

研究題目 ケモカイン受容体 XCR1 を発現する樹状細胞サブセットの機能的意義の解明

和歌山県立医科大学 先端医学研究所 生体調節機構研究部 改正恒康、邊見弘明、佐々木泉、
福田有里、大田友和
徳島大学先端酵素学研究所 免疫病態学分野 松本 満

目的

樹状細胞は、自然免疫と獲得免疫を連関させることにより、免疫応答において重要な役割を果たす抗原提示細胞である。機能的特性の異なる種々のサブセットから構成されていることが明らかになり、そのサブセットの種々の機能的意義が明らかにされつつある。

ケモカイン受容体 XCR1 を発現する DC サブセット (XCR1+DC) は、死細胞を取り込む能力、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の分化を誘導、支持する能力 (クロスプレゼンテーション能力) が高いという機能的特性を持ち、腫瘍やウイルス感染に対する防御的な細胞傷害性免疫応答に重要であることがわかっている。さらに、XCR1+DC の *in vivo* における動態や機能的意義を解明するために、種々の遺伝子改変マウスを樹立している。*in vivo* における XCR1+DC の動態を追跡できるマウスとしては、緑色蛍光タンパク遺伝子 (Venus、GFP) や近紫外光にて緑色蛍光が赤変する蛍光タンパク遺伝子 (Kikume) を XCR1 の遺伝子座へノックインしたマウス (XCR1-venus マウス、XCR1-GFP マウス、XCR1-kikume マウス) を樹立した (1-3)。*in vivo* における XCR1+DC の機能的意義を解析できるマウスとしては、誘導的に XCR1+DC を欠失できるマウス (XCR1-DTR_{venus} マウス)、恒常的に XCR1+DC を欠失するマウス (XCR1-DTA マウス) を樹立した (1、4)。これらのマウスを使って、ウイルス感染やがんにおける XCR1+DC の動態、機能的意義について新たな知見が蓄積しつつある (5-8)。

本研究では、上記の遺伝子改変マウスを用いて、XCR1+DC の新たな機能的意義を解明する。

結果

1) がん発症における XCR1+DC の機能的意義の解析

種々のがん発症モデルにより XCR1+DC の機能的意義を解明する。デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) で誘導される腸炎を基盤としてアズキシメタン投与によって生じる大腸がんモデルの実験系を確立した。また、がん抑制遺伝子 APC ヘテロ変異マウスにおける大腸がん発症モデルを解析するために、京大武藤先生から APC Δ 716 マウスを入手し、XCR1-DTA マウスとの交配を進めている。

2) 移植免疫応答における XCR1+DC の機能的意義の解析

移植の免疫応答における XCR1+DC の機能的意義を解明する。松本満先生および徳島大学先端酵素学研究所免疫病態学分野の御指導の下に、皮膚移植の実験系の確立を進めている。

References

1. C. Yamazaki, M. Sugiyama, T. Ohta, H. Hemmi, E. Hamada, I. Sasaki, Y. Fukuda, T. Yano, M. Nobuoka, T. Hirashima, A. Iizuka, K. Sato, T. Tanaka, K. Hoshino, T. Kaisho. 2013. Critical roles of a dendritic cell subset expressing a chemokine receptor, XCR1. **J. Immunol.** 190:6071-6082.
2. N. J. Daniels, E. Hyde, S. Ghosh, K. Seo, K. M. Price, K. Hoshino, T. Kaisho, T. Okada, F. Ronchese. 2016. Antigen-specific cytotoxic T lymphocytes target airway CD103+ and CD11b+ dendritic cells to suppress allergic inflammation. **Mucosal Immunol.** 9:229-239.
3. M. Kitano, C. Yamazaki, A. Takumi, T. Ikeno, H. Hemmi, N. Takahashi, K. Shimizu, Scott E. Fraser, K. Hoshino, T. Kaisho, T. Okada. 2016. Imaging of the cross-presenting dendritic cell subsets in the skin-draining lymph node. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 113:1044-1049.
4. T. Ohta, M. Sugiyama, H. Hemmi, C. Yamazaki, S. Okura, I. Sasaki, Y. Fukuda, T. Orimo, K. J. Ishii, K. Hoshino, F. Ginhoux, T. Kaisho. 2016. Crucial roles of XCR1-expressing dendritic cells and the XCR1-XCL1 chemokine axis in intestinal immune homeostasis. **Sci. Rep.** 6:23505.

5. K. Shimizu, M. Asakura, J. Shinga, Y. Sato, S. Kitahara, K. Hoshino, T. Kaisho, S. P. Schonberger, T. Ezaki, S. I. Fujii. 2013. Invariant NKT cells induce plasmacytoid DC cross-talk with conventional DCs for efficient memory CD8⁺ T cell induction. **J. Immunol.** 190:5609-5619.
6. S. Eickhoff, A. Brewitz, M. Y. Gerner, F. Klauschen, K. Komander, H. Hemmi, N. Garbi, T. Kaisho, R. N. Germain, W. Kastenmüller. 2015. Robust anti-viral immunity requires multiple distinct t cell-dendritic cell interactions. **Cell** 162:1322-1337.
7. M. Broz, E. Roberts, M. Binnewies, M. Headley, A. Nelson, D. Wolf, T. Kaisho, M. F. Krummel. 2016. Preeminent role for CD103⁺/CD141⁺ dendritic cells bearing CCR7 for tumor antigen trafficking and priming of T cell immunity in melanoma. *Cancer Cell* 30:1-13.
8. A. Brewitz, S. Eickhoff, S. Dähling, T. Quast, S. Bedoui, RA. Kroczeck, C. Kurts, N. Garbi, W. Barchet, M. Iannacone, F. Klauschen, W. Kolanus, T. Kaisho, M. Colonna, RN. Germain, W. Kastenmüller. 2017. CD8⁺ T Cells Orchestrate pDC-XCR1⁺ Dendritic Cell Spatial and Functional Cooperativity to Optimize Priming. **Immunity.** 46:205-219.