

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	瀬海美穂
論文題目	T細胞の中枢性自己寛容を生涯保証する髄質胸腺上皮幹細胞の同定		
(論文内容の要旨)			
<p>胸腺は T 細胞産生を担う中枢リンパ組織であり、自己・非自己を識別する免疫系が正しく機能するのに必要不可欠である。胸腺微小環境の骨格を形成する胸腺上皮細胞 (thymic epithelial cell, TEC) は皮質・髄質領域で異なる機能を有しており、髄質 TEC (medullary TEC, mTEC) は胸腺細胞に対し負の選択を行い、自己寛容を成立させる。胸腺の発生過程において mTEC 前駆細胞の存在は示されてきたが、成体における mTEC の維持機構は明らかではなかった。本研究では、胎生期に claudin-3,4 (Cld,3,4) を高発現する TEC (Cld3,4^{high} TEC) 分画を髄質形成不全の胸腺微小環境内へ移植することにより、生涯にわたり自己免疫疾患の発症を抑制する機能的な mTEC を供給し続けることが明らかになった。さらに SSEA-1 を発現する一部の Cld3,4^{high} TEC (SSEA-1⁺ Cld3,4^{high} TEC) 分画に自己複製能を示すコロニー形成細胞が存在し、かつ、その細胞が mTEC への分化能を有することから、SSEA-1⁺ Cld3,4^{high} TEC 分画には mTEC 幹細胞 (mTEC stem cell, mTECSC) が存在することが明らかになった。また成体期においても SSEA-1⁺ Cld3,4^{high} TEC 分画に長期間の髄質再構築能を有する mTECSC が維持されているが、胎生期と比べ、同分画における成熟 mTEC の産生能は低く、さらにはコロニー形成能も生後すぐに低下しており、野生型マウスにおける mTECSC の活性は加齢に伴い低下することが示された。一方、T 細胞産生に異常のある Rag2^{-/-}マウスでは、mTECSC の活性が成体期でも高く維持されていることから、正常な T 細胞産生が mTECSC の活性に影響を与えていることが明らかになった。マウスを用いたこれらの結果は、ラットの TEC においても同様であった。以上の結果から、胎生期に発生した mTECSC は個体の生涯にわたり mTEC を供給し続け、自己寛容を成立させる機能的な髄質を維持することができると結論付けた。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は胸腺微小環境の骨格を形成する胸腺上皮細胞のうち、髄質胸腺上皮(mTEC)が、成体においてどのように維持されるのかを研究したものである。申請者はまず、胎生期に claudin-3,4 (Cld3,4) を高発現する TEC (Cld3,4^{high} TEC) 分画を髄質形成不全の胸腺微小環境内へ移植することにより、生涯にわたり自己免疫疾患の発症を抑制する機能的な mTEC を供給し続けることを明らかにした。さらに SSEA-1 を発現する一部の Cld3,4^{high} TEC (SSEA-1+ Cld3,4^{high} TEC) 分画に自己複製能を示すコロニー形成細胞が存在し、かつ、その細胞が mTEC への分化能を有することから、SSEA-1+ Cld3,4^{high} TEC 分画には mTEC 幹細胞 (mTEC stem cell, mTECSC) が存在することも明らかにした。さらに、成体期の mTEC 幹細胞は、胎生期 mTEC 幹細胞と比べ、成熟 mTEC の産生能は低く、mTEC 幹細胞の活性は加齢に伴い低下することを示した。一方、T 細胞産生に異常のある Rag2^{-/-} マウスでは、mTEC 幹細胞の活性が成体期でも高く維持されていることから、正常な T 細胞産生が mTEC 幹細胞の活性の持続に影響を与えていることも明らかにした。以上の結果から申請者は胎生期に発生した mTEC 幹細胞は個体の生涯にわたり mTEC を供給し続け、自己寛容を成立させる機能的な髄質を維持することができると結論付けた。

本論文は、論理的かつ一貫性をもって記述されており、髄質胸腺上皮が生体でどのように維持されているかについて新しい知見を加えている。また、論文の内容は申請者の生命科学に関する高度で幅広い学識、専攻分野における優れた研究能力を十分に示すものである。以上より、本論文を博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。

なお、平成 27 年 2 月 9 日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。