

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称	博士 (医 学)	氏 名	リョン Leong	チェン Chean	リン Ring
審査担当者	主査	教授	志田	壽利	
	副査	教授	坂本	直哉	
	副査	教授	有川	二郎	
	副査	准教授	松本	美佐子	

学 位 論 文 題 名

New insight into the host and virus interaction of HBV
(HBV に対する宿主応答の解析に関する研究)

B型肝炎ウイルス (HBV) は肝硬変や肝細胞癌 (HCC) を引き起こす病原体であり、HBV 感染は重大な公衆衛生上の問題となっている。ウイルスの発見以来、基礎から臨床にわたりさまざまな研究がされてきたが、in vivo での有用な HBV 感染モデルが存在しなかったことから、HBV が示す上記のような病原性について研究を進めることは困難であった。そのため、現在でもその病態発症機構は不明のままである。本申請者は hydrodynamic injection 法を用いて様々なノックアウトマウスの肝臓に HBV の全ゲノムを含むプラスミドを導入することにより、宿主病原体の相互作用を検討した。この感染系において、WT マウスでは一過性に血中の HB s 抗原や HBV DNA が検出されるようになり、時間経過とともに消失した。病原体由来の RNA 認識経路における必須なアダプタータンパク質である MAVS 及び TICAM-1 欠損マウスにおいては、血中の HB s 抗原や HBV DNA 量は WT マウスと同様であった。一方、*Ifnar*^{-/-}及び *Irf-3/7*^{-/-}マウスにおいては HB s 抗原および HBV DNA 量の上昇が認められた。さらに、DNA 認識経路に重要な膜貫通型の MyD88 欠損マウスにおいては、HB s 抗原が持続的に検出された。これらのことから、自然免疫応答が獲得免疫系の活性化と連携して特異的な免疫応答発動へと導く経路が HBV の排除に関与することが考えられた。

発表後審査員より、自然免疫と獲得免疫系の連携による HBV 特異的な免疫応答経路と HBV 感染病態との関連、hydrodynamic injection 法を用いた実験系モデル、本研究で使用したウイルス株、HBV に対して特異的な B 細胞の活性、本研究の in vivo 実験系と肝臓がヒト肝細胞で置換されたキメラマウスとの比較等に関する質問がなされた。申請者はいずれの質問の対しても、*Journal of Innate Immunity* にも公表した自らの研究や既報論文等を引用し、適切に回答した。

本研究は HBV の宿主病原体相互作用に関する基盤的研究として高く評価され、現在 in vivo モデルの存在しない HBV の実験系の確立に重要な知見がもたらされると期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。