

# 1. ヒトヘルペスウイルス8 (HHV-8) の感染病理学的研究

片野 晴隆

## 1. はじめに

カポジ肉腫はウーン大学医学部皮膚科の Moritz Kaposi (1837-1902) により1874年に地中海沿岸の老人に見られる血管系の腫瘍としてはじめて報告された疾患である。その後1980年代まで、カポジ肉腫は主に地中海沿岸とアフリカに多く見られ、他の地域では単発的にしか見られないことから風土病や熱帯病の一種と考えられていた。ところが1980年代に入り、この病気の疾患統計に急激な変化が現れる。米国の若い男性に突然この病気が見られるようになったためである。カポジ肉腫を発症する男性はいずれも同性愛者で、カポジ肉腫のほかにもカリニ肺炎やサイトメガロウイルス感染症などを合併している例が多く、免疫不全症を発症していることは明らかだった。ここからエイズの発見につながったことは周知の事実であり、以来、カポジ肉腫はエイズの重要な合併症の一つとして認知される。多くのエイズ合併カポジ肉腫症例の集積から、カポジ肉腫の奇妙な病態が次第に明らかにされてきた。不思議なことにカポジ肉腫は男性の同性愛エイズ患者のみに発症し、血液製剤で HIV に感染したエイズ患者には発症例は見られないことからカポジ肉腫の発症と HIV 感染は直接関連しないようであった。また、カポジ肉腫は悪性腫瘍でありながら宿主の免疫能が回復すると自然治癒することがあることが報告された。こうした特異な臨床像と、かつては風土病と考えられていたことなどの疫学的な特徴を考えるとカポジ肉腫は腫瘍というよりもウイルスのような病原体による感染症ではないかという疑念が抱かれるようになった。米国を中心にいくつかのグループが未知の病原体の検出を試み、ついに1994年、コロンビア大学病理の

Chang らがカポジ肉腫病変部から未知のヘルペスウイルス様 DNA 断片を発見したと発表した<sup>6)</sup>。彼らの用いた方法はカポジ肉腫と正常な皮膚の組織からそれぞれ mRNA を抽出し、PCR を用いて遺伝子を差し引きするというその前年に発表されたばかりの新しい手法 (Representational difference analysis, RDA) であった。彼らのクローニングした DNA 断片の遺伝子配列は今まで発見されているどのウイルスとも一致せず、わずかに、Epstein-Barr virus (EBV) と Herpesvirus saimiri (HVS) に相同性があるだけで、新種のウイルスであることが予想された。しかも、EBV, HVS は共にヒトやサルに悪性リンパ腫を起こす、いわゆる癌ウイルスであり、これらのウイルスに近似しているということはこの新種のウイルスも癌ウイルスである可能性が示唆された。世界中のウイルス学者、病理学者が PCR 法を用い、様々な疾患でこのウイルス断片の検出を試みた。カポジ肉腫ではエイズに合併する症例の他にエイズとは無関係な地中海やアフリカの症例からもほとんど100%の検出率でこのウイルスが検出され、カポジ肉腫との関連は決定的となった。また、カポジ肉腫以外にもいくつかの疾患でこのウイルス断片が検出された。なかでも、原発性体腔液性リンパ腫 (Primary effusion lymphoma, PEL) と呼ばれる特殊なリンパ腫にはこのウイルスが高コピー数で感染していることが分かった。このリンパ腫からは感染細胞株が樹立され、ウイルスの粒子が同定された。1996年には140kbp におよぶ全遺伝子配列が明らかにされた。Chang らがカポジ肉腫から遺伝子断片を発見してからわずか2年後である。ウイルスは当初、カポジ肉腫から発見されたのでカポジ肉腫関連ヒトヘルペスウイルス Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (KSHV) と名付けられたが、その後、8番目に見つかったヒトヘルペスウイルスであることから HHV-8 と呼ばれるようになり、現在ではこの2つの名称がともに使われている<sup>19,30)</sup>。

その後、今日までウイルス学的な解析は急速に進み、ウイルスの全容が見えてきた。感染者唾液中に多くのウイルスが検出されることから唾液を介した粘膜感染が主な感染経路と考えられている。ウイルス受容体は integrin  $\alpha 3 \beta 1$  で<sup>1)</sup>、B細胞や血管内皮細胞などの細胞が感染可能であるが、人体内ではウイルスはB細胞に潜伏感染する。疾患

国立感染症研究所 感染病理部  
(〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1)  
Pathology of human herpesvirus 8 (HHV-8)  
Harutaka Katano  
Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases.  
1-23-1 Toyama, Shinjuku, Tokyo 162-8640, Japan  
TEL: 03-5285-1111, FAX: 03-5285-1189  
E-mail: katano@nih.go.jp

との関連では HHV-8 は PCR 法を用いてカポジ肉腫以外にもさまざまな疾患で検出されたが、ウイルスの局在まで明確に示された病変はカポジ肉腫、PEL、一部の多巣性キャスルマン病 (multicentric Castleman's disease, MCD) と後述する HHV-8 関連固形リンパ腫だけである。初感染では突発性発疹様の症状を起すが無症状に感染することも多い<sup>2)</sup>。また移植にともなって donor から感染する可能性についても報告されており、recipient に発症するカポジ肉腫や移植後骨髄不全の原因になることが示唆されている<sup>28,36)</sup>。他のヘルペスウイルスと同様に細胞内における感染様式には潜伏感染 latent infection と細胞溶解性 (増殖性) 感染 lytic infection があり、HHV-8 感染 PEL 細胞株をフォルボルエステル等で刺激すると潜伏感染細胞は増殖性感染に移行し、細胞は溶解し、産生されたウイルスは周囲に拡散する。ウイルスは80個ほどの蛋白をコードしているが、ほとんどは lytic infection 時のみに発現する蛋白であり、潜伏感染時に発現するウイルス蛋白は数種類にとどまる。lytic protein はその発現時期により、前初期、初期、後期蛋白に分類されている。各遺伝子の働きなどについては本誌前巻に藤井らの記述があるので、そちらを参照されたい<sup>11)</sup>。本稿では日本ウイルス学会平成14年度杉浦奨励賞の受賞対象となったわれわれの研究成果を中心に紹介し、他グループからの最新の知見を交え、HHV-8 の総説とする。

## 2. HHV-8 持続感染リンパ腫細胞株 TY-1 の樹立

本邦における HHV-8 の最初の研究成果は96年に東京大学医科学研究所附属病院の立川らが3例の日本人カポジ肉腫症例の病理組織検体から DNA を抽出し、Chang らの同定したヘルペスウイルス様 DNA 断片の増幅に成功した仕事であろう<sup>42)</sup>。日本人の症例からこの DNA 断片が検出されたことはこのウイルスが世界に広く分布していることのみならず、カポジ肉腫発症との関連を強く示唆するものであった。その後、著者らを含む東大医科研のグループは生検例、剖検例の解析を積み重ねていくうち、96年にエイズに合併した PEL 症例に遭遇した。PEL はその年に提唱された新しい疾患概念で、エイズに合併するまれな B 細胞性リンパ腫とされ、胸水や腹水中に培養細胞のように浮遊した形で増殖するリンパ腫である。通常、リンパ腫は固形腫瘍として増殖するが、このリンパ腫は固形腫瘍を作らないのが特徴で HHV-8 が必ず感染していることから HHV-8 による発癌が考えられている。われわれが遭遇した症例では心嚢水の貯留を認め、心嚢水から大型芽球様のリンパ腫細胞が検出された。リンパ腫細胞から抽出された DNA に PCR で HHV-8 の DNA 断片が検出され、PEL と診断された。リンパ腫細胞を insulin と transferrin を添加した培養液中に移し、細胞株の樹立を試みたところ3ヶ月後には自立的な増殖が見られ、クローニングが可能であ

った。患者の PEL 細胞は EBV, HHV-8 ともに陽性であったが、樹立された細胞株 TY-1 では HHV-8 のみの感染が見られた。この細胞株 TY-1 をフォルボルエステルなどで刺激すると HHV-8 が活性化され、電子顕微鏡でヘルペスウイルス様のウイルス粒子を見ることができた。現在でも HHV-8 単独感染株は非常にまれで、単独感染株の樹立に成功したことは新規のウイルスを解析するための有力なツールとしてその後の研究に大きく貢献するものと期待された<sup>15)</sup>。

## 3. HHV-8 の抗原蛋白の同定と血清疫学

感染者血清中の抗 HHV-8 抗体は HHV-8 感染細胞株を用いた蛍光抗体法で検出することができる。この方法は特異性や感度に問題があることが知られているが、比較的容易な方法であるため各国研究者の血清疫学調査に用いられ、世界の HHV-8 感染者の分布が明らかにされた。単純ヘルペスなどの他のヒトヘルペスウイルスは全世界のほとんどの健康人が既感染であるのに対し、HHV-8 の健康人における感染率は地域差が激しい。一般に、アフリカ諸国では高い (30-50%) 感染率が、ヨーロッパではイタリアなどの地中海沿岸国で10%程度の感染率が報告されている。日本を含めたアジア、南北アメリカ諸国、北欧の感染率は0-5%程度と低い<sup>12)</sup>。免疫蛍光染色法以外に血清抗体を測定する方法としてはウエスタンブロット、ELISA 法などの報告があったが、どれも特異性や感度に問題があった。そこでわれわれは診断に使用可能な、高感度で特異性の高い血清抗体検査 (ELISA) の開発を試みた。これまで報告のある ELISA 法ではウイルス粒子そのものを抗原に採用していたがこれでは感度が低いことがわかっていった。約80あるウイルス蛋白のうちのどれが抗原性の高い蛋白かは知られていなかったため、われわれは最初に HHV-8 の抗原蛋白を同定することを試みた。まず、HHV-8 感染細胞株 TY-1 から  $\lambda$ ZAP Express vector を用い cDNA ライブラリーを作成した。プレート上の大腸菌内で蛋白を発現させた後、免疫スクリーニング法でカポジ肉腫患者血清と反応するブランクをクローニング、シークエンスしたところ複数のウイルス蛋白の ORF が得られた<sup>16,21)</sup>。さらにこれらを含む14個の蛋白の遺伝子を増幅、GST 融合蛋白を作製しウエスタンブロットで患者血清と反応させた結果、K8.1, ORF59, ORF65, ORF73 の4つが抗原蛋白であることが明らかになった<sup>16)</sup>。われわれはこれらの蛋白を ELISA の抗原に使い、高感度な血清抗体検査の系を完成した。この ELISA を使った血清学的解析ではカポジ肉腫のほとんどすべての患者血清中に抗 HHV-8 抗体が検出され、他の疾患の患者では平均1.9%であり、HHV-8 とカポジ肉腫の関連が血清疫学的にも明らかになった (表)<sup>16,40)</sup>。日本人健康者1,004名における抗体陽性率は1.4%であり、さらにガーナ、ルーマニア、中国などの

表 日本人健常者および患者における血清中の抗 HHV-8 抗体の陽性率 (文献16を改変)

血清		検体数	陽性数	陽性率
健常者		1,004	14	1.4%
性別	男	510	9	1.8%
	女	494	5	1.0%
年齢	0-10	212	4	1.9%
	11-30	397	6	1.5%
	31-60	310	2	0.6%
	61-	85	2	2.4%
HHV-8 関連疾患				
	エイズ合併カポジ肉腫	24	24	100.0%
	エイズ合併体腔液性リンパ腫	1	1	100.0%
	HIV 陰性カポジ肉腫	2	2	100.0%
	多巣性キャッスルマン病	10	3	30.0%
	HIV 陽性者 (性行為感染, 主に同性愛者)	44	28	63.6%
患者 (HHV-8 関連疾患を除く)		527	10	1.9%
ウイルス感染症				
	HIV 陽性者 (血液製剤による感染)	65	0	0.0%
	带状疱疹	35	1	2.9%
	サイトメガロウイルス感染	22	0	0.0%
	伝染性単核球症	16	0	0.0%
	突発性発疹	57	0	0.0%
	その他	11	0	0.0%
血液疾患 (多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫, 白血病など)				
	神経疾患 (アルツハイマー病, 脳梗塞など)	71	5	7.0%
	悪性腫瘍 (癌, 肉腫)	116	3	2.6%
	その他 (網膜炎, 糖尿病, リウマチ, 川崎病など)	82	1	1.2%

健常者の血清を調査し, すでに報告されている近隣諸国の感染率とほぼ一致した結果を得た<sup>4,8,32,38)</sup>. また, われわれは中国新疆ウイグル地区のウイグル民族が高い抗体陽性率を示すことを見出した<sup>8)</sup>. 新疆ウイグル地区にはカポジ肉腫の症例が多く, いずれの症例からも HHV-8 が検出される. この地区のカポジ肉腫病変部から抽出した DNA からウイルスの genotype を解析したところ地中海沿岸と日本, 台湾に見られる genotype に属することがわかった. 新疆ウイグル地区は紀元前からシルクロードの中継地点として栄えた場所であり, ウイグル民族はその交易を担った人々である. こうした歴史的な背景を考えると新疆ウイグル地区のカポジ肉腫はシルクロードを介した人の流通により伝播した HHV-8 により発症している疾患ではないかと考えている.

#### 4. 各関連疾患におけるウイルス蛋白の発現

PCR 法を用いると HHV-8 はカポジ肉腫のほぼ全例から検出される. 正常な皮膚や他の組織からは検出されないことからカポジ肉腫内に HHV-8 感染があることは確実であったが, 感染細胞の局在に関しては *in situ* hybridization などの報告は散見されたものの, どれも明瞭なものとはいえなかった. われわれはカポジ肉腫などの HHV-8 関連疾患において HHV-8 の感染細胞を同定する目的で HHV-8 の各ウイルス蛋白に対するウサギポリクローナル

抗体を作製し, 免疫組織化学染色にて感染細胞の同定とウイルス蛋白の発現を検索した. フォルボルエステルで刺激した PEL 細胞株 TY-1 を用いた蛍光免疫染色, およびウエスタンブロッティングの結果では K2, および ORF26, K8, K8.1, K10, K11, ORF59, ORF65 蛋白は lytic protein, ORF73 蛋白 (latency-associated nuclear antigen, LANA) は latent protein であることが示唆された<sup>23)</sup>. PEL ではフォルボルエステルの刺激の有無に関わらず, 全ての細胞に LANA の高発現が見られた. つぎに, これらの抗体を用いてカポジ肉腫の組織を染色した. その結果, lytic protein はいずれも発現がきわめてまれであったのに対し LANA はほとんど全てのカポジ肉腫の紡錘型腫瘍細胞の核内に点状に発現していた (図)<sup>23,24)</sup>. これらの結果は HHV-8 がカポジ肉腫の紡錘型腫瘍細胞に潜伏感染していることを示しており, カポジ肉腫の病因と HHV-8 感染の関連を明瞭に示すものであった. また, ウイルス蛋白の中でも LANA が HHV-8 の発癌と潜伏感染維持に重要な働きをしていることが示唆された. ここで開発された抗 LANA 抗体はカポジ肉腫の特異的マーカーとして, 現在, カポジ肉腫確定診断の有力なツールとなっている. さらに, われわれは MCD の組織において, 同様の検索を行った. 3 例のエイズ合併例を含む 82 例の MCD の症例につき HHV-8 の検索を行ったが, HHV-8 陽性例はエイズに合併した 3 例のみであった<sup>41)</sup>. これは MCD でも HHV-8 に関連した

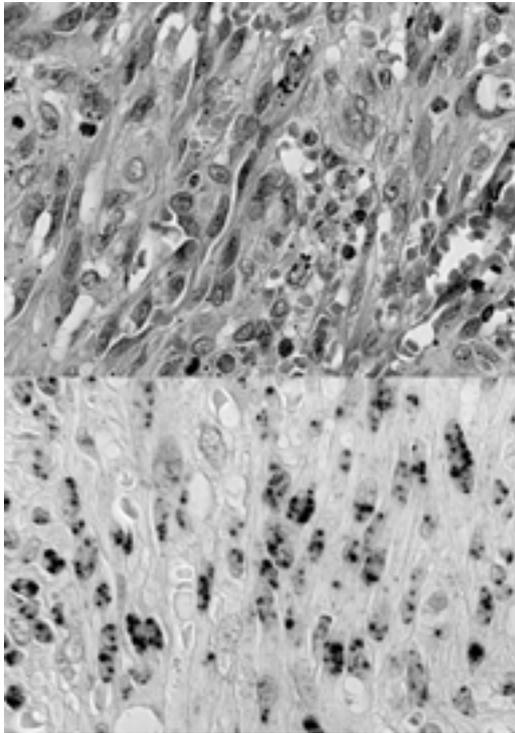


図 カポジ肉腫の組織像

(上) ヘマトキシリン・エオジン染色。紡錘形の腫瘍細胞 spindle cell が赤血球を容れた狭い血管性裂隙を多数作り、束状に錯走しながら増殖する像が見られる。(下) LANA 免疫組織染色。腫瘍細胞の核内に点状のシグナルを認める。

ものはエイズ合併例に限られることを示唆している。HHV-8 陽性 MCD ではリンパ濾胞暗殻内の多くの細胞が LANA とともに増殖感染関連蛋白を発現しており、PEL やカポジ肉腫とは異なるウイルス蛋白発現パターンを示していることが明らかになった<sup>23)</sup>。このことは悪性腫瘍であるカポジ肉腫や PEL と非腫瘍性疾患である MCD の病態の差に関連するものかも知れない。

### 5. HHV-8 関連固形リンパ腫の記載

HHV-8 の検出法の開発とともに新たな HHV-8 関連疾患の検索につとめた。エイズにはまれに未分化大細胞型リンパ腫 anaplastic large cell lymphoma (ALCL) 様の組織型を持つリンパ腫が合併することが知られていたがわれわれはこの病型の一部が HHV-8 に関連することを明らかにした。本来の ALCL は T 細胞性であるが、これまで報告のあるエイズ合併 ALCL 様リンパ腫には T 細胞性と B 細胞性が混在し、その定義も曖昧であった。われわれは ALCL 様の組織型を示すエイズ合併リンパ腫 3 例につき免疫組織染色でリンパ腫細胞に HHV-8 LANA が高発現していることを示した。これらのリンパ腫はいずれも CD30 陽性で、2 例には EBV の感染も見られた。これらの症例はそれぞれ、カポジ肉腫、PEL、MCD を合併していた。

動物実験では HHV-8 持続感染細胞株 TY-1 を免疫不全マウスの腹腔内に投与すると effusion lymphoma とともに固形腫瘍をも形成する。この固形腫瘍は ALCL 様の組織型を示す CD30 陽性のリンパ腫で HHV-8 陽性であることが確認された。これらの事実から、HHV-8 は PEL 以外にも一部の固形リンパ腫の形成にも関連することが示唆され、HHV-8 関連固形リンパ腫として報告した<sup>26)</sup>。近年、HHV-8 関連固形リンパ腫の症例報告が相次ぎ、この病型が存在することは確固たるものになりつつある<sup>31,34)</sup>。HHV-8 関連固形リンパ腫は B 細胞性で ALCL 様あるいは plasmablastic lymphoma の組織型を示し、最新のリンパ腫の分類 (新 WHO 分類) では diffuse large B cell lymphoma, anaplastic variant に分類されるものが多いと思われる。

### 6. 血管内皮細胞への cell-to-cell 感染

ヒトにおける HHV-8 の感染細胞は B 細胞であり、一方でカポジ肉腫の起源は血管内皮細胞ないしはリンパ管内皮細胞といわれる。カポジ肉腫の病因を考える上で、HHV-8 がどのように B 細胞から血管内皮細胞に感染するかを知る事が重要と思われた。一般にウイルスの感染機構としてウイルス粒子が単独で直接標的細胞に接触し感染する「cell-free 感染」と感染細胞が非感染細胞に接触することによりウイルスの伝播が行われる「cell-to-cell 感染」が知られる。カポジ肉腫患者の血清中の HHV-8 量は必ずしも多くなく、また、B 細胞への感染は潜伏感染で、上皮などで lytic になる現象も見られていないことから、*in vivo* における血管内皮細胞への感染では cell-to-cell 感染が重要であることが推測された。そこでわれわれは HHV-8 感染リンパ腫細胞と初代血管内皮細胞をひとつは接触させた状態で、他はメンブラン (Transwell<sup>®</sup>) を介し非接触状態で共培養することにより、血管内皮細胞への感染効率を調べた。その結果、HHV-8 は cell-to-cell 感染により、ウイルス単独を用いた感染よりも効率のよい感染が起こることが明らかになった<sup>37)</sup>。感染した血管内皮細胞はほとんどが潜伏感染状態であり、カポジ肉腫細胞と同様、ウイルス蛋白では LANA のみを発現していた。さらに、これらの細胞は細胞寿命が延長し、フォルボルエステルの刺激でウイルスが再活性化する。これらの事実はカポジ肉腫の *in vitro* の発症モデルを考える上で興味深い。

### 7. 最近の知見とウイルスの病原性に関する考察

HHV-8 は他のヘルペスウイルスと同様に正常人にも無症候感染者が存在する。したがって、感染することがさまざまカポジ肉腫などの疾患の発症につながるものではない。HHV-8 が癌ウイルスと考えられている理由は (1) カポジ肉腫などの悪性腫瘍から検出されること、(2) ウイルス自身が形質転換能を持つウイルス蛋白をコードしていること、(3) 試験管内で初代血管内皮細胞に HHV-8

を感染させた細胞はヌードマウス内でカポジ肉腫様の腫瘍性病変を形成することの3つがあげられる。これまで報告されてきた事実とわれわれが得た知見、さらにごく最近報告された知見を考え合わせるとHHV-8の病原性はLANAによる発癌、潜伏感染維持、molecular piracyに集約されるように思われる。

### (1) LANA と発癌

HHV-8はvGPCR, K1, vIRF-1, K12など単独で形質転換能を持つ蛋白をいくつかコードしている。しかし、これらすべてが共役して働き発癌を起こしているわけではない。カポジ肉腫やPELなどの腫瘍細胞にはHHV-8は常に潜伏感染状態にあり、発癌に関しても潜伏感染蛋白が主に関連すると考えられる。LANAはカポジ肉腫やPEL細胞に常に高発現することが示されている唯一のウイルス蛋白であり、HHV-8によるウイルス発癌において重要な役割を果たしていることは間違いない。LANAはp53と結合し感染細胞のp53によるアポトーシスを抑制する<sup>10)</sup>。われわれは26症例のカポジ肉腫の病理組織標本をもちいてカポジ肉腫では正常型p53の発現が高まっているにも関わらずアポトーシス細胞はほとんど見られないことを見いだした<sup>25)</sup>。PEL細胞株においてもp53の発現が認められ、共焦点レーザー顕微鏡による観察ではp53とLANAの細胞内における局在は多くの部分で一致する。この細胞に無血清培地でアポトーシスを誘導するとp53はLANAと局在が一致したまま高発現する。これらの観察はPELやカポジ肉腫の細胞内でもLANAとp53が結合し、アポトーシス抑制の働きがなされていることを示唆する。さらにLANAはRb-E2F転写制御経路に作用しHrasと共役させると初代ラット細胞に形質転換を起こすことなどが示されている<sup>35)</sup>。また、最近、LANAは $\beta$ -cateninの安定化に寄与し、細胞増殖に関連していることが明らかになった<sup>13)</sup>。 $\beta$ -cateninは細胞の分化や増殖に関わる分子で、通常、細胞質に一定量で存在し、過剰な $\beta$ -cateninはAPC, Axin, GSK-3 $\beta$ の複合体によりリン酸化されユビキチン化を受け、分解される。LANAはGSK-3 $\beta$ と結合することにより、 $\beta$ -cateninの分解を阻害し、その結果、 $\beta$ -cateninは細胞質内に貯留する。過剰に貯留した $\beta$ -cateninは核内に入り、TCFやLEFといった転写因子と結合し、cyclin DやMycなどの細胞増殖に関連する遺伝子の転写を亢進させる。 $\beta$ -cateninの過剰貯留は他の多くの癌に見られる現象で、LANAのこの働きはHHV-8発癌の主要なメカニズムかもしれない。

### (2) 潜伏感染の維持

HHV-8がlytic infectionになるためにはORF50の発現が必要であるがカポジ肉腫などの腫瘍細胞にはこの蛋白の発現はほとんど見られない<sup>22)</sup>。また、上記のHHV-8を試

験管内で血管内皮細胞に感染させた実験では感染細胞はlytic infectionを経ることなくすぐに潜伏感染に入る<sup>37)</sup>。これらの事実から、HHV-8の発癌では他のヘルペスウイルス感染症と異なり、病変部においてウイルスの再活性化が起こる必要はなく、潜伏感染細胞が増殖していくことが病変の形成につながる。HHV-8は潜伏感染を維持するために特殊な機構を持っており、ここでもLANAはきわめて重要な役割を果たす。LANAはウイルスのエピゾーマルDNAを染色体DNA上に結合させ、細胞分裂の際には染色体DNAの複製と同時にウイルスDNAを複製し、そのまま娘細胞の染色体に伝播される<sup>5)</sup>。通常のウイルスであれば感染後ウイルスが細胞内で増殖し、感染細胞が溶解すること(lytic infection)によりウイルスが拡散し、周辺の細胞が新たに感染するが、HHV-8の場合はlytic infectionを経ずに潜伏感染細胞が分裂増殖することがそのままウイルス感染細胞の数的増殖になる。すなわち、HHV-8は腫瘍細胞においては通常にいうところの「感染」を経ない伝播方法で感染細胞を増やしている。LANAと同様の機能を持つウイルス蛋白はEBVのEBNA-1が知られており、まさに癌ウイルスに有利な特徴といえる。

### (3) Molecular piracy

HHV-8が他のウイルスともっとも異なる点のひとつはHHV-8がその遺伝子の中にIL-6, bcl-2, IRF-1, MIP1などサイトカインや細胞周期の制御と密接な関連がある遺伝子と相同性の高い遺伝子をコードしている点であり、これだけヒトの蛋白のホモログを豊富にもつウイルスは他にない。これらの遺伝子はウイルス感染細胞に発現し、宿主が発現する本来の蛋白の機能を阻害したり、異なった機能を誘導したりする。すなわち、ウイルスがいわば偽の分子を感染細胞に持ち込むことによって宿主細胞が発現する本来の分子の機能を抑え、感染細胞周辺の微小環境を都合のいいように調整し、さらには細胞内免疫をも抑制してしまう。こうしたウイルスの動態は宿主細胞という船を乗っ取ってしまう海賊行為にたとえ、molecular piracy(分子海賊行為)と呼ばれている。たとえば、HHV-8の3つあるMIPのホモログはケモカインとして作用し、血管新生を誘導する作用を持つ。ウイルスがコードするIL-6(vIL-6)の役割はmolecular piracyの代表的なものであろう。アミノ酸レベルでヒトのIL-6と約25%の相当性を持つこの蛋白はヒトIL-6と同様の造血作用や形質細胞への分化誘導など作用を持つことが示されている。vIL-6はPEL細胞の増殖にオートクラインに働き、さらにVEGFの産生を強力に促進し、間接的にカポジ肉腫の増殖、血管新生に貢献する<sup>3)</sup>。興味深いことにvIL-6の発現はIFN $\alpha$ によって誘導され、発現したvIL-6は本来であればIFN $\alpha$ で誘導されるIL-6レセプターの $\alpha$ 鎖と細胞周期調節蛋白p21の発現を抑制し、その結果、IFN独自の抗ウイルス作用は破

棄される<sup>7)</sup>。このような免疫回避 immune evasion の機構は他にもあり、HHV-8 の K3 と K5 はともに宿主細胞の MHC クラス I の発現を抑制し、細胞障害性 T 細胞の標的から逃れる役割を果たす。vIRF も IFN のシグナルを阻害することが知られている。

## 8. おわりに

受賞の対象になったわれわれの研究成果は主に1999年から2001年にかけて発表されたものだが、この1-2年のHHV-8研究の進歩は特にめざましく、所々に国内外の最新の知見を加え、総説として up to date なものになるように努めた。受賞対象に含まれながら紙面の都合で研究内容を紹介できなかった論文もあり、これらは文献紹介にとどめる<sup>9, 14, 17, 18, 20, 27, 29, 33, 39, 43)</sup>。140kbp もある大きいウイルスが発見から10年も経たぬうちにこれほどまでに急速に解析された例は他のウイルスに例を見ないのではなかろうか。HHV-8の全遺伝子配列が明らかになったときから研究者の間ではこのウイルスはサイトカインのオバケだ、と言う声しきりであった。近年、その一つ一つの遺伝子の機能が明らかになると、そこにはもっと驚くべきウイルスの実体が垣間見えてきた。HHV-8の発癌はわれわれが考えていたウイルス発癌の概念よりもずっと巧妙で意表を突くものであった。LANAの多機能性、molecular piracy、免疫回避機構、「感染」を経ない娘細胞に対するウイルスの特殊な伝播方法など、これまでのウイルス発癌そのものの概念を考え直さなければならぬほどの発見が相次いでいるといってもよかろう。これがHHV-8研究がいまなお高いインパクトファクターの雑誌に掲載され続けている理由である。我々のHHV-8研究は病理標本や血液検体を用いた症例の解析から始まった。HHV-8研究の本質はその発癌のメカニズムであり、カポジ肉腫やPELなどの実際の症例をベースにする仕事はその最も重要な部分であると考えている。本賞の受賞を励みにウイルス発癌の普遍的なメカニズムに迫る努力を続けていきたい。

## 謝 辞

これらの研究は下記の諸氏との共同研究であり、あらためてここに深謝いたします。(敬称略)

国立感染症研究所感染病理部：佐多徹太郎、佐藤由子、岩崎琢也、馬場信吉、寺井政憲、伊東秀記、後藤希代子、長谷川秀樹、倉田 毅

東京大学医科学研究所人癌病因遺伝子分野：森 茂郎、渡邊俊樹、若林とも、森下保幸、佐藤 均、須田哲司、中村智子

東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野：岩本愛吉、星野仁彦、後藤美江子、藤井達也

国立国際医療センター：櫻田紳策、立川夏夫

東京医科大学第二病理学講座：P. Dilnur, 海老原善郎

その他：中村晃一郎(東大皮膚科)、B. Herndier (UCSF, U.S.A.), S.V. Nuvor (Ghana), P. Ionescu (Romania)

また、私を本賞にご推挙いただいた国立感染症研究所感染病理部 佐多徹太郎部長、東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野 岩本愛吉教授、富山県衛生研究所 永井美之所長に心からお礼を申し上げます。

## 文 献

- 1) Akula, S. M., Pramod, N. P., Wang, F. Z., and Chandran, B. (2002). Integrin alpha 3 beta 1 (CD49c/29) is a cellular receptor for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) entry into the target cells. *Cell*. **108**, 407-419.
- 2) Andreoni, M., Sarmati, L., Nicastri, E., El Sawaf, G., El Zalabani, M., Uccella, I., Bugarini, R., Parisi, S. G., and Rezza, G. (2002). Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. *JAMA*. **287**, 1295-1300.
- 3) Aoki, Y., Jaffe, E. S., Chang, Y., Jones, K., Teruya, F. J., Moore, P. S., and Tosato, G. (1999). Angiogenesis and hematopoiesis induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded interleukin-6. *Blood*. **93**, 4034-4043.
- 4) Ayuthaya, P. I., Katano, H., Inagi, R., Auwanit, W., Sata, T., Kurata, T., and Yamanishi, K. (2002). The seroprevalence of human herpesvirus 8 infection in the Thai population. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. **33**, 297-305.
- 5) Ballestas, M. E., Chatis, P. A., and Kaye, K. M. (1999). Efficient persistence of extrachromosomal KSHV DNA mediated by latency-associated nuclear antigen. *Science*. **284**, 641-644.
- 6) Chang, Y., Cesarman, E., Pessin, M. S., Lee, F., Culpepper, J., Knowles, D. M., and Moore, P. S. (1994). Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. **266**, 1865-1869.
- 7) Chatterjee, M., Osborne, J., Bestetti, G., Chang, Y., and Moore, P. S. (2002). Viral IL-6-induced cell proliferation and immune evasion of interferon activity. *Science*. **298**, 1432-1435.
- 8) Dilnur, P., Katano, H., Wang, Z. H., Osakabe, Y., Kudo, M., Sata, T., and Ebihara, Y. (2001). Classic type of Kaposi's sarcoma and human herpesvirus 8 infection in Xinjiang, China. *Pathol Int*. **51**, 845-852.
- 9) Foreman, K. E., Friborg, J., Chandran, B., Katano, H., Sata, T., Mercader, M., Nabel, G. J., and Nickoloff, B. J. (2001). Injection of human herpesvirus-8 in human skin engrafted on SCID mice induces Kaposi's sarcoma-like lesions. *J Dermatol Sci*. **26**, 182-193.
- 10) Friborg, J. J., Kong, W., Hottiger, M. O., and Nabel, G. J. (1999). p53 inhibition by the LANA protein of KSHV protects against cell death. *Nature*. **402**, 889-894.
- 11) 藤井雅寛, 樋口雅也, 福土雅也 (2002). 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. *ウイルス*, **52**, 281-285.
- 12) Fujii, T., Taguchi, H., Katano, H., Mori, S., Nakamura, T., Nojiri, N., Nakajima, K., Tadokoro, K., Juji, T., and Iwamoto, A. (1999). Seroprevalence of HHV-8 in HIV-

- 1 positive and negative populations in Japan. *J Med Virol.* **57**, 159–162.
- 13) Fujimuro, M., Wu, F. Y., ApRhys, C., Kajumbula, H., Young, D. B., Hayward, G. S., and Hayward, S. D. (2003). A novel viral mechanism for dysregulation of beta-catenin in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency. *Nat Med.* **9**, 300–306.
  - 14) Kakiuchi, C., Ishida, T., Sato, H., Katano, H., Ishiko, T., Mukai, H., Kogi, M., Kasuga, N., Takeuchi, K., Yamane, K., Fukayama, M., and Mori, S. (2002). Secretion of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor by spindle cell sarcoma complicating Castleman's disease (so-called 'vascular neoplasia'). *J Pathol.* **197**, 264–271.
  - 15) Katano, H., Hoshino, Y., Morishita, Y., Nakamura, T., Satoh, H., Iwamoto, A., Herndier, B., and Mori, S. (1999). Establishing and characterizing a CD30-positive cell line harboring HHV-8 from a primary effusion lymphoma. *J Med Virol.* **58**, 394–401.
  - 16) Katano, H., Iwasaki, T., Baba, N., Terai, M., Mori, S., Iwamoto, A., Kurata, T., and Sata, T. (2000). Identification of antigenic proteins encoded by human herpesvirus 8 and seroprevalence in the general population and among patients with and without Kaposi's sarcoma. *J Virol.* **74**, 3478–3485.
  - 17) Katano, H., Ogawa-Goto, K., Hasegawa, H., Kurata, T., and Sata, T. (2001). Human-herpesvirus-8-encoded K 8 protein colocalizes with the promyelocytic leukemia protein (PML) bodies and recruits p53 to the PML bodies. *Virology.* **286**, 446–455.
  - 18) Katano, H., and Sata, T. (1999). An attractive relation of human herpesvirus-8 with multicentric Castleman's disease [editorial]. *Intern Med.* **38**, 221–222.
  - 19) Katano, H., and Sata, T. (2000). Human herpesvirus 8 – virology, epidemiology and related diseases –. *Jpn J Infect Dis.* **53**, 137–155.
  - 20) Katano, H., Sata, T., and Mori, S. (2001). AIDS lymphoma : its virological aspects. *Curr Top Microbiol Immunol.* **258**, 121–138.
  - 21) Katano, H., Sata, T., Suda, T., Nakamura, T., Tachikawa, N., Nishizumi, H., Sakurada, S., Hayashi, Y., Koike, M., Iwamoto, A., Kurata, T., and Mori, S. (1999). Expression and antigenicity of human herpesvirus 8 encoded ORF59 protein in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Med Virol.* **59**, 346–355.
  - 22) Katano, H., Sato, Y., Itoh, H., and Sata, T. (2001). Expression of human herpesvirus 8 (HHV-8)-encoded immediate early protein, open reading frame 50, in HHV-8-associated diseases. *J Hum Virol.* **4**, 96–102.
  - 23) Katano, H., Sato, Y., Kurata, T., Mori, S., and Sata, T. (2000). Expression and localization of human herpesvirus 8-encoded proteins in primary effusion lymphoma, Kaposi's sarcoma, and multicentric Castleman's disease. *Virology.* **269**, 335–344.
  - 24) Katano, H., Sato, Y., Kurata, T., Mori, S., and Sata, T. (1999). High expression of HHV-8-encoded ORF73 protein in spindle-shaped cells of Kaposi's sarcoma. *Am J Pathol.* **155**, 47–52.
  - 25) Katano, H., Sato, Y., and Sata, T. (2001). Expression of p53 and human herpesvirus 8 (HHV-8)-encoded latency-associated nuclear antigen (LANA) with inhibition of apoptosis in HHV-8-associated malignancies. *Cancer.* **92**, 3076–3084.
  - 26) Katano, H., Suda, T., Morishita, Y., Yamamoto, K., Hoshino, Y., Nakamura, K., Tachikawa, N., Sata, T., Hamaguchi, H., Iwamoto, A., and Mori, S. (2000). Human herpesvirus 8-associated solid lymphomas that occur in AIDS patients take anaplastic large cell morphology. *Mod Pathol.* **13**, 77–85.
  - 27) Kondo, Y., Izumi, T., Yanagawa, T., Kanda, H., Katano, H., and Sata, T. (2000). Spontaneously regressed Kaposi's sarcoma and human herpesvirus 8 infection in a human immunodeficiency virus-negative patient. *Pathol Int.* **50**, 340–346.
  - 28) Luppi, M., Barozzi, P., Schulz, T. F., Setti, G., Staskus, K., Trovato, R., Narni, F., Donelli, A., Maiorana, A., Marasca, R., Sandrini, S., and Torelli, G. (2000). Bone marrow failure associated with human herpesvirus 8 infection after transplantation. *N Engl J Med.* **343**, 1378–1385.
  - 29) Meng, Y. X., Sata, T., Stamey, F. R., Voevodin, A., Katano, H., Koizumi, H., Deleon, M., De Cristofano, M. A., Galimberti, R., and Pellett, P. E. (2001). Molecular characterization of human herpesvirus 8 strains from Japan, Argentina, and Kuwait. *J Gen Virol.* **82**, 499–506.
  - 30) Moore, P. S., and Chang, Y. (2001). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, 4th ed, vol. 2. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
  - 31) Nakamura, K., Katano, H., Hoshino, Y., Nakamura, T., Hosono, O., Masunaga, A., Mori, S., Iwamoto, A., and Tamaki, K. (1999). Human herpesvirus type 8 (HHV-8) and Epstein-Barr virus (EBV)-associated cutaneous lymphoma taking anaplastic large cell morphology in an HIV-positive patient. *Br J Dermatol.* **141**, 141–145.
  - 32) Nuvor, S. V., Katano, H., Ampofo, W. K., Barnor, J. S., and Sata, T. (2001). Higher prevalence of antibodies to human herpesvirus 8 in HIV-infected individuals than in the general population in Ghana, West Africa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **20**, 362–364.
  - 33) Okada, T., Katano, H., Tsutsumi, H., Kumakawa, T., Sawabe, M., Arai, T., Mori, S., and Mori, M. (1998). Body-cavity-based lymphoma in an elderly AIDS-unrelated male. *Int J Hematol.* **67**, 417–422.
  - 34) Oksenhendler, E., Boulanger, E., Galicier, L., Du, M. Q., Dupin, N., Diss, T. C., Hamoudi, R., Daniel, M. T., Agbalika, F., Boshoff, C., Clauvel, J. P., Isaacson, P. G., and Meignin, V. (2002). High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood.* **99**, 2331–2336.
  - 35) Radkov, S. A., Kellam, P., and Boshoff, C. (2000). 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.* **6**, 1121–1127.
  - 36) Regamey, N., Tamm, M., Wernli, M., Witschi, A., Thiel,

- G., Cathomas, G., and Erb, P. (1998). Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med.* **339**, 1358-1363.
- 37) Sakurada, S., Katano, H., Sata, T., Ohkuni, H., Watanabe, T., and Mori, S. (2001). Effective human herpesvirus 8 infection of human umbilical vein endothelial cells by cell-mediated transmission. *J Virol.* **75**, 7717-7722.
- 38) Satoh, M., Toma, H., Sato, Y., Futenma, C., Kiyuna, S., Shiroma, Y., Kokaze, A., Sakurada, S., Sata, T., and Katano, H. (2001). Seroprevalence of human herpesvirus 8 in Okinawa, Japan. *Jpn J Infect Dis.* **54**, 125-126.
- 39) Sato-Matsumura, K. C., Matsumura, T., Nabeshima, M., Katano, H., Sata, T., and Koizumi, H. (2001). Serological and immunohistochemical detection of human herpesvirus 8 in Kaposi's sarcoma after immunosuppressive therapy for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* **145**, 633-637.
- 40) Shimizu, S., Katano, H., Sata, T., Chen, K. R., Tagami, H., Hanabusa, H., and Shimizu, H. (2001). Absence of anti-human herpesvirus 8 antibody in 32 Japanese hemophiliacs with advanced HIV infection. *Arch Dermatol Res.* **293**, 380-381.
- 41) Suda, T., Katano, H., Delsol, G., Kakiuchi, C., Nakamura, T., Shiota, M., Sata, T., Higashihara, M., and Mori, S. (2001). HHV-8 infection status of AIDS-unrelated and AIDS-associated multicentric Castleman's disease. *Pathol Int.* **51**, 671-679.
- 42) Tachikawa, N., Goto, M., Gatanaga, H., Katano, H., Oka, S., Wakabayashi, T., Mori, S., and Iwamoto, A. (1996). Herpesvirus-like DNA sequences in Japanese patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Infectious Chemotherapy.* **1**, 190-192.
- 43) Tanaka, S., Katano, H., Tsukamoto, K., Jin, M., Nishihara, H., Sawa, H., Tarumi, T., Sawada, K., Sata, T., Fujioka, Y., and Nagashima, K. (2001). HHV 8-negative primary effusion lymphoma in the peritoneal cavity with distinct immunohistochemical phenotype. *Pathol Int.* **51**, 293-300.