

Title	Human Blood Dendritic Cell Antigen 3 (BDCA3) ⁺ Dendritic Cells Are a Potent Producer of Interferon- λ in Response to Hepatitis C Virus
Author(s)	Yoshio, Sachiyo
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/26294
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

論文内容の要旨

〔論文題名〕

Human Blood Dendritic Cell Antigen 3 (BDCA3)+ Dendritic Cells Are a Potent Producer of Interferon- λ in Response to Hepatitis C Virus(ヒトBDCA3陽性樹状細胞は、C型肝炎ウイルスを認識しインターフェロン λ を高産生する)

専攻名： 内科系臨床医学

氏名： 由雄 祥代

〔目的〕

IL-28B (Interferon- λ 3 (IFN- λ 3))一塩基多型 (Single nucleotide polymorphism; SNP) がC型肝炎ウイルス (Hepatitis C virus; HCV) の初感染時において排除に深く関与することが報告されているが、IFN- λ の作用機序に関する詳細は明らかではない。樹状細胞 (Dendritic cell; DC) は、TLR/RIG-Iなどの病原体認識システムを介してウイルス感染を感知し、IFN- α/β 、IFN- λ の主な産生細胞として働く。本研究では、近年報告されたIFN- λ 高産生DCサブセットであるBDCA3+DCの機能解析を通じて、HCV初感染における肝細胞と樹状細胞の相互作用によるHCVウイルス排除機構を明らかにすることとした。

〔方法ならびに成績〕

HCV陰性成人末梢血から、プラスマサイトイドDC (pDC) (Lineage⁻HLA-DR⁺CD11c⁻CD123^{hi}), ミエロイドDC1 (mDC1) (Lineage⁻HLA-DR⁺CD11c⁺CD123^{dim}), mDC2 (BDCA3⁺DC) (Lineage⁻HLA-DR⁺BDCA3^{hi}) を同定し、末梢血中・肝組織中での頻度、表現型を解析した。また末梢血・肝組織中のDCを単離し、cell-cultured HCV (HCVcc) を添加、またはHCV感染肝細胞 JFH-1-infected-Huh7.5.1と共培養し、産生されるIFN- α/β 、IFN- λ s (IL-29, IL-28A, IL-28B) を定量した。DCがIFNを産生する際のHCV認識機構をEntry分子やEndosome酵素に関与する阻害抗体などを用いて検討した。BDCA3⁺DCは、CLEC9A, CD81を高発現し、他のDCサブセットと異なる表現型であった。肝臓中のBDCA3⁺DCは末梢血中と比較して高頻度であり、maturationが亢進 (CD40, 80, 83, 86高値) していた。いずれのHCV刺激においても、BDCA3⁺DCはIFN- λ s (IL-29, IL-28A, IL-28B) を高産生し、pDCはIFN- α 、IFN- β を高産生した。また、肝臓中のBDCA3⁺DCもHCV両刺激においてIFN- λ を高産生した。HCV刺激によるBDCA3⁺DCのIL-28B産生能は、IL-28B SNP major (rs8099917: TT) 群において、minor (TG) 群よりも高かった。BDCA3⁺DCのIFN- λ 産生能は抗CD81抗体、Endosome酸性環境阻害薬 (クロロキン、パフィロマイシンA1) によって有意に低下したことより、DCのHCV認識機構にはCD81分子、Endosomeが関与していることが示された。また、BDCA3⁺DCのIFN産生能はTRIF阻害薬により有意に低下したことより、BDCA3⁺DCのHCV認識機構におけるTLR3の関与が示唆された。BDCA3⁺DCはJFH-1-Huh7.5.1との共培養において、Huh7.5.1にISGを誘導した。BDCA3⁺DCからのIFN- λ 産生量とHuh7.5.1におけるISGの誘導は相関しており、IFN- λ 産生に応じてHCVの複製が抑制された。一方、JFH-1-Huh7.5.1のみではIFN- λ の産生は検出できず、ISGの誘導もほぼ認められず、肝ISGの誘導にはDCの存在が必須であった。

〔総括〕

BDCA3⁺DCは肝臓に集積しており、CD81分子、エンドゾームを介してTRIF依存性にHCVを認識し、IFN- λ を高産生する。IL-28B SNP major群においては、minor群と比較しIFN- λ 産生能が高く、HCV排除におけるBDCA3⁺DCの重要性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 由雄 祥代									
論文審査担当者	<table border="1"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">(職)</th> <th style="text-align: center;">氏 名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>主 査 大阪大学教授</td> <td>竹原 徹郎</td> </tr> <tr> <td>副 査 大阪大学教授</td> <td>上田 裕次</td> </tr> <tr> <td>副 査 大阪大学教授</td> <td>熊 郷 淳</td> </tr> </tbody> </table>	(職)	氏 名	主 査 大阪大学教授	竹原 徹郎	副 査 大阪大学教授	上田 裕次	副 査 大阪大学教授	熊 郷 淳
(職)	氏 名								
主 査 大阪大学教授	竹原 徹郎								
副 査 大阪大学教授	上田 裕次								
副 査 大阪大学教授	熊 郷 淳								
論文審査の結果の要旨									
<p>近年、ゲノムワイド関連解析によって、IL-28B (IFN-λ3) の一塩基多型 (SNP) は、C型肝炎ウイルス (HCV) の自然排除やC型慢性肝炎におけるPEG-IFN/Ribavirin治療の効果に関与することが報告された。上記の者は、樹状細胞 (dendritic cell; DC) のサブセットであるBDCA3⁺DCがToll-like receptor3 (TLR3) を介してHCVを認識し、IFN-λを大量に産生することで、HCV感染肝細胞に抗HCV作用を持つインターフェロン誘導遺伝子群 (ISG) を誘導することを見出した。また、HCV排除に優位に働くIL28B SNP majorの健康人から分離したBDCA3⁺DCは、IL28B SNP minorからのDCよりもIFN-λを多量に産生することを明らかにした。以上の結果は、BDCA3⁺DC/IFN-λはHCV排除に深く関与していることを示しており、この研究は学位論文に値する。</p>									