the Microenvironment as Demonstrated by <i>in situ</i> Hybridization Histochemistry                                       |
| Author(s)    | 李, 永美  |
| Citation     | 大阪大学, 2001, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/43174">https://hdl.handle.net/11094/43174</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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">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         | 李 永 美   |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(医学)  |
| 学位記番号      | 第 16477 号   |
| 学位授与年月日    | 平成13年7月4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      | Alteration of Protease Expression Phenotype of Mouse Peritoneal Mast Cells by Changing the Microenvironment as Demonstrated by <i>in situ</i> Hybridization Histochemistry<br>(組織環境の変化によるマスト細胞表現形質の転換—プロテアーゼ群をマーカーにして—) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 北村 幸彦  |
|            | (副査)<br>教授 青笹 克之 教授 西宗 義武   |

## 論文内容の要旨

## 【目的】

マスト細胞は造血幹細胞の子孫であるが、未分化のまま末梢血中を流れ、組織に入ってから分化を完了する。そのためマスト細胞の分化形質は分化した組織によって異なる。たとえば、マスト細胞の表現形質を検討するためにマスト細胞プロテアーゼ遺伝子の発現を調べると、マウスの胃の粘膜中と筋層内のマスト細胞ではそれぞれ発現しているマスト細胞プロテアーゼ遺伝子が異なる。WB系とC57BL/6系の一代雑種(WBxC57BL/6)F<sub>1</sub>(以下WBB6F<sub>1</sub>-W/W')マウスは遺伝的にマスト細胞を欠損している。WBB6F<sub>1</sub>-W/W'マウスの胃壁にマスト細胞を移植すると、マスト細胞がみられる。10<sup>5</sup>個の培養マスト細胞を移植すると環境環境に順応するが、10<sup>5</sup>個の腹腔マスト細胞を移植すると、組織環境に順応しない。移植前の培養マスト細胞は増殖しているのに対して、腹腔マスト細胞は増殖していないので、腹腔マスト細胞でも増殖すると表現形質が変化するかどうかについて検討した。

## 【方法ならびに成績】

WBB6F<sub>1</sub>-+/+マウスの腹腔マスト細胞ではマウス・マスト細胞プロテアーゼ(MMCP)-2、MMCP-4、MMCP-5およびMMCP-6は発現しているがMMCP-1は発現していない。一方、この腹腔マスト細胞をメチルセルロース中で培養してコロニーを形成した細胞、およびさらにこのコロニーを形成した細胞を液体培地で増やした細胞(PCMCs)ではMMCP-1を発現するようになる。次に、*Strongyloides venezuelensis*を感染させたWBB6F<sub>1</sub>-+/+マウスの胃粘膜のマスト細胞におけるMMCP-1の発現を調べた。非感染マウスではMMCP-1の発現が認められなかつたのに対して、感染マウスではマスト細胞の数が増加すると共にMMCP-1が発現してきた。MMCP-2は、粘膜中のマスト細胞では発現しているが、筋層内のマスト細胞では発現していない。逆にMMCP-4、MMCP-5およびMMCP-6は粘膜中のマスト細胞では発現していないが、筋層内のマスト細胞では発現している。この発現パターンをコントロールにして、WBB6F<sub>1</sub>-W/W'マウスの胃壁に10<sup>5</sup>個のかわりに20個の腹腔マスト細胞を移植した場合のマスト細胞プロテアーゼ遺伝子の発現を調べることによって、組織環境に順応するかどうかを調べた。20個の腹腔マスト細胞を移植した場合は胃の粘膜でも筋層でもマスト細胞の数が増加した。このとき10<sup>5</sup>個の腹腔マスト細胞を移植した場合に比べると、筋層で増えたマスト細胞はMMCP-2の発現が減少した。一方、粘膜で増えたマスト細胞はMMCP-4、MMCP-5およびMMCP-6の発現が消失した。次に、10<sup>5</sup>個の細胞回転しているPCMCsをWBB6F<sub>1</sub>-W/W'マウスの胃壁に移植した。この場合も、胃粘膜のマスト細胞のMMCP-4、MMCP-5およびMMCP-6の発現は消失し、

筋層のマスト細胞の MMCP-2 の発現は減少した。これらの結果は、増殖した腹腔マスト細胞の発現パターンは、WBB6F<sub>1</sub>-+/+マウスの胃の粘膜のマスト細胞の発現パターンと一致しており組織環境に順応していることを示している。

#### 【総括】

腹腔マスト細胞を培養条件下や組織中で増やすために 1) 液体培地で腹腔マスト細胞を培養する、2) 寄生虫感染、3) 20個の腹腔マスト細胞を移植するという方法を用いた。いずれの場合も腹腔マスト細胞は増殖するとプロテアーゼの発現パターンが変化することが示された。すなわち腹腔マスト細胞は分化する前に増殖すると環境に順応することがわかった。このようにマスト細胞の分化形質を調べるうえで、マスト細胞プロテアーゼの発現はよい分化マーカーになる。

#### 論文審査の結果の要旨

マスト細胞は多分化能幹細胞より由来するが、前駆細胞の段階で骨髓を離れて、末梢血中を移動し、種々の組織に侵入後、増殖してからマスト細胞に分化する。この際、最終的に分化する組織によって、マスト細胞の分化形質が異なる。例えば胃においても、粘膜に存在する粘膜型マスト細胞と、筋層に存在する結合組織型マスト細胞では分化形質は異なる。また培養マスト細胞や腹腔マスト細胞を、遺伝的にマスト細胞を欠損している WBB6F<sub>1</sub>-W/W'マウスの組織に移植すると、移植した組織によって、そこにみられるマスト細胞の性質が、異なることが知られている。本研究では、おののの種類のマスト細胞が、組織環境によってプロテアーゼ遺伝子の発現をかえるかどうかについて、検討した。 $10^5$  個の培養マスト細胞を W/W'マウスに移植すると、組織環境によって、プロテアーゼ遺伝子の発現が変わる。一方、 $10^5$  個の腹腔マスト細胞を注射した場合は、そこで維持されているマスト細胞のプロテアーゼの発現が変わらないが、20個の腹腔マスト細胞を注射した場合は、そこで細胞が増えて、プロテアーゼの発現が変わる。すなわち、プロテアーゼの発現が変わるのは、細胞の状態によると考えられた。本研究により、マスト細胞の分化形質に影響する因子が明らかとなり、これは学位に値するものと考える。