The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The kinetics of signaling through the common FcRγ chain determine cytokine profiles in dendritic cells
Author(s)	渡邊, 美幸
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92871
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　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	渡邊　美幸
論文題名 Title	The kinetics of signaling through the common FcRγ chain determine cytokine profiles in dendritic cells (Fc受容体γ鎖（FcRγ）シグナルの時間的伝播の違いが異なる樹状細胞応答を決定する分子機構)

論文内容の要旨

〔目 的 (Purpose)〕

自然免疫受容体は数に限りがあるにも関わらず、膨大な数の病原体を認識し適切な免疫応答を誘導する。有限な自然免疫受容体の中にはアダプター分子（FcRγなど）を共有するものも存在するが応答は多様である。ところが、共通するアダプター分子のシグナルがどのようにして応答を振り分けているのかは明らかになっていない。近年、C型レクチン受容体（CLR）の活性型の多くがFcRγを介してシグナルを伝達し、同じ樹状細胞においても応答が異なることが分かった。つまり、FcRγシグナルは常に同一ではなく会合する受容体によって変化している可能性が考えられた。そこで、本研究ではFcRγ会合型CLRであるDectin-2が誘導する樹状細胞由来IL-2産生時のFcRγシグナルを、IL-2誘導能のないMincleとの比較から同定することで、共通するFcRγシグナルの応答決定機構を明らかにすることとした。

〔方 法 (Methods)〕

遺伝子欠損及び受容体改変マウスの骨髄由来樹状細胞（BMDC）を用いて、ATAC-seq及びRNA-seq解析からクロマチン動態及び遺伝子発現の経時的な挙動を調べた。細胞内シグナル分子の活性化はリン酸化抗体を用いたWestern blotで、サイトカイン産生はELISA法で確認した。

〔成 績 (Results)〕

Dectin-2が伝達するIL-2産生誘導時のFcRγシグナルを見出すために、それぞれのリガンド刺激に対する経時的な応答（クロマチン動態及び遺伝子発現）を比較したところ、Dectin-2が誘導する刺激早期のFcRγシグナルがIL-2産生に重要であることが分かった。この早期のFcRγシグナルはDectin-2受容体の恒常的発現に起因しており、実際にMincle発現を恒常的に改変したトランスジェニックマウスではIL-2誘導能のないMincleリガンド刺激でもIL-2産生を誘導できた。加えて、FcRγシグナルを直接導入できる系にて発現様式に基づくFcRγシグナルを再現すると、Dectin-2型FcRγシグナルでは*Il2*発現が認められたため、受容体ごとにFcRγシグナルのkinetics（時間や強さ）が異なることが応答に違いを生み出す要因の１つであると分かった。次に、Dectin-2下流のみで活性化する細胞内シグナルと*Il2*転写を制御する転写因子を探索したところ、Dectin-2特異的にCa^{2+}-Calcineurin-NFAT経路が活性化しており、樹状細胞特異的Calcineurin及びNFAT欠損マウスではIL-2産生が低下した。最後に、kineticsの違いを反映した挙動を示す*Il2*転写制御領域を探索したところ、転写開始点の2.5 kb上流に*Il2*発現時のみでクロマチンが開く領域が存在した。この領域にはNFAT結合モチーフが含まれており、実際にこの領域の欠失マウスではIL-2産生が低下した。したがって、Dectin-2が伝達する刺激早期のFcRγシグナルはCa^{2+}-Calcineurin-NFAT経路の活性化と*Il2*遺伝子上流エンハンサー領域の開きを誘導することで、IL-2産生を特異的に誘導できることが明らかとなった。

〔総 括 (Conclusion)〕

本研究により、FcRγ会合型受容体はFcRγシグナルのkineticsの違いによって応答を決定することを明らかにした。FcRγはFc受容体やIg様受容体でもアダプター分子として機能するが、これらの受容体も各々固有の応答を示すため、同一分子から多様な応答を生み出す普遍的な機構の１つであると推察される。この普遍原理は同様の活性化モチーフITAMを有するTCRやBCRを介する応答の多様性にも寄与していると考えられ、シグナルkineticsという観点から今後の人為的免疫制御に新たな方法論を提供できると考えている。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）	渡邊　美幸		
論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	山崎晶
	副　査	大阪大学教授	荒瀬尚
	副　査	大阪大学教授	鈴木一博

論文審査の結果の要旨

渡邊美幸さんは本研究にて、自然免疫受容体が膨大な数の病原体に対し、適切に免疫応答を誘導する分子機序を明らかにした。自然免疫受容体の中にはアダプター分子（FcRγなど）を共有するものも存在するが応答は多様である。ところが、FcRγシグナルがどのようにして応答を振り分けているのかは不明であった。本研究では、FcRγを共有する２種類のC型レクチン受容体（CLR）に関して、遺伝子欠損及び受容体改変マウスを用いた経時的なATAC-seq及びRNA-seq解析から、同じ樹状細胞においてもFcRγシグナルは常に同一ではなく会合する受容体によって変化することを見出した。このFcRγシグナルの質的違いは下流のシグナル分子の活性化及びクロマチン動態を変化させ、最終的に異なる遺伝子発現を生じることを明らかにした。本研究内容は令和５年３月１６日の研究発表会にて、免疫学分野における学術的意義、新規性、創造性等を有しており、国際的な評価に耐えうる水準に達しているため、博士（医学）の学位授与に値すると認められた。