

論文の内容の要旨

| | |
|---|--|
| 論文提出者氏名 | 大 久 保 洋 平 |
| 論文審査担当者 | 主 査 竹下 敏一 副 査 菅野 祐幸, 平塚 佐千枝 |
| 論 文 題 目 Generation of a common innate lymphoid cell progenitor requires interferon regulatory factor 2 (自然リンパ球共通前駆細胞の分化成熟におけるインターフェロン制御因子 - 2 の役割) | |
| <p>【背景と目的】自然リンパ球(Innate lymphoid cells : ILCs)は、特に粘膜表面の免疫制御に関連する自然免疫系のリンパ球であり、近年、ILCs の分化のステップや、リンパ系共通前駆細胞(Common lymphoid progenitors : CLPs)からの分化成熟経路は解明されてきている。しかし、複雑な転写因子の関与により、分化経路の詳細は未だ完全には明らかになっていない。ILC は産生されるサイトカインの種類により、大まかに3つのサブタイプに分類される。それぞれのサブセットは、獲得免疫系のヘルパーT(Th)細胞と対応関係にあり、IFNγを主に産生するナチュラルキラー細胞(conventional NK: cNK)と ILC1(Th1 に対応)、IL-5、IL-13 といった寄生虫感染防御に関連するサイトカインを産生する ILC2(Th2 に対応)、主に腸管粘膜の防御機構に作用する IL-17、IL-22 を産生する ILC3 (Th17 に対応) である。以前、cNK の成熟にインターフェロン制御因子 2 (Interferon regulatory factor 2 : IRF-2)が必要であることを当教室より報告しており、他の ILC 分化も IRF-2 により制御されている可能性があるかと予想し、IRF-2 欠損マウスを用いて実験を行った。</p> <p>【方法と結果】① C57BL/6J マウスを背景とする対照マウスと IRF2 欠損マウスを比較検討した。成熟した ILCs は肺、肝臓、腸管などに分布しており、特に腸管の粘膜固有層に多く存在することが知られている。まずマウス腸管粘膜固有層の ILCs については、IRF-2 が欠損することにより cNK、ILC1、ILC2、ILC3 (NKp46 陽性亜集団および NKp46(-)CD4(-) 亜集団) の細胞数減少を認めたが、ILC3 亜集団のひとつであるリンパ組織誘導細胞 (Lymphoid tissue inducers : LTi、NKp46(-)CD4(+)) は影響を受けていなかった。肝臓、肺でも同様にそれぞれ成熟した ILC 1 および ILC2s の減少が観察された。②次に、骨髄移植実験を行った。9.5Gy の放射線を照射した B6-Ly5.1 マウスをレシピエントとし、IRF-2 欠損もしくは対照マウス (Ly5.2) をドナーとして骨髄移植を施行した。結果、IRF-2 欠損マウスの骨髄を移植したマウス群で LTi 以外の成熟した ILCs の減少を認め、IRF-2 は骨髄中の造血系細胞内で機能しているものと判断した。③ILC 前駆細胞および骨髄内での分化成熟段階は、CLP$\rightarrow$$\alphaLP\rightarrow$EILP (Early ILC progenitor)\rightarrowPD1^{lo}PLZF^{lo}CHILP (Common helper-like innate lymphoid progenitor)\rightarrowPD1^{hi}PLZF^{lo}CHILP\rightarrowPD1^{hi}PLZF^{hi}CHILP (=ILCP : ILC progenitor) と進行していく事が報告されている。ここで PLZF は核内に存在する転写因子である。そこで、IRF-2 欠損および対照マウス骨髄中の各段階の ILC 前駆細胞を検討した。その結果、IRF-2 欠損マウスの骨髄でも CLPs から PD-1^{hi}PLZF^{lo}CHILP にいたる段階では大きな異常を認めなかったが、次のステップである PD-1^{hi}PLZF^{hi}CHILP の細胞数著減を認めた。PD-1^{hi}PLZF^{hi}CHILP は、LTi を除く ILC1、ILC2、ILC3 へと分化することが知られており、このことは IRF-2 欠損によって PD-1^{hi}PLZF^{lo}CHILP\rightarrowPD-1^{hi}PLZF^{hi}CHILP の分化ステップが障害されている事を示唆する。④さらに対照マウスと IRF-2 欠損マウス骨髄から CLPs、PD-1^{lo}PLZF^{lo}CHILP、PD-1^{hi}PLZF^{hi/lo}CHILP をセルソーターを用いて選別回収し、RNA を抽出し RT-PCR を行い、それぞれの細胞群の <i>Zbtb16</i> (PLZF をエンコードする遺伝子) RNA 発現量を調べた。結果、コントロールマウスと IRF2 欠損マウスの PD1^{hi}PLZF^{hi}CHILP においても <i>Zbtb16</i> 発現量は変化していなかった。また、PLZF は胸腺内ナチュラルキラーT(NKT)細胞にも発現し、その分化に必須であることが知られているが、IRF-2 欠損細胞は PLZF タンパク質を正常に発現していた。</p> <p>【考察】IRF-2 は ILCs の分化に重要な機能を果たしており、その作用点は PD1^{hi}PLZF^{lo}CHILP が PLZF タンパク質を発現し、PD-1^{hi}PLZF^{hi}CHILP へと分化するステップであることが明らかになった。IRF-2 は胸腺内 NKT 細胞の PLZF 発現に影響せず、直接 <i>Zbtb16</i> 遺伝子発現を制御しているのではなく、おそらく別の未知の遺伝子の発現を制御することによって ILC 前駆細胞の分化を推進しているものと考えられる。</p> | |