

論文の内容の要旨

論文題目 **Generation of dendritic cells from murine fetal liver-derived
hematopoietic progenitor cells**

和訳 マウス胎児肝由来造血前駆細胞からの樹状細胞の産生、増殖及び分化

指導教官 松島綱治教授

東京大学医学系研究科

平成 10 年 4 月入学

医学博士課程

社会医学専攻

氏名 張雁云

私は、胎生 13 日目のマウス胎児肝 (FL) 由来 $\text{Lin}^{-}\text{c-kit}^{+}$ 造血前駆細胞 (HPC) をストローマ細胞 PA6+顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) + 幹細胞因子 (SCF) + Flt3 リガンド (Flt3L) 存在下 12-14 日間 *in vitro* で培養すると樹状細胞 (DC) 前駆体になり、さらに 3-5 日間 GM-CSF+腫瘍壊死因子 α (TNF α) で刺激すると成熟 DC に分化することを見出した。またトランスウェル培養システムにより、DC 前駆細胞の産生は PA6 細胞の分泌する可溶性因子に依存することを示した。この胎生 13 日目の FL $\text{Lin}^{-}\text{c-kit}^{+}$ HPC 由来の成熟 DC は形態学的、機能的に DC の特徴を示し、Ia、CD86、CD40 分子の発現が高く DEC-205、E-カドヘリン、F4/80 分子の発現は低かったが、CD11c 抗原はほとんど検出されなかった。FL 由来 HPC を GM-CSF 非存在下すなわち PA6 細胞+SCF+Flt3L 存在下で培養すると NK1.1⁺細胞が産生された。この NK1.1⁺細胞を分化段階の初期に PA6 細胞+SCF+Flt3L+GM-CSF で再び培養すると DC 前駆細胞が産生されるが、GM-CSF 非存在下 3 日後では不可逆的に NK 前駆細胞へコミットした。このことから、GM-CSF が胎生 13 日目の FL $\text{Lin}^{-}\text{c-kit}^{+}$ HPC 由来 DC 及び NK 前駆細胞のいずれに移行するかを制御する際に決定的な役割を果たしていることが示唆された。さらに胎生 13 日目の FL $\text{Lin}^{-}\text{c-kit}^{+}$ HPC を用いて造血系を再構築したマウスにおいて、*in vivo* で DC 及びランゲルハンス細胞 (LC) が産生された。FL HPC から *in vivo* で産生された DC は Ia を高発

現し、CD40、CD8 α 、Thy-1 分子を中程度発現していた。一方 FL 由来脾 DC は DEC205 及び CD11c 抗原を発現していたが、FL HPC 由来ドナー LC は皮膚において CD11c 抗原をほとんど発現していなかった。しかしながらこの細胞は接触過敏反応（CHS）において T 細胞免疫を誘導できる本来の能力があることを示した。本研究により、私は *in vitro* 及び *in vivo* でマウス FL HPC から成熟 DC を産生することに初めて成功した。