



Title	CD14 ⁺ Monocyte-Derived Galectin-9 Induces Natural Killer Cell Cytotoxicity in Chronic Hepatitis C
Author(s)	西尾, 啓
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61558
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	西尾 啓
論文題名 Title	CD14 ⁺ Monocyte-Derived Galectin-9 Induces Natural Killer Cell Cytotoxicity in Chronic Hepatitis C (CD14陽性単球由来のガレクチン9はC型慢性肝炎におけるNK細胞の細胞傷害能を増強する)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 免疫調節蛋白であるGalectin-9 (Gal-9) はC型慢性肝炎 (CHC) 患者の血清や肝組織において増加しており、Gal-9はC型慢性肝炎の病態形成に関与する可能性がある。C型慢性肝炎の病態形成においてNK細胞は重要な役割を担っていることが知られている。C型慢性肝炎におけるNK細胞は細胞傷害活性の増強が肝細胞傷害と関連し、また活性化NK細胞によるウイルス特異的T細胞の除去が持続感染の一因となりうることも報告されているが、HCV感染時におけるNK細胞の活性化の機序の詳細はよくわかっていない。本研究では、C型慢性肝炎におけるGal-9によるNK細胞活性化の機序を解析した。 〔方法(Methods)〕 健康人39人とCHC患者50人とHCV治癒患者 (SVR患者) 24人の血清Gal-9をELISA法で測定し、ヒト肝組織におけるGal-9発現を蛍光免疫組織法で測定した。健康人及びCHC患者由来のNK細胞にrecombinant human Gal-9 (rhGal-9) 添加時のNK細胞の細胞傷害能、また健康人及びCHC患者由来の末梢血単核球細胞 (PBMC) とHuh7. 5. 1細胞又はHCV (JFH-1) 感染Huh7. 5. 1細胞との共培養時のNK細胞の細胞傷害能及びGal-9の産生をフローサイトメトリー・ELISA法にて評価した。 〔成績(Results)〕 CHC患者では健康人及びSVR患者に比して血清Gal-9値は有意に上昇していた (中央値、0-90 percentile, CHC患者: 146 pg/ml, 0-508, 健康人: 0, 0-55.4, SVR患者: 20.8, 0-185.6, $p < 0.05$)。CHC患者のAST・ALT異常値群の血清Gal-9値はAST・ALT正常値群に比し高値であり、血清Gal-9値は肝細胞傷害に関わる可能性が示唆された。In vitroの実験で、rhGal-9添加によりNK細胞の細胞傷害能は濃度依存的に増加した。またrhGal-9添加で活性化したNK細胞は、hepatoma細胞及びCD4+/CD8+ T細胞に対する細胞傷害活性が増強し、Gal-9の上昇はNK細胞を介した肝障害及びHCV持続感染にも関与する可能性が示唆された。健康人またはCHC患者由来PBMCとJFH-1/Huh7. 5. 1 (JFH-1群) 及びHuh7. 5. 1細胞 (Huh群) を共培養すると、上清Gal-9値はJFH-1群で有意に高値であり、NK細胞の細胞傷害能もJFH1群で有意に亢進していた。磁気分離法にてCD14陽性細胞を除去したPBMCとJFH-1/Huh7. 5. 1細胞を共培養したところ、PBMCとJFH-1/Huh7. 5. 1細胞の共培養群に比しGal-9の産生は有意に低下し、CD14陽性細胞がGal-9の産生に関与することが明らかとなった。トランスウェルを用いたPBMCとJFH-1/Huh7. 5. 1細胞の共培養では、上清Gal-9値はトランスウェル群において有意に低値であった。Annexin V (+)/7-AAD (-) 細胞割合はJFH-1/Huh7. 5. 1細胞でHuh7. 5. 1細胞に比し有意に高値であることより、アポトーシス細胞とGal-9産生の関連が示唆された。そこでPBMCとapoptotic Huh7. 5. 1細胞又はHuh7. 5. 1細胞を共培養したところ、上清Gal-9値はapoptotic Huh7. 5. 1細胞群において有意に高値であり、アポトーシスの亢進がGal-9の産生に関与することが示唆された。 〔総括(Conclusion)〕 単球由来のGal-9はNK細胞の細胞傷害能を増強し、肝細胞傷害やHCV持続感染の一因となる可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 西尾 啓			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	竹 原 敬 一
	副 査	大阪大学教授	森 正 樹
	副 査	大阪大学教授	工 田 啓 次

論文審査の結果の要旨

C型慢性肝炎におけるNK細胞は肝障害と持続感染の一因となることが報告されているが、NK細胞がどのような機序で活性化されるかはよくわかっていない。そこで本研究では免疫調節因子であるGalectin-9 (Gal-9) に着目し、C型慢性肝炎 (CHC) におけるGal-9によるNK細胞活性化の機序を解析した。今回申請者は、CHC患者の血清Gal-9値は健康人に比し有意に高値であり、ALTと正の相関があることを示した。in vitroの検討では、Gal-9はNK細胞活性を増強し、肝細胞やT細胞に対する細胞傷害活性を増強すること、そしてHCV感染細胞とヒト末梢血単核球細胞の共培養時は上清Gal-9値とNK細胞の細胞傷害能は亢進していることも明らかとした。さらにCD14陽性細胞がアポトーシスの亢進を介してGal-9の産生に関わることも新規に示した。CHCでGal-9がNK細胞の細胞傷害能の増強を介し、肝障害や持続感染の一因となる可能性を示唆した点において、本研究は新規かつ臨床的に意義の高い研究と考えられる。以上より、申請者は学位の授与に値すると考えられる。