

京都大学	博士（医学）	氏名	佐藤貴之
論文題目	Human CD1c ⁺ myeloid dendritic cells acquire a high level of retinoic acid-producing capacity in response to vitamin D ₃ (ヒト CD1c 陽性骨髄系樹状細胞はビタミン D ₃ に反応してレチノイン酸の高産生能を獲得する)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>レチノイン酸(retinoic acid; RA)は免疫ホメオスタシスの維持に重要な役割を果たす。マウスでは腸管膜リンパ節の CD103 陽性樹状細胞(dendritic cells; DC)が retinal dehydrogenase (RALDH)2 を高発現し RA を高産生することにより、腸管ホーミング能をもつ制御性 T 細胞を誘導し腸管免疫寛容の維持に働いている。一方、RA を高産生するヒト DC は知られていない。本研究はその同定を目的とした。</p> <p>ヒト末梢血の 3 種類の DC、すなわち CD1c⁺ myeloid DC (mDC)、CD141^{high} mDC、plasmacytoid DC および、単球由来 DC、臍帯血 CD34 陽性前駆細胞由来 DC に種々の刺激を加え、RALDH2 mRNA の発現と、その活性の指標である aldehyde dehydrogenase (ALDH) 活性を測定した。その結果、CD1c⁺ mDC は GM-CSF の存在下に活性型ビタミン D₃(VD₃) で刺激することにより、p38 MAP キナーゼ依存性に RALDH2 mRNA と ALDH 活性の高発現を示した。この ALDH 活性の誘導は Toll-like receptor リガンドや TNF-α の刺激により著明に抑制された。一方、他のヒト DC サブセットは種々の培養条件下で ALDH 活性が低発現であった。ヒト DC と異なり、マウスの脾臓や腸間膜リンパ節の conventional DC は、どのサブセットも GM-CSF 刺激のみで高い ALDH 活性を示し、VD₃ による増強は見られなかった。さらに、マウスと異なり、ヒトでは腸間膜リンパ節の mDC のうち、CD103 陰性分画のみが VD₃ 刺激により高い ALDH 活性を示した。ALDH 高活性 CD1c⁺ mDC は、同種ナীব CD4 陽性 T 細胞を刺激し、RA 依存性に Th2 サイトカインの産生と、腸管ホーミング分子 integrin α4β7 の発現を誘導し、一方で皮膚ホーミング分子 CLA の発現を抑制した。</p> <p>以上より、CD1c⁺ mDC は非炎症状態において VD₃ の影響下で RA を高産生し、腸管ホーミング能をもつ Th2 細胞を誘導することが明らかになった。また、マウスとヒトでは RA を高産生する DC のサブセットや誘導刺激に大きな違いが見られた。Th2 サイトカインは免疫抑制性マクロファージの誘導などを介して Th1 による炎症反応に拮抗し、組織恒常性の維持に寄与すると考えられる。したがって、"VD₃ - CD1c⁺ mDC - RA" の系は、ヒトの免疫ホメオスタシスの維持に重要な新規のコンポーネントと考えられる。疫学的に VD₃ 欠乏は炎症性腸疾患や関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、1 型糖尿病、多発性硬化症などの自己免疫疾患の発症リスクを増すことから、"VD₃ - CD1c⁺ mDC - RA" の系がこれらの炎症性疾患の抑制に寄与する可能性が示唆される。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>レチノイン酸 (retinoic acid; RA) は免疫ホメオスタシスの維持に重要な役割を果たす。マウスでは腸管の樹状細胞 (dendritic cells; DC) が retinal dehydrogenase (RALDH)2 を高発現し RA を高産生することにより、腸管ホーミング能をもつ制御性 T 細胞を誘導する。一方、RA を高産生するヒト DC は知られていないことから、本研究はその同定を目的とした。</p> <p>ヒト末梢血の 3 種類の DC、すなわち CD1c⁺ myeloid DC (mDC), CD141^{high} mDC, plasmacytoid DC (pDC) に種々の刺激を加えたところ、CD1c⁺ mDC が、GM-CSF 存在下に活性型ビタミン D₃(VD₃) で刺激することにより、RALDH を高発現した。一方、CD141^{high} mDC や pDC は、種々の培養条件下でも RALDH が低発現であった。RALDH を高発現する CD1c⁺ mDC は、同種ナীব CD4 陽性 T 細胞を刺激し、RA 依存性に Th2 サイトカインの産生と、腸管ホーミング分子 integrin α4β7 の発現を誘導した。</p> <p>以上の研究は、"VD₃ - CD1c⁺ mDC - RA" の系が Th2 反応の誘導を介して組織恒常性の維持に働く新規のコンポーネントであることを提唱し、ヒトの免疫ホメオスタシス維持機構の解明に寄与するところが多い。</p> <p>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 25 年 10 月 25 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。</p>

要旨公開可能日： 年 月 日以降