Osaka University Knowledge Archive

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	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/26294
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

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-λ3(IFN-λ3))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^{high+}), ミエロイドDC1(mDC1) (Lineage$^-$HLA-DR$^+$CD11c$^+$CD123^{dim}), mDC2(BDCA3$^+$DC)(Lineage$^-$HLA-DR$^+$BDCA3^{high+})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-λs (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-λs(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、バフィロマイシン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。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　由雄　祥代

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	竹原徹郎
	副　査	大阪大学教授	上田隆次
	副　査	大阪大学教授	熊ノ郷淳

論文審査の結果の要旨

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。