

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 日比谷 孝志

本研究では、EB ウイルス関連胃癌において発癌に関与していることが疑われる EB ウイルス潜伏感染遺伝子である EBNA-1, LMP-2A を胃粘膜に発現させたトランスジェニックマウスを用いた胃粘膜への影響、及び DNA メチル化による microRNA の発現の変化と EMT への関与の 2 点について検討を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 生後 100 週の LMP-2A トランスジェニックマウスの胃に浸潤を伴う低分化腺癌と、粘膜内に限局した少量の印環細胞様細胞を伴う腺癌を 1 例ずつ認めた。低分化腺癌では DNA methyltransferase 1 (DNMT1) が背景粘膜の 1.4 倍発現していた。
2. 背景の胃底腺粘膜において EBNA-1 トランスジェニック、LMP-2A トランスジェニックマウスに萎縮を認めた。
3. 胃癌手術検体において EB ウイルス関連胃癌では非 EB ウイルス関連胃癌と比較し有意に miR-141 の発現が低下していた。
4. miR-200c/141 プロモーター領域には EB ウイルス関連胃癌ではメチル化を認めたのに対し、非 EB ウイルス関連胃癌では症例によってメチル化の有無に差を認めた。
5. 胃癌培養細胞では、TMK1, AGS では EB ウイルスが感染すると miR-200c/141 プロモーター領域のメチル化を認めなかったにもかかわらず、miR-141 の発現が脱メチル化で変化を認めた。MKN74 では EB ウイルスが感染すると、miR-200c/141 プロモーター領域の著明なメチル化と miR-141 発現の低下、細胞接着性の低下を認めた。脱メチル化にて miR-141 発現の回復を認め、miR-141 導入により ZEB1 の発現低下、E-cadherin 発現の増加を認めた。

以上、本論文は LMP-2A トランスジェニックマウスの胃粘膜に腫瘍形成することが明らかになった。この結果、EB ウイルス関連胃癌の発癌に LMP-2A が関与している可能性が示唆された。また、LMP-2A、EBNA-1 が EB ウイルス感染による萎縮性胃炎の原因遺伝子である可能性が明らかになった。DNMT1 発現が亢進していることから、DNMT1 が DNMT3 の働きをサポートすることによって、DNA メチル化

異常を引き起こし、癌の形成に寄与している可能性が示唆された。

EB ウイルス関連胃癌手術検体の検討によって、miR-141 の発現が EB ウイルス関連胃癌で有意に低下していることが明らかになった。

胃癌細胞株の実験結果より、EB ウイルス関連胃癌が低分化な組織像を示す原因は、複数の要因によって引き起こされている可能性が示唆され、その一つにプロモーター領域の DNA メチル化による miR-141 の発現低下により EMT が引き起こされる経路があることがわかった。

本研究では今まで明らかではなかった EB ウイルス関連胃癌の発癌メカニズムの一つとして LMP-2A の関与の可能性を示唆し、DNMT1 亢進を介したメチル化によって癌の形成を起こす可能性、microRNA 発現に影響を与え、低分化な組織型を示すメカニズムの一つであることを明らかにしたことで、EB ウイルスが胃癌を形成するメカニズム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。