

福岡秀敏 学位論文要旨

主論文

No Association of Mouse Mammary Tumor Virus-Related Retrovirus with Japanese Cases of Breast Cancer

日本人乳癌とマウス乳腺腫瘍ウイルス類縁レトロウイルスとの関連性はない

福岡秀敏、森内昌子、矢野 洋、永安 武、森内浩幸

Journal of Medical Virology 80(8):1447-1451, 2008

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻
(指導教授：永安 武 教授)

【緒 言】

マウス乳腺腫瘍ウイルス Mouse Mammary Tumor Virus (以下：MMTV) は、ある種のマウスに乳癌を発生させるレトロウイルスである。ヒト乳癌においてもウイルス発癌の可能性を示唆する報告があるが、いまだ証明はされていない。以前から乳癌患者の血清や胸水内に MMTV に対する抗体が存在するなどのヒト乳癌と MMTV の関連を示唆する報告があったが、近年欧米において乳癌患者の 32～74% で乳癌組織内に MMTV env 遺伝子に類似した塩基配列が存在するが正常乳腺組織内には存在しないという報告、さらに MMTV env 遺伝子陽性患者の 66% にその発現が認められ、電子顕微鏡で乳癌細胞内にウイルス粒子を認めたとの報告がなされたことから、MMTV 類縁レトロウイルスが発癌に関与していることが示唆された。しかしながら、その存在を否定する論文も散見され、議論が続いている。今回、日本人乳癌組織内の MMTV 類縁レトロウイルスの存在を検索し、乳癌におけるウイルス発癌の可能性を検討した。

【対象と方法】

1997～2000 年の期間に長崎大学第一外科で摘出した乳癌組織 46 例と良性乳腺腫瘍 3 例を対象とした。また、乳癌細胞株の MCF-7 細胞についても検討した。乳癌新鮮凍結標本からゲノム DNA を抽出し、高品質の DNA が十分量取れたことの確認を β -globin 遺伝子の PCR 増幅により行った。MMTV 類縁レトロウイルスの存在は PCR+Southern blotting 法を用いて検索した。陽性コントロールとして 690 bp の MMTV env 遺伝子を組み込んだ plasmid を用いた。MMTV env 遺伝子特異的 primer pair を用いて PCR を施行し、2% アガロースゲル電気泳動の後、nylon membrane に転写し 24 bp の internal probe を用いて Southern blotting を行った。

【結 果】

全検体から高品質の DNA が十分量取れたことが確認できた。陽性コントロールを用いた PCR+Southern blotting 法で、 10^1 コピーの MMTV env 遺伝子が検出できることを確認した。Southern blotting 法は、正常ヒト組織に存在する内因性レトロウイルス (HERV) DNA に非特異的反応を示さないことも確認した。

この条件下で乳癌組織 46 例と良性乳腺腫瘍 3 例について検討をおこなったが、全例で MMTV env 遺伝子は検出不能であった。また、過去の報告で MMTV env 遺伝子陽性とされた MCF-7 細胞からも MMTV env 遺伝子の検出は出来なかった。

【考 察】

乳癌は世界的にも女性の死因の上位を占める疾患であり、様々な発癌因子 (遺伝子異常、生活習慣、エストロゲンなど) が報告されている。近年、ヒト乳癌組織内に MMTV 類縁レトロウイルスの存在が報告されたことで、ウイルス発癌説が脚光を浴びた。ウイルス発癌が解明されれば、抗ウイルス薬やワクチンによる治療や予防の可能性が出てくる。

今回、日本人乳癌組織内の MMTV 類縁レトロウイルスの存在を調査したが、非常に高感度の手法であるにもかかわらず、日本人乳癌組織内にウイルスを検出することができなかった。この結果にはいくつかの可能性が示唆される。

第一に、乳癌が MMTV による人畜共通感染症と考えるなら、その発症に地域性が存在することである。MMTV はある種のマウス (*Mus domesticus*) に感染し発癌することが知られているが、*M. domesticus* の生存分布とヒト乳癌の発生頻度との関連性が指摘されており、これまで報告されてきた国は概ねこの地域性と一致している。日本は *M. domesticus* が少ない地域であるためウイルスを検出できなかった可能性がある。

第二に、これまで報告されてきた乳癌組織内の MMTV 類縁レトロウイルスは、HERV の塩基配列を非特異的に認識した可能性がある。ある種の HERV と MMTV の相同性は高く、これらを厳密に区別して検出できたか疑問が残る。これまでの報告者が陽性細胞コントロールとして用いてきた MCF-7 細胞においてすら MMTV 類縁ウイルスを検出できなかったのは、そのためかも知れない。

最後に、いずれにしても乳癌細胞自体には MMTV env 遺伝子が含まれていない可能性が高い。癌細胞は monoclonal と考えられるため、癌細胞内にウイルスが存在するならば、乳癌組織内には相当量のウイルスが確認できるはずである。しかし、これまでの報告でのウイルス量は非常に少ないと考えられる。MMTV はリンパ球に感染する性質があるため、乳癌細胞周囲に浸潤したリンパ球内の MMTV を検出していたのかもしれない。

以上の理由から、ヒト乳癌のウイルス発癌は完全に否定はできないものの、少なくとも日本人に関しては大きな原因とは考えられない。