

免疫系発生学特別セミナー

小野昌弘博士

大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任助教

T細胞分化における 核内受容体Nr4aの役割 についての多角的考察 7月17日(金) 17:00-18:00

疾患ゲノム研究センター1F会議室

核内受容体Nr4aはアポトーシスや神経形成にはたらく因子であることが知られている。本研究は、T細胞の分化におけるT細胞表現型の"metamorphosis"にNr4aが強い活性を持っている可能性を示唆する実験結果に基づき、その可能性を多角的に検討することで掘り下げたものである。

(1) まず、Nr4a3のT細胞活性化・エフェクターT細胞分化における役割について検討した。ここでは、T細胞受容体からの刺激に基づく活性化においてT細胞がどのように活性化するのかという循環構造を分節する必要があり、トランスクリプトームの経時的变化を多変量解析により分析する試みを行った。(2) 次に、(1)の結果をBAC-GFPリポーターマウスを用いて異なった角度から検討した。ここでは、Nr4a3のように刺激によりタンパク量が大きく時間変化するタンパクに対するBAC-GFPリポーターマウスをどのように評価すべきか、という課題の検討を行う。(3) Nr4a1/Nr4a3のダブルノックアウトマウスにおいては、胸腺内T細胞分化が著しく障害され、GVHD型の炎症性疾患と末梢リンパ球亜集団構成の異常がみられた。ここでは胸腺内分化におけるNr4a3の役割を考察するとともに、機能喪失型研究の特徴と限界について論じたい。(4) 最後にTet-ONによる強制発現系で、DP胸腺細胞の分化におけるNr4a3の可能的役割について議論したい。

以上の結果を総合すると、Nr4aは、T細胞受容体などを經由する分化シグナルに基づく細胞内変化を、T細胞に内在する分化プロセスへと繋げるという役割を担っており、「短期～中期的細胞記憶」を担う未解明のメカニズムの1要素であると考えている。本研究ではこのメカニズムへのアプローチを通じて、T細胞分化に対する新しい見方と、動的な生物現象を把握するための新しい方法論を提案しようと思う。

問い合わせ先：疾患ゲノム研究センター遺伝子実験施設(大学院医科学教育部免疫系発生学)
高浜洋介 (x9452, takahama@genome.tokushima-u.ac.jp)