

研究種目：特定領域研究

研究期間：2007～2011

課題番号：19059010

研究課題名（和文） 胸腺における自己形成と自己認識

研究課題名（英文） Thymic microenvironments for shaping T cell repertoire

研究代表者

高浜洋介 (TAKAHAMA YOUSUKE)

徳島大学・疾患ゲノム研究センター・教授

研究者番号：20183858

研究分野：免疫学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：免疫学、胸腺、自己寛容、自己識別、生命システム形成

1. 研究計画の概要

生体の自己を認識することで個体を防御する免疫システムは、すべての生物の生存維持に不可欠である。なかでも自己と非自己の識別を担当するTリンパ球の抗原認識特異性レパトア確立は、ヒトを含む脊椎動物の生存と健康に必須であり、その不全は自己免疫疾患または免疫不全症につながる。本研究は、Tリンパ球レパトア形成を担う胸腺微小環境の分子本態解明を目的とし、レパトア形成の再構築に基づく免疫疾患の根本的治療法の開発に近づくことを目指している。

2. 研究の進捗状況

研究代表者らによる近年の研究により、胸腺におけるレパトア形成は、皮質における正の選択と、ひきつづいて髄質に移動して起こる負の選択を主とする、多段階の細胞運命分岐制御であることがわかってきた(Nature Rev Immunol 2006)。また、本領域における研究から、胸腺皮質上皮細胞に特異的に発現されTリンパ球の正の選択に必要なプロテアソーム構成鎖 $\beta 5t$ が同定されるとともに(Science 2007, Immunity 2010)、核内因子 Aire を発現する胸腺髄質上皮細胞の増殖と自己寛容確立能に必須のサイトカイン受容体 RANK と CD40 が同定された(Immunity 2008a-c)。更に、胸腺髄質上皮細胞が産生する組織特異的自己抗原に対する負の選択に、胸腺内を動き回る樹状細胞が貢献することも明らかにされた(PNAS 2009)。加えて、研究分担者らによって、胸

腺髄質上皮細胞の機能分化に Aire が関与することが明らかになった(J Exp Med 2008, 2010)。

3. 現在までの達成度

これら本領域によるこれまでの研究成果は、Tリンパ球レパトア形成を担う胸腺微小環境の生成と機能の分子機構全容解明に向けて質の高い成果を挙げていると考えられる。その根拠として、発表論文の引用回数(30回以上4件)、評価の高い専門誌からの招待による解説論文の掲載(Trends in Immunology, Nature Immunology, Advances in Immunology, Seminars in Immunology, Current Opinion in Immunologyに6件)、国際免疫学会議やキーストン会議など国際会議での招待講演15件などを挙げることができる。

4. 今後の研究の推進方策

本領域でのこれまでの研究から、胸腺皮質上皮細胞に特異的に発現されTリンパ球の正の選択に必要な胸腺プロテアソームが同定され、胸腺髄質上皮細胞の増殖と自己寛容確立能に必要なサイトカインが同定された。しかし、これら2種類の上皮細胞がそれぞれどのような細胞分化機構を経て「レパトア選択の場」の形成に至るのか、また、そもそも2種類の上皮細胞はどのような「自己抗原を提示」してTリンパ球レパトアを形成しているのか、といった重要な疑問点は未だ解明されていない。

そこで、これまで同定と機能解析を進め

てきたβ5t, RANK, CD40, CCL21, Aire など機能解析の分子発現を指標に胸腺皮質上皮細胞と胸腺髄質上皮細胞およびそれらの亜集団がそれぞれ共通前駆細胞からどのように分岐して生成されるのかを解明する。このとき、網羅的遺伝子発現解析を更に推進することにより新たな機能分子の探索も併せて行う。また、β5t 発現細胞株や Aire 発現細胞株を作製するとともに胸腺上皮細胞の大量精製技術を飛躍的に向上させることにより、胸腺皮質上皮細胞と胸腺髄質上皮細胞のそれぞれが発現する MHC 会合自己ペプチドの配列同定を目指す。更に、自己寛容成立に重要な制御性 T 細胞の胸腺内生成機構の解明に向けた研究および Bcl-2 分子群に会合する新規リンパ球生存調節因子 IAN 分子群の T リンパ球レパトア形成における関与の解明を図る研究を併せて進める。

本研究の遂行によって、T リンパ球レパトア形成を担う胸腺微小環境の分子本態概要が明らかにされ、レパトア再構築による自己免疫疾患治療法の開発に近づくことを目指す。また、本研究を通して見出してきたレパトア形成制御分子群を足がかりに、胸腺における自己形成と自己認識を担う新たな分子機構の研究について更に活発に成果を挙げることで研究領域を牽引していきたい。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 35 件)

- ① Nitta T, Murata S, Sasaki K, Fujii H, Mat Ripen A, Ishimaru N, Koyasu S, Tanaka K, Takahama Y. Thymoproteasome shapes immunocompetent repertoire of CD8+ T cells. *Immunity*. 32: 29-40 (2010) 査読有
- ② Hikosaka Y, Nitta T, Ohigashi I, Yano K, Ishimaru N, Hayashi Y, Matsumoto M, Matsuo K, Penninger JM, Takayanagi H, Yokota Y, Yamada H, Yoshikai Y, Inoue J, Akiyama T, Takahama Y. The cytokine RANKL produced by positively selected thymocytes fosters medullary thymic epithelial cells that express autoimmune regulator. *Immunity*. 29:438-450 (2008) 査読有
- ③ Akiyama T, Shimo Y, Yanai H, Qin J, Ohshima, D, Maruyama Y, Asaumi Y, Kitazawa J, Takayanagi H, Penninger JM, Matsumoto M, Nitta T, Takahama Y, Inoue J. The tumor necrosis factor family receptors RANK and CD40 cooperatively establish the thymic medullary

microenvironment and self-tolerance. *Immunity*. 29:423-437 (2008) 査読有

- ④ Nitta T, Nitta S, Lei Y, Lipp M, Takahama Y. CCR7-mediated medulla migration of developing thymocytes is essential for negative selection to tissue-restricted antigens. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106:17129-17133 (2009) 査読有

[学会発表] (計 88 件)

- ① Takahama Y. The chemokine system in the construction and function of the thymus. Keystone Symposia 2008.1.14. デンバー

[図書] (計 6 件)

- ① Nitta T, Takahama Y. Toward understanding how the immune system establishes a diverse yet self-tolerant T-cell repertoire: stepwise roles of thymic microenvironments. *Systems Biology: The Challenge of Complexity*. eds. Nakanishi S, Kageyama R, Watanabe D. Springer Tokyo. p71-82 (2009)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 蛍光集団の評価装置、コンピュータ実行可能な蛍光集団の評価プログラム、及び蛍光集団の評価システム

発明者: 高浜洋介、新田剛、中野義太郎

権利者: (株)ニコン、徳島大学

種類: 特許出願

番号: 2008-179765

出願年月日: 2008 年 7 月 10 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 2 件)

名称: Method of acquiring immunological tolerance

発明者: Takahama Y.

権利者: Takahama Y, JST.

種類: U.S. Patent

番号: 7671250 B2

取得年月日: 2010 年 3 月 2 日

国内外の別: 外国

[その他]

ホームページ

<http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/dei>