

## EB ウイルス胃癌の原因を解明 感染ウイルスが、眠っていたゲノム領域を叩き起こして発癌させていた

千葉大学大学院医学研究院 金田篤志教授、国立シンガポール大学医学部 パトリック・タン教授らの研究グループは、エプスタインバー (EB) ウイルス胃癌注について、ウイルス感染がどのように胃癌を引き起こすかのメカニズムを解明しました。本研究では、ゲノム修飾やゲノム 3 次元構造を網羅的解析する技術と、胃細胞に人工的にウイルス感染させる技術を組み合わせることにより、全く新しい発癌機構を発見し、「エンハンサー侵襲」と名付けました。この成果は、胃癌をはじめとするウイルスが関与する多くの悪性腫瘍についての原因の解明や治療法確立につながることで期待されます。

### 研究の背景

生き物の基本設計図はゲノムと呼ばれる全遺伝情報に描かれています。細胞は、エピゲノムと呼ばれるゲノムの飾り情報で性質が決まります。ゲノム配列の中で必要のない部分には「不活性マーク」を飾り付け、閉じ込めて利用できないようにしています。

癌はゲノム配列の変異とエピゲノムの異常が蓄積して起こることが知られ、例えば細胞が増殖し過ぎないように抑制する遺伝子は正常細胞の維持に必須ですが、ゲノム配列の変異で機能を失ったり、DNA メチル化など「不活性マーク」を誤って修飾されたりすることで発現消失し癌化に寄与します。

EB ウイルス胃癌 (EB ウイルスが感染した悪性腫瘍の 1 つ。他に上咽頭癌やリンパ腫などが知られる。) は胃癌の 8-10% を占める悪性腫瘍ですが、ウイルス感染から発癌に至るまでのメカニズムには不明な点が残っていました。今回、研究チームは、EB ウイルス胃癌においては特徴的なゲノム領域で、強力な「不活性マーク」の一部が消失する現象を見つけ、網羅的比較解析を行いました。

### 研究の成果

研究チームは、下記①～③の成果をもとに、EB ウイルスが胃細胞に感染して胃癌を引き起こすメカニズムを明らかにしました。

### ① EB ウイルス胃癌で異常が起こるゲノム領域を特定

様々な胃癌細胞と正常胃細胞を比較解析した結果、どの EB ウイルス胃癌でもほぼ同じゲノム領域に EB ウイルスが接近していることが分かりました。その領域の多くは胃細胞中で本来は閉じているはずの不活性領域であり、EB ウイルス DNA が接近したうえ、本来あるはずの「不活性マーク」が消えて活性化していました。

### ② 実験によりウイルス感染がエピゲノム異常を発生させることを確認

実験的に胃培養細胞に EB ウイルスを感染させると、①と合致する領域に EB ウイルスが接近し、異常活性化する様子が再現されました。

### ③ エピゲノム異常が発癌を引き起こすメカニズムが判明

さらに、ウイルスが接近した領域のエンハンサーも異常活性化し、周辺の増殖関連遺伝子の発現量を上昇させ、細胞を異常増殖させることが分かりました。つまり EB ウイルスは胃細胞に感染すると、いつもほぼ同じ不活性領域を襲い、眠っていたエンハンサーを叩き起こして発癌させるのです。

感染したウイルスが「不活性マーク」を引き剥がし、閉じ込められ眠るエンハンサーを叩き起こすこの全く新しいエピゲノム発癌機構を、研究チームはウイルスの「エンハンサー侵襲」と名付けました。

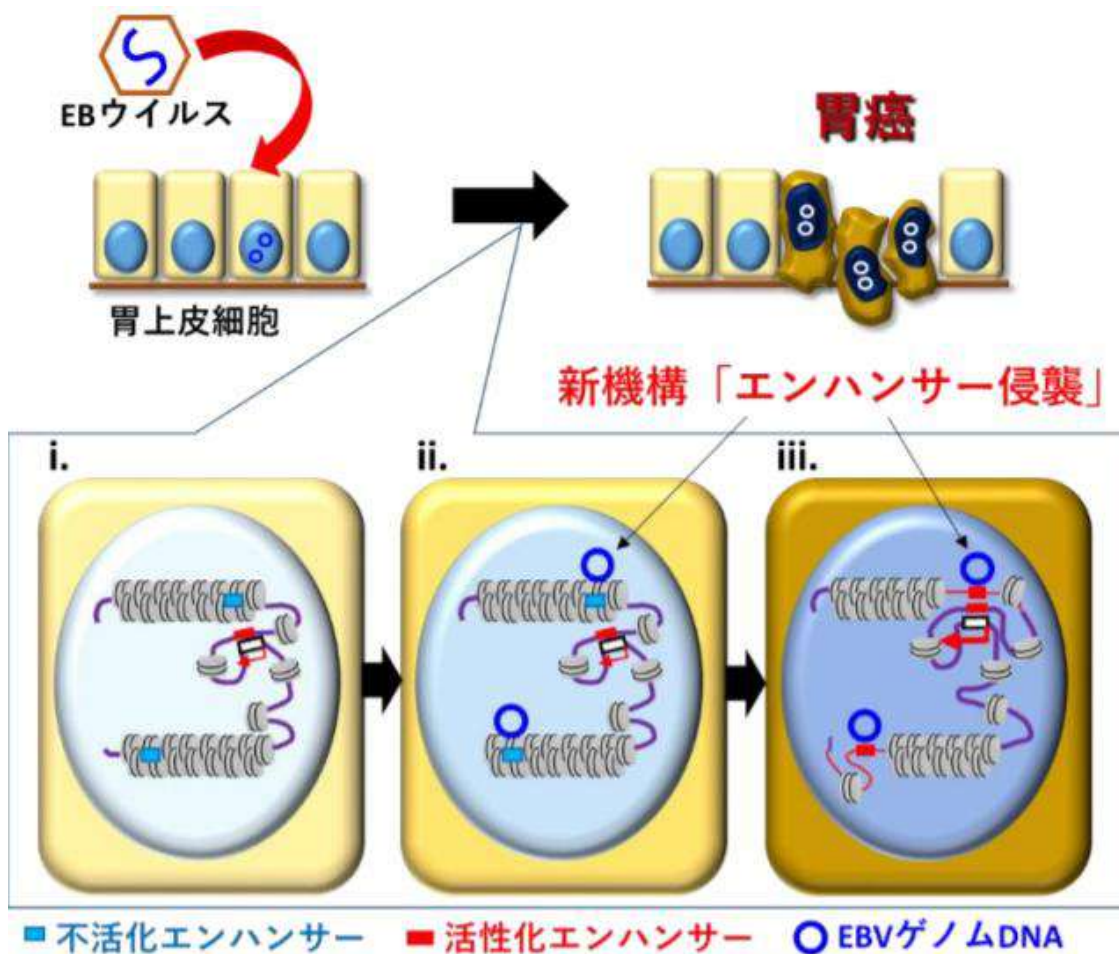


図1 EBウイルスが胃細胞に感染してから「エンハンサー侵襲」を起こし、発癌させるまでの流れ。

- i. 閉じ込められた不活性領域で眠るエンハンサー（水色）
- ii. 感染EBウイルスゲノム（青）が不活性領域の一部に接近
- iii. 接近した領域は開き、眠っていたエンハンサーも活性化して（赤色）、周辺の増殖関連遺伝子の発現量を上昇させる

#### 論文情報

タイトル: Cross-species chromatin interactions drive transcriptional rewiring in Epstein-Barr virus positive gastric adenocarcinoma

雑誌: Nature Genetics

DOI: doi.org./10.1038/s41588-020-0665-7

日本語原文

[http://www.chiba-u.ac.jp/others/topics/info/3\\_11.html](http://www.chiba-u.ac.jp/others/topics/info/3_11.html)

文 JST 客観日本編集部