

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	Kim Hyoji
学位論文名		A Single Nucleotide Polymorphism in the BART Promoter Region of Epstein-Barr Virus Isolated From Nasopharyngeal Cancer Cells	
学位論文審査委員		主査 副査 副査	和田 孝一郎 原田 守 竹谷 健
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>最終試験又は学力の確認の結果の要旨</p> <p>本研究はEBVのゲノム上にコードされているBART miRNAのプロモーター領域のSNPがBART miRNAの発現活性に関わっていること、さらにこのSNPの存在とNPC症例との間に高い関連性があることを示した最初の研究である。本研究に関連する知識も豊富であり、将来の発展性も大いに期待できることから、学位授与に値すると判断した。（主査：和田孝一郎）</p> <p>申請者は、EBVのBART microRNAの発現が、P1プロモーター領域の単一ヌクレオチド欠損というSNP（G138557-）により影響を受けること、また、このSNPとNPCとの間に高い相関性があることを示した。関連知識も豊富で質疑応答も的確であり、学位授与に値すると判断した。（副査：原田守）</p> <p>申請者は、NPCやEBVaGCに高発現しているBART miRNAのP1プロモーター領域にSNPを発見して、このSNPがBART miRNAの発現を促進していることを明らかにした。また、このSNPがNPCと高い相関があることも証明した。本研究はEBVの発癌機序と治療法・予防法の開発に極めて重要な研究であり、周辺領域の知識も豊富であったため、学位授与に値すると判断した。（副査：竹谷健）</p>			

（備考） 要旨は、それぞれ400字以内とする。