

審査の結果の要旨

氏名 荒井 未来

T細胞は獲得免疫の中心を担う細胞である。それぞれのT細胞は、細胞ごとに異なる1種類のT細胞受容体(T cell receptor ; TCR)をその表面に発現しており、TCRによって異物を認識する。T細胞は胸腺で分化するが、その際、遺伝子再構成によって膨大なTCRレパートリーが作られる。これによって、生体は未知の病原体をも排除可能としている。しかし、出来上がったTCRの中には自己を認識するものも含まれる。この自己応答性T細胞を排除するため、T細胞は分化の際、ネガティブセレクションとよばれる過程を経験する。ネガティブセレクションでは、出来上がったTCRに対して、主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex ; MHC)に自己抗原(self-peptide)がのったもの(self-pMHC)が提示される。Self-pMHCに高い親和性を示すTCRを発現するT細胞は自己応答性とみなされ、アポトーシスによって排除される。ネガティブセレクションにはアポトーシス促進遺伝子Bimが必須であることが過去の研究から示されていた。しかし、self-pMHCとの結合によるTCR刺激がどのようにBimへと伝わるのかについては、不明な点が多く残されていた。

本学位論文では、Bim近傍に胸腺で特異性の高いエンハンサー領域を同定し、EBAB領域と名付けた。CRISPR/CAS9システムを用いて同領域を選択的に欠損させたEBABエンハンサーノックアウトマウスを作製し、その遺伝子発現、細胞集団変化について一連の網羅的な解析を行ったところ、EBABノックアウトマウスの胸腺細胞は、TCRシグナルによって誘導されるアポトーシス及びBimシグナル経路に特徴的な不全を示していた。EBABは、胸腺のネガティブセレクション過程においてBimの発現を制御しているエンハンサー領域であり、同エンハンサーを介したBim経路の活性化が機能的なT細胞胸腺ネガティブ選択に必須であることが示された。

また補章では、現在進行中である心臓ホルモンであるANPが担癌マウスにおいて、どのようにがんの転移、悪性化に関与かについて、一連のマウスモデルを用いて機能解析を行った。ANPシグナル経路を制御することで、がんの転移を抑制することが可能であることが示唆された。

以上、本学位研究において荒井氏が行った、遺伝子改変マウスの作製、さらには作成された動物モデルについて、次世代シーケンズ解析を駆使してその遺伝子発現制御について行った一連の解析は独自性、新規性の高いものであって、博士号の授与に値すると学論文審査委員会において結論づけられた。

以上948字