

氏 名	AUNG PHYO WAI		
学 位 の 種 類	博士（医学）		
学 位 記 番 号	甲第 6 5 9 号		
学位授与年月日	令和 7 年 3 月 1 9 日		
審 査 委 員	主査 教授	加藤 太陽	
	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

ウイルス感染により、細胞はシチジンデアミナーゼ APOBEC3 ファミリーの発現を増加させ、ウイルスゲノムやヒトゲノムに C から T への変異を蓄積させることが知られている。しかし、腫瘍ウイルスであるEpstein-Barr ウイルス（EBV）は、核内に局在するAPOBEC3の抑制因子を保持していることから、EBV感染時のAPOBEC3 の役割は、ほとんど明らかとなっていないかった。

本研究では、EBV が持続感染している胃上皮細胞株における APOBEC3 ファミリーの発現を RT-qPCR で解析し、ウイルス感染による APOBEC3 遺伝子群の発現上昇を認めた。核内のウイルスやヒトゲノムの変異は認められなかった。しかし、ミトコンドリア DNA (mtDNA) の D ループ領域では C から T への変異が増加し、mtDNA コピー数が減少した。発現上昇していた遺伝子の1つ、APOBEC3C の過剰発現は mtDNA の変異の増加とコピー数の減少を引き起こした。また、胃上皮細胞株における EBV 感染でAPOBEC3C のミトコンドリア局在が認められた。さらに、APOBEC3C 欠損株では EBV 感染による mtDNA 変異は検出されず、コピー数も変動しなかった。これらの結果より、EBV感染によるmtDNA変異の増加はAPOBEC3Cによるものと考えられる。次に、APOBEC3C 発現を誘導する分子機構を調べた。EBV 潜伏遺伝子 LMP2A の過剰発現はミトコンドリアの機能不全を誘導することが報告されている。LMP2A の過剰発現は APOBEC3C の発現を誘導し、mtDNA 変異を増加させた。また、LMP2A を欠損したウイルスの感染は APOBEC3C の発現を誘導しなかった。

これらの結果は、EBV の持続感染はウイルス遺伝子 LMP2A を介して APOBEC3C の発現を誘導し、mtDNA に変異を導入することを示唆している。mtDNA 変異は多くのがんで報告されており、腫瘍悪性化への関与が指摘されている。EBV 陽性がんは他のがんと比べ遺伝子変異が少なく、腫瘍形成過程には不明な点が多い。mtDNA 変異は EBV 感染細胞腫瘍化における重要なステップの1つであると考えられ、本研究の成果は学位授与に値すると判断した。