



Title	CD147-high classical monocytes: a cellular biomarker for COVID-19 disease severity and treatment response
Author(s)	村上, 輝明
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105255
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	村上 輝明
論文題名 Title	CD147-high classical monocytes: a cellular biomarker for COVID-19 disease severity and treatment response (CD147高発現古典的単球：COVID-19の重症度と治療反応性に対する細胞性バイオマーカー)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の重症化は、サイトカインストームと呼ばれる過剰な炎症反応を特徴とする。ウイルスのスパイクS1サブユニットは、ウイルス侵入に関わるだけでなく、Toll様受容体を介して炎症反応を惹起するが、どの免疫細胞がその反応を担い重症化に寄与するかは不明であった。CD147は炎症反応における多面的な役割が知られ、抗CD147抗体を用いた臨床試験で有望な結果が示されているが、COVID-19の炎症における役割は未解明である。本研究は、S1刺激に応答する免疫細胞集団を同定し、特にCD147発現細胞に着目して、その集団とCOVID-19の臨床的重症度との関連を解明することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 COVID-19患者32名（中等症7名、重症25名）と健常者38名を対象とした前向き観察研究を実施した。質量分析サイトメトリー（CyTOF）を用いて末梢血単核球（PBMC）を解析した。結果、血清S1サブユニット濃度は重症患者で有意に高く、血清IL-6、CXCL10濃度、人工呼吸器管理期間、ステロイド治療期間と正の相関を示した。健常者PBMCのS1刺激実験では、用量依存的に炎症性サイトカインが産生され、その産生源は主に骨髄系細胞であった。骨髄系細胞の再クラスタリング解析により、CD147を高発現する古典的単球（CD147hi cMono）が、S1刺激に応答してTNF-αやIL-6などの炎症性サイトカインを産生する主要な細胞集団であることを特定した。このCD147hi cMonoの割合は、COVID-19重症患者において健常者や中等症患者に比べて有意に増加しており、治療による臨床的改善後には有意に減少した。さらに、CD147hi cMonoの割合は、特に65歳未満の若年患者群において、白血球数やLDH、重症度スコアといった臨床マーカーと強い正の相関を示した。 〔総括(Conclusion)〕 本研究により、CD147hi cMonoがSARS-CoV-2のS1サブユニット刺激による炎症性サイトカイン産生の主要な細胞源であることが明らかとなった。この細胞集団の割合は、COVID-19の重症度と強く相関し、臨床的改善に伴い減少することから、疾患の重症度モニタリングや治療反応性を評価するための細胞性バイオマーカーとしての有用性が示唆された。これらの知見は、COVID-19の病態解明に新たな洞察を与えると同時に、抗CD147抗体など、CD147を標的とする治療戦略の理論的根拠を支持するものである。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 村上 輝明			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	保 仙 直 毅
	副 査	大阪大学教授	藤 本 亨
	副 査	大阪大学特任教授	嶋 良 仁

論文審査の結果の要旨

本論文は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の重症化における免疫応答、特にウイルスのS1サブユニットに反応する細胞集団の役割を解明した研究である。申請者は、質量分析サイトメトリー（CyTOF）という先進的な手法を用い、CD147を高発現する古典的単球（CD147hi cMono）が炎症性サイトカイン産生の主要な細胞源であることを初めて特定した。さらに、この細胞集団の割合がCOVID-19の臨床的重症度と強く相関し、治療により改善することも明らかにした。本研究は、COVID-19の病態解明に新たな知見をもたらす意義深いものであり、CD147hi cMonoが重症度を測るバイオマーカーや治療標的となりうる可能性を示した点で臨床的意義も大きい。以上の成果は、博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。