The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45377
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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

氏　　名　地主将久（じぬし まさひさ）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　18549　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されたDCは強いNK活性件用を有するが、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きれることでNK細胞、γδT細胞などNXG2D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NX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、IFNα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、IFNα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、IFNα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、IFNα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 IFNα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 IFNα刺激時の DC のサイトカイン産生産を健常者、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 IFNα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 細胞機能活性能の回復を認めた。以上より IFNα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 IFNα/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。IFNα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 IFNα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、IFNα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きれたと考えられる。

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 細胞活性能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 IFNα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 IFNα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、IFNα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 IFNα刺激時の IL-15 産生能不全が MIC 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、IFNα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る。