

氏名	つじ まさ ゆき 辻 正 幸
学位(専攻分野)	博士 (生命科学)
学位記番号	生博第45号
学位授与の日付	平成17年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	生命科学研究所高次生命科学専攻
学位論文題目	Notch/RBP-JシグナルによるT細胞分化制御

論文調査委員 (主査) 教授 清水 章 教授 湊 長博 教授 眞貝 洋一

論文内容の要旨

Notchシグナルは、ショウジョウバエからヒトに至るまでよく保存されているシグナル伝達機構であり、様々な細胞の運命決定に重要な働きをしている。

T細胞の発生におけるNotchシグナルの役割を解析するために、Notchシグナルの主要なメディエーターであるRBP-JをT細胞の発生過程で欠損させた。RBP-JをT細胞発生初期で欠損させた場合 $\alpha\beta$ T細胞の発生はダブルネガティブ(DN)3ステージからDN4ステージへの移行で障害をうけた。一方、 $\gamma\delta$ T細胞への分化の促進と胸腺から末梢組織への移出の亢進が認められた。

また、RBP-JをT細胞発生後期で欠損させた場合、これまでの研究でNotchシグナルの関与が示唆されていた、ダブルポジティブ(DP)細胞からCD4シングルポジティブ(SP)細胞、あるいはCD8SP細胞への分化には影響が見られなかった。これらの結果から、RBP-Jを介したNotchシグナル(Notch/RBP-Jシグナル)が、 $\alpha\beta$ T細胞のDN3からDN4への移行、 $\gamma\delta$ T細胞への分化と末梢組織への移出を調節していることが明らかになった。また、DP細胞からCD4SP細胞、あるいはCD8SP細胞への運命決定には、Notch/RBP-Jシグナルは必須ではないことが明らかになった。

また、T細胞発生におけるNotch/RBP-Jシグナルの調節機構を解明するために、Notch/RBP-Jシグナルの負の調節因子であるMINTを欠損したマウスの解析を行った。MINT欠損T細胞の発生はDN1ステージからDN2ステージへの移行で障害を受けた。このことから、MINTがT細胞の初期発生において重要な働きをしていることが明らかになった。MINTはNotch/RBP-Jシグナルを調節することによりT細胞初期発生を制御している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

Notchシグナルは、ショウジョウバエからヒトに至るまでよく保存されているシグナル伝達機構であり、様々な細胞の運命決定に重要な働きをしていることが知られている。しかしながら、Notchシグナルの主要なメディエーターであるRBP-J遺伝子を破壊したマウスは胎生致死であるため、免疫系の発生における機能は明確にされていなかった。

本論文では、T細胞の発生におけるNotchシグナルの役割を解析するために、RBP-JをT細胞の発生過程でT細胞特異的に欠損させ、T細胞分化に与える影響を解析した。RBP-JをT細胞発生初期で欠損させた場合 $\alpha\beta$ T細胞の発生はダブルネガティブ(DN)3ステージからDN4ステージへの移行で障害をうけた。一方、 $\gamma\delta$ T細胞への分化の促進と胸腺から末梢組織への移出の亢進が認められた。また、RBP-JをT細胞発生後期で欠損させた場合、これまでの研究でNotchシグナルの関与が示唆されていた、ダブルポジティブ(DP)細胞からCD4シングルポジティブ(SP)細胞への、あるいはCD8SP細胞への分化には影響が見られなかった。これらの結果から、RBP-Jを介したNotchシグナル(Notch/RBP-Jシグナル)が、 $\alpha\beta$ T細胞のDN3からDN4への移行、 $\gamma\delta$ T細胞への分化と末梢組織への移出を調節していることを明らかにした。さらに、DP細胞からCD4SP細胞、あるいはCD8SP細胞への運命決定には、Notch/RBP-Jシグナルは必須

ではないことが明らかにされた。

加えて、T細胞発生における Notch/RBP-J シグナルの調節機構を解明するために、Notch/RBP-J シグナルの負の調節因子である MINT を欠損したマウスの解析が行われた。MINT 欠損 T細胞の発生は DN1 ステージから DN2 ステージへの移行で障害を受けることが見出された。このことから、MINT が T細胞の初期発生において重要な働きをしていることが明らかになった。MINT は Notch/RBP-J シグナルを調節することにより T細胞初期発生を制御しているのではないかと示唆された。

以上の結果は、Tリンパ球分化関する分子的基盤の一端を明らかにしたものであり、免疫生物学の発展に寄与するところが大きい。従って本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。

なお本学位申請者は、平成17年2月2日に実施された論文内容とそれに関連した口頭試問を受け合格と認められた。