OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Conservation of a chemokine system, XCR1 and its ligand, XCL1, between human and mice
Author(s)	山﨑, 千尋
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58227
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【55】

氏名	山崎千尋（やまざきちひろ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第　24377　号
学位授与年月日	平成23年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学位論文名	Conservation of a chemokine system, XCR1 and its ligand, XCL1, between human and mice （XCR1とそのリガンドであるXCL1のシステムはヒトーマウス間で保存されている）
論文審査委員	（主査） 教授　改正　恒康 （副査） 教授　熊ノ郷　淳　　教授　荒瀬　尚

論 文 内 容 の 要 旨

〔　目　　的　〕

樹状細胞は抗原提示細胞として、自然免疫と獲得免疫を繋ぐ重要な役割を果たす。樹状細胞は機能的特性の異なるいくつかのサブセットから構成される。CD8α$^+$樹状細胞は、マウス脾臓樹状細胞の約２０％を占めており、死細胞を貪食し細胞傷害性T細胞分化を誘導する能力、すなわちクロスプレゼンテーション能力が高く、ウイルスや腫瘍に対する免疫応答を担う重要なサブセットであると考えられている。しかしながら、そのサブセットの機能あるいは動態を制御する分子機構についてはまだよくわかっていない。この分子機構を明らかにすることにより、抗ウイルス免疫、抗腫瘍免疫を効率的に活性化するワクチンの開発につながることが期待される。本研究では、樹状細胞サブセットの発現プロフィールの比較から、CD8α$^+$樹状細胞特異的に発現するケモカイン受容体XCR1に着目した。そして、ヒト、マウスの免疫担当細胞において、XCR1、およびそのリガンドXCL1の発現パターンの解析を行った。

〔　方法ならびに成績　〕

マウス脾臓より形質細胞様樹状細胞(pDC)、CD8α$^+$樹状細胞、CD8α$^-$樹状細胞を分取し、それぞれのサブセットの遺伝子発現プロフィールを、マイクロアレイを用いて解析した。その結果、ケモカイン受容体遺伝子の中で、*Xcr1*だけがCD8α$^+$樹状細胞に特異的に発現していることが認められた。マウス脾臓において、樹状細胞以外の細胞についてもRT-PCR法を用いて*Xcr1*の発現を解析したが、いずれの細胞種においても*Xcr1*の発現は認められず、*Xcr1*はCD8α$^+$樹状細胞にのみ発現していることが明らかとなった。

XCR1のリガンドであるケモカインXCL1の発現を、RT-PCR法を用いて解析したところ、NK細胞において最も高い発現が認められた。マウス血清中にはXCL1が検出されたが、NK細胞の除去により、そのレベルは有意に低下した。次に、マウス脾臓細胞よりNK細胞とT細胞を分取し、*in vitro*において各種刺激の存在下で培養を行い、培養上清中のXCL1濃度を測定した。XCL1の産生は非刺激CD8$^+$T細胞においては認められなかったが、抗CD3/28抗体による活性化により顕著に増加した。また、IL-2刺激によりNK細胞においても増加が認められた。

ヒト末梢血中の樹状細胞は、細胞表面マーカーの発現から、BDCA4$^+$樹状細胞(pDC)とCD11c$^+$のミエロイド系樹状細胞(MDC)に分けられ、MDCはさらにBDCA3$^+$樹状細胞、BDCA3$^-$樹状細胞とに分けられる。遺伝子発現パターンからBDCA3$^+$樹状細胞がマウスCD8α$^+$樹状細胞に相当すると言われている。*Xcr1*遺伝子の発現は、BDCA3$^+$樹状細胞において特異的に高く、またその特異性は、TLR3, CLEC9Aのような、これまでに報告されている既知のBDCA3$^+$樹状細胞特異的分子の発現特異性よりも高かった。トランスウェルアッセイを用いて走化性を確認したところ、ヒトXCL1に対する走化性はBDCA3$^+$樹状細胞において顕著であり、XCR1分子が実際に機能していることが示された。また、ヒト血液より得られたT細胞、NK細胞についてケモカイン遺伝子*Xcl1*の発現を解析したところ、マウス脾臓細胞と同様の結果が得られた。

〔　総　　括　〕

ケモカイン受容体XCR1はCD8α$^+$樹状細胞特異的な発現を呈した。そのリガンドであるXCL1は、非刺激の条件下では、NK細胞に強く発現されていた。また、CD8$^+$T細胞は活性化後早期に大量のXCL1を産生したが、活性化CD4$^+$T細胞はほとんどXCL1を発現しなかった。この発現パターンから、XCR1/XCL1は自然免疫・獲得免疫双方の細胞傷害反応に関与する可能性が高いと考えられる。今後、感染モデル、腫瘍モデルを中心とした解析でin vivoにおける機能的意義を解明すべきであると考えている。また、これらの遺伝子の発現パターンはヒトにおいても良く保存されており、マウスの知見はヒトへの応用という観点からも非常に重要と考えられる。

論文審査の結果の要旨

マウス生体内のCD8α陽性樹状細胞は、貪食した外来抗原をCD8陽性T細胞に提示し、細胞傷害性T細胞への分化を促す能力、すなわちクロスプレゼンテーション能力が高いことで知られている。しかしながらこのCD8α陽性樹状細胞の機能、あるいは動態を制御する分子機構にはまだ不明な点も多い。

本研究により、ケモカイン受容体遺伝子*Xcr1*がCD8α陽性樹状細胞に特異的に高発現していること、また、XCR1のリガンドであるXCL1が主にNK細胞、活性化CD8陽性T細胞から産生されることが明らかとなった。さらに、XCR1とXCL1の発現様式は、マウスとヒトの間でよく保存されていた。

XCR1とXCL1は、CD8α陽性樹状細胞が、NK細胞、活性化CD8陽性T細胞と相互作用する際に機能する、ユニークなケモカインシステムであると考えられる。自然免疫、獲得免疫双方の細胞傷害性応答に関与すると考えられ、本研究の成果は極めて重要である。よって本研究は博士(医学)の学位授与に値する。