

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		胸腺退縮過程における胸腺上皮幹細胞の活性変化とその制御メカニズムの解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Study on the mechanism of controlling thymic epithelial stem cell activity during thymic involution			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓)セカイ	名)ミホ	研究期間 B	2016 ~ 2018 年
	漢字 CB	瀬海	美穂	報告年度 YR	2018 年
	ローマ字 CZ	SEKAI	MIHO	研究機関名	京都大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		京都大学大学院医学研究科・助教			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>T 細胞を産生する中枢の免疫組織である胸腺は、思春期以降に萎縮が始まり、T 細胞産生能の低下に特徴付けられるようにその機能が低下する。申請者はこれまでに、T 細胞の発生に不可欠な胸腺上皮細胞(TEC)の幹細胞を同定し、その幹細胞活性が胸腺退縮に先行して低下すること、その原因は胎生後期から新生仔期の爆発的なT細胞発生にあることを見出し、これが生理的な胸腺退縮の原因である可能性を提唱している(Sekai et al., Immunity, 2014)。</p> <p>本研究においては、TEC 幹細胞活性に影響を与えるT細胞集団の同定およびその活性制御機構の解明を試みた。TEC 幹細胞の自己複製能の指標であるコロニー形成能は生後直後から加齢に伴い低下するため、上述したコロニー培養系では成体マウスにおける解析が困難であった。そこでまず、コロニー培養系に添加する試薬・タイミングを至適化し、成体でも解析が可能なコロニー培養系を確立し、コロニーの性質さらにはコロニーが皮質および髄質上皮細胞への分化能を有することを明らかにした(Sekai et al., Methods in Molecular Biology, 2019 in press; Sekai et al., Journal of Immunological Methods, 2019)。また、T 細胞発生が様々な段階で停止する変異マウスにおけるコロニー形成能の比較、および一過性に胸腺内の特定の T 細胞集団を除去した結果、TEC のコロニー形成能を負に制御している T 細胞集団がダブルポジティブ(DP)細胞であることを突き止めた(Sekai et al., 論文準備中)。</p>					
キーワード FA	免疫	胸腺	上皮細胞		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	An improved clonogenic culture method for thymic epithelial cells							
	著者名 ^{GA}	Sekai M, Wang J, Minato N,	雑誌名 ^{GC}	Journal of Immunological Methods					
	ページ ^{GF}	29~36	発行年 ^{GE}	2	0	1	9	巻号 ^{GD}	467
雑誌	論文標題 ^{GB}	Clonogenic culture of mouse thymic epithelial cells							
	著者名 ^{GA}	Sekai M, Wang J, Hamazaki Y.	雑誌名 ^{GC}	Methods in Molecular Biology					
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}	2	0	1	9	巻号 ^{GD}	In press
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

The thymus is a central lymphoid organ that produces T cells. Thymic epithelial cells (TECs) play a crucial role in T-cell development as a major component of stromal cells. Age-related thymic involution is associated with quantitative and qualitative changes in TECs. However, the underlying mechanisms driving these changes are not well understood. We have previously demonstrated that the TEC clonogenic activity of wild type (WT) mice rapidly declines after birth and becomes very low at adult stages, but that it persisted in adult Rag2^{-/-} mice with defective thymopoiesis at the DN3 stage. However, the previous clonogenic assay system was not feasible for further studies using adult thymus because of low clonogenic efficiency. Here, we modified the culture system to enhance the sensitivity for detecting colonies from adult thymus. Using this new system, we confirmed that adult Rag2^{-/-} TECs retain much higher clonogenic activity than WT mice. We found that adult mutant strains, which have defects at various stages of T-cell development, also showed higher clonogenic activity than WT mice, and the activity was correlated with the stage in which thymopoiesis was disturbed. Furthermore, acute ablation of thymocytes increased TEC clonogenic activity. These data suggest that cellularity and/or specific thymocyte components in the thymus may regulate the clonogenic activity of TECs.