

## 【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学 I)



### 研究課題名 NKT 細胞系列決定・機能発現メカニズム

独立行政法人理化学研究所・免疫制御研究グループ  
グループディレクター

たにぐち まさる  
谷口 克

研究分野: 医歯薬学

キーワード: NKT 細胞、クローンマウス、初期分化、前駆細胞、NKT 細胞-GFP マウス

#### 【研究の背景・目的】

申請者らが発見したナチュラルキラーT (NKT) 細胞は、NKT 細胞を欠損したマウスと NKT 細胞リガンドである  $\alpha$ -ガラクトシルセラミドの発見によって、その性状と免疫系に於ける役割と機能を明らかにでき、進行肺がんの臨床研究で NKT 細胞の有用性が明らかにされている。

しかし、NKT 細胞が固有の細胞系列なのか不明である。本研究では、iPS 細胞、単一細胞 PCR、エピジェネティクス解析を行い NKT 細胞分化・機能決定に重要な遺伝子を同定し、特定機能の NKT 細胞を量産する基本技術開発を目的とする。

#### 【研究の方法】

1) NKT細胞系列決定遺伝子群の同定と機能遺伝子の発現制御: 定説とは異なるDN4ステージに発見した“プレNKT細胞”は、細胞表面にV $\alpha$ 14J $\alpha$ 18受容体発現はないが、遺伝子再構成は終了した細胞である。この細胞を単一細胞遺伝子解析し、系列決定や機能に関与する転写因子を同定する。CD1d欠損マウスDN4分画から単一細胞分離後、high throughput qPCRを行い、系列決定遺伝子を同定。候補遺伝子のshRNAをiPSに遺伝子導入し、NKT細胞分化、機能発現を解析する。またCAGE法を行い、時系列的遺伝子発現動態を解析する。

2) エピゲノム解析: iPS から分化するプレ NKT 細胞/NKT細胞の遺伝子発現とエピゲノム解析により、サイトカイン産生、アジュバント活性、増殖能などの機能予測検証を行う。

3) 人工 NKT 細胞の創成: エピゲノムプロファイリングの予測システムを用いて iPS 細胞に遺伝子セットを導入し、人工 NKT 細胞を作製する。

#### 【期待される成果と意義】

- 1)NKT 細胞系列を決定する遺伝子を同定する。
- 2)NKT 細胞分化各ステージの遺伝子発現とエピゲノムデータ構築する。
- 3)NKT 細胞特異的遺伝子発現の時系列的解析およびクロマチン修飾状態を明らかにする。
- 4)任意の機能を持つ NKT 細胞を大量生産する基本技術開発を可能にする。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Watarai H, Rybouchkin A, Nagata Y, Hongo N, Sakata S, Sekine E, Dashtsoodol N, Tashiro T, Fujii S, Shimizu K, Mori K, Kawamoto H, Koseki H, **Taniguchi M**. Generation of functional NKT cells in vitro from embryonic stem cells bearing rearranged invariant V $\alpha$ 14-J $\alpha$ 18 TCR gene. *Blood* 115, 230-237, 2010.
- Watarai H, Fujii SI, Yamada D, Rybouchkin A, Sakata S, Nagata Y, Iida-Kobayashi M, Sekine-Kondo E, Shimizu K, Shozaki Y, Sharif J, Matsuda M, Mochiduki S, Hasegawa T, Kitahara G, Endo TA, Toyoda T, Ohara O, Harigaya KI, Koseki H, **Taniguchi M**. Murine induced pluripotent stem cells can be derived from and differentiate into natural killer T cells. *J Clin Invest*. 120: 2610-2618, 2010

#### 【研究期間と研究経費】

平成23年度－27年度  
82,600千円

#### 【ホームページ等】

<http://web.rcai.riken.jp/en/labo/regulation/index.html>