



| | |
|--------------|---|
| Title | EBウイルス陽性腫瘍に対する特異的遺伝子治療の基礎的研究 |
| Author(s) | 今井, 章介 |
| Citation | 癌と人. 2001, 28, p. 27-29 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/23849 |
| rights | |
| Note | |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

EBウイルス陽性腫瘍に対する特異的遺伝子治療の基礎的研究

今 井 章 介*

Epstein-Barrウイルス (EBV) は、バーキットリノバ腫、上咽頭癌をはじめ、一部の胃癌、Tリノバ腫、Hodgkin病といった多様なヒト悪性腫瘍の発生に関連している（表1）。さらに臓器移植後の免疫抑制剤投与によって頻発するEBV陽性日和見Bリノバ腫は、50%前後の高い致死率である事が報告されており、移植の成否にかかわる重大な問題となっている。米国Water Reed Army Institute of Researchのグループの推計によれば、世界でのこれらEBV関連腫瘍性疾患の年間新規発生件数は45万人以上にのぼるとされているが、現在これら疾患に

対して抗ウイルス剤も含めて有効な治療法はない実情である。EBV特異的養子免疫療法も臨床応用が試みられている段階であり、未だ確立されるに至っていない。

上記EBV関連腫瘍において、EBVの存在が癌細胞悪性形質の発現に必須であることは幾つかの例で示されている。一方、以前より癌の「異物化 (zenogenization)」という考えがあるように、ウイルス陽性の癌細胞はウイルス陰性の場合に比べてウイルスの蛋白が発現されている分、宿主の免疫に異物として認識され易いなど、治療法の確立に有利に働く余地があるは

ずである。我々は現在、EBV陽性という点を逆手にとって、癌の遺伝子治療を開発すべく研究を行っているが、臨床的実用化をにらんだEBV特異的遺伝子治療に関する基礎研究は世界的にも数が少ない。

EBV陽性腫瘍特異的な治療理論としては、以下のような点が挙げられる。

- 1) EBV発がん蛋白の一つであるEBNA2によって駆動される転写プロモーター(Cp)の下流に、自殺遺伝子(HSV-1 tk遺伝子)を配置する。
- 2) EBV前初期遺伝子(BZLF1/BRLF1)導入による強制的lytic cycle誘導から感染細胞を溶解に至らしめる。
- 3) EBVゲノム複製開始配列(oriP)とHSV-1 tk遺伝子の両者を含むプラスミドを癌細胞に導入し、EBV陽性細胞のみでHSV-1 tk遺伝子の維持、発現を行わせる。
- 4) 癌細胞からEBVゲノムを追い出す。

しかし1), 2)に関してはそれぞれ、多くのEBV陽性腫瘍ではEBNA2が陰性であり、また、BZLF1/BRLF1のみではlytic cycleが誘導されない例(EBVが染色体DNAに組み込まれている場合など)があり、これらに対しては適応できない。そこで我々は上記3), 4)の理念の下にEBV特異的な遺伝子治療用ベクターを開発を行っている。3)においては、tetracycline制御下に発現するようにしたHSV-1 tk遺伝子、minimal oriP、細胞内で環状エピゾーム形成のためのCre-loxP系などを組み込んだ、いわゆるEBV-Adenovirusハイブリッドベクターを作製中である。この過程で最も苦労しているのは挿入遺伝子のサイズ削減と、初代ベクターウィルスが產生されるまで如何にしてCre-loxP系の作動を制御するかという点である。しかしながら同時に幾つかの新知見にも遭遇し、さらに予想外の進展を見る可能性がある。4)については、従来、hydroxyurea等の薬剤でのEBVゲノム追い出しの報告はあるが、効率が極めて悪く、実際の臨床応用には耐えられないものである。我々は、全く別な方法での極めて効率のよ

表1 EBウイルス関連疾患

-
- I. 初感染に起因するEBV感染症
伝染性单核症
伴性劣性リンパ球増殖症候群(XLP; Duncan病)
 - II. 再活性化に起因するEBV感染症
免疫不全者の多クローニング性リンパ球増殖性疾患¹⁾、²⁾
慢性活動性EBV感染症²⁾
ウイルス関連血球食症候群(EB-VAHS)²⁾
 - III. 肿瘍性疾患
 1. 造血器系
B細胞性：
バーキットリンパ腫
免疫不全者の日和見Bリンパ腫
pyothorax-associated lymphoma(PAL)
T細胞性：
末梢性Tリンパ腫(peripheral T cell lymphoma; PTL)
cf. angiocentric type³⁾
cf. anaplastic large cell type(Ki-1+ lymphoma)
NK細胞性：
large granular lymphocyte(LGL)增多症
LGL白血病/リンパ腫
lineage未確定：
ホジキン病
 2. 上皮細胞系
上咽頭癌
胃癌
胸腺癌
口腔毛様白板症(AIDS関連)
 3. その他
免疫抑制者の平滑筋肉腫
自己免疫疾患(Sjögren症候群、慢性関節リウマチ)

1) 単クローニング性Bリンパ腫に移行しうる

2) 初感染に引き続いだ発症する場合もある

3) 特にEBV陽性率が高い

いゲノム追い出しに成功し、現在これを用いたウイルスベクターの有効性を検討中である。

今回、大阪癌研究会よりいただいた研究助成に教室員一同、大変感謝しております。我が国の医学研究は今後、translational research重視にシフトするという観点からは、我々の研究も合致するものと思っておりますが、一方で従来の基盤研究がなおざりにされないかと危惧するものもあります。確かにどの基盤研究も最終的には臨床的有用性を念頭にせねばなりませんが、地道な基盤研究あっての臨床応用研究であることもまた事実でしょう。大型研究プロジェクトの実施はますます旧帝大を主とする大学院大学のみに限定されるようになるでしょう。逆

に我々の大学のような地方の一単科医科大学での研究が縮小されるということは、全体的に見て損失にはならないのでしょうか。かつて我が国を中心にHTLV-1と成人T細胞白血病の関連が見い出されたおり、本学第三内科の三好勇夫教授が大きく貢献したことに見られるように、研究のすそ野は広くあるべきだと考えます。

もちろんそこには取捨選択が必要ですが、研究の中心が欧米追随型でなく、我が国独自のものを追及すべきです。その点においても貴研究会の存在は一層重要になってくるとの認識をあらためて抱くものです。

*高知医科大学微生物講座
平成11年度一般学術研究助成金交付者