

論文審査の結果の要旨

氏名 江指 永二

本論文は、胸腺内に存在する CD4 陽性マクロファージの発見、その前駆細胞の同定と分化メカニズムの解明、及び胸腺上皮細胞の発達について述べられている。序論、実験方法の章に続き、2章にわたり結果、考察が述べられている。

まず始め(第4章)に、IL-6 ファミリーに属するサイトカインであるオンコスタチン M(OSM)が胸腺構造の構築に関与している可能性について述べられている。免疫組織染色により胸腺内の皮質と髄質の境界領域に OSM 受容体の発現が認められ、OSM 存在下で胸腺細胞の初代培養を試みると上皮細胞様の細胞が多数増殖する。さらに OSM 受容体遺伝子欠損マウスでは、野生型のマウスと比較して T 細胞の分化は正常に行われているものの、髄質領域の肥大化、髄質中心領域の消失が見られ、OSM の機能欠損により胸腺構造の異常を引き起こす結果を得ている。以上の結果より、OSM は生体内において胸腺上皮細胞に直接作用し、胸腺構造の構築に寄与することを明らかにしている。さらに、OSM 依存的な胸腺上皮細胞株を樹立し、次の章(第5章)でこの細胞株を用いた解析を行っている。

第5章では、胸腺内に存在するマクロファージに着目し研究を行っている。まず胸腺内に存在するマクロファージの同定を試みている。その結果、マクロファージの画分に、CD4 陽性の細胞集団が存在することを発見している。この CD4 陽性マクロファージは胸腺内において皮質髄質の境界領域に極在している。この領域では多数の T 細胞がその分化過程で死滅するため、この領域にはその死細胞をすばやく貪食する細胞の存在が示唆され、実際に CD4 陽性マクロファージが CD4 陰性のものに比べ非常に高い貪食能を有していることを明らかにしている。腹腔マクロファージを活性化させてもそのような高い貪食能は得られないことから、胸腺内に存在する CD4 陽性マ

クロファージは通常の腹腔内マクロファージ等とは異なる性質・起源を持つことが示唆される。機能や起源がマクロファージと比較的近い関係にあると考えられている DC は myeloid 系列の前駆細胞に由来すると考えられていたが、胸腺内に存在する DC は lymphoid 系列に由来することが示されている。そこで、胸腺内 CD4 陽性マクロファージも lymphoid 系列の前駆細胞に由来する可能性を考え、in vitro での培養による分化誘導を試みている。CD4 陽性マクロファージは胸腺内において皮質と髓質の境界領域に極在しており、OSM 受容体の発現パターンと酷似していることや OSM が上皮細胞の増殖を促進することから、CD4 陽性マクロファージの分化における OSM と上皮細胞の関与を検討している。FTEC 細胞株と未分化胸腺細胞との共培養実験の結果、FTEC 細胞株と細胞間相互作用が CD4 陽性マクロファージの分化誘導に重要であることを明らかにしている。さらに、未分化胸腺細胞から CD4 陽性マクロファージへの分化過程を詳細に検討するために、胸腺内に存在する T リンパ球系前駆細胞を単離して共培養実験を行っている。その結果、T リンパ球系前駆細胞は IL-7 存在下でのみ FTEC との共培養により CD4 陽性マクロファージへと分化することが明らかとなり、CD4 陽性マクロファージが T リンパ球系前駆細胞から分化してくることが強く示唆されている。以上の結果より、胸腺内 CD4 陽性マクロファージが、myeloid 系列に属する通常のマクロファージとは異なり、lymphoid 系列に属することを明らかとしている。さらに、胸腺内マクロファージにおける CD4 の発現について調べ、RAG2^{-/-}マウスの胸腺では CD4 陽性マクロファージが消失し、RAG1^{-/-}マウスにおいては CD4 陽性マクロファージが存在することを発見している。それぞれの欠損マウス由来の胸腺細胞が in vitro 共培養系において CD4 陽性マクロファージへと分化できるのかを検討し、RAG2 がマクロファージへの分化には作用せずに胸腺内マクロファージにおける CD4 の発現に必要であることを明らかとしている。さらに、CD4 陽性マクロファージの分化に対する OSM の生体内での関与も検討している。OSM 受容体遺伝子欠損マウスの胸腺において CD4 陽性マクロファージの著しい減少が見られることから、生体内においても OSM が上皮細胞に作用し、その上皮細胞が CD4 陽性マクロファージの分化に寄与している可能性を示唆している。

胸腺は生体内で T 細胞の分化成熟がおこる主要な器官であり、胸腺内に存在する

DC やマクロファージ等の T 細胞以外の血液細胞がその成熟に深く関与していると考えられている。しかし、DC やマクロファージは胸腺内での存在比率が著しく低いことや特異的表面抗原が不明なことから、その性質や由来等については不明な点が多い。

本研究により、胸腺内マクロファージの同定とその分化メカニズムが明らかにされ、胸腺における免疫システムの獲得機構を分子・細胞レベルで解析できる可能性が示された。このように論文提出者の研究は、免疫学の分野に大きく貢献するものと考えられる。

なお、本論文は関口貴志、伊藤寛明、小安重夫、宮島篤との共同研究によるものであるが、論文提出者が主体となり実験及び考察を行ったものであり論文提出者の寄与が十分であると判断し、博士(理学)の学位を授与できると認める。