

平成22年 4月26日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19406006

研究課題名（和文） SV40の腫瘍ウイルスとしての意義の解明．日本・アジアにおける分子疫学．

研究課題名（英文） SV40 as a human oncogenic virus. Molecular epidemiology in Japan and Asia.

研究代表者

深山 正久（FUKAYAMA MASASHI）

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：70281293

研究代表者の専門分野：人体病理学

科研費の分科・細目：医歯薬学A・人体病理学

キーワード：SV40，DNA ウイルス，悪性中皮腫，分子疫学，日本，アジア，PCR，メチル化

1. 研究計画の概要

Simian virus 40 (SV40) は、ポリオーマウイルス科に属する環状2重鎖のDNAウイルスである。これまで、脳腫瘍（髄膜腫）、悪性中皮腫、非ホジキンリンパ腫の腫瘍組織中にウイルス遺伝子断片が検出されるという報告があり、腫瘍化に関連している可能性も指摘されている。本研究では、日本・アジアにおける分子疫学的調査を含め、SV40の腫瘍ウイルスとしての意義について検討することを目的とした。

(1) 資料収集：日本，韓国，中華民国の諸施設に資料収集について協力を要請する。

(2) SV40の検出：SV40の検出：Manfredらの方法に準拠し（Cancer Res 65:2005），Primer PQ（5027-4911），Primer SV（4476-4372），Primer N'K'（3106-2966）の三断片の増幅でSV40の有無を検討する。

(3) DNAメチル化との関係：Toyookaらの報告（Oncogene 21:4340, 2002）によれば、SV40の感染を認める中皮腫細胞株では癌関連遺伝子のプロモーター領域にメチル化が高率に生じている。この点についても検討する。

(4) 新たなポリオーマウイルス，メルケル細胞癌ポリオーマウイルス（merkel cell carcinoma polyoma virus, MCPyV）は皮膚のメルケル細胞癌に高率に検出され、腫瘍化に関わっている可能性が示唆されている（Feng et al. Science 319:1096, 2008）。その存在についても検討を追加する。

2. 研究の進捗状況

(1) 資料収集：国内では自治医科大学，愛知がんセンターより悪性中皮腫の試料の供与を受けた。平成20年度には韓国テグ市 Keimyung 大学病理学教室，平成21年度には、台湾彰化基督教医院、台中荣民総医院に赴き、病理診断について意見を交換した上、中皮腫、髄膜主の組織標本について供与を受けることとなった。

(2) SV40の検出：コントロール実験により、ManfredらのPCR法の特異性を確認した。悪性中皮腫については、日本（東大，自治，愛知がんセンター）36例，韓国4例，中皮腫細胞株7株のいずれにもSV40の断片は確認されなかった。一方、髄膜腫については、日本（東大）162例中0例，韓国33例中1例から検出された。免疫組織化学的にT抗原の発現を検討したが、PCR陽性髄膜腫においても陰性であった。

(3) DNAメチル化との関係：悪性中皮腫細胞株 NCI-H28，NCI-H2052 において RASSF1A のメチル化を検討したところ、彼らの報告と同様、メチル化が確認できたが、SV40の感染は確認できなかった。

(4) MCPyVの検出について、Katanoらの方法（J Med Virol 81:1951, 2009）を採用し、メルケル細胞癌組織を陽性対照としてPCRによる検出条件を設定し、特異性を確認した。MCPyVの存在をSV40と誤認していた可能性は配列の相同性の観点からみて低いと思われるが、ポリオーマウイルス

の存在が疑われている腫瘍について検討を加える必要がある。

3. 現在までの達成度

おおむね、順調に進展している。

(理由)

悪性中皮腫は比較的稀な腫瘍であり、とりわけ国外での試料収集に困難が予想された。しかし、平成 20, 21 年度に韓国、台湾の施設と良好な協力体制を構築することが出来た。SV40 の検出系は特異性に問題なく、研究室での汚染という問題もおこっていない。また、新たなポリーマウイロスの発見もあり、分子疫学的解析を新たな観点から行うことが可能となった。

4. 今後の研究の推進方策

頻度は低いですが、韓国の髄膜腫に陽性の検体が出ていることから、平成 22 年度は早い段階で韓国ソウル大学に協力を要請する予定である。

研究室では、SV40, MCPyV 検出を着実に進めて行く。

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2件)

後藤明輝, 深山正久. 【肺・胸膜腫瘍 分類と診断 UPDATE】大細胞癌の組織診断(大細胞神経内分泌癌を除く). 病理と臨床 28:156-161, 2010 (査読無)

[学会発表](計3件)

Fukayama M. Pathology research based on the partnership of Korea and Japan. Keimyung Cancer Center Symposium on Human Resource Bank, June 25, 2009, Daegu, Korea

宮崎秀幹, 日野るみ, 太田聡, 深山正久. 肺癌手術後の膿胸関連血管肉腫の一部検例 第 97 回日本病理学会総会, 2008 年 5 月 15 - 17 日, 金沢市 (ホテル日航金沢)

森田茂樹, 太田聡, 吉田幸弘, 前田恵理子, 稲生信一, 渡谷岳行, 中島淳, 深山正久. 心膜原発 multicystic mesothelioma の一例. 第 97 回日本病理学会総会, 2008 年 5 月 15 - 17 日, 金沢市 (もてなしドーム地下広場)

[図書](計1件)

深山正久 (編著). がんプロフェッショナル養成講座腫瘍病理学. 文光堂, 2008 年, 406 ページ