

論 文 内 容 要 旨

題目 **Lymphotoxin β Receptor Regulates the Development of CCL21-Expressing Subset of Postnatal Medullary Thymic Epithelial Cells**

(リンホトキシン β 受容体はCCL21発現胸腺髄質上皮細胞亜集団の出生後生成を制御する)

著者 **Enkhsaikhan Lkhagvasuren, Mie Sakata, Izumi Ohigashi, and Yousuke Takahama**

平成 25 年 発行 The Journal of Immunology 第 190 号 掲載予定

内容要旨

胸腺髄質上皮細胞 (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 が関わるという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 の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。

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

様式(8)

キシンの受容体であるリンホトキシン β 受容体 (lymphotoxin β receptor; LT β 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 α 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 β 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。

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。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1161 号	氏名	Enkhsaikhan Lkhagvasuren
審査委員	主査 松本 満 副査 安友康二 副査 石丸直澄		

題目 Lymphotoxin β Receptor Regulates the Development of CCL21-Expressing Subset of Postnatal Medullary Thymic Epithelial cells

(リンホトキシン β 受容体はCCL21発現胸腺髄質上皮細胞亜集団の出生後生成を制御する)

著者 Enkhsaikhan Lkhagvasuren, Mie Sakata, Izumi Ohigashi, Yousuke Takahama

平成25年5月15日発行 The Journal of Immunology

第190巻第10号に発表予定(4月12日オンライン発表済)

(主任教授 高濱洋介)

要旨 胸腺髄質上皮細胞 (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が関与することが知られており、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発現mTECとCCL21発現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不明である。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、mTECのフローサイトメトリ解析を行った。

その結果、正常マウスのmTECは、CCL21単独陽性、Aire単独陽性、両陽性、両陰性の4つの亜集団から構成されていることが示さ

れた。また、CCL21欠損マウスではAire発現mTECの生成は障害されていなかったが、Aire欠損マウスではCCL21発現mTECの生成が障害されていた。mTECの増殖分化はT細胞の正の選択によって調節されるが、興味深いことに、正の選択の起こらないTCR α 欠損マウスではAire発現mTECよりもCCL21発現mTECの方が著しく障害されていた。この障害は、正の選択を受けたT細胞のリホトキシニングナルの欠如によることが、リンホトキシン β 受容体欠損マウスのmTECを用いた解析から示唆された。

以上の結果から、mTECはCCL21発現細胞やAire発現細胞といった異なる機能的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上で有用な手法となると考えられ、免疫システム形成機構の解明に向けて、医学的意義は大きく学位授与に値すると判定した。