

ウイルスの持続感染から発癌に至るまで

癌ウイルス研究部教授

山口 宣生



歴代の癌ウイルス研究部はウイルス発癌の分子機構を研究してきた。我々は個体レベルのウイルス発癌に必須なウイルスの持続感染も研究対象に含めている。研究対象ウイルスはDNA型ウイルスである。主に以下の三つの領域で研究を進めている。

DNA型とRNA型ウイルスの個体レベルでの感染には根本的な違いがある。その違いは細胞のDNAとRNAの合成状態の違いに起因している。細胞内でRNAは絶えず合成されているのに対して、大部分の細胞は増殖を停止している。すなわちDNA複製を行っていない。これはDNA複製に必要な因子が細胞内にそろっていないことを示している。ウイルスは細胞の遺伝子機能を横取りして増殖する。一般にRNA型ウイルスは細胞内に入りさえすればRNA合成に必要な細胞側の因子は細胞内に存在する故ウイルスは増殖できるのに、DNA型ウイルスは細胞に入った後でDNA複製に必要ないくつかの細胞因子が細胞内に欠乏しているために、ウイルスDNAの複製がうまくいかず、潜伏感染、持続感染、腫瘍形成といった多彩な感染様式を示しながら感染個体に終生とりつくことになる。体内に潜んでいるウイルスは教科書によれば、心理的動揺、発熱、月経、免疫抑制さらには気候の変化などにより、暴れ出すとある。この表現は潜んでいるウイルスの活性化機構が全く不明であることを意味している。このウイルスの活性化は特に免疫不全状態、すなわち臓器移植患者やエイズ患者にとっては致命的病気を引き起こす。このウイルス活性化機構の解明が、ウイルス発癌の原因





となる持続感染の機構解明に結びつくことから、我々はこの分子機構をSV40およびサイトメガロウイルスの系で研究している。

一方 DNA型ウイルスによる発癌はウイルス遺伝子が自己増殖の目的で細胞遺伝子に働き、前述したDNA複製に必要な細胞因子の発現を誘導することに起因する。この発癌機構に関し、SV40の癌遺伝子産物であるT抗原により発現が誘導される細胞遺伝子を解析している。SV40を含めた小型DNA型ウイルスの発癌には癌抑制遺伝子のRBおよびp53の不活化が絡んでいるが、この二者の不活化だけでは発癌に至らず、発癌に関与する他の経路の存在を考えて解析しているのである。

我々の一部はヒトゲノムプロジェクトに参加している。ゲノムプロジェクトはDNAの塩基配列決定の技術が進み、細胞ゲノムの全塩基配列さらには全遺伝子の構造解析が可能になって計画されたプロジェクトである。これは癌を含めた様々な病気、あるいは様々な生命現象が細胞遺伝子機能の複雑なネットワークを介して発現しているため、ネットワークの個々のシグナルの経路を一つ一つ解きほぐすのではなく、まず全遺伝子の構造を明らかにしてネットワーク解明への情報を提供しようとする研究方向である。我々はcDNAの構造解析を分担している。遺伝子の産物（蛋白質）のアミノ酸配列の情報を得るためにはメッセンジャーRNA（mRNA）の配列を知る必要がある。そのためにはmRNAをDNAに読み変えたcDNAを作製する必要があるのだが、mRNAが二次構造あるいは三次構造をとることに起因して、完全な長さのmRNAをcDNAに読み変えるのが難しく、これまでの方法では、大部分がmRNAより短いcDNAが作製された。我々はこの研究の壁を破り、完全長のmRNAの配列を明らかにする方法を開発した。これはmRNAの頭（5'）にあるキャップという構造を利用して、キャップまで転写されたcDNAを選択・増幅する方法である。この方法を基本に、完全長のcDNAからなるcDNAライブラリーをいくつかの系で構築することを試みている。この研究は前述のウイルスの持続感染あるいは発癌に関与する細胞遺伝子の解明に大いに利用されている。