

# はじめに

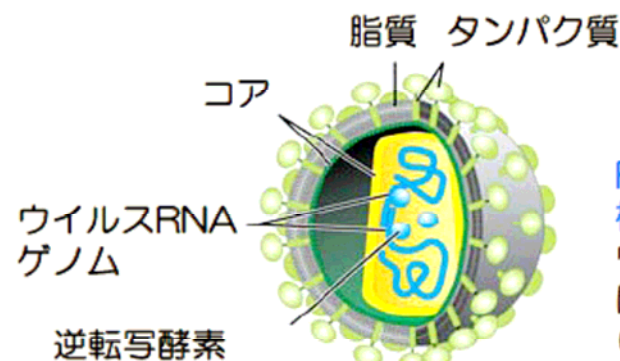
皆さん、ウイルスと聞いて何を思い浮かべられるでしょうか？  
例えばインフルエンザウイルスなどは、「急性ウイルス感染症」  
をひきおこしますが、多くの場合は時間経過と共に自然に治癒し  
ます。

一方で、ウイルスは急性感染症ばかりでなく、慢性感染症とし  
て「がん」の発生にも関与することが知られています。ウイルス  
によって「がん」が発症することを「ウイルス発がん」と呼びま  
す。

今回の展示では、そもそもウイルスとは何か、「ウイルス発が  
ん」にはどのような種類のものがあるのか、その予防・治療につ  
いてどのようなことがわかっているのか、などについて、なるべ  
くわかりやすく解説します。皆様の「ウイルス発がん」について  
の理解が少しでも深まることを願っています。

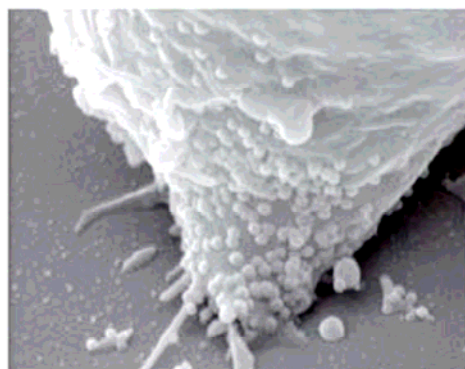
ヒト「がん」の約15%は「ウイルス」が原因となっています

ウイルスは、**核酸** (DNAもしくは**RNA**) が殻に包まれた粒子で、これ自体は生物としての活性を示しません。しかし**いったん生きた細胞に入ると生物としてふるまい**、子孫ウイルスを作って増殖します。



RNAウイルスの構造の  
模式図

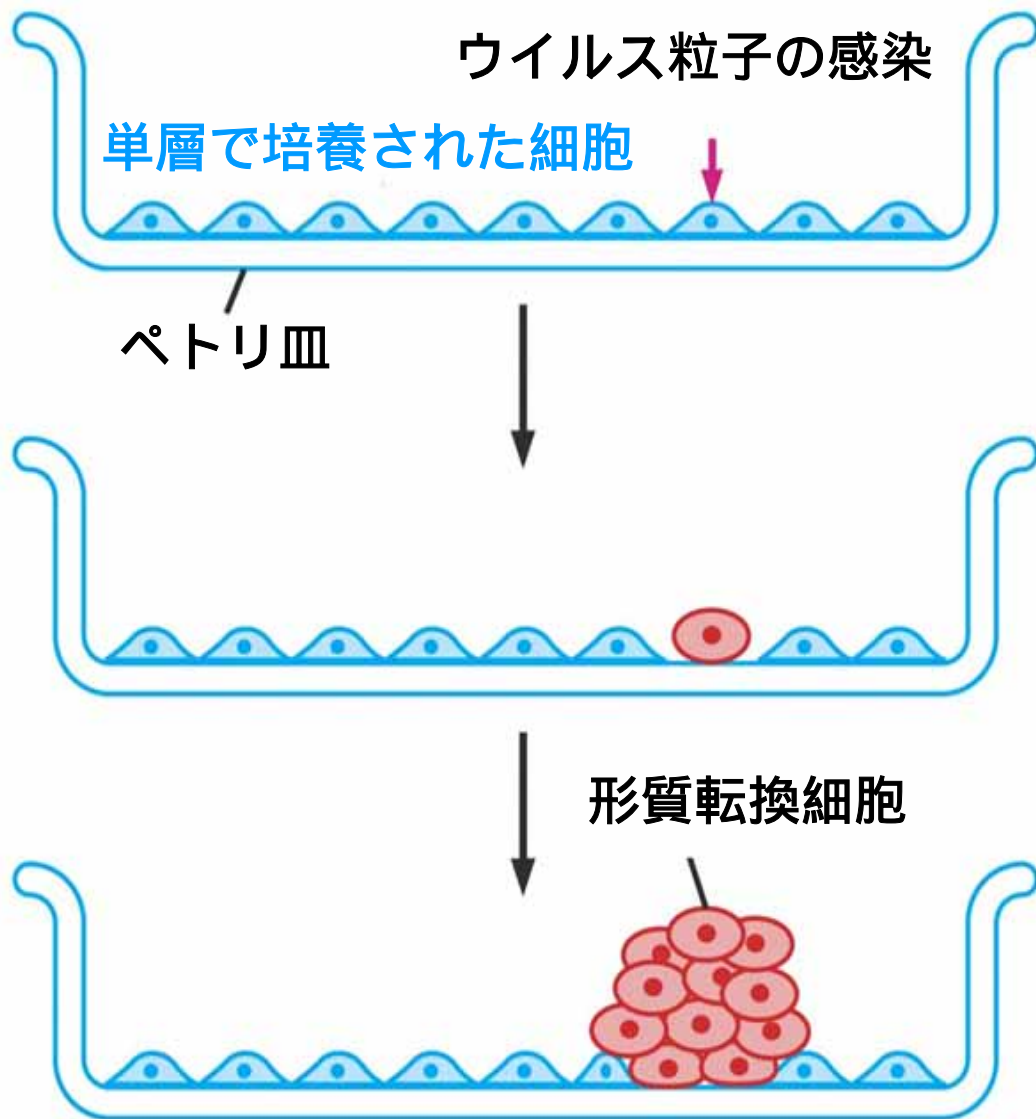
ウイルス粒子の大きさは0.02~0.3ミクロン  
(1ミクロンは1000分の1ミリメートル)



感染細胞の表面から出芽しているウイルス粒子の  
電子顕微鏡写真

ウイルス粒子は、その中心のコアという部分に**ウイルス自身の遺伝子**を持ち、外側はタンパク質と脂質からなる殻で包まれています。

# ウイルスによる細胞のがん化



ウイルスは細胞に感染すると、自らのウイルス粒子を作るだけでなく、時に細胞の性質を変えることもあります。これを形質転換と呼びます。細胞の形質転換は、ウイルス発がんの重要なステップのひとつです。ウイルス発がんの研究において、この形質転換実験は実験室で頻繁に行なわれています。

# ヒトにおけるウイルス発がんの特徴

- ヒトがんの約15%はウイルスによる発がんと推計されています。
- 感染から、がん発症まで長い年月を要します。すなわち、がん化はウイルスの慢性感染によりおこります。
- がんウイルスに感染している人の中で、一部の人だけががんが発生します。またウイルスが感染しているだけではがん化しません。ウイルス感染細胞に複数の細胞遺伝子変化が起きて、はじめてがん細胞になります。
- ウイルスの種類により、がんが発生する臓器・組織が決まっています。（組織特異性があるといえます）

# 感染症が原因となる「がん」

細菌やウイルスに感染して起こる「がん」があります。これらのがんは、除菌やワクチンで予防できるものもあります。

## 細菌感染とがん

ピロリ菌 → 胃がん

## ウイルス感染とがん

- |                          |            |
|--------------------------|------------|
| (1) C型肝炎ウイルス (HCV)       | 肝がん        |
| (2) B型肝炎ウイルス (HBV)       | 肝がん        |
| (3) ヒトパピローマウイルス (HPV)    | 子宮頸がんなど    |
| (4) EBウイルス (EBV)         | 上咽頭がんなど    |
| (5) ヒトヘルペスウイルス8型 (HHV-8) | カポジ肉腫など    |
| (6) ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV1) | 成人T細胞白血病など |
| (7) ポリオーマウイルス            | メルケル細胞がん   |

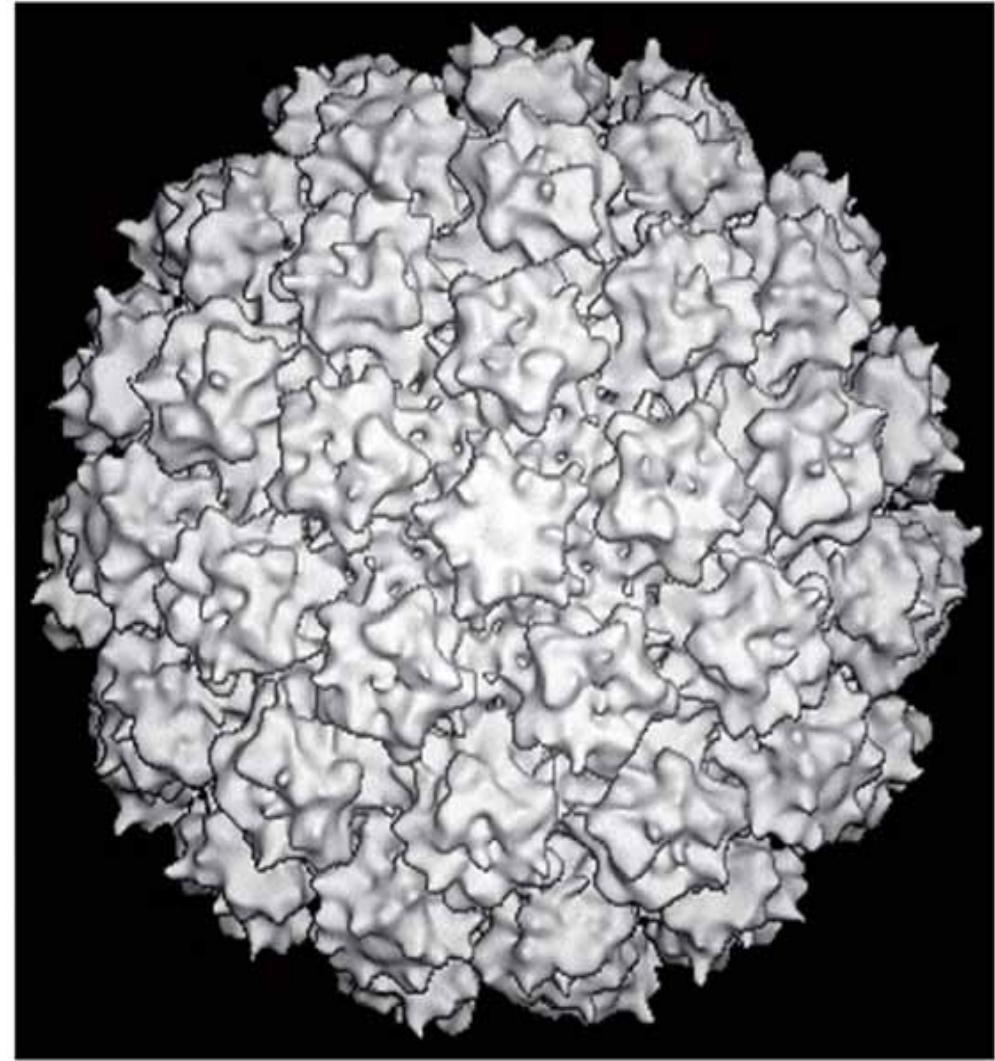
## C型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス療法で 肝がんを防げます

C型肝炎ウイルスの感染は、国内の肝がんの原因の大きな割合（～70%）を占めています。近年、ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法で、感染者の約7割でウイルスを排除できるようになりました。しかしC型肝炎ウイルスの型と量によって、排除されやすさに違いがあります。

また患者さんの遺伝子[IL28B（インターフェロンλ）領域遺伝子多型]を調べることで、インターフェロン療法の治療効果のある程度予測できるようにもなりました。

# ヒトパピローマウイルス(HPV)

このウイルスは、その名の通りパピローマ（乳頭腫）すなわち皮膚や粘膜に“いぼ”をつくるウイルスですが、一部のパピローマウイルスは発がんをひき起こします。特に子宮頸がんは日本で年間約15,000例の発症が報告され、その90%以上から一群のパピローマウイルスDNAが検出されています。



ヒトパピローマウイルス

# 子宮頸がんは早期発見できます

子宮頸がんは、子宮がん全体の7割を占めるがんで、30歳～40歳代に多く、近年20歳代の増加が目立ちます。

初期症状は全くなく、進行すると月経とは無関係な出血が見られます。

増殖のスピードが非常に遅いため、早期発見しやすいがんです。20歳代以上の方は2年に1回検診を受けるようにすすめられています。



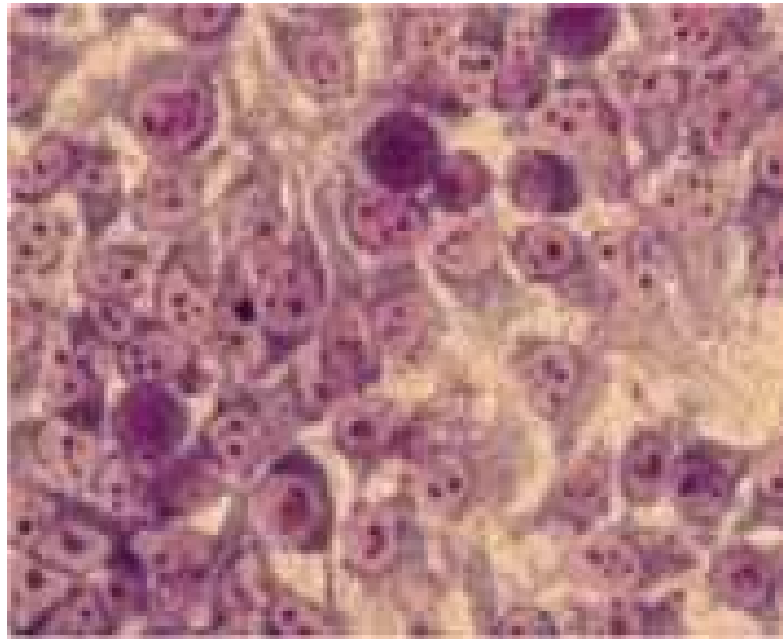
## パピローマウイルスに対するワクチン接種により 子宮頸がんを予防できます

ワクチンとは、**無毒化・弱毒化**したウイルス粒子を注射して、ウイルスに対する免疫を人工的につけてウイルス感染を防止するものです。

昨年度より接種が始まった**ヒトパピローマウイルスワクチン**（サーバリックス）は特に若年層への接種により子宮頸がんの予防効果が証明されています。このワクチンは、中味（遺伝子）のない殻だけの「空っぽウイルス」を使っているので安全性が高いと考えられます。

私たちの研究室では、**EBウイルス**を研究材料として、ウイルスを効率良く**無毒化・弱毒化**するためのシステムの開発をおこなっています。

# HPVが作り出すE6とE7蛋白質が 子宮頸がんになりやすくしています



子宮頸がん細胞

(E6とE7を発現している)



E6, E7の発現を抑えると

細胞が増えなくなる

こうしたウイルスタンパク質の機能をさら詳細に調べることで、子宮頸がんの新しい治療法の開発につながるかもしれません。

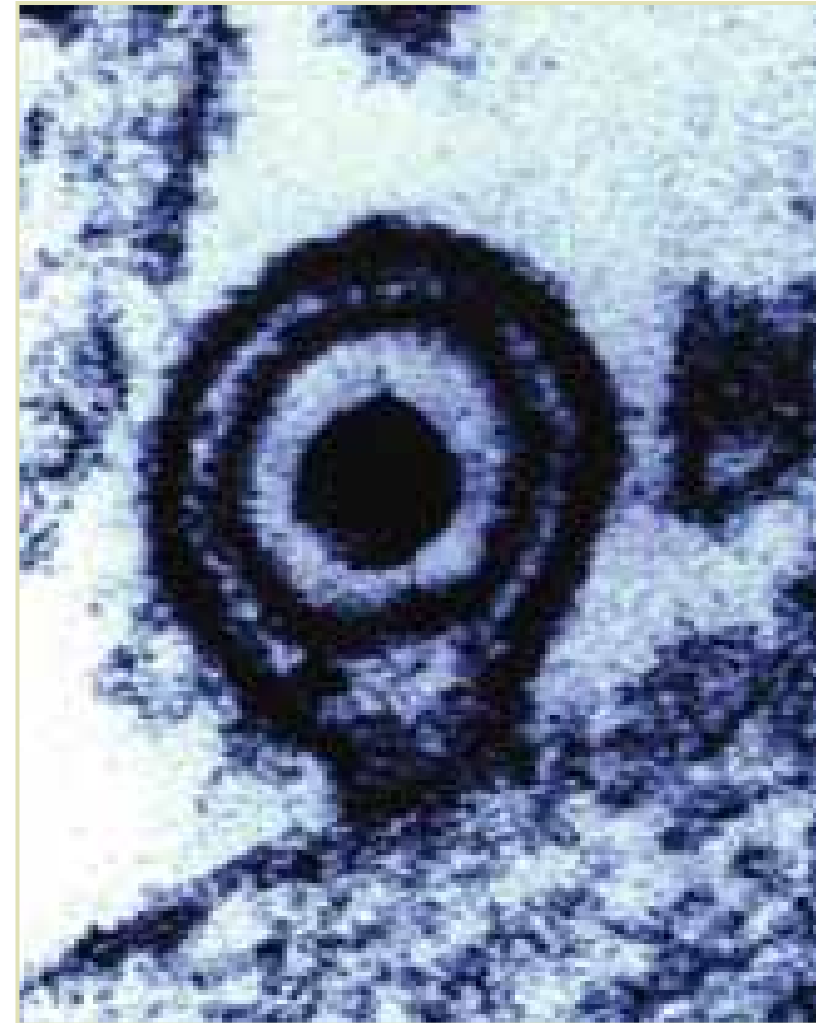
# Epstein-Barrウイルス(EBウイルス,EBV)

1964年に初めてのヒトがんウイルスとして発見されました

大多数の人(95%以上)が、幼児期に唾液を介して初感染し、その後終生にわたり潜伏感染ウイルスと共存します。

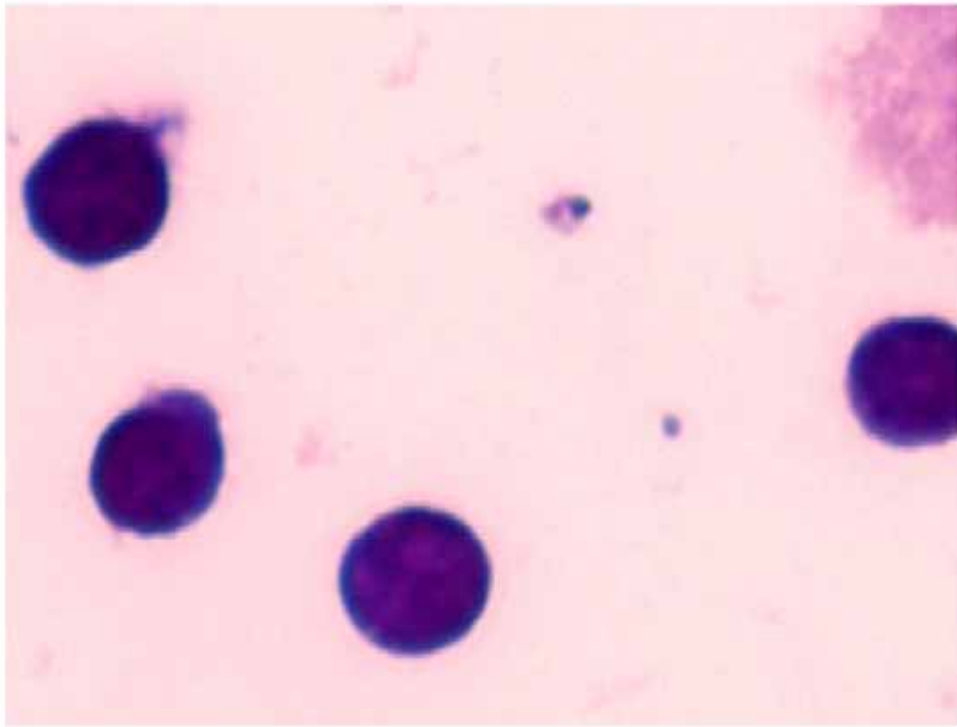
思春期において初感染すると伝染性単核球症(キス病)を発症することがあります。

潜伏感染ウイルスは、時々活性化して、唾液中にウイルスが放出されます。

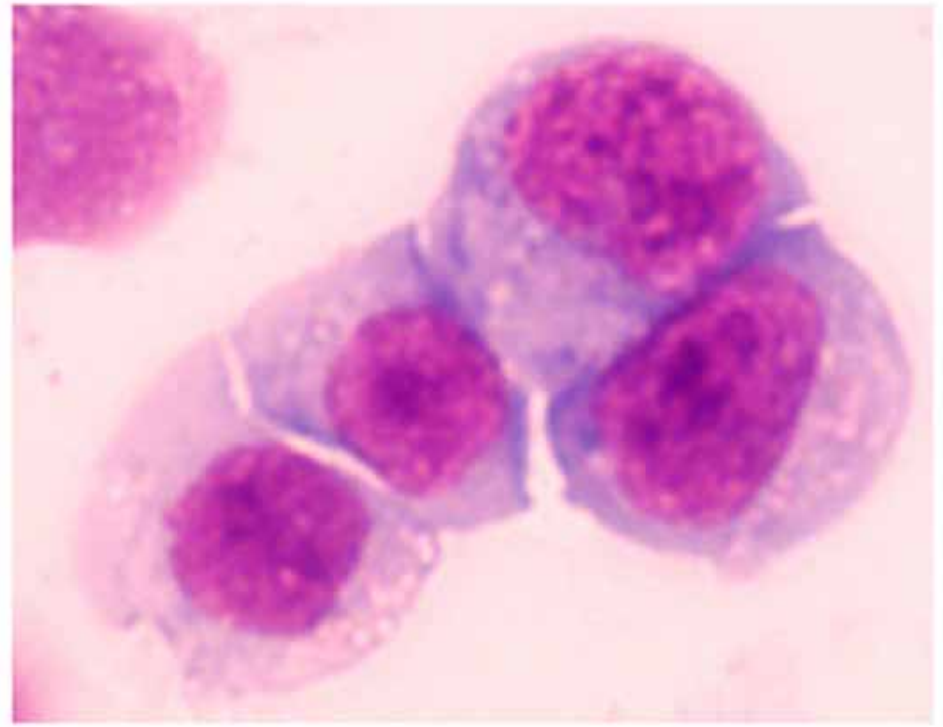


EBVの電子顕微鏡写真

# EBV感染によるBリンパ球の形質転換



感染前末梢血Bリンパ球



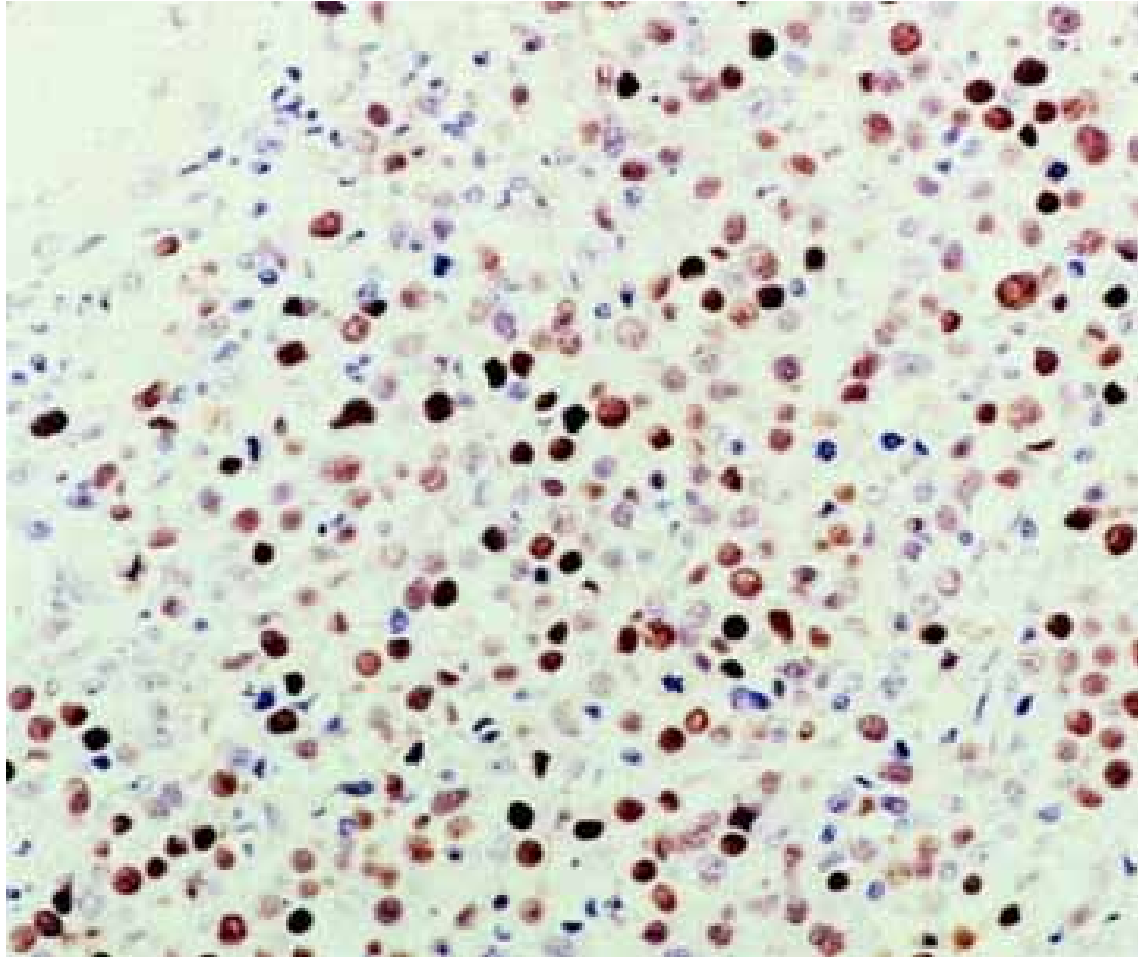
EBV感染後のBリンパ球

EBVは末梢血Bリンパ球に感染しますが、それまで静止状態にあったBリンパ球は芽球化し分裂増殖するようになります。

# EBウイルス感染が認められるがん

EBV陽性胃がん	全胃がんの約10%
<u>上咽頭がん</u>	<u>ほぼ100%</u>
リンパ上皮腫類似癌（胸腺、唾液腺） 平滑筋肉腫	免疫不全に合併すると ほぼ100%
鼻性T/NK細胞リンパ腫 (B細胞)	> 90%
Burkittリンパ腫	> 85%
日和見リンパ腫	ほぼ100%
膿胸関連リンパ腫	ほぼ100%
Hodgkin病	40~60%

# ヒト胃がんにおけるEBウイルス感染



ウイルスが発現する小さなRNA分子であるEBERを染色することで、がん細胞におけるEBV感染の有無を高感度で検出できます。この方法により、胃がんの約10%でEBウイルス感染があることがわかりました。しかし、EBウイルスが実際に胃がんの発症関与しているかどうかについては未だ不明です。

# 腫瘍ウイルス学部における研究

- ヒトがんウイルスであるEBウイルスが、どのようにして細胞の核内に潜伏感染しているのか、そのメカニズムを調べています。
- EBウイルスが時に潜伏感染から溶解感染(ウイルス産生サイクル)に移行することは、EBウイルスによる発がんにおいて重要な意味があると考えられています。そこで溶解感染への移行のメカニズムを詳しく調べています。
- EBウイルスで形質転換したBリンパ芽球様細胞株を応用したがんの免疫治療の研究も行なっています。