

Title	Impaired ability of interferon-alpha-primed dendritic cells to stimulate Th1-type CD4 T-cell response in chronic hepatitis C virus infection
Author(s)	宮竹, 英希
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47482">https://hdl.handle.net/11094/47482</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	宮 竹 英 希
博士の専攻分野の名称	博士 (医 学)
学位記番号	第 20763 号
学位授与年月日	平成 19 年 1 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学位論文名	Impaired ability of interferon- $\alpha$ -primed dendritic cells to stimulate Th1-type CD4 T-cell response in chronic hepatitis C virus infection (C 型慢性肝炎において IFN- $\alpha$ 存在下で誘導された樹状細胞は Th1 型 CD4 陽性 T 細胞反応の誘導能が低下している)
論文審査委員	(主査) 教授 林 紀夫  (副査) 教授 川瀬 一郎 教授 松浦 善治

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

C 型慢性肝炎の治療には第一選択としてインターフェロン $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )・リバビリン併用療法が用いられている。この併用療法における C 型肝炎ウイルス (HCV) の排除には I 型ヘルパー T 細胞 (Th1) 反応増強が必要であると報告されてきた。IFN- $\alpha$  とリバビリンはともに免疫細胞に対する調節作用を有するとされているが、その詳細な作用機序は不明である。樹状細胞 (dendritic cells, DC) は生体内で最も強力な抗原提示細胞であり、Th1 細胞への分化誘導を調節している。我々は C 型慢性肝炎患者由来の DC における CD4 陽性 T 細胞増殖刺激能の低下や Th1 反応誘導能の低下を報告してきた。本研究では C 型慢性肝炎における DC の Th1 反応誘導能に対して IFN- $\alpha$  または IFN- $\alpha$ ・リバビリン併用が有する役割を明らかにすることを目的とした。

#### 〔方法〕

C 型慢性肝炎患者 20 例及び非感染者 15 例の血液から分離した単球に granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) と interleukin-4 (IL-4) を加え、さらに IFN- $\alpha$  非存在下 (GM/4-DC)、IFN- $\alpha$  存在下 (IFN-DC)、リバビリン存在下 (R-DC)、IFN- $\alpha$ ・リバビリン存在下 (IFN/R-DC) で誘導した DC の表面分子発現 (CD86、CD80、HLA-DR、CD83) やサイトカイン産生 (IL-12 p 70、IL-10)、Th1 反応誘導能 (DC に活性化された CD4 陽性 T 細胞による IFN- $\gamma$  及び IL-2 産生) を両群で比較検討した。また、C 型慢性肝炎患者 14 例に対しては IFN- $\alpha$ ・リバビリン併用療法 (24 週) を施行し、治療終了後に HCV が排除されるウイルス学的著効 (sustained virological response、SVR) 群と非著効 (Non-SVR) 群に分けて同様に比較検討した。

#### 〔成績〕

- 1) まず、GM-CSF・IL-4 存在下での DC 誘導における IFN- $\alpha$  の役割を明らかにするために GM/4-DC と IFN-DC の表面分子 (成熟マーカー) 発現と機能を比較検討した。非感染者、C 型慢性肝炎患者ともに GM/4-DC に比し

て IFN-DC 上の CD86 及び CD80 の発現が増強した。CD86 の発現増強は C 型慢性肝炎患者よりも非感染者で高度であった。また DC によって活性化された CD4 陽性 T 細胞の IFN- $\gamma$  及び IL-2 産生 (Th1 誘導能) は、非感染者では GM/4-DC よりも IFN-DC で高度であった。これに対して C 型慢性肝炎患者 DC では IFN- $\alpha$  による Th1 誘導能の増強効果は非感染者に比して軽度であった。さらに DC のサイトカイン産生に関しては、非感染者、C 型慢性肝炎患者ともに GM/4-DC と IFN-DC の IL-12 p 70 産生能に差を認めなかった。一方 IL-10 産生は GM/4-DC に比して IFN-DC で低下しており、その低下は C 型慢性肝炎患者よりも非感染者で顕著であった。以上より C 型慢性肝炎患者 DC では IFN- $\alpha$  刺激による Th1 反応誘導能が低下しており、その機序には DC の IFN- $\alpha$  に対する反応性 (CD86 発現増強や IL-10 産生抑制) の低下が関与していると考えられた。

- 2) 次に、リバビリン単独もしくはリバビリンと IFN- $\alpha$  をともに添加した時に DC に及ぼす影響を検討した。非感染者、C 型慢性肝炎患者ともに GM/4-DC と R-DC の CD86、CD80、CD83、HLA-DR 発現に差はなく、IFN-DC と IFN/R-DC との間にも差を認めなかった。また、DC の Th1 誘導能や IL-12 p 70、IL-10 産生能においても GM/4-DC と R-DC 間、及び IFN-DC と IFN/R-DC 間で同等であった。以上より、*in vitro* でリバビリンを単独あるいは IFN- $\alpha$  と併用で DC に添加しても DC の成熟、Th1 反応誘導能、サイトカイン産生能に有意な変化を認めなかった。
- 3) IFN- $\alpha$  またはリバビリンに対する DC の反応性と治療効果との関連を検討するために、実際に IFN- $\alpha$ ・リバビリン併用療法を施行された C 型慢性肝炎患者 14 例について検討した。治療開始前に採取した細胞を用いて、SVR 群 (5 例) と Non-SVR 群 (9 例) とで比較した。SVR 群では IFN/R-DC の Th1 誘導能は同群の IFN-DC よりも高値であったが、Non-SVR 群ではこのような差を認めなかった。さらに SVR 群の IFN/R-DC の Th1 誘導能は Non-SVR 群に比して高値であった。以上より、IFN- $\alpha$ ・リバビリン併用療法により HCV 感染が排除された患者では、*in vitro* でリバビリンによる IFN-DC の Th1 誘導能増強効果を認めた。

#### 〔総括〕

C 型慢性肝炎患者由来 DC では IFN- $\alpha$  による Th1 反応誘導能の低下を認め、その機序には IFN- $\alpha$  反応性の低下が関与していると考えられた。IFN- $\alpha$ ・リバビリン併用療法で HCV 排除が得られた患者では、*in vitro* でリバビリンによる Th1 誘導能増強効果が認められたことにより、IFN- $\alpha$ ・リバビリン併用による DC の Th1 反応誘導能の改善が HCV 排除に関与している可能性が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究では、C 型慢性肝炎の治療に用いられるインターフェロン  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) 及びリバビリンが樹状細胞 (DC) の Th1 誘導能に及ぼす影響について検討を行っている。本研究の結果より、C 型慢性肝炎患者 DC で IFN- $\alpha$  の反応性が低下した結果として Th1 誘導能が低下していることが明らかとなり、その機序には IFN- $\alpha$  刺激による DC の CD86 発現増強や IL-10 産生抑制が不十分であることが関与していると考えられた。また実際に IFN- $\alpha$ ・リバビリン併用療法により C 型肝炎ウイルス (HCV) が排除された患者では、治療前に *in vitro* でリバビリンを加えると DC の IFN- $\alpha$  に対する反応性の回復を認めており、この結果は IFN- $\alpha$ ・リバビリン併用による DC の Th1 誘導能の改善が HCV 排除に関与していることを示唆するものである。今後の C 型慢性肝炎治療のさらなる改善と発展に向けて有意義な論文と思われ、学位の授与に値すると思われる。