

リンパ腫を引き起こすウイルス因子を同定

キーワード：EB ウイルス、免疫抑制、リンパ腫、病態モデルマウス、ウイルス学、免疫学、腫瘍学

- ウイルス(EB ウイルス)が引き起こすリンパ腫の原因となるウイルスタンパク質を同定
- EB ウイルスタンパク質 LMP1 と LMP2A が、ホジキンリンパ腫様の腫瘍形成を開始させることを証明
- LMP1 と LMP2A をターゲットとした EB ウイルス関連リンパ腫の治療、予防法の確立に期待

概要

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の安居輝人プロジェクトリーダーと米国・ハーバード大学の Elliott Kieff, Benjamin Gewurz 教授の研究グループは、Epstein-Barr ウイルス^{*1}(EB ウイルス)が悪性リンパ腫であるホジキンリンパ腫^{*2} 形成を開始させることを証明し、そのウイルス因子を同定しました。

EB ウイルスはヒトに感染するヘルペスウイルスの仲間で、成人の 90%以上に感染しています。健康時には免疫によって、EB ウイルスの増殖が抑えられています。一方、免疫が抑制された状態においては、EB ウイルスに感染したリンパ球の異常増殖、ひいてはリンパ腫を引き起こすことが知られています。しかし、どのウイルスタンパク質が病態発症に関与するのは明らかになっていませんでした。

本研究成果では、EB ウイルス関連リンパ腫の発症に LMP1^{*3}と LMP2A^{*4}という 2 つの EB ウイルス膜タンパク質が協調的に関与することが、モデルマウスを用いた解析により示されました。今後、LMP1 や LMP2A をターゲットとした EB ウイルス関連リンパ腫の予防法や治療法の開発が期待されます。

本研究は、3月28日に「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」(米国科学アカデミー紀要)の on line 版に公開されます。

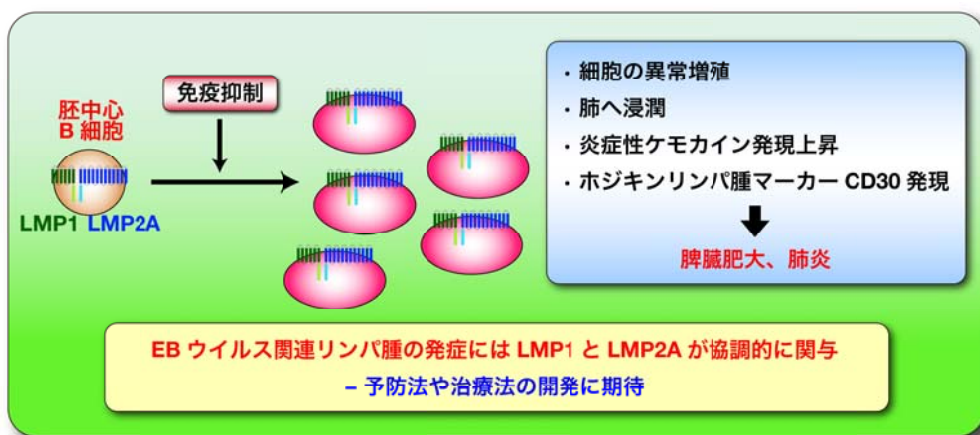


図. 胚中心 B 細胞で LMP1 と LMP2A を発現させたマウスでは、免疫抑制によって、LMP1/2A 発現 B 細胞の異常増殖が認められた。ウイルスタンパク質を発現した B 細胞は、非常に活性化した状態で、ホジキンリンパ腫マーカーの CD30 を発現していた。このことから、EB ウイルス関連リンパ腫の発症には LMP1 と LMP2A が協調的に作用していることが明らかとなった。

➤ 背景

EB ウイルスはヘルペスウイルスの一種で、90%以上の成人に感染しています。大半のヒトの場合、小児の時に初めて感染し、無症状もしくは軽い発熱症状を示すのみで、また一旦感染するとその後一生感染し続けます。しかし、臓器移植時やエイズなどにより免疫機能が低下すると、EB ウイルスによるリンパ腫などを発症することがあります。EB ウイルスは、試験管内においてヒトリンパ球の中でも B 細胞^{※5} に特異的に感染し、異常増殖させることができます。一方、生体内では免疫によって EB ウイルスの B 細胞増殖作用が抑制されています。これまで EB ウイルスは、ホジキンリンパ腫やバーキットリンパ腫^{※6} の発症に関与していることが知られていましたが、**どのウイルスタンパク質が発症に関係しているのかは明らかにされていませんでした。**

➤ 今回の研究の成果(図参照)

我々は、LMP1 と LMP2A という EB ウイルスが作り出す膜タンパク質に注目しました。EB ウイルスは、胚中心 B 細胞^{※7} と呼ばれるリンパ球に感染し、LMP1 と LMP2A を産生します。そこで、**ヒトに EB ウイルスが感染した状況と同様に、LMP1 と LMP2A が胚中心 B 細胞で発現するように工夫したマウスを作製し、免疫抑制状態での生体への影響を検討しました。**

その結果、**LMP1 と LMP2A を同時に発現させた時に B 細胞の異常増殖**が起こり、それによって脾臓の肥大が起こりました。一方、このマウスの肺組織において、LMP1 と LMP2A を発現した B 細胞が入り込んでおり(浸潤)、激しい炎症が認められました。異常増殖した B 細胞では、炎症を起こす細胞を引き寄せるケモカイン^{※8} の遺伝子発現が増加していました。さらに、LMP1 と LMP2A を発現する B 細胞は、**ホジキンリンパ腫の腫瘍マーカー^{※9}である CD30^{※10}を発現しており、ホジキンリンパ腫と良く似た細胞に変化していることが明らかとなりました。**

以上のことから、**EB ウイルスの胚中心 B 細胞への感染と、LMP1 と LMP2A の発現がきっかけとなって、ホジキンリンパ腫形成の開始につながる**ことが明らかとなりました。

➤ 社会に与える影響(社会的意義)

EB ウイルス関連リンパ腫の発症には、胚中心 B 細胞における LMP1 と LMP2A の発現が重要であることが示されました。今後、**LMP1 と LMP2A をターゲットとした医薬品が開発され、ホジキンリンパ腫を始めとする EB ウイルス関連リンパ腫の効果的な予防法や治療法が開発される**ことが期待されます。また、本研究で作製した LMP1 と LMP2A を発現するマウスは、**EB ウイルス関連リンパ腫のモデルマウス**として薬効試験等において強力なツールとなることが期待されます。

➤ 特記事項

本研究成果は、3月28日に「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」(米国科学アカデミー紀要)の on line 版に公開されます。本研究はハーバード大学、国立大学法人大阪大学との共同研究で行われたものです。また、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 医薬品等規制調和・評価研究事業 16mk01010480302 の支援、及び日本学術振興会 (JSPS) 科研費 JP16K14650 の助成を受けて行われました。

➤ 本件に関する問い合わせ先

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 感染症制御プロジェクト
プロジェクトリーダー 安居 輝人(ヤスイ テルヒト)
電話 072-641-9902 Fax 072-641-9903
E-mail tyasui@nibiohn.go.jp

➤ 用語説明

※1 Epstein-Barr(エプスタイン・バー)ウイルス(EB(イービー)ウイルス)

ヒトに感染するヘルペスウイルスの仲間であり、種々のリンパ腫や自己免疫疾患との関連が知られている。EB ウイルスは主に B 細胞^{※5}に感染することが知られている。

※2 ホジキンリンパ腫

B 細胞^{※5}由来の悪性リンパ腫であり、病理組織診断では特徴的な細胞像が見られる。日本においてはこのリンパ腫の約 4 割で EB ウイルスが検出される。

※3 LMP1(Latent membrane protein 1)

(エルエムピーワン(レイテント メンブレン プロテイン ワン))

EB ウイルスの感染により発現する EB ウイルス由来膜タンパク質。細胞内での情報伝達経路を活性化し、細胞の不死化や増殖を誘導する。

※4 LMP2A(Latent membrane protein 2A)

(エルエムピーツーエー(レイテント メンブレン プロテイン ツーエー))

EB ウイルスの感染により発現する EB ウイルス由来膜タンパク質。B 細胞の生存や抗体産生促進に関与する細胞内情報伝達経路を活性化。また自己免疫疾患に関与することが知られている。

※5 B 細胞

免疫反応を担うリンパ球の一種で、主に抗体産生において機能する。その細胞表面に発現する B 細胞抗原レセプター(BCR)で外来抗原を認識する。1 つの B 細胞が認識できる抗原は 1 種類であるが、体内には非常に多くの種類の BCR を持った B 細胞が存在し、あらゆる抗原に対応できる。B 細胞が抗体産生細胞に分化すると、B 細胞では細胞表面に発現していた BCR が分泌される形に変化して細胞外に放出される。これが抗体である。

※6 バーキットリンパ腫

特徴的ながん遺伝子の変異を持っており、増殖速度が速い B 細胞由来の悪性リンパ腫。EB ウイルスとヒトがんとの関連が初めて示された病気であり、中央アフリカにおける地域的集積性のあるバーキットリンパ腫では、ほぼ 100%で EB ウイルスが検出される。

※7 胚中心 B 細胞

病原体の感染や異物の侵入が起こると、B 細胞は BCR 遺伝子へ変異を導入し、より高い抗原親和性を獲得しようとする。この過程が起こるリンパ組織内の場が胚中心である。胚中心で親和性成熟を行う B 細胞は胚中心 B 細胞と呼ばれる。その後胚中心 B 細胞は抗体産生細胞へと分化していく。通常の EB ウイルス感染胚中心 B 細胞は、LMP1 と LMP2A を発現する。

※8 ケモカイン

サイトカインと呼ばれる免疫系細胞から分泌されるタンパク質の中の一類。好中球、好塩基球、好酸球、T 細胞、樹状細胞などの白血球を引き寄せ、局所における炎症反応を誘導する。

※9 腫瘍マーカー

がんの種類などによって特徴的な発現パターンを示す指標遺伝子やタンパク質。がん細胞の種類や悪性度を知ることができる。

※10 CD30

ホジキンリンパ腫に特徴的に発現する腫瘍マーカータンパク質の 1 つ。