

氏 名	おく だ まさ と 奥 田 雅 人
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3162 号
学位授与の日付	平 成 19 年 11 月 26 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 分 子 医 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Distinct Activities of Stromal Cells Involved in the Organogenesis of Lymph Nodes and Peyer's Patches (リンパ節とパイエル板の組織発生における間質細胞群の異なる活性)
論文調査委員	(主 査) 教 授 生 田 宏 一 教 授 長 澤 丘 司 教 授 湊 長 博

論 文 内 容 の 要 旨

(背景) リンパ節やパイエル板などの二次リンパ組織の発生において、血球系由来の $LT\alpha 1\beta 2+IL7R\beta+integrin\ \alpha 4\beta 7+$ 細胞 (inducer cells) と間葉系由来の $VCAM-1+ICAM-1$ 細胞 (organizer cells) の相互作用によって原基が形成されるといふほぼ共通の機構が存在すると、現在考えられている。しかし、これまでに報告されているように、リンパ節やパイエル板の発生に必要なシグナルについては、 $IL-7R$ シグナルがパイエル板の発生に必要である一方、 $RANK$ (receptor activator for $NF-\kappa B$) シグナルがリンパ節の形成に必須であるという点で相違がある。さらに、これらのシグナルの相違がそれぞれの組織の構造の違いをもたらす可能性も考えられる。そこで、リンパ組織の organizer cells に着目し、パイエル板とリンパ節におけるこの細胞群の遺伝子発現を比較することによって、臓器間でのこの細胞群の機能的な差を明らかにすることを試みた。

(方法) 胎生 17.5 日と新生児 4 日目の C57BL/6 マウスの腸管とリンパ節を含む腸間膜よりそれぞれ $CD45-VCAM-1+ICAM-1$ 細胞をソーティングした。それぞれの細胞集団において、蛍光抗体染色に抗 $RANKL$ (receptor activator for $NF-\kappa B$ ligand) 抗体を用いて、発現の有無を調べた。アフィメトリクス社のマイクロアレイ、および D-CHIP プログラムを用いて遺伝子プロファイルを比較検討した。遺伝子の発現は real-time quantitative RT-PCR によって確認した。

(結果と考察) 腸間膜リンパ節の organizer cells には、パイエル板に比較して、 $RANKL$, $IL-6$, $IL-7$, $Ccl7$, $Cxcl1$, and $Ccl11$ を含む、様々な炎症時に活躍するサイトカインが高く発現している。しかし、パイエル板では腸間膜リンパ節に比較して高く発現しているものは少ない。腸間膜リンパ節の間質細胞が、出産前から、すでに活性化された状態を示している。腸間膜リンパ節の organizer cell には、それ以外にも $Meox2$, $GATA6$, $Lhx8$, $Prrx1$, $Egr2$ といった transcription factor が高発現している。これらは、骨格組織や骨格筋や口蓋の形成などの分化の過程において、重要な役割をはたしている。これらの結果から腸間膜リンパ節とパイエル板では間質系細胞である organizer cell population が機能的に異なっている状態であることが示唆される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

リンパ節やパイエル板などの二次リンパ組織の発生において、血球系由来の inducer cells と間葉系由来の organizer cells の相互作用によって原基が形成される共通の機構が存在する。しかし、リンパ節やパイエル板の発生に必要なシグナルについては、 $IL-7R$ シグナルがパイエル板の発生に必要である一方、 $RANK$ シグナルがリンパ節の形成に必須であるという点で相違がある。胎生 17.5 日と新生児 4 日目のパイエル板とリンパ節におけるこの細胞群の遺伝子発現を比較することによって、組織や発生段階におけるリンパ組織の organizer cells の違いを解析した。

腸間膜リンパ節の **organizer cells** には、パイエル板に比較して、RANKL, IL-6, IL-7, Ccl7, Cxcl1, and Ccl11 を含む、様々な炎症時に活躍するサイトカインが高く発現している。しかし、パイエル板では腸間膜リンパ節に比較して高く発現しているものは少ない。腸間膜リンパ節の間質細胞が、出産前から活性化された状態を示している。また、それ以外にも **Meox2**, **GATA6**, **Lhx8**, **Prrx1**, **Egr2** といった転写因子が高発現している。これらは、骨格組織や骨格筋や口蓋の形成などの分化の過程において、重要な役割を果たしている。これらの結果から腸間膜リンパ節とパイエル板では、間質系細胞である **organizer cells** が機能的に異なっている状態であることが示唆された。

以上の研究は、二次リンパ組織におけるオーガナイザー細胞の役割の解明に貢献し、二次リンパ組織の発生機序の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 19 年 10 月 30 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。