

A Genome-Wide Analysis Identifies a Notch—RBP— $J\kappa$ —IL-7R α Axis That Controls IL-17—Producing $\gamma\delta$ T Cell Homeostasis in Mice

中村, 真隆

<https://hdl.handle.net/2324/1500591>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）



(別紙様式 2)

氏 名	中村 真隆			
論 文 名	A Genome-Wide Analysis Identifies a Notch – RBP- J κ – IL-7R α Axis That Controls IL-17 – Producing $\gamma\delta$ T Cell Homeostasis in Mice			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	福井 宣規
	副 査	九州大学	教授	原 寿郎
	副 査	九州大学	教授	佐々木 裕之

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Notch シグナルは $\alpha\beta$ T 細胞と $\gamma\delta$ T 細胞の分化および機能に対する重要な調節因子であるが、その維持における Notch シグナルの役割は明らかではない。申請者らは以前、Notch-Hes1 経路が自然発生インターロイキン(IL)-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞の胸腺内分化に関与することを報告した。そこで今回、 $\gamma\delta$ T 細胞の生体恒常性における Notch 経路の役割を理解するために、Notch 標的遺伝子の網羅的解析を実施し、Notch- RBP-J κ 経路によって活性化する IL-7 受容体 α 鎖 (IL-7R α) の新規プロモーター部位を同定した。恒常的な Notch シグナルは、試験管内だけでなく、生体内においても $\gamma\delta$ T 細胞上の IL-7R α 発現を誘導する能力を有していた。一方で RBP-J κ の条件付き遺伝子欠失では、 $\gamma\delta$ T 細胞の Hes1 発現は抑制されないものの、IL-7R α 発現は抑制され、その結果末梢組織での IL-7R α^{high} IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞の量が選択的に減少した。成体マウスでは、IL-7R α を介したシグナルの欠如によって、IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞はほとんど維持されなかったが、試験管内で IL-7 を加えると、選択的に IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞が増殖した。以上より、Hes1 とは独立したメカニズムにより、Notch-RBP-J κ -IL-7R α 経路が IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞の生体恒常性維持を制御する事が明らかとなった。

以上の成績は、この方面の研究に新しい知見を加える意義のあるものと考えられる。本論文の内容や関連する事項に関して、各調査委員より専門的な観点から種々の質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。