

論文審査の結果の要旨

Induction of langerin⁺ Langerhans cell-like cells expressing reduced TLR3 from CD34⁺ cord blood cells stimulated with GM-CSF, TGF- β 1, and TNF- α

GM-CSF, TGF- β 1, TNF- α 刺激による CD34 陽性臍帯血細胞からの
TLR3 発現が低下した langerin 陽性ランゲルハンス細胞様細胞の誘導

日本医科大学大学院医学研究科 生体防御医学分野

大学院生 東 秀子

Biomedical Research 2016 年掲載予定

表皮バリアの維持を担う細胞群が、有棘層内に局在する樹状細胞亜群、すなわちランゲルハンス細胞 (Langerhans cell: LC) である。LC は、皮膚病態の解明に有益な情報を示すものであるが、ヒト皮膚より多数の LC を採取する事は困難であった。そのため、IL-4, GM-CSF, TGF- β 1 で刺激した末梢血単核球から誘導した LC 様細胞が代用されてきたが、①個体差により誘導される細胞数が一定しないこと、②検体採取に際し侵襲を伴うこと、③解析に十分な細胞数を得るために多量の末梢血を要すること、など克服すべき課題があった。

これらの課題を克服するため、申請者は、分娩時非侵襲的に得られる臍帯血に着目し、臍帯血由来 CD34 陽性未分化造血細胞に GM-CSF、TGF- β 1 ならびに TNF- α を加え培養することにより langerin を発現した LC 様細胞が誘導できることを見いだした。興味深いことに、通常表皮 LC は細菌 LPS に対するセンサーである toll-like receptor (TLR)4 が欠損しており、末梢血由来の LC 様細胞でも同様の傾向が認められたが、臍帯血由来の LC 様細胞は、常時 TLR4 を発現し細菌 LPS に対する応答性を有するものの、細胞内 TLR3 の発現が低下しその ligand であるウイルス RNA を反映する poly(I:C)への反応が乏しかった。大腸粘膜組織内に langerin を発現した LC 様細胞の存在が確認されているという事実は、体表面には、表皮内に配置され細菌由来の LPS には応答しない表皮型と、LPS に応答するもののウイルス核酸には応答しにくい粘膜型の 2 種類の LC 様細胞が存在する可能性を物語っている。

第二次審査においては、粘膜 LC の存在の有無、末梢血由来 CD14⁺細胞および臍帯血 CD34⁺細胞に対するサイトカインの作用機序、体表面に 2 種類の異なる LC の存在する意義など、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、臍帯血 CD34⁺細胞から LC 様細胞を誘導し、末梢血 CD14⁺細胞由来 LC 様細胞との比較した示した本論文は、今後の LC を介した皮膚・粘膜組織における免疫の解明・発展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があるものと認定した。