

ウイルスとがん — EB ウイルス胃がんの研究—



東京大学大学院医学系研究科・医学部 人体病理学・病理診断学分野
深山 正久

エプスタイン・バー (EB) ウイルスは、バーキットリンパ腫、上咽頭がん、そして胃がんの 10%に関連するヒト腫瘍ウイルスです。EB ウイルス胃がんでは、感染した胃上皮細胞の DNA メチル化というエピジェネティクス異常が、がんの発生に重要であることが判明しました。ウイルスの増殖を DNA メチル化によって防ぐとする細胞側の仕組みが、過剰に細胞自身にも働いてしまっている可能性があります。これらの仕組みを解明することは、がんの新しい治療法の開発につながります。

● ヒト腫瘍ウイルスと EB ウイルス

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、実はヒトに腫瘍を発生させる腫瘍ウイルスです。この仲間としては、ヒトパピローマウイルス (HPV) や B 型、C 型肝炎ウイルスなどがよく知られています。これらのウイルスに感染すると、①目立った異常を起こさないキャリアーと呼ばれる状態になり、②一部の人のだけにがんが起こってきます。EB ウイルスは 1964 年に Epstein と Barr によって発見され、ヒトの腫瘍から見つかった最初のウイルスです。その後、バーキットリンパ腫などのリンパ腫や上咽頭がんの発生に関与していることが明らかにされていったのですが、1990 年代の初め、胃がんの 10%に EB ウイルスが感染していることがわかりました。その場合にはがん細胞のすべてにウイルスが感染しているため、この胃がんを EB ウイルス (関連) 胃がんと呼んでいます。

● 胃がんにもいろいろなタイプがある

胃がんと一口に言ってもいくつか特徴のあるタイプがあります。EB ウイルス胃がんでは、男性で胃の上部 (食道側) に発生することが多く、特に手術で幽門側胃を切除された残胃に起こるがんでは 3 割を占めます。また、顕微鏡的にはリンパ球浸潤が強い腺がんです。そこで、この明確なタイプの胃がんに絞って、発生のメカニズムを調べることにしました (図参照)。

● EB ウイルス胃がんはどのようにしてできるのか

EB ウイルスは殻に入った直鎖状の二本鎖 DNA からできていますが、感染した細胞の核内では両端が結合した円環状構造をとっています。直鎖状ウイルス DNA の両端には繰り返し配列が存在し、円環状になる時に幾つかの「繰り返し」が切り出されます。そのため感染細胞で認められる「繰り返し」の個数は感染したウイルスごとに異なってきます。ところが EB ウイルス胃がんのがん組織では、ウイルスの「繰り返し」個数が単一であることが確認されました。つまり EB ウイルス胃がんは、EB ウイルスに感染した上皮細胞がモノクローナルに (細胞 1 個が分裂して) 増殖したがんであることが示されたこととなります。次に、EB ウイルス胃がんについて細胞の形質について検討しました。すると、EB ウイルス胃がんの大部分では、正常の胃粘膜の増殖帯に存在する胃上皮細胞と同一の発現パターンを示しました。このことから、EB ウイルスの感染・腫瘍化の標的となっているのは胃固有腺増殖帯にある上皮細胞だと推定されました。

● EB ウイルス胃がんの DNA メチル化異常

さて、がんは遺伝子の病気であり、がんの成り立ちを研究するには染色体の数の異常や遺伝子異常を調べるのが常套手段です。EB ウイルス胃がんでも調べてみたのですが、大きな異常は見つかりませんでした。ところが遺伝子の転写を司るプロモーター領域を調べると、DNA 塩基そのものの変化ではなく、メチル化という修飾(-CH₃基の付加)を受けていることがわかりました。DNA 塩基配列の変化を伴わずに DNA を修飾して遺伝子の発現に関与するしくみをエピジェネティクスと言いま

す。EB ウイルス胃がんではエピジェネティクスの異常が高頻度、広範囲に起きていたのです。プロモーター領域の重要な部分が広く修飾を受けると転写が阻害され、遺伝子の発現が低下します。がんを抑える働きをもつ遺伝子が転写されなくなると細胞のがん化につながります。さらに、最先端の遺伝子解析技術を用いて、網羅的に胃がんの DNA メチル化解析を行いました。この膨大なデータからメチル化の特徴を分析すると、メチル化された遺伝子およびその数の特徴的なパターンから、胃がんは3つの集団に分かれることがわかりました。その中で最もメチル化の多い集団がEB ウイルス胃がんでした。

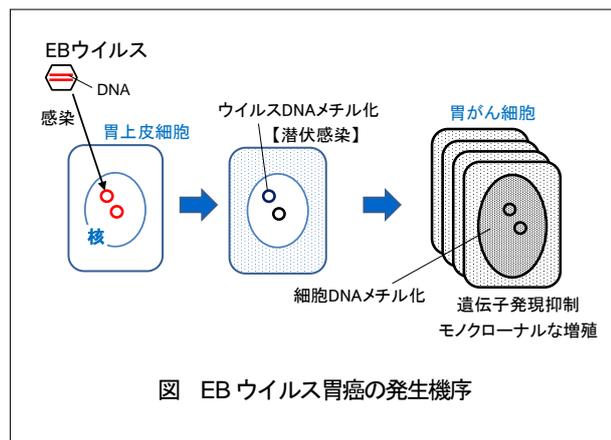


図 EB ウイルス胃がんの発生機序

● 細胞はウイルス DNA をメチル化する機構をもっている

こうした広範なメチル化は実験的に再現できるでしょうか。MKN7 という胃がん培養細胞株に EB ウイルスを感染させると、細胞のゲノムに著しいメチル化が生じ、EB ウイルス胃がんを観察された広範なメチル化を新たに作り出すことができました。この実験系で詳しく調べてみると、感染細胞では、EB ウイルスの DNA にまずメチル化が生じ、続いて感染細胞自身の DNA にメチル化が起っていました。このことから、感染細胞には侵入したウイルスの DNA をメチル化して働きを抑えようとする防御機構があるが、この機構が過剰に働いて自分自身のゲノムをメチル化してしまうことが推測されます。

● ウイルス側の因子と慢性胃炎

EB ウイルス胃がんではウイルス DNA がメチル化され、ウイルスの蛋白質はほとんど発現していない状態(潜伏感染)になっています。ウイルスの側に立つと、これは宿主の免疫監視機構を逃れるのにかえって好都合です。ただ、ごく少数の遺伝子は転写されており、ウイルス蛋白 LMP2A の働きを調べると、DNA メチル化を司る細胞側の酵素 DNMT1 の発現を亢進させ、プロモーター領域のメチル化を引き起こしていました。これらの反応には、炎症性サイトカインの下流で働くシグナル分子 STAT3 が関係していたことから、慢性胃炎も EB ウイルス胃がんの発生を助けている可能性があります。EB ウイルスは、感染防御に関連するはずの細胞のメチル化機構を逆手にとって、自身のカムフラージュと宿主細胞のがん化を引き起こしているのかもしれない。

● 今後の展望

研究をさらに推し進めて、ウイルス・宿主細胞の相互作用に潜む分子機構を解明し、分子生物学的特徴を生かした新しいがんの治療法の開発を目指しています。