

【目的】 古典的樹状細胞 (dendritic cell : DC) は免疫応答に必須である。DC は造血幹細胞から単球・DC 前駆細胞 (monocyte-DC progenitor : MDP) や DC 共通前駆細胞 (common DC progenitor : CDP) などの中間前駆細胞を介して分化する。感染の際には DC は活性化し、サイトカイン遺伝子群を含む宿主防御関連遺伝子を急速に発現し、他の免疫細胞を活性化する。さらに DC は感染組織からリンパ節へと遊走し、ナイーブ T 細胞に抗原提示をすることで免疫記憶を誘導する。DC 分化が抑制されると、病原体に感染しやすくなり、がん細胞の排除を十分に行うことができなくなる。そのため、DC が生体内においてどのように分化産生されるのかを理解することは極めて重要である。

ヒトの細胞 1 個に含まれる DNA を繋ぎ合わせると約 2 m もの長さになる。この極めて長い分子は 5 から 10 μm ほどの小さな核内に収納され、様々な大きさ・形状をもつクロマチン高次構造を形成する。しかし、これらクロマチン高次構造の形成の仕組みやその機能については不明な点が多く残されている。最近の次世代シーケンス技術の発展により、Hi-C 法 (染色体立体配座捕捉法) などによって細胞核内のクロマチン高次構造を全ゲノム規模で解析できるようになった。核内コンパートメントやトポロジカル関連ドメイン (topologically associating domain : TAD) を含むクロマチン構造は、遺伝子発現制御に関与する可能性が指摘されている。しかし、DC の分化と活性化におけるクロマチン高次構造の変化は未知のままであった。本研究では、DC 前駆細胞と DC 亜集団において Hi-C を行い、DC 分化過程におけるクロマチン構造変化と DC 特異的遺伝子発現との関連について解析を行った。

【方法】 マウスの骨髄及び脾臓から多能性前駆細胞、MDP、CDP、DC 亜集団を磁気ビーズ及びフローサイトメーターにより分離し Hi-C、RNA-seq、ChIP-seq 等の次世代シーケンス解析を行った。また、*Tbxoplasma gondii* をマウスに感染し、脾臓から DC を分離した。バイオインフォマティクス解析には Bowtie2、Homer、Juicer 等のツールを用いた。

【結果】 DC の分化過程において、エンハンサー領域の活性化は MDP の段階で誘導された。その後、CDP の段階で DC 遺伝子座が不活性化型の核内コンパートメントから活性化型のコンパートメントへと変化し、その後 TAD 内相互作用とループ形成が増加した。さらに DC の分化に必須の転写因子である IRF8 が DC 前駆細胞のエンハンサー活性化と活性化型コンパートメントへの変化を誘導し、DC 特異的遺伝子の発現へと繋げることがわかった (下図)。*T. gondii* 感染モデルにおいて、宿主防御関連遺伝子座のクロマチン構造は、刺激されていない DC においてあらかじめ確立されていることがわかった。このことは、感染前にクロマチン高次構造が形成されていることが、病原体に対する迅速な応答に寄与している可能性を示している。以上の結果から、クロマチン高次構造の再編成は、DC 特異的な遺伝子発現や免疫機能の確立と密接に関係していることが示唆された。

樹状細胞分化に伴うクロマチン高次構造の変化

