

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 張 雁 云

本研究はマウス胎児肝 (FL) から免疫系において中心的役割を果たしている樹状細胞 (DC) の分化誘導を試みかつその機能を検索した研究であり、下記の結果を得ている。

1. 胎生 13 日目のマウス胎児肝由来  $\text{Lin}^{\text{c}}\text{-kit}^{\text{+}}$ 造血前駆細胞 (HPC) をストローマ細胞 PA6、幹細胞因子 (SCF)、Flt3 リガンド (Flt3L)、顆粒球・コロニー刺激因子 (GM-CSF) 及び腫瘍壊死因子 ( $\text{TNF}\alpha$ ) 存在下で培養することにより、*in vitro* で DC を誘導することに成功した。この DC は形態学的、機能的に DC の特徴を示したが、CD11c 抗原はほとんど検出されなかった。またこの誘導においては PA6 細胞から分泌される液性因子が重要であることが明らかになった。
2. DC を誘導する条件から GM-CSF を除くと NK1.1<sup>+</sup>細胞が誘導されることから、DC とナチュラルキラー (NK) 細胞が共通の前駆細胞でありかつこの両者への分化を制御する因子が GM-CSF であることが示唆された。
3. 骨髄移植による造血系再構築モデルを用いた結果から、*in vivo* においてマウス FL 由来  $\text{Lin}^{\text{c}}\text{-kit}^{\text{+}}$  HPC から DC、皮膚ランゲルハンス細胞 (LC) および樹状上皮 T 細胞 (DETC) を誘導することに成功した。誘導された DC は Ia、CD40、CD8 $\alpha$  及び Thy-1 分子を細

胞表面に発現していたが、LC に分化した細胞は CD11c 抗原をほとんど発現していないことが示された。混合リンパ球反応（MLR）および接触過敏反応（CHS）実験から、これら DC および LC が T 細胞免疫を誘導する能力を持つことが示された。

以上、本論文はマウス胎児肝由来造血幹細胞から、*in vitro* 及び *in vivo* において機能的に成熟した DC を世界で初めて分化誘導することに成功したものである。本研究は現在癌治療において盛んに行われている DC を用いた腫瘍免疫に重要な貢献をもたらすことが期待され、学位の授与に値するものと考えられる。