



Title	Epstein-Barr ウイルス癌遺伝子LMP1とsiah-1をめぐる論争について
Author(s)	吉崎, 智一
Citation	癌と人. 2009, 36, p. 54-55
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23549
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Epstein-Barr ウイルス癌遺伝子 LMP 1 と siah-1 をめぐる論争について

吉 崎 智 一*

アルコール，喫煙との関連が深い頭頸部癌ですが，上咽頭癌は Epstein-Barr ウイルスとの病因論的関連が確執されているユニークな癌です。近年では，中咽頭癌や口腔癌とヒトパピローマウイルスとの関連が示唆され，頭頸部癌におけるウイルス感染の役割が注目されるようになりました。

上咽頭癌は他の頭頸部癌と比較して，早期から頸部リンパ節転移を来してきます。その転移能の差は EBV 遺伝子発現にあると考えてこれまで研究してきました。その結果，EBV 癌遺伝子 LMP 1 が基底膜破壊，間質破壊，運動能亢進，血管新生など転移に関連する現象をすべて転移能亢進の方向へ誘導することがわかってきました。血管新生に関連する事象として低酸素環境下で誘導される遺伝子が LMP1 により活性化されることがわかってきました。Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1 α) もそのひとつです。

Seven in absentia human homolog (Siah)1 は ショウジョウバエ光覚受容体発生に必要とされる蛋白 Seven in absentia のヒト相同体です。Siah1 は発見から数年後，白血病細胞において Siah1 の発現が減少していること，そしてその結果，p53， β カテニンなどの発現が減少し，発癌および転移能獲得に大きく寄与することが報告され，一躍注目を集めることとなりました。世界的なコンセンサスは「癌組織／細胞においては Siah1 の発現が低下することで癌浸潤能が高まる。」です。ところが，私たちは EBV 陽性上咽頭癌モデル細胞において Siah1 の発現が上昇していることを発見しました。さらにその分子機構の解析を行ったところ，LMP1 が Siah1 蛋白を安定化することにより発現量を増加させること，そして，増加した Siah1 が HIF1 α 発現を安定化させ，その結果，血管新生増殖因子 (VEGF) を誘導して血管新生促進に寄与する事を解明しました。一方で，私たちと

同時期に、JangらはEBV陽性バーキットリンパ腫浮遊細胞系においては今までの報告同様LMP1はSiah1の発現量を減少させることで癌の転移能を上昇させる事を報告しています。

がん転移機構においてSiah1が重要な役割を果たすことは疑問の余地がありません。しかし、このように、Siah1の発現調節に関しては、一定の見解どころか、まったく異なった結果が報告されています。この問題を合理的に説明するため、以下のような2種類の仮説を立てました。

仮説 1: EBVがん遺伝子LMP1はSiah1の発現を調節して、EBV関連腫瘍の転移能を促進する。しかし、そのメカニズムは上皮系細胞と非上皮系細胞では異なる。すなわち、鼻性NK/Tリンパ腫やホジキン病などの非上皮系細胞ではLMP1はSiah1の発現を低下させることにより転移促進的に働くのに対し、上咽頭癌などの上皮系細胞ではLMP1はSiah1の発現を増加させることにより転移促進的に働く。

仮説 2: LMP1によるSiah1発現抑制は、血

管新生促進以外の転移関連因子活性化を誘導する。LMP1によるSiah1発現促進は、血管新生促進を誘導する。この血管新生誘導はSiah1発現抑制による血管新生促進以外の転移関連因子活性化よりも、上皮系細胞において腫瘍の増殖や転移に有利に働く。

新医師臨床研修制度を引き金に、医師不足が顕在化しました。臨床医を作ろうという動きは活発化していますが、研究シーンからも若手医師がいなくなり、臨床と基礎の橋渡しの研究をする医師の育成は、産科や小児科よりもさらに困難となってきています。そんな中、現在、これらの仮説に対する検証を進めるにあたり、大阪癌研究会から賜りました一般学術研究助成を活用させていただいています。深く感謝いたしますとともに、貴財団の今後の益々の御発展を祈念いたします。

*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）
平成19年度一般学術研究助成金交付者