

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	大 野 恵 子
主 論 文 題 名 Downregulation of chemokine receptor 9 facilitates CD4 ⁺ CD8αα ⁺ intraepithelial lymphocyte development (ケモカイン受容体CCR9の発現低下はCbfβ2/Runx3を介してCD4 ⁺ CD8αα ⁺ T細胞分化を促進する)				
(内 容 の 要 旨) 無数の抗原に暴露される腸管内において、腸管上皮間リンパ球 (intraepithelial lymphocytes: IEL) は腸管恒常性の維持に働いている。IELの一つであるCD4とCD8αを共発現したdouble positive IEL (DP _{IEL}) は炎症に対し抑制性の機能を有し、上皮層と粘膜固有層の間を行き来する中で上皮層に定着する。CD4 ⁺ T細胞が小腸粘膜固有層に遊走する際、C-C motif chemokine receptor 9 (CCR9) が必要であるが、上皮層に移動した後のCCR9発現は不明である。また、DP _{IEL} への分化には転写因子ThPOKの減少とRunt-related transcription factor 3 (Runx3) の発現が必要であり、Runx3はCore binding factor beta (Cbfβ) と複合体を形成し、転写因子として機能する。CbfβにはCbfβ1とCbfβ2のスプライシングバリエーションがあるが、DP _{IEL} 分化における機能の相違は不明である。本研究ではCCR9発現とRunx3、CbfβなどDP _{IEL} 関連遺伝子の発現動態に着目し、DP _{IEL} の分化メカニズムを検討した。 検討の結果、DP _{IEL} へ分化する過程でCCR9発現は低下し、CCR9低下と逆相関してDP _{IEL} 関連遺伝子発現が亢進することが明らかとなった。CCR9発現を欠失したマウス (Ccr9 ^{-/-}) ではDP _{IEL} 分化が亢進し、 <i>in vitro</i> の検討においてCcr9 ^{-/-} マウスのCD4 ⁺ T細胞はCD4 ⁺ CD8αα ⁺ T細胞へより分化することが示された。CCR9のリガンドであるC-C motif chemokine 25 (CCL25) とDP _{IEL} 分化との関連を検討したところ、CCL25を欠失したマウスではDP _{IEL} 分化に変化はなく、CCR9-CCL25の相互作用はDP _{IEL} 分化に関連が無いことが示された。 野生型マウス (Ccr9 ^{+/+}) とCcr9 ^{-/-} マウスのIELをシングルセル解析すると、Ccr9 ^{-/-} マウスにおいてDP _{IEL} 関連遺伝子の発現が高いことが明らかとなった。Cbfβ発現がCcr9 ^{-/-} マウスで高いことから、Ccr9 ^{+/+} マウスとCcr9 ^{-/-} マウスのIELにおけるCbfβ1、Cbfβ2発現を比較すると、Ccr9 ^{-/-} マウスではCbfβ2を特異的に高発現していた。さらにCD4 ⁺ T細胞特異的にCbfβ2を発現したマウスではDP _{IEL} が多く誘導され、Cbfβ2発現がDP _{IEL} への分化を制御していることが示された。 本研究において、CCR9発現低下がRunx3やCbfβ2などDP _{IEL} 関連遺伝子の発現誘導を介してDP _{IEL} への分化を促進することが明らかとなり、DP _{IEL} 分化過程において、ケモカイン受容体以外の機能を有する可能性が示唆された。				