The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	WT1トランスジェニックマウスを用いた、WT1遺伝子のＴリンパ球系細胞の増殖、分化における機能
Author(s)	李, 漢芬
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43984
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

【13】

氏　　名	李（リ）　汉（カン）　芬（フン）
博士の専攻分野の名称	博　士（保健学）
学　位　記　番　号	第　17713　号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学　位　論　文　名	**WT1トランスジェニックマウスを用いた、WT1遺伝子のTリンパ球系細胞の増殖、分化における機能**
論文審査委員	（主査） 教　授　杉山　治夫 （副査） 教　授　松浦　成昭　　教　授　岩谷　良則

論文内容の要旨

〔目　的〕

WT1遺伝子（Wilms' tumor gene）はほとんどすべての白血病やMDSなどの造血器悪性疾患や種々固形癌でも高発現しており、それらの発症に深くかかわっている事が示唆されている。造血細胞に関しては、未熟骨髄球系細胞にWT1遺伝子を強制発現させると、その分化が抑制され、逆に増殖が促進され、骨髄球系細胞の悪性化にWT1の発現が重要であることはすでに示された。しかしながら、WT1がリンパ系細胞の増殖、分化に影響を及ぼすという直接的な証拠はまだない。今回、我々は、Tリンパ球系にWT1が高発現するトランスジェニックマウス（1ck promoter-WT1-Tgマウス）を作製し、そのTリンパ球の分化に異常が生じるかどうかを解析した。

〔方　法〕

1.5 kb WT1（17AA+/KTS−）cDNAをplckのプロモーター領域を含む1ck-hGHベクターに挿入し、受精中の雌マウスC57BL/6Jに導入して、Tリンパ球系にWT1が発現する二つの系統のトランスジェニックマクスを作製した。WT1-Tgマウスあるいは1littermateの胸腺および脾臓でのWT1発現量をreal time RT-PCR法で定量的に測定した。また、6週、12週齢のTgおよび1littermateマウスの胸腺細胞、脾臓細胞および末梢血をT細胞の分化マーカーで染色し、フローサイトメトリーを用いて解析した。

〔結　果〕

1．二つの系統のWT1-Tgマウスはともに胸腺や脾臓でWT1の高発現がみられ、それぞれの1littermateの胸腺や脾臓ではWT1の高発現がみられず、計画通りのTgマウスが作製されていた。

2．WT1-Tgマウスの胸腺中のdouble negative（CD4−CD8−）の細胞集団中の最も未分化なDN1（CD44+CD25−）分画の増加が認められ、WT1の高発現によりT細胞の分化がこの段階でblockされることが示唆された。

3．WT1-Tgマウスの脾臓や末梢血では、正常マウスではほとんど検出されないCD4−CD8+TCRβ−の細胞分画がはっきり検出され、その約50%はCD8陽性γδT細胞であることが判明した。また、その有意に増加しているCD8陽性γδT細胞はCD8αβtypeであり、胸腺由来であった。これらの結果により、WT1の高発現が胸腺中のγδT細胞の分化に影響を与えることが示された。

〔総　括〕

本研究においては lck promoter- WT1（17AA＋/KTS－）Tg マウスを作製し、それを解析することにより、WT1 が in vivo で T リンパ球の増殖や分化に与える影響を解析した。その結果、WT1-Tg マウスの胸腺、脾臓、末梢血中の T 細胞分画に異常が見られ、WT1 が T リンパ球系細胞の増殖、分化の制御に関与していることが初めて明らかになった。

論文審査の結果の要旨

WT1 遺伝子は造血器骨髄球系細胞の増殖や分化に重要な役割を果たしており、WT1 の持続的高発現と骨髄球系細胞の悪性化の密接な関係が報告されている。

しかしながら、WT1 遺伝子のリンパ系細胞の増殖や分化に対する影響に関しては検討されていなかった。本研究においては、lck-promoter WT1（17AA＋/KTS－）Tg マウスを作製し、WT1 が in vivo で T リンパ球の増殖や分化に与える影響を解析した。その結果、作製された WT1-Tg マウス（T リンパ球系細胞に WT1 の高発現が見られた）の胸腺、脾臓、末梢血中の T 細胞分画に異常が観察された。つまり、胸腺内では未熟な段階で T 細胞の分化がブロックされており、また脾臓や末梢血中で CD8＋γδT 細胞の増加が認められた。これらにより、WT1 遺伝子は T リンパ球系細胞の増殖、分化に重要な働きを有していることが明らかにされた。本研究はリンパ球の増殖、分化機構の解明に貢献するものであるため、学位の授与に値すると考えられる。