

形質細胞様樹状細胞の機能と分化に関する重要な発見

大阪大学免疫学フロンティア研究センター(WPI-IFReC)の改正恒康教授、佐々木泉研究員らの研究グループは、抗ウイルス免疫や自己免疫疾患の病態に関与する形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)の機能的特性、及び成熟分化に、転写因子 Spi-B が関与することを明らかにした。

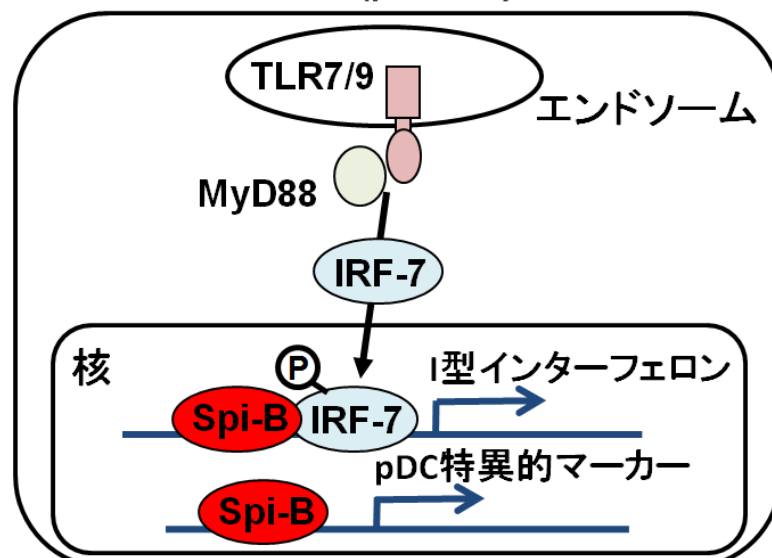
<形質細胞様樹状細胞とは>

樹状細胞は、自然免疫と獲得免疫を連関させる抗原提示細胞であり、免疫応答に重要な役割を果たす。樹状細胞は、機能的に異なる種々のサブセットから構成される。pDC は、ヒト、マウスに共通して存在する樹状細胞サブセットであり、核酸センサーTLR7,TLR9 を発現し、このセンサーのシグナルにより、大量の I 型インターフェロン(IFN)、特に IFN- α を産生する特性を持つ。この特性は、ウイルス由来の核酸を感知した場合にはウイルス感染に対する防御免疫として、宿主由来の核酸を感知した場合には自己免疫疾患の病態形成に関与する。

<成果の解説>

核酸センサーTLR7,TLR9 で刺激された pDC からの I 型 IFN 産生は pDC の機能的特性であり、pDC に特有の分子機構が関与すると考えられる。pDC において構成的に発現が高く、また、TLR7,TLR9 の刺激でさらにその発現が増強される転写因子 IRF-7 の活性化がこの pDC の特性に必須である(図参照)。しかし、IRF-7 は pDC 以外の樹状細胞(conventional dendritic cell, cDC)でも発現が誘導され、IRF-7 が誘導された樹状細胞でも pDC のような I 型 IFN 産生能が認められないことから、IRF-7 以外に pDC で高発現する機能分子の関与が示唆されていた。本論文では、pDC において構成的に発現の高い Ets ファミリー転写因子 Spi-B に着目し、Spi-B が pDC の機能的特性、および成熟分化に関与することを明らかにした(図参照)。

形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell)



まず、Spi-B は、IRF ファミリーメンバーの中では、特に IRF-7 と相乗的に作用し、I 型 IFN(IFN- α 、IFN- β) 遺伝子のプロモーターを活性化することを明らかにした。また、Spi-B 欠損マウスを作成、解析したところ、TLR7,TLR9 刺激による pDC からの I 型 IFN の産生誘導が障害されていた。さらに、Spi-B 欠損マウスに、TLR7 や TLR9 のアゴニストを投与したところ、血中の I 型 IFN レベル、特に IFN- α の上昇が顕著に障害されていた。一方、TLR7,TLR9 刺激に対する cDC や B 細胞の応答、細胞質内センサー刺激(2 本鎖 RNA 刺激)による I 型 IFN 産生誘導は、Spi-B 欠損マウスにおいて正常であった。

さらに、Spi-B 欠損マウスにおいて、pDC 特異的な種々のマーカーの発現が低下しているとともに、骨髄内では pDC が減少し、脾臓など末梢リンパ器官では逆に pDC が増加していることも明らかになった。Spi-B 欠損マウスにおいて、未熟で増殖が活発な pDC が骨髄内でほぼ正常に生成されていた一方で、増殖能が低い、成熟した pDC は骨髄内で減少し、脾臓で増加していた。これらのことから、Spi-B は、骨髄内での pDC の成熟分化段階の後期で重要であることが示唆された。

このように、本研究により、Ets ファミリー転写因子 Spi-B が、pDC の機能制御の標的分子として重要であることが明らかとなった。

<論文の情報>

I. Sasaki, K. Hoshino, T. Sugiyama, C. Yamazaki, T. Yano, A. Iizuka, H. Hemmi, T. Tanaka, M. Saito, M. Sugiyama, Y. Fukuda, T. Ohta, K. Sato, A. Ainai, T. Suzuki, H. Hasegawa, N. Toyama-Sorimachi, H. Kohara, T. Nagasawa, T. Kaisho. Spi-B is critical for plasmacytoid dendritic cell function and development. *Blood* 120:4733-4743, 2012.

「形質細胞様樹状細胞の機能、分化には、転写因子 Spi-B が必要である」