

What's new? 一研究室探訪

信州大学医学部病理組織学教室

菅野 祐幸

当教室は2005年に旧第一病理の重松教授が定年を迎えられた後、しばらく専任教授が不在の時期が続きましたが、2011年8月に菅野が着任しました。着任後まもなく研究室の耐震改修が始まり、一昨年4月に器も一新された新しい研究室として再スタートしました。菅野はここ20年ほど、Epstein-Barr ウイルス (EBV) の関連した疾患の研究に従事しており、現在信州で立ち上げつつある研究の一端を御紹介します。

通常はB細胞に潜伏感染し無症候性に経過するEBVですが、一部では慢性活動性感染 (CAEBV) を来します。CAEBVからは高率にEBV陽性NK/T細胞リンパ腫が発症し、CAEBVからNK/T細胞リンパ腫に至る一連の病態を連続したスペクトラムでとらえたEBV関連T及びNK細胞リンパ増殖性疾患 (表1) が提唱されています。この病態ではリンパ腫に加え、サイトカイン血症により全身のマクロファージ系細胞が活性化されるウイルス関連血球貪食症候群 (VAHS) や、血管炎病変を来して死亡に至り予後は不良です。

T/NK細胞にEBVが感染する機序はいまだ明らかになっていませんが、感染細胞はlatency-IIの潜伏感染を来することが知られています (表2)。こうした潜伏感染のパターンは、ウイルスゲノム上のプロモータースイッチにより相互に移行することが知られています。発現遺伝子の少ないlatency-Iで発現しているEBV-encoded small RNAs (EBERs) は蛋白質に翻訳されない小RNAであり、またEBNA1はそのアミノ酸配列の特殊性から抗原提示されにくい蛋白であり、免疫機序によるウイルスの完全な排除は困難です。従って病態の制御には、ウイルス側の責任遺伝子を同定し、その遺伝子発現を抑制するアプローチが考えられます。そのため、EBVの各潜伏感染遺伝子を遺伝子導入したT細胞株やNK細胞株を樹立して、その免疫学的な機能変化を検討しています。現在のところ、一部のT細胞株ではEBERsの発現に伴いIL-10などのサイトカインの発現変動に加え、血管内皮への接着亢進が誘導されることを見出しています (図1)。CAEBVでしばしば認められる血管炎病変やEBV陽性NK/T細胞リンパ腫で見られる血管破壊性病変の引き金を引く機能変化と考えています。

加えて旧第一病理の重松秀一名誉教授が糸球体腎炎の病理、旧第二病理の発地雅夫名誉教授が高安大動脈炎を中心とした血管炎の病理で業績を積んでこられた蓄積も踏まえ、膠原病、血管炎、糸球体腎炎などの免疫異常が関与した難治性炎症性疾患の病理組織学的、実験病理学的研究の展開を図ろうとしています。

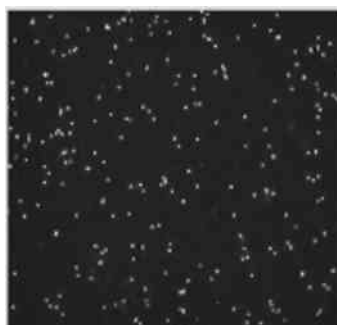
表1 EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患

- 慢性活動性EBV感染 (CAEBV)
- EBV 関連血球貪食症候群
- 蚊刺過敏症
- 種痘様水疱症
- 慢性顆粒リンパ球増多症
- NK細胞白血病
- 節外性NK/T細胞リンパ腫 (鼻型)

表2 EBV 潜伏感染様式

Latency	発現遺伝子	細胞・疾患
I	EBERs	休止期B細胞
	EBNA1	バーキットリンパ腫
II	I + LMP1	T/NK細胞増殖性疾患
	LMP2A/2B	ホジキンリンパ腫 上咽頭癌、胃癌
III	II + EBNA2	日和見リンパ腫
	EBNA3s	不死化ヒトB細胞

EBERs (-)



EBERs (+)

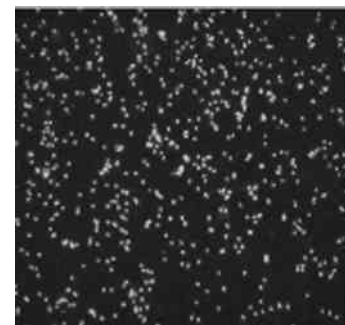


図1 EBERs発現によるヒトT細胞株の培養内皮細胞への接着亢進: 背景の内皮単層培養 (蛍光なし) に蛍光標識T細胞株を添加後、接着細胞を撮影