

Title	CEACAM1 is associated with the suppression of natural killer cell function in patients with chronic hepatitis C.
Author(s)	須田, 貴広
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70729
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 須田 貴広		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 竹原 敏申
	副 査	大阪大学教授 上田 啓次
	副 査	大阪大学教授 坂田 泰史
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>C型慢性肝炎(CHC)における病態の進行には免疫システムが関与している。本研究では、免疫細胞のNatural killer細胞(NK細胞)の関与について検討した。肝癌細胞株はC型肝炎ウイルス(HCV)に感染すると、HCV E2蛋白の影響によりCEACAM1(Carcinoembryonic related-cell adhesion molecule-1)の発現が上昇した。この増加したCEACAM1とNK細胞の接着によりNK細胞機能が抑制された。健康人やHCV排除患者と比較してCHC患者の血清CEACAM1値は高値であり、CHC患者の血清CEACAM1値とNK細胞機能は負の相関を認めた。また、HCV感染肝におけるCEACAM1のmRNAレベルは非感染肝より高値であった。以上より、HCV感染肝細胞のCEACAM1発現上昇によるNK細胞機能抑制が、HCV持続感染に関与することが示唆された。本論文は、CHCにおけるNK細胞機能抑制機構の一端を解明した点で学位論文に値する。</p>		

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	須田 貴広
論文題名 Title	CEACAM1 is associated with the suppression of natural killer cell function in patients with chronic hepatitis C. (C型慢性肝炎患者においてCEACAM1はNK細胞機能抑制に関与する)
論文内容の要旨 (Abstract of Thesis)	
〔目的 (Purpose)〕	
<p>C型慢性肝炎 (CHC) では、Natural killer (NK) 細胞機能抑制が、C型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染や肝発癌に関連すると考えられている。しかしながら、CHCにおけるNK細胞機能抑制のメカニズムについては未だ十分に解明されていない。本研究では、NK細胞機能抑制分子であるCarcinoembryonic-antigen-related cell-adhesion molecule 1 (CEACAM1) に着目し、CHCにおけるCEACAM1のNK細胞機能に与える影響を検討した。</p>	
〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕	
<p>In vitroにおいて、ヒト肝癌細胞株であるHuh7. 5. 1細胞とHuh7. 5. 1細胞にJFH-1株 (HCV) を感染させた細胞 (Huh7. 5. 1/JFH-1細胞) を使用した。Huh7. 5. 1細胞とHuh7. 5. 1/JFH-1細胞において、細胞表面のCEACAM1発現、細胞内のCEACAM1のmRNAレベル、培養細胞上清中の可溶性CEACAM1値を検討したところ、すべてHuh7. 5. 1/JFH-1細胞の方が有意に高値であった。次に、CEACAM1の機能を解析するために、CRISPR/Cas9システムを利用してHuh7. 5. 1細胞のCEACAM1をノックアウトした細胞を作成した。Huh7. 5. 1細胞とCEACAM1をノックアウトしたHuh7. 5. 1細胞それぞれにJFH-1株を感染させた後、それぞれの感染細胞にNK細胞を加えて24時間共培養させた。その後NK細胞感受性細胞株であるK562細胞をさらに共培養させ、K562細胞に対する細胞傷害活性、NK細胞のCD107a (細胞傷害関連マーカー) の発現、NK細胞のインターフェロンガンマ産生能をフローサイトメトリーで測定したところ、CEACAM1をノックアウトした感染細胞との共培養においてすべて有意に高値であった。感染細胞とNK細胞の共培養の際にトランスウェルを用いて検討したところ、これらの変化は感染細胞とNK細胞との細胞接着により制御されていたことが明らかとなった。またCEACAM1発現誘導のメカニズムは、レプリコン細胞を用いた検討から、HCV E2蛋白が関連していることが明らかとなり、レンチウイルスベクターを用いてHuh7. 5. 1細胞にHCV E2蛋白を強制発現させたところ、細胞表面のCEACAM1発現の上昇が認められた。</p> <p>ヒト臨床検体を用いた検討では、まず患者血清中のCEACAM1濃度を測定した。CHC患者の血清CEACAM1値は、健康人や治療後ウイルス排除例よりも有意に高かった。CHC患者の血清CEACAM1値と臨床データとの関連を検討したところ、血清CEACAM1値はHCV-RNA量と正の相関を認めた。CHC患者から末梢血単核細胞を採取しK562細胞で刺激した後、NK細胞上のCD107a発現を測定し、血清CEACAM1値との関連を検討したところ、NK細胞のCD107a発現と血清CEACAM1値は有意な負の相関関係を認めた。また、HCV感染肝と非感染肝における肝組織中のCEACAM1のmRNAレベルを検討したところ、HCV感染肝で有意な高値を認めた。</p>	
〔総括 (Conclusion)〕	
<p>肝細胞はHCVに感染するとCEACAM1発現を上昇させ、細胞表面上に増加したCEACAM1とNK細胞が接着することにより、NK細胞機能が低下することを明らかにした。これらより、CEACAM1はNK細胞を介してCHCの病態形成に関与することが示唆された。</p>	