

Spontaneous chondroma formation in CD2-Cre-driven Erk-deficient mice

塩川, 萌

<https://hdl.handle.net/2324/1937175>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

(別紙様式2)

氏名	塩川 萌
論文名	Spontaneous chondroma formation in CD2-Cre-driven Erk-deficient mice
論文調査委員	主査 九州大学 教授 中島 康晴 副査 九州大学 教授 馬場 義裕 副査 九州大学 教授 新井 文用

論文審査の結果の要旨

細胞系列特異的 Cre リコンビナーゼ発現マウスは、遺伝子の機能を組織特異的に解析する手法として広く用いられている。T 細胞特異的な Cre 発現マウスは様々なプロモーターを用いて樹立されてきたが、発生過程における非免疫細胞での Cre 発現は詳細には調べられていない。

申請者らは、T 細胞に高発現する CD2 プロモーターを用いた成熟 T 細胞特異的 Cre トランスジェニックマウスを樹立し、これを用いて MAP キナーゼである Erk(Extracellular-signal regulated kinase)を欠損するマウス(CD2 Tg x Erk1^{-/-}Erk2^{flx/flx})を作成した。このマウスには指(趾)関節に高頻度で腫瘍が発生しており、組織学的な解析から、この異常は炎症を伴わず、軟骨細胞の過増殖が原因であることが判明した。この軟骨腫は T 細胞を欠損する CD3ε欠損マウス背景でも認められ、また CD2-Cre 誘導 Erk 欠損マウス由来の骨髄細胞を野生型マウスに移植しても誘導されないことから、責任細胞は Erk 欠損 T 細胞ではなく、非免疫細胞の寄与が疑われた。そこで、ROSA26-flx-stop-RFP レポーターマウスと交配して Cre 発現細胞を追跡したところ、軟骨腫細胞で強いレポーターの蛍光が観察され、軟骨細胞への分化過程で CD2-Cre が発現していたことが明らかとなった。Erk は軟骨細胞の増殖を負に制御することが既に知られていることから、このマウスでは、一部の軟骨細胞で Cre が発現することによって Erk の発現が失われ、増殖制御の破綻を介して軟骨腫が誘導されていることが示唆された。軟骨腫細胞では他の T 細胞特異的遺伝子の発現も認められ、また、野生型の正常軟骨細胞の一部でも、CD2-Cre が過去に発現したことを示す RFP レポーターの蛍光が確認された。

以上の実験結果より、非免疫細胞である軟骨細胞と、免疫細胞である T 細胞系列とが、その分化過程において共通の細胞系譜を経由する可能性が示唆された。

以上の結果は、この方面の研究に治験を加えた意義あるものと考えられる。本論文の内容について、各調査委員より専門的な観点から論文内容および関連した事項について種々の質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。よって調査委員会合議の結果、試験は合格と決定した。