

# 1. 単純ヘルペスウイルス (HSV)

川口 寧

東京大学医科学研究所・感染症国際研究センター  
感染制御系・ウイルス学分野

単純ヘルペスウイルス(HSV: herpes simplex virus)は、ヘルペスウイルスのプロトタイプであり、ヒトに様々な疾患を引き起こす。本総説では、最新の知見を含め、HSV 感染の分子機構に関して概説する。

## 1. はじめに

ヘルペスウイルス科に属するウイルスは、そのゲノム構造や性状から  $\alpha$ ,  $\beta$ , および  $\gamma$  ヘルペスウイルス亜科に分類される<sup>34)</sup>。単純ヘルペスウイルス (HSV: herpes simplex virus) には、2つの血清型 (HSV-1 と HSV-2) があり、いずれも  $\alpha$  ヘルペスウイルス亜科に属する<sup>34, 39)</sup>。HSV は、ヒトに脳炎、口唇ヘルペス、性器ヘルペス、皮膚疾患、眼疾患、全身性の新生児ヘルペスウイルスといった多様な疾患を引き起こす<sup>39)</sup>。脳炎においては、無治療の場合、致死率は70～90%に達する<sup>51)</sup>。抗ヘルペスウイルス剤を使用しても10～20%が死に至り、2/3に中および重度の後遺症が残る。比較的統計がはっきりしているアメリカ合衆国では、HSV 脳炎は年間約1500人、性器ヘルペスは年間約50～70万人、角膜ヘルペスは年間約30万人、新生児ヘルペスには年間約1500人が罹患する<sup>5, 23)</sup>。さらに、性器ヘルペスはエイズウイルスの感染危険度を2～4倍程度増加させるという報告もある<sup>23)</sup>。このように、HSV は医学上極めて重要なウイルスである。

HSV は、医学的に重要なだけでなく、ウイルス学における研究対象としても魅力的である。その理由としては、(i) ほとんど全ての培養細胞で極めて効率よく増殖する、(ii)

ヒトでの HSV 病態を比較的良く再現できる小動物モデルが多く存在する、(iii) ウイルスの分子生物学的解析の根幹をなすウイルス改変系が30年以上も前に確立されている、(iv) 古くから(1920年頃から)精力的に研究が推進され、多くの研究知見の蓄積がある、(v) 弱毒化した HSV が癌を特異的に殺傷する能力があることが明らかにされ、HSV がヒトの疾患治療にも応用されている等が挙げられる。つまり、HSV 研究ではウイルス学におけるあらゆる解析が可能であり、最先端かつ多面的な研究が可能である。

HSV 感染症には、ノーベル賞の受賞対象である抗ウイルス剤アシクロビルをはじめとして効果的な抗ウイルス剤が開発されている<sup>39)</sup>。それにもかかわらず、上記のように多くの HSV 感染症患者在問題となっているのは、HSV が他のヘルペスウイルス同様に潜伏感染するからである。現在までに開発されている抗 HSV 剤は、ウイルスが増殖期(溶解感染期)のウイルス感染細胞を標的としている。よって、潜伏感染している感染細胞には、既存の抗 HSV 剤は全く効果を示すことができない。つまり、一度 HSV に感染してしまうと、潜伏感染部位から HSV を除去することは既存の抗 HSV 剤では不可能である。再発性のヘルペス疾病患者、特に、再発性の性器ヘルペス患者は、年数回の再発の度に抗 HSV 剤を服用し、それを何年も続けなければならない。この点が、HSV 感染症の最大の問題点である。最近では、発症時の治療量より少量の抗 HSV 剤を長期間に渡って投与する再発抑制療法が国内でも保険適応となり、効果をあげている。しかし、再発性 HSV 感染症の根治は現時点では不可能であり、再発抑制療法においても患者は、毎日抗 HSV 剤を飲み、それをかなり長期間続けなければならない。このような状況を打破するためには、(i) ワクチンや感染防御が可能な抗ウイルス剤による HSV 初感染の防御、(ii) 潜伏感染している HSV の除去といった新し

## 連絡先

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1  
東京大学医科学研究所・感染症国際研究センター  
感染制御系・ウイルス学分野  
TEL: 03-6409-2070  
FAX: 03-6409-2072  
E-mail: ykawagu@ims.u-tokyo.ac.jp

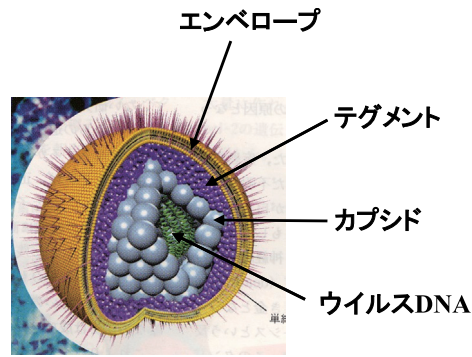


図1 HSV ウイルス粒子

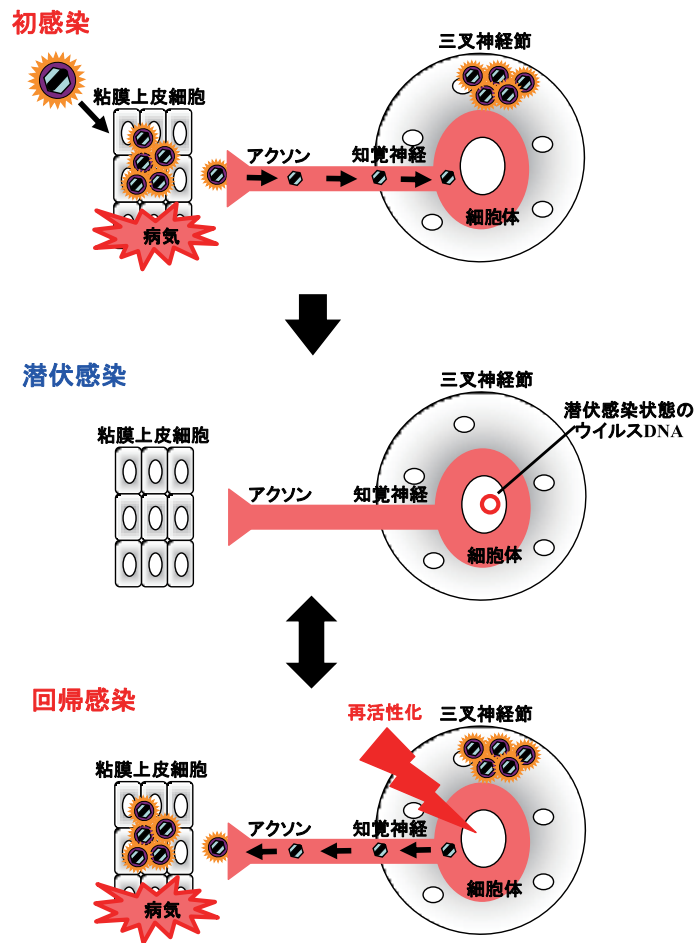


図2 HSV 生活環

い抗 HSV 戦略の構築が必要である。しかし、精力的な研究にもかかわらず、いずれに関しても効果的な予防・治療法は未だに報告されていない。これら新しい治療法の開発には、HSV 感染における詳細な増殖・潜伏感染機構や宿主応答機構を明らかにすることが必要である。本総説では、HSV 増殖・潜伏感染の分子機構に焦点をあて、最新の知見

を含め概説する。

## 2. HSV 粒子

HSV 粒子は、直径約 200nm のほぼ球状で、外側よりエンベロープ、テグメント、ヌクレオカプシドの主要基本構造から成る (図1)。テグメントとは、ヘルペスウイルスに

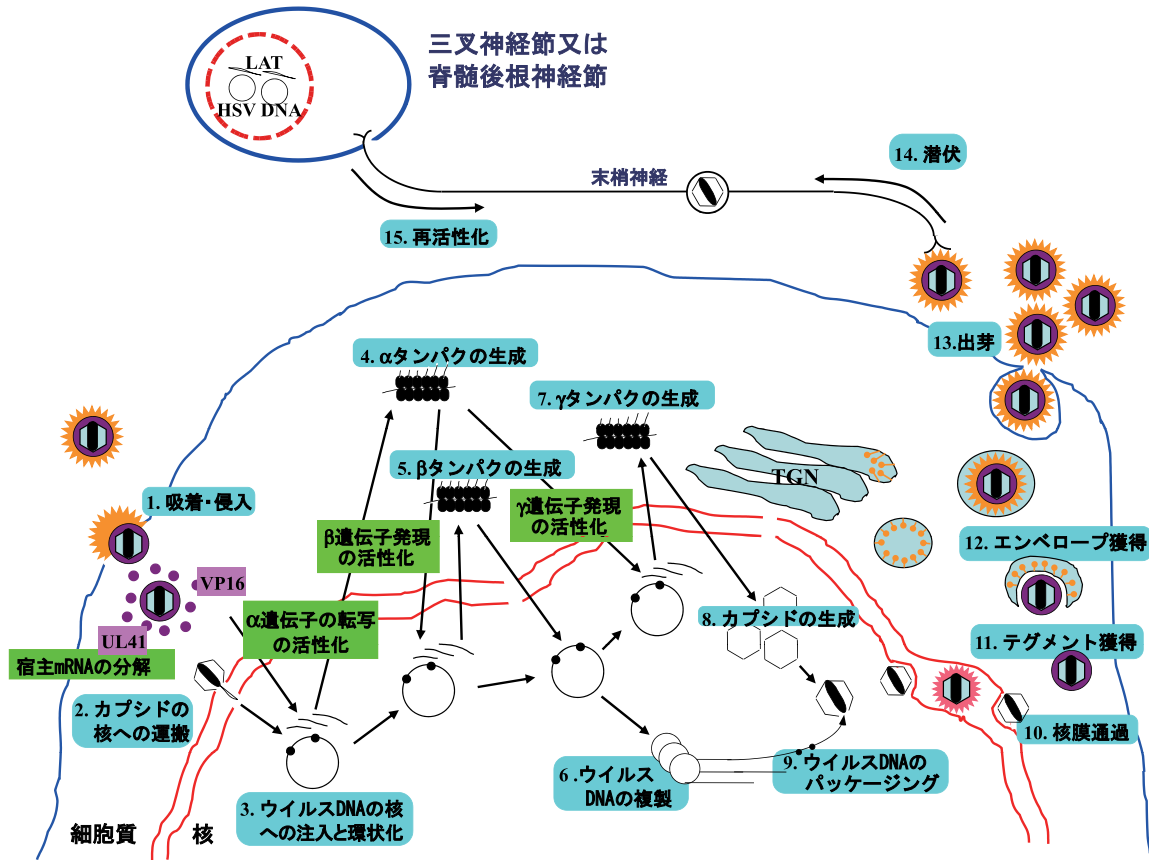


図3 HSVの増殖・潜伏感染機構

特徴的なウイルス構造であり、エンベロップとカプシドとの間に介在するタンパク質層である。ウイルスゲノムは、約150kbpの大型な直鎖状2本鎖DNAであり、正20面体のカプシドに内包されている。

### 3. HSVの生活環 (図2)

HSVは初感染後、感染局所の粘膜上皮細胞で増殖する。病態を引き起こすことは希であり、ほとんどが不顕性感染であると考えられている。局所で増殖したHSVは、病態発症の有無にかかわらず、感染局所を支配する知覚神経末端に感染する。そして、ウイルス粒子がアクソン内を逆行輸送され、三叉神経節または仙髄神経節に到達し、一過性の増殖後、潜伏感染に移行する。潜伏しているHSVはある種の宿主の変化(紫外線照射, 感冒, 月経, 免疫抑制, ストレス)によって再活性化され、ウイルス粒子の産生が開始される。再活性化されたウイルスはアクソン内を順行輸送され、再び局所に病態を引き起こす。このように、HSVは潜伏・再活性化を繰り返し、宿主に終生存続する。

### 4. HSV増殖感染・潜伏感染の分子機構 (図3)

#### (I) HSVの増殖感染

#### (i) HSVの細胞侵入

HSVの細胞への侵入には、5つのエンベロップ糖タンパク質(glycoprotein B (gB), gC, gD, gH および gL) が関与している(図4)。HSVの細胞への吸着は、gBおよびgCが細胞表面のヘパラン硫酸群に結合することによって引き起こされる<sup>12, 13)</sup>。この吸着過程は必須ではないが、効率的なHSVの細胞侵入に寄与していると考えられている。その後、gBおよびgDがそれぞれの宿主細胞受容体と結合することによってウイルスエンベロップと宿主細胞膜が融合し、ウイルスの細胞への侵入が開始される。gB受容体としては、NM-IIA (non-muscle myosin IIA)<sup>2)</sup>、PILR $\alpha$  (paired immunoglobulin-like type 2 receptor  $\alpha$ )<sup>40)</sup> および MAG (myelin associated glycoprotein)<sup>43)</sup> が、gD受容体としては、nectin<sup>10)</sup>、CD258 (別名, HVEM: herpesvirus entry mediator)<sup>28)</sup> および、3-O硫酸化転移酵素で硫酸基が付加されたヘパラン硫酸<sup>41)</sup> が同定されている。HSVの生活環を鑑みると、HSVのin vivoでの主要標的細胞は上皮細胞と神経細胞である(図2)。また、HSVはほとんど全ての培養細胞株に感染する。これらのin vivoおよびin vitroでのHSV感染を説明する主要受容体としては、gB受容体がNM-IIA、gD受容体がnectinであると考えられる。一方、マウス動物モデルを用いた解析から、PILR $\alpha$ および

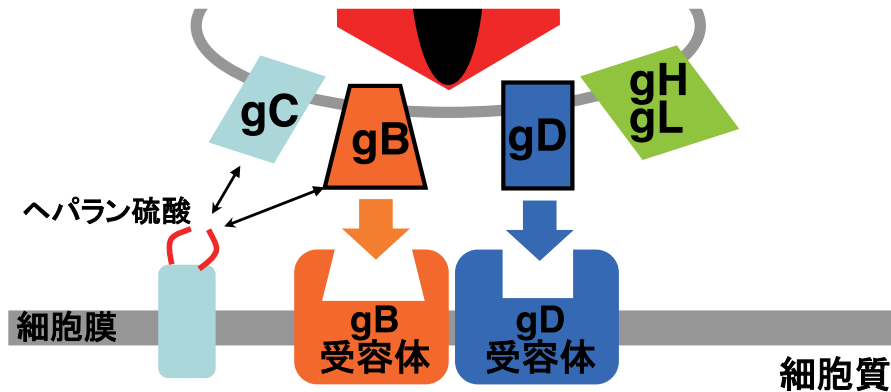


図4 HSVの細胞侵入機構

CD258も *in vivo* でのHSV増殖や病態発現に寄与していることが報告されている<sup>4, 45)</sup>。この様に、HSVには多くの受容体が存在するが、これはHSVが様々な細胞種に感染し、多彩な病態を引き起こすことを反映しているかもしれない。また、HSVの細胞侵入経路に関しては、細胞種に依存して2つの経路が報告されている<sup>32)</sup>。1つは、宿主細胞膜上で、細胞膜とエンベロープが膜融合して侵入する経路、もう1つは、いったんHSVがエンドサイトーシスされ、その後エンドソーム膜とエンベロープが膜融合して侵入する経路である。この2つの経路を決定する因子の1つが、HSV受容体であることが示唆されている<sup>3)</sup>。

エンベロープが細胞膜に融合し、カプシドが細胞内に侵入する際に、一部のテグメントタンパク質が細胞質に放出される。テグメントタンパク質群は、カプシドとの位置関係からインナーテグメントとアウトターテグメントに分類され、放出されるテグメントの多くはアウトターテグメントである。放出されるテグメントタンパク質には、転写因子、核酸分解酵素、プロテインキナーゼ等が含まれており、効率的な感染成立に寄与していると考えられている<sup>39)</sup>。代表例であるUL41(別名VHS(virion host shut off))は、RNase活性を有し、宿主細胞タンパク質のRNAを分解することによって宿主タンパク質の合成を阻害する<sup>39)</sup>。VP16は核に移行し、ウイルス遺伝子の発現に大きな役割を果たす(後述)<sup>39)</sup>。

細胞内に侵入したカプシドは、細胞質内の微小管に沿って逆行性に核膜孔へと輸送される。その際、カプシドに付着しているインナーテグメント群が宿主細胞のモータータンパク質であるダイニンおよびそのコファクターであるダイナクチンと相互作用することによってカプシドは微小管上を輸送される<sup>36)</sup>。核膜孔に到達したカプシドは、そこでウイルスDNAを核内に注入する。

#### (ii) HSVの核内イベント

核内に注入されたウイルスDNAは環状化し、ウイルス

遺伝子の転写が開始される。ウイルスの遺伝子は、その発現時期によって3群( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )に大別され、それぞれの発現はカスケード状に制御されている<sup>39)</sup>。最初に発現する $\alpha$ 遺伝子群のプロモーター領域には、VP16 response elementとよばれる配列が共通に存在する。テグメントタンパク質として感染細胞に持ち込まれたVP16は、宿主転写因子Oct-1およびHCFと複合体を形成後、VP16 response elementに結合して $\alpha$ 遺伝子の発現を活性化する<sup>39)</sup>。VP16/HCF/Oct-1複合体による $\alpha$ 遺伝子発現の活性化機構は、以下のようにその詳細が明らかになりつつある。

真核生物において、DNAはヒストンと緊密に相互作用し、クロマチン構造を形成する。近年、遺伝子発現制御は、ゲノム情報だけでは規定できず、ヒストンの化学修飾に起因するクロマチン構造の変化によっても制御されるという、いわゆるエピジェネティックな遺伝子発現制御機構が明らかになっている。ヒストンの化学修飾の状態によってクロマチン構造は、遺伝子発現が活性化されているユークロマチン構造や遺伝子発現が抑制されているヘテロクロマチン構造等に変化する。近年、このようなエピジェネティックな制御が増殖感染および潜伏感染時におけるHSVゲノムの遺伝子発現調節に役割を果たしていることが報告されている<sup>23)</sup>。ウイルス粒子中のウイルスDNAは、ヒストンと会合していないことが知られている。ウイルスによって核内に注入された裸のウイルスDNAは、トランスフェクション等で導入された外来DNAと同様に、ヘテロクロマチン構造を形成し、遺伝子のサイレンシングが起こると考えられる。実際に、増殖感染時の $\alpha$ 遺伝子プロモーター領域には、抑制性のヒストンH3Lys9メチル化を受けたクロマチンの急激な蓄積が引き起こされる<sup>27)</sup>。しかし、増殖感染細胞においては、ウイルス遺伝子の発現は活発に行われなければならない。そのために、ウイルスは自身のゲノムDNAのクロマチン構造を変換させる必要がある。 $\alpha$ 遺伝子プロモーターに結合・活性化するVP16/HCF/Oct-1複合体は、ヒストンの修飾酵素群を含む巨大な複合体を形成して



いる。この複合体に含まれる Lys 特異的脱メチル化酵素 LSD1 およびヒストンメチル基転移酵素 Set1 または MLL1 の作用によって抑制性のヒストン H3Lys9 メチル化修飾の阻害および活性化型ヒストン H3Lys4 メチル化修飾の促進が引き起こされ、 $\alpha$  遺伝子プロモーターは抑制性のヘテロクロマチン構造から活性化型のユークロマチン構造への変換が引き起こされることが報告されている<sup>27)</sup>。その結果、 $\alpha$  遺伝子の発現が開始される。つまり、VP16 は HSV の遺伝子発現を開始するスターター的な役割を果たしている。

$\alpha$  遺伝子産物には、6つのウイルス因子 (ICP0, ICP4, ICP22, ICP27 および ICP47) が含まれており、それらの多くが HSV 増殖感染において極めて重要な役割を果たしている。ICP4 は DNA 結合能を有し、ウイルス遺伝子発現制御の中心的な役割を果たしている<sup>39)</sup>。ICP27 は RNA 結合能を有し、スプライシングや mRNA の輸送といったウイルス遺伝子の転写後調節を担っている<sup>39)</sup>。ICP47 は、ペプチドトランスポーターである TAP (transporter associated with antigen processing) と相互作用することによってウイルスのペプチド抗原の提示を阻害する。その結果、感染細胞が細胞性免疫の標的となることを回避することが報告されている<sup>39)</sup>。ICP22 は  $\gamma$  遺伝子の一部の発現を活性化することが報告されているが、その機能は不明な点が多い<sup>39)</sup>。Ring Finger ドメインを有する ICP0 は、それ自身が E3 ユビキチンライゲースとして機能し、特定の標的タンパク質の分解に関与している。また、ICP0 は標的タンパク質よりユビキチンを除去する宿主プロテアーゼである USP7 (ubiquitin specific protease 7) と強固会合することが報告されており、標的因子によっては、その安定化にも関与する<sup>39)</sup>。さらに、ICP0 は、遺伝子のサイレンシングに関与する HDAC/LSD1/CoREST/REST 複合体に作用し、その機能を抑制する<sup>8)</sup>。また、ICP0 は概日周期の制御転写因子 BMAL-1/CLOCK 複合体と相互作用する<sup>15, 20)</sup>。CLOCK はヒストンをアセチル化し、遺伝子のサイレンシングを解除するヒストンアセチル化転移酵素である。ICP0 は、HDAC/LSD1/CoREST/REST 複合体および BMAL-1/CLOCK 複合体と相互作用することにより、ウイルスゲノムのクロマチン構造変化を誘導し、ウイルス遺伝子発現を活性化していると考えられている<sup>15, 39)</sup>。

$\alpha$  遺伝子が発現すると、これらの遺伝子産物が  $\beta$  遺伝子の発現を活性化する。 $\beta$  遺伝子群は、DNA ポリメラーゼ複合体、DNA プライマーゼ・ヘリカーゼ複合体などのウイルス DNA 複製に必要な蛋白質やチミジンキナーゼやリボヌクレオチド還元酵素などのデオキシリボヌクレオチド代謝に関わる酵素群をコードしている。HSV は DNA 合成を制御するタンパク質をコードする遺伝子を多く保持しており、このことが *in vivo* での増殖、すなわち、細胞周期が静止期にある細胞での増殖に重要な役割を果たしている<sup>39)</sup>。 $\beta$  遺伝子群が発現するとウイルス DNA の複製が開始される。

ウイルス DNA はローリングサイクル型の複製様式で進行し、中間体として巨大な分子量をもつコンカテマーが形成される<sup>39)</sup>。

$\gamma$  遺伝子群はエンベロープ糖タンパク質、カプシドタンパク質、テグメントタンパク質といったウイルス粒子構造タンパク質をコードしている。一方、 $\gamma$  遺伝子産物は、ウイルス粒子の構造保持だけに機能するのではなく、感染細胞では制御因子として働き、ウイルスの効率的な増殖に寄与する場合が多い。その代表例が、HSV がコードするプロテインキナーゼ (PK: protein kinase) である。HSV は少なくとも 2つの PK (Us3 および UL13) をコードしている。いずれもセリン/スレオニン PK であり、テグメントタンパク質である。興味深いことに、UL13 および Us3 は宿主細胞 PK を模倣することが明らかになっており、UL13 は細胞周期依存 PK (cdks: cyclin-dependent kinases)<sup>18, 19)</sup>、Us3 は PKA (protein kinase A)<sup>6)</sup> や Akt<sup>7)</sup> 等の AGC PK と基質指向性が類似している。いずれの宿主細胞 PK も、いくつもの重要な細胞機構を制御する PK であることから、Us3 および UL13 が宿主細胞制御の点で大きな役割を果たしていることが想像される。Us3 に関しては近年研究が進展し、カプシドの核→細胞質への輸送 (後述)<sup>38, 50)</sup>、アポトーシスの抑制<sup>26)</sup>、感染細胞の形態<sup>17)</sup>、エンベロープ糖タンパク質の細胞内輸送<sup>16)</sup> といった様々な感染現象を制御していることが報告されている。また、これらの現象に関与する Us3 基質も同定されつつあり、特に、Us3 によるエンベロープ糖タンパク質 gB のリン酸化は、カプシドの核→細胞質への輸送および gB の細胞表面発現の両方を制御しており、このリン酸化が HSV の病原性発現に寄与することが明らかになっている<sup>14, 16, 50)</sup>。

$\gamma$  遺伝子産物が発現し、核内で空のカプシドが生成されると、ウイルス DNA の複製中間体であるコンカテマーがウイルスゲノムの大きさに開裂され、カプシドへパッケージングされる<sup>39)</sup>。ウイルスゲノムを内包したカプシド (ヌクレオカプシド) は、最終的には、細胞質の膜オルガネラで最終エンベロープを獲得する。よって、ヌクレオカプシドは、核内から細胞質へ移動しなければならない。しかし、ヌクレオカプシドは直径約 100nm の正二十面体であり、このサイズは核膜孔の通過許容サイズを超えている。つまり、HSV には核膜孔非依存的なヌクレオカプシドの核→細胞質輸送機構が必要であり、HSV を含めたヘルペスウイルスは、核内膜を 1 次エンベロープとしてヌクレオカプシドに獲得させ、核内外膜間に出芽後、核外膜と 1 次エンベロープが融合させ、裸のカプシドが細胞質に放出されるといった、細胞生物学では他に類を見ないユニークな核→細胞質輸送機構を進化させている。その際、ヌクレオカプシドの核内外膜間への出芽には、核内膜に存在するラミンの網目状構造を破壊し、ヌクレオカプシドが核内膜に直接アクセスできるようにしなければならない。また、核内膜で一次

エンベロープを獲得した HSV が核外膜と融合するためには、核内膜に、膜融合に関与するエンベロープ糖タンパク質をリクルートしなければならない。これらの過程には、UL31, UL34 および Us3 が重要な役割を果たす。UL31 および UL34 は複合体を形成し<sup>37)</sup>、HSV のエンベロープ糖タンパク質<sup>49)</sup> およびラミン構造の変換に関与する宿主細胞 PKC (protein kinase C)<sup>33)</sup> を核内膜へリクルートすることが報告されている。Us3 もラミンをリン酸化し<sup>29)</sup>、また、Us3 による UL31 のリン酸化がヌクレオカプシドの核内外膜間への出芽に奇与していることが明らかになっている<sup>30)</sup>。一方、一次エンベロープを獲得した HSV と核外膜との融合には、HSV のエンベロープ糖タンパク質 gB および gH が関与し<sup>9)</sup>、さらに、Us3 による gB のリン酸化がこの現象に奇与していることが示唆されている<sup>50)</sup>。

### (iii) 細胞質における HSV 粒子成熟

細胞質に放出されたヌクレオカプシドは、次に、テグメント獲得すると考えられている。テグメント獲得の場は、不明な点が多く、VP16 など一部のテグメントは核内で獲得されると考えられている<sup>31)</sup>。また、アウターテグメント等は、エンベロープ糖タンパク質と相互作用することが報告されていることより、エンベロープと同時に獲得される可能性もある(筆者ら、私信)。エンベロープ獲得の場、つまり、HSV 粒子最終成熟の場は、トランスゴルジネットワークであるという説が有力である<sup>44, 46)</sup>。最終エンベロープを獲得した HSV はエクソサイトーシスによって細胞外へと放出される。

## (II) HSV の潜伏感染

局所で増殖した HSV はエンベロープと知覚神経アクソン末端の細胞膜を融合させることによってカプシドをアクソン内に侵入させる。カプシドはアクソン内を逆行性輸送され、神経節内の神経細胞体に到達する。その際の機構は、増殖感染時におけるカプシドの核への輸送に類似しており、カプシドに付着しているインナーテグメント群が宿主細胞のモータータンパク質であるダイニンおよびそのコファクターであるダイナクチンと相互作用することによって微小管を輸送される<sup>36)</sup>。カプシドは増殖感染時と同様に核膜孔に輸送され、ウイルス DNA を核内に注入し、ウイルス DNA は核内で環状化する。神経細胞内では、環状ウイルス DNA は宿主染色体から遊離したエピソーム状に存在し、ほとんど全てのウイルス遺伝子の発現は抑制されウイルスは潜伏感染状態となる。潜伏感染細胞において、唯一恒常的に高発現しているウイルス遺伝子は LAT (latency associated transcript) と呼ばれる転写物である。LAT は、約 8kb の転写物がスプライシングされた 1.5kb および 2.0kb のイントロンである。イントロンは通常不安定であ

り分解されやすいが、LAT が安定に発現するのはラリアット構造によるものである<sup>39)</sup>。LAT には抗アポトーシス作用があることが報告されており、LAT の抗アポトーシス作用が潜伏感染細胞の生存に寄与していることが示唆されている<sup>35)</sup>。

潜伏感染細胞では、LAT 遺伝子領域は活性化型のヒストン修飾が見られ、他の領域は抑制性のヒストン修飾が観察される<sup>25, 48)</sup>。つまり、潜伏感染細胞においては、ウイルス DNA の LAT 領域はユークロマチン構造をとることによって遺伝子発現が活性化され、他の領域はヘテロロマチン構造をとることによって遺伝子発現が抑制されていることが示唆される。さらに興味深いことに、LAT がウイルス遺伝子プロモーターにおけるユークロマチンからヘテロロマチンへの構造変換を促進していることが報告されている<sup>48)</sup>。このように、エピジェネティックな制御が増殖感染と潜伏感染におけるウイルス遺伝子の発現制御に大きな役割を果たし、その制御に LAT が関与していることが明らかになりつつある。

増殖感染時のウイルス遺伝子の発現を抑制するためには、増殖感染時の遺伝子発現に中心的な役割を果たしている  $\alpha$  遺伝子産物の発現を抑制することが効果的であると考えられる。上記のように VP16/HCF/Oct-1 複合体は、ヒストン修飾酵素群とさらなる複合体を形成し、ウイルス DNA を活性化型のロマチン構造に変換させることにより、ウイルス遺伝子発現を活性化する。Oct-1 は  $\alpha$  遺伝子プロモーターにこれらの複合体をリクルートするのに重要だと考えられるが、神経細胞では、その発現が著しく低下しているという報告がある<sup>11)</sup>。また、HCF に関しては、非神経細胞では核内に局在するが神経細胞では細胞質に局在する<sup>24)</sup>。興味深いことに、HCF はウイルスの再活性化に伴い、核に移行する。これら  $\alpha$  遺伝子プロモーターの活性化に関与する宿主因子の神経細胞および HSV 感染ステージ特異的な発現・局在パターンが  $\alpha$  遺伝子プロモーターの活性化を阻害し、潜伏感染の維持に寄与していると考えられる。また、最近、潜伏感染時において LAT 遺伝子領域から幾つかの 'small non-coding RNA' が発現していることが報告された<sup>47)</sup>。Micro-RNA (miRNA) や short interfering RNA (siRNA) に代表される 'small non-coding RNA' は、遺伝子発現を制御することが知られている。実際に、LAT 遺伝子領域にコードされている small non-coding RNA は、 $\alpha$  遺伝子産物である ICP4 および ICP0 の発現を抑制する。LAT はこれら small non-coding RNA の前駆体であり、 $\alpha$  遺伝子産物の発現を抑制することによって増殖感染時のウイルス遺伝子発現を抑制し、潜伏感染の維持に寄与しているというモデルが提唱されている。

HSV 抗体陽性の場合、免疫抑制剤を投与した移植患者において、高率に HSV の回帰発症(再活性化による発症)が見られる。よって、HSV に対する宿主免疫応答が HSV の

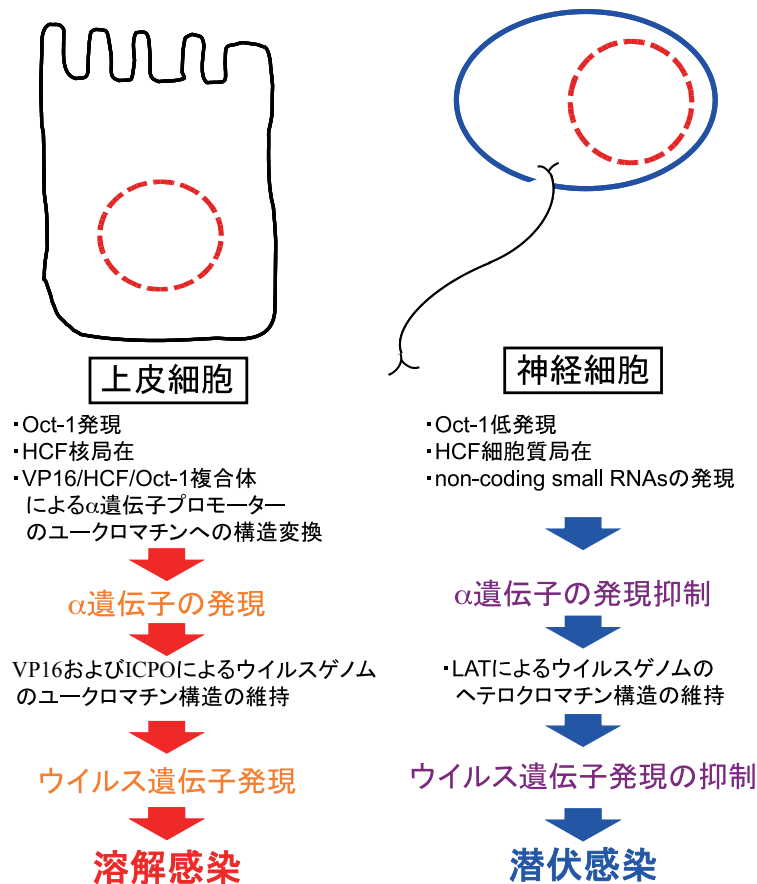


図5 HSV 潜伏感染モデル

潜伏感染維持に関与している可能性が示唆される。実際、潜伏感染している神経細胞の周辺にHSV特異的なCD8<sup>+</sup>T細胞の浸潤がみられる<sup>21)</sup>。さらに、潜伏感染状態にある神経細胞節からCD8<sup>+</sup>T細胞を除去するとHSVの再活性化が亢進され<sup>21)</sup>、逆に、CD8<sup>+</sup>T細胞を加えると再活性化が抑制されることが報告された<sup>22)</sup>。HSVの潜伏感染の維持に宿主免疫応答、特に、CD8<sup>+</sup>T細胞が関与していることが推察される。

現在のモデルでは(図5)、局所の粘膜上皮細胞では、Oct-1の発現、HCFの核局在、VP16/HCF/Oct-1複合体によるヘテロクロマチンからユークロマチンへの構造の変換によって $\alpha$ 遺伝子が発現し、さらに、VP16やICP0の作用によってウイルスゲノム全体がユークロマチン構造を保持し、活発なウイルス遺伝子発現が行われる。一方、神経細胞においては、Oct-1の低発現、HCFの細胞質局在、LAT遺伝子領域から発現されるnon-coding small RNAsによって $\alpha$ 遺伝子の発現が抑制され、さらに、LATの作用によってウイルスゲノム全体がヘテロクロマチン構造を保持することによってウイルス遺伝子発現が抑制される。また、潜伏

感染の維持にはLATの抗アポトーシス作用やHSV特異的なCD8<sup>+</sup>T細胞も寄与していることが考えられる。

潜伏しているHSVはある種の宿主の変化(紫外線照射、感冒、月経、免疫抑制、ストレス)によって再活性化され、神経節でウイルス粒子の産生が開始される。再活性化されたウイルスはアクソン内を順行性輸送され、再び局所で増殖し病態を引き起こす。その際、カプシドに付着しているインナーテグメント群が宿主細胞のモータータンパク質であるキネシンと相互作用することによってカプシドは微小管上を輸送される<sup>36)</sup>。アクソン内での順行性輸送におけるHSV形態に関しては2つのモデルが提唱されている。1つは、神経細胞の細胞体でウイルスが最終エンベロープを獲得し、完成されたウイルス粒子が神経軸索を順行輸送される‘Marriage Model’であり<sup>1)</sup>、もう1つは、細胞体で構築されたカプシドとエンベロープが別々に神経軸索を輸送され、神経終末でカプシドが最終エンベロープを獲得する‘Separate Model’である<sup>42)</sup>。これらはここ数年のトピックであるが、未だ決着はついていない。



## 5. おわりに

HSVの増殖・潜伏感染の分子機構に関して、最新の知見に基づき概説した。近年では、HSVゲノムをクローニングした大腸菌内で変異を導入し、変異ウイルスを作製する‘BACシステム’の開発によって<sup>52)</sup>、ゲノムサイズが大きいゆえに煩雑であったHSVの改変は著しく簡便化された。これにより、試験管内の現象を感染細胞レベルで検証し、さらに、その意義や役割をマウス病態モデルで解明するといった一連の解析がますます進展していくものと考えられる。さらに、HSV研究では、生きた感染細胞でのウイルス因子およびウイルス粒子を時空間的に解析するリアルタイムイメージングも可能であり<sup>53)</sup>、極めてダイナミックであるウイルス粒子成熟過程が明らかにされつつある。これら先端のウイルス学的手法と、近年進展がめざましいプロテオームなどの網羅的解析法を組み合わせることによって、HSV感染の分子機構の全体像が明らかにされることが期待される。

## 文 献

- 1) Antinone, S. E., and G. A. Smith. 2010. Retrograde axon transport of herpes simplex virus and pseudorabies virus: a live-cell comparative analysis. *J Virol* 84:1504-12.
- 2) Arii, J., H. Goto, T. Suenaga, M. Oyama, H. Kozuka-Hata, T. Imai, A. Minowa, H. Akashi, H. Arase, Y. Kawaoka, and Y. Kawaguchi. 2010. Non-muscle myosin IIA is a functional entry receptor for herpes simplex virus-1. *Nature* 467:859-62.
- 3) Arii, J., M. Uema, T. Morimoto, H. Sagara, H. Akashi, E. Ono, H. Arase, and Y. Kawaguchi. 2009. Entry of herpes simplex virus 1 and other alphaherpesviruses via the paired immunoglobulin-like type 2 receptor alpha. *J Virol* 83:4520-7.
- 4) Arii, J., J. Wang, T. Morimoto, T. Suenaga, H. Akashi, H. Arase, and Y. Kawaguchi. 2010. A single-amino-acid substitution in herpes simplex virus 1 envelope glycoprotein B at a site required for binding to the paired immunoglobulin-like type 2 receptor alpha (PILRalpha) abrogates PILRalpha-dependent viral entry and reduces pathogenesis. *J Virol* 84:10773-83.
- 5) Beauman, J. G. 2005. Genital herpes: a review. *Am Fam Physician* 72:1527-34.
- 6) Benetti, L., and B. Roizman. 2004. Herpes simplex virus protein kinase US3 activates and functionally overlaps protein kinase A to block apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:9411-6.
- 7) Benetti, L., and B. Roizman. 2006. Protein kinase B/Akt is present in activated form throughout the entire replicative cycle of deltaU(S)3 mutant virus but only at early times after infection with wild-type herpes simplex virus 1. *J Virol* 80:3341-8.
- 8) Du, T., G. Zhou, S. Khan, H. Gu, and B. Roizman. 2010. Disruption of HDAC/CoREST/REST repressor by dnREST reduces genome silencing and increases virulence of herpes simplex virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:15904-9.
- 9) Farnsworth, A., T. W. Wisner, M. Webb, R. Roller, G. Cohen, R. Eisenberg, and D. C. Johnson. 2007. Herpes simplex virus glycoproteins gB and gH function in fusion between the virion envelope and the outer nuclear membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:10187-92.
- 10) Geraghty, R. J., C. Krummenacher, G. H. Cohen, R. J. Eisenberg, and P. G. Spear. 1998. Entry of alphaherpesviruses mediated by poliovirus receptor-related protein 1 and poliovirus receptor. *Science* 280:1618-20.
- 11) Hagmann, M., O. Georgiev, W. Schaffner, and P. Douville. 1995. Transcription factors interacting with herpes simplex virus alpha gene promoters in sensory neurons. *Nucleic Acids Res* 23:4978-85.
- 12) Herold, B. C., R. J. Visalli, N. Susmarski, C. R. Brandt, and P. G. Spear. 1994. Glycoprotein C-independent binding of herpes simplex virus to cells requires cell surface heparan sulphate and glycoprotein B. *J Gen Virol* 75 ( Pt 6):1211-22.
- 13) Herold, B. C., D. WuDunn, N. Soltys, and P. G. Spear. 1991. Glycoprotein C of herpes simplex virus type 1 plays a principal role in the adsorption of virus to cells and in infectivity. *J Virol* 65:1090-8.
- 14) Imai, T., K. Sagou, J. Arii, and Y. Kawaguchi. 2010. Effects of phosphorylation of herpes simplex virus 1 envelope glycoprotein B by Us3 kinase in vivo and in vitro. *J Virol* 84:153-62.
- 15) Kalamvoki, M., and B. Roizman. 2010. Circadian CLOCK histone acetyl transferase localizes at ND10 nuclear bodies and enables herpes simplex virus gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:17721-6.
- 16) Kato, A., J. Arii, I. Shiratori, H. Akashi, H. Arase, and Y. Kawaguchi. 2009. Herpes simplex virus 1 protein kinase Us3 phosphorylates viral envelope glycoprotein B and regulates its expression on the cell surface. *J Virol* 83:250-61.
- 17) Kato, A., M. Tanaka, M. Yamamoto, R. Asai, T. Sata, Y. Nishiyama, and Y. Kawaguchi. 2008. Identification of a physiological phosphorylation site of the herpes simplex virus 1-encoded protein kinase Us3 which regulates its optimal catalytic activity in vitro and influences its function in infected cells. *J Virol* 82:6172-89.
- 18) Kawaguchi, Y., and K. Kato. 2003. Protein kinases conserved in herpesviruses potentially share a function mimicking the cellular protein kinase cdc2. *Rev Med Virol* 13:331-40.
- 19) Kawaguchi, Y., K. Kato, M. Tanaka, M. Kanamori, Y. Nishiyama, and Y. Yamanashi. 2003. Conserved protein kinases encoded by herpesviruses and cellular protein kinase cdc2 target the same phosphorylation site in eukaryotic elongation factor 1delta. *J Virol* 77:2359-68.
- 20) Kawaguchi, Y., M. Tanaka, A. Yokoyama, G. Matsuda, K. Kato, H. Kagawa, K. Hirai, and B. Roizman. 2001. Herpes simplex virus 1 alpha regulatory protein ICP0 functionally interacts with cellular transcription



- factor BMAL1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:1877-82.
- 21) Khanna, K. M., R. H. Bonneau, P. R. Kinchington, and R. L. Hendricks. 2003. Herpes simplex virus-specific memory CD8<sup>+</sup> T cells are selectively activated and retained in latently infected sensory ganglia. *Immunity* 18:593-603.
  - 22) Khanna, K. M., A. J. Lepisto, V. Decman, and R. L. Hendricks. 2004. Immune control of herpes simplex virus during latency. *Curr Opin Immunol* 16:463-9.
  - 23) Knipe, D. M., and A. Cliffe. 2008. Chromatin control of herpes simplex virus lytic and latent infection. *Nat Rev Microbiol* 6:211-21.
  - 24) Kristie, T. M., J. L. Vogel, and A. E. Sears. 1999. Nuclear localization of the C1 factor (host cell factor) in sensory neurons correlates with reactivation of herpes simplex virus from latency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:1229-33.
  - 25) Kubat, N. J., A. L. Amelio, N. V. Giordani, and D. C. Bloom. 2004. The herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript (LAT) enhancer/rcr is hyperacetylated during latency independently of LAT transcription. *J Virol* 78:12508-18.
  - 26) Leopardi, R., C. Van Sant, and B. Roizman. 1997. The herpes simplex virus 1 protein kinase US3 is required for protection from apoptosis induced by the virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:7891-6.
  - 27) Liang, Y., J. L. Vogel, A. Narayanan, H. Peng, and T. M. Kristie. 2009. Inhibition of the histone demethylase LSD1 blocks alpha-herpesvirus lytic replication and reactivation from latency. *Nat Med* 15:1312-7.
  - 28) Montgomery, R. I., M. S. Warner, B. J. Lum, and P. G. Spear. 1996. Herpes simplex virus-1 entry into cells mediated by a novel member of the TNF/NGF receptor family. *Cell* 87:427-36.
  - 29) Mou, F., T. Forest, and J. D. Baines. 2007. US3 of herpes simplex virus type 1 encodes a promiscuous protein kinase that phosphorylates and alters localization of lamin A/C in infected cells. *J Virol* 81:6459-70.
  - 30) Mou, F., E. Wills, and J. D. Baines. 2009. Phosphorylation of the U(L)31 protein of herpes simplex virus 1 by the U(S)3-encoded kinase regulates localization of the nuclear envelopment complex and egress of nucleocapsids. *J Virol* 83:5181-91.
  - 31) Naldinho-Souto, R., H. Browne, and T. Minson. 2006. Herpes simplex virus tegument protein VP16 is a component of primary enveloped virions. *J Virol* 80:2582-4.
  - 32) Nicola, A. V., A. M. McEvoy, and S. E. Straus. 2003. Roles for endocytosis and low pH in herpes simplex virus entry into HeLa and Chinese hamster ovary cells. *J Virol* 77:5324-32.
  - 33) Park, R., and J. D. Baines. 2006. Herpes simplex virus type 1 infection induces activation and recruitment of protein kinase C to the nuclear membrane and increased phosphorylation of lamin B. *J Virol* 80:494-504.
  - 34) Pellett, P. E., and B. Roizman. 2007. The family Herpesviridae: a brief introduction, p. 2479-2499. In D. M. Knipe and P. M. Howley (ed.), *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, P.A.
  - 35) Perng, G. C., C. Jones, J. Ciacci-Zanella, M. Stone, G. Henderson, A. Yukht, S. M. Slanina, F. M. Hofman, H. Ghiasi, A. B. Nesburn, and S. L. Wechsler. 2000. Virus-induced neuronal apoptosis blocked by the herpes simplex virus latency-associated transcript. *Science* 287:1500-3.
  - 36) Radtke, K., D. Kieneke, A. Wolfstein, K. Michael, W. Steffen, T. Scholz, A. Karger, and B. Sodeik. 2010. Plus- and minus-end directed microtubule motors bind simultaneously to herpes simplex virus capsids using different inner tegument structures. *PLoS Pathog* 6:e1000991.
  - 37) Reynolds, A. E., B. J. Ryckman, J. D. Baines, Y. Zhou, L. Liang, and R. J. Roller. 2001. U(L)31 and U(L)34 proteins of herpes simplex virus type 1 form a complex that accumulates at the nuclear rim and is required for envelopment of nucleocapsids. *J Virol* 75:8803-17.
  - 38) Reynolds, A. E., E. G. Wills, R. J. Roller, B. J. Ryckman, and J. D. Baines. 2002. Ultrastructural localization of the herpes simplex virus type 1 UL31, UL34, and US3 proteins suggests specific roles in primary envelopment and egress of nucleocapsids. *J Virol* 76:8939-52.
  - 39) Roizman, B., D. M. Knipe, and R. J. Whitley. 2007. Herpes simplex viruses, p. 2501-2602. In D. M. Knipe and P. M. Howley (ed.), *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, P.A.
  - 40) Satoh, T., J. Arii, T. Suenaga, J. Wang, A. Kogure, J. Uehori, N. Arase, I. Shiratori, S. Tanaka, Y. Kawaguchi, P. G. Spear, L. L. Lanier, and H. Arase. 2008. PILRalpha is a herpes simplex virus-1 entry coreceptor that associates with glycoprotein B. *Cell* 132:935-44.
  - 41) Shukla, D., J. Liu, P. Blaiklock, N. W. Shworak, X. Bai, J. D. Esko, G. H. Cohen, R. J. Eisenberg, R. D. Rosenberg, and P. G. Spear. 1999. A novel role for 3-O-sulfated heparan sulfate in herpes simplex virus 1 entry. *Cell* 99:13-22.
  - 42) Snyder, A., T. W. Wisner, and D. C. Johnson. 2006. Herpes simplex virus capsids are transported in neuronal axons without an envelope containing the viral glycoproteins. *J Virol* 80:11165-77.
  - 43) Suenaga, T., T. Satoh, P. Somboonthum, Y. Kawaguchi, Y. Mori, and H. Arase. 2010. Myelin-associated glycoprotein mediates membrane fusion and entry of neurotropic herpesviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:866-71.
  - 44) Sugimoto, K., M. Uema, H. Sagara, M. Tanaka, T. Sata, Y. Hashimoto, and Y. Kawaguchi. 2008. Simultaneous tracking of capsid, tegument, and envelope protein localization in living cells infected with triply fluorescent herpes simplex virus 1. *J Virol* 82:5198-211.
  - 45) Taylor, J. M., E. Lin, N. Susmarski, M. Yoon, A. Zago, C. F. Ware, K. Pfeffer, J. Miyoshi, Y. Takai, and P. G. Spear. 2007. Alternative entry receptors for herpes simplex virus and their roles in disease. *Cell Host Microbe* 2:19-28.
  - 46) Turcotte, S., J. Letellier, and R. Lippe. 2005. Herpes simplex virus type 1 capsids transit by the trans-Golgi network, where viral glycoproteins accumulate inde-

- pendently of capsid egress. *J Virol* 79:8847-60.
- 47) Umbach, J. L., M. F. Kramer, I. Jurak, H. W. Karnowski, D. M. Coen, and B. R. Cullen. 2008. MicroRNAs expressed by herpes simplex virus 1 during latent infection regulate viral mRNAs. *Nature* 454:780-3.
- 48) Wang, Q. Y., C. Zhou, K. E. Johnson, R. C. Colgrove, D. M. Coen, and D. M. Knipe. 2005. Herpesviral latency-associated transcript gene promotes assembly of heterochromatin on viral lytic-gene promoters in latent infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:16055-9.
- 49) Wills, E., F. Mou, and J. D. Baines. 2009. The U(L)31 and U(L)34 gene products of herpes simplex virus 1 are required for optimal localization of viral glycoproteins D and M to the inner nuclear membranes of infected cells. *J Virol* 83:4800-9.
- 50) Wisner, T. W., C. C. Wright, A. Kato, Y. Kawaguchi, F. Mou, J. D. Baines, R. J. Roller, and D. C. Johnson. 2009. Herpesvirus gB-induced fusion between the virion envelope and outer nuclear membrane during virus egress is regulated by the viral US3 kinase. *J Virol* 83:3115-26.
- 51) 森島恒雄, 庄司紘史, and 倉田毅. 1997. ヘルペス脳炎. スタンダード・マツキントイヤ, 東京.
- 52) 川口寧. 2008. ウイルス学における機能ゲノミクス. *ゲノム医学* 8:217-221.
- 53) 川口寧. 2008. 生きた細胞におけるウイルスの可視化. *ウイルス* 58:117-124.

## Herpes simplex virus (HSV)

**Yasushi KAWAGUCHI**

Division of Viral Infection, Department of Infectious Disease Control,  
International Research Center for Infectious Diseases,  
Institute of Medical Science, The University of Tokyo.  
4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan  
E-mail: ykawagu@ims.u-tokyo.ac.jp

Herpes simplex virus (HSV), the prototype of the herpesvirus family, causes a variety of diseases in human. In this review, I focus on the molecular mechanism of HSV infection including recent advance on this research field.