



Title	WT1 : a common marker of progenitor cells in fetal liver.
Author(s)	金戸, 啓介
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45525
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"〉 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	金 戸 啓 介
博士の専攻分野の名称	博 士 (保健学)
学位記番号	第 19379 号
学位授与年月日	平成 17 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	<i>WT1</i> : a common marker of progenitor cells in fetal liver. (WT1 遺伝子の胎仔肝 多系統幹/前駆細胞における発現)
論文審査委員	(主査) 教授 杉山 治夫 (副査) 教授 川野 淳 教授 松浦 成昭

論 文 内 容 の 要 旨

WT1 遺伝子が白血病や肺癌や乳癌などの様々な固形癌で高発現し、癌遺伝子として機能していることが明らかとなってきた。一方で、WT1 遺伝子は、ヒト正常骨髄の未熟な CD34 陽性細胞の約 1.2%の細胞が白血病細胞とほぼ同レベルで WT1 遺伝子を発現していることが明らかとなった。さらに骨髄以外にも頭頸部扁平上皮、大腸粘膜や乳腺などの正常組織においても低レベルの WT1 の発現が認められる。これらの結果は、様々な正常組織に WT1 遺伝子を発現している細胞が存在し、それら細胞が幹/前駆細胞として機能していることを示唆する。そこで本研究では、正常組織における WT1 発現細胞を同定するために、WT1 遺伝子座に LacZ をノックインし、WT1 発現細胞を生きたままの状態でも解析できる YAC トランスジェニックマウスを作製した。胎生期 12.5 日目の肝臓より得られた細胞は、LacZ の活性により 3 つの分画にわかれ、LacZ 活性のみられる LacZ⁺⁺ 細胞分画には肝および (血管) 内皮幹/前駆細胞が濃縮され、LacZ⁺ 細胞分画には造血幹/前駆細胞が濃縮されていた。これらに対し、LacZ 活性のみられない LacZ⁻ 細胞分画の細胞は、そのほとんどが分化した細胞であった。

これらの結果は、WT1 遺伝子が胎仔肝の様々な系統の幹/前駆細胞の common marker となること、そして、これらの細胞の分化や増殖に非常に重要な役割を果たしている可能性があることを示している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

WT1 遺伝子が白血病や肺癌や乳癌などの様々な固形癌で高発現し、癌遺伝子として機能していることが明らかとなってきた。一方で、WT1 遺伝子は、ヒト正常骨髄の未熟な CD34 陽性細胞の約 1.2%の細胞が白血病細胞とほぼ同レベルで WT1 遺伝子を発現していることが明らかとなった。さらに骨髄以外にも頭頸部扁平上皮、大腸粘膜や乳腺などの正常組織においても低レベルの WT1 の発現が認められる。これらの結果は、様々な正常組織に WT1 遺伝子を発現している細胞が存在し、それら細胞が幹/前駆細胞として機能していることを示唆する。そこで本研究では、正常組織における WT1 発現細胞を同定するために、WT1 遺伝子座に LacZ をノックインし、WT1 発現細胞を生きたままの状態でも解析できる YAC トランスジェニックマウスを作製した。胎生期 12.5 日目の肝臓より得られた細胞は、LacZ

の活性により3つの分画にわかれ、LacZ活性のみられるLacZ⁺⁺細胞分画には肝および(血管)内皮幹/前駆細胞が濃縮され、LacZ⁺細胞分画には造血幹/前駆細胞が濃縮されていた。これらに対し、LacZ活性のみられないLacZ⁻細胞分画の細胞は、そのほとんどが分化した細胞であった。

これらの結果は、WT1遺伝子が胎仔肝の様々な系統の幹/前駆細胞のcommon markerとなること、そして、これらの細胞の分化や増殖に非常に重要な役割を果している可能性があることを示している。