

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	竹 下 勝
主 論 文 題 名				
Polarization diversity of human CD4 ⁺ stem cell memory T cells (CD4 ⁺ stem cell memory T細胞の分化の多様性)				
(内容の要旨)				
<p>ヒト末梢血におけるT細胞の分化段階はnaïve、CM (Central memory)、EM (Effector memory) の3段階と考えられていたが、近年、最も未分化なメモリー細胞として、Tscm (T stem cell memory) が発見された。CD8⁺のTscmは自己複製能と多分化能、増殖能が最も優れた免疫記憶を持つ細胞であることが明らかにされたが、ヒトにおけるCD4⁺ Tscm細胞に関してはまだわからないことが多かった。</p> <p>そこで、健常人末梢血中のCD4⁺T細胞をnaïve/Tscm/CM/EMの4つの分化段階に分け、網羅的遺伝子解析、免疫表現型解析、In Vitroにおける分化誘導能の解析を行い、T細胞のpolarityと分化の関係を詳細に検討した。</p> <p>マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析の結果、CD4⁺T細胞におけるTscmは一つの独立したサブセットであり、naïveとCMの中間に位置する性質を持つ細胞集団であることが明らかになった。</p> <p>細胞表面マーカーを用いたFACS解析およびIn Vitroの分化誘導実験の結果、Th (T helper) 1およびTh2へのpolarizationは少なくともTscmの段階から始まり、分化が進むと共に不可逆的にcommitmentする細胞の割合が増えていく様子が観察できた。Th17への分化能は、分化段階に関わらずCCR6を持つ細胞のみに明確に限局していた点で、他とは大きく異なっていた。そして少なくとも健常人末梢血中に存在するCCR6⁺細胞は、CD45RO⁻CCR7⁺で定義される、これまで考えられていた広義のnaïve細胞のうち、CD95⁻の狭義のnaïve細胞にほぼ存在せず、CD95⁺のTscm分画に偏在していることが明らかになった。Tfh (T follicular helper) 細胞は末梢血中ではCM分画に多く存在することが知られていたが、Tscm分画にもそれに続く割合で存在した。Tfhは既報の通りEM分画には少なかったものの、刺激によりEMからもTfhに誘導することはできたため、EMの段階で不可逆的にTfhに分化できなくなったというよりは、EMの段階になった細胞がリンパ節に局在するようになるためと考えられた。</p> <p>今回の観察では、CD4⁺T細胞の分化が進むとともに段階的にTh1/2/17/Tfhなどのpolarityを獲得していく様子を観察することができた。中でもTscmはこれまでnaïve細胞に含まれて解析されていたが、純粋なnaïve細胞とは一線を画した性質を持ち、今後の研究においてこれらの細胞を明確に区別して扱うことが、免疫系をより理解するために有用であることを示すことができた。</p>				