



2022年5月23日放送

「がんを起こすウイルス（EBウイルスを中心に）」

東北医科薬科大学医学部 微生物学教授 神田 輝

がんウイルス(腫瘍ウイルス)

がんは一言でいうと細胞の異常増殖です。がんの原因が「細胞の遺伝子の異常」であることは、現在では一般の人にも広く知られています。しかし、今からわずか60年ほど前には、ヒトがんの原因は全く不明でした。これからお話しする「がんを起こすウイルス」の研究は、がんの原因が遺伝子の異常であることを明らかにする過程でとても重要な役割を果たしました。ウイルスのゲノムは小さくて扱いやすいことがウイルス発がん研究が活発に行われた理由です。

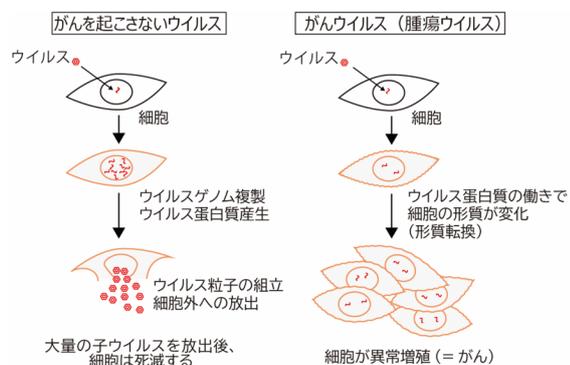
ウイルスががんを起こすことを「ウイルス発がん」と呼び、がんを起こすウイルスを「がんウイルス」あるいは「腫瘍ウイルス」と呼びます。ではがんを起こさないウイルスと起こすウイルスは一体何が違うのでしょうか？がんを起こさないウイルスは、細胞に感染すると、細胞内で複製して、子孫ウイルス粒子が形成され、細胞外に放出されます。一方、がんを起こすウイルスは、ウイルス蛋白質の働きで細胞の形質が変化して、細胞の異常増殖が起こります。こうした現象をウイルスによる細胞の「形質転換」と呼びます。

腫瘍ウイルスはウイルスゲノムの種類によってDNA腫瘍ウイルスとRNA腫瘍ウイルスに分けられます。トリ、マウスなど動物に腫瘍を作るウイルスが盛んに研究されました。まず先行したのがRNA腫瘍ウイルスであるラウス肉腫ウイルスの発見です。ラウス肉腫ウイルスはトリに肉腫を作るウイルスで、実験室でトリ培養細胞に感染させると、細胞を形質転換します。

がんウイルス（腫瘍ウイルス）

- がんウイルス(腫瘍ウイルス)とは、感染細胞に細胞増殖を誘導することによって、動物(ヒト)に腫瘍を作るウイルスである
- 発がん機構一般の解明に大きく貢献した
- 「DNA腫瘍ウイルス」と「RNA腫瘍ウイルス」に分けられる

がんを起こさないウイルスとがんウイルスの違い



1964年、ハワード・テミン博士らは、ラウス肉腫ウイルスのRNAゲノムが何らかの形でDNAに転換し、「プロウイルス」として細胞のゲノムにくみこまれるという「プロウイルス仮説」を提唱しました。しかし発表当初はRNAがDNAに転換される証拠がなく、あまり評価されませんでした。

一方、RNAウイルスの発見から少し遅れてDNA腫瘍ウイルスであるポリオーマウイルスが発見されました(図3)。ポリオーマウイルスは、その名の通り、マウス体内の様々な部位に腫瘍を作ります。ポリオーマウイルスや、サル由来のSV40ウイルスを実験室でハムスター由来の培養細胞に感染させると、形質転換が起きました。1968年にレナート・ダルベッコ博士のグループは、SV40ウイルスで形質転換した細胞では、ウイルスゲノムDNAが細胞ゲノムに組み込まれていることを見つけました。これが遺伝子によって細胞ががん化する最初の証拠となりました。

腫瘍ウイルス研究の主な出来事	
RNA腫瘍ウイルス研究	DNA腫瘍ウイルス研究
1911 ラウス肉腫ウイルスの発見 (Rous Sarcoma Virus, RSV)	1954 ポリオーマウイルスの発見
1964 「プロウイルス仮説」	1964 EBウイルスの発見
1970 逆転写酵素発見	1968 SV40遺伝子の染色体組込
1976 RSVのがん遺伝子Srcが細胞由来であることを発見	1979 ポリオーマウイルス中型T抗原に付随するチロシンリン酸化活性
	1979 p53の発見
	1980 Src蛋白質にチロシンリン酸化活性
1981 成人T細胞白血病の原因ウイルス発見	1983 子宮頸がんの原因としてヒトパピローマウイルスを発見

(赤字はヒトがんウイルスに関する発見を示す)

プロウイルス仮説

こうなると注目されてくるのが、先に述べた「プロウイルス仮説」です。1970年に前述のテミン博士のグループとデビット・ボルチモア博士のグループが、ほぼ同時にRNAをDNAに転換する「逆転写酵素」を発見しました。すなわちラウス肉腫ウイルスが持つSrcと名付けられた遺伝子のコピーが細胞ゲノムに組み込まれ、その結果Src蛋白質が発現して細胞をがん化するという図式が明らかになりました。

ではSrc蛋白質はどんな機能を持つのでしょうか？1976年に、Src遺伝子と似通った遺伝子が、細胞の中にもともと存在するという驚くべき発見がなされました。すなわち、ウイルスは細胞のSrc遺伝子に少しだけ変異を入れて取り込むことで、細胞をがん化する能力を獲得したと考えられます。さらに1980年にはSrc蛋白質がチロシンキナーゼとしての活性を持つことが発見されました。この研究は、RNA腫瘍ウイルスとDNA腫瘍ウイルスの二つの研究の合流点で行われた研究です。チロシンをリン酸化するキナーゼは従来知られていなかったため、がん化との関連が大いに注目されました。その後の研究で、蛋白質のチロシンリン酸化は細胞増殖シグナルを伝える重要な蛋白質修飾であること、細胞膜上の受容体分子の多くがチロシンキナーゼであることが判明しました。さらに多くのヒトがんにおいて変異が発見されました。受容体型チロシンキナーゼに対する阻害薬は、現在使われているがん分子標的治療薬として欠くことのできないものです。

チロシンキナーゼ阻害薬の実用例			
一般名 (商品名)	標的分子	適応がん種	米国承認年
Imatinib (グリベック)	Bcr-Abl	慢性骨髄性白血病	2001年
Gefitinib (イレッサ)	EGFR	非小細胞肺癌	2003年
Crizotinib (ザーコリ)	EML4-ALK	非小細胞肺癌	2011年

承認された抗がん分子標的薬の多くが受容体型チロシンキナーゼ阻害薬である

EB ウイルス

これまでお話ししてきたように、がんが遺伝子の病気であることは、動物ウイルスを材料とした研究で明らかにされてきました。代表的ながん抑制遺伝子である p53 の発見、チロシンキナーゼとは別の重要なキナーゼ分子である PI-3 キナーゼの発見なども、動物由来がんウイルス研究の成果です。動物とヒトとの間でがん化の基本的な仕組みは保存されており、動物ウイルスで得られた知見はそのままヒトがん研究へと引き継がれました。ヒトにがんを起こすことが知られているウイルスを発見された順に並べると、最初に見つかったのが EB ウイルスです。1964 年に英国のトニー・エプスタイン博士は、アフリカ熱帯地域にみられる風土病であるバーキットリンパ腫の培養細胞中からヘルペスウイルス様粒子を発見しました。その後、発見者の名前から Epstein-Barr ウイルス、略して EB ウイルスと呼ばれるようになりました。私は現在 EB ウイルス研究を専門としていますので、少し詳しくお話しします。

EB ウイルスの主たる感染標的は B リンパ球と口腔咽頭領域の上皮細胞です。アフリカ地域のバーキットリンパ腫はリンパ節胚中心由来の特徴的な染色体転座を有する B リンパ球が腫瘍化したものです。こうした細胞は通常排除されるべきものですが、EB ウイルス感染によってこうした細胞が排除を免れると考えられています。これとは別に、EB ウイルスは中国南部や東南アジアに多い上皮系のがんである上咽頭がんの発症に強く関与します。同じアジア地域内でも上咽頭がんの発症に大きな地域差がある原因はよくわかっていません。

日本で多くみられる EB ウイルス関連疾患として、胃がんの約 10%弱が EB ウイルス陽性胃がんであることが知られています。また EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖症という疾患があります。これは日本を含む東アジア地域でみられる予後不良の稀少疾患です。興味深いことに、アジア地域の中で、日本や韓国は上咽頭がんの頻度は低いです。T/NK リンパ増殖症の頻度は相対的に高いことが知られています。

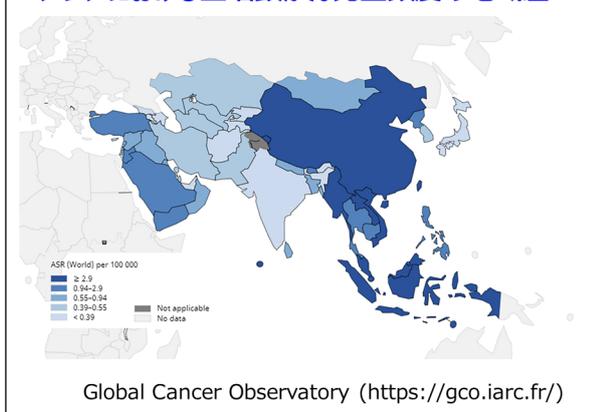
EB ウイルスはほとんどの人が感染しているウイルスですが、EB ウイルス関連腫

現在までに報告された7種のヒトがんウイルス

発見年	
(1) 1964 Epstein-Barr ウイルス (EBV)	バーキットリンパ腫 上咽頭がん、胃がん、 ホジキン病、 NK/T細胞リンパ腫
(2) 1970 B型肝炎ウイルス (HBV)	肝がん
(3) 1981 ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV-1)	成人T細胞白血病
(4) 1983 ヒトパピローマウイルス (HPV)	子宮頸がん、陰茎がん、 口腔がん、中咽頭がん、 皮膚がん
(5) 1989 C型肝炎ウイルス (HCV)	肝がん
(6) 1994 カボシ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV/HHV-8)	カボシ肉腫
(7) 2008 メルケル細胞ポリオマウイルス (MCV)	メルケル細胞がん

今後さらに発見される可能性あり

アジアにおける上咽頭がん発生頻度の地域差



主なEBウイルス関連疾患

- 伝染性単核症
(思春期初感染で発症)
- 上咽頭がん (地域局在あり)
- 胃がん (約 10%)
- 移植後リンパ腫 (Bリンパ腫)
- バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫
エイズ関連リンパ腫など
- EBウイルス関連T/NKリンパ増殖症
-日本・韓国など東アジアで報告される稀少疾患
-骨髄移植以外の有効な治療法なし
- 多発性硬化症 (疑い)

瘍を発症する人はごく一部です。EBウイルスは、ウイルスゲノムサイズが18万塩基対と大きく、80個以上のウイルス遺伝子を持っていることから、腫瘍発生のメカニズムもその分大変複雑と考えられます。その中で、EBウイルスによるBリンパ球の不活化は、実験室で簡単に再現できるため、そのメカニズムが詳細に解析されています。一方、上皮細胞やT/NK細胞にEBウイルスを感染させて、腫瘍化過程を再現する実験には未だ成功例がありません。ヒト体内でのウイルスによる細胞腫瘍化はさらに複雑と考えられます。すなわちウイルス感染細胞のヒト体内における増殖は、宿主であるヒト免疫細胞とのせめぎあいの中で起こるからです。臓器移植後に見られるEBウイルス関連リンパ腫は、宿主の免疫不全によりEBウイルスで不死化したBリンパ球が過剰増殖したものです。EBウイルス関連T/NKリンパ増殖症も、背景に何らかの免疫不全があり、排除しきれなかったEBウイルス感染T/NK細胞が腫瘍化すると考えられます。一方、免疫不全のない上咽頭がんや胃がんなど上皮細胞由来のがんにおいては、あらかじめ何らかの遺伝子変化が起きた前がん病変にEBウイルスが感染し、さらに細胞の遺伝子変化が積み重なってがん化すると考えられています。この間、がん細胞はウイルス遺伝子発現を最小限に保つことで宿主の免疫監視から逃れて増殖します。

おわりに

最後にEBウイルス関連疾患の予防が可能かという点について考察します。EBウイルスのように、ほとんどの人が幼小児期に知らぬ間に感染して、しかも終生無症候感染で終わる場合、「ワクチン接種でEBウイルスの感染を防ぎEBウイルス関連疾患を予防する」というやり方は現実的ではありません。しかしながら最近の研究により、神経系を傷害する自己免疫疾患である多発性硬化症の発症とEBウイルス感染との関連を示唆する強い状況証拠が報告されました。先述のEBウイルス関連T/NKリンパ増殖症に加えて、より症例数が多い多発性硬化症への関与が明らかになると、今後、これらの難治性疾患の予防に向けた対策が必要となってくる可能性もあります。さらに研究が進展し、EBウイルス感染の新たな制御法が開発されることが期待されます。