

20. EBウイルス (基礎系)

—EBウイルス潜伏感染に関するウイルス遺伝子産物の機能解析—

原田 志津子

EBウイルスはこれまでに9種類知られているヒトヘルペスウイルス (HHV 1~5, 6A, 6B, 7, 8) のひとつ (HHV 4) であり, 伝染性単核症の病原ウイルスであるが, ほとんどのヒト宿主にとっては, 幼少期の不顕性感染後は終生体内におとなしく潜伏感染するウイルスである。37年前にパーキットリンパ腫組織由来細胞から電子顕微鏡を使って発見され, その後上咽頭癌組織にウイルスDNAが見つかった経緯から, ヒトに感染するウイルスの中では初めて癌ウイルスと呼ばれた。しかも免疫不全, 免疫抑制状態にある個体や患者にEBウイルスが関係したリンパ腫やBリンパ球増多症が発症する事が知られ, さらに最近の分子生物学的分析によって, 前述の腫瘍以外にT細胞腫, 胃癌, ホジキン病など様々な腫瘍との関連が疑われるようになってきた。このようなEBウイルス感染による腫瘍発生メカニズムはEBウイルス研究者の大きな興味の対象であるが, 未だ解明されてはいない。しかし発がん本態の基を形作っているEBウイルスの潜伏感染の機構こそ解明されるべき最重要課題であり, EBウイルス感染に起因する疾病や発がんを予防・治療する為の知識基盤を確立するうえで極めて重要な基礎研究である。最近のEBウイルス基礎研究の焦点はこの潜伏感染機構解明に絞られ, その流れはウイルス産物の関与にむき, 核蛋白や膜蛋白の関与メカニズムが徐々に明らかになってきている。現在までの研究の詳細は優れたレビューにお任せし^{1,2)}, 本稿では筆者らが行ってきた核蛋白EBNA-2, EBNA-LPの機能解析の結果を中心に, 現在考えられているメカニズムのアウトラインを示したい。

EBウイルスの構造と潜伏感染遺伝子産物

EBウイルスのゲノムはウイルス粒子内ではおよそ180キロ塩基対の直線二本鎖DNAであるが, 潜伏感染細胞の核内では両末端の繰り返し配列部分がつながった環状のゲ

ノムを形成する。EBウイルスの生活環には潜伏感染 (latent infection) と溶解感染 (lytic infection) のふたつがあるからである。潜伏感染時にはこのエピゾーム状ゲノムは複製起点 OriP から複製され, 平均すると数十コピー程度にコントロールされて核内に存在する。ウイルス粒子を形成するための溶解感染では OriP とは異なる起点からゲノム複製がなされ, 使われる酵素群も異なると考えられている。潜伏感染を解析するための優れた試験管内実験系はEBウイルスに感染したヒト初代B細胞である。ヒト末梢血B細胞はEBウイルスの感染によってリンパ芽球細胞株に形質転換 [不死化 (immortalize)] し, ウイルス粒子産生をせず, エピゾーム状ウイルスゲノムを維持した細胞が増殖するEBウイルス潜伏感染細胞になる。EBウイルス潜伏感染の成立, 維持に必要な不可欠なウイルス遺伝子産

国立感染症研究所ウイルス第一部 (〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1)

Epstein-Barr virus Gene Expression in Latent Infection and B-lymphocyte Growth Transformation

Shizuko Harada

Department of Virology I, National Institute of Infectious Diseases

1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640 Japan

TEL: 03-5285-1111

E-mail: shizuko@nih.go.jp

EBV latent gene transcription (Latency III)

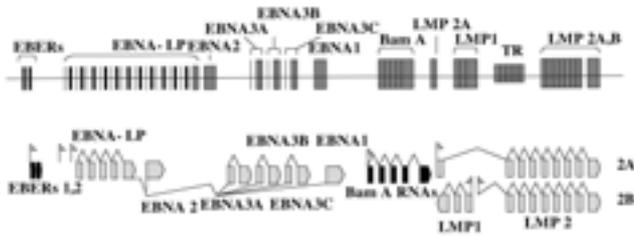


図1 EBウイルス潜伏感染（タイプ3）転写産物の遺伝地図上パターン

表1 EBウイルス潜伏感染転写産物

核蛋白	*EBNA-1…ウイルスゲノム維持 OriP 結合 *EBNA-2…転写活性化機能 RBPJk 結合 *EBNA-LP…転写制御補助因子 *EBNA-3 A…転写制御 RBPJk 結合性 EBNA-3 B *EBNA-3 C…転写制御 RBPJk 結合性
膜蛋白	*LMP 1…TRAF 蛋白と結合, NFkB 活性化 LMP 2 A/2 B
EBERs	(small RNA)
BARTs	(BamHI-A 転写産物)

*は B 細胞形質転換に必須の産物

物の同定と機能解析は、この感染 B 細胞をもちいてなされてきた。潜伏感染特有のエピゾーム状ゲノムから発現しているウイルス遺伝子産物数は非常に限られている。現在までに6つの核蛋白 EBNA-1, EBNA-2, EBNA-LP, EBNA-3 A, EBNA-3 B, EBNA-3 C, 膜蛋白 LMP 1, LMP 2 A, LMP 2 B, 2 種類のスモール RNA である EBER 1, EBER 2, そして BamHI-A 断片からの転写産物 (BARTs) が潜伏感染時発現遺伝子産物として特定されている。図1には、これらの産物の EB ウイルスゲノム地図上のおおまかな位置を示した (縮尺は無視)。ウイルス粒子内の直線状ゲノム末端に存在する TR は「末端繰り返し配列」とよばれ、感染細胞では連結して環状のエピゾーム状ゲノムを形成する。この配列部分を飛び越えるようにスプライシングをして発現する LMP 2 などはまさに潜伏感染特有の遺伝子産物という事ができる。また、EBNA 蛋白は共通のプロモーターから転写が開始され、スプライシングの違いによりそれぞれの核蛋白をコードする mRNA が作られる。しかも、潜伏感染の様態によって用いられるプロモーターがかわってくる事も興味深い。B 細胞の形質転換すなわち試験管内の潜伏感染細胞の樹立と維持に不可欠の産物であるのは、このうちの核蛋白 EBNA-1, EBNA-2, EBNA-LP, EBNA-3 A, EBNA-3 C の5つと、膜蛋白 LMP 1 である事がわかっている (表1)。「わかっている」といえるまでには、時間と労力を要する組換えウイルス実験の積み重ねがある。その組換えウイルス実

表2 EBウイルス潜伏感染型と発現産物および関連疾患

潜伏感染型	EBNA -1	EBNA -2	EBNA -3	LMP 1	LMP 2	EBER	疾病
I	+	-	-	-	-	+	BL
II	+	-	-	+	+	+	NPC, HD T-cell lymphoma
III	+	+	+	+	+	+	LPD IM, XLP

BL: パーキットリンパ腫
NPC: 上咽頭がん
HD: ホジキン病
LPD: リンパ球増多症
IM: 伝染性単核球症
XLP: X 染色体連鎖リンパ球増多症

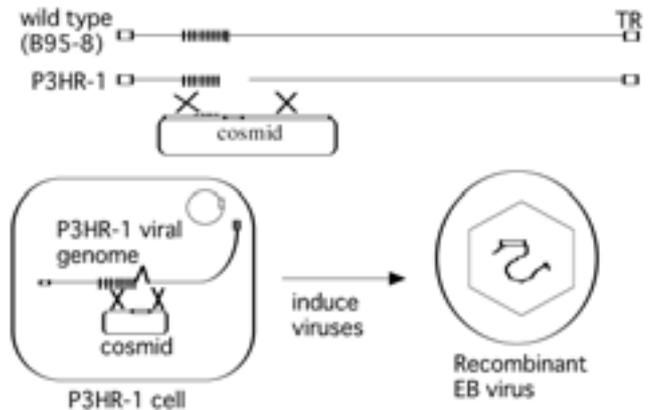


図2 欠損ウイルス株 P 3 HR-1 を利用した組換えウイルス作製法

験とは、それぞれの蛋白や RNA のコード領域を欠いた欠損ウイルスを人工的に作成し、それを初代細胞に感染させて形質転換するか否かを分析する手法で、組換え EB ウイルス Marker rescue 法とよばれるものである。

なお、EB ウイルス感染と関連のある疾病由来の潜伏感染細胞からウイルス産物が同定され、表2に示すように産物の発現パターンによって潜伏感染タイプは3つに大別できる事がわかってきた。前述の初代 B 細胞の感染は latent III の範疇にあり、最も多くの産物が発現し、予定された細胞死から免れた B 細胞がリンパ芽球に進展するごく初期の段階に発現する産物の解析に非常に良い実験系である。

組換え EB ウイルス Marker rescue 法の実際

筆者らは、核蛋白 EBNA 2 と EBNA-LP の一部を欠いた欠損ウイルス P 3 HR-1 株を利用し、このゲノムとコスミド DNA の相同組み換えによって組換え EB ウイルスを作成してきた (図2)。一例として核蛋白 EBNA-2 の機能ドメインの解析実験をとりあげる。EBNA-2 が潜伏感染の成立に不可欠である事は、欠損ウイルス P 3 HR-1 が EB ウイルスの B 細胞増殖形質転換能力に欠け、さらに野

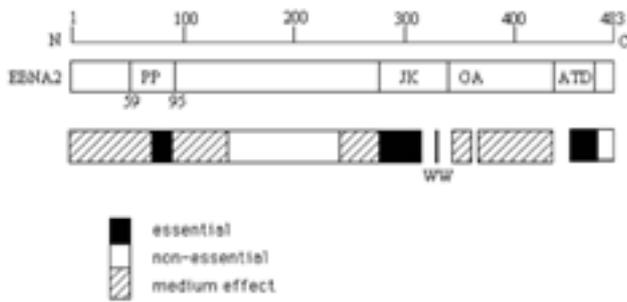


図3 EBNA-2 蛋白領域と B 細胞形質転換

性型 EBNA-2 をこのウイルスに導入した組換えウイルスに形質転換能力が復活することから明らかである。われわれは、EBNA-2 のどの蛋白ドメインがこの形質転換能力に必要なのかを、EBNA-2 の様々な欠損や突然変異導入の変異体をつくり、これを持つ組換えウイルスを作成して解析した³⁾。すなわち、変異型 EBNA-2 導入組換えウイルスが初代 B 細胞を形質転換できればその変異型の持つ欠損部分は必要ではなく、そうでなければ必須の領域であると結論する事ができるのである。たとえば、野性型 EBNA-2 を持つ組換えウイルスを感染させた細胞のほぼ 100% が増殖する条件下で実験をくり返し、EBNA-2 の 231-280 アミノ酸欠損変異体は数十%に、292-310 の欠損では全く増殖が見られない場合、291-310 は形質転換に必須であり 231-280 は必須とは言えないが関与がある、ということが出来る。図 3 に示したように、B 細胞形質転換に必須の EBNA-2 領域は、483 アミノ酸からなる EBNA-2 の C 末端に近い酸性アミノ酸に富む転写活性化領域 (ATD)、細胞性 DNA 結合蛋白との結合・相互作用の領域 (JK)、そして N 末端のプロリンに富む領域 (PP) の 3 つに大きく集約された。JK 内の WW は結合のカギを握る部位の二つのトリプトファンを示す。また、野性型に比べ形質転換の度合いや形質転換細胞 (潜伏感染細胞) の増殖などに差異が見られる変異は、その部分が必須ではなくとも潜伏感染成立、維持に重要な領域である事を示している (図 3 中の斜線部分)。

EBNA-2 の機能

前述のような組換えウイルスを使ったドメイン解析と平行して蛋白機能の解析が行われ、EBNA-2 がウイルスおよび細胞遺伝子の転写を活性化すること、自身は DNA に直接結合せず細胞性 DNA 結合蛋白 RBPJk などを介してプロモーターに働きかける事が 90 年代前半までに明らかになった。転写活性化領域には基本的な転写因子・酵素群 (TFIIB, TAF40 や TFIID など) が相互作用するほか p100 や p300/CBP などの転写に関する補因子も結合・相互作用する事が、免疫沈降や試験管内転写実験などで証明された。しかし N 末端の重要性がどのような機能によるのか

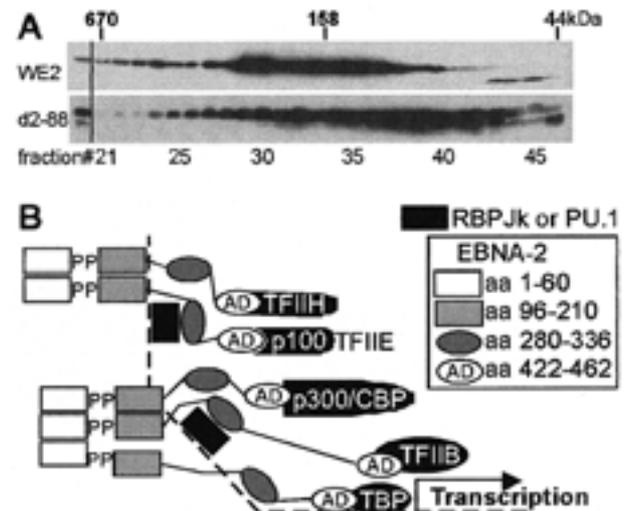


図4 多量体を形成する EBNA-2

A) ショ糖密度勾配遠心による EBNA-2 の分画を野性型 (WE2) と欠損変異型 (d2-88) とで比較。B) EBNA-2 応答プロモータ近傍に集合した EBNA-2 と転写因子、補因子との相互作用を模式図にした。ポリプロリンを挿入した二つの多量体形成ドメインで分子内、外で結合した多量体 EBNA-2 が、DNA 結合蛋白を足場にプロモーター DNA に結合している。

は不明であったので、われわれはいくつかの欠損変異や部分蛋白領域の組換え体を利用して蛋白相互作用を調べた。その結果ポリプロリンの前後の 2 つの領域が多量体の形成に関与している事を見出した⁴⁾。ショ糖密度遠心で分画した EBNA-2 からは細胞内での存在状態をうかがい知る事ができるが、二つのうち一つが多量体形成領域を欠いた変異体に比べて野生型は非常に大きな分子の集まりになっている (図 4 A)。EBNA-2 が様々な転写因子と相互作用する観点から見ると、多量体形成の意義は、複数の EBNA-2 蛋白分子が種々の因子をプロモーター近傍に効率良く集結させ転写活性化や制御機能を発揮させる点にあると考えられる。図 4 B には EBNA-2 蛋白分子の多量体と転写活性化機構のモデルを示した。

EBNA-LP のはたらき

EBNA-LP は EBNA-2 と共に EB ウイルス感染のごく初期に発現する核蛋白である。ウイルスゲノムの内部に 30 キロベース余りにもわたって連なる繰り返し配列 (BamHI-W 断片に由来) の中をスプライスしてできるエクソンからなるメッセージには、66 と 132 ベースの繰り返し配列由来の 22 プラス 44 アミノ酸 (W リピート) がくり返し数コピーコードされ、その 3' 側にはユニークな配列部分が 33 と 122 ベースのエクソン由来の 11 プラス 34 アミノ酸 (Y1Y2 ドメイン) をコードする。BamHI-W 断片に由来するこの非常に長い繰り返し部分は、図 1 に示すように、他の核蛋白メッセージの 5' 非翻訳部分にもなっており、この部

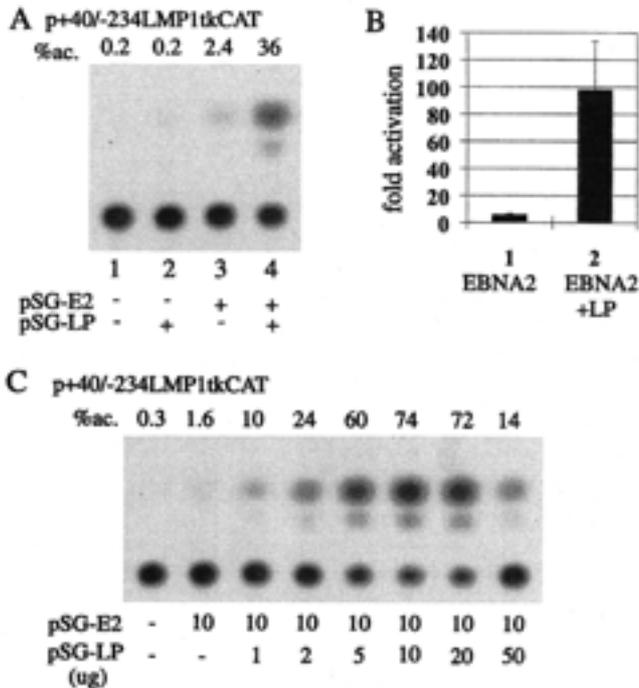


図5 EBNA-LPはEBNA-2のLMP1プロモータ転写活性化を促進する。
A) 共発現のCATアッセイの結果. B) CAT活性の上昇を定量化したグラフ. C) 共発現するEBNA-LPの量に依存した活性化上昇

分を完全に欠損させる組換えウイルスを簡単には作成できない。EBNA-LPに変異を導入した組換えウイルスがB細胞を完全には形質転換できないことから、潜伏感染必須蛋白である事が演繹できるのであるが、その機能は長く不明であった。筆者がその機能を見出したのはEBNA-LPがEBNA-2と協調して何かの機能を果たしているだろうと考えたごく自然なアプローチからだった。かくして、図4に示すように、EBNA-LPはEBNA-2が介在するLMP1プロモータおよびCpプロモータの転写活性化に補助因子として関与し、EBNA-2単独に比べ転写活性を数十倍以上に促進することが明らかになった⁵⁾。C末端のユニークなY領域部分を種々欠損させた変異体蛋白で見ると、活性化の補助因子機能は失われるものほとんどかわらないものがあつた(図6)。このことから、試験管内実験系ではこの機能自体は繰り返し配列部分のみで十分であり、ユニークY領域は調節の働きをすると考えられる。最近の筆者の結果では、これらの欠損変異体蛋白は野性型のEBNA-LPの機能を抑制するドミナントネガティブになりうる事がわかつた(投稿中)。筆者らはこの補助因子機能はどのようなメカニズムによるのかを、蛋白-蛋白相互作用の観点から追究してきた。酵母実験系や発現細胞の免疫沈降法等でEBNA-LPと相互作用する細胞蛋白をみつけ、その蛋白の機能解析をした^{6,7)}。その一つがProtein

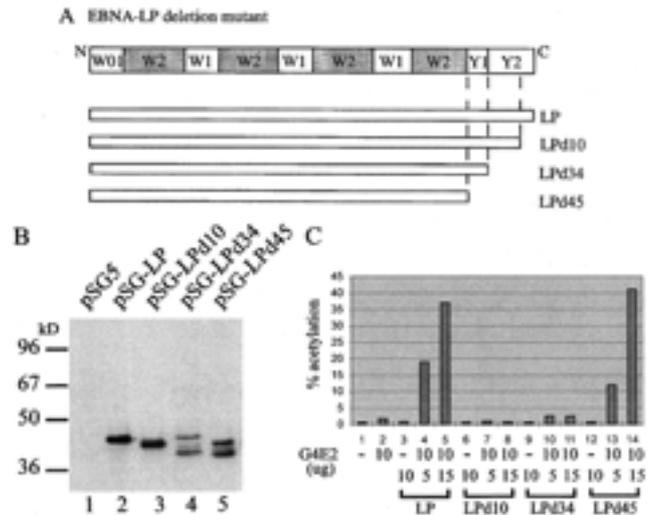


図6 EBNA-LPのくり返し(W)領域だけで転写活性化補助機能をしめす
A) EBNA-LPの欠損変異体の模式図. B) 変異体蛋白のウエスタンブロット. C) 転写活性化の上昇を示すCATアッセイ結果の定量化グラフ

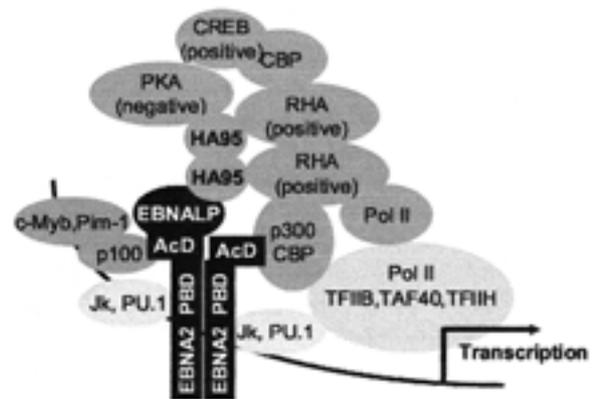


図7 EBNA-2応答プロモータ転写活性化に補助因子としてEBNA-LPが機能する際の細胞性蛋白(HA95など)や転写因子の役割を示した模式図

kinase A (Aカインース)の association proteinであるHA95であつた。HA95はまた、RNAヘリカーゼとも結合する。EBNA-LPの補助因子機能はEBNA-2転写活性化に関与したAカインースやRNAヘリカーゼの働きを直接、間接的に調節する点にありそうだ(図7)。

核蛋白EBNA-1, EBNA-3

EBNA-1はEBウイルス感染症患者血清との免疫反応で感染細胞の核に確認された最初の抗原であり、EBウイルスがSV40のT抗原のような核抗原をコードしている事を予感させた。他の核蛋白とは違い複製起点OriPに結合しエピゾーム状ゲノムの複製にかかわることで、潜伏感染には欠かせない蛋白であることが知られてきた。関連疾患

の潜伏感染細胞には必ず EBNA-1 が発現している事、EBNA-1 は細胞分裂時の染色体に付着しているという観察、そしてエピゾーム状ゲノムが染色体に接しているという実験結果から考えると、むしろ EBNA-1 の必要不可欠な機能は、染色体との連結を助けエピゾームゲノムを細胞分裂で失われる事無く娘細胞に正しく配分させること、つまり増殖する潜伏感染細胞におけるエピゾームゲノムの維持にあることができる。EBNA-1 に関する興味深い事象の一つは「開始プロモータの位置」である。多くの潜伏感染産物が見られる 3 型潜伏感染 (latency III) では EBNA-2 や EBNA-LP、後述の EBNA-3 と同じく Wp あるいは Cp プロモータから転写されたメッセージが翻訳に使われるので、スプライシング前の前駆 RNA の長さは 100 キロにもおよぶ計算になる (図 1 参照)。しかし、1 型あるいは 2 型潜伏感染の細胞では蛋白コード領域により近い Qp プロモータから転写が始まる。潜伏感染様態の異なる細胞に特有の環境を有効利用して、確実に効率良く EBNA-1 を産生・維持するためであろう。EBNA-1 が溶解感染時にも存在する事から、潜伏感染に限らずウイルスの生活環に必要な不可欠の蛋白である事はまちがいない。

EBNA-3 はウイルスゲノム直線上のほぼ中央部分にタンデムにコードされる 3 つの核蛋白 EBNA-3 A, EBNA-3 B, EBNA-3 C からなり (他の呼び方をする場合もある)、やはり遠くの Wp, Cp プロモータから転写される。さほど多くない mRNA からは比較的安定でアミノ酸にして 900 以上の大きな蛋白がつくられ、Marker rescue 法では EBNA-3 A, -3 C は必須であると結論されている。EBNA-3 B は B 細胞形質転換に必須ではないが生体内では細胞傷害性 T 細胞のターゲットになる。EBNA-3 同志は塩基もアミノ酸の配列も相同性が低いのだが、驚いた事に 3 つとも EBNA-2 が結合する細胞性 DNA 結合蛋白 RBPJk に結合する事がわかった。このことから、EBNA-3 は感染細胞内では EBNA-2 と RBPJk の結合において競合的に作用し転写活性を調節しており、遺伝子プロモータによっては活性化にも抑制的にも働く事が説明できる。

膜蛋白 LMP 1 の作用機序

N 末端の親水性の 20 アミノ酸とそれに続く 6 回膜貫通ドメインを形成する疎水性アミノ酸に富む領域、そして 200 アミノ酸あまりの C 末端領域からなる。N 末端と C 末端は細胞質内に存在して、膜貫通ドメイン内のごく短いターンの部分だけが細胞外に出ている。LMP 1 蛋白単独でげっ歯類の初代細胞を形質転換できる事が 80 年代に報告されて、ウイルスの癌遺伝子として認識されていた。当時知られていた src の発がん機序にかかわる膜裏打ち蛋白などにみられる共通配列 SH 2 などに注目したが LMP 1 にはみあたらなかった。LMP 1 の発現は B 細胞活性化表面抗原や A10 抗アポトーシス蛋白等を上昇させる事が知られて

いたが、C 末端細胞質領域を欠損すると LMP 1 の機能がそこなわれる結果とあわせ、NF- κ B 活性化が LMP 1 のシグナル伝達効果の要因であることを示していた。そして酵母 2 ハイブリッド実験で C 末端細胞質領域を bate に TRAF 3 が釣り上げられてにわかにそのメカニズムが明らかになった。C 末端細胞質領域は膜近傍 44 アミノ酸の CTAR 1、最も C 末端よりの 30 アミノ酸 CTAR 2 とその間の繰り返しを含むスペーサー部分にわけられる。CTAR 1 には TNF リセプター結合蛋白 TRAF が直接結合し、NF- κ B 活性化へのシグナルを伝達する。CTAR 2 には death ドメインをもった TRADD 蛋白や RIP 蛋白が結合して間接的に TRAF と作用して NF- κ B 活性化を誘導する。また、このシグナルは JNK/p38 も活性化し Jun/AP 1 の活性化につながっている。6 回膜貫通ドメインは多数の LMP 1 分子を膜にパッチ状に集合させることを可能にしているが、このことはリガンド刺激で CD40 (TNF リセプターファミリー) 分子が膜に集合したことによればじめて伝達される細胞増殖シグナルを、LMP 1 はリガンド無しで継続的に伝えているのと同じ事になる⁸⁾。

潜伏感染産物とメカニズム

EB ウイルスによる B 細胞形質転換から潜伏感染成立の機構を考察すると、必須蛋白である EBNA-2 の能力に依存、終始している次のようなモデルが考えられる。EBNA-2 に応答する配列を持った遺伝子プロモータに EBNA-2 が転写活性化機能を発揮する事が最初の段階である。(おそらくその前段階にウイルス吸着や侵入の過程で細胞と相互作用するウイルス粒子構造蛋白が G ゼロ期細胞の活性化のお膳立てをしているはずである。) こうした遺伝子は、ウイルス膜蛋白 LMP 1 のほか EBNA 蛋白自身が発現するためのメッセージを転写する Cp プロモータ、細胞性遺伝子では種々の B 細胞活性化抗原、増殖に関与する myc などの転写因子、など多岐多種類にわたる。EBNA-2 は直接 DNA に結合しないから細胞性の DNA 結合蛋白 RBPJk や Ets ファミリーの PU. 1 が介在して EBNA-2 をプロモータ近傍に結合させる。このとき EBNA-2 は自身の二つの多量体形成ドメインで何量体かの巨大分子となって存在し、酸性アミノ酸転写活性化領域で様々な転写因子 (TBP, TFIIB など) や p100, p300/CBP といった補助転写因子と結合し相互作用する。そして EBNA-LP は細胞性蛋白 HA95 などの相互作用を受けて A カイネースが介在する転写活性化に調節機能をあたえる補助因子として働く。EBNA-3 も RBPJk との結合能をもって EBNA-2 の機能に競合的に、時には協調的に働いて転写を制御している。EBNA-2, EBNA-LP によって活性化を受け EBNA の 10 倍量ものメッセージが転写される LMP 1 は、TNF リセプター/CD40 が送るのと同様の細胞増殖シグナルをリガンド無しに恒常的に送り続ける。LMP 1 の細胞質内領域

に結合した TRAF 1, 2, 3, 5 を介して NF κ B や JNK/p38 を活性化し, プロモータ部分に NF κ B や Jun/AP1 に応答する配列を持つ遺伝子の活性化をはかる. これらの遺伝子には細胞死を回避する A10 などの蛋白や細胞増殖に正に働く活性化抗原や転写因子等がある. 潜伏感染が成立した後の生体内では Cp プロモータ等は EBNA のフィードバックをうけて転写を停止し, EBNA-2, EBNA-LP, EBNA-3 の発現がなくなり, それによって LMP1 の発現誘導も止まる. かわって別のプロモータが EBNA-2 の影響を受けずに活性化し遺伝子発現するようになる. EBNA-1 が新たなプロモータから転写されるのは好例である. その時潜伏感染は次の段階に入ったといえるのかもしれない. 生体内の免疫防御網をかいくぐって EB ウイルス感染細胞が生存し続け, ウイルス粒子を産生する溶解感染に時折はいる特有の生活環を維持するために, EB ウイルスがかもつ智恵であると感じられる. このように試験管内の潜伏感染細胞の樹立は, EBNA-2 の遺伝子発現制御面からの関与と LMP1 のシグナル伝達機能に主として依存していると考えられる. しかし, 生体内ではさらに複雑な機構が付加されなければならないであろう. それが必須でない蛋白 LMP2 や RNA の EBERs であろう. LMP2 は lyn や syk などタイロシンリン酸化酵素のシグナル伝達系に影響を与えて, 細胞の活性化レベルを低く抑え免疫機構から逃れるように機能するらしい. EBER は B 細胞の悪性癌化度を高めるように働くと報告されているが, どのような EB ウイルス潜伏感染細胞にも発現が認められる普遍的な産物でもある. EBER 欠損組換えウイルスが正常に B 細胞を形質転換できることから潜伏感染の成立段階に必須ではないのであろうが, ポリメラーゼ 3 で転写され蛋白をコードしていない RNA がどのように細胞の悪性化に関与するの

か, 何故感染細胞に共通に発現しているのかは今後さらに詳細な解析が必要である.

参考文献

- 1) Elliott Kieff and Alan. B. Rickinson, (2001) Epstein-Barr Virus and its replication. In Fields' Virology, 4th edn. pp2511-2573. New York : Lippincott-Raven.
- 2) A. B. Rickinson and E. Kieff, (2001) Epstein-Barr Virus. In Fields' Virology, 4th edn. pp2575-2627. New York : Lippincott-Raven.
- 3) S. Harada, R. Yalamanchili and E. Kieff. (1998) Residues 231 to 280 of the Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 are not essential for primary B-lymphocyte growth transformation. J. Virol. **72**, 9948-9954.
- 4) S. Harada, R. Yalamanchili and E. Kieff. (2001) Epstein-Barr virus nuclear protein LP stimulates EBNA-2 acidic domain mediated transcriptional activation. J. Virol. **71**, 6611-6618.
- 5) S. Harada and E. Kieff. (1997) Epstein-Barr virus nuclear protein LP stimulates EBNA-2 acidic domain mediated transcriptional activation. J. Virol. **71**, 6611-6618.
- 6) Innoc Han, Shizuko Harada, David Weaver, Yong Xue, William Lane, Sigurd Orstavik, Bjorn Skalhegg, and Elliott Kieff (2001) EBNA-LP associates with cellular proteins including DNA-PK and HA95. J. Virol., **75**, 2475-2481
- 7) Innoc Han, Yong Xue, Shizuko Harada, Sigurd Orstavik, Bjorn Skalhegg, and Elliott Kieff (2002) Protein Kinase A associates with HA95 and affects transcriptional co-activation by Epstein-Barr virus nuclear proteins. Mol. Cell. Biol. **22**, 2136-2146.
- 8) 原田志津子, G. Mosialos. LMP1 は TNF リセプターファミリーのシグナル伝達系を模倣する? 細胞工学, 別冊「EB ウイルスとがん」(1996) **15**, 1241-1248.