

## 18. HHV-6・HHV-7

## —β-ヘルペスウイルスの共通点と相違点—

近藤 一博

## はじめに

ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) とヒトヘルペスウイルス7 (HHV-7) は、ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) と共にβ-ヘルペスウイルス亜科を形成する。しかし、HHV-6, 7はHCMVとは切り離して取り扱われることが多かった。この総説では、β-ヘルペスウイルスに共通の性質や、β-ヘルペスに属するウイルス間で異なる性質をクローズアップする事により、β-ヘルペスウイルスの本質やそれぞれのウイルスの重要な特徴、研究の問題点を浮き彫りにすることを目的とした。

## 背景

主としてヒトに感染すると考えられるヘルペスウイルスは、現在8種類同定されている。ヘルペスウイルスは、大型のDNAウイルスで、その共通の性質として、i) 初感染時に急性疾患を生じた後、潜伏感染化し、加齢、臓器移植、AIDS等により免疫能が抑制された時に再活性化し、何らかの疾患を生じる。ii) 80から200の遺伝子をもつが、ウイルスの増殖に必要な遺伝子はその半分以下で、それ以外の遺伝子は、自分自身の生存を有利にするために、潜伏感染、発癌、宿主の免疫能の抑制など、宿主との相互作用および宿主細胞機能の修飾に必要であるとされている。ヘルペスウイルスは、遺伝子の大きさだけを見ても判る通り、互いにかなり異なった遺伝子構造を持つ。また、このウイルスは、主としてその進化の系統樹に従って、α, β, γの3亜科に分類され、亜科ごとに共通した生物学的性質を持つ。例えば、α-ヘルペスウイルスは、神経細胞で潜

伏感染・再活性化を生じる神経向性のウイルスで、γ-ヘルペスウイルスは、腫瘍原性を持つ (表1参照)。

ヒトのβ-ヘルペスウイルスは、1956年に発見されたヒトサイトメガロウイルス (HCMV)、1986年発見のヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)、1990発見のヒトヘルペスウイルス7 (HHV-7) からなる。また、HHV-6は、モノクローナル抗体の反応性、ウイルスDNAの制限酵素切断部位、遺伝子の塩基配列、宿主域などより2グループに分類され、HHV-6 variant A, HHV-6 variant Bと呼ばれる。β-ヘルペスの生物学的性質はα, γ-ヘルペスほど明らかな共通性は今のところ明らかになっていない。それでも、いくつかの点でβ-ヘルペスの本質とも言える性質がある。このoverviewでは、そのような性質について概説したいと考えている。

## β-ヘルペスウイルスの病原性

β-ヘルペスは、免疫力の強い宿主にはあまり重篤な疾患を生じない。HCMVは、初感染時はほとんど無症候性、HHV-6 BとHHV-7が突発性発疹の原因となる。その一方で、免疫力の弱い者 (臓器移植患者、AIDS患者、新生児、胎児) に対する影響は大きく、表2に示す様な致死的な疾患を生じる事がある。このなかで、特に問題となるのは、HCMVによる間質性肺炎と網膜炎である。間質性肺炎は臓器移植患者で、網膜炎はAIDS患者で高頻度に見られる。HHV-6においても免疫抑制患者の間質性肺炎や造血抑制<sup>1)</sup>があるが、頻度や重傷度は低い<sup>2)</sup>。最近、HHV-6で問題となるのが、血液幹細胞移植患者で発症する脳炎である<sup>3)</sup>。HHV-6は、3種のβ-ヘルペスのなかでは例外的に神経向性が強く、その初感染 (突発性発疹) 時には、9割の患者で脳内へのウイルスの移行が見られる。また、繰り返し熱性痙攣を生じる小児では、痙攣時に脳内で潜伏感染していたHHV-6が再活性化している事が知られている<sup>4)</sup>。

また、表2に示される様に、β-ヘルペスは、いくつかの (慢性) 疾患の原因ウイルスである可能性が指摘されている。この様に多くの疾患との関わりが取り沙汰されるの

大阪大学大学院医学系研究科微生物学講座 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2)

Common features of human beta-herpesviruses.

Kazuhiro Kondo

Department of Microbiology, Osaka University Medical School

2-2 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

TEL: 06-6879-3323, FAX: 06-6879-3329

E-mail: kkondo@micro.med.osaka-u.ac.jp

表1 ヒトヘルペスウイルスの分類

亜科	正式名	俗名	遺伝子の大きさ (Kbps)
α-ヘルペスウイルス	ヒトヘルペスウイルス 1	単純ヘルペスウイルス I 型	152
	ヒトヘルペスウイルス 2	単純ヘルペスウイルス II 型	152
	ヒトヘルペスウイルス 3	水痘帯状疱疹ウイルス	125
β-ヘルペスウイルス	ヒトヘルペスウイルス 5	ヒトサイトメガロウイルス	約230
	ヒトヘルペスウイルス 6 A	なし	約160
	ヒトヘルペスウイルス 6 B	なし	約160
	ヒトヘルペスウイルス 7	なし	145
γ-ヘルペスウイルス	ヒトヘルペスウイルス 4	エプシュタイン-バーウイルス	172
	ヒトヘルペスウイルス 8	カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス	約160~170

主としてヒトに感染すると考えられるヘルペスウイルスの正式名称と俗名を示した。

ヒトヘルペスウイルス 6 という呼び名は, Herpesvirus Study Group of the International Committee on the Taxonomy of Viruses による, 新しいヘルペスウイルスの命名法にもとづいて付けられた human herpesvirus No. 6 の邦訳である。この時同時に, 他のヘルペスウイルスにもこの正式名称が冠された。これに従うと, HCMV は, human herpesvirus 5 (HHV-5), 単純ヘルペスウイルス I 型は, human herpesvirus 1 (HHV-1), 単純ヘルペスウイルス II 型は, HHV-2 となる。これからも判る通り, HHV-6 を「ヒトヘルペスウイルス 6 型」と訳すのは間違い。

なお, HHV-6 は, HHV-6 variant B (HHV-6 B) が突発性発疹の原因ウイルスである。HHV-6 A が引き起こす疾患は明らかでない。また, その分布は世界的にみて HHV-6 B が優勢である。本邦でも, HHV-6 A 感染者はあまり見られない。

表2 βヘルペスウイルスの病原性

ウイルス名	初感染時に見られる疾患	再活性化時に見られる疾患
HCMV	無症候性	肺炎, 網膜炎, 造血障害 (動脈硬化), (Guillain-Barre 症候群)
	先天性および周生期サイトメガロウイルス感染症	
HHV-6 A	不明 (発熱性疾患)	(多発性硬化症)
HHV-6 B	突発性発疹	熱性痙攣, 脳炎, 肺炎, 造血障害 (慢性疲労症候群), (悪性リンパ腫)
	熱性痙攣	
HHV-7	突発性発疹	(肺炎)

β-ヘルペス感染によって生ずると考えられている疾患を示す。主として免疫抑制患者で生じる疾患は下線付きで, 可能性が指摘されているが確定していないものは, 括弧付きで示している。これ以外にも, β-ヘルペス全体に共通して, 慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患との関連が報告されている。また, HHV-7 と Pityriasis rosea との関係が取り沙汰された事もあるが現在是否定的。

は, 後述する様に, β-ヘルペスが血球中で潜伏感染・再活性化をするために, 健常人を含めて様々な疾患の患者から検出されてしまうことによる。このため, 疾患との関わりを確定させるためには, 単なるウイルス DNA 検出やウイルス分離以外の証拠が必要であると思われる。

β-ヘルペスウイルス間の遺伝子の比較

HHV-6 および HHV-7 の遺伝子は, 両端に direct repeat と呼ばれる同じ方向を向いた繰り返し配列をもつ (図 1 中に矢で示す)。この形は, inverted repeat と呼ばれる反対方向を向いた繰り返し配列を持つ HCMV とかなり異なっている。しかし, その蛋白質コード領域の並び方は, HCMV と非常に良く似ている (図 1 に遺伝子配列が位置的に相同である部位を示した)。

HCMV と HHV-6, HHV-7 を比べた場合, 最も特徴的な事は, HHV-6, 7 には HCMV の unique short (US) 領域がないという事である。HCMV の US 領域には, 少なくとも US 1 ~ US36 と呼ばれる 36 個の遺伝子がコードされているが, 少なくとも US 1 ~ US15 までの 15 遺伝子が欠失しても HCMV の増殖は阻害されない事が知られている。

このなかで, US 2, US 3, US 6, US11 は感染細胞上の主要組織適合抗原 MHC class I の発現を抑制し, HCMV が宿主の免疫監視機構に捕らえられ難くする働きがあると考えられている。ただし, HHV-6 はこれらの遺伝子を持たないにも関わらず, MHC class I の発現抑制を引き起こす事はできるため, HHV-6 では, 他の遺伝子が US 領域の遺伝子の働きを代償していると思われる。他の免疫反応

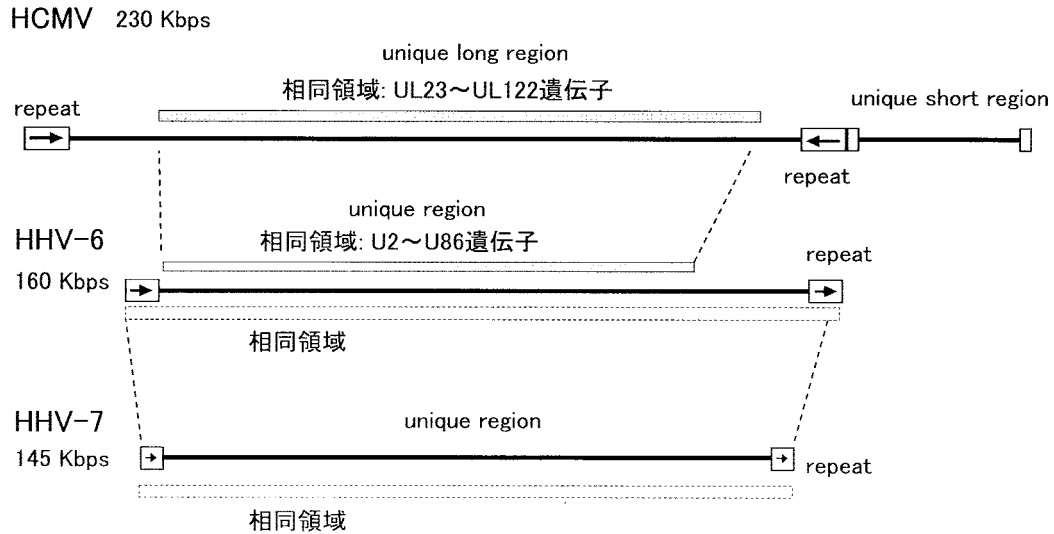


図1  $\beta$ -ヘルペスウイルスの遺伝子構造

$\beta$ -ヘルペスは両端にリピート構造を持つが、HCMV では inverted repeat, HHV-6 と HHV-7 では、direct repeat である。 $\beta$ -ヘルペスウイルスは、互いに相同な遺伝子が同じ順序で並んでいる相同領域を持つ。HCMV の unique long (UL) 領域と HHV-6 の unique (U) 領域に含まれる遺伝子の多くの部分が相同である。HHV-6 と HHV-7 では、リピート構造を含むほとんどの領域が相同で、遺伝子間のアミノ酸ホモロジーも高く（多くの遺伝子で40~70% identity）、相同する遺伝子には同じ名前が付けられている。ウイルスの大きさは株間で多少異なるので、おおよその値が示してある。

表3  $\beta$ -ヘルペスウイルス間の遺伝子の比較

HCMV のみが 持ち HHV-6, 7 は持たない	US 領域 UL133~UL151 <sup>(1)</sup> $\beta$ 2.7 <sup>(2)</sup>
HHV-6 のみが持ち HCMV と HHV-7 は持たない	AAV Rep homologue U94 <sup>(3)</sup> ウイルス性ケモカイン U83
HHV-6 と HHV-7 のみが持ち HCMV は持たない	前初期遺伝子 U95 <sup>(4)</sup> origin binding protein U73 と replication origin OriLyt <sup>(5)</sup> テロメア様配列

$\beta$ -ヘルペス間でそれぞれのウイルスにしかないと考えられている遺伝子を示す。

- (1) UL133~UL151の領域は、HCMV の野生株のみで認められる領域で、ウイルス性ケモカイン U146, U147などの遺伝子を持つ。HHV-6 ではウイルス性ケモカインは U83にコードされる。
- (2)  $\beta$ 2.7遺伝子は、HCMV の再活性化時に大量に発現し、診断用マーカーとして極めて有用（機能は不明）。
- (3) U94は、潜伏感染に関係する遺伝子であると報告された事もあるが、真偽は不明。
- (4) U95は、HCMV には無いが、マウスサイトメガロウイルス（MCMV）には存在する。MCMV ではこの遺伝子の欠損は、ウイルスの増殖、潜伏・再活性化に影響を及ぼさない。
- (5) HCMV も OriLyt は持つが、十分な origin 活性を持つためには約 2 Kbps の領域を必要とし、他のヘルペスウイルスや HHV-6, 7 で見られる様な限局的なものとは異なる。

に関わる遺伝子としては、 $\beta$ -ヘルペスは皆、ケモカイン受容体のホモログを持つことが判っている。また、HCMV と HHV-6 は、ケモカインのホモログもコードしている。ただし、これらの遺伝子がウイルス感染とどのような関わりを持つかは不明な点が多い。

HHV-6 は、adeno associated virus (AAV) の Rep 遺伝子のホモログを持っているが、HCMV と HHV-7 は持っていない。この Rep ホモログの機能は不明であるが、AAV が Rep 遺伝子を使って宿主遺伝子に integration すること、HHV-6 では実際に宿主遺伝子への integration 報告されていることから、HHV-6 はこの遺伝子を使って宿主遺伝子に integration する可能性がある。

また、HHV-6 と HHV-7 は  $\alpha$ -ヘルペスである単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスとよく似た DNA 複製開始点 (replication origin) とそれに結合する origin binding protein を持つ。HCMV にはこれらのものは見られないため、HHV-6, 7 が HHV-6, 7 は原始ヘルペスが  $\alpha$ -ヘルペスと HCMV に進化する時の分岐点にあるウイルスと言われる事もある。

HHV-6 および HHV-7 は、HCMV には見られない興味深い DNA 配列 (TTAGGG)  $n$  モチーフを direct repeat の中に持つ。このモチーフを持つのは HHV-6 および HHV-7, そして  $\alpha$ -ヘルペスウイルスに属し、ニワトリの発癌ウイルスとして知られるマレック病ウイルスのみで、いずれも TTAGGG の配列が数十回繰り返す。このモチーフの繰り返しは、染色体のテロメア部分に見られるも

表4 βヘルペスウイルスの Cellular tropism の比較

ウイルス名	増殖感染	潜伏感染・再活性化部位
HCMV	fibroblast, endothelial cell, epithelial cell, smooth muscle, macrophage, neuron, glia	granulocyte-macrophage precursor cell (CD33陽性細胞) macrophage-dendritic cell
HHV-6 *	lymphocytes, macrophages, megakaryocytes, fibroblasts, epithelial cells, glia, neuron,	monocyte/macrophage myeloid cell glia
HHV-7	CD 4 <sup>+</sup> T-lymphocytes, macrophage, (glia)	peripheral blood mononuclear cells (PBMC)**

それぞれのウイルスが完全増殖する細胞と、潜伏感染・再活性化を生じる細胞を示す。

\*HHV-6 は細胞培養においては, variant A, B 間で tropism の違いを示すが, 初代培養及び生体内における大きな tropism の違いは確認されていない。 \*\*HHV-7 の潜伏感染部位に関しては, 1990年に HHV-7 を発見した Frenkel 等によって CD 4<sup>+</sup>T cell であると報告されたが, 1996年に同じグループによって PBMC 中のいずれかの細胞であると訂正された。

ので, 染色体の複製に重要である事が分かっている。ウイルスにおけるこの配列の機能は分かっていない。

#### βヘルペスウイルスの宿主域 (cellular tropism)

以前はβヘルペス(特にHCMV)の宿主域は非常に限局的であると考えられていたが, 組織培養法の進歩などに伴い, 表4に示す様にHHV-7以外は多くの種類の細胞に感染する事が判ってきた。ウイルスが細胞に感染する際に使用される細胞側のレセプターについては, HHV-6がほとんどの種類の細胞表面上に存在するCD46を, HHV-7がCD4を使用することが判っている。HCMVに関しては, annexin IIやCD13 (aminopeptidase N)などの分子が報告されたが, いずれも否定的である。ただ, ヘルペスウイルス全体に共通して, 細胞表面の heparan sulfate 様分子がウイルスを引き寄せる働きがあることが報告されており, これはHCMVを含む3種のβヘルペスで成り立つ。

#### βヘルペスウイルスの宿主細胞への影響

βヘルペスは, 免疫担当細胞へ様々な影響を与えて, 自身の感染を有利に進める。この中で古くから知られているのが, 先に挙げたHCMVによる主要組織適合抗原 MHC class I の発現抑制である。この働きは他のヘルペスウイルスやポックスウイルスなどの多くのウイルスで見られる<sup>3)</sup>。HHV-6もMHC class Iの発現抑制を起こす。HCMVはこの他にも自身のMHC class I ホモログ遺伝子であるUL18によって, natural killer (NK) 細胞からの攻撃を免れることができる。HHV-6もNK細胞に直接感染することによりNK細胞の機能を障害すると報告されたが, *in vivo* における効果は不明である。HHV-7はtumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) とその受容体の発現に影響を与えることによって, 自分の感

染していないCD4<sup>+</sup>T細胞にapoptosisを誘導し, 宿主の免疫から逃れるとの報告もある。

HHV-6およびHHV-7の細胞への影響で注目されているのが, ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染とHHV-6, HHV-7の関係である。従来HIV感染からAIDSの発症までには数年の潜伏期間があり, この期間の長さには大きな個人差があることが知られていた。このような違いをもたらす外因の一つとしてウイルス感染が考えられ, 疫学的な証拠やβヘルペスの前初期遺伝子蛋白がHIVのLTRの活性をtransactivateするという*in vitro*のデータにより, βヘルペス, 中でもCD4<sup>+</sup>T細胞に感染するHHV-6とHHV-7が特に強く疑われた。その後, HHV-7はHIVと同様に細胞表面のCD4分子をレセプターとし, CD4陽性のT細胞に感染するときにCD4分子の奪い合いを行うため, HHV-7の存在下ではHIVの細胞への吸着および増殖は抑制されることが判明した。

HHV-6に関しては, CD8<sup>+</sup>T細胞やNK細胞に感染した時にCD4分子の発現を促進し, HIVの感染性を増加させる事など, HIV感染を促進するという報告もあるが, 現在ではむしろ抑制するとする報告も多い。さらに, HHV-6とHHV-7は, HIVのco-receptorであるCXCR4ケモカイン受容体の発現を抑制することによってもHIVの感染を抑制する<sup>6)</sup>ことが知られている。また別のメカニズムによってHHV-6がHIVともう一つのco-receptorであるCCR5との結合を阻害するとする報告もある。

#### βヘルペスウイルスの潜伏感染

一般に, ウイルス等の感染において, 長期に渡って感染が続き, ウイルスが排除されない状態を, 漠然と持続感染と呼んでいる。ヘルペスウイルスは, 通常主に小児期に初感染を生じた後, 一生継続して持続感染を生じるが, この時, 感染性のウイルス粒子を全く産生しておらず, 特に, 潜伏

## HCMV

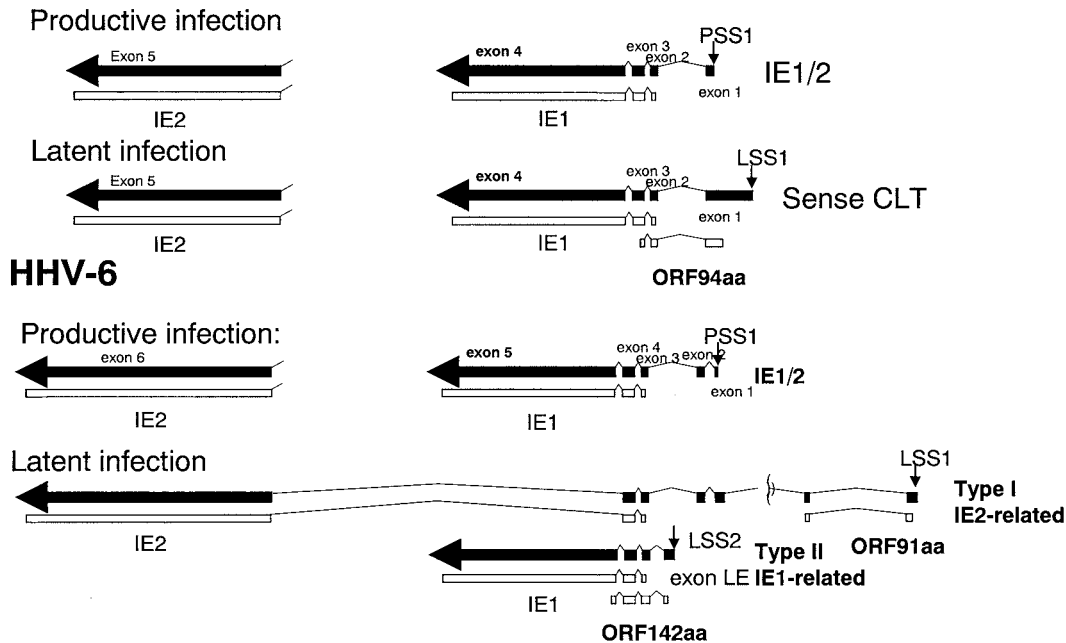


図2 HCMV と HHV-6 の潜伏感染遺伝子の比較

HCMV と HHV-6 の潜伏感染遺伝子内、前初期遺伝子 IE 1 / IE 2 と同じ向きにコードされる (sense) transcript を示す。HCMV, HHV-6 の両者とも、sense latent transcripts は、IE 1 / IE 2 の蛋白コード領域をもち、5'-非翻訳領域が修飾された形をしている。潜伏感染遺伝子に特異的にコードされる open reading frame も示してあるが、これらが実際に発現して何らかの機能を持つかどうかは不明。PSS : productive transcript start site, LSS : latent transcript start site.

感染と呼ばれる (注: 同じ「潜伏」という言葉を使用しているが、急性感染時の潜伏期間とは全くの別物である)。潜伏感染の場合、宿主の免疫機能が全く正常でもウイルスゲノムは生存し続けられる。また、これこそヘルペスウイルスの潜伏感染に特徴的なことであるが、宿主が大きなストレスを受けたり、臓器移植などによる異常な免疫状態が生じたりした時に、潜伏感染ウイルスは自力で再活性化し再び感染性のウイルスを産生するようになる。β-ヘルペスの内、HCMV と HHV-6 B の持続・潜伏感染に関しては、このようなヘルペスウイルス共通の特徴をよくみている。しかし、HHV-6 A および HHV-7 に関しては、持続感染が生じる事は知られているが、健常成人でも頻繁に感染性ウイルスの産生が見られ、上で述べたような様式における潜伏感染が、生じているかどうかは未だ明らかではない。

HHV-6 B と HCMV の潜伏感染には多くの共通点が見られる。1つは、両者ともにマクロファージ又はその前駆細胞で潜伏感染・再活性化を生じることである (表4)。また、両者とも唾液腺から再活性化したウイルスが分離される。もう一つは、両者が潜伏感染時に発現する mRNA (latency-associated transcripts) の構造及びコードしている蛋白に多くの共通点がある事である<sup>7,8)</sup> (図2)。β-ヘ

ルペスの潜伏感染・再活性化の機序は、HCMV の再活性化という大きな問題を含め、あまり判っていない。これらの潜伏感染遺伝子の機能も今のところ不明であるが、図2に示される様に、両者ともβ-ヘルペスの増殖の最も早期に必要な前初期遺伝子 IE 1 / IE 2 の open reading frame をコードしている。また、潜伏感染遺伝子に特異的な5'-非翻訳領域の構造が潜伏感染中には、この IE 1 / IE 2 の発現を阻害することが判っており、これらの遺伝子は、ウイルスの潜伏感染と再活性化を制御する働きをするものと考えられる。

おそらく、β-ヘルペスの中では、HHV-6 B のみに見られるのが、脳における潜伏感染である。HHV-6 B は初感染時に非常に高率に脳内に移行し、持続・潜伏感染を生じ、宿主が他の疾患によって発熱した時にしばしば再活性化され、熱性痙攣を生じる<sup>9)</sup>。また、*in situ* ハイブリダイゼーション等の結果より脳の中でも特にグリア細胞が潜伏感染細胞と考えられている。

### まとめ

β-ヘルペスウイルス (HCMV, HHV-6 および HHV-7) はお互いに非常に似た遺伝子を持ち、生物学的な性質も似ている点が多い。しかし、HCMV の再活性化が HHV-

6,7に比して重篤な症状を呈したり, HHV-6が特に強い神経毒性を示したりと, 重要な相違点もある. また, HHV-6,7は, 今のところ強い病原性が確認されていないために, 遺伝子治療用のベクターとしての応用も期待されている. ただ, 上記の様に,  $\beta$ -ヘルペスの潜伏感染・再活性化によって生じる可能性のある(慢性)疾患は多く, ウイルスの潜伏感染と疾患との関係に関する検討が重要であると思われる.

これまでは, HCMVで知られている性質を HHV-6, 7で検証するという方向の研究手法が多く取られていたが, 上述の様に, HHV-6, 7には HCMVでは知られていない興味深い性質が数多くある. HHV-6, 7の研究が HCMVも含めた  $\beta$ -ヘルペス全体の理解を深める為に役立つものと著者らは考えている.

奇しくも, 来年2003年に, 「第1回国際  $\beta$ -ヘルペスウイルスワークショップ」がオランダで開催されます (www.

conferenceagency.com/cm2003).

## 文 献

文献は, 主として HHV-6, 7 研究に重要と思われるものを挙げた.

- 1) Isomura, H. et al. J Gen Virol. 2000 : **81**, pp663-673
- 2) Yoshikawa, T. et al. J Infect Dis. 2002 : **185**(7), pp847-853
- 3) Zerr, D M. et al. Clin Infect Dis. 2002 : **34**(3), pp309-317
- 4) Kondo, K. et al. J Infect Dis. 1993 : **167**, pp1197-1200
- 5) Ploegh, H L. et al. Science : 1998 : **280**(5361), pp248-253
- 6) Yasukawa, M. et al. J Immunol. 1999 : **162**(9), pp5417-5422
- 7) Kondo, K. et al. Proc Natl Acad Sci USA 1996 : **93**, pp 11137-11142
- 8) Kondo, K. et al. J Virol. 2002 : **76**(8), pp4145-4151