

加齢ヌードマウスにおける胸腺外分化 Dendritic Epidermal T Cell の同定とその性状の解析

新潟大学医学部皮膚科学教室（主任：伊藤雅章教授）

富山 勝博

Identification and Phenotypic Analysis of Extrathymically Differentiated
Dendritic Epidermal T Cells in Aged Athymic Nude Mice

Katsuhiro TOMIYAMA

*Department of Dermatology,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Masaaki ITO)*

The Epidermis of euthymic mice (+/+) contains a distinct T cell subset called dendritic epidermal T cells (DETC). The majority of these cells are derived from early fetal thymocytes and express invariant $\gamma\delta$ T cell receptor (TCR) composed of $V\gamma 3/V\delta 1$ chain. However, the author found the T cells considered as DETC in aged athymic nude mice (nu/nu). These DETC were consisted of $V\gamma 3^- \gamma\delta^+$ subset and $\alpha\beta^+$ subset, and demonstrated lower expression of the CD3/TCR complex in comparison with normal $V\gamma 3^+$ DETC. The $\alpha\beta^+$ subset was heterogeneous in the $V\beta$ usage. Furthermore, the DETC in aged nu/nu uniformly expressed IL-2R β chain even in resting states. These results indicate the age-dependency of the extrathymically matured DETC, and the phenotypic, possibly functional difference from the thymus-derived DETC.

Key words: dendritic epidermal cells (DETC), extrathymic differentiation, athymic nude mice, aging, flow cytometric analysis

樹枝状表皮T細胞, 胸腺外分化, ヌードマウス, 加齢, フローサイトメトリー

緒 言

マウスの表皮内には $\text{Thy-1}^+ \text{CD3}^+ \text{CD5}^- \text{CD4}^- \text{CD8}^-$ の、樹枝状 $\gamma\delta$ T 細胞, いわゆる dendritic epidermal T cell (DETC) が存在する¹⁾⁻³⁾. これは他のT細胞に

はない $V\gamma 3\text{-D}\gamma 1\text{-J}\gamma 1/V\delta 1\text{-D}\delta 2\text{-J}\delta 2$ という組合わせの T cell receptor (TCR) を有し, junctional diversity もなく, 極めて homogeneous な細胞集団である⁴⁾⁵⁾ ($V\gamma$ 鎖の表記は Allison らに従った.). この DETC の由来に関して, 当初は骨髄由来との推察もなされたが⁶⁾

Reprint requests to: Katsuhiro TOMIYAMA,
Department of Dermatology, Niigata
University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部皮膚科学教室
富山 勝博

7), その後, 胎仔胸腺細胞, あるいは胎仔肝細胞の移入実験等により, 現在では, 胎仔肝細胞を前駆細胞として胎仔胸腺内に最初に出現する $V\gamma 3^+$ 細胞に由来するとされている⁸⁾⁻¹⁰⁾. 従って, 通常の $V\gamma 3^+$ DETC は, 他の多くの T 細胞同様, 胸腺内で分化, 成熟し末梢組織に供給された, すなわち胸腺内分化した T 細胞といえる.

ほとんどの T 細胞が胸腺で分化するのに対して, 最近, 胸腺を経由せずに分化した T 細胞, いわゆる胸腺外分化 T 細胞の存在が報告され, 生態防御や自己免疫病の発症等に関与することが示唆されている¹¹⁾⁻¹⁴⁾. 加齢という現象もまた, これらの細胞が重要な役割を果たす状態のひとつと推察されている¹⁵⁾. 胸腺外分化 T 細胞が存在する臓器のなかで, 腸管は皮膚と同様に上皮内リンパ球 (i-IEL) としてこれらの T 細胞を含有する¹⁶⁾. 従って, 外来抗原に頻回に暴露される臓器であることに加えて, T 細胞を取り巻く環境という点でも, 皮膚と腸管は類似している可能性がある. このことから表皮にも $V\gamma 3^+$ DETC 以外の胸腺に依存しない DETC が存在しうるのか, また存在するならばどのような性状を示すのかは非常に興味深い問題であった.

最近, 放射線照射骨髄キメラマウス (BM chimera) で胸腺非依存性の DETC が報告されているが¹⁷⁾¹⁸⁾, より自然なモデルと考えられる athymic ヌードマウス (nu/nu) では未だ明瞭な細胞集団としては同定されていない. そこで今回, nu/nu を用いて, 胸腺外分化 T 細胞が増加するとされる加齢状態において DETC の同定を試み, さらにそれらの性状を検討した.

材料および方法

1. 動物

6~8 週齢の euthymic C57BL/6 マウス (B6 +/+), athymic B6 ヌードマウス (B6 nu/nu) はいずれも日本チャールスリバー (Atsugi, Kanagawa, Japan) より購入した. 加齢 (aged) マウスの解析には上記マウスを新潟大学動物実験施設にて飼育し, 少なくとも生後 6 カ月以上経過したものをを用いた.

2. 抗体

使用した抗マウスモノクローナル抗体の種類は表 1 のとおりである.

3. 免疫蛍光抗体染色

マウスの耳介を 20mMEDTA にて処理し epidermal sheet を作製し, 冷アセトンで固定後, FITC 標識 Thy-1.2 抗体を用いて染色した. 詳しくは文献を参照された

い¹⁹⁾²⁰⁾. 単位面積当たりの Thy-1⁺ 細胞数は, OLYMPUS BH-2 蛍光顕微鏡下で無作為に選んだ 10 視野の観察を基に算出した.

4. Flow cytometric (FCM) analysis

マウス耳介あるいは軀幹より得た皮膚組織を, 0.5 % トリプシンで 37℃, 30 分間処理した後, Lympholyte-M (Cedarlane Laboratories, Hornby, ON, Canada) を用いて epidermal cell (EC) を調製した²¹⁾. また肝臓, 及び脾臓のリンパ球はスチールメッシュ上で組織をすりつぶした後に, それぞれ Ficoll-Isopaque, 0.83 % NH_4Cl を用いて不必要な細胞 (肝細胞, 赤血球等) を除去してから細胞浮遊液として調製した¹⁴⁾. 2 % FCS, 0.02 % NaN_3 , および 20mMEDTA 入りの PBS で再調製した $5\sim 10 \times 10^6$ の細胞浮遊液を十分量の各種抗体と 4℃, 30 分間反応させ, 次いで上記 PBS で数回洗浄した後, FACScan flow cytometer および Lysis II program (Becton Dickinson, Mountain View, CA) を用いて解析した²⁰⁾.

表 1 anti-Thy1.2 mAb, anti-CD5 mAb, Streptavidin-PE は Becton Dickinson (Mountain View, CA.) より入手した. それ以外は全て PharMingen (San Diego, CA.) より購入した.

mAb, reagents	Conjugation	Clone
Anti-Thy-1.2	FITC	30-H-12
Anti-CD3	FITC/PE	145-2C11
Anti-TCR- $\alpha\beta$	FITC/biotin	H57-597
Anti-TCR- $\gamma\delta$	PE	GL-3
Anti-V β 2	biotin	B20.6
Anti-V β 3	biotin	KJ25
Anti-V β 5	biotin	MR9-4
Anti-V β 6	biotin	RR4-7
Anti-V β 7	FITC	TR310
Anti-V β 8	biotin	MR5-2
Anti-V β 11	biotin	RR3-15
Anti-V γ 3	PE	536
Anti-IL-2R β	biotin	TM- β 1
Anti-HSA*	PE	M1/69
Anti-NK1.1	PE	PK136
Anti-CD5	FITC	53-7.3
Streptavidin	PE	

* heat stable antigen

結 果

1. aged nu/nu における DETC の同定

+/+ および aged nu/nu より得た epidermal sheet の IF 所見を図 1 に示した. aged nu/nu の表皮には, +/+ と同様に, Thy-1⁺ 細胞が認められ, そのほとんどが樹状を呈していた. しかし +/+ と比較すると, 樹状度合い (dendriticity) は低い傾向を示した. また単位面積あたりの Thy-1⁺ 細胞数は +/+ の約3分の

1であった (表 2).

次にこれら Thy-1⁺ 細胞中のT細胞を同定するために, 表皮より EC を調製し, FCM analysis を行った. +/+ における DETC は Thy-1⁺CD3⁺ 細胞として同定されるが (図 2, box a), nu/nu の表皮では, Thy-1⁺ 細胞のほとんどが CD3⁻ であった (図 2, box b). しかし, aged nu/nu では明らかに Thy-1⁺CD3⁺ 細胞が確認された (図 2, box c). Thy-1⁺ 細胞数は週齢によりあまり変化しないが, aged nu/nu ではその約19

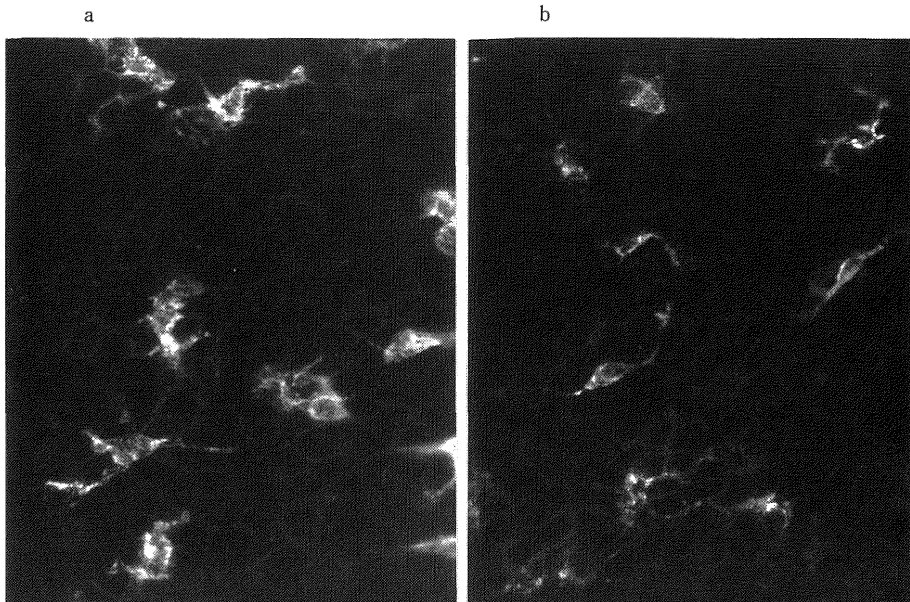


図 1 B6 +/+ および aged B6 nu/nu より得た epidermal sheet の, anti-Thy1.2 mAb 用いた IF 所見. a : +/+, b : aged nu/nu. いずれの epidermal sheet も耳介皮膚より作製した.

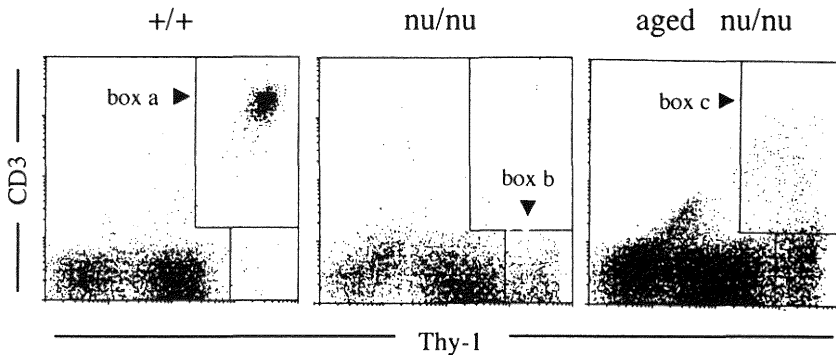


図 2 耳介あるいは体幹皮膚より調整した EC の anti-Thy1.2 mAb および anti-CD3 mAb による二重染色結果 (FCM analysis).

％が CD3⁺ であった (表 2). aged nu/nu の表皮は、肉眼的に炎症様の所見はなく、また hematoxylin-eosin 染色でも病的な細胞浸潤は認められなかった (未掲載). 以上より aged nu/nu の表皮には、樹状形態を持つ T 細胞、すなわち DETC が存在すると考えられた. しかしその CD3 の蛍光強度は通常よりも弱く (図 1), aged nu/nu の DETC は +/+ の DETC とは異なることが示唆された.

表 2 単位面積当たりの Thy-1⁺ 細胞数、および CD3⁺ 細胞の割合. それぞれ IF, FCM analysis の結果から求めた.

mice	Thy-1 ⁺ cells/mm ²	% of CD3 ⁺ /Thy-1 ⁺
+/+	426.3±35.0	91.9±7.1
nu/nu	139.7±27.8	2.4±1.8
aged nu/nu	124.3±40.1	19.1±6.4

表 3 DETC における $\alpha\beta$ ⁺ と $\gamma\delta$ ⁺ の割合. FCM analysis の結果から算出.

mice	% of	
	$\alpha\beta$ ⁺ /CD3 ⁺	$\gamma\delta$ ⁺ /CD3 ⁺
aged nu/nu	35.3±1.8	61.7±6.3

2. aged nu/nu における DETC の TCR の解析

次に, aged nu/nu の DETC の TCR について FCM analysis により解析した. +/+ の DETC は週齢によらずほとんどが $\gamma\delta$ であるのに対して, aged nu/nu では $\gamma\delta$ だけでなく, $\alpha\beta$ の細胞群も認められた (図 3). 両 TCR の割合は35%, 62%と $\gamma\delta$ の方が優位であった (表 3). しかし, aged nu/nu の $\gamma\delta$ DETC は全て V γ 3⁻ であり, +/+ とは全く異なっていた (図 4). また, 前述のごとく, aged nu/nu の DETC は, $\alpha\beta$, $\gamma\delta$ のいずれの CD3/TCR 共, その発現が adult +/+ よりも有意に弱いことが確認された (図 3, 4). 以上より, aged nu/nu の DETC は +/+ の DETC とは全く異なる T 細胞集団であると考えられた.

3. V β 鎖の多様性の検討

aged nu/nu における $\alpha\beta$ DETC がどのような V β 鎖を使用しているかを数種類の抗 V β 抗体を用いて解析した. aged nu/nu の $\alpha\beta$ DETC は, 抗 V β 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11 いずれの V β の発現も認められ, heterogeneous な細胞集団と考えられた (図 5-a). 同じ個体の肝臓や脾臓の $\alpha\beta$ T 細胞については, その約半分が V β 8⁺ であった (図 5-b, c). しかし, aged nu/nu の $\alpha\beta$ DETC では特に優位な V β は認められなかった (図 5-a).

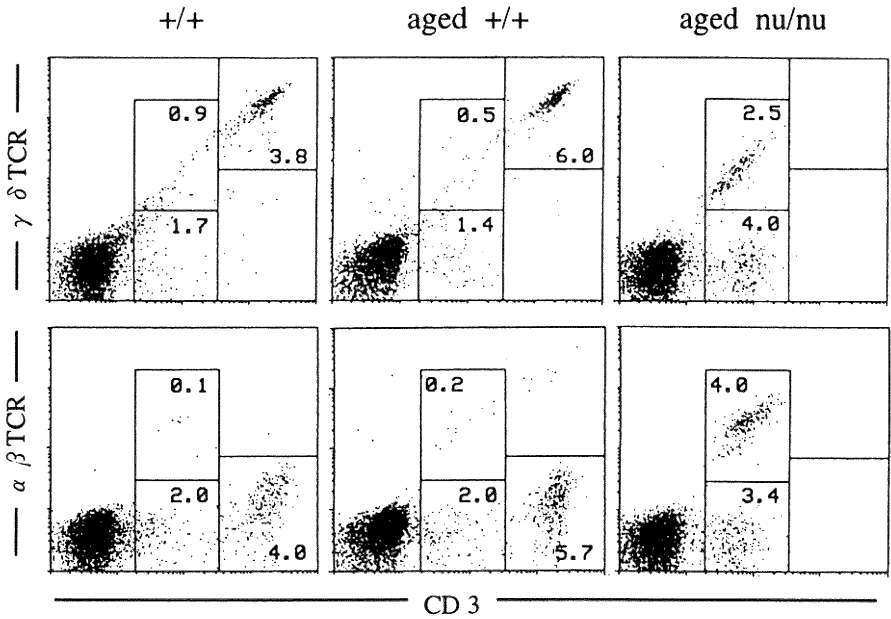
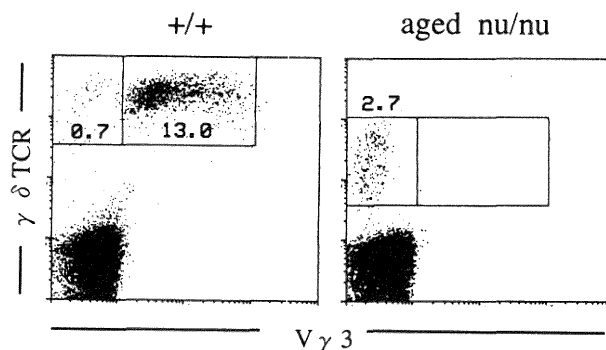


図 3 DETC における $\gamma\delta$ TCR および $\alpha\beta$ TCR の発現.

図4 $\gamma\delta$ DETC における $V\gamma 3$ の発現.

4. aged nu/nu と +/+ の DETC における 各種表面マーカーの比較

aged nu/nu の DETC は、+/+ と同様、HSA⁻, NK1.1⁻ であったが、CD5 については一部が陽性を示した (図 6-a, b, d). +/+ の DETC のほとんどは IL-2R β ⁻ であり、ごく一部にその弱い発現がみられるに過ぎない。これに対して aged nu/nu の DETC はほとんどが IL-2R β ^{dull} であった (図 6-c). また、CD3 の発現がないため DETC とは言えないが、aged nu/nu では、+/+ にはみられない CD3⁻IL-2R β ⁺ 細胞が認められた (図 6-c).

考 察

正常なマウスの表皮に特異的に存在する DETC ($V\gamma 3$ ⁺ DETC) は、冒頭に述べたように、早期の胎仔胸腺細胞を由来とする極めて homogeneous な T 細胞である⁴⁾⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾。一方、最近、放射線照射骨髄キメラマウス (BM chimera) では、胸腺の有無に関わらず、 $\alpha\beta$ DETC が出現するという報告がされ¹⁷⁾¹⁸⁾、腸管の上皮内 T 細胞のように、胸腺非依存性の DETC の存在が確認された。さらに、ヒトの表皮では $\alpha\beta$ T 細胞が優位であることから²²⁾²³⁾、これらがヒトの表皮内 T 細胞に相当する可能性も示唆されている¹⁷⁾。しかし、胸腺の影響を排除できる、より自然なモデルである nu/nu では、正常な CD3/TCR を発現する DETC は存在しないと報告されている²⁴⁾。その後の polymerase chain reaction (PCR) による解析で $V\gamma 3$ ⁺ DETC の存在が示唆されたが、やはり細胞自体の同定は不可能であった²⁵⁾。以上のように nu/nu における DETC の同定が困難な理由としてはマウスの週齢の影響が考えられる。すなわち、これら

の報告では、いずれも比較的若い nu/nu を用いており、肝臓など他臓器の胸腺外分化 T 細胞が加齢により増加することを考慮すると¹⁵⁾、まだ T 細胞として十分に分化、成熟していなかった可能性が考えられる。実際、8 週齢の nu/nu の表皮には Thy-1⁺CD3⁻ 細胞しか認められなかった (図 2)。しかし、加齢状態においては、明らかに、樹状の CD3⁺ 細胞が認められた (図 2, 3)。肉眼的にも顕微鏡観察下でも炎症所見はないことから、これらの CD3⁺ 細胞が皮膚に病的に浸潤した細胞である可能性は少ない。従って、今回、aged nu/nu で認められた Thy-1⁺CD3⁺ は、胸腺外分化した DETC と考えて矛盾はないものと思われる。

aged nu/nu では、BM chimera と同様に、heterogeneous な $\alpha\beta$ DETC が認められたが、むしろ $V\gamma 3$ ⁺ $\gamma\delta$ DETC の方が優位であった。この違いは、用いたマウスの系統によるとも考えられるが、表皮の微小環境の違いも重要と思われる。DETC と周囲の keratinocyte は IL-7, KGF などを通じて相互に影響を及ぼし合うと推察されているが²⁶⁾²⁹⁾、致死量の放射線照射はこれらのサイトカインの産生やあるいは接着分子の発現を大きく変化させる可能性があるものと思われる。従って、 $\gamma\delta$ DETC の有無だけでなく、 $\alpha\beta$ DETC の性状も BM chimera と aged nu/nu とでは異なるかもしれない。

aged nu/nu の DETC は、その TCR だけでなく、他の表面マーカーについても +/+ とは多少の違いが認められた。特に aged nu/nu ではほとんどの DETC が IL-2R β ^{dull} であったことは興味深い。通常の $V\gamma 3$ ⁺ DETC は、in vitro で、Con A+IL-2 に反応するのに対し、nu/nu より得られた EC は IL-2 単独でも高い反応性を示すとされる²⁴⁾³⁰⁾。今回得られた結果はこ

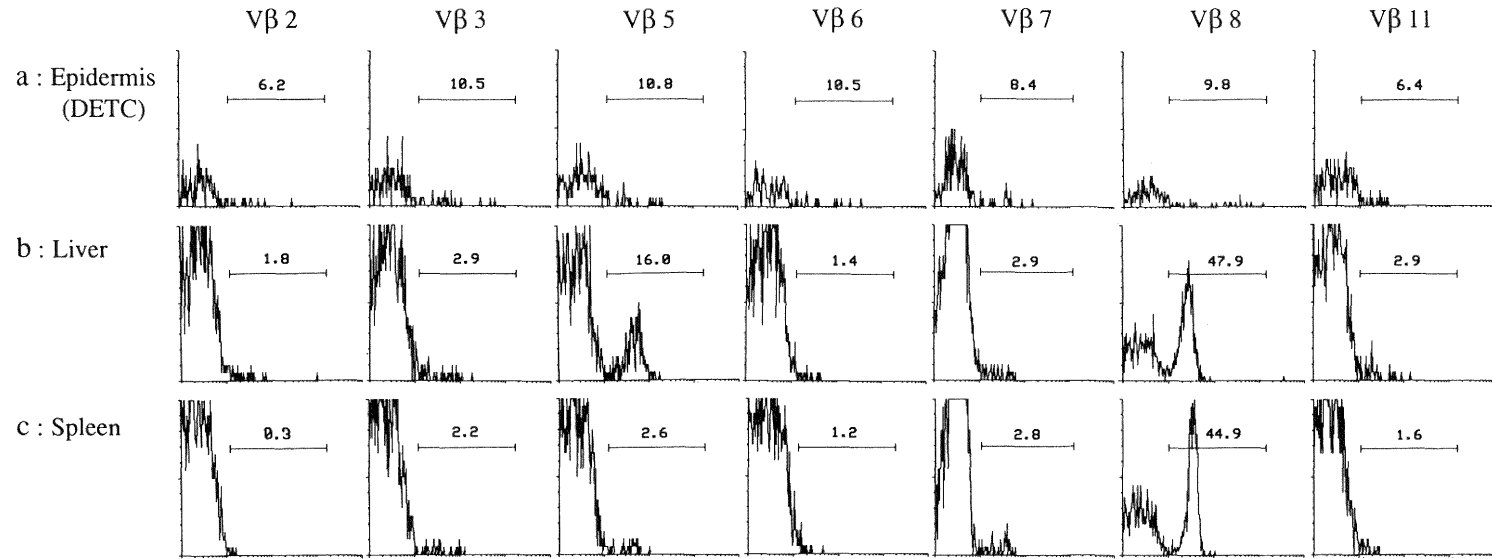


図 5 aged nu/nu に存在する $\alpha\beta$ T 細胞の V β usage の検討. いずれも $\alpha\beta$ T 細胞だけを解析した. 数字は $\alpha\beta$ T 細胞に占める各 V β の割合.

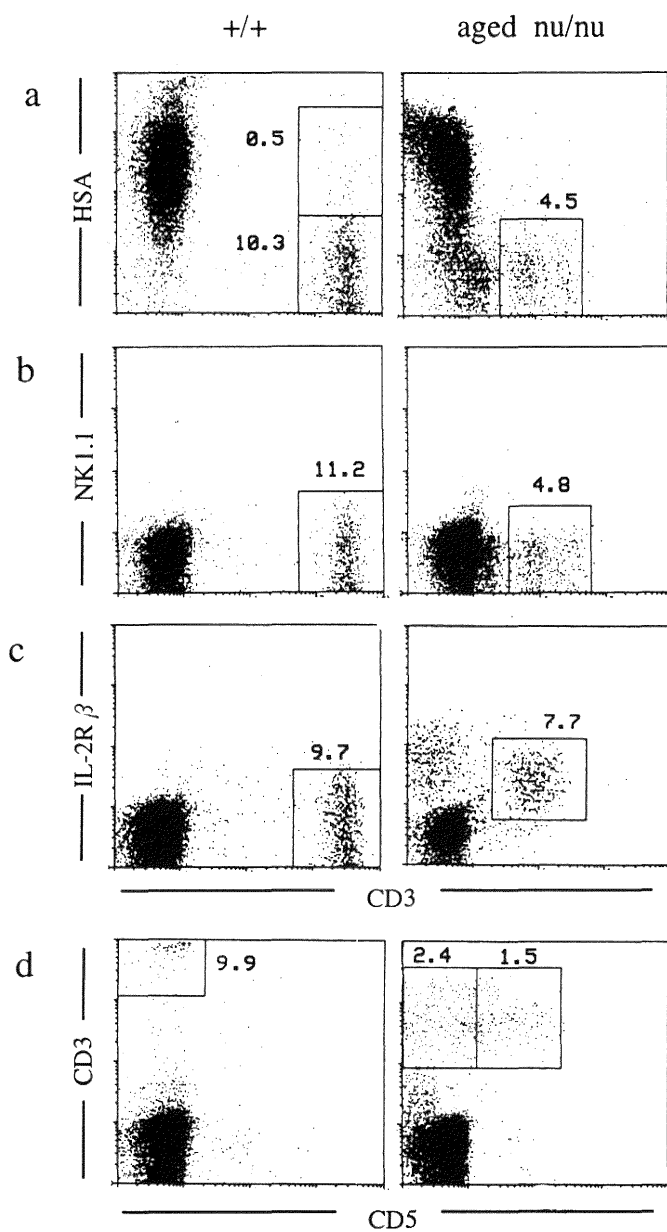


図 6 +/+ および aged nu/nu の DETC における各種表面マーカーの発現の比較. a : HSA, b : NK1.1, c : IL-2R β , d : CD5 の発現について解析した.

の事実をうまく説明できるものと思われる。すなわち, aged nu/nu の DETC は resting な状態ですでに IL-2R β を有するため IL-2 に対して反応するが, V γ 3⁺DETC が IL-2 に反応するには Con A 等の mitogen による活性化が必要と考えられる。

aged nu/nu の DETC が骨髄由来の, 胸腺外分化 T 細胞であることは明らかであり, 絶対数が少ないこと, dendriticity が低いこと, CD3/TCR の発現が弱いことはその反映であると思われる。しかし, これら胸腺外分化 DETC が表皮に現われるまでの過程については, 不明である。可能性としては, 1) 表皮で T 細胞として分化, 成熟する, あるいは, 2) 他の臓器で分化した T 細胞が表皮に homing することなどが考えられる。nu/nu の Thy-1⁺ 細胞の総数は加齢によりあまり変化しないが, CD3⁺ 細胞の割合は aged nu/nu の方が多かった (表 2)。また, $\alpha\beta$ DETC の V β usage は, 他臓器の胸腺外分化 T 細胞とは異なる傾向を示した (図 5)。これらは, aged nu/nu の DETC が新たに他から供給されたものではなく, 表皮において独自に分化したことを示唆するものと考えられる。もし表皮で分化, 成熟するならば, 表皮には DETC の前駆細胞が存在するはずである。これに関しては, nu/nu のみに認められた CD3⁺IL-2R β ⁺ 細胞の存在が興味深い。他臓器でこの性状を呈するのは NK 細胞であるが, nu/nu の表皮に認められた CD3⁺IL-2R β ⁺ 細胞は NK1.1⁻ であった。また, この細胞群はまだ DETC がほとんどない若い nu/nu にも認められ, さらに T, B 細胞への分化が不可能とされる SCID マウスにも存在するようである (未発表)。しかし, 一方では, aged nu/nu の DETC が単一ではなく, TCR や V β usage が多様であったことから, 2) の可能性, あるいはまた, 1), 2) の両方の結果として DETC という細胞集団が構成された可能性も否定できない。先に述べた CD3⁺IL-2R β ⁺ 細胞の解析や RAG (rearrangement gene) の検索等を含め, 分化あるいは供給経路の解明が今後の検討課題と考えられた。

結 論

aged nu/nu において胸腺外分化した DETC を明確な細胞集団として同定した。この DETC は heterogeneous な V β を有する $\alpha\beta$ TCR⁺T 細胞および V γ 3⁺ $\gamma\delta$ -TCR⁺T 細胞からなり, さらにこれらのほとんどが IL-2R β ^{high} で, 胎仔胸腺由来の DETC とは全く異なる細胞であった。胸腺外分化 DETC 細胞がどこで分化を遂

げたのかはいまのところ不明であるが, 肝臓などの胸腺外分化 T 細胞のように, 加齢に伴う生体内の環境の変化によって増加したものと考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり御指導, 御校閲を賜りました新潟大学医学部皮膚科伊藤雅章教授, ならびに同医動物学教室教授安保徹教授に深謝いたします。また御指導, 御教示をいただいた渡辺久美助手, 動物管理に御協力をいただいた橋本鉄男技官, ならびに標本および写真作製に御協力をいただいた今井隆朗技官に心より謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) Bergstresser, P.R., Tigelaar, R.E., Dees, J.H. and Streilein, J.W.: Thy-1 antigen bearing dendritic cells populate murine epidermis. *J. Invest. Dermatol.*, **81**: 286~288, 1983.
- 2) Tschachler, E., Schuler, G., Hutterer, J., Leibel, H., Wolff, K. and Stingl, G.: Expression Thy-1 antigen by murine epidermal cells. *J. Invest. Dermatol.*, **81**: 282~285, 1983.
- 3) Stingl, G., Gunter, K., Tschachler, E., Yamada, H., Lechler, R.I., Yokoyama, W.M., Steiner, G., Germain, R.N. and Shevach, E.M.: Thy-1⁺ dendritic epidermal cells belong to the T cell lineage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**: 2430~2434, 1987.
- 4) Asarnow, D.M., Kuziel, W.A., Bonyhadi, M., Tigelaar, R.E., Tucker, P.W. and Allison, J.P.: Limited Diversity of $\gamma\delta$ Antigen Receptor Genes of Thy-1⁺ Dendritic Epidermal Cells. *Cell*, **55**: 837~847, 1988.
- 5) Lafaille, J.J., DeCloux, A., Onneville, M., Takagaki, Y. and Tonegawa, S.: Junctional sequence of T cell receptor $\gamma\delta$ genes: Implications for $\gamma\delta$ T Cell lineages and for a novel intermediate of V-(D)-J Joining. *Cell*, **59**: 859~870, 1989.
- 6) Breathnach, S.M. and Katz, S.I.: Thy-1⁺ dendritic cells in murine epidermis are bone marrow-derived. *J. Invest. Dermatol.*, **83**: 74~77, 1984.
- 7) Bergstresser, P.R., Tigelaar, R.E. and Streilein, J.W.: Thy-1 antigen-bearing dendritic cells in

- murine epidermis are derived from bone marrow precursors. *J. Invest. Dermatol.*, **83**: 83~87, 1984.
- 8) **Havran, W.L. and Allison, J.P.**: Origin of Thy-1⁺ dendritic epidermal cells of adult mice from fetal thymic precursor. *Nature (Lond.)*, **344**: 68, 1990.
 - 9) **Ikuta, K., Kina, T., Macneil, I., Uchida, N., Peault, B., Chien, Y. and Weissman, I.L.**: A development switch in thymic lymphocyte maturation potential occurs at the level of hematopoietic stem cells. *Cell.*, **62**: 863~874, 1990.
 - 10) **Ogimoto, M., Yoshikai, Y., Matsuzaki, G., Matsumoto, K. and Nomoto, K.**: Expression of T cell receptor V γ 5 in the adult thymus of irradiated mice after transplantation with fetal liver cells. *Eur. J. Immunol.*, **20**: 1965, 1990.
 - 11) **Abo, T., Ohteki, T., Seki, S., Koyamada, N., Yoshikai, Y., Masuda, T., Rikiishi, H. and Kumagai, K.**: The appearance of T cells bearing self-reactive T cell receptor in the livers of mice injected with bacteria. *J. Exp. Med.*, **174**: 417~424, 1991.
 - 12) **Ohteki, T., Seki, S., Abo, T. and Kumagai, K.**: Liver is a possible site for the proliferation of abnormal CD3⁺CD4⁻CD8⁻ double negative lymphocytes in autoimmune MRL-*lpr/lpr* mice. *J. Exp. Med.*, **174**: 417~424, 1990.
 - 13) **Seki, S., Abo, T., Ohteki, T., Sugiura, K. and Kumagai, J.**: Unusual $\alpha\beta$ -T cells expanded in autoimmune *lpr* mice are probably counterpart normal T cells in the liver. *Int. Immunol.*, **147**: 1214~1221, 1991.
 - 14) **Watanabe, H., Iiai, T., Kimura, M., Ohtsuka, K., Tanaka, T., Miyasaka, M., Tsuchida, M., Hanawa, H. and Abo, T.**: Characterization of intermediate TCR cells in the liver of mice with respect to their unique IL-2 receptor expression. *Cell. Immunol.*, **149**: 331~342, 1993.
 - 15) **Ohteki, T., Okuyama, R., Seki, S., Abo, T., Sugiura, K., Kusumi, A., Ohmori, T., Watanabe, H. and Kumagai, K.**: Age-dependent increase of extrathymic T cells in the liver and their appearance the periphery in older mice. *J. Immunol.*, **149**: 1562~1570, 1992.
 - 16) **Lefrancois, L.**: Extrathymic differentiation of intraepithelial lymphocytes: generation of a separate and unequal T-cell repertoire? *Immunol. Today.*, **12**: 436, 1991.
 - 17) **Ogimoto, M., Matsuzaki, G., Yoshikai, Y., Tauchi, Y. and Nomoto, K.**: Appearance of TCR- $\alpha\beta$ ⁺CD4⁻CD8⁻ skin intraepithelial lymphocytes in radiation bone marrow chimera. *J. Immunol.*, **151**: 3000~3006, 1993.
 - 18) **Shiohara, T., Moriya, N., Hayakawa, J., Arahari, K., Yagita, H., Nagashima, M. and Ishikawa, H.**: Bone marrow-derived dendritic epidermal T cells express T cell receptor- $\alpha\beta$ /CD3 and CD8. *J. Immunol.*, **150**: 4323~4330, 1993.
 - 19) **Miyauchi, S. and Hashimoto, K.**: Epidermal Langerhans cells undergo mitosis during the early recovery phase after ultraviolet-B irradiation. *J. Invest. Dermatol.*, **88**: 703~708, 1987.
 - 20) **Kawai, K., Kishihara, K., Molina, T.J., Wallace, V.A., Mak, T.W. and Ohashi, P.S.**: Impaired development of V γ 3 dendritic epidermal T cells in p56^{lck} protein tyrosine kinase-deficient and CD45 protein tyrosine phosphate-deficient mice. *J. Exp. Med.*, **181**: 345~349, 1995.
 - 21) **Tamaki, K., Stingl, G., Gullino, M., Sachs, D.H. and Katz, S.I.**: Ia antigen in mouse skin are predominately expressed in Langerhans cells. *J. Immunol.*, **123**: 784~787, 1979.
 - 22) **Groh, V., Fabbri, M., Hochstenbach, F., Maziarz, R.T. and Strominger, J.L.**: Double-negative (CD4⁻CD8⁻) lymphocytes bearing T-cell receptor α and β chains in normal human skin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**: 5059, 1989.
 - 23) **Foster, C.A., Yokozeki, H., Rappersberger, K., Koning, F., Volc-Platzer, B., Rieger, A., Coligan, J.E., Wolff, K. and Stingl, G.**: Human epidermal T cells predominately belong to the lineage expressing α/β T cell receptor. *J. Exp. Med.*, **171**: 997, 1990.
 - 24) **Nixon-Fulton, J.L., Kuziel, W.M., Santerse, B., Bergstresser, P.R., Tucker, P.W. and Tigelaar, R.E.**: Thy-1⁺ epidermal cells in nude

- mice are distinct from their counterpart in thymus-bearing mice. *J. Immunol.*, **141**: 1897~1903, 1988.
- 25) **Ota, Y., Kobata, T., Seki, M., Yagita, H., Shimada, S., Huang, Y.-Y., Takagaki, Y. and Okumura, K.**: Extrathymic origin of V γ 1/V δ 6 T cells in the skin. *Eur. J. Immunol.*, **22**: 595~598, 1992.
- 26) **Boismenu, R. and Havran, W.L.**: Modulation of epithelial cell growth by intraepithelial $\gamma\delta$ T cells. *Science (Wash. DC)*, **266**: 1253~1255, 1994.
- 27) **Chung, B.S., Bergstresser, P.R. and Takashima, A.**: Mouse dendritic epidermal T cells exhibit chemotactic migration toward PAM 212 keratinocyte culture supernatants. *J. Invest. Dermatol.*, **101**: 371~376, 1993.
- 28) **Matsue, H., Bregstresser, P.R. and Takashima, A.**: Keratinocyte-derived IL-7 serves as a growth factor for dendritic epidermal T cells in mice. *J. Immunol.*, **151**: 6012~6019, 1993.
- 29) **Xu, S., Ariizumi, K., Bergstresser, P.R. and Takashima, A.**: Cytokine-dependent regulation of growth and maturation in murine epidermal dendritic cell lines. *Eur. J. Immunol.*, **25**: 1018~1024, 1995.
- 30) **Nixon-Fulton, J.L., Bergstresser, P.R. and Tigelaar, R.E.**: Thy-1⁺ epidermal cells proliferate in response to concanavalin A and interleukin 2. *J. Immunol.*, **136**: 2776~2786, 1986.

(平成 8 年 2 月 14 日受付)