

令和 4 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		EB ウイルスに対する炎症応答機構の解明		
新規・継続の別		新規		
研究代表者	所属	島根大学 医学部微生物学教室	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	教授・吉山 裕規		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属		/	/
	職名・氏名			
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	分子神経免疫学分野 教授・村上 正晃		
概要 (100～150 字程度)		COVID-19 の重症化や Long COVID の分子機構は明らかになっておらず、予防法、治療法の開発も進まない。それに対して、村上博士の持つサイトカインストームモデルマウスと、吉山らの SARS-CoV-2 と EB ウイルスの同時感染細胞を用いて、細胞レベルのみならず in vivo レベルでの SARS-CoV-2 感染による免疫攪乱の分子病態解析を行い、予防治療法の開発に役立てる。		
研究目的 (300 字程度)		現在、我が国を含め多くの国々で SARS-CoV2 の感染拡大が続いている。SARS-CoV2 感染症である COVID-19 の重症化患者と類似の疾患モデルは未だ存在しない。本共同研究では、村上博士が作出した COVID-19 患者の重症化の分子機構、予防法、治療法を見出すことができるサイトカインストームモデルマウスを共同で最適化し、解析することを目的とする。そのために、島根大学にはない P3 マウス飼育室にて、村上博士の持つサイトカインストームモデルマウスを用いて EB ウイルス感染の病態への影響の解析を実施する。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		COVID-19 患者の中に、倦怠感、認知機能障害などの後遺症が 2 ヶ月以上も持続する Long COVID の症例が存在する。Long COVID では、急性期の高 SARS-CoV-2 血症や、再活性化と考えられる EB ウイルス血症が報告されている。サイトカイン異常の関連が考えられているが、EB ウイルス血症と Long COVID 発症の分子的な関連は明らかになっていない。そこで、SARS-CoV-2 と EB ウイルスの両方に感受性のある細胞を作成し、同一細胞内での両ウイルスの相互作用を調べた。 ドキシサンイクリン添加により ACE2, TMPRSS2 を誘導発現する細胞を用いて、eGFP 遺伝子を発現する組換え EB ウイルスの持続感染細胞株を複数作製した。これらの EB ウイルス陽性細胞株に、SARS-CoV-2 を M. O. I. =0.01 で感染させ、培養上清中の EBV と		

	SARS-CoV-2 の核酸量と感染価を測定した。その結果、培養上清中の SARS-CoV-2 RNA 量は、EB ウイルス陰性細胞よりも EBV 陽性細胞で増加することがわかった。また、SARS-CoV-2 の感染により EB ウイルスの DNA 量と感染性ウイルス産生が増加する細胞株が認められた。 SARS-CoV-2 と EB ウイルスの同時感染は、それぞれのウイルスの複製を増強させると考えられる。今後、調べる細胞の種類を増やして、SARS-CoV-2 と EB ウイルスの同時感染の意義と分子機構を明らかにする。また、サイトカインストームモデルマウスに腫瘍細胞を移植し、EB ウイルスや SARS-CoV-2 を単独または同時に感染させ、腫瘍や EBV の増殖に変化が生じるかを調べる。
成果	【学会報告】 1. <u>Hironori Yoshiyama</u> Daichi Onomura, Syunpei Okada, Afifah Ahmad Wadi, Thin Myat Moe, and Hisashi Iizasa: Topic Lecture ‘Epithelial cell tumors’ 20th International Symposium on Epstein-Barr virus (EBV) and Associated Diseases’, Siena, Italy, July 3-6, 2022. English Oral 2. Yoshiyama H; Keynote Speaker for International general study, Indonesian Muslim University Medical Faculty, Al-Jibra Auditorium, Makassar, Indonesia, September 9, 2022. Web Meeting 3. <u>吉山裕規</u>, Amrizal Muchtar Hadele, Afifah Fatimah Azzahra Ahmad Wadi、岡田俊平、小野村大地、飯笹久、B 型肝炎ウイルスの増殖を抑制する宿主由来 micro RNA の研究、2022 年度中四国乳酸菌研究会、ホテルグランヴィア岡山(岡山)、2022 年 6 月 17 日 日本語口演 4. 飯笹 久、Fatimah Afifah、Moe Thin Myat、岡田俊平、小野村大地、赤田純子、山岡吉生、<u>吉山裕規</u>、ピロリ菌は IV 型分泌機構を介してウイルス受容体の発現を誘導し、EB ウイルス感染を促進する、ワークショップ 1 主題 4 (ヘリコバクター感染の基礎研究の現状)、第 28 回日本ヘリコバクター学会学術集会 ホテルヒューイト甲子園(西宮)、2022 年 6 月 24 日 日本語口演 5. Aung Phyto Wai、飯笹久、Yuxing Liu、Afifah Fatimah、Thin Myat Moe、Mst Mahmuda Khatun、小野村大地、岡田俊平、<u>吉山裕規</u>、ブレオマイシン類縁体のゼオシンは EBV 陽性胃がん細胞を細胞死に導く、第 35 回ヘルペスウイルス研究会、国立成育医療研究センター、東京、2022 年 7 月 23 日 (Web 開催) 6. Aungphyto Wai, Hisashi Iizasa, Moe Thin Myat, Mst Marmuda Khatun, Daichi Onomura, Shinpei Okada, <u>Hironori Yoshiyama</u>.

	Zeocin, a bleomycin analog, induces preferential EBV-positive gastric cancer cell death、第 81 回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜(横浜)、2022 年 9 月 30 日—10 月 2 日 日本語口演 7. Daichi Onomura, Hisashi Iizasa, Yuxing Liu, Fatimah Afifah, Shunpei Okada, <u>Hironori Yoshiyama</u>. Identification of a host microRNA that suppresses replication of hepatitis B virus、第 81 回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜(横浜)、2022 年 9 月 30 日—10 月 2 日 日本語口演 8. Yuxing Liu、飯笹久、Aung Phyto Wai、Afifah Fatimah、Mst Mahmuda Khatun、小野村大地、岡田俊平、<u>吉山裕規</u>、チロシンキナーゼ阻害剤ダサチニブは、Epstein-Barr ウイルス感染細胞優位に胃上皮細胞を障害する、第 36 回中国四国ウイルス学会、徳島大学蔵本キャンパス、徳島市、2022 年 10 月 29-30 日 9. 岡田俊平、飯笹久、宇田川愛美、<u>吉山裕規</u>、SARS-CoV-2 サブゲノム RNA 合成に必須な不連続転写の分子機構、第 36 回中国四国ウイルス学会、徳島大学蔵本キャンパス、徳島市、2022 年 10 月 29-30 日 10. 小野村大地、飯笹久、岡田俊平、Afifah Fatimah、<u>吉山裕規</u>、コロナ放電デバイスによる SARS-CoV-2 不活化効果の検証、第 69 回日本ウイルス学会総会、出島メッセ長崎(長崎)、2022 年 11 月 13-15 日 11. Aung Phyto Wai, Hisashi Iizasa, Yuxin Liu, Daichi Onomura, Shunpei Okada, <u>Hironori Yoshiyama</u>、Zeocin, a bleomycin analog, induces EBV-specific cell death of gastric cancer cells. ブレオマイシン誘導体 Zeocin は EBV 陽性胃がん細胞の細胞死を促進する 第 69 回日本ウイルス学会総会、出島メッセ長崎(長崎)、2022 年 11 月 13-15 日 12. Liu Yuxing、飯笹久、Aung Phyto Wai、Afifah Fatimah、Mst Mahmuda Khatun、Thin Myat Moe、岡田俊平、<u>吉山裕規</u>、チロシンキナーゼ阻害剤ダサチニブは Epstein-Barr ウイルス感染胃上皮細胞を障害する、第 31 回 EBV 感染症研究会、九州大学小児科(福岡)、2023 年 3 月 19 日
	【論文発表】 1. Nishikawa H, Christiany P, Hayashi T, Iizasa H, <u>Yoshiyama H</u>, Hatakeyama M. Kinase activity of PAR1b, which mediates nuclear translocation of the BRCA1 tumor suppressor, is potentiated by nucleic acid-mediated PAR1b multimerization. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> (Basel) 23(12):6634, 2022. [IF: 6.208]

	2. Fujii T, Nishikawa J*, Fukuda S, Kubota N, Nojima J, Fujisawa K, Ogawa R, Goto A, Hamabe K, Hashimoto S, Wai AP, Iizasa H, <u>Yoshiyama H</u>, Sakai K, Suehiro Y, Yamasaki T, Takami T. MC180295 inhibited Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma cell growth by suppressing DNA repair and the cell cycle. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> (Basel) 23(18):10597, 2022. [IF: 6.208] 3. Siciliano MC, Tornambè S, Cevenini G, Sorrentino E, Granai M, Giovannoni G, Marrelli D, Biviano I, Roviello F, <u>Yoshiyama H</u>, Leoncini L, Lazzi S, Mundo L. EBV persistence in gastric cancer cases conventionally classified as EBER-ISH negative. <i>Infectious Agents and Cancer</i> 17:57, 2022. [IF: 3.698] 4. Iizasa H, Kartika AV, Fekadu S, Okada S, Onomura D, Fatimah AFA, Khatun MM, Moe TM, Nishikawa J, <u>Yoshiyama H</u>*. Development of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: Infection, inflammation, and oncogenesis. <i>World Journal of Gastroenterology</i> 28(44): 6249-57, 2022. [IF: 5.347] 5. 小野村大地、Afifah Fatimah、<u>吉山裕規</u>（共著）EB ウイルスの胃上皮細胞への感染と不死化、68-73 頁(柳井秀雄、西川潤、吉山裕規編：EB ウイルス関連胃癌 改訂第2版、診断と治療社、東京)、2022 年 11 月 10 日 ISBN 978-4-7878-2569-8 【新聞報道】 市民公開講座：第 110 回島根大学サイエンスカフェ 新型コロナウイルスの最近の話題（吉山裕規）令和 5. 2. 20
--	--