

3. EB ウイルスによる発癌の分子機構

岩 切 大

北海道大学 遺伝子病制御研究所

EB ウイルス (EBV) は広くヒトに感染している 2 本鎖 DNA ウイルスで、バーキットリンパ腫やホジキンリンパ腫、上咽頭癌、胃癌など種々の悪性腫瘍との関連が知られている。EBV 関連癌と呼ばれるこれらの癌において EBV は潜伏感染を維持し、発現しているウイルス遺伝子の機能は発癌に寄与すると考えられている。本稿では、発癌に関わるとされる EBV 潜伏感染遺伝子のうち、特に膜蛋白質 LMP2A (latent membrane protein 2A)、及び non-coding RNA である EBER (EBV-encoded small RNA) の関与を中心に、EBV による発癌機構について概説する。LMP2A は自身で B 細胞抗原レセプターシグナルを模倣するなど宿主免疫シグナル分子との相互作用によりリンパ腫の発生に寄与する一方、上皮においても LMP2A による細胞内シグナル伝達の惹起が発癌に寄与することが明らかになっている。一方 EBER は部分的 2 本鎖 RNA (dsRNA) 構造を持つと考えられ、宿主の dsRNA 認識分子である RIG-I および TLR3 からのシグナル伝達を惹起するが、これらの自然免疫シグナルの活性化は、癌も含めた EBV による疾患の病態形成に寄与することが明らかにされている。

1. はじめに

Epstein-Barr ウイルス (EBV) はバーキットリンパ腫 (Burkitt's lymphoma : BL) から最初のヒト癌ウイルスとして 1964 年に分離された。その後現在までに、上咽頭癌 (nasopharyngeal carcinoma : NPC) やホジキンリンパ腫 (Hodgkin's lymphoma : HL)、NK/T リンパ腫、日和見リンパ腫、胃癌などへの関与が明らかにされてきた。これらを総称して EBV 関連癌と呼ぶ。癌細胞において EBV は潜伏感染状態を維持しており、発現しているウイルス遺伝子の機能が発癌に関与している。

2. EBV 潜伏感染遺伝子と各関連疾患における発現

EBV は約 170kb の二本鎖 DNA ウイルスで、2~3 歳までにおよそ 70% のヒトが感染し、ほとんどの成人は EBV 陽性である。思春期以降の初感染では約半数の例で伝染性

単核球症 (Infectious mononucleosis : IM) を呈するが、多くのヒトにおいては不顕性感染となり、メモリー B 細胞において終生潜伏感染を維持すると考えられている。一方 EBV 関連癌組織では B、T 細胞、上皮細胞等への潜伏感染が認められるが、各感染癌細胞で発現している潜伏感染遺伝子の種類は異なり、そのパターンによって潜伏感染様式は I-III (latency I-III) に分けられる。図 1 に各種 EBV 関連癌において発現している EBV 遺伝子を示す。BL や胃癌、NPC (約 2/3 の例) などで認められる I 型は最も発現する遺伝子が限定され、EBV 核抗原 (EBV-nuclear antigen : EBNA) 1、EBV がコードする小 RNA (EBV-encoded small RNA : EBER)、BamHIA rightward transcripts (BARTs) および一部の症例で膜蛋白質 Latent membrane protein (LMP) 2A が発現しているのみである。これらに LMP1 の発現が加わった II 型は HL や NK/T リンパ腫、NPC (約 1/3 の例) でみられる。EBV は *in vitro* において B 細胞を無限増殖可能なリンパ芽球様細胞株 (lymphoblastoid cell line : LCL) へとトランスフォーム (不死化とよばれる) する活性をもつ。LCL は全ての潜伏感染遺伝子が発現する III 型を示し、AIDS や臓器移植などに伴っておこる日和見リンパ腫では LCL 様の腫瘍細胞が増殖している。しかし正常な免疫状態では EBNA3 などが CTL の標的となるため LCL 様の細胞の増殖は困難となり、そのため遺伝子発現が限定された I また

連絡先

〒060-815

北海道札幌市北区北 15 条西 7

北海道大学 遺伝子病制御研究所

TEL: 011-706-5072

E-mail: iwakiri@igm.hokudai.ac.jp

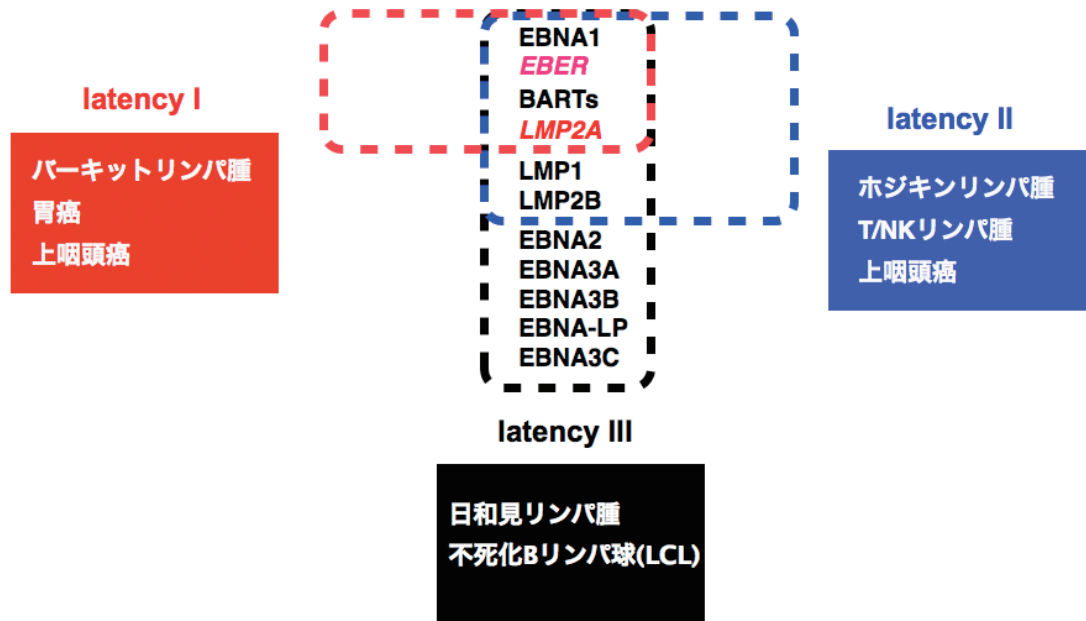


図1 種々のEBV関連癌における潜伏感染様式と発現するEBV遺伝子

LCL: in vitroでEBVにより不死化されたBリンパ球(lymphoblastoid cell line).

はIIの潜伏感染様式を示す腫瘍細胞が増殖可能と考えられている³¹⁾.

3. 膜蛋白質LMP2AとLMP1はホジキンリンパ腫の発生に寄与する

LMP2AのN末細胞内領域はITAM(immunoreceptor tyrosine-based activation motif)を有し、同じくITAMを有するB細胞抗原レセプター(BCR)が活性化された場合と同様にLyn, SykといったSrcファミリーチロシンキナーゼが会合してMAPキナーゼ(MAPK), PI3キナーゼ(PI3K), Akt等の活性化をひき起こす(図2)。つまりLMP2AはBCRからのシグナル伝達を模倣すると考えられ⁴⁾, LMP2Aのトランスジェニック(Tg)マウスではBCR陰性のB細胞が末梢リンパ組織に出現することが示されている²⁸⁾。そしてこのLMP2Aが、同じく膜蛋白質であるLMP1と協調してHodgkin Reed-Sternberg(HRS)細胞の出現, HL発生に寄与しているという仮説が提唱されている(図2)。LMP1はEBVによるB細胞不死化に必須であり¹⁹⁾, C末側細胞内領域にはTransformation effector site(TES)-1, 2とよばれる不死化活性を担うドメインが存在する。ここにTNF-receptor-associated factor(TRAF)及びTNF-receptor-associated death domain(TRADD)が会合して細胞内シグナル伝達を惹起し¹¹⁾, NF- κ BやJNK, p38MAPK経路などが恒常的に活性化される^{12, 21, 11, 8)}。これはB細胞の活性化や増殖, 免疫グロ

ブリン(Ig)クラススイッチや胚中心(germinal center: GC)形成に必要なCD40からのシグナル伝達と同様の経路であり, LMP1はCD40からのシグナル伝達を模倣すると考えられている³⁷⁾。HRS細胞は, IgのgenotypeからGCにおける体細胞突然変異により生じたいわゆるcrippled GC B cellであると考えられ, 通常はBCR, CD40からの生存シグナルを受け取れずに死滅する。そこでEBV感染によっておこるLMP2AによるBCRシグナルの代替及びLMP1によるCD40シグナルの模倣が, HRS細胞を生存・増殖へと導くというメカニズムが存在するのではないかという推測が成り立つ。これについては, 扁桃のGC B細胞をEBVでトランスフォームするとcrippled GC B cell-LCLの増殖が認められるという報告がこれまでになされ, この仮説を有力なものにしている^{13, 3, 5, 23)}。

4. 上皮での発癌におけるLMP2Aの役割

LMP2AはLMP1が発現していないI型のEBV関連癌でも発現が認められる。胃癌や一部の鼻咽頭癌といった, I型の上皮系の癌の発生においても, LMP2Aが発癌に寄与していることがこれまでの研究で示されている。LMP2Aは上皮細胞においても, そのN末細胞内領域において細胞内シグナル分子と会合しシグナル伝達を惹起し, LMP2Aの過剰発現によりおこるPI3K-Akt経路の活性化は, 上皮細胞の悪性化をひき起こす^{6, 36)}。しかし, EBV陽性胃癌組織などにおけるLMP2Aの発現は, こうしたin vitroの過剰発現で得られる発現量より著しく低い。これ

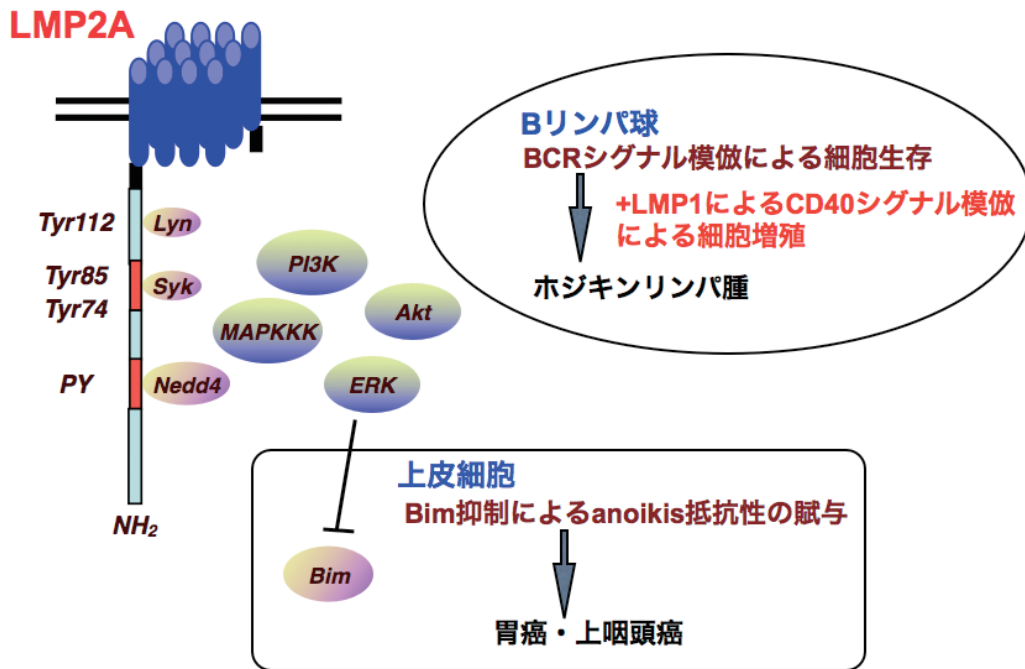


図2 LMP2Aによる細胞内シグナル伝達活性化と発癌への寄与

LMP2AはBリンパ球においてはBCRシグナル伝達を模倣し、CD40シグナルを模倣するLMP1と協調してホジキン細胞の生存、増殖を維持、ホジキンリンパ腫発生に寄与する。また上皮細胞において、LMP2AはERKの恒常的活性化によるBimの分解促進により、anoikis抵抗性を誘導、発癌に寄与する。

に関し我々は、LMP2Aが持つある活性は、EBVが持続感染した細胞で見られる、過剰発現よりもはるかに低い発現レベルでも認められるということを示した。LMP2Aによって惹起されるMAPK/ERK経路の恒常的な活性化は、上皮細胞で足場消失に伴って誘導されるアポトーシス(anoikis)に対する抵抗性をもたらす。その主な分子機構は、LMP2Aによる恒常的なERK活性化によるanoikis誘導因子Bimの分解促進であり、結果EBV感染上皮細胞は悪性形質のひとつであるanoikis抵抗性を獲得するというパスウェイの存在が示唆された(図2)¹⁹⁾。このほか、LMP2AによってひきおこされるSTAT3の活性化が、DNMT1発現誘導を介したDNAメチル化促進によりPTENの発現を低下させ、胃癌発生に寄与するという報告もなされている¹⁴⁾。以上のように、上皮系の癌においても、EBVがLMP2Aによる細胞内シグナル分子の活性化を介して発癌に寄与するという機構の詳細が明らかになってきている。

5. EBERの機能と自然免疫シグナルの修飾による発癌機構

EBERは蛋白質に翻訳されないnon-coding RNA(ncRNA)であり、I-III型すべての潜伏感染様式で発現している。それぞれ167、173塩基のEBER1、EBER2からなり、主に核に局在し、最大 10^7 コピー存在する。EBER

は複数のステムループ構造を含む高度な2次構造を形成すると予想され(図3)³²⁾、その2次構造はアデノウイルスの小RNAであるVA1、VA2、また細胞のU6小RNAと高い類似性をもつ³²⁾。EBERは発癌において重要な役割を果たしていることを示す知見がこれまでに報告されている。EBERのTgマウスではリンパ系の化形成やリンパ腫の発生がみられる³⁰⁾。またRNA dependent protein kinase(PKR)との相互作用についても明らかにされている。PKRはI型インターフェロン(IFN)により誘導され、ウイルス複製時に生じる2本鎖RNA(dsRNA)と結合すると自己リン酸化により活性化型となり、蛋白質合成阻害やアポトーシス誘導を介した抗ウイルス作用をもたらす⁸⁾。EBERはPKRに結合してこの活性化を阻害し、結果IFNによるアポトーシス誘導を阻害し、これがEBVによる発癌機構のひとつとして働いていることが示唆されている²⁶⁾。またEBERは種々のEBV感染癌細胞において、増殖因子の産生を誘導する。即ち、BL細胞ではIL-10、T/NKリンパ腫細胞においてIL-9、胃癌細胞などにおいてはインスリン様増殖因子(IGF)1の発現を誘導し、オートクライン作用によりEBV感染細胞の増殖を促進することがこれまでに明らかにされている^{22, 39, 15, 16)}。しかしながら、ncRNAであるEBERによる増殖因子の産生誘導の機構の詳細については不明であった。これに関して我々

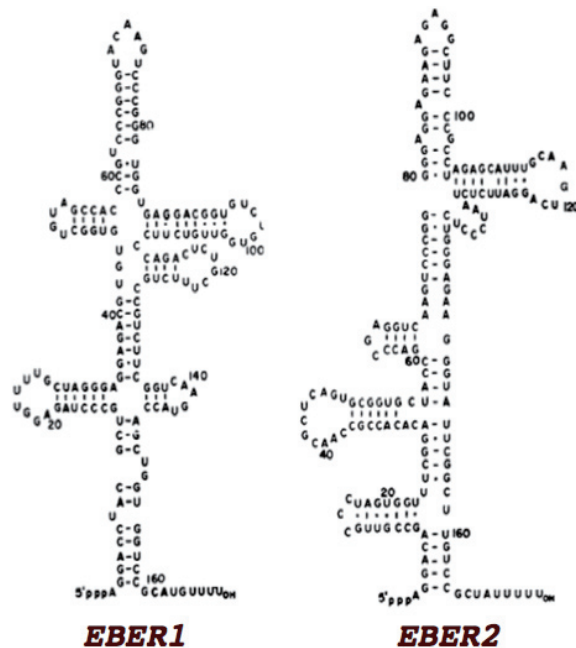


図3 EBVの non-coding RNA EBERの2次構造(文献32より改変)

EBERはEBER1およびEBER2の2種類からなり、複数のステムループ構造を含む高度な2次構造を形成すると考えられている。

は、dsRNA構造をもつと考えられるEBERと宿主の自然免疫機構との相互作用が重要な役割を果たしていることを明らかにした。Retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I)は感染で細胞内に生じたウイルス由来のRNAとRNA helicase domainを介し相互作用することにより活性化され、caspase recruitment domain (CARD)を介したIRF3/7やNF- κ Bの活性化によるI型IFNやサイトカイン産生を誘導し、抗ウイルス状態へと導く^{41,28,7)}。我々はEBERがRIG-Iと相互作用しこれを活性化、下流のシグナル伝達を惹起すること、またBL細胞においてRIG-Iシグナルが恒常的に活性化されていることを明らかにした³³⁾。EBERによるRIG-Iシグナルの恒常的活性化は、抗ウイルス因子であるI型IFNの産生も誘導するためウイルス感染の維持には不利な状況と推測される。しかしEBERはI型IFNにより誘導されるPKRを阻害するなどRIG-I活性化による抗ウイルス作用を回避し、潜伏感染を保持できると考えられた(図4)¹⁸⁾。さらに我々はその後、RIG-Iシグナルの活性化がEBVによる発癌にも寄与していることを明らかにした。EBERによるBLの増殖因子IL-10の産生誘導にはRIG-Iの活性化が必要であること、そしてそれはNF- κ Bの活性に依存せず、IRF3の活性化を介しておこることがわかった³⁴⁾。以上のことから、宿主の自然免疫機構を巧みに制御することにより、EBVは潜伏感染を維持し、さらには癌の発生に貢献しているということが示されること

となった。また我々は、やはりウイルスRNAの受容体であり、dsRNAを認識して活性化され自然免疫応答を惹起するtoll-like receptor 3 (TLR3)²⁾をEBERが活性化するということが明らかにした。EBV感染細胞よりEBERは細胞外に放出され、それは免疫系細胞のTLR3シグナルを活性化する¹⁷⁾。EBV感染によって引き起こされるIMや、EBV関連血球貪食性リンパ組織球症(EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: EBV-HLH)といった疾患の患者やヒト化マウスモデルではEBERが血中に検出されることから^{17,34)}、EBERによるTLR3シグナル活性化を介した種々のサイトカイン産生誘導などが、これらの疾患の病態形成の一翼を担っていることが示唆されている(図4)¹⁸⁾。これまでの研究で、EBER欠損ウイルスではB細胞の不死化効率が著しく低下し、それはEBER2によるIL-6産生誘導が低下することによることも明らかにされている^{40,38)}が、こうした知見はEBERによる自然免疫シグナルの制御がB細胞の不死化、およびそれを背景とした日和見リンパ腫の発生にも関わっている可能性を支持するものといえる。一方こうしたEBERによる宿主自然免疫シグナルの制御は、種々のEBウイルス感染癌組織においても恒常的に起こっていて、とくに胃癌など上皮系の癌の発生において増殖因子の産生など主要な役割を果たしていることが予想され、我々は研究を進めている。

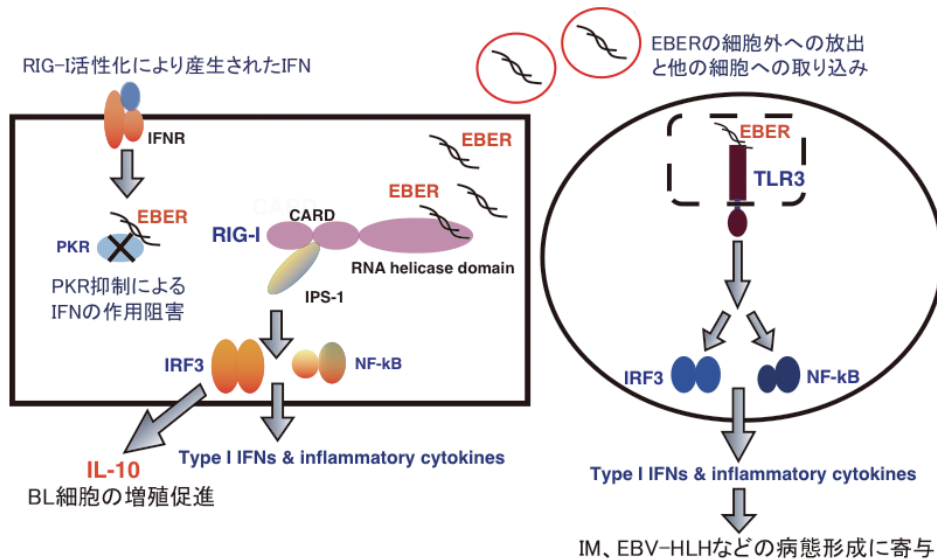


図4 EBVによる自然免疫シグナル活性化を介した病原性発現 (文献18より改変)

EBVはBL細胞においてRIG-Iシグナルの恒常的な活性化を惹起し、IRF3の活性化を介してIL-10の産生を誘導、BL細胞の増殖を促進する。一方、EBVは細胞外に分泌され、それがTLR3シグナルの活性化を介して自然免疫応答を誘導することにより、IMやEBV-HLHなどの病態形成に寄与する。

6. EBV miRNA とエクソソーム分泌の発癌への関与

遺伝子の発現制御に関わるマイクロRNA (miRNA) は、近年その機能と発癌との関連が注目されているncRNAである。EBV自身がコードし、種々のEBV関連癌でもその発現が認められるBART miRNAは、細胞の悪性化誘導能をもつことが示されている²⁴⁾。またEBV感染細胞から分泌されるエクソソーム中にはBART miRNAやLMP1も含まれ、それを取り込んだ細胞において様々な活性を示すことも明らかにされている^{25, 27)}。種々の癌との関連が注目されているエクソソーム中に、EBVのmiRNAや蛋白質が含まれ細胞外に分泌され機能するというそれらの知見は、新たなEBVによる発癌機構を示唆するものとして非常に興味深い。同様に細胞外に放出され活性を示すEBVもエクソソームに含まれて分泌されると予想されることから¹⁾、EBV感染細胞より分泌されるエクソソームは複数のEBVによる病原性発現機構に関わっていると推測され、今後の研究進展によりその詳細が明らかになってくるものと思われる。

おわりに

1964年にEBVが初めてのヒト癌ウイルスとしてバーキットリンパ腫より発見されてから今年で50年を迎えた⁹⁾。その間EBVは種々の癌などとの関連が明らかにされるなどその研究が続けられ、今日に至っている。今後miRNAやエクソソームの機能も含めたEBV研究がさらに進展し、

ウイルス発癌の分子機構を標的とした、EBV関連癌の新たな治療法の開発へと発展していくことが期待される。

文献

- 1) Ahmed W, Khan G.: The labyrinth of interactions of Epstein-Barr virus-encoded small RNAs. *Rev. Med. Virol.* 24:3-14, 2014.
- 2) Alexopoulou, L., Holt, A.C., Medzhitov, R., Flavell, R.A.: Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 413:732-738, 2001.
- 3) Bechtel D, Kurth J, Unkel C, Kuppers R.: Transformation of BCR-deficient germinal-center B cells by EBV supports a major role of the virus in the pathogenesis of Hodgkin and posttransplantation lymphomas. *Blood* 106:4345-4350, 2005.
- 4) Caldwell RG, Wilson JB, Anderson SJ, Longnecker R.: Epstein-Barr virus LMP2A drives B cell development and survival in the absence of normal B cell receptor signals. *Immunity* 9: 405-411, 1998.
- 5) Chaganti S, Bell AI, Pastor NB, Milner AE, Drayson M, Gordon J, Rickinson AB.: Epstein-Barr virus infection in vitro can rescue germinal center B cells with inactivated immunoglobulin genes. *Blood* 106:4249-4252, 2005.
- 6) Chen SY, Lu J, Shih YC, Tsai CH.: Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A regulates c-Jun protein through extracellular signal-regulated kinase. *J. Virol.* 76: 9556-9561, 2002.
- 7) Cui S, Eisenächer K, Kirchhofer A, Brzózka K, Lam-

- mens A, Lammens K, Fujita T, Conzelmann KK, Krug A, Hopfner KP: The C-terminal regulatory domain is the RNA 5'-triphosphate sensor of RIG-I. *Molecular Cell* 29:169-179, 2008.
- 8) Eliopoulos AG, Gallagher NJ, Blake SM, Dawson CW, Young LS: Activation of p38-mitogen activated protein kinase pathway by Epstein-Barr virus -encoded latent membrane protein 1 coregulates interleukin-6 and interleukin-8 production. *J. Biol. Chem.* 274:16085-16096, 1999.
 - 9) Epstein MA, Achong BG, Barr YM: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1: 702-703, 1964.
 - 10) Garcia MA, Gil J, Ventoso I, Guerra S, Domingo E, Tivas C, Esteban M: Impact of protein kinase PKR in cell biology: from antiviral to antiproliferative action. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 70:1032-1060, 2006.
 - 11) Gires O, Kohlhuber F, Kilger E, Baumann M, Kieser A, Kaiser C, Zeidler R, Scheffer B, Ueffing M, Hammerschmidt W: Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus interacts with JAK3 and activates STAT proteins. *EMBO J.* 18:3064-3073, 1999.
 - 12) Hammarskjöld ML, Simurda MC: Epstein-Barr virus latent membrane protein transactivates the human immunodeficiency virus type 1 long terminal repeat through induction of NF- κ B activity. *J. Virol.* 66: 6496-501, 1992.
 - 13) Hammerschmidt W, Sugden B: Epstein-Barr virus sustains Burkitt's lymphomas and Hodgkin's disease. *Trends Mol. Med.* 10:331-336, 2004.
 - 14) Hino R, Uozaki, H, Murakami N, Ushiku T, Shinozaki A, Ishikawa S, Morikawa T, Nakaya T, Sakatani T, Takada K, Fukayama M: Activation of DNA methyltransferase 1 by EBV latent membrane protein 2A leads to promoter hypermethylation of PTEN gene in gastric carcinoma. *Cancer Res.* 69: 2766-2774, 2009.
 - 15) Iwakiri D, Eizuru Y, Tokunaga M, Takada K: Auto-crine Growth of Epstein-Barr Virus-Positive Gastric Carcinoma Cells Mediated by an Epstein-Barr Virus-Encoded Small RNA. *Cancer Res.* 63:7062-7067, 2003.
 - 16) Iwakiri D, Sheen TS, Chen JY, Huang DP, Takada K: Epstein-Barr virus-encoded small RNA induces insulin-like growth factor 1 and supports growth of nasopharyngeal carcinoma-derived cell lines. *Oncogene* 24:1767-1773, 2005.
 - 17) Iwakiri, D., Zhou, L., Samanta, M., Matsumoto, M., Ebihara, T., Seya, T., Imai, S., Fujieda, M., Kawa, K., Takada, K.: Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling from toll-like receptor 3. *J. Exp. Med.* 206:2091-2099, 2009.
 - 18) Iwakiri D, Takada K: Role of EBV in the pathogenesis of EBV infection. *Adv. Cancer Res.* 107:119-136, 2010.
 - 19) Iwakiri D, Minamitani, T, Samanta, M. : Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A contributes to anoikis resistance through ERK activation. *J. Virol.* 87:8227-8234, 2013.
 - 20) Kaye KM, Izumi KM, Kieff E.: Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 is essential for B-lymphocyte growth transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90: 9150-9154, 1993.
 - 21) Kieser A, Kilger E, Gires O, Ueffing M, Kolch W, Hammerschmidt W: Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 triggers AP-1 activity via the c-Jun N-terminal kinase cascade. *EMBO J.* 16:6478-6485, 1997.
 - 22) Kitagawa N, Goto M, Kurozumi K, Maruo S, Fukayama M, Naoe T, Yasukawa M, Hino K, Suzuki T, Todo S, Takada K.: Epstein-Barr virus-encoded poly(A)- RNA supports Burkitt's lymphoma growth through interleukin-10 induction. *EMBO J.* 19: 6742-6750, 2000.
 - 23) Mancao C, Altmann M, Jungnickel B, Hammerschmidt W: Rescue of "crippled" germinal center B cells from apoptosis by Epstein-Barr virus. *Blood* 106:4339-4344, 2005.
 - 24) Marquitz AR, Mathur A, Shair KH, Raab-Traub N.: Infection of Epstein-Barr virus in a gastric carcinoma cell line induces anchorage independence and global changes in gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 109:9593-9598, 2012.
 - 25) Meckes DG Jr, Shair KH, Marquitz AR, Kung CP, Edwards RH, Raab-Traub N.: Human tumor virus utilizes exosomes for intercellular communication. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 107:20370-20375, 2010.
 - 26) Nanbo A, Inoue K, Adachi-Takasawa K, Takada K.: Epstein-Barr virus RNA confers resistance to interferon- α -induced apoptosis in Burkitt's lymphoma. *EMBO J.* 5: 954-965, 2002.
 - 27) Pegtel DM, Cosmopoulos K, Thorley-Lawson DA, van Eijndhoven MA, Hopmans ES, Lindenberg JL, de Gruijl TD, Würdinger T, Middeldorp JM.: Functional delivery of viral miRNAs via exosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:6328-6333, 2010.
 - 28) Pichlmair A, Schulz O, Tan CP, Nässtrand TI, Liljeström P, Weber F, Reis e Sousa C.: RIG-I-mediated antiviral responses to single-stranded RNA bearing 5'-phosphates. *Science* 314:997-1001, 2006.
 - 29) Portis T, Longnecker R.: Epstein-Barr virus (EBV) LMP2A mediates B-lymphocyte survival through constitutive activation of the Ras/PI3K/Akt pathway. *Oncogene* 23:8619-8628, 2004.
 - 30) Repellin CE, Tsimbouri PM, Philbey AW, Wilson JB.: Lymphoid hyperplasia and lymphoma in transgenic mice expressing the small non-coding RNA, EBER1 of Epstein-Barr virus. *PLoS One* 5: e9092, 2010.
 - 31) Rickinson AB, Kieff E.: Epstein-Barr virus. (Knipe DM, et al. eds. *Fields Virology*, 5th Ed., Lippincott-Raven Philadelphia): pp.2655-2700, 2007.
 - 32) Rosa MD, Gottlieb E, Lerner MR, Steitz JA.: Striking similarities are exhibited by two small Epstein-Barr virus-encoded ribonucleic acids and the adenovirus-associated ribonucleic acids VAI and VAIL. *Mol. Cell. Biol.* 1: 785-796, 1981.
 - 33) Samanta M, Iwakiri D, Kanda T, Imaizumi T, Takada K.: EB virus-encoded RNAs are recognized by RIG-I and activate signaling to induce type I IFN. *EMBO J.* 25:4207-4214, 2006.
 - 34) Samanta M, Iwakiri D, Takada K.: Epstein-Barr virus-

- encoded small RNA induces IL-10 through RIG-I-mediated IRF-3 signaling. *Oncogene* 27:4150–4160, 2008.
- 35) Sato K, Misawa N, Nie C, Satou Y, Iwakiri D, Matsuo-ka M, Takahashi R, Kuzushima K, Ito M, Takada K, Koyanagi Y.: A novel animal model of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in humanized mice. *Blood* 117:5663-5673, 2011.
- 36) Scholle F, Bendt KM, Raab-Traub N.: Epstein-Barr virus LMP2A transforms epithelial cells, inhibits cell differentiation, and activates Akt. *J. Virol.* 74:10681-10689, 2000.
- 37) Uchida J, Yasui T, Takaoka-Shichijo Y, Muraoka M, Kulwichit W, Raab-Traub N, Kikutani H.: Mimicry of CD40 signals by Epstein-Barr virus LMP1 in B lymphocyte responses. *Science* 286:300-303, 1999.
- 38) Wu Y, Maruo S, Yajima M, Kanda T, Takada K.: Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA 2 (EBER2) but not EBER1 plays a critical role in EBV-induced B-cell growth transformation. *J. Virol.* 81:11236–11245, 2007.
- 39) Yang L, Aozasa K, Ohimi K, Takada K.: Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA promotes growth of EBV-infected T cells through interleukin-9 induction. *Cancer Res.* 64:5332-5337, 2004.
- 40) Yajima M, Kanda T, Takada K. Critical role of Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA in efficient EBV-induced B-lymphocyte growth transformation. *J. Virol.* 79:4298–4307, 2005.
- 41) Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, *et al.* The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nature Immunol.* 5: 730–737, 2004.

Molecular Mechanisms of Epstein-Barr virus-mediated carcinogenesis

Dai IWAKIRI

Institute for Genetic Medicine
Hokkaido University
N15 W7 Kita-Ku, Sapporo 060-0815 Hokkaido, Japan
e-mail: iwakiri@igm.hokudai.ac.jp

Epstein-Barr virus (EBV), a ubiquitous human double stranded DNA virus, is associated with a variety of malignancies including Burkitt's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, nasopharyngeal carcinoma (NPC) and gastric carcinoma (GC). These EBV-associated cancers are characterized by the proliferation of monoclonal EBV-infected cells, and viral gene expression in these cells is limited to a subset of latent genes, indicating that EBV latent genes contribute to carcinogenesis. Here I describe the mechanisms of carcinogenesis by EBV, focusing on the function of two EBV latent genes, latent membrane protein 2A (LMP2A) and EBV-encoded small RNA (EBER). LMP2A, which is known to mimic the B cell receptor (BCR) signaling, has been reported to contribute to malignant lymphoma development through the modulation of immune signals. Also, it has been demonstrated that LMP2A-mediated intracellular signaling plays significant roles in epithelial carcinogenesis. On the other hand, it has been demonstrated that EBER, which is expected to form double stranded RNA (dsRNA) structure, triggers a signal transduction from host viral RNA sensors RIG-I and TLR3. Activation of innate immune signals by EBER has been reported to contribute to the pathogenesis of EBV-associated diseases, including cancers.

