

京都大学	博士 (医学)	氏名	王 建為
論文題目	Hassall's corpuscles with cellular-senescence features maintain IFN α production through neutrophils and pDC activation in the thymus (胸腺ハッサル小体は細胞老化の特徴を示し好中球や形質細胞様樹状細胞を活性化してインターフェロン α の産生に関与する)		
(論文内容の要旨) <p>Hassall's corpuscles (HCs) were first described as cornifying thymic epithelial cells in the medulla of the human thymus by A. Hassall in 1846. Although HCs are obvious histological structures, their immunological significance is not well understood. Recent studies have revealed that the medullary thymic epithelial cells (mTECs) constituting HC (HC-mTECs) can be identified in mice by the expression of molecules related to keratinocyte cornification such as keratin 10 (K10) and involucrin. It was also demonstrated that HC development depends on autoimmune regulator (Aire), the gene responsible for causing the monogenic human autoimmune disease autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, suggesting a role of HCs in T cell development and/or selection. To reveal the functions of HC-mTECs, this study utilized EGFP knock-in mice of a gene called SASPase, which is specifically expressed in cornifying keratinocytes in the stratum granulosum of the epidermis. Immunostaining analysis revealed that SASPase-EGFP signals co-localized with molecular markers of HC-mTEC clusters including involucrin and keratin 10, indicating that SASPase-EGFP mark cornifying mouse HC-mTECs. The mTEC fractions were sorted based on the SASPase-EGFP signal intensities by flow cytometry and analyzed the gene expression profiles. SASPase^{high} HC-mTECs expressed various inflammatory molecules including antimicrobial peptides, inflammatory cytokines and chemokines including CXCL5, which recruit neutrophils. SASPase^{high} mTECs showed characteristics of cellular senescence, suggesting that the expression of inflammatory molecules by HC-mTECs may represent senescence-associated secretory phenotypes. Thymic neutrophils were constitutively activated and produced IL-23 in the thymic medulla. Thymic plasmacytoid dendritic cells (pDCs) dominantly expressed IL-23 receptors and constitutively produced <i>Ifna</i>, which plays a role in single positive cell maturation, in an Il23a-dependent manner. Neutrophil depletion by anti-Ly6G antibody injection resulted in a significant decrease of <i>Ifna</i> expression in the thymic pDCs, suggesting that thymic neutrophil activation induces the <i>Ifna</i> expression in thymic pDCs at steady state condition. A New Zealand White (NZW) mouse strain showing HC hyperplasia exhibited higher numbers and activation of thymic neutrophils and pDCs than B6 mice, whereas Aire-deficient B6 mice with defective HC development and single positive thymocyte maturation showed significantly less numbers and activation of these cells. These results suggested that HC-mTECs with cell-senescence features initiate a novel HC–neutrophil–pDC cell activation axis, leading to a constitutive IFNα expression that facilitates single positive T-cell maturation in the thymic medulla.</p>			

(論文審査の結果の要旨)

角化した胸腺髄質上皮細胞 (mTEC) からなるハッサル小体 (HC) の機能は、長らく不明である。本研究では、角化の過程で発現する分子 SASPase のノックインマウスを用いて HC-mTEC を純化し、その特性を解析した。その結果、HC-mTEC が細胞老化の特徴を示し、好中球の遊走に関与する Cxcl5 などの炎症性サイトカインやケモカインを高発現すること、そして胸腺内の好中球が定常状態で活性化し IL-23 を発現していることを見出した。また、胸腺 pDC が IL-23 受容体を発現し、シングルポジティブ T 細胞の成熟に関わる IFN α を IL-23 依存性に産生していた。好中球の除去により胸腺 pDC における IFN α の発現が低下したことから、活性化した好中球が胸腺 pDC による IFN α の恒常的な産生を誘導する可能性が示唆された。またこの結果と一致して、HC 形成に必要でヒト自己免疫疾患 APECED の原因遺伝子である Aire を欠損するマウスでは、HC および好中球の顕著な減少と pDC における IFN α の発現低下が認められた。一方、HC 過形成を示し SLE の遺伝的素因を持つ NZW マウスでは、Cxcl5 の発現上昇と胸腺内好中球数の増加を認めた。これらの結果は、HC が好中球と pDC の活性化を介して T 細胞の分化過程に関与しうること、自己免疫疾患の遺伝的素因が HC の異常と関連する可能性を示唆するものである。以上の研究は、長らく不明であった HC の機能の解明に貢献し、自己寛容の成立に寄与する胸腺髄質微小環境の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 2 月 13 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降