京都大学	博士（ 医 科 学）	氏 名	旭 拓 真
論文題目	Retinoic acid receptor activity is required for the maintenance of type 1 innate lymphoid cells （レチノイン酸受容体シグナルは１型自然リンパ球の維持に必要である）		

（論文内容の要旨）

グループ１自然リンパ球（G1-ILC）は、細胞内病原体や腫瘍細胞の監視と除去に重要な役割を果たすリンパ球様細胞である。G1-ILC は、血流に乗って体内を再循環する NK 細胞と、再循環を行わず組織に常在する１型自然リンパ球（ILC1）という二種類の亜集団で構成されている。ILC1 は腸管や肝臓といった感染の最前線に局在しており、病原体に迅速に応答してインターフェロンγ（IFN-γ）をはじめとするエフェクター分子を産生する。ILC1 による局所的な応答は、感染の初期制御に寄与するとともに、循環血中からの NK 細胞や T 細胞の集積と活性化をもたらす。このように ILC1 は組織局所における免疫の発火点として、循環性の NK 細胞とは異なる役割と特性を持っている。しかし、こうした ILC1 の恒常性や機能が、局所的な環境因子によってどう制御されるのかは明らかではない。

ビタミン A の誘導体であるレチノイン酸（RA）は、正常な胚発生や臓器恒常性、免疫機能に必要な液性因子である。RA はレチナール脱水素酵素（RALDH）を発現する細胞によって局所的に産生され、核内受容体であるレチノイン酸受容体（RAR）に結合・活性化することで、広範な遺伝子の転写調節に関わる。RA は T 細胞や 3 型自然リンパ球（ILC3）の分化、機能や局在を制御することが知られている。しかし、RA が G1-ILC にどのような影響を与えるのかは不明である。

RARα403 は転写活性を欠いた RAR 変異体（RARα403）であり、これを細胞に強制発現させると、RA のシグナルが競合的に阻害される。本論文では、この RARα403 を Cre リコンビナーゼ依存的に発現するマウス（Rosa26-RARα403 マウス）を用いて、G1-ILC に対する RA シグナルの影響を調べた。まず、全てのリンパ球系列細胞で RA シグナルが阻害される Il7r-Cre Rosa26-RARα403 マウスを交配により作製し、肝臓と腸間膜リンパ節の免疫細胞をフローサイトメトリーにより解析した。Il7r-Cre Rosa26-RARα403 マウスでは ILC1 が完全に消失していた一方で、NK 細胞の数に変化はなかった。また Il7r-Cre Rosa26-RARα403 マウスでは ILC 前駆細胞（ILCP）が減少したことから、RA が ILC の誘導・分化に関与する可能性が示唆された。次に、G1-ILC 特異的に RA シグナルが阻害される Ncr1-Cre Rosa26-RARα403 マウスを作製し、G1-ILC への直接的な影響を調べたところ、やはり NK 細胞は変化せず ILC1 のみが減少した。さらに、RA が ILC1 に与える影響を詳細に調べるため、コントロールマウスおよび Ncr1-Cre Rosa26-RARα403 マウスから ILC1 を単離し、RNA シーケンス（RNA-seq）による遺伝子発現解析を行った。その結果、Ncr1-Cre Rosa26-RARα403 マウス由来の ILC1 では細胞増殖が障害されていること、そしていくつかのケモカインの発現が低下することが分かった。

以上の結果から、RA シグナルが末梢組織の ILC1 の恒常性と機能性を亢進することが明らかとなった。ここから、RA が各組織において ILC1 の細胞数と応答性を維持するニッチ因子として働き、組織における迅速な免疫応答を支えている可能性が示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

グループ１自然リンパ球（G1-ILC）は、循環性の NK 細胞と組織常在性の１型自然リンパ球（ILC1）から構成され、感染防御やがん免疫に重要な役割を果たしている。ILC1 は迅速かつ局所的な１型免疫を駆動することで、感染の最初期の応答に寄与する。しかし、ILC1 の働きが組織中の環境因子によってどのように制御されているのかは不明であった。本研究では、ビタミン A の誘導体であり、末梢組織で局所的に産生されるレチノイン酸が、G1-ILC の制御に関与するかを解析した。レチノイン酸受容体（RAR）のドミナントネガティブ変異体（RARα403）をリンパ球特異的に発現するマウスでは ILC1 が消失し、ILC1 の前駆細胞も減少したが、NK 細胞には変化がなかった。また、RARα403 を G1-ILC 特異的に発現するマウスでも NK 細胞には影響がなく、ILC1 のみが減少した。さらに、網羅的遺伝子発現解析から、RARα403 の発現によって ILC1 の増殖と機能に関連する分子の発現が低下していることが分かった。以上の結果から、レチノイン酸シグナルが ILC1 の維持に必要であることが示された。

以上の研究は、レチノイン酸による１型自然リンパ球の制御機構の解明に貢献し、組織における免疫応答の機序の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医科学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 1 月 31 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降