Osaka University Knowledge Archive

Title	Crucial roles of XCR1-expressing dendritic cells and the XCR1-XCL1 chemokine axis in intestinal immune homeostasis
Author(s)	大田, 友和
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59576
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	大田　友和
論文題名 Title	Crucial roles of XCR1-expressing dendritic cells and the XCR1-XCL1 chemokine axis in intestinal immune homeostasis （XCR1発現樹状細胞およびXCR1-XCL1ケモカイン系による腸管免疫制御機構の解明）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕樹状細胞（Dendritic Cells: DC）は、抗原提示細胞として自然免疫と獲得免疫との連関に重要な役割を担っており、病原体に対する生体防御応答ばかりでなく、自己免疫疾患、炎症性疾患の病態にも関与することが明らかとなってきている。DCは機能的特性を持つ複数のサブセットから成り立っており、サブセット特異的な役割の解明が近年重要になっている。マウスの$CD8\alpha^+/CD103^+CD11b^-$ DCは、死細胞を取り込み、CD8+T細胞へ抗原提示する（クロスプレゼンテーション）能力、さらに炎症性サイトカインを産生する能力が高い。これまでの研究から、このDCサブセットが抗腫瘍、抗ウイルス免疫応答に重要であると考えられているが、生体の恒常性維持や、種々の炎症性疾患における$CD8\alpha^+/CD103^+CD11b^-$ DCの役割については全く不明であった。本研究は、$CD8\alpha^+/CD103^+CD11b^-$ DCに選択的に発現するケモカイン受容体遺伝子*Xcr1*に着目し、XCR1発現細胞を標的とした遺伝子改変マウスを作製、解析することによって、生体内における$CD8\alpha^+/CD103^+CD11b^-$ DCの機能的意義を明らかにした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕*Xcr1*遺伝子座へ*cre*レコンビナーゼをノックインさせたマウスを樹立して、そのマウスを元に、creレコンビナーゼ発現依存性にジフテリア毒素Aサブユニット（DTA）を発現させることにより、XCR1発現樹状細胞を恒常的に欠失させるマウス（XCR1-DTAマウス）を作成した。このマウスでは、期待通り、リンパ組織や末梢組織で$XCR1^+$ DCすなわち$CD8\alpha^+/CD103^+CD11b^-$ DCが選択的かつ恒常的に欠失しており、生体内における$CD8\alpha^+/CD103^+CD11b^-$ DCの機能的役割を解明するために非常に有用と考えられた。XCR1-DTAマウスにおいて、T細胞ポピュレーションを解析したところ、脾臓やリンパ節などでは変化は認められなかったが、腸管粘膜固有層（LP）および腸管上皮細胞間のT細胞が顕著に減少していた。T細胞の中では、腸管上皮に特有のサブセットを含むすべてのT細胞サブセットが減少していた。LPのT細胞は、リンパ節や脾臓のT細胞に比較して、CD62Lの発現が低下すると共に、CD103の発現が増加しており、腸管特有の表現型を示す。しかし、XCR1-DTAマウスにおいて残存していたLPのT細胞では、この表現型が障害されていた。また、このT細胞において、増殖能はほぼ正常であったが、死細胞（AnnexinV陽性細胞）の割合が増加していた。さらに、腸管上皮細胞間T細胞は、炎症応答にブレーキをかける役割が報告されているが、XCR1-DTAマウスにおいても、デキストラン硫酸ナトリウムの投与により誘導される腸炎症状の増悪が認められた。以上の結果から、$XCR1^+$ DCは、腸管T細胞の生存、分化を支持することにより、腸管免疫の恒常性を維持していることが示唆された。次に、XCR1自身の機能的意義を明らかにするために、XCR1欠損マウスおよびXCR1のリガンドであるXCL1の欠損マウスを用いて、同様の解析を行った。XCR1欠損マウスおよびXCL1欠損マウスでは、XCR1-DTAマウスと同様に、LPおよび腸管粘膜上皮細胞間T細胞が顕著に減少していた。この結果から、XCR1-XCL1による相互作用が、$XCR1^+$ DCの機能に関与していると考えられた。また、野生型マウスにおいて、脾臓T細胞と比較して、腸管T細胞が高いXCL1発現を示すこと、また、腸管T細胞と$XCR1^+$ DCが相互作用していること、さらに、XCR1-DTAマウスで残存する腸管T細胞のXCL1発現が低下していることから、XCL1の産生源は腸管T細胞であり、$XCR1^+$ DC が、XCR1-XCL1の相互作用を介して腸管T細胞とクロストークしていることが示唆された。さらに、$XCR1^+$ DCがXCL1の刺激によりどのように影響されているか検討した。XCR1欠損マウスでは、LPの$CD8\alpha^+/CD103^+CD11b^-$ DCにおいて、リンパ節へのホーミングに必須であるCCR7の発現が低下しており、また、XCR1あるいはXCL1の欠損マウスにおいて、$CD8\alpha^+/CD103^+CD11b^-$ DCがLPでは増加し、腸管膜リンパ節では減少していることが明らかになった。この結果から、XCR1-XCL1シグナルが、$XCR1^+$ DC（$CD8\alpha^+/CD103^+CD11b^-$ DC）のCCR7の発現を維持し、LPから腸管膜リンパ節へのホーミングを促進していることが示唆された。

〔総　括(Conclusion)〕$XCR1^+$ DC（$CD8\alpha^+/CD103^+CD11b^-$ DC）が、XCR1-XCL1相互作用を介した腸管粘膜T細胞とのクロストークにより、腸管免疫の恒常性を維持していることが明らかとなった。本研究成果は、腸管免疫の恒常性を維持する新規の制御機構を提示しており、難治性腸疾患の病態解明、治療手段の獲得に向けて新たなアプローチを提示するものである。また、本研究で樹立したXCR1-DTAマウスは、$XCR1^+$ DCの機能的意義の更なる解明のためのユニークなモデルマウスとして有用である。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　大田　友和

論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	竹田　潔
	副　査	大阪大学教授	石井　優
	副　査	大阪大学教授	熊ノ郷　淳

論文審査の結果の要旨

樹状細胞（Dendritic Cells: DC）は、抗原提示細胞として自然免疫と獲得免疫との連関に重要な役割を担っており、機能的特性を持つ複数のサブセットから構成されている。近年、生体防御応答ばかりでなく、自己免疫疾患、炎症性疾患の病態におけるDCサブセット特異的な役割の解明が近年重要になっている。

本研究では、ケモカイン受容体遺伝子*Xcr1*を発現するDCに着目し、XCR1発現細胞を標的とした遺伝子改変マウスを用いて、XCR1^{+} DCによる腸管粘膜T細胞の恒常性維持機構について解析した。XCR1+ DC 欠失マウスや、XCR1、XCL1欠損マウスでは、腸管粘膜T細胞数が減少し、その機能性が著しく阻害されていた。XCR1+ DCが、XCR1-XCL1相互作用を介した腸管粘膜T細胞とのクロストークにより、腸管免疫の恒常性を維持していることが明らかとなった。

本研究は、DCサブセットの腸管免疫恒常性を維持する新規の制御機構を提示するものであり、非常に意義のある研究成果であると考えられる。よって本研究は博士（医学）の学位授与に値する。