

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	設楽 宗一郎
論文題目	胸腺上皮細胞が産生する IL-7 は胸腺細胞の分化と TCR $\gamma\delta$ ⁺ 腸上皮内リンパ球の分化に重要である		
(論文内容の要旨)			
<p>サイトカインIL-7はT細胞の分化と生存に重要である。しかし、胸腺上皮細胞や腸上皮細胞が産生するIL-7の局所的な機能は明らかにされていない。本論文では、まずIL-7-floxマウスと胸腺上皮細胞でCreを発現するFoxN1-Creマウスを交配することで、胸腺上皮細胞でIL-7の発現を欠損したIL-7コンディショナルノックアウトマウスを樹立した。このマウスの胸腺では$\alpha\beta$ T細胞と$\gamma\delta$ T細胞が劇的に減少していたが、成熟シングルポジティブ胸腺細胞の割合は増加しており、CD4⁺シングルポジティブ胸腺細胞の胸腺外への移出が減少していた。また、リンパ節や脾臓では胸腺と比較して細胞数の減少率が小さくなっていたことから、末梢組織で恒常性維持のためのT細胞の増殖が起きていることが示唆された。さらに、胎児胸腺ではT細胞が欠失しているとともに、胎児胸腺型の$\gamma\delta$ T細胞が分布する皮膚上皮において$\gamma\delta$ T細胞が欠失していた。また、これまで胸腺外分化の可能性が示唆されてきた小腸上皮内の$\gamma\delta$ T細胞が顕著に減少していた。次に、IL-7-floxマウスと腸上皮細胞でCreを発現するvillin-Creマウスを交配することで、腸上皮細胞でIL-7の発現を欠損したIL-7コンディショナルノックアウトマウスを樹立した。このマウスの小腸ではTCR$\alpha\beta$⁺腸上皮内リンパ球とTCR$\gamma\delta$⁺腸上皮内リンパ球に変化は無かった。</p> <p>以上の結果は、胸腺上皮細胞が産生するIL-7が胸腺細胞の増殖、生存、成熟、移出に重要であること、特に$\gamma\delta$ T細胞の分化に必須であることを示している。また、胸腺上皮細胞が産生するIL-7がTCR$\gamma\delta$⁺腸上皮内リンパ球の分化に必須であることから、TCR$\gamma\delta$⁺腸上皮内リンパ球の分化が胸腺で起こることを示唆している。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

サイトカインIL-7はT細胞の分化と生存に大きな役割を担っているが、胸腺上皮細胞や腸上皮細胞が産生するIL-7の局所的な機能は明らかにされていない。そこで、申請者はまずIL-7-floxマウスと胸腺上皮細胞でCre組換え酵素を発現するFoxN1-Creマウスを交配することで、胸腺上皮細胞でIL-7の発現を欠損したコンディショナルノックアウトマウスを樹立し、解析した。その結果、このマウスの胸腺では $\alpha\beta$ T細胞と $\gamma\delta$ T細胞が劇的に減少し、成熟シングルポジティブ胸腺細胞の割合が増加し、 $CD4^+$ シングルポジティブ胸腺細胞の胸腺外への移出が減少していた。また、リンパ節や脾臓では胸腺と比較して細胞数が部分的に回復していたことから、恒常性維持のためのT細胞の増殖が末梢で起きていることを見出した。さらに、胎児胸腺において $\gamma\delta$ T細胞が欠失しており、この $\gamma\delta$ T細胞が分布する皮膚上皮において $\gamma\delta$ T細胞の欠失が見られた。また、小腸上皮内の $\gamma\delta$ T細胞の顕著な減少が見られた。次に、IL-7-floxマウスと腸上皮細胞でCreを発現するvillin-Creマウスを交配することで、腸上皮細胞でIL-7の発現を欠損したコンディショナルノックアウトマウスを樹立し、解析した。このマウスの小腸では $TCR\alpha\beta^+$ 腸上皮内リンパ球と $TCR\gamma\delta^+$ 腸上皮内リンパ球に変化は見られなかった。以上の結果から、胸腺上皮細胞が産生するIL-7が胸腺細胞の増殖、生存、成熟、移出に重要であることが示された。また、 $TCR\gamma\delta^+$ 腸上皮内リンパ球の分化が胸腺で起こることが示唆された。

以上の研究は、胸腺上皮細胞が産生するIL-7の局所的な機能を初めて明らかにし、生体内におけるT細胞分化の研究に寄与するところが多い。従って、本論文を博士(生命科学)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、平成27年1月30日、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。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日