

【第126回生涯教育講座】

ヘルペスウイルス感染症の特徴

かね	ひろ	ゆう	いち ¹⁾	いい	ざさ	ひさし	かん	ゆ	ていん ¹⁾
金	廣	優	一 ¹⁾	飯	笹	久 ¹⁾	康	宇	婷 ¹⁾
でいん			だん ¹⁾	うえ	の	し	いい	だ	けい
丁			丹 ¹⁾	上	野	詩	飯	田	慶
よし	やま	ひろ	のり ¹⁾			織 ¹⁾	田		じ ²⁾
吉	山	裕	規 ¹⁾						

キーワード：ヘルペスウイルス，再活性化，感染状況，抗ウイルス剤，ワクチン

はじめに

ヘルペスウイルスは、初感染の後、生涯にわたり潜伏持続感染する。従来は、幼少期に初感染することが大半であったが、衛生環境の改善に伴い初感染の年齢が高くなっている。また、高齢者の増加は感染再発例の増加につながっている。ヘルペスウイルスは、宿主の免疫機能と競合して、潜伏感染と再活性化を繰り返す。多くの健常人は致命的な感染を起こすことはないが、まれに、重篤な反応を伴う全身や局所の初感染を始め、繰り返し再発する重篤な疾病、先天性感染症、腫瘍性疾患などの原因になる。

培養細胞を用いてウイルスを感染増殖できるようになり、電子顕微鏡により構造が詳細にされた。また、分子生物学の進展により、100キロ塩基対を超えるゲノム配列も短時間のうちに解読できるようになり、PCR法やゲノム改変法などを用いたウイルス遺伝子の機能解析も進んだ。その一方で、抗ウイルス剤の開発はなかなか進まない。 α

ヘルペスウイルスに対しては、複数の作用点に対する薬が開発されたが、 β や γ ヘルペスウイルスを標的とした薬はまだない。ワクチン開発も遅れしており、水痘帯状疱疹ヘルペスウイルスワクチンが、唯一のものである¹⁾。

1. ヒトヘルペスウイルスの種類

ヘルペスウイルスはサイズが90～200 kb の二本鎖DNAをゲノムとするエンベロープを持つ球状ウイルスである。それぞれの動物を宿主とする固有のヘルペスウイルスがあり、ヒトヘルペスウイルスは9種類存在し（表1），それらは3つの亜科に分類される。 α ヘルペスウイルス亜科のウイルスは皮膚や粘膜から感染し、初期病巣を形成し、神経細胞に潜伏感染する。単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)，単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)，水痘・帯状疱疹ヘルペスウイルス(VZV)の3種類が含まれる。 β ヘルペスウイルス亜科のウイルスは初感染時の増殖性は α ヘルペスウイルスに較べ緩やかで、潜伏感染し、免疫機能の低下に伴い再活性化する。サイトメガロウイルス(CMV)，ヒトヘルペスウイルス6A(HHV-6A)，ヒトヘルペスウイルス6B(HHV-6B)，

Hironori YOSHIYAMA et al.

1) 島根大学医学部微生物学講座

2) 株式会社エスアールエル感染症・マニュアル検査部

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩治町89-1

島根大学医学部微生物学講座

表1 ヒトヘルペスウイルスの分類

亜科	ウイルス名	主な潜伏感染細胞	関連疾患
α	単純ヘルペスウイルス1型 (HSV1)	三叉神経節神経細胞	口内炎、単純疱疹、角膜ヘルペス、口唇ヘルペス、脳炎等
	単純ヘルペスウイルス2型 (HSV2)	仙骨神経節神経細胞	性器ヘルペス
	水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)	肋間神経節神経細胞	水痘、帯状疱疹
β	ヒトサイトメガロウイルス (CMV)	骨髄系前駆細胞	先天性感染症、伝染性单核球症、網膜炎、間質性肺炎等
	ヒトヘルペスウイルス 6A (HHV6A)	Tリンパ球	現時点で不明
	ヒトヘルペスウイルス 6B (HHV6B)	Tリンパ球	突発性発疹
	ヒトヘルペスウイルス 7 (HHV7)	Tリンパ球	突発性発疹
γ	Epstein-Barr ウィルス (EBV)	Bリンパ球	伝染性单核球症、上咽頭癌、バーキットリンパ腫等
	カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV)	Bリンパ球	カポジ肉腫、原発性滲出性リンパ腫、キヤッスルマン病等

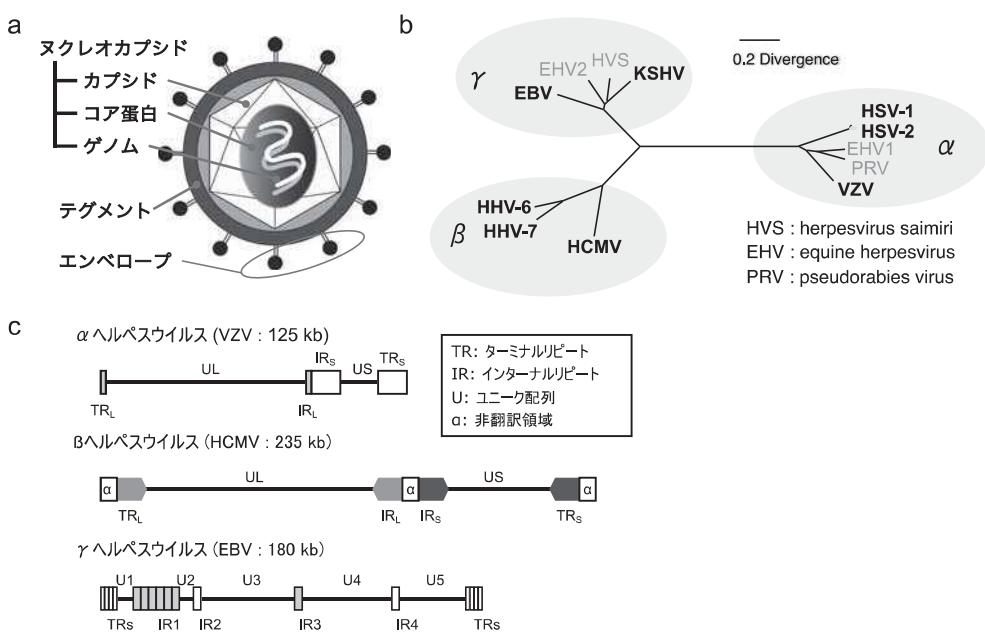


図1 ヘルペスウイルスの粒子構造(a)、亜科分類(b)、ゲノム構造(c)

ヒトヘルペスウイルス7 (HHV-7) の4種類が含まれる。 γ ヘルペスウイルス亜科にはEpstein-Barr (EB) ウィルスとカポジ肉腫ウイルス (KSHV) の2種類が含まれる。両者は主にBリンパ球に感染し、潜伏感染した細胞の増殖を活性化するため、しばしば腫瘍を形成する。

2. ヘルペスウイルスの構造

2-1. ウィルス粒子

ヘルペスウイルス粒子（ビリオン）は150～200 nmサイズの球形で、最も外側にエンベロープが存在し、ヌクレオカプシドを包んでいる（図1a）。

エンベロープは糖蛋白と脂質で構成される。糖蛋白は、細胞側のレセプターと特異的に結合し、ウイルスの感染細胞宿主域を決定する。ヌクレオカプシドは正二十面体の形をしたカプシドがゲノムを含むコアを覆って保護している。コアは2コピーの直鎖状ウイルスゲノムがコア蛋白に巻き付いて形成される。また、エンベロープとヌクレオカプシドの間に、電子顕微鏡像では無構造にも見えるテグメントが存在し、宿主やウイルスの蛋白質、さらには microRNA を含むウイルス遺伝子産物などを含む²⁾。これらには、ウイルスの細胞への感染成立に働く、ウイルスの前初期遺伝子の転写活性化因子や、感染成立後宿主細胞の蛋白質合成を抑制する virion host shut off protein (VHS) などが含まれる。

2-2. 亜科分類

生物学的性状により α , β , γ の3つの亜科に分類され、亜科内で共通のゲノム構造を示す（図1 b）。

2-3. ウィルスゲノム

ウイルス粒子中のゲノムは線状二本鎖DNAの形をとるが、ウイルスが細胞へ感染する際に環状化し、感染細胞の核内でエピソームの形状をとる。ゲノムのサイズはHSVはおよそ80個で、KSHVはおよそ90個で、HCMVはおよそ200個である。ゲノムはユニーク配列と反復配列から構成され、反復配列が末端にあるか内部にあるか、いくつの反復配列を持っているか等の違いが認められる（図1 c）。

3. ヘルペスウィルスの生物学

ウイルスは細胞に感染後、ゲノムを複製して子孫ウイルスを形成、放出し、感染を拡大する。ヘ

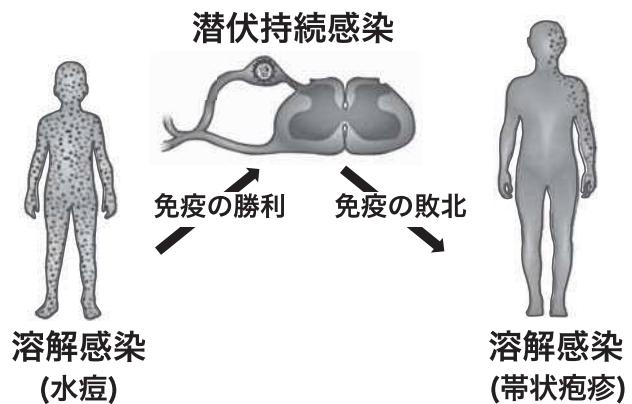


図2 ウィルスの初感染、潜伏感染、再活性化
(水痘帯状疱疹ウイルス)

ルペスウイルスも、初感染は同様である。しかし、宿主の免疫防御作用を逃れて増殖するために、溶解感染と潜伏感染を使い分けるという進化を遂げた。

潜伏感染と再活性化の代表的例として水痘・帯状疱疹ウイルスの感染について説明する（図2）。ウイルスは鼻咽頭粘膜にまず初感染する。この時、免疫細胞の記憶は形成されておらず、ウイルスは増殖してウイルス血症を起こす。ウイルスに感染したTリンパ球が、全身の皮膚や粘膜にウイルスを伝達し、ウイルスが増殖して発疹・水疱を形成し、水痘を発症する。この時、知覚神経節（後根）の外套細胞もウイルスに感染し、ここでウイルスは潜伏感染に移行し、数年～数十年経過する。局所の免疫記憶細胞がウイルスの再活性化を抑制するという状態を続ける。ところが、免疫が減弱した局所部位において、ウイルスは再活性化、増殖し、帯状疱疹を発症する。

3-1. ウィルスの溶解増殖感染（図3）

ウイルスの感染はウイルス粒子がエンベロープ糖タンパク質をリガンドとしてレセプターを発現している細胞に吸着し、膜融合によりヌクレオカプシドが細胞質内に侵入し、同時にテグメント蛋白質が細胞内に放出されて開始される。ゲノムは

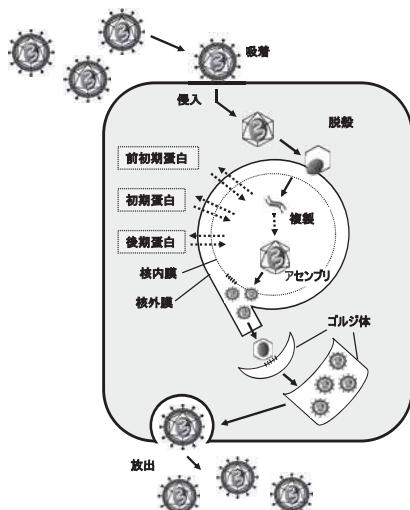


図3 ヘルペスウイルスの溶解感染

ヌクレオカプシドとして細胞内に侵入するが、核の周囲でカプシドから脱出し、露出する。線状のゲノムは、核輸送システムに従って核膜孔から核内に侵入し、環状化してエピソームになることで、感染が成立する。

ウイルスの増殖過程ではウイルス遺伝子は、前初期、初期、後期の3期の分類に従って、規則正しく制御されて発現する。前初期には遺伝子発現調節因子が主に產生され、初期遺伝子群の発現を促す。初期遺伝子群は、多くがウイルスゲノムの複製に必要な酵素類やDNA付随蛋白類であり、これらが発現することで、複製開始点からウイルスゲノムの複製が始まる。後期遺伝子群は、粒子の構造蛋白質を主にコードする。構造蛋白質は、核でゲノムと集合（アセンブリ）して、ウイルス粒子形成を開始する。ヌクレオカプシドは核膜からゴルジ体を経て輸送される途中でエンベロープを何度も着替える。最後に細胞膜から成熟粒子が放出（出芽）される。

3-2. ウィルスの潜伏感染と再活性化

潜伏感染では、感染細胞はウイルスゲノムを保持しているが、ウイルス粒子の放出は殆ど行われ

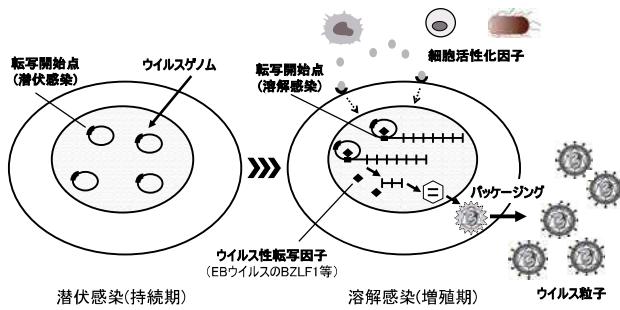


図4 潜伏感染から溶解感染への移行

ない。ウイルスゲノムは、潜伏感染期においてエピソーム形態で存在し、感染細胞の分裂増殖に伴い、娘細胞にもウイルスゲノムが伝達される。いくつかの潜伏感染状態が存在するが、免疫細胞による認識を逃れるために、ウイルス抗原の产生を殆ど行わずに、ウイルスは感染細胞の分裂と同時に増殖する。

しかし、このような効率の悪い増殖方法は、免疫からの攻撃は逃れたとしても、子孫を残すには不利である。そこで、ヘルペスウイルスは再活性化を行い、潜伏感染から溶解感染に移行する（図4）。免疫細胞の攻撃を受けている期間は潜伏感染状態でゲノムを保持し、免疫監視機構の減弱に伴い再活性化を行い、大量の子孫ウイルスを产生し、種の保存を図る。このため、ウイルスは、潜伏感染と溶解感染の切り替えスイッチを持っている。宿主転写因子の働きで感染細胞で誘導されるウイルス蛋白（転写因子）がウイルスゲノム上のプロモーターを活性化し、溶解感染が開始進行する³⁾。

4. 個体レベルでのウイルス感染

ヘルペスウイルスの感染経路は、多くの場合唾液を介した水平感染である。しかし、CMVの先

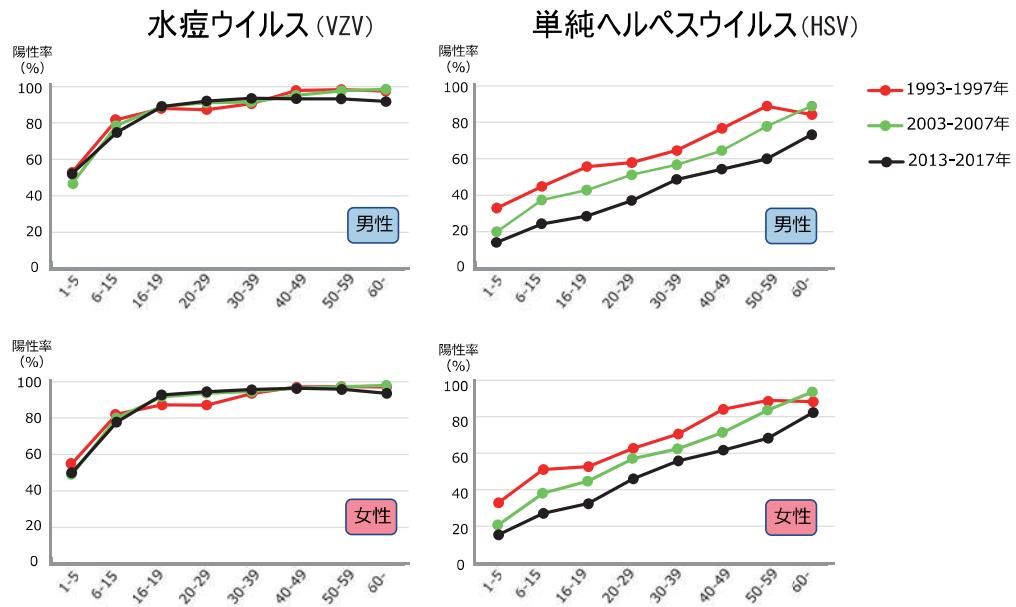


図5 αヘルペスウイルスの IgG 抗体陽性率 (年令・年次)

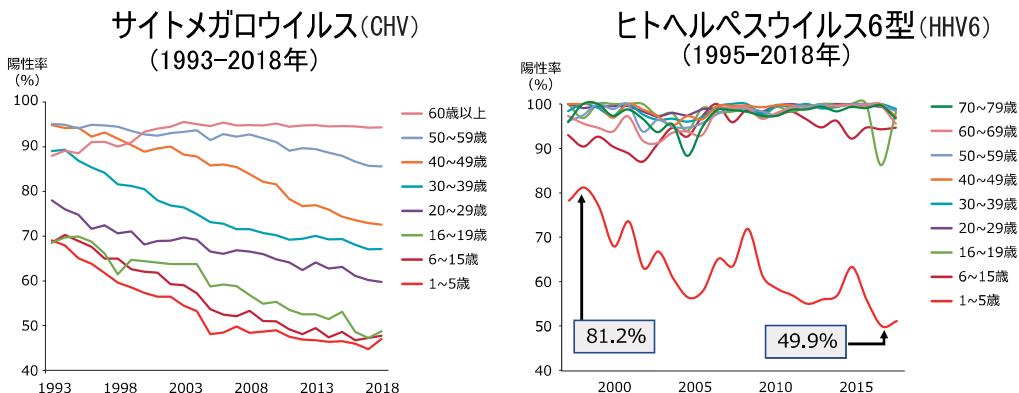


図6 βヘルペスウイルスの IgG 抗体陽性率 (年令・年次)

天性感染は経胎盤性である。新生児ヘルペス脳炎はHSV-1の産道感染で起こる。また、VZVの初感染は幼少期の空気感染である。

わが国においては、成人の90%以上が種々のヘルペスウイルスに既に感染していると考えられてきたが、衛生状況の改善からこの2～30年の間に随分変化していることが、SRL社の協力によりわかった⁴⁾。

図5はαヘルペスウイルスの感染状況である。空気感染が主な感染経路で、感染力も強い、

VZVの抗体陽性率はあまり変化していない。一方、接触により感染するHSVの感染率は、20年前と較べ、いずれの年齢においても20%程度低下している。

図6は、βヘルペスウイルスの感染状況である。CMVは、60歳以上を除き、1983年の調査開始時から2018年にかけて感染率が次第に低下している。20歳以下に目を向けると、1983年には70%の人が感染していたのに、2018年では感染率は50%以下になっている。一方、突発性発疹症の原因として

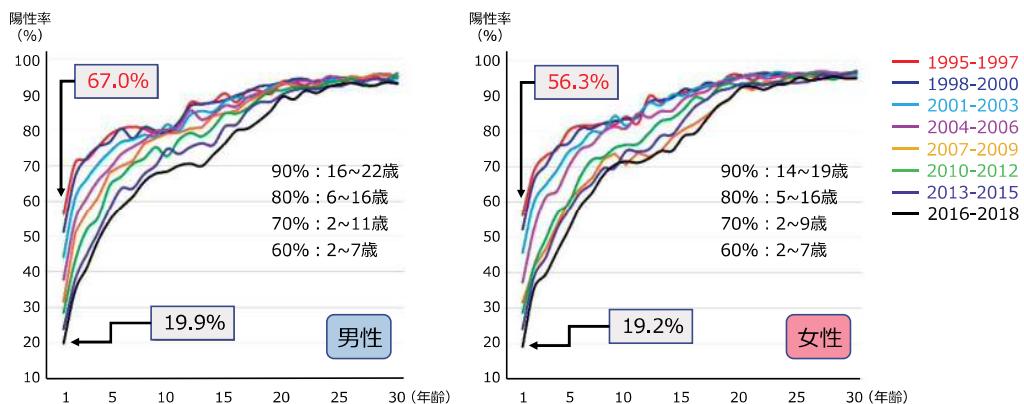


図7 EBV VCA IgG 抗体陽性率（年令・年次・性別）

知られる HHV6 の感染は、5歳以下で、1995年に80%以上の感染率だったのが、2016年には50%以下に低下している。6～15歳の HHV6 の感染状況はこの20年間で変化がないことから、HHV6 の感染は母親からというよりは、幼児間の唾液を介した伝播が主な感染様式になっていると考えられる。

図7はEBVの感染状況で、年を追うごとに感染率が低下している⁵⁾。80%の感染率に達する年齢は、1995～1997年の期間で男6歳、女5歳であったのが、2016～2018年の期間では、男女ともに16歳になっており、初感染の年齢が高くなっていることが伺える。

5. それぞれのウイルスの特徴と病気

ヘルペスウイルスの特徴は、急性感染期を過ぎると、静かな潜伏感染を続けることである。基本的には人間と共に存するが、時折、体内で増殖して病気を起こす。宿主の免疫機能低下はヘルペスウイルス感染症の重症化に結びつく。造血幹細胞移植や白血病の治療中にVZVに感染し、急性腹症で発症し、DIC、多臓器不全に至り致死的経過をたどる例や、AIDS患者でHCMV網膜症や脳のEBV陽性リンパ腫に罹患する例などがある。そ

れぞれのウイルスの特徴をあげながら、病気との関連を述べる。

5-1. HSV-1の感染

同じコップの使用やキスなどで感染する。初感染は口内炎、口唇炎、結膜炎、角膜炎を起こす。重症例では単純ヘルペス脳炎や急性網膜壊死を起こすこともある。三叉神経節に潜伏感染し、回帰発症は初感染と同様に口唇ヘルペスを起こす。Bell麻痺（特発性片側性末梢性顔面神経麻痺）を起こすことがある。

5-2. HSV-2の感染

初感染は性器ヘルペスを起こす。仙酔部脊髄神経節に潜伏感染し、回帰発症も性器ヘルペスを起こす。重症例として、新生児ヘルペス、無菌性髄膜炎や急性網膜壊死を起こすことがある。性習慣の変遷とともに、HSV-1が上半身で、HSV-2が性器の病変を起こすという「棲み分け」が明確でなくなりつつある⁶⁾。これらのウイルスのヒトへの感染は、HSV-1が最初にヒトに侵入し、その後、HSV-2がチンパンジーの祖先を介して、ヒトの祖先に伝わったと考えられている⁷⁾。

5-3. VZVの感染

空気・飛沫・接触感染によって小児期に初感染し、水痘を起こす。脊髄後根神経節の神絆細胞周

囲の外套細胞に潜伏感染し、免疫力の低下に伴いウイルスが再び活性化し、回帰発症して帯状疱疹を起こす。感覚神経に沿った炎症が起こるので大変痛い。特に、VZV が顔面神経の膝神経節に潜伏し、再活性化に伴う神経炎により、顔面半側の表情筋運動障害をきたすものを Ramsay Hunt 症候群という。耳介の発赤・水疱形成や耳痛、難聴、めまいなどを合併する。エイズ、移植患者、白血病など、宿主が免疫抑制状態に陥ると VZV 感染は重症化し、全身感染症を発症し、脾臓や肝臓など多くの臓器が障害される。弱毒化生ワクチンを予防投与する¹⁰⁾。

5-4. CMV の感染

初感染は多くの場合無症状で、稀に肝炎や伝染性单核症を起す。マクロファージ前駆細胞に潜伏感染し、回帰発症は起こさないが、免疫抑制状態でサイトメガロウイルス腸炎を起こすことがある。母体の初感染に伴い胎児が感染すると、先天性 CMV 感染症を起こすことがある。妊娠可能年齢の女性における CMV 抗体保有率が90%台から70%台に減少しているといわれ、注意が必要である⁸⁾。

5-5. HHV-6B と HHV-7 の感染

初感染は突発性発疹を起こす。3歳頃までにほとんどの小児が抗体陽性となり、不顕性感染は20～40%とされる。HHV-6B 初感染は、一般的に予後良好であるが、熱性痙攣や脳炎・脳症といった中枢神経系合併症を起こしやすい⁹⁾。HHV-7 による突発性発疹は二度目の突発性発疹として経験されることが多い。マクロファージ前駆細胞に潜伏感染し、回帰発症は起こさない。

5-6. EBV の感染

唾液を介して感染する。幼少期の初感染は無症状で、青少年期以降の初感染はキス病とも言われ

る伝染性单核球症を起す。B リンパ球前駆細胞に潜伏感染し、多くの場合、一生ウイルスと共生関係にある。局所または全身の細胞性免疫の低下に伴い再活性化し増殖感染を起こす。発がんウイルスであり、全世界で毎年5万人程度がリンパ系や上皮性の腫瘍を発症する¹⁰⁾。

5-7. KSHV の感染

初感染は殆どの場合不顕性感染で、B リンパ球前駆細胞に潜伏感染する。発がんウイルスであり、細胞性免疫の低下により B リンパ腫や血管内皮細胞由来のカポジ肉腫を起こす。地中海沿岸部やアフリカに感染者が多く¹¹⁾、日本では沖縄県宮古島住民に感染者が多く、ウイルス保有率は15.4%と、日本の他の地域の11倍も多い¹²⁾。

6. ヘルペスウイルスの新しい展開

6-1. 腫瘍溶解療法

HSV-1 の変異株 1716 は、腫瘍細胞でよく増殖し、細胞を破壊するため、腫瘍溶解療法への応用が期待されている。米国食品医薬品局は2015年10月に、皮膚およびリンパ節の進行悪性黒色腫病変の治療に対し、初めての腫瘍溶解性ウイルス製剤 talimogene laherparepvec を承認した¹³⁾。

6-2. ワクチン

臨床の場で使用可能なワクチンは水痘ワクチンのみである。水痘は2014年10月から定期接種対象疾患となり、生後12～36か月の児に対して定期接種を2回行っている。そのため、定期接種対象年齢を中心に水痘患者報告数が減少している。生ワクチンなので妊婦へのワクチン接種は禁止されている。水痘患者に接触後72時間以内にワクチンを接種すると、発症や重症化を予防できる。帯状疱疹は、水痘罹患歴のある者のうち10～30%が罹患するとされ、水痘ワクチン接種の予防効果の有効

性が検討されている。

6-3. 抗ウイルス薬

既存の経口抗ヘルペスウイルス薬として、従来の核酸薬であるアシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビルに加えて、VZV のヘリカーゼ・プライマーゼ複合体を阻害するアメナメビル（アメナリーフ®）が使用可能になった。抗ウイルス活性が高いこと、便として排泄されることなどが特徴である。

謝 辞

本稿執筆にあたり、図5、6、7のデータのご提供をいただいた株式会社エスアールエル様に感謝いたします。また、図の作成を手伝っていただいた濱田小百合さんに感謝いたします。

利益相反

なし

参考文献

- 1) Takahashi M et al. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. Lancet. 2 (7892): 1288-1290, 1974.
- 2) Lin X et al. MicroRNAs and unusual small RNAs discovered in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus virions. J Virol. 86: 12717-12730, 2012.
- 3) Murata T, Tsurumi T. Switching of EBV cycles between latent and lytic states. Rev Med Virol. 24: 142-53, 2014.
- 4) 飯田慶治ら：全国の医療機関から弊社に依頼されたヒトヘルペスウイルス抗体検査の結果集計から何が見える!?. 第33回ヘルペスウイルス研究会プログラム・抄録集 p54.
- 5) Takeuchi K et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. Pathol Int. 56: 112-116, 2006.
- 6) Gupta R et al. Genital herpes. Lancet 370: 2127-2137, 2007.
- 7) Underdown SJ et al. Network analysis of the hominin origin of Herpes Simplex virus 2 from fossil data. Virus Evol. 3: vex 026, 2017.
- 8) 干場勉: 妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の低下. 日本臨床 56: 193-196, 1998.
- 9) Yoshikawa T et al. Exanthem subitum-associated encephalitis: nationwide survey in Japan. Pediatr Neurol. 41: 353-358, 2009.
- 10) EBウイルス改訂第3版, 高田賢蔵監修, 柳井秀雄, 清水則夫, 吉山裕規編: 診断と治療社, 東京, 2015年.
- 11) Goncalves PH et al. Kaposi sarcoma herpesvirus-associated cancers and related diseases. Curr Opin HIV AIDS 12: 47-56, 2017.
- 12) Awazawa R et al. High Prevalence of distinct human Herpesvirus 8 contributes to the high incidence of non-acquired immune deficiency syndrome-associated Kaposi's sarcoma in isolated Japanese islands. J Infect Dis. 216: 850-858, 2017.
- 13) Taguchi S et al. Oncolytic virus therapy in Japan: progress in clinical trials and future perspectives. Jpn J Clin Oncol. 49: 201-209, 2018.