OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Strain-dependent inhibitory effect of mutant mi-MITF on cytotoxic activities of cultured mast cells and natural killer cells of mice
Author(s)	片岡, 竜貴
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48872
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

【29】

氏名	片岡竜貴（かたおかたつき）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 21462 号
学位授与年月日	平成 19 年 4 月 23 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	Strain-dependent inhibitory effect of mutant *mi*-MITF on cytotoxic activities of cultured mast cells and natural killer cells of mice **（マウスの培養マスト細胞およびナチュラルキラー細胞の細胞傷害活性に対する突然変異型 MITF[*mi*-MITF]の阻害的影響はマウスの系統に依存性である。）**
論文審査委員	（主査） 教授 仲野 徹 （副査） 教授 金倉 譲　教授 宮坂 昌之

論文内容の要旨

〔 目　　的 〕

転写因子 MITF はマスト細胞やナチュラルキラー細胞（NK 細胞）に発現する転写因子である。この転写因子には、いくつかの突然変異型が知られている。そのうち、*mi* 型および Mi^{or} 型の変異は C57BL/6（B6）マウス由来培養マスト細胞のいくつかの遺伝子発現に阻害的効果を持ち、*tg* 型、mi^{ew} 型、および mi^{ce} 型の変異は機能欠失型であることを我々のグループは報告してきた。さらに、*mi* 型変異を持った B6 マウス由来の培養マスト細胞の細胞傷害活性や NK 活性が低下することも報告している。今回は Mi^{or} 型、*tg* 型、mi^{ew} 型、および mi^{ce} 型の変異を持ったマウスでは、それらの活性がどうであるか検討する。

また、我々は、WB 系統由来のマウスでは *mi* 型突然変異のマスト細胞への阻害的影響がみられないことを報告している。WB マウス由来の培養マスト細胞の細胞傷害活性や NK 活性について、*mi* 型突然変異の阻害的影響が見られるかを検討する。

〔 方法ならびに成績 〕

培養マスト細胞の細胞傷害活性について、B6-＋/＋、B6-*mi*/*mi*、B6-Mi^{or}/Mi^{or}、B6-*tg*/*tg*、B6-mi^{ew}/mi^{ew}、B6-mi^{ce}/mi^{ce}、WB-＋/＋、および WB-*mi*/*mi* マウスの脾臓をインターロイキン３依存性に４週間培養し、培養マスト細胞を得た。^{51}Cr を取り込ませた細胞傷害活性の標的となる YAC-1 細胞に対して、細胞数 50 倍・100 倍・250 倍の培養マスト細胞を加えて共培養した。18 時間後に培養上清中の ^{51}Cr を測定し、YAC-1 の傷害を評価した。NK 活性について、上述のマウスに、RNA 様物質 poly I：C を腹腔内注射し 24 時間後に脾臓を摘出した。脾臓より単核細胞群を抽出し、^{51}Cr を取り込ませた YAC-1 細胞に対して、細胞数 10 倍・40 倍・75 倍で加えて共培養した。4 時間後に上記と同様に YAC-1 の傷害を評価した。培養マスト細胞・脾臓由来の単核細胞より RNA を抽出し、細胞傷害に重要なタンパク質であるパーフォリン・グランザイム B の発現を評価した。

〔 総　　括 〕

培養マスト細胞の細胞傷害活性・NK 活性について、B6-＋/＋マウス由来のものに比べて、B6-*mi*/*mi* および

B6-*Mi*^{or}/*Mi*^{or} 由来のものは著明な低下がみられた。一方、B6-*tg*/*tg*、B6-*mi*^{ew}/*mi*^{ew} および B6-*mi*^{ce}/*mi*^{ce} については、B6-＋/＋マウス由来のものと同程度であった。B6-*mi*/*mi* マウス由来の細胞傷害活性・NK 活性と異なり、WB-*mi*/*mi* マウス由来の活性は低下がみられなかった。この系では、培養マスト細胞の細胞傷害活性はグランザイム B の発現に、NK 活性はパーフォリン・グランザイム B の発現に相関がみられた。WB 系統のマウスには、変異 *mi* 型 MITF の阻害効果を打ち消すなんらかの因子が存在することが想定される。

論文審査の結果の要旨

審査対象となる論文では、転写因子 MITF の変異がマウスの NK 活性およびマスト細胞（肥満細胞）の細胞障害活性にどのような影響を与えるかを検討している。MITF の変異のうち代表的な５種類（*mi*、*Mi*^{or}、*tg*、*mi*^{ew}、*mi*^{ce}）を C57BL/6（B6）マウス系統で検討し、機能欠失型変異である *tg*、*mi*^{ew}、*mi*^{ce} 型変異のこれらの活性への影響は小さいこと、そして、MITF 自身の機能欠失に加え他の転写因子に対して転写阻害活性を持つ *mi*、*Mi*^{or} 型変異はこれらの活性を著明に低下させることを示している。さらに、この論文では、B6 マウス系統でみられた *mi* 型変異のこれらの活性に対する阻害効果が、WB マウス系統ではみられないことを示している。

本論文は学術的に評価され国際的な英文誌に掲載されており、審査対象となる論文は学位論文に値すると考えられる。