

3. ヒトヘルペスウイルス8型／カポジ肉腫関連 ヘルペスウイルスと発ガン

藤井 雅寛, 樋口 雅也, 福士 雅也

1) KSHV 発見までの経緯

原因ウイルスの発見以前から、カポジ肉腫(Kaposi's sarcoma; KS)の発症に感染性因子、恐らくは癌ウイルスの関与が疑われていた。それは、KSの発症が限局した地域に集中していたからである。最多発地帯は中央アフリカと地中海沿岸の国々であった。後天性免疫不全症候群(エイズ)の出現と共に、KSはエイズに伴う日和見感染症として注目されたが、KSは同性愛者のエイズ患者に集中し(1985年のアメリカでは約50%)、血友病患者における発症は低率であった(1%以下)。この事もKSが感染症である事を強く示唆していた。1994年米国コロンビア大学のYuan Changらは、KS組織からKSHV/HHV-8の遺伝子断片をRDA(representational difference analysis)法により分離した¹⁾。RDA法はサブトラクション法の1種であり、1個体から得られた病的組織と正常組織とから得られる制限酵素断片をPCRにより増幅し、病的組織に特異的に存在するDNA断片を分離するものである。このDNA断片を用いて、さらに完全長ウイルスDNAが分離された²⁾。このウイルスはヘルペスウイルス γ 2亜科(rhadinovirus)に属し、Epstein-Barr virus(EBV)あるいはherpesvirus saimiri(HVS)と相同性を示し、発がんウイルスであることが示唆された。その後の疫学的解析等から、HHV-8はHIV感染を伴わない古典的なKS、HIV感染を伴うKSの原因ウイルスであることがほぼ確かであると考えられている。また、primary effusion lymphoma(PEL), mul-

ticentric Castleman's disease(MCD)の発症にも関わっていることが強く示唆されている。本総説では、発ガンに関与するKSHV遺伝子の機能を中心にKSHVについて紹介する。

2) HHV-8 関連疾患

2-1 カポジ肉腫

カポジ肉腫(Kaposi's sarcoma; KS)はスピンドル細胞と内皮細胞の増殖、並びに炎症と血管新生像を特徴とする。スピンドル細胞が腫瘍細胞と考えられているが、その起源は不明である。多くのスピンドル細胞はリンパ性内皮マーカーを発現し、一部は平滑筋、マクロファージ、および樹上細胞のマーカーを発現している³⁾。以上から、スピンドル細胞の起源は多分化性前駆細胞と推定されている。興味深いことに、初期のKSでは、約10%のスピンドル細胞のみがKSHV陽性であり、バラクライン機構が癌化に関与すると考えられている⁴⁾。一方で、後期のKSでは約90%のスピンドル細胞がKSHV陽性である。

3種類のKSが知られている。地中海地方の老人に多く、進行の緩慢な古典型KS、アフリカの小児に多い、リンパ節病変を伴い進行が早いKS、そしてエイズ感染に伴うより悪性のKSである。

2-2 原発性滲出性リンパ腫(primary effusion lymphoma; PEL)

希なB細胞性リンパ腫である。CD45、CD20陽性で、免疫グロブリンの再構成が認められる。腫瘍塊は作らず、胸膜、心膜、腹腔の滲出性リンパ腫である。KS組織中には、平均1コピーのKSHVゲノムが検出されるが、PEL細胞株には40-80コピー存在する。大部分のPEL患者はHIV陽性で、強度の免疫低下状態である。また、約80%のPEL細胞にEBVが重複して潜伏感染している。

2-3 Multicentric Castleman's disease(MCD)

HHV-8陽性のMCDとHHV-8陰性のMCDがある。HHV-8陽性のMCDは形質芽球MCDと呼ばれ、大きな

新潟大学・大学院医歯学総合研究科・国際感染医学講座
・ウイルス学分野(〒951-8510 新潟市旭町通り1-757)
Human herpesvirus 8/Kaposi's sarcoma-associated
herpesvirus
Masahiro Fujii, Masaya Higuchi, Masaya Fukushima
Division of Virology, Niigata University Graduate School
of Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-Dori, Niigata-shi Niigata 951-8510
Japan
TEL: 025-227-2115, FAX: 025-227-0763
E-mail: fujii@med.niigata-u.ac.jp

形質芽球の出現を特徴とする。形質細胞は多クローン性で、ナイーブ B を起源とする。HIV 陽性 HHV-8 陽性の MCD が多く、この MCD はしばしばより悪性の形質芽球形リンパ腫に進行する。

3) KSHV ゲノム

HHV-8 ゲノムは約140kbで、1ユニット800bpのターミナルリピート (Terminal repeat: TR) によって両端が挟まれ、併せて約170kbである²⁾。HHV-8は少なくとも81のORF (open reading frame) を持つ。HHV-8のORFはherpesvirus saimiri (HVS) と高いシンテニー (synteny; 位置的相同性) を持っている。即ち、81のORF中66はHVSのORFと相同性を持ち、かつそれらのウイルスゲノム上の位置も (ORF 2 と ORF70を除いて) 同一である。これらのORFは左端から順番が付けられ、またHVSのホモログの名前が付けられている (例えば、左端から順番にCBP, ssDBP, gBなど)。ただし、HVSのORF 1 と ORF 3 に対応する遺伝子をHHV-8は持っていないので、HHV-8のORFはORF 4から始まる。また、相同な最後のORFはORF75である。一方で、HHV-8に固有なORFは頭にKを付けて名前が付けられた (K1-K15)。K1はORF 4より左端に位置する。興味深いことに、KSHVは癌ウイルスであるのにもかかわらず、EBVのEpstein-Barr nuclear antigens (EBNAs), latent membrane protein 1 (LMP 1), HVSのトランスフォーミング蛋白に相同性を示す遺伝子は見いだされていない。他のヘルペスウイルスとは異なり、HHV-8は多くの宿主遺伝子のホモログを持つ。このホモログの多くが、EBVのLMP 1によって誘導されることから、LMP 1の代わりにこれら宿主因子を取り込んだと言えるかもしれない。

4) 潜伏感染と溶解感染

他のヘルペスウイルスと同様、HHV-8は多くの感染細胞において、潜伏感染 (latent infection) しており、ほとんどウイルスを産生していない。この状態では、ウイルスは2本鎖環状DNA (エピゾーム) として核内に維持されている。潜伏感染時にはTR領域で繋がって環状DNAになっている。感染細胞が活性化されると、溶解感染 (lytic infection) に移行し、ウイルスを産生するが、ウイルス粒子内に取り込まれる2本鎖線状DNAはウイルスDNAポリメラーゼによって合成される。KSHVのRta (Lyta, ORF 50) が溶解複製を誘導するのに必要かつ十分である^{5,6)}。Rtaは転写因子であり、様々なウイルスプロモーターの発現を誘導する。例えば、PAN (nut-1), ORF57および自身自身のプロモーターなどである。

5) 潜伏感染発現遺伝子

Latency-associated nuclear antigen 1 (ORF73, LANA-1)

LANA-1は潜伏感染時に発現している数少ないウイルス蛋白の1つであり、KS, PELの組織でも強く発現している。感染者の血清を用いた蛍光抗体法で検出される主要抗原で、核内にドット状に発現している。他のヘルペスウイルス同様、HHV-8は2本鎖環状 (エピゾーム) DNAとして、感染細胞中で、複製・維持されるが、LANA-1はこの潜伏感染時のエピゾーム複製・維持に関与している。KSHVのTRを複数持つプラスミドは、LANA-1を発現した細胞中でのみ効率良く複製し、長期間維持される⁷⁾。LANAはこのTRに直接結合する。1TRユニットにはLANA-1結合配列が少なくとも2つあり、長期間 (実験系としては3週間) のエピゾーム維持には少なくとも2TRユニットが必要とされる⁸⁾。LANAは約1100アミノ酸の蛋白であるが、C端にはDNA結合配列、N端にはクロモゾーム結合配列 (Chromosome binding site; CBS) が同定されている。中央部分はリピート構造を持つ。C端のDNA結合配列およびN端のクロモゾーム結合配列が、エピゾーム複製活性には必須であることが示唆されている。一方で、中央部分のリピート構造はエピゾーム複製には必須ではない可能性が示されている。N端のCBSを欠失した変異体とクロモゾーム結合蛋白ヒストンH1との融合タンパクが長期間のエピゾーム維持活性を回復することから、LANA-1と染色体との結合が複製あるいは細胞分裂に伴うエピゾームの分配に関与することが強く示唆されている⁹⁾。即ち、LANA-1の重要な機能の1つはウイルスエピゾームを染色体に繋ぎ止めることであるようだ。

エピゾーム複製活性以外に、LANA-1は様々な機能を持っている。活性化型rasと協調して、LANA-1は初代胎児ラット繊維芽細胞をトランスフォームする¹⁰⁾。LANA-1は癌抑制因子Rbと結合し、E2Fを活性化する¹⁰⁾。また、p53とも結合し、アポトーシスを抑制する¹¹⁾。その他複数の細胞蛋白と結合することが示されている。

v-Cyclin (Orf 72)

KSHV, HVS, HVA (herpesvirus ateles) はヒトD型サイクリンのホモログをコードしている。KSHVのv-Cyclinは潜伏感染時に発現する遺伝子であり、LANA-1と同じプロモーターによって発現するが、LANA-1とは異なり、スプライシングを受けたRNAから翻訳される。Cyclin D2と同様に、v-CyclinもCDK6と結合し、Rbをリン酸化し、E2Fを遊離させるが、v-CyclinとCDK6の複合体は、Cyclin D2とは異なり、CDK抑制因子 (p16INK4A, p21CIP1, p27KIP1) による抑制に対して抵抗性である¹²⁾。v-Cyclinを静止期の繊維芽細胞に発現すると、S期に移行する、また、細胞株に導入するとS期を延長させる。

v-FLIP (K13)

KSHVのv-FLIPは、HVSのORF71, EHV-2 (equine

herpesvirus-2) の E8 および Molluscum contagiosum virus MC159 蛋白に相同性を持つ。これらは、細胞蛋白アダプター FADD と FLICE (casapase 8) の death effector domains (DEDs) と相同性を持つ¹³⁾。v-FLIP (FLICE-inhibitory protein) の細胞ホモログ c-FLIP には、2 種類のフォーム、FLIPs と FLIP(L), が知られている。FLIPs と v-FLIP は death エフェクタードメインのみを持つ。FLIP(L) は加えてキャスパーゼ(プロテアーゼ)様ドメインを持つ。これらはいずれも FADD に結合し、death 受容体 (Fas, TNFR-1, TRAMP, TRAIL-R) を介したアポトーシスを著名に抑制する。

K15

K15は12回膜貫通構造を持ち、EBV の LMP-2 A と構造上類似している^{14,15)}。両者はウイルスゲノム上の位置およびイントロン-エクソン構造においても類似している。K15は P (predominant) と M (minor) の2種類の様式で発見している。K15は SH 2, SH 3, TRAF (TNFR-associated factor) 結合領域を持っている。K15は NF- κ B を活性化するが、その際、TRAF 結合領域がこの活性化に関与している。また、B 細胞受容体からのシグナル伝達を抑制する事が示されている¹⁵⁾。

K12

K12 (Kaposin A) は60アミノ酸の小さな疎水性蛋白である。K12は繊維芽細胞株 Rat-3 をトランスフォームし、このトランスフォーム細胞はヌードマウスにおいて、血管に富んだ肉腫を形成する¹⁶⁾。このトランスクリプトは全ての KS 組織および PEL, MCD で高発現が観察される。K12は0.7kb の mRNA から翻訳されるが、この mRNA からは3種類の蛋白が翻訳される。3種類の中で、どの蛋白が実際のガン組織の中で翻訳されているのかについては不明である。

6) 溶解感染発現遺伝子

vIRFs [Viral interferon (IFN) regulatory factors]

IFN- α が KS の治療薬として有効である事が報告されている。1 型インターフェロン (IFN- α , IFN- β) は PEL 細胞株におけるウイルス複製の誘導を抑制する。IRF は IFN による遺伝子発現を仲介する主要な転写因子であるが、KSHV は4種類の IRF ホモログをコードしている。それらは、vIRF-1, vIRF-2, vIRF-3, vIRF-4 である。これらは、スプライシングによって多様性を持つ。5' エクソンが v-IRF の DNA 結合領域を3' エクソンが C 端会合領域 (interaction domain) をコードしている。これらのスプライシングの違いによって、DNA 結合領域を持たないバリエーションも発現している。また、これらの多様な発現は組織特異性を示す。vIRF-1 は IRF 依存性の転写

活性化を抑制することによって1型および2型 IFN (γ -IFN) の作用を阻害する¹⁷⁾。また、vIRF-1 は TNF による IRF を介したアポトーシスも阻害する。この際、IRF による DNA 結合を抑制するのではなく、主として IRF のコアクチベーター CBP と p300 を競合することによって抑制する¹⁸⁾。vIRF-1 の過剰発現は NIH 3 T 3 細胞をトランスフォームし、この細胞株はヌードマウスで腫瘍を形成する^{17,19)}。vIRFs は溶解感染に伴って発現が増強するが、3種類の vIRF (v-IRF-2, LANA-2, K1) は潜伏感染状態の PEL 細胞株、PEL 並びに MCD でも発現している。

K1

K1 は279-289アミノ酸の膜貫通型糖蛋白で、細胞外領域はシステインに富み、免疫グロブリン・ラムダ鎖に相同性を持つ。異なる KSHV 分離株間で多様性が高い。K1 は齧歯類の繊維芽細胞をトランスフォームする²⁰⁾。しかしながら、K1 は潜伏感染時には検出されていない。K1 は機能的 ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) を持っている²¹⁾。このモチーフを介して、K1 は B 細胞における Syk を介したシグナル伝達を恒常的に活性化し、この経路を介して転写因子 NF- κ B あるいは NF-AT を活性化する。K1 は B 細胞抗原受容体 (BCR) 複合体の発現を低下させる²²⁾。その際、K1 は BCR の重鎖 (μ) に結合し、BCR 複合体を小胞体に保持する。この BCR の発現低下は、KSHV に対する T 細胞の活性化を抑制すると推定されている。

K3 と K5

K3 と K5 はアミノ酸レベルで40%同一である。両者は共に MHC クラス I の発現を低下させ、CTL による攻撃を回避させることができる。K3 と K5 による MHC クラス I の発現はエンドサイトーシスの昂進による^{23,24)}。さらに、K5 は HLA-A と-B の発現も低下させ、K3 は HLA-C と-E の発現も低下させる。HLA-C と HLA-E の発現低下は NK 細胞に対する KSHV 感染細胞の傷害活性を誘導することになるが、NK 細胞のリガンドである ICAM-1 と B7-2 (CD86) の発現を K5 が低下させることによって、NK 細胞の攻撃を回避している²⁵⁾。

ヒトゲノム中には少なくとも3種類の K3 と K5 のホモログがある。これらの機能は不明であるが、これらもまた、細胞表面蛋白のエンドサイトーシスに関与することが推定でき、今後の進展が期待される。

vGPCR (Viral G-protein-coupled receptor)

様々な γ 2 と少数の β -ヘルペスウイルスが GPCR に相同性を持つ遺伝子をコードしている。KSHV vGPCR および HVS (herpesvirus Saimili) は IL-8 リセプターである CXCR 1 と CXCR 2 に最も相同性を示す²⁶⁾。また、実際に IL-8

と結合する。正常なケモカインリセプターとは異なり、リガンド無しでも恒常的に活性化している。vGPCRによって活性化されるシグナル系として、c-Jun N-terminal kinase/p38 mitogen-activated protein kinase (JNK/MAPK), プロテインキナーゼC, PKB/AKT, 1ynなどが知られている。vGPCRはNIH 3T3細胞を試験管内でトランスフォームし、トランスフォームした細胞株はヌードマウスにおいて腫瘍を作る²⁷⁾。上記のシグナル系の活性化が、このトランスフォーメーションに関与すると考えられている。

KSは血管新生に富んだ組織像を示すが、AIDS-KS由来の細胞がvascular endothelial growth factor (VEGF)を分泌し、このVEGFがオートクライン増殖因子として機能することおよび血管新生を促進することが報告されている。vGPCRはVEGFの発現を誘導する²⁷⁾。vGPCRのトランスジェニックマウスはKS様の腫瘍を発症する²⁸⁾。vGPCRは以上のようにKSの発症病理に深く関与すると考えられている。ただ、vGPCRは基本的には溶解感染時に発現が誘導される遺伝子であり、KS発症におけるこの遺伝子の意義はさらなる解析を必要とする。

vIL-6

vIL-6はヒトIL-6と25%の相同性を持ち、IL-6依存性細胞株の増殖を維持できる^{29,30)}。vIL-6はgp130を介して作用し、STAT1, STAT3およびjak1を活性化する³¹⁾。この際、IL-6とは異なり、vIL-6はIL-6受容体 α 鎖を必要としない。vIL-6を過剰発現したNIH 3T3細胞をヌードマウスに移植すると、血管に富んだ腫瘍を形成し、その増殖スピードはコントロールよりも昂進していた。また、このマウスでは、造血が昂進し、形質細胞の増加、肝脾腫、多クロン性免疫グロブリン増加などが観察された。この腫瘍においてはVEGFの発現が昂進し、これが血管新生の昂進に関与すると考えられた。

少数のPEL細胞、PEL細胞株およびKSでのみvIL-6の発現が検出される。TPAでPEL細胞を処理すると、vIL-6の発現が誘導される。従って、基本的にはvIL-6は溶解感染発現遺伝子である。しかしながら、KSHV陽性のMCDにおいては、潜伏感染時でもvIL-6を発現しており、この病気への関与が示唆されている。

7) 終わりに

1994年にウイルス遺伝子断片が発見され、その後驚くほど急速にKSHV研究は進んでいる。今後、ウイルス複製、潜伏感染、発ガンの分子機構の全容が解明されること、それらがウイルス感染症あるいは発ガンの普遍的な概念の発見に繋がることを期待したい。

8) 文 献

- 1) Chang, Y., et al., Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*, 1994. **266** (5192) : 1865-1869.
- 2) Russo, J. J., et al., Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV 8). *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996. **93** (25) : 14862-14867.
- 3) Weninger, W., et al., Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 and podoplanin suggests a lymphatic endothelial cell origin of Kaposi's sarcoma tumor cells. *Lab Invest*, 1999. **79** (2) : 243-251.
- 4) Dupin, N., et al., Distribution of human herpesvirus-8 latently infected cells in Kaposi's sarcoma, multicentric Castleman's disease, and primary effusion lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999. **96** (8) : 4546-4551.
- 5) Lukac, D. M., J. R. Kirshner, and D. Ganem, Transcriptional activation by the product of open reading frame 50 of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is required for lytic viral reactivation in B cells. *J Virol*, 1999. **73** (11) : 9348-9361.
- 6) Gradoville, L., et al., Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus open reading frame 50/Rta protein activates the entire viral lytic cycle in the HH-82 primary effusion lymphoma cell line. *J Virol*, 2000. **74** (13) : 6207-6212.
- 7) Ballestas, M. E., P. A. Chatis, and K. M. Kaye, Efficient persistence of extrachromosomal KSHV DNA mediated by latency-associated nuclear antigen. *Science*, 1999. **284** (5414) : 641-644.
- 8) Ballestas, M. E. and K. M. Kaye, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen 1 mediates episome persistence through cis-acting terminal repeat (TR) sequence and specifically binds TR DNA. *J Virol*, 2001. **75** (7) : 3250-3258.
- 9) Shinohara, H., et al., Chromosome binding site of latency-associated nuclear antigen of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is essential for persistent episome maintenance and is functionally substituted by histone H1. *J. Virol.*, 2002. 印刷中
- 10) Radkov, S. A., P. Kellam, and C. Boshoff, The latent nuclear antigen of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus targets the retinoblastoma-E2F pathway and with the oncogene Hras transforms primary rat cells. *Nat Med*, 2000. **6** (10) : 1121-1127.
- 11) Friberg, J., et al., p53 inhibition by the LANA protein of KSHV protects against cell death. *Nature*, 1999. **402** (6764) : 889-894.
- 12) Swanton, C., et al., Herpes viral cyclin/cdk 6 complexes evade inhibition by CDK inhibitor proteins. *Nature*, 1997. **390** (6656) : 184-187.
- 13) Irmiler, M., et al., Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. *Nature*, 1997. **388** (6638) : 190-195.
- 14) Choi, J. K., et al., Identification of the novel K15 gene at the rightmost end of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus genome. *J Virol*, 2000. **74** (1) : 436-446.
- 15) Glenn, M., et al., Identification of a spliced gene from

- Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encoding a protein with similarities to latent membrane proteins 1 and 2 A of Epstein-Barr Virus. *J Virol*, 1999. **73** (8) : 6953-6963.
- 16) Muralidhar, S., et al., Identification of kaposin (open reading frame K12) as a human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) transforming gene. *J Virol*, 1998. **72** (6) : 4980-4988.
 - 17) Gao, S. J., et al., KSHV ORF K 9 (vIRF) is an oncogene which inhibits the interferon signaling pathway. *Oncogene*, 1997. **15**(16) : 1979-1985.
 - 18) Burysek, L., et al., Functional analysis of human herpesvirus 8-encoded viral interferon regulatory factor 1 and its association with cellular interferon regulatory factors and p300. *J. Virol.*, 1999. **73**(9) : 7334-7342.
 - 19) Li, M., et al., Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus viral interferon regulatory factor. *J Virol*, 1998. **72** (7) : 5433-5440.
 - 20) Lee, H., et al., Deregulation of cell growth by the K 1 gene of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Nat Med*, 1998. **4** (4) : 435-440.
 - 21) Lee, H., et al., Identification of an immunoreceptor tyrosine-based activation motif of K1 transforming protein of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Mol Cell Biol*, 1998. **18** (9) : 5219-5228.
 - 22) Lee, B. S., et al., Inhibition of intracellular transport of B cell antigen receptor complexes by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K1. *J Exp Med*, 2000. **192**(1) : 11-21.
 - 23) Coscoy, L. and D. Ganem, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encodes two proteins that block cell surface display of MHC class I chains by enhancing their endocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000. **97** (14) : 8051-8056.
 - 24) Ishido, S., et al., Downregulation of major histocompatibility complex class I molecules by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K 3 and K 5 proteins. *J Virol*, 2000. **74**(11) : 5300-5309.
 - 25) Ishido, S., et al., Inhibition of natural killer cell-mediated cytotoxicity by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K5 protein. *Immunity*, 2000. **13** (3) : 365-374.
 - 26) Arvanitakis, L., et al., Human herpesvirus KSHV encodes a constitutively active G-protein-coupled receptor linked to cell proliferation. *Nature*, 1997. **385** (6614) : 347-350.
 - 27) Bais, C., et al., G-protein-coupled receptor of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is a viral oncogene and angiogenesis activator. *Nature*, 1998. **391** (6662) : 86-89.
 - 28) Yang, T. Y., et al., Transgenic expression of the chemokine receptor encoded by human herpesvirus 8 induces an angioproliferative disease resembling Kaposi's sarcoma. *J Exp Med*, 2000. **191** (3) : 445-454.
 - 29) Moore, P. S., et al., Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science*, 1996. **274**(5293) : 1739-1744.
 - 30) Nicholas, J., et al., Kaposi's sarcoma-associated human herpesvirus-8 encodes homologues of macrophage inflammatory protein-1 and interleukin-6. *Nat Med*, 1997. **3** (3) : 287-292.
 - 31) Molden, J., et al., A Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded cytokine homolog (vIL-6) activates signaling through the shared gp130 receptor subunit. *J Biol Chem*, 1997. **272** (31) : 19625-19631.