

研究種目：特定領域研究

研究期間：2007～2011

課題番号：19059002

研究課題名（和文） 自己と非自己の識別提示と制御

研究課題名（英文） Distinct presentation and control of self and non-self

研究代表者

榑木 俊聡 (OHTEKI TOSHIAKI)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：50233200

研究分野：免疫学

科研費の分科・細目：

キーワード：樹状細胞、Tip-DC、CDP、NOD、クロスプライミング、IFN

## 1. 研究計画の概要

樹状細胞 (DC) による自己あるいは外来抗原識別提示機構、免疫賦活あるいは免疫寛容への運命決定に至る分子基盤を解明することを主たる目的として研究を推進する。

## 2. 研究の進捗状況

## (1) 粘膜 DC による IgA 生産調節機構

IgA が粘膜関連リンパ組織で効率よく生産されることは周知の事実であるが、その分子基盤に関しては不明であった。我々は、腸管粘膜関連リンパ組織に TNF ならびに iNOS を発現する特殊な DC サブセット (TNF/iNOS producing DC、Tip-DC) が存在し、同細胞の生産する一酸化窒素が B 細胞に TGF- $\beta$  受容体を、DC に APRIL や BAFF を誘導することによって IgA 生産を促すことを明らかにした (*Nature* 448, 929-933 (2007))。同成果により腸管粘膜組織における DC ならびに免疫寛容誘導機構に関する総説執筆依頼を受けた (*Immunol Rev* 234, 247-258 (2010))。

## (2) DC 分化系譜

DC は従来型 DC と形質細胞様 DC に大別される。我々は、Markus G Manz 博士らとの共同研究により、マウス骨髄中から DC 分化のみに運命決定した Flt3<sup>+</sup>M-CSFR<sup>+</sup>細胞を同定し、共通樹状細胞前駆細胞 (CDP) と命名した (*Nature Immunology* 8, 1207-1216 (2007))。現在、新たに強力な pDC 分化能を持つ前駆細胞を同定し解析を進めている。

## (3) DC によるクロスプライミング増強機構

多くのウイルスは自ら Toll 様受容体 (TLR) リガンドを発現しており、故に TLR シグナルを抑制することにより免疫監視機構を回避している。この問題を克服し免疫監視機構を

正常に稼働させるため、ウイルス自身には発現が認められない Nod 様受容体 (NLR) リガンドに着目し、代表的 NLR リガンドである FK565 および MDP などの刺激により CD8<sup>+</sup>DC 依存性のクロスプライミングが増強することを見いだした (*J Immunol* 184, 736-745 (2010))。

## (4) DC による造血幹細胞制御

I 型 IFN シグナルが造血幹細胞 (HSC) の自己複製や前駆細胞への分化に重要な役割を担うことを明らかにした (*Nature Medicine* 15, 696-700 (2009))。この成果は、同号の *News & Views* でも紹介された。DC は生体内での主要な I 型 IFN 生産細胞であることから、現在 DC の役割に着目し研究を推進している。

## 3. 現在までの達成度

## ② おおむね順調に進展している。

当該領域発足後 3 年間で、DC の分化および機能発現を中心に一定レベル以上の論文を順調に発表することができた。平成 20 年度末に所属機関が移動になったが、現在までにほぼ新しい研究室のセットアップが終了し研究環境も整った。

## 4. 今後の研究の推進方策

## (1) 粘膜 DC による IgA 生産調節機構

現在、I 型 IFNs が pDC からの APRIL/BAFF の誘導を介して IgA クラススイッチを誘導する知見を得ており詳細な解析を進める。

## (2) DC 分化系譜

強力な pDC 分化能を持つ新規 DC 前駆細胞の同定に成功しており、詳細な解析を進める。

## (3) DC による造血幹細胞制御

生理的およびウイルス感染時に生産される I

型 IFNs の生産細胞としての DC の役割の詳細を探求する。

(4) その他

昨年度の研究において、血球貪食症候群モデルを確立した。また皮膚特異的に OVA を発現する K14-OVA トランスジェニックマウスも利用可能な状況にある。これらの系を駆使して、DC あるいは貪食細胞による自己抗原の認識あるいは提示機構を探求したい。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

1. Tezka H, and Ohteki T. Regulation of intestinal homeostasis by dendritic cells. *Immunol Rev* 234, 247-258 (2010). 査読有
2. Asano J, Tada H, Onai N, Sato T, Horie Y, Fujimoto Y, Fukase K, Suzuki A, Mak TW, and Ohteki T. Nucleotide oligomerization binding domain-like receptor signaling enhances dendritic cell-mediated cross-priming in vivo. *J Immunol* 184, 736-745 (2010). 査読有
3. Sato T, Onai N, Yoshihara H, Arai F, Suda T, and Ohteki T. Interferon regulatory factor-2 protects quiescent hematopoietic stem cells from type I interferon-dependent exhaustion. *Nat Med* 15, 696-700 (2009). 査読有
4. Onai N, Obata-Onai A, Schmid MA, Ohteki T, Jarrossay D, and Manz MG. *Nat Immunol* 8, 1207-1216 (2007). 査読有
5. Tezuka H, Abe Y, Iwata M, Takeuchi H, Ishikawa H, Matsushita M, Shiohara T, Akira S, and Ohteki T. Regulation of IgA production by naturally occurring TNF/ $\text{iNOS}$ -producing dendritic cells. *Nature* 448, 929-933 (2007). 査読有

[学会発表] (計 24 件)

1. 樗木俊聡 腸管粘膜免疫系に関する最近の知見. 第 39 回日本免疫学会 2009.12.4. 大阪
2. 樗木俊聡 IgA 産生と粘膜免疫応答. 第 13 回日本ワクチン学会学術集会 2009.9.26. 札幌
3. 樗木俊聡 樹状細胞による IgA 産生誘導のメカニズム. 第 46 回日本消化器免疫学会総会 2009.7.23. 松山
4. Onai N. Identification of clonogenic common plasmacytoid and dendritic cell progenitors (CDP) in mouse bone marrow. The 9<sup>th</sup> World Congress on Inflammation. 2009.7.8. Tokyo
5. 樗木俊聡 樹状細胞による IgA 産生調節機構. 第 74 回日本インターフェロン・サイト

カイン学会学術集会 2009.6.26. 京都

[その他]

[雑誌論文] 2 に関する報道記事が下記新聞の 2009 年 6 月 1 日付け朝刊およびウェブに掲載された。

朝日新聞、毎日新聞、日本経済新聞、中日新聞、秋田さきがけ、岩手日報、河北新報、京都新聞、高知新聞、下野新聞、北日本新聞、福島民報、神戸新聞、西日本新聞、静岡新聞、大阪日日新聞、参院中央新聞、東京新聞、徳島新聞、長崎新聞、福井新聞、岐阜新聞、茨城新聞、佐賀新聞、山梨日日新聞、山陽新聞、四国新聞、沖縄タイムスなど。

東京医科歯科大学難治疾患研究所ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/>