

EBウイルス感染胃上皮細胞の腫瘍化における APOBEC の発現に伴うミトコンドリア機能障害に関する研究

Studies on APOBEC-induced mitochondrial dysfunction in EB virus-infected gastric cancer

研究者紹介

金廣 優一 (学術研究院医学・看護学系医学部担当・助教)
Yuichi Kanehiro (Assistant Professor, Academic Assembly Institute of Medicine and Nursing)

概要

Epstein-Barr ウイルス (EBV) は、成人のほとんどが感染している普遍的なヒトヘルペスウイルスであり、また腫瘍を引き起こすウイルスとしても知られています。EBV 関連胃癌は、胃癌全体の約 10% で認められますが、その発がん機構は完全には明らかになっていません。APOBEC は、ウイルス感染防御因子として働く蛋白質であり、一方、その機能異常が一部のガン細胞で認められています。そこで私たちは、EBV 感染時の APOBEC の機能変化について検討しました。興味深いことに、EBV 感染時の細胞内のミトコンドリア DNA に、APOBEC3 ファミリーの 1 つである APOBEC3C によって変異が導入されていました。従って EBV 感染は、APOBEC3C によるミトコンドリア機能障害を介して発がんに関わる可能性が考えられます。

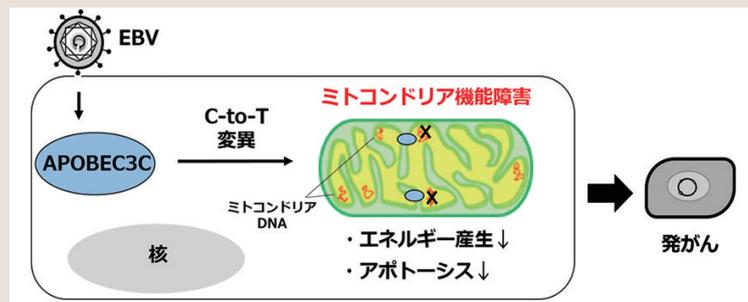
Epstein-Barr virus (EBV) is a ubiquitous human herpes virus that most adults are infected, also known as tumor virus. EBV-associated gastric carcinoma comprises almost 10% of all gastric carcinomas. However, the molecular mechanism on its tumorigenesis has not been fully elucidated. APOBEC is a protein working as an antiviral factor and its functional abnormalities are often found in several cancer cells. Therefore, we investigated the functional change of APOBEC during EBV infection. Interestingly, EBV infection revealed that mitochondrial DNA mutation was induced dependent on APOBEC3C. In summary, EBV infection may cause tumorigenesis through mitochondrial dysfunction by APOBEC3C.

特色 研究成果 今後の展望

日本で、胃癌により亡くなる人の数は、全ガんで男女共に上位に位置しています。また全胃癌の約 10% には EBV が感染しており、胃癌発生との関連が研究されていますが、未だ完全には明らかになっていません。最近の研究で、EBV 関連胃癌の遺伝子にシトシンをチミンに変換する特徴的な変異 (C-to-T 変異) が高頻度に導入されていることが明らかになりました。そこで私たちは、ウイルス遺伝子に C-to-T 変異を導入することでウイルスの増殖を阻害する蛋白質 APOBEC に着目し、EBV 感染による胃癌発生との関わりについて検討しました。

EBV を胃上皮細胞株に感染させると、APOBEC3 ファミリー (A, B, C, DE, F, G, H の 7 種類) の発現が増加し、興味深いことに、細胞内のミトコンドリア DNA に C-to-T 変異が導入されていました。次に、C-to-T 変異を引き起こす APOBEC3 を同定するために、APOBEC3 ファミリーを細胞にそれぞれ過剰発現させた結果、APOBEC3C によりミトコンドリア DNA に多くの変異が導入されていました。さらに、ゲノム編集法により APOBEC3C を欠損させた細胞株に EBV を感染させると、変異は大幅に減少しました。従って EBV 感染胃上皮細胞では、APOBEC3C 依存的なミトコンドリア DNA 変異が導入されていることが明らかとなりました。

一部のガン細胞では、APOBEC の機能異常により細胞自身の遺伝子に変異が導入されることが報告されています。またミトコンドリアは、細胞の活動に必要なエネルギーの合成や、細胞死 (アポトーシス) の制御を行う細胞内小器官ですが、多くのガン細胞においてミトコンドリア DNA に高頻度に変異が認められています。従って EBV 感染により発現誘導された APOBEC3C は、ミトコンドリア機能障害を介して発がんに関わる可能性が考えられます。将来的に、APOBEC3C を対象とした分子標的薬を開発することで、EBV 感染胃上皮細胞の腫瘍抑制効果が期待できます。



EBV 感染胃上皮細胞

社会実装 への展望

本研究により、EBV 関連胃癌の治療を目指した分子標的薬開発への応用が期待できます。