

# DAO HUY MANH 論文内容の要旨

## 主 論 文

iPS cell serves as a source of dendritic cells for *in vitro* dengue virus infection model  
(iPS 細胞は *in vitro* デングウイルス感染実験に用いられる樹状細胞の由来として有用である)

Dao Huy Manh, 水上 修作, Shyam Prakash Dumre, Muhareva Raekiansyah, 千住 覚, 西村 泰治, Juntra Karbwang, Nguyen Tien Huy, 森田 公一, 平山 謙二.

Journal of General Virology 2018 年掲載予定

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻  
(主任指導教員：平山 謙二 教授)

## 緒 言

近年のデング熱研究では、ワクチン開発などに関連して細胞性免疫に注目が集まっているが、未だ十分な検討がなされているとは言い難く、適切な *in vitro* モデルの欠如はその一因となっている。これまで *in vitro* におけるデング熱研究の多くには単球由来樹状細胞(moDC)が使用されてきたが、細胞数などがドナーに大きく影響され安定性に欠けるため、より適した樹状細胞(DC)供給源が求められている。人工多能性幹細胞(iPS 細胞)から誘導された骨髄系細胞株(iPS-ML)は増殖性に富んでおり、樹状細胞株(iPS-ML-DC)に分化可能である。本研究では、moDC に代わるデング熱 *in vitro* 実験系における DC 候補として、iPS-ML-DC に着目し検討を行った。

## 対象と方法

本研究では、iPS-ML-DC 及び前駆細胞である iPS-ML 及び moDC を実験に使用した。各細胞の細胞膜表面分子の発現及び形態を確認した後、*in vitro* にて DENV を感染させ、感染効率及びサイトカイン産生を測定した。さらに、DENV 感染 DC とナイーブ T 細胞を共培養し、DC の T 細胞活性化能も検討した。

## 結 果

DENV は moDC 同様 iPS-ML-DC にも感染し、感染後の細胞は IL- $\alpha$ 2, TNF- $\alpha$ , IL-12p70 を産生した。OK-432 によって活性化した iPS-ML-DC は、未刺激時と比して多くの TNF- $\alpha$  を産生したが、活性化前後を問わず IFN- $\alpha$ 2 産生は少量に留まった。また、IFN- $\alpha$  の添加は濃度依存的に iPS-ML-DC に感染した DENV を減少させたため、IFN- $\alpha$  による感染もしくは増殖の阻害が示唆された。DENV 感染 iPS-ML-DC と共培養された HLA 適合ナイーブ T 細胞からは、IFN- $\gamma$ + CD69+ 活性化 T 細胞が誘導され、その割合は HLA 不適合 T 細胞を用いた場合よりも有意に高値であった。この結果は、CD4+ と CD8+ 陽性 T 細胞のどちらを用いても同様であった。

## 考 察

本研究では、iPS-ML-DC は DENV の宿主となり、感染 iPS-ML-DC は抗原特異的にナイーブ T 細胞を活性化することが確認された。

DC は抗原提示細胞として細胞性免疫の重要な要素であり、単球という供給源への依存は、量的・質的な障壁を生んでいる。本研究から、iPS-ML-DC は *in vitro* でのデング熱研究の DC 供給源として、moDC に代わる可能性を有することが分かった。iPS-ML は樹立に技術を要するが、様々な遺伝背景を持つ DC を大量に準備可能である。今後、ワクチン候補探索や細胞性免疫の関与機序解明などに幅広い活用が期待される。