

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		マウス及びヒト樹状細胞サブセットの分化・ホメオスタシス維持機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Analysis of development and homeostasis mechanism of human and mouse dendritic cell subsets			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓) オナイ	名) ノブユキ	研究期間 B	2009 ~ 2010 年
	漢字 CB	小内	伸幸	報告年度 YR	2011 年
	ローマ字 CZ	Onai	Nobuyuki	研究機関名	東京医科歯科大学難治疾患研究所
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京医科歯科大学難治疾患研究所先端分子医学研究部門生体防御学分野・講師			
<p>概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)</p> <p>樹状細胞は全身に分布し、強力な抗原提示機能を有し、病原体感染時には獲得免疫を惹起します。さらに定常状態では免疫寛容を維持する大変重要な免疫担当細胞であり、その分化機構を細胞レベル及び分子レベルで明らかにすることは大変重要であります。マウス二次リンパ組織内には、ウイルス核酸成分や CpG に反応し、大量の I 型インターフェロンを産生する形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cell: pDC) や、強力なクロスプレゼンテーション能力を持つ CD8<math>\alpha</math><sup>+</sup>DC を代表とする従来型樹状細胞サブセット(conventional DC: cDC) といった機能の異なるサブセットが存在しています。我々は DC 分化に重要な役割を担っているサイトカイン受容体 Flt3 と M-CSF 受容体の発現を指標にして、DC サブセットのみ分化する共通 DC 前駆細胞 (common DC progenitor: GDP) を発見しました。また、現在までのところ定常状態の DC サブセットの主な起源は GDP であると考えられています。しかしながら、最近我々は GDP とは異なる新規 DC 前駆細胞 (Flt3<sup>+</sup>M-CSFR<sup>-</sup>細胞) を発見しました。この新規 DC 前駆細胞は <i>in vitro</i> の培養実験及び clonal サッセイの結果から GDP よりも強力な pDC 分化能を持っていることが明らかになりました。さらに <i>in vivo</i> の移植実験結果から、DC サブセットのみに分化し、また GDP より数倍~10 倍程度優れ、この分化能に一致するように pDC 分化や機能発現に重要な転写因子 E2-2 や IRF8 の発現レベルが亢進していました。この成果から、DC サブセットの分化供給は前駆細胞レベルで分業されており、GDP は cDC の、新たな DC 前駆細胞は pDC の主要な供給源であることが明らかとなりました。この成果によって定常状態における DC サブセットの起源及び分化経路は全て説明でき DC の分化系譜を書きかえる非常に重要な発見であります。</p> <p>ヒトの DC の分化起源を明らかにするため、且つ我々が同定した GDP のヒト counter part 細胞を同定するため、ヒト臍帯血由来の CD34<sup>+</sup>細胞を免疫不全 NOG マウスに移植し、免疫系ヒト化マウスを作製した。マウス DC 前駆細胞を同定した方法と同様に、様々なサイトカイン受容体発現を指標に DC への分化能を検討した結果、Flt3<sup>+</sup>CD123<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>細胞を同定した。この前駆細胞は <i>in vitro</i> colony アッセイの結果、ミエロイド-エリスロイド系細胞への分化能はほとんどなかった。</p> <p>驚くべきことに、この Flt3<sup>+</sup>CD123<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>細胞を Flt3 リガンドと Ac6 細胞と共培養したところ、60%以上も pDC へと分化し、cDC へはほとんど分化しなかった。さらに cDC への強い分化能を示す、Flt3<sup>+</sup>CD115<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>細胞も見出している。これらの結果は、ヒト DC 細胞の起源を明らかにするにあたり、重要な発見であり、免疫系ヒト化マウスを用いることで前駆細胞が同定可能であることを示した画期的な成果である。</p>					
キーワード FA	樹状細胞	前駆細胞	分化		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	A clonogenic progenitor with prominent plasmacytoid dendritic cell developmental potential.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Onai N., et al.,	雑誌名 <sup>GC</sup>	<i>Nature</i> (submitting)					
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Prospective identification and isolation of human dendritic cell progenitor from humanized mice.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Kurabayashi, K., et al.,	雑誌名 <sup>GC</sup>	<i>Nature Immunology</i> (in preparation)					
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

#### 欧文概要<sup>EZ</sup>

Dendritic cells (DCs) are spread in the whole body, capture and present antigen into T cells for eliciting adoptive immunity and control peripheral tolerance. In mouse lymphoid organ, there are two major DC subsets, such as plasmacytoid DCs and conventional DCs. Previously, we have identified common DC progenitor (CDPs) in the mouse BM, which are restricted DC potential but not other cell lineages. However, CDPs give rise to large numbers of cDCs and few pDCs, implying that pDC progenitors remain to be identified. Here, we identified new DC progenitors, Flt3+M-CSFR+ cells, with a prominent pDC differentiation potential.

New DC progenitors express high levels of *E2-2/Tcf4*, an essential transcription factor for pDC development. They give rise to a large number of functional pDCs and some cDCs but not to other lineages *ex vivo* or *in vivo*. Collectively, our findings provide insight into DC differentiation pathways and may lead to progenitor-based therapeutic applications for infection and autoimmune disease. To identify mouse CDP counterpart cells in human, we generated humanized mice that are transplanted human CD34+ cells from cord blood into immunodeficient NOG mice. In the humanized mice bone marrow, we identified linFlt3+CD123+CD38+ cells. These cells very efficiently differentiated into CD123+CD11c- pDC and very few CD123-CD11c+ cDC in Flt3-ligand and mouse stromal Ac6 co-culture system. Furthermore, based on the *in vitro* myeloid-erythroid colony assay, these linFlt3+CD123+CD38+ cells have no or minimal myeloid-erythroid colony forming potential. The developmental of linFlt3+CD123+CD38+ cells is quite similar with mouse new DC progenitors, Flt3+M-CSFR+ cells. Thus, our results provide new mouse to study human hematopoiesis and immunity *in vivo*.