

表1 ヒト腫瘍ウイルス

ウイルス	ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus : HPV)	エプスタイン-バーウイルス (Epstein-Barr virus : EBV)	カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス/ヒトヘルペスウイルス8 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 : KSHV/HHV-8)
特徴			
ゲノム(ウイルス粒子内)			
核酸	dsDNA/circular	dsDNA/linear* <sup>1</sup>	dsDNA/linear* <sup>1</sup>
サイズ (kb)	8	172	165
遺伝子数	8~10	~90	~90
感染細胞	角化上皮細胞 (粘膜, 皮膚)	口腔咽頭上皮 B細胞	血管内皮細胞 B細胞
生物学的特徴	分化呼吸型複製	B細胞の不死化 潜伏感染	血管内皮細胞の不死化 潜伏感染 宿主遺伝子ホモログ
蔓延率	非常に高い	非常に高い	低い
伝播様式	性的接触 皮膚接触	唾液	唾液? 性的接触
関連する疾患 (がん以外)	尋常性疣贅 性器疣贅 疣贅状表皮発育異常症	伝染性単核症	
関連するがん	子宮頸がん 皮膚がん 口腔咽頭がん	バーキットリンパ腫, 鼻咽頭腫, ホジキン病 T細胞リンパ腫, NK細胞リンパ腫	カポジ肉腫 PEL MCD
発がん性をもつ 遺伝子	E6, E7	LMP1	K1, vGPCR
がんにおける染色 体への組み込み	有(断片的)	無	無

\*<sup>1</sup>: 感染細胞内では環状, \*<sup>2</sup>: 開環状 (relaxed circular), \*<sup>3</sup>: ダイマー, \*<sup>4</sup>: S 遺伝子はラージS, ミドルS, スモールSの3つがある。

(Rickinson AB, et al: Fields Virology, 5th ed, pp2655-700, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007<sup>4</sup>) より改変)

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV)	C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV)	ヒトT細胞白血病ウイ ルスI (human T-cell leukemia virus type I : HTLV-I)
dsDNA/RC *2	(+) ssRNA	(+) ssRNA *3
3.2	9.4	9.0
4 *4	9	6
肝実質細胞	肝実質細胞	T細胞
持続感染 慢性炎症	高効率慢性化 持続感染 慢性炎症	T細胞不死化
高い (東南アジア, 中近 東, アフリカ)	高い	高い (日本, カリブ海沿 岸)
垂直感染 血行性, 性的接触	血行性, 性的接触	母乳 血行性, 性的接触
急性肝炎 慢性肝炎 肝硬変	急性肝炎 慢性肝炎 肝硬変	熱帯性瘧疾性麻痺/ HTLV-I 関連脊髄症
肝がん	肝がん	成人T細胞白血病
<i>HBx</i>	<i>Core, NS3, NS4A, NS5A</i>	<i>Tax ?</i>
有 (全長に近いものから 断片的なものまで)	無	有 (プロウイルス)

表2 ウイルス感染と発がんの関連性の証明

コッホの原則	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 感染性因子は常にその疾患もしくは特徴的な病変に存在する。</li> <li>• 感染性因子は感染個体から分離され培養系で増殖させうる。</li> <li>• 分離・増殖された感染性因子による感受性個体を用いることによって病気・病変が再現される。</li> <li>• 実験的に再現された病気・病変から同様の感染性因子が分離される。</li> </ul>
現状で認められうる関連性の証明	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ウイルス感染がある特異的な腫瘍の発生に関して疫学的な妥当性(関連性の強さ, 普遍性, 特異性, 時間的因果関係, 生物学的量依存性)が認められる。</li> <li>• その特異的な腫瘍においてウイルスゲノムの存在が常に持続的に認められる。</li> <li>• 培養細胞系においてウイルスゲノムあるいはその部分の導入により増殖活性の上昇が認められる。</li> <li>• ウイルスの存在によりその特異的な腫瘍の増殖・がん化形質が引き出されることが証明されうる。</li> </ul>

(Howley PM, et al: Fields Virology, 5th ed, pp2299-354, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007<sup>5)</sup>より改変)

## 2 ヒトパピローマウイルス (HPV)

### a HPV と関連腫瘍

HPV は子宮頸がん, ある種の肛門部や皮膚がんといった扁平上皮がんの発生に密接にかかわっています。HPV には 130 種以上の亜型があって, そのなかで特定の亜型ががんとのかかわりが強く, 特に HPV-16 や HPV-18 は子宮頸がんや肛門がんにおいて高危険株といわれています<sup>5)</sup>。

### b HPV によるがん化機構

HPV は約 8 kb の環状二重鎖 DNA をゲノムとするウイルスで SV40 やポリオーマウイルスに類似しています。上皮基底細胞に感染し, ケラチン産生細胞への分化とともに上層に現れ, 溶解複製が進行し, 角質細胞から娘ウイルスが分泌されると考えられています。このウイルスは自己ゲノムの複製に必要なポリメラーゼをコードしてお

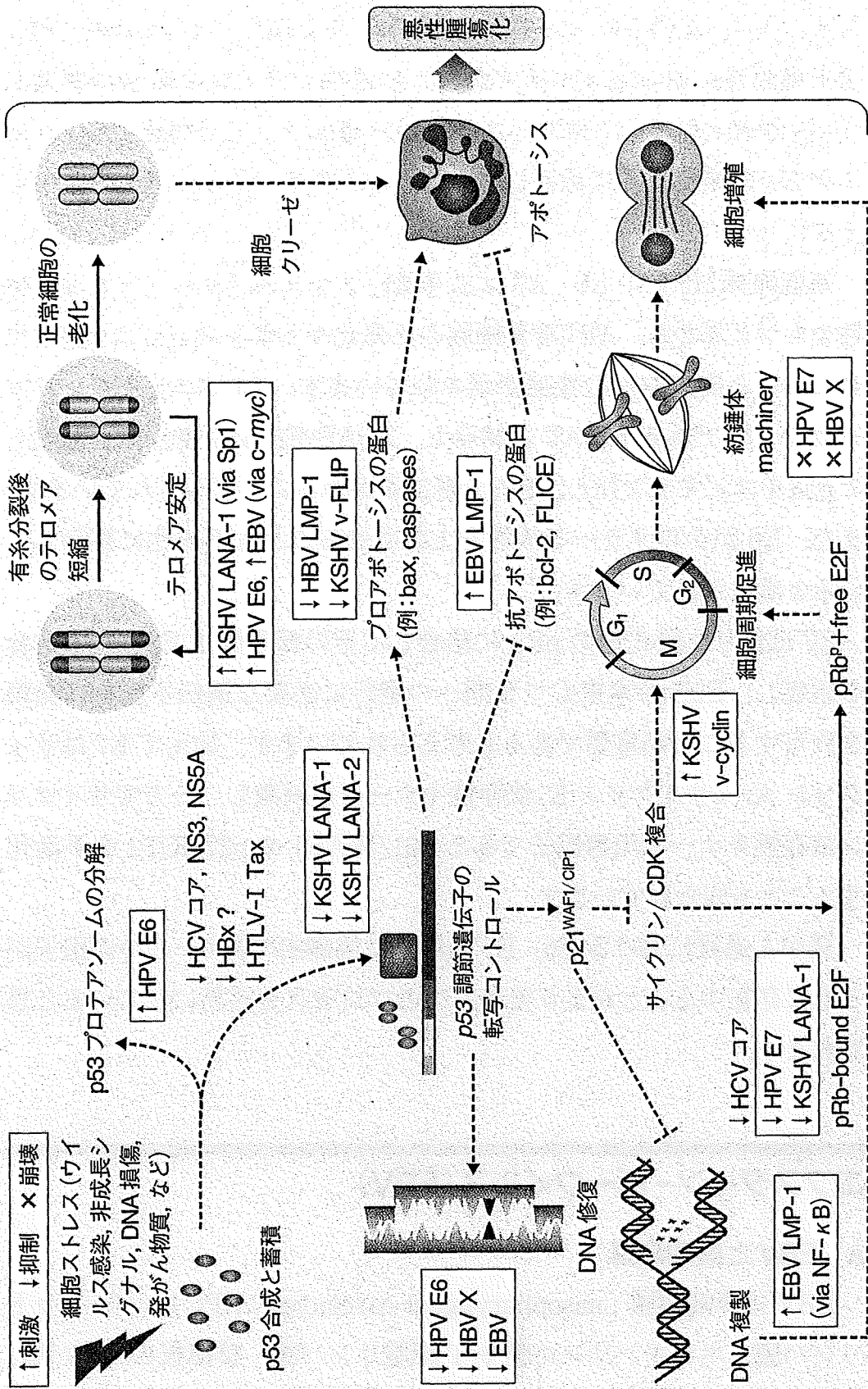


図1 ウイルスによるがん化に働くプロセス

(Mosialos G, et al: The Epstein-Barr virus transforming protein LMP1 engages signaling proteins for the tumor necrosis factor receptor family. Cell 1995; 80: 389-99 より改変)

らず、その複製は宿主細胞 DNA 合成を促進させることで達成されると考えられています。多くの子宮頸がんでは HPV ゲノムが断片的に宿主染色体に組み込まれますが、この過程でウイルス転写抑制遺伝子 *E2* が失われることがウイルス発がん遺伝子として機能する *E6* および *E7* の発現上昇に寄与していることが重要であると考えられています<sup>5)</sup>。

高危険株 HPV の *E6*, *E7* はより強いトランスフォーメーション活性をもつと思われ、初代培養細胞の不死化やトランスジェニックマウスにおける皮膚がんの発症が示されています。*E6* はユビキチンリガゼの 1 つである *E6-AP* と結合し、*E6AP-E6-p53* 複合体を形成して *p53* をユビキチン化し、その分解にかかわることが示されています。また、*E6* がテロメラーゼ活性を上昇させることも不死化に寄与していると考えられています。

*E7* は低リン酸化型の *pRb* に結合してその転写因子 *E2F* への結合を阻害し、*E2F* が本来もつ *S* 期への進行に必要な遺伝子産物の発現を許可することが重要であると考えられています。加えて *E7* はサイクリン A-, サイクリン E-依存性キナーゼを刺激し、一方でサイクリン依存性キナーゼ阻害因子である *p21/WAF1* や *p27/KIP1* を不活化することも知られています。

発がん過程における *E6*, *E7* の活性は協調的であり、2 つの因子がともに存在することがより発がんへのプロセスを容易にしていると思われま

### 3 エプスタイン-バーウイルス (EBV)

#### a EBV と関連腫瘍

EBV は鼻咽頭腫 (nasopharyngeal carcinoma: NPC), バーキットリンパ腫, ホジキンリンパ腫や T 細胞リンパ腫, 移植後のリンパ腫, 胃がんの発症にかかわっていると考えられています<sup>4)</sup>。

NPC は中国南部、香港、シンガポールや台湾の広東人に発症頻度が高い上皮性の腫瘍ですが、北アメリカのエスキモー族や北アフリカでも比較的発生頻度が高いと考えられています。このほかの地域における発症頻度は低く、このことは遺伝的背景や環境因子が深くかかわっていることを示しています。また、特に未分化型の NPC ではそのほとんどに EBV が検出されます。

バーキットリンパ腫は *c-myc* 遺伝子座とイムノグロブリン重鎖あるいは軽鎖プロモーターとの染色体転座により *c-myc* 遺伝子の脱制御がみられることを特徴とする腫瘍で、おおむね 20 % のバーキットリンパ腫に EBV の感染が確認されます。この頻度にはかなりの地域差があり、アメリカではほんの 5 % 程度にすぎませんが、EBV 感染が風土病的にみられるアフリカやブラジルでは小児バーキットリンパ腫の 90 % に達します。

ホジキンリンパ腫は一種の B 細胞増殖性疾患でリンパ球欠損型、結節硬化型、混合型の 3 つのタイプがあり、このなかでは前者に 70 ~ 100 % の EBV が検出されます。さらに胃がんの 5 ~ 15 %、T あるいは NK (ナチュラルキラー) 細胞リンパ腫や移植後のリンパ球増殖症では 90 ~ 100 % に EBV が確認されるなど広く腫瘍性疾患とかかわっていることが示唆されています。

## b EBV によるがん化機構

EBV は約 170 kb の直鎖状二重鎖 DNA をゲノムにもつヘルペスウイルス属のウイルスです。一般に成人の 90 % 以上でウイルス保有者となる広く蔓延しているウイルスの 1 つで、いったん感染が成立した後は B 細胞に生涯潜伏感染し続けます。生活環として溶解複製と潜伏感染をもち、後者は発がんを発展する重要な感染状態と考えられます。EBV が関連する腫瘍はすべて潜伏感染状態にあり、限られたウイルス遺伝子 (*EBNA1*, *EBNA2*, *EBNA3*, *EBNA-LP*, *EBERs*, *LMP1*, *LMP2*) のみが発現します<sup>4)</sup>。EBV はナイーブ B



細胞を *in vitro* で不死化させますが, LMP1 (latent membrane protein 1) は *in vitro* における B 細胞の不死化に必須であることが示されています. LMP1 は複数の膜貫通領域をもち, C 末側でいくつかの TRAFs (tumor necrosis factor receptor associated factors) と相互作用し, NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B) の高発現をもたらすと考えられています. また, A20, bcl-2, ICAM-1 などの抗アポトーシス因子や接着因子, IRF7 (interferon regulatory factor 7), MMP-9 (matrix metalloproteinase-9), FGF2 (fibroblast growth factor 2) の発現上昇や PI3K (phosphoinositol-3-kinase)/Akt 経路の活性化をもたらします.

このほか, EBNA2 は特異性の低い転写活性化因子でさまざまな宿主・ウイルス遺伝子を活性化するやはり B 細胞の不死化に必須な因子と考えられています. EBNA3A, 3C も B 細胞の不死化に必須で, 特に EBNA3C は *Ras* がん遺伝子と協調して不死化誘導することや Rb と相互作用してその活性を抑制することが示されています<sup>6)</sup>.

## 4 カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV)

### a KSHV と関連腫瘍

カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus : KSHV) (もしくは HHV-8) はカポジ肉腫から発見された 8 番目のヒトヘルペスウイルスで EBV と同様  $\gamma$  ヘルペスウイルス属に属します<sup>7)</sup>. 動物界に蔓延する多くの  $\gamma$  ヘルペスウイルスが腫瘍あるいは腫瘍様疾患と関連するように KSHV もカポジ肉腫 (KS), PEL (primary effusion lymphoma), MCD (multicentric Castleman disease) といった腫瘍あるいは腫瘍性疾患ときわめて密接に関連しています.

カポジ肉腫は古典的カポジ肉腫, AIDS 付随性カポジ肉腫, 風土病的カポジ肉腫, 医原性カポジ肉腫に分類されますが, どのタイプのカ

ポジ肉腫にも KSHV 感染が起因していると考えられています。PEL は B リンパ腫の一種で固形腫瘍を形成しない特異な臨床病理像を示します。PEL にはしばしば EBV が共感染していますが、KSHV の存在は不可欠です。MCD はインターロイキン6 (interleukin-6 : IL-6) などのサイトカイン依存性の反応性 B 細胞増殖性疾患で AIDS 付随性 MCD ではすべてに KSHV の感染が認められます。非 AIDS 付随性 MCD では 50 % 程度であることは KSHV の存在は MCD の発症に必須ではないことを示しますが、MCD 発症の本質に強くかかわっていることは事実であると思われます。

#### b KSHV によるがん化機構

先に述べましたように、KSHV は  $\gamma$  ヘルペスウイルスで約 160 kb のゲノムに 80 余の遺伝子をコードしています。これらのなかには宿主遺伝子由来と思われる細胞増殖やシグナリング、抗アポトーシス、免疫回避機構にかかわる遺伝子などが含まれています。そして遺伝子欠損組み換えウイルスを用いた解析は EBV ほど進展していませんが、カポジ肉腫の起源細胞と考えられる初代培養内皮細胞をトランスフォーメーションする活性や寿命を延長する活性が報告されています。また、EBV と同様、潜伏感染と溶解複製の 2 つの生活環をもち、やはり腫瘍細胞は潜伏感染状態にあり、非常に限られた遺伝子のみを発現しています。

KSHV の *K1* や *vGPCR* (viral G-protein coupled receptor) といった遺伝子が発がん活性をもつ遺伝子として報告されています。*K1* は ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) を介した B 細胞シグナリングの活性化、Fas 誘導のアポトーシスの抑制、さらに VEGF (vascular endothelial growth factor) や MMP-9 を発現誘導することで細胞増殖へ導くと考えられています。*vGPCR* はホスホリパーゼ C (PLC) や PI3K 経路を活性化し多くのサイトカインの発現誘導にかかわると思われま。このほかにも *vIRF* (viral in-



terferon regulatory factor) による正常インターフェロン作動系の攪乱<sup>かくらん</sup>, Kaposin/K12 による MAP 経路の活性化, 潜伏感染で発現している LANA (latency-associated nuclear antigen) による p53 や pRb の不活化, テロメラーゼ活性の上昇や vCyc による細胞周期の亢進, vFLIP によるアポトーシスの回避などさまざまな遺伝子が協調的に腫瘍化にかかわっているものと考えられます。

## 5 B型肝炎ウイルス (HBV) と C型肝炎ウイルス (HCV)

### a HBV と HCV の関連腫瘍

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) はヘパドナウイルス属の不完全二重鎖 DNA をゲノムとするウイルスですが, C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) は主に神経系に親和性をもつ脳炎ウイルスから構成されるフラビウイルス属の (+) 鎖 1 本鎖 RNA ゲノムをもつまったく異なったウイルスです (表 1)。この 2 つのウイルスがほぼ特異的に肝細胞に感染し, その臨床的帰結として肝がんの発症にかかわることは今では当然ですが, 当初はきわめて意外でした。感染分布と肝がんの発症に関する疫学的な情報は, この 2 つのウイルスが肝がん発症に関与していることは間違いのないわけですが, 肝がん発症に肝炎という病態がきわめて重要な要素と考えられ, その意味で間接的にかかわっているとも考えられます<sup>8,9)</sup>

### b HBV によるがん化機構

HBV は逆転写を複製過程にもちますが, レトロウイルスのようにプロウイルスとしての宿主染色体への組み込み過程を生活環にもちません。しかしながら, モノクローナルなゲノムの断片の組み込みが肝がんで見られ, これによる染色体不安定性, プロモーター挿入によるがん原遺伝子の活性化が重要な鍵を握るだろうと想定されていました。しかしながら, ウッドチャック肝炎ウイルス (woodchuck hep-

atitis virus) や地リス肝炎ウイルス (ground squirrel hepatitis virus) ゲノム組み込みによる *N-myc* 遺伝子の活性化以外に特定のがん遺伝子が活性化されることは知られていません。HBV には有効なモデル感染系がないため解析は困難ですが、個々の遺伝子を単独で強制発現させたりすると細胞が変化したり個体レベルでは炎症につながり、これが肝がん発症に重要であるという研究結果が示されています。また、*X* 遺伝子 (*HBx*) のトランスジェニックマウスで肝がんが生じることが示されています。*HBx* は MAPK (Ras-Raf-mitogen-activated protein kinase) の活性化や XAP-1/UVDDDB と相互作用して NER (nucleotide excision repair) の阻害など多彩な機能が報告されています。

### c HCV によるがん化機構

HCV は RNA ウイルスであり、組み込みによる影響はありませんが、HCV 持続感染により慢性的にウイルス抗原が産生されることが感染細胞に変化をもたらし、やがてはがん化につながると考えられます<sup>9)</sup>。HCV がもつ遺伝子のうちで特にコア抗原、NS3 と NS5A ががん化プロセスと密接にかかわっていると考えられます。コア抗原は *p53*、*p73* や *pRb* などの抑制性がん遺伝子と相互作用し、この活性を抑制したり MAPK 経路を活性化することなどが示されています。トランスジェニックマウスでは脂質代謝経路に影響を与えステアトシスを起こし、がん化することが示されています。NS3 や NS5A にも *p53* と相互作用することが見いだされ同様の機構が想定されます。NS5A は Forkhead や GSK-3 と相互作用してこれらを不活化し、 $\beta$  カテニンを蓄積し、Wnt/ $\beta$  カテニン経路の活性化にかかわる報告が蓄積しつつあります。

## 6 ヒトT細胞白血病ウイルス I (HTLV-I)

### a HTLV-Iの関連腫瘍

ヒトT細胞白血病ウイルスI (human T-cell leukemia virus type I: HTLV-I) はヒトに感染する2つのレトロウイルスのうちの1つで、感染者は日本南西部、カリブ海沿岸地域、アフリカ中央部、南アメリカ、ソロモン諸島で多くみられます<sup>10)</sup>。主にCD4陽性のメモリーT細胞に感染し、プロウイルスとして組み込まれます。感染者の2~6%で発症するといわれる腫瘍は成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) です。

### b HTLV-Iによるがん化機構

ATLの発症にはHTLV-IのpXにコードされるp40<sup>tax</sup>、ウイルス特有の転写因子が注目されています<sup>11)</sup>。IL-2レセプターの $\alpha$ 鎖やGM-CSF、IL-3の発現を亢進させたり、p53、MAD1、RanBP1、TAX1BP2と相互作用して機能抑制し増殖能亢進、アポトーシス抑制、細胞周期チェックポイントの破綻、染色体不安定性などのがん細胞に特徴的な形質を引き出すとされています。トランスジェニックマウスでもATLでみられる恒常的NF- $\kappa$ Bの活性化を伴うpre-T細胞性の腫瘍を形成することが報告されています。しかし、ATLの半数近くはp40<sup>tax</sup>を発現しておらず発現のタイミングと腫瘍発生の時間的關係が議論されています。

## おわりに

本稿では、現在ヒトの腫瘍発生にかかわるとされるウイルスによるがん化機構を簡単に述べてきました。相互作用する宿主因子には共通項も多くみられ、がん化の一般性を示していると思われませんが、こ

これらのウイルスに感染したすべてであるいは高頻度でがんを発症するわけではないことはウイルスそのものはがん発症因子のコファクターの1つであることを示しているにすぎません。

UV (紫外線) や遺伝的背景は HPV-5 や HPV-8 が関係していると考えられる皮膚がんの発生に重要なコファクターになっていると思われます。たとえば疣贅状表皮発育異常症は遺伝的疾患で HPV の慢性感染に深くかかわっているものと思われます。子宮頸がんにおいても遺伝的背景が重要であるという報告もあります。EBV によるバーキットリンパ腫や NPC の発生には風土病的要素があり環境因子の重要性を物語ります。免疫不全が多くにみられることは本来ヒトはウイルスによるがん発生を阻止する監視機構を備えていることを証明するものです。

ウイルス発がん機構の解明は不可思議な細胞増殖制御・がん発生の謎を解き明かす“ロゼッタストーン”であり、今後特にがん化の初期イベントとして何が起きているのか、そしてそれがどのような機序でどのような方向へ向かうのかなど大きな疑問がウイルスによる発がん過程の研究から解き明かされることが期待されます。

(上田啓次)

◎引用文献.....

- 1) Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, et al: DNA related to the transforming gene (s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. Nature 1976; 260: 170-3.  
▶ウイルスがもつがん遺伝子がもともと宿主遺伝子であったことを証明した画期的論文。
- 2) Butel JS: Viral carcinogenesis: Revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. Carcinogenesis 2000; 21: 405-26.  
▶ウイルス発がんに造詣の深い筆者によるウイルス発がんの歴史、考え方が述べられた総論。
- 3) de Oliveira DE: DNA viruses in human cancer: An integrated overview on fundamental mechanisms of viral carcinogenesis. Can Let 2007; 247: 182-96.

▶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 gey 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 gey 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 なども膜融合に関与していると報告されている。

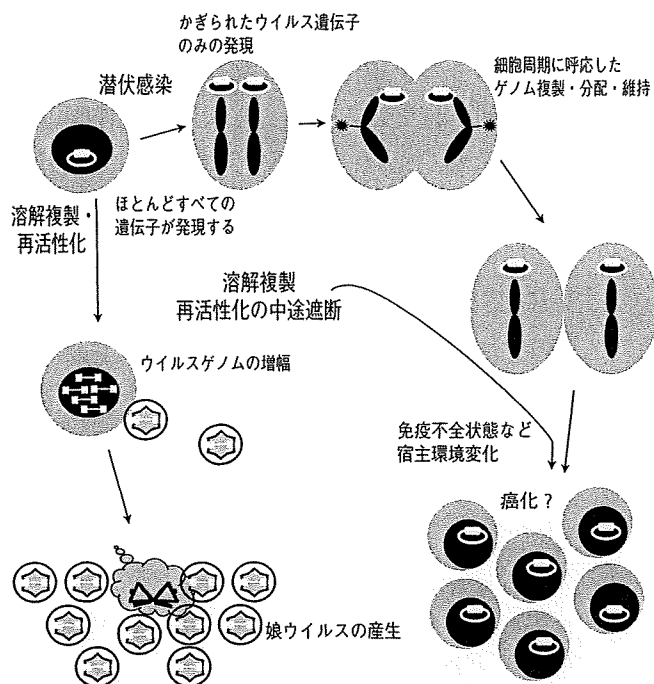
### KSHV の生活環

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ど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が発現し、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



