

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

甲・乙	氏 名	Aung Phyo Wai
学 位 論 文 名	Persistent Epstein-Barr virus infection of epithelial cells leads to APOBEC3C expression and induces mitochondrial mutations	
学位論文審査委員	主 査	加藤 太陽
	副 査	管野 貴浩
	副 査	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。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、EBVが胃上皮細胞においてLMP2A依存的にAPOBEC3Cを誘導し、mtDNAの変異、コピー数の減少、およびミトコンドリアの矮小化を引き起こすことを明らかにした。これは、今後の基礎的、臨床的研究にとって意義深い重要な知見である。関連分野に深い造詣をもち、多岐にわたる質問にも的確に答えており、学位授与に値すると判断した。(主査：加藤 太陽)

申請者は、胃上皮細胞株を用い、持続的なEBV感染がLMP2Aを介してAPOBEC3Cを発現させることでミトコンドリアDNAを損傷し、細胞内エネルギー代謝の変化を引き起こす可能性を明らかにした。公開審査および最終試験においては、研究に関する背景および研究手法、周辺知識も豊富であり、医学博士の学位授与に相応しいものと判断した。(副査：管野 貴浩)

申請者は、上皮細胞へのEBVの潜伏感染によりAPOBEC3Cが増加し、mtDNAに変異を生じる経路を明らかにした。これはEBVが腫瘍形成を誘導するメカニズムの解明に貢献する優れた研究成果である。また、最終試験において、質疑応答も的確で背景知識も充分であることが確認できたため、学位に値すると判断した。(副査：岡本 貴行)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。