

氏 名	わたなべ いと い ま な み 渡 邊(糸井) マナミ
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1762 号
学位授与の日付	平 成 13 年 11 月 26 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Two distinct steps of immigration of hematopoietic progenitors into the early thymus anlage (マウス形成初期胸腺原基への血液系前駆細胞の移入は2段階におこる)
論文調査委員	(主 査) 教 授 西 川 伸 一 教 授 内 山 卓 教 授 桂 義 元

論 文 内 容 の 要 旨

胸腺はT細胞分化の場として必須の器官であり、胸腺微小環境を構築するストローマ細胞との相互作用のもとに造血系前駆細胞は成熟T細胞へと分化する。胸腺ストローマの主な構成細胞である上皮細胞は、消化管や皮膚など他の上皮性器官の上皮細胞が層状構造をとるのとは異なり、胸腺特有の網目構造を形成している。マウス胸腺上皮細胞は、第3咽頭嚢および第3鰓裂の単層上皮に由来し、胎生9～11日頃にこれらの上皮が鰓弓間葉系細胞間へ陥入することにより胸腺原基が形成され、その後間葉系細胞や造血系前駆細胞との相互作用により胸腺特有の3次元構築を持つようになる。しかし、胸腺上皮細胞の分化過程においてどのような組織変化がおこるのかは明らかでない。胸腺原基への最初の造血系前駆細胞の移入は、原基形成後まもない胎生11.5日頃よりおこることが示されているが、その過程の詳細については明らかでない。ヌードマウスでは、*Foxn1* 遺伝子の点突然変異により無毛と胸腺低形成が示される。ヌードマウス成体胸腺は特有の網目状上皮を持たず、シストを取り囲む層状上皮構造のみがみられる。その胸腺形成不全は胎生11.5日頃の第3鰓裂外胚葉上皮の分化・増殖の異常によることが示されているが、上皮細胞の形態変化過程や造血系前駆細胞の移入の有無については明らかではない。本研究では、マウス形成初期胸腺原基における上皮細胞の分化および胸腺原基への前駆細胞の移入の過程を明らかにする目的で、正常およびヌードマウス胸腺原基における上皮細胞の組織変化および前駆細胞の分布変化を、免疫組織化学を用いて比較解析した。

正常マウス胸腺原基の分化過程において、上皮細胞の構築は第3咽頭嚢・鰓裂単層上皮から少なくとも2つの段階を経て胸腺特有の網目構造へと移行することが明らかとなった。胸腺原基では、胎生11日に重層状上皮、胎生12日にクラスター状上皮が観察された。すなわち、胸腺上皮細胞は胸腺形成過程において、単層上皮、重層上皮、クラスター上皮の構築変化を経て、最終的には特有の網目構造をとることが示された。他方、前駆細胞の胸腺原基への移入過程においても2つの段階を通ることが明らかとなった。前駆細胞は、胎生11日の重層上皮の段階で上皮細胞の周りの胸腺間葉系細胞層に見られるが、上皮細胞間には見られず、胎生12日のクラスター上皮の段階で初めて上皮細胞間に見られた。このことより、胸腺原基への前駆細胞の移入は重層上皮の段階において始まり、血液前駆細胞はまず間葉系細胞層に到達した後、クラスター上皮の段階において上皮細胞間へ侵入していくものと考えられた。この移入は、胸腺原基が前駆細胞の遊走を誘導する能力を獲得することによってはおこることが示唆された。

ヌードマウスにおいては、正常マウスに比べて0.5日程度遅れるものの、胎生11.5日には上皮の重層化が見られ、その周りの間葉系細胞層には前駆細胞が観察された。しかし、胎生12日において上皮細胞のクラスター化は見られたが、上皮細胞間に前駆細胞は認められず、ヌードマウスでは胸腺原基への前駆細胞の移入は間葉系細胞層までしかおこらないことが示された。これらのことより、ヌードマウスにおいて、胸腺分化の欠損は胎生12日のクラスター上皮の段階でおこり、その胸腺上皮細胞は前駆細胞の上皮細胞クラスター内への移行を誘導する機能を欠損することが示された。前駆細胞の胸腺原基への移入における2つの段階、すなわち、間葉系細胞への移入および上皮細胞間への移行には、それぞれ別個の胸腺原基との相互作用が必要であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

胸腺は T 細胞分化に必須の臓器であり、その微小環境を構築する上皮細胞は胸腺特有のスポンジ状構築をとることが知られている。しかしながら、胸腺形成過程における上皮細胞の組織構築や胸腺原基へ T 前駆細胞がどのように移入するかということは不明であった。申請者は、正常マウスおよび胸腺低形成を示すヌードマウスを用いて、胸腺形成過程における上皮細胞の組織構築の変化と T 前駆細胞の分布の変化を、免疫組織化学的手法を用いて比較解析した。

正常マウスにおいては、上皮細胞は第 3 咽頭嚢・鰓裂単層上皮から重層状上皮、クラスター状上皮を経て胸腺特有の網目構造をとることを明らかにした。また、T 前駆細胞の胸腺原基への移入は、間葉系細胞層への移入と上皮細胞間への侵入の 2 段階でおこり、各々の段階は上皮細胞がそれぞれ重層状およびクラスター状へと移行するのに伴って起こることを明らかにした。一方、ヌードマウスの胸腺原基はクラスター状上皮の段階で T 前駆細胞の上皮細胞クラスター内への移行を支持する機能を欠損することが示された。すなわち、ヌードマウスにおける胸腺分化の欠損はクラスター状上皮の段階で起こることを明らかにした。

以上の研究は、胸腺の器官形成と T 前駆細胞の胸腺への移行過程についての解明に貢献し、細胞免疫学の伸展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13年10月2日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。