

審査の結果の要旨

氏名 井上 揚子

Epstein-Barr virus (EBV) 関連胃癌は胃癌全体の 5 から 18%を占め、世界中に広く分布している。EBV 関連胃癌は、胃癌の中で、臨床的・病理学的に特異な一群を形成していることから、その発癌機構、癌維持機構、悪性化に独自なものがあることが予想される。

本研究は、EBV 関連胃癌における癌遺伝子 *c-met* の意義を明らかにするために、胃癌組織における *Met* の発現を免疫組織化学的に検索し、臨床病理学的因子との相関を比較検討した。さらに、現在、EBV 関連胃癌から細胞株化された唯一の細胞株である SNU-719 細胞、および、EBV 関連蛋白強制発現系を用いた検討を加え、下記の結果を得ている。

1. 胃癌組織マイクロアレイを用いた免疫組織化学的検索では、*Met* の発現は EBV 関連胃癌に有意に多く認められた。
2. EBV 関連胃癌において、*Met* が発現亢進、構成的活性化をきたし、*Met* の構成的活性化に EBV の EBER が関与していることが示唆された。
3. *Met* が、EBV 関連胃癌の腫瘍組織における細胞増殖能に関与している可能性がある。

以上、本論文は EBV 関連胃癌において高頻度にみられる、*Met* の発現が、腫瘍の増殖にかかわっていることを明らかにした。*Met* の過剰発現は、胃癌をはじめ、膵臓癌、肺癌、腎癌など、多くの悪性腫瘍において浸潤や転移に関与する予後不良因子である。そして、EBV 関連胃癌は、胃癌の中で、原因が特定できる癌であり、その発癌、進展機構の解明は、他の胃癌の研究や、ウイルス関連腫瘍にも重要な知見をもたらすものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。