

## 論文審査の結果の要旨

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。このメカニズムとしての以下の仮設が考えられた。

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)。

②c-MafTg 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 細胞による司令)。

③c-MafTg マウスで T 細胞が減っていることにより homeostatic proliferation として B 細胞が増加する(受動的増加)。

先ず骨髄キメラマウスを利用した競合実験を行った。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、ヒツジ赤血球を空腹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。その結果、能動的増加は否定的であった。興味深いことに c-MafTg 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、胸線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-MafTg マウスで優位に増加していたが、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 細胞による司令は否定的であった。競合実験でみられた c-MafTg 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-MafTg 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。これらを総合して、T 細胞特異的 c-MafTg マウスの B 細胞増殖のメカニズムは胸線における 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。

プレゼンテーションの後、主に以下のような点に関して質疑応答が行われた。

- 1) B細胞を抑制するT細胞の喪失が原因となっている可能性はないか？
- 2) T細胞の減少により免疫不全の症状はみられなかったか？
- 3) IL-21 の産生量に変化はなかったか？
- 4) 後半の発展が期待されるが、今後、preTCRをどのように追求していくべきか？
- 5)  $\beta$ -selection に関与するシグナル伝達分子の異常でB細胞は増えるのか？
- 6) 非特異的免疫グロブリンではなく抗ヒツジ赤血球抗体を測定すべきでは？

このような点に関して、申請者は適切なディスカッションを行うことができた。また、本文ならびに図に加筆修正すべき箇所が指摘され、後日適正に修正された Thesis が提出された。以上をもって、審査員は全員一致で「適格」の判定を下した。