

サーレム ナグラ 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Evaluation of DHCR24 in prognosis of hepatitis C: possible link with risk of liver cancer
(DHCR24 のC型肝炎病態進行における役割：肝がん発症との関連に関する研究)

C型肝炎ウイルス (HCV)は、肝細胞に持続感染することにより、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌を引き起こす。近年、HCV感染により誘導される蛋白質として3 β -hydroxysterol Δ 24 reductase (DHCR24)が同定された。DHCR24は、p53を不活化することから腫瘍原性との関連が示唆されている。本研究では、DHCR24の肝細胞癌発症における役割を検証するために、ELISA法によるHCV感染者血液中の抗DHCR24抗体の測定と肝細胞癌細胞におけるDHCR24のプロモーター解析を行った。

患者由来の肝細胞を用いた検討では、HCV感染者の肝細胞癌においてDHCR24蛋白が高発現していた。ELISA法により、エジプト人血清中抗DHCR24抗体を測定したところ、GOT/GPT高値を示すHCV感染者2名においては、GOT/GPT正常の健常人(26.9 \pm 5.2 μ g/ml, n=18)よりも高い値(58.4, 60.4 μ g/ml)を示した。また、本邦における肝細胞癌患者血清中抗DHCR24抗体は、523.0 \pm 58.7 μ g/ml (n=18)と有意に高い値を示した。一方、DHCR24遺伝子プロモーター解析においては、Huh-7肝細胞癌細胞株のプロモーター領域において4ヶ所(-1453; G to A, -1420; G to T, -488; A to C, -200; G to C)に遺伝子多型が認められた。これらの変異は患者サンプルにおいても認められたが、正常サンプルでは認められなかった。これらの結果から、DHCR24はHCV感染者における肝細胞癌の発症に深く関与していることが示唆された。

質疑応答においては、血清中の抗DHCR24抗体測定の特異性について、HCV感染者で抗DHCR24抗体が上昇する機序について、DHCR24とHCVの関連をどのようにして見いだしたか、抗DHCR24抗体ELISA実験系の詳細について、WRL68細胞においてDHCR24 mRNAは発現しているが蛋白は発現していない理由について等、実験手技、実験結果、考察内容について様々な質問がなされたが、いくつかの質問に対して理解が不十分な点が見受けられた。また、学位論文の記載内容に一部不適切な点が認められたため、これらの点を含めて、学位論文の修正と加筆が行われた。

本研究は、HCV感染者における肝細胞癌の発症におけるDHCR24の役割についての解明を試みた研究であり、血中抗DHCR24抗体測定とプロモーター解析がHCV感染者における予後因子になり得る事を示した点で意義がある。博士の学位に値する研究であると判断された。

審査委員長 エイズ学Ⅲ担当教授

岡田誠治