

EB ウイルス関連胃がんの病態

柳井秀雄

IRYO Vol. 63 No. 5 (299-303) 2009

要旨

1990年のBurkeらの報告以来、胃がん病巣の約1割においてEpstein-Barr virus (EBウイルス)の感染がみられることが知られている。自験例においても、胃がん124病巣中12病巣が、すべてのがん細胞にEB virus encoded small RNA 1 (EBER-1)陽性のEBV関連胃がんであった。EBV関連胃がんの多くは、リンパ球浸潤に富んだ未分化型主体の病巣で、胃体部の胃粘膜萎縮境界近傍の萎縮側に存在していた。このため、Helicobacter pylori (Hp)による慢性胃炎の経過中に、胃粘膜にEBウイルス感染細胞が出現し、炎症や上皮細胞動態の乱れのある場である粘膜炎縮境界近傍において胃発がんに関与するものと推定された。胃粘膜を舞台としたEBVとHpの相互作用の解明が、今後の胃がん病態研究における大きな課題といえる。

キーワード EBウイルス, 胃がん, 慢性胃炎

はじめに

Epstein-Barr virus (EBウイルス)は、1964年にEpsteinらによりバーキットリンパ腫細胞より発見されたヘルペスウイルス科に属する約170kbの大きな二本鎖DNAウイルスであり、感染細胞核内では環状のプラスミドの状態では細胞1個あたり数十コピー存在している(表1)¹⁾。EBウイルスは、発見の当初はヒト腫瘍ウイルスとして注目を浴びたが、その後、健常成人の多くがこのウイルスを保有していることが判明し、その病的意義は、やや軽視されてきた。しかし、近年では、免疫抑制状態で発生する日和見Bリンパ腫がEBウイルス感染B細胞由来であることなどが明らかとなり、新たな注目を浴びている。健常成人では、一般に、EBウイルス感

表1 Epstein-Barr virus (EBウイルス) (文献1)

- ・1964年にEpsteinらによりバーキットリンパ腫細胞から発見
- ・ヘルペスウイルス科に属する2本鎖DNAウイルス
- ・EBV DNAは全長約170kbpで、ウイルス粒子中では線状transformした細胞中では、両末端がterminal repeat (TR; 15-20個の繰り返し構造)で結合した環状のプラスミド(エピゾーム)として存在

染B細胞の大部分は宿主の細胞性免疫の攻撃により排除される。伝染性単核球症の本態が、EBウイルス感染により不死化し増殖し始めたBリンパ球に対してTリンパ球が動員された、いわば、「ウイルス関連腫瘍の宿主免疫による退縮」の過程であることは、十分に認識されているとはいえない²⁾。宿

国立病院機構関門医療センター 臨床研究部長

別刷請求先: 柳井秀雄 国立病院機構関門医療センター 臨床研究部長 〒751-8501 山口県下関市後田町1-1-1

(平成20年10月31日受付, 平成21年2月13日受理)

Clinical Feature of the Epstein-Barr Virus Associated Gastric Carcinoma

Hideo Yanai, NHO Kanmon Medical Center

Key Words: Epstein-barr virus, gastric carcinoma, chronic gastritis

主免疫の圧力の結果、EBウイルスは、100万個に1個程度のB細胞において、細胞傷害性T細胞の標的蛋白を産生しない感染形態で、ウイルスを産生せずに潜伏感染しているとされる。

このように、EBウイルスは、感染細胞を腫瘍化する能力を有しつつも、宿主免疫の攻撃による炎症により感染細胞の大部分が死滅し、免疫能の保たれた多くの健常成人では、生涯ほぼ無害に潜伏感染するという特性を有している。

EBウイルス関連胃がんの発見

EBウイルスは、その発見の当初より、バーキットリンパ腫とともに上咽頭がんへ関与することが知られていた。EBウイルス関連上咽頭がんは、典型的には、リンパ球浸潤に富む未分化型がんである。このため、他の上皮性腫瘍においても、類似の組織型の病巣を中心に、EBウイルス感染の検索が進められてきた。その結果、1990年には、BurkeらがPCR法にて“リンパ上皮腫様”の組織型のEBウイルス陽性胃がん病巣を初めて発見した³⁾。その後、EB virus-encoded small RNA 1 (EBER 1) に対するジゴキシゲニン・ラベルのプロープを用いた in situ hybridization 法 (ISH 法) の普及により、世界各地より、胃がん病巣の約1割が、すべてのがん細胞でEBER 1 ISH 陽性の、EBウイルス関連胃がん病巣であることが明らかとなっている⁴⁾ (図1)。

EBウイルス関連胃がんの特徴

われわれの検索した胃がん124病巣において、EBウイルス関連胃がんは12病巣 (9.7%) を占めていた。

その多くは、胃の上部 (胃体部から噴門部) に存在し、未分化型主体であり、胃型の粘液形質と関連を有し、著明なリンパ球浸潤をともなっていた⁵⁾。これらの特徴は、国内外の諸家の報告と、よく一致している。このような組織型は、WatanabeらのGastric carcinoma with lymphoid stroma (GCLS) に相当するものであり、粘膜下層浸潤にともないリンパ球と腫瘍による腫瘍を形成した場合には、内視鏡的には粘膜下腫瘍様、超音波内視鏡断層像で低エコー腫瘍として観察される (表2)。

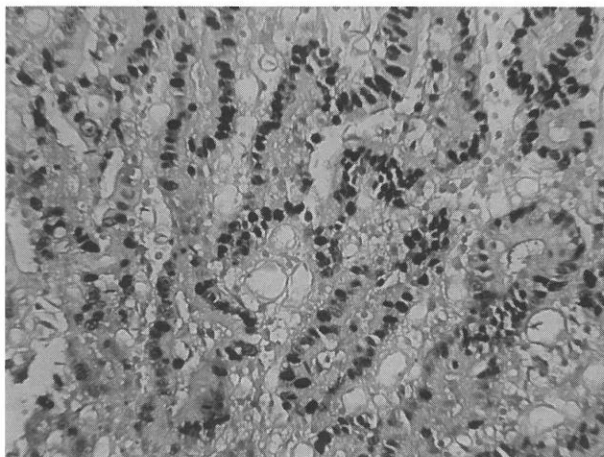


図1 EBウイルス関連胃がん病巣
Epstein-Barr virus encoded small RNA 1 (EBER-1) in situ hybridization 法により、ほぼすべての胃がん細胞の核にEBER-1のシグナルが確認される。

EBウイルスと慢性胃炎

このような、胃体部に存在する未分化型との組織型から、研究の当初には、EBウイルス関連胃がんは、*Helicobacter pylori* (Hp) と関連のない独自の発がん経路をたどる胃がんではないかと想定されたところが、実際には、EBウイルス関連胃がんの大部分は、中等度に伸展した萎縮性胃炎 (木村一竹本の分類でC3-O1, 小わん粘膜が萎縮した程度) を背景として、胃体部の胃粘膜萎縮境界近傍の萎縮側に発生していた⁶⁾ (図2)。このような存在部位の特徴は、EBウイルス関連胃がんの発生が、Hpによる慢性萎縮性胃炎の進展の過程で、炎症細胞浸潤などの炎症性変化であるとともに腺管改築などの萎縮性変化の進展先進部でもある、胃粘膜萎縮境界と強い関連を有している可能性を示唆している。

また、慢性胃炎の非がん胃粘膜の検索では、EBER 1 陽性上皮細胞は検出されないものの、わずかにEBウイルスDNAが検出された⁷⁾。さらに、シドニー・システム5点生検の切片よりリアルタイム定量PCR法によりEBV DNAを検出した検討では、やはり、Hp検出率の高い中等度に萎縮性胃炎の進展した胃において、EBウイルス感染の頻度が高いとの結果が得られた⁸⁾ (Hiranoら、表3)。EBウイルスの検出は、組織学的な炎症細胞浸潤や萎縮と有意に関連していた。

表2 自験例におけるEBV関連胃癌の特徴

<p>＜組織型＞</p> <p>リンパ球浸潤に富んだ低分化腺がん:gastric carcinoma with lymphoid stroma (Watanabe⁹⁾)</p> <p>全がん細胞核でEBER-1陽性</p> <p>約半数が胃型の粘液形質で分化度が低下(胃型分化型がんで初発?) (Nakamura¹⁰⁾)</p>
<p>＜発生部位＞</p> <p>胃体部に多い. 残胃癌では約4割と高頻度.</p> <p>自験例では慢性萎縮性胃炎を背景として萎縮境界近傍の中間帯に多い (Yanai⁶⁾, Nishikawa¹¹⁾)</p>
<p>＜肉眼的特徴＞</p> <p>陥凹性成分を有し境界不明瞭なものが多い</p> <p>粘膜下腫瘍様の形態とも関連. 粘膜下層の低エコー腫瘍 (Yanai⁵⁾, Nishikawa¹²⁾)</p>
<p>＜予後＞</p> <p>早期がんでは転移が少ない</p> <p>進行がんでは同病期のものよりも予後がよい?</p>

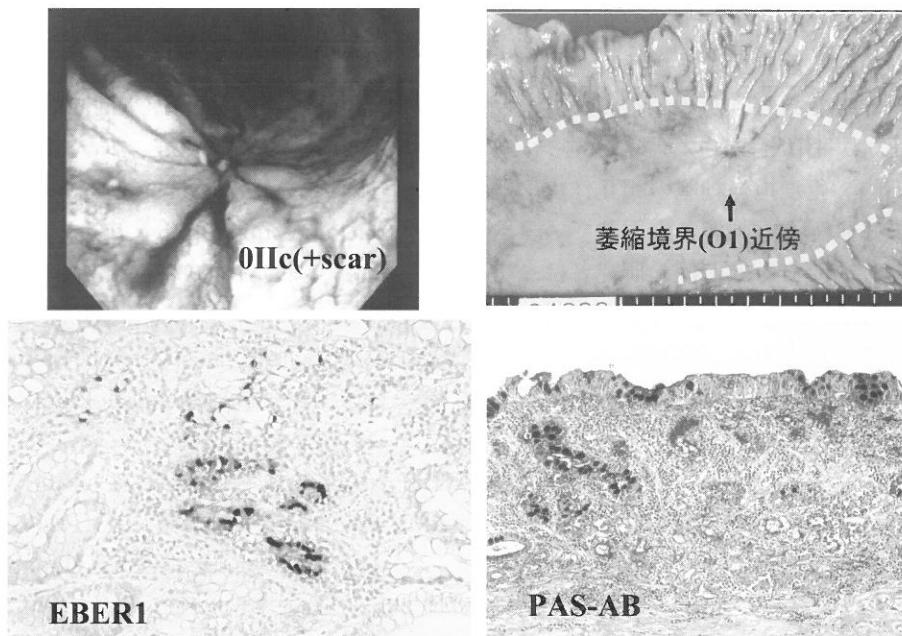


図2 胃粘膜萎縮境界近傍のEBウイルス関連胃癌病巣
胃体部のHp慢性感染による炎症性変化に富んだ腺管改築の場である胃粘膜萎縮境界の近傍に、EBウイルス関連胃癌病巣が、好発する。

EBウイルス感染と胃の発がん

胃上皮細胞へのEBウイルスの感染について、Yoshiyamaらは、組み換えEBウイルスが薬剤選択下の条件で胃癌細胞株に感染し得ることを見出した¹³⁾。さらにNishikawaらは、非がん初代胃上皮

培養細胞が、組み換えEBウイルス感染により不死化し得ることを明らかとした¹⁴⁾。

このような基礎的な知見と、われわれの臨床例での経験から、われわれは、Hpによる慢性活動性胃炎の経過の中で、中等度の萎縮進展の時期に、炎症に乗じてEBウイルス感染B細胞が胃粘膜に出現

表3 胃粘膜萎縮パターンとEBVの検出 (Hiranoら、文献8より改変)

	C 1 (n=1)	C 2 (n=2)	C 3 (n=7)	O 1 (n=6)	O 2 (n=12)	O 3 (n=7)
+以上	1	1	6	6	6	3
-~±	0	1	1	0	6	4

(-; 0, ±; 10^{2^3} , +; 10^{3^4} , ++; 10^{5^6} copy/ μ g で評価し, +以上を陽性とし, 最大値の切片で評価)

し, ごく低い頻度で胃上皮細胞へと感染して不死化を生じ, 腺管改築の場である萎縮境界近傍において低頻度ながら定着の場を得て, EBウイルス関連胃がんの発がんへ関与するものと, 推定している。

おわりに

1983年のHpの発見により, それまでは生理的な胃年齢と理解されていた慢性萎縮性胃炎の本態は, 慢性持続性の細菌性胃炎であることが判明した。1990年のEBウイルス陽性胃がんの発見は, 果たして本格的なウイルス性胃がんやウイルス性胃炎の時代を開いてゆくのであろうか? われわれは, 今, 胃粘膜を舞台とした, HpとEBウイルスさらに各種の胃粘膜上皮細胞・免疫担当細胞の相互作用の解明という, ほぼ未知の巨大な課題に直面している。依然として胃がん大国であるわが国の研究者は, 胃がんの病態におけるEBウイルスの関与の解明にも, 大きな責務を負っているものと思われる。

[文献]

- 1) 高田賢蔵 (監修), 柳井秀雄・清水則夫 (編集). EBウイルス. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社; 2008.
- 2) Miller G. Biology, pathogenesis, and medical aspects. Virology, 2nd ed. Fields BN, Knipe DM, eds, New York: Raven Press Ltd; 1990: p1921-58.
- 3) Burke AP, Yen TSB, Shekitka KM et al. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. Mod Pathol 1990; 3: 377-80.
- 4) Tokunaga M, Uemura Y, Tokudome T et al. Epstein-Barr virus related gastric cancer in Japan: a molecular patho-epidemiological study. Acta Pathol Jpn 1993; 43: 574-81.
- 5) Yanai H, Nishikawa J, Mizugaki Y et al. Endoscopic and pathologic feature of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. Gastrointest Endosc 1997; 45: 236-42.
- 6) Yanai H, Murakami T, Yoshiyama H et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and atrophic gastritis. J Clin Gastroenterol 1999; 29: 39-43.
- 7) Yanai H, Takada K, Shimizu N et al. Epstein-Barr virus infection in non-carcinomatous gastric epithelium. J Pathol 1997; 183: 293-8.
- 8) Hirano A, Yanai H, Nakamura Y et al. Evaluation of Epstein-Barr virus DNA load in gastric mucosa with chronic atrophic gastritis using a real-time quantitative PCR assay. Int J Gastrointest Cancer 2003; 34: 87-94.
- 9) Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma: its morphologic characteristics and prognostic correlations. Cancer 38: 232-43, 1976.
- 10) Nakamura Y, Yanai H, Kitoh T et al. Mucin and differentiation in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. Hepatogastroenterol 52: 1066-70, 2005.
- 11) Nishikawa J, Yanai H, Hirano A et al. High prevalence of Epstein-Barr virus in gastric remnant carcinoma after Ballroth-II reconstruction. Scand J Gastroenterol 37: 825-9, 2002.
- 12) Nishikawa J, Yanai H, Mizugaki Y et al. Hypochoic submucosal nodules: a sign of Epstein-Barr virus-associated early gastric cancer. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13: 585-90.
- 13) Yoshiyama H, Imai S, Shimizu N et al. Epstein-Barr virus infection of human gastric carcinoma cells: Implication of the existence of a new virus

- receptor different from CD21. J Virol 1997 ; 71 : 5688-91.
- 14) Nishikawa J, Imai S, Oda T et al. Epstein-Barr virus promotes epithelial cell growth in the absence of EBNA 2 and LMP 1 expression. J Virol 1999 ; 73 : 1286-92.
-

Clinical Feature of the Epstein-Barr Virus Associated Gastric Carcinoma

Hideo Yanai

Abstract In 1990, Burke *et al.* reported the presence of EBV in gastric cancer lesions, and it is now known that approximately 1 in 10 gastric cancers are EBV positive, particularly undifferentiated type adenocarcinomas with strong lymphoid infiltration. In our series of 124 gastric cancers at our hospital, we detected 12 (9.7%) EBV-associated gastric carcinomas (EBV-encoded small RNA 1 (EBER-1) - positive). These gastric carcinomas are characteristically found in the upper part of the stomach, and the histological type is often undifferentiated. Many of EBV-associated gastric carcinomas were located near the gastric mucosal atrophic border. The background gastric mucosa for EBV-associated gastric carcinomas is rich in atrophic changes, the result of *Helicobacter pylori* infection. A major area of future study is the relationship between EBV and Hp on the gastric mucosa.