(平成11年6月17日受付)
(平成11年7月1日受理)

樹状細胞：その起源，分化，機能，および生体内分布

伊藤 量基¹⁾，稲葉 宗夫²⁾，福原 資郎¹⁾

1) 関西医科大学第一内科

2) 関西医科大学第一病理

Origin, differentiation, function, and distribution of dendritic cells

Tomoki Ito¹⁾, Muneo Inaba²⁾, Shirou Fukuhara¹⁾

1) First Department of Internal Medicine

2) First Department of Pathology, Kansai Medical University

Key words dendritic cells, myeloid-associated DC, lymphoid-associated DC, Langerhans cells, monocyte-associated DC

はじめに

樹状細胞は生体に広く分布し、抗原特異的に T 細胞を活性化、免疫応答を誘導する抗原提示細胞である^{1),2)}。骨髄幹細胞から、異なる分化経路を経て、それぞれの組織、器官に分布するが、これらの細胞には表現型だけでなく、機能においても違いが認められる³⁾。また T 細胞のみならず B 細胞との相互作用も明らかにされるにつれ、樹状細胞は免疫ネットワークを多方面から統御する細胞としてにわかに注目され始めている。しかし、樹状細胞は、単離が難しいことや、生体内では各組織における分布細胞密度が必ずしも高くないため、多数の細胞の調整が容易でなかったことも相まって、研究の進展は決して速いとはいえなかった。しかし、樹状細胞の重要性が注目されるにつれ、研究者人口も増加し、動物のみならずヒトにおける樹状細胞の解析の進展、さらには新たな亜群の発見などが相次いでいる。一方で、樹状細胞は、その強い T 細胞活性化能を利用しての自然免疫賦活剤としての応用が考えられ、抗腫瘍免疫療法として、動物実験のみならず、欧米では臨床試験も開始されてる。本稿ではこれら最近の知見に基づき、生体内亜群について、起源、分化経路、および機能の違いについて総説していきたい。

樹状細胞の生体内分布

生体内では、未熟な樹状細胞が、組織に侵入した細菌やウイルスなどの異物を認識して取り込み、成熟の過程で、リンパ組織に移動し、異物を消化しそのペプチドを表面に提示するという抗原の processing を経て、抗原特異的な T 細胞を活性化し免疫応答を誘導する⁴⁾。したがって、正常免疫システムを維持する上で、樹状細胞の存在は必須である。また、他の抗原提示細胞（単球、マクロファージ、B 細胞）に比べ、樹状細胞の抗原提示能力は群を抜いている。樹状細胞は生体内において、基本的に脳以外の全組織にごく低い分布細胞密度で存在している（表 1）⁵⁾。表皮内のランゲルハンス細胞（Langerhans cell）^{6),7)}は、その細胞質内に特徴的な Birbeck 顆粒を持つことで知られる樹状細胞であるが、それ以外にも皮膚には真皮内にも樹状細胞が存在し（dermal dendritic cell）^{8),9)}、さらに内皮組織中には間質樹状細胞（interstitial dendritic cell）が認められる⁹⁾。これらは比較的未熟な樹状細胞の代表である。また、胸腺¹⁰⁾、肺¹¹⁾、消化管¹²⁾、心臓¹³⁾、肝臓¹⁴⁾、腎臓¹⁵⁾等にも樹状細胞の存在が認められている。成熟樹状細胞として、リンパ組織の T 領域に相互嵌入細胞（interdigitating cell）¹⁶⁾が存在する。つまり比較的未熟な段階のランゲルハンス細胞、真

表1 樹状細胞の分布

樹状細胞は脳以外の全組織に分布している	
皮膚	表皮：ランゲルハンス細胞 (Langerhans cells) 真皮：真皮樹状細胞 (dermal DCs)
リンパ組織	胚中心： 濾胞樹状細胞 (follicular DCs) 胚中心樹状細胞 (germinal center DCs) T領域： 相互嵌合細胞 (interdigitating cells) plasmacytoid 樹状細胞
末梢血	末梢血樹状細胞
胸腺	胸腺樹状細胞 (thymic DCs)
内皮間質	間質樹状細胞 (interstitial DCs) 臓器としては肺, 肝, 脾, 心臓, 消化管など にも存在している

皮樹状細胞や間質樹状細胞などが、その局所において抗原を補食し、processingとともに、リンパ管を經由して、所属リンパ節へ移動、リンパ組織T領域に到着し、相互嵌合細胞として、免疫応答の始動を促すと考えられている。

これら以外に、近年、新たな樹状細胞亜群の存在が確認されている。そのひとつが、リンパ組織における二次濾胞の胚中心に存在する胚中心樹状細胞 (germinal center dendritic cell)¹⁷⁾である。胚中心には内皮系と考えられる濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell) が認められていたが、この胚中心樹状細胞は濾胞樹状細胞とは異なり、強力なT細胞刺激活性化能を有している。さらに、CD40刺激とIL-2存在下で、B細胞を活性化および形質細胞への分化を促進することも示されている¹⁸⁾。また、この樹状細胞は、その表現系において、ランゲルハンス細胞や、相互嵌合細胞とも異なっているが、後述する末梢血樹状細胞の一亜群に近似していることが確認されている^{19),20)}。

一方、もう一つの新たな亜群として、リンパ組織T領域に従来より同定されていた「plasmacytoid T cell」が、実は樹状細胞であることが近年判明した²¹⁾。この「plasmacytoid T cell」はその形態が

形質細胞様でありながら、CD4陽性であることより細胞属性未解明の細胞としてこの名が名付けられていた²²⁾。しかし、この細胞の純化ならびに解析により、IL-3依存性の成熟過程を示し、IL-3とCD40 ligand 刺激により、強いT細胞刺激活性および樹状形態を呈することが明らかにされた。おそらく、T領域内のT細胞の発現するCD40 ligandによる刺激を受け、成熟するものと考えられる。さらに詳細な解析により、この細胞の表面形質においてCD11b, CD11c, CD13, CD33といったミエロイド関連抗原の発現が認められず、後述する単球系樹状細胞 (monocyte-associated dendritic cell) や、マクロファージに認められるような補食能を全く持たず、GM-CSFに非依存性の成熟過程を示す事より、ヒトにおけるリンパ球系樹状細胞 (lymphoid-associated dendritic cell) の候補と考えられている。また、その表面形質や形態が、末梢血樹状細胞亜群に酷似していることや、組織学的にこの細胞の多くがhigh endothelial venule (HEV) の中や近接して存在することより、末梢血由来と推測されている。また胸腺内にも、同様の特徴を持つ前駆細胞が認められること²³⁾より、胸腺、末梢血と經由してリンパ組織に移行する可能性が考えられる。

これら以外に上記で触れたように、末梢血中にもやはり極少数ながら樹状細胞が存在することが明らかにされているが、これらに関しては項を改めて述べる。

樹状細胞の分化経路

先に述べたように樹状細胞の表現型は分布域によって異なっていることが知られている。これらの違いは樹状細胞の生体内成熟過程、移動に伴う変化であろうと考えられていた。しかし、近年の研究によりこれらの相違は、樹状細胞の分化経路の違い、または異なる前駆細胞に由来することに起因する可能性が示唆されている。

樹状細胞は骨髓幹細胞由来であることは広く知られている。現在までのところ大きく2つの分化経路が想定されている (図1)。一つはその分化成熟にGM-CSFが必須であることからミエロイド系樹状細胞と総称される。もう一つはT細胞と共有の前駆細胞を経て、樹状細胞へ分化する系で、GM-CSFに依存しない。これらはリンパ球系樹状細胞と命名されている²⁴⁾。

骨髓、あるいは臍帯血のCD34陽性幹細胞をGM-

CSF と $\text{TNF}\alpha$ 共存在下で培養すると 6 日頃に $\text{CD1a}^+/\text{CD14}^-$ の細胞集団と, $\text{CD1a}^-/\text{CD14}^+$ の細胞集団が形成され, 前者より CD1a^+ , E-cadherin $^+$, LAG (Birbeck 顆粒特異的抗体) $^+$ の Birbeck 顆粒を持つランゲルハンス細胞の特徴を有した細胞が認められた²⁵⁾⁻²⁷⁾. また, 末梢血 CD34^+ 細胞のうち, cutaneous lymphocyte associated antigen (CLA) 陽性細胞のみから, やはり GM-CSF と $\text{TNF}\alpha$ 共存在下で Birbeck 顆粒陽性細胞が誘導できた²⁸⁾ことから, ランゲルハンス細胞への分化は比較的早期に, 他の樹状細胞とは異なる経路を有すると考えられる (ランゲルハンス細胞系樹状細胞). 一方後者より分化する樹状細胞は CD1a は陽性となるものの, Birbeck 顆粒を持たず, E-cadherin も発現しない. かわりにランゲルハンス細胞には認められない CD68 や凝固因子 XIII を発現している²⁹⁾. これらの特徴は真皮樹状細胞と酷似していることから真皮樹

状細胞 (dermal dendritic cell) や間質樹状細胞 (interstitial dendritic cell) への分化経路と推測される。この系ではマクロファージと同一の前駆細胞に由来することや、実際に末梢血 CD14⁺単球より、GM-CSF と IL-4 存在下で同様の細胞が細胞増殖を伴わずに誘導されることから^{29),30)}、これらの樹状細胞はミエロイド系樹状細胞のうちでも単球系樹状細胞と呼ばれる。

また近年、TGF- β 1欠損マウスではランゲルハンス細胞が欠如している³¹⁾ことや、CD34陽性幹細胞の培養で、GM-CSFとTNF α に、TGF- β 1を加えることにより、ランゲルハンス細胞を増幅して誘導できることから^{32),33)}、ランゲルハンス細胞の分化誘導にはTGF- β 1が重要（あるいは必須）であると考えられている。またミエロイド系樹状細胞の二つの細胞群は比較的早期にその分化方向が決定されると考えられていたが、CD1a⁻/CD14⁺前駆細胞

に TGF- β 1 を加えることにより、一部はランゲルハンス細胞へと分化しうることが証明され、ランゲルハンス系樹状細胞と単球系樹状細胞は移行しうることが明らかにされた³⁴⁾。さらに細胞内サイトカインの解析により、ランゲルハンス系樹状細胞では産生されない IL-10 が、単球系樹状細胞には認められ、同様に前述した胚中心樹状細胞にも IL-10 が産生されていることから、胚中心樹状細胞と単球系樹状細胞との関連が示唆されている³⁵⁾。

一方、リンパ球系樹状細胞の存在はマウスの実験系において胸腺樹状細胞の解析の結果から明らかになったもので、現在までヒトにおいては明確な証拠は示されていない。胸腺内 CD4^{low}、CD44⁺、c-kit⁺、CD25⁻前駆細胞より、樹状細胞が誘導されうが、そのほかに T 細胞、B 細胞、NK 細胞へも分化しう。しかしながら、マクロファージへの分化能は有しておらず、さらに、リンパ球系樹状細胞の分化に GM-CSF は必須ではなく、むしろ IL-3 が重要であると考えられている事より、ミエロイド系樹状細胞とは異なる分化経路を持つことが示唆されている³⁶⁾。マウスにおいてはこの樹状細胞は DEC-205 陽性、CD8 α 陽性である。前述のようにリンパ組織 T 領域の plasmacytoid 樹状細胞が、ヒトにおけるリンパ球系樹状細胞である可能性が考えられている。

末梢血樹状細胞亜群について

生体内には分化経路の異なると考えられる様々な樹状細胞が存在するが、ヒト末梢血中にも樹状細胞が存在することが知られている³⁷⁾。近年までヒト樹状細胞に特異的なマーカーがなかったこと、またその数が少ないことなどにより、解析は困難であった。しかし、近年になり樹状細胞の研究が進展するとともに、末梢血中の樹状細胞の詳細な検討が可能になった。当初、末梢血単核球を 1 日培養することで、樹状細胞の成熟を促し、その後比重遠心によって樹状細胞の濃縮分画を得ていた³⁸⁾。この方法において、樹状細胞は、近年同定された樹状細胞関連抗原である CD83 を発現しており、このマーカーを用い解析が試みられていた³⁹⁾。しかし、この方法では循環する樹状細胞とは異なる状態の樹状細胞を解析していることになるため、その後、末梢血単核球から、negative selection により樹状細胞を純化する方法が考えられた。この方法では、T 細胞、B 細胞、NK 細胞、単球抗原に対する抗体を用い、im-

munoselection によって循環する樹状細胞をそのままの状態で解析し得た。これら近年の解析により末梢血樹状細胞には CD4⁺CD11c⁺ の比較的強い T 細胞刺激活性化能を有する亜群と、CD4⁺CD11c⁻ の T 細胞刺激活性化能の低い亜群の 2 つの亜群が存在することが判明した^{19),20)}。それぞれは比較的成熟した樹状細胞と、未熟な樹状細胞として位置づけられ、前者の亜群は培養によってもランゲルハンス細胞の特徴を獲得し得ないことから単球系樹状細胞と考えられていた。しかし我々の研究⁴⁰⁾において、さらに詳細に末梢血樹状細胞を解析した結果、ヒト末梢血中には、lineage (CD3/CD14/CD16/CD19) 陰性、HLA-DR 陽性分画中に、その表面形質において CD1a^{low}+CD11c⁺、CD1a⁻CD11c⁺、CD1a⁻CD11c⁻ の 3 つの亜群が存在することが明らかになった（合わせて、末梢血単核球分画の約 1%，それぞれおよそ 5：1：4 の比率で存在）（図 2，表 2）。CD1a⁺CD11c⁺ 樹状細胞 (subset 1) と CD1a⁻CD11c⁺ 樹状細胞 (subset 2) は CD13、CD33、CD32、CD64、GM-CSF receptor といったミエロイド関連抗原を発現しており、また比較的強い T 細胞刺激活性化能、endocytosis 能を有し、さらには単離直後には単球様の形態を示した。しかし、これらは CD14 は発現せず、単球と比べると、その endocytosis 能は低く、異系 T 細胞刺激活性化能は有意に高値である。これらのことから subset 1 と subset 2 は単球とは異なる細胞であり、さらに、単球から GM-CSF+IL-4 で誘導した monocyte-derived dendritic cells^{29),30)} に類似していることより、これらはミエロイド系樹状細胞、中でも単球系樹状細胞と考えられた。実際に GM-CSF 存在下で短期間培養することにより、成熟して典型的樹状細胞形態を示し、T 細胞刺激活性化能の増強、ならびに、樹状細胞に特異的な成熟マーカーと考えられている CD83 の発現が見られた。一方、CD1a⁻CD11c⁻ 樹状細胞 (subset 3) はその表面形質において CD13、CD33、CD32、CD64、GM-CSF receptor は発現せず、代わりに IL-3 receptor を強発現している。T 細胞刺激活性化能は弱く、endocytosis 能は有さない。また、その形態において、単離直後はリンパ球あるいは形質細胞様であり、電子顕微鏡による観察では、さながら形質細胞のような著明な粗面小胞体 (rough endoplasmic reticulum) の増生が認められた。これらの特徴は、前述したリンパ組織 T 領域の plasmacytoid 樹状細胞と酷似しており、plas-

表2 末梢血樹状細胞亜群の表面形質

	subset 1	subset 2	subset 3
CD1a	+	-	-
CD1c	+	-	-
CD2	+	+~±	±
CD4	+	+	+
CD8	-	-	-
CD9	+	+	+
CD11a	++	++	+
CD11b	±	-	-
CD11c	++	+	-
CD13	+	+~++	-
CD15	-	-	-
CD15s	+	+	+
CD18	++	++	+
CD21	-	-	-
CD23	-	-	-
CD25 (IL-2R α)	-	-	-
CD28	-	-	-
CD29	++	++	++
CD30	-	-	-
CD32	+	±	-
CD33	++	+	±
CD40	±	±~-	-
CD44	++	++	++
CD45	++	++	++
CD45RA	±	++~±	++
CD45RO	+	+~-	-
CD50	+++	+++	++
CD54	++	+	±
CD62L	+++	+++	+++
CD64	+	-	-
CD80	±	±	+
CD86	+	±	±
CD116 (GM-CSFR)	+	±~+	-
CD123 (IL-3R α)	+	+++~±	+++
HLA-DR	++	++	+
HLA-DQ	++	++	+

naive Th細胞のTh1あるいはTh2細胞への分化を樹状細胞が制御しているというものである(図4)。

*In vitro*において、単球系樹状細胞(DC1と命名)⁴¹⁾はIL-12産生能を有し、異系naiveTh細胞を刺激活性化し、IFN γ 産生T細胞を誘導する、すなわち、Th1への分化を促す。一方、リンパ球系樹状細胞(DC2と命名)⁴²⁾は、IL-12産生能は有さず、そして異系naiveTh細胞を刺激活性化し、IL-4産生T細胞を誘導、Th2への分化を促進することが示された⁴¹⁾。しかしながら、DC2にはIL-4産生能が認められず、また、抗IL-4抗体を用いることに

よってもこの作用は変化しないことから、IL-4以外の因子がこのDC2-T細胞間作用に関与している可能性があるものの、現在まで、それは同定されていない。

これらは樹状細胞の新たな機能として注目されるべき研究であり、また、自己免疫疾患等の免疫システムの破綻に由来する病態解明のみならず、新たな治療的戦略につながる可能性がある。

注1 末梢血の単球をGM-CSF, IL-4存在下で培養、調整した樹状細胞にCD40ligand刺激で成熟させた成熟樹状細胞

注2 リンパ組織T領域のplasmacytoid樹状細胞(あるいは末梢血CD4⁺CD11c⁻樹状細胞=subset 3)をIL-3, CD40ligand刺激で成熟させた樹状細胞

ホジキン病と樹状細胞

ホジキン病の本体、すなわち、Reed-Sternberg(RS)細胞、およびそのmononuclear variantとしてのHodgkin細胞(HC)の起源は現在まで、未だ一定の見解が得られていない。古くからその候補として、T細胞、B細胞、マクロファージが挙げられている。幾つかの報告において、一部のホジキン病におけるHCは(特にリンパ球優位型:LP typeにおいて)B細胞マーカー⁴²⁾⁻⁴⁴⁾や、Ig geneの再構成が認められる^{45),46)}ことから、B細胞由来の可能性が考えられているが、ホジキン病はおそらくヘテロな疾患であり、多くの症例において明確な証拠は提出されていない。

また、以前より一部のHCはB細胞マーカー陰性でありながら、MHC class II強陽性、CD40, CD80, CD54などの接着・共刺激因子を発現していること、T細胞とクラスター形成能を持ち、刺激細胞活性をも有するといった特徴が報告されており⁴⁷⁾⁻⁵¹⁾、樹状細胞の特性と合致することが示されていた。

近年、23例のホジキン病患者のリンパ節の解析で、22例においてCD83(樹状細胞関連抗原:前述)が、HCに特異的に陽性であったことが報告されている⁵²⁾。さらに、187例のホジキン病症例のうち、LP type 14例を除く全例で、RS/HCに、樹状細胞細胞質関連蛋白であるfascin (actin-bundling protein)が陽性であったとの報告もなされ⁵³⁾、したがってCD83やfascinが、ホジキン病のマーカーとして有用であるというだけでなく、RS/HCの一部のもの(LP type以外のもの)は、やはり樹状細胞起源である可能性が考慮されている。

summary

図3

図4

この問題に関し、当科でも、RS および HC 由来の細胞株である KM-H2⁶⁴⁾ (ホジキン病の患者胸水より樹立) を用い、CD83 の発現ならびに、fascin の発現を検討したところ、どちらも発現を認め、また非常に強力な T 細胞刺激活性を有していた (現在投稿中)。これらの結果より、ホジキン病の本体として一部のものには、やはり樹状細胞起源の可能性が考えられる。これらをふまえた上で、今後ホジ

キン病の病態解明のためには、その counterpart としての樹状細胞の性状解析が重要となるであろう。

終わりに

動物のみならず、ヒトにおいてもこの数年の樹状細胞の性状解析の研究はめざましいものがある。しかし、現在までのところ、臨床疾患において、樹状細胞の側面からの免疫学的アプローチは、HIV 感

染症等ごく限られた疾患においてのみなされており、樹状細胞と各臨床疾患との関わり、特に免疫異常を来す疾患、病態において樹状細胞の役目、関わりはごく一部の疾患を除いては未解明のままである。樹状細胞の研究は、樹状細胞の生体内での機能を探るとともに、免疫異常を呈する臨床疾患の病態

解明ならびに、新しい治療開発の礎となるものと考ええる。今後、この樹状細胞の機能をふまえた上で、生体内免疫システム、ならびに臨床病態を考えていくことは血液免疫学を進めるうえに重要かつ必須と考えられ、新たな治療戦略に結びつくことが期待される。

文 献

- 1) Steinman RM : The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol* 9 : 271-296 1991
- 2) Banchereau J, Steinman RM : Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392 : 245-252 1998
- 3) Hart DNJ : Dendritic cells : Unique leukocyte populations which control the primary immune response. *Blood* 90 : 3245-3287 1997
- 4) Ingulli E, Mondino A, KhorutsA, JenkinsMK : In vivo detection of dendritic cell antigen presentation to CD4⁺ T cells. *J Exp Med* 185 : 2133-2141 1997
- 5) Hart DNJ, Fabre JW : Demonstration and characterization of Ia-positive dendritic cells in the interstitial connective tissues of rat heart and other tissues but not brain. *J Exp Med* 153 : 347-361 1981
- 6) Romani N, and Schuler G : The immunologic properties of epidermal Langerhans cells as a part of the dendritic cell system. *Springer Semin Immunopathol* 13 : 265-279 1992
- 7) Davis AL, McKenzie JL, Hart DNJ : HLA-DR positive leukocyte subpopulations in human skin include dendritic cells, macrophages and CD7-negative T cells. *Immunology* 65 : 573-581 1988
- 8) Cerio R, Griffiths CEM, Cooper KD, Nickoloff BJ, Headington JT : Characterization of factor XIIIa positive dermal dendritic cells in normal and inflamed skin. *Br J Dermatol* 121 : 421-431 1989
- 9) Nestle FO, Zheng X-G, Thompson CB, Turka LA, Nickoloff BJ : Characterization of dermal dendritic cells obtained from normal human skin reveals phenotypic and functionally distinctive subsets. *J Immunol* 151 : 6535-6545 1993
- 10) Fairchild PJ, Austyn JM : Thymic dendritic cells : Phenotype and function. *Int Rev Immunol* 6 : 187-196 1990
- 11) Schon-Hegrad MA, Oliver J, McMenamin PG, Holt PG : Studies on the density, distribution and surface phenotype of intraepithelial class II major histocompatibility complex antigen (Ia)-bearing dendritic cells (DC) in the conducting airways. *J Exp Med* 173 : 1345-1356 1991
- 12) Pavli P, Hume DA, Van De Pol E, Doe WF : Dendritic cells, the major antigen-presenting cells of the human colonic lamina propria. *Immunology* 78 : 132-141 1993
- 13) Austyn JA, Hankins DF, Larsen CP, Morris PJ, Rao AS, Roake JA : Isolation and characterization of dendritic cells from mouse heart and kidney. *J Immunol* 152 : 2401-2410 1994
- 14) Prickett TCR, McKenzie JL, Hart DNJ : Characterization of human interstitial dendritic cells in liver. *Transplantation* 46 : 754-761 1988
- 15) Hart DNJ, Fuggle SV, Williams KA, Fabre JW, Ting A, Morris PJ : Localization of HLA-ABC and DR antigens in human kidney. *Transplantation* 31 : 428-433 1981
- 16) Björck P, Romo LF, Liu Y-J : Human interdigitating dendritic cells directly stimulate CD 40-activated naive B cells. *Eur J Immunol* 27 : 1266-1274 1997
- 17) Grouard G, Durand I, Filgueira L, Banchereau J, Liu Y-J : Dendritic cells capable of stimulating T cells in germinal centres. *Nature* 384 : 364-367 1996

- 18) Dubois B, Barthelemy C, Durand I, Liu YJ, Caux C, Briere F : Toward a role of dendritic cells in the germinal center reaction : triggering of B cell proliferation and isotype switching. *J Immunol* 162 : 3428-3436 1999
- 19) O'Doherty U, Peng M, Gezelter S, Swiggard WJ, Betjes M, Bhardwaj N, Steinman RM : Human blood contains two subsets of dendritic cells, one immunologically mature and the other immature. *Immunology* 82 : 487-493 1994
- 20) Thomas R, Lipsky PE : Human peripheral blood dendritic cell subsets : Isolation and characterization of precursor and mature antigen-presenting cells. *J Immunol* 153 : 4016-4027 1994
- 21) Grouard G, Rissoan M-C, Filgueira L, Durand I, Banchereau J, Liu Y-J : The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with Interleukin(IL)-3 and CD40-ligand. *J Exp Med* 185 : 1101-1111 1997
- 22) Lennert K, Kaiserling E, Müller-Hermelink HK : T-associated plasma cells. *Lancet* 1 : 1031-1032 1975
- 23) Olweus J, BitMansour A, Warnke R, et al. : Dendritic cell ontogeny : a human dendritic cell lineage of myeloid origin. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 : 12551-12556 1997
- 24) Sounders D, Lucas K, Ismaili J, Wu L, Maraskovsky E, Dunn A, Shortman K : Dendritic cell development in culture from thymic precursor cells in the absence of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 184 : 2185-2196 1996
- 25) Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, Banchereau J : GM-CSF and TNF- α cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. *Nature* 360 : 258-261 1992
- 26) Caux C, Vanbervliet B, Massacrier C, Dezutter-Dambuyant C, De Saint-Vis B, Jacquet C, Yoneda K, Imamura S, Schmitt D, Banchereau J : CD34⁺ hematopoietic progenitors from human cord blood differentiate along two independent dendritic cell pathways in response to GM-CSF+TNF α . *J Exp Med* 184 : 695-706 1996
- 27) Reid CDL, Stackpoole A, Meager A, Tikerpae J : Interactions of tumor necrosis factor with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and other cytokines in the regulation of dendritic cell growth in vitro from early bipotent CD34⁺ progenitors in human bone marrow. *J Immunol* 149 : 2681-2688 1992
- 28) Strunk D, Egger C, Leitner G, Hanau D, Stingl G : A skin homing molecule defines the Langerhans cell progenitor in human peripheral blood. *J Exp Med* 185 : 1131-1136 1997
- 29) Szabolcs P, Avigan D, Gezelter S, Ciocpm DH, Moore MAS, Steinman RM, Young JW : Dendritic cells and macrophages can mature independently from a human bone marrow-derived, post-CFU intermediate. *Blood* 87 : 4520-4530 1996
- 30) Zhou L-J, Tedder TF : CD14⁺ blood monocytes can differentiate into functionally mature CD83⁺ dendritic cells. *Proc Natl Aca Sci USA* 93 : 2588-2592 1996
- 31) Borkowski TA, Letterio JJ, Farr AG, Udey MC : A role for endogenous transforming growth factor β 1 in Langerhans cell biology : the skin of transforming growth factor β 1 null mice is devoid of epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 184 : 2417-2422 1996
- 32) Strobl H, Riedl E, Scheinecker C, Bello-Fernandez C, Pickl WF, Rappersberger K, Majdic O, Knapp W : TGF- β 1 promotes in vitro development of dendritic cells from CD34⁺ hematopoietic progenitors. *J Immunol* 157 : 1499-1507 1996
- 33) Strobl H, Bello-Fernandez C, Riedl E, Pickl WF, Majdic O, Lyman SD, Knapp W : Flt3 Ligand in cooperation with TGF- β 1 potentiates in vitro development of Langerhans type dendritic cells in serum-free medium. *Blood* 90 : 1425-1434 1997
- 34) Jaksits S, Kriehuber E, Stingl G, Maurer D : Langerhans cell development from CD14⁺

- hemopoietic precursors. *J Leukocyte Biol suppl* 2 : 27 1998
- 35) De Saint-Vis B, Fugier-Vivier I, Massacrier C, Gaillard C, Vanbervliet B, Ait-Yahia S, Banchereau J, Liu Y-J, Lebecque S, Caux C : The cytokine profile expressed by human dendritic cells is dependent on cell subtype and mode of activation. *J Immunol* 160 : 1666-1676 1998
 - 36) Wu L, Chung-Leung L, Shortman K : Thymic dendritic cell precursors : Relationship to the T lymphocyte lineage and phenotype of the dendritic cell progeny. *J Exp Med* 184 : 903-911 1996
 - 37) Van Voorhis WC, Hair LS, Steinman RM, Kaplan G : Human dendritic cells. Enrichment and characterization from peripheral blood. *J Exp Med* 155 : 1172-1187 1982
 - 38) Freudenthal PS, Steinman RM : The distinct surface of human blood dendritic cells, as observed after an improved isolation method. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 : 7698-7702 1990
 - 39) Zhou L-J, Tedder TF : Human blood dendritic cells selectively express CD83, a member of the immunoglobulin superfamily. *J Immunol* 154 : 3821-3835 1995
 - 40) Ito T, Inaba M, Inaba K, Toki J, Sogo S, Iguchi T, Adachi Y, Yamaguchi K, Amakawa R, Valladcau J, Saeland S, Fukuhara S, Ikehara S : A CD1a⁺/CD11c⁺ subset of human blood dendritic cells is a direct precursor of Langerhans cells. *J Immunol* 163 : 1409-1419 1999
 - 41) Rissoan M-C, Soumelis V, Kadowaki N, Grouard G, Briere F, De Waal Malefyt R, Liu Y-J : Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science* 283 : 1183-1186 1999
 - 42) Angel CA, Warford A, Campbell AC, Pringle JH, Lauder I : The immunohistology of Hodgkin's disease - Reed-Sternberg cells and their variants. *J Pathol* 153 : 21-30 1987
 - 43) Mason DY, Cordell JL, Brown MH, Borst J, Jones M, Pulford K, Jaffe E, Ralfkiaer E, Dallenbach F, Stein H, Pileri S, Gatter KC : CD79a : a novel marker for B-cell neoplasms in routinely processed tissue samples. *Blood* 86 : 1453-1459 1995
 - 44) Korkolopoulou P, Cordell J, Jones M, Kaklamanis L, Tsenga A, Gatter KC, Mason DY : The expression of the B-cell marker mb-1(CD79a) in Hodgkin's disease. *Histopathology* 24 : 511-515 1994
 - 45) Kuppers R, Rajewsky Y, Zhao M, Simons G, Laumann R, Fischer R, Hansmann ML : Hodgkin's disease : clonal Ig rearrangements in Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections. *Ann N Y Acad Sci* 764 : 523-524 1995
 - 46) Hummel M, Ziemann K, Lammert H, Pileri S, Sabattini E, Stein H : Hodgkin's disease with monoclonal and polyclonal population of Reed-Sternberg cells. *N Engl J Med* 333 : 901-906 1995
 - 47) Kennedy ICS, Hart DNJ, Colls BM, Nimmo JC, Willis DA, Angus HB : Nodular sclerosing, mixed cellularity and lymphoid-depleted variants of Hodgkin's disease are probable dendritic cell malignancies. *Clin Exp Immunol* 76 : 324-331 1989
 - 48) Haluska FG, Brufsky AM, Canellos GP : The cellular biology of the Reed-Sternberg cell. *Blood* 84 : 3983-3984 1994
 - 49) Hsu SM, Yang K, Jaffe ES : Phenotypic expression of Hodgkin's and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 118 : 209-217 1985
 - 50) Stuart AE, Williams ARW, Habeshaw JA : Rosetting and other reactions of the Reed-Sternberg cell. *J Pathol* 122 : 81-91 1977
 - 51) Fisher RI, Cossman J, Diehl V, Volkman DJ : Antigen presentation by Hodgkin's disease cells. *J Immunol* 135 : 3568-3571 1985
 - 52) Sorg UR, Morse TM, Patton WN, Hock BD, Angus HB, Robinson BA, Colls BM, Hart DNJ : Hodgkin's cells express CD83, a dendritic cell lineage associated antigen. *Pathology* 29 : 294-299 1997

- 53) Pinkus GS, Pinkus JL, Lanfhoff E, Matsumura F, Yamashiro S, Mosialos G, Said JW : Fascin, a sensitive new marker for Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 150 : 543-562 1997
- 54) Kamesaki H, Fukuhara S, Tatsumi E, Uchino H, Yamabe H, Miwa H, Shirakawa S, Hatanaka M, Honjo T : Cytochemical, immunologic, chromosomal, and molecular genetic analysis of a novel cell line derived from Hodgkin's disease. *Blood* 68 : 285-292 1986