The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	EBウイルスによる発癌
Author(s)	大谷, 直子
Citation	癌と人. 2005, 32, p. 23-24
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23613
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

EBウイルスによる発癌

大 谷 直 子*

私はこれまで CDK インヒビターであり癌抑制遺伝子である p16 ^{INK4a} 遺伝子の制御機構について様々な側面から研究してきました。そのなかで，最近 EB ウイルスの癌蛋白である LMP1 が癌抑制遺伝子産物である p16^{INK4a} を抑制するメカニズムを明らかにしました。

EB ウイルス(EBV)はヒトヘルペスウイルスの一種で，伝染性単核球症や悪性リンパ腫，また鼻咽頭癌や胃癌等の悪性腫瘍を起こすウイルスとして知られています。世界人口の 90%以上が EBV に感染していますが，正常人においては免疫系により通常悪性腫瘍の発症は抑えられています。しかし，南アジアでは EBV 陽性の鼻咽頭癌が多く，また日本においては胃癌の約 10%が EBV 陽性の胃癌であることが知られています。HIV 感染患者では EBV 陽性リンパ腫が多く，さらに最近では，移植手術後に免疫抑制剤を使用した患者で高頻度に EBV 感染に起因するリンパ球増殖症(Post-transplantlympho-proliferative disorders：PTLDs)が発生し問題となっています。

EBV がコードしている癌蛋白のひとつである LMP1 は，正常細胞の不死化や癌化を誘導することが古くから知られていました。LMP1 蛋白は，膜貫通ドメインを有する細胞質蛋白であり，細胞内ドメインは TNF(tumor necrosis factor) レセプターファミリーである CD40 と類似の構造をしており，ERK，AKT，p38，JNK，NFkB 等さまざまなシグナリング分子を活性化します。しかし LMP1 はリガンドに依存せず恒常的にそれらのシグナリング分子を活性化することができる点が CD40 とは異なっています。

最近我々は，LMP1 が p16^{INK4a} の発現に必要な転写因子であるEts2を核から細胞質へと移行させて，その機能を失活させることにより，p16^{INK4a} の発現を抑制することを見いだしました。また RB ファミリー蛋白の標的分子であり細胞周期を負に調節する転写因子である E2F4 を核から細胞質へと移行させ，それらの蛋白の転写因子としての機能を失活させることにより，p16 ^{INK4a}-RB 経路を阻害することを明らかにし

ました。LMP1 が発現すると CRM1 という核外移行のキャリヤー分子と Ets2 や E2F4 との結合が促進され，核外移行が起こることが明らかになりました。この LMP1 による特定の転写因子（Ets2 および E2F4）の核外移行は，LMP1 の新しい機能の発見として高く評価され，Journal of Cell Biology の表紙やハイライトに掲載されました。

LMP1 によって核外移行を起こす他の標的分子を探索していたところ，LMP1 が発現している細胞では，核分画に存在する別の CDK インヒビター$p27^{Kip1}$の発現が減少していました。しかしながら，$p27^{Kip1}$と CRM1 と結合は見られず，LMP1 は$p27^{Kip1}$の核外移行を促進するのではなく核内で分解が促進されると考えられました。

$p27^{Kip1}$は 187 番目のアミノ酸スレオニンが CDK2 によりリン酸化されると，Skp2 を介したユビキチネーションにより分解されることが知られています。最近，新たに$p27^{Kip1}$の細胞質におけるユビキチンリガーゼとして KPC が同定されました。シグナリング分子である LMP1 によって，$p27^{Kip1}$がリン酸化などの修飾を受け分解される可能性があると考えられ，現在解析を行っています。今後も LMP1 の標的蛋白を同定し，その作用機序を明らかにすれば，それを阻害する方法を開発することによって効果的な新しい EBV 関連悪性腫瘍特異的な治療法の開発へとつなげられる可能性があると考えます。

イギリスの研究所から，徳島大学ゲノム機能研究センター，蛋白情報分野に赴任して 1 年 4 ヶ月が過ぎました。当分野は新しく増設された新設部門であり，当初，何もない実験室で，研究室のセットアップを始めました。この大阪癌研究会の申請書はそんな状況の中で申請し，徳島大学に赴任してから初めて助成していただいた記念すべき助成金です。これを皮切りに，科学研究費等も獲得でき，研究も軌道に乗ってきました。今後，私たちの研究成果が少しでも臨床の現場で，実際の癌治療に役立つことを願っています。

最後になりましたが，このたび大阪癌研究会より，研究助成を賜りましたことに，心より御礼申し上げます。

＊徳島大学ゲノム機能研究センター蛋白情報分野
平成 15 年度一般学術研究助成金交付者