

The Journal of Immunology[§] 掲載論文

「ヒト循環性造血前駆細胞における樹状細胞および T 細胞への分化決定機構の連携」

京泉誠之、久保美子、梶村順子、吉田健吾、林 奉権、中地 敬、Lauren F. Young、Malcolm A. Moore、Marcel R.M. van den Brink、楠 洋一郎

“Linkage between Dendritic and T Cell Commitments in Human Circulating Hematopoietic Progenitors”

J Immunol 2014 (June); 192(12):5749–60

(doi: 10.4049/jimmunol.1303260)

今回の研究で明らかになったこと

樹状細胞は T 細胞の分化と機能発現に必須の役割を担っている。両細胞はともに造血幹細胞から分化するが、それらへの分化決定機構が血液中に存在する幹細胞において互いに強く連携していることが示された。

解 説

1. 調査の目的

樹状細胞 (dendritic cell: DC、樹状突起を持つ白血球の一種) は体内に侵入した細菌やウイルスなどの抗原情報を T 細胞 (免疫応答の司令塔) に伝えることで、免疫反応を開始させる機能を持つ。一方、DC は胸腺において、生体にとって有害な自己抗原反応性 T 細胞 (自分の体を構成している物質を抗原と認識し反応してしまう) の生成を防いでいる (負の選択)。つまり、DC は T 細胞の分化と機能発現に必須の細胞群である。これらのことから、造血幹細胞 (すべての血液細胞に分化でき、長寿命で自己複製機能を持つ最も未分化な段階の細胞) から DC への分化能は T 細胞への分化能と強く相関し、DC と T 細胞への分化決定機構が連携しているという可能性が考えられた。この仮説を検証することは、現在行われている、原発被爆者の T 細胞系前駆細胞や DC の調査に重要な知見を与えると思われた。なお、DC は従来型樹状細胞 (conventional DC: cDC、T 細胞に抗原を知らせて直接攻撃する) および形質細胞型樹状細胞 (plasmacytoid DC: pDC、I 型インターフェロンを産生してウイルスなどへの感染防御免疫を誘導する) に分類され、本研究においてもそれぞれの型の DC 前駆細胞を解析した。

2. 調査の方法

ヒト末梢血中の造血前駆細胞 (T 細胞や DC への分化機能を持つ細胞) をセルソーターにより分離し、それらを既に報告している培養法 (Kyoizumi *et al.*: *J Immunol* 2013; 190:6164–72) を用いて T 細胞およびナチュラルキラー (NK) 細胞 (自然免疫の主要因子として働く細胞傷害性リンパ球の一種) に分化させることができる。今回、この培養法は造血前駆細胞を DC へも分化誘導できることを確認し、T および NK 細胞と DC の前駆細胞を同時に定量する実験系として用いた。インフォームド・コンセントが得られた研究所内の職員 20 人 (26–65 歳)

から血液の提供を受け、この培養法により T および NK 細胞ならびに cDC および pDC それぞれの前駆細胞頻度を測定し、互いの相関関係を調べた。また、前駆細胞のクローン培養により、単一の前駆細胞における T および NK 細胞ならびに cDC および pDC への分化能を調べた。

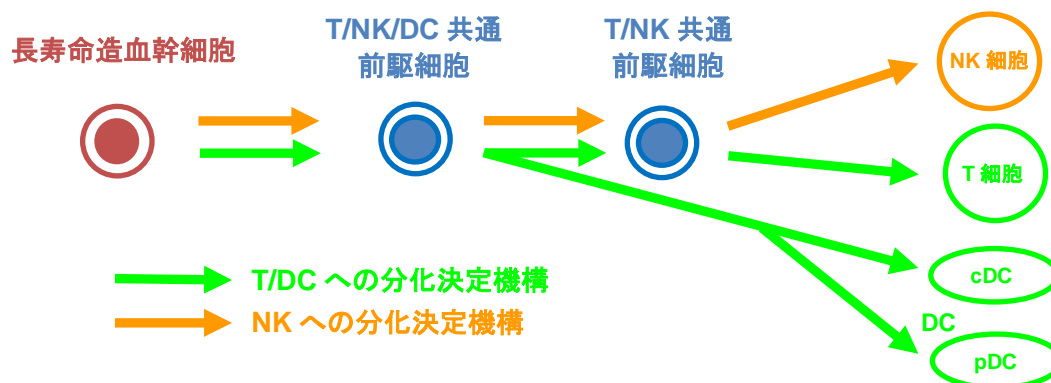
3. 結果

- (1) cDC および pDC の前駆細胞頻度はともに、T 前駆細胞頻度と有意に相関した。一方、これらは NK 細胞の前駆細胞頻度とは相関しなかった。
- (2) T 細胞およびNK細胞を産生する前駆細胞は T 細胞単一、NK 細胞単一、あるいは T および NK 両細胞を産生するクローンに分類された。T 細胞単一、ならびに T および NK 両前駆細胞クローンは高い頻度で cDC あるいは pDC も産生する。一方、NK 細胞単一前駆細胞クローンは、ほとんど cDC あるいは pDC を産生しなかった。

4. 考察と結論

これらの知見は、T 細胞への分化決定機構と DC への分化決定機構が連携していることを示している（下図、緑線）。一方、NK 細胞への分化決定機構は DC とは独立に誘導されることを示唆している。また、T 細胞および DC の前駆細胞の生体内の寿命は短いので、この連携は骨髄に存在する自己複製能を有する長寿命造血幹細胞にあらかじめプログラムされていると推論される。

注) 前駆細胞：幹細胞から発生し、最終分化細胞へと分化することのできる細胞



放射線影響研究所は、広島・長崎の原爆被爆者および被爆二世を 60 年以上にわたり調査してきた。その研究成果は、国連原子放射線影響科学委員会（UNSCEAR）の放射線リスク評価や国際放射線防護委員会（ICRP）の放射線防護基準に関する勧告の主要な科学的根拠とされている。被爆者および被爆二世の調査協力に深甚なる謝意を表明する。

§ *The Journal of Immunology* 誌は米国免疫学会が発行する国際査読学術誌である。先天・適応免疫、炎症、宿主防御、臨床免疫、自己免疫などあらゆる実験免疫学分野の新知見を掲載している。
(2012 年のインパクト・ファクター：5.52)