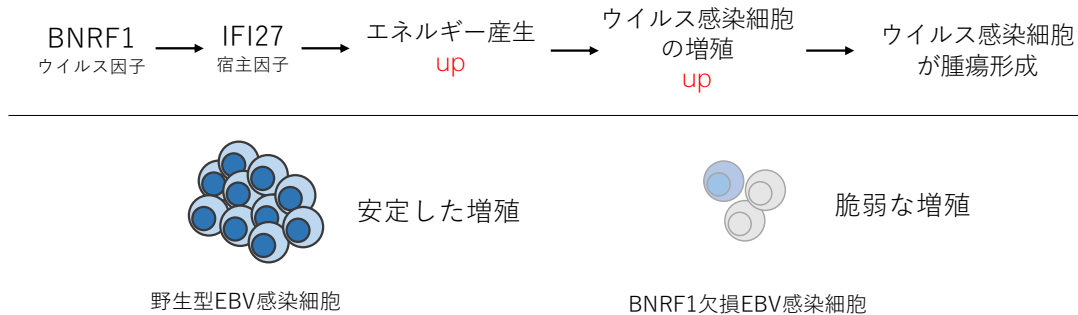


# 発がんウイルス(EBウイルス)に感染した細胞の増殖が促進され、腫瘍が形成されるメカニズムを発見



## 【ポイント】

- ・悪性リンパ腫の原因となる EB ウイルス(Epstein-Barr ウイルス)が有する BNRF1 遺伝子は感染細胞の細胞死を抑制し、安定した増殖を可能にする
- ・BNRF1 が誘導する“安定な細胞増殖”にはミトコンドリアタンパク質 IFI27 が関与する
- ・BNRF1 や IFI27 が存在しない EB ウイルス感染細胞の腫瘍形成能は著しく低下し、EB ウイルス関連腫瘍の形成には効率的なエネルギー産生が必要である

## 【要旨】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学の木村宏 (きむら ひろし)教授、佐藤好隆(さとう よしたか)准教授らの研究グループは、血液・腫瘍内科学の清井仁(きよい ひとし)教授、佐合健(さごう けん)大学院生、生体反応病理学の豊國伸哉(とよくに しんや)教授、名古屋市立大学ウイルス学の奥野友介(おくの ゆうすけ)教授、藤田医科大学ウイルス学の村田貴之(むらた たかゆき)教授らとの共同研究で、発がんウイルス Epstein-Barr ウイルスが B 細胞を不死化する際にウイルス因子 BNRF1 が宿主因子 IFI27 を誘導し、安定した細胞増殖能を獲得することを明らかにしました。

Epstein-Barr ウイルス関連リンパ腫は、一般に抗がん剤が効きにくく、予後不良であることが知られており、これらのリンパ腫に有効な治療法の開発が求められています。本発見は、BNRF1 や IFI27 を治療標的とする新たな治療法の開発に繋がると期待されます。

本研究成果は、2024 年 2 月 1 日付(日本時間 2 月 2 日午前 4 時)国際学術誌『PLOS Pathogens』に掲載されました。

## 1. 背景

Epstein-Barr ウイルス(EB ウイルス) (\*1) は約 50 年前に発見されたヒトに腫瘍を起こす発がんヘルペスウイルスです。成人の 90%以上に感染していますが、ほとんど症状を示さず、体内で主に B 細胞に潜伏します。そして、時としてバーキットリンパ腫やびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (\*2)、移植後リンパ増殖症などのリンパ腫(血液のがん)の原因になることがあります。

EB ウイルスは 70 以上もの遺伝子を持っており、これらのウイルス遺伝子が感染細胞内で巧みに機能して、宿主細胞を乗っ取り、ウイルスにとって都合のよい細胞状態に変換します。EB ウイルスの遺伝子は、数が多く、多くの遺伝子でその機能はまだ完全には分かっていません。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫においては、腫瘍細胞内に EB ウイルスが存在する症例と EB ウイルスが存在しない症例では、EB ウイルスが存在する症例の方が、予後が悪いことが知られており、一般に EB ウイルス関連リンパ腫は抗がん剤が効きにくいとされています。そのため、EB ウイルス関連リンパ腫に対する新たな治療法の開発が求められています。本研究では、EB ウイルスの遺伝子 BNRF1 に着目し、その機能を明らかにしました。

## 2. 研究成果

ヒトのヘルペスウイルスには、腫瘍の原因になるものとならないものが存在します。両者は多くの遺伝子を共有していますが、本研究では腫瘍を起こすヘルペスウイルスにのみ存在する遺伝子 EBV-BNRF1 に着目し、この遺伝子が腫瘍細胞に与える影響について解析を行いました。

BNRF1 を欠損させた組換え EB ウイルス (EBV/BNRF1-KO) (\*3) を作出し、B 細胞に感染させると、EBV/BNRF1-KO ウイルスは B 細胞を不死化しましたが、その活性は野生型 (遺伝子を欠損させていない親株) に比べて低く、感染細胞の増殖能も低下していました。EBV/BNRF1-KO 感染細胞を免疫不全マウスに移植すると、マウスの体内で腫瘍を形成することが出来ず、BNRF1 遺伝子の欠損により EB ウイルスの病原性が著しく低下することが明らかとなりました (図 1)。

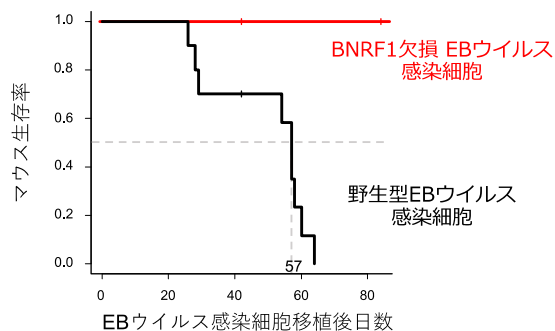
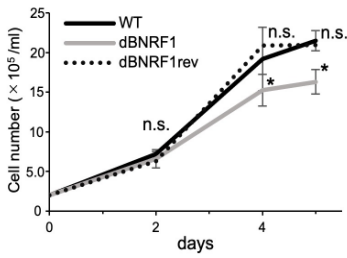


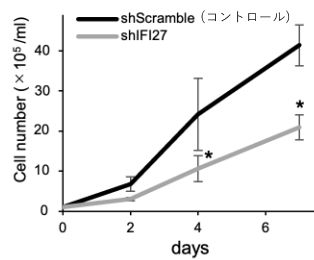
図1: BNRF1欠損EBウイルス感染細胞はマウスに腫瘍を形成できない

遺伝子発現解析によって、ウイルス因子 BNRF1 遺伝子の発現で影響を受ける宿主遺伝子 IFI27 (\*4) を同定し、EB ウイルス感染細胞で IFI27 の発現を低下させると、BNRF1 を欠損させたときと同じ表現型を示すことを明らかにしました (図 2)。BNRF1 の欠損や IFI27 の発現低下によって、EB ウイルス感染細胞内では活性酸素 (\*5) が蓄積し、そのためエネルギー産生が十分に行えず、細胞内 ATP 量が減少することを見つけました。したがって、EB ウイルスの BNRF1 と宿主因子 IFI27 は、感染細胞内で活性酸素の発生を抑制し、ウイルス感染細胞の安定的な増殖に貢献していることが分かりました。

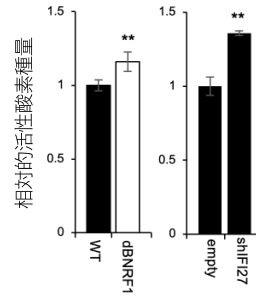
細胞増殖曲線



注：dBNRF1revは変異復帰株の略でWTと同じ遺伝形質を持つ



細胞内活性酸素種量



細胞内ATP量

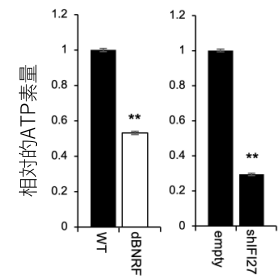


図2: BNRF1の欠損(dBNRF1)とIFI27の発現阻害(shIFI27)はEBウイルス感染細胞で類似の表現型を示す

### 3. 今後の展開

EB ウイルス感染細胞はヒトの身体の中に潜み、いずれ腫瘍細胞へと変化すると考えられています。本研究で、EB ウイルス感染細胞の安定的な細胞増殖にウイルス因子の BNRF1 と宿主因子の IFI27 が関与していること、および、BNRF1 や IFI27 を阻害すると EB ウイルス感染細胞の病原性が低下することが明らかとなりました。BNRF1 と IFI27 はともに感染細胞でのエネルギー産生に関与しているため、ウイルスによるエネルギー産生が新たな治療標的となる可能性が示唆されました。

### 4. 用語説明

- \*1) Epstein-Barr ウイルス(EB ウイルス):ヘルペスウイルス科の DNA ウイルスで、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、移植後リンパ増殖症、慢性活動性 EBV 病、上咽頭癌、胃癌などのがんの原因となる。
- \*2) びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫:悪性リンパ腫の中で最も患者数が多い病型であり、全リンパ腫のおよそ 30~40%を占める。EB ウイルス陽性の腫瘍も存在する。
- \*3) 組換え EB ウイルス:BAC システムを用いた大腸菌内での相同組換えにより、1 塩基レベルでの置換が可能な EB ウイルスへの変異導入システムによって作られた人工ウイルス。
- \*4) IFI27:Interferon Alpha Inducible Protein 27 にコードされているミトコンドリアに局在するタンパク質。近年、腫瘍促進効果が報告されている。
- \*5) 活性酸素:高い反応性をもつ酸素分子の総称。過酸化水素やスーパーオキシドなどが含まれる。高濃度の活性酸素は細胞毒性を示す。

## 5. 支援・謝辞

本研究は日本医療研究開発機構(AMED)新興・再興感染症研究基盤創生事業(多分野融合研究領域)「ウイルス感染後に感染細胞の核内に出現する構造体の時空間的解析」(JP21wm0325042)(研究代表者 佐藤好隆)や科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業 CREST 領域「細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創出」における研究課題「細胞外微粒子への生体応答と発がん・動脈硬化症との関連の解析」(JPMJCR19H4)(研究代表者 豊國伸哉)などの支援を受けて行われました。

### 【論文情報】

雑誌名:PLOS Pathogens

論文タイトル: Epstein-Barr virus lytic gene BNRF1 promotes B-cell lymphomagenesis via IFI27 upregulation

著者名・所属名: Ken Sagou<sup>1, 2</sup>, Yoshitaka Sato<sup>1\*</sup>, Yusuke Okuno<sup>3</sup>, Takahiro Watanabe<sup>1</sup>, Tomoki Inagaki<sup>1</sup>, Yashiro Motooka<sup>4</sup>, Shinya Toyokuni<sup>4</sup>, Takayuki Murata<sup>5</sup>, Hitoshi Kiyoi<sup>2</sup>, Hiroshi Kimura<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Virology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>2</sup>Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>3</sup>Department of Virology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

<sup>4</sup>Department of Pathology and Biological Responses, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>5</sup>Department of Virology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan

\*Corresponding authors

DOI: 10.1371/journal.ppat.1011954

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/PLO\\_240202en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/PLO_240202en.pdf)