

- ▶ヒト DNA 腫瘍ウイルスの発がん機構について解説した最新の論文.
- 4) Rickinson AB, Kieff E: Epstein-Barr virus. Fields Virology, 5th ed, Knipe DM, Howley PM, eds, pp2655-700, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.  
▶最新のウイルス学のバイブル的教科書で EBV 研究第一人者が EBV のすべてを盛り込んでいる.
- 5) Howley PM, Lowy DR: Papillomaviruses. Fields Virology, 5th ed, Knipe DM, Howley PM, eds, pp2299-354, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.  
▶最新のウイルス学のバイブル的教科書で、この章ではパピローマウイルスのすべてが述べられている.
- 6) Young LS, Rickinson AB: Epstein-Barr virus: 40 years on. Nat Rev Cancer 2004; 4: 757-68.  
▶EBV の生物学, 特に発がん機構についての総説.
- 7) Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al: Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science 1994; 266: 1865-9.  
▶カポジ肉腫から KSHV ゲノム断片を分離した最初の報告.
- 8) Kremsdorf D, Soussan P, Paterlini-Brechot P, et al: Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: Paradigms for viral-related human carcinogenesis. Oncogene 2006; 25: 3823-33.  
▶長年にわたり HBV による病態発症研究に携わった研究者の HBV 発がんに関する最新の総説.
- 9) Levero M: Viral hepatitis and liver cancer: The case of hepatitis C. Oncogene 2006; 25: 3834-47.  
▶HCV の肝炎・肝がんへのかかわりについて解説した比較的新しい総説.
- 10) Takatsuki K: Discovery of adult T-cell leukemia. Retrovirology 2005; 2: 16.  
▶HTLV 研究の草分け的存在の研究者の短い総説.
- 11) Matsuoka M, Jeang K-T: Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. Nat Rev Cancer 2007; 7: 270-80.  
▶HTLV-1 の生物学, ATL 発症機構について解説した最も新しい総説.

◎もっと学びたい人のための参考図書 .....

- zur Hausen H: Viruses in human cancers. Eur J Can 1999; 35: 1174-81.
- ▶著名ながん研究者がウイルス発がんの基本的考え方, 実証について記載した総論.
- Dyson N, Howley PM, Münger K, et al: The human papilloma virus-16

E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. Science 1989; 243: 934-7.

- ▶HPV16E7 が pRb と相互作用することをはじめて明らかにした論文.
- Moore PS, Chang Y: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus immunoevasion and tumorigenesis: Two sides of the same coin? Annu Rev Microbiol 2003; 57: 609-39.
- ▶KSHV 発見から当時までの KSHV の生物学, 疫学, KSHV による発がん機構をまとめた総説.
- Moriya K, Fujie H, Shintani Y, et al: The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. Nat Med 1998; 4: 1065-4370.
- ▶HCV コアトランスジェニックマウスでは脂質代謝異常による肝細胞への蓄積から肝がん発症に至ることを示した論文.
- Matsuoka M: Human T-cell leukemia virus type I and T-cell leukemia. Oncogene 2003; 22: 5131-40.
- ▶HTLV 研究の現代をリードする研究者の総説.

# カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス

## ● Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)

カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV) とは KSHV (または human herpesvirus 8) は 1994 年に Chang らによりカポジ肉腫 (Kaposi's sarcoma: KS) 組織から検出された、同定されたウイルスゲノム断片がヒトに感染する  $\gamma$  ヘルペスウイルス亜科の EB ウイルス (Epstein-Barr virus: EBV) に高い相同性を示し、全塩基配列などの解析を通じて腫瘍発生にかかわることの多い  $\gamma$  ヘルペスウイルスの一種として確立された。そもそも KS は①50 歳以上のユダヤ系や地中海沿岸地方の人にみられる古典型 (classical KS)、②中央アフリカにみられる年齢を問わないアフリカ風土病型 (African endemic KS)、③移植などの医療行為に伴う免疫抑制治療によって生ずる同種移植型 (Iatrogenic KS)、④エイズに伴って発症する型 (AIDS KS)、また⑤HIV 陰性の同性愛者にみられる型 (homosexual gay KS) などに分類されるが、どのタイプも感染症の可能性を多分に秘めていた。これらのすべての KS で KSHV はほぼ 100% 検出される。

### KSHV の関連病態

前述のように KSHV は KS の原因ウイルスであ

る可能性が高いが、同じ  $\gamma$  ヘルペスウイルスである EBV が種々の腫瘍性疾患との関連が深いのと同様に KSHV にも関連する腫瘍性疾患が知られている (表①)。それらは原発性体液性リンパ腫 (primary effusion lymphoma: PEL) と多中心性キャッスルマン病 (multicentric Castleman's disease: MCD) であるが、ともにエイズの関連病態として発症することが多い。EBV にみられる思春期以降の初感染急性病態である伝染性単核症の存在は知られていない。したがっておもな関連病態は KS, PEL, MCD といった腫瘍あるいは腫瘍性疾患ということになり、動物界に広く蔓延する  $\gamma$  ヘルペスウイルスの特徴を反映しているといえる。

### KSHV の感染様式

KSHV のヒトへの感染機構はほかのヒトヘルペスウイルス (ただし HSV2 を除く) と同様、飛沫による経口感染であることが中央アフリカの KSHV 蔓延地域における年齢別抗体保有率の解析結果として示されている。このほかの感染経路として homosexual gay KS に象徴されるように経性器感染もあるものと思われ、前立腺でのウイルスの存在に関する報告もある。KSHV 保有率は地域差もあるが、欧米・日本では 2~3% 前後とみられている。また受容体としてインテグリン  $\alpha_3\beta_1$ ,  $\alpha_V\beta_3$  があげられているが、シスチントランスポータとして機能する xCT など膜融合に関与していると報告されている。

### KSHV の生活環

ほかのヘルペスウイルスにみられるように、大きく溶解複製・再活性化と潜伏感染の 2 つの生活

表①  $\gamma$  ヘルペスウイルスによって引き起こされる腫瘍性疾患

ウイルス	宿主	関連腫瘍
Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)	ヒト	カポジ肉腫 primary effusion lymphoma (PEL) multicentric Castleman's disease (MCD)
Epstein-Barr virus (EBV)	ヒト	バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、移植後リンパ球増殖症、鼻咽頭腫、胃癌
Herpesvirus saimiri (HVS)	新世界ザル	Tリンパ腫、リンパ肉腫
Retroperitoneal fibrosis herpesvirus (RPHV)	旧世界ザル	後腹膜線維症
Murine herpesvirus 68 (MHV68)	マウス	Tリンパ腫

(Boshoff C *et al*, 1998<sup>1)</sup>より改変引用)

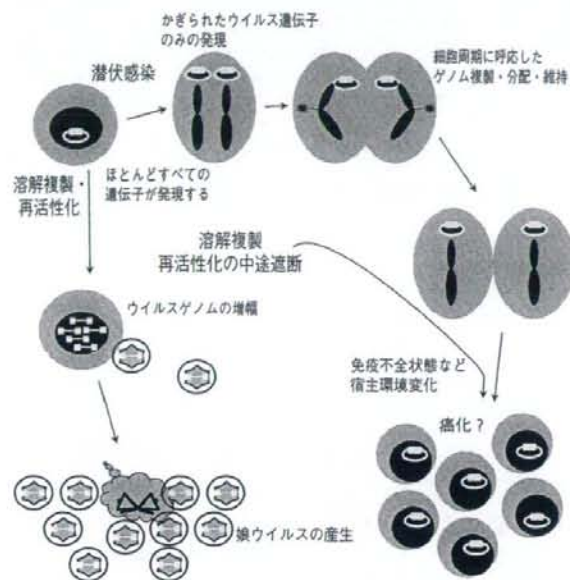


図1 KSHVの2つの生活環

KSHVなど多くのヘルペスウイルスは溶解複製・再活性化のサイクルと潜伏感染のサイクルをもつ。前者では娘ウイルス産生に向けたウイルス総力戦でほとんすべての遺伝子が緻密な制御下で発現し、娘ウイルス産生に向かう。感染宿主細胞は最終的にアポトーシスなどの機序により死滅に至る。潜伏感染ではごくかざられたウイルス遺伝子のみ発現し、宿主細胞機能を巧みに利用してゲノム複製・分配・維持し潜伏感染状態を維持している。この状態がその後のエイズなどで引き起こされる免疫不全状態における癌化の母地となると考えられる。しかし、KSHVの場合癌化活性を有するとされるウイルス遺伝子の多くは溶解複製・再活性化の過程で発現する遺伝子であり、このサイクルの中途遮断が癌化に寄与している可能性は否定できない。

環をもつ(図1)。潜伏感染では増殖状態にある細胞で宿主細胞周期に同調してウイルスゲノムを複製・分配し、ウイルスゲノムの脱落を防ぐ緻密な機構が存在する。このような機構を有するヘルペスウイルスはEBVとKSHVだけであり、癌化した腫瘍細胞中に残存するゆえんである。KSにくらべPEL細胞中では40~100コピー/細胞とかなり多い。また潜伏感染ではかざられたウイルス遺伝子のみ(*lana*, *v-cyc*, *v-flip*, *kaposin*)を発現し、その状態を維持している。発癌あるいは癌状態の維持におけるこれらの遺伝子の機能が注目されている。

#### KSHVのゲノムと遺伝子

粒子中では約170 kbの二本鎖直鎖型のDNAゲノムをもち、両端に末端反復配列(terminal repeat: TR)をもつ。感染に伴いTRで結合し、エピゾームとなり核内に潜む。80余の遺伝子をもつが、先にあげた*v-cyc*, *v-flip*を含め、*v-irf*, *v-mip*, *v-gPCR*など細胞から取り込んだ遺伝子が多いことも特徴の一つである。

(上田啓次/大崎恵理子/鈴木 享)

#### レビュー文献

- Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK *et al*: Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2: 281-292, 2002
- Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK *et al*: Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect Dis* 2: 344-352, 2002
- Elgui de Oliveira D: DNA viruses in human cancer: an integrated overview on fundamental mechanisms of viral carcinogenesis. *Cancer Lett* 247: 182-196, 2007
- Staudt MR, Dittmer DP: The Rta/Orf50 transactivator proteins of the  $\gamma$ -herpesviridae. *Curr Top Microbiol Immunol* 312: 71-100, 2007

#### 引用文献

- 1) Boshoff C, Weiss RA: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Adv Cancer Res* 75: 57-86, 1998

#### (同義語)

human herpesvirus 8

#### (関連語)

$\gamma$ ヘルペスウイルス