

Title	Association of enhanced activity of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C infection
Author(s)	東谷, 光庸
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59836">https://hdl.handle.net/11094/59836</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;大阪大学の博士論文について&lt;/a&gt;</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	ひがし たに こう よう 東 谷 光 庸
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 25900 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Association of enhanced activity of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C infection (C型慢性肝炎患者の樹状細胞において発現する indoleamine 2,3-dioxygenase (トリプトファン代謝酵素)の活性亢進は制御性T細胞誘導に関与する)
論文審査委員	(主査) 教授 竹原 徹郎 (副査) 教授 下村 伊一郎 教授 松浦 善治

## 論文内容の要旨

## 〔目的(Purpose)〕

C型慢性肝炎の病態形成に、樹状細胞 (DC) やT細胞など免疫細胞の機能異常が関与している。我々は、C型慢性肝炎患者では樹状細胞の機能低下や制御性T細胞 (Treg) の増加が認められ、肝炎の抑制やHCV持続感染に関与することを報告してきた。トリプトファン代謝酵素である Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) は必須アミノ酸であるTryptophan (Trp) をKynurenine (Kyn) に代謝する酵素で、主にDCに発現しT細胞アポトーシス、Treg誘導などを介して免疫寛容の成立に関与している。本研究では、C型慢性肝炎患者におけるIDOの意義、特に免疫系への関与について検討することを目的とした。

## 〔方法(Methods)〕

C型慢性肝炎患者176名、非感染者37名を対象とした。血中のIDO活性は、両群の保存血清を用いて、HPLCにより血中Trpならびに血中Kyn濃度を測定することにより評価した。両群の末梢血単球からGM-CSFならびにIL-4によりDCを誘導し、LPSやIFN- $\gamma$ などの炎症刺激によってDCにIDOを誘導した (IDO-DC)。誘導したIDO-DCにおけるIDO活性やサイトカイン産生能、CD4+T細胞の分化誘導能を評価した。

## 〔成績(Results)〕

C型慢性肝炎患者における血中IDO活性 (血中Kyn濃度) は、非感染者と比し有意に亢進していた。また、C型慢性肝炎患者の血中Kyn濃度は、肝組織における炎症 (A因子) ならびに線維化 (F因子) の程度と有意な相関を認めた。誘導したIDO-DCにおけるIDO活性は、非感染者と比しC型慢性肝炎患者において有意に高値であった。成熟マーカー (CD80、CD86など) やサイト

カイン産生能 (IL-6、IL-12、TNF- $\alpha$  など) に関しては両群間に差を認めなかった。IDO-DCによるT細胞分化誘導に関しては、Th1/Th2誘導能は両群間で差を認めなかったが、Treg誘導能はC型慢性肝炎患者IDO-DCにおいて有意に高値であった。また、Treg誘導能はIDO特異的阻害剤により有意に低下した。

## 〔総括(Conclusion)〕

C型慢性肝炎患者において、血中IDO活性は有意に亢進しており、それは肝組織における炎症ならびに線維化の進展と有意に相関していた。C型慢性肝炎患者の樹状細胞は炎症性刺激によりIDO活性を誘導し、制御性T細胞誘導を誘導することで、持続感染の維持などの免疫病態に関与することが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

C型慢性肝炎の病態形成には、樹状細胞 (DC) の機能低下や制御性T細胞 (Treg) 頻度の増加など免疫系の異常が関与すると考えられている。トリプトファン代謝酵素であるIDO(indoleamine 2,3-dioxygenase)は免疫寛容に関与すると考えられているが、C型慢性肝炎患者におけるIDOの免疫系への関与に関しては不明である。今回、申請者は血中IDO活性 (血中Kynurenine濃度) が非感染者と比べ上昇しており、その上昇が肝組織における炎症および線維化の進展と相関していることを新規に示した。また、in vitroにおいては、炎症性刺激に対するDCにおけるIDO活性の上昇がC型慢性肝炎患者で高く、そのIDO産生DCがC型慢性肝炎患者の制御性T細胞の誘導亢進関与することを示した。C型慢性肝炎患者における制御性T細胞誘導機序に関しては不明な点が多く、IDOがTreg誘導に関与している可能性を示した点において、本研究は新規かつ臨床的に意義の高い研究と考えられる。

以上より、申請者は学位の授与に値すると考えられる。