

論 文 内 容 要 旨

題目 **TCR affinity for *in vivo* peptide-induced thymic positive selection finetunes TCR responsiveness of peripheral CD8+ T cells**

(胸腺の正の選択における TCR 親和性は末梢 CD8 陽性 T 細胞の TCR 応答性を微調整する)

著者 Umme Shahina Khanom, Izumi Ohigashi, Sayumi Fujimori,  
Kenta Kondo, Kensuke Takada, Yousuke Takahama  
The Journal of Immunology に公刊予定

内容要旨

胸腺における T 細胞抗原受容体 (TCR) と自己ペプチド-主要組織適合遺伝子複合体 (self-pMHC) の結合親和性は、新たに TCR を発現する未熟胸腺細胞に決定的な影響を与える。胎仔胸腺器官培養系を用いたこれまでの実験から、胸腺の TCR-pMHC 相互作用における親和性の相違は、正や負の選択における胸腺細胞の運命を決定するだけでなく、正の選択を受けた胸腺細胞の抗原応答性にも影響を与えることが示されている。本研究で我々は、胸腺での正の選択における TCR-pMHC 親和性が、末梢の成熟 T 細胞の抗原応答性にさらなる影響を与えるかどうかについて検討を行った。

まず、胸腺の抗原提示細胞の self-pMHC による抗原提示の欠如により T 細胞分化が CD4 陽性 CD8 陽性胸腺細胞の段階で停止した TAP1 欠損 OT-I TCR トランスジェニックマウスに対し、オボアルブミン (OVA) 抗原ペプチド変異体を生体内に投与した。その結果、一部の OVA 抗原ペプチド変異体の生体内投与は、胸腺及び末梢において、OT-I CD8 陽性 T 細胞の産生を誘導することを明らかにした。また、*in vivo* 実験において成体マウスで得られた正および負の選択に対する TCR と pMHC の親和性の閾値は、これまでに *in vitro* 実験で胎仔胸腺器官培養系を用いて測定された閾値よりも高いことも判明した。興味深いことに、正の選択を引き起こす抗原ペプチドは、その親和性に応じて末梢のナイーブ CD8 陽性 T 細胞の抗原応答性に影響を及ぼすことも明らかになった。

これらの結果は、ペプチドの生体内投与が胸腺における T 細胞の選択を促進すること、また、正の選択における TCR と自己ペプチド-MHC 複合体との親和性が末梢 T 細胞の抗原応答性を微調整することを示している。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1425</b> 号	氏名	UMME SHAHINA KHANOM
審査委員	主査 岡崎 拓 副査 安友 康二 副査 峯岸 克行		

題目 TCR affinity for *in vivo* peptide-induced thymic positive selection finetunes TCR responsiveness of peripheral CD8<sup>+</sup> T cells

(胸腺の正の選択における TCR 親和性は末梢 CD8 陽性 T 細胞の TCR 応答性を微調整する)

著者 Umme Shahina Khanom, Izumi Ohigashi, Sayumi Fujimori, Kenta Kondo, Kensuke Takada, Yousuke Takahama  
 令和元年6月26日 The Journal of Immunology に発表済み  
 (主任教授 竹本 龍也)

要旨 胸腺における T 細胞抗原受容体 (TCR) と自己ペプチド-主要組織適合遺伝子複合体 (self-pMHC) の結合親和性は、未熟胸腺 T 細胞の運命を左右する。In vitro 実験において、胸腺での TCR-pMHC 相互作用の親和性の相違は、正・負の選択による T 細胞の運命決定だけでなく、正の選択を受けた胸腺 T 細胞の抗原応答性にも影響を与えることが明らかにされている。申請者は、胸腺での正の選択における TCR-pMHC 親和性が末梢の成熟 T 細胞の抗原応答性に与える影響を、in vivo 実験において検討した。  
 得られた結果は以下の通りである。

1. 胸腺での T 細胞分化が CD4 陽性 CD8 陽性の段階で停止する TAP1 欠損 OT-I TCR トランスジェニックマウスに対し、オボアルブミン (OVA) 抗原ペプチドおよびその変異体 (Q4、Q4R7、

T7、Q4H7、E1) を生体内に投与したところ、一部の OVA 抗原ペプチド変異体 (Q4R7、T7、Q4H7) により胸腺での OT-I CD8 陽性 T 細胞の正の選択が誘導された。

2. In vivo 実験において正および負の選択に対する TCR と pMHC の親和性の閾値は、in vitro 実験で検出された閾値よりも高かった。
3. 正の選択を惹起する抗原ペプチドは、その親和性に応じて末梢のナイーブ CD8 陽性 T 細胞の抗原応答性に影響を及ぼした。

以上の結果より、申請者は、ペプチドの生体内投与が胸腺における T 細胞の選択を促進すること、また、正の選択における TCR と自己ペプチド-MHC 複合体との親和性が末梢 T 細胞の抗原応答性に影響を及ぼすことを明らかにした。

本研究は、胸腺での正の選択メカニズムの本質解明に資するものであり、免疫学研究の発展に寄与するところが大きく、学位授与に値すると判定した。