



Title	Mbd3 Facilitates Thymic Regulatory T Precursor Cells Development and Treg Lineage Commitment by Altering the Treg-Specific CD25 Enhancer Landscape.
Author(s)	隆, 家
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96354
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

Abstract of Thesis

Name (隆 家)	
Title	Mbd3 Facilitates Thymic Regulatory T Precursor Cells Development and Treg Lineage Commitment by Altering the Treg-Specific CD25 Enhancer Landscape. (Mbd3はTreg特異的CD25エンハンサーランドスケープの制御を介してTreg前駆細胞の胸腺内発生とTreg分化系列決定を促進する。)
Abstract of Thesis <p>Lineage-committed cell differentiation requires accessible chromatin at lineage-specific transcriptional enhancers and promoters. The Nucleosome Remodeling and Deacetylase (NuRD) complex, a key chromatin remodeler in mammals, has been extensively explored in embryonic stem cell and hematopoietic cell contexts. However, the Methyl-CpG Binding Domain Protein 3 (Mbd3), which is a vital NuRD component, remains insufficiently studied in T cell development and subset differentiation. My study unveils that CD4⁺ T cell specific Mbd3 deficiency in mice results in subsequent reduced survival and spontaneous multiorgan autoimmunity. This is accompanied by lymphadenopathy, splenomegaly, elevated effector CD4⁺ and CD8⁺ T cells, and cytokine-producing subsets, attributed to a significant decrease in CD25⁺Foxp3⁺ Treg cells. I further identify a crucial role for Mbd3 in thymic Treg and its precursor cell development, unrelated to Foxp3 expression. Mbd3-null immature CD4 single-positive cells show an attenuated CD25 transcription without changes in TCR signaling. Mechanistically, Mbd3 modulates CD25 via regulation of chromatin accessibility and acetylation status to Treg-specific CD25 enhancer, impacting Treg precursor cell development, while having no influence on the periphery conventional T cell CD25 expression potential. Collectively, my findings reveal a role for Mbd3 in thymic Treg cell development and lineage commitment via shaping the Treg-specific CD25 enhancer landscape and provide insights into Treg-mediated immune homeostasis.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (隆 家)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	特任教授	坂口 志文
	副 査	教授	長澤 丘司
	副 査	教授	伊勢 渉

論文審査の結果の要旨

制御性T細胞(Treg)は大部分が胸腺で発生・分化し、免疫自己寛容の確立に中心的な役割を担うが、その詳細な分化機構については未だ不明な点が多い。Long jia君は、クロマチン再構成複合体の一つとして知られるNURD複合体の主要構成因子であるMBD3に注目し、そのTreg分化における役割を解明するため、MBD3をT細胞特異的に欠損する遺伝子改変マウスを作製し解析した。興味深いことに、このマウスは多臓器に自己免疫疾患を自然発症し、脾臓とリンパ節でTreg細胞数の有意な減少が確認された。一方、Tregの抑制機能はMBD3を欠損しても正常であり、MBD3が胸腺内でのTreg分化制御において重要な役割を担っている可能性が示唆された。さらに詳細な分子機構の解析を進め、MBD3は、Treg分化に必須因子であるCD25のエンハンサー部位に結合し、そのクロマチン構造を制御することでCD25の発現を促進することを明らかにした。本研究成果は、自己免疫疾患の新たな発症機構を提示するものであり、博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、論文作成においてチェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添える。