

氏 名	LIU YUXIN
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第652号
学位授与年月日	令和6年9月20日
審 査 委 員	主査 教授 松本 健一
	副査 教授 管野 貴浩
	副査 准教授 岡本 貴行

論文審査の結果の要旨

多くの成人はエプスタイン・バーウイルス（EBV）に不顕性感染している。しかし、一部の感染者はバーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、胃がんや上咽頭がん等のウイルス陽性腫瘍を発症する。これまでのところ、EBV感染を予防するワクチンや、EBV陽性腫瘍を特異的に標的とする薬剤は開発されていない。本研究では、EBV陽性腫瘍を特異的に標的とする薬剤の探索を目指し、*Bam*HI A Rightward Transcript (BART) miRNAsに注目した。BART miRNAs は全ての EBV 陽性腫瘍で発現し、ウイルスの溶解感染や宿主細胞のアポトーシスを抑制することが知られている。しかしBART miRNAsは40種もあり、その多くは機能が重複している。そこで、申請者は全てのBART miRNAsの発現を制御する遺伝子プロモーター領域に着目した。BART miRNAsの遺伝子プロモーター領域の下流に分泌型NanoLuc遺伝子を挿入したレポーター遺伝子を作製し、1,226種類ものFDA承認薬を用いて、各薬剤に対するBART miRNAs遺伝子のプロモーター活性を調べた。その結果、プロモーター活性を促進する薬剤26種、一方抑制する薬剤3種を同定した。同定した薬剤の一つの、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤・スベロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA）は、BART miRNAsプロモーター活性とBART miRNAsの転写を抑制することが明らかとなった。またSAHAは、腫瘍抑制因子であるp53非依存的にEBV感染細胞の細胞増殖を抑制することが明らかとなった。さらにSAHAは、EBV感染細胞の溶解感染を促進し、溶解感染非依存的にEBV感染細胞のアポトーシスを促進することが明らかとなった。次に、SAHAによるEBV感染細胞におけるアポトーシス促進機構を調べたところ、SAHA処理により、EBV感染細胞においてBART miRNAsの転写を抑制し、その結果、BART miRNAsの標的遺伝子であるアポトーシス促進遺伝子の発現が亢進されることが明らかとなった。以上の結果よりSAHAは、溶解感染を促進するだけでなく、BART miRNAs 転写を抑制することにより、EBV感染細胞のアポトーシスを促進させることが明らかとなった。BART miRNAsの発現は腫瘍のみならず、重症の伝染性単核球症や、慢性活動性EBV感染症などの難治性疾患でも認められる。SAHA及びSAHAに関連した薬剤は、EBV関連疾患全般に有用な可能性が示唆された。