

審査の結果の要旨

氏名 谷 口 留 美

本研究は先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染及び感染症発症の危険因子を明らかにするため、87人の先天性CMV感染児を対象として、自然免疫に関わる遺伝子多型と先天性CMV感染及び感染症発症との相関を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. Toll様受容体（TLR）遺伝子上の一塩基多型（SNP）と先天性CMV感染の関係について調べるため、TLR2、4、9遺伝子上の5つのSNPの遺伝子型をTaqMan allelic discrimination法を用いて決定し、一般的な日本人と先天性CMV感染児で遺伝子型の頻度を比較した。その結果、TLR2遺伝子のSNP rs3804100では、一般日本人に比べ、先天性CMV感染児で有意にCC遺伝子型の割合が多かった。また、TLR2遺伝子のSNP rs1898830では、一般日本人に比べ、先天性感染児でAG遺伝子型の割合が少なく、AA遺伝子型の割合が多い傾向にあった。同SNPの遺伝子型の頻度を優性遺伝モデルで解析すると、一般日本人に比べ、先天性感染児でGアレルが有意に少なかった。TLR4遺伝子上のSNP rs11536889、TLR9遺伝子上のSNP rs352139、SNP rs352140では、先天性CMV感染との相関は見られなかった。
2. TLR遺伝子上のSNPと先天性CMV感染症の関係について調べるため、上記「1」で解析したTLR2、4、9遺伝子上の5つのSNPについて、「出生時不顕性」対「出生時顕性」、「遅発症状なし」対「遅発症状あり」、「CMVに関係する臨床的特徴なし」対「CMVに関係する何らかの臨床的特徴あり」の各群で遺伝子型の頻度を比較したが、いずれの群間でも統計学的有意差はなかった。
3. Natural killer（NK）細胞の活性化受容体NKG2Dをコードする遺伝子上のSNP rs2255336（Thr72Ala, c214.A>G）と先天性CMV感染症の関係について調べるため、TLR遺伝子と同様の群間の比較を行ったところ、出生時不顕性感染児に比べ顕性感染児で有意にAアレルが多いことが判明した。その他の群間の比較では、統計学的有意差はなかった。
4. NKG2D遺伝子上の非同義置換SNP rs2255336（Thr72Ala, c214.A>G）により起こる、NKG2DへのMICAの結合に対する影響をフローサイトメトリーを用いて調べたが、GG遺伝子型とAA遺伝子型では有意差がなかった。
5. NKG2D遺伝子上の非同義置換SNP rs2255336（Thr72Ala, c214.A>G）により起こる、PI3K-Aktシグナル経路への影響をウェスタンブロッティングを用いて調べたが、多型

による影響は見られなかった。

以上、本論文は TLR2 遺伝子上の SNP が先天性 CMV 感染の危険因子になっている可能性、NKG2D 遺伝子上の非同義置換 SNP が先天性 CMV 感染症と関係している可能性を示した。今後、それらの SNP が TLR や NK 細胞の機能に対し、具体的にどのような変化をもたらすのかを解明することにより、先天性 CMV 感染及び感染症発症の機序を明らかにし、SNP 解析が、治療の選択肢を与えたり、遅発症状に対する早期介入を行う上での一助になり得ると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。