

難治性慢性活動性 EB ウィルス感染症を分子レベルで解明

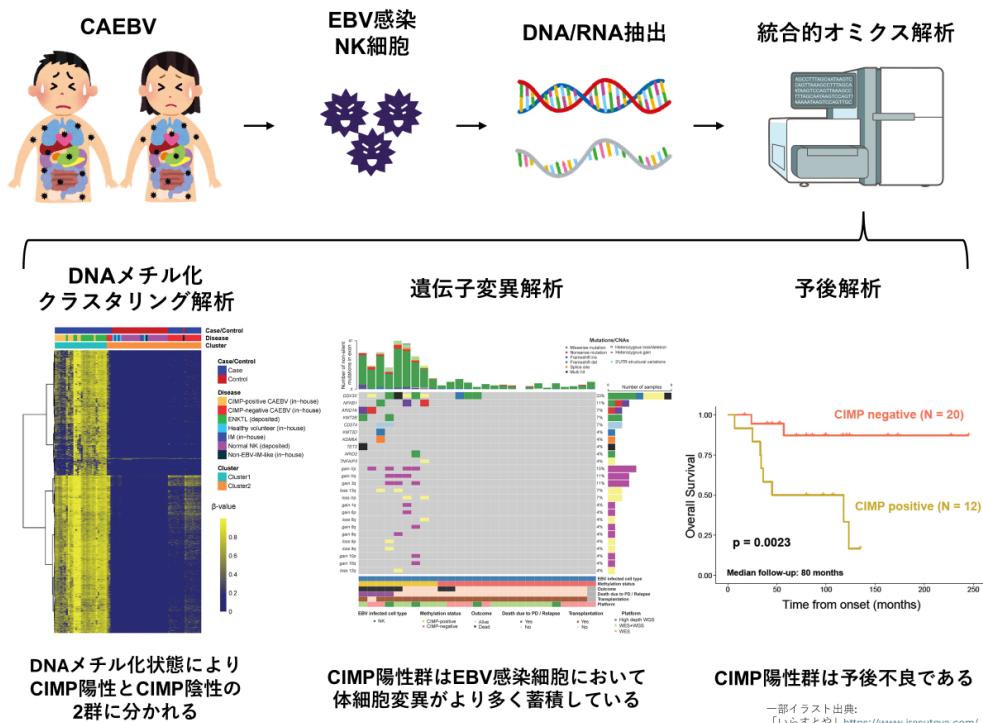
—高メチル化と体細胞変異の蓄積が重症化に関与することを発見、新たな治療の可能性も—

概要

慢性活動性 EB ウィルス感染症(CAEBV)は、EB ウィルス¹⁾に感染した T/ナチュラルキラー(NK)細胞が増殖し、多彩な症状を示すリンパ増殖性疾患²⁾です。東アジアや中米に集積し、本邦では全国調査から年間約 100 例の発症が推定されています。症状は消化器、神経、呼吸器など様々な臓器におよび、急激に進行して死に至るものから、長期間良好な経過を示す症例まで多岐にわたりますが、何故そのような様々な経過を迎えるのかについては明らかになっていませんでした。

京都大学医学研究科 発達小児科学の滝田順子教授、赤澤嶺博士課程学生(研究当時、現・静岡県立こども病院)、がん免疫総合研究センター がん免疫多細胞システム制御部門 三上貴司特定助教らは、CAEBV 患者 65 例の血液や DNA サンプルを用いて、統合的オミクス解析³⁾を行いました。その結果、NK 細胞型 CAEBV においてプロモーター領域⁴⁾CpG アイランド⁵⁾の DNA 高メチル化⁶⁾ (CpG island methylator phenotype: CIMP) の有無により 2 群に分かれることを見出し、CIMP 陽性群は特に予後不良であることを世界で初めて明らかにしました。またこの群は体細胞変異がより多く蓄積しており、DNA メチル化のパターンも悪性腫瘍に近いことを示しました。加えて DNA メチル化阻害薬であるアザシチジンが、CIMP 陽性群に分類された患者由来の EBV 感染 NK 細胞の増殖を抑制することを示し、新規治療薬となる可能性を見出しました。これらの成果は、CAEBV の病態理解とそれに基づく治療戦略の足掛かりになると考えられます。

本成果は、2025 年 8 月 5 日(現地時間)に国際学術誌「Blood」に掲載されました。



1. 背景

CAEBV は EBV に感染した T/NK 細胞の増殖と多臓器への浸潤を特徴とし、持続的な炎症症状と多臓器障害を引き起こすリンパ増殖性疾患です。無治療では白血病やリンパ腫に進行し死に至る難治性の疾患で、造血幹細胞移植が唯一の治療法となっています。しかしながら、発症しても長期間比較的軽度な症状を示すものから、発症時から症状が急激に進行する予後不良なものまで臨床経過は多岐にわたり、何故そのような様々な経過を迎るかについては明らかになっていませんでした。

2. 研究手法・成果

この研究では、日本国内で診断された CAEBV 65 例（NK 細胞型 46 例、T 細胞型 19 例）を対象に解析を行いました。その内でセルソーター⁷⁾により EB ウィルス感染細胞が十分に濃縮された NK 細胞型 32 例について DNA メチル化アレイ解析⁸⁾を行いました。また対照群として伝染性单核球症症状を示した患者 6 例と正常健常人 4 名から得られた NK 細胞に関しても同様の解析を行いました。それらをデータバンクに登録された節外性 NK/T 細胞リンパ腫(ENKTL)⁹⁾の DNA メチル化データと合わせてクラスタリング解析¹⁰⁾を行った結果、NK 細胞型 CAEBV は ENKTL に近くプロモーター領域 CpG アイランドの高メチル化を示す CIMP 陽性群と、対照群に近い CIMP 陰性群の 2 群に分類され、CIMP 陽性群は CIMP 陰性群と比べて予後不良であることがわかりました。さらに次世代シークエンサー¹¹⁾を用いた全トランスクriptオーム解析¹²⁾と遺伝子変異解析の結果、CIMP 陽性群において、がん抑制遺伝子や抗ヘルペスウィルス¹³⁾遺伝子のサイレシング¹⁴⁾が起こっていること、また体細胞変異やコピー数変化¹⁵⁾がより多く蓄積しており、とりわけ ARID1A や KMT2D などのエピゲノム調整¹⁶⁾に関わる遺伝子の変異が認められることができました。また CIMP 陽性群の患者由来の EB ウィルス感染 NK 細胞株¹⁷⁾に対して、DNA メチル化阻害薬であるアザシチジンを投与したところ、増殖を抑制する効果を認めました。

これらの結果は、CAEBV の多様性の分子遺伝学的機序の一助となり、また病態に基づいた新規治療の可能性を示しています。

3. 波及効果、今後の予定

今回の研究成果により、他の癌種においては一般的には行われているが、CAEBV では進んでいなかった治療の層別化と最適化につながることが期待されます。今後は今回症例数が少なく検討ができなかった T 細胞型 CAEBV に関する DNA メチル化解析や、他の EB ウィルス関連リンパ増殖症に関しても同様のアプローチによる病態解明をしていきたいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、以下の研究助成を受けて行われました。

- ・科学研究費助成事業 [課題番号: JP18K19467, JP20H00528, JP21K19405, JP23K18264, JP24H00628, JP22K07211]
- ・日本医療研究開発機構 (AMED) 次世代がん医療創生研究事業 [課題番号: JP19cm0106509h9904]
- ・AMED 次世代がん医療加速化研究事業 [課題番号: JP22ana221505h0001, 23ama221505h0002, 24ama221531h0001]
- ・AMED 革新的がん医療実用化研究事業 [課題番号: JP19ck0106468h0001]
- ・公益財団法人 高松宮妃癌研究基金

- ・京都大学学内ファンド いしづえ
- ・武田報彰医学研究助成

<用語解説>

1. **EB ウィルス**：ヘルペスウィルスの一種で、多くの人が子どもの頃に感染し、生涯潜伏感染するウィルス。通常は B 細胞という免疫細胞に感染するが、稀に T/NK 細胞に感染すると CAEBV を発症する。
2. **リンパ増殖性疾患**：リンパ球系細胞が腫瘍性または反応性に増殖する疾患群。
3. **統合的オミクス解析**：生体内の分子情報を網羅的に解析した複数のデータを統合し、生物学的機構を包括的に解析する手法。
4. **プロモーター領域**：遺伝子の転写開始点付近にある DNA 領域で、転写因子やエピゲノム修飾によって遺伝子の ON/OFF が調節される。
5. **CpG アイランド**：DNA 中でシトシンとグアニンが隣り合う CpG 配列が高密度に集まる領域で、多くは遺伝子のプロモーター付近に存在する。メチル化状態の変化が遺伝子発現に深く関与する。
6. **DNA 高メチル化**：CpG 配列へのメチル基付加が亢進した状態で、腫瘍抑制遺伝子などの転写抑制に関与する重要なエピゲノム変化。
7. **セルソーター**：細胞を 1 つずつ選別して分けるための機械。
8. **DNA メチル化アレイ解析**：DNA 上の数十万箇所の CpG 配列のメチル化状態を網羅的に測定する手法。
9. **節外性 NK/T リンパ腫(ENKTL)**：鼻腔や咽頭にできる NK 細胞由来の悪性リンパ腫の一種。
10. **クラスタリング解析**：データを似ているグループごとに自動で分けるコンピュータ解析手法。
11. **次世代シークエンサー**：大量の遺伝子配列を短時間で読み取ることができる装置。
12. **全トランスクriptオーム解析**：細胞内の全てのメッセンジャーRNA（遺伝子の発現情報）を網羅的に調べる方法。
13. **ヘルペスウィルス**：体内に潜伏して再び活性化する特徴を持つウィルスの仲間。
14. **サイレシング**：DNA メチル化により遺伝子発現が抑制されること。
15. **コピー数変化**：遺伝子や染色体の一部が増えたり減ったりする変化。
16. **エピゲノム調整**：DNA の配列を変えずに化学修飾などで遺伝子の働きをコントロールする仕組み。
17. **細胞株**：研究用に安定して培養できるようにした細胞。

<研究者のコメント>

「CAEBV と闘う患者さんを受け持ったことが、今回の研究の出発点でした。今回の研究結果が少しでもこの病気に苦しむ患者さんの助けになることを心より祈っています。」（赤澤 嶺）

<論文タイトルと著者>

タイトル：Multiomics analysis reveals the genetic and epigenetic features of high-risk NK cell-type chronic active EBV infection（マルチオミクス解析により高リスク NK 細胞型慢性活動性 EB ウィルス感染症のゲノム・エピゲノム異常の特徴を同定した）

著 者：Ryo Akazawa * , Takashi Mikami, Masaki Yamada, Itaru Kato, Hirohito Kubota, Satoshi Saida, Yoshinori Uchihara, Yuriko Ishikawa, Tatsuya Kamitori, Keiji Tasaka, Kiyotaka Isobe, Tomoya Isobe,

Kazushi Izawa, Katsutsugu Umeda, Hidefumi Hiramatsu, Keita Jinnouchi, Masahiro Hirata, Masakazu Fujimoto, Tomoo Daifu, Hiroo Ueno, Seishiro Noudomi, Machiko Sawada, Hisanori Fujino, Katsuyoshi Koh, Mitsuteru Hiwatari, Motohiro Kato, Hiroaki Goto, Ikumi Katano, Ryoji Ito, Mamoru Ito, Nobuyuki Kakiuchi, Masahiro M Nakagawa, Yuichi Shiraishi, Yoshitaka Honda, Hiroyuki Yoshitomi, Hideki Ueno, Maho Sato, Satoru Miyano, Hironori Haga, Akihisa Sawada, Ken-Ichi Imadome, Seishi Ogawa, Junko Takita [#]

(*筆頭著者、#責任著者)

掲載誌：*Blood* DOI: 10.1182/blood.2024026805