

氏 名	こ 原 洋 志
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3205 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 生 理 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Development of plasmacytoid dendritic cells in bone marrow stromal cell niches requires CXCL12-CXCR4 chemokine signaling (骨髄のストローマ細胞ニッチにおける形質細胞様樹状細胞の発生にはケモカイン CXCL12 の受容体, CXCR4 が必須である)
論文調査委員	(主 査) 教 授 小 柳 義 夫 教 授 中 辻 憲 夫 教 授 鈴 木 茂 彦

論 文 内 容 の 要 旨

形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell; pDC) は樹状細胞の一種で、ウイルス感染時に I 型インターフェロン (IFN) を大量に産生することで抗ウイルス自然免疫・獲得免疫において中心的な役割を担っていると考えられている。更に最近では、pDC が全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) などの自己免疫疾患の発症にも重要であることが示唆されている。pDC の発生に関しては、骨髄の造血幹細胞から分化した pDC が脾臓・リンパ節などへ移動すると考えられており、発生を制御する細胞外よりのシグナルについては受容体型チロシンキナーゼである FMS-like tyrosine kinase 3 (Flt3) とそのリガンド Flt3L が必須であることが示されている。

本論文では、pDC 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。CXCL12 および CXCR4 は成体骨髄での B リンパ球の発生や造血幹細胞の維持に必須であることが知られている。CXCR4 の欠損により最も早期の B リンパ球前駆細胞分画と考えられてきた Fraction A の細胞数が著明に減少することが示されていたが、最近 Fraction A には pDC の前駆細胞も含まれることが報告され、CXCR4 が pDC の発生に関与している可能性が考えられた。

CXCL12 欠損マウス、CXCR4 欠損マウスは胎生致死であるため、CXCR4 欠損胎仔肝造血幹細胞を放射線照射したマウスに移植したキメラマウスを作製し、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 pDC の早期の前駆細胞、骨髄および脾臓の pDC の細胞数が著明に減少していた。更にこのマウスの骨髄および脾臓において、ウイルスの核酸のアナログの刺激により IFN を産生する細胞 (機能的 pDC) の数が著明に減少していた。また、成体で CXCR4 の欠損を誘導した CXCR4 欠損マウスにおいても pDC の細胞数の著減が確認された。これらの結果より、CXCR4 は pDC 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、造血幹細胞と多能性前駆細胞を含む未分化造血細胞分画から pDC を誘導する培養系において、CXCL12 の添加により pDC の細胞数が有意に増加した。一方、CXCL12 高発現細胞 (CXCL12-abundant reticular cell; CAR 細胞) は骨髄における CXCL12 の主要な産生源と考えられるが、組織学的解析より、pDC の約 90% が CAR 細胞と接着しており、CAR 細胞が pDC の発生を支持するニッチ細胞である可能性が示唆された。

以上より、Flt3L-Flt3 シグナルに加え CXCL12-CXCR4 ケモカインシグナルも pDC の発生に必須であることが明らかとなった。これらの結果より、自然免疫担当細胞の発生制御の分子機構の理解が進んだことに加え、抗ウイルス免疫や自己免疫疾患を制御する臨床応用の新しい標的分子が提示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

形質細胞様樹状細胞 (pDC) はウイルス感染時に I 型インターフェロン (IFN) を大量に産生することで抗ウイルス免疫において中心的な役割を担う細胞であり、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患の発症にも関与する可能性が考えられている。本論文では pDC の発生におけるケモカイン CXCL12 とその受容体 CXCR4 の役割が検討された。

CXCR4 欠損胎仔肝造血幹細胞を放射線照射したマウスに移植して作製したキメラマウスの骨髄と脾臓では、pDC とその前駆細胞、更に CpG DNA や Poly U の刺激により IFN を産生する細胞の数が著明に減少していた。次に、pIpC により成体で CXCR4 の欠損を誘導したマウスにおいても pDC の細胞数の著減が確認された。これらの結果より CXCR4 が pDC 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になった。一方、未分化造血細胞分画から pDC を誘導する培養系においては、CXCL12 の添加により pDC の数が有意に増加した。更に組織学的解析より、成体骨髄において pDC の大部分が CXCL12 高発現細胞（CAR 細胞）と接着しており、CAR 細胞が pDC の発生を支持している可能性が示唆された。

当研究は pDC の発生に必須のサイトカインを新たに同定したもので、免疫担当細胞の発生制御の分子機構の解明に貢献し、抗ウイルス免疫や自己免疫疾患を制御する治療法の開発に繋がる可能性をもつ。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 20 年 1 月 15 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。