

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 Mohammed Nure Alam Siddiquey

論 文 題 目

Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T cell and natural killer cell lymphoma

(EBウイルス関連T/NKリンパ腫におけるスベロイラニリド・ハイドロザミック酸の抗腫瘍効果)

論文審査担当者

名古屋大学教授


主 査

委 員

豊 岡 伸 哉 


名古屋大学教授

委 員

石 塚 部 保 

名古屋大学教授

委 員

門 松 健 治 

名古屋大学教授

指導教授

木 村 宏 

論文審査の結果の要旨

普遍的なウイルスである EB ウイルス (EBV) は B 細胞のみならず、T 細胞や NK 細胞にも感染し様々な悪性腫瘍と関連している。近年、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤が種々の癌細胞に対し抗腫瘍効果を示すことが明らかにされた。本研究では、HDAC 阻害剤であるスベロイラニリド・ハイドロザミック酸 (SAHA) の EBV 陽性・陰性 T/NK 細胞に対する *in vitro* および *in vivo* での細胞増殖抑制効果を検討した。まず、EBV 陽性・陰性 T/NK 細胞株へ SAHA を投与すると濃度依存的な細胞増殖の抑制がみられた。しかし、EBV 陽性株と陰性株の間に顕著な差は見られなかった。いくつかの細胞株ではアポトーシスや細胞周期停止が誘導された。さらに、EBV 溶解感染遺伝子の発現増加が起これ、反対に潜伏感染遺伝子の発現減少がみられた。次に、EBV 陽性 NK 細胞リンパ腫株を NOD/Shi-scid^{ML-2Rγ} 欠損マウスの皮下に播種し、SAHA の腹腔内投与したところ、腫瘍の伸展や転移の抑制が認められた。本研究により SAHA は EBV 関連 T/NK 細胞リンパ腫に対しアポトーシスや細胞増殖停止効果を惹起することで顕著な抑制効果を発揮することが明らかにされ、今後の臨床応用への可能性が示された。

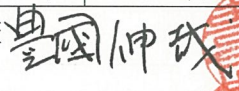
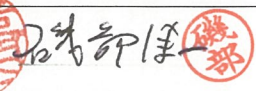
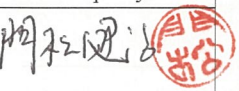


本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 唯一生着が認められたリンパ腫細胞株は、他の EBV 陽性細胞株に比べ IL-2 非依存的に増殖することが分かった。これが免疫不全マウスにおいても増殖可能である理由の一つであると考えられる。
2. ヒト末梢血単核球を SAHA 存在下で培養しても、生細胞率は 70% 以上を保持していた。免疫不全マウスモデルにおいても、コントロール群と SAHA 投与群の間で顕著な体重変化がなかった為、SAHA による副作用は少ないと考えられる。
3. SAHA が EBV 非特異的に細胞増殖抑制効果を示すことが分かった。一方、SAHA 投与により EBV 潜伏感染遺伝子である LMP1 や EBNA1 の発現低下がみられたことから、これらを介して細胞増殖抑制に至った可能性もあると考えている。
4. SAHA 投与による NF- κ B 経路シグナル関連タンパク質の変化の確認は行っていない。
5. 本研究のデータのみでは臨床応用は難しい為、SAHA を用いた EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ腫の治療に向けた準備が必要であると考えている。

本研究は、EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ腫の治療薬候補として SAHA を検討し、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	Mohammed Nure Alam Siddiquey
試験担当者	主査  三國伸哉  石巻節博  阿部健治  山本 崇 指導教授 木村 宏 			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. ヒトEBV陽性細胞が免疫不全マウスにて生着、増殖する理由について
2. スペロイラニリド・ハイドロザミック酸(SAHA)の副作用について
3. SAHAのEBウイルス特異的効果について
4. SAHA投与によるNF- κ Bシグナル経路の変化について
5. 研究成果から見た臨床応用への発展性について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、ウイルス学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。