

Rorcシス調節エレメントを介した段階的制御がROR γ t陽性自然免疫細胞の運命を決定する

福井, 卓磨

<https://hdl.handle.net/2324/7363688>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)



(別紙様式2)

氏 名	福井 卓磨			
論 文 名	Rorc シス調節エレメントを介した段階的制御がROR γ t陽性自然免疫細胞の運命を決定する			
論文調査委員	主 査	九州大学生体防御医学研究所	教授	馬場 義裕
	副 査	九州大学	教授	新 幸二
	副 査	九州大学	教授	中原 剛士

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

哺乳類は、抗原に対して効率的に応答するために、二次リンパ組織（SLO）を備えた適応免疫システムを進化させてきた。転写因子ROR γ tは、SLOの形成や感染防御、粘膜組織修復を促進する3型免疫応答に必須である。しかしながら、ROR γ tの発現を制御するメカニズムは完全には解明されていない。本研究で申請者は、マウスのRorc遺伝子座に存在し、ROR γ t陽性自然免疫細胞の分化・成熟に伴い段階的に活性化する2つのシス調節領域（CNS11、CNS9）を同定した。初期段階のROR γ t発現は、CNS11に存在する複数の6塩基対Runx結合コア配列によって誘導され、それぞれの配列の機能は細胞系統により異なっていることが示された。この結果は胎仔期のLTi細胞、成体のLTi様細胞およびT-bet陽性 ILC3から形成されるILC3サブセットの系統的多様性が支持される結果であった。後期の調節ステップで活性化するCNS9は、大腸pTreg誘導に関わるROR γ t陽性抗原提示細胞（APC）の分化に必須であった。以上より、「ROR γ tの2段階発現制御機構」は、胎仔期のSLO形成から出生後の3型免疫、さらにはpTregの誘導を介した免疫調節に至る免疫システムの発達と機能において不可欠な役割を果たすことが明らかとなった。また申請者らの研究結果は、ヒト免疫疾患におけるSNPとRorcシス調節領域の関連を示唆した。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。