

ディスウキ オマール氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Functional development of natural killer cells and its modification by hepatitis C viral infection

(NK細胞の機能分化とC型肝炎ウイルス感染による機能変化)

慢性のC型肝炎ウイルス(HCV)感染状態が宿主の免疫反応能を変化させているという報告がなされているが、感染状態の自然免疫能に対する影響は不明のままである。申請者は、ウイルス感染に対する自然免疫の中心に位置するナチュラルキラー(NK)細胞の出現数、亜集団構成、細胞傷害機能やサイトカイン産生能に対するHCV慢性感染の影響と、それらに対するインターフェロン α (IFN- α)と核酸系抗ウイルス剤併用療法の効果について、29症例のHCV慢性肝炎患者の治療前、治療直後そして治療後6箇月目の末梢血を用いて検討した。

HCV慢性感染状態において、NK細胞総数とCD56^{dim}16⁺亜集団細胞数の減少がみられた。一方、CD56^{dim}16⁻亜集団は増加していたものの、機能性マーカーの発現は減少していた。また、CD107a発現で見た細胞傷害機能は維持されていたものの、刺激応答性のIFN- γ 産生能は低下していた。これらの異常状態は、IFN- α と抗ウイルス剤リバビリンの併用療法が著効しHCV RNAが消失した患者群においては正常化した。

以上の結果から、申請者は、HCV感染によるNK細胞の異常が細胞性免疫能の低下と疾患の慢性化をもたらしている可能性があるかと推察した。また、NK細胞の分化は、CD56^{bright}状態からCD56^{dim}16⁻状態を経てCD56^{dim}16⁺状態へと進むこと、並びに、CD56^{dim}16⁻状態が細胞傷害活性やIFN- γ の産生において、最も高い機能を持っていると推察した。

審査においては、HCVの感染受容体、NK細胞の機能低下をもたらす主要なウイルス由来因子、ウイルスの量や遺伝型とNK細胞機能低下の関連の有無、CD107a量やパーフォリン量による細胞傷害機能評価の妥当性、感染肝細胞を傷害するNK細胞の亜集団、感染肝細胞でのHLAの発現状態、治療が改善させたNK細胞機能発現経路、NK細胞の分化における主要なサイトカインシグナルと抗ウイルス剤の効果との関係、治療薬のNK細胞への直接作用の有無、免疫応答の強さと治療効果の関係の検討の重要性など、多くの質問に対してほぼ適切な回答がなされた。

本研究は、HCV感染性慢性肝炎の病態や、そのIFN- α と抗ウイルス剤併用療法の効果におけるNK細胞の変化の重要性を明らかにしたものであり、学位に値すると評価した。

審査委員長 分子病理学担当教授

山本哲郎

審 査 結 果

学位申請者名： デイスウキ オマール
(Omar Dessouki)

専 攻 分 野： 予防開発学

学位論文題名：

Functional development of natural killer cells and its modification by
hepatitis C viral infection

(NK 細胞の機能分化と C 型肝炎ウイルス感染による機能変化)

指 導： 岡田 誠治 教授

判 定 結 果： 可

平成 22 年 3 月 26 日

審 査 委 員 長 分子病理学担当教授

山本哲郎

審 査 委 員 感染防御学担当教授

原田信志

審 査 委 員 免疫識別学担当教授

西村泰治

審 査 委 員 免疫学担当教授

阪口重雄