



図1 生体内におけるVZVの動態

(A) 生体内におけるVZVの動態の概略。(B) 上気道粘膜からの感染機序。粘膜上皮に吸着した感染性VZV粒子がT細胞もしくは樹状細胞に感染し、これらの細胞が局所リンパ節へと運ばれ、ウイルス産生が起り、感染T細胞は、血流に乗り、全身へと運ばれる。(C) 上皮細胞への感染と水疱形成。血管から真皮へと浸潤した感染T細胞は、ウイルスを産生しながら上皮へと移動し、上皮細胞へVZVを感染させる。感染T細胞が真皮において樹状細胞にVZVを伝播している可能性も示唆されている。感染上皮細胞はウイルス産生を伴いながら病変形成に寄与する。この際、感染上皮細胞から未感染のT細胞への伝播も同時に起こり、全身に感染を拡大する。ランゲルハンス細胞もしくはT細胞を介して、神経線維から神経細胞への感染が成立すると考えられる。

することにより始まる。体内に侵入したVZVがウイルス血症を引き起し、水痘紅斑が現れる前後の時期の患者の末梢血単核球(PBMC)から感染性ウイルスを分離できることは古くから知られている。HSVが、免疫抑制条件下であってもウイルス血症をほとんど起こさないことと対照的である。最終的にVZVは皮膚に到達し、水痘の特徴的症状である水疱膿疱様皮疹を呈する。皮疹内には多量の感染性粒子が含まれ、ヒト-ヒトの感染源となる。(図1A)

1) 上気道粘膜から皮膚への感染伝播機構

上気道粘膜への感染から皮膚での発疹形成に至る過程には、多くの細胞が介在する。中でもT細胞への感染の重要性が、a) 臍帯血単核球にin vitroでVZVを感染させると、低頻度であるがT細胞でVZVが増殖する<sup>23)</sup>、b) 扁桃から分離したT細胞にin vitroでVZVが容易に感染・増殖する<sup>24)</sup>、c) SCID-hu (thy/liv) モデルで胸腺・肝臓のCD4+及びCD8+T細胞においてVZVが効率的に増殖し感

染粒子を放出すること<sup>11)</sup>、などから示されている。また、扁桃から分離したCD4+T細胞の中でもCD45RA-のメモリー形質を有する活性化CD69+T細胞が主要な感染標的細胞であること、T細胞活性化によりVZV遺伝子の発現が増強されること、cutaneous leukocyte antigen (CLA)やCCR4など皮膚への遊走機能に関与するマーカーが発現しているCD4+T細胞にもVZVが感染すること<sup>24)</sup>、SCID-hu (skin) マウスに尾静脈から、扁桃T細胞を注入すると2日後には、ヒト皮膚片に主にメモリーCD4+T細胞が見出されること<sup>25)</sup>などが明らかにされている。これらの知見から、上気道粘膜上のCD4+T細胞に感染したVZVが、局所リンパ節に運ばれ、活性化T細胞から非感染リンパ球に感染を拡大することで一次ウイルス血症が起きる(図1B)と同時に、VZV感染メモリーCD4+T細胞がリンパ節から皮膚へと遊走し、表皮細胞に感染が成立するという機序(図1C)が提唱された<sup>25)</sup>。このことは、成人水痘が小児に比べ重症化しやすい原因を、成人がメモリーCD4+T細胞をよ

り多く有しているためとして説明できる。ただし、粘膜から局所リンパ節までの伝播には、樹状細胞(Dendritic Cell: DC)が関与するとする考え方もある。理由として、成人PBMCから誘導した未成熟DCとVZV感染線維芽細胞株を共培養するとDCでVZVが増殖したことが挙げられる<sup>26)</sup>。未成熟DCでの増殖と他の細胞へのcell-cellでのウイルス伝播には、HSVのUL13ホモログでSer/ThrキナーゼであるORF47蛋白が必須であり<sup>27)</sup>、ORF47蛋白がSCID-huにおいて皮膚及びT細胞への感染に必須であることも明らかにされている<sup>28)</sup>。皮膚内での伝播については、VZV抗原がランゲルハンス細胞に見られることから<sup>29)</sup>、感染したランゲルハンス細胞の遊走により、感染部位が拡散される可能性も示唆される。

## 2) 神経への感染伝播

VZVは、最終的に神経線維末端にも到達し、軸索に沿って逆行性に輸送され細胞体に辿り着き、終生続く潜伏感染を成立させる。潜伏感染が神経節サテライト細胞に見られるという報告も散発的にはあるものの、主に感覚神経節であるDRG及び三叉神経節(Trigeminal ganglia: TG)の神経細胞に潜伏感染する<sup>30)</sup>。帯状疱疹の分布が水痘皮疹の分布を反映しているという観察結果により、感染上皮細胞で細胞フリーのVZVが産生され表皮内の感覚神経細胞突起に感染し輸送されるという仮説が支持されている<sup>31-33)</sup>。

## 3. VZV に対する受容体

上述のように、粘膜での感染・体内での伝播・神経への感染などの各プロセスで異なる細胞種への感染が必要であり、各細胞種におけるVZV受容体を同定する研究が進められてきた。

VZVはHSVで細胞侵入に必須とされるgDのホモログをコードしないこと、VZVではgEが量的に最も多い糖蛋白であり、かつ他のヘルペスウイルスと異なり増殖に必須であることなどから、VZVの細胞への侵入機構は、HSVとは異なることが推測されてきた<sup>34)</sup>。HSVでは、pH非依存性の細胞膜表面での感染とpH依存性のendocytosisを介した感染が知られる。VZVの線維芽細胞感染はコレステロール依存性であることから、clathrin依存型のendocytosisによる侵入であるとする報告がある<sup>35)</sup>。以下に述べるように、VZVの細胞侵入・膜融合に関わる3つの細胞蛋白の解析がこれまでに行われてきた。

最初に報告された蛋白は、Cation-independent mannose 6-phosphate receptors (MPR<sup>ci</sup>)である。マンノース6リン酸(Man6-P)がVZV粒子の細胞への吸着以降の感染初期過程を阻害すること<sup>36)</sup>、MPR<sup>ci</sup>の発現を抑制した細胞株では感染細胞との共培養による感染は阻害されないが、細胞フリーの感染は成立しないこと<sup>37)</sup>などから、MPR<sup>ci</sup>がVZVの細胞侵入の受容体であるとされた。しかしながら、

可溶化したMPR<sup>ci</sup>がVZVの糖蛋白に結合しないことの説明をはじめとして、厳密な意味での受容体としての機能証明は不十分なままである。

次に、VZV gEの細胞外ドメインと結合する蛋白として、Insulin degrading enzyme (IDE)が同定された<sup>38)</sup>。RNA干渉によるIDEの発現抑制は、VZV粒子の感染だけでなく細胞間伝播も抑制し、逆にIDEを強制発現させた細胞ではVZV感染が増強された。IDEは糖鎖修飾のないgE前駆蛋白と主に結合しているため、受容体としては機能しないという否定的結果も報告された<sup>39)</sup>。一方で、gE前駆蛋白と同じ分子量の蛋白も粒子中に存在しており<sup>40-42)</sup>、IDEのリガンドとして機能できるとして議論が分かれている<sup>43)</sup>。IDE結合領域を欠失したgE変異VZVはメラノーマ細胞での細胞間伝播とSCID-hu (skin)における感染能が减弱したが、T細胞への感染能に変化がなかったことから、IDEは細胞種に依存したVZV受容体として機能すると考えられる<sup>44)</sup>。IDEがgEの立体構造を変化させることで感染力を増強するとともに粒子の安定性を増加させるとする知見も最近報告された<sup>43)</sup>。

gBはヘルペスウイルス共通の糖蛋白でありHSVではPaired Ig-like type-2 receptor-2  $\alpha$  (PILR  $\alpha$ )と結合することで膜融合を誘導し、細胞への侵入が可能となること<sup>45)</sup>から、PILR  $\alpha$ と同様なペーパー型レセプター分子について検索が行われた。その結果、Myelin-associated glycoprotein (MAG)がVZV受容体として同定された<sup>46)</sup>。MAG発現細胞とVZVのgB及びgH、gLを発現させた細胞の共培養において細胞融合が観察されたことから細胞間伝播への関与も示唆されたが、この膜融合にgEは必須ではなかった。MAGは主に神経組織で発現しているため、神経細胞への感染に関与する可能性がある。

IDEについてはin vivoでの関与が示されているが、MPR<sup>ci</sup>とMAGについてはin vitroでの結果のみであり、個体での受容体としての役割を今後検討する必要がある。

## 4. 個体での増殖、潜伏感染に関与する遺伝子群の機能

### 1) 皮膚・T細胞での増殖に必須な遺伝子群

VZVは各種のヒト細胞に感染するが、各細胞での増殖性を規定するウイルス側因子として、皮膚またはT細胞での増殖に必須であるVZV遺伝子がこれまでに明らかになってきている(表2)。ORF10欠失により、SCID-hu (skin)での感染性粒子産生能が損なわれるが、培養細胞では影響はない<sup>47)</sup>。Glycoprotein C (ORF14)欠失は、T細胞への感染性には影響がないものの、皮膚への感染を著しく抑制した<sup>10)</sup>。ORF47やORF66欠失は、培養細胞での増殖に影響を与えない。しかしながら、ORF47は、SCID-hu (skin)やSCID-hu (thy/liv)マウスでの増殖に必須であった。また、ORF66欠失はT細胞への感染性を部分的に抑制したが、皮膚での増殖には影響を与えなかった<sup>28)</sup>。一方、角膜

表2 T細胞もしくは皮膚でのVZV増殖にのみ必要な遺伝子群

遺伝子	機能	HSV ホモログ	増殖を検討した細胞・モデル		
			T細胞	SCID-hu (皮膚)	皮膚(組織培養)
ORF7	テグメント	UL51	NA	NA	必須
ORF10	テグメント、前初期遺伝子の転写活性化	UL48 (VP16)	不要	必須	必須
ORF14	糖蛋白C	UL44	不要	部分的	必須
ORF47	Ser/Thr キナーゼ	UL13	必須	必須	必須
ORF66	Ser/Thr キナーゼ	US3	必須	不要	不要

間質線維芽細胞ではORF66蛋白がORF62蛋白をリン酸化することでウイルス粒子へのパッケージングを促進することから、ORF66は非リンパ細胞でもウイルス増殖に必須であった<sup>48)</sup>。VZVゲノムを有するBACを用いて70あるVZVの各遺伝子に変異を導入し、培養細胞と皮膚組織培養系でVZVの増殖を比較することで各遺伝子の機能が解析され、上述の3遺伝子(ORF10, ORF14及びORF47)に加えて、ORF7も皮膚での増殖に必須であることが明らかにされた<sup>49)</sup>。

## 2) 潜伏感染に関する遺伝子群

VZVの神経節における潜伏感染には、HSVのLATのような転写産物の関与はない。分子生物学的解析により、ORF4, ORF21, ORF29, ORF62, ORF63, 及びORF66などの転写産物が潜伏感染状態で発現していることが示された<sup>50,51)</sup>。ラット感染モデルでは、ORF4欠失は潜伏感染の頻度を低下させる<sup>52)</sup>が、ORF21は潜伏感染成立に必須ではないこと<sup>53)</sup>が示されている。また、ORF29欠失VZV感染ラットでは、感染率に変化はないが三叉神経節での潜伏感染の成立が有意に低下すること、また一方で、ORF29過剰発現でも潜伏感染の成立が低下したことから、ORF29の発現量が潜伏感染の成立を制御していると考えられている<sup>54)</sup>。ORF63は細胞培養での増殖には必須ではないが、ラットで潜伏感染の成立に寄与することが示されている<sup>55)</sup>。また近年、ORF63蛋白は、ORF62の転写レベル制御を介して、潜伏感染とウイルス増殖のスイッチの役割を果たしている可能性が示唆されている<sup>56)</sup>。ORF66は潜伏感染の成立には必須ではないが、gE, ORF62, ORF63蛋白を含むいくつかのウイルス蛋白のリン酸化を介して潜伏感染の維持に寄与していると考えられている<sup>57)</sup>。

神経節におけるdiaminobenzidineを用いた特異的染色と顆粒の分別には技術的問題があり、これまでに報告された特定の蛋白の検出が潜伏感染とは無関係な場合もあるので、内容を精査してから論文報告を評価する必要がある<sup>58)</sup>。また、組織片の摘出や固定処理などの処理自体がVZVの再活性化を引き起す可能性もあり、潜伏感染に伴う遺伝子発現は、変異ウイルスやマーカー遺伝子発現ウイルスなどを用

いて慎重に行われる必要がある。なお、再活性化に伴う帯状疱疹発症後の神経痛の有無と特定のVZV遺伝子発現の関連は認められていない<sup>59)</sup>。

## 5. 宿主の免疫応答とウイルスの回避機構

### 1) 宿主の免疫応答

粘膜上皮に吸着した瞬間からVZVは宿主の免疫反応に曝される。まず、自然免疫機構により引き起されるNatural Killer (NK) 細胞の活性化とタイプI ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) およびタイプII ( $\gamma$ ) インターフェロン (Interferon: IFN) の産生が起こる。In vitroにおいて両タイプのIFNはVZVの複製を抑制し<sup>60,61)</sup>、水痘に罹患した免疫不全の小児の症状をIFN- $\alpha$ が緩和できる<sup>62)</sup>。自然免疫の活性化に伴い、特異的抗体の産生とT細胞性免疫も誘導される。VZV特異的T細胞は、感染初期と再活性化時の両方におけるウイルス増殖の制御に重要であると考えられており、特に、水痘発症後の回復期にその増加が見られ<sup>63,64)</sup>、エフェクターとメモリー両者が同定されている<sup>65-69)</sup>。これらの細胞は、前初期遺伝子産物としてORF62, ORF63, ORF4及びORF10蛋白、後期遺伝子産物として糖蛋白gB, gC, gE, gH及びgIを認識することが示されており<sup>70-75)</sup>、CD4+T細胞に認識されるORF63蛋白のエピトープ<sup>76)</sup>やCD8+T細胞に認識されるORF62蛋白のエピトープ<sup>77)</sup>などが限定的ではあるが同定されている。

VZVの再活性化は、加齢による免疫力の低下、特にVZV特異的T細胞を介した細胞性免疫 (Cell Mediated Immunity; CMI) の低下と関連している<sup>78)</sup>。従って、成人に対する水痘ワクチンの追加免疫でCMIが上昇することにより<sup>78)</sup>、帯状疱疹の発症を抑制することができる<sup>79)</sup>。

最近、死亡直前に帯状疱疹を発症したドナーから得られた感覚神経節を用いた免疫染色により免疫担当細胞の浸潤を解析した報告がなされた<sup>80)</sup>。VZV抗原は神経細胞のみに局在し、主に非細胞障害性CD8+T細胞のみがその周辺に同定された。このことは、VZV感染したT細胞が検出できない点で皮膚と大きく異なる。

## 2) 免疫応答回避機構

他のヘルペスウイルス同様 VZV も巧妙な免疫回避の手段を備えている。未感染の皮膚表皮細胞では恒常的に IFN- $\alpha$  を産生している。SCID-hu (skin) モデルでは、VZV 感染表皮細胞での IFN- $\alpha$  発現が阻害されるものの未感染の表皮細胞では IFN- $\alpha$  発現は阻害されず、結果としてウイルス増殖が抑制可能であること、抗 IFN- $\alpha$  投与により VZV の劇的な増殖が引き起されることから、IFN- $\alpha$  が VZV 増殖の制御に重要な役割が果たしていることが明らかにされている<sup>25)</sup>。感染細胞での IFN- $\alpha$  産生の抑制は、リン酸化され核へと移動する STAT-1 活性化機構の抑制による<sup>25)</sup>。同様の IFN- $\alpha$  の産生阻害が感染 Plasmacytoid DC (PDC) でも見られている<sup>29)</sup>。ORF63 欠失 VZV は、IFN- $\alpha$  処理に対してより高感受性となることが示され<sup>81)</sup>、ORF63 蛋白による eIF2  $\alpha$  のリン酸化阻害により、IFN- $\alpha$  が PKR を介して誘導する抗ウイルス作用が阻害されるためと考えられている。さらに、ORF63 蛋白は初代神経細胞においてアポトーシスを抑制する機能を持つことが知られている<sup>82)</sup>。近年、ORF62 蛋白が、HSV ICPO と同様に IRF3 のリン酸化を抑制することで抗ウイルス性サイトカインの産生を抑制する可能性が示されている<sup>83)</sup>。

一般的に、NK 細胞はウイルス感染細胞を殺傷し、活性化された NK 細胞は抗原特異的 T 細胞の増殖を促進する IFN- $\gamma$  の主要な産生源となる。しかし、免疫不全の既往を持たないが、致命的な水痘を発症した小児の 5 症例では、末梢血中に NK 細胞が一切見られず、またウイルス血症にも関わらず大半の CD8+T 細胞は活性化されていなかった。この結果から、VZV は活性化 T 細胞や NK 細胞を血中から排除するユニークな免疫回避機構を持っている可能性が示唆されている<sup>84)</sup>。

ORF66 欠失 VZV を感染させた T 細胞では、野生型 VZV 感染細胞に比して IFN- $\gamma$  に暴露した後の STAT-1 のリン酸化が著しく低下していたことから、IFN- $\gamma$  によるシグナル経路が ORF66 蛋白により阻害されることが示された<sup>85)</sup>。ORF66 は HSV-1 US3 のホモログであり、HSV-1 US3 も IFN- $\gamma$  レセプターのリン酸化に関与することが知られている<sup>86)</sup>が、ORF66 が同じ機序で作用しているかは不明である。

VZV は、MHC class I, CD80, CD83, CD86 など成熟 DC の機能に関与する分子の細胞膜表面への提示を選択的に抑制する<sup>87)</sup>。In vitro における VZV 感染線維芽細胞を用いた検討より、ORF66 が CD4+ 及び CD8+T 細胞による抗原認識に必要とされる MHC-I と MHC-II の発現を阻害することで、宿主免疫による感染細胞の排除を遅らせると報告されている<sup>88-90)</sup>。さらに、VZV に感染したヒト角化細胞においても、IFN- $\gamma$  暴露後に MHC-I, II 及び ICAM-1 の発現が抑制され、IFN- $\alpha$  処理後の MHC-I, TNF- $\alpha$  及び TLR-3 の発現が VZV 感染によって減少し、IFN- $\gamma$  処理後の抗原特異的 T 細胞への刺激能も減少した<sup>91)</sup>。これらの知

見から、VZV は、直接的な抗ウイルス作用を抑制するとともに、IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  及び TLR 経路により誘導される獲得免疫からの回避にも成功していると言える。

## 6. 水痘ワクチンの弱毒化機構

我国における疾病としての水痘は、年間罹患者 100 万人以上、重症化・合併症に伴う入院患者 4000 人、死者 20 人程度と推定されている。これに対し、水痘ワクチンの有効性と安全性は、すでに十分に実証されており、疾病対策の観点からも医療経済学的観点からも定期接種化が強く求められている。国立感染症研究所として、現在までの水痘ワクチンに関する知見を「ファクトシート」(案)としてまとめ、2010 年 7 月の厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会に提出している ([www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000\\_bx23-att/2r9852000000\\_bxqx.pdf](http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000_bx23-att/2r9852000000_bxqx.pdf))。しかしながら、実用的な有効性・安全性が確立されているにも関わらず、学術的観点から見ると、岡ワクチン株の弱毒化機構については今もって不明なことが多い。野生株は TLR2 による自然免疫経路を阻害することで Th1 サイトカインである IFN- $\gamma$  と IL-12 の産生をブロックし、DC による Th1 への誘導を阻害するが、ワクチン株ではむしろ IL-12 産生を促進することが知られる<sup>92)</sup>。感染動態の観点から見ると、ワクチン株は T 細胞への感染と増殖は野生型と同様に起る<sup>11,23)</sup>が、皮膚での増殖性が低下している<sup>10)</sup>ことが、SCID-hu (skin) モデルで示されている。遺伝子レベルで見ると親株とワクチン株間で 42 塩基部位に違いがある<sup>93)</sup>。ORF62 蛋白 (IE62) によるウイルス遺伝子の活性化に差があること<sup>94)</sup>や、親株とワクチン株のキメラウイルスをコスミドから作製することにより ORF30-55 の領域に皮膚での増殖の弱毒化マーカーが存在すること<sup>95)</sup>などが報告されており、弱毒化には複数の遺伝子産物が関与する可能性が高い。ワクチン株ゲノムをクローニングした BAC も作成されており<sup>96)</sup>、弱毒化に関与する遺伝子の解析の今後の発展が期待されている。

ワクチン接種後抗体陽転があるにも関わらず、その後水痘に罹患するいわゆる breakthrough 水痘が健常接種者の 1-2 割で発症する。2 回接種により、こうした breakthrough 水痘の頻度を低減できるものの、breakthrough 水痘を罹患する接種者の免疫学的プロファイルは現在までのところ不明であり、ワクチン株による免疫誘導能についての解析がさらに必要である。

## 7. 新規抗ウイルス薬の開発

水痘ワクチンが定期接種化されれば、アシクロビルなどの抗ウイルス薬の小児における使用及び帯状疱疹の減少が期待できる。また、水痘ワクチンと同じ岡株を用いた帯状疱疹ワクチンも米国では承認された。しかし、帯状疱疹や臓器移植については今後も抗ウイルス薬が欠かせない状況

が続くと考えられる。アシクロビル・バラシクロビル・ファミシコビルなど現在承認されている抗VZV薬はすべて核酸アナログであり、また、FV100など現在第2相臨床試験などで検討中の薬剤も多くは核酸アナログである<sup>97,98)</sup>。HSVに比してVZVでは頻度は稀ではあるが耐性株が出現するため、核酸アナログとは異なる作用機序を有し、かつ既存薬よりも効果が強い新規薬剤の開発は必要である。これまでに、VZVのヘリカーゼ・プライメースに対する阻害剤<sup>99)</sup>や宿主のキナーゼ阻害剤<sup>100)</sup>などが報告されてきている。我々もVZVの増殖を容易に測定できるレポーター細胞を構築し<sup>101)</sup>、いくつかの抗VZV化合物を同定し、その作用点を解析しているところである。

### 文 献

- 1) Taylor SL, Moffat JF. Replication of varicella-zoster virus in human skin organ culture. *J Virol* 79:11501-11506, 2005.
- 2) Myers MG, Stanberry LR, Edmond BJ. Varicella-zoster virus infection of strain 2 guinea pigs. *J Infect Dis* 151:106-113, 1985.
- 3) Wroblewska Z, Devlin M, Reilly K, van TH, Wellish M, Gilden DH. The production of varicella Zoster virus antiserum in laboratory animals. Brief report. *Arch Virol* 74:233-238, 1982.
- 4) Myers MG, Connelly BL, Stanberry LR. Varicella in hairless guinea pigs. *J Infect Dis* 163:746-751, 1991.
- 5) Gershon AA, Chen J, Gershon MD. A model of lytic, latent, and reactivating varicella-zoster virus infections in isolated enteric neurons. *J Infect Dis* 197 Suppl 2:S61-S65, 3-1-2008.
- 6) Sadzot-Delvaux C, Merville-Louis MP, Delree P, Marc P, Piette J, Moonen G, Rentier B. An in vivo model of varicella-zoster virus latent infection of dorsal root ganglia. *J Neurosci Res* 26:83-89, 1990.
- 7) Brunell PA, Ren LC, Cohen JI, Straus SE. Viral gene expression in rat trigeminal ganglia following neonatal infection with varicella-zoster virus. *J Med Virol* 58:286-290, 1999.
- 8) Debrus S, Sadzot-Delvaux C, Nikkels AF, Piette J, Rentier B. Varicella-zoster virus gene 63 encodes an immediate-early protein that is abundantly expressed during latency. *J Virol* 69:3240-3245, 1995.
- 9) Kennedy PG, Grinfeld E, Bontems S, Sadzot-Delvaux C. Varicella-Zoster virus gene expression in latently infected rat dorsal root ganglia. *Virology* 289:218-223, 2001.
- 10) Moffat JF, Zerboni L, Kinchington PR, Grose C, Kaneshima H, Arvin AM. Attenuation of the vaccine Oka strain of varicella-zoster virus and role of glycoprotein C in alphaherpesvirus virulence demonstrated in the SCID-hu mouse. *J Virol* 72:965-974, 1998.
- 11) Moffat JF, Stein MD, Kaneshima H, Arvin AM. Tropism of varicella-zoster virus for human CD4+ and CD8+ T lymphocytes and epidermal cells in SCID-hu mice. *J Virol* 69:5236-5242, 1995.
- 12) Zerboni L, Ku CC, Jones CD, Zehnder JL, Arvin AM. Varicella-zoster virus infection of human dorsal root ganglia in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:6490-6495, 2005.
- 13) Clarkson MJ, Thorpe E, McCarthy K. A virus disease of captive vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops*) caused by a new herpesvirus. *Arch Gesamte Virusforsch* 22:219-234, 1967.
- 14) Soike KF, Rangan SR, Gerone PJ. Viral disease models in primates. *Adv Vet Sci Comp Med* 28:151-199, 1984.
- 15) Gray WL, Starnes B, White MW, Mahalingam R. The DNA sequence of the simian varicella virus genome. *Virology* 284:123-130, 2001.
- 16) Soike KF, Keller PM, Ellis RW. Immunization of monkeys with varicella-zoster virus glycoprotein antigens and their response to challenge with simian varicella virus. *J Med Virol* 22:307-313, 1987.
- 17) Lehner ND, Bullock BC, Jones ND. Simian varicella infection in the African green monkey (*Cercopithecus aethiops*). *Lab Anim Sci* 34:281-285, 1984.
- 18) White TM, Mahalingam R, Traina-Dorge V, Gilden DH. Persistence of simian varicella virus DNA in CD4(+) and CD8(+) blood mononuclear cells for years after intratracheal inoculation of African green monkeys. *Virology* 303:192-198, 2002.
- 19) White TM, Mahalingam R, Traina-Dorge V, Gilden DH. Simian varicella virus DNA is present and transcribed months after experimental infection of adult African green monkeys. *J Neurovirol* 8:191-203, 2002.
- 20) Mahalingam R, Traina-Dorge V, Wellish M, Smith J, Gilden DH. Naturally acquired simian varicella virus infection in African green monkeys. *J Virol* 76:8548-8550, 2002.
- 21) Kolappaswamy K, Mahalingam R, Traina-Dorge V, Shipley ST, Gilden DH, Kleinschmidt-Demasters BK, McLeod CG, Jr., Hungerford LL, DeTolla LJ. Disseminated simian varicella virus infection in an irradiated rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *J Virol* 81:411-415, 2007.
- 22) Messaoudi I, Barron A, Wellish M, Engelmann F, Legasse A, Planer S, Gilden D, Nikolich-Zugich J, Mahalingam R. Simian varicella virus infection of rhesus macaques recapitulates essential features of varicella zoster virus infection in humans. *PLoS Pathog* 5:e1000657, 2009.
- 23) Soong W, Schultz JC, Patera AC, Sommer MH, Cohen JI. Infection of human T lymphocytes with varicella-zoster virus: an analysis with viral mutants and clinical isolates. *J Virol* 74:1864-1870, 2000.
- 24) Ku CC, Padilla JA, Grose C, Butcher EC, Arvin AM. Tropism of varicella-zoster virus for human tonsillar CD4(+) T lymphocytes that express activation, memory, and skin homing markers. *J Virol* 76:11425-11433, 2002.
- 25) Ku CC, Zerboni L, Ito H, Graham BS, Wallace M, Arvin AM. Varicella-zoster virus transfer to skin by T Cells and modulation of viral replication by epidermal cell interferon-alpha. *J Exp Med* 200:917-925, 2004.
- 26) Abendroth A, Morrow G, Cunningham AL, Slobedman



- B. Varicella-zoster virus infection of human dendritic cells and transmission to T cells: implications for virus dissemination in the host. *J Virol* 75:6183-6192, 2001.
- 27) Hu H, Cohen JI. Varicella-zoster virus open reading frame 47 (ORF47) protein is critical for virus replication in dendritic cells and for spread to other cells. *Virology* 337:304-311, 2005.
  - 28) Moffat JF, Zerboni L, Sommer MH, Heineman TC, Cohen JI, Kaneshima H, Arvin AM. The ORF47 and ORF66 putative protein kinases of varicella-zoster virus determine tropism for human T cells and skin in the SCID-hu mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:11969-11974, 1998.
  - 29) Huch JH, Cunningham AL, Arvin AM, Nasr N, Sante-goets SJ, Slobedman E, Abendroth A. Impact of varicella-zoster virus on dendritic cell subsets in human skin during natural infection. *J Virol* 84:4060-4072, 2010.
  - 30) Levin MJ, Cai GY, Manchak MD, Pizer LI. Varicella-zoster virus DNA in cells isolated from human trigeminal ganglia. *J Virol* 77:6979-6987, 2003.
  - 31) Annunziato PW, Lungu O, Panagiotidis C, Zhang JH, Silvers DN, Gershon AA, Silverstein SJ. Varicella-zoster virus proteins in skin lesions: implications for a novel role of ORF29p in chickenpox. *J Virol* 74:2005-2010, 2000.
  - 32) Nikkels AF, Debrus S, Sadzot-Delvaux C, Piette J, Rentier B, Pierard GE. Localization of varicella-zoster virus nucleic acids and proteins in human skin. *Neurology* 45:S47-S49, 1995.
  - 33) Weigle KA, Grose C. Common expression of varicella-zoster viral glycoprotein antigens in vitro and in chickenpox and zoster vesicles. *J Infect Dis* 148:630-638, 1983.
  - 34) Arvin AM. Varicella-zoster virus: molecular virology and virus-host interactions. *Curr Opin Microbiol* 4:442-449, 2001.
  - 35) Hambleton S, Steinberg SP, Gershon MD, Gershon AA. Cholesterol dependence of varicella-zoster virion entry into target cells. *J Virol* 81:7548-7558, 2007.
  - 36) Zhu Z, Gershon MD, Ambron R, Gabel C, Gershon AA. Infection of cells by varicella zoster virus: inhibition of viral entry by mannose 6-phosphate and heparin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:3546-3550, 1995.
  - 37) Chen JJ, Zhu Z, Gershon AA, Gershon MD. Mannose 6-phosphate receptor dependence of varicella zoster virus infection in vitro and in the epidermis during varicella and zoster. *Cell* 119:915-926, 2004.
  - 38) Li Q, Ali MA, Cohen JI. Insulin degrading enzyme is a cellular receptor mediating varicella-zoster virus infection and cell-to-cell spread. *Cell* 127:305-316, 2006.
  - 39) Carpenter JE, Jackson W, de Souza GA, Haarr L, Grose C. Insulin-degrading enzyme binds to the nonglycosylated precursor of varicella-zoster virus gE protein found in the endoplasmic reticulum. *J Virol* 84:847-855, 2010.
  - 40) Cohen JI, Sato H, Srinivas S, Lekstrom K. Varicella-zoster virus (VZV) ORF65 virion protein is dispensable for replication in cell culture and is phosphorylated by casein kinase II, but not by the VZV protein kinases. *Virology* 280:62-71, 2001.
  - 41) Keller PM, Neff BJ, Ellis RW. Three major glycoprotein genes of varicella-zoster virus whose products have neutralization epitopes. *J Virol* 52:293-297, 1984.
  - 42) Sato H, Pesnicak L, Cohen JI. Varicella-zoster virus open reading frame 2 encodes a membrane phosphoprotein that is dispensable for viral replication and for establishment of latency. *J Virol* 76:3575-3578, 2002.
  - 43) Li Q, Ali MA, Wang K, Sayre D, Hamel FG, Fischer ER, Bennett RG, Cohen JI. Insulin degrading enzyme induces a conformational change in varicella-zoster virus gE, and enhances virus infectivity and stability. *PLoS One* 5:e11327, 2010.
  - 44) Berarducci B, Rajamani J, Zerboni L, Che X, Sommer M, Arvin AM. Functions of the unique N-terminal region of glycoprotein E in the pathogenesis of varicella-zoster virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:282-287, 2010.
  - 45) Satoh T, Arai J, Suenaga T, Wang J, Kogure A, Uehori J, Arase N, Shiratori I, Tanaka S, Kawaguchi Y, Spear PG, Lanier LL, Arase H. PILRalpha is a herpes simplex virus-1 entry coreceptor that associates with glycoprotein B. *Cell* 132:935-944, 2008.
  - 46) Suenaga T, Satoh T, Somboonthum P, Kawaguchi Y, Mori Y, Arase H. Myelin-associated glycoprotein mediates membrane fusion and entry of neurotropic herpesviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:866-871, 2010.
  - 47) Che X, Zerboni L, Sommer MH, Arvin AM. Varicella-zoster virus open reading frame 10 is a virulence determinant in skin cells but not in T cells in vivo. *J Virol* 80:3238-3248, 2006.
  - 48) Erazo A, Yee MB, Osterrieder N, Kinchington PR. Varicella-zoster virus open reading frame 66 protein kinase is required for efficient viral growth in primary human corneal stromal fibroblast cells. *J Virol* 82:7653-7665, 2008.
  - 49) Zhang Z, Selariu A, Warden C, Huang G, Huang Y, Zaccheus O, Cheng T, Xia N, Zhu H. Genome-wide mutagenesis reveals that ORF7 is a novel VZV skin-tropic factor. *PLoS Pathog* 6:e1000971, 2010.
  - 50) Cohrs RJ, Barbour M, Gilden DH. Varicella-zoster virus (VZV) transcription during latency in human ganglia: detection of transcripts mapping to genes 21, 29, 62, and 63 in a cDNA library enriched for VZV RNA. *J Virol* 70:2789-2796, 1996.
  - 51) Kennedy PG, Grinfeld E, Bell JE. Varicella-zoster virus gene expression in latently infected and explanted human ganglia. *J Virol* 74:11893-11898, 2000.
  - 52) Cohen JI, Krogmann T, Ross JP, Pesnicak L, Prikhod'ko EA. Varicella-zoster virus ORF4 latency-associated protein is important for establishment of latency. *J Virol* 79:6969-6975, 2005.
  - 53) Xia D, Srinivas S, Sato H, Pesnicak L, Straus SE, Cohen JI. Varicella-zoster virus open reading frame 21, which is expressed during latency, is essential for



- virus replication but dispensable for establishment of latency. *J Virol* 77:1211-1218, 2003.
- 54) Cohen JI, Krogmann T, Pesnicak L, Ali MA. Absence or overexpression of the Varicella-Zoster Virus (VZV) ORF29 latency-associated protein impairs late gene expression and reduces VZV latency in a rodent model. *J Virol* 81:1586-1591, 2007.
  - 55) Cohen JI, Krogmann T, Bontems S, Sadzot-Delvaux C, Pesnicak L. Regions of the varicella-zoster virus open reading frame 63 latency-associated protein important for replication in vitro are also critical for efficient establishment of latency. *J Virol* 79:5069-5077, 2005.
  - 56) Hoover SE, Cohrs RJ, Rangel ZG, Gilden DH, Munson P, Cohen JI. Downregulation of varicella-zoster virus (VZV) immediate-early ORF62 transcription by VZV ORF63 correlates with virus replication in vitro and with latency. *J Virol* 80:3459-3468, 2006.
  - 57) Sato H, Pesnicak L, Cohen JI. Varicella-zoster virus ORF47 protein kinase, which is required for replication in human T cells, and ORF66 protein kinase, which is expressed during latency, are dispensable for establishment of latency. *J Virol* 77:11180-11185, 2003.
  - 58) Zerboni L, Sobel RA, Ramachandran V, Rajamani J, Ruyechan W, Abendroth A, Arvin A. Expression of varicella-zoster virus immediate-early regulatory protein IE63 in neurons of latently infected human sensory ganglia. *J Virol* 84:3421-3430, 2010.
  - 59) Ashrafi GH, Grinfeld E, Montague P, Forster T, Ross A, Ghazal P, Scott F, Breuer J, Goodwin R, Kennedy PG. Assessment of transcriptomal analysis of Varicella-Zoster-virus gene expression in patients with and without post-herpetic neuralgia. *Virus Genes* 41:192-201, 2010.
  - 60) Balachandra K, Thawaranantha D, Ayuthaya PI, Bhumisawasdi J, Shiraki K, Yamanishi K. Effects of human alpha, beta and gamma interferons on varicella zoster virus in vitro. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 25:252-257, 1994.
  - 61) Desloges N, Rahaus M, Wolff MH. Role of the protein kinase PKR in the inhibition of varicella-zoster virus replication by beta interferon and gamma interferon. *J Gen Virol* 86:1-6, 2005.
  - 62) Arvin AM, Kushner JH, Feldman S, Baehner RL, Hammond D, Merigan TC. Human leukocyte interferon for the treatment of varicella in children with cancer. *N Engl J Med* 306:761-765, 1982.
  - 63) Arvin AM, Koropchak CM, Williams BR, Grumet FC, Fong SK. Early immune response in healthy and immunocompromised subjects with primary varicella-zoster virus infection. *J Infect Dis* 154:422-429, 1986.
  - 64) Kumagai T, Chiba Y, Wataya Y, Hanazono H, Chiba S, Nakao T. Development and characteristics of the cellular immune response to infection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 141:7-13, 1980.
  - 65) Asanuma H, Sharp M, Maecker HT, Maino VC, Arvin AM. Frequencies of memory T cells specific for varicella-zoster virus, herpes simplex virus, and cytomegalovirus by intracellular detection of cytokine expression. *J Infect Dis* 181:859-866, 2000.
  - 66) Diaz PS, Smith S, Hunter E, Arvin AM. T lymphocyte cytotoxicity with natural varicella-zoster virus infection and after immunization with live attenuated varicella vaccine. *J Immunol* 142:636-641, 1989.
  - 67) Patterson-Bartlett J, Levin MJ, Lang N, Schodel FP, Vessey R, Weinberg A. Phenotypic and functional characterization of ex vivo T cell responses to the live attenuated herpes zoster vaccine. *Vaccine* 25:7087-7093, 2007.
  - 68) Rotbart HA, Levin MJ, Hayward AR. Immune responses to varicella zoster virus infections in healthy children. *J Infect Dis* 167:195-199, 1993.
  - 69) Sadaoka K, Okamoto S, Gomi Y, Tanimoto T, Ishikawa T, Yoshikawa T, Asano Y, Yamanishi K, Mori Y. Measurement of varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity: comparison between VZV skin test and interferon-gamma enzyme-linked immunospot assay. *J Infect Dis* 198:1327-1333, 2008.
  - 70) Arvin AM, Sharp M, Moir M, Kinchington PR, Sadeghi-Zadeh M, Ruyechan WT, Hay J. Memory cytotoxic T cell responses to viral tegument and regulatory proteins encoded by open reading frames 4, 10, 29, and 62 of varicella-zoster virus. *Viral Immunol* 15:507-516, 2002.
  - 71) Arvin AM, Kinney-Thomas E, Shriver K, Grose C, Koropchak CM, Scranton E, Wittek AE, Diaz PS. Immunity to varicella-zoster viral glycoproteins, gp I (gp 90/58) and gp III (gp 118), and to a nonglycosylated protein, p 170. *J Immunol* 137:1346-1351, 1986.
  - 72) Arvin AM, Sharp M, Smith S, Koropchak CM, Diaz PS, Kinchington P, Ruyechan W, Hay J. Equivalent recognition of a varicella-zoster virus immediate early protein (IE62) and glycoprotein I by cytotoxic T lymphocytes of either CD4+ or CD8+ phenotype. *J Immunol* 146:257-264, 1991.
  - 73) Bergen RE, Sharp M, Sanchez A, Judd AK, Arvin AM. Human T cells recognize multiple epitopes of an immediate early/tegument protein (IE62) and glycoprotein I of varicella zoster virus. *Viral Immunol* 4:151-166, 1991.
  - 74) Diaz PS, Smith S, Hunter E, Arvin AM. Immunity to whole varicella-zoster virus antigen and glycoproteins I and p170: relation to the immunizing regimen of live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 158:1245-1252, 1988.
  - 75) Giller RH, Winistorfer S, Grose C. Cellular and humoral immunity to varicella zoster virus glycoproteins in immune and susceptible human subjects. *J Infect Dis* 160:919-928, 1989.
  - 76) Jones L, Black AP, Malavige GN, Ogg GS. Phenotypic analysis of human CD4+ T cells specific for immediate-early 63 protein of varicella-zoster virus. *Eur J Immunol* 37:3393-3403, 2007.
  - 77) Frey CR, Sharp MA, Min AS, Schmid DS, Loparev V, Arvin AM. Identification of CD8+ T cell epitopes in the immediate early 62 protein (IE62) of varicella-zoster virus, and evaluation of frequency of CD8+ T cell response to IE62, by use of IE62 peptides after varicella vaccination. *J Infect Dis* 188:40-52, 2003.

- 78) Burke BL, Steele RW, Beard OW, Wood JS, Cain TD, Marmer DJ. Immune responses to varicella-zoster in the aged. *Arch Intern Med* 142:291-293, 1982.
- 79) Oxman MN, Levin MJ. Vaccination against herpes zoster and postherpetic Neuralgia. *J Infect Dis* 197 Suppl 2:S228-S236, 2008.
- 80) Gowrishankar K, Steain M, Cunningham AL, Rodriguez M, Blumbergs P, Slobedman B, Abendroth A. Characterization of the host immune response in human Ganglia after herpes zoster. *J Virol* 84:8861-8870, 2010.
- 81) Ambagala AP, Cohen JL. Varicella-Zoster virus IE63, a major viral latency protein, is required to inhibit the alpha interferon-induced antiviral response. *J Virol* 81:7844-7851, 2007.
- 82) Hood C, Cunningham AL, Slobedman B, Arvin AM, Sommer MH, Kinchington PR, Abendroth A. Varicella-zoster virus ORF63 inhibits apoptosis of primary human neurons. *J Virol* 80:1025-1031, 2006.
- 83) Sen N, Sommer M, Che X, White K, Ruyechan WT, Arvin AM. Varicella-zoster virus immediate-early protein 62 blocks interferon regulatory factor 3 (IRF3) phosphorylation at key serine residues: a novel mechanism of IRF3 inhibition among herpesviruses. *J Virol* 84:9240-9253, 2010.
- 84) Vossen MT, Biezeveld MH, de J, Gent MR, Baars PA, von R, I, van Lier RA, Kuijpers TW. Absence of circulating natural killer and primed CD8+ cells in life-threatening varicella. *J Infect Dis* 191:198-206, 2005.
- 85) Schaap A, Fortin JF, Sommer M, Zerboni L, Stamatis S, Ku CC, Nolan GP, Arvin AM. T-cell tropism and the role of ORF66 protein in pathogenesis of varicella-zoster virus infection. *J Virol* 79:12921-12933, 2005.
- 86) Liang L, Roizman B. Expression of gamma interferon-dependent genes is blocked independently by virion host shutoff RNase and by US3 protein kinase. *J Virol* 82:4688-4696, 2008.
- 87) Morrow G, Slobedman B, Cunningham AL, Abendroth A. Varicella-zoster virus productively infects mature dendritic cells and alters their immune function. *J Virol* 77:4950-4959, 2003.
- 88) Abendroth A, Slobedman B, Lee E, Mellins E, Wallace M, Arvin AM. Modulation of major histocompatibility class II protein expression by varicella-zoster virus. *J Virol* 74:1900-1907, 2000.
- 89) Abendroth A, Lin I, Slobedman B, Ploegh H, Arvin AM. Varicella-zoster virus retains major histocompatibility complex class I proteins in the Golgi compartment of infected cells. *J Virol* 75:4878-4888, 2001.
- 90) Eisfeld AJ, Yee MB, Erazo A, Abendroth A, Kinchington PR. Downregulation of class I major histocompatibility complex surface expression by varicella-zoster virus involves open reading frame 66 protein kinase-dependent and -independent mechanisms. *J Virol* 81:9034-9049, 2007.
- 91) Black AP, Jones L, Malavige GN, Ogg GS. Immune evasion during varicella zoster virus infection of keratinocytes. *Clin Exp Dermatol* 34:e941-e944, 2009.
- 92) Gutzeit C, Raftery MJ, Peiser M, Tischler KB, Ulrich M, Eberhardt M, Stockfleth E, Giese T, Sauerbrei A, Morita CT, Schonrich G. Identification of an important immunological difference between virulent varicella-zoster virus and its avirulent vaccine: viral disruption of dendritic cell instruction. *J Immunol* 185:488-497, 2010.
- 93) Gomi Y, Sunamachi H, Mori Y, Nagaike K, Takahashi M, Yamanishi K. Comparison of the complete DNA sequences of the Oka varicella vaccine and its parental virus. *J Virol* 76:11447-11459, 2002.
- 94) Gomi Y, Imagawa T, Takahashi M, Yamanishi K. Oka varicella vaccine is distinguishable from its parental virus in DNA sequence of open reading frame 62 and its transactivation activity. *J Med Virol* 61:497-503, 2000.
- 95) Zerboni L, Hinchliffe S, Sommer MH, Ito H, Besser J, Stamatis S, Cheng J, Distefano D, Kraiouchkine N, Shaw A, Arvin AM. Analysis of varicella zoster virus attenuation by evaluation of chimeric parent Oka/vaccine Oka recombinant viruses in skin xenografts in the SCIDhu mouse model. *Virology* 332:337-346, 2005.
- 96) Yoshii H, Somboonthum P, Takahashi M, Yamanishi K, Mori Y. Cloning of full length genome of varicella-zoster virus vaccine strain into a bacterial artificial chromosome and reconstitution of infectious virus. *Vaccine* 25:5006-5012, 2007.
- 97) Kern ER, Kushner NL, Hartline CB, Williams-Aziz SL, Harden EA, Zhou S, Zemlicka J, Prichard MN. In vitro activity and mechanism of action of methyl-encyclopropane analogs of nucleosides against herpesvirus replication. *Antimicrob Agents Chemother* 49:1039-1045, 2005.
- 98) McGuigan C, Balzarini J. FV100 as a new approach for the possible treatment of varicella-zoster virus infection. *J Antimicrob Chemother* 64:671-673, 2009.
- 99) Chono K, Katsumata K, Kontani T, Kobayashi M, Sudo K, Yokota T, Konno K, Shimizu Y, Suzuki H. ASP2151, a novel helicase-primase inhibitor, possesses antiviral activity against varicella-zoster virus and herpes simplex virus types 1 and 2. *J Antimicrob Chemother* 65:1733-1741, 2010.
- 100) Rowe J, Greenblatt RJ, Liu D, Moffat JF. Compounds that target host cell proteins prevent varicella-zoster virus replication in culture, ex vivo, and in SCID-Hu mice. *Antiviral Res* 86:276-285, 2010.
- 101) Wang GQ, Suzutani T, Yamamoto Y, Fukui Y, Nozawa N, Schmid DS, Kurane I, Inoue N. Generation of a reporter cell line for detection of infectious varicella-zoster virus and its application to antiviral studies. *Antimicrob Agents Chemother* 50:3142-3145, 2006.



## **Varicella-zoster virus (VZV)**

**Kyosuke KANAI, Souichi YAMADA, Naoki INOUE\***

Laboratory of Herpesviruses, Department of Virology I, National Institute of Infectious Diseases  
1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640

\*E-mail: ninoue@nih.go.jp

Varicella-zoster virus (VZV) causes varicella in primary infection and zoster after reactivation from latency. Both herpes simplex virus (HSV) and VZV are classified into the same alpha-herpesvirus subfamily. Although most VZV genes have their HSV homologs, VZV has many unique biological characteristics. In this review, we summarized recent studies on 1) animal models for VZV infection and outcomes from studies using the models, including 2) viral dissemination processes from respiratory mucosa, T cells, to skin, 3) cellular receptors for VZV entry, 4) functions of viral genes required uniquely for in vivo growth and for establishment of latency, 5) host immune responses and viral immune evasion mechanisms, and 6) varicella vaccine and anti-VZV drugs.

