

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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>論文題目</p> <p style="text-align: center;">KIR2DL2 combined with HLA-C1 confers risk of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma in younger patients</p> <p style="text-align: center;">(KIR2DL2 と HLA-C1 の組み合わせは C 型肝炎ウイルス関連肝細胞癌の若年発症リスクと関連する)</p> <p>(論文の内容の要旨)</p> <p>【緒言】 C 型肝炎は、長年の経過で肝硬変から肝細胞癌 (HCC) へと進展する。C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染による HCC 発症の機序にはウイルス因子、環境因子、宿主因子が示唆されている。腫瘍免疫で重要な役割を持つナチュラルキラー細胞 (NK 細胞) は複数の活性化および抑制性受容体を発現しており、その活性は刺激と抑制のシグナルにより繊細なバランスでコントロールされている。悪性細胞に対する免疫学的監視は主に KIR や NKG2D のような受容体がそれぞれ特定の HLA クラス I 分子を認識することにより調節されている。KIR-HLA の組み合わせは、HCV 感染におけるウイルスの自然排除、抗ウイルス療法の成績、さらに HCC 発症との関連が報告されている。また、全ゲノム関連解析 (GWAS) により NKG2D のリガンドの一つである MICA の一塩基多型 (SNPs) が HCV 関連 HCC の発症に影響することが最近報告された。しかし、日本人の HCV 関連 HCC における KIR と HLA 遺伝子型の関与はいまだ明らかではない。</p> <p>【目的と方法】 本研究は日本人における HLA, KIR, KIR-HLA, MICA SNPs と HCC の関連性を明らかにすることを目的とした。174 人の HCC 患者を含む日本人の C 型肝炎患者 787 人と、健常人 325 人を対象とした。HLA-Bw4, -C1, -C2 と KIR の遺伝子型は PCR-Sequence-specific primers (PCR-SSP) 法を用いて決定し、これら遺伝子型の組み合わせ (KIR2DL1/2DS1-HLA-C2, 2DL2/3/2DS2-HLA-C1, 3DL1/3DS1-HLA-Bw4.) と HCC 発症との関連を検討した。また MICA 遺伝子の rs2596542 と rs1051792 遺伝子型は TaqMan SNP genotyping allelic discrimination method を用いて決定した。</p> <p>【結果】 C 型肝炎患者を健常人と比較すると、HLA-Bw4 および KIR3DL1-HLA-Bw4 の頻度は有意に高く、HLA-C2 の頻度は低かった。HCC 患者を 65 歳未満と 65 歳以上に層別化し、HLA・KIR 遺伝子型と HCC 発症との関連を検討すると、HLA-Bw4 と HLA-C1 アリルの頻度は両群で同等であり、KIR2DL2 と KIR2DS2, KIR2DL2-HLA-C1 と KIR2DS2-HLA-C1 が若年 HCC 患者で頻度が高く、KIR2DS5 と KIR3DS1 の頻度が低かった。MICA の SNPs について C 型肝炎患者を健常人と比較すると、rs2596542 A アリルと、rs 1051792 A アリルがともに有意に頻度が高かった。また、両 SNPs の A アリルは、若年 HCC 患者で有意に頻度が高かった。両 SNPs の AA の頻度も、同様に有意差があった。若年患者の HCC 発症に影響する因子をロジスティック回帰分析により検討したところ、KIR2DL2-HLA-C1C1 (OR=2.75, P= 0.015) と、rs1051792AA (OR= 2.48, P=0.011) が有意な危険因子として抽出された。</p> <p>【考察】 HCV 感染の慢性化と HLA クラス I アリルの相関はこれまでも報告があるが、本研究では健常人と比較し C 型肝炎患者において HLA-Bw4 の頻度が高く、HLA-C2 の頻度が低く、KIR3DL1-HLA-Bw4 の組み合わせの頻度が有意に高いことが示された。スペインやイタリアからは KIR3DS1 と HLA Bw4 が HCC 患者で有意に少ないと報告されているが、本研究では HCC 発症と関連するものは認めなかった。</p>	

一方で HCC 患者を年齢で層別化し検討すると 65 歳未満の若年 HCC 患者で KIR2DL2-HLA-C1 の頻度が有意に高率であった。若年 HCC 患者では、NK 細胞活性が抑制されることが早期の HCC 発症に影響する可能性が示唆された。また、これまでに MICA の 5' UTR の rs2596542 と HCV 関連 HCC および血中可溶性 MICA 濃度高値との関連が示されており、NK 細胞活性の低下と関連することが報告されている。本研究では MICA SNPs と HCC の関係は示されなかったが、若年 HCC との関連は示された。ロジスティック回帰分析では、KIR2DL2-HLA-C1C1 と rs1051792AA が 65 歳未満の患者における HCC 発症の独立したリスク因子であった。ただし、本研究は後ろ向きの横断研究であり、研究結果の裏付けには、今後より大規模な前向き研究が必要である。

【結語】日本人では 65 歳未満の HCV 関連 HCC の発症に KIR2DL2-HLA-C1C1 と MICA 遺伝子の rs1051792AA が関連していることを明らかにした。