京都大学	博士（医学）	氏　名	野　田　麻　実　子
論文題目	CXCL12-CXCR4 chemokine signaling is essential for NK-cell development in adult mice （成体マウスのNK細胞の発生には，ケモカインCXCL12の受容体，CXCR4が必須である）		

（論文内容の要旨）

ナチュラルキラー（Natural killer; NK）細胞は形態学的特徴より大型顆粒リンパ球と呼ばれ，インターフェロン-ガンマ（IFN-γ）やパーフォリン，グランザイムを産生することにより，腫瘍やウイルス感染に対する生体防御に重要な役割を担う主要な免疫担当細胞のひとつである．NK 細胞は，造血幹細胞から産生され，産生に必須のサイトカインとして，FMS-like tyrosine kinase 3 ligand（Flt3L）およびインターロイキン-15（IL-15）が知られている．最近，CXCL12 が NK 細胞に対して遊走活性を有し，その受容体であるCXCR4のアンタゴニスト，AMD3100の投与により，骨髄におけるNK細胞数が減少する一方，脾臓や末梢血におけるNK細胞数が増加したことから，CXCL12-CXCR4シグナルが骨髄における NK 細胞の維持を制御する可能性が報告された．しかし，NK 細胞の発生におけるCXCL12-CXCR4シグナルの役割は不明であった．そこで，本論文では，成体マウスのNK細胞の発生におけるケモカインCXCL12とその受容体CXCR4の役割を検討した．CXCR4欠損マウスは胎生致死であるため，成体でCXCR4の欠損を誘導したCXCR4欠損マウスを用いて，その骨髄および脾臓をフローサイトメトリーで解析したところ，CXCR4 の欠損により骨髄のNK前駆細胞数と，骨髄および脾臓のNK細胞数が著明に減少していた．さらに，このマウスの骨髄および脾臓の NK 細胞において，IFN-γを産生する細胞（機能的NK細胞）の数が著明に減少していた．これらの結果より，CXCR4はNK細胞の発生において早期より必須の役割を果たすことが明らかとなった．また，リンパ球系多能性前駆細胞および未熟NK細胞から，成熟NK細胞を誘導する培養系において，CXCL12の添加により成熟NK細胞の数が有意に増加したことから，CXCL12のNK細胞系列での作用が示唆された．一方，骨髄における CXCL12 の主要な産生源である CXCL12 高発現細網細胞（CXCL12-abundant reticular cell; CAR 細胞）は IL-15 mRNA をも高発現しており，組織学的解析より，NK細胞の約80%と接着していたことから，CAR細胞はNK細胞の発生を支持するニッチ細胞であることが示唆された．以上の結果より，NK 細胞の発生に必須のサイトカインが新たに同定された他，CXCL12-CXCR4シグナルが造血幹細胞，Bリンパ球，形質細胞様樹状細胞に加えNK細胞の発生にも必須であ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，腫瘍やウイルス感染に対する生体防御に重要な役割を担う主要な免疫担当細胞のひとつであり，その産生に必須のサイトカインとしてFlt3LとIL-15が知られていた．申請者らは，成体でCXCR4の欠損を誘導したマウスを解析し，NK細胞数が著減していること，中でも IFN-γを産生する NK 細胞の割合が減少していることを見出し，CXCL12-CXCR4シグナルが NK 細胞の産生に必須の役割を果たすことを明らかにした．また，リンパ球系多能性前駆細胞および未熟 NK 細胞から成熟 NK 細胞を誘導する培養系において，CXCL12の添加が成熟NK細胞数を有意に増加させたことを示し，CXCL12がNK細胞系列決定後に作用することを示唆した．一方，申請者らは，骨髄における CXCL12 高発現細網細胞（CAR細胞）が IL-15mRNA を高発現し，NK 細胞の約 80%と接着していることを明らかにし，CAR細胞が NK 細胞の発生を支持するニッチ細胞であることを示唆した．以上の研究より，NK細胞の産生に必須のサイトカインが新たに同定され，CXCL12-CXCR4シグナルが骨髄での造血幹細胞の維持の他，Bリンパ球，形質細胞様樹状細胞に加えNK細胞の産生にも必須であることが明らかになった．当研究は，免疫担当細胞産生の分子機構の解明に貢献し，免疫学や血液学の発展に寄与するところが多いと考えられる．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平成 23 年 4 月 22 日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け合格と認められたものである．

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降