

京都大学	博士（医科学）	氏名	阿部 真也
論文題目	Hematopoietic cell-derived IL-15 supports NK cell development in scattered and clustered localization within the bone marrow (造血細胞由来の IL-15 は骨髄の散在型とクラスター型に局在した NK 細胞の分化を支持する)		
(論文内容の要旨) ナチュラルキラー (NK) 細胞は、感染症や腫瘍に応答する重要な自然免疫細胞であり、細胞傷害能と IFN- γ 産生を介して標的細胞を排除する。IL-15 は NK 細胞の分化と恒常性に重要なサイトカインである。これまでに、細胞特異的 IL-15 あるいは IL-15R α 欠損マウスを用いた解析から、肝細胞や脂肪細胞などの非免疫細胞や、樹状細胞やマクロファージなどの免疫系細胞が IL-15 を産生し、局所で NK 細胞を維持することが報告されている。一方、骨髄における IL-15 産生細胞として、IL-15 レポーターマウスを用いて CXCL12-abundant reticular (CAR) 細胞が、遺伝子発現解析から造血前駆細胞やミエロイド系細胞が同定されている。したがって、骨髄における NK 細胞の分化に不可欠な IL-15 の産生細胞は不明であった。 この問題を明らかにするために、まず NK 細胞のレポーターマウスを用いて骨髄における NK 細胞の局在を解析した。その結果、NK 細胞は骨髄で散在型およびクラスター型の 2 種類の様式で分布しており、両者共に増殖中の未熟な NK 細胞が含まれていた。次に、NK 細胞の局在機序を解析するために、NK 細胞特異的な CXCR4 欠損マウスを解析した。その結果、骨髄内の NK 細胞数は対照マウスと比較して半分にまで減少していた。さらに、散在型 NK 細胞が特異的に減少する一方で、クラスター型 NK 細胞については変化がなかったことから、散在型 NK 細胞の局在には CXCL12/CXCR4 シグナルを必要とすることが示された。次に、NK 細胞分化に必要な IL-15 の産生細胞を同定するために、6 種類の細胞特異的 IL-15 欠損マウスを用いて解析した。CAR 細胞、骨髄間葉系細胞、血管内皮細胞に特異的な IL-15 欠損マウスにおいて、NK 細胞の細胞数と分化は正常であったことから、骨髄ストローマ細胞由来の IL-15 は必要としないことが示された。一方、造血細胞特異的な IL-15 欠損マウスでは、全身性の IL-15 欠損マウスと同等レベルまで NK 細胞数が減少し、未熟な段階で分化が停止していた。さらに、ミエロイド系細胞特異的な IL-15 欠損マウスや NK 細胞との共培養実験から、単球と樹状細胞が産生する IL-15 が NK 細胞の分化に重要な働きをしていることが明らかになった。また、骨髄内において、NK 細胞のクラスターとミエロイド系細胞の集積が重なっていたことから、ミエロイド細胞が NK 細胞のための微小環境を形成している可能性が示唆された。さらに、網羅的遺伝子発現解析から、造血細胞由来の IL-15 が骨髄の未熟 NK 細胞の増殖と成熟を促進することが明らかになった。			

以上の結果から、造血細胞が産生する IL-15 が骨髄における NK 細胞の分化に重要な働きをしていること、骨髄 NK 細胞が異なる機序で散在型とクラスター型に分布することが明らかとなった。

(論文審査の結果の要旨)

NK 細胞は IFN- γ 産生と細胞傷害能を介して標的細胞を排除する自然免疫細胞であり、感染症や腫瘍免疫において重要な役割を担っている。NK 細胞は骨髄で分化することが知られているが、骨髄内での NK 細胞の分化に不可欠な IL-15 の産生細胞や、NK 細胞がどのような骨髄微小環境で分化しているのか明らかでなかった。本研究では、NK 細胞のレポーターマウスを用いて、NK 細胞が骨髄内で散在型およびクラスター型の 2 種類の特徴的な様式で分布しており、両者共に増殖中の未熟な NK 細胞が含まれていることを示した。さらに、CXCR4 を欠損した NK 細胞は、散在型が特異的に減少する一方で、クラスター型は変化がなかったことから、散在型 NK 細胞の局在には CXCL12/CXCR4 シグナルを必要とすることを明らかにした。また、6 種類の細胞特異的な IL-15 欠損マウスを用いた解析では、骨髄間葉系細胞、血管内皮細胞を含む骨髄の非免疫細胞ではなく、造血細胞由来の IL-15 が NK 細胞分化に必要であることを示した。特に、単球と樹状細胞が産生する IL-15 が NK 細胞の分化に重要な働きをしていることを明らかにし、単球・樹状細胞と NK 細胞が骨髄局所に集積した骨髄微小環境を形成している可能性を示唆した。さらに、網羅的な遺伝子発現解析から、造血細胞由来の IL-15 が骨髄の未熟 NK 細胞の増殖と、機能分子の発現など成熟を促進することを示した。

以上の研究は NK 細胞の骨髄内分化の解明に貢献し免疫細胞の分化を支持する骨髄微小環境の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医科学) 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 1 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。

要旨公開可能日： 令和 年 月 日 以降