

マウス胚 / 胚体外組織におけるインドールアミン酸素添加酵素(IDO)と肝型トリプトファン分解酵素(TDO)の共発現

田中 幸子

Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) と Tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) は必須アミノ酸のひとつであるトリプトファン (Trp) を酸素化する反応を触媒し, N-ホルミルキヌレニンを生産する Trp 分解酵素である。

1998年に David Munn らは IDO が正常妊娠時に胎盤で局所的に Trp を枯渇させ, その結果母体側の免疫拒絶を担う T 細胞が機能不全に陥るといった報告を行った。しかし IDO の役割は十分に解明されていないことから, マウス胚/胚体外組織を用いて IDO 発現 (Trp 分解酵素活性, IDO 蛋白, IDO mRNA) の時間的推移を解析した。

Trp 分解酵素活性は, 受精後5.5日目には非常に低いものの, 胚 / 胚体外組織で検出でき, その後急激に増加し24時間後の6.5日目にはピークに達し, 次いで次第に減少した。IDO 蛋白は妊娠初期には認めず, 妊娠8.5日目から12.5日目に発現を認めた。IDO mRNA の発現は8.5日目以前は非常に低いものであったが, 9.5日目にピークを示した。Trp 分解酵素活性の方が, IDO の蛋白質および mRNA の発現よりも早い時期に上昇するという結果が得られた。そこで妊娠初期に高発現している Trp 分解酵素が如何なるものかを解明するために, もう1つの Trp 分解酵素である TDO に着目し検索を行ったところ, TDO は mRNA また蛋白レベルの双方で, 妊娠初期から胚 / 胚体外組織で強力に発現していた。それに加えて, 妊娠初期の Trp 分解酵素活性は IDO の特異的な阻害剤である1-methyl-Trp で抑制されなかった。以上のことから, 妊娠初期に発現している Trp 分解酵素活性は IDO ではなく TDO であることが示唆された。

これまで TDO は成体の肝臓でのみ特異的に発現していると報告されているが, TDO の発現が肝臓以外の組織中に初めて確認された。妊娠初期の組織中で Trp を枯渇させるのに, IDO よりもむしろ TDO が強力に働いていることを示唆する結果を得た。

妊娠初期には TDO が Trp 濃度を強力に低下させ卵の着床を導くが, 中期に至って胎児への大量の Trp 供給が必要とされるようになると, Trp を枯渇させずに IDO が胎盤局所での免疫抑制を行う, という役割分担を TDO と IDO で行っているのではないかと考察した。

(平成13年11月19日受理)

Tryptophan Degradation by Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and Tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) in Murine Concepti

Sachiko TANAKA

