

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1151 号	氏 名	齊 藤 博 美
論文審査担当者	主 査 古庄 知己 副 査 小泉 知展 ・ 伊藤 研一		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>C型慢性肝炎は長年の経過で肝硬変から肝細胞癌(HCC)へと進展する。これまでにC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染、肝の線維化、HCC発症などにナチュラルキラー細胞(NK細胞)が影響していることが示唆され、NK細胞活性を制御するNK細胞受容体とC型肝炎に対する治療成績やHCC発症との関連も報告されてきた。NK細胞の受容体には、Killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR)や、Natural killer receptor group2 (NKG2)等があげられ、KIRは主にHLA class Iをリガンドとし、NK細胞の活性化受容体の1つであるNKG2DはMHC class I関連分子をリガンドとする。</p> <p>今回、日本人のHCC患者を含む慢性C型肝炎患者および健常人を対象として、KIR、HLAの遺伝子多型およびNKG2DのリガンドであるMICAの一塩基多型(SNPs)とHCV関連HCCとの関連を検討した。</p> <p>HLA-Bw4、HLA-C1、HLA-C2とKIRの遺伝子型をPCR-SSP法を用いて決定し、遺伝子型の組み合わせとHCC発症との関連を検討した。また、MICA遺伝子のSNPs(rs2596542、rs1051792)をTaqMan SNP genotyping allelic discrimination methodを用いて決定し、HCC発症との関連を検討した。</p> <p>その結果、齊藤博美は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">慢性C型肝炎患者と健常人の比較では、慢性C型肝炎患者でHLA-Bw4の頻度が高く、HLA-C2の頻度が低かった。KIRの頻度は両者に差はなかったが、KIRとHLAの組み合わせでは、慢性C型肝炎患者でKIR3DL1+HLA-Bw4の組み合わせの頻度が高く、KIR2DL1+HLA-C2の組み合わせの頻度が低かった。慢性C型肝炎患者のHCC+とHCC-の比較では、HLAおよびKIRの頻度に差はなかった。HCCの65歳未満の若年発症と、65歳以上の高齢発症の比較では、HLAの頻度に差はなかったが、HCCの若年発症患者でKIR2DL2とKIR2DS2の頻度が高く、KIR2DS5とKIR3DS1の頻度が低かった。KIRとHLAの組み合わせでは、HCC若年発症患者でKIR2DL2+HLA-C1とKIR2DS2+HLA-C1の組み合わせの頻度が高く、HLA-C1をホモ接合体で持つ場合にオッズ比の上昇が見られた。MICA SNPsについてHCCの若年発症患者と高齢発症患者で比較をすると、rs2596542、rs1051792ともに若年発症患者でA alleleの頻度が高く、ホモ接合体を持つ場合はオッズ比が上昇した。患者背景、遺伝的要因を含めロジスティック回帰分析でHCC若年発症に関連する因子を検討し、KIR2DL2+HLA-C1C1(OR=2.75; 95%CI 1.21-6.21, P=0.015)とrs1051792 AA(OR=2.48, 95%CI 1.23-4.98, P=0.011)が独立した危険因子であった。 <p>これらの結果より、HCV関連HCC若年発症にはNK細胞の活性化に関係する遺伝的背景が関連していると考えられた。</p> <p>以上の内容より、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			