

A Genome-Wide Analysis Identifies a Notch—RBP— Jκ—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)



KYUSHU UNIVERSITY

(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つたが、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ついて、各調査委員より専門的な観点から種々の質問を行つたがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員会議の結果、試験は合格と決定した。