

48 T細胞の運命を制御する時空間特異的Notch経路 細川 裕之

【目的】 私たちの体を形成する 50 兆を超える細胞はたった 1 つの受精卵に由来し、200 種類以上の細胞から成ると言われている。幹細胞から機能分化した細胞系列を作り出す分子機構の解明は、生命現象を理解するための根幹に位置する極めて重要な研究課題である。ひとつの転写因子またはシグナル経路が同一細胞系列の異なる発生段階で繰り返し重要な役割を担うことや、近縁の細胞系列では異なる役割を果たすことを多くの研究者が想定しているものの、その分子メカニズムについては未だ明らかにされていない。本研究では、免疫細胞の一種である T 細胞をモデルとして、Notch シグナルが時空間特異的に異なる遺伝子群の発現を制御し、様々な細胞の運命を同時にコントロールする分子メカニズムの解明を目指す。

【方法】 本研究では、前期および後期 T 前駆細胞を用いて、(A) CRISPR/Cas9 システムによる発生段階特異的な Notch 遺伝子欠損、または Notch-IC 過剰発現細胞のトランスクリプトーム解析、(B) ChIP シークエンス解析による発生段階特異的な Notch-IC 結合領域の網羅的同定、(C) Notch-IC が形成する発生段階特異的なタンパク質複合体のプロテオミクス解析、(D) 発生段階特異的な Notch-IC 会合分子の機能解析、を組み合わせることで、Notch シグナルが発生段階特異的な機能を発揮する分子メカニズムの統合的な理解を試みた。

【結果】 本研究により、Notch シグナルは胸腺内において、T 前駆細胞の前期と後期でそれぞれ発生段階特異的なターゲット遺伝子の発現を制御し、T 細胞の初期発生に必須の役割を果たす事が示された (Romero-wolf et al., *J Cell Biol*, 2020)。一方で、小腸のパイエル板においては、Notch シグナルが制御性 T 細胞と濾胞 Th 細胞のバランスをコントロールすることで、腸内細菌叢との共生関係を維持している事が明らかになった (Yazawa et al., *Int Immunol*, 2021)。

本研究の概要

