

氏名 鈴木 大介
授与した学位 博士
専攻分野の名称 医学
学位授与番号 博甲第 4203 号
学位授与の日付 平成 22 年 9 月 30 日
学位授与の要件 医歯学総合研究科病態制御科学専攻
(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 Production of proinflammatory cytokines without invocation of cytotoxic effects by an Epstein-Barr virus-infected natural killer cell line established from a patient with hypersensitivity to mosquito bites
(蚊刺過敏症患者から樹立したEBウイルス感染NK細胞による細胞傷害性を伴わない炎症性サイトカイン産生について)

論文審査委員 教授 山田 雅夫 教授 森島 恒雄 准教授 木浦 勝行

学位論文内容の要旨

これまでの研究で蚊刺過敏症において Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染 NK 細胞が皮膚と同様に全身の炎症を引き起こすことが示されてきた。蚊刺過敏症の病因を理解するために、我々は患者血液から EBV 感染 NK 細胞株を樹立しその解析を行った。樹立した細胞株 (NKED) はタイプ II 潜伏感染の状態にあり、表現形は CD2、CD161 陽性、CD3、CD16、CD34、CD56、TCR α/β 、TCR γ/δ 陰性であった。細胞傷害性は低く、細胞傷害性分子として granzyme B、granulysin、TIA-1 を発現していたが、perforin は発現していなかった。また、NK 細胞受容体である CD94、KIR2D、NKG2D も発現していなかった。しかし、TNF- α の高い産生能を有しており、PMA あるいは TNF- α の刺激により BZLF1 mRNA が発現した。すなわち、NKED は自ら分泌した TNF- α により、自身を溶解感染に誘導できる可能性が示唆された。NKED は HMB で増殖する NK 細胞の特徴とは合致せず、HMB の病態を反映しているとは言えない。しかし、HMB で増殖する NK 細胞は細胞傷害性を有していても、IL-2 の存在下では細胞傷害性を失う可能性もあることが示された。

論文審査結果の要旨

本研究では、Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染 NK 細胞の関与が示唆される、蚊刺過敏症の病因を理解するために、患者血液から EBV 感染 NK 細胞株を樹立し、解析を行った。

その結果、樹立した細胞株 (NKED) は、EBV のタイプ II 潜伏感染状態にあり、細胞表面抗原の表現系は CD2、CD161 陽性、CD3、CD16、CD34、CD56、TCR α/β 、TCR γ/δ 陰性であった。細胞障害性は低く、細胞障害分子として granzyme B、granulysin、TIA-1 を発現していたが、perforin は発現してなかった。また NK 細胞受容体分子も発現していなかった。一方で、NKED 細胞株は TNF- α の高い産生能を有し、PMA あるいは TNF- α の刺激により EBV の溶解感染が誘導される可能性を示した。

これらの知見は、今回樹立された NKED 細胞株の性状は、蚊刺過敏症で増殖する NK 細胞とは完全に合致しないものの、EBV 感染 NK 細胞と蚊刺過敏症との関連を解明する重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

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。