

別紙 1 - 1

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 宮城 尚平

論 文 題 目

A STING inhibitor suppresses EBV-induced B cell transformation and lymphomagenesis

(STING 阻害剤は EBV による B 細胞形質転換とリンパ腫形成を抑制する)

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

別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

本研究では、Epstein-Barr virus (EBV) による B 細胞形質転換とリンパ腫形成において、stimulator of interferon genes (STING) という宿主蛋白質が果たす役割について検討した。STING は、EBV によって形質転換された B 細胞である lymphoblastoid cell line (LCL) 及び EBV 関連リンパ増殖異常症 (EBV-associated lymphoproliferative disorder, EBV-LPD) モデルマウスの腫瘍組織で発現していること、また STING 阻害剤である C-176 の投与によって、EBV による B 細胞形質転換効率が抑制され、上記モデルマウスでも腫瘍形成が抑制されることを明らかにした。この作用機序については、B 細胞と T 細胞間の液性因子等の非直接的な相互作用に働いていることが示唆される結果を得たが、その詳細なメカニズムについては未だ明らかでなく、今後の検討課題である。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. EBV-LPD モデルマウスの腫瘍組織において、免疫染色によって STING の発現を確認したが、陽性細胞は少数であった。そこで、蛍光免疫染色及びフローサイトメトリーによる発現検討を行なったところ、EBV に感染した B 細胞よりもむしろ浸潤した T 細胞で STING は高発現していた。この結果は、STING が高発現している LCL とは対照的であり、in vitro での B 細胞形質転換と、マウスマodel やヒトでの腫瘍形成における STING 発現制御機構は異なる可能性が示唆され、今後の検討が必要と考えられた。
2. LCL では、ヒト初代 B 細胞と異なり、STING が高発現している。しかし、STING 阻害剤である C-176 投与によって明瞭な STING 阻害効果は得られなかった。一方で、ヒト初代 T 細胞では STING 阻害効果が観察できた。このことから、LCL においては、EBV によって STING が発現誘導され、かつその活性化機構が EBV によって何らかの形で制御されていることが示唆された。
3. LCL では EBV 感染によって STING 発現が誘導されていることが推測されるが、その詳細な機序については明らかでない。そこで、複数のヒト由来細胞株において、STING のプロモーター活性を上昇させる EBV 遺伝子を網羅的に解析した。その中から候補遺伝子を Akata 細胞に導入したが、明らかな STING の発現上昇は得られなかった。この結果から、LCL における STING の発現誘導は、単一の EBV 遺伝子によるものではなく、より複雑な制御機構によるものであることが示唆された。

本研究は、EBV-LPD の発症機構を解明する上で、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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏 名	宮城 尚平
試験担当者	主査 豊國 伸哉 副査 ₂ 近藤 豊	副査 ₁ 榎本 篤 指導教授 加留部 謙之輔	

(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. EBV-LPDモデルマウスの腫瘍組織におけるSTINGの発現について
2. LCLとT細胞におけるSTINGの活性化機構について
3. LCLにおけるSTING発現誘導機構について

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、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、学位審査委員会議の上、合格と判断した。