

論文審査の結果の要旨

報 告 番 号	甲 第 1175 号	氏 名	大 久 保 洋 平
論 文 審 査 担 当 者	主 査 竹下 敏一 副 査 菅野 祐幸, 平塚 佐千枝		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>【背景と目的】自然リンパ球(Innate lymphoid cells : ILCs)は、自然免疫系のリンパ球であり、近年、炎症性、アレルギー性疾患に関与する細胞として注目されてきた。ILC は、大まかに 3 つのサブタイプに分類される。IFNγ を主に産生するナチュラルキラー細胞(conventional NK: cNK)と ILC1、IL-5、IL-13 といった寄生虫感染防御に関連するサイトカインを産生する ILC2、主に腸管粘膜の防御機構に作用する IL-17、IL-22 を産生する ILC3 である。ILCs の分化成熟経路は、CLP (common lymphoid progenitor)→αLP→EILP(Early ILC progenitor)→PD-1^{lo}PLZF^{lo}CHILP(Common helper-like innate lymphoid progenitor)→PD-1^{hi}PLZF^{lo}CHILP→PD-1^{hi}PLZF^{hi}CHILP (=ILCP : ILC progenitor) の段階を経て進むことが分かっているが、各ステップの進行においてどのような転写因子が機能しているのかについては未だ不明な所も多い。過去の論文より、cNK の成熟に転写因子インターフェロン制御因子 2 (Interferon regulatory factor 2 : IRF-2)が必要であることが報告されており、他の ILCs の分化も IRF-2 により制御されている可能性があるかと予想し、IRF-2 欠損マウスを用いて実験を行った。</p> <p>その結果、大久保洋平は次の結果を得た。</p> <p>①マウス腸管粘膜固有層の ILCs については、IRF-2 が欠損することにより cNK、ILC1、ILC2、ILC3 の細胞数減少を認めたが、もう一つの ILC3 亜集団であるリンパ組織誘導細胞(Lymphoid tissue inducers : LTi) は影響を受けていなかった。肝臓、肺でも同様にそれぞれ成熟した ILC1 および ILC2 の減少が観察された。</p> <p>②骨髓移植実験の結果、野生型骨髓を移植したマウスに比較して IRF-2 欠損マウスの骨髓を移植したキメラマウス群で LTi 以外の成熟した ILCs の減少を認め、IRF-2 は造血系細胞内で機能しているものと考えられた。</p> <p>③IRF-2 欠損マウスの骨髓でも CLPs から PD-1^{hi}PLZF^{lo}CHILP にいたる段階では大きな異常を認めなかったが、一段階分化の進んだ前駆細胞である PD-1^{hi}PLZF^{hi}CHILP の細胞数著減を認めた。PD-1^{hi}PLZF^{hi}CHILP は、LTi を除く ILC1、ILC2、ILC3 へと分化することが知られており、PD-1^{hi}PLZF^{hi}CHILP の分化障害は IRF-2 欠損マウスで観察された ILC 亜集団の異常をよく説明できる。</p> <p>④CLP、PD-1^{lo}PLZF^{lo}CHILP、PD-1^{hi}PLZF^{hi/lo}CHILP から RNA を抽出し RT-PCR を行ったところ、CLP、PD-1^{lo}PLZF^{lo}CHILP だけでなく、PD-1^{hi}PLZF^{hi}CHILP においても、コントロールマウスと IRF-2 欠損マウスの <i>Zbtb16</i> 発現量は変化しなかった。</p> <p>以上の結果から、IRF-2 は ILCs の分化に重要な機能を果たしており、その作用点は PD-1^{hi}PLZF^{lo}CHILP が PD-1^{hi}PLZF^{hi}CHILP へと分化するステップにおいて <i>Zbtb16</i> 遺伝子が転写され PLZF タンパク質が発現する過程であると結論した。本論文は、初期免疫に重要な ILCs の分化成熟経路におけるこれまで不明であったステップを見いだしたものであり、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			