

研究種目：基盤研究（B）  
研究期間：2006～2009  
課題番号：18390456  
研究課題名（和文） EB ウイルス活性化による遺伝子発現変化と上咽頭組織がん化に関する研究

研究課題名（英文） Transformation of nasopharyngeal tissue by EBV reactivation and gene expression

研究代表者

吉崎 智一（YOSHIZAKI TOMOKAZU）

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：70262582

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：Epstein-Barr ウイルス 上咽頭癌 エピジェネティクス がん化

#### 1. 研究計画の概要

EB ウイルス複製サイクル活性化により誘導される潜伏感染遺伝子を同定し、正常上皮がん化が誘導されるかどうかを検討する

#### 2. 研究の進捗状況

上咽頭がん早期病変では100%にEBVがん遺伝子LMP-1およびEBERsが発現している。台湾における大規模前向き研究の結果、ウイルス増殖サイクルが活性化されている人は将来上咽頭がんを発症しやすいことが解明された。

本年までに

- 1) EBV が潜伏感染状態で発現する膜蛋白 LMP-1 は、転移促進の方向に誘導すること、EBERs はプロテインキナーゼ R (PKR) を阻害して細胞の増殖能を促進することが判明した。
- 2) EBV潜伏感染細胞NPC-KTに対しウイルス複製サイクルを誘導することにより、NPC-KT細胞は効率的に溶解すること、すなわち、ウイルス産生により細胞はがん化せず死に至ることが判明した。
- 3) 上咽頭がん細胞株C666-1ではLMP1は、非常に少量しか発現していない。
- 4) ゲノム中のCpGアイランドはかなりメチル化されている。アザシチジンやブチル化ナトリウム等を用いて脱メチル化することにより、p16などのヒト由来遺伝子発現が活性化された。しかし、LMP1発現は誘導されなかった。また、EBV複製サイクルの再活性

化も誘導されなかった。

が解明された

5) C666-1 や NE1 細胞において IL-6 により LMP1 が誘導されるとの報告をもとに、C666-1 を用いている様々な条件において IL-6 やアセチル化剤トリコスタチン A 処理により LMP1 発現を調べたが、これらの刺激においても、一度発現が抑制された LMP1 の再誘導は認められなかった。

これまでの結果を総合して EBV 遺伝子発現は上咽頭がん発癌の段階では密接に関与するが、一度がん化してしまうとその遺伝子発現ががん細胞に及ぼす影響は少ないことが示唆された。

#### 3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している

LMP1 遺伝子発現領域にメチル化がおこっていることが判明したこと、ウイルス複製を誘導する条件のセットアップが完了したこと、転写レベルでの LMP1 発現調節以外の調整機構の存在が示唆されたこと、などから、つぎのヴィジョンがしっかりと見えているからである。

#### 4. 今後の研究の推進方策

転写レベルにおける LMP1 発現活性化以外の調節機構として LMP1 分解に着目し、LMP1 タンパクの発現、細胞内輸送、局在、分解機構に関する研究を行う。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 25 件)

1) Kondo S, Yoshizaki T (他 6 名, 3 番目)  
EBV latent membrane protein 1 up-regulates hypoxia-inducible factor 1alpha through Siah1-mediated down-regulation of prolyl hydroxylases 1 and 3 in nasopharyngeal epithelial cells. **Cancer Res** 66:9870-9877, 2006

2) Horikawa T, Yoshizaki T (他 5 名, 4 番目).  
Twist and epithelial-mesenchymal transition are induced by the EBV oncoprotein latent membrane protein 1 and are associated with metastatic nasopharyngeal carcinoma. **Cancer Res** 67:1970-1978, 2007 査読あり

3) Kondo S, Yoshizaki T (他 7 名, 2 番目)  
MUC1 induced by Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein 1 Causes Dissociation of Cell-Matrix Interaction and Cellular Invasiveness via STAT Signaling. **J Virol** 81:1554-1562, 2007 査読あり

4) Yoshizaki T (他 9 名, 1 番目) Intra-arterial chemotherapy less intensive than RADPLAT with concurrent radiotherapy for resectable advanced head and neck squamous cell carcinoma: a prospective study. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 116:754-761, 2007.

5) Yoshizaki T (他 7 名, 1 番目) Treatment of locally recurrent Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma using the anti-viral agent cidofovir. **J Med Virol**. 80:879-882, 2008

[学会発表] (計 40 件)

吉崎智一 EB ウイルス RNA・EBERs 発現と感染細胞形質転換能 日本耳鼻咽喉科学会総会 2008年5月16日(大阪)