



Title	Lamtor1 is critically required for CD4+ T cell proliferation and Treg suppressive function
Author(s)	細川, 貴司
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/67116
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 細川 貴司			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授	熊ノ御 淳
	副 査	大阪大学教授	竹田 潔
	副 査	大阪大学教授	豊福利 孝
論文審査の結果の要旨 T細胞におけるLamtor1 (Late Endosomal/Lysosomal Adapter, MAPK and MTOR Activator 1) というmTOR関連蛋白の機能を調べるため、T細胞特異的Lamtor1 KOマウス、Treg特異的Lamtor1KOマウスを用い解析を行った。Lamtor1を欠損することによりT細胞の増殖が抑制され、Th17への分化、Tregの抑制能において機能低下がみられることが示された。 当論文は、lamtor1が、T細胞の機能につきどのような影響を与えるかという点につき詳細に研究したものであり、学位論文に値する。			

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	細川 貴司
論文題名 Title	Lamtor1 is critically required for CD4 ⁺ T cell proliferation and Treg suppressive function (Lamtor1 は、CD4 ⁺ T 細胞増殖および Treg 抑制機能に極めて重要である)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 免疫細胞は、サイトカインや増殖因子といったシグナルのみならず、周囲の栄養環境からもその機能に影響を受けていることが知られている。Lamtor1(Late Endosomal/Lysosomal Adaptor, MAPK And mTOR Activator 1)ははリソソームに局在し、mTOR(mammalian target of rapamycin) complex1が細胞内においてアミノ酸を感知し、活性化するために重要となる足場となるタンパク質の一つである。今回、CD4⁺T細胞におけるLamtor1の機能を明らかにするためT細胞特異的Lamtor1ノックアウトマウスを作製し、検討した 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 CD4-Creマウスと、Lamtor1^{flox/flox}マウスを用いて、T細胞特異的Lamtor1欠損マウスを作製した。このマウスでは対照群と比べて、脾臓におけるT細胞の減少が見られていた。Lamtor1を欠失したT細胞は<i>in vitro</i>におけるTCR及びIL-2刺激に対する増殖が低下しており、細胞自身のIL-2産生能も低下していた。また、<i>in vitro</i>におけるT細胞の分化においてTh17への分化が阻害されており、T細胞特異的Lamtor1欠損マウスでは、EAE(実験的自己免疫性脳脊髄炎)に完全抵抗性となり(n=10)、dLNの再刺激においてもIL-17の産生が低下していた。 次に、制御性T細胞(regulatory T cell ; Treg)における機能を調べるため、Foxp3-Creマウスと、Lamtor1^{flox/flox}マウスを用いて、T細胞特異的Lamtor1欠損マウスを作製したところ、生後3〜4週以内に激しい全身の炎症を来とし、全て死亡した。これらマウスにおいてCD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺のTregの割合は減少するものの数としては増加しており、Tregの機能低下が考えられた。Lamtor1を欠損したTregは、<i>in vitro</i>におけるsuppression assayにても増殖抑制能を欠いており、CTLA4, ICOS, Nrp-1といったTregに重要な分子の発現が低下していた。 〔総括(Conclusion)〕 mTOR はアミノ酸・増殖因子等により調節され、蛋白翻訳や遺伝子転写に関与している。様々な細胞の分化と活性化に重要な役割を果たしていることが明らかになっている中で、T細胞においてもそれぞれのヘルパーT細胞サブセットや制御性T細胞におけるmTOR関連分子が果たす様々な報告がなされている。Lamtor1はリソソームに局在し、mTORC1がリソソーム上で活性化するために必要なRegulatorの核となるタンパク質である。今回、我々はLamtor1をT cell/Treg特異的にKOしたマウスを用い、T cell/Tregの機能におけるLamtor1の重要性につき検討を行った。これらの知見より代謝シグナルタンパク質Lamtor1が、CD4⁺T細胞が関与する免疫において、炎症に関わるTh17サブセット、制御に関わるTregの両者の機能に重要であることが示唆された。	