

Title	Bcl6 Protein Expression Shapes Follicular Helper T Cell Heterogeneity
Author(s)	森山, 彩野
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59362">https://hdl.handle.net/11094/59362</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【94】

氏 名	もり やま き や 森 山 彩 野
博士の専攻分野の名称	博 士 (理学)
学 位 記 番 号	第 2 5 4 5 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学 位 論 文 名	Bcl6 Protein Expression Shapes Follicular Helper T Cell Heterogeneity (濾胞ヘルパー T 細胞における転写因子 Bcl6 の発現動態の解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 黒 崎 知 博 (副査) 教 授 石 井 優 教 授 菊 谷 仁 教 授 改 正 恒 康

## 論文内容の要旨

### 【背景および目的】

B細胞からの抗体産生は獲得免疫の中心的な応答である。さらに、免疫応答中にB細胞領域（濾胞）内に形成される胚中心構造では長期間に渡り生存する高性能なB細胞が作られ、二度目以降の抗原侵入時に強力で迅速な抗体産生を行えるよう備えている。これらB細胞応答の多くは濾胞ヘルパーT細胞とよばれるヘルパーT細胞亜集団から補助を受けている。濾胞ヘルパーT細胞は細胞表面分子であるCXCR5やPD-1を強発現しており、濾胞に局在してB細胞応答を制御するが、その細胞分化制御機構やエフェクター機構は未だ不明な点が多い。近年、ナイーブT細胞から濾胞ヘルパーT細胞への分化にはB cell lymphoma 6 (Bcl6) と呼ばれる転写因子が必須であることが報告された。しかし、免疫反応中のヘルパーT細胞におけるBcl6の発現動態、また濾胞ヘルパーT細胞に分化した後のBcl6の発現動態は不明であったことから、これらを明らかにすることを目的として研究を行った。

### 【方法および成績】

Bcl6発現は転写後制御を受けるためmRNA発現量が必ずしもタンパク質発現量を反映しない。そこでまず、Bcl6タンパク質を検出するため、野生型Bcl6の代わりにBcl6タンパク質のN末端側に黄色蛍光タンパク質YFPを融合させたYFP-Bcl6を発現するマウスを作製した。ヘテロ接合型マウスでは野生型Bcl6とYFP-Bcl6が同程度に発現しており野生型マウスと同様の免疫反応を示したため、このヘテロ接合型マウスをBcl6タンパク質レポーターマウスとして用い、フローサイトメトリーや組織切片染色を行って免疫応答中のヘルパーT細胞におけるYFP-Bcl6の発現を追跡したところ、免疫後3日目ではB細胞濾胞内にYFPを発現するT細胞が見られ、T細胞領域内にも弱くYFPを発現するT細胞が観察された。また、レポーターマウス由来のヘルパーT細胞をB細胞欠損マウスに移植、免疫したところ、野生型マウスに移植した時よりも低いYFP発現が検出された。CXCR5とPD-1の発現を濾胞ヘルパーT細胞分化の指標としてYFPの発現経過を解析すると、免疫後3日目には多くのCXCR5強陽性PD-1強陽性濾胞ヘルパーT細胞がYFP陽性であったが、そのうちYFP陽性細胞の割合は減少し、免疫後10日目ではCXCR5強陽性PD-1強陽性ヘルパーT細胞の大部分がYFP陰性となった。Bcl6は複数の分化制御因子を抑制して他のヘルパーT細胞亜集団への分化を抑制しているため、Bcl6発現低下によって濾胞ヘルパーT細胞以外のヘルパーT細胞へと分化している可能性が考えられたが、YFP陰性ヘルパーT細胞はYFP陽性濾胞ヘルパーT細胞と同様に濾胞に局在しており、濾胞ヘルパーT細胞に特徴的な遺伝子群の発現を維持していた。さらに、このBcl6発現の低下したYFP陰性濾胞ヘルパーT細胞ではYFP陽性濾胞ヘルパーT細胞と比べて、細胞分裂の抑制とインターロイキン7受容体の発現亢進がみられた。

### 【総括】

Bcl6タンパク質レポーターマウスを用いた解析から、ヘルパーT細胞でのBcl6発現はT細胞領域で開始され、B細胞との相互作用を経てB細胞濾胞内に移動するのに伴い発現量が上昇することが示唆された。興味深いことに、Bcl6発現は濾胞ヘルパーT細胞へ分化したのち胚中心の成熟と共に低下していくことが示唆された。このBcl6低発現ヘルパーT細胞ではBcl6高発現濾胞ヘルパーT細胞と比べて、メモリーT細胞の特徴である細胞分裂の抑制とインターロイキン7受容体の発現亢進が見られ、次の免疫反応に備えて長期間に渡り生存するメモリー濾胞ヘルパーT細胞への分化過程にある可能性が考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

B細胞からの抗体産生は免疫反応の中で最も重要な反応のひとつであり、濾胞ヘルパーT細胞 (Tfh) と呼ばれるヘルパーT細胞亜集団により制御されている。ナイーブT細胞からTfhの分化には転写因子であるBcl6が必須であるが、Bcl6発現開始の時期やその時のT細胞の組織内局在、またTfh分化後のBcl6発現動態は不明であった。申請者の研究により、T細胞領域に局在する段階でBcl6発現が開始され、B細胞との相互作用を経てさらなるBcl6発現の上昇が起きることが示された。また、Tfhへと分化したのち胚中心の成熟に伴ってBcl6発現は低下していた。このBcl6低発現TfhではTfhに特徴的な遺伝子発現は維

持されていたが、Bcl6高発現Tfhと比べて細胞分裂の抑制やIL-7受容体の発現の亢進が見られ、長期間にわたり体内で生存し次の免疫反応に備えるメモリーT細胞への分化過程にあることが示唆された。本研究は免疫反応中のT細胞におけるBcl6発現動態を明らかにするとともにメモリーTfhの分化過程に関する重要な示唆を与えるものであり、学位に値すると思われる。