

日 生 研 報

2016年(平成28年)5月号 第62巻第3号(通巻598号)

挨拶・巻頭言

臨床と研究……………小川博之(2)

獣医病理学研修会

第55回 No. 1143 イヌの皮膚
……………鳥取大学(3)

第55回 No. 1131 ウマの腎臓腫瘍
……………宮崎大学(4)

レビュー

動物パピローマウイルスの多様性と病原性
……………芳賀 猛(5)

単純ヘルペスウイルスによる細胞傷害性
Tリンパ球の回避機構
—生体レベルにおける重要性とは—
……………小柳直人、川口 寧(14)



臨床と研究

小川 博之

臨床教員には、臨床、研究、教育の3つの役割をバランスよく果たすことが求められている。しかし、臨床だけをとっても、医学と異なり、対象とする動物、疾患、飼い主なども多岐にわたる。最近では、臨床の専門分野ごとの学会も盛んになっているが、細分化にも問題が無いわけではない。50年近く、大学を中心に獣医臨床の道を歩いてきた私が、臨床と研究をどのように関連付けてきたか振り返ってみたい。

私有家畜外科学研究室に入室したのは昭和40年で、畜産学科と獣医学科が合併して間もなくであった。戦前の馬中心の獣医学から牛や小動物中心への移行を模索している時期で、臨床（家畜病院）も研究（大学院）も未整備であった。入室時の研究室の研究テーマとしては、先代の教授以来続いてきた「馬の運動生理」、附属牧場周辺の牛で発見された「第四胃変位」があったが、大学院に進学した私に与えられたテーマは「犬の腎臓移植」であった。多くの移植手術を経験し、手術には自信を持つことができたが、「抗リンパ球血清による拒絶反応の制御」という過大な目的に無理があり、何とか修士は修了したが、博士の学位には到達しなかった。

学位のないまま、助手に採用されて小動物診療、茨城等へ牛馬の診療に明け暮れていたが、自分なりのテーマを持って病気を深く考える必要性を感じ、再度博士号の取得に取り組むことを希望し、臼井和哉先生の紹介で血友病センターとして知られていた荻窪病院で血栓止血について指導を受けることとなった。手術に従事する者として止血異常を的確に把握すること、家畜病院で血友病のボクサー犬を飼育していたことなどが動機づけとなった。当時の血友病は成人するまでに多くが亡くなってしまいう疾患で、毎日死を覚悟して生きている分、子どもながら人格者が多いと言われるほど重篤な疾患であった。そこに、血液分画製剤が開発され、生きる光明が差したかに見えたが、間もなく血液製剤を介したエイズが発生して、また、より大きな災厄に遭うことになった。血栓止血学会が立ち上がり、医学では脳卒中、心筋梗塞など、一瞬にして命を取られる止血異常は腫瘍より恐ろしい疾患として研究に力がそそがれた。動物においては、血栓止血の重要性は低く、ようやく播種性血管内凝固症候群(DIC)が注目され始めた頃であった。

昭和54年に宮崎大学へ赴任することになり、和牛を中心にした診療では出血性疾患に遭遇する機会もほとんどないと覚悟した。しかし、予想に反して着任まもなく共済診療所の獣医師から去勢後に血が止まりにくい牛がいるとの連絡を受けたのが、出血牛の研究の始まりであった。在任期間を通して300頭近くの出血牛を調べ、4つの遺伝性出血性疾患、Chediak-Higashi症候群、von Willebrand病(vWd)、第XIII因子欠乏症、第XI因子欠乏症の臨床診断を確立し、vWd以外の原因遺伝子変異を発見した。

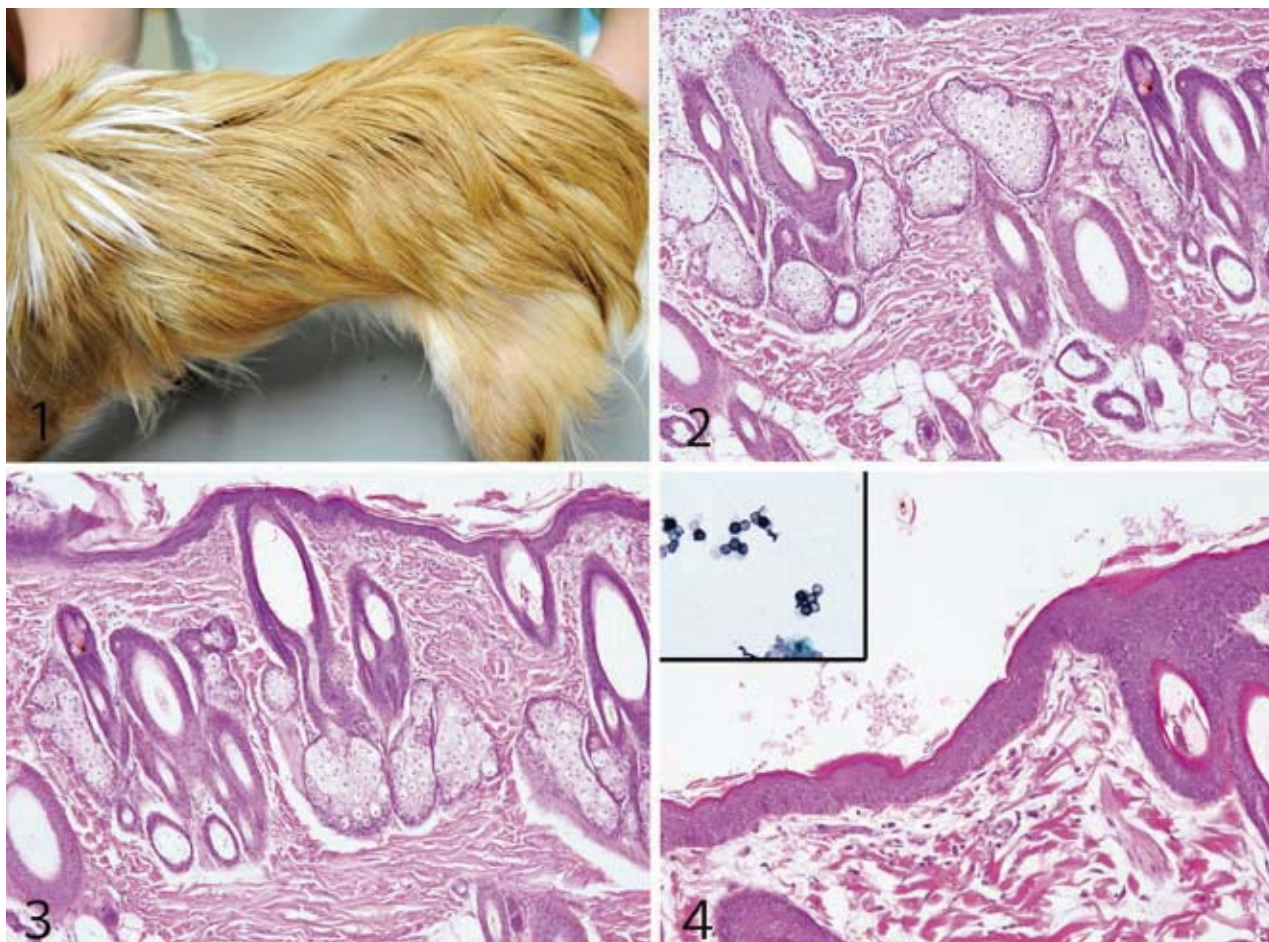
和牛の遺伝性疾患は部外者が触れることのできない分野であったが、遺伝子診断が実用化されると関係者も対応策を講じざるを得なくなり、2010年、農水省の下に遺伝性疾患専門委員会が設置され、疾患の指定、家畜改良事業団による検査、モニタリングなどについて方針が決定されてきた。現在は、黒毛和種牛で8疾患、ホルスタイン牛で4疾患が検査対象となっており、肉牛、乳牛の育種繁殖に貢献している。

このような経験を通して、臨床と研究について以下のようなことを感じている。①大動物、小動物、野生動物と広く動物の病気をみられたことは幸運で、生涯の貴重な財産となった。②腎臓移植や人工骨折など動物実験に比べ、自然発症の出血性疾患の研究では飼い主の期待を背負う分、研究に高いモチベーションを長期間持続することができた。③外科を専攻しながら、実際の研究内容は内科的であったが、特に遺伝、遺伝子について近くに多くの協力者を得ることができた。

(評議員)

イヌの皮膚

第 55 回獣医病理学研修会 No. 1143 鳥取大学



動物：イヌ、チワワ、雄、8ヵ月齢。

臨床事項：体毛が湿性であり（図 1）、皮膚は脂性で悪臭を示した。皮膚には軽度の紅斑も認められ、脂漏症に加えて膿皮症、またはマラセチア皮膚炎が疑われた。病理検査のために背部皮膚の生検が行われた。

組織所見：皮脂腺細胞の増数および皮脂腺小葉の大型化が顕著であった。一部の皮脂腺は真皮浅層（表皮直下かつ毛包の上部）にも分布していた（図 2）。ときおり、導管内には好酸性物質が貯留しており（図 3）、導管の拡張もみられた。導管に続く皮脂腺領域には変性した皮脂腺細胞が散見された。皮膚表面にはマラセチア様の円型構造物が少数認められ（図 4）、PAS および Gomori's methenamin silver 染色（図 4 挿入）に陽性を示した。正常角化性の角化亢進、毛包内の好酸性物質の貯留、浅層皮膚炎および水腫も認められた。

診断：正常角化性角化亢進を伴う皮脂腺の増数 An increase in number of sebaceous glands with orthokeratotic hyperkeratosis

考察：炎症刺激等への反応により生じる過形成 hyperplasia および二次的脂漏と区別するために、組織診断名を「皮脂腺の増数」とした。本症例は著明な皮脂腺の増数に加えて皮脂分泌亢進症状を認めたため、原発性脂漏の初期病変である可能性を疑った。マラセチアは脂質により増殖促進されるため、本症例でも皮脂分泌過剰に続発してマラセチアが増殖したと考えられた。また、チワワやティーカッププードル等の小型犬種に本例と類似した皮膚疾患が散発している点について言及した。集会では、脂漏症・脂漏性皮膚炎は、角化異常（角化亢進、落屑、角栓形成）を主病変とするため本症例の所見と一致しないこと、皮膚付属器の異形成病変 dysplastic diseases of the adnexa の一つとして皮脂腺過形成が成書に記載されていることが指摘された。

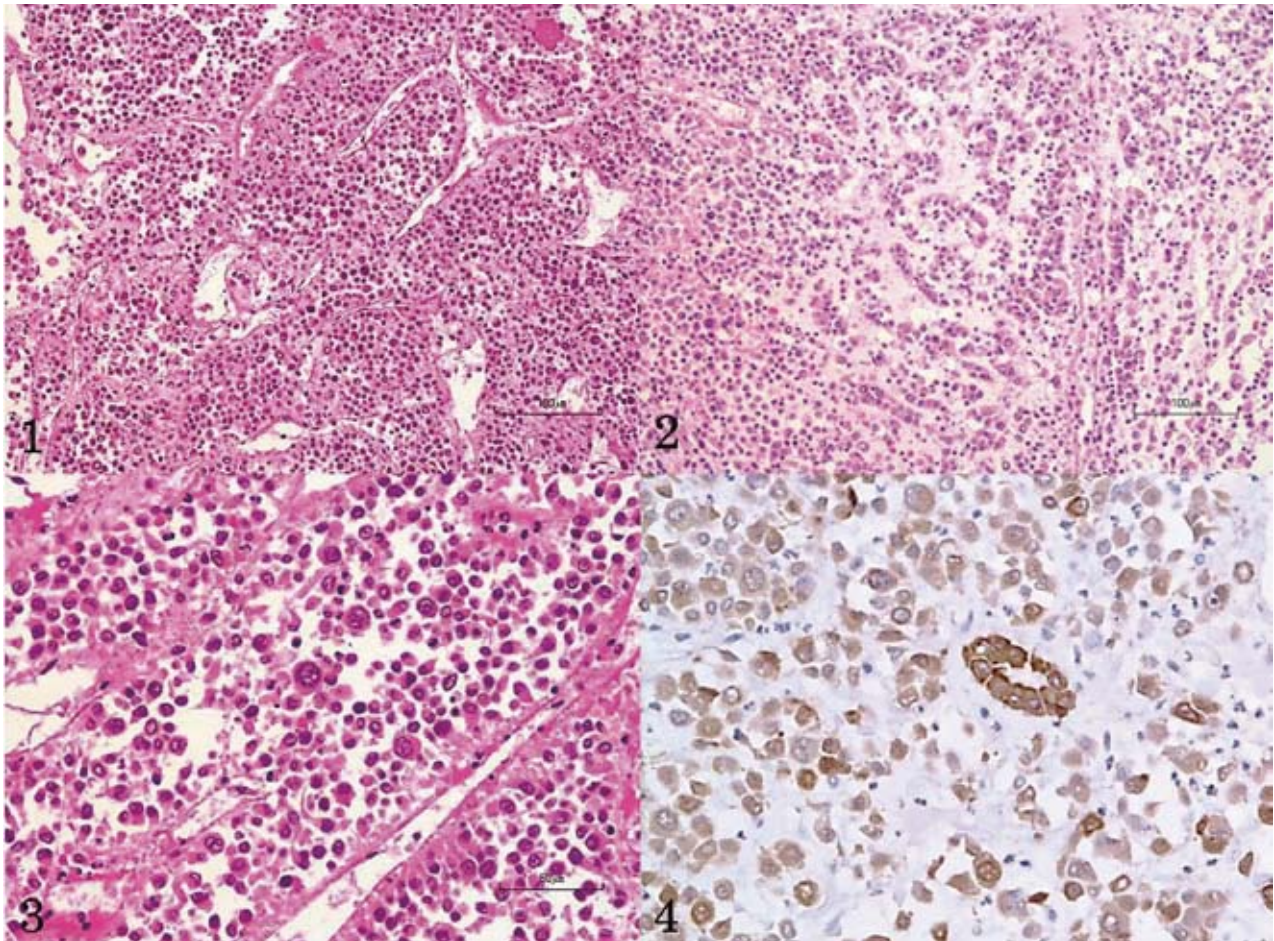
（寸田祐嗣）

参考文献：

Gross, T.L. *et al.* 2005. pp. 161-165, 531-532. Skin Diseases of the Dog and Cat, 2nd ed. Blackwell.

ウマの腎臓腫瘍

第 55 回獣医病理学研修会 No. 1131 宮崎大学



動物：ウマ、サラブレッド、去勢雄、17歳。

臨床事項：2014年4月下旬に後肢の腫脹および発熱が見られ、同年5月初旬に後肢の腫脹は改善されたが、同年5月6日に死亡した。

肉眼所見：腹腔内に脾臓腫瘍破裂に伴う腹腔内出血を認めた。脾臓、肝臓、肺において多発性白色～乳白色結節を認めた。右側腎臓は、高度に腫大（直径23×20×17cm大）し、大部分が腫瘍に置換されていた。腫瘍断面は乳白色充実状、胞巣状、脆弱であり、出血および壊死巣が見られた。腎門、肺門、腸間膜、胃リンパ節は高度に腫大していた。

組織所見：腫瘍は、血管結合織で区画されながら胞巣状、充実状に配列していた（図1）。腫瘍細胞増殖巣において管腔形成を認めた（図2）。独立類円形腫瘍細胞は、大型類円形～多形性核、明瞭な核小体ならびに好酸性細胞質を有し、大小不同は明瞭であった（図3）。N/C比および核・細胞異型は高度であった。高倍率視野で有糸分裂像を3個認め、異型分裂像も散見された。脈管侵襲像が確認された。腫瘍細胞は、Cytokeratin（AE1/AE3）（図4）、Cytokeratin 8/18およびCytokeratin 20の各抗体にいずれも陽性を示した。管腔形成部でも同様の結果であった。一方、Cytokeratin 7、CD10、Vimentin、Melan A、Chromogranin A、Synaptophysin抗体に陰性を示した。その他の臓器では、肝臓、脾臓、

肺、副腎ならびに所属リンパ節において上記と同様の所見を認めた。

診断：ウマの腎細胞癌（Renal cell carcinoma in a horse）

考察：ウマの腎臓由来腫瘍の報告数は少なく、特に腎細胞癌（腎腺癌）では、20数例にとどまる。そのほとんどが、乳頭状、管腔状、充実状に配列する。本症例では独立類円形の腫瘍細胞が血管結合織に区画されながら充実状、管腔状に増殖していた。肉眼的には腫瘍は腎臓髄質から皮質に位置していた。組織学的に腫瘍細胞は管腔を形成し、Vimentin、Melan AならびにChromogranin A抗体に陰性を示したため副腎腫瘍を否定した。ウマでは、本症例でみられた低分化型腎細胞癌の報告はなく、極めて稀な症例と考え出題した。

（福家直幸・平井卓哉）

参考文献：

1. Wise, L. N., Bryan, J. N., Sellon, D. C., Hines, M. T., Ramsay, J., Seino, K. K. 2009. A retrospective analysis of renal carcinoma in the horse. *J. Vet. Intern. Med.* **23** : 913-918.
2. 久保田直樹, 村上智亮, 安田峰, 松井基純, 古林与志安, 古川秀文, 松井高峯, 佐々木直樹, 石井三都了夫, 猪熊壽. 2011. ペルシュロン種繁殖馬にみられた遠隔転移を伴う腎細胞癌の1症例. *北獣会誌* . **55** : 54-56.

動物パピローマウイルスの多様性と病原性

芳賀 猛 (東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医学専攻 感染制御学研究室)

はじめに

パピローマウイルス (papillomavirus: PV) は上皮や粘膜に感染して乳頭腫 (papilloma パピローマ, papilla 乳頭 + oma 腫瘍) や悪性腫瘍を引き起こす病原体である。一般によく知られている PV による疾病に、人 PV (HPV) による子宮頸がんがある。子宮頸がんの原因として、高リスク型と呼ばれる、一部の型の HPV の関与が明らかになり、これらの HPV 感染を防ぐ目的の子宮頸がん予防ワクチンも実用化されている。

PV は一般に種特異性が高く、種を超えての感染は通常おこらない。多くのウイルス型が、様々な動物から見つかり、世界中に広く分布しているウイルスである。HPV 研究は、子宮頸がんとの関連を中心に、詳細な解析が進み、HPV の型についても、現在では 200 以上が同定されている [1]。このように人の PV は急激に研究が進んだが、動物の PV に関する情報は、非常に限られていた。しかし近年、動物からも新たな PV が続々と見つかり、新たな疾病との関連も示唆されつつある。また種を超えて感染する PV も徐々に報告され、PV 研究は新たな展開の時期を迎えようとしている [2]。本総説では、パピローマウイルスのこれまでの研究を踏まえた上で、特に我々が研究に携わってきた牛属の PV を中心に、馬属、犬属、猫属といった動物における PV の病原性と多様性についての研究の現状をまとめる。さらにウイルスの分類の基礎となっている遺伝子型 (Genotype) と、その表現型 (Phenotype) となる病原性との関係や、種特異性といった観点から、今後の課題と展望について考えてみたい。

研究の歴史

乳頭腫は、良性の上皮性あるいは線維性腫瘍で、いわゆるイボのことである。疣贅 (ゆうぜい) とも呼ばれる。動物の乳頭腫は何世紀も前から認識されており、その病原体である PV 研究も長い歴史があ

る。すでに 9 世紀には、馬のイボについての記載が残されている [3]。

PV は乳頭腫を起こす濾過性病原体としてワタオノウサギ (cotton-tail rabbit) で発見された。発見者の Richad E. Shope 博士にちなみ、Shope パピローマウイルスと呼ばれる。1935 年には、ウサギの良性乳頭腫が、時に悪性腫瘍に進行することを、Shope 博士のロックフェラー大学の同僚であった Peyton Rous 博士が観察している。これはウイルスがガンに関連するとされた初期の観察であり、Fields Virology には、PV は最初に同定された DNA 腫瘍ウイルスとして記載されている [4]。なお、Rous 博士は 1911 年には、鶏の肉腫 (ラウス肉腫) が濾過性病原体で起こることを報告し、後にレトロウイルスによる発ガン研究へと繋がる発見をした研究者で [5]、1966 年にノーベル医学生理学賞を受賞している。

1970 年代には、牛などの動物でも、PV が乳頭腫や悪性腫瘍に関わることが明らかになってきた。また癌化には、ウイルスに加えて、化学物質や宿主の免疫状態など他の因子が必要なことも示唆された。1980 年代には、人の子宮頸がんから高率に見つかる新型の PV が発見され (この業績により、zur Hausen 博士は 2008 年のノーベル生理医学賞を受賞している)、ウイルス性発ガンの病原体の一つとして注目されるようになった。

パピローマウイルスのウイルス学的側面

PV は、エンベロープを持たない小型のウイルスで、ゲノムは約 8 kbp 程度の環状 2 本鎖 DNA である。ゲノムは以下の 3 つの領域から構成される。1) 転写複製の調節領域: LCR (long control region) または URR (upstream regulatory region)、2) ウイルス DNA の複製や感染細胞のトランスフォーム活性などを有する非構造タンパクをコードする初期遺伝子: E1 ~ E8 (ウイルスによって異なる)、3) ウイルス粒子構成タンパクであるカプシド

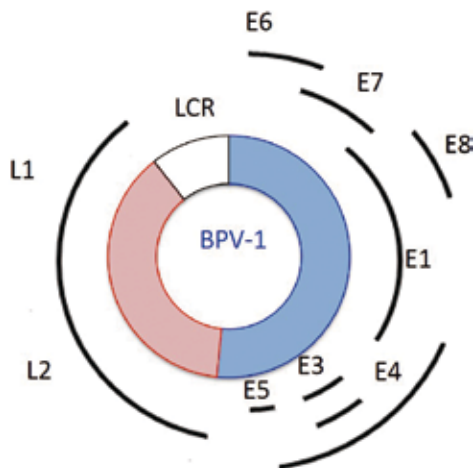


図1 ウシパピローマウイルス1型 (BPV-1) のゲノム構造

初期 (非構造) タンパク ORF (open reading frame) : E1 ~ E8、後期 (構造) タンパク ORF : L1 ~ L2、LCR (long control region)

をコードする後期遺伝子 : L1, L2。(図1)

PVの培養は困難であるが、牛のPVはマウス細胞 (C127細胞やNIH3T3細胞) においてフォーカスを形成することが1970年代に報告 [6] され、形質転換能の研究などに用いられている。人のPVについては、1990年代に *in vitro* で上皮細胞の分化を誘導する三次元培養系を活用することで、HPVのビリオン形成を見ることが可能となった [7]。しかしその培養法が複雑なため、一般には普及していない。そのほか、カルシウム依存性の細胞分化を再現したシステム [8] やメチルセルロースを用いたセミソリッド培地の系 [9] で、HPVのライフサイクルの解析が行われている。

ウイルスの複製については不明な点も多いが、標的細胞である上皮細胞の分化に依存して複製サイクルが進むことが分かっている [10]。上皮や粘膜の小さな傷などから侵入したPVは、基底細胞に感染する。感染したPVは核へ移行し、核内でエピゾームとして2本鎖DNAのPVゲノムが維持される。宿主の複製に合わせてPVゲノムも複製され、娘細胞へとPVゲノムが受け継がれる。

カプシドタンパクであるL1は、ウイルスの全タンパクの約80%を占めるタンパクであり、主要カプシドタンパク (major capsid protein) と呼ばれる。もう一つのカプシドタンパクであるL2は、副カプシドタンパク (minor capsid protein) と呼ばれる。L1単独、あるいはL1とL2を、哺乳類細胞や昆虫細胞 (バキュロウイルス)、酵母などで発現させると、

ウイルスの空粒子が出来上がり、VLP (virus like particle) としてワクチンにも応用されている。

パピローマウイルスの分類

PVは、細胞培養での増殖が難しいことから、他のウイルスで用いられるような血清学的分類はされていない。分子生物学の進展と共に、PVの遺伝子解析が進められ、カプシドを構成するL1蛋白の遺伝子相同性に基づく分類研究が急速に進んだ [11, 12]。ウイルスの分類を決める国際的な基準を協議している国際ウイルス分類委員会 (International Committee on Taxonomy of Viruses : ICTV) には、パピローマウイルス研究部会 (papillomavirus study group) がある。2016年2月現在、Robert Burk博士を部会長とした12名のメンバーで構成され、筆者も2012年から委員となっている。

ICTVでのPVの分類基準では、L1の塩基配列が、もっとも相同性の高いPVと比較して、40%以上60%未満の場合に属 (genera : ギリシャ文字で表現)、60%以上90%未満の場合に種 (species : 数字で表現)、90%未満の場合に異なる型 (type)、90%以上98%未満の場合に亜型 (subtype)、98%以上の場合には、バリエーション (variant) とされている。

PV感染は原則として強い宿主特異性があることから、PVの名称には宿主動物種名を冠し、例えば牛パピローマウイルス1型 (*Bos taurus* あるいは *bovine papillomavirus type 1*) として、BPV1などと記載される。分類上、BPV1は、デルタパピローマウイルス属のデルタパピローマウイルス4種である。

新しいウイルス型を提唱するには、PVの全ゲノムをクローニングし、L1遺伝子の相同性が、既知のものと同様であることを示す必要がある [11]。

このようにゲノム情報に基づいた分類が、どこまで生物学的な特徴を反映しているかについては、さまざまな議論があるが、これまでの臨床的または疫学的知見からは、この分類基準が適切であると考えられる [13]。2015年9月にポルトガルのリスボンで開催された国際パピローマウイルス学会では、ウイルスの分類に関するパネルディスカッションが行われた。筆者もパネリストの一人として動物パピローマウイルスの分類に関する講演をするとともに協議に参加し、この分類の基本方針に変更がないこ

とが確認された [14]。

パピローマウイルスの発ガン機序

子宮頸がんの原因となるハイリスク型 HPV の E6 は、宿主細胞の p53 に結合し、ユビキチン依存的に p53 を分解すること、また E7 が pRB に結合して不活化することが知られる。p53 や pRB は、細胞のゲノム DNA に変異が入った場合に、細胞周期をストップし、ゲノム DNA の修復を図ったり、あるいは修復が不可能なほどに変異が入った場合に自爆する（アポトーシスをおこす）ことでその細胞を次世代に残さない機能をもつ。p53 や pRB が不活化されることにより、ハイリスク型 HPV 感染細胞では、ゲノム DNA の異常が蓄積されやすくなる。HPV 感染患者では、エイズなどの免疫抑制状態や、喫煙などにより発ガンのリスクが高くなる。悪性化の過程は多様で、その詳細な機序は不明だが、HPV 感染による癌化では、染色体の 3q 腕の増幅が見られるなど、なんらかの共通する発ガン経路が疑われている [15]。

HPV と比較し、動物の PV 感染による悪性化の機序については、さらに不明な点が多い。BPV については、マウス細胞にフォーカスを形成する能力があることを利用して、細胞レベルでの解析が行われてきた。BPV1 のなかで、フォーカス形成に必要なタンパクとして、E5、E6、E7 の 3 つが挙げられている。その中でも、44 アミノ酸から成る E5 の果たす役割が大きいとされる。E5 は、BPV1 を含むデルタ PV 属でよく保存されているタンパクである。BPV1 の E5 は、PDGF α 受容体に結合して活性化し、細胞の増殖を促進させる。E5 に加えて、E6、E7 の発現も BPV1 による形質転換に必要とされるが、HPV と異なり、BPV1 の E6 は、p53 の分解を引き起こさないし、E7 も、pRB 結合ドメインを持っておらず、その発ガンにおける役割は未解明である [4]。

また BPV4 は消化器の腫瘍を引き起こすことが示されているが、BPV4 のゲノム中の LCR には、ケセルチン反応因子 (quercetin responsive element) が存在する。BPV と共に牛の発ガンの危険因子とされるワラビには、ケセルチンが含まれるが、*in vitro* の試験で、ケセルチンの化学的刺激が、BPV4 の E7 発現を上昇させ、発ガンが誘導されることが示唆されている [16]。

牛のパピローマウイルスと感染症

動物の PV では牛の乳頭腫を引き起こす牛 PV (BPV) が最もよく知られている [17]。BPV は 1 ~ 14 の型が報告され、4 つの属に分類されている。BPV1, 2, 13, 14 はデルタ PV 属に分類され、皮膚の線維芽細胞に感染して、線維性乳頭腫 (fibropapilloma) を引き起こす。また、ときに種を超えた感染により、サルコイド (Sarcoid: 類肉腫、病理組織学的に Fibropapilloma: 線維性乳頭腫) を引き起こすことが知られる [18]。BPV5,8 はイプシロン PV 属に分類される。BPV3, 4, 6, 9 ~ 12 [19-21] は、グザイ PV 属に分類され、上皮細胞に感染して上皮性乳頭腫 (epithelialpapilloma) を引き起こす。BPV7 は、未分類とされていたが、デオグザイ PV 属に分類されている [22]。(表 1)

牛の乳頭腫症は若齢牛でしばしば見られるものの、多くは自然治癒することから、あまり問題にならなかった。しかし特に乳牛においては、乳頭部のパピローマ (BPV6 によるものが多い) は、搾乳の障害となったり、細菌の二次感染を惹起して乳房炎に繋がるなど、問題になることがある。近年、難治性の乳頭腫症を引き起こす新しい型の BPV (BPV9, 10, 11) が発見 [19, 20] されたり、あるいは飼養形態の変化 (農場の大規模化) により、乳牛のミルクカーを介するなどして乳頭部のパピローマが農場全体に広がる (さらに難治性の乳房炎へ繋がる) など、今までになかった BPV 感染拡大の影響が報告されるようになってきた。特に牛の飼養頭数の多いインドやブラジルで取り上げられ、国際的にも深刻な問題となってきている [2]。

牛におけるパピローマの罹患率については、国内外で報告がある。イギリスやアメリカにおけると畜場での調査では、体表部の乳頭腫症はメスの場合 25 ~ 37%、オスで 3 ~ 20% であり、日本での北海道十勝地域の調査では、メスが 42.5%、オスが 0.9% と、いずれもメスでの有病率が高い [23]。特にメスでは 4 頭に 1 頭以上では乳頭腫症がみられることになり、世界的に蔓延している疾病であることが分かる。

一方、古くから知られる牛の地方病性血尿症は、ワラビのような免疫を抑制する食物を摂取する地域の牛で、特定の型の BPV (1 型と 2 型で、主に 2 型) が関与して難治性の膀胱腫瘍が引き起こされるもの

表 1 代表的な動物パピローマウイルスの分類 (遺伝子型) と宿主病変 (表現型)

分類 [属(ギリシャ文字)種(数字)]	パピローマウイルスの型 (旧名称)	宿主動物	検出病変と特記事項
<i>Deltapapillomavirus 4</i> [δ4]	<i>Bos taurus papillomavirus 1, 2</i>	BPV1, 2	牛 皮膚 (線維性) 乳頭腫、地方病性血尿症 (膀胱腫瘍)、馬にサルコイド、
	<i>Bos taurus papillomavirus 13</i>	BPV13	牛 皮膚 (線維性) 乳頭腫、馬にサルコイド
	<i>Bos taurus papillomavirus 14</i>	BPV14	牛 皮膚 (線維性) 乳頭腫、猫にサルコイド
	<i>Bos grunniens papillomavirus 1</i>	BgPV1	ヤク (牛属) 皮膚 (線維性) 乳頭腫
<i>Epsilonpapillomavirus 1</i> [ε1]	<i>Bos taurus papillomavirus 5, 8</i>	BPV5, 8	牛 乳頭皮膚 乳頭腫
<i>Zetapapillomavirus 1</i> [ζ1]	<i>Equus caballus papillomavirus 1</i>	EcPV1	馬 皮膚 乳頭腫
<i>Lambdapapillomavirus 1</i> [λ1]	<i>Felis catus papillomavirus 1</i>	FcaPV1 (FdPV1)	猫 皮膚 乳頭腫
<i>Lambdapapillomavirus 2</i> [λ2]	<i>Canis familiaris oral papillomavirus 1</i>	CPV1 (COPV1)	犬 口腔、皮膚乳頭腫
<i>Lambdapapillomavirus 3</i> [λ3]	<i>Canis familiaris papillomavirus 6</i>	CPV6	犬 内反性乳頭腫
<i>Xipapillomavirus 1</i> [ξ1]	<i>Bos taurus papillomavirus 3</i>	BPV3	牛 皮膚
	<i>Bos taurus papillomavirus 4</i>	BPV4	牛 消化管 (口腔、食道)
	<i>Bos taurus papillomavirus 6, 9-11</i>	BPV6, 9-11	牛 乳頭など 乳頭腫
<i>Xipapillomavirus 2</i> [ξ2]	<i>Bos taurus papillomavirus 12</i>	BPV12	牛 舌 (上皮性) 乳頭腫
<i>Taupapillomavirus 1</i> [τ1]	<i>Canis familiaris papillomavirus 2, 7</i>	CPV2 (CfPV2), 7	犬 足蹠 皮膚乳頭腫, 扁平上皮癌
<i>Taupapillomavirus 2</i> [τ2]	<i>Canis familiaris papillomavirus 13</i>	CPV13	犬 口腔内乳頭腫
<i>Taupapillomavirus 3</i> [τ3]	<i>Felis catus papillomavirus 3</i>	FcaPV3	猫 表皮内癌
<i>Chipapillomavirus 1</i> [χ1]	<i>Canis familiaris papillomavirus 3, 5, 9, 11, 12</i>	CPV3, 5, 9, 11, 12	犬 色素性局面 *
<i>Chipapillomavirus 2</i> [χ2]	<i>Canis familiaris papillomavirus 4</i>	CPV4	犬 色素性局面 *
<i>Chipapillomavirus 3</i> [χ3]	<i>Canis familiaris papillomavirus 8, 10, 14, 15</i>	CPV8, 10, 14, 15	犬 色素性局面 *, 口腔内乳頭腫
<i>Dyothetapapillomavirus 1</i> [dyo-θ1]	<i>Felis catus papillomavirus 2</i>	FcaPV2 (FdPV2)	猫 扁平上皮癌, 色素性局面 *
<i>Dyoiotapapillomavirus 1</i> [dyo-ι1]	<i>Equus caballus papillomavirus 2</i>	EcPV2	馬 生殖器腫瘍
<i>Dyoiotapapillomavirus 2</i> [dyo-ι2]	<i>Equus caballus papillomavirus 4</i>	EcPV4	馬 耳介内乳頭腫 **
<i>Dyoiotapapillomavirus 3</i> [dyo-ι3]	<i>Equus caballus papillomavirus 5</i>	EcPV5	馬 耳介内乳頭腫 **
<i>Dyorchopapillomavirus 1</i> [dyo-ρ1]	<i>Equus caballus papillomavirus 3, 6, 7</i>	EcPV3, 6, 7	馬 耳介内乳頭腫 **
<i>Dyoxipapillomavirus 1</i> [dyo-ξ1]	<i>Bos taurus papillomavirus 7</i>	BPV7	牛 乳頭など, 乳頭腫

* 色素性局面 (Pigmented plaque)、** 耳介内乳頭腫 (Aural plaque または Aural papilloma)

である [24, 25]。臨床的には血尿と排尿障害により廃用に向かい、BPV 感染が重篤な腫瘍性疾病に繋がる事例である。このような膀胱腫瘍では、膀胱へウイルスが侵入する経路が想定される。近年、BPV は末梢血の血液細胞からも検出されることが報告され、BPV は血流を介して、全身の親和性のある細胞へ感染する可能性が示唆されている [26]。地方病性血尿症は、餌の改善などにより、近年は見られることは少ないが、血尿の牛の膀胱では、高率に BPV2 が検出されたというインドの報告 [27] もあり、気がつかないところで BPV 感染症の影響が現れているかもしれない。

そのほか、BPV4 は消化管に腫瘍を引き起こすことが知られているが、体表部に見られる病変と異なり、剖検しない限り発見は困難なため、発生状況な

どは十分解析されていない可能性もある。

ヤクなどの牛属のパピローマウイルスと感染症

ヤクは牛属の動物であるが、亜種であり、地理的に通常の牛と接触がほとんどないと思われる高地に生息する (ヤクは標高 3000 メートル以上の高地でも棲息可能)。我々はヤクに独自の PV がある可能性を考え、チベットのヤクにおいてパピローマの解析を行った。その結果、新規の PV を検出することに成功し、ヤクの学名 (*Bos grunniens*) にちなみ、BgPV1 (ヤクパピローマウイルス 1 型) と命名した [28]。BgPV1 は BPV1 に近く、同じデルタ PV 属に分類されるが、L1 遺伝子の相同性は約 80% で、BPV1 とは異なる、新しい型である。BgPV1 は宿主

であるヤクと共進化する形で出現したウイルスかもしれない。

一方、我々の BgPV1 の発見とほぼ同じころ、インドのグループからヤクで BPV1 と BPV2 を検出したという報告がでた [29]。解析対象としたヤクの生息地域が違うことから、もしインドのヤクが、通常の牛と接触する機会が多ければ、ヤクが BPV に感染していることも考えられる。しかしインドの報告で登録されたヤク由来の PV 遺伝子の配列を我々が解析しなおしてみると、BPV1 と記載された配列は、BPV1 とは異なり、また BgPV1 と異なる、これまで知られていなかったヤクの新たな型の PV である可能性があった [30]。インドのグループは PV の型特異的なプライマーによる PCR 増幅のみで型を判定していたため、未知の型の PV も増幅されて既知の型としまう可能性がある。このような分子疫学的調査には、塩基配列の決定が必要である [31]。

そのほかの牛属の動物では、水牛においても BPV が検出され、BPV2 と膀胱腫瘍等との関連なども示唆されている [32]。

馬のパピローマウイルスと感染症

馬では、特に若齢馬の口唇周囲などでパピローマがみられる。また眼の周囲に発生した場合、視界を遮ることで支障が生じることがある。こういった皮膚乳頭腫からは、馬に特異的な PV として EcPV1 が見ついている。そのほか、外部生殖器の腫瘍との関係が指摘されている EcPV2 [33]、また耳介内の乳頭腫 (aural papilloma) との関係が疑われる EcPV3,4 が知られる [35]。これまでに EcPV は 7 つの型が見つかり、それ以外に馬属としてはロバから EaPV が発見されている [36]。EcPV1 はゼータ PV 属、EcPV2,4,5 はデユオイオタ PV 属、EcPV3, 6, 7 はデユオロー PV 属に分類される。(表 1)

また、馬のサルコイドは、ウマの皮膚にみられる最も一般的な腫瘍で、BPV1 あるいは BPV2 が原因である。種特異性の高い PV の例外としてよく知られるもので、牛の PV が馬に感染することによって引き起こされる。

馬のサルコイドから検出される BPV には、牛から検出される BPV と比較して、LCR に特徴的な変異が見られるという報告もあり、特定のバリエーション

が馬の疾病に関与する可能性がある [37]。なお、近年見つかった BPV13 も、馬のサルコイドを引き起こすと報告されている [38]。

馬のサルコイドでは、ウイルスの複製は限局的と考えられ、病変部からさらに感染が広がる可能性はないとされる。

犬のパピローマウイルスと感染症

犬は伴侶動物のなかで、口腔内や体表部にパピローマがよく見られる動物である。口腔内乳頭腫 (oral papilloma)、色素性局面 (pigmented plaque) などがパピローマウイルス関連疾患として知られる。特に免疫抑制状態の犬では、扁平上皮癌 (SCC) など悪性腫瘍に繋がる可能性が指摘されている [39]。CPV1 は口腔内の乳頭腫を引き起こす [40]。CPV2 は悪性化に関与する可能性がある E5 を持ち、SCC との関係が指摘されている [41]。色素性局面は扁平で多発性の濃性色素性沈着病変で、パグ犬で多く見られるが、近年、色素性局面から多くの型の犬 PV (CPV) が見つかってきている [42]。新型の CPV は続々と報告されてきており、最近では CPV16 が色素性局面から [43]、CPV17 が口腔内の SCC から [44]、それぞれ報告されている。CPV1 と 6 はラムダ PV 属、CPV2, 7, 13, 16 はタウ PV 属、残りの 11 の CPV はカイ PV 属に分類される。(表 1)

猫のパピローマウイルスと感染症

猫のパピローマはまれであるが、免疫不全との関係での報告が多い [45]。猫では、扁平上皮癌 (SCC) など悪性腫瘍と PV との関係が注目され、猫属では野生動物も含めると、8 つの型が報告されている [46]。そのうち、FcaPV (Felis catus papillomavirus) では 1-4 型が報告されている。乳頭腫、色素性局面、歯肉炎、SCC などの猫から検出されている。なお、以前の報告では、Felis domestics papillomavirus として FdPV と記載されているものもある。猫科の野生動物として、インドライオン (Panthera leo persica)、ユキヒョウ (Uncia uncia)、ボブキャット (Lynx rufus)、ピューマ (Puma concolor) から独自の PV の報告がある。

BPV14 は、猫にサルコイドを起こすものとして

2015年に新たに発表されたウイルス型である [47]。それまでは、猫のサルコイドから BPV のゲノムが検出されるという報告があり、FeSarPV と呼ばれてきた。そのウイルスの全ゲノムのクローニングと L1 配列から、新しい型として命名される条件を整え、さらに牛においても、BPV14 が検出されたことから、BPV14 は牛を自然宿主として、ときに猫に感染してサルコイドを引き起こすと考えられた。

また猫の皮膚腫瘍部からは HPV が検出されたとする報告が複数ある [48, 49]。伴侶動物での HPV 感染は、生活環境の共通点という観点から興味深い課題であるが、これらの報告は、その塩基配列の詳細情報などは不明で、さらに広く世界各地の事例で解析され、疫学情報を蓄積することや、病態への関与に関わる研究が求められる。

パピローマウイルス感染症の予防ならびに治療

人の子宮頸がんは、女性の死因の上位を占めることや性行動の変化による発病年齢の低下などから、PV 感染予防の意義が大きく、PV のワクチンが、子宮頸がん予防ワクチンとして、わが国でも実用化されている。しかしウイルス型に特異的な予防効果しか見込めない。したがって子宮頸がんの原因となる高リスク型の HPV の中で、大部分を占める HPV16 と HPV18 を含む、3 価あるいは 4 価のワクチンが使われるものの、ワクチンに含まれていない型の感染予防は期待できないなど、課題がある。

牛や馬といった大動物においては、牛の BPV2 型ワクチンや馬サルコイド予防のための BPV ワクチン、あるいは乳房に多く見られる BPV6 を標的としたワクチンの開発研究は行われているが、実用化には至っていない。[17]

PV の不活化に有効な消毒薬については、PV の培養が困難で生物学的なアッセイがしにくいことから、あまり情報が無い。BPV のフォーカスアッセイを活用した試験からは、ヨード系などの消毒薬が有効とされている [50]。したがって、たとえばヨード系の消毒薬を乳牛の乳房の消毒に使うことなどは、PV 感染予防の観点からも、効果が期待できる。また、吸血昆虫により BPV が機械的に伝播されたり吸血により体表部の BPV が体内に侵入する可能性が指摘され、吸血昆虫対策も、農場内での感染拡大

防止に有効な可能性がある [51]。

乳頭腫の治療については、外科的切除や病変部の凍結による除去が行われる。外科的切除は、術後の再発率が高いために十分なマージンを取って切除を行う必要がある。眼の周囲など、このようなアプローチが困難な馬の事例では、BCG ワクチンによる免疫療法ならびに、スプレーフリーザーによる凍結療法が有効とされる [52]。

そのほか、サリチル酸やヒノキチオールを成分とする薬剤、免疫賦活剤であるレバミゾール免疫誘導による乳頭腫治療などが報告されている。[53, 54]。ヨクイニン（ハトムギ）やインターフェロン製剤を飲ませる方法も、ある程度の治療効果が期待できる。古くは自家ワクチン（病巣の乳剤をホルマリンで不活化して皮下接種する方法）が治療にも試みられたが [55]、病変が拡大する可能性もあることから、推奨されていない [56]。

今後の課題と展望

自然界においては多様な PV が広く存在し、動物においても、PV が多岐にわたる疾病に関与することが明らかになりつつある。PV 感染症の発病には数ヶ月の長い時間がかかったり、多くの因子が関与することから、その発病機序の解析は簡単ではない。臨床的に健康な動物（牛、猫など）からも PV ゲノムが検出されることもあり、不顕性感染も多いと思われる。いまだにウイルス学的に取り扱うことが困難な PV 研究では、ウイルスの遺伝子型（Genotype）と病態（表現系：Phenotype）に関する情報を蓄積することがまずは重要である。これまで培われてきたウイルスの遺伝子型による分類が、病原性などのウイルスの生物学的特徴を反映しているか、広く動物界の PV において、検証を進める必要がある。

宿主特異性が高い PV の例外として、種を超えた感染が確認されているものがあるが、新たに見つかった BPV13（牛から馬へ）や BPV 14（牛から猫へ）も含め、これらはいずれもデルタ PV 属に分類されている。これまで宿主特異性が高いことから、動物と人との間での PV の行き来について、あまり関心が持たれてこなかったが、猫で HPV が検出された報告もあり、伴侶動物など、人との接触が多い動物については、今後も注意深く調査をしてい

く必要がある。(図2)

本稿ではあまり触れないが、種特異性が高いため、HPV 感染症のモデル動物の開発は重要課題の一つである。サロゲートとしてBPVの牛感染モデル [57]、HPV 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスの作成 [58] などが行われており、治療や予防の研究に向けたモデルの改善が求められる。

今後、種特異性や組織特異性を規定している遺伝子や、ウイルス複製、さらには発病の機序の解明に向けた研究が進展することが期待される。これらの課題に取り組むには、まずは正確な分子疫学的なデータの蓄積が必要であるとともに、ウイルス学者、病理学者、臨床獣医師らが一丸となって研究にあたることを求められる。

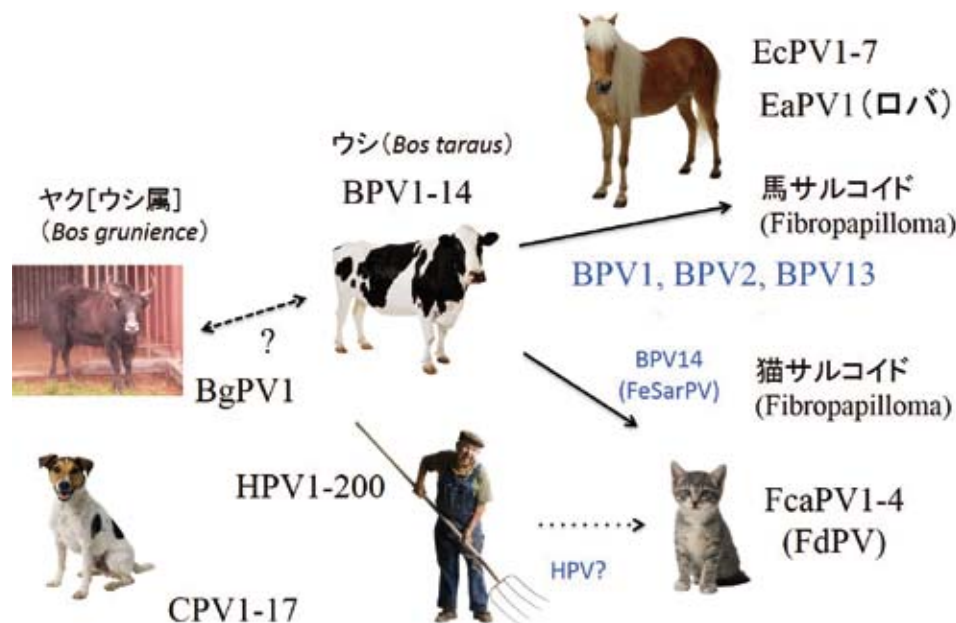


図2 動物種ごとのパピローマウイルス型と種を超える感染

参考文献

- Kocjan, B.J., et al., Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses. *Clin Microbiol Infect*, 2015. **21** (9) : p. 808-16.
- Bocaneti, F., et al., Bovine Papillomavirus : New Insights into an Old Disease. *Transbound Emerg Dis*, 2016. **63** (1) : p. 14-23.
- Maclachlan, J.a.D., ED ed, Chapter 11-Papillomaviridae and Polyomaviridae. *Fenner's Veterinary Virology (Fourth Edition)*, 2011 : p. 213-223.
- Howley, P., Lowy, DR, Papillomaviruses. *Fields Virology*, 4th (Knipe, Howley, Ed), 2007. **2** : p. 2299-2354.
- Kumar, P. and F.A. Murphy, Who is this man? Francis Peyton Rous. *Emerg Infect Dis*, 2013. **19** (4) : p. 661-3.
- Dvoretzky, I., et al., A quantitative in vitro focus assay for bovine papilloma virus. *Virology*, 1980. **103** (2) : p. 369-75.
- Meyers, C., et al., Biosynthesis of human papillomavirus from a continuous cell line upon epithelial differentiation. *Science*, 1992. **257** (5072) : p. 971-3.
- Flores, E.R. and P.F. Lambert, Evidence for a switch in the mode of human papillomavirus type 16 DNA replication during the viral life cycle. *J Virol*, 1997. **71** (10) : p. 7167-79.
- Ruesch, M.N. and L.A. Laimins, Human papillomavirus oncoproteins alter differentiation-dependent cell cycle exit on suspension in semisolid medium. *Virology*, 1998. **250** (1) : p. 19-29.
- Doorbar, J., The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol*, 2005. 32 Suppl 1 : p. S7-15.
- de Villiers, E.M., et al., Classification of papillomaviruses. *Virology*, 2004. **324** (1) : p. 17-27.
- Bernard, H.U., et al., Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal

- of taxonomic amendments. *Virology*, 2010. **401** (1) : p. 70–9.
13. Van Doorslaer, K., et al., Papillomaviruses : evolution, Linnaean taxonomy and current nomenclature. *Trends Microbiol*, 2011. **19**(2) : p. 49–50; author reply 50–1.
 14. Haga, T., Panel Discussion 2–Papillomavirus Classification–Dealing with the onslaught of PV sequences and consideration of taxonomy revision, Workshop 11 : Papillomavirus nomenclature and taxonomy workshop. The 30th International Papillomavirus Conference, 2015.
 15. Haga, T., et al., Detection of genetic changes in anal intraepithelial neoplasia (AIN) of HIV–positive and HIV–negative men. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001. **26**(3) : p. 256–62.
 16. Connolly, J.A., et al., The BPV–4 co–carcinogen quercetin induces cell cycle arrest and up–regulates transcription from the LCR of BPV–4. *Oncogene*, 1998. **16**(21) : p. 2739–46.
 17. Nasir, L. and M.S. Campo, Bovine papillomaviruses : their role in the aetiology of cutaneous tumours of bovids and equids. *Vet Dermatol*, 2008. **19**(5) : p. 243–54.
 18. King, A., Lefkowitz, E, Adams, MJ, Carstens, EB, Ed, Family Papillomaviridae. *Virus Taxonomy : Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, 2011 : p. 235–248.
 19. Hatama, S., et al., Bovine papillomavirus type 9 induces epithelial papillomas on the teat skin of heifers. *Vet Microbiol*, 2009. **136**(3–4) : p. 347–51.
 20. Hatama, S., et al., Detection of a novel bovine papillomavirus type 11 (BPV–11) using xipapillomavirus consensus polymerase chain reaction primers. *Arch Virol*, 2011. **156**(7) : p. 1281–5.
 21. Zhu, W., et al., Characterization of novel bovine papillomavirus type 12 (BPV–12) causing epithelial papilloma. *Arch Virol*, 2012. **157**(1) : p. 85–91.
 22. Rector, A. and M. Van Ranst, Animal papillomaviruses. *Virology*, 2013. **445**(1–2) : p. 213–23.
 23. Kadohira, M., Hatama, S, Iwasa, M, Prevalence of bovine teat papillomatosis in Tokachi Area of Hokkaido in Japan. *Japanese Journal of Large Animal Clinics*, 2014. **5**(1) : p. 24–28.
 24. Campo, M.S., et al., Association of bovine papillomavirus type 2 and bracken fern with bladder cancer in cattle. *Cancer Res*, 1992. **52**(24) : p. 6898–904.
 25. Yuan, Z., et al., Bovine papillomavirus infection in equine sarcoids and in bovine bladder cancers. *Vet J*, 2007. **174**(3) : p. 599–604.
 26. Roperto, S., et al., Detection of bovine papillomavirus type 2 in the peripheral blood of cattle with urinary bladder tumours : possible biological role. *J Gen Virol*, 2008. **89**(Pt 12) : p. 3027–33.
 27. Somvanshi, R., et al., Pathological study of non–neoplastic urinary bladder lesions in cattle and buffaloes : a preliminary report. *Trop Anim Health Prod*, 2012. **44**(4) : p. 855–61.
 28. Zhu, W., et al., *Bos grunniens* papillomavirus type 1 : novel deltapapillomavirus associated with fibropapilloma in yak. *J Gen Virol*, 2013. **94**(Pt 1) : p. 159–65.
 29. Bam, J., et al., Spontaneous cutaneous papillomatosis in yaks and detection and quantification of bovine papillomavirus–1 and –2. *Transbound Emerg Dis*, 2013. **60**(5) : p. 475–80.
 30. Dong, J., W. Zhu, and T. Haga, Papillomavirus in yaks : the isolates of bovine papillomavirus type 1 have a high possibility of belonging to a novel type *J Vet Med Sci*, 2016. **78**(6) : 5059–1061.
 31. Haga, T., et al., The many unknown aspects of bovine papillomavirus diversity, infection and pathogenesis. *Vet J*, 2013. **197**(2) : p. 122–3.
 32. Roperto, S., et al., Productive infection of bovine papillomavirus type 2 in the urothelial cells of naturally occurring urinary bladder tumors in cattle and water buffaloes. *PLoS One*, 2013. **8**(5) : p. e62227.
 33. Bogaert, L., et al., ECPV2 DNA in equine genital squamous cell carcinomas and normal genital mucosa. *Vet Microbiol*, 2012. **158**(1–2) : p. 33–41.
 34. Lange, C.E., et al., ECPV2 DNA in equine papillomas and in situ and invasive squamous cell carcinomas supports papillomavirus etiology. *Vet Pathol*, 2013. **50**(4) : p. 686–92.

35. Taniwaki, S.A., et al., Phylogenetic and structural studies of a novel equine papillomavirus identified from aural plaques. *Vet Microbiol*, 2013. **162** (1) : p. 85–93.
36. Lecis, R., et al., Equus asinus papillomavirus (EaPV1) provides new insights into equine papillomavirus diversity. *Vet Microbiol*, 2014. **170** (3–4) : p. 213–23.
37. Trewby, H., et al., Analysis of the long control region of bovine papillomavirus type 1 associated with sarcoids in equine hosts indicates multiple cross–species transmission events and phylogeographical structure. *J Gen Virol*, 2014. **95** (Pt 12) : p. 2748–56.
38. Lunardi, M., et al., Bovine papillomavirus type 13 DNA in equine sarcoids. *J Clin Microbiol*, 2013. **51** (7) : p. 2167–71.
39. Goldschmidt, M.H., et al., Severe papillomavirus infection progressing to metastatic squamous cell carcinoma in bone marrow–transplanted X–linked SCID dogs. *J Virol*, 2006. **80** (13) : p. 6621–8.
40. Delius, H., et al., Canine oral papillomavirus genomic sequence : a unique 1.5–kb intervening sequence between the E2 and L2 open reading frames. *Virology*, 1994. **204** (1) : p. 447–52.
41. Lange, C.E., et al., Complete canine papillomavirus life cycle in pigmented lesions. *Vet Microbiol*, 2013. **162** (2–4) : p. 388–95.
42. Tobler, K., et al., Detection of the prototype of a potential novel genus in the family Papillomaviridae in association with canine epidermodysplasia verruciformis. *J Gen Virol*, 2006. **87** (Pt 12) : p. 3551–7.
43. Luff, J., et al., Complete genome sequence of canine papillomavirus type 16. *Genome Announc*, 2015. **3** (3).
44. Munday, J.S., et al., Genomic characterisation of canine papillomavirus type 17, a possible rare cause of canine oral squamous cell carcinoma. *Vet Microbiol*, 2016. **182** : p. 135–40.
45. Egberink, H.F., et al., Papillomavirus associated skin lesions in a cat seropositive for feline immunodeficiency virus. *Vet Microbiol*, 1992. **31** (2–3) : p. 117–25.
46. Munday, J.S., Papillomaviruses in felids. *Vet J*, 2014. **199** (3) : p. 340–7.
47. Munday, J.S., et al., Genomic characterisation of the feline sarcoid–associated papillomavirus and proposed classification as *Bos taurus* papillomavirus type 14. *Vet Microbiol*, 2015. **177** (3–4) : p. 289–95.
48. Munday, J.S., et al., Feline cutaneous viral papilloma associated with human papillomavirus type 9. *Vet Pathol*, 2007. **44** (6) : p. 924–7.
49. O'Neill, S.H., et al., Detection of human papillomavirus DNA in feline premalignant and invasive squamous cell carcinoma. *Vet Dermatol*, 2011. **22** (1) : p. 68–74.
50. Sokal, D.C. and P.L. Hermonat, Inactivation of papillomavirus by low concentrations of povidone–iodine. *Sex Transm Dis*, 1995. **22** (1) : p. 22–4.
51. Hatama, S., Cutaneous Papillomatosis in Cattle. *Journal of Disaster Research*, 2011. **7** (3) : p. 319–323.
52. Endo, T., Tuchiya, Moriyama, Nukata, Haryu, Murakana, Tujimura, A case report of equine sarcoid : immunotherapy and cryotherapy. *Uma no kagaku* (in Japanese), 2009. **46** (1) : p. 49–54.
53. Cam, Y., et al., Efficacy of levamisole and *Tarantula cubensis* venom for the treatment of bovine cutaneous papillomatosis. *Vet Rec*, 2007. **160** (14) : p. 486–8.
54. Okamoto, T., Therapeutic Effect of Monochloroacetic Acid and Levamisole on Papilloma of Cattle. *Kachiku Shinryo*, 2006. **522** : p. 727–732.
55. Bagdonas, V. and C. Olson, Jr., Observations on immunity in cutaneous bovine papillomatosis. *Am J Vet Res*, 1954. **15** (55) : p. 240–5.
56. Hatama, S., Bovine Papillomatosis. *Buiatrics*, 3rd (Akashi, Eguchi, Kamio, Kamomae, Sakai, Haga, Manabe Ed), 2012 : p. 244–245.
57. Borzacchiello, G., et al., Human papillomavirus research : do we still need animal models? *Int J Cancer*, 2009. **125** (3) : p. 739–40.
58. Larmour, L.I., T.W. Jobling, and C.E. Gargett, A Review of Current Animal Models for the Study of Cervical Dysplasia and Cervical Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 2015. **25** (8) : p. 1345–52.

単純ヘルペスウイルスによる細胞傷害性 Tリンパ球の回避機構 —生体レベルにおける重要性とは—

小柳直人、川口 寧（東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ウイルス病態制御分野）

ヘルペスウイルスとは

ヘルペスウイルス目 (Herpesvirales) に属するウイルスをヘルペスウイルス (herpesvirus) と呼び、これまでにおおよそ 130 種類が同定されている。ヒトでは 9 種類が同定されており、ヒトに感染して多様な病態を引き起こす (1)。また、動物のヘルペスウイルスはウシ、ブタ、ヤギ、ヒツジ、ニワトリといった家畜、イヌ、ネコ、ウマといった伴侶動物に感染し、しばしば重篤な症状を引き起こす (2)。哺乳類だけではなく、コイ、サケなどの魚類、カキなど無脊椎動物にも感染し、死に至らせるヘルペスウイルスも報告されている (3)。これら動物のヘルペスウイルス感染症は時に大きな経済的損害を与える。このようにヘルペスウイルスは、医学領域だけでなく、獣医学領域、畜産領域、水産領域といった多領域において重要なウイルス群である (表 1)。

ヘルペスウイルスゲノムは 125-290 kbp の長さの直鎖状 2 本鎖 DNA であり、カプシドに内包されている。また、エンベロープとカプシドの間はテグメントと呼ばれるウイルスタンパク質層が存在する。このようにヘルペスウイルス粒子は 3 層の構造から構成されている。

ヘルペスウイルスの最たる特徴は、宿主に潜伏感染することである。宿主に侵入したヘルペスウイルスは、特定の組織に潜伏感染する。これは初感染時に、宿主に対して病態発現を起こすか否かを問わない。潜伏感染細胞では、ウイルス遺伝子の発現は限定的であり、感染性のウイルス粒子は産生されない。潜伏感染状態のヘルペスウイルスは、宿主がストレス状態や免疫抑制状態、強い紫外線を受けた等の特定の刺激を受けた際に再活性化し、ウイルス増殖および病態発現を引き起こす (回帰発症)。このように、ヘルペスウイルスは一度感染すると宿主に終生存続し、潜伏感染と回帰発症を繰り返すため、宿主

に何度も病態を引き起こしうる (1)。

単純ヘルペスウイルス感染症

本総説では、ヘルペスウイルスのプロトタイプであり、研究が最も進んでいる単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) の細胞障害性 Tリンパ球回避について概説する。HSV はヒトに口唇ヘルペス、性器ヘルペス、眼疾患、脳炎、新生児ヘルペスなど多様な病態を引き起こすことから、医学的に非常に重要なウイルスである (1)。

HSV は HSV-1 と HSV-2 という 2 種類の血清型に分類される。古くは、HSV-1 は主に眼疾患や脳炎など上半身、HSV-2 は性器ヘルペスなど下半身に病態を引き起こすと考えられてきた。しかし、実際には HSV-1 も性器ヘルペスを引き起こし、また、HSV-2 も眼疾患や脳炎を引き起こすことから、血清型による病態発現組織の分類は正確ではない。

現在、初感染や回帰発症時の HSV 感染症の治療には、アシクロビル等の抗ヘルペスウイルス薬が用いられている。これらは核酸類似体であり、ヘルペスウイルスの特異的酵素によりリン酸化されることで、ウイルス感染細胞で合成中のウイルス DNA に取り込まれウイルス DNA の伸長を停止させることにより、効率的なウイルス増殖を阻害する。つまり、増殖中のウイルスが存在するウイルス感染細胞では、ヘルペスウイルス特異的酵素が発現しているため抗ヘルペスウイルス薬は効果を示す。一方、潜伏感染時には、ヘルペスウイルス特異的酵素が発現していないため、抗ヘルペスウイルス薬は全く効果を示さない。そのため、回帰発症を繰り返すことで、身体的・精神的苦痛を何度も受ける患者にとって、潜伏感染したヘルペスウイルスゲノムを生体から排除する治療法が望まれるが、現在はそのような治療法は存在しない。ゆえに、現状では回帰発症の度に抗へ

表 1 主な動物ヘルペスウイルス (文献 2 より転載、一部改変)

宿主	ウイルス名	一般名称	主な症状
ヒト	Human herpesvirus 1 (HHV-1)	Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	口唇ヘルペス、性器ヘルペス、眼疾患、脳炎
	Human herpesvirus 2 (HHV-2)	Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	口唇ヘルペス、性器ヘルペス、眼疾患、脳炎
	Human herpesvirus 3 (HHV-3)	Varicella-zoster virus (VZV)	水痘、帯状疱疹、脳炎
	Human herpesvirus 4 (HHV-4)	Epstein-barr virus (EBV)	リンパ腫、伝染性単核球症、上咽頭がん
	Human herpesvirus 5 (HHV-5)	Human cytomegalovirus (HCMV)	先天性 CMV 感染症、流産
	Human herpesvirus 6A (HHV-6A)	Human herpesvirus 6 variant A (HHV-6A)	不明
	Human herpesvirus 6B (HHV-6B)	Human herpesvirus 6 variant B (HHV-6B)	突発性発疹、脳症
	Human herpesvirus 7 (HHV-7)	Human herpesvirus 7	突発性発疹、脳症
ウシ	Human herpesvirus 8 (HHV-8)	Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)	カポジ肉腫、リンパ腫
	Bovine herpesvirus 1 (BoHV-1)	Infectious bovine rhinotracheitis virus	呼吸器疾患、生殖器疾患、流産、脳炎
	Bovine herpesvirus 2 (BoHV-2)	Bovine mamillitis virus	ウシ乳頭炎、仮性ランピースキン病
	Bovine herpesvirus 4 (BoHV-4)	Movar virus	乳頭炎、皮膚疾患
ブタ	Bovine herpesvirus 5 (BoHV-5)	Bovine encephalitis virus	脳炎
	Suid herpesvirus 1 (SuHV-1)	Pseudorabies virus (PRV)	呼吸器疾患、神経症状、流産
ヤギ	Caprine herpesvirus 1 (CpHV-1)	Goat herpesvirus	呼吸器疾患、生殖器疾患、眼疾患、流産
ヒツジ	Ovine herpesvirus 2 (OvHV-2)	Malignant catarrhal fever of cattle virus	不顕性感染(ヒツジからウシに感染時に悪性カタル熱)
ニワトリ	Gallid herpesvirus 1 (GaHV-1)	Infectious laryngotracheitis virus	呼吸器疾患、眼疾患
	Gallid herpesvirus 2 (GaHV-2)	Marek's disease herpesvirus 1	神経症状、悪性リンパ腫
イヌ	Canid herpesvirus 1 (CaHV-1)	Canine herpesvirus	呼吸器疾患、致死性出血性炎
ネコ	Felid herpesvirus 1 (FeHV-1)	Feline viral rhinotracheitis virus	呼吸器疾患、眼疾患、流産
ウマ	Equid herpesvirus 1 (EHV-1)	Equine abortion virus	呼吸器疾患、神経症状、流産
	Equid herpesvirus 4 (EHV-4)	Equine rhinopneumonitis virus	呼吸器疾患
コイ	Cyprinid herpesvirus 3 (CyHV-3)	Koi herpesvirus (KHV)	摂餌不良、死亡
サケ	Salmonid herpesvirus 2 (SalHV-2)	Oncorhynchus masou virus (OMV)	肝炎、体表の潰瘍
カキ	Ostreid herpesvirus 1 (OsHV-1)	Pacific oyster herpesvirus	摂餌不良、死亡

ルペスウイルス薬を服用する対症療法が中心である。また近年では、回帰発症を何度も繰り返す患者には、少量の抗ヘルペスウイルス薬を長期間にわたって服用することで効果的に再発を抑制する治療法が適用され、再発に対する身体的・精神的苦痛の軽減に貢献している。しかし、これらは根本的な HSV 感染症の制圧には至らない。

根本的なウイルス感染症の克服法になりうるワクチンは他のウイルスと同様に、HSV においても、最も効果的な初感染および回帰発症の防御法であると考えられる。しかし、HSV ワクチンについては、これまでにその開発が精力的に行われているが、いまだ臨床応用可能なワクチンは開発されていない。

HSV による適応免疫回避機構

一般的にウイルス感染では、初感染時に B 細胞

を中心とする液性免疫および T 細胞を中心とする細胞性免疫が誘導される。CD8⁺T 細胞もそのひとつであり、ナイーブ CD8⁺T 細胞が抗原を認識・増殖し、エフェクター CD8⁺T 細胞としてウイルス排除に寄与する。生体内からウイルスを排除した後に、エフェクター CD8⁺T 細胞はメモリー CD8⁺T 細胞へと変化し、生体に維持される。そのため、一般的なウイルス感染症では、これらメモリー CD8⁺T 細胞を含む獲得免疫が効果的に機能することによって宿主を再感染から防御する。一方、HSV は初感染だけでなく、回帰発症を何度も繰り返すことから、HSV は宿主の適応免疫システムを回避する機構を保持していることが容易に想像される。実際に、ヒトヘルペスウイルスがコードする多数のウイルスタンパク質が細胞性免疫回避機構に寄与することが報告されており、ヘルペスウイルスは自身の最大の特徴である潜伏感染・回帰発症を成し遂げるために高

度な免疫回避戦略を進化上獲得してきたと考えられる。

ヘルペスウイルスと MHC-I を介した抗原提示経路

本総説で焦点を当てる、細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocytes : CTLs) によるウイルス感染細胞の特異的な認識は、ウイルス感染細胞の排除に重要である。CTLs はウイルスペプチドが結合した主要組織適合抗原複合体クラス I (major histocompatibility complex class I : MHC-I) を認識し、感染細胞のみを傷害することでウイルス感染細胞排除に寄与する (図 1)。このように、CTLs は正常な細胞は傷つけず、ウイルス感染細胞のみを認識し、傷害する必要があるため、MHC-I によりウイルス抗原が細胞表面に提示される過程は厳密に制御されている。ウイルス感染細胞では、まず、ウイルスタンパク質の一部がプロテアソームにより断片化され、ウイルス抗原となる。このウイルス抗原は小胞体 (endoplasmic reticulum : ER) 膜に局在する TAP (transporter associated with antigen processing) を介して ER 内腔に輸送され、calreticulin, ERp57 (PDIA3), tapasin と複合体を形成している MHC-I にロードされる。次に、このウ

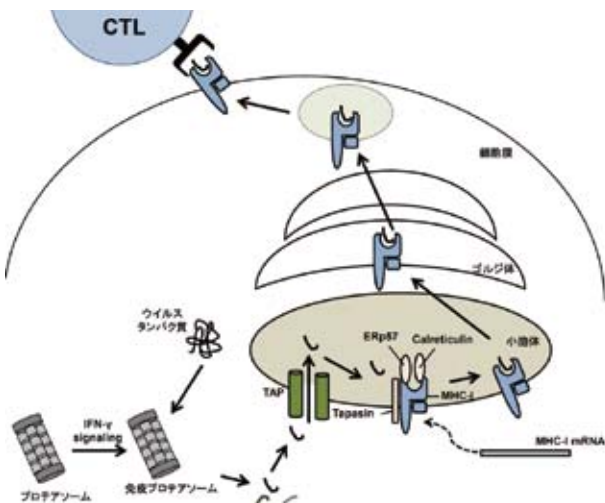


図 1 MHC-I を介したウイルス抗原提示経路 (文献 7 を参考に作成)

ウイルス感染細胞では、ウイルスタンパク質の一部がプロテアソームによって断片化される。これらのウイルス抗原は小胞体上の TAP と結合し、小胞体内に輸送される。その後、calreticulin, ERp57, tapasin と複合体を形成している MHC-I にロードされ、ウイルス抗原・MHC-I 複合体を形成する。ウイルス抗原・MHC-I 複合体はゴルジ体を介して細胞表面へと輸送される。ウイルス特異的 CTL はウイルス抗原・MHC-I 複合体を認識し、ウイルス感染細胞を傷害する。

イルス抗原が結合した MHC-I はゴルジ体を通過する際に糖鎖修飾を受け、細胞表面へと輸送される。このように MHC-I の細胞表面提示経路は多段階で制御されている (図 1) (4, 5)。

一方で、ヘルペスウイルスは、効率的なウイルス増殖のために、CTLs を回避する術を備えていることが多数報告されている。その主要な方法が、ウイルスタンパク質による MHC-I 抗原提示経路の阻害である。これまでに、ER 内腔へのウイルスペプチドの輸送、MHC-I へのウイルスペプチドのロード、細胞表面へのウイルスペプチド・MHC-I 複合体の輸送、MHC-I の分解、細胞表面から MHC-I のエンドサイトーシスの促進等、多段階でのウイルスタンパク質による制御が報告されている (図 2) (6-8)。

HSV による MHC-I 抗原提示阻害機構と生体内評価の意義

他のヒトヘルペスウイルスと同様に、HSV においても、MHC-I を介した抗原提示の阻害に寄与するウイルスタンパク質が古くから報告されていた。それが ICP47 (Us12) と vhs (virion host shutoff) (UL41) という 2 つのウイルスタンパク質である。ICP47 は TAP と相互作用することによって、ER 内腔へのウイルス抗原の輸送を阻害し、その結果、ウ

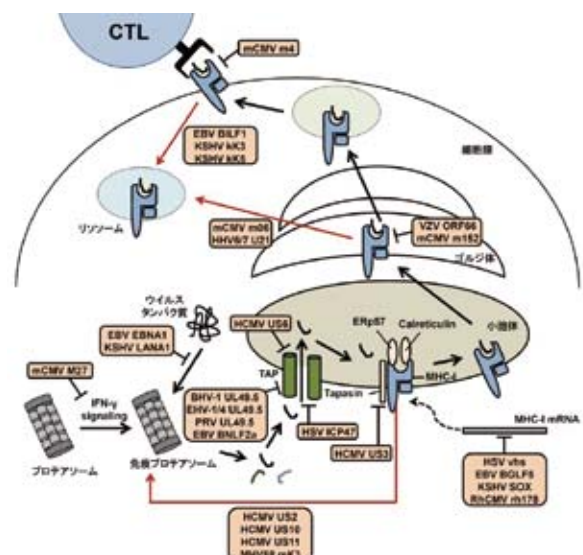


図 2 HSV 免疫回避因子は MHC-I を介した抗原提示経路を阻害する (文献 7,8 を参考に作成)

HSV 感染細胞では ICP47 がウイルス抗原と TAP の結合を阻害、vhs が MHC-I mRNA を分解することによって、HSV 特異的 CTL によるウイルス抗原・MHC-I 複合体の認識および HSV 感染細胞の傷害回避に寄与する。その他のヘルペスウイルス因子による CTL 回避機構の詳細は文献 6,7 を参照。

ウイルス抗原・MHC-I 複合体の細胞表面への提示阻害に寄与する (9, 10)。実際に、培養細胞レベルにおいて、ICP47 欠損ウイルス感染細胞では野生体ウイルス感染細胞に比べて MHC-I の細胞表面量が増加し、HSV 特異的 CTL から効率的な傷害を受ける。vhs は RNA 分解酵素であり、ウイルス感染細胞において mRNA を分解し、宿主タンパク質合成を阻害する。実際に、MHC-I mRNA も vhs の標的の 1 つであり、vhs は MHC-I の合成を阻害することが培養細胞レベルの解析によって明らかとなっている。また、vhs 欠損ウイルス感染細胞は野生体ウイルス感染細胞に比べて HSV 特異的 CTL から効率的な傷害を受ける (図 2) (11)。

9 種類のヒトヘルペスウイルスの中で、マウスを代表とする小動物を用いた解析が容易に可能であるのは HSV-1 と HSV-2 だけである。HSV 以外のヒトヘルペスウイルスタンパク質によるウイルス抗原提示経路の阻害が培養細胞レベルでの評価に留まっている現状を鑑みると、HSV ICP47 および vhs の生体レベルにおける評価の重要性は高い。では、これらのウイルスタンパク質は実際に生体内において、HSV 感染細胞の CTLs からの認識回避に寄与しているのだろうか。これまでに実施された解析による結果は、マウスレベルにおいて、その意義は不明のままである。なぜ不明なのか。

ICP47 はヒトの TAP には強固に結合し、ウイルス抗原が ER 内腔へ輸送される段階を阻害しうる。一方、マウスの TAP への結合力はヒトのそれと比べて非常に弱いため、ウイルス抗原を ER 内腔へ輸送する段階を阻害できない (10, 12, 13)。つまり、ICP47 はヒトとマウスの TAP に対する結合力に大きな差があるため、マウス感染モデルを用いた、ICP47 による MHC-I を介した抗原提示経路の阻害の生体レベルでの意義は不明なままである。

vhs は MHC-I の合成を阻害することにより、HSV 特異的 CTL からの傷害回避に寄与することが培養細胞レベルで報告されている。SCID マウス (T 細胞および B 細胞欠損マウス) に vhs 欠損ウイルスを感染させ、野生体マウスと比べてウイルス増殖や病態発現に影響があるか解析した報告によると、SCID マウスのように CTLs を欠損しているマウスでは、vhs 欠損ウイルスによって MHC-I の合成の阻害ができない場合においても、HSV 特異的 CTL

からの傷害を受けない。そのため、野生体マウスと比べて SCID マウスでは効率的なウイルス増殖や病態発現が認められることが想定された。しかし、実際には、vhs 欠損ウイルス感染 SCID マウスと野生体マウスの間でウイルス増殖や病態発現に違いは認められなかった (14)。以上に示した通り、培養細胞レベルで得られた知見である、vhs が MHC-I の合成を阻害することで HSV 特異的 CTL からの傷害から回避する機構の生体レベルでの意義は不明なままである。培養細胞レベルと生体レベルでの解析結果には必ずしも相関性は得られないため、生体レベルにおける評価の重要性は非常に高い。

HSV がコードする PK による MHC-I 抗原提示阻害機構

HSV は UL13 と Us3 という 2 種類の protein kinase (PK) をコードしている。これらの PK は HSV 感染において、宿主タンパク質やウイルスタンパク質をリン酸化し、効率的なウイルス増殖や病態発現に寄与することが報告されている。われわれは、HSV-1 Us3 がエンベローブ糖タンパク質の一つである glycoprotein B (gB) をリン酸化し、細胞表面における gB の発現量を制御することを明らかにした (15-17)。また、MHC-I は、HSV 感染細胞では非感染細胞に比べて細胞表面量が低下することが報告されていた。そこで、MHC-I の細胞表面量低下に Us3 が関与しているか検証するために、Us3 変異ウイルスを用いて解析を行った。その結果、Us3 変異ウイルス感染細胞では、野生体ウイルス感染細胞に比べて MHC-I の細胞表面量が多かったことから、Us3 が MHC-I の細胞表面における発現量抑制に寄与していることが明らかになった (図 3a)。一方で、Us3 の試験管内リン酸化反応系を用いて解析したところ、Us3 が MHC-I を直接リン酸化するという結果は得られなかった。さらに、Us3 を培養細胞に一過的に発現させ、MHC-I の細胞表面量を解析したところ、Us3 の一過的な発現では MHC-I の細胞表面量は抑制されなかった。これら一連の結果より、Us3 は HSV 感染細胞において MHC-I の細胞表面量制御に寄与することは明らかになったが、その制御機構は gB と比べて複雑であると考えられた。Us3 による MHC-I の細胞表面量の抑制が、HSV 特異的 CTL からの傷害回避に寄与するか解析を

行ったところ、Us3 変異ウイルス感染細胞では野生体ウイルス感染細胞に比べて効率的に HSV 特異的 CTL から傷害されることが明らかになった (図 3b)。つまり、Us3 はウイルス感染細胞において HSV 特異的 CTL からの傷害回避に寄与している。

次に、Us3 による HSV 特異的 CTL からの傷害回避の生体レベルにおける意義を検証するために、マウス感染モデルを用いた解析を実施した。野生体ウイルスもしくは Us3 変異ウイルスをマウスに感染させ、HSV 特異的 CTL 数を測定した。その結果、Us3 変異ウイルス感染マウスでは野生体ウイルス感染マウスに比べて、HSV 特異的 CTL 数の有意な増加が認められた (図 4a)。つまり、Us3 は生体レベルにおいて HSV 特異的 CTL の誘導を抑制していることが明らかになった。

では、生体レベルにおいて、Us3 が HSV 特異的 CTL の誘導を抑制することが HSV の効率的な増殖に寄与しているのであろうか。その解析方法として、マウスに抗 CD8 抗体を投与することによってマウスからナイーブな CD8⁺T 細胞を除去したマウスを用いた。この CD8⁺T 細胞を除去したマウスもしくは除去していないマウスに野生体ウイルスもしくは Us3 変異ウイルスを感染させた。HSV 特異的 CTL の誘導が不十分である感染 1 日後におけるウイルス増殖能は、いずれのウイルスにおいても CD8⁺T 細胞を除去したマウスと除去していないマウスの間で差は認められなかった。一方、HSV 特異的 CTL が誘導される感染 4 日後におけるウイルス増殖能は、

野生体ウイルスを感染させたマウスでは、CD8⁺T 細胞を除去したマウスとコントロールのマウス間で差は認められなかった。これは Us3 によって HSV 特異的 CTL の誘導が抑制されるため、ウイルス増殖に対する HSV 特異的 CTL の影響が小さいことに起因すると思われる。一方、Us3 変異ウイルスを感染させたマウスでは、CD8⁺T 細胞を除去したマウスは除去していないマウスに比べて、約 6.7 倍のウイルス力価の増加が認められた (図 4b)。つまり、Us3 変異ウイルスを感染させた CD8⁺T 細胞を除去したマウスでは、Us3 による MHC-I の細胞表面量の抑制ができなくても、HSV 特異的 CTL による傷害を受けないことから、CD8⁺T 細胞を除去していないマウスに比べて効率的にウイルス増殖が可能である。

以上の結果より、Us3 は生体レベルにおいても、HSV 特異的 CTL によるウイルス感染細胞の傷害を回避することによって効率的なウイルス増殖に寄与することが明らかになった (18)。

最後に

一般的には、ヘルペスウイルスタンパク質による MHC-I の細胞表面量制御は、ウイルス特異的 CTL によるウイルス感染細胞の傷害回避に寄与することが考えられる。一方で、MHC-I は Natural Killer (NK) 細胞に対して抑制性のリガンドとして機能しており、MHC-I の細胞表面量が低下した細胞は

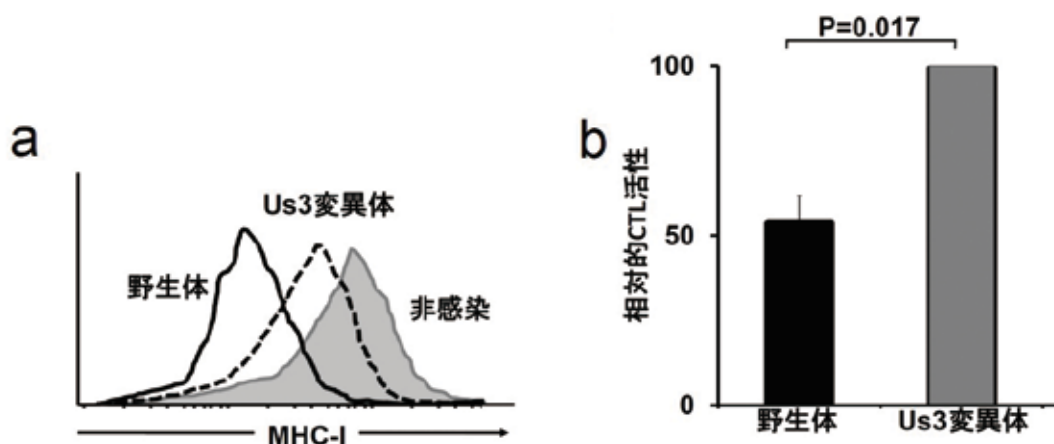


図 3 HSV-1 Us3 による MHC-I 細胞表面量の抑制 (文献 17 より引用、一部改変)

(a) HSV-1 Us3 は HSV 感染細胞の MHC-I 細胞表面量抑制に寄与する。フローサイトメーターを用いて各 HSV 感染細胞の MHC-I 細胞表面量を測定した。Us3 変異ウイルス感染細胞では野生体ウイルス感染細胞に比べて、MHC-I の細胞表面量の抑制が减弱していた。

(b) HSV-1 Us3 は HSV 特異的 CTL 活性抑制に寄与する。HSV 特異的 CTL クローンを用いて各 HSV 感染細胞の CTL 活性を測定した。Us3 変異ウイルス感染細胞では野生体ウイルス感染細胞に比べて、CTL 活性が増加していた。

NK細胞による傷害を受けやすくなることが知られている。そのため、ヘルペスウイルスはウイルス特異的 CTL 回避機構に加えて、NK細胞による傷害回避機構も持ち合わせていることが示唆される。実際にヒトサイトメガロウイルスをはじめとする他のヘルペスウイルスは、MHC-Iに加えて、NK細胞の活性化に寄与する細胞表面分子を抑制するためのウイルス因子を保持している(19)。一方で、HSVにおいては、NK細胞の活性化に寄与する細胞表面分子を抑制するウイルス因子としてはHSV-2 glycoprotein Dの報告のみであり、HSV-1においては全く不明である(20)。そのため、NK細胞に対する傷害回避機構は未だ不明な点が多い。加えて、われわれは、抗NK1.1抗体を投与することでNK細胞を除去したマウスに野生体ウイルスを感染させ、ウイルス増殖能を解析したが、NK細胞を除去していないマウスとの間にウイルス増殖能の差は認められなかった(18)。つまりこの結果は、HSVがCTLからの傷害を回避する機構に加えて、NK細胞からの傷害も回避する機構を有していることを強く示唆する。このように生体レベルにおいては、MHC-Iの細胞表面量抑制はウイルスにとって正の側面と負

の側面を持つことから、その意義の解析にはやはり生体レベルでの検証が重要であると思われる。

参考文献

1. Roizman B, Knipe DM, Whitley RJ. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2013. Herpes simplex viruses. Fields Virology (eds Knipe, D.M. et al.) 6th edn. : 1823-1897.
2. 前田健. 2006. ヘルペスウイルス学. 日本臨床 **64** : 107-112.
3. 大嶋俊一郎, 平山健史, 斉藤照生. 2006. ヘルペスウイルス学. 日本臨床 **64** : 113-117.
4. Peaper DR, Cresswell P. 2008. Regulation of MHC class I assembly and peptide binding. Annu Rev Cell Dev Biol **24** : 343-368.
5. Purcell AW, Elliott T. 2008. Molecular machinations of the MHC-I peptide loading complex. Curr Opin Immunol **20** : 75-81.
6. Hansen TH, Bouvier M. 2009. MHC class I antigen presentation : learning from viral evasion

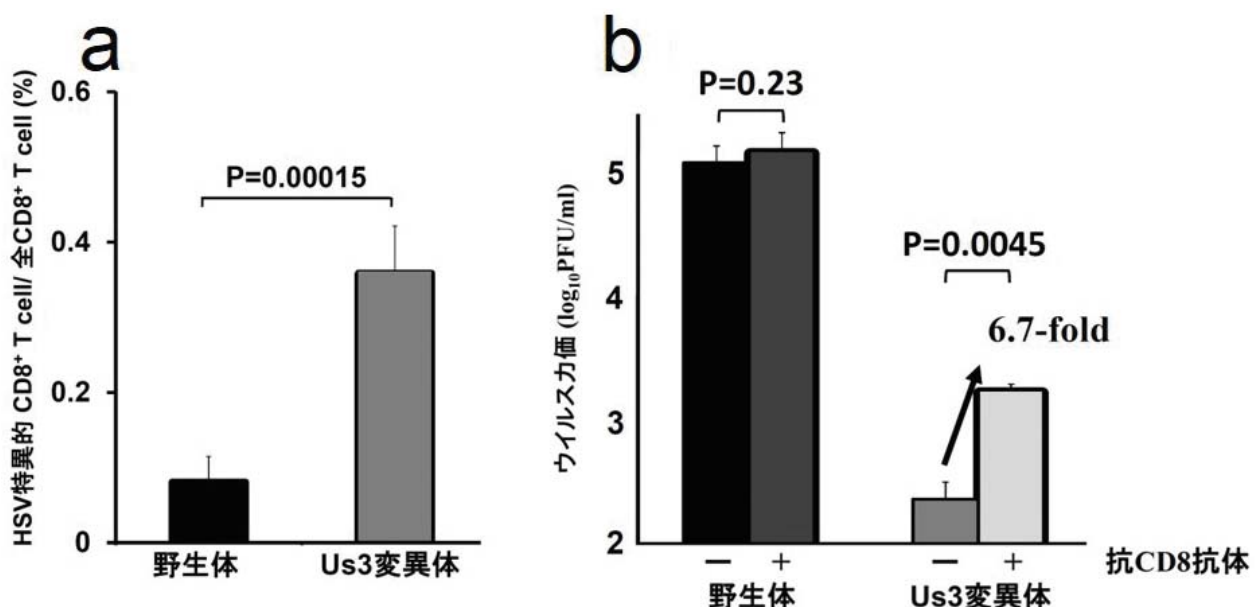
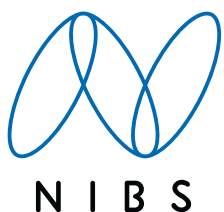


図4 生体レベルにおけるHSV-1 Us3のCTL回避およびウイルス増殖への影響(文献17より引用、一部改変)
 (a) HSV-1 Us3は生体レベルにおいてHSV-1特異的CTLの誘導抑制に寄与する。マウス感染モデルを用いて野生体ウイルスもしくはUs3変異ウイルスによるHSV-1特異的CTLの誘導能を評価した。Us3変異ウイルス感染マウスでは野生体ウイルス感染マウスに比べて、HSV-1特異的CTLの数が有意に増加していた。
 (b) HSV-1 Us3によるCTL誘導抑制は生体レベルにおいてウイルス増殖に寄与する。CD8⁺T細胞を除去するために抗CD8抗体を投与したマウスと非投与マウスに野生体ウイルスもしくはUs3変異ウイルスを感染させ、4日後におけるウイルス力価を測定した。野生体ウイルスを感染させたマウスでは、抗CD8抗体の投与、非投与におけるウイルス力価への影響は認められなかった。一方、Us3変異ウイルスを感染させたマウスでは、抗CD8抗体投与マウスでは非投与マウスに比べて約6.7倍のウイルス力価の増加が認められた。

- strategies. *Nat Rev Immunol* **9** : 503–513.
7. Griffin BD, Verweij MC, Wiertz EJ. 2010. Herpesviruses and immunity : the art of evasion. *Vet Microbiol* **143** : 89–100.
 8. van de Weijer ML, Luteijn RD, Wiertz EJ. 2015. Viral immune evasion : Lessons in MHC class I antigen presentation. *Semin Immunol* **27** : 125–137.
 9. Hill A, Jugovic P, York I, Russ G, Bennink J, Yewdell J, Ploegh H, Johnson D. 1995. Herpes simplex virus turns off the TAP to evade host immunity. *Nature* **375** : 411–415.
 10. Fruh K, Ahn K, Djabballah H, Sempe P, van Endert PM, Tampe R, Peterson PA, Yang Y. 1995. A viral inhibitor of peptide transporters for antigen presentation. *Nature* **375** : 415–418.
 11. Tigges MA, Leng S, Johnson DC, Burke RL. 1996. Human herpes simplex virus (HSV)-specific CD8+ CTL clones recognize HSV-2-infected fibroblasts after treatment with IFN-gamma or when virion host shutoff functions are disabled. *J Immunol* **156** : 3901–3910.
 12. Ahn K, Meyer TH, Uebel S, Sempe P, Djabballah H, Yang Y, Peterson PA, Fruh K, Tampe R. 1996. Molecular mechanism and species specificity of TAP inhibition by herpes simplex virus ICP47. *Embo J* **15** : 3247–3255.
 13. Jugovic P, Hill AM, Tomazin R, Ploegh H, Johnson DC. 1998. Inhibition of major histocompatibility complex class I antigen presentation in pig and primate cells by herpes simplex virus type 1 and 2 ICP47. *J Virol* **72** : 5076–5084.
 14. Murphy JA, Duerst RJ, Smith TJ, Morrison LA. 2003. Herpes simplex virus type 2 virion host shutoff protein regulates alpha/beta interferon but not adaptive immune responses during primary infection in vivo. *J Virol* **77** : 9337–9345.
 15. Kato A, Ariei J, Shiratori I, Akashi H, Arase H, Kawaguchi Y. 2009. Herpes simplex virus 1 protein kinase Us3 phosphorylates viral envelope glycoprotein B and regulates its expression on the cell surface. *J Virol* **83** : 250–261.
 16. Imai T, Sagou K, Ariei J, Kawaguchi Y. 2010. Effects of phosphorylation of herpes simplex virus 1 envelope glycoprotein B by Us3 kinase in vivo and in vitro. *J Virol* **84** : 153–162.
 17. Imai T, Ariei J, Minowa A, Kakimoto A, Koyanagi N, Kato A, Kawaguchi Y. 2011. Role of the herpes simplex virus 1 Us3 kinase phosphorylation site and endocytosis motifs in the intracellular transport and neurovirulence of envelope glycoprotein B. *J Virol* **85** : 5003–5015.
 18. Imai T, Koyanagi N, Ogawa R, Shindo K, Suenaga T, Sato A, Ariei J, Kato A, Kiyono H, Arase H, Kawaguchi Y. 2013. Us3 kinase encoded by herpes simplex virus 1 mediates downregulation of cell surface major histocompatibility complex class I and evasion of CD8+ T cells. *PLoS One* **8** : e72050.
 19. Lodoen MB, Lanier LL. 2005. Viral modulation of NK cell immunity. *Nat Rev Microbiol* **3** : 59–69.
 20. Grauwet K, Cantoni C, Parodi M, De Maria A, Devriendt B, Pende D, Moretta L, Vitale M, Favoreel HW. 2014. Modulation of CD112 by the alphaherpesvirus gD protein suppresses DNAM-1-dependent NK cell-mediated lysis of infected cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **111** : 16118–16123.



—— テーマは「生命の連鎖」——
 生命の「共生・調和」を理念とし、生命体の豊かな明日と、研究の永続性を願う気持ちを快いリズムに整え、視覚化したものです。カラーは生命の源、水を表す「青」としています。

表紙題字は故中村稔治博士の揮毫

日生研たより 昭和30年9月1日創刊(隔月1回発行)
 (通巻598号) 平成28年4月25日印刷 平成28年5月1日発行(第62巻第3号)
 発行所 一般財団法人 日本生物科学研究所
 〒198-0024 東京都青梅市新町9丁目2221番地の1
 TEL : 0428(33)1520(企画学術部) FAX : 0428(33)1036
<http://nibs.lin.gr.jp/>
 発行人 草薙公一
 編集室 委員/手島香保(委員長)、今井孝彦、近内将記
 事務/企画学術部
 印刷所 株式会社 精興社
 (無断転載を禁ず)