

## 2. KSHV と発がん

藤室 雅弘

北海道大学大学院薬学研究院 生化学研究室

カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV) は、AIDS 関連のカポジ肉腫や原発性体腔液性リンパ腫、キャッスルマン病において高頻度に検出される。さらに、KSHV 遺伝子がコードする遺伝子産物は細胞増殖亢進、抗アポトーシス、トランスフォーム活性を有するものが多く、KSHV と発がんとの深い関連が明らかにされている。細胞内シグナル伝達は、正常の細胞にとって細胞増殖、分化、発生に必須の機構である。KSHV は宿主のシグナル伝達をうまく利用し、ウイルスにとっての好環境を細胞内で構築する。本稿では KSHV により標的とされる Wnt シグナルや Notch シグナルに焦点を当て、ウイルス蛋白質による細胞性シグナル伝達の模倣 (mimicry) や操作 (manipulation) とそのアウトプット (発がんに関わる機能やウイルスのライフサイクルの制御) について解説する。

### 1. はじめに

ヒトがんの 15-30% はウイルス性であり、ウイルスによる発がん機構は多種多様で、ウイルス性因子と細胞性因子両者の相互作用をうまく利用したものが多い。現在、ヒト・発がんウイルスとして、EBV, HPV, C・B 型肝炎ウイルス, HTLV-I が知られているが、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus; KSHV) もがんウイルスの一つとして認識されつつある。KSHV は、AIDS 関連のカポジ肉腫や原発性体腔液性リンパ腫、多発性キャッスルマン病等の B リンパ球増殖性疾患において高頻度に検出される。さらに、KSHV ゲノムにコードされる遺伝子産物は細胞増殖亢進、抗アポトーシス、細胞のトランスフォーム、免疫回避、サイトカインシグナル活性化に関与するものが多数報告されている。KSHV は宿主細胞のシグナル伝達をうまく利用して、感染細胞のがん化やウイルス自身のライフサイクルの制御を行なっている。本稿では、今までに明らかにされたウイルス性蛋白質と細胞内シグナル伝達の相互作用を、我々の研究成果と共に

を紹介したい。また、KSHV の各遺伝子の機能や、病理学的解析については本誌の前巻にも詳細な総説があるので、そちらも参照されたい<sup>1,2)</sup>。

### 2. KSHV の発見

カポジ肉腫は、1872 年にハンガリーの皮膚科医 Moritz K. Kaposi により、皮膚に生じる多発性の色素斑性肉腫として初めて報告された<sup>3)</sup>。それから 10 年後、Giraldo らはカポジ肉腫の培養組織からヘルペスウイルス様粒子を同定した<sup>4)</sup>。また、疫学調査により明らかにされたカポジ肉腫の地域的偏在性は、伝染性の病原因子がカポジ肉腫発症の引き金であることを示唆していた。その後、1994 年に Chang らによりエイズに合併したカポジ肉腫より病原因子の本体、すなわち、KSHV が特定された<sup>5)</sup>。KSHV は  $\gamma$ -2 ヘルペスウイルス亜科 (rhadinovirus 属) に分類され、8 番目に発見されたヒト・ヘルペスウイルスであることからヒト・ヘルペスウイルス 8 型 (HHV-8) とも呼ばれる。彼女らは同一エイズ患者における正常皮膚組織とカポジ肉腫組織とを比較して、肉腫に特異的に存在する遺伝子を探索・単離した。その結果、同定された遺伝子断片の DNA 配列は  $\gamma$ -1 ヘルペスウイルス亜科 (lymphocryptovirus 属) の EBV や、KSHV と同属 (rhadinovirus) で T 細胞指向性の Herpesvirus saimiri (HVS) と相同性を持っていた。また、EBV と HVS は共に悪性リンパ腫を引き起こすがんウイルスであることから、KSHV は発がん性の新規ヘルペスウイルスであると考えられた。後に、PEL 細胞から KSHV の全遺伝子配列が決定され、この KSHV ゲノムは約 170kbp

#### 連絡先

〒060-0812 札幌市北区北 12 条西 6 丁目  
北海道大学大学院薬学研究院 生化学研究室  
TEL : 011-706-3720  
FAX : 011-706-4900  
E-mail : fuji2@pharm.hokudai.ac.jp

の遺伝子配列をもち、両側を繰り返し配列 (terminal repeat) に挟まれた約 90 個の ORF (open reading frame) を有していた。KSHV の ORF (ORF4-75) は、その相同性から、HVS の ORF に対応して分類され、KSHV に特徴的な ORF は K1-K15 と名付けられた。DNA 合成・複製や構造遺伝子等のウイルス複製のための遺伝子の他に、細胞増殖、アポトーシス阻害、サイトカイン等の発がんに関与するものも多く含まれている<sup>6,7)</sup>。

KSHV の潜伏感染者の割合はサハラ以南のアフリカ諸国では 40-50% で、イタリア、北米では 10% 程度、日本国内では 4% 以下と報告されている<sup>8)</sup>。KSHV の伝播経路は他のヘルペスウイルス属同様に唾液や粘膜分泌液を介した経口や性交渉、または母子間での感染が多い。他のヘルペスウイルス同様に、KSHV は健常者に感染しても腫瘍や深刻な疾患を起こさずに潜伏感染 (latent infection) する。潜伏感染時、KSHV 遺伝子は両側のターミナルリピートが繋がった環状 2 本鎖 DNA (エピゾーム) として存在し、ウイルスの再活性化により溶解感染 (lytic infection) に移行し、ウイルスの複製を開始する。KSHV の ORF のうちほとんどが溶解感染時に発現する遺伝子であり、潜伏感染関連遺伝子は数個にすぎないが、その一つである潜伏感染関連核抗原 (LANA) は KSHV の関連腫瘍で最も豊富に発現し、KSHV のエピゾーム維持 (EBV の EBNA1 の機能的ホモログとして機能する) と、アポトーシス阻害や細胞増殖促進等の発がんに関わる活性を持つ。

### 3. KSHV とがん

KSHV はカポジ肉腫やエイズ関連の B リンパ球増殖性疾患にほぼ 100% の確率で検出され、それらの発症に深く関与している<sup>9)</sup>。カポジ肉腫において、腫瘍細胞は CD34 と共にリンパ管内皮増殖因子受容体 3 (VEGFR3), angiopoietin-2 (ANG2) などリンパ管内皮細胞のマーカーを発現している。カポジ肉腫は、KSHV 感染 B 細胞やウイルス粒子によって感染した血管内皮細胞やリンパ管内皮細胞から発生し、紡錘状細胞 (スピンドル細胞) へと分化して脈管構造と混合しながら形成される。その過程で、KSHV 感染内皮細胞は PROX1 等のリンパ管特異的遺伝子の発現を亢進し、血管内皮性の遺伝子発現を抑制するよう転写の再プログラミングを起こし、リンパ管細胞分化へと細胞表現型を変化させる<sup>10,11)</sup>。また、リンパ血管新生分子である VEGF-D/C (VEGFR3 のリガンド) や ANG2 はカポジ肉腫患者の血漿中で発現が亢進する。

カポジ肉腫は、東ヨーロッパや地中海沿岸域の男性高齢者に好発し無痛性であることが多い古典型 (classic)、赤道アフリカ域という限定された地域で確認され罹患者の年齢が低いアフリカ型 (endemic)、流行型 (epidemic) と呼ばれ同性愛または両性愛の若年男性で見つかる劇症性のエイズ関連型 (AIDS)、免疫抑制剤投薬下での臓器移植患者

に関連して発症する医原性型 (iatrogenic) が現在までに報告されている。古典型は進行が遅く良好な経過をとる例が多いが、エイズ関連型は特に進行性で悪性度が高い。また、全ての型のカポジ肉腫で必ず KSHV が潜伏感染しており、病理組織学的な差異は認められないが、臨床症状や経過は全く異なる。

近年、移植臓器の KSHV 汚染によるカポジ肉腫発症という問題が生じている。Barozzi らは、腎移植を受けた後にカポジ肉腫を発症した 8 人のレシピエントのカポジ肉腫について解析し、5 人は移植臓器に含まれていた KSHV 感染細胞を受け継ぎ、残りの 3 人は KSHV のウイルス粒子を受け継いだことが原因でカポジ肉腫を発症したと報告した<sup>12)</sup>。臓器と共に移植された KSHV 感染細胞がカポジ肉腫の前駆細胞に成りうることから、臓器移植時の KSHV 感染細胞やウイルスの伝播の危険性が指摘されている。

KSHV はカポジ肉腫以外にも AIDS 関連の B 細胞性リンパ腫である原発性体腔性リンパ腫 (Primary effusion lymphoma; PEL) からも非常に高頻度で検出される<sup>13)</sup>。AIDS 関連非ホジキンリンパ腫の一つである PEL は、EBV 関連のバーキットリンパ腫や他の AIDS 関連非ホジキンリンパ腫と発現する遺伝子パターンが異なり、EBV が共感染していることが多い。LANA トランスジェニックマウスでの B 細胞特異的 LANA の発現は、過剰増殖性で局所的凝集性の活性化 B 細胞を誘導し、全てのマウスに良性リンパ性増殖疾患をもたらした。また、一部のマウスでは濾胞性リンパ腫、小細胞性リンパ腫 (SLL) が発症したが PEL は発症しなかった。PEL 発症には、その初期段階に LANA は関与しているが、AIDS に合併する他の病原体による抗原刺激や LANA 以外の KSHV 遺伝子産物の 2 次シグナルが必要だと考えられる<sup>14)</sup>。

KSHV は B リンパ球増殖性疾患の一つであり、リンパ節に腫瘍様増殖を生じる多巣性キャスルマン病 (Multicentric castlemans disease; MCD) にも関わっている。カポジ肉腫や PEL と比べ、MCD での KSHV 陽性率は低いが、AIDS 関連型 MCD 発症者では KSHV が高頻度に検出される<sup>13,15)</sup>。IL6 や KSHV の発現する IL6 ホモログ (vIL6) が MCD 発症に関わっている。また、AIDS 関連型 KSHV 陽性 MCD のリンパ濾胞暗殻内では LANA と溶解感染遺伝子産物の vIL6, K10, ORF50 (RTA) の発現が観察される<sup>16)</sup>。

### 4. 発がんに関与する KSHV 遺伝子産物<sup>7,17)</sup>

#### (1) 潜伏感染関連遺伝子産物

KSHV の有する ORF の 9 割以上が溶解感染時に発現し、潜伏感染時に発現している ORF は極めて少数である。しかし、カポジ肉腫や PEL などの腫瘍細胞において KSHV は潜伏感染しており、潜伏感染関連遺伝子産物は宿主細胞の発がんに関与していると考えられる。

#### K12 (Kaposin)

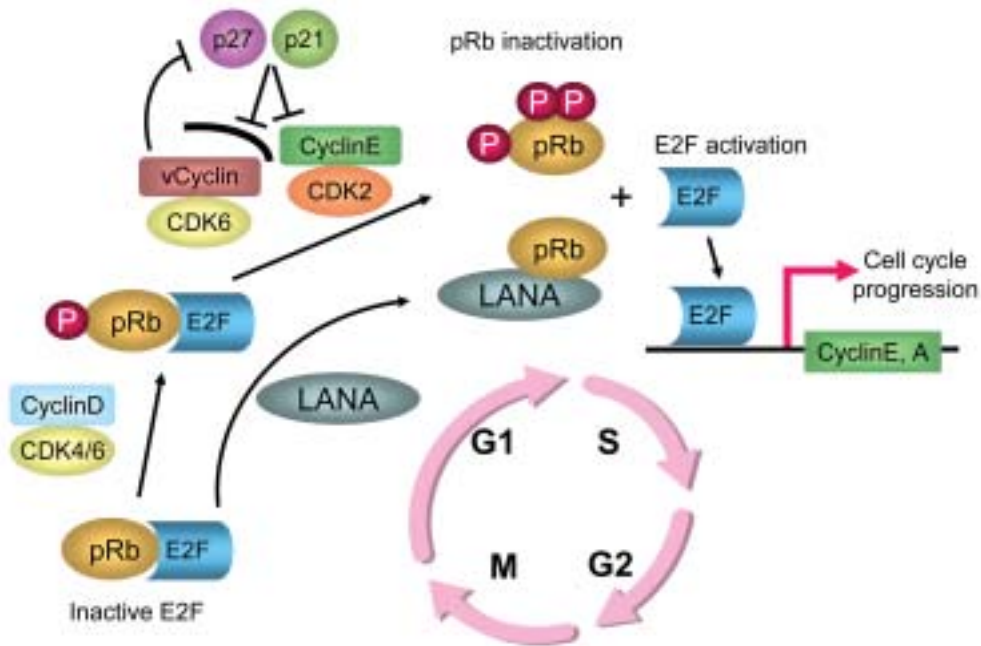


図1 LANA と vCyclin による pRb · E2F 経路の活性化と細胞増殖亢進

LANA による Rb 蛋白質(pRb)との結合と vCyclin による pRb のリン酸化により, KSHV は E2F の活性化(pRb からの遊離)と細胞周期進行を促進する. 細胞周期の S 期進行には pRb と結合した不活性化型 E2F の pRb からの解離が必要である. 通常の細胞周期では Cyclin D · CDK4/6 が pRb のリン酸化を行なう. その後, Cyclin E · CDK2 による pRb の過リン酸化により pRb に結合していた E2F は開放され, 活性化型 E2F として S 期進行に必要な標的遺伝子の転写を活性化する. CDK インヒビター(p21<sup>CIP1</sup>, p27<sup>KIP1</sup>)は Cyclin E · CDK2 を阻害して細胞周期を停止させる. 一方, vCyclin は CDK6 と結合して pRb の過リン酸化を促進し, LANA は Rb と結合する. これら 2 つのイベントは E2F の pRb からの遊離と活性化を引き起こす. vCyclin · CDK 6 は Cyclin D · CDK と異なり, p21<sup>CIP1</sup>, p27<sup>KIP1</sup> による抑制を受けない. また, vCyclin · CDK 6 は p21<sup>CIP1</sup> や p27<sup>KIP1</sup> をリン酸化しユビキチン・プロテアソーム系による分解を促進し, p21<sup>CIP1</sup>, p27<sup>KIP1</sup> による細胞周期 arrest を抑制する.

K12 は PEL やカポジ肉腫で発現が確認でき, Kaposin-A, B, C のアイソフォームがある. Kaposin-A は繊維芽細胞をトランスフォームする活性を持ち, このトランスフォーム細胞はヌードマウスに腫瘍を形成する. Kaposin-B は MAPK (p38) の基質である MAPK-associated protein kinase 2 (MK2) と直接結合する. Kaposin-B と結合し p38 によりリン酸を受け, 活性化した MK2 は ARE (AU-rich element) を有する mRNA の分解を抑制する<sup>18)</sup>. IL6 を含む炎症性サイトカイン mRNA の多くは 3'非翻訳領域に ARE を有し不安定であるが, Kaposin-B · MK2 により安定化される. その結果, サイトカインと IL6 の発現が亢進し, KSHV 関連腫瘍の増殖を促進する.

#### K15

K15 は, EBV の LMP-2A のホモログで 12 回膜貫通型蛋白質である. K15 は多くのスプライシングバリエーションを持ち, K15 の細胞質側領域には TRAF (TNFR-associated factor), SH2, SH3 の結合部位を有する. K15 の過剰発現は NF- $\kappa$ B, MAPK ファミリー (p38 は除く), ERK2, JNK1 を活性化して抗アポトーシスや溶解感染移行阻害に

も関与する.

#### vFLIP (ORF71/K13), vCyclin (ORF72), LANA (ORF73)

潜伏感染関連遺伝子 ORF71, 72, 73 はゲノム上にタンデムに位置し, 同じプロモーターによる調節を受け, 同一の転写開始点から一分子の mRNA として転写される. 転写産物には ORF71, 72, 73 の全てを含む LT1 と, ORF71,72 を含み ORF73 を欠損したプライドバリエーションの LT2 の 2 種類の mRNA が報告されている.

vFLIP (ORF71/K13) はカスパーゼ 8 (FADD-like interferon converting enzyme) インヒビター蛋白質 (FLIP) のホモログである. vFLIP は, Fas や TNF の Death 受容体経路のカスパーゼ 8 の活性化を阻害し, アポトーシスシグナルを遮断する<sup>19)</sup>. また, I $\kappa$ B kinase 複合体 (IKK  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) の構成因子 IKK  $\gamma$  と vFLIP は相互作用 (TRAF2 により触媒される) することで NF $\kappa$ B 経路を活性化し, アポトーシスの阻害や IL6 の発現誘導を行なう.

vCyclin (ORF72) は CyclinD2 のホモログであり, CDK6 と結合する (図 1). vCyclin · CDK6 複合体は Rb 蛋白質 (pRb) をリン酸化することで, E2F を pRb から遊離させ

て転写因子としての活性化と細胞周期のS期移行を行なう。さらに、vCyclin・CDK6はp21<sup>CIP1</sup>やp27<sup>KIP1</sup>により抑制されないのみならず、vCyclin・CDK6はp27をリン酸化し不安定化を促進することで、p27<sup>KIP1</sup>による細胞周期G1停止を抑制する<sup>17)</sup>。

ORF73 (Latency-associated Nuclear Antigen; LANA)はカポジ肉腫やPELで最も強く発現している蛋白質であり、KSHVエピゾームの複製・安定化を行なう。LANAはそのC末端でエピゾームのターミナルリピートの特定の配列に結合する。一方、LANAのN末端はヘアピン構造を形成し、宿主クロマチン表面の高次構造(ヒストンH2A-H2Bの酸性領域)を認識し結合する<sup>20)</sup>。つまり、LANAを介してエピゾームは感染細胞のクロマチンと結合することができ、この結合がエピゾームの複製と安定性に必須である<sup>21,22)</sup>。また、LANAのN末端領域はヒストンメチルトランスフェラーゼ<sup>23)</sup>、メチル化DNA結合蛋白質MeCP2<sup>24)</sup>とも結合する。

LANAは、細胞内シグナル伝達(p53, pRb/E2F, Wnt経路)に作用して細胞増殖促進や抗アポトーシス活性を発現し、KSHVの発がん性に寄与する。LANAはC末端領域でp53と結合して、p53の転写活性と感染細胞のアポトーシスを抑制する<sup>25)</sup>。PELは非感染B細胞に比べ、ガンマ線によるアポトーシス誘導に対して抵抗性を有している。一方で、LANAはpRbとも結合する(図1)。このLANAのpRbとの結合は、pRbからのE2Fの遊離を促進して、E2Fの転写活性を上昇させる<sup>26)</sup>。また、LANAは活性化型Rasと共発現させるとラット繊維芽細胞を不死化させる。Wnt経路については後述する。

## (2) 溶解感染関連遺伝子産物

### K1

K1はEBVのLMP1ホモログでトランスフォーム活性を持つ。膜蛋白質K1はTRAF・NF- $\kappa$ B経路やPI3K-Akt経路を活性化しアポトーシス阻害やAkt/PKB活性化によるForkhead型転写因子(FOXO)のリン酸化と分解促進に関与する。K1の細胞質側領域のITAMモチーフにはSykやPI3Kのp85が結合し様々な標的遺伝子の転写制御を行なう。

### vIL6 (K2)

vIL6はPEL, MCD, カポジ肉腫で発現が検出され、潜伏感染期関連遺伝子産物として分類されることも多い。vIL6はヒトIL6の発現誘導、細胞のトランスフォーム、アポトーシス抑制、リンパ血管新生分子VEGFの産生による血管新生やカポジ肉腫の増殖に関与する。vIL6はJak・STAT3を活性化し抗アポトーシス蛋白質Survivinの発現を亢進させ、腫瘍細胞をIFN- $\alpha$ によるアポトーシスから保護する。また、IFN- $\alpha$ はvIL6遺伝子のプロモーターを活性化してvIL6発現を亢進させる。

### K-bZIP (K8)

K-bZIP自身はDNA結合能を持たないが、転写因子複合体と結合して活性を制御する。K-bZIPはp53と結合し、その転写活性を阻害して抗アポトーシスに関与する。また、TGF- $\beta$ 経路のシグナル伝達分子であるSmadのCBPへの結合をK-bZIPは競合的に阻害し、TGF- $\beta$ シグナルの細胞増殖抑制をブロックする<sup>27)</sup>。

### vIRFs (vIRF1/K9, vIRF2, vIRF3/LANA2, vIRF4)

IRFホモログであるvIRF(viral interferon regulatory factors)は宿主のインターフェロン(IFN)やIRF制御下の転写を阻害し、潜伏感染細胞内でのウイルス産生を抑制すると考えられている。また、vIRFsは多くのPELやMCDで検出できる。vIRF1は全てのKSHV関連腫瘍でそのmRNAの発現が検出でき、トランスフォーム活性を有する他、IRF1の転写活性化因子p300と結合しp300のヒストン・アセチル基転移活性阻害によるIRF1依存性の転写阻害(IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ の発現抑制)を行う。また、vIRF1はp53との相互作用によるアポトーシス抑制やSmad3/4との結合によるTGF- $\beta$ シグナル抑制にも関与する。LANA2はPEL等のKSHV関連B細胞リンパ腫において潜伏感染期に発現し、p53を介したアポトーシス抑制やTNF- $\alpha$ シグナル誘導性のNF- $\kappa$ B阻害に関与する。

### vGPCR (ORF74)

ヒトIL8受容体のウイルスホモログvGPCR(viral homolog of a G-protein coupled receptor)はリガンド非依存的な恒常的活性化受容体である。NF- $\kappa$ B経路、PI3K-Akt経路、MAPK(p38, p42)、PKC、Lyn等のシグナルの活性化とNF-AT、AP-1の転写因子制御を行い、血管内皮細胞の増殖・分化に関与する。また、vGPCRはマウス線維芽細胞でトランスフォーム活性を持ち、vGPCRで形質転換した細胞はヌードマウスに腫瘍形成能を持つ。vGPCRを含め、vFLIP, K1, K15の4つの分子がNF- $\kappa$ B経路を活性化することから、KSHVの病原性発現にNF- $\kappa$ B経路活性化は中心的役割を果たしていると考えられる。

### vBcl2 (ORF16)

EBVではBHRF1とBALF1の2つのBcl2ホモログが存在するが、KSHVではORF16のみである。これらのウイルス性Bcl2ホモログは溶解感染期に発現し、アポトーシスを阻害する。KSHVのvBcl2はカポジ肉腫のスピンデル細胞で後期遺伝子産物として発現し、Bax, Sindbisウイルス, vCyclin(ORF72)・CDK6によって誘導されるアポトーシスを抑制する。ヒトBcl2とvBcl2/ORF16の相溶性が高い領域はBH1とBH2領域に限られており、Baxとの結合に必要な領域(BH3)の相溶性は低い。

## 5. $\gamma$ -ヘルペスウイルスによる Wnt・Notchシグナルの制御機構

KSHVは宿主細胞のWntシグナルやNotchシグナルの

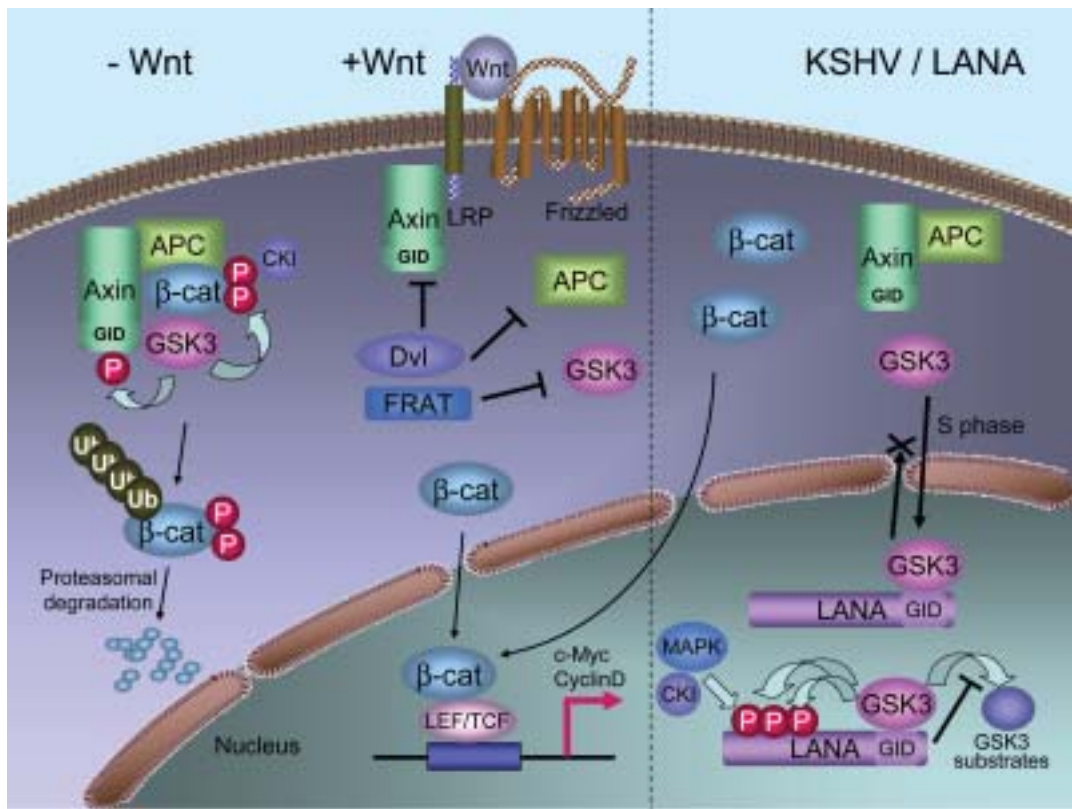


図2 LANAによるWntシグナルのdysregulation

リガンド非存在下・存在下のWntシグナルの制御とLANAによるWntシグナル制御を示した。詳細は本文を参照。

制御系を支配し、ウイルスや細胞DNAの遺伝子発現を自在に変化させる。筆者らはKSHVのLANAによるβ-カテニン安定化（Wntシグナル活性化）と、EBVのEBNA2による転写因子CSLの活性化（Notchシグナル活性化）を明らかにしてきた<sup>28,29</sup>。興味深いことに、EBVもβ-カテニン安定化機構を持ち、KSHVも転写因子CSLの活性化機構を持っていることが明らかにされている。

### (1) KSHVによるβ-カテニン安定化機構<sup>28,29</sup>

Wntシグナルは脊椎動物の胚発生や体細胞分裂の盛んな組織においてのみ活性化され、体軸の決定や器官形成、細胞増殖を誘導するシグナル伝達機構である。また、Wntシグナルのシグナル伝達因子であり、がん遺伝子産物でもあるβ-カテニンの蛋白質レベルでの安定化を誘発する遺伝的変異は発がんに関連する<sup>30,31</sup>。

この経路（図2）では、細胞質に存在するβ-カテニン分子の量的バランスとβ-カテニンの安定化・不安定化の制御が鍵となる。正常細胞やWntリガンド非存在下においては、細胞質のβ-カテニンはGSK-3β（glycogen synthase kinase-3β）のリン酸化とプロテアソームによる分解を受けるのでWntシグナルは抑制される。すなわち、GSK-3βが活性の中心となるβ-カテニンの不安定化因子複合体

GSK-3β、APC（adenomatous polyposis coli）、Axin、Casein Kinase I（CKI）がβ-カテニンのSer<sup>45</sup>、Thr<sup>41</sup>、Ser<sup>37</sup>、Ser<sup>33</sup>のリン酸化を行なう。GSK-3βはβ-カテニンと直接結合・リン酸化できないので、GSK-3βとβ-カテニン両者を繋ぎとめるためのプラットフォームとしてAPC・Axin複合体が機能する。β-カテニンのGSK-3βによるリン酸化には、CKIによる最初のリン酸化（Priming）が必要である。リン酸化されたβ-カテニンはβ-TrCPを含むSCF複合体によりポリユビキチン化され、26Sプロテアソームにより分解される。一方、分泌性糖蛋白質のリガンド（Wnt）が近傍の細胞から分泌され、Wntがその受容体となる7回膜貫通型受容体Frizzledや共役受容体Lrp5/6に結合することでWntシグナルの起動スイッチがONになる。Wntが受容体に結合すると、Lrp5/6はAxinをリクルートしてAxinの分解を促進する。また、Dishevelled（Dvl）はAPC・Axin・GSK-3β複合体の解離を促進し、FRAT/GBPはGSK-3βのリン酸化活性を直接阻害する。その結果、GSK-3βによるβ-カテニンのリン酸化が阻害されβ-カテニンが安定化する。β-カテニンは核に移行し、TCF/LEF（T cell factor/lymphoid enhancer factor）と結合して、細胞増殖や分化に関わる遺伝子の転写を活性化する。

がん遺伝子産物β-カテニンは、乳がん、大腸がん、肝が

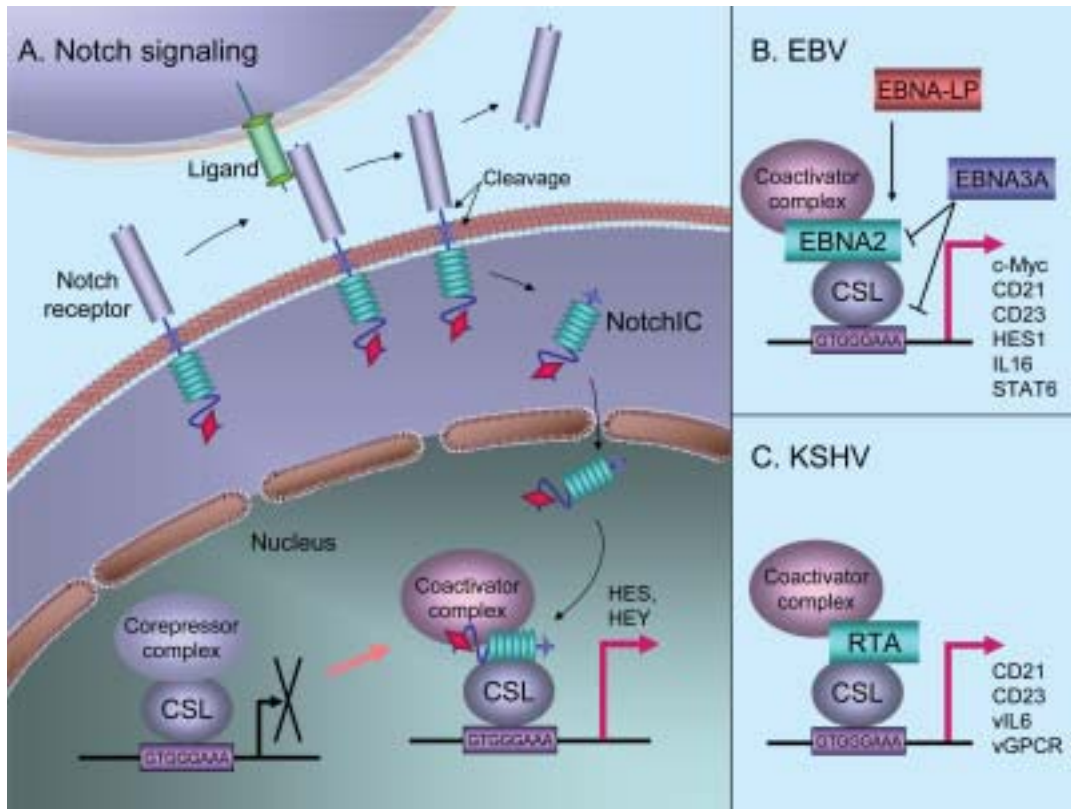


図3 EBV/KSHV と Notch シグナル

A. CSLは転写抑制複合体により活性が抑制されている。Notch 受容体は、リガンドとの結合により切断され、Notch 受容体の細胞質側領域 (NotchIC) は核に移行する。NotchICにより転写抑制複合体は CSL から解離し、転写活性化複合体が CSL にリクルートされ、CSLの転写活性化が生じる。B. NotchIC 同様に、EBVのEBNA2は CSL に結合し、転写抑制複合体を CSL から解離させ、転写活性化複合体をリクルートして CSLの転写活性化を誘起する。C. KSHVのRTAも CSLと結合し、EBVのEBNA2と同じ機構で CSLの転写活性化を行なう。標的遺伝子の一部はEBNA2と重複するが、KSHVゲノムが CSL結合配列を持つため、vIL6やvGPCR等のKSHV遺伝子の転写も活性化される。

ん等の様々な腫瘍組織において過剰蓄積が観察される。また、これら腫瘍発症の原因は、β-カテニンの不安定化因子でがん抑制遺伝子産物でもある APCの遺伝子異常、またβ-カテニン遺伝子自身の点変異(GSK-3βによりリン酸化される45, 41, 37, 33番目のSer/Thrの点変異)が原因であることが知られている。KSHV潜伏感染細胞やLANA発現細胞では正常なWntシグナルの負の抑制機構は破綻し、β-カテニンが異常蓄積する。すなわち、KSHVが発現するLANAはGSK-3βを核内で結合・拘束することで、細胞質でのGSK-3βによるβ-カテニンのリン酸化と分解を阻害する。その結果、カポジ肉腫やPEL細胞において、β-カテニンは安定化されWntシグナルの活性化が生じる。事実、カポジ肉腫やPELではβ-カテニンの異常な蓄積とWntシグナルの標的遺伝子サイクリンD1の発現上昇が生じている<sup>32,33</sup>。

正常細胞において、AxinはGSK-3βとβ-カテニンを互いに繋ぎ止めるアダプターとしての機能を果たす。LANA

もAxinのGSK-3β結合配列(GSK-3 interaction domain; GIDドメイン)の類似配列をLANA自身のC末端に有しており、この領域はLANAとGSK-3βとの結合に必須である<sup>34</sup>。GSK-3βは細胞周期のS期特異的に核に移行する。LANA自身も細胞周期をS期に誘導する活性を持ち、LANAは積極的に核局在性のGSK-3βを増加させることで、細胞質のβ-カテニンを安定化する。また、AxinはGSK-3βによるリン酸化を受けるが、LANAもGSK-3βによるリン酸化を受け、そのリン酸化はMAPK(p38)とCKIをPriming Kinaseとして必要とする<sup>34</sup>。さらに、GSK-3βによるLANAのリン酸化は、LANAとGSK-3βの結合に関与する。また、LANAと結合したGSK-3β(LANA結合型GSK-3β)は非結合型GSK-3βに比べて、そのリン酸化活性が低下する。細胞質において、GSK-3βのリン酸化活性を正に制御するAxinに対し、Axinの機能的ホモログとして、核内でLANAはGSK-3βを負に制御している可能性が考えられる。c-Myc, CyclinD, C/EBP

$\alpha$ ,  $\beta$ 等の多数の核内蛋白質がGSK-3 $\beta$ によりリン酸化を受け、このリン酸化が分解シグナルであるポリユビキチン化のトリガーとなることが報告されている。つまり、LANAによるGSK-3 $\beta$ 阻害とGSK-3 $\beta$ の基質となる核内蛋白質の安定化がKSHVの発がんに寄与していると推測される。

## (2) EBVによる $\beta$ -カテニン安定化機構

EBVとHCV感染でも $\beta$ -カテニンの蓄積が検出される。Raab-TraubとPaganoのグループにより、EBVのタイプIIIの潜伏感染遺伝子発現プログラムを表すEBV感染B細胞や上咽頭がん上皮細胞で $\beta$ -カテニンの安定化が報告されている<sup>35,36</sup>。

タイプIIIのEBV潜伏感染ではEBNA1, 2, 3A, 3B, 3C, LPとLMP1, 2A, 2Bが発現する。膜蛋白質LMP1とLMP2AはPI3K-Aktシグナルを活性化する。PI3K-Aktシグナルにおいて、活性化したPI3KはAktをリン酸化・活性化し、リン酸化AktはGSK-3 $\beta$ のSer<sup>9</sup>をリン酸化してGSK-3 $\beta$ を不活性化にする。LMP1とLMP2Aが発現しているタイプIIIのEBV感染B細胞において、Ser<sup>9</sup>リン酸化型GSK-3 $\beta$ は増加する。しかし、PI3K阻害はGSK-3 $\beta$ の不活性化や細胞質の $\beta$ -カテニン安定化を阻害しなかった<sup>35</sup>。 $\beta$ -カテニンの安定化がPI3Kシグナルの活性化で誘導されないのは、インシュリンやインシュリン様成長因子刺激によるGSK-3 $\beta$ の活性阻害（GSK-3 $\beta$ のSer<sup>9</sup>のリン酸化による）や、活性型Aktの細胞導入が $\beta$ -カテニンの安定化を誘導しないことと一致しているのかもしれない<sup>31</sup>。

$\beta$ -カテニンのポリユビキチン化酵素（E3）は2種類存在する。1つは、上述したGSK-3 $\beta$ 依存的な $\beta$ -TrCP・SCF複合体である。もう1つは、APCに結合しGSK-3 $\beta$ 非依存的に $\beta$ -カテニンをポリユビキチン化するShia-1である。最近、LMP1はShia-1の発現を抑制することが報告された<sup>36</sup>。今後、Shia-1を含めたPI3K-Aktシグナル活性化と $\beta$ -カテニン安定化のクロストークの解明が期待される。さらに、興味深いことにHCV感染でも $\beta$ -カテニンが蓄積することが明らかにされている<sup>37</sup>。HCVのウイルス蛋白質NS5Aの恒常的発現細胞ではPI3Kは活性化され、GSK-3 $\beta$ のSer<sup>9</sup>のリン酸化と $\beta$ -カテニン安定化が検出される。

## (3) Notchシグナルを利用したEBVの遺伝子発現制御<sup>29)</sup>

1回膜貫通型受容体であるNotch受容体とNotchリガンドで構成されるNotchシグナル伝達は細胞の運命決定、分化、増殖過程、発がんにおいて重要な役割をはたす<sup>38</sup>。特にNotchシグナルは末梢B細胞の分化、造血幹細胞やリンパ球前駆細胞のT細胞・B細胞への分化、血管内皮細胞の動・静脈への分化に関与している。

Notch受容体(Notch1, 2, 3, 4)は、そのリガンド(Jagged-

1, 2, Delta-like-1, 3, 4)との結合により、 $\gamma$ -セクレターゼを含む多段階の切断反応によって、Notch受容体の細胞内領域が細胞膜から切り出される。Notch受容体の細胞内領域は活性型Notch(Notch intracellular domain; NotchIC)として核に移行し、DNA結合蛋白質CSL[CBF1/Su(H): Suppressor of Hairless/Lag-1 (RBP-J $\kappa$ )]と結合して転写を活性化する(図3A)。CSLはもともと、RBP-J $\kappa$ (recombination signal sequence-binding protein-J)として免疫グロブリンのJ $\kappa$ 遺伝子のヘプタマー配列に結合する蛋白質として同定された。CSLは、Zinc-fingerやbHLHなどの既知のDNA結合領域を持たない転写因子であり、通常の状態(シグナルOFF時)ではCSLはHDAC(histone deacetylase)/SMRT/SKIP等の転写抑制複合体と結合し、その転写活性は阻害されている<sup>39</sup>。しかし、NotchシグナルがONの時は核に移行してきたNotchICにより転写抑制複合体はCSLからキックアウトされ(おそらく構造変化による)、CSLとNotchICと転写活性化複合体はCSLの標的遺伝子の転写を活性化する<sup>40</sup>。驚くべきことに、KSHVのRTAやEBVのEBNA2、さらにアデノウイルスのE1AもCSLと結合し、Notchシグナル標的遺伝子やウイルス遺伝子の転写制御を行っていた。

EBV感染不死化B細胞ではEBVはタイプIIIの潜伏感染遺伝子発現を表し、EBVはEBNA2を初期遺伝子の一つとして発現する。EBNA2はEBVのB細胞不死化に必要な核蛋白質である。Haywardらは、EBVゲノムのC promoter(Cp)にCSLが結合することや[CSLはCBF1(Cp binding protein)とも呼ばれる]、EBNA2とNotchICがCSLの転写抑制ドメインに結合することを明らかにしてきた(図3B)<sup>41</sup>。EBNA2やNotchICは、転写抑制複合体と競合的にCSLと結合し、転写活性化複合体をCSLにリクルートしてCSLの転写活性化を引き起こす。また、EBVのEBNA3A, 3B, 3CもCSLにEBNA2と競合的に結合し、EBNA2・CSLの転写活性化能を負に制御する。一方、EBNA-LPはEBNA2・CSLの転写活性をさらに増長させる。CSLはCD21やCD23, c-fgr等の細胞性遺伝子のプロモーターや、EBVゲノムのC-プロモーター(Cp)やLMP1プロモーターにも結合することも明らかになった。しかし、これらの結果は*In Vitro*の解析結果である。生理的条件下やEBV感染細胞条件下でEBNA2, 3が宿主Notchシグナルを模倣しているのか否か、また、EBNA2・CSLとNotchIC・CSLによって転写活性化する共通の遺伝子の特定が今後の課題と言える。

## (4) Notchシグナルを介したKSHVの溶解感染制御機構

KSHVによるNotchシグナルへの作用は、潜伏感染から溶解感染移行への制御に関与している(図3C)。PELをTPA等のホルボールエステルで刺激すると、潜伏感染しているKSHVは溶解感染サイクルへと移行する。この溶解感

染移行のためのスイッチ分子が RTA/ORF50 (replication and transcription activator) である。げっ歯類の  $\gamma$ -ヘルペスウイルス (murine gammaherpesvirus; MHV68) も KSHV の RTA ホモログを有しており、ウイルス複製開始に必須である。KSHV の RTA は MHV68 に導入すると MHV68 の RTA の代わりに機能することが出来るが、EBV の RTA は MHV68 の RTA の機能的置換活性はない。これは EBV と KSHV 両者で、RTA を介した転写活性化システムが異なる標的遺伝子を持つことを示唆している<sup>42)</sup>。

RTA は、ORF9 (DNA polymerase), RTA 自身, ORF21 (thymidine kinase), ORF57 (Mta), K8 (RAP), K9 (vIRF1), K12 (Kaposin) 等のウイルス複製開始に必須な KSHV ゲノムや細胞ゲノムのプロモーターに直接結合し、転写因子として機能する。一方で、RTA は細胞性転写因子とも相互作用することで間接的な転写活性化も行なう。例えば、RTA と K8 は協調的に細胞性転写因子 C/EBP  $\alpha$  と相互作用し、p21 を介した細胞周期 arrest を引き起こす<sup>43,44)</sup>。さらに、RTA は CSL とも結合し、CSL を介した転写制御を行なう。CSL 遺伝子のノックアウトマウスの線維芽細胞では、RTA の標的遺伝子の転写応答が低下し、KSHV の潜伏感染は効率的に維持され、ウイルス複製・出芽などの溶解感染は劇的に抑制される<sup>45)</sup>。RTA は CSL 内の 2 箇所部位と結合するが、その 1 つは NotchIC や EBNA2 が標的とする CSL 内の転写抑制ドメインである。Jung らは、薬物誘導性 NotchIC 発現 PEL 細胞を用いて、NotchIC と RTA の機能的な共通性を解析した。その結果、NotchIC は vIL6 の発現を誘導したが、ウイルス複製に関連する有意な溶解感染関連遺伝子の発現は確認できなかった<sup>46)</sup>。

RTA を含む複数の KSHV 溶解感染発現タンパク質が CSL 結合配列を有しており、RTA を介した Notch シグナル活性化は溶解感染サイクル構築のための一因ではあるが、KSHV 潜伏感染細胞に EBNA2 や NotchIC を発現させただけでは溶解感染は誘導できない。すなわち、RTA や NotchIC による Notch シグナル活性化は、溶解感染開始の必要条件だが、十分条件ではない。RTA の転写因子としての機能や、RTA と CSL 等の細胞性転写因子の結合による間接的転写活性化、さらに他の KSHV 遺伝子産物や細胞性因子が複合的に溶解感染開始を決定すると考えられる。

発がん Notch シグナル両者の関連を示す 1 つの現象として、カポジ肉腫の腫瘍細胞内での Notch1, 2, 4 および、それらの活性型 (NotchIC) の発現がある。さらに、カポジ肉腫において、ほとんどの細胞は KSHV 潜伏感染細胞だが、数パーセントの腫瘍細胞は溶解感染遺伝子産物、vIL6 と vGPCR を発現し溶解感染状態である。vIL6 と vGPCR は共に NotchIC・CSL 応答性のプロモーターを持っている。このように NotchIC による KSHV 遺伝子の部分的発現誘導は KSHV 関連の腫瘍や病態発症に関与している可能性がある<sup>45,47)</sup>。

## 6. 終わりに

KSHV は、自己にとってより好ましい環境構築のため、宿主細胞のシグナル伝達を利用して厳密に制御された蛋白質発現プログラムを構築する。そのための戦略の一つがウイルス性蛋白質による細胞内シグナル伝達の模倣 (mimicry) や操作 (manipulation) であり、そのアウトプットは細胞増殖の亢進、アポトーシス抑制、サイトカイン産生、ライフサイクル (潜伏感染・溶解感染) の制御、宿主免疫応答からの回避であり、これらが感染細胞をがん化へと導く。KSHV がコードしているゲノム情報は既に解明され、各遺伝子産物の機能は驚くべきスピードで研究されている。一方、細胞内シグナル伝達を含む細胞性因子と KSHV の機能的相互作用についても明らかになりつつあるが、不明な点も数多く残されているのが現状である。KSHV が獲得した生き残りのための戦略の全容が解明されることを期待したい。

本稿で紹介した筆者の研究はジョーンズ・ホプキンス大学医学部 Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center の S. Diane Hayward 教授、北海道大学大学院薬学研究院・生化学研究室の横沢英良教授からの御指導をいただきました。ここに深く感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 藤井雅寛, 樋口雅也, 福士雅也.: ヒトヘルペスウイルス 8 型/カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスと発ガン. ウイルス 52: 281-285, 2002.
- 2) 片野晴隆.: ヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8) の感染病理学的研究. ウイルス 53: 95-102, 2003.
- 3) Kaposi M.: Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. Arch Dermatol Syph 4: 265-273, 1872.
- 4) Giraldo G, Beth E, Haguenu F.: Herpes-type virus particles in tissue culture of Kaposi's sarcoma from different geographic regions. J Natl Cancer Inst 49: 1509-1526, 1972.
- 5) Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS.: Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science 266: 1865-1869, 1994.
- 6) Ablashi DV, Chatlynne LG, Whitman JE, Cesarman E.: Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, or human herpesvirus 8, diseases. Clin Microbiol Rev 15: 439-464, 2002.
- 7) Jenner RG, Boshoff C.: The molecular pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. Biochim Biophys Acta 1602: 1-22, 2002.
- 8) Fujii T, Taguchi H, Katano H, Mori S, Nakamura T, Nojiri N, Nakajima K, Tadokoro K, Juji T, Iwamoto A.: Seroprevalence of human herpesvirus 8 in human immunodeficiency virus 1-positive and human immunodeficiency virus 1-negative populations in Japan. J Med Virol 57:159-162, 1999.
- 9) Boshoff C, Weiss RA.: AIDS-related malignancies. Nat Rev Cancer 2: 373-382, 2002.



- 10) Wang HW, Trotter MW, Lagos D, Bourbouli D, Henderson S, Makinen T, Elliman S, Flanagan AM, Alitalo K, Boshoff C.: Kaposi sarcoma herpesvirus-induced cellular reprogramming contributes to the lymphatic endothelial gene expression in Kaposi sarcoma. *Nat Genet* 36: 687-693, 2004.
- 11) Hong YK, Foreman K, Shin JW, Hirakawa S, Curry CL, Sage DR, Libermann T, Dezube BJ, Fingerth JD, Detmar M.: Lymphatic reprogramming of blood vascular endothelium by Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Nat Genet* 36: 683-685, 2004.
- 12) Barozzi P, Luppi M, Facchetti F, Mecucci C, Alu M, Sarid R, Rasini V, Ravazzini L, Rossi E, Festa S, Crescenzi B, Wolf DG, Schulz TF, Torelli G.: Post-transplant Kaposi sarcoma originates from the seeding of donor-derived progenitors. *Nat Med* 9: 554-561, 2003.
- 13) Dupin N, Fisher C, Kellam P, Ariad S, Tulliez M, Franck N, van Marck E, Salmon D, Gorin I, Escande JP, Weiss RA, Alitalo K, Boshoff C.: Distribution of human herpesvirus-8 latently infected cells in Kaposi's sarcoma, multicentric Castleman's disease, and primary effusion lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 4546-4551, 1999.
- 14) Fakhari FD, Jeong JH, Kanan Y, Dittmer DP.: The latency-associated nuclear antigen of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus induces B cell hyperplasia and lymphoma. *J Clin Invest* 116: 735-742, 2006.
- 15) Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, d'Agay MF, Clauvel JP, Raphael M, Degos L, Sigaux F.: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 86: 1276-1280, 1995.
- 16) Katano H, Sato Y, Kurata T, Mori S, Sata T.: Expression and localization of human herpesvirus 8-encoded proteins in primary effusion lymphoma, Kaposi's sarcoma, and multicentric Castleman's disease. *Virology* 269: 335-344, 2000.
- 17) Jarviluoma A, Ojala PM.: Cell signaling pathways engaged by KSHV. *Biochim Biophys Acta* 1766: 140-158, 2006.
- 18) McCormick C, Ganem D.: The kaposin B protein of KSHV activates the p38/MK2 pathway and stabilizes cytokine mRNAs. *Science* 307: 739-741, 2005
- 19) Thome M, Schneider P, Hofmann K, Fickenscher H, Meinel E, Neipel F, Mattmann C, Burns K, Bodmer JL, Schroter M, Scaffidi C, Krammer PH, Peter ME, Tschopp J.: Viral FLICE-inhibitory proteins (FLIPs) prevent apoptosis induced by death receptors. *Nature* 386: 517-521, 1997.
- 20) Barbera AJ, Chodaparambil JV, Kelley-Clarke B, Joukov V, Walter JC, Luger K, Kaye KM.: The nucleosomal surface as a docking station for Kaposi's sarcoma herpesvirus LANA. *Science* 311:856-861, 2006.
- 21) Ballestas ME, Chatis PA, Kaye KM.: Efficient persistence of extrachromosomal KSHV DNA mediated by latency-associated nuclear antigen. *Science* 284: 641-644, 1999.
- 22) Shinohara H, Fukushi M, Higuchi M, Oie M, Hoshi O, Ushiki T, Hayashi J, Fujii M.: Chromosome binding site of latency-associated nuclear antigen of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is essential for persistent episome maintenance and is functionally replaced by histone H1. *J Virol* 76: 12917-12924, 2002.
- 23) Sakakibara S, Ueda K, Nishimura K, Do E, Ohsaki E, Okuno T, Yamanishi K. Accumulation of heterochromatin components on the terminal repeat sequence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus mediated by the latency-associated nuclear antigen. *J Virol* 78: 7299-310, 2004.
- 24) Krithivas A, Fujimuro M, Weidner M, Young DB, Hayward SD.: Protein interactions targeting the latency-associated nuclear antigen of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus to cell chromosomes. *J Virol* 76: 11596-11604, 2002.
- 25) Friberg J Jr, Kong W, Hottiger MO, Nabel GJ.: p53 inhibition by the LANA protein of KSHV protects against cell death. *Nature* 402: 889-81994, 1999.
- 26) Radkov SA, Kellam P, Boshoff C.: The latent nuclear antigen of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus targets the retinoblastoma-E2F pathway and with the oncogene Hras transforms primary rat cells. *Nat Med* 6: 1121-1127, 2000.
- 27) Tomita M, Choe J, Tsukazaki T, Mori N.: The Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K-bZIP protein represses transforming growth factor beta signaling through interaction with CREB-binding protein. *Oncogene* 23: 8272-8281, 2004.
- 28) Fujimuro M, Hayward SD.: Manipulation of glycogen synthase kinase-3 activity in KSHV-associated cancers. *J Mol Med* 82: 223-231, 2004.
- 29) Hayward SD, Liu J, Fujimuro M.: Notch and Wnt Signaling: Mimicry and manipulation by gamma herpesviruses. *Sci STKE* 335: re4, 2006.
- 30) Reya T, Clevers H.: Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 434: 843-850, 2005.
- 31) Patel S, Doble B, Woodgett JR.: Glycogen synthase kinase-3 in insulin and Wnt signalling: A double-edged sword? *Biochem Soc Trans* 32: 803-808, 2004.
- 32) Fujimuro M, Wu FY, ApRhys C, Kajumbula H, Young DB, Hayward GS, Hayward SD.: A novel viral mechanism for dysregulation of beta-catenin in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency. *Nat Med* 9: 300-306, 2003.
- 33) Fujimuro M, Hayward SD.: The latency-associated nuclear antigen of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus manipulates the activity of glycogen synthase kinase-3beta. *J Virol* 77: 8019-8030, 2003.
- 34) Fujimuro M, Liu J, Zhu J, Yokosawa H, Hayward SD.: Regulation of the Interaction between Glycogen Synthase Kinase 3 and the Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Latency-Associated Nuclear Antigen. *J Virol* 79: 10429-10441, 2005.
- 35) Everly, Jr DN, Kusano S, Raab-Traub N.: Accumulation of cytoplasmic  $\beta$ -catenin and nuclear glycogen synthase kinase 3  $\beta$  in Epstein-Barr virus-infected cells. *J Virol* 78: 11648-11655, 2004.

- 36) Jang KL, Shackelford J, Seo SY, Pagano JS.: Up-regulation of  $\beta$ -catenin by a viral oncogene correlates with inhibition of the seven in absentia homolog 1 in B lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 18431-18436, 2005.
- 37) Street A, Macdonald A, McCormick C, Harris M.: Hepatitis C Virus NS5A-Mediated Activation of Phosphoinositide 3-Kinase Results in Stabilization of Cellular  $\beta$ -Catenin and Stimulation of  $\beta$ -Catenin-Responsive Transcription. *J Virol* 79: 5006-5016, 2005.
- 38) Leong KG, Karsan A.: Recent insights into the role of Notch signaling in tumorigenesis. *Blood* 107: 2223-2233, 2006.
- 39) Zhou S, Fujimuro M, Hsieh JJ, Chen L, Miyamoto A, Weinmaster G, Hayward SD.: SKIP, a CBF1-associated protein, interacts with the ankyrin repeat domain of NotchIC to facilitate NotchIC function. *Mol Cell Biol* 20: 2400-2410, 2000.
- 40) Wilson JJ, Kovall RA.: Crystal structure of the CSL-Notch-Mastermind ternary complex bound to DNA. *Cell* 124: 985-996, 2006.
- 41) Hsieh JJ, Hayward SD.: Masking of the CBF1/RBPJ kappa transcriptional repression domain by Epstein-Barr virus EBNA2. *Science* 268: 560-563, 1995.
- 42) Rickabaugh TM, Brown HJ, Wu TT, Song MJ, Hwang S, Deng H, Mitsouras K, Sun R.: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 RTA reactivates murine gammaherpesvirus 68 from latency. *J Virol* 79: 3217-3222, 2005.
- 43) Wang SE, Wu FY, Fujimuro M, Zong J, Hayward SD, Hayward GS.: Role of CCAAT/enhancer-binding protein alpha (C/EBPalpha) in activation of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) lytic-cycle replication-associated protein (RAP) promoter in cooperation with the KSHV replication and transcription activator (RTA) and RAP. *J Virol* 77: 600-623, 2003.
- 44) Wu FY, Tang QQ, Chen H, ApRhys C, Farrell C, Chen J, Fujimuro M, Lane MD, Hayward GS.: Lytic replication-associated protein (RAP) encoded by Kaposi sarcoma-associated herpesvirus causes p21CIP-1-mediated G1 cell cycle arrest through CCAAT/enhancer-binding protein-alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 10683-10688, 2002.
- 45) Liang Y, Ganem D.: Lytic but not latent infection by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus requires host CSL protein, the mediator of Notch signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 8490-8495, 2003.
- 46) Chang H, Dittmer DP, Chul SY, Hong Y, Jung JU.: Role of Notch signal transduction in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus gene expression. *J Virol* 79: 14371-14382, 2005.
- 47) Liang Y, Ganem Y.: RBP-J (CSL) is essential for activation of the K14/vGPCR promoter of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus by the lytic switch protein RTA. *J Virol* 78: 6818-6826, 2004.

## Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus and mechanisms of oncogenesis

**Masahiro FUJIMURO**

Departments of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University  
Sapporo 060-0812, Japan

Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV, also known as human herpesvirus 8), is well known to be responsible for Kaposi's sarcoma, the most common AIDS-related cancer. KSHV is also associated with the B cell malignancies primary effusion lymphoma and multicentric Castlemann's disease. Cellular signaling pathways regulate the proliferation and differentiation during normal development and a small number of signaling pathways are involved in tumors. KSHV utilize those pathways, such as pRb-E2F, Wnt and Notch pathways, to promote driving of cell cycle and to regulate their own life-cycles (i.e., latency and lytic cycle). This review focuses on signaling pathways which KSHV gene products manipulate and discusses their contributions to tumorigenesis and regulation of viral life-cycles.