

## 『学会開催報告』

### 第3回基礎臨床交流セミナー Epstein-Barr ウイルスによる発癌機構 Oncogenic role of Epstein-Barr virus in human cancers

医学系研究科感覚運動病態学  
(耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

吉 崎 智 一

各研究室で取り組まれている研究テーマを紹介し、さまざまなコラボレーションを活性化する目的で始まった基礎臨床交流セミナーも3回目を迎えました。本セミナーにおいて、過去2回は櫻井教授、高橋教授の各教室での格調高い研究成果が紹介されました。今回は、私がこれまでライフワークとして取り組んできました頭頸部癌の研究の中でも、Epstein-Barr ウイルス (EB ウイルス) 発癌機構について、レヴューも交えて講演しました。

頭頸部領域は体表面積の10%を占めるにすぎません。しかし、アルコールや喫煙などの発癌物質、さらには、ウイルス、細菌、アレルゲンなどにも暴露され、粘膜および免疫機構は絶え間ない戦いを繰り返しています。そして、これらの刺激は頭頸部癌の危険因子となります。

EB ウイルスは世界中のヒトに広く感染し、たいていは生涯潜伏感染の状態で共存しますが、エイズや移植などの免疫抑制状態では容易に再活性化し、リンパ腫を形成します。一方で、正常免疫能を有する個体においても、上咽頭癌、胃癌、ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫などの悪性腫瘍発生に関与します。しかし、その発癌機構は多くのクエスチョンに包まれています。私たちは、EB ウイルスの遺伝子発現が上咽頭癌の発癌および転移に及ぼす影響を解析してきました。

各種EB ウイルス関連腫瘍におけるEB ウイルス遺伝子発現パターンと臨床像の比較から、EB ウイルスがコードするLMP1発現が、癌化に促進的に作用する増殖因子に加え、上咽頭癌の臨床的特徴である高転移性を発揮するためのさまざまな細胞内シグナルを活性化することを報告してきました。LMP1はTNF type II receptorファミリーに属し、CD40などと同様にNF- $\kappa$ BやAP-1に加え、JAK-STAT, P38-MAP kinaseなどさまざまな細胞内シグナルを活性化します。近年私たちは、癌幹細胞理論に基づいて、LMP1は癌幹細胞誘導に関与するとの仮説を立てて検証しています。上咽頭由来細胞株AdAHに

LMP1を発現させると、LMP1は、Snail, Twistを活性化し、上皮間葉移行を誘導します。また、CD44陽性CD24陰性細胞数が増加します。この分画の細胞は、CD24陽性CD44陰性細胞と比較して高頻度にsphereを形成します。また、各種癌幹細胞マーカーが陽性になります。このように、LMP1は上咽頭癌幹細胞形成に深い関係があることがわかります。しかし、まだ、LMP1発現だけで分化した咽頭細胞が癌幹細胞化するかどうかという、そこまで断定は出来ません。

また、このLMP1はウイルス由来の蛋白であり、細胞性免疫のターゲットとなるはずですが、一般に、上咽頭癌患者の免疫能は正常です。彼らの免疫は何をしているのでしょうか？ 1) LMP1はIL-10などの免疫抑制サイトカインを産生し、局所の細胞性免疫機能を低下させる。2) LMP1は抗原提示されない。1), 2) のいずれかもしくは両方が生じていると考えられます。1) はすでにいろいろな実験により示されています。私たちは、LMP1を上咽頭癌由来EB ウイルス陽性細胞C-666.1 (LMP1陰性) に導入し、LMP1を認識するHLA マッチCD8陽性細胞と混合培養しました。しかし、完全長のLMP1は抗原提示されず、CD8陽性細胞はIFN- $\gamma$ を誘導しませんでした。このことはLMP1は何らかのメカニズムで抗原提示されていないことを示唆します。

このように、普段は潜伏感染しているEB ウイルスですが、何かをきっかけに、多彩なメカニズムで宿主細胞の機能や形態を修飾し、癌化へとドライブします。1964年のEB ウイルス発見以来さまざまなことが解明されてきましたが、数多くの謎が解明されていません。解き明かすヒントはいろいろなところに転がっているはずですが、探しましょう！

