

氏名	鷲尾 佳奈
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 乙第4483号
学位授与の日付	平成29年12月27日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Gene expression analysis of hypersensitivity to mosquito bite, chronic active EBV infection and NK/T-lymphoma/leukemia (蚊アレルギー、慢性活動性EBウイルス感染症、NK/Tリンパ腫/白血病における遺伝子発現解析)
論文審査委員	教授 山田雅夫 教授 前田嘉信 准教授 片山博志

学位論文内容の要旨

ヒトヘルペスウイルスである Epstein-Barr ウイルス (EBV) はがんを惹起することが知られており、蚊アレルギー (HMB)、慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)、NK/T リンパ腫/白血病などの致命的となりうる T/NK 細胞増殖症 (T/NK-LPD) の発症に重要な役割を果たしている。HMB や CAEBV の臨床経過において、患者はしばしば悪性リンパ腫を発症するなど、段階的に悪性化していくことが知られている。今回の研究では、患者から樹立された、CD16⁽⁻⁾ CD56⁽⁺⁾ かつ EBV 陽性の HMB、CAEBV、NK リンパ腫、NK 白血病の細胞株を用いて、これらの腫瘍の遺伝子発現をマイクロアレイで解析し、健常人由来の CD56^{bright}CD16^{dim/-} NK 細胞と比較した。主成分解析では、CAEBV と NK リンパ腫は近縁疾患であることが示された。階層的クラスタ分析と遺伝子オントロジー解析では、NK-LPD や NK リンパ腫/白血病を識別するのに有効と思われる特定の遺伝子クラスターや複数の候補遺伝子が明らかになった。

論文審査結果の要旨

EB ウイルス (EBV) は、蚊アレルギー (HMB)、慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV)、NK/T リンパ腫/白血病などからなる一連の T/NK 細胞増殖症 (T/NK-LPD) の発症に重要な役割を演じていることが知られているが、これらの疾患群の臨床経過の段階性を説明する分子病態は明確でない。

本研究では、この点を明らかにするため、いずれも患者から樹立された、HMB 由来細胞株、CAEBV 由来細胞株、NK リンパ腫由来細胞株、NK 白血病由来細胞株の遺伝子発現パターンを、マイクロアレイで評価した。上記細胞株がいずれも、NK 細胞のなかでも CD56⁺CD16⁻であったことから、健常者扁桃から分離した CD56^{bright}CD16^{dim/-} NK 細胞 (CD16⁻NK 細胞)等を対照として解析を進めた。

その結果、NK 細胞についてのマイクロアレイ主成分分析で、CD16⁻NK 細胞、HMB 由来細胞株、CAEBV 由来細胞株と NK リンパ腫由来細胞株、NK 白血病由来細胞株が散布図上で各群に分離し、CAEBV 由来細胞株と NK リンパ腫由来細胞株の発現パターンの類似性から両疾患は近縁疾患であることが示唆された。さらに階層的クラスタ分析と遺伝子オントロジー解析では、EBV 関連 NK-LPD 細胞株に共通して認められ段階的に変化する遺伝子群、NK リンパ腫由来細胞株と NK 白血病由来細胞株の間で発現が異なる遺伝子群等を明らかにした。

委員からは、細胞株を用いたことによるバイアスの可能性、今回の解析から想定される EBV 関連 NK-LPD 発症病態の仮説等について質問があり、本研究者は的確に解答した。

本研究者は、一連の EBV 関連 NK 細胞増殖症の発症病態の解明等について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。