

論文審査の結果の要旨

Differentiation of Langerhans cells from monocytes and their specific function in inducing IL-22-specific Th cells

末梢血単核球を用いたランゲルハンス細胞の誘導と IL-22 産生特異的 T 細胞の解析

日本医科大学大学院医学研究科 微生物学免疫学分野

大学院生 大塚 洋平

The Journal of Immunology (2018, 201: 3006-3016) 掲載

ヒト皮膚は基底膜を境にして表皮には Langerhans cell (primary LC) が、また真皮には樹状細胞 (dendritic cell: DC) が存在し、皮膚で生じる様々な病態の形成や制御に重要な役割を担っていることが明らかにされてきた。しかしながら、何故、基底膜を境にしてこれら 2 つの異なる樹状細胞サブセットが存在しているのかに関しては不明な点が多い。本論文は、primary LC に近い Langerin 陽性 DC-SIGN 陰性細胞を末梢血単核球 (PBMo) より誘導し、LC 及び DC 上に発現する CD1 分子を介した脂質による皮膚免疫制御のメカニズムを世界に先駆けて示したものである。

PBMo に GM-CSF、IL-4、TGF- β 1 を添加培養した結果、LC 様細胞が誘導されてくることが報告されてきたが、この LC 様細胞には Langerin に加え DC に固有の DC-SIGN も発現していた。本研究では、PBMo を TNF- α 存在下にステロイドホルモンである dexamethasone (Dex) で刺激する際に、IL-4 を培養開始後短時間 (48 時間) 作用させた場合、Langerin 陽性 DC-SIGN 陰性の細胞 (Dex-TNF- α -induced moLC) を誘導することに成功した。また、Dex-TNF- α -induced moLC と PBMo より誘導した moDC を用い CD1 分子について検討した。moDC は CD1b のリガンドであるミコール酸の刺激により直接活性化し炎症性サイトカインである IL-12p40 や TNF- α を、また CD1d のリガンドである α -GalCer により IL-12p40 を産生することが確認された。一方、moLC はいずれの脂質リガンドによっても直接活性化されることはなかった。しかしながら、CD1a 分子に結合するスクアレン存在下で自己 CD4 陽性 T 細胞と moLC とを共培養したところ、上皮修復に関与するサイトカインである IL-22 が産生された。以上、表皮の組織障害が生じた場合、LC は自身に発現した CD1a 分子を介して脂質抗原スクアレンを捕捉し、真皮に存在する CD1a 拘束性 T 細胞に提示、それらを活性化する。この T 細胞は Th22 細胞へと分化し IL-22 を産生することで上皮の組織修復が促されるものと考えられる。

第二次審査では、moLC と moDC は CD1a を共に強発現しているが、その自己脂質リガ

ンドであるスクアレンの反応性に違いが何故あったのかという興味深い質問がなされた。これに対し、スクアレンに反応性を示さなかった **moDC** は基底膜下の外表から深い位置に存在しているため、自己脂質を捕捉するのに適しておらず解剖学的に分布する位置の違いによる可能性が推測されるとの回答がなされた。その他、何故 **IL-4** を培養途中に除去したのか、あるいは **Dex-TNF- α -induced moLC** の活性化マーカーについて、さらには皮膚におけるスクアレンの作用など、多岐にわたる質疑が行われたが、それぞれに対して的確な回答がなされた。

以上、末梢血単球より **Langerin** 陽性 **DC-SIGN** 陰性細胞を **in vitro** で誘導する新たな方法を提示し、**LC** と **DC** における脂質や糖脂質に対する反応性の違いについて明らかにした本論文は、今後の皮膚免疫の解明に大きく貢献するものであり、学位論文として十分に価値のあるものと認定した。