

京都大学	博士 (人間健康科学)	氏名	久保 緋紗子
論文題目	Absence of kynurenine 3-monooxygenase reduces mortality of acute viral myocarditis in mice (キヌレニン3 -モノオキシゲナーゼの欠損は急性ウイルス性心筋炎マウスの死亡率を軽減する)		
(論文内容の要旨)			
<p>Picornaviridae 科のウイルスである encephalomyocarditis virus (EMCV)は、急性心筋炎モデルとして確立されており、感染早期において炎症反応が心臓で認められ、マクロファージや好中球などから、様々なサイトカインやケモカインが産生される。感染時の炎症反応は、EMCV の病態と密接な関わりをもつが、炎症を制御する仕組みについては十分に理解されていない。</p> <p>近年、キヌレニン経路(KP)と免疫系との関連を示す報告が数多くあり、炎症性疾患でのKP代謝産物の役割が注目されている。トリプトファン(TRP)をキヌレニン(KYN)へ代謝する indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1)を阻害することにより、EMCV 感染心筋炎の病態を改善することが以前に報告された。しかし、EMCV 感染時のKP代謝産物の役割は明らかになっていない。本研究は、KP代謝産物のEMCV感染に及ぼす影響を調べるために、KPの律速酵素の1つであり、KYNを3-ヒドロキシキヌレニン(3-HK)に代謝する kynurenine 3-monooxygenase (KMO)に着目し、生体内での一部のKP代謝産物の増加によるEMCV感染の影響について明らかにすることを主たる目的とした。</p> <p>野生型マウス(WT)および KMO 遺伝子欠損マウス(KMO-KO)(8 週齢, オス)に対し、EMCV (500pfu/200ul)を腹腔内投与し、急性心筋炎モデルマウスの解析を行った。KMO-KO は、WT と比較し有意な生存率の増加が認められた。感染4日後の心臓での病理組織学的に検討したところ、KMO-KO では、WT と比較して心筋への細胞浸潤の抑制が見られ、特に EMCV 感染細胞として知られる F4/80 陽性細胞数の減少が見られた。さらに心臓でのウイルス量を比較したところ、感染2日後に KMO-KO で、WT よりもウイルス量の有意な抑制が見られた。WT の KMO mRNA レベルは、非感染時と比べ、EMCV 感染2日後に有意な増加が認められた。したがって、EMCV 感染によって誘導される KMO の発現は細胞誘導を制御することにより、ウイルス量と生存率に影響を与えることが示唆された。次に EMCV 感染時の血清 KP 代謝産物レベルを測定した結果、WT では、EMCV 感染2日後に KYN および3-HK の有意な増加が見られた。また、KMO-KO では、WT と比較し、KYN およびキヌレン酸(KA)の著増が見られ、3-HK は検出感度以下であった。さらに、EMCV 感染 KMO-KO において、KP 代謝産物によるサイトカインやケモカインの制御メカニズムを評価するために、EMCV 感染後の血清サイトカイン及びケモカインを測定した。IL-1βや IL-6 などのサイトカインに有意な差は見られなかったが、マクロファージなどの誘導に主として関与する CCL2, CCL3, CCL4 および CXCL1 は、KMO-KO において、WT よりも有意に抑制されていた。すなわち、増加した KP 代謝産物は、感染局所での F4/80 陽性細胞誘導にケモカインの産生制御が深く関与している可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、EMCV 感染での KMO 遺伝子欠損による KP 代謝産物の蓄積がケモカインの産生を減少させ、主として EMCV ウイルス感染細胞である F4/80 陽性細胞数などの局所浸潤細胞数を制御することにより、ウイルス量の抑制と生存率の改善をもたらすことを示した。KP 代謝産物は、急性ウイルス性心筋炎の病態と密接な関わりを有しており、新規治療戦略に応用できる可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

キヌレニン経路 (KP) 代謝産物による種々の病態時の免疫制御作用に関する報告はなされているが、KP 代謝産物のウイルス感染症における役割については明らかになっていない。申請者らは Encephalomyocarditis virus (EMCV) 感染による急性心筋炎において、KP 代謝産物が免疫制御にどのような役割をもつのかを、野生型マウス (WT) および Kynurenine 3-monooxygenase (KMO) 遺伝子欠損マウス (KMO-KO) を用いて比較検討した。

WT では感染 2 日目に心臓での KMO 発現増加、血清キヌレニン (KYN) および 3-ヒドロキシキヌレニン (3-HK) の増加が見られた。KMO-KO では、非感染時、感染時ともに WT と比較し、KYN およびキヌレン酸の著増が見られ、3-HK は検出感度以下であった。KMO-KO では、マクロファージの誘導に主として関与するケモカイン CCL2, CCL3, CCL4, CXCL1 の血中濃度が感染時に WT よりも有意に減少した。すなわち、増加した KP 代謝産物が感染局所の F4/80 陽性細胞誘導を制御し、ウイルス量と生存率の改善に関与していることが示唆された。

以上の研究は、EMCV 感染による急性心筋炎の病態形成において、KMO を介した KP 代謝産物による免疫制御についての理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (人間健康科学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 1 月 23 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。