

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08402

研究課題名（和文）B細胞性腫瘍を対象としたウイルス探索と臨床応用

研究課題名（英文）Viral Discovery and Clinical Application for B-Cell Tumors

研究代表者

照井 康仁（Yasuhito, TERUI）

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：10285786

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：B細胞性腫瘍である悪性リンパ腫や多発性骨髄腫の発症や病勢増悪に関与しているウイルス感染の意義について明らかにするため、倫理委員会で承認された研究計画書を基に、悪性リンパ腫患者9例と多発性骨髄腫患者20例が登録された。悪性リンパ腫6例と多発性骨髄腫16例の腫瘍細胞から抽出した高品質RNAによるVirome網羅解析でバクテリオファージ15種類、ウイルス16種類が同定された。B細胞性腫瘍の発症や増悪進行に関与の可能性があるウイルスの同定法として次世代シーケンサーによるVirome解析はスクリーニング検査として有用であるが、同定されたウイルス群の発症や病勢増悪への関与をさらに追求する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

B細胞性腫瘍の発症や増悪進行に関与の可能性があるウイルスの同定法として次世代シーケンサーによるVirome解析はスクリーニング検査として有用であるが、同定されたウイルス群の発症や病勢増悪への関与をさらに追求する必要がある。
B細胞性腫瘍の発症や増悪進行に関連したウイルスの関与メカニズムを明らかにすることは疾患治療、予防に繋げることが可能となる。

研究成果の概要（英文）：To clarify the significance of viral infection in the pathogenesis and disease progression of B-cell tumors, malignant lymphoma and multiple myeloma, nine patients with malignant lymphoma and 20 patients with multiple myeloma were enrolled based on a research protocol approved by an ethics committee. Virome coverage analysis using high-quality RNA extracted from tumor cells of 6 patients with malignant lymphoma and 16 patients with multiple myeloma identified 15 types of bacteriophages and 16 types of viruses. Virome analysis by next-generation sequencing is useful as a screening test to identify viruses that may be involved in the pathogenesis or progression of B-cell tumors, but further investigation of the involvement of the identified viral groups in the pathogenesis or progression of disease is needed.

研究分野：造血器腫瘍学

キーワード：B細胞腫瘍 悪性リンパ腫 多発性骨髄腫 ウイルス Virome解析

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、造血器腫瘍、特に悪性リンパ腫や多発性骨髄腫の発症数が年々増加傾向であるが造血器腫瘍の成因は不明な点が多い。造血器腫瘍では疾患関連の染色体異常や遺伝子変異が発見されていて、分子標的治療の開発が進んでいる。また、染色体異常や遺伝子変異がウイルス感染と関係していることが知られており、ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)による成人T細胞性白血病・リンパ腫やエプスタイン・バーウイルス(EBV)によるバーキットリンパ腫のように造血器腫瘍の中にはウイルス感染が関与している疾患がある。しかしながら、多くの造血器腫瘍の場合、ウイルス感染による関与は未だ不明である。

最近、健常者の各臓器における生体内ウイルス集団が次世代シーケンサー技術によって解析され、血液関連器官とされる血液や脾臓ではエプスタイン・バーウイルスや単純ヘルペスウイルスなどの20種類のウイルスが検出された(Kumata et al. BMC Biology 2020)。また、ウイルス感染によって染色体異常や遺伝子変異が誘導されることも知られている。

これら20種類のウイルス含むウイルスが発症機序や病勢増悪に関与し、疾患関連の染色体異常や遺伝子変異に影響を及ぼすのか？それを明らかにするためにリンパ腫細胞や骨髄腫細胞内のウイルスの存在をみる必要がある。

2. 研究の目的

遺伝子変異や染色体異常は悪性リンパ腫や多発性骨髄腫の発症や病勢増悪に関与していることがわかっているが、未報告のウイルスとの関係は知られていない。

本研究では、悪性リンパ腫や多発性骨髄腫の発症や病勢増悪に関与しているウイルスを同定する。これによって病勢発症や増悪に対する薬剤やワクチンの開発につながると考える。

3. 研究の方法

(1) 悪性リンパ腫患者と多発性骨髄腫患者からの検体採取

- a. 倫理委員会で承認を得られた臨床研究計画書をもとに悪性リンパ腫患者の生検検体、骨髄腫患者の骨髄検体を初発時、再発時に収集する。
- b. リンパ組織生検検体、骨髄検体から腫瘍細胞を純化する。

(2) リンパ腫細胞および骨髄腫細胞に感染しているウイルスの解析

- a. 純化した腫瘍細胞から、ゲノムDNAとRNAを抽出する。
- b. 抽出したRNAを基に、NGSを用いてVirome解析を行う。
- c. データベースによりウイルスの塩基配列を解析する。
- d. 同時に腫瘍細胞の染色体検査と遺伝子変異解析も行う。

(3) 染色体異常と遺伝子変異と感染ウイルスとの関係の解析

- a. 染色体異常、遺伝子変異とウイルスとの相関関係を統計学的に解析する。

4. 研究成果

(1) 悪性リンパ腫患者と多発性骨髄腫患者からの検体採取

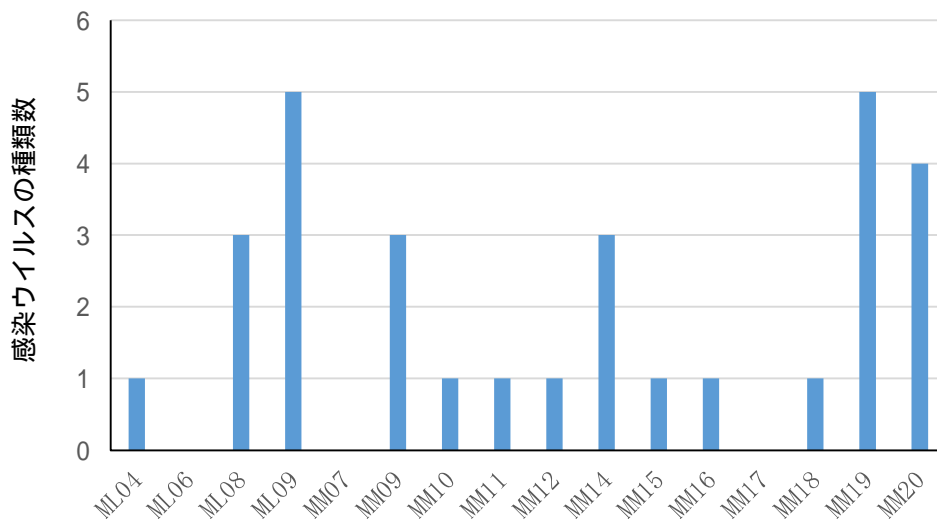
病院倫理委員会で承認された研究計画書を基にして、2021年度から2023年度で、悪性リンパ腫患者9例と多発性骨髄腫患者20例より同意説明文書を用いた説明による文書同意を得た。これらの症例のリンパ節検体や骨髄検体から、腫瘍細胞をMACSにより分離し、それぞれの細胞からDNA、RNAを抽出した。悪性リンパ腫6例と多

発性骨髄腫16例の腫瘍細胞から抽出したRNAがRNA品質検定により次世代シーケンサー解析に適した検体として選別された。

(2) NGSを用いたVirome解析

最初の8例のNGSではVirome解析をせずに行った。悪性リンパ腫3例、多発性骨髄腫5例の腫瘍細胞でのウイルス検出はVAFは低いものの全8例中7例で認められた。VAFが低いことを反省点とし、16例(前回解析症例2検体を含む)でVirome解析を行った。悪性リンパ腫4例、多発性骨髄腫12例の腫瘍細胞でのウイルス検出が全16例中13例で認められた(図1)。

図1 悪性リンパ腫(M L)・多発性骨髄腫(M M)と感染ウイルスの種類数



(3) 染色体異常と遺伝子変異と感染ウイルスとの関係の解析

悪性リンパ腫7例中染色体異常は5例で認められ、5例中4例で感染ウイルスの検出が認められた。多発性骨髄腫17例中染色体異常は12例で認められ、12例中9例で感染ウイルスの検出が認められた。しかしながら、染色体異常と特定の感染ウイルスとの関係は明らかではなかった。

(4) まとめ

本研究により悪性リンパ腫や多発性骨髄腫の発症や増悪進行に関与の可能性のあるウイルスの同定法として次世代シーケンサーによるVirome解析はスクリーニング検査として有用であると考えられるが、同定されたウイルス群の発症や病勢増悪への関与をさらに追求する必要がある。今後、悪性リンパ腫や多発性骨髄腫のみならず、他の造血器腫瘍や生活習慣病のような他領域の疾患への応用が十分に考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------