






Title	K1 gene transformation activities in AIDS-related and classic type Kaposi ' s sarcoma : Correlation with clinical presentation(Review_審査要旨)
Author(s)	Uehara, Karina
Citation	scientific reports, 9(6416)
Issue Date	2020-04-23
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/46707
Rights	© The Author(s) 2019

(別紙様式第 7 号)




論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	上原 佳里奈
論文審査委員	審査日	令和 2 年 1 月 14 日	
	主査教授	新谷 研一 	
	副査教授	吉見 直己 	
	副査教授	大野 真治 	
(論文題目)			
K1 gene transformation activities in AIDS-related and classic type Kaposi's sarcoma: Correlation with clinical presentation (AIDS 関連型カポジ肉腫と古典型カポジ肉腫由来 KSHV K1 遺伝子の形質転換能と臨床像の関連)			
(論文審査結果の要旨)			
1. 研究の背景と目的			
<p>カポジ肉腫 (KS) は 4 つの臨床病型に分類される。中でも AIDS 関連型 KS は進行が早く多臓器に病変が及ぶが、古典型 KS は皮膚に局限し自然消退させる。しかし、この臨床像の違いについて原因の詳細は不明である。KS は Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) 感染により発症し、その K1 遺伝子は形質転換 (各種悪性腫瘍形質の誘導) に関与する。K1 は膜貫通蛋白質で、細胞内ドメインに免疫受容体チロシン活性化モチーフを有し、Akt や NF-κB を活性化する。AIDS 関連型、古典型 KS 由来の K1 (AK1、CK1) の細胞外ドメインのアミノ酸配列に多数の差異を認めたことから、著者らは臨床像の違いとの関連を念頭に、両 K1 の形質転換能を初代培養細胞で比較検討した。</p>			
2. 研究方法と結果			
<p>マウス胚線維芽細胞に AK1、CK1 と非発現レトロウイルスを導入すると (AK1、CK1、mock 細胞)、AK1 細胞では増殖の亢進 (MTT 法、PCNA 染色、DNA ヒストグラム) のみならず、酸化ストレスによるアポトーシス誘導と DNA 損傷応答誘導 (細胞周期停止) の抑制 (TUNEL 法、ATM、ATR 発現)、及び Akt、NF-κB の活性化亢進が認められた (Akt、IκB リン酸化、p65 核移行、レポーター遺伝子実験)。さらに、AK1 選択的 siRNA により増殖亢進、アポトーシス抑制 (TUNEL 法、アネキシン V/PI 法)、DNA 損傷応答抑制 (リン酸化ヒストン H2AX 法) の消失が確認された。</p> <p>また、AK1、CK1 細胞はともに足場非依存性増殖能 (軟寒天培地コロニー形成試験) を示したが、AK1 細胞がヌードマウスにおいて浸潤性で NF-κB 活性陽性の腫瘍を形成したのに対し、CK1 細胞は腫瘍形成能を欠いていた。以上より、AK1 は CK1 より高い形質転換能を有すると結論された。</p>			
3. 研究成果の意義と学術的水準			
<p>K1 遺伝子は、KSHV の中でも最も顕著な多変異領域であり、冒頭にふれたアミノ酸配列の差異を示すとともにウイルスの遺伝子型 (A~D 型) の分類に使用される。本研究は、異なる遺伝子型の K1 遺伝子に焦点を絞り、他遺伝子や宿主免疫の影響を排して KS 病像への関与を分子生物学的レベルで個別に探ろうとするものであり、KS の病態解明には必須の取り組みである。実験で見出された形質転換能の違いは、遺伝子型と患者臨床像の関連についてのヒト観察研究 (A 型の強毒性) の生物学的基盤とも言える極めて優れた基礎的知見である。</p> <p>以上、本研究の成果は極めて意義深く、国際的にも高い学術水準にあり、本論文は学位授与に十分値するものと判断した。</p>			

- 備考 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書きとすること。
 2 要旨は 800 字 ~ 1200 字以内にまとめること。
 3 *印は記入しないこと。

(別紙様式第8号)

最終試験結果の要旨

報告番号	*課程博第 号	氏名	上原 佳里奈
論文審査委員	審査日	令和 2年 1月 14日	
	主査教授	荻谷 研一	
	副査教授	吉見 直己	
	副査教授	大野 真治	
(論文題目)			
<p>K1 gene transformation activities in AIDS-related and classic type Kaposi's sarcoma: Correlation with clinical presentation (AIDS 関連型カポジ肉腫と古典型カポジ肉腫由来 KSHV K1 遺伝子の形質転換能と臨床像の関連)</p> <p>最終試験は口頭による公開討論によって行い、以下の点について確認した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 研究の内容、意義についてよく把握していること。 2. 研究の目的と方法について十分理解、熟知していること。 3. 研究結果について正しく理解していること。 4. 関連する内外の研究をよく把握していること。 5. 研究成果の展望について確かな見解を有していること。 <p>これらに関連する質問に対して十分な回答が得られたため、本学大学院博士課程を修了するに値すると判断し、最終試験は合格とした。</p>			

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
 2 *印は記入しないこと。