

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07147

研究課題名(和文) EBVが胃上皮細胞に誘導するETS転写因子はウイルスmiRNA発現調節を行う

研究課題名(英文) ETS transcription factors induced by EBV in gastric epithelial cells regulate viral miRNA expression

研究代表者

飯笹 久 (IIZASA, Hisashi)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授

研究者番号：80306662

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：EBウイルス(EBV)は、EBV関連胃癌や上咽頭がんなどの原因ウイルスである。ウイルスマイクロRNA(BART miRNA)は上皮細胞性腫瘍に高発現し、アポトーシスを抑制により腫瘍形成に関与する。EBV陽性上皮細胞では、宿主転写因子の発現が誘導され、ウイルスプロモーターの活性化を通してBART miRNAの発現を誘導した。この転写因子の阻害剤は、EBV感染細胞に高い感受性を示した。加えて、BARTプロモーター上の1塩基多型は、上咽頭がんと高い相関性を示すことを明らかにした。これらの結果は、EBV感染細胞に対する分子標的薬の開発につながるものであり、一部研究成果は論文投稿を行なっている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新型コロナウイルス感染症の流行に伴い、抗ウイルス薬の開発が大きな注目を集めている。本研究成果は、EBウイルス感染細胞を標的とした薬の開発につながる基礎研究である。また、研究過程で開発した内視鏡生検からのEBV検出法は、患者への負担がなく1回の検査で複数の感染症の有無を解析することができる。

研究成果の概要(英文)：EB virus (EBV) is the causative virus of EBV-associated gastric cancer and nasopharyngeal cancer (NPC). Viral microRNAs (BART miRNAs) are highly expressed in EBV infected epithelial tumors and are involved in tumorigenesis by inhibiting apoptosis. In EBV-positive epithelial cells, expression of host transcription factors was induced, which induced expression of BART miRNAs through activation of the viral promoter. Inhibitor of this transcription factor was highly sensitive to EBV-infected cells. In addition, a single nucleotide polymorphism on the BART promoter was found to be highly correlated with NPC. These results will lead to the development of molecularly targeted drugs against EBV-infected cells, and some of the research results have been submitted for publication.

研究分野：ウイルス学

キーワード：EBウイルス マイクロRNA 胃癌 上咽頭がん 転写因子 抗ウイルス薬

1. 研究開始当初の背景

Epstein-Barr ウイルス (EBV) は、世界で 90% 以上の人が感染している。一方で、EBV は EBV 関連胃癌 (胃癌全体の 10%) や上咽頭がんなどの原因である。ウイルス microRNA (BART miRNA) は上皮細胞性腫瘍に高発現し、アポトーシスや溶解感染を抑制し、腫瘍形成に関与する (図 1) (Kang D ら, *PLoS Pathog*, 2015)。BART miRNAs は 40 種類もあることから、個々の miRNA の機能の解明に手間がかかるとともに、全ての BART miRNA を同時に抑制することは困難である。従って、miRNA 前駆体の転写機構解明が必要となる。応募者は、B リンパ球で BART プロモーターを活性化する c-Jun は、胃上皮細胞では発現が低いことを報告した (日本ウイルス学会総会, 2016)。一方、上咽頭がん細胞では、腫瘍細胞に発現する LMP1 蛋白が、NF- κ B を介して BART プロモーター活性を増強するが (Verhoeven RJ ら, *J Virol*, 2016)、EBV 関連胃癌細胞は LMP1 陰性である。つまり、EBV 関連胃癌細胞で BART miRNA が高発現している理由は不明であった。

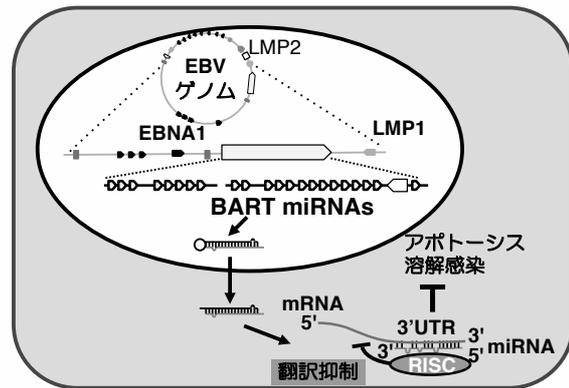


図1. EBウイルス感染細胞が産生するBART miRNA

EBV 潜伏感染細胞で持続的に発現するウイルスの潜伏感染遺伝子群は、細胞を腫瘍化に導くと考えられる。そこで、様々な潜伏感染遺伝子のトランスジェニックマウスが作成された。しかし、LMP1 以外に単独で腫瘍を形成できる潜伏感染遺伝子はなかった (Kulwicht W ら, *PNAS*, 1998)。特に、EBV 関連胃癌では LMP1 の発現は認められないことから、異なる腫瘍形成分子機構が存在すると考えられていた。近年発見された BART miRNA は、標的遺伝子にヒト特異的なものが多く (Iizasa H ら, *J Biol Chem*, 2010)、トランスジェニックマウスによる十分な機能解析はできない。しかし、EBV 感染上皮細胞腫に高発現することから新たな腫瘍形成因子として注目されている。最近、応募者が EBV 陽性胃上皮細胞を用いて BART プロモーターを解析したところ、未報告の転写制御領域に ETS 転写因子ファミリーの結合配列を見出した (図 2)。このプロモーター活性は、EBV の持続感染胃上皮細胞で高かった (図 2)。そこで応募者は、EBV が潜伏感染した上皮細胞では、宿主 ETS 転写因子の発現あるいは活性が誘導され、オートクラインに潜伏感染遺伝子 BART miRNA の発現が亢進すると考えた。EBV 関連胃癌では、ウイルスは、抗原性の低いたった 2 種類のウイルスタンパク質しか発現していない。ところが BART miRNA は免疫遺伝子を標的とし (Kim H ら, *Front Microbiol*, 2017)、感染細胞中に大量に発現している。

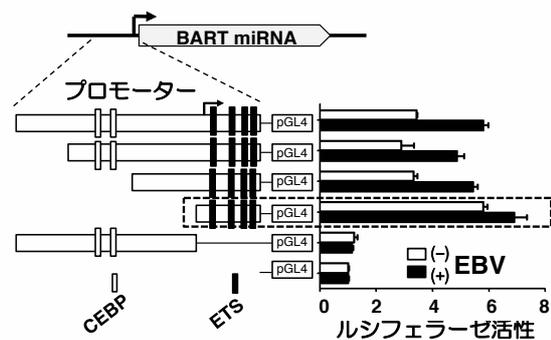


図2 EBV陽性胃上皮細胞におけるBARTプロモーター活性

2. 研究の目的

本研究の目的は、「EBV 陽性胃上皮細胞における、BART miRNA 転写制御機構を解明すること」である。miRNA をゲノムに持つ他の腫瘍ウイルスも、宿主細胞に持続感染し、miRNA を高発現させている (Gottwein E ら, *Nature*, 2007)。これらウイルスもオートクラインに miRNA を発現させ、発がんに関与していると考えられる。

3. 研究の方法

1. siRNA を用いた ETS の同定

複数の EBV 陽性、陰性細胞株を比較したところ、4 つの ETS 遺伝子の発現が EBV 陽性上皮細胞で特異的に上昇していた (図 4)。そこで、EBV 陽性胃上皮 AGS 細胞における 4 つの ETS 遺伝子の発現を、siRNA により低下させ、qRT-PCR で定量することで BART miRNA の発現を変化

させる転写因子を、明らかにする。

2. ETS の発現、活性化を誘導する EBV 遺伝子の同定

1.で同定した ETS 転写因子ファミリーの発現や活性の調節を行う、EBV 関連胃がんの腫瘍細胞で発現する EBV 潜伏感染遺伝子（非コード RNA: EBER、LMP2A 膜タンパク質、EBNA1 染色体結合タンパク質など）を探索する。EBV 潜伏感染遺伝子の発現ベクターを非感染細胞株 AGS に遺伝子導入し、同定した ETS 転写因子ファミリー及び BART miRNA の発現変化を qRT-PCR で調べる。また、種々の潜伏感染遺伝子欠損ウイルスを用いて確認する。

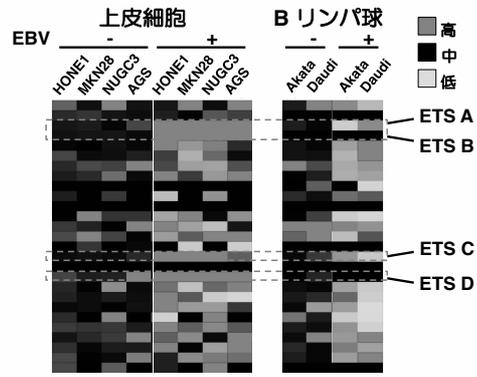


図4 EBV陽性細胞におけるETS転写因子ファミリーの発現

3. ゲノム編集 EBV を用いた転写因子の結合部位の確認

1.で同定した ETS 転写因子が BART プロモーターに結合することを、ChIP assay で確認する。また、ETS 結合領域が BART の転写に重要なことを確認するために、BART プロモーターの ETS 結合部位に変異を挿入した組換え EBV を、ゲノム編集法を用いて作成する。改変ウイルスを感染させた細胞のアポトーシス感受性を、Annexin V assay で解析する。同時に、溶解感染遺伝子の発現量を、Western Blotting、qRT-PCR で解析する。

4. 超免疫不全マウス NSG を用いた *in vivo* EBV 感染モデルの解析

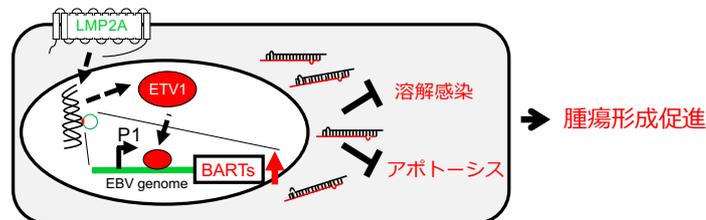
EBV 陽性細胞株を NSG マウスへ移植する。NSG マウスに EBV 上皮細胞腫を移植すると、BART miRNA 発現量は *in vitro* の約 1,000 倍になる (Qiu J ら, *PLoS Pathog*, 2015)。NSG マウスに ETS 阻害剤を投与し、腫瘍形成性に变化があるかを観察する。移植腫瘍細胞におけるウイルス溶解感染遺伝子 (BZLF1) の発現を qRT-PCR、免疫染色で解析する。

4. 研究成果

本研究では、EBV 陽性胃上皮細胞株と非感染細胞株の発現プロファイル比較と、BART プロモーターの解析から、プロモーターに結合して転写制御を行う候補因子として、4つの宿主転写因子を見出した。この中から、主要な BART プロモーター制御因子として ETV1 を同定した。ETV1 が BART プロモーターに直接結合することを、ChIP アッセイにより確認した。またゲノム編集法を用いて ETV1 欠損細胞株を樹立すると、EBV 持続感染細胞では、BART miRNA の発現量が低下していた。一方、BART miRNA 標的遺伝子の発現は逆に増加していた。更に、EBV 陽性 ETV1 欠損株は、EBV に感染した親株と比べ、アポトーシス感受性が亢進していた。

ETV1 の発現は、EBV 感染細胞で増加している。EBV が腫瘍細胞で発現している他のウイルス遺伝子に着目し、遺伝子欠損組換え EBV を用いて実験を行った。その結果、ウイルス遺伝子 LMP2A が、宿主転写因子 ETV1 の発現誘導を行っていることが明らかになった。さらに、インターネット上で公開されている EBV 関連胃がんの患者データを解析すると、LMP2A と BART miRNA の間には、発現相関が認められた。LMP2A 欠損 EBV 感染細胞は、野生型 EBV 感染細胞と比べ、BART miRNA の発現は低下し、アポトーシスの感受性が亢進していた。

一連の実験により、胃上皮細胞を用いて EBV の BART miRNA の新しい転写調節機構を明らかにした (図5)。



EBV感染上皮細胞では、LMP2AがETV1の発現を促進する

ETV1がBARTsの発現を促進する

BARTsの発現は溶解感染とアポトーシスの進行を抑制する

図5.BART miRNAの発現を介したEBVの腫瘍化機構

さらに細胞培養で得られた実験を展開し、動物実験を行なった。EBV を感染させた胃がん細胞株と、非感染細胞株を免疫不全マウスに移植し、ETV1 阻害剤の投与実験を行なった。その結果、*in vitro* の細胞実験の結果と合致して、マウス体内において EBV が感染している胃がん細胞株にのみ増殖を強力に抑制した (図6)。

用いた免疫不全マウスは、T および B 細胞を欠落している SCID マウスであり、NK 細胞が残っている。BART miRNA は NK 細胞の活性化を抑制することが報告されており (Iizasa H ら, *Front Immunol*, 2020)、NK の活性化を引き起こしていると予想される。

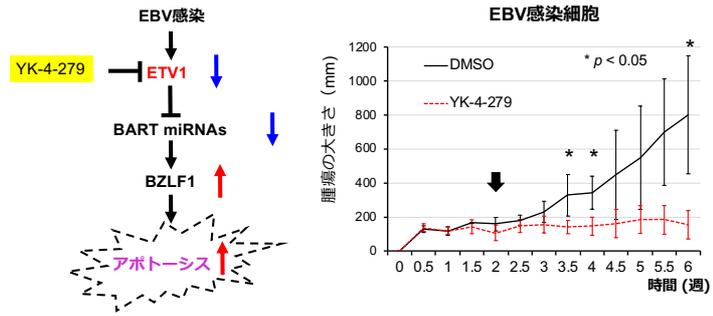


図6. マウスにおけるETV1阻害剤によるEBV腫瘍細胞の増殖抑制

これらの研究成果は、EBV 感染細胞に対する分子標的薬開発につながるものであり、現在研究成果の論文投稿を行なっている。

また、同時に胃組織における EBV 感染を迅速、かつ容易に検出するために、DNA プローブ法による定量的 PCR を最適化し、胃生検時に採取するサンプルで十分な感度が得られる手法を開発した (図7)。

EBV のコピー数は、中程度の胃炎で最も高かった。この結果は以前、胃組織から 10 箇所以上の胃生検から得られたものと同一であった。本手法を用いれば、患者に多くの負担をかけることなく、EBV 関連胃がんが迅速に検出でき、またウイルス特異的な抗がん剤を持ちこたえて、効率よく胃がんを制御することが可能になると予想される。

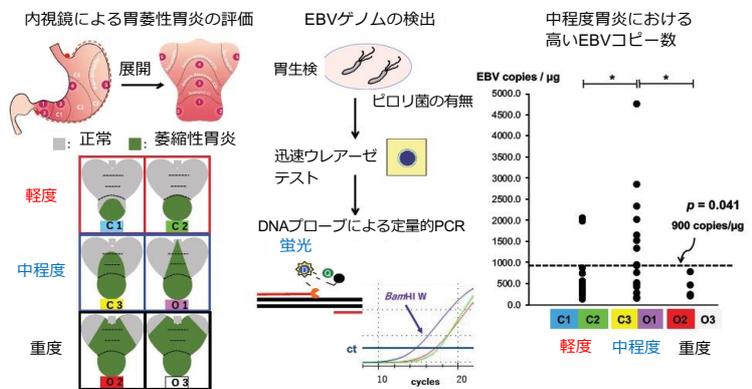


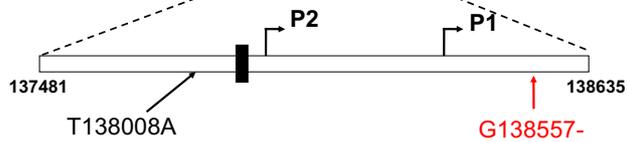
図7. 胃内視鏡生検標本からのEBVゲノムの検出

EBV には多くのウイルス株が存在し、それぞれの株には多くの 1 塩基多型 (SNP) が存在している。しかしながら、非翻訳領域 SNP の生理的意義は、大部分明らかになっていない。

BART プロモーターが miRNA の発現制御に重要であれば、この活性が高いウイルス株も存在する可能性がある。そこで、複数の EBV 株の BART プロモーターを解析し、ルシフェラーゼ活性により、SNP の生理的意義を解析した。BART プロモーター上に認められた SNP (G138557-) は、プロモーター活性を有意に上昇させ、特に上咽頭細胞株では非欠損型と比べて顕著なプロモーター活性の上昇を認めた。上咽頭がん感染している EBV には、G138557- が高頻度に認められ、感染頻度のオッズ比は 5.67 と非常に高かった (図8)。

上咽頭がんは中国南部および、中国南部の人々が移民している地域 (東南アジア) で高頻度に認められるがんであり、この地域の人々が感染している EBV 株は、腫瘍形成を引き起こしやすい悪性型ではないかと疑われている。上述の結果はこの仮説を支持する重要な論文となった。また、この結果は BART プロモーターにおける SNP の初めての報告であった。

EBVゲノム



| 場所 | 遺伝子型 | 上咽頭がんにおける遺伝子型頻度 | オッズ比 (95%CI) | P | Z |
|--------|------|-----------------|--------------|--------|------|
| 138557 | G/- | 83.10% | 5.67 | <0.001 | 3.94 |

図8. BARTプロモーターにおけるSNPs

これらの結果は、EBV 関連腫瘍における BART プロモーター活性が、腫瘍悪性化と密接に関わっていることを示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 10件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Kim H, Burassakarn A, Kang Y, Iizasa H, Yoshiyama H. | 4. 巻 520 |
| 2. 論文標題 A single nucleotide polymorphism in the BART promoter region of Epstein-Barr virus isolated from nasopharyngeal cancer cells. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun. | 6. 最初と最後の頁 373-378 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.10.028 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 Iizasa H, Kim H, Kartika AV, Kanehiro Y, Yoshiyama H. | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Role of Viral and Host microRNAs in Immune Regulation of Epstein-Barr Virus-Associated Diseases. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Front. Immunol. | 6. 最初と最後の頁 367 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.00367 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Sasaki S, Nishikawa J, Iizasa H, Yoshiyama H, Yanagihara M, Shuto T, Shimokuri K, Kanda T, Sakai K, Suehiro Y, Yamasaki T, Sakaida I. | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 EBV-associated gastric cancer evades T cell immunity by PD-1 / PD-L1 interactions. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Gastric Cancer | 6. 最初と最後の頁 486-496 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-018-0880-4 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Yanai H, Iizasa H, Chihara D, Murakami T, Nishikawa J, Yoshiyama H. | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Epstein-Barr virus detection using gastric biopsy specimens after rapid urease test for Helicobacter pylori: a preliminary experience. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Endosc. Int. Open | 6. 最初と最後の頁 E431-E432 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-0859-7233 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Sakata K, Maeda K, Sakurai N, Liang S, Nakazawa S, Yanagihara K, Kubo T, Yoshiyama H, Kitagawa Y, Hamada J, Iizasa H | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 ADAR2 regulates malignant behavior in mesothelioma cell lines independent of RNA-editing activity. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Anticancer Res. | 6. 最初と最後の頁 1307-1314 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancers.14072 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 Heawchaiyaphum C, Iizasa H, Ekalaksananan T, Burassakarn A, Kiyono T, Kanehiro Y, Yoshiyama H, Pientong C. | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Epstein-Barr virus infection of oral squamous cells. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Microorganisms | 6. 最初と最後の頁 419 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8030419 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Liu G, Ma X, Wang Z, Wakae K, He Z, Yuan Y, Luo Y, Yoshiyama H, Iizasa H, Zhuang H, Muramatsu M, Li L. | 4. 巻 294 |
| 2. 論文標題 Adenosine deaminase acting on RNA-1 (ADAR1) inhibits HBV replication by enhancing microRNA-122 processing. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J. Biol. Chem. | 6. 最初と最後の頁 14043-14054 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.007970 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 金廣優一、飯笹久、Yuting Kang、丁丹、上野詩織、飯田慶治、吉山裕規. | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 ヘルペスウイルス感染症の特徴 [第126回生涯教育講座]. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 島根医学 | 6. 最初と最後の頁 113-120 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 Nishikawa J, Iizasa H, Yoshiyama H, Kanami S, Kobayashi Y, Sasaki S, Nakamura M, Sakai K, Suehiro Y, Yamasaki T, Sakaida I. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Clinical Importance of Epstein-Barr Virus-associated Gastric Cancer. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Cancers (Basel) | 6. 最初と最後の頁 167 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers10060167. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Kanehiro Y, Tomioka H, Pieters J, Tatano Y, Kim H, Iizasa H, Yoshiyama H. | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Identification of novel mycobacterial inhibitors against mycobacterial protein kinase G. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Front. Microbiol. | 6. 最初と最後の頁 1517 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2018.01517. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Nakazawa S, Sakata KI, Liang S, Yoshikawa K, Iizasa H, Tada M, Hamada JI, Kashiwazaki H, Kitagawa Y, Yamazaki Y. | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 Dominant-negative p53 mutant R248Q increases the motile and invasive activities of oral squamous cell carcinoma cells. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Biomed Res. | 6. 最初と最後の頁 37-49 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.40.37. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Yanai H, Iizasa H, Chihara D, Murakami T, Nishikawa J, Yoshiyama H. | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Epstein-Barr virus detection using gastric biopsy specimens after rapid urease test for Helicobacter pylori: a preliminary experience. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Endosc Int Open | 6. 最初と最後の頁 E431-E432 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-0859-7233 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Richardo T, Prattapong P, Ngermsombat C, Wisetyaningsih N, Iizasa H, Yoshiyama H, Janvilisri T. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Epstein-Barr virus mediated signaling in nasopharyngeal carcinogenesis. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 6. 最初と最後の頁 2441 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12092441 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Yu F, Lu Y, Li Y, Uchio Y, Pangnguriseng UA, Kartika AV, Iizasa H, Yoshiyama H, Loh KS. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Epstein-Barr virus infection of pseudostratified nasopharyngeal epithelium disrupts epithelial integrity. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 6. 最初と最後の頁 2722 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12092722 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 坂田健一郎、北川善政、飯笹久 | 4. 巻 46 |
| 2. 論文標題 RNA編集酵素とがん | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Medical Science Digest | 6. 最初と最後の頁 896-897 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Kang Y, Dan D, Iizasa H. | 4. 巻 2181 |
| 2. 論文標題 A-to-I RNA editing enzyme ADAR and microRNAs. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Methods Mol. Biol. | 6. 最初と最後の頁 83-95 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0787-9_6 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

〔学会発表〕 計25件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 飯笹久、Ati Burassakan、Yuting Kang、金廣優一、Chamsai Pientong、Tipaya Ekalaksananan、吉山裕規. |
| 2. 発表標題 EBV陽性頭頸部腫瘍細胞においてmiR-BARTxはVHLを標的としHIF-1 を介して解糖経路を活性化する. |
| 3. 学会等名 第33回ヘルペスウイルス研究会. |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Andy Visi Kartika、飯笹久、梶俊介、Sintayehu Fekadu、金廣優一、柳井秀雄、吉山裕規. |
| 2. 発表標題 胃内視鏡生検標本を用いた胃炎とEpstein-Barr virusゲノム増幅の関連性の研究. |
| 3. 学会等名 第34回中国四国ウイルス研究会. |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 飯笹久、Ati Burassakan、Yuting Kang、金廣優一、Chamsai Pientong、Tipaya Ekalaksananan、吉山裕規. |
| 2. 発表標題 miR-BART-XはEBV陽性上皮細胞において、HIF-1 の分解促進因子であるVHLの転写抑制に働く. |
| 3. 学会等名 第16回EBウイルス研究会. |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Andy Visi Kartika、飯笹久、梶俊介、Sintayehu Fekadu、金廣優一、柳井秀雄、吉山裕規. |
| 2. 発表標題 廃棄予定胃内視鏡生検サンプルを用いた胃炎とEBV感染増幅の検討. |
| 3. 学会等名 第16回EBウイルス研究会. |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ati Burassakan、飯笹久、Yuting Kang、金廣優一、Chamsai Pientong、Tipaya Ekalaksananan、Hironori Yoshiyama. |
| 2. 発表標題 頭頸部腫瘍細胞においてEBV由来BART miRNAはVHLを抑制しHIF-1 を介して解糖経路を活性化する. |
| 3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会. |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 金廣優一、Hyoji Kim、Sintayehu Fekad、Andy Visi Kartika、上野詩織、飯笹久、吉山裕規. |
| 2. 発表標題 Epstein-Barrウイルスの感染は胃上皮細胞においてAPOBEC3C発現を介したミトコンドリアDNA変異を導入する. |
| 3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会. |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Chukkris Heawchaiyaphum、Ati Burassakan、Tipaya Ekalaksananan、Hisashi Iizasa、Yuichi Kanehiro、Tohru Kiyono、Hironori Yoshiyama、Chamsai Pientong. |
| 2. 発表標題 Epstein-Barr virus promotes oral squamous cell carcinoma progression via induction of glycolysis. |
| 3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会. |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hyoji Kim、飯笹久、Yuting Kang、上野詩織、金廣優一、清水則夫、吉山裕規. |
| 2. 発表標題 EBV陽性NK/Tリンパ腫細胞株においてBART miRNAsは炎症性サイトカインの産生を抑制する. |
| 3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会. |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Andy Visi Kartika、飯笹久、梶俊介、Sintayehu Fekadu、金廣優一、柳井秀雄、吉山裕規. |
| 2. 発表標題 胃内視鏡生検標本を用いた胃炎とEpstein-Barr virusゲノム増幅の関連性の研究. |
| 3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会. |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yoshiyama H, Kim H, Iizasa H, Kanehiro Y. |
| 2. 発表標題 Regulation of EBV encoded BART miRNA by viral LMP2A through host cell transcriptional activators. |
| 3. 学会等名 44th Annual International Herpesvirus Workshop. (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Heawchaiyaphum C, Ekalaksananan T, Iizasa H, Kanehiro Y, Kiyono T, Yoshiyama H, Pientong C. |
| 2. 発表標題 Epstein-Barr virus promotes stemness of oral squamous cell carcinoma. |
| 3. 学会等名 22nd European Society of Clinical Virology. (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kim H, Iizasa H, Kang Y, Shimizu N, Yoshiyama H. |
| 2. 発表標題 BART transcripts expressed in EBV-positive NK/T lymphoma cells regulate inflammatory cytokine expression. |
| 3. 学会等名 17th International Conference on Malignancies in HIV/AIDS. (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hyoji Kim、飯笹久、金廣優一、清水則夫、吉山裕規. |
| 2. 発表標題 EBウイルス関連NK/Tリンパ腫におけるBART miRNA転写活性化について. |
| 3. 学会等名 第32回ヘルペスウイルス研究会. |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Chukkris Heawchaiyaphum, Chamsai Pientong, Tipaya Ekalaksananan, 飯笹久, 金廣優一, Amrizal Muchtar, Sintayehu Fekadu, 清野透, 吉山裕規. |
| 2. 発表標題 EBウイルス陽性口腔扁平上皮癌の実験モデルの構築. |
| 3. 学会等名 第33回中国四国ウイルス研究会. |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 キム ヒョジ、飯笹久、金廣優一、吉山裕規. |
| 2. 発表標題 EBウイルスmiRNAの発現は、ウイルス感染によって誘導された宿主転写因子ETS-Aにより制御される. |
| 3. 学会等名 第20回日本RNA学会年会. |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hyoji Kim、飯笹久、上野詩織、田中星奈、金廣優一、清水則夫、吉山裕規. |
| 2. 発表標題 EBウイルス関連NK/Tリンパ腫におけるBART miRNA転写活性化について. |
| 3. 学会等名 第15回EBウイルス研究会. |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 飯笹久, Chukkris Heawchaiyaphum, Chamsai Pientong, Tipaya Ekalaksananan, Amrizal Muchtar, Sintayehu Fekadu, 清野透, 吉山裕規. |
| 2. 発表標題 EBウイルス陽性扁平上皮株のウイルス感染様式と正常について. |
| 3. 学会等名 第15回EBウイルス研究会. |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Chukkris Heawchaiyaphum, Tipaya Ekalaksananan, Hisashi Iizasa, Yuichi Kanehiro, Tohru Kiyono, Hironori Yoshiyama, Chamsai Pientong. |
| 2. 発表標題 Biological properties of Epstein-Barr virus-positive oral squamous cell carcinoma cell lines. |
| 3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会. |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hyoji Kim, 飯笹久, 上野詩織, 田中星奈, 金廣優一, 清水則夫, 吉山裕規. |
| 2. 発表標題 EBV陽性NK/Tリンパ腫細胞株におけるBART transcript 高発現の解析. |
| 3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会. |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kim H, Iizasa H, Kanehiro Y, Yoshiyama H. |
| 2. 発表標題 LMP2A regulates BART miRNAs' transcription by translational activation of ETS family gene. |
| 3. 学会等名 18th International Symposium on EBV and KSHV. (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Andy Visi Kartika、飯笹久、梶俊介、Sintayehu Fekadu、金廣優一、柳井秀雄、吉山裕規. |
| 2. 発表標題 廃棄予定胃内視鏡生検サンプルを用いた胃炎とEBV感染増幅の検討. |
| 3. 学会等名 第35回中四国ウイルス研究会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 飯笹久、Hyoji Kim、Ati Burassakarn、Yuting Kang、吉山裕規. |
| 2. 発表標題 上咽頭癌におけるEBウイルスのBARTプロモーター領域SNPの頻繁な検出. |
| 3. 学会等名 第35回中四国ウイルス研究会. |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Andy Visi Kartika、飯笹久、Dan Ding、Sintayehu Fekadu、金廣優一、梶俊介、柳井秀雄、吉山裕規. |
| 2. 発表標題 ピロリ菌迅速ウレアーゼ試験に使用された胃内視鏡生検サンプルからのEBウイルスゲノムDNAの検出. |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 飯笹久、Hyoji Kim、Ati Burassakarn、Yuting Kang、吉山裕規. |
| 2. 発表標題 上咽頭癌におけるEBウイルスのBARTプロモーター領域SNPの頻繁な検出. |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 吉山裕規、Kim Hyoji、丁丹、Aung Phyoo Wai、Liu Yuxin、飯笹久. |
| 2. 発表標題 上咽頭がん由来 EBV に多く認める BART プロモーター領域遺伝子の単一ヌクレオチド多型. |
| 3. 学会等名 第29回EBウイルス感染症研究会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Amrizal Muchtar、飯笹久. | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 公益財団法人金原一郎医療振興財団/医学書院 | 5. 総ページ数 394-395() |
| 3. 書名 RNA 脱アミノ化. [増大特集] タンパク質核酸の分子修飾. | |

〔出願〕 計1件

| | | |
|---|---------------------------|-----------------------|
| 産業財産権の名称 Epstein-Barrウイルス関連癌に特異的な抗腫瘍剤. | 発明者 吉山裕規、飯笹久、 キムヒョジ | 権利者 国立大学法人 島根大学 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特開2019-038755 | 出願年 2019年 | 国内・外国の別 国内 |

〔取得〕 計0件

〔その他〕

| |
|---|
| https://yoshiyama-lab.org |
|---|

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|--|----|
| 連携研究者 | 山崎 智弘 (YAMAZAKI TOMOHIRO) (90732280) | 大阪大学・大学院生命機能研究科細胞ネットワーク講座・RNA生体機能研究室・特任講師 (14401) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |