

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	幸 田 裕 造
主 論 文 題 名				
Plasmacytoid dendritic cells protect against immune-mediated acute liver injury via IL-35 (形質細胞様樹状細胞はIL-35を介して免疫介在性の急性肝障害を保護する)				
(内 容 の 要 旨)				
形質細胞様樹状細胞 (Plasmacytoid dendritic cells : pDC) はToll like receptor (TLR) 7/TLR9により活性化され、I型インターフェロンを産生することで抗ウイルス作用を発揮することが知られているが、その一方で、本細胞は免疫抑制能を有することも近年明らかとなりつつある。しかしながら、pDCの肝疾患、特に非ウイルス性肝疾患における役割は未だ不明な点が多い。 本論文では、急性肝炎、急性肝不全患者の血中および肝臓中pDC動態を検討するとともに、Concanavalin A (ConA) で誘発したマウス急性肝障害モデルを用いて急性肝障害の病態進展におけるpDCの役割を検討した。 まず、急性肝炎患者の末梢血におけるCD123陽性BDCA-2陽性pDCの数を検討したところ、健常人と比較して、有意な減少が認められた。また、急性肝炎、および急性肝不全患者の肝臓におけるBDCA-2陽性pDCの数も健常組織対照群と比較して有意に減少しており、pDCの病態への関与が示唆された。さらに、ConA肝障害を誘発したマウスの血中、肝臓中においても、Siglec-H陽性PDCA-1陽性pDCの数は、正常マウスと比較して顕著な減少が認められ、pDCの減少はヒト疾患、および急性肝障害モデルマウスに共通の現象であることを明らかとした。 次に、pDCが特異的に除去されるマウスを用いてConA肝障害を誘発すると、肝障害の増悪化が認められた。逆に、骨髓細胞からFlt-3Lで増殖させたpDCを移入しConA肝障害を誘発すると、肝障害の抑制が認められたことから、ConA肝障害においてpDCは免疫抑制細胞として保護的に機能していることが示された。MyD88遺伝子欠損マウス由来pDCを移入した場合において野生型マウス由来pDC同様の肝障害抑制が認められたことから、pDCによる肝障害の保護作用はTLR7/TLR9非依存的であることが示された。 pDCを移入したConA肝障害誘発マウスの血中において、抑制性サイトカインであるIL-35が顕著に増加しており、抗IL-35抗体を投与すると、pDCによる肝障害保護作用がキャンセルされた。また、IL-35の主要な産生細胞として知られる制御性T細胞 (Treg) を抗CD25抗体により除去すると、pDCによる肝障害保護作用および血中IL-35の増加がキャンセルされた。以上の結果から、pDCはTregとの相互作用を介してTregのIL-35産生を誘導し、ConA肝障害を抑制することが示された。 さらにpDCを移入したConA肝障害誘発マウスの肝臓中pDCを単離し、Tregとの相互作用や免疫抑制に関連する遺伝子の発現を検討した。その結果、肝臓TregにおけるIL-35受容体遺伝子の発現とともに、移入後肝臓に定着したpDCにおけるIL-35遺伝子の発現の亢進を認めた。さらに、IL-35遺伝子欠損マウス由来pDCを移入すると、野生型マウス由来pDCを移入した場合と比較してConA肝障害の抑制が部分的にキャンセルされたことから、pDC由来のIL-35もTregの相互作用を介して肝障害の軽減に一部関与している可能性が示された。 以上の結果から、pDCはIL-35を介した機構により急性肝障害制御に重要な役割を果たしており、今後ヒトpDCを用いた細胞療法が肝移植以外に有効な治療法がない急性肝不全に対する新規治療法となる可能性が示唆された。				