

## EB ウイルス感染細胞がまき散らす粒子の性質を解明

～EB ウイルスが引き起こすがん発症の解明と診断への応用に期待～

### ポイント

- ・がんを引き起こす EB ウイルス感染細胞が作る粒子に含まれる核酸の種類を解析。
- ・EB ウイルス感染によって粒子の放出量が増加すること、特定の核酸が粒子に濃縮することを発見。
- ・EB ウイルスががんを引き起こすメカニズムの解明と診断への応用に期待。

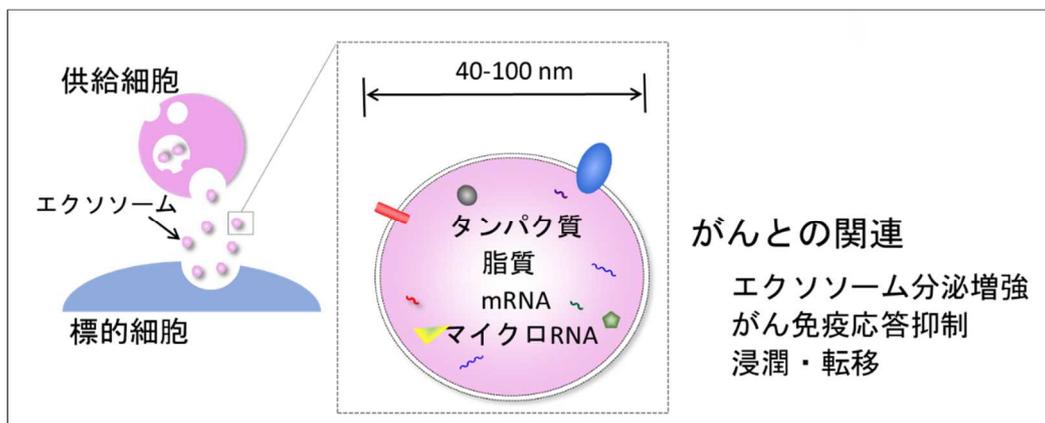
### 概要

北海道大学大学院医学研究院の南保明日香准教授らの研究グループは、国立感染症研究所と共同で、がんを引き起こす EB ウイルスに感染することで細胞が放出するエクソソーム\*<sup>1</sup>という粒子の量が増えること、特定のマイクロ RNA\*<sup>2</sup>がエクソソームに高度に濃縮されることを解明しました。

EB (Epstein-Barr) ウイルスは、成人するまでに 95%の人が感染する身近なヘルペスウイルスですが、一部の例においてがんを引き起こすことが知られています。従来、EB ウイルスに感染した細胞のがん化は、EB ウイルスの特定の遺伝子が原因であることが報告されていました。これに加えて近年、EB ウイルス感染細胞がエクソソームと呼ばれる微小な粒子を放出し、エクソソームを取り込んだ他の細胞の性質を変えることが解明されつつあり、エクソソームの EB ウイルス関連がん発症への関与が注目されています。

今回、EB ウイルス感染細胞が放出するエクソソームの機能を明らかにするため、エクソソームに含まれる核酸（マイクロ RNA）の種類を網羅的に解析しました。その結果、EB ウイルス感染によって、エクソソーム量が増えること、また、特定のマイクロ RNA がエクソソームに高度に濃縮されることが明らかになりました。この研究成果は、今後、EB ウイルスががんを引き起こすメカニズムの解明と、EB ウイルス関連疾患の診断法確立への応用につながることを期待されます。

なお、本研究成果は、2018年7月19日（木）公開の Cancers 誌に掲載されました。



エクソソームは、供給細胞由来の様々な因子を輸送することで標的細胞の性質を変える。

## 【背景】

ヒト  $\gamma$ <sup>ガンマ</sup> ヘルペスウイルス科に属する EB ウイルスは、唾液を介して小児期に初感染し、成人の 95% に感染が認められる身近なウイルスです。EB ウイルスは、ほとんどの場合において症状を示しませんが、一部の例ではバーキットリンパ腫や胃がんなどのがんを引き起こすことが知られています。これまで、EB ウイルスの特定の遺伝子が、感染細胞のがん化に関与することが報告されていました。これに加えて近年、EB ウイルス感染細胞が放出する、エクソソームと称される微粒子の役割に注目が集まっています。エクソソームは、内包された様々なタンパク質や核酸を輸送することで、取り込まれた細胞の性質を変えることが知られており、最近では、がんを始めとした疾患への関与が注目されています (1p 目の図)。

南保准教授らはこれまで、EB ウイルスが感染している細胞が放出するエクソソームが、ウイルスが感染していない上皮細胞に取り込まれ、細胞の表面に発現するタンパク質の量や、細胞増殖能力を増加させることを明らかにしています (図 1, J Virol, 2013)。本研究では、EB ウイルスが引き起こす疾患の発症におけるエクソソームの役割をさらに詳しく解析することを目的として、エクソソームに取り込まれた核酸 (マイクロ RNA) の種類の網羅的な解析を試みました。

## 【研究手法】

バーキットリンパ種患者から単離された EB ウイルスに感染している、あるいは感染していない培養細胞から放出されたエクソソームを精製しました。このエクソソームに含まれる核酸の種類を次世代シーケンシングにより網羅的に解析し、感染の有無間で比較しました。

## 【研究成果】

EB ウイルス感染細胞において、エクソソーム放出量が増えていること、また、EB ウイルス感染細胞から放出されるエクソソームに特定のマイクロ RNA が高度に濃縮されることを明らかにしました (図 1)。

## 【今後への期待】

近年、がん細胞から放出されたエクソソームが、特定のマイクロ RNA を他の細胞に供給することで、がんの増殖や転移に関与することが報告されつつあります。また、特定のマイクロ RNA ががんの早期段階で発現し、エクソソームを介して血液中に放出される現象を利用し、血液中のマイクロ RNA の量を測定することで、がんの早期発見や、再発の診断法に応用できるものと期待されています。

今後、EB ウイルス関連がんの発症における、エクソソームが媒介するマイクロ RNA の機能に着目して検証を進めることで、疾患発症メカニズムのさらに詳細な解明につながることを期待されます。また、本研究で同定された、エクソソームに濃縮される特定のマイクロ RNA を対象として、EB ウイルス関連がんの診断法の実現につながることを期待されます。

## 論文情報

論文名	Infection of Epstein-Barr Virus in Type III Latency Modulates Biogenesis of Exosomes and the Expression Profile of Exosomal miRNAs in the Burkitt Lymphoma Mutu Cell Lines (III 型 Epstein-Barr ウイルス感染はバーキットリンパ腫 Mutu 細胞株から産生されるエクソソーム量と内包されるマイクロ RNA の発現様式を変動する)
-----	--

著者名 南保明日香<sup>1</sup>, 片野晴隆<sup>2</sup>, 片岡紀代<sup>2</sup>, 保科しほ<sup>2,3</sup>, 関塚剛史<sup>4</sup>, 黒田 誠<sup>4</sup>, 大場雄介<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北海道大学大学院医学研究院, <sup>2</sup>国立感染症研究所感染病理部, <sup>3</sup>東京女子医科大学八千代医療センター小児科, <sup>4</sup>国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター)

雑誌名 Cancers (腫瘍学の専門誌)

DOI 10.3390/cancers10070237

公表日 2018年7月19日(木)(オンライン公開)

#### お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 准教授 南保明日香 (なんぼあすか)

TEL 011-706-5158 FAX 011-706-7877 メール nanboa@med.hokudai.ac.jp

URL <http://cp.med.hokudai.ac.jp/research/analysis/>

#### 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

#### 【参考図】

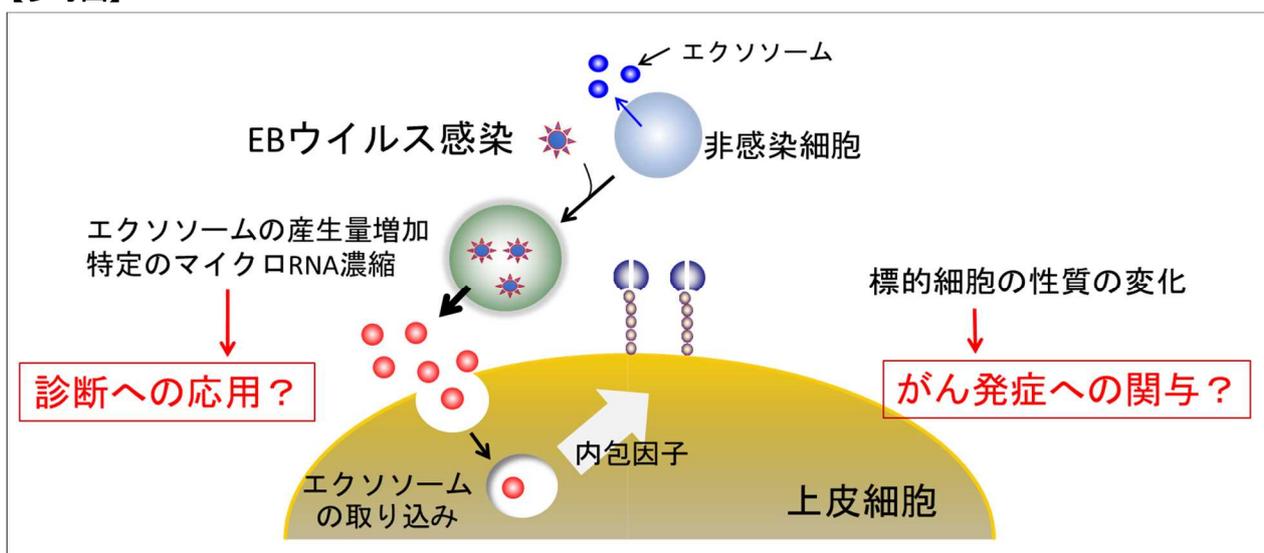


図1 EBウイルス感染細胞から放出されたエクソソームの機能

EBウイルス感染細胞において、エクソソーム放出量が増加し、これらのエクソソームに特定のマイクロRNAが高度に濃縮される。EBウイルス感染細胞が放出するエクソソームは、非感染上皮細胞に取り込まれ、細胞の表面に発現するタンパク質の量や、細胞増殖能力を増加させる(Nanbo *et al.* 2013)。

#### 【用語解説】

\*1 エクソソーム … 様々な細胞から体液中に放出される微小な粒子。放出する細胞に由来する様々なたんぱく質や核酸を含んでいる。エクソソームを取り込んだ細胞にこれらの因子を輸送することで、細胞の性質を変える。近年では、がんをはじめとした疾患に関与することが解明されつつある。

\*2 マイクロRNA … 約20塩基から構成されるRNAであり、細胞の遺伝子発現を調節する機能をもつ。近年、がん細胞が放出するエクソソームが特定のマイクロRNAを内包し、がんの悪化や転移の原因となることが報告されている。