

ありふれたウイルスががんを引き起こす機構を解明！

～EB ウイルスが多様ながんを起こすメカニズムを特定、治療法開発に期待～
Blood（米国血液学会誌）、6月26日11時(現地時間)6月27日0時(日本時間)

研究成果の概要

EB ウイルス（EBV）は世界中のほとんどの人に生涯潜伏感染しているありふれたウイルスですが、ごく一部の感染者には様々ながんを引き起こします。本研究では、世界中の人から取得した EBV のゲノムを解析し、このウイルスが特定の人にだけがんを発症させる仕組みや、1種類のウイルスが20種類以上のがんに関わる仕組みなどを解明しました。本成果は、EBV が引き起こすがんの予防や治療法開発に役立ちます。

【研究のポイント】

- ・EBV が特定の人だけにがんを起こす仕組みを明らかにしました。
- ・たった1種類のウイルスが多様ながんを発症させる理由を解明しました。
- ・このウイルスががんを起こす仕組みの理解が深まり、予防・治療法開発に貢献します。

【背景】

名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学分野の奥野友介（おくの ゆうすけ）教授、濱田太立（はまだ もとはる）講師、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）准教授らの国際共同研究グループは、世界各地から集めた EBV の遺伝情報（ゲノム）を解析し、このウイルスががんを引き起こす新たな仕組みを解明しました。本研究結果は、米国血液学会の科学誌『Blood』に掲載されます（米国時間 2025 年 6 月 26 日付の電子版）。

EBV は、世界人口の約 95% が成人までに感染するウイルスで、感染時に風邪のような軽い症状を起こした後に、生涯にわたり体内に潜伏し続けます。潜伏感染している人の多くには害を与えませんが、一部の人に対してはさまざまながんを引き起こすことが知られています。また、他のがんに関連するウイルスが起こすがんは 1～数種類に限られるのに対し、EBV は 20 種類を超えるがんに関連します。しかし、なぜ EBV がこれらの特徴を持つのかは明らかではありませんでした。

【研究の成果】

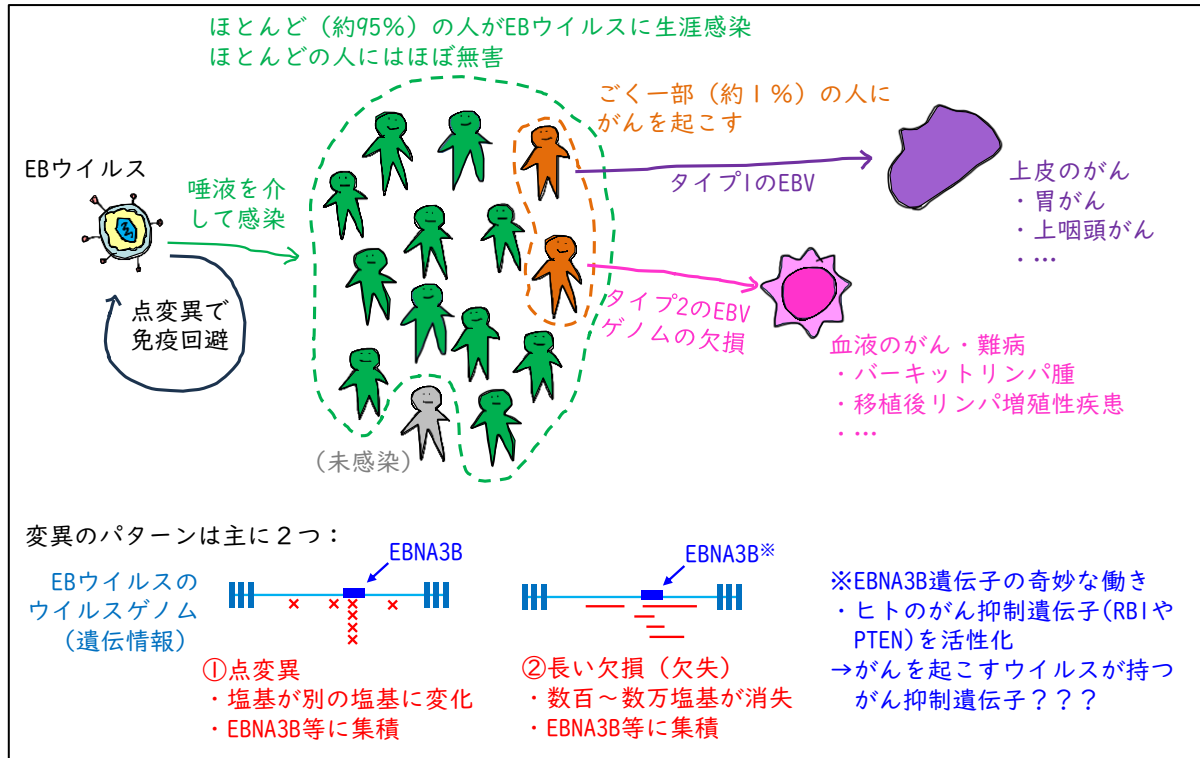


図1. 今回の研究で判明した、EB ウイルスが様々ながんを引き起こすための仕組み

本研究グループは、EBV ががんを引き起こす仕組みを明らかにするため、世界中から収集した計 990 株の EBV ウイルスの遺伝情報（ゲノム）を次世代シーケンサーで解析しました。

ウイルスの系統解析をしたところ、EBV は地域ごとに若干異なる塩基配列を有しており、地域ごとに少し異なる進化を遂げていることがわかりました。また、EBV は大きくタイプ 1 とタイプ 2 という系統に分かれるのですが、この 2 つの系統の割合が病気ごとに異なることが判明しました。特に、胃がんにおいてはタイプ 1 がほぼ 100% を占めており、B 細胞（リンパ球の一種。免疫系の、抗体を作る細胞）が起こす病気ではタイプ 2 の割合が高いことが特徴的でした。すなわち、EBV の遺伝情報が違えば、起こる病気が変わることがわかりました。

さらに詳細に見ていくと、日本の EBV において、EBNA3B というウイルスの遺伝子に、繰り返し変異が生じていることが判明しました。これは、ヒトが EBV を排除しようとする免疫応答において EBNA3B 遺伝子が重要な標的になっている可能性を示します。これは今回の遺伝子解析研究で初めて判明したことで、培養細胞を用いた追加の実験でもこの可能性を検証することができました。

本研究グループは以前、がん細胞から抽出した EBV のゲノムは、最大で 4 割ほどの長さの領域が欠損しており、それががん化の原因となることを報告しています。今回の研究では、欠損は血液のがんでは高頻度に見られますが、胃がんや上咽頭がんといった血液以外のがんではほぼ見られませんでした。これは、EBV ゲノムが欠損すると、血液がんを発生させやすいことを示しています。言い換えると、EBV ががんを起こす際に、血液がんとそれ以外のがんでは異なる仕組みを用いることがわかりました。

EBV ゲノムの欠損は、株ごとに（患者ごとに）欠損する領域が異なりましたが、特に欠損が集中するウイルス遺伝子として、EBNA3B 遺伝子が見つかりました。がんにおいて欠損が集中するヒトの遺伝子は、がんの発生を抑える働きを有しており（がん抑制遺伝子）、TP53 遺伝子、BRCA2 遺伝子などがその代表です。EBNA3B 遺伝子に欠損が集中するということは、この遺伝子のがんを起こすウイルスが持つ遺伝子であるにもかかわらず、がんを抑制する遺伝子であるという、少し奇妙なことを示し

ています。奇妙ではありますが、この観察に基づいて培養細胞で実験を行い、EBNA3B 遺伝子が人のがん抑制遺伝子（特に PTEN 遺伝子と RB1 遺伝子）の働きを活性化することを見出しました。がんを起こすウイルス自身ががん抑制遺伝子を持つ理由、あるいはがんを起こすウイルス自身が人のがん抑制遺伝子を活性化させる理由については未だ不明ですが、今後の研究における興味深い研究課題と考えられます。

【研究の意義と今後の展開や社会的意義など】

今回の研究成果は、大規模なウイルスゲノムの解析によって、EBV のゲノムに生じる変異ががん化の原因となることを明らかにしました。この変異は非常に稀であるため、EBV が大半の人に感染しているにも関わらず、一部の人にのみがんを引き起こす理由の一つと考えられます。また、EBV のタイプや変異は特定のがんと関連していました。言い換えると、EBV はがんを生じさせる複数の仕組みを備えており、それがこのウイルスが多くの種類のがんと関連する理由の一つと考えられます。今回の研究は、EBV ががんを発生させる様々な機構を新たに解明したものです。EBNA3B を標的とした免疫療法は、EBV の制御に役立つ新たな治療法となる可能性があります。それ以外の発見は、すぐに治療法に結び付くものではありませんが、それにたどり着くための重要な基盤を構築できたものと考えています。

【用語解説】

EB ウイルス (EBV) : エプスタイン・バーウイルスの略称。感染した人に風邪、あるいは伝染性単核球症（2 週間以上にわたって発熱等の症状が持続する感染症）などを引き起こす。一部の人にはがんを発生させる。慢性活動性 EBV 病や多発性硬化症といった難病にも関与する。

ゲノム : 生物やウイルスの遺伝情報。4 種類の塩基が連なって構成される。生物のゲノムはデオキシリボ核酸 (DNA) からなるが、一部のウイルスのリボ核酸 (RNA) をゲノムとして用いる。

次世代シーケンサー : 大量の塩基配列を高速で解析する最新の装置。ヒトやウイルスのゲノムを端から端まで解読することを可能にした。

EBNA3B 遺伝子 : EBV が持つ 80 個ほどの遺伝子の一つ。その機能は明らかになっていなかった。

潜伏感染 : ウイルスが体内に存在し続ける状態。EBV の場合は、ごく少数の B 細胞に、生涯にわたって潜伏感染する。

【研究助成】

本研究は、文部科学省の科学研究費 (JP22H02878)、日本医療研究開発機構 (AMED) の開発研究費 (JP19ck0106517)、ならびに武田科学振興財団、公益財団法人 大幸財団、名古屋小児がん基金からの助成金によって実施されました。

【論文タイトル】

Association of Epstein–Barr viral genomic alterations to human pathologies

- EBV genomic variations contribute to human cancers -

(EB ウイルスのゲノム変異とヒト疾患の関連性：ウイルスゲノムの変異がヒトのがんに関与する)

【著者】

Htet Thiri Khine¹, Yoshitaka Sato², Motoharu Hamada¹, Miki Umeda², Akira Iizuka³, Shika Son¹, Haruto Arai¹, Yuki Kojima⁴, Takahiro Watanabe^{2,5,6}, Azumi Naruse¹, Kimitoshi Goto¹, Koichi Ohshima⁷, Yuta Akutsu¹, Masato Nakaguro⁸, Akira Satou⁸, Hiromi Kataoka⁴, Yoshinori Ito⁹, Akihisa Sawada¹⁰, Seiichi Kato¹¹, Jun-ichi Kawada¹², Takayuki Murata¹³, Yusuke Okuno^{1,*}, and Hiroshi Kimura^{2,*}

(*Corresponding author)

所属

¹Department of Virology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

²Department of Virology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

³Immunotherapy Division, Shizuoka Cancer Center Research Institute, Shizuoka, Japan

⁴Department of Gastroenterology and Metabolism, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

⁵Section on Pathophysiology and Molecular Pharmacology, Joslin Diabetes Center, Boston, MA, USA

⁶Department of Microbiology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

⁷Department of Pathology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

⁸Department of Pathology and Laboratory Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

⁹Department of Pediatrics, Aichi Medical University, Nagakute, Japan

¹⁰Department of Hematology/Oncology, Osaka Women's and Children's Hospital, Osaka, Japan

¹¹Department of Pathology and Microbiology, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan

¹²Department of Pediatrics, Fujita Health University, Toyoake, Japan

¹³Department of Virology, Fujita Health University, Toyoake, Japan

【掲載学術誌】

Blood (米国血液学会の学会誌)

DOI 番号 : 10.1182/blood.2024028055