Epstein-Barrウイルス遺伝子発現と上咽頭がんの関係はどこまでわかったか

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 吉崎, 智一
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/20643

【研究紹介】

Epstein-Barr ウイルス遺伝子発現と上咽頭がんの関係はどこまでわかったか

What has been elucidated for the Epstein-Barr virus mediated tumorigenesis and malignant progression of nasopharyngeal carcinoma.

金沢大学大学院医学系研究科　感覚運動病態学
（耳鼻咽喉科・頭頸部外科）
吉　崎　智　一

はじめに

上咽頭がんはEpstein-Barr ウイルス (EBV) との病因論的関連が認められるユニークながんである．上咽頭がんの臨床的特徴は，原発巣が無症状のうちから高率に頸部リンパ節に転移巣を形成することである．本研究は，私が研修医時代に，「なぜ，上咽頭がんは他の頭頸部がんとちがって，こんなに,転移が早いのだろう」と疑問を持ったことから始まった．次に，転機となったのは，バーキットリンパ腫の患者を診察したときであった．そのとき前述の疑問は「なぜ，同じEBV関連腫瘍なのに，バーキットリンパ腫は原発巣がこんなに大きくなるのだろう」に変わっていった．

転移はがん患者の生命予後に直結する悪性腫瘍に特異的な現象である．転移は細胞間接着低下，間質破壊，運動能亢進，血管新生誘導などの一連のステップからなる複雑な生体内反応の結果，原発巣とは不連続な臓器において増殖する腫瘍の出現である．この現象は，これら一連のステップが転移促進的に働くことにより増強される．すなわち，がんが高転移性となるためには，これら一連のステップすべてが活性化される必要がある．

I. 上咽頭がんとバーキットリンパ腫のEBV遺伝子発現パターン

そこで，上咽頭がんとバーキットリンパ腫ではEBV遺伝子発現が異なるのではないかと考えた．両者の遺伝子発言を比較したところ，EBV膜蛋白をコードするLMPがバーキットリンパ腫では発現しないが，上咽頭がんでは発現していることが判明した．LMP2はウイルスの潜伏感染状態を保持することがメインファンクションとされていたのに対して，LMP1は形質転換能を持つがん遺伝子である．そこで，このLMP1発現が上咽頭がん高転移性の鍵を握ると当たりをつけた．

II. 上咽頭癌におけるEBV遺伝子発現と臨床像への関与

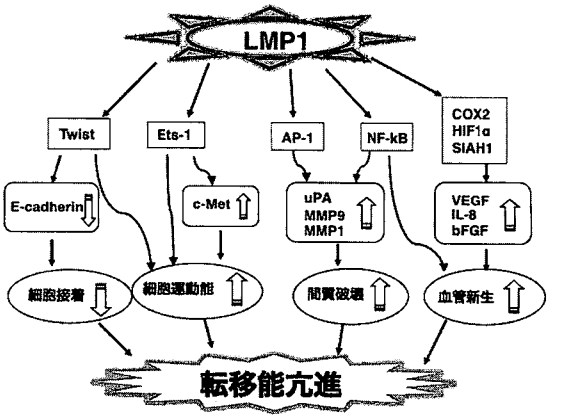
上咽頭癌患者が初診時呈する症状で最も頻度の高いものは頸部リンパ節腫脹である．上咽頭癌においてはEBNA1，LMP1，LMP2という蛋白群およびEBER1&2，BARTというRNA群が発現している．我々は，これらのEBV遺伝子群のうち，とくに，oncogeneであるLMP1に着目して，LMP1発現と上咽頭癌発癌および転移機構に関する解析を進めてきた．その結果，図の様な多彩な機能が明らかとなってきた．すなわち，LMP1はE-cadherinなどの細胞接着因子の抑制，MMP1，MMP9，u-PAといった間質分解酵素の誘導，c-Metやets-1の誘導や細胞骨格であるアクチンの運動を活性化するEzrinのリン酸化による細胞運動能の活性化，VEGF，bFGF，IL-8などの血管新生促進因子の誘導など，数多くの転移に関連する現象を転移促進の方向に誘導することが判明した[1)-8)]．すなわち，EBV-LMP1発現は，上咽頭がんの高転移性に寄与するとの結論に至った．

哺乳類を含む羊膜類の発生初期胚は基本的に上皮構造のみから構成される．その一部の細胞が上皮間葉移行 (Epithelial Mesenchymal Transition : EMT)を起こし間葉系細胞となる．そして，脱分化現象もEMTの一現象と考えられている．このEMTは，近年，癌生物学の分野で注目されている．それは，「正常組織の癌化に伴い，一部の組織がEMT現象を起こす．そして，移動能を獲得することにより転移が生じる」すなわち，「転移とEMTは同一の現象」と認知されつつあるからである．LMP1はsnail，twistといったEMTのKey regulatorを活性化する．上咽頭癌が他の頭頸部癌と比較して圧倒的に未分化型が多いのはEBVの影響，とくにLMP1発現が関与している．

III. 血管新生とLMP1　一転移研究から次のステップへ一

臨床的に上咽頭癌と診断されるころ，すなわち，ある程度，進行したころには検出率は約60%まで低下している．しかし，LMP1は発癌初期には上咽頭癌の100%で発現している．

転移は一般的には発癌初期には生じにくく，ある程度進行状態，すなわち，癌細胞を取り巻く環境の変化に伴って癌細胞自身が獲得した環境適応の結果生じる現象と考えられている．LMP1は血管新生因子のkey factorであるHIF-1αの誘導,，そして，グルコース代謝に関連するRAGEの誘導に加え，これまでの造血器の悪性腫瘍では減少するSiah1をLMP1は上皮系細胞では誘導することによりHIF-1αを安定化させることが判明した．このようにLMP1は血管新生の中心となるのみでなく癌の微小



図．LMP1による転移関連因子の発現調節と転移能亢進のメカニズム

環境に対するEBV遺伝子発現の影響という点でも多種多様な機能を有していることが明らかとなった[9)-11)].

固形癌は通常直径2mm以上になると血管新生が誘導されるが，それよりも腫瘍の増殖が早かったり，新生血管が脆弱であったりするため，結果的にがん組織の内部は通常の組織内よりも低酸素環境下にさらされている．そこでHIF-1αが誘導され，引き続き，多種多様な血管新生因子が誘導される．そして，脆弱な新生血管（およびリンパ管）に癌が侵入し，転移が生じやすくなるとされる．しかし，上咽頭癌では，LMP1発現により，腫瘍塊が低酸素に陥る以前から多種多様な血管新生因子を誘導するために，きわめて早期から転移のチャンスが高いことが推察される．

IV. 上咽頭癌と癌抑制遺伝子

飲酒喫煙モデルによる発癌は，発がん性を有する物質に低濃度で長期間暴露されることにより，次第に宿主のDNAに傷がつく．一般には修復可能であれば細胞分裂前に細胞周期停止期間を延長してミスマッチを修復する．修復が不能であればその細胞はアポトーシスを生じて死滅する．しかし，癌抑制遺伝子のほとんどは遺伝子修復，細胞周期に関するものである．この部分に関与する遺伝子が障害されると，DNAは修復されないまま分裂増殖する．やがて，不可逆的な遺伝子変異が蓄積し癌化する．それまでの過程は十数年から数十年と言われている．

一方．EBV発癌はどうであろうか．p53変異が一般的な頭頸部癌にあって，上咽頭癌においてはp53は野生型である．これは，EBV遺伝子群による細胞因子の修飾により癌化しているが，宿主細胞における遺伝子変異そのものは顕著ではない．とくに，癌抑制遺伝子の欠失や変異は一般的でないために，アポトーシス誘導機構は保たれている．

これらの科学的データを総合した上咽頭癌の臨床的特徴は 1) 組織学的に未分化もしくは低分化，2) 高転移性，しかも，早期から転移しやすい，3) 化学療法や放射線療法に高感受性，となる．これは誠に臨床医が相手にしている上咽頭癌そのものである．

V. 臨床へ

そこで，治療戦略としては，1) 手術よりも化学療法や放射線療法，2) 一般的に頭頸部癌は局所制御が重要であるが，上咽頭癌は遠隔転移制御も重要，ということを考慮すると，intensityの高い化学療法が必要ということになる．現在世界的に化学放射線同時併用療法趨勢の時代であるが，それでは，微小遠隔転移巣に有効な量の抗腫瘍剤を投与することは困難である．特に，日本では0099 studyのような強力な化学放射線療法はコンプライアンスが悪く，現実的でない．不破らは交替療法を導入し，良好な治療成績を報告している．この方法は化学療法のintensityをさげることなく，しかも，放射線療法も会わせたトータルの治療期間は同時併用よりは延長するものの導入化学療法よりは短縮される，まさに，上咽頭癌の治療法としてはうってつけの化学放射線療法である．現在多施設共同第II相試験の結果を解析中であるが，不破らの単施設の報告と同様に良好な治療成績が観察されている．

LMP1が修飾する細胞内分子に作用する薬剤としてアスピリンが有効であることが動物実験レベルでは認められる[12)]．実際に臨床応用に関しては投与法や有効性などは確立されていないが，今後さまざまな分子標的薬の登場により治療成績の向上が期待できる．そのためにも上咽頭癌に限らず頭頸部癌における分子レベルでの研究が活発になることが望まれる．

また，EBVを標的とした治療法についても今後発展の可能性がある．抗ウイルス剤シドフォビルは抗腫瘍活性を有する．本来はアシクロビル耐性のヘルペスウイルス感染症に対する治療薬という位置づけの薬剤である．近年ではヘルペス族に限らずhuman papilloma virus感染症に対しても有効であることが報告され，喉頭乳頭腫に対しても有効例が報告されている．我々は再々発性上咽頭癌に対して使用し，腫瘍増殖抑制効果を確認した．選択した症例においては有効であると考える[13)14)]．

お わ り に

上咽頭がんの転移機構とEBVがん遺伝子LMP1の関連性への着目からスタートした研究は，血管新生因子から低酸素環境への順応に関する研究へと進み，干支が一回りした．そして，年男の今年はEBV研究2廻りめに突入し，上咽頭がん幹細胞誘導機構におけるEBV遺伝子発現の研究が現在新進行中である．

一方で，ほとんどのヒトには終生潜伏感染に終わるEBVが，なにがきっかけで，がん細胞を作るのかというウイルスによる発がん機構はまったく霧の中である．多くのウイルス学者がこの難題に挑んでいるが，もしかしたら，その大きなヒントは，本研究の起点がそうであったように臨床的観察から発見できるかもしれない．

文　　献

1) Yoshizaki T, Sato H, Furukawa M, Pagano J. Proc Natl Acad Sci USA 95: 3621-3626, 1998

2) Kondo S, Wakisaka N, Schell MJ, Horikawa T, Sheen TS, Sato H, Furukawa M, Pagano JS, Yoshizaki T. Int J Cancer 115: 368-376, 2005

3) Kim KR, Yoshizaki T, Miyamori H, Hasegawa K, Horikawa T, Furukawa M, Harada S, Seiki M., Sato H. Oncogene 19: 1764-1771, 2000

4) Horikawa T, Takeshita H, Sheen TS, Sato H, Furukawa M, Yoshizaki T. Am J Pathol 159: 27-33, 2001

5) Yoshizaki T, Horikawa T, Ren Q, Wakisaka N, Takeshita H, Sheen TS, Lee SY, Sato H, Furukawa M. Clin Cancer Res 7: 1946-1951, 2001

6) Murono S, Inoue H, Tanabe T, Joab I, Yoshizaki T, Furukawa M, Pagano JS. Proc Natl Acad Sci USA 98: 6905-6910, 2001

7) Wakisaka N, Murono S, Yoshizaki T, Furukawa M, Pagano JS. Cancer Res 62: 6337-6344, 2002

8) Endo K, Kondo S, Shackleford J, Horikawa T, Kitagawa N, Yoshizaki T, Furukawa M, Zen Y, Pagano JS. Oncogene 8(14): 1725-35, 2009

9) Kondo S, Seo SY, Yoshizaki T, Wakisaka N Furukawa M, Joab I, Jang KL, Pagano JS Cancer Res 66: 9870-9877, 2006

10) Tsuji A, Wakisaka N, Kondo S, Murono S, Furukawa M, Yoshizaki T. Clin Cancer Res 14: 5368-75, 2008

11) Wakisaka N, Kondo S, Yoshizaki T, Murono S, Furukawa M, Pagano JS. Mol Cell Biol 24: 5223-5234, 2004

12) Murono S, Yoshizaki T, Sato H, Takeshita H, Furukawa M, Pagano JS. Cancer Res 60: 2555-2561, 2000

13) Wakisaka N, Yoshizaki T, Raab-Traub N, Pagano JS. Int J Cancer 116: 640-645, 2005

14) Yoshizaki T, Wakisaka N, Kondo S, Murono S, Shimizu Y, Nakashima M, Tsuji A, Furukawa M. J Med Virol. 80: 879-882, 2008