

## 【腫瘍ウイルスとヒトがん】

ウイルスは細菌と異なり自己増殖・代謝はできないが、自己の遺伝子を持ち感染後宿主の恒常性をハイジャックし自己増殖を可能にする。そのため、ウイルスが時に病原体として作用し、その結果、感染細胞は形態変化、例えば細胞変性効果 (cytopathic effect: CPE) を示したり、細胞死 (Apoptosis) を起こす。一方で宿主細胞への影響を少なくし、長期に渡って感染し続けウイルス複製も遅く宿主に一見何ら影響を与えない潜伏感染を示すものもある。さらに、感染した細胞を不死化・癌化するウイルスがあり、これらを腫瘍ウイルスまたは、癌ウイルスと呼んでいる。腫瘍ウイルスの特徴は細胞の増殖を促したり、細胞周期のコントロールを崩壊させたり、Apoptosis を抑制するためのシステムが感染後構築されることである。

最初の腫瘍ウイルスは 1911 年にニワトリにおいて肉腫を起こす濾過性病原体として Rous らにより報告された (1966 年にノーベル賞受賞)。ヒトにおける腫瘍ウイルスの発見はバーキットリンパ腫の培養細胞より Anthony Epstein と Yvonne Barr らにより 1964 年に Epstein-Barr virus (EBV) が同定された (図 1)。そして 2009 年ヒトパピローマウイルス研究の業績で Harald zur Hausen がノーベル賞を受賞し、2008 年に新しい腫瘍ウイルスとしてメルケル細胞癌 (Merkel Cell Carcinoma: MCC) よりメルケル細胞ポリオーマウイルス Merkel Polyomavirus (MCPyV) が同定されたことが報告された。

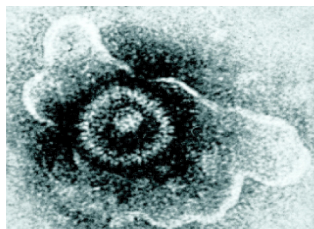


図 1 EBV の電子顕微鏡像

表 1 悪性腫瘍に関係するウイルス

発症に密接な関与があるウイルス

Epstein-Barr ウイルス (EBV)  
ヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8)  
ヒト T 細胞性白血病ウイルス (HTLV-I)  
B 型、C 型肝炎ウイルス (HBV, HCV)  
ヒトパピローマウイルス (HPV)  
メルケル細胞ポリオーマウイルス (MCPyV)

ゲノムが検出される、あるいは病態を修飾している可能性のあるウイルス

ヒト免疫不全ウイルス (HIV)  
ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6)  
Simian virus 40 (SV40)

現在世界的にヒトの死因として一番高いのは微生物感染症であり(26%)、悪性新生物(癌)の割合は13%であるとWHOは報告している(2008年)。ちなみに日本における死因としての悪性新生物の割合はおよそ30%である。ヒトにおける腫瘍ウイルスはEBVをはじめ、B型、C型肝炎ウイルス(HBV, HCV)、ヒトパピローマウイルス(HPV)、ヒトヘルペスウイルス8(HHV-8)(カポジ肉種関連ウイルスKSHVとも称される)、成人T細胞白血病ウイルス(HTLV-I)の6種類が知られていたが、新たに発見されたMCPyVを加え現在7種類となっている。また、腫瘍ウイルスのカテゴリーには入らないが、腫瘍の病態を修飾している可能性のあるウイルスとして、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)、Simian virus 40(SV40)などがある(表1)。当講座では主にDNA腫瘍ウイルスであるEBVとMCPyV、およびHHV-6に関する研究を進めている。

### ☆ Epstein-Barr ウイルス(EBV)

EBVは伝染性単核症などの急性感染症を惹起するウイルスである反面、様々な腫瘍の原因となる(表2)。今後も分子生物学的手法の進歩により、EBV関連腫瘍カテゴリーはさらに広がることが予想される。

表2 主なEBV関連腫瘍

B細胞リンパ腫
バーキットリンパ腫
膿胸関連リンパ腫
日和見リンパ腫
ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染
臓器移植後
加齢性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症
メソトレキサート関連リンパ増殖性疾患
TおよびNK細胞リンパ腫
鼻性NK/T細胞性リンパ腫
劇症型NK細胞白血病
EBV関連細胞障害性T細胞リンパ腫
慢性活動性EBV感染症関連リンパ増殖性疾患
ホジキンリンパ腫
胃癌
上咽頭癌

歴史的にみてEBV関連腫瘍の代表であると言えるバーキットリンパ腫でも、日本など散発的にみられるバーキットリンパ腫(sporadic Burkitt lymphoma)ではEBV陽性頻度は15~20%にすぎない。一方、膿胸関連リンパ腫(Pyothorax-associated lymphoma: PAL)では、「ほぼ全症例」にEBVが証明される。膿胸関連リンパ腫は日本特有のリンパ腫とも言われており、わが国がその研究をリードしていかなければいけない疾患であると考えている(図2)。当講

座では膿胸関連リンパ腫を初めとして、EBV 陽性胃癌など EBV 関連腫瘍の病態解明の一旦を担うべく研究を行なっている。

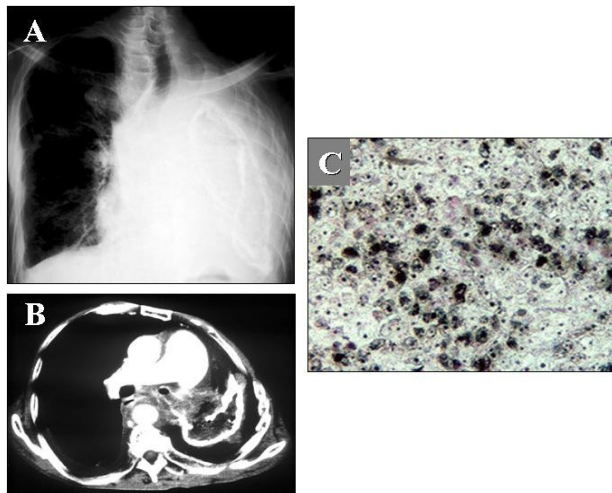


図2 膿胸関連リンパ腫(PAL)

(A)胸部 X 線写真

(B)CT 写真:腫瘍が胸壁、縦隔に浸潤

(C)EBER in situ hybridization:リンパ腫細胞に陽性シグナルが認められる

これら EBV 関連腫瘍において、その発症にウイルスが密接に関係している以上、ウイルスを標的とした治療法の開発も重要課題である。EBV が持続感染していることを利用して、特異的な治療法の開発に向けての研究も重要である。

慢性活動性 EBV 感染症 (Chronic active EBV infection: CAEBV) は伝染性単核症に引き続き血球貪食症候群や EBV が体内で増殖を続ける特異な疾患である。CAEBV の病態についてはまだ十分に解明されておらず、他講座との共同研究を進めている。

#### ☆ メルケル細胞ポリオーマウイルス (MCPyV)

MCPyV が、メルケル細胞癌 (MCC) という稀な皮膚癌より発見され、2008 年 Science 誌に報告された。メルケル細胞癌において MCPyV は高頻度に検出されているが、陽性率には地域差がある。MCPyV がメルケル細胞癌のゲノム上に組み込まれていることが確認されている。SV40 など他のポリオーマウイルスにおいて、ラージ T 抗原とスモール T 抗原の不死化能やトランスフォーミング活性が報告されているが、MCPyV においてコードされるラージ T 抗原とスモール T 抗原が癌遺伝子として働くのかどうか今後の課題である。また詳細な感染様式の解明も必要である。

☆ ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)

HHV-6は AIDS やリンパ増殖性疾患患者の末梢血単核球の培養より分離され、S1986年 *science* 誌に報告された第6番目のヒトヘルペスウイルスである。HHV-6は小児の突発性発疹の原因ウイルスであるが、癌ウイルスとしての一面を持つことが示唆されている。HHV-6ゲノムの一部であるORF-1はNIH3 T3細胞をトランスフォームさせ、またORF-1蛋白を発現させた細胞をヌードマウスに移植すると線維肉腫が形成される。さらにORF-1蛋白は癌抑制遺伝子 p53 に結合し、その機能を障害することが報告されている。

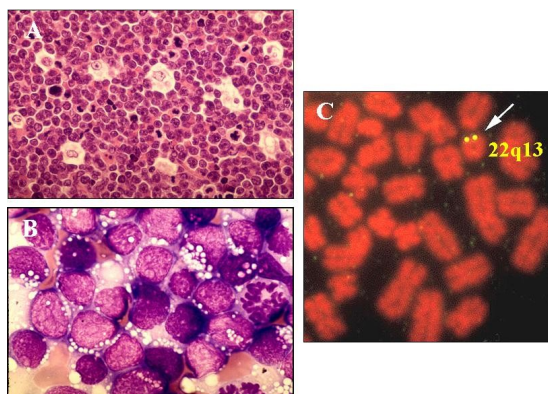


図3 HHV-6 陽性バーキットリンパ腫

(A)組織像 (HE 染色) starry sky

(B)May-Giemsa 染色

(C)HHV-6ゲノムシグナルが22番染色体長腕(22q13)で双方の染色分体上に対照的に認められる(FISH)

一般にヘルペスウイルスは感染すると宿主細胞の核に環状のエピゾームとして潜伏する。我々は、興味深い知見として、HHV-6ゲノムがリンパ腫細胞や白血病細胞の染色体に組み込まれて存在することを見出し(図3)、さらに染色体に組み込まれたHHV-6ゲノムが親から子伝孫へと遺传的伝播し得ることを世界に先駆けて発見した(Lancet352:543, 1998; Blood 94: 1545, 1999)(図4)。

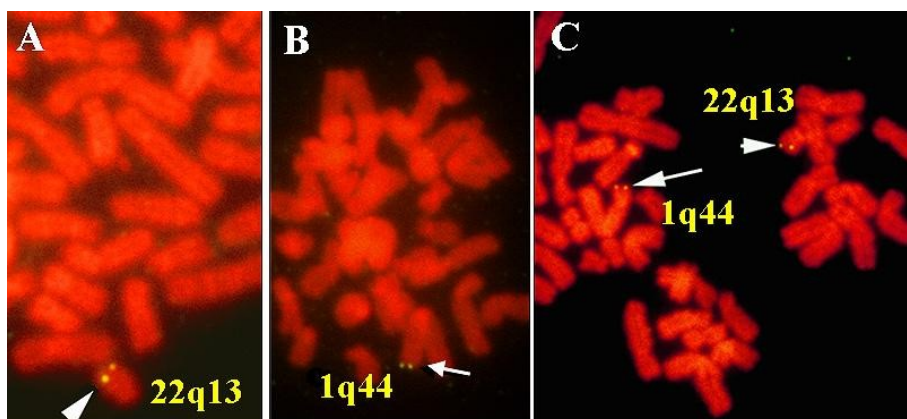


図4 HHV-6 FISH

HHV-6ゲノムが染色体22q13に組み込まれた女性(A)と染色体1q14に組み込まれた男性(B)の間に生まれた子には 両親双方から由来したと思われる同じ染色体部位にHHV-6の組み込みが認められる。

この我々の発見が世界に認知され、染色像体に組み込まれて存在するHHV-6を「CIHHV-6」(Chromosomally integrated HHV-6)という新しい用語で称することが提唱されるに至った。このような感染経路は他のヘルペスウイルスでは見られず、その臨床的および

ウイルス学的意義、さらに CIHHV-6 が腫瘍化にどう関係しているのか重要な研究課題である。