

## 論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

森田 亮

主論文の題目  
および  
掲載・審査委員名

題目 Suppressive Effects of EB Virus Infection on HER2 Expression in Gastric Cancer Cells（胃癌細胞におけるEBウイルス感染のHER2発現に対する抑制効果）

掲載誌 Integrative Molecular Medicine 2014; 1:57-60

主査 太田 智彦

副査 津川 浩一郎

副査 山野 嘉久

### [論文の要旨・価値]

2014年、Cancer Genome Atlasにより、胃癌は4つのSubtypeに分類された。そのうちの1つであるEpstein-Barr virus陽性(EBV)型はHER2陽性率がきわめて低い。そこで、本研究ではEBV感染が胃癌細胞のHER2経路に与える影響を解析している。HER2(ErbB2)過剰発現を有する胃癌細胞株JRSTにEBVを感染させ、非感染細胞JRST-Neoをコントロールとして、RT-PCR、ウェスタンブロット、蛍光免疫染色にて遺伝子と蛋白質の発現および蛋白質リン酸化、MTTアッセイにて細胞増殖、Cell migrationアッセイにて運動能、Caspase-3アッセイにてアポトーシスを解析した。その結果、JRST-EBV細胞ではJRST-Neoに比較して、HER2のmRNAレベルには変化がないにもかかわらず、HER2蛋白質発現の低下を認め、HER2シグナルの下流であるMAPKリン酸化およびAktリン酸化の低下を認めた。これに伴いJRST-EBV細胞では増殖能および運動能が低下している一方、JRST-Neo細胞で認められるトラスツズマブによるアポトーシス誘導および増殖抑制効果は減弱していた。本論文はEBV感染により、HER2経路が蛋白質レベルで抑制されることを最初に示した論文で、今後、EBV型胃癌の臨床への貢献が期待できる重要な論文である。

[審査概要] 学位審査は平成27年1月28日、多数の陪席者のもとに行われた。約25分間のPCを用いた発表の後、約30分間の質疑応答が行われた。質疑応答では、①JRST-Neo細胞のコントロールとしての妥当性、②コントロールとしてのHER2陰性細胞株の必要性、③HER2蛋白質低下の定量的評価の必要性、④Cell migrationアッセイの観察期間の妥当性、⑤HER2低下に起因しないウイルス感染による細胞増殖能低下の可能性、⑥平均値のデータにエラーバーがない点、⑦今後の臨床応用への戦略、などが質問され、おおむね適切に回答した。

## 最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 研究手法に関する質問には一部回答が明瞭でない点があったが、概ね的確な回答をすることができ、今後、研究を立案し遂行することも可能であると考えられる。当該研究領域における背景、問題点、研究に至った経緯をうまく説明し、領域に関する質問にも適切な回答が得られた。英語読解力に関してはCancer Genome Atlasの原著論文(Nature, 2014)の抄録部分の和訳を行い、ほぼ正確に翻訳を終えた。態度、人柄にも優れ、研究能力、学識、研究意欲を総合的に考えた結果、学位授与に値すると判断した。