



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                     |                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | The SKINT1-like Gene Is Inactivated in Hominoids But Not in All Primate Species : Implications for the Origin of Dendritic Epidermal T Cells [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s)           | Hassan, Rania Hassan Mohamed                                                                                                                                                                                    |
| Description         | 配架番号 : 2174                                                                                                                                                                                                     |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                                                                                                           |
| Degree Name         | 博士(医学)                                                                                                                                                                                                          |
| Dissertation Number | 甲第11692号                                                                                                                                                                                                        |
| Issue Date          | 2015-03-25                                                                                                                                                                                                      |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/58747">https://hdl.handle.net/2115/58747</a>                                                                                                                               |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a>                                                                                       |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                                                                                                 |
| File Information    | Rania_Hassan_Mohamed_Hassan_review.pdf, 審査の要旨                                                                                                                                                                   |



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医 学）      氏 名   Rania Hassan Mohamed Hassan

|       |    |     |    |     |
|-------|----|-----|----|-----|
| 審査担当者 | 主査 | 教授  | 志田 | 壽利  |
|       | 副査 | 教授  | 田中 | 真樹  |
|       | 副査 | 教授  | 有川 | 二郎  |
|       | 副査 | 准教授 | 松本 | 美佐子 |

### 学 位 論 文 題 名

The *SKINT1*-like Gene Is Inactivated in Hominoids But Not in All Primate Species: Implications for the Origin of Dendritic Epidermal T Cells

（ヒト及び類人猿で不活化している *SKINT1* 様遺伝子の旧世界ザルでの機能残存と樹状表皮 T 細胞の由来に関する検討）

インバリエント  $V\gamma 5V\delta 1$  T 細胞受容体を発現する樹状表皮 T 細胞はマウス上皮に存在する T 細胞の 95%を占め、皮膚の免疫監視に重要な役目を負っている。この $\gamma\delta$ T 細胞は胎児胸腺においてポジティブセクションによって生じ、皮膚へ移動する。樹状表皮 T 細胞の発生には、ケラチノサイトと胸腺の上皮細胞に特異的に発現している *skint1* 遺伝子が必須である。この事は皮内リンパ球の選択機構における *Skint1* の重要性を示唆している。系統発生的にげっ歯類は機能を持った *SKINT1* 分子を有しているが、ヒトとチンパンジーは多数の変異を持った不活性な *SKINT1* 様(*SKINTL*) 遺伝子を持つ。申請者は代表的な霊長類の *SKINT1L* 配列を分析する事により、類人猿は同じ不活性化変異を共有するが、オリーブヒヒやミドリ猿、蟹食い猿、赤毛猿などの旧世界猿は機能的な *SKINT1L* 配列を持つ事を見いだした。この事は類人猿の共通祖先において *SKINT1L* が不活化された事を意味している。旧世界猿における *SKINT1L* の機能性を確認する為に、申請者は蟹食い猿の皮膚に存在する $\gamma\delta$ T 細胞の種類を調べ、インバリエント T 細胞受容体を発現する樹状様の形態を持つ一群の $\gamma\delta$ T 細胞が存在する事を見いだした。また、包括的なバイオインフォマティクスを用いた分析によって、胎盤ほ乳類の祖先に *SKINT1L* が出現したが、その後ほ乳類の進化の過程で数回不活化した事を発見した。この事はインバリエント TCR を発現する樹状表皮 T 細胞は表皮における防衛機能の為に真獣下綱において出現し、多くのほ乳類で失われた事を示唆している。

発表後、副査の田中真樹教授から、申請者の結果はマウスとヒトで皮膚の免疫は全く異なっている事を示しており、マウスの皮膚免疫の研究はヒトでの理解に役立たないのではないかとの質問があった。申請者は、樹状表皮 T 細胞とヒトの皮膚に存在する $\gamma\delta$ T 細胞は異なる T 細胞受容体を持つ事を認めつつ、共に皮膚の恒常性の維持と傷からの回復に必要なインシュリン様成長因子(IGF)を分泌し、紫外線からの DNA 修復にも働くなど共通する側面を有する事を指摘して、マウスにおける研究の有用性を説明した。次いで、ヒトで *Skint1* に代わり得るものについて質問があった。申請者はヒトで発現しているがマウスで発現していない *CD1a* が *SKINT1* に代わって働いている可能性を述べた。しかし、牛では両者が機能していると考えられる為に、ヒトでの *SKINT1* の代替物についてはさらに研究が必要である旨述べた。また、旧世界猿は新世界猿よりも進化的にヒトに近いと思われるにもかかわらず、機能的な *SKINT1L* を持っており不活性な *SKINT1L* を持つヒトと対照をなす。この点をどう理解すべきかとの質問があった。申

請者は *Skint1*/*SKINT1L* が霊長類において同時的に機能的又は不活性型の遺伝子として進化している点、げっ歯類においてもマウスとラットで重複度が異なる点を述べて、*Skint1*/*SKINT1L* の違いによって進化における距離を測れない事を説明した。さらに、ヒトと新世界猿間、マウスと旧世界猿間の類似性は免疫系全体に一般化できるかとの質問がされた。申請者は他の免疫遺伝子を調べなければ一般化は出来ないが、*Skint1*/*SKINT1L* 系に関しては発現と構造の類似など機能的対応物がマウスと赤毛猿間にあると答えた。

そして、副査の有川二郎教授より、ヒトの不活性な *SKINT1L* とげっ歯類と旧世界猿の活性を持つ *Skint1* の進化の選択圧について質問があった。申請者はヒトの初期発生に関する論文を引用して抗原の高頻度の暴露が $\alpha\beta$ T 細胞の増加と $\gamma\delta$ T 細胞の減少をもたらす可能性を述べ、ヒトと毛で覆われているげっ歯類の皮膚での抗原暴露量と濃度の違いが *SKINT1L* の喪失の理由との推論を述べた。ついで、*Skint1* 遺伝子と同様に進化をしている遺伝子についての質問があった。申請者は *Skint* family と構造が似ている *BTN* 遺伝子が真獣亜綱の祖先で出現して同種内で、特に真獣下綱において、重複、消失、偽遺伝子化などの進化を示したと回答した。さらに、どの人種も *SKINT1L* を失っているのかとの質問があった。申請者は一般的に人類は *SKINT1L* を失っているが、人種間の詳細な研究はされていないと答えた。

続いて、副査の松本美佐子准教授から、ヒトの皮膚における T 細胞についての質問があった。申請者はヒトの皮膚においては $\alpha\beta$ T 細胞が主に存在するが $\gamma\delta$ T 細胞も真皮に少しあり、 $\alpha\beta$ T 細胞の働きを助けているか制御していると回答した。さらに、申請者は $\gamma\delta$ T 細胞が刺激に応答して IGF や  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IFN}\gamma$  を分泌する事、パーフォリンを生産する能力を持ちメラノーマに対する強い細胞障害活性を持つ事を挙げて、癌やストレスに対する防御に関わる事を述べた。また、マウスケラチノサイトで発現している *Skint1* の樹状表皮 T 細胞に対する機能についての質問がされた。申請者は *Skint1* が皮膚における $\gamma\delta$ T 細胞と樹状表皮 T 細胞の増殖維持の為に恒常的なリガンドとして働いている可能性を述べた。また、旧世界猿が *CD1a* を持つのかとの質問があった。申請者は構造的に見て機能的な *CD1a* があると回答した。

最後に、主査の志田壽利教授から、*Skint1L* の膜貫通領域の構造と機能との相関についての質問がされた。申請者は同領域の構造変化と機能との相関の研究はされていないと回答した。また、変異が生じた時期についての質問があった。申請者は類人猿の祖先で変異が生じ現在の人類に引き継がれた事を述べた。

上記のように申請者はいずれの質問の対しても、自らの研究や既報論文等を引用し、適切に回答した。

本研究は、表皮の免疫に深く関わっている遺伝子の種間比較研究・進化論的考察を通じて皮膚の防御免疫の理解を深化させる基盤的研究として高く評価される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士〈医学〉の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。