【本件リリース先】
文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関

NEWS　RELEASE

広島大学

広島大学広報室
〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2
TEL：082-424-4383 FAX：082-424-6040
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

令和７年７月７日

幼少期から感染するEBウイルスによって がんの発生が抑制される驚きの作用を発見！ ～新たながん予防および治療戦略の創出へ～

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- エプスタイン・バーウイルス（EBV）※1というウイルスに感染した免疫細胞が、がん細胞に対する免疫効果を高め、がん発症を抑制することを発見しました。

【概要】

広島大学を中心とする研究チームは、ほとんどの日本人が子どもの頃に感染するエプスタイン・バーウイルス（EBV）が、がんを防ぐ働きを持つ可能性を発見しました。

EBVは「B細胞」という免疫細胞に潜伏し、特定のタンパク質（LMP1、LMP2A）を作ります。研究チームは、それによって別の免疫細胞（CD8+ T細胞）※2が活性化し、がん細胞を強く攻撃する力が生まれることをマウス実験で確認しました。

特に注目すべきは、ウイルスとは関係のない白血病や大腸がんに対しても、がんの発症を抑える効果が見られた点です。これは「ウイルス誘導性交差防御」と呼ばれる現象で、ウイルス感染をきっかけに免疫が全体的に強まることを意味します。（図 1）

また、がん細胞が免疫から逃れるために使う「MHC クラスI」という目印を消す戦略（腫瘍細胞におけるMHC クラスIの発現低下）※3、※4に対しても、EBウイルスで活性化されたT細胞は「NKG2D」という新しいセンサーを使ってがんを見つけ出していることが明らかとなりました。

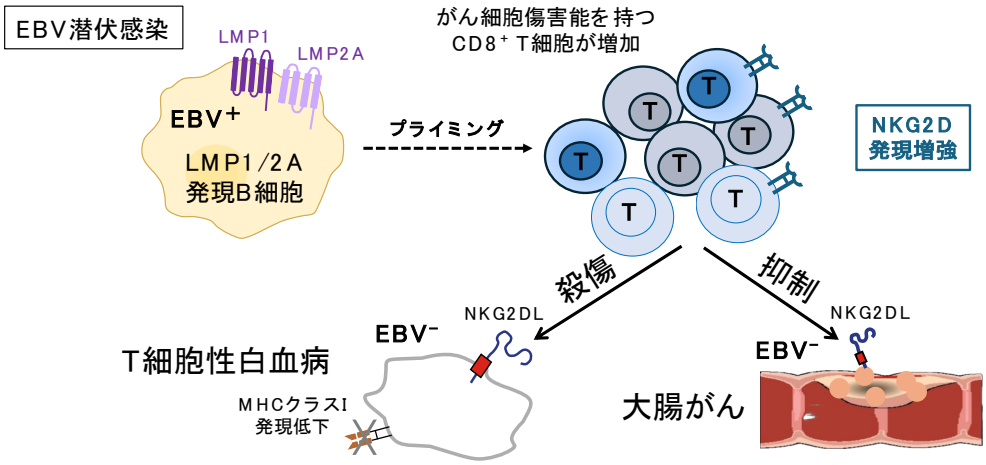

図1．B細胞にLMP1/2Aが発現することで、幅広い腫瘍を標的とするT細胞が増幅される

本研究は、ロンドン時間の 2025 年 6 月４日にオープンアクセス国際学術免疫専門誌「Frontiers in Immunology」に掲載されました。

<発表論文>
論文タイトル：T cell-mediated immune surveillance conferred by latent Epstein-Barr virus genes suppresses a broad spectrum of tumor formation through NKG2D-NKG2DL interactions.

著者：金宇琦[1,†]，郭芸[1]，河野洋平[1]，笹谷めぐみ[2]，大木駿[1]，山根慶大[1]，大田祐誠[1]，田村結実[1]，外丸祐介[3]，馬場義裕[4]，保田朋波流[1,‡]

[1]広島大学大学院医系科学研究科免疫学
[2]広島大学原爆放射線医科学研究所分子発がん制御
[3]広島大学自然科学研究支援開発センター
[4]九州大学生体防御医学研究所免疫ゲノム生物学

[†] 筆頭著者, [‡] 責任著者

掲載雑誌：*Frontiers in Immunology*, **16**, 2025.
DOI 番号：10.3389/fimmu.2025.1597731

【背景】

エプスタイン・バーウイルス（EBV）は、主に B 細胞に潜伏感染するヒトヘルペスウイルスです。EBV は感染した細胞を不死化する特徴をもつウイルスであり、B 細胞リンパ腫、胃がん、上咽頭がんなど、さまざまな腫瘍との関連が報告されています。

EBV はほとんどの日本人が子供のころに感染するのですが、免疫機能が正常な人では EBV 感染細胞ががんを惹起させることはなく、生涯にわたり安全に体内に潜伏することが知られています。それは、EBV に感染すると体の免疫監視機構が活性化され、EBV に感染した細胞の増殖を抑えるからです。特に、$CD8^+$ T 細胞やナチュラルキラー（NK）細胞を中心とする免疫系が、EBV 感染 B 細胞の増殖を抑制し、悪性リンパ腫などのがんの発症を防いでいます。

これまでの研究から、EBV 感染によって誘導される免疫応答は、EBV 感染細胞に対する反応にとどまらず、EBV とは無関係の腫瘍に対しても免疫監視が機能する可能性が示唆されています。この現象は「ウイルス誘導性交差防御（virus-induced cross-protection）」と呼ばれ、EBV によって活性化された免疫系が、より広範な部位で腫瘍発生を防ぐ可能性が考えられました。

本研究では、この仮説を検証するため、EBV がコードする潜伏関連タンパク質である LMP1 および LMP2A に着目しました。これらのタンパク質は、B 細胞の主要なシグナル伝達経路を模倣する能力を持ち、がんの原因になる一方で、T 細胞を強力に活性化し、がんに対する免疫を発生することが知られています。私たちは、LMP1 および LMP2A を一部の B 細胞に発現させることで、ウイルス抗原を持たない一般的な腫瘍に対しても免疫監視が機能し、全身性に有効ながん免疫監視が誘導される可能性

を検証しました。

【研究成果の内容】

ヒトでは、EBV は二次リンパ組織にみられる胚中心（GC）B 細胞に感染し、これらの感染細胞がリンパ腫へと進展すると考えられています。EBV が GC B 細胞に感染すると、LMP1 および LMP2A という 2 つのタンパク質が発現し、感染細胞は免疫監視機構によって排除されます。

本研究では、生体内での EBV 潜伏感染状態をマウスで再現するため、GC B 細胞で特異的に LMP1 および LMP2A を発現するマウス（LMP1/2A 発現マウス）を作製しました（図 2A）。ヒトの EBV 感染 B 細胞と同様に、これらの遺伝子が発現することで GC B 細胞の数が著しく減少し、同時に免疫監視に関与する $CD8^+$エフェクターメモリーT 細胞（T_{EM}）※5 が有意に増加しました（図 2B）。これらの結果は、免疫系が LMP1/2A を発現する B 細胞を感知して排除し、全身的な免疫監視を担う記憶 T 細胞免疫が誘導されている可能性を示唆しています。

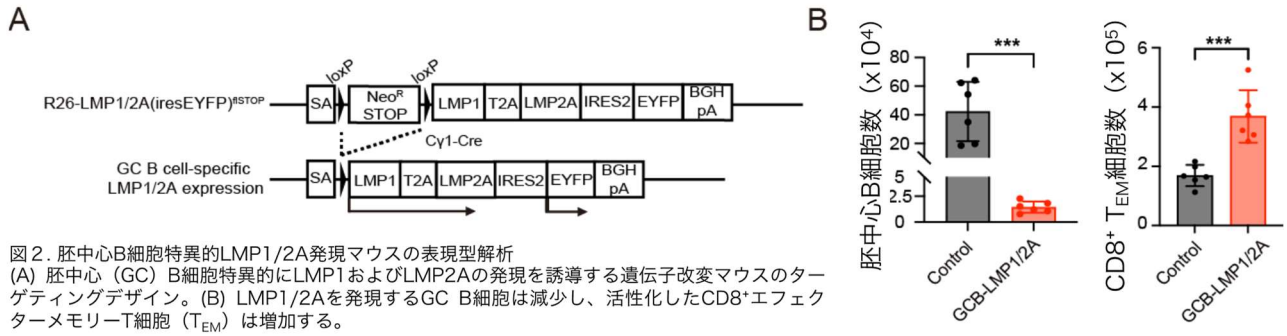

図 2. 胚中心B細胞特異的LMP1/2A発現マウスの表現型解析
(A) 胚中心（GC）B細胞特異的にLMP1およびLMP2Aの発現を誘導する遺伝子改変マウスのターゲティングデザイン。(B) LMP1/2Aを発現するGC B細胞は減少し、活性化した$CD8^+$エフェクターメモリーT細胞（T_{EM}）は増加する。

さらに、LMP1/2A 発現マウスでは、EBV 抗原とは無関係な放射線誘発性 T 細胞性急性リンパ性白血病（T-ALL）の発症率が低下し（図 3A, B）、生存期間が延長、約半数のマウスが白血病の発症を免れました（図 3C）。同様に、遺伝的に大腸がんを発症する $Apc^{Min/+}$マウスモデルにおいても、LMP1/2A 発現マウスでは腫瘍数の減少と生存期間の有意な延長が確認されました（図 3D, E）。これらの結果は、LMP1 と LMP2A の共発現によって誘導される免疫監視が、幅広い腫瘍に対する生体防御に寄与していることを示しています。

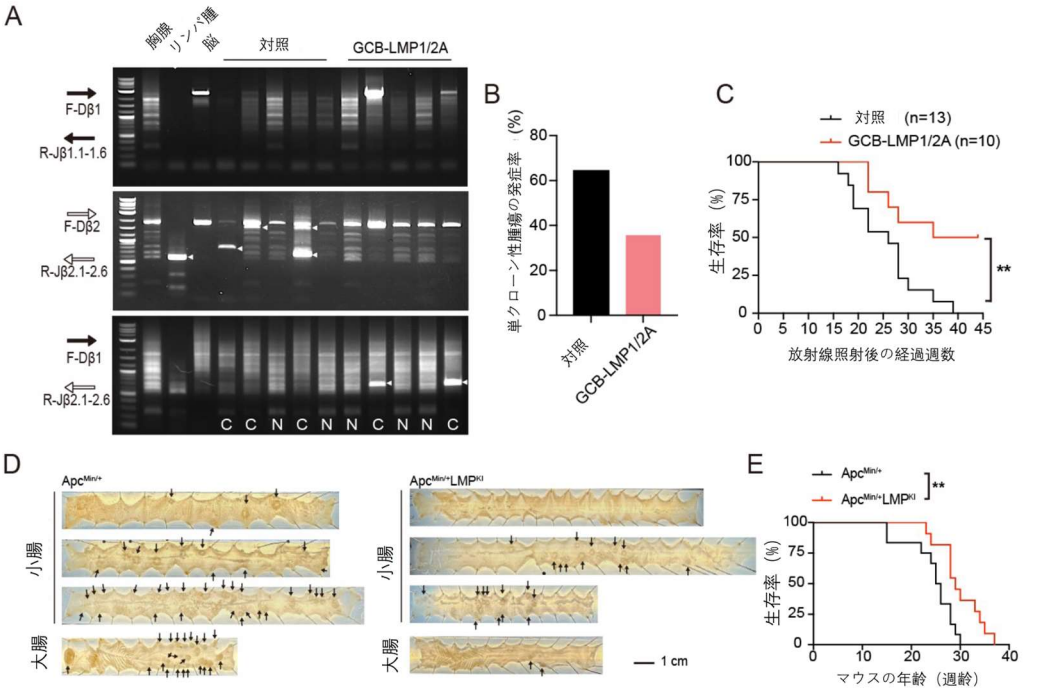

図３．LMP1/2A発現マウスは幅広い腫瘍に対する抵抗性を示す
(A) 照射マウスの胸腺細胞から抽出したゲノムDNAを用いて、TCRβ D-J再構成の有無をPCRで解析した。Cは単クローン性増殖、Nは正常パターンを示す。(B) T-ALLにおける単クローン性腫瘍の発症率（各群n=14）。(C) 放射線照射後のマウスにおけるKaplan–Meier生存曲線（log-rank検定；**p < 0.01）(D) 22週齢時点のApcMin/+マウスおよびApcMin/+LMPKIマウスの小腸および大腸の代表的な肉眼写真。矢印は腫瘍結節を示す。スケールバー＝1 cm。(E) ApcMin/+マウスおよびApcMin/+LMPKIマウスのKaplan–Meier生存曲線（各群n=12、log-rank検定；**p < 0.01）

また、LMP1/2A 発現 B 細胞と共培養した T 細胞では、NK 細胞などの免疫細胞の表面に発現する NKG2D や 2B4 共刺激分子の発現が有意に亢進することが明らかとなりました（図 4A）。さらに、LMP1/2A 発現マウス由来の $CD8^+$ T 細胞は、野生型マウス由来の T 細胞と比較して、MHC クラス I の発現が低下したがん細胞に対して高い細胞傷害活性を示しました（図 4B）。この細胞傷害活性は、NKG2D 受容体の働きを阻害することで大きく減弱したことから、$CD8^+$ T 細胞は少なくとも NKG2D を介した経路を通じて、MHC クラス I 発現が低い腫瘍細胞を認識・排除していることが示唆されました。

【今後の展開】

本研究は、LMP1/2A をＢ細胞に発現させることでEBVの潜伏感染状態を模倣し、幅広い腫瘍を抑制する持続的な免疫監視を誘導できる可能性を示しています。その作用メカニズムとして、T 細胞上の NKG2D 受容体ががん細胞に発現する NKG2D リガンドを認識する経路が、腫瘍抑制効果を示す主な要因の一つであると考えられます。このように、EBV 抗原を発現するＢ細胞によって誘導される活性化 $CD8^+$ T 細胞は、MHC クラス I の発現が低下したがん細胞であっても効率的に見つけて排除することが可能であることが今回はじめて明らかとなりました。

MHC クラス I の発現低下はがんの免疫逃避を引き起こし、予後不良の要因となっています。本研究成果は、ウイルス感染に対する免疫応答に着想を得た免疫監視機構から、新たながん予防および治療戦略の創出につながる研究成果で、特に、T 細胞応答を回避する MHC クラス I 低発現腫瘍を標的とした治療用ワクチンや抗腫瘍免疫賦活化法の開発において、有用な知見を提供することが期待されます。

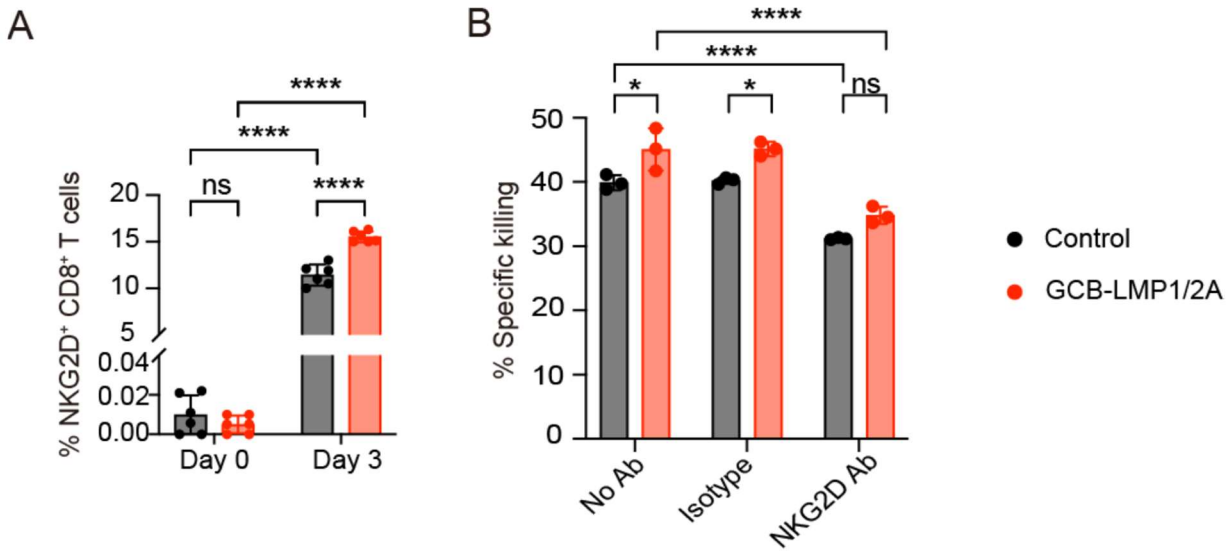

図4. NKG2D–NKG2DL相互作用はMHCクラスI低発現がん細胞の細胞傷害活性の主要経路の一つ
(A) LMP1/2Aを発現するB細胞との共培養3日後、CD8⁺ T細胞におけるNKG2Dの発現が有意に増加した。(B) 阻害抗体によるNKG2D経路の遮断により、MHCクラスI低発現がん細胞に対するCD8⁺ T細胞の細胞傷害活性が低下した。3回の独立実験の平均±SDで示す。統計解析は二元配置分散分析（two-way ANOVA）およびBonferroniの多重比較検定により実施；*p < 0.05、****p < 0.0001、ns: 有意差なし

【研究助成】
本研究は以下の助成を受けて実施されました。JSPS 科研費（課題番号：JP18H02669、JP19K22538、JP21H02751）、JSPS「卓越大学院プログラム（J-PEAKS）」、JST COI-NEXT（課題番号：JPMJPF2010）、国立長寿医療研究センター「長寿科学研究開発費」（課題番号：21-2）、放射線災害・医科学研究拠点共同利用・共同研究拠点プログラム、広島大学次世代研究者育成プログラム（HU SPRING）
また、本研究成果は広島大学から論文掲載料の助成を受けています。

【語句説明】

※1 **EB ウイルス**： ヘルペスウイルスの仲間で世界中に分布します。ヘルペスウイルスは人類の誕生以前から地球上に存在したと考えられており、様々な動物種に特有のヘルペスウイルスが存在します。EB ウイルスは人類と共生するウイルスの一種です。また、EB ウイルスは、バーキットリンパ腫など一部の悪性リンパ腫や、上咽頭がんの発生と関連します。

※2 **T 細胞**： 免疫を担当するリンパ球の一種で、胸腺（Thymus）でつくられるため T 細胞とよばれています。細胞表面に CD4 分子を発現するヘルパーT 細胞と CD8 分子を発現するキラーT 細胞の２種類が獲得免疫において重要な T 細胞です。CD4 と CD8 はそれぞれクラスⅡとクラスⅠという異なる MHC を認識します。ヘルパーT 細胞は免疫反応を舵取りする司令塔の役割、キラーT 細胞は武装化してウイルスや細菌に感染した細胞を殺して排除する役割をそれぞれ担っています。

※3 **腫瘍細胞における MHC クラスⅠの発現低下**： CD8+ T 細胞は MHC クラスⅠに提示されたがん抗原を認識してがん細胞を認識します。そのため腫瘍細胞で MHC クラスⅠの発現低下が生じる現象は、がんが免疫システムを回避する仕組みの一環と考えられています。MHC クラスⅠの発現と腫瘍の予後の間には強い相関関係があり、MHC クラスⅠの表出が少ない腫瘍は予後不良となります。

※4 **MHC**： 人のほとんどの細胞には MHC とよばれる分子が発現し、細胞内や細胞外の蛋白質を分解した一部を MHC 上に提示することで、T 細胞にその細胞が自己か非自己かを識別させています。

※5　エフェクターメモリーT 細胞：T 細胞は活性化刺激を受けない限りは、他の細胞を攻撃することはありません。ウイルス感染などによって異物を感知し T 細胞が活性化すると T 細胞自身が増殖し、特有の機能をもったエフェクター細胞へと分化して機能を発揮するようになります。それらの一部はメモリーT 細胞となって長期間生存することで、同一の病原体が再度侵入した際に速やかに免疫応答することを可能にしています。

【お問い合わせ先】

大学院医系科学研究科免疫学　保田　朋波流
Tel：082-257-5175　FAX：082-257-5179
E-mail：yasudat@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：Ａ４版　６枚（本票含む）