

氏名	吉田龍太郎 よしだりょうたろう
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第541号
学位授与の日付	昭和55年1月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科生理系専攻
学位論文題目	Induction of Pulmonary Indoleamine 2,3-Dioxygenase (肺のインドールアミン酸素添加酵素の誘導)

論文調査委員 (主査) 教授 伊藤洋平 教授 徳田正夫 教授 早石 修

論文内容の要旨

インドールアミン酸素添加酵素 (IDO) は、種々の動物の各種臓器に広く分布し、トリプトファン、トリプタミン、セロトニン等のインドールアミン類縁体のインドール環を開裂する新しい酸素添加酵素で、酸素源としてスーパーオキシド (O_2^-) をも利用する興味あるヘム酵素である。1967年、本酵素が、ウサギ小腸で発見されて以来、その精製、分子的性状並びに触媒作用に関する数多くの報告がなされてきた。著者は、本酵素活性の調節機構を明らかにするために、生理的条件下及び病態時に於ける本酵素活性の変動を、純系マウスを用い検索した。

グラム陰性菌細胞壁の主成分である Lipopolysaccharide (LPS: 大腸菌由来) の腹腔内投与 ($20\mu\text{g}/\text{マウス}$) により、マウスの種々の臓器に於て、IDO 活性の上昇が認められ、特に肺に於ける本酵素活性は、LPS の単一投与後24時間迄、ほぼ直線的に増加し、投与前の30~50倍に迄達したが、この上昇は、Actinomycin D, Cycloheximide 等の RNA 合成、蛋白合成阻害剤の同時投与により完全に抑制された。又、この活性上昇は、Glycogen, Zymosan 等の他の起炎剤では認められず、更に、LPS 投与で、肺の Lysosome 系酵素や、生体アミンを代謝するモノアミン酸化酵素の活性はほとんど変動しなかった。

本酵素の誘導が、ほぼ肺に特異的であり、更に LPS が、起炎剤並びに免疫応答を誘起する天然物質として知られるところから、インフルエンザウイルスをマウスに感染させ、肺に特異的な病変を作り、IDO 活性の変動と肺組織像、血中抗体価、肺内ウイルス量を同時に追跡した。比較的少ないウイルス量 (10^6EID_{50}) では、IDO 活性は、感染後5日目よりほぼ直線的に上昇し、11日後には、ほぼ120倍に迄達した。その後徐々に減少し、3週間後には、元のレベルに復帰した。一方、肺内ウイルス量は、感染後急速に増加し、3日後から9日後迄最大高値を維持した。その後、急激に減少し、2週間後の肺内には、ウイルスは全く認められなかった。又、血中抗体価は、9日後より上昇し、24日後には $1/1024$ の力価を示した。組織変化は、主として細気管支及び血管周囲へのリンパ球の浸潤であり、その組織反応の程度は、本酵素誘導の時間的経過とかなりの相関が認められた。本酵素の誘導は、気管及び肺にほぼ特異的であり、肺に

於ける酵素群の中で、本酵素にはほぼ特異的であった。一方、多量のウイルス ($10^{7.5}$ EID₅₀) を感染させると、抗体産生はほとんど認められず、マウスは死ぬが、本酵素は、著明に誘導された (約 100 倍)。

本酵素のこのような著明な誘導は、細菌及びウイルス感染時の病態を理解する上で非常に興味をもたれ、本酵素がこれらの病態に於ける炎症過程、或いは免疫応答に何らかの役割を果していることを強く示唆している。

論文審査の結果の要旨

インドールアミン酸素添加酵素 (IDO) は各種動物の諸臓器にひろく分布し、トリプトファン、セロトニンなどインドールアミン類縁体のインドール核開裂を触媒し、一電子環元をうけた酸素、スーパーオキシドを利用するユニークな酸素添加酵素である。グラム陰性細菌の内毒素 (LPS) の腹腔内投与 (20mg/マウス) を行くと、肺において著明な IDO 活性の上昇が認められて、24 時間後に投与前の 30~50 倍に達する。この活性上昇は Actinomycin D や cycloheximide を用いた実験や酵素抗体による IDO 量の測定から、酵素蛋白の誘導によるものと考えられる。同一条件下で他のヘム酵素はむしろ減少する。また glycogen や zymosan など他の起炎剤では認められないが、インフルエンザウィルス感染に際し、5 日目からはほとんど直線的に活性上昇がみられ、11 日後で約 120 倍に達する。肺の病理組織変化、血中抗体価の変動などを同時に検索し、IDO は炎症過程に何らかの役割を果すものと推論された。以上の発見は本酵素の生理的意義の解明に貢献し、炎症とインドールアミンスーパーオキシドの研究に新しい分野を拓いた。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。