



XV. HHV-6の発見と研究展開

Discovery of HHV-6 and Research development

やまにし こういち
山 西 弘 一
Koichi YAMANISHI

はじめに

多くのウイルスは感染細胞中で増殖した後、細胞を死に追いやる (lytic infection) か、あるウイルスは細胞を破壊せず、持続感染 (persistent infection) あるいは潜伏感染 (latent infection) する。ウイルスが細胞内で増殖し、ウイルス粒子が長期間存在する状態を持続感染と呼んでいる。この状態は、AIDS や臓器移植などによって宿主の免疫機能が抑制されている場合、あるいはウイルスが特殊な機構をもって宿主の免疫機構から逃れている場合に起こり得る。また、ウイルスの遺伝子、あるいはウイルス遺伝子の存在を補助する遺伝子産物のみが細胞内に保持され、ウイルス粒子の産生はみられない状態を潜伏感染と呼んでいる。潜伏感染するウイルスもその種類により遺伝子が細胞の染色体に組み込まれる (integration) 様式やエピゾーム (episome) 状で留まるものもある。前者にはパポーバウイルスやレトロウイルスがあり、後者にはヘルペスウイルスがある。

ヘルペスウイルスは初感染後、宿主の体内に潜伏感染し、宿主を害することなく共存するという性質

を持つ。また、ウイルスは宿主の免疫状態の低下 (病気、老化、薬剤の影響) の際に再活性化するという特徴をもち、再活性化したウイルスは宿主の免疫能を狂わせ、あるいは組織を破壊し、病気を引き起こす。持続感染において、ウイルス粒子およびウイルス蛋白の産生がみられるため、通常はこれらに対する免疫反応が生じ、ウイルスは排除されてしまう。それ故、これらのウイルスは免疫反応から逃れる様々な機序を有している。サイトメガロウイルスや単純疱疹ウイルスは宿主の細胞障害性 T 細胞の働きに重要な、主要組織適合抗原 (MHC) class I の発現または抗原提示を抑制する遺伝子を有している。故に、ウイルスに対する免疫反応が弱められ、ウイルスは持続感染し易い状態になる。

ヘルペスウイルス科に属するウイルスは動物のものを含めると多数知られているが、ヒトを自然宿主とするウイルスとしては、 α ヘルペスウイルス亜科に属する単純疱疹ウイルス 1 型 (herpes simplex virus type 1; HSV-1)、2 型 (HSV-2)、水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus; VZV)、 β ヘルペスウイルス亜科に属するヒトサイトメガロウイルス (human cytomegalo virus; HCMV)、ヒトヘルペス

表 ヒトヘルペスの分類

ヒトヘルペスウイルスは現在では9種類存在し α , β , γ 類に分類できる	
α	単純ヘルペスウイルス1型 (Herpes simplex virus type 1 = HSV-1) 単純ヘルペスウイルス2型 (Herpes simplex virus type 2 = HSV-2) 水痘帯状疱疹ウイルス (Varicella Zoster virus = VZV)
β	ヒトサイトメガロウイルス (Human cytomegalovirus = HCMV) ヒトヘルペスウイルス 6A (Human herpesvirus 6A = HHV-6A) ヒトヘルペスウイルス 6B (Human herpesvirus 6B = HHV-6B) ヒトヘルペスウイルス 7 (Human herpesvirus 7 = HHV-7)
γ	エプスタインバーウイルス (Epstein-Barr virus = EBV) ヒトヘルペスウイルス 8 (Human herpesvirus 8 = HHV-8)

ウイルス 6 (human herpesvirus 6A ; 6B : HHV-6A, HHV-6B および、 γ ヘルペスウイルス亜科に属する EB ウイルス (Epstein-Barr virus ; EBV), ヒトヘルペスウイルス 8 (human herpesvirus 8 ; HHV-8) の 9 種類が現在までに確認されている (表 1)。

I. HHV-6 発見とその病態

1. HHV-6 の発見

米国国立癌研究所 (NCI) の Salahuddin, Gallo らは、HIV 陽性のリンパ腫を含む患者の末梢血リンパ球を培養している時に巨細胞の出現を認めた¹⁾。この巨細胞の核および細胞質には封入体がみられ、電子顕微鏡によりウイルス粒子が観察された。さらに患者自身の血清を用いた蛍光抗体法でも感染細胞が染色された。このウイルス粒子は 162 個のカプソマーが正 20 面体を形成し、エンベローブにおおわれ、その全体の直径は約 200nm であった。続いてウイルス感染細胞に対する抗体反応が行われた結果、ウイルスが分離された患者は高い抗体値を示した。しかし一般の成人は 220 人中 4 人が低い抗体を保有するのみで、エイズの患者でもリンパ腫以外の人は抗体陰性であった。さらに感染細胞は B リンパ球のマーカーが検出された。これらのことから彼らは、このウイルスは全く新しいヘルペスウイルスで B リンパ球に感染性を示すことより Human B Lymphotropic Virus (HBLV) と名付けた¹⁾。その後イギリス、フランス、および他のアメリカのグループ²⁾から類似のウイルスについての発表がなされた。それらも主としてエイズ、成人 T 細胞白血病患者より分離されたものであり、それぞれのウイルスは性状が類似していたが、最初の発見者と異なり、主として T リンパ球に親和性があった。その後、われわれのグループを含む研究の結果は主として T 細胞親和性があると訂正された²⁾。そこで、6 番目のヒトヘルペスウイルスであるので国際命名委員会の規則にのっとり human herpesvirus 6 (HHV-6) と名付けられた³⁾。しかし、当初はこのウイルスと疾患の関係は不明であった。

2. 血清疫学より突発性発疹の原因ウイルス可能性

われわれはまず、生後 0 歳より 59 歳までの各年

齢層の血清疫学を行った⁴⁾。多くのヒトは小児期に既にこのウイルスに感染していて、抗体保有率は 10 才以下で約 70% であり、年齢が上がっても 70-80% であった。そこでさらに年齢を下げて、ある施設で採血したサンプルを用いて生後 1 カ月より 2 歳児までの抗体保有状況を調べた。その結果、抗体保有率は生後 5 カ月までは低く、6 カ月後より上昇し、1 歳を超えるとほぼ 100% の子供が抗体を保有していることが判明した (図 1)。この結果より HHV-6 にはかなり低年齢で感染することが判明した。われわれは乳児に高率に感染し、未だに原因が不明のウイルス病を考えた結果、突発性発疹がまず候補に挙げた。突発性発疹は古くからウイルスが原因である可能性が示唆されていた。1950 年代には米国の Kempe らは発熱期の患者の血液を未罹患の 6 カ月の乳児に接種し、9 日後に典型的な突発性発疹の再現をすることに成功し⁵⁾、続いて Hellstrom ら⁶⁾も同様のヒトへの接種実験を行い、病因因子が伝染性のものであることを証明した。わが国においては鹿児島大学の永山徳郎先生らもヒトへの接種実験を行った⁷⁾。それ以後、多くの研究者が原因因子の分離を試み、多くのウイルスが原因ウイルスとして候補に上がったが同定には至らなかった。

3. 突発性発疹患者よりウイルス分離成功とウイルス同定⁸⁾

血清疫学の結果と過去の感染実験よりまず突発性発疹を疑い、突発性発疹患者血液中よりウイルスの分離を試みた。年齢約 6 ~ 12 カ月の突発性発疹を疑われる発熱性疾患患者 6 名 (後にこのうち 4 名は発疹が認められ突発性発疹と診断されたが、2 名は解熱後も発疹が認められず臨床診断は突発性発疹とは診断されなかった) より末梢血をヘパリンを用い採血し、さらにリンパ球分画を分離した。リンパ球は interleukin-2、phytohemagglutinin 入りの培地で培養した。その結果、第一例目の患者の細胞を培養を始めて 9 日目に巨細胞状の細胞変性 (CPE) が観察された (図 2A)。他の 3 名も 10 ~ 14 日には CPE が観察されたが、発熱のみの 2 名には CPE が認められなかった。続いて CPE の観察されたリンパ球をアセトンで固定し、急性期および回復期血清で反応させ、蛍光抗体法で観察すると急性期血清には全く反応しなかったが回復期血清には強く反応する抗

原を観察できた(図2B)。その抗体価は発生後2~3週で有意に上昇した。また、米国で分離され分与されたHHV-6(Z29株)感染リンパ球とも同様に反応した。さらに感染細胞を電子顕微鏡で観察すると核内には直径約100nmのヌクレオカップシッド様粒子が観察され、また直径約200nmのエンベロップを有する典型的なヘルペスウイルス粒子が細胞中および細胞外に見出された。その結果、分離されたウイルスはヘルペスウイルス属に属し、HHV-6と極めて類似していることが判明した。さらに突発性発疹既往歴のある血清(11名の急性期および回復

期血清)で反応させると急性期よりの患者抗体価は発症後5日目までは1:10以下であったが、日を追うにつれて抗体は上昇し、3週には1:80以上になった。このように既往歴と完全に対応することが判明した。

それではHHV-6が突発性発疹の原因ウイルスであることは、ヘンレの3原則(コッホの4原則)に符合するであろうか。ヘンレの3原則とは、まず突発性発疹患者の検体より必ずHHV-6が分離される必要がある。前記のように突発性発疹患者の末梢血より高率にHHV-6が分離されること、また突発性

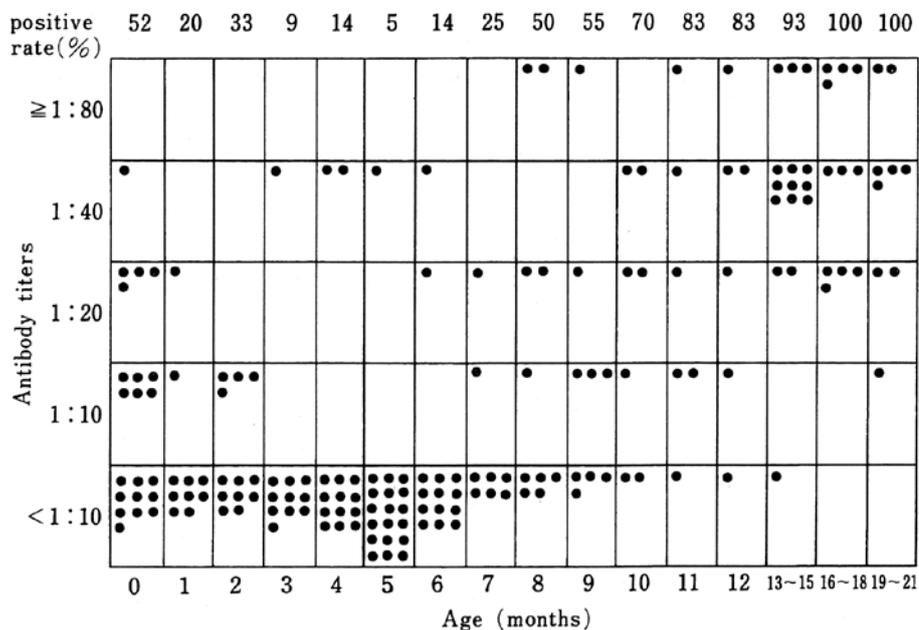


図1 HHV-6に対する血清疫学⁸⁾
生後年齢によりHHV-6の感染時期は異なる

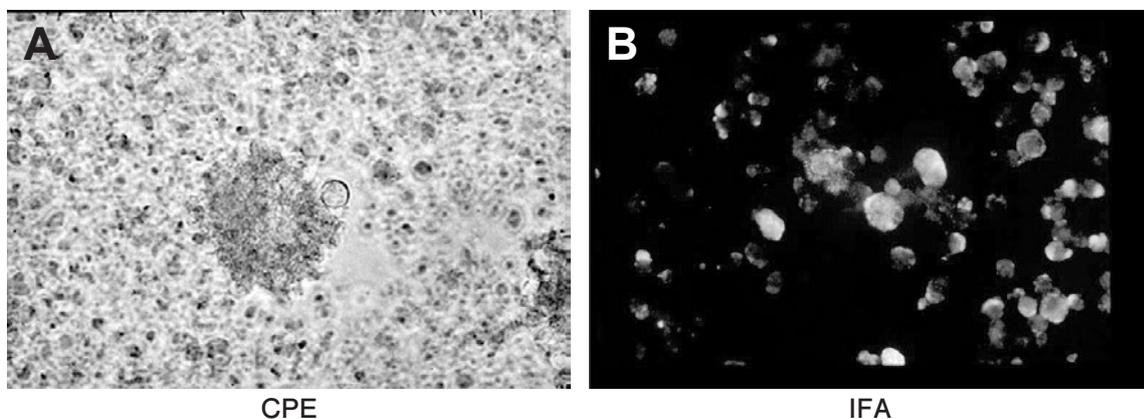


図2 HHV-6の分離と同定⁸⁾
突発性発疹患者よりHHV-6の分離(A)回復期抗体を用いて蛍光抗体法で染色(B)

発疹患者の急性期では HHV-6 抗体は陰性で、回復期に陽転化することより、この条件は満たされる。ついで HHV-6 を未罹患者に接種し突発性発疹になるかどうかであるが、これは倫理上より現在では困難である。しかし 1950 年代の人体接種テストよりほぼ満たされているとあってよい。これらのことより突発性発疹の原因ウイルスは HHV-6 であることが確定されたことになった。

4. 突発性発疹時（初感染）の合併症

ひとたび原因ウイルスが発見されると突発性発疹の合併症を始め臨床研究が世界的に行われ、多くの HHV-6 感染に関連する病態が明らかになってきた。まず合併症としては劇症肝炎を含む肝傷害が報告された⁹⁾。熱性痙攣などの中枢神経症状も合併することがあるが髄膜炎、脳炎はまれである。われわれは HHV-6 初感染後に、熱性痙攣を繰り返す患者の髄液中に HHV-6DNA を高率に検出した¹⁰⁾。さらに健康人の脳組織に HHV-6 ゲノムが検出されることより、このウイルスは神経組織親和性が強いことが推測できた。また、症例報告では HHV-6 初感染後の特発性血小板減少性紫斑病の発症も報告されている。

以上のように HHV-6 は 1 歳半までにはほぼ 100% の乳幼児が感染し、臨床疫学データによるとそのうち 60-70% の顕性感染をする。さらに突発性発疹の発症時に稀ではあるが脳炎、脳症も見られる。言い換えるとわが国で一年間に約 70 万人の乳児が発症し、脳炎、脳症をも発症する。今後はその予防や治療薬の開発が望まれる。

5. HHV-6 の潜伏感染と再活性化時の病態

ヘルペスウイルスは一般的に、初感染後、体内の組織特異的に潜伏感染し、免疫低下等の要因で再活性化され、初感染とは異なる病態が存在することが知られている。われわれは HHV-6 の潜伏組織の検索を行った。突発性発疹患者の急性期、回復期、さらに健康成人の末梢血をリンパ球、マクロファージ/単球成分に分離し、HHV-6DNA の検索を PCR 法で行った結果、急性期には両成分より HHV-6DNA 陽性となるが（当然ウイルスは分離できることが予想される）、回復期にはウイルスは分離できないが主として単球成分のみに陽性となる。さらに健康成人では単球成分のみ DNA 陽性となり、HHV-6 は初

感染時にリンパ球、単球で増殖するが、その後は単球/マクロファージに潜伏感染をすることが推測される¹¹⁾。

前記のように HHV-6 の初感染は突発性発疹であるが、ウイルスは潜伏し骨髄移植、臓器移植、さらにエイズの際に再活性化し種々の症状の原因となる。症状は脳炎、肺炎、発疹、胃腸炎、骨髄低下、急性 GVH がある。その他、関連性が報告されている疾患には慢性疲労症候群、多発性硬化症、薬剤過敏症があるが、その確定には程遠い。

さらに興味深いことに最近の研究の結果 HHV-6 はクロモゾームに integration されることが明らかになってきた。将来この現象と病態の関係が明らかになるものと思われる。

6. HHV-6 のウイルス学（細胞親和性と新たなウイルス命名）

前述のように HHV-6 は当初 B リンパ球に親和性があると報告された。そこでわれわれはリンパ球のどのサブセットに親和性があるかを検討した。突発性発疹を疑われる熱発患者の血液よりリンパ球を分離し、CD4 および CD8 リンパ球に分離し細胞を培養した。その結果ウイルスは主として CD4 細胞より分離された。*in vitro* での感染実験でもウイルスは CD4 + 細胞で増殖することを見出した¹²⁾。

当初発見された HHV-6 とわれわれが突発性発疹より分離した HHV-6 はその後の分子生物学的解析や細胞親和性の研究で、現在は HHV-6A と HHV-6B の二つのウイルスが存在することが判明した¹³⁾。突発性発疹より分離される HHV-6 はすべて HHV-6B である。HHV-6A の病原性については未だに明らかではない。両ウイルスは全遺伝子シーケンスが終了し比較を行った結果両ウイルスの相似性は約 90% であるが、ある ORF はその相同性も低く、ある遺伝子はウイルス特異的なものも見出された。これが両ウイルスの病原性の差をあらわす遺伝子かもしれない。

7. HHV-6 のレセプター

HHV-6 のレセプターは CD26 であることが報告された。われわれのグループはレセプターの反応するウイルス側のリガンドを検索した。その結果、CD46 に吸着する HHV-6A のリガンドは 4 種の糖タ

ンパク (gQ1, gQ2, gH, gL) であることが判明した¹⁴⁾。しかし HHV-6B のレセプターはいまだに明らかではなかった。

2013 年、森氏らは、その受容体が、活性化したヒト T 細胞に発現している CD134 であることを見いだした¹³⁾。さらにその受容体に結合するウイルス側因子は、森氏らが、既に発見していた糖タンパク質複合体 gH/gL/gQ1/gQ2 であった¹⁴⁾。

その複合体の一部である gQ1/gQ2 は、森氏らが命名した糖タンパク質で、HHV-6 に特異的であり、現在では世界的に呼称されている。興味深いことに受容体 CD134 への結合には、gH/gL/gQ1/gQ2 という四量体形成が必須であったことより、その立体構造が重要であることも明らかにした¹⁵⁾。

ウイルスが認識する宿主側の受容体によってその病原性が決定されるといっても過言ではない。よって、ウイルス特異的宿主受容体を明らかにすることは、ウイルスの病原性発現機構を解明する上で必要不可欠なものである。さらに、森氏は、現在、HHV-6B gH/gL/gQ1/gQ2 四量体をターゲットとしたワクチンおよび抗体医薬の開発研究を進めている。

8. HHV-6 は染色体に挿入する

最初の発見は HHV-6 は腫瘍細胞染色体に挿入されるものであった。その後、患者から高 DNA 血症の現象の発見がある¹⁶⁾、しかし病態との関係は不明である。

しかし、親から子へと遺伝子を介して子孫に伝播するのは人類学的にも人の遺伝学的にも大変興味がある。9 種類のヒトヘルペスウイルスの中で HHV-6 のみが染色体に挿入されていることもその挿入の時期、様式機構に興味がある。その率は世界の報告で差はみられるが 0.5 から 2 % ぐらいである。

おわりに

私の興味は一貫してヒトヘルペスウイルス感染の病態解明、さらに予防・治療法の開発である。これは私が医学部を卒業し始終医学、医療に貢献できればと思ってきたことである。特に HHV-6 は 1986 年に初めて発見され、その後われわれはこのウイルスが突発性発疹の原因ウイルスであることを見出した。一旦ウイルスが発見されると、その合併症、潜

伏感染の様子、さらに再活性化された折の病態も明らかにされてきた。このように歴史上ウイルス病が疑われてきた疾患は他にも考えられ、今後も未知のウイルス感染とその病態が明らかになることを期待する。さらに最近 (2017 年) 神戸大学医学部森康子教授が HHV-6 のレセプターの発見で小島三郎記念文化賞を授与された。私が見出したウイルスで 2 つの賞が与えられたことに嬉しさを感じるとともに、さらなる研究の発展を期待したい。また、最後に触れた HHV-6 の染色体への挿入はヘルペスウイルス学の新たな領域への今後の発展が期待される。

この章を終わるに際しこの研究を一緒に行ってきた多くの先輩、同僚、後輩に深く感謝したい。また、このような機会を与えていただいた編集委員のメンバーにも深謝します。

文 献

- 1) Salahuddin, S.Z, Ablashi, D.V., Markham, I et al., Isolation of a new, HBLV, inpatientswithlymph proliferative-disorders. *Science* 1986 ; **234** : 596-601.
- 2) Lopez, C., Plett, P., Stewart, J., et al., Characteristics of human herpesvirus 6. *J. Infect. Dis.* 1988 ; 1271-1273.
- 3) Ablashi D et al., Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol.* 2014 ; 863-870.
- 4) Okuno T, Takahashi K, Balachandra K, et al., Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. *J Clin Microbiol*, 1989 ; **27** : 651-653.
- 5) Kempe, H.C., Shaw, E.D., Lackson, J.R. et al., Studies on the etiology of exanthema subitum (Roseolainfantum). *J. Pediatrics*, 1950 ; **37** : 561-568.
- 6) Hellstrom, B. and Vahlquist, B.: Experimental inoculation of roseola infantum. *Acta Paediatrica* 1951 ; **40** : 189-197.
- 7) 永山徳郎, 井上鼎, 淵上勝男, 他 : 突発性発疹のウイルス学的研究. *小児科臨床*. 1955 ; **8** : 927.
- 8) Yamanishi, K., Okuno, T., Shiraki, K., et al., T: Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet*. 1988 ; **331** : 1065-1067.
- 9) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al., Fatal fulminant hepatitis in an infant with human herpesvirus-6 infection. *Lancet*, 1990 ; **335** : 862-863.
- 10) Kondo K, Nagafuji H, Hata A, et al., Association of human herpesvirus 6 infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions. *J Infect Dis*, 1993 ; **167** : 1197-1200.
- 11) Kondo K, Kondo T, Okuno T, et al., Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J Gen Virol*, 1991 ; **72** : 1401-1408.
- 12) Takahashi K, Sonoda S, Higashi K, et al., Predominant

- CD4 T-lymphocyte tropism of human herpesvirus 6-related virus. *J Virol*, 1989 ; **63** : 3161-3163.
- 13) Yamamoto T, Mukai T, Kondo K, et al., Variation of DNA sequence in immediate-early gene of human herpesvirus 6 and variant identification by PCR. *J Clin Microbiol*, 1994 ; **32** : 473-476.
 - 14) Akkapaiboon P, Mori Y., Sadaoka T et al Intracellular processing of human herpesvirus 6 glycoproteins Q1 and Q2 into tetrameric complexes expressed on the viral envelope. *J Virol* 2004 ; 7969-7983.
 - 15) Tang H., Serada, Kawabata A. et al., CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 ; **110**(22): 9096-9099.
 - 16) Tanaka-Taya K., Sashihara J Kurahashi H, et al., Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J Med Virol*. 2004 ; **73** : 465-473.