

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 馬 淵 青 陽

論 文 題 目

Role of Epstein-Barr Virus C Promoter Deletion in Diffuse Large B Cell Lymphoma
(びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における Epstein-Barr ウイルス C プロモーター
欠損の意義)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

豊 國 伸 哉

名古屋大学教授

委員

榎 本 篤

名古屋大学教授

委員

近 藤 豊

名古屋大学教授

指導教授

加 留 部 謙 之 輔

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の臨床検体から発見された Epstein-Barr ウイルス (EBV) のコードする C プロモーター (Cp) の欠損が、EBV 関連腫瘍の発生、病勢進行に関与していることを示した。まず、大腸菌内に EBV のゲノムを細菌人工染色体として導入し、相同組み換えを用いて EBV の Cp を欠損させ、臨床検体と同様の変異株 (Cp 欠損株) を作成した。In vitro の実験では、Cp 欠損株を B 細胞に感染させると B 細胞がリンパ芽球様細胞へと効率よく形質転換することを示した。EBV 関連リンパ増殖異常症のマウスモデルを用いた In vivo の実験では、Cp 欠損株が感染したマウスの生存期間を有意に短くし、病勢進行に寄与することを示した。

従来、ウイルス関連の発癌機構については宿主のゲノム変異の寄与を中心に議論されてきたが、本研究によってウイルス自体のゲノム変異も発癌に寄与していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. B 細胞に Cp 欠損株と野生株を感染させて作成したリンパ芽球様細胞について、増殖スピードや形態は両者の間で明らかな差はみられなかった。同様に、Akata (-) や HEK293、AGS-CR2 などの細胞株にも感染させて観察したが、形態に明らかな差は見られなかった。
2. Cp の欠損が見いだされたのは EBV 関連腫瘍の 114 例中わずか 3 例ではあるが、172kbp の長い EBV ゲノムの中でわずか数百 bp の範囲に集積していること、追加の解析でさらに 2 例の Cp 欠損株が感染した症例が見いだされたこと、健常者からは Cp 欠損株が見いだされた報告が全くないことを考慮すると、主流の変異ではないもののやはり臨床的意義があるものと考えられる。
3. 4. Cp の欠損が見られた慢性活動性 EBV 感染症、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型のいずれの検体においても、感染している EBV のゲノムパターンは個体内では単一で、欠損にバリエーションはみられなかった。健常人で Cp 欠損ウイルスが見いだされた報告が全くないことを考慮すると、最初から Cp 欠損ウイルスが感染したか、野生株の感染した個体の体内において感染後非常に早期の段階で Cp の欠損が偶発的に挿入されたかという機序が考えられる。個体の中で変異が段階的に蓄積され、Quasispecies が形成されている可能性は低いものと考えられる。

本研究は、ウイルスのゲノム変異がウイルス関連発癌に寄与することを示し、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	馬 淵 青 陽	
試験担当者	主査	豊國	伸哉	副査 ₁	榎本 篤
	副査 ₂	近藤	豊	指導教授	加留部 謙之輔
(試験の結果の要旨)					
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none">1. Cp欠損株を感染させた際の培養細胞の増殖速度や形態変化について2. Cpの欠損の腫瘍発生における臨床的意義について3. Cpの欠損が発生したタイミングについて4. Cpの欠損とQuasispeciesとの関連について <p>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、臓器病態診断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。</p>					