

氏名	Kim Hyoji
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第540号
学位授与年月日	令和2年3月19日
審査委員	主査 教授 和田 孝一郎 副査 教授 原田 守 副査 教授 竹谷 健

論文審査の結果の要旨

エプスタインバーウイルス (EBV) は急性感染症としての伝染性単核球症だけでなく、上咽頭癌 (NPC) や EBV 関連胃癌 (EBVaGC) などの悪性疾患を起こす普遍的なガンマヘルペスウイルスである。これらの関連疾患のうち、NPC は中国南部および東南アジアに患者が多く、民族のおよび地理的な偏在も認められる。この NPC の地域集積性には、宿主の遺伝因子、EBV ゲノムの変異、生活習慣などが関与していると考えられている。

EBV のゲノム上にコードされている BART microRNA (miRNA) は、B リンパ腫と比較して上皮性悪性腫瘍で強く発現しており、アポトーシス抑制作用などを示すことから EBV 関連上皮腫瘍の形成に重要であると考えられる。しかしながら BART miRNA が NPC や EBVaGC において高発現している理由は、これまで明らかにされていなかった。そこで申請者は、全ゲノム配列が決定された 6 種類の EBV 株 (Akata, YCCEL1, SNU719, C666-1, Mutu I、および M81) の BART プロモーター領域の遺伝子配列の違いを分析した。その結果これまで報告のなかった P1 プロモーターの領域の下流に塩基の欠損 (G138557-)、いわゆる単一ヌクレオチド多型 (SNP) があることを発見した。ルシフェラーゼアッセイを用いて SNP によるプロモーター活性の違いを測定したところ、この SNP (G138557-) が存在することにより BART miRNA の発現が活性化されることが明らかになった。さらに大容量遺伝子情報データより 134 例の NPC の症例と 8 種類の実験株ウイルス由来の EBV ゲノム配列を多変量解析した結果、83.1% の高頻度 (オッズ比 5.67) で、SNP (G138557-) と NPC 症例との間で高い関連性があることが明らかになった。

この SNP (G138557-) は ETS 転写因子モチーフに重なっていることから、今後この SNP による転写活性化機構を解明することにより、BART miRNA 転写活性化の抑制による EBV 関連腫瘍の発症予防も可能になると考えられる。本研究の成果は、EBV 関連腫瘍の診断・予防治療に有用な知見を与えるものであり、学位授与に値すると判断する。