



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the regulation of CD8+ T cell immune response through nuclear receptor ROR α and REV-ERB [an abstract of entire text]
Author(s)	Cai, Zimeng; 蔡, 孜萌
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
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/2115/86116
Type	doctoral thesis
File Information	CAI_Zimeng_summary.pdf



**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)

Zimeng Cai

Abstract

CD8⁺ T cells are crucial for the body protection against intracellular pathogens and tumors. There is a growing interest in pharmacologically manipulating the quality of CD8⁺ T cell response to develop better immune therapies. Nuclear receptors ROR α and REV-ERB are a set of ligand-dependent transcription factors generally known to regulate circadian rhythm and metabolism in multiple organs. Recent advances in the development of synthetic ligands for these nuclear receptors provide the opportunity of targeting them in various diseases. The roles of ROR α and REV-ERB in the immune system have not been sufficiently characterized. In this study, the roles of ROR α and REV-ERB in the regulation of CD8⁺ T cell immune responses and the potential of their specific ligands for clinical application were examined.

Chapter I demonstrated that ROR α activation by a ligand treatment impairs the proliferation and survival of activated CD8⁺ T cells *in vitro* through the downregulation of genes associated with cholesterol biosynthesis. ROR α deficiency resulted in the increase in both frequency and absolute number of memory precursor effector CD8⁺ T cells after infection. The results indicate that ROR α limits the expansion of T cells during immune response by promoting the death of activated CD8⁺ T cells.

In chapter II, the treatment of mice with a REV-ERB ligand after infection was shown to skew memory CD8⁺ T cells toward effector-like lineage bearing strong cytotoxic function and improve the protective immunity against reinfection. These results suggest a novel strategy to pharmacologically manipulate the T cell immune response and improve immunotherapies.

Taken together, in this thesis, targeting ROR α and REV-ERB by synthetic ligand in antigen-responding CD8⁺ T cells was shown to drastically alter the cell fate including the survival and functional differentiation. The findings in this study provide insights into the development of immunotherapies targeting the nuclear receptors in CD8⁺ T cells.

Abstract in Japanese

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から、最近、CD8⁺T 細胞の機能を薬理的に操作することへの関心が高まっている。核内受容体 ROR α および 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 の役割は十分には解明されていない。本研究では、CD8⁺T 細胞免疫応答への ROR α と REV-ERB の関与、ならびに特異的合成リガンドが CD8⁺T 細胞の機能に与える影響を検討した。

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障害されることを示した。ROR α リガンドで処理された 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、コレステロールを添加することで生存と増殖が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 は活性化 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と考えられた。

第 2 章では、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。これらの結果から、REV-ERB を標的として CD8⁺T 細胞の免疫応答を人為的にコントロールすることにより、免疫療法の改善につながると考えられた。

本研究から、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が明らかとなった。本研究の知見は、CD8⁺T 細胞の核内受容体を標的とした免疫療法の開発に寄与すると期待される。