

一般口演

(1) Production and activation of transforming growth factor- β in the thymus for development of natural regulatory T cells「制御性 T 細胞の胸腺内分化に関わる TGF β 産生と活性化」○森下 大亮¹⁾, 糸井マナミ²⁾, 塚本 紀之²⁾, 小嶋 聡一³⁾, 雨貝 孝²⁾

明治国際医療大学大学院鍼灸基礎医学¹⁾, 明治国際医療大学 免疫・微生物学教室²⁾,
理化学研究所 基幹研究所 ケミカルバイオロジー研究領域 ケミカルゲノミクス
研究グループ 分子リガンド生物研究チーム³⁾

要 旨

【目的】

胸腺は T 細胞分化に必須の器官である。胸腺内の特異的な微小環境が T 細胞の分化・増殖の各々の段階に対応する場を提供している。近年、我々は未分化な T 系細胞・DN 細胞に特異的なニッチが存在する可能性を示してきた。胸腺内で分化する機能的 T 細胞の一つのポピュレーションとして、自己免疫寛容の維持に働き転写因子 Foxp3 を発現する制御性 T 細胞 (Treg 細胞) がある。Treg 細胞の分化には、①クラス II 分子と結合した自己抗原分子、② IL2 などの増殖因子および③活性化 TGF β の 3 つのシグナルが重要であることが報告されている。また、TGF β は不活性の潜在型として分泌され、生理活性を示すためには活性化が必要であることが知られている。しかし、胸腺内のどのような場で、どのように TGF β が活性化され Treg 細胞が誘導されるかは明らかではない。そこで、本研究では胸腺微小環境における潜在型 TGF β の活性化と CD4 陽性 Treg 細胞前駆細胞からの Treg 細胞への分化について検討した。

【方法】

C57BL/6 マウスを用い、胸腺における TGF β の発現分布を凍結切片を用いた免疫蛍光染色により検討した。磁気ビーズを用いた MACS ソーティングおよび蛍光 FACS ソーティングを併用した細胞分画について、TGF β とその活性化因子の発現を RT-PCR、TGF β の分泌をルシフェラーゼ・アッセイにより解析した。

【結果と考察】

TGF β は、胎生 16 日ですでに胸腺全体に広くその発現が認められた。他方 Foxp3 陽性の Treg 細胞は胎生 18 日ではじめて胸腺髄質領域にごく少数認められた。その近傍には TGF β の分布にほぼ一致して髄質上皮細胞と樹状細胞が認められた。そこで、髄質上皮細胞と樹状細胞の TGF β 1 産生を RT-PCR で検討したところ両細胞群で mRNA が認められ、さらに、それら細胞培養中に TGF β の分泌が認められた。次に、潜在型 TGF β の活性化因子の発現を RT-PCR で検討したところ、髄質上皮細胞と樹状細胞は plasma kallikrein, MMP2, MMP9, MMP14 を発現していた。また、plasma kallikrein によって潜在型 TGF β が活性化された後、組織上に残存する LAP 断片は髄質領域に認められた。現在、in vitro および in vivo での Treg 細胞誘導に対する潜在型 TGF β 活性化因子のインヒビターの効果を検討している。