

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 科 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。