

胎生期樹状細胞の分化機構と先天性疾患における役割

金沢医科大学 医学部 免疫学講座
齋藤 史路

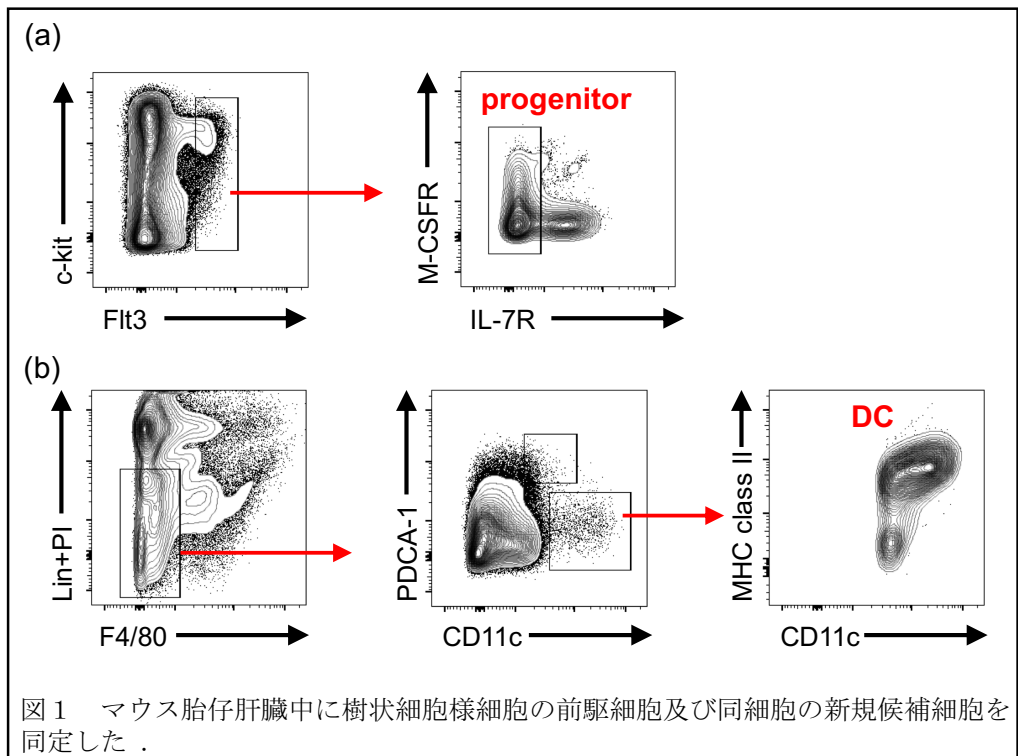
研究の背景・目的

妊娠中の母体内の胎児は母体由来のアロ抗原や病原性微生物といった様々な免疫刺激に暴露される危険性がある。実際に母体の感染や炎症が胎児の脳の発達や自閉症の発症に影響を及ぼすことが報告されている。しかし、胎生期における病原性微生物を認識する免疫反応、特に免疫担当細胞については未だよくわかっていない。樹状細胞は微生物を認識する受容体や細胞内センサーを発現しており、生体内に侵入していた微生物を素早く感知して活性化し、様々なサイトカインを産生して自然免疫を誘導する。さらに微生物由来の物質を取り込んで分解し、抗原としてT細胞に提示することで獲得免疫を誘導させる重要な免疫担当細胞である。成人期における樹状細胞の分化や活性化機構、免疫応答誘導機構については非常によく研究されているが、胎生期における樹状細胞の活性化機構や免疫応答誘導機構についてはあまり解明されていない。我々はマウス胎仔肝臓中に樹状細胞様細胞及び同細胞の前駆細胞の新規候補細胞を同定した(図1)。本研究では、同定した胎生期樹状細胞様細胞とその前駆細胞の機能、炎症における役割を明らかにする。

研究計画及び結果

まず、胎生期の樹状細胞の細胞表面マーカーの発現を調べた。胎生期樹状細胞はCD4やCD8をほとんど発現しておらず、 $CD4^+CD8^-CD24^{high}CD11b^{high}SIRP\alpha^{dim}$ の細胞集団が多かった。これは成体期脾臓内樹状細胞CDC1とCDC2の両方の発現パターンを併せ持つ細胞である。

そして、胎生期樹状細胞が成体期樹状細胞と同等の機能を持つのかどうかを調べるために、混合リンパ球反応を行った。結果、成体期樹状細胞では未刺激及びTLRリガンド刺激どちらともT細胞を活性化させ、成熟化マーカー



CD25やIL-7Rの発現が上昇していたが、胎生期樹状細胞では、未刺激でもT細胞を活性化させていたが、あるTLRリガンド刺激で顕著にT細胞を活性化、増殖させ（図2）、成熟化マーカーの発現も成人期樹状細胞の場合と同程度であった。以上のことから胎生期樹状細胞は成人期樹状細胞と同等に抗原提示能、T細胞活性化能を持つこと、ある特定の病原体に対する反応性が強い可能性が示唆された。

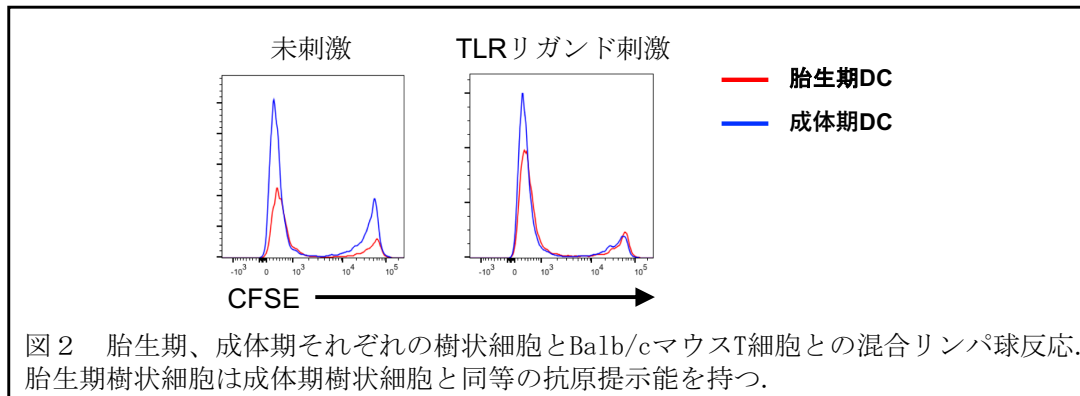


図2 胎生期、成体期それぞれの樹状細胞とBalb/cマウスT細胞との混合リンパ球反応. 胎生期樹状細胞は成体期樹状細胞と同等の抗原提示能を持つ.

また、胎生期樹状細胞のTLRリガンド刺激によるmRNAの発現の増減、産生サイトカイン量を検証したところ、胎生期樹状細胞では、TNF- α などの炎症性サイトカインのmRNAの発現は成体期樹状細胞よりも有意に高く、サイトカイン産生量も多いことが判明した（図3）。このことから胎生期樹状細胞は成体期樹状細胞と同等の免疫惹起能力をもつことが証明された。

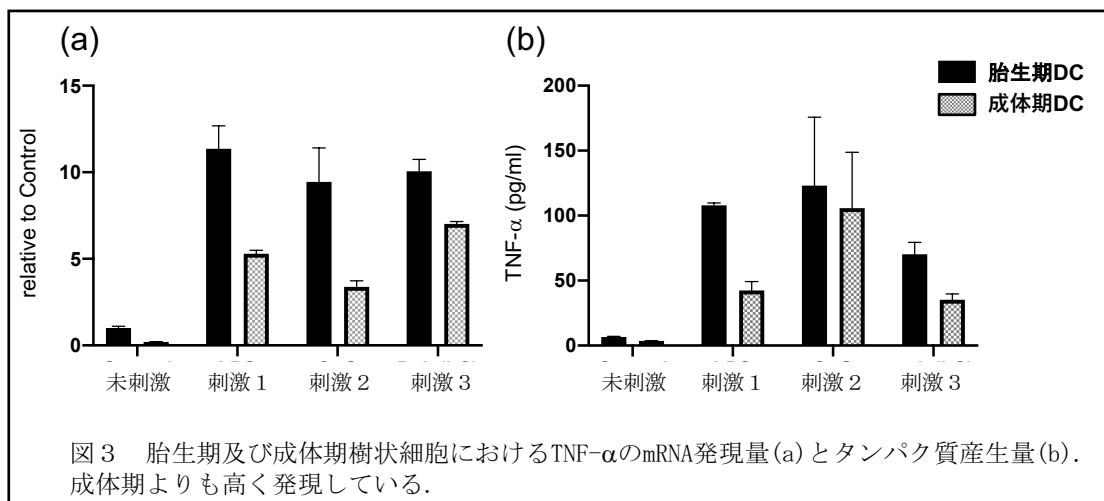


図3 胎生期及び成体期樹状細胞におけるTNF- α のmRNA発現量(a)とタンパク質産生量(b). 成体期よりも高く発現している.

今後の計画・展望

これまでの結果から胎生期樹状細胞は成体期樹状細胞と同等かそれ以上に免疫惹起能力を持ち、樹状細胞としての機能を成体期に遜色なく持ち合わせていることが証明された。しかし、成体期樹状細胞との相違点についてその免疫学的意義、生理学的意義を見出す必要がある。

最近の報告で、健康な母親の妊娠中及び出生後のヒト胎児の各組織の樹状細胞は成人の樹状細胞と同様に、リンパ節へ移動しTLRとリガンドとの結合によって免疫応答が誘導されることがわかっている。しかし、アロ抗原に対する反応が大きく異なり、胎児の樹状細胞は、成人の樹状細胞よりも制御性T細胞を強く誘導し、アルギナーゼ2活性を介してT細胞のサイトカインTNF- α の産生を抑制することがわかった。これらの結果は我々の結果と異なる部分もあり、慎重に詳細を検証しなければならない。また、

ヒトのサンプルでは樹状細胞の機能解析にとどまっており、胎生期における樹状細胞の分化制御機構や本質的な生理学的な意義は依然、明らかになっていない。

これらを解明するために、今後は胎生期樹状細胞のトランスクリプトーム解析を行い、胎生期特有の遺伝子発現や機能分子の検索を行うほか、樹状細胞を特異的に除去した遺伝子改変マウスを用いて微生物感染における胎生期樹状細胞の役割や意義について詳細を検証する予定である。

