

## 29 ウイルスmiRNAがリンパ腫発生に果たす役割の解明

木村 宏

**【目的】** Epstein-Barr virus (EBV) は、最も古いがんウイルスであり、リンパ球に潜伏感染し、様々なリンパ腫と関連している。最近、我々は次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析を行ったところ、EBV 関連リンパ腫では、高率に EBV 遺伝子の一部が欠失すること、また欠失が特定の領域に集中することを見出した。共通して欠質する領域には、ウイルスがコードする複数の miRNA をはじめ、これまでウイルス増殖・持続感染に促進的に働いていると考えられてきた遺伝子が存在する。一方、EBV 陽性リンパ腫の多くでは、これらの領域を欠損していることから、腫瘍化には抑制的に働いていると考えられる。本研究の目的は、ウイルス miRNA をはじめとする EBV 遺伝子のリンパ腫原性における役割を明らかにすることである。

**【方法】** 先行する網羅的遺伝子解析で高頻度に欠質していた EBV 遺伝子を欠損した組換え EBV を作製し、細胞株を用いた *in vitro* 機能解析、および免疫不全マウスを用いた *in vivo* 機能解析により、各遺伝子役割の解明を試みた。

**【結果】** EBV 欠失は BART microRNA cluster と呼ばれる領域に最も集中していたため、まずこの領域を欠く変異ウイルスの作製を試みた。作製したウイルスはいずれも感染性を欠いたため、次のステップであるヒト初代 B 細胞やヒト化マウスへの感染実験に至らなかった。次いで 2 番目に欠失が集中していた core replication genes の一つである BALF5 (viral DNA polymerase) を欠失させた変異 EBV を作製し、感染により樹立したヒト B 細胞株を免疫不全マウスに移植したところ、BALF5 欠失 EBV では野生株に比してリンパ腫形成能が増していた。また、BALF5 欠失 B 細胞株は野生株に比べ前初期/初期遺伝子が亢進していた。また、同様に欠質が集中していた C promoter (Cp) を欠損した変異ウイルスを作製し、野生株と比較したところ、Cp 欠損株は、野生株よりも効率的に B 細胞の形質転換を引き起こした。さらに、EBV を臍帯血単核球細胞に感染させた後に免疫不全マウスに移入するリンパ増殖性疾患モデルでは、Cp 欠損株は野生株に比し、病勢の進行を早めることがわかった。欠損ウイルスと腫瘍との関連については、これまでも他の腫瘍ウイルスでは多くの報告がなされてきた。しかし、EBV のように 70 以上の遺伝子を有する大型ウイルスでの遺伝子欠失の成り立ちと意義については、未だ不明な点が多かった。今回我々は、ウイルス miRNA をはじめいくつかの EBV 遺伝子を欠質したウイルスはリンパ腫を発生しやすいことを示した。詳細なメカニズムの解明はこれからであるが、欠損ウイルスでは、EBV 前初期遺伝子/初期遺伝子の発現亢進により、宿主細胞増殖と染色体不安定性が促進され、ドライバー遺伝子変異の蓄積、エピジェネティック修飾が加わり、リンパ腫/白血病と変容すると考えられている。

EBV 関連リンパ腫におけるウイルス遺伝子欠損

