

ヘルペスウイルス

梅根, 健一
九州大学大学院医学研究院ウイルス学

<https://doi.org/10.15017/7234030>

出版情報：福岡医学雑誌. 92 (11), pp.361-364, 2001-11-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



解 説

ヘルペスウイルス

九州大学大学院医学研究院ウイルス学
梅 根 健 一

はじめに

“ウイルス”という言葉から多くのヒトが連想するのは、外部から侵入し危害を与える病原因子のイメージである。この考えに基づけば、ウイルス感染症を防ぐには、ウイルスの外部からの侵入を防げばよい。しかしながらウイルス研究の結果、このような考え方のみでは、ウイルス感染に対応できないことが判明した。つまり、内に潜むウイルスが数多く存在すること、むしろ内に潜むウイルスこそが、本来のウイルスの姿であることが明らかとなった。ここでは、内に潜むウイルスの代表であるヘルペスウイルスについて概説し、内に潜むという、ウイルスの生物学的特徴の医学的位置づけを試みた。

(1) ヘルペスウイルスの特徴

ヘルペスウイルスは、ヒトを含む脊椎動物に広く潜伏感染している、身近な遍在性ウイルスである。ヘルペスウイルスは、以下の3条件を満たす。第1に、ウイルス粒子は、内側の外殻(ゲノムDNAを包み込んでいる)部分、外側のエンベロープ部分、及び両者の中間のテグメント部分の、3部分からなる(図1)。第2に、外殻は正二十面体で、162個のカプソマーからなる。第3に、ウイルスのゲノムDNAは、120 kbp以上(最大240 kbpのものが現在同定されている)の2本鎖線状である^{1)~5)}。

ヘルペスウイルスの生物学的特徴は潜伏感染することであり、初感染—潜伏感染—再発といった、一連の感染サイクルをなす(図2)。ヘルペスウイルスの自然感染は、特定の宿主種に限定される。つまり、ヒトヘルペスウイルスは、ヒトにのみ自然感染する。自然宿主種以外へ感染した場合、重篤な疾患を引き起こす場合がある。サルへの

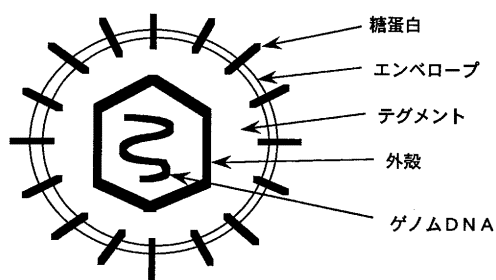


図1 ヘルペスウイルス粒子の構造

ヘルペスウイルス粒子は、中心部(ウイルスDNAとそれを包む蛋白質の外殻)、外層部(表面に糖蛋白が突き出ている脂質の層であるエンベロープ)、及び中間部(テグメントと呼ばれる)の、3層構造である。

Kenichi UMENE

Department of Virology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

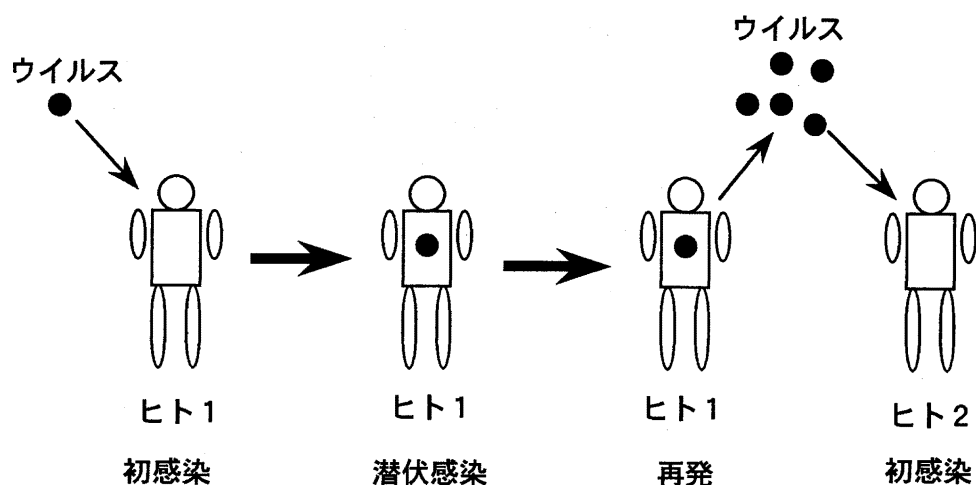


図2 ヘルペスウイルスの感染サイクル（初感染—潜伏感染—再発）

ヘルペスウイルスであるBウイルスが、ヒトへ感染した場合がその例として知られている。各宿主種は、各々に特異的なヘルペスウイルスを持ち、現在までに100を超すヘルペスウイルスが同定され、ヒトヘルペスウイルスとして8種同定されている(表1)。ヘルペスウイルスの最初の発見は、20世紀の最初の四半世紀に遡るとされるが、近年

表1 ヒトヘルペスウイルス

名称 (略号)	分類
単純ヘルペスウイルス1型 Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)	α
単純ヘルペスウイルス2型 Herpes simplex virus type 2 (HSV-2)	α
水痘—帯状疱疹ウイルス Varicella-zoster virus (VZV)	α
ヒトサイトメガロウイルス Human cytomegalovirus (HCMV)	β
EBウイルス Epstein-Barr virus (EBV)	γ
ヒトヘルペスウイルス-6 Human herpesvirus 6 (HHV-6)	β
ヒトヘルペスウイルス-7 Human herpesvirus 7 (HHV-7)	β
ヒトヘルペスウイルス-8 Human herpesvirus 8 (HHV-8) 別名：カポジ肉腫随伴ヘルペスウイルス Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)	γ

にもヒトの新たなヘルペスウイルスの発見がなされており、今後の新たなヒトヘルペスウイルスの発見の可能性を示している。

(2) ヘルペスウイルスの分類と進化

ヘルペスウイルスは、 α 、 β 、 γ の3つに分類される²⁴⁾。ヘルペスウイルスのDNA塩基配列情報が得られる以前に、生物学的特徴に基づいて、ヘルペスウイルスはこの3つ(α 、 β 、 γ)に分類された。 α -ヘルペスウイルスを、1) 広い実験宿主域を持つ(多くの培養細胞にて増殖可能)、2) 培養細胞での増殖が早い、3) 神経節に潜伏感染をする、といった特徴を持つものとした。 β -ヘルペスウイルスを、1) 狭い実験宿主域を持つ(限られた培養細胞においてのみ増殖可能)、2) 培養細胞での増殖が遅い、3) 感染細胞の巨大化を起こす、といった特徴を持つものとした。 γ -ヘルペスウイルスを、リンパ球親和性のものとした。その後、ヘルペスウイルスのDNA塩基配列が明らかにされた結果、この3分類はほぼ妥当なものであった。しかし生物学的特徴が、必ずしもこの3分類に合致しているわけではない。

様々な宿主種の進化における分岐パターンと、各々の宿主種に潜伏感染しているヘルペスウイルスの分岐パターンを比較したところ、両者が類似していた(図3)⁴⁾。これは、宿主の種が分岐したところに、そこに潜伏感染しているヘルペスウイルスも分岐したこと、つまりウイルスと宿主とが共一種分化(co-speciation)したことを示す。このことは、“ヘルペスウイルス進化の宿主依存性”の概念と一致する。ヒトのヘルペスウイルスであり、最も研究が進んでいるHSV-1の分岐パターンを、宿主ヒト集団の分岐パターンと比較したところ、両者は類似していた(図3)。この結果は、宿主であるヒト集団が分岐したところに、そこに潜伏感染していたヘルペスウイルスも分岐したことを示す。つまり一つのヘルペスウイルス種(この場合はHSV-1)内の進化においても、“ヘルペスウイルス進化の宿主依存性”の概念が適応され得た。これらの研究結果は、宿主とヘルペスウイルスとの間の密接なつながり、つまりヘルペスウイルスが内に潜むウイルスであることを、分子進化の観点から示した。

現在様々な進化した型で存在するヘルペスウイルスも、もともとは共通の祖先に由来したと推定される。共通の祖先ウイルスから、塩基置換、DNA再編(DNA重複を含む)、他のDNA(細胞やウイルス)の獲得、といった過程を経て、現存のヘルペスウイルスへ進化してきた²⁴⁾。現存ヘルペスウイルスDNA配列の比較から、約40の遺伝子が保存されていることが判明した。これら約40の遺伝子は、ヘルペスウイルスの祖先に存在していたものと推定される。進化の途中で、細胞や他のウイルスの遺伝子(細胞周期、ストレスや障害への反応、免疫、DNA複製等に関与)をヘルペスウイルスが獲得していき、現在のものを生じた。

(3) ヘルペスウイルスの感染メカニズム

ヘルペスウイルスの感染は、ウイルス最外層のエンベロープ(図1)に存在する糖蛋白と、細胞レセプターとの

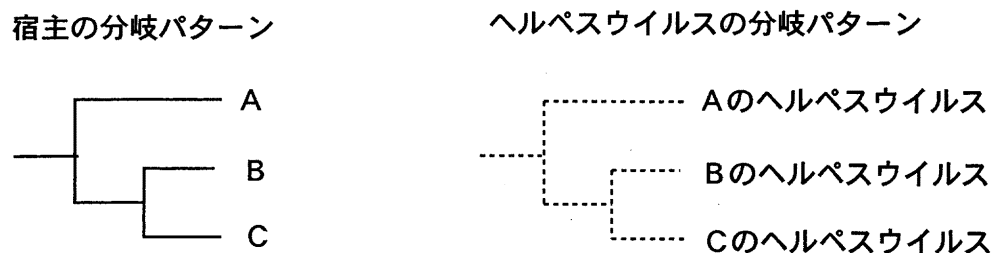


図3 ヘルペスウイルス進化の宿主依存性

種間の場合：様々な宿主種(A, B, C)の進化における分岐パターンと、各々の宿主種に潜伏感染しているヘルペスウイルス(A, B, C各々のヘルペスウイルス)の分岐パターン。
ヒト集団の場合：宿主ヒト集団(A, B, C)の分岐パターンと、各々のヒト集団に潜伏感染しているHSV-1(A, B, C各々のHSV-1)の分岐パターン。

結合により開始する¹⁾⁵⁾。ウイルス粒子が細胞内へ入ると、ウイルス粒子のテグメントに存在する VP16 蛋白が、最初期遺伝子(制御機能を持つ)の転写を促進する。最初期遺伝子にコードされる蛋白は、初期遺伝子(ウイルス DNA 複製機能を持つ)の発現を促進し、ウイルス DNA 複製が起こる。ウイルス DNA 複製により、後期遺伝子(ウイルス構造蛋白をコードする)の発現が促進される。このように、ヘルペスウイルス遺伝子発現は、最初期、初期、後期の 3 グループに分類される。

ウイルス感染は、一般に細胞遺伝子発現を抑制する。ヘルペスウイルス粒子のテグメントに存在する vhs(virion-induced host shutoff) は、mRNA の分解を促進し、細胞遺伝子の発現を抑制する。細胞遺伝子の多くはスプライシングされるが、ヘルペスウイルスの最初期遺伝子産物 ICP27 は、RNA スプライシングを阻害し宿主遺伝子発現を抑制する³⁾⁵⁾。

ウイルスの増殖は宿主細胞内でのみ可能で、ウイルスの生存にとり、宿主の存在は不可欠である。そこで、ウイルスが宿主に有害な作用を与えることは、結果的には、ウイルスの生存にとって不利となる。一方ウイルスには、宿主の免疫監視機構のもと、宿主内に存在し増殖することが要求される。ヘルペスウイルスは進化の過程で、宿主脊椎動物や他のウイルスの遺伝子を獲得し、高度な宿主適応機構を発達させてきた。ウイルス増殖を可能にするため、ウイルスが宿主の免疫機能を破壊することは、宿主の存在にとって不利で、結果的にウイルスの生存にとって不利となる。ヘルペスウイルスは宿主の免疫機構を破壊することなく、宿主の免疫機能を一時的に麻痺させるような巧妙な免疫回避機構を用いることで、自らの増殖生存を短・長期的に可能としている³⁾。ヘルペスウイルス糖蛋白は、Fc 受容体となり、また補体成分と結合し、体液性免疫回避を行う。ヘルペスウイルスは、抗原提示を抑制する蛋白をコードしている。また、ヘルペスウイルスが潜伏感染し、ウイルス蛋白を作らないことは、消極的な抗原提示回避である。ヘルペスウイルスは、サイトカイン・ケモカイン及びそれらの受容体遺伝子をコードし、免疫回避を行っている。

おわりに

ヘルペスウイルスは遍在性ウイルスであり、ヒトのヘルペスウイルスは、その宿主であるヒトに広く潜伏感染している。大多数のヒトがヘルペスウイルスに感染し、内に潜むヘルペスウイルスと無関係でいることは不可能と言える。ヘルペスウイルスの存在は、带状疱疹や口唇ヘルペスなどの発症により、広く一般に認識されているが、免疫機能低下(臓器移植等)はヘルペスウイルス再発を促進する。本人の自覚がない、ヘルペスウイルスの無症候性排出は、ヘルペスウイルス感染源となる。带状疱疹予防のため水痘ワクチン使用が検討され、ヘルペスウイルス遺伝子治療ベクターの基礎研究は着実に進行している¹⁾⁵⁾。

文 献

- 1) 梅根健一: α ヘルペスウイルス研究—現状と今後の展開—。日本臨床, 58: 761-766, 2000.
- 2) 梅根健一: α ヘルペスウイルスの構造と分類。日本臨床, 58: 767-772, 2000.
- 3) 梅根健一: ヘルペスウイルス感染症。日本臨床 領域別症候群シリーズ, 32: 384-388, 2000.
- 4) 梅根健一, 坂岡 博: ヘルペスウイルスの分子進化。遺伝, 52 (7): 66-73, 1998.
- 5) 梅根健一, 吉田正己: 単純ヘルペスウイルス 1 型—遺伝子機能の研究と遺伝子治療への利用—。蛋白質核酸酵素, 43: 847-856, 1998.