

京都大学	博士（医学）	氏名	神尾尚馨
論文題目	A Novel CD135 ⁺ Subset of Mouse Monocytes with a Distinct Differentiation Pathway and Antigen-Presenting Properties (固有の分化経路と抗原提示能を有する新規 CD135 ⁺ 単球サブセットの同定)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>単球/マクロファージと樹状細胞 (dendritic cell: DC) からなる単核貪食細胞系 (mononuclear phagocyte system: MPS) は自然免疫系と獲得免疫系をつなぐ重要な役割を担う。近年、MPS に属する新規細胞集団の発見が続き、従来考えられていたよりも多彩な細胞から構成されている事が明らかとなっている。本研究では、マウス単球中に新たな CD135 陽性の亜集団を同定し、既知の単球とは異なる新規の抗原提示細胞 (antigen presenting cell: APC) であることを見出した。</p> <p>マウスにおいて単球は、細胞表面に CD11b と CD115 を共に発現する細胞 (CD11b⁺ CD115⁺) として同定でき、Ly6C の発現レベルによって Ly6C^{high} 単球と Ly6C^{low} 単球の亜集団に分類される。本研究で新規の単球亜集団を探索する中で、CD135⁺ の細胞集団の存在を見出し、従来型の Ly6C^{high} 及び Ly6C^{low} 単球は、CD135⁻ であることを確認した。CD135⁺ 単球は骨髄以外にも末梢血、脾臓で認められ、その形態は従来型の CD135⁻ Ly6C^{high} 単球と類似していた。</p> <p>CD135 は Flt3 の別称である。その発現の意義を明らかにするために、リガンドである Flt3L の欠損マウスにおける各単球亜集団を解析したところ、CD135⁺ 単球は野生型マウスと比べて特異的かつ有意に減少していた。その他の表面抗原を詳細に解析すると、CD135⁺ 単球は DC に特異的な CD11c、MHC クラス II、DC-SIGN を発現すると同時に、単球・マクロファージに特徴的な CD80、CD86、F4/80、CD16/32、SIRPα 等も従来型単球と同等に発現していた。</p> <p>さらに、RNA-seq を用いて MPS を構成する他の細胞集団と比較したところ、CD135⁺ 単球は既知の前駆細胞・成熟細胞のいずれとも異なる遺伝子発現プロファイルを示し、主成分解析で CD135⁻ 単球と cDC2 の中間に位置付けられることが明らかとなった。</p> <p>CD135⁺ 単球は、CD135⁻ 単球より劣るものの DC よりも高い大腸菌の貪食能を呈し、DC に特徴的な抗原提示能を示したことから、機能的にも従来型単球と DC の中間的特徴を持つことが判明した。</p> <p>従来型の CD135⁻ 単球は、造血幹細胞に由来し、マクロファージ・DC 前駆細胞 (macrophage-DC progenitor: MDP)、単球共通前駆細胞 (common monocyte progenitor: cMoP) を経て分化し、DC 共通前駆細胞 (common DC progenitor: CDP) を経由しない。CD135⁺ 単球の分化経路を明らかにするために、ソーティングによって分離した MDP、cMoP、CDP をマウスの骨髄内に移植し、60 時間後に解析した。CD135⁺ 単球は MDP 輸注レシピエントからは検出されたが、cMoP 輸注レシピエントからは検出されなかった。CDP 輸注レシピエント中にはわずかに CD135⁺ 単球を認めたが、その回収率は極めて低いものであった。また、CD135⁺ 単球と CD135⁻ 単球は定常状態において相互に転換しなかった。したがって、CD135⁺ 単球は主に MDP から直接分化し、cMoP を経由しないと考えられた。</p> <p>以上より、CD135⁺ 単球は遺伝子発現プロファイルや機能面でも単球/マクロファージと DC の中間的な特徴を持ち、固有の分化経路を持つ新規の APC と考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本研究では、マウス単球中に新たな CD135 陽性の亜集団 (CD135⁺単球) を同定し、新規の抗原提示細胞 (APC) であることを見出した。

CD135⁺単球は、樹状細胞 (DC) と従来型単球/マクロファージに特徴的な表面抗原を同時に発現し、RNA-seq による遺伝子発現の主成分解析では従来型の CD135⁻単球と cDC2 の中間に位置付けられた。機能的にも CD135⁻単球に匹敵する貪食能と、DC に特徴的な抗原提示能を示した。

CD135⁺単球の細胞数は、CD135⁻単球とは異なり Flt3L に依存性を示した。CD135⁻単球はマクロファージ・DC 前駆細胞 (MDP) から単球共通前駆細胞 (cMoP) を経由して産生されるが、CD135⁺単球は cMoP を経由せず MDP から直接分化した。

以上より、CD135⁺単球は単球/マクロファージと DC の中間的な特徴を持ち、固有の分化経路を持つ新規の APC であることが示された。

以上の研究は、マウス単核貪食細胞系の正確な理解に貢献し、免疫制御機構や造血制御機構の解明に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 2 月 13 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。