

(様式 17)

学位論文審査の概要

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

	主査	教授	志田 壽利
審査担当者	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 $\gamma\delta$ 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レ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 *SKINTL* 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 *SKINTL* 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 *SKINTL* が不活化された事を意味している。旧世界猿における *SKINTL* 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 *SKINTL* が出現したが、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、その後多くのほ乳類で失われた事を示唆している。

発表後審査員より、 $\gamma\delta$ T 細胞の皮膚免疫における役割、マウスとヒトの皮膚免疫の異同、*Skint1* のヒトでの代替え物、霊長類の進化における *Skint1*/*SKINTL* の進化の位置づけ、選択圧、類似の進化を遂げた他の遺伝子、人種間の相違、*SKINTL* の構造と機能についての質問がでた。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。