

## ウイルスによる胃癌発症の新たなメカニズムを解明

千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍学 金田篤志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<sup>注1)</sup>について、ウイルス感染が胃癌を引き起こす新たなメカニズムを解明しました。EB ウイルス蛋白の1つ LMP2A の発現により、癌に関与する重要なシグナルが活性化し、さらにその下流にある転写因子<sup>注2)</sup>の発現上昇が、多くの遺伝子を発現上昇させ発癌に寄与していることが明らかになりました。

この成果は、胃癌をはじめ EB 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を期待されます。

本研究成果は癌専門誌 *Cancer Science* に 2021 年 6 月 14 日オンライン公開されました。

### ■ 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おり、細胞の性質はエピゲノム<sup>注3)</sup>と呼ばれるゲノムの飾り情報で決まります。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ります。

胃癌は細菌やウイルスなどの感染が発症に大きく関わる疾患で、我が国で年間 13 万人以上が罹患する悪性腫瘍です。EB ウイルスが原因となる胃癌は、その約 1 割を占めています。研究グループは、これまでにエピゲノム網羅的解析を用いて、EB ウイルス感染により多くの増殖遺伝子のプロモーター領域<sup>注4)</sup>が不活化されたり、多くの増殖関連遺伝子のエンハンサー領域<sup>注5)</sup>が活性化されたりすることなど、ウイルス感染から発癌に至るメカニズムを解明してきました。(関連ニュースリリース 参照)

今回、研究グループは、EB ウイルスの感染によりエンハンサー領域が活性化する機構をさらに詳しく探求しました。

### ■ 研究の成果

研究グループは、以下の①～③より、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 ウイルス胃癌で活性化する遺伝子群やエンハンサー領域を特定

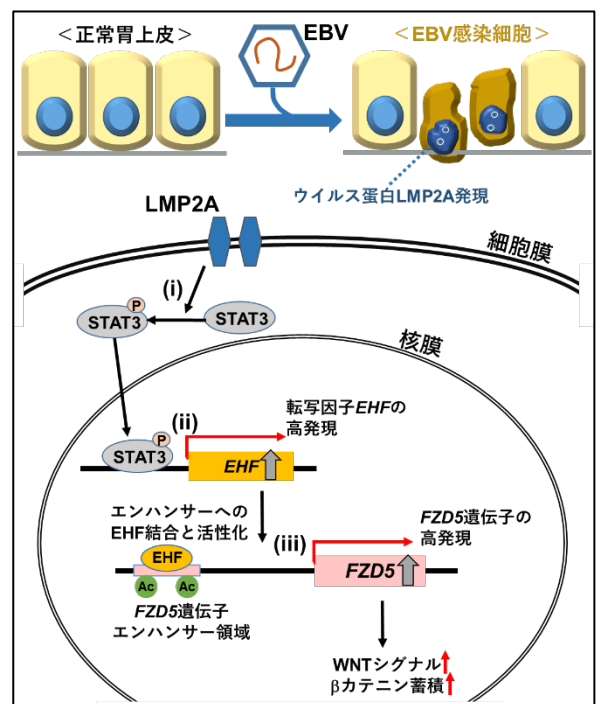
遺伝子発現やエピゲノム状態の網羅的解析により、WNT シグナル<sup>注6)</sup>という重要な癌シグナルに関連する遺伝子群や、EHF という転写因子が認識するゲノム領域が、EB ウイルス胃癌で異常に活性化していることが分かりました。

#### ② 実験により EHF の重要な機能を確認

EB ウイルスに感染した胃培養細胞を用いて、転写因子 EHF が WNT シグナルに関与する frizzled 5 (FZD5) 遺伝子のエンハンサーに結合して FZD5 発現を上昇させることを確認しました。EHF を発現低下させると細胞増殖が低下し、FZD5 など WNT シグナル関連遺伝子が発現低下しました。

#### ③ EHF 発現上昇の原因を解明

さらに EHF の発現上昇は、ウイルス感染で発現する蛋白 LMP2A が、転写因子 STAT3 のリン酸化を起こすことに起因することを確認しました(右図)。STAT3 の発現量を減少させた細胞では下流の EHF やさらに下流の FZD5 が発現低下し細胞増殖が低下することが分かりました。同じ細胞で EHF 発現を回復させると FZD5 発現や細胞増殖も回復しました。



#### EB ウイルスが感染した胃細胞の癌化

- i. ウイルス蛋白 LMP2A の発現により STAT3 がリン酸化される。
- ii. リン酸化 STAT3 の下流である EHF が高発現する。
- iii. 転写因子 EHF の下流である FZD5 が高発現するなど WNT シグナルが活性化する。

## ■研究者のコメント（千葉大学大学院医学研究院 金田篤志教授）

今回の研究により、EB ウイルス胃癌の発症において WNT シグナルという重要な癌シグナルの活性化が起きていること、さらにどのように活性化に至るかがわかりました。このタイプの胃癌の新たな治療法の開発につながることを願っています。

## ■用語解説

**注1) EB ウイルス胃癌:** EB ウイルスの感染による悪性腫瘍の1つで他に上咽頭癌やリンパ腫などが知られる。胃癌の7-15%を占め、世界各地で発症が確認されている。

**注2) 転写因子:** DNA に結合し、遺伝子の転写を開始したり転写量を調節したりする蛋白質。

**注3) エピゲノム:** ゲノム DNA のメチル化や、ゲノム DNA が巻き付いているヒストン蛋白質のアセチル化など、その領域の遺伝子を使うか使わないかを制御しているゲノムの飾り情報。

**注4) プロモーター領域:** ゲノムに存在する遺伝子の読み取りを開始する部分として機能する領域。

**注5) エンハンサー領域:** 転写因子が結合すると周囲の遺伝子のプロモーター領域に近づき遺伝子の発現量を調節する役割を持つゲノム領域。細胞の性質を決定づける。

**注6) WNT シグナル:** WNT 蛋白質が細胞膜の Frizzled という受容体に結合すると細胞内で伝達されるシグナル。WNT シグナルが活性化するとβカテニンという蛋白質が核内に移行し蓄積する。

## ■論文情報

- 論文タイトル: "Activation of EHF via STAT3 phosphorylation by LMP2A in Epstein-Barr virus-positive gastric cancer"
- 著者: Wenzhe Li, Atsushi Okabe, Genki Usui, Masaki Fukuyo, Keisuke Matsusaka, Bahityar Rahmutulla, Yasunobu Mano, Takayuki Hoshii, Sayaka Funata, Nobuhiro Hiura, Masashi Fukayama, Patrick Tan, Tetsuo Ushiku, Atsushi Kaneda
- 雑誌名: *Cancer Science*
- DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.14978>

## ■研究プロジェクトについて

本研究は、日本医療研究開発機構次世代がん医療創生研究事業、日本学術振興会科学研究費補助金、千葉大学グローバルプロミネント研究基幹の支援を受けて行われました。



## ■関連ニュースリリース

「胃癌の約10%を占める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」(2020年7月28日)

<https://www.chiba-u.ac.jp/general/publicity/press/files/2020/20200728stomachcancer.pdf>



### 本件に関するお問い合わせ

千葉大学大学院医学研究院分子腫瘍学 金田篤志  
TEL: 043-226-2039 E-mail: [kaneda@chiba-u.jp](mailto:kaneda@chiba-u.jp)

### 広報に関するお問い合わせ

千葉大学亥鼻地区事務部総務課企画係  
TEL: 043-226-2841 E-mail: [inohana-koho@chiba-u.jp](mailto:inohana-koho@chiba-u.jp)