

平成 21 年 6 月 18 日現在

研究種目： 基盤研究 (C)  
 研究期間： 2007～2008  
 課題番号： 19590486  
 研究課題名 (和文) CD40 を標的とした EB ウイルス感染細胞制御に関する研究  
 研究課題名 (英文) Research on EB virus infection cell control that makes CD40 target  
 研究代表者  
 今留 謙一 (IMADOME KENICHI)  
 国立成育医療センター (研究所)・母児感染研究部・共同研究員  
 研究者番号：70392488

## 研究成果の概要：

上皮細胞へ EB ウイルス(EBV)が感染することで CD40 リガンド(CD40L)が発現誘導され、上皮細胞上に存在する CD40 と相互作用をすることでアポトーシ回避、細胞増殖に働いていることが示された。また、この CD40 シグナルを阻害すると感染細胞のアポトーシ回避、細胞増殖が抑制された。これにより、EBV 感染可能な細胞の全て(上皮細胞、B,T,NK 細胞)で CD40 シグナルが感染細胞の標的分子となりうるということが明らかとなった。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

## 研究分野： 感染免疫

科研費の分科・細目：基礎医学・ウイルス学

キーワード：CD40、EBV

## 1. 研究開始当初の背景

EBV の標的細胞は B 細胞であるが、慢性活動性 EBV 感染症では T 細胞や NK 細胞に感染しており、上咽頭癌や胃癌の一部では上皮細胞に感染している。これまでリンパ球系では異所性 CD40, CD40L が EBV 感染で誘導されていた。そこで上皮細胞への感染での CD40, CD40L の発現誘導を検討し CD40 が EBV 関連腫瘍の標的分子となり得るか検討した。

## 2. 研究の目的

EBV 感染症に対する抗ウイルス薬は現在存在していない。そこで EBV 感染症全般にお

いて CD40 分子が標的になり得るかを検討した。これまでの研究でリンパ球系では EBV 感染によって異所性 CD40, CD40L が発現誘導され、標的分子となりうるということが分かって来た。そこで残る上皮細胞へ EBV が感染したとき、同様に CD40, CD40L が誘導され標的分子となりうるのかを機能解析し検討した。

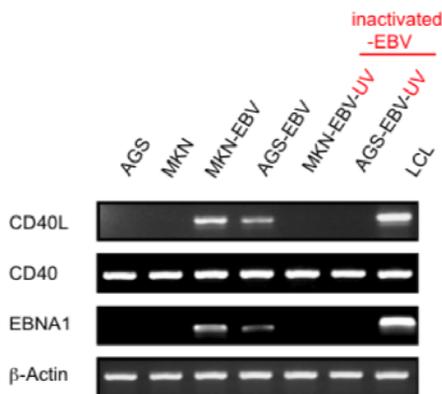
## 3. 研究の方法

上皮細胞への EBV 感染効率は 1% くらいのため組み替え EB ウイルスを作製した。これはネオマイシン耐性遺伝子を EBV に組み込

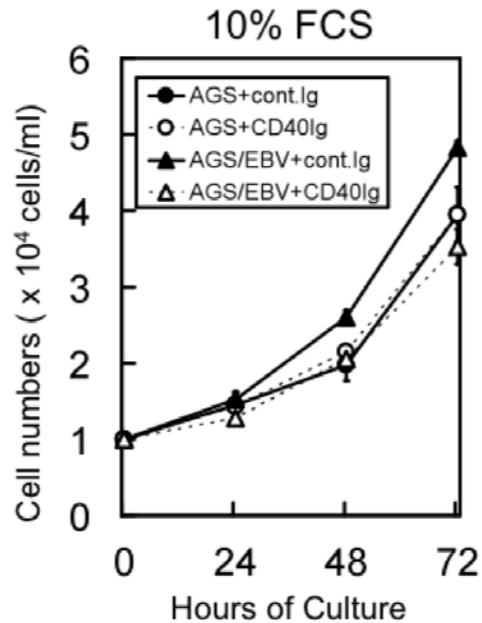
むことで感染細胞のみを選択できるようにしたものである。感染細胞から RNA およびタンパク質を抽出して CD40,CD40L の発現を検討する。また、感染で生じた CD40 シグナルの機能解析として CD40 阻害剤を添加して細胞増殖、アポトーシス抵抗性などを検討する。

#### 4. 研究成果

上皮細胞へEBVが感染するとCD40Lが発現誘導されることが明らかとなった(図1)。また、元々上皮細胞上に発現しているCD40と相互作用することでCD40シグナルが伝達され、リンパ球系と同様にアポトーシス回避、増殖に働いていることが示された。そして、感染によって生じたCD40シグナルをCD40Ig(CD40阻害剤)で阻害するとアポトーシス回避、増殖が抑えられることが明らかとなった(図2)。これにより、CD40シグナルを標的としたEBV感染細胞制御の可能性が示された。これまでの研究と合わせ、全てのEBV感染細胞でCD40シグナルを標的とした感染細胞制御が可能であるので、今後は効率の良い阻害剤の開発とin vivoでの評価を計画している。



(図1)



(図2)

#### 5. 主な発表論文等

(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)

1. Imadome K., et al. CD40 signaling activated by Epstein-Barr virus promotes cell survival and proliferation in gastric carcinoma-driven human epithelial cells *Microbes&Infection* 11 pp429-433 (2009) 査読有り
2. Imadome K., et al. A new humanized mouse model of Epstein-Barr virus infection that reproduces persistent infection, lymphoproliferative disorder, and cell-mediated and humoral immune responses *J. Infect. Dis* 198 pp673-682 (2008) 査読有り
3. Nakamura H, Iguchi A, Kuroda K, Shimizu K, Shimizu N, Imadome K., et al. The Latent Membrane Protein 1 (LMP1) Encoded by Epstein-Barr Virus Induces Expression of the Putative Oncogene Bcl-3 Through Activation of the Nuclear Factor-κB. *Virus Res.* 131: 170-179, 2008 査読有り

〔学会発表〕（計 5 件）

1. NOG マウスを用いた慢性活動性 EB ウイルス感染症モデルの作製 今留謙一 2008 第 5 回 EB ウイルス研究会 （鳥取）
2. 異所性 CD40 シグナルを標的とした EB ウイルス感染細胞制御とヒト化 NOG マウスを用いた新規薬剤の開発 第 7 回小児リウマチ研究会 2007 東京（招聘講演）
3. Epstein-Barr virus specific immune response in the humanized NOG mouse model 第 37 回日本免疫学会 2007 東京（ワークショップ）
4. ヒト化 NOG マウスモデルにおける EB ウイルス特異的免疫応答 第 55 回日本ウイルス学会 2007 札幌（ワークショップ）
5. EB ウイルス感染上皮細胞における CD40 シグナルの働き 第 30 回日本分子生物学会 2007 横浜

〔図書〕（計 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 件）

○取得状況（計 件）

〔その他〕

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

今留 謙一（IMADOME KENICHI）  
国立成育医療センター（研究所）・  
母児感染研究部・共同研究員  
研究者番号：70392488

### (2) 研究分担者

### (3) 連携研究者