

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
岡田 雅	主査 教授 上 田 晃 一 主査 教授 窪 田 隆 裕 副査 教授 清 金 公 裕 副査 教授 芝 山 雄 老 副査 教授 森 浩 志
主論文題名 Regulation of Hair Regrowth in Alopecic Site of IFN- γ ^{-/-} Mice by Macrophages Infiltrating into Allograft in IFN- γ ^{+/+} Mice (移植腫瘍の拒絶反応として出現するマクロファージによる IFN- γ ノックアウトマウス脱毛部の毛成長の調節)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>皮膚は、表皮、真皮、皮下組織により構成され、毛をつくる毛包は一生を通じて表皮と皮下組織の間を周期的(増殖期 I~VI、退行期、休止期)に上下に移動している。しかし、この周期の調節機構や調節因子はほとんど明らかではない。C57BL/6 マウス(以下正常マウス)の毛は、他系統のマウス同様、生後、毛包形成と同時に始まり3週齢で生え終わる形態形成期の毛(テストヘア)と、本来の毛周期を経る4週齢以降の毛の2種類から成っている。廣田らは C57BL/6 IFN-γ ノックアウトマウス(以下 IFN-γ ノックアウトマウス)では、テストヘアは生えるが、その後、1番最初の毛周期が増殖期の途中IV期で停止するために毛の成長が真皮内で止まり、テストヘアが抜けると6週齢以降に頭部から背部に脱毛が生じることを明らかにした(J. Interferon Cytokine Res. 22: 935-945, 2002)。さらに、廣田らは、この脱毛した IFN-γ ノックアウトマウスに、皮膚の同種移植とその移植部への IFN-γ の投与によって、脱毛部での発毛を誘導できることを見いだした(J. Interferon Cytokine Res. 23: 433-439, 2003)。申請者の研究目的は、移植部に浸潤するどの細胞種が脱毛部での発毛に関与しているかを明らかにすることである。</p> <p>《方 法》</p> <p>3-methylcholanthrene で誘導し、BALB/c マウスで継代した腹水型線維肉腫 Meth A 細胞を7週齢の正常マウスの腹腔内に接種後の日にちごとに、腹腔内から全浸潤細胞を回収し、細胞の大きさを指標にセルソーターで分類した。Meth A 細胞の腹腔内接種後の日にちごとの IFN-γ mRNA の発現を RT-PCR 法で解析し、最も発現が高い日に細胞種を同定した。また、正常マウスから得られた全浸潤細胞を IFN-γ ノックアウトマウスの腹腔内に養子移植し、その発毛誘導能を接種後の日にちごとに調べた。最も発毛効果が強い日に、全浸潤細胞を蛍光標識表面抗原(CD4⁺、Ly-6C⁺、Ly-6G⁺、F4/80⁺など)で染色後、無蛍光細胞をセルソーターで分類し、IFN-γ ノックアウトマウスに養子移植して脱毛部での発毛効果を調べた。</p> <p>《結 果》</p> <p>Meth A 細胞を接種した正常マウスの腹腔内浸潤細胞は、移植後2日目まで IFN-γ mRNA を発現</p>	

せず、3日目から4日目にかけてその発現はピークに達し、その後徐々に低下した。ピーク時の全浸潤細胞中、CD4+細胞とF4/80+細胞がIFN- γ mRNAを強く発現していた。また、接種前と接種後8日目までの正常マウスの腹腔内細胞や全浸潤細胞を、IFN- γ ノックアウトマウスの腹腔内へ養子移植した結果、0から2日目までの細胞に発毛効果はなく、3日目の全浸潤細胞に強い発毛効果を認め、4日目から8日目までの全浸潤細胞には、弱い発毛効果が認められた。3日目の浸潤細胞の構成は、CD4+T細胞、F4/80+あるいはLy-6C+マクロファージ、Ly-6G+顆粒球であり、全浸潤細胞からF4/80+マクロファージを除くと発毛効果は消失した。しかし、CD4+T細胞、Ly-6C+マクロファージやLy-6G+顆粒球を除いても発毛効果に変化は無かった。興味深いことにLy-6C+細胞を全浸潤細胞から除くと、発毛効果が促進された。

《考 察》

正常マウスのMeth A細胞の腹腔内接種後、3日目に浸潤してくるF4/80+マクロファージは、IFN- γ ノックアウトマウスの脱毛部の発毛誘導に必須であり、逆に、Ly-6C+マクロファージは、発毛抑制に関与していることが示唆された。IFN- γ ノックアウトマウスでは、テストヘアは生えるが、その後、第1毛周期が増殖IV期で停止(毛の成長が真皮内で停止)し、V期以降での毛の成長が認められない。F4/80+マクロファージおよびLy-6C+マクロファージで産生され、分泌される因子が、毛周期の増殖期における毛の成長を調節していることが強く示唆された。したがって、IFN- γ ノックアウトマウスは、毛周期の調節機構や調節因子を細胞生物学的あるいは分子生物学的に解明する基礎研究に、非常に良いモデル動物である。また、臨床的には、今後、これらの因子cDNAをクローニングし、リコンビナント蛋白質を調製できれば、脱毛症と多毛症に対する薬物治療への可能性が考えられる。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	岡 田 雅
論文審査担当者		主 査 教授 上 田 晃 一 主 査 教授 窪 田 隆 裕 副 査 教授 清 金 公 裕 副 査 教授 芝 山 雄 老 副 査 教授 森 浩 志	
主論文題名 Regulation of Hair Regrowth in Alopecic Site of IFN- γ ^{-/-} Mice by Macrophages Infiltrating into Allograft in IFN- γ ^{+/+} Mice (移植腫瘍の拒絶反応として出現するマクロファージによる IFN- γ ノックアウトマウス脱毛部の毛成長の調節)			
論文審査結果の要旨			
<p>毛周期の調節機構や調節因子は、ほとんど明らかではない。申請者は、毛周期増殖IV期で停止するため脱毛が生じる IFN-γ ノックアウトマウスの発毛誘導のメカニズムを細胞学的に検討し、以下の知見を得ている。</p> <p>(1) 正常マウスに MethA 細胞を腹腔内へ接種後、3 日目から 4 日目の腹腔内浸潤細胞に、IFN-γ mRNA の発現を強く認めた。</p> <p>(2) 正常マウスに MethA 細胞を腹腔内へ接種後、3 日目の腹腔内浸潤細胞中、CD4+細胞と F4/80+細胞が IFN-γ mRNA を強く発現していた。</p> <p>(3) 正常マウスに MethA 細胞を腹腔内へ接種後、3 日目の腹腔内浸潤細胞が IFN-γ ノックアウトマウスに対して強い発毛効果を示した。</p> <p>(4) 正常マウスに MethA 細胞を腹腔内へ接種後、3 日目の腹腔内浸潤細胞のうち F4/80+マクロファージが強い発毛効果を示した。一方、Ly-6C+マクロファージは発毛抑制効果を示した。</p> <p>以上より、F4/80+マクロファージおよび Ly-6C+マクロファージで産生され分泌される因子が、毛周期の増殖期における毛の成長を調節していると強く示唆された。</p> <p>本研究は、毛周期の調節機構や調節因子を解明する手がかりとなるものであり、臨床的にも脱毛症と多毛症に対する薬物治療への可能性を示している。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 9 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Journal of Interferon & Cytokine Research 25(9): 564-574, 2005</p>			