

真皮線維芽細胞との共培養による臍帯血 CD34 陽性細胞の真皮型樹状細胞への分化

著者	MD.ZIA UDDIN AHMED MOLLAH
号	1999
発行年	2003
URL	http://hdl.handle.net/10097/22491

氏 名（本籍） ^{エムディジア} ^{ウディン} ^{アホメド} ^{モラー}
MD.ZIA UDDIN AHMED MOLLAH

学位の種類 博 士（医 学）

学位記番号 医 博 第 1 9 9 9 号

学位授与年月日 平 成 15 年 3 月 24 日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当

研究科専攻 東北大学大学院医学系研究科
（博士課程）医科学専攻

学位論文題目 Cord Blood CD34+ Cells Differentiate into
Dermal Dendritic Cells in Co-Culture with
Cutaneous Fibroblasts or Stromal Cells
（真皮線維芽細胞との共培養による臍帯血 CD34
陽性細胞の真皮型樹状細胞への分化）

（主 査）

論文審査委員 教授 田 上 八 朗 教授 佐々木 毅

教授 土 屋 滋

論 文 內 容 要 旨

Skin is a unique organ that contains two different subsets of dendritic cells (DC), i.e., Langerhans cells (LC) and dermal DC. Our hypothesis is that cutaneous fibroblasts may affect the development of these DC. We cocultured cord blood CD34+ hematopoietic progenitor cells (HPC) with several human cutaneous fibroblast cell lines (CFCL) without any exogenous cytokines for three weeks. In this culture, HPC increased in number from 20.1 ± 2.4 times, and produced aggregates of cells with dendritic processes. They were composed of $54.9 \pm 3.2\%$ HLA-DR+CD14+CD1a- cells and $13.8 \pm 3.6\%$ HLA-DR+CD1a+ cells, which also expressed CD11b and CD11c. There were significant numbers of Factor X III a+ cells in the culture, whereas no Lag+ or E-cadherin+ cells were detected, and they were potent stimulators in allogeneic T cell activation. There was a significant difference in the ability to induce CD1a+ cells among different CFCL. These CD1a+ cells lacked the expression of CD80, CD86, or CD83. In addition, half of them still expressed CD14. When these DC were cultured with TNF- α , however, they became matured DC with augmented expression of CD86 and CD83 and with increased allogeneic T cell stimulation. The subsequent experiment using a dividing chamber, ELISA for GM-CSF and M-CSF, and the blocking studies with antibodies for these cytokines suggested that both the presence of direct contact between HPC and CFCL and M-CSF produced by CFCL are required for their maximum growth and differentiation into CD1a+ DC, whereas M-CSF was solely responsible for their differentiation. These data suggest that cutaneous fibroblasts support the differentiation of dermal DC in addition to that of monocytes from HPC by their direct contact with HPC and by their M-CSF production.

審査結果の要旨

皮膚は防御器官として環境から体内に入ってくる物質の免疫的な反応をおこなっている。さまざまな免疫的情報を捉えリンパ球に伝える働きをする抗原提示細胞である樹状細胞としては、表皮内には HLA-DR+, CD1a+, Lag+, e-cadherin+ のランゲルハンス細胞が、真皮には HLA-DR+, CD14-CD1a+, X IIIa 因子陽性の真皮樹状細胞が存在する。これらは、いずれも骨髄からの血球前駆細胞が周辺の組織の影響の元でそれぞれ違う表現形質を示す細胞に分化すると考えられている。しかし、はっきりとした証拠はなかった。

本研究を行った Mollah 君は真皮樹状細胞の分化には真皮に存在し結合繊維を産生することで知られた線維芽細胞が影響するのではないかと考え、まず、臍帯血より分離した CD34 陽性血球前駆細胞を真皮線維芽細胞と共培養してみた。その結果、樹状細胞への分化がおきることを認めた。これらは、HLA-DR+, CD14+CD1a- 細胞もあるが HLA-DR+, CD14-CD1a+ の細胞もあり、しかも X IIIa 因子陽性であった。

ついで、線維芽細胞とこれらの細胞とをサイトカインの存在下で分離して培養する、あるいは混合して培養する実験をおこなってみた。その結果、真皮樹状細胞への増殖し分化するには線維芽細胞との直接の接着と、それらが分泌する MCSF が大きな影響を与えること、分化だけであれば線維芽細胞から分泌される MCSF さえあればよいことを見出した。

これらの研究は、はじめて真皮の樹状細胞の増殖と分化における真皮の線維芽細胞の果たす働きを明らかにした独創性の高いものであり、本論文の内容は学位に十分値するものであると認められた。