

審査の結果の要旨

氏名 篠崎 綾

本研究は、Epstein-Barr Virus (EBV) 関連胃癌における腫瘍細胞の分化・形質の決定および発癌機構を解明するため、上皮細胞間接着分子であるClaudin (CLDN) やE-cadherinの発現とその制御に関わるmicroRNAであるmiR-200 familyの発現について検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 正常ヒト組織におけるCLDNの発現を免疫組織化学的に検討し、CLDN18が胃上皮に特異的に発現する分子であることを見出した。
2. EBV関連胃癌の大部分はCLDN18陽性、CLDN3陰性の胃型のCLDN発現パターンを呈しており、さらに粘液形質の発現においても胃型もしくは無形質型に分類されることを示し、これが胃粘膜上皮の腺頸部に存在する胃上皮幹細胞に類似した形質であることを見出した。
3. 胃癌の手術検体を用いたquantitative RT-PCR法により、EBV関連胃癌においてE-cadherinの発現が低下していることを見出し、さらにこの発現制御に関わるmiR-200a、miR-200bの発現がEBV関連胃癌において特異的に低下していることを示した。
4. EBV関連胃癌モデル細胞株を作製し、*in vitro*でEBV感染に伴い、miR-200a、miR-200bの発現が低下することを示した。さらにmiR-200 familyのターゲットである転写抑制因子ZEB1、ZEB2の発現が亢進し、その結果としてE-cadherinの発現が低下し、著明な細胞相互接着性の低下や形態の変化を来すことを示した。
5. 胃癌細胞株にEBV潜伏遺伝子を導入した細胞株を用いた検討により、EBV関連胃癌におけるmiR-200 familyの発現低下に潜伏感染遺伝子の一つであるEBV-encoded small RNA (EBER)が関与していることを示した。

以上、本論文はEBV 関連胃癌における CLDN の発現の解析から、この腫瘍細胞の分化・形質の特徴を明らかにした。さらにEBV 関連胃癌において特異的にmiR-200 familyの発現が低下し、そのターゲットであるZEB1、ZEB2の発現亢進を介して、E-cadherinの発現を抑制していることを明らかにし、さらにこの現象にEBERが関与していることを示した。本研究は

これまで明らかではなかった EBV 関連胃癌における CLDN の発現および microRNA 異常について新たな知見をもたらし、EBV 関連胃癌の発癌機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。