

【目的】 ウイルス感染がもたらす特異なエピゲノム変化とエンハンサー異常活性化を解明し、ウイルス陽性癌におけるエピゲノム発癌分子機構を明らかにすることを目的とする。

【方法】 EBV、HPV などウイルス感染により発癌する悪性腫瘍のうち、EBV 陽性胃癌を対象に臨床胃癌標本および細胞株を用いて解析を行った。トランスクリプトーム解析を RNA-seq 法により行った。エピゲノム解析についてヒストン修飾および転写因子結合領域を ChIP-seq 法より行った。3D クロマチン構造を Hi-C 法にて解析した。候補となる因子について siRNA あるいは shRNA を用いたノックダウンを行い、機能解析を行った。蛋白発現量について、細胞株に対してウエスタンブロッティング法により、臨床標本に対して免疫染色法によりそれぞれ検証した。

【結果】 EBV 胃癌のトランスクリプトーム解析により、正常胃上皮細胞と比較して EBV 胃癌細胞株は有意に Wnt シグナル関連遺伝子が発現上昇しており、 β カテニンの活性化を伴って Wnt シグナルが亢進していることを認めた。正常胃上皮細胞や EBV 陰性胃癌細胞株に EBV を感染したモデルにおいても同様に β カテニンの活性化を伴った Wnt シグナルの亢進を認めた。EBV 胃癌細胞株および *in vitro* EBV 感染モデルの網羅的エピゲノム解析により、活性化したエンハンサー領域において転写因子 EHF モチーフが有意に濃縮していること、および EHF の発現が亢進していることを認めた。EBV 蛋白 LMP2 が、STAT3 をリン酸化し、p-STAT3 が EHF 遺伝子のプロモーターおよびエンハンサーに結合することにより EHF 発現を誘導していた。EHF の下流標的遺伝子は有意に Wnt シグナル関連遺伝子を含み、STAT3、EHF、下流標的遺伝子のノックダウンにより EBV 胃癌細胞株の増殖は有意に低下した。また STAT3 ノックダウンによる増殖低下は、EHF の強制発現によりレスキューされた。EBV 胃癌において LMP2A-STAT3-EHF axis によるエンハンサー領域の異常活性化が重要であることを示唆された。

EBV 胃癌におけるエンハンサー領域活性化と Wnt シグナル亢進

