

要 約

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	藤 田 康 平
主 論 文 題 名 Cell-autonomous FLT3L shedding via ADAM10 mediates conventional dendritic cell development in mouse spleen (マウスの脾臓においてADAM10を介した細胞自律的なFLT3Lの放出は樹状細胞の分化を制御する)				
(内容の要旨) 樹状細胞 (Dendritic Cell :DC) は、T細胞機能を制御する獲得免疫の起点であり、生体防御を担う。主としてconventional DC (cDC) 1と2に分けられ、主に前者はCD8 T細胞、後者はCD4 T細胞を活性化する。これらcDCサブセットの分化が適切に保たれることは、宿主免疫応答の観点から重要である。DCの前駆細胞は骨髄でpre-DC1とpre-DC2に分化し、末梢臓器にて、cDC1 (CD11c ⁺ CD8α ⁺) とcDC2 (CD11c ⁺ CD4 ⁺ ESAM ⁺)に最終分化する。両者共にサイトカインのFLT3Lに依存するが、どのような機序でそれぞれの分化が維持されているのかは完全に理解されていない。 本研究では、膜型プロテアーゼであるADAM10 (a disintegrin and metalloproteinase) をDCから欠失させたマウス (CD11c-cre x ADAM10 ^{fl/fl} ; ADAM10 ^{ADC}) を作成し、ADAM10が脾臓のcDC2の分化に必須であることを明らかにした。肺、皮膚、および所属リンパ節では、cDC2数は減少しておらず、cDC2の発生機序は臓器によって異なることが示唆された。骨髄キメラマウス実験を通じて、ADAM10はcell-autonomousに必要なことが分かった。骨髄と脾臓のpre-DC解析を行ったところ、pre-cDC2の分化過程は脾臓で停止しており、RNAシーケンスにより、cDC2分化に必要な転写因子の発現が低下していることが分かった。Mx1-cre x ADAM10 ^{fl/fl} (ADAM10 ^{AMx1}) マウスでADAM10の欠失を誘導させたところ、cDC2数は速やかに減少し、ADAM10はcDC2の維持にも必須であることが分かった。 ADAM10がNotchシグナリングに重要であることが知られている。ADAM10 ^{AMx1} マウスにNotchの細胞内シグナリング領域を強制発現させたところ、cDC2数は回復せず、非Notch経路が機能していることが示唆された。 ADAM10 ^{ADC} マウスではFLT3L (Fms-related tyrosine kinase 3 ligand) の血中濃度が低下しており、FLT3L投与がcDC2数を回復させたことから、ADAM10の下流ではFLT3シグナリング経路が機能していることが示唆された。従来免疫細胞中の主たるFLT3L供給源はT細胞であることが知られていたが、我々はcDC2がFLT3Lを産生し、ADAM10を欠失した線維芽細胞を利用することで、ADAM10が細胞膜上から活性型FLT3Lを遊離させることを明らかにした。 すなわち、cDCはFLT3Lを産生し、ADAM10を介して活性型FLT3Lを自ら供給していることが分かった。cDCの分化制御機構は臓器により異なり、これらの知見が炎症制御、ワクチン、腫瘍免疫の治療戦略の基盤として役立つことを期待する。				