

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 108 号 氏名 Nguyen Hoang Viet

論文審査担当者 主査 谷内江 昭宏

副査 村松 正道

鈴木 健之

学位請求論文

題名 **A functional polymorphism in the NKG2D gene modulates NK-cell cytotoxicity and is associated with susceptibility to Human Papilloma Virus-related cancers**

(NKG2D 遺伝子の機能多型は NK 細胞の細胞傷害性を左右し、ヒトパピローマウイルス関連がんの発症のしやすさに関与している)

掲載雑誌名 Scientific Report 2016 Dec 20;6:39231

ヒトパピローマウイルス (HPV) は、世界的に最も頻度の高い性感染症病原体であり、子宮頸がんやその他の生殖器がんの発症リスクを高めることが知られている。一方、NKG2D は活性型 NK 細胞レセプターの一つであり、ヒトにおける発がんの監視機構において重要な働きを担っている。NKG2D には、3'UTR 領域 rs1049174 の一塩基置換による遺伝子多型があり、高細胞傷害性に関連する HNK アレル保有者ではがんの発症リスクが低く、低細胞傷害性に関連する LNK では逆に発がんリスクが高いことが知られている。本研究では、ベトナム人における HPV 関連がんの発症に及ぼす NKG2D アレルの影響を明らかにするとともに、rs1049174 多型による NKG2D 蛋白発現の調節メカニズムを検討した。結果は以下のように要約される。

1. HPV 陽性生殖器がん 123 例、および 153 例の子宮頸がん女性における LNK の保有率は健常対象者 206 例の保有率に比べて有意 ($P=0.016$, $P=0.05$) に高かった。
2. 95 例の健常者 NK 細胞における NKG2D の発現レベルをフローサイトメトリーで比較したところ、HNK/HNK ホモ接合体における NKG2D 発現は、HNK/LNK ヘテロ接合体、LNK/LNK ホモ接合体に比べて有意に高かった。
3. HNK/HNK ホモ接合体の NK 細胞は、HNK/LNK ヘテロ接合体、LNK/LNK ホモ接合体の NK 細胞に比べて、NKG2D リガンドを高発現しているサイトメガロウイルス感染線維芽細胞やバルブロン酸処理白血病細胞株に対して有意に強い細胞傷害活性を示した。
4. rs1049174 は、NKG2D 発現を負に調節する miR-1245 の結合部位に含まれており、miR-1245 は、HNK に比べて LNK アレルにより強く結合することにより、NKG2D mRNA の異化を促進することが示された。

本研究の結果から、NKG2D 遺伝子多型は miR-1245 を介して NKG2D 蛋白発現を制御し、その結果として LNK 陽性個体では、HPV 感染細胞に対する NK 細胞の監視機構の低下が、発がんリスクを高めていることが示唆された。

本研究は、HPV 関連腫瘍の発症に NKG2D 遺伝子多型が関与していることを初めて証明したものであり、さらにそのメカニズムが miR-1245 を介した NKG2D 蛋白の発現調節によるものであることを示した貴重な成果であることから、学位に値すると判断された。