論文審査の結果の要旨

氏名　　ティワウェッチ　ダナイ

上咽頭癌は世界的に見れば稀な腫瘍であるが、中国南部、及び、東南アジアに多く見られる。地理あるいは民族に依存した発症パタンを示す点は、医人類学・民族疫学的興味を引く疾患である。疫学的研究から、上咽頭癌発症には、Epstein-Barr(EB)ウイルス感染、環境要因、及び、宿主の遺伝的感受性といった多因子が関与していると考えられ、上咽頭癌の発症に関しては多面的研究が必要である。多発地域に含まれるタイにおいて、上咽頭癌がEBウイルスと癌感受性遺伝子とどのように関係しているかについて研究したのが本論文である。

本論文は４つの部分から構成されている。第１部で研究全体の背景の説明と位置づけがなされ、第２・３部に研究成果が提示され、第４部が全体のまとめに充当されている。

第１章では、EBウイルス感染を血清疫学的検索により調べた。上咽頭癌患者でIgA/EA、IgA/VCA、及び、IgG/EAの幾何平均抗体価が癌の進行と共に上昇すること、IgG/VCAの幾何平均抗体価は組織型に関連し増加する傾向を示すことから、これらの血清マーカーがタイの上咽頭癌の分析に有用であることを示唆した。

第２章は、EBウイルスの多様性・系統解析に関してである。EBウイルスゲノムをPCR法、及び、ダイレクトシーケンス法により解析し、患者においてdel-LMP1型が偏在することを明らかにした。患者のLMP1のアミノ酸配列の多様性は、先行研究で知られているEBウイルス亜型に概ね分類されたが、新たな亜型の存在も確認した。以上の結果から、上咽頭癌発症との関連が見いだされたdel-LMP1系統が、タイにおける上咽頭癌の分子マーカーとして期待された。

第３章では、細胞の分裂・増殖・アポトーシスにかかわるp53について、コドン72多型(Pro/Arg)がタイの上咽頭癌発症に関する遺伝的リスク要因となるかを検討した。患者と対照群の中で遺伝子型頻度あるいは対立遺伝子頻度に差は観察されなかったが、>40、>45、及び、>50歳の3つの年齢群へ分類すると、p53遺伝子型頻度に有意な差が見られた。高年齢における上咽頭癌とp53遺伝子多型が関連することが初めて示唆されたことは高く評価される。

第４章では、多くの発癌物質の解毒に関わるグルタチオンS転移酵素M1遺伝子(GSTM1)の欠損型と上咽頭癌の関連を見た。患者と対照群の間で遺伝子型頻度に差は観察されなかったが、p53と同様に、GSTM1欠損遺伝子型の頻度は上位年齢群で著しく異なり、上咽頭癌感受性とGSTM1多型が関連することを示唆した。

第５章では、チトクロムP450 2A6遺伝子(CYP2A6)と上咽頭癌のかかわりを見た。前発癌物質を発癌物質へ活性化する過程にかかわる酵素活性に欠けるCYP2A6*4Cの分布は、患者と対照群で差が見いだされた。上咽頭癌患者の中では、少なくとも1つのCYP2A6*4Cを持つと、WHO分類のI型でOR値は16.7とWHOII型、及び、WHOIII型に比べ、それぞれ５、９倍高いリスクを示した。一方、病期I&IIの患者ではOR値は16.7であり、病期III&IVの患者より9倍高いリスクを示した。この結果は、CYP2A6多型が上咽頭癌発症に重要な役割を果たし、タイ人集団において上咽頭癌発症と癌の進行に関するマーカーとして用いられることを示唆した。

第４部では、上記の検索結果を総括しつつ、上咽頭癌発症に関わる個々の潜在的高リスク遺伝子型の組合せを考察している。感受性遺伝子の2つ、及び、3つの高リスク遺伝子型を持つ個体は、2.6倍高いリスクを示し、上咽頭癌を発症する際、宿主の感受性遺伝子の組合せが重要であることが示唆された。さらに、EBウイルスと感受性遺伝子の関連性について検討した結果、感受性遺伝子の危険遺伝子型とdel-LMP1亜型の間に関連は見いだされず、EBウイルスと宿主の感受性遺伝子は上咽頭癌発症に関し独立した役割を担っていることが考えられた。

以上より、本論文でEBウイルスに関する血清・ゲノム指標と、宿主の感受性遺伝子多型情報を併用することで、タイの上咽頭癌の予防・診断への途を拓いたことは高く評価できるものである。

本論文は、Anant Karalak・Pecharin Srivatanakul・石田貴文との共著であるが、石田は指導教員として、Anant Karalak、Pecharin Srivatanakulは試料調製者として加わっており、本論文の実験・解析は論文提出者が終始主体となっておこないその論文への寄与は十分と判断される。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。