

研究助成 2019 – 感染症領域 –

研究成果報告書（最終）＜概要＞

所 属	名古屋大学 大学院医学系研究科 ウイルス学
氏 名	佐藤 好隆
研 究 テーマ	Epstein-Barr ウイルスが NK 細胞内で形成するスーパーエンハンサーの解析

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

Epstein-Barr ウイルス（EBV）は、B 細胞を自然宿主とする腫瘍ウイルスであるが、時に T 細胞および NK 細胞にも感染し、慢性活動性 EBV 病（CAEBV）などの T/NK 細胞腫瘍の原因となる。特に、EBV 関連 NK 細胞性腫瘍は日本をはじめとした東アジアに多く認められ、予後不良な血液腫瘍である。血中 EBV ゲノム量と予後が相関することから、EBV が腫瘍の形成・維持に何らかの役割を持っていることが示唆されるが、いまだ EBV と腫瘍形成に関わる分子メカニズムは明らかになっていない。

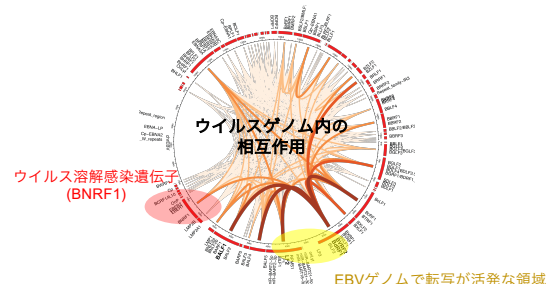
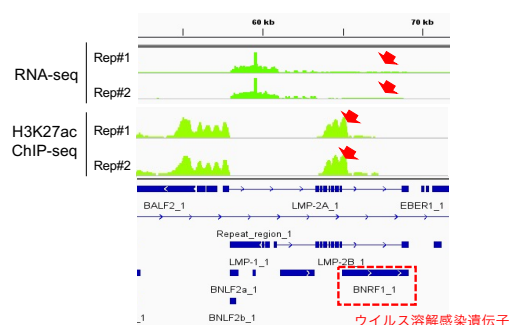
スーパーエンハンサーは発がんに特徴的な遺伝子群を制御する転写調節ユニット構造であり、ゲノム内に点在するエンハンサーやプロモーターがループ構造により空間的近傍に集まることで、転写因子や RNA ポリメラーゼも凝集し、効率のよい転写を可能にしている。スーパーエンハンサーの破壊は、関連する遺伝子発現を強く抑制するため、新たな治療ターゲットとして注目されている。本研究では、細胞を特徴付ける転写プロファイルと密接な関係をもつスーパーエンハンサーを解析し、ゲノムの高次構造と CAEBV の病態との関連を明らかにすることを目指した。

CAEBV 患者由来細胞株を用いて、抗 H3K27ac 抗体による ChIP-seq と HiChIP を行い、エンハンサー/プロモーターおよびゲノム高次構造を同定した。同時に、RNA-seq による発現プロファイルも取得した。Oncogene である MYC のプロモーター領域は、その 500kb 下流にあるスーパーエンハンサー領域とループ構造を形成していた。

EBV ゲノム上にも H3K27ac のピークを認め、これは RNA-seq によるウイルス遺伝子発現と相関していた。興味深いことに、CAEBV 由来 EBV 陽性細胞ではウイルスゲノム複製を伴わない溶解感染遺伝子の発現が確認された。さらに、発現が確認された溶解感染遺伝子は、EBV ゲノムで転写が活発な領域と EBV ゲノム内でループ構造を形成していた。

これまで CAEBV 由来 EBV 陽性細胞からのウイルス粒子の産生報告されていない。したがって、CAEBV 由来 EBV 陽性細胞では不完全な溶解感染が起きていることが考えられる。腫瘍細胞内で EBV ゲノムの構造が、イレギュラーなウイルス遺伝子発現の制御に関与している可能性が示唆された。（論文投稿準備中）。

CAEBV由来EBV陽性細胞株（KAI3）での溶解感染遺伝子発現とウイルスゲノムの高次構造



研究助成 2019-感染症領域-

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	名古屋大学 大学院医学系研究科 ウイルス学
氏	名	佐藤 好隆

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

[illegible]

2. 学会発表実績		
- 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 - 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 - 国内外を問わない。 - 欄が足りない場合は、増やして記入すること。		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2021 年 11 月	第 68 回日本ウイルス学会学術集会, O1-35, 神戸/オンライン（口演：査読あり） 佐藤好隆, 成田洋平, Minxiang Teng, 木村宏, Bo Zhao “慢性活動性 EBV 病患者由来細胞で認めるウイルスゲノムの高次構造解析”
2	2021 年 8 月	The 45 th Annual International Herpesvirus Workshop (IHW2021), Gammaherpes Satellite Workshop, #36, Virtual (ON-LINE) (シンポジウム/ワークショップ口演：査読あり) <u>Yoshitaka Sato</u> , Tomoki Inagaki, Yusuka Okuno, Takahiro Watanabe, Takayuki Murata and Hiroshi Kimura “The abortive lytic phase occurred prior to latency establishment during EBV primary infection to B-cells”
3	2021 年 7 月	The 19 th International Symposium on EBV and associated diseases (EBV2021), S7-4, Asahikawa, Japan (口演：査読あり) <u>Yoshitaka Sato</u> , Masahiro Yaguchi, Yusuke Okuno, Hanako Ishimaru, Takahiro Watanabe, Masahiro Fujimuro, Takayuki Murata, Hiroshi Kimura “Exosomes containing Epstein-Barr virus tegument proteins are released from the infected cells and support de novo infection to target cells”
4	2021 年 7 月	The 19 th International Symposium on EBV and associated diseases (EBV2021), P7-2, Asahikawa, Japan, Jul. 2021 (ポスター：査読あり) Yohei Narita, Weiyue Ding, Chong Wang, Merrin Man Long Leong, Hongbo Wang, Minxiang Teng, Hiroshi Kimura, <u>Yoshitaka Sato</u> , Bo Zhao “Genomic landscape in CAEBV cell lines”
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	Takeshi Suzuki, <u>Yoshitaka Sato</u> *, Yusuke Okuno, Fumi Goshima, Miki Umeda, Takayuki Murata, Yasuyuki Miyake, Takahiro Watanabe, Koichi Watashi, Takaji Wakita and Hiroshi Kimura* (*Co-correspondence), “A genome-wide CRISPR screen for herpes simplex virus type 1 host factors reveals PAPSS1 as an essential factor for heparan sulfate biosynthesis” Communications Biology, <i>in revision</i> （査読有り）
2	投稿準備中	Yohei Narita, Weiyue Ding, Chong Wang, Merrin Man Long Leong, Hongbo Wang, Minxiang Teng, Hiroshi Kimura, <u>Yoshitaka Sato</u> *, Bo Zhao* (*Co-correspondence) “Genomic landscape in CAEBV cell lines” <i>manuscript in preparation</i>
3		