

Title	Critical Role of MHC Class I-Related Chain A and B Expression on IFN α -Stimulated Dendritic Cells in NK Cell Activation : Impairment in Chronic Hepatitis C Virus Infection
Author(s)	地主, 将久
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/45377
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	地 主 将 久
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 8 5 4 9 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科先端応用医学専攻
学位論文名	Critical Role of MHC Class I-Related Chain A and B Expression on IFN α -Stimulated Dendritic Cells in NK Cell Activation : Impairment in Chronic Hepatitis C Virus Infection (IFN α 刺激により樹状細胞上に発現する MHC class I-related chain A and B が NK 細胞活性に与える影響についての検討—C 型慢性肝炎患者由来樹状細胞での障害—)
論文審査委員	(主査) 教授 林 紀夫 (副査) 教授 松浦 善治 教授 平野 俊夫

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

樹状細胞 (DC) は特異的 T 細胞を活性化する強力な抗原提示細胞として主に獲得免疫応答形成の観点から研究されてきたが、近年 DC による NK 細胞機能の制御が注目されている。特に種々の炎症性シグナルにより成熟活性化された DC は強い NK 活性化作用を有するが、その作用機構については IL-12 など DC 由来のサイトカインや、直接的な細胞相互作用の関与が提唱されているものの一定の見解は得られていない。特に、DC/NK 直接相互作用による NK 細胞の活性化に関しては、どのような分子が関与しているのか明らかではない。

MICA/B は MHC class I 領域に同定された遺伝子群であり HLA class I と構造的類似性を有する。MICA/B は NK 細胞活性化レセプター-NKG2D のリガンドとして機能し、一部の感染性疾患や腫瘍細胞によるストレス応答により特異的に発現が増強されることで NK 細胞、 $\gamma \delta$ T 細胞など NKG2D 発現リンパ球による免疫反応を誘起する。近年 MICA/B が上皮系細胞のみならずリンパ血液系腫瘍細胞などに発現を認めるとする報告、結核感染時に DC で MICA/B 発現を認めるとする報告があり、MICA/B が DC 上に種々の活性化状態に応じて誘導され、NKG2D 陽性免疫細胞を活性化する可能性が推察される。

一方、我々は C 型慢性肝炎患者における DC の機能低下が抗 HCV 獲得免疫能に及ぼす影響について報告してきたが、HCV 感染患者由来 DC (以下 HCV-DC) が NK 細胞など先天免疫系に与える影響については明らかではない。そこで DC 上の MICA/B 発現が NK 細胞活性に及ぼす影響を調べるとともに、HCV-DC における MICA/B を介した NK 活性化機構の異常の有無について比較検討した。

[方法ならびに成果]

In vitro における coculture system を用い、健常者、あるいは C 型慢性肝炎患者より採取した末梢血より末梢血単核球を分離し、GM-CSF、IL-4 で DC を分化誘導した後 LPS、IFN α など成熟促進因子を添加し DC 上の MICA/B 発現、および NK 細胞活性を検討した。成熟 DC は未熟 DC に比し強力な NK 活性化能を示したが、IFN α が DC 上

の MICA/B 発現を誘導すること、抗 MICA/B 阻害抗体により NK 活性が完全に抑制されることから、IFN α による DC を介した NK 活性には MICA/B-NKG2D による直接的な相互作用が重要な役割を果たしていた。一方 Lipopolysaccharide (LPS) などは DC からの IL-12 産生が NK 活性に寄与していた。以上よりヒト DC は種々の刺激に応じ、異なった分子機構を用いて NK 細胞機能を制御することを明らかにした。一方 HCV-DC を用いた検討では、IFN α による DC の NK 細胞活性化が明らかに抑制されているのに対し、LPS による刺激では DC による NK 活性化能は健常者と有意差を認めなかった。これに対して HCV-DC では IFN α 刺激による MICA/B 誘導能が障害されているのに対して、LPS 刺激による IL-12 産生は健常者と有意差を認めなかった。以上より、HCV-DC では MICA/B 誘導能障害により IFN による NK 活性化能が選択的に抑制されていることが明らかとなった。更に IFN α 刺激時の DC のサイトカイン産生を健常者、C 型肝炎で比較すると IL-15 産生能が健常者と比べ HCV-DC で著明に障害されていた。また IFN α 刺激下で健常者 DC に抗 IL-15、IL-15 レセプター α 中和抗体を加えることで MICA/B 誘導能は完全に阻害された。また IL-15 添加により HCV-DC での MICA/B 発現能および NKG2D を介した NK 細胞機能活性化の回復を認めた。以上より IFN α 刺激の下流での IL-15 産生が DC の MICA/B 発現および NK 細胞活性に必須であり、HCV 感染での DC の IL-15 産生障害が、MICA/B-NKG2D を介した NK 活性化機構の抑制に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

[総括]

C 型肝炎では種々の免疫応答が障害されており、これがウイルス排除効率の低下や持続感染の成立に密接に関与していることが明らかになりつつある。しかしながら NK 細胞など先天免疫反応が C 型慢性肝炎の病態に及ぼす影響については現在まで明らかにされていなかった。今回、我々は IFN α/β および IL-15 など Innate cytokine が DC 上の MICA/B 誘導を介して NK 細胞活性を誘起すること、C 型肝炎由来 DC では MICA/B 発現障害により NK 機能が抑制されていることを明らかとした。IFN α はその強力な抗ウイルス作用より C 型慢性肝炎症例に対して広く実際の臨床の場にて使用されている。だが著効率が 20~30% と低く IFN α 不応性のメカニズムの解明が急がれている。その意味で、今回の研究により、IL-15 産生能低下を介した DC 上の MICA/B 発現誘導能の抑制に起因した NK 細胞活性低下が、IFN α に対する HCV の免疫回避機構のひとつを担う可能性が示唆されたと考えられる。

論文審査の結果の要旨

C 型慢性肝炎患者で樹状細胞 (DC) による T 細胞活性低下が報告されているが、Natural Killer (NK) 細胞を介した先天免疫応答制御能に及ぼす影響については明らかにされていない。本研究は、NK 活性レセプター NKG2D のリガンド MHC class I-related chain A and B (MICA/B) が健常者において IFN α により DC 上に誘導され、NKG2D との直接相互作用により NK 細胞を活性化するという新規のメカニズムの存在を明らかにした。さらに C 型慢性肝炎患者由来 DC (HCV-DC) での検討にて IFN α の MICA/B 誘導能が HCV-DC では著明に障害されている事を明らかとした。また、IFN α 刺激による DC での IL-15 産生が MICA/B 発現に必須な主要因子であることを同定し、HCV-DC での IFN α 刺激時の IL-15 産生能不全が MICA/B 発現障害および NK 細胞の活性誘導能の欠如に寄与していることを明らかとした。DC 上の MICA/B 発現誘導能障害に起因した NK 細胞活性低下は、IFN α に対する HCV の免疫回避機構のひとつを担う可能性を示唆するものであり、博士 (医学) の学位授与に値する研究であると考えられる。