



Title	Study on the regulation of CD8+ T cell immune response through nuclear receptor ROR α and REV-ERB [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Cai, Zimeng; 蔡, 孜萌
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第15030号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86041
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	CAI_Zimeng_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（獣医学）

氏名：蔡 孜萌 (CAI Zimeng)

審査委員	主査 教授	稲波 修
	副査 教授	稲葉 睦
	副査 教授	大橋 和彦
	副査 准教授	高田 健介

学位論文題名

Study on the regulation of CD8⁺ T cell immune response through nuclear receptor ROR α and REV-ERB

（核内受容体 ROR α および REV-ERB を介した CD8⁺ T 細胞免疫応答の制御に関する研究）

CD8⁺ T 細胞は MHC クラス I に提示される抗原を認識し、細胞傷害活性を発揮することで、細胞内病原体や腫瘍への生体防御に重要な役割を果たす。生体防御機能に優れた CD8⁺ T 細胞を誘導する技術は、より有効な免疫療法の開発に結びつくことが期待され、CD8⁺ T 細胞の機能の薬理的制御に関心が高まっている。核内受容体 ROR α と REV-ERB はリガンド依存的な転写因子であり、様々な臓器で概日リズムや代謝を制御することが知られている。近年、これらの核内受容体に特異的な合成リガンドの開発が進み、様々な疾患の分子標的薬として期待されている。しかし、免疫系における ROR α および REV-ERB の役割には依然不明が多い。本研究では、まず CD8⁺ T 細胞免疫応答における ROR α と REV-ERB の関与の解明に取り組み、それを基に REV-ERB の特異的合成リガンドが CD8⁺ T 細胞の機能を制御し得る可能性を検討した。

第 1 章では、ROR α リガンドによって、*in vitro* における活性化 CD8⁺ T 細胞の生存と増殖が阻害されることを示した。ROR α リガンドを作用させた CD8⁺ T 細胞では、コレステロール代謝関連遺伝子の発現が顕著に低下し、生存率と増殖も著しく低下した。こうした影響はコレステロールを添加することで減少し、細胞の生存と増殖は未処理群と同程度にまで回復した。また、

ROR α 変異 CD8⁺T 細胞では、リステリア菌感染後のエフェクター T 細胞数が有意に増加した。これらの結果から、ROR α が活性化 T 細胞の生存に重要なコレステロールの合成を抑制することによって細胞死を促し、過剰な免疫応答を防ぐ役割を担うことを示した。

第 2 章では、リステリア菌感染後のマウスに REV-ERB リガンドを投与することで、細胞傷害機能に優れた記憶 CD8⁺T 細胞の分化が促進され、再感染への防御が改善された。REV-ERB リガンドを投与されたマウスでは、感染初期の活性化 CD8⁺T 細胞において、機能分化と記憶形成に重要な IL-2 受容体と転写因子 Tcf-1 の発現変化が認められた。これらの結果は REV-ERB を標的とした CD8⁺T 細胞の免疫応答制御が可能なことを示すものである。

以上のように、本学位論文研究は ROR α および REV-ERB の合成リガンドが活性化 CD8⁺T 細胞の生存や機能分化を大きく変える作用をもつことを明確に実証し、同時に、これらの核内受容体を生体防御機能制御の標的となし得ることを提示したものである。これらは、免疫学の新たな基礎知見としてはもちろん、免疫療法の開発にも新しい方向性を拓く重要な知見である。よって審査員一同は、上記学位論文提出者蔡孜萌(Cai Zimeng)氏の学位論文が北海道大学大学院獣医学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。