

ウイルス学会関連研究集会紹介

2. 第19回国際 Epstein-Barr Virus シンポジウムを開催して

原 淵 保 明¹⁾, 高 原 幹²⁾

1) 社会医療法人 北斗病院 特別顧問, 難聴・耳手術センター長

2) 旭川医科大学 頭頸部癌先端診断・治療学講座 准教授

はじめに

本シンポジウムは2年毎に欧州, 米国, アジア・オセアニアにて持ち回りで開催される, Epstein-Barr virus (EBV) 及び EBV 関連疾患に係る基礎研究, 臨床研究が世界中から集結する学会である。アジアにおいて日本で開催するのは今回初めてであったが, 2020年に開催予定も, COVID-19の流行により延期を余儀なくされ, 学会期間も短縮とし, 2021年7月29日~30日にハイブリッド開催, 8月2日~15日オンデマンド配信を行った。しかしながら, 特別講演5題, セミナー3題, 一般口演51題, ポスター発表112題, と歴代の学会と遜色ない演題数をご登録いただいた。各演題ともに興味深くウェブ上での時差の垣根を越えて熱心な討議が行われ, 予定時間を超えてしまうこともしばしばであった。また, その後のオンデマンド配信も, 丁寧に繰り返し演題を視聴できると, 配信期間であれば時間的制約がないことから特に基礎的研究を行っている会員には好評で, 次回以降も導入を検討すべきと言う意見が多く寄せられた。最終的な参加人数は246名であり, 多くのEBV研究者にご参加をいただいた。以下に本学会の主な講演内容の要旨を解説する。

特別講演

Paul Farrell 教授 (Imperial College, London) には Henle Lecture として「A Journey Through EBV」をご講演いただいた。これまでのEBV研究の輝かしい業績と, それを背景としたEBVと疾患との関わりについてわかりやす

く概説いただき, さらにEBV遺伝子の解析によるEBV type 1/type 2を含めたサブタイプの分類と疾患特異性について最近の研究成果を総括いただいた。60分と長時間にわたるご講演であったが, 時間を忘れるほど興味深い内容であった。

Mei-Ru Chen 教授 (National Taiwan University) には keynote lecture 1として「Epstein-Barr Virus Shaping of the Nasopharyngeal Carcinoma Genomic Landscape」をご講演いただいた。上咽頭癌において様々なEBV溶解感染蛋白が核膜構造を制御, 調節し, EBV遺伝子の複製や蛋白との集合, ウイルス粒子への成熟, 放出などに関与することをご自分のデータも交えて詳細に解説いただいた。また, 木村宏教授 (Nagoya University) には keynote lecture 2として「EBV in T/NK-cell lymphomagenesis」をご講演いただいた。EBVがT/NK-cellの前駆細胞に感染する可能性と, BamHI-A rightward transcripts (BARTs) マイクロRNAクラスター領域における欠損がEBV関連T/NKリンパ腫をはじめとしたEBV関連リンパ腫や, 慢性活動性EBV感染症に高頻度に認められ, その病因に関与していることをご報告いただいた。Kwok-Wai Lo 教授 (The Chinese University of Hong Kong) には invited lecture 1として「Whole-genome profiling of EBV-associated nasopharyngeal carcinoma」をご講演いただいた。上咽頭癌細胞の全遺伝子の膨大なデータを解析した結果, 相同組換え修復欠損が高率に起こり, ホモ接合性欠失等によりNF- κ BやTGF- β などの細胞内伝達, 細胞周期が変化し, 宿主の腫瘍免疫が抑制され, 腫瘍増殖に必要な環境を形成していることを詳細にご報告いただいた。深山正久先生 (Asahi General Hospital) は invited lecture 2として「Thirty years of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma」をご講演いただいた。EBVに感染した少数の胃上皮細胞がDNAのメチル化などにより腫瘍性に増殖し, AT-rich interaction domain 1A (ARID1A) 発現低下によりEBVへの感受性を亢進させ, Programmed death-ligand 1 (PD-L1) の発現亢進により免疫応答を回避していることなどをご報

連絡先

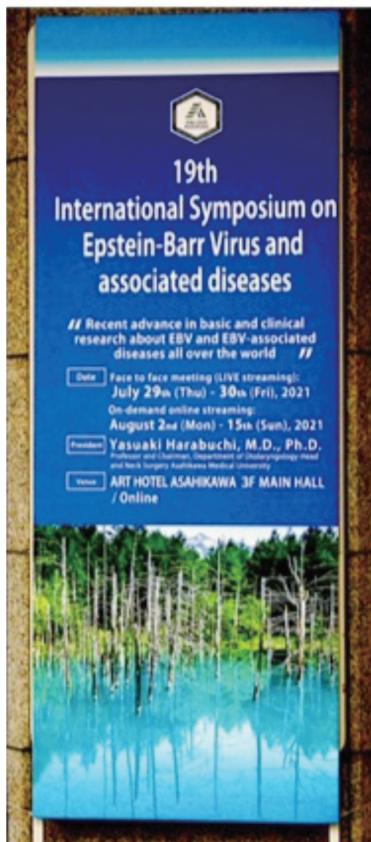
〒080-0833

北海道帯広市稲田町駅基線7番地5

社会医療法人 北斗病院

TEL/FAX: 0155-48-8000

E-mail: yharabuchi@hokuto7.or.jp



レジストレーションにて

告いただいた。どのご講演も EBV 関連腫瘍における包括的な理解と最先端の研究結果が示され、興味深く拝聴させていただいた。

セミナー

山野嘉久教授 (St. Marianna University) には, Luncheon Seminar 1 として, 「Pathogenesis and Genomic Changes during leukemic transformation in patients with HTLV-1-associated neuroinflammatory disease」をご講演いただいた。ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は熱帯性瘧疾/HTLV-1 関連脊髄症 (TSP/HAM) の原因にもなるが, HTLV-1 感染 CD4+CCR4+ 細胞を起点とした Th1 細胞による慢性炎症のループがその発症機序に関与していることをご報告いただいた。新井文子教授 (St. Marianna University) には, Morning Seminar として「The New Discoveries on CAEBV by the Japanese Researchers from their 15 Years of Study」をご講演いただいた。慢性活動性 EBV 感染症 (chronic active EBV Infection: CAEBV) では化学療法は奏功しないことが多く, 造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが, 本感染細胞は NF- κ B と STAT3 が恒常的に活性化しており, その活

性化の抑制が新たな治療の糸口となることをご報告いただいた。中島秀明教授 (Yokohama City University) には Luncheon Seminar 2 として「Regulation of hematopoiesis by O-GlcNAcylation」をご講演いただいた。O 結合型 β -N-アセチルグルコサミン (O-GlcNAc) 転移酵素はヒストンなどのエピゲノム修飾に重要であり造血幹細胞の維持に必須であること, その異常は白血病, リンパ腫などの造血器腫瘍の原因となることをご報告いただいた。どのご講演も臨床的課題に向き合った基礎的研究成果をご講演頂き, 今後の研究に役立つ内容であった。

一般講演

一般講演は Session 1 から 8 において国外からの演者の方々にはウェブにて, 国内からの方々には会場にてご発表いただいた。また, E-ポスターは Session 1 から 14 に分かれてオンデマンド上でご提示いただいた。基礎的検討においてはシングルセル RNA シークエンシング (RNA-seq) や CRISPR-Cas9 遺伝子操作などの高度な実験技術を用いより詳細かつ根源に迫る研究成果が, 臨床的検討においては基礎的研究結果と絡めた実際の診療に役立つ研究成果が示され, 非常に興味深い報告が目白押しであった。その要



Opening Remarks

旨を紹介する。

1) ウイルス学的検討

全 EBV 遺伝子の塩基配列の比較にて、新たな株や多型、欠損などが同定され、その地域特異性や疾患特異性が示された。また、前述した高度技術によるリンパ芽球様細胞株 (LCL:lymphoblastoid cell line) の解析により、DNA 複製フォークなど遺伝子複製過程での直接的な EBV の関与、形成する多様な細胞集団の性質、モノカルボン酸トランスポータなどの代謝経路への関与が報告された。さらに、次世代シーケンサーによるクロマチン相互作用解析法により、EBV 遺伝子が直接宿主のヘテロクロマチンと相互作用し、エピゲノムに宿主がん遺伝子の活性化を亢進することが示された。これは胃癌にて報告されていたが、上咽頭癌や LCL においてもその関与が示唆された。

microRNA (miRNA) やエクソソームに関する報告も複数あり、EBV テグメント蛋白が宿主 miRNA を制御すること、宿主と EBV の miRNA が EBV 再活性化に関わること、EBV 感染細胞はテグメント蛋白を内包するエクソソームを分泌することが報告された。

感染様式に関する報告では、EBV の正 20 面体外殻、十二面体ポータル、テグメント蛋白を持つ今後の研究に有

用となる原子モデルの作成に成功したことが報告された。さらに、潜伏感染において Epstein-Barr virus nuclear antigen (EBNA) 3 ががん抑制タンパク質 cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A) に関与していること、Type II EBV による溶解感染の亢進には Interferon regulatory factor 4 (IRF4) 抑制による B 細胞受容体の刺激亢進が関与していること、炎症などの細胞ストレスにより形成される NLR family pyrin domain containing 3 (NLPR3) インフラマソームは溶解感染のトリガーとなり、ウイルスの自己保存を促すこと、各感染段階にて EBV は autophagy (自食作用) に関与し、ウイルス産生等に影響を与えることが報告された。

免疫回避に関する報告では、EBNA1 による NK-cell activating NKG2D ligands (ULBP) 1, 5 の発現低下、EBNA2 による PD-L1 の発現亢進により、EBV が宿主免疫応答の減弱を促していることが報告された。また、これに関連して免疫治療に関する報告では、EBV 抗原特異的 T 細胞は CD45RA 除去 PBMC にて樹立すると抗原特異性が増加し、細胞障害性が増強すること、EBV 受容体 glycoprotein H/L (gH/gL) に対する抗体は EBV 感染を抑制し、ヒト科マウスの EBV 感染後のウイルス血症を予防すること、varicella zoster virus を基礎とした glycoprotein B を抗原



参加者全員の集合写真

とする EBV ワクチンモデルは B 細胞, 上皮細胞において中和活性を示すことが報告された。

2) バーキットリンパ腫 (Burkitt lymphoma : BL)

BL 細胞株において, メチオニンと葉酸代謝経路が抑制され, 細胞抗原の表出が妨げられていること, 三価鉄還元酵素 CYB561A3 の阻害により, ライソソームやミトコンドリア障害が引き起こされ, 細胞増殖能が低下すること, 転写因子 c-Fos/AP-1 抑制により, BamHI Z fragment leftward open reading frame (BZLF1) のプロモーター活性が阻害され, BamHI Z Epstein-Barr virus replication activator (ZEBRA) の発現低下を介した EBV 産生が抑制されることが示された。将来的な展望として, それぞれの経路に作用する薬剤による新規治療の可能性も考察された。

3) 上咽頭癌 (Nasopharyngeal carcinoma : NPC)

EBV 遺伝子解析の検討から, 本邦での NPC は流行地域と異なる type II EBV 株が検出されることが示された。また, 気液界面培養にて成功した EBV 感染偽重層上皮, または上咽頭癌生検組織におけるシングル RNA-seq 解析

の結果, 腫瘍細胞は単一の細胞集団ではなく, 免疫細胞の正確を持つ細胞や, 各感染段階の細胞が混在していることが示された。また, 溶解感染への誘導に, 唾液に多く含まれるリゾホスファチジン酸が作用すること, また誘導された BZLF1 により KLF4 (Krüppel-like transcription factor 4) の発現が増強し, EBV の感受性を高め, positive feedback loop を形成することが示された。

臨床的解析においては, 血清の抗 BNLF2b 抗体価は EBV-DNA 値よりも感度, 特異度ともに高く, 新たな腫瘍マーカーとなり得ることが報告された。

4) 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫 (nasal NK/T-cell lymphoma)

EBV 陽性 NK 細胞は IFN- γ を大量に分泌し, マクロファージを分化, 活性化することにより本リンパ腫にて合併率の高い血球貪食性リンパ組織球症の原因となる可能性があること, BH3-mimetic は人工的に合成された BCL-2 family を阻害する物質であるが, 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫細胞株にアポトーシスを誘導し, 新たな治療薬の候補となりうることを示された。

臨床的検討では, 62 例の鼻性 NK/T 細胞リンパ腫の臨

床像が示され、診断には CD56 の免疫染色と EBER (EBV Encoded Small RNAs) の in situ hybridization が必須であること、腫瘍マーカーとして血清 EBV-DNA 値が有用であること、18 症例に浅側頭動脈からの動注化学放射線治療を行い、16 例が現在無病生存中であることが報告された。

5) EBV 関連胃癌

EBV 陽性胃癌細胞株にて、sphere formation assay にて sphere を形成するがん幹細胞を解析したところ、LMP2A が NK- κ B 依存性に本細胞の維持に関与していること、MC180295 (CDK 阻害剤) が BRCA1 (Breast Cancer susceptibility Gene1) や細胞周期関連遺伝子の発現を低下させ、細胞増殖能を低下させることが報告され、将来的に治療薬として応用できる可能性が示唆された。さらに、H. pylori と上皮細胞の接着が低親和性 EBV 受容体 EphA2 や NMHC-II A の発現を亢進させ、EBV 感染効率を上昇させることが示された。

6) 慢性活動性 EBV 感染症 (chronic active EBV Infection : CAEBV),

CAEBV 患者末梢血の検討において、血清 IL-1 β 値は血管障害の指標となること、担癌患者の免疫抑制状態に関与する骨髄由来抑制細胞 (Myeloid-derived suppressor cells: MDSC) が EBV 関連 T/NK 細胞リンパ球増殖症 (EBV-associated T/NK cell lymphoproliferative disorders : EBV-T/NK-LPD) への移行を助長する可能性があることが示された。さらに、EBV-T/NK-LPD の末梢血では粘膜組織に多く存在する自然リンパ球 mucosal-associated invariant T (MAIT) 細胞の活性化が病勢と相関すること、EBV-T/NK-LPD の皮膚病変である種痘様水疱症様リンパ増殖性疾患では局所に NK 細胞の表面抗原を持つ異形の $\alpha\beta$ あるいは $\gamma\delta$ T 細胞が存在することが報告された。臨床的にはアジア以外の CAEBV 症例を検討したところ、Morning Seminar での新井教授の本邦での報告と同様、早期の造血幹細胞移植が唯一効果のある治療であることが示され、新規治療の開発が急務であることが示唆された。

7) その他の疾患

移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorder : PTL) において、移植後患者において PTL を発症した患者で血清可溶性 ZEBRA 値の上昇が認められ、その発症を予測できる可能性が示唆された。また、多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) の病因の 1 つとして、過去の EBV 感染による自己免疫学的機序が考えられているが、多発性硬化症モデルである experimental autoimmune encephalomyelitis における LCL 異種移植はその病状を悪化させることが報告された。さらに MS 患者

の末梢血にて CD4+CD8+ T 細胞の増加が認められ、病勢や EBV への免疫応答と関連が示された。また、EBV 感染 B 細胞は様々な自己抗体を産生することが知られているが、EBV 再活性化により、TSH レセプター抗体の産生が亢進し、バセドウ病の原因となる可能性が報告された。

おわりに

第 19 回国際 EBV シンポジウムで報告された知見を総括した。本学会のような国際学会におけるハイブリッド開催は挑戦的試みであったが、大きなトラブルもなく、学会を無事成功裡に終えることができた。International Scientific Advisory Committee や Local Organising Committee の皆さま、演者、司会や座長の労を執っていただいた先生、そして、現地、あるいは web にて参加して頂き、本学会を盛り上げて頂いた参加者全員に厚く御礼申し上げる。内容的には、どのご演題も示唆に富む報告であり、本学会にご参加頂いた先生方の今後の研究の一助になったと確信している。次回の第 20 回国際 EBV シンポジウムは、2022 年 7 月 3 日～6 日、Lorenzo Leoncini 会長のもと、Siena (Italy) で開催の予定である。本学会の更なる発展を期待し、本稿を終える。

