

ウイルスと頭頸部癌

著者	吉崎 智一
著者別表示	Yoshizaki Tomokazu
雑誌名	金沢大学十全医学会雑誌
巻	129
号	1
ページ	14-15
発行年	2020-03
URL	http://doi.org/10.24517/00059773



【研究紹介】

ウイルスと頭頸部癌
Virus and head and neck cancer金沢大学医薬保健研究域医学系 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
吉 崎 智 一

プロローグ

学生時代は学業というものに全く身が入っていなかった。あるとき大学近くのお店で耳鼻咽喉科に進んだ部活の先輩とお会いした。特にこれといった決め手があるわけではなく漠然と外科系にすすむかなと思っていた私は、耳鼻咽喉科もおもしろそうだと思い進路を決めた。

学位くらいは持っていた方がよいと進められて大学院に入った。甲状腺に関する研究で、あまり上を目指さなければ英文誌にアクセプトされるかなという程度の仕事を仕上げかけていた。その段になって私のオーブンは「こんな先のない研究でちんまりまとめて終りにするな。ちょっとついてこい」ということで留学から帰国されたばかりの佐藤博先生がいる金沢大学癌研ウイルス部に私を連れ行った。私はオーブンを専門としていた上咽頭癌とEpstein-Barr ウイルス (EBV) に関する研究の手伝いをしてはいたもののMolecular biologyはちんぷんかんぷんだった。しかし、わからないながらも好奇心をわしづかみにされた私は迷わずウイルス部にお世話になることにした。初めて本格的なラボでの研究生活が始まり、カチリと音がしてリサーチマインドのギアがあがった。

EBV発癌から病態への関与へ

EBVと上咽頭癌との関連性が確立したのが1970年、それから20年近く経って私がこの分野の研究を開始した時代はEBVによる上咽頭癌発癌機構の研究の中心であった。分子生物学ビギナーの私はまずは1-2年、EBV再活性化の鍵となるEBV遺伝子BZLF1に関する研究テーマをいただいた。ウイルス複製サイクルの調節と咽頭上皮細胞の形質転換機構の関連性について実地訓練を積み、このテーマで学位を取得した。当時はこのウイルス部門の教授として着任されてまもない清木先生がラボのメインテーマとしてがん転移研究を立ち上げたばかりであった。

その影響もあってか「舌癌や喉頭癌は局所再発が多いのに対して上咽頭癌の患者は遠隔転移再発が多い。この差はなんなんだろう」と考えるに至った。ヒトからもらったテーマでなく自分の臨床における気づき、これは大きな研究モチベーションとなった。EBV遺伝子発現パターンの解析から当時形質転換能を持つEBV遺伝子として注目され始めていたLMP1 (latent membrane protein 1) が上咽頭癌の転移能に関与していると仮説を立てた。基底膜分解酵素として転移研究のメインプレーヤーと目されて

いたMMP (matrix metalloproteinase) 2とMMP9に関するマテリアルはすでにふんだんにあった。そしてLMP1がMMP9を誘導することを皮切りに、細胞間接着低下、運動能亢進、血管新生に関連する多くの因子発現亢進など、転移に関わる数々のステップを亢進させることを明らかにしていった^{1,2)}。

発癌から転移能までLMP1というドライバー遺伝子で進んでしまう上咽頭癌ではp53は野生型である。したがって高転移性である一方で抗がん剤や放射線への感受性が高いことが明らかとなった。厚労省不破班では上咽頭癌に対する交替療法の有効性を検証すべく多施設共同前向き試験を計画していた。交替療法はいわゆる飲酒喫煙癌である頭頸部癌一般と異なる治療プロトコル、すなわち全身化学療法にウエイトを置き化学療法のインターバルに放射線療法を施行するもので、私はそのコアメンバーとして声をかけていただいた。私が医師になったころ上咽頭癌の治療成績は全体で5年生存率が40%台であったが70%以上に改善した。これまでのグローバルスタンダードプロトコルと比して粗生存率、無病生存率共に同等でありながら治療完遂率が高いという、日本発の治療プロトコルを発信することができた³⁾。

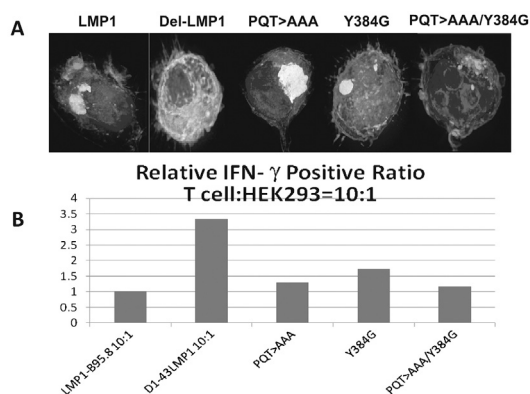
EBVはどうやって免疫の監視をくぐり抜けるのか

EBVの初感染の際に感染Bリンパ球に対するTリンパ球の反応が顕在化すると伝染性単核症を発症する。上咽頭癌はタイプIIという潜伏感染様式で、前述のLMP1を含めたいくつかのEBV遺伝子産物を発現する。「これらの遺伝子産物は我々の免疫監視機構にとらわれないのだろうか」これは多くの研究者の疑問であった。従来の研究によるとLMP1は抗原性を有する膜タンパクであるとされていた。上咽頭癌は別名リンパ上皮腫とも呼ばれる密なリンパ球浸潤を伴う。これらのリンパ球の大半はTリンパ球であるが癌細胞を攻撃しない。なぜか？従来の説ではEBV自身がIL-10ホモログをコードする遺伝子を有することに加え、LMP1は感染細胞からIL-10を誘導し、制御性T細胞を誘導するというものであった。私はEBV遺伝子産物に対するT細胞レパトアにおいてLMP1に対するポピュレーションが非常に少ないことから、局所的なサイトカインの影響よりもLMP1自身が抗原提示されていないのではないかと考えた。そこで完全長ならびに各種欠失変異体LMP1を形質導入した咽頭上皮細胞に対するLMP1特異的T細胞からのインターフェロン γ 誘導を観察

した。すると、細胞膜脂質ラフトに凝集して存在する完全長ならびに欠失変異体LMP1発現細胞には反応しないが凝集能を喪失した変異体発現細胞には反応すること、すなわち、LMP1は咽頭上皮細胞における抗原提示を免れていることを明らかにした⁴⁾。さらにLMP1は昨今話題のPD-L1発現を誘導することでEBV抗原につられてよってきた大量のTリンパ球の攻撃を免れていると考えられている⁵⁾。実際に免疫チェックポイント阻害薬に対する上咽頭癌の反応は良好であることも肌感覚で感じている。

HPV関連中咽頭癌の登場

今世紀に入りヒトパピローマウイルス (HPV) による中咽頭癌という新たなウイルス発癌が注目されている。世界的に見るとEBVによる上咽頭癌も増加傾向にあるが、HPVによる中咽頭癌は急増している。子宮頸癌の原因ウイルスとして認知度が高いHPVがどうやって咽頭に癌を作るのか。疫学的には性行為の多様化、不特定多数のパートナー、というのがリスクファクターとされている。上咽頭癌と類似してウイルス関連中咽頭癌は分化度が低く高転移性である一方、手術・化学療法・放射線療法、いずれにも感受性が高く、すなわち予後が良いということが判明した⁶⁾。今日ではHPV関連と非関連中咽頭癌では異なるTNM病期分類が適応されている。しかし、その分子機構は現在まで十分に解明されていない。さらにHPV関連中咽頭癌の中でも予後が良いもの悪いものがあるが、そのリスクファクターや予後のバイオマーカーはいまだに同定されていない。そこで近年はEBVと上咽頭癌に関する研究ノウハウを生かし、HPVと中咽頭癌についても研究の輪を広げてきた。本来ウイルス感染から細胞を守るデアミナーゼAPOBEC3の発現がHPVゲノムの宿主ゲノムへのインテグレーションに寄与する諸刃の剣として働くこと、エストロゲンレセプター α (ER α)の発現がAPOBEC3発現と相関すること、そして、HPV関連中咽頭癌において予後良好群ではER α 発現は高いことを明らかにしてきた^{7,8)}。



A; 完全長LMP1ならびに各種欠失変異体の細胞膜上の局在。LMP1のN末端を欠失したdel-LMP1は細胞膜上にびまん性に分布する。

B; del-LMP1発現HEK293細胞は細胞障害性Tリンパ球に認識され、インターフェロン γ が産生される。完全長LMP1ならびにそれ以外の欠失変異体はTリンパ球を活性化しない。一部文献⁴⁾から改変引用。

今後の展望

学術的な展望はさておくことにする。「世の中は偶然に満ち溢れている」とか「すべての偶然は必然である」などをしばしば耳にする。何がどうしてリサーチマインドがオンになったのかもさておき、様々な先達に引き上げられ、押し上げられ、気が付くと業績が体系的な成果物となっていた。さらに大切なことは、私だけでなく、これらの活動にかかわった私の仲間たちが、その過程を楽しみ、その楽しさをさらに後輩に伝え、人を育てることにつながっていったことである。研究力低下が喫緊の課題となっている医学会である。初めの動機はなんでもいい。人材を幅広く研究に垂らし込む育成システムの構築に注力してゆくことを残りの私の在任期間における目標としたい。

文 献

- 1) Yoshizaki T, Sato H, Furukawa M, Pagano J. The expression of matrix metalloproteinase 9 is enhanced by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3621-3626.
- 2) Kondo S, Wakisaka N, Muramatsu M, Zen Y, Endo K, Muroso S, Sugimoto H, Yamaoka S, Pagano JS, Yoshizaki T. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces cancer stem/progenitor-like cells in nasopharyngeal epithelial cell lines. *J Virol* 2011; 85: 11255-64.
- 3) Fuwa N, Kodaira T, Daimon T, Yoshizaki T. The long-term outcomes of alternating chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multiinstitutional phase II study. *Cancer Med* 2015; 4: 1186-1195.
- 4) Smith C, Wakisaka N, Crough T, Peet J, Yoshizaki T, Beagley L, Khanna R. Discerning regulation of cis- and trans-presentation of CD8+ T-cell epitopes by EBV-encoded oncogene LMP-1 through self-aggregation. *Blood* 2009; 113: 6148-52.
- 5) Yoshizaki T, Kondo S, Endo K, Nakanishi Y, Aga M, Kobayashi E, Hirai N, Sugimoto H, Hatano M, Ueno T, Ishikawa K, Wakisaka N. Modulation of the tumor microenvironment by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Sci* 2018; 109: 272-278.
- 6) Hama T, Tokumaru Y, Fujii M, Yane K, Okami K, Kato K, Masuda M, Mineta H, Nakashima T, Sugawara M, Sakihama N, Yoshizaki T, Hanazawa T, Kato H, Hirano S, Imanishi Y, Kuratomi Y, Otsuki N, Ota I, Sugimoto T, Suzuki S. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer: a multicenter study in Japan. *Oncology* 2014; 87:173-182.
- 7) Kondo S, Wakae K, Wakisaka N, Nakanishi Y, Ishikawa K, Komori T, Moriyama-Kita M, Endo K, Muroso S, Wang Z, Kitamura K, Nishiyama T, Yamaguchi K, Shigenobu S, Muramatsu M, Yoshizaki T. APOBEC3A associates with human papillomavirus genome integration in oropharyngeal cancers. *Oncogene* 2017; 36: 1687-1697.
- 8) Kano M, Kondo S, Wakisaka N, Wakae K, Aga M, Moriyama-Kita M, Ishikawa K, Ueno T, Nakanishi Y, Hatano M, Endo K, Sugimoto H, Kitamura K, Muramatsu M, Yoshizaki T. Expression of estrogen receptor alpha is associated with pathogenesis and prognosis of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2019; 145: 1547-1557.