

## 論文の要約

|  |  |            |     |                          |
|--|--|------------|-----|--------------------------|
| 報告番号   | 甲<br>乙   | 医 第 1161 号 | 氏 名 | Enkhsaikhan Lkhagvasuren |
| 学位論文題目   | Lymphotoxin $\beta$ Receptor Regulates the Development of CCL21-Expressing Subset of Postnatal Medullary Thymic Epithelial Cells |            |     |                          |
| <p>           腺髄質上皮細胞 (medullary thymic epithelial cells; mTEC) は、組織特異的分子を含む自己抗原を発現するとともに、胸腺皮質で正の選択を受けた成熟途上のT細胞を髄質へと誘引することにより、T細胞の自己寛容性の確立に必須の役割を担っている。mTECにおける自己抗原発現には核内因子Aireが関わることが知られている。また、正の選択を受けたT細胞の誘引にはmTECが発現するケモカインCCL21が関与することが明らかにされている。しかし、Aireを発現するmTECとCCL21を発現するmTECの異同を含め、mTECがどのように異なる分子機能を発現するのか全くわかっていない。そこで本研究では、CCL21とAireを発現するmTECの関係を明らかにするために、マウス胸腺上皮細胞のフローサイトメトリ解析を行った。         </p> <p>           その結果、正常マウスにおけるmTECは、CCL21陽性Aire陰性、CCL21陰性Aire陽性、CCL21陰性Aire陰性、CCL21陽性Aire陽性の4つの亜集団から構成されていることが示された。用いた解析条件では、CCL21を欠損するplt/plt変異マウスでCCL21陽性mTECは検出されず、Aire欠損マウスでAire陽性mTECは検出されなかったことから、CCL21とAireの検出はそれぞれ分子特異的であり、CCL21陽性mTECとAire陽性mTECを検出するmTEC亜集団解析が有効であることが示された。一方で、CCL21欠損マウスでAire発現mTECの生成は障害されていなかったが、Aire欠損マウスでCCL21発現mTECの生成は部分的に障害されていた。また、正の選択を受けたT細胞の産生するサイトカインのひとつであるリホトキシンの受容体であるリンホトキシン<math>\beta</math>受容体 (lymphotoxin <math>\beta</math> receptor; LT<math>\beta</math>R) を欠損するマウスではCCL21陽性Aire陰性mTEC亜集団が特異的に減少しており、正の選択をひきおこすT細胞受容体<math>\alpha</math>鎖の欠損マウスにおいてもCCL21陽性Aire陰性の細胞が特に著しく減少していた。これらの結果から、T細胞受容体を介した正の選択シグナルは、LT<math>\beta</math>Rを介してmTECに作用することによってCCL21発現mTEC亜集団の生成を促進することが示唆された。         </p> <p>           以上の結果から、mTECはCCL21発現細胞とAire発現細胞といった異なる亜集団から構成されていることが明らかにされるとともに、それぞれのmTEC亜集団の生成には異なる分子制御が関与することが明らかになった。また、本研究で確立したmTEC亜集団のフローサイトメトリ解析法は、mTECとその亜集団の分化、維持、再生の機構を明らかにしていくうえで有用な手法となると考えられる。         </p> |  |            |     |                          |