

胸腺上皮細胞との相互作用を介した恒常的な T 細胞生成の数理モデリング

東京大学・工学系研究科 金子和正

Kazumasa Kaneko

Graduate School of Engineering, The University of Tokyo

免疫細胞の 1 種である T 細胞は、胸腺において胸腺環境との相互作用によって胸腺 T 細胞から分化して生成される。

胸腺 T 細胞と胸腺環境の相互作用は胸腺クロストークと呼ばれ、近年ではこの胸腺クロストークによって T 細胞生成の恒常性が保たれているという分子生物学的な手法による報告が多くなされている^{1,2}。

胸腺環境を形作る細胞の中でも、皮質性胸腺上皮細胞 (cTEC) と髄質性胸腺上皮細胞 (mTEC) は、胸腺 T 細胞の増殖や細胞死、また、胸腺 T 細胞の分化状態を DN (CD4-CD8- Double Negative)、DP (CD4+CD8+ Double Positive)、CD4+SP (CD4+CD8-Single Positive) または CD8+SP (CD4-CD8+ Single Positive) と順に進める制御に重要な役割を果たしている³。一方で、胸腺 T 細胞は、胸腺上皮細胞の成熟と増殖を調節していることが知られている。

胸腺 T 細胞に関わる分子機構の探索の他、その分化プロセスの定量化には、実験データと数理モデルを組み合わせたアプローチがとられてきた。これまで、数理モデルを用いることで、細胞分裂の回数と分化の関係⁴や、CD4+SP、CD8+SP の細胞数の非対称性の要因⁵などが明らかにされてきている。しかし、適切な T 細胞生成には胸腺 T 細胞と胸腺環境の相互作用が重要であるにも関わらず、これまでの数理モデルを用いた研究では胸腺 T 細胞のダイナミクスにしか着目されていなかった。

そこで、我々は胸腺クロストークと T 細胞生成の恒常性の関係を明らかにするため、定量的な胸腺内細胞数の時間変化の計測と、計測データをもとにした細胞間相互作用を含めた数理モデルの構築を行った。

まず実験では、マウスに X 線照射による摂動を加え、その後の各分化状態の胸腺 T 細胞、胸腺上皮細胞の細胞数の変化を FACS (Fluorescence activated cell sorting) を用いて計測した。

次に、計測された細胞数の時系列データをもとに、数理モデルの構築を行った。本モデルでは、X 線照射によって死滅する細胞と、それ以外の正常な細胞の動態を分けて、死滅する細胞の動態を指数関数で記述し、正常な細胞の数の時間変化を常微分方程式で記述した。常微分方程式においては、各細胞数の時間変化を、自らの細胞数に依存しない、未分化細胞の分化による流入項と、自らの細胞数に依存する細胞増殖、細胞死、分化などによる変動項の 2 つに分け、各項について細胞間相互作用に関する先行研究をもとに他の細胞種の数を含めた式で記述した。

構築した数理モデルから、いかに胸腺内の細胞数の向上性に対して細胞間相互作用が寄与しているかが明らかになった。また、モデルから新たな細胞の増殖機構の存在が示唆され、実験による検証を進めている。

参考文献

1. Abramson, J. & Anderson, G. Thymic epithelial cells. *Annu. Rev. Immunol.* **35**, 85–118 (2017).
2. Takahama, Y., Ohigashi, I., Baik, S. & Anderson, G. Generation of diversity in thymic epithelial cells. *Nat. Rev. Immunol.* **17**, 295–305 (2017).
3. Klein, L., Kyewski, B., Allen, P. M. & Hogquist, K. A. Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see). *Nat. Rev. Immunol.* **14**, 377–391 (2014).
4. Manesso, E., Chickarmane, V., Kueh, H. Y., Rothenberg, E. V. & Peterson, C. Computational modelling of T-cell formation kinetics: output regulated by initial proliferation-linked deferral of developmental competence. *Journal of The Royal Society Interface* **10**, 20120774–20120774 (2013).
5. Sinclair, C., Bains, I., Yates, A. J. & Seddon, B. Asymmetric thymocyte death underlies the CD4:CD8 T-cell ratio in the adaptive immune system. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **110**, E2905–E2914 (2013).