

平成 26 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		EB ウイルス陽性上皮細胞の癌幹細胞化の分子メカニズム
新規・継続の別		新規
研究代表者	所属	島根大学 大学院医学系研究科
	職名・氏名	教授・吉山裕規
受け入れ教員	職名・氏名	教授・近藤 亨
研究目的		EB ウイルス (EBV) は B 細胞と上皮細胞に腫瘍を形成する。上咽頭癌とおよそ 10% の胃癌で EBV 感染が腫瘍の原因と考えられている。しかし、上皮性腫瘍の発癌メカニズムはよくわかっていない。それに対し、申請者らは EBV 陽性胃がんではクロマチン構造に変化を促す遺伝子 ARID1A の低下欠損や、E-cadherin や腫瘍抑制遺伝子 PTEN の低下が認められることなどを明らかにしてきた。 EBV 関連上皮性腫瘍は EBV 感染細胞のモノクローナルな増殖を特徴とする。EBV 感染細胞の中に癌幹細胞が存在し、その幹細胞が遺伝子変異を蓄積し、増殖性を獲得したという仮説を検証する。 これまでの研究で、EBV 感染細胞は非感染細胞と較べマウスにおける腫瘍形成が亢進すること、細胞の EBV 感染率が低下することを観察した。その分子メカニズムの解明を行う。
研究内容・成果		1. EBV 感染によって起こる EMT の分子メカニズムの解明 EBV に感染し、EMT を起こした上皮細胞のサンプルを用いて免疫ブロッティングを行い、E-cadherin のタンパク質レベルは低下していないことが明らかになった。しかし、免疫組織染色では、E-cadherin は密着結合の領域に局在しておらず、本来の機能を喪失していることが分かった。その原因は、E カドヘリンのユビキチン化を行う Hakai の発現が亢進しているためであると考えられた。 2. EBV 感染上皮細胞の癌幹細胞化の解析 EBV 感染上皮細胞をマウス移植すると、陰性上皮細胞に較べて 10 倍以上も大きな腫瘍を形成した。腫瘍細胞をマウスで継代したところ、接種細胞数を 5 百万個から 1 万個に減少させても腫瘍を形成することができた。マウスで腫瘍を形成した細胞は Oct4 と Nanog を発現し、スフェアを形成した。EBV に感染することで上皮細胞に遺伝子の変異が起こり、癌幹細胞化すると考えた。
成果		【学会報告】 1. 16th International EBV meeting, Brisbane, Australia (2014, July 16-19) Epstein-Barr virus genes, BNLF2a and BNLF2b are latently expressed and contribute viral tumorigenicity. <u>Yoshiyama H</u>, Iizasa H, Jinushi M, Baghdadi M, Nanbo A, Takada K.

	2. The 39th Annual International Herpesvirus Workshop, Kobe (2014, July 19-23) Exosomes derived from Epstein-Barr virus-infected cells are internalized via caveolae-dependent endocytosis and promote phenotypic modulation in the target cells. Nanbo A, Kawanishi E, Yoshida R, <u>Yoshiyama H</u>. 3. 6th Annual Conference of the Cancer Science Institute of Singapore, Singapore, (2014, Nov 3-5) A model of genesis of Epstein-Barr virus associated gastric cancer. <i>Frontiers in Cancer Science</i> 2014; <u>Yoshiyama H</u>, Iizasa H, Kanehiro Y, Tatano Y, Nanbo A, Takada K. 4. 第11回EBウイルス研究会 (2014年6月27日) “CRISPR/Cas システムを応用した EB ウイルスの上皮細胞感染に関わる分子の探索” 飯笹 久、<u>吉山裕規</u> 5. 第62回日本ウイルス学会総会 (2014年11月10-12日) “細胞間接触を介した上皮細胞への EBV 伝播の分子機構に関する研究” 南保明日香、<u>吉山裕規</u>、大場雄介 【論文発表】 1. Nishikawa J, <u>Yoshiyama H</u>, Iizasa H, Kanehiro Y, Nakamura M, Nishimura J, Saito M, Okamoto T, Sakai K, Suehiro Y, Yamasaki T, Oga A, Yanai H, Sakaida I. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. <i>Cancers</i> 6, 2259-2274, 2014. doi:10.3390/cancers6042259 2. Okamoto T, Hayashi Y, Mizuno H, Yanai H, Nishikawa J, Nakazawa T, Iizasa H, Jinushi M, Sakaida I, <u>Yoshiyama H</u>. Colonization of an acid resistant <i>Kingella denitrificans</i> in the stomach may contribute to gastric dysbiosis by <i>Helicobacter pylori</i>. <i>J Infect Chemother</i> 20 (3), 169-174, 2014、doi: 10.1016/j.jiac.2013.09.007. 【新聞報道】 該当なし
--	--