Molecular mechanism of nasopharyngeal carcinoma oncogenesis by Epstein-Barr virus RNA EBERs

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-05-10 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Yoshizaki, Tomokazu メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00050682

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

KAKEN
2002
80
金沢大学

EB ウイルスリボ核酸 EBERs による上咽頭癌発癌機構の分子生物学的解析

平成 13 年度～平成 14 年度科学研究費補助金（基盤研究C）2 課題番号：13671775

研　究　成　果　報　告　書

平成 15 年 4 月

金沢大学附属図書館
0300-02185-2

研究代表者　吉崎智一
（金沢大学医学部附属病院・講師）

はしがき

1964 年の Epstein-Barr ウイルス（EB ウイルス）の発見以降の研究の積み重ねにより、上咽頭がん発がんとの病因論的関連がもはや揺るぎないものになりつつある。しかし、その発癌機構については、ウイルス遺伝子の機能解析の結果、いくつかの有力な仮説が提示されるに至ってはいるものの、完全に確立されるまでには至っていない。研究代表者は、これまで、EB ウイルスがん遺伝子 LMP1 の機能解析を中心に、上咽頭がん浸潤転移機構の分子生物学的解析に取り組んできた。本研究では、LMP1 と同様に上咽頭がん細胞において発現している EB ウイルス小 RNA である EBERs の機能をふまえ、上咽頭がん発がん機能に関する研究を遂行し、数々の有用な知見を得ることができた。

EBERs は EBER1 と EBER2 からなる。これらの発現ベクターを作製し、正常腎上皮細胞 MDCK に形質導入し、形質転換能および増殖能を検討したところ、EBER1 と EBER2 を各々4 コピーずつ含むプラスミドを導入した場合、軟寒天培地におけるコロニーの形成能が最も亢進した（コントロールの４倍）。EBER1 と EBER2 を各々10 コピーずつ含むプラスミドを導入した場合のコロニー形成能は、コントロールの 1.8 倍、EBER1 および EBER2 を各々単独で導入した場合にはコントロールと比較して、有意なコロニー形成能の亢進は認められなかった。

EBERs は核内で二本鎖 RNA を形成してプロテインキナーゼＲ（PKR）を阻害して細胞の増殖能を促進することが示唆されている。EBERs を試験管内で合成し、MDCK 細胞のリボゾーム RNA をコントロールとして PKR 活性に EBERs が及ぼす影響を検討した。すなわち、PKR が燐酸化することが判明しているアミノ酸配列 ILLSESRRRIR の中央のセリンと放射性同位元素γ32Ｐを用いて EBERs による PKR 酵素活性を評価したところ、EBERs は PKR 活性に影響しないという結果を得た。

上咽頭がん組織における EBERs の発現と EBV がん遺伝子 LMP1 の発現と各種臨床パラメーターとの相関を検討したところ、EBERs の発現は Tstage が進行するにつれ増加する傾向にあったが統計学的に有意ではなかった。一方 LMP1 の発現は頸部リンパ節転移と有意に相関した。　以上より、EBERs 発現は MDCK 細胞の anchor independent な増殖を促進するが、その現象には PKR 以外のシグナル伝達系が関与すること、EBERs は転移より増殖に関連が深いことが示唆された。

目次

はじめに・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
研究組織・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3
研究経費・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3
研究発表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3
（1）学会誌発表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
（2）口頭発表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
（3）出版物発表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1

論文目次

1) Yoshizaki T.
Promotion of metastasis in nasopharyngeal carcinoma by Epstein-Barr virus latent membrane protein-1. Histol Histopathol. 2002;17(3):845-50.

2) Yoshizaki, T., Sato, H., Furukawa, M.
Recent advances in the regulation of matrix metalloproteinase-2 activation: From basic research to clinical implication (Review) Oncol. Rep. 9 : 607-611, 2002.

3) Maekawa K, Sato H, Furukawa M, Yoshizaki T.
Inhibition of cervical lymph node metastasis by marimastat (BB-2516) in an orthotopic oral squamous cell carcinoma implantation model. Clin Exp Metastasis. 19(6) : 513-8, 2002.

4) 吉崎智一
上咽頭癌転移関連遺伝子発現と遺伝子治療の可能性 —アスピリンは転移を抑制するか— 日本耳鼻咽喉科学会会報 104 : 791-795, 2001.

5) Yoshizaki, T., Horikawa, T., Ren, Q., Wakisaka, N., Takeshita, H., Sheen, T. S., Lee, S. Y., Sato, H., Furukawa, M.
Induction of interleukin-8 by Epstein-Barr virus latent membrane pretein-1 and its correlation with angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma. Clin. Cancer Res. 7 : 1946-1951, 2001.

6) Yoshizaki, T., Maruyama, Y., Sato, H., Furukawa, M.
Expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 correlates with activation of matrx metalloproteinase-2 and predicts poor prognosis in tongue squamous cell carcinoma. Int. J. Cancer 95 : 44-50, 2001.

7) Horikawa, T., Takeshita, H., Sheen, T. S., Sato, H., Furukawa, M., Yoshizaki, T.
c-Met proto-oncogene is induced by Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 and correlates with cervical lymphnode metastasis of nasopharyngeal carcinoma. Am. J. Pathol. 159 : 27-33. 2001.

研究組織

研究代表者：吉崎智一　（金沢大学医学部附属病院・講師）

交付決定額

	直接経費	間接経費	合計
平成13年度	2,200　千円	0　千円	2,200　千円
平成14年度	1,400　千円	0　千円	1,400　千円
合計	3,600　千円	0　千円	3,600　千円

学会誌発表

1) 吉崎智一

原疾患別にみた頸部郭清術の適応・術式・成績ー上咽頭がんー　JOHNS 18 : 1751-1753, 2002.

2)　Yoshizaki T.

Promotion of metastasis in nasopharyngeal carcinoma by Epstein-Barr virus latent membrane protein-1. Histol Histopathol. 2002;17(3):845-50.

3) Yoshizaki, T., Sato, H., Furukawa, M.

Recent advances in the regulation of matrix metalloproteinase-2 activation: From basic research to clinical implication (Review) Oncol. Rep. 9 : 607-611, 2002.

4) Wakisaka N, Murono S, Yoshizaki T, Furukawa M, Pagano JS.

Epstein-barr virus latent membrane protein 1 induces and causes release of fibroblast growth factor-2.

Cancer Res. 2002 Nov 1;62(21):6337-44.

5) Maekawa K, Sato H, Furukawa M, Yoshizaki T.

Inhibition of cervical lymph node metastasis by marimastat (BB-2516) in an orthotopic oral squamous cell carcinoma implantation model.　Clin Exp Metastasis. 19(6) : 513-8, 2002.

6) 吉崎智一　上咽頭癌転移関連遺伝子発現と遺伝子治療の可能性　—アスピリンは転移を抑制するかー　日本耳鼻咽喉科学会会報 104 : 791-795, 2001.

7) 吉崎智一, 志賀英明, 真田順一郎, 寺山昇, 松井修, 石崎純子, 宮本謙一, 河合晃充, 古川仭

超選択的動注化学療法による下咽頭喉頭癌治療　-シスプラチン単剤に対するシ

スプラチン+ピラルビシン併用療法の有効性の検討- 日本気管食道科学会会報 52 : 400-408, 2001.

8) Yoshizaki, T., Horikawa, T., Ren, Q., Wakisaka, N., Takeshita, H., Sheen, T. S., Lee, S. Y., Sato, H., Furukawa, M.
Induction of interleukin-8 by Epstein-Barr virus latent membrane pretein-1 and its correlation with angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma. Clin. Cancer Res. 7 : 1946-1951, 2001.

9) Yoshizaki, T., Maruyama, Y., Sato, H., Furukawa, M.
Expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 correlates with activation of matrx metalloproteinase-2 and predicts poor prognosis in tongue squamous cell carcinoma. Int. J. Cancer 95 : 44-50, 2001.

10) Horikawa, T., Takeshita, H., Sheen, T. S., Sato, H., Furukawa, M., Yoshizaki, T.
c-Met proto-oncogene is induced by Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 and correlates with cervical lymphnode metastasis of nasopharyngeal carcinoma. Am. J. Pathol. 159 : 27-33. 2001.

11) Murono, S., Inoue, H., Tanabe, T., Joab, I., Yoshizaki, T., Furukawa, M., Pagano, S.
Induction of cyclooxygenase-2 by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 is involved in vascular endothelial growth factor production in nasopharyngeal carcinoma cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 98 : 6905-6910, 2001.

口頭発表

1) Tomokazu Yoshizaki, Shigeyuki Murono, Toshiyuki Horikawa, Hajime Takeshita, Mitsuru Furukawa INDUCTION OF MMP-9 BY EPSTEIN-BARR VIRUS ONCOGENE LMP-1 CONTRIBUTES TO THE METASTASIS OF NASOPHARYNGEAL CARCINOMA .
IFOS. Cairo, Sep. 29-Oct. 3, 2002

2） Tomokazu Yoshizaki, Kwang-Rok Kim*, Toshiyuki Horikawa, Hajime Takeshita, Mitsuru Furukawa, Hiroshi Sato. INDUCTION OF ETS-1 AND INVASIVE GROWTH IN MDCK EPITHELIAL CELLS TRANSFORMED BY LMP-1. The 10th International Meeting of Epstein-Barr Virus and Associated Diseases Cairns, Jul. 16-21, 2002

3) 吉崎智一　河合晃充　志賀英明　田中房江　古川伋 下咽頭喉頭がんに対する超選択的動注化学療法 -CDDP vs CDDP+THP による無作為試験- 第 26 回日本頭頸部腫瘍学会 千葉　2002 年 6 月　（口演）

4) Tomokazu Yoshizaki　ROLE OF MMP-2 RELATED MOLECULE IN HEAD

AND NECK CANCER. THE 7TH Japan-Korea Joint meeting on Otolaryngology -Head and Neck Surgery Seoul, Apr 24-26, 2002 (Symposium)

5) 吉崎智一 上咽頭がん患者における血清 TGF-βおよび可溶性 ICAM-1 濃度
第 10 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 松江 2002 年 3 月

6) 吉崎智一 舌癌における MMP2 活性化関連遺伝子発現と治療戦略
第 25 回日本頭頸部腫瘍学会 札幌 2001 年 6 月 （シンポジウム）

7) 吉崎智一 上咽頭がん転移関連遺伝子発現と遺伝子治療の可能性
—アスピリンは転移を抑制するかー 第 101 回日本耳鼻咽喉科学会
福岡 2001 年 5 月 （シンポジウム）

8) 吉崎智一
進行喉頭がんに対する臓器温存治療 —超選択的動注化学療法—
第 11 回日本気管食道科学会認定医大会 金沢 2001 年 3 月 （ビデオレクチャー）

9) 吉崎智一、丸山裕美子、古川仭 舌癌における TIMP-2 発現と MMP2 活性化
第 9 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 大阪 2001 年 2 月 （口演）

出版物発表

1) 吉崎智一, 古川仭
上咽頭癌 耳鼻咽喉科診療プラクティス vol. 4 頭頸部腫瘍治療における Decision Making 岸本誠司編 pp90-94, 文光堂, 東京, 2001.

2) 吉崎智一
唾石 耳鼻咽喉科診療Q＆A 第３３号 pp896-897, 六法出版, 東京, 2001.

3) 吉崎智一, 古川仭
上咽頭癌 21 世紀耳鼻咽喉科 CLIENT21 vol.20 薬物療法 中井義明編 pp457-461, 中山書店, 東京, 2001.

4) 吉崎智一
頭頸部癌と癌遺伝子 新図説耳鼻咽喉科・頭頸部外科講座 vol 5 頭頸部腫瘍 古川仭編 pp94-97, 東京メディカルビュー社, 東京, 2001.

5) 吉崎智一
甲状腺良性腫瘍の診断と治療 新図説耳鼻咽喉科・頭頸部外科講座 vol 5 頭頸部腫瘍 古川仭編 pp226-227, 東京メディカルビュー社, 東京, 2001.

6) 吉崎智一
甲状腺癌の種類, 病理, 臨床像 新図説耳鼻咽喉科・頭頸部外科講座 vol 5 頭頸部腫瘍 古川仭編 pp228-231, 東京メディカルビュー社, 東京, 2001.