

氏名	高松 真裕子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 1250 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項第 3 号に該当
学位申請論文タイトル及び掲載誌	
	T 細胞特異的 c-Maf トランスジェニックマウスにおける B 細胞増多メカニズムの解析
Thesis	
学位審査委員（主査）教授	松下 祥
	（副査）教授 中村 裕一、教授 天野 宏一、教授 片桐 岳信

## 論文内容の要旨

### 【目的】

これまでの解析から、T 細胞特異的 c-Maf トランスジェニック (Tg) マウスの脾臓では野生型 (WT) に比べ B 細胞の比率が著増していることが判明している。今回このメカニズムを解析した。

### 【方法】

c-Maf Tg マウスで B 細胞増殖するメカニズムとして以下の仮説が考えられた。仮説①使用したマウスは CD2 プロモーターを利用した T 細胞特異的に c-Maf が強制発現するマウスであるが、B 細胞にも c-Maf がある程度発現しており、B 細胞が c-Maf の影響を受けて増加する（能動的増加）。仮説② c-Maf Tg マウスの T 細胞が、例えば Tfh のような細胞として機能し、B 細胞分化を誘導し、その結果として B 細胞が増加する（T 細胞による指令）。仮説③ c-Maf Tg マウスで T 細胞が減っていることにより、そのスペースを埋めるために B 細胞が増加（受動的増加）。

これら 3 つの機序は互いに対立するものではなく、複数の機序が共存している可能性もある。これらの中でどの機序が関与しているかを明らかにするため、骨髄キメラマウスを利用した競合実験 (competition assay) を行った。また、c-Maf は濾胞性ヘルパー T (Tfh) 細胞の分化に重要であることが報告されているため、ヒツジ赤血球を腹腔内投与したマウスを用いてフローサイトメトリー (FCM) および免疫組織染色を行い Tfh 細胞や活性化 B 細胞を解析した。

### 【結果および考察】

competition assay により能動的増加の可能性は否定的であった。興味深いことに、c-Maf Tg 由来の T 細胞は WT の T 細胞の存在下では末梢に存在できず、胸腺の分化段階で消失していることが示された。FCM では Tfh マーカーを持っている細胞の比率が c-Maf Tg マウスで有意に増加して

いたが、活性化 B 細胞の比率は増加していなかった。このことから、T 細胞による指令は否定的であった。competiton assay でみられた c-Maf Tg マウスでの T 細胞分化障害について胸腺細胞の解析を行い、DN4 分画において TCR  $\beta$  鎖発現の低下を認めた。このことから c-Maf Tg の T 細胞分化障害は  $\beta$  セレクションの障害である可能性が考えられた。

**【結論】**

T 細胞特異的 c-Maf Tg マウスの B 細胞増殖のメカニズムは胸腺における T 細胞の分化が障害され、末梢の T 細胞が減少していることに基づく受動的増加と考えられた。