

2. ヘルペスウイルス感染と疲労

近藤 一博

東京慈恵会医科大学・微生物学講座第1

疲労は、痛みや眠気と並んで非常に重要な生体シグナルであるが、疲労の原因や疲労を感じる機序は、全くと言っていいほど不明である。また、疲労・ストレスによるヘルペスウイルスの再活性化は、良く知られた現象であるが、これまでは短期的なストレスと再活性化の関係が研究されているだけであった。今回我々は、過労死などの原因もなる中・長期的疲労が human herpesvirus 6 (HHV-6) の再活性化を誘導することを見出した。これは、HHV-6 の再活性化誘導因子の解明に役立つだけでなく、疲労の客観的な定量や疲労の機序の研究にも役立つものと考えられた。

また、HHV-6 の潜伏感染特異的遺伝子の研究によって、HHV-6 には潜伏感染と再活性化の間に、潜伏感染に特異的遺伝子および蛋白の発現亢進が見られるにもかかわらず、ウイルス産生の見られない中間状態が存在することを見出した。この中間状態に発現する潜伏感染蛋白に対する血清抗体は、病的な疲労状態である慢性疲労症候群患者の約4割で検出された。これらの結果は、HHV-6 が疲労という生物学的現象に深く関わるウイルスであることを示していると考えられる。

はじめに

「疲れるとカゼを引き易い」、「疲れるとヘルペスが出る」など、疲労とウイルスを結びつける現象は日常良く見られるが、この様な現象のメカニズムはほとんど解析されないまま、「疲労によって免疫が低下するからだろう」と思われている。

一方、「疲労」に関しては、最近、過労死などの問題がしばしば取り上げられ、「疲労」という現象が医学や脳科学の分野の大きな課題となっている。ところが、「疲労」が生じる機序や、人が「疲労」を感じる機序など、疲労のメカニズムに関しては、ほとんど判っていない。最近、疲労の原因物質として有名であった乳酸が、実は疲労を和らげるために増加する物質であることが明らかになり¹⁾、「疲労」のメカニズムに関する研究は、ますます混沌としてきている。

「疲れるとヘルペスが出る」は、疲労時に単純ヘルペス

ウイルス1型 (herpes simplex virus type 1 : HSV-1) の再活性化が生じることを示している。この現象は一般に、疲労によって免疫力が低下するために、ヘルペスウイルスが再活性化するために生じると説明されることが多い。ヘルペスウイルスの再活性化に関しては、免疫抑制状態の患者から再活性化ウイルスが高頻度で検出されることから、「免疫抑制が再活性化を誘導する」という誤解がなされてきた。実はこの現象は、再活性化したウイルスが免疫抑制状態では増殖し易いために観察されるのであり、ヘルペスウイルスの再活性化はむしろサイトカインの過剰産生によって誘導される傾向がある²⁻⁵⁾。このため、疲労とヘルペスウイルス再活性化の関係は、決着の着いた問題とは言い難く、その裏側には新しい現象が隠れている可能性がある。

御存じのとおり、複雑な現象を、ウイルスの動態を探ることによって解析するという手法は、昔から用いられ、遺伝子発現や癌研究など多くの分野で利用されてきた。本稿ではまず、疲労とヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化の研究に関してこれまでに判っていることをまとめる。次に、我々のヒトヘルペスウイルス6 (human herpesvirus 6 : HHV-6) を通した疲労研究へのアプローチや病的疲労である慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome : CFS) との関係の研究を紹介し、ウイルス研究が「疲労」の解明に関与し得る可能性を論じたい。

連絡先

〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

TEL : 03-3433-1111 (内線 2245)

FAX : 03-3434-1629

E-mail : kkondo@jikei.ac.jp

ヘルペスウイルスについて

ヒトのヘルペスウイルスは現在までに8種類が発見されており、いずれのウイルスも初感染時にウイルスが増殖した後に増殖を停止し、ウイルス遺伝子が生涯保持される潜伏感染状態となる。この潜伏感染したウイルスは、何らかのきっかけで再び活動を開始し宿主の体内で増殖する。この現象を再活性化と呼び、ヘルペスウイルスの遺伝子活動によって自律的に行なわれる現象である。潜伏感染状態をとるウイルスは、レトロウイルスやアデノ随伴ウイルスなど、ヘルペスウイルス以外にもあるが、自律的に再活性化を生じるのはヘルペスウイルスのみである。

ヘルペスウイルスは進化的な観点や生物学的性質から、神経節で潜伏感染を生じるα-ヘルペスウイルス、マクロファージ系細胞で潜伏感染するβ-ヘルペスウイルス、B細胞で潜伏感染し発癌性を有するγ-ヘルペスウイルスの3つのグループに大別される(表1)。ヘルペスウイルスは、同じ科に属するとは思えないほど、遺伝子の大きさや構造が多様である。また、潜伏感染・再活性化の機構も、不明な点が多いものの、グループごとに別々の機序を持つことが判っている。遺伝子構造や潜伏感染の機序が異なるにも関わらず、潜伏感染・再活性化という共通点を持つことは、こ

の性質がヘルペスウイルスの生存にとって非常に重要であることを示している。

この総説の主役であるHHV-6は、β-ヘルペスウイルスに属し、ほとんどの人で1歳半までに初感染を生じ突発性発疹の原因となる。マクロファージ⁶⁾と脳内⁷⁾において潜伏感染を生じ、小児期での再活性化は熱性痙攣の原因となる⁷⁾。実は、HHV-6には世界中に広く分布し、突発性発疹の原因となるHHV-6 variant B (HHV-6B)と、最初のHHV-6として分離されてはいるが⁸⁾、疾患との関わりが未だ確定しておらず、感染者の数もHHV-6Bより少数であるHHV-6 variant Aがある。本稿では、特に断らない限りHHV-6は、HHV-6Bのことを指す。

ストレスとヘルペスウイルス再活性化

ストレスと疲労との関係は、「何らかのストレスによって身体機能に影響がでた状態が疲労である」とされている。このため、「ストレス」という言葉は、身体機能に影響が生じない程度の短期的な疲労を指しているともいえる。ヘルペスウイルスと疲労との関係に関する研究は、生活の状態とヘルペスウイルスに対する血清抗体価との関係を検討したもの以外では^{9,10)}、実験的に比較的強いストレスを短時間与えて、ストレスによるヘルペスウイルスの再活性化の誘

	初感染時の疾患	潜伏感染部位	再活性化時の疾患
α-herpesvirus			
Herpes simplex virus 1	口唇ヘルペス	三叉神経節	口唇ヘルペス、角膜ヘルペス
Herpes simplex virus 2	性器ヘルペス	仙骨神経叢	性器ヘルペス
Varicella-Zoster Virus	水痘	三叉・脊髄後根神経節	帯状疱疹 ラムゼイ・ハント症候群
β-herpesvirus			
Human cytomegalovirus (HCMV)	無症候性 先天性CMV感染症	骨髄myeloid系前駆細胞	臓器移植患者の間質性肺炎 AIDS患者の網膜炎
Human herpesvirus 6A (HHV-6A)	小児の発熱性疾患?	?	脳炎?
Human herpesvirus 6B (HHV-6B)	(1度目の)突発性発疹 熱性痙攣	マクロファージ 脳内(グリア細胞?)	反復性の熱性痙攣 臓器移植患者の脳炎
Human herpesvirus 7 (HHV-7)	(2度目の)突発性発疹	?	ほとんどは無症候
γ-herpesvirus			
Epstein-Barr virus (EBV)	伝染性単核球症	B細胞	バーキットリンパ腫等の腫瘍性疾患 (ウイルスは潜伏感染状態)
Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus	血管炎?	B細胞?	カポジ肉腫

表1 ヘルペスウイルスの初感染, 潜伏感染, 再活性化

これまでの同定されているヒトのヘルペスウイルス8種類の, 分類と疾患を示す。ヘルペスウイルスは、α, β, γの3亜科に大別される。ヘルペスウイルスは、亜科間はもとより亜科内においてもかなり異なった遺伝子構造を持つ。それにも関わらず、潜伏感染・再活性化という現象は保存されている。

導を観察しているものが多い。ストレスの種類としては、熱ショック¹¹⁾を用いるものや、ストレスの結果として分泌されるステロイドホルモンを投与するモデル¹²⁻¹⁴⁾が用いられる。

実際に経験するヘルペスウイルスの再活性化は、疲労が比較的長期間に渡って続いた時に生じるものなので、実験的ストレスモデルが人の疲労をあらわしているかどうかには疑問が残る。実際に、実験的ストレスで動く因子は、人の疲労では疲労物質であることが証明されていない。

ストレスによるヘルペスウイルス再活性化の誘導の機序に関しては、ストレスによって免疫力が低下することが原因であるとする説もあるが¹⁵⁾、何らかの活性化因子の誘導に起因するとする説の方が有力である。活性化される因子には、インターロイキン6 (IL-6)^{16, 17)}、インターフェロンとその誘導因子¹⁸⁾、ケモカイン類¹⁹⁾などがある。これらの免疫関連の因子は動物実験で、発熱にともなう疲労のモデルでは、しばしば疲労因子として扱われる。しかし、人の発熱をとまなわない疲労との関係は不明である。

生理的疲労とヘルペスウイルスの再活性化

我々は、疲労研究と潜伏感染・再活性化研究の両方の興味から、健常人が仕事のストレスによって被る疲労と、ヘ

ルペスウイルスの再活性化との関係を検討した。短期的なストレスではなく、ストレスの継続による中期的な疲労の影響を検討するために、検体採取はゴールデンウィーク連休前の仕事の忙しい時期と連休直後に行なった。ウイルスは、HHV-6、HHV-7と非常に近縁のウイルスのヒトヘルペスウイルス7 (HHV-7), human cytomegalovirus (HCMV), Epstein-Barrvirus (EBV) の4種類のヘルペスウイルスを対象とした。これらは、再活性化頻度が高く、再活性化されたウイルスが唾液中に放出される性質があるため、唾液中のウイルスDNAを半定量的に測定して再活性化を検出した。その結果、HHV-6において、就労中は88%の人でウイルス再活性化が見られるのに対し、休息後では再活性化率は24%と顕著な減少を示し、ウイルス量も減少した(図1A)。また、休息後にもHHV-6の再活性化が見られた人では、自覚的な疲労感が強いことが判明し、これらの人が十分な休息を取れなかったことが示唆された。他の3種のウイルスでは、この様な顕著な疲労との相関は見られなかった。

この結果から、HHV-6は現代人が抱える仕事のストレスによる疲労刺激で再活性化する性質を持つと考えられる。HHV-6の生存の戦略という観点からは、HHV-6が仕事のストレスが中期的・長期的に続いて疲労している宿主の生存

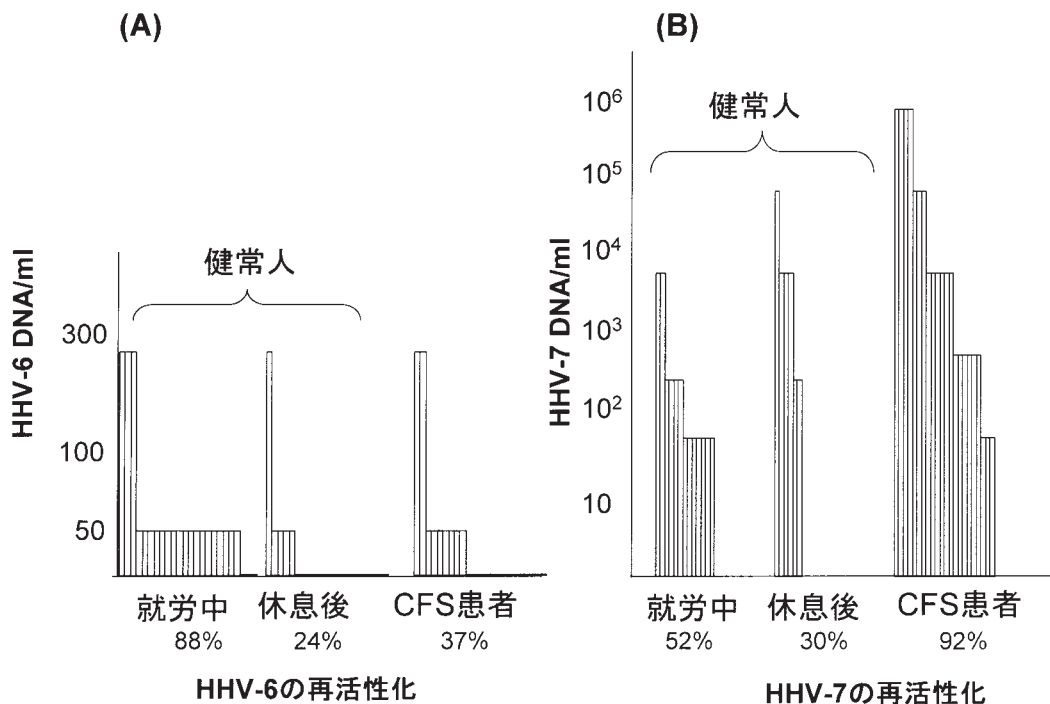


図1 疲労とHHV-6, HHV-7の再活性化

健常成人20名の疲労時(やや過剰な精神的疲労時)と休息時(連休による休息後)、および慢性疲労症候群(CFS)患者24名より唾液を採取し、DNAを抽出後、HHV-6, HHV-7のDNAをdouble-nested PCR法を用いて半定量した。健常人でのHHV-6の唾液中への放出量は、休息後では就労中に比べて減少または変化なしであった。休息後もHHV-6の放出が検出された群では、自覚的な疲労感が強い傾向にあり、疲労が十分に回復していない可能性が考えられた。

の危険を察知し、再活性化によって他の宿主に移ることによって、自身の生存の確率を高くしているのだと解釈できる。ヘルペスウイルスが、何らかのストレスによって生存の危機に立たされた宿主から再活性化という形で逃げ出す様子は、船が沈む際に危険を察知して、いち早く逃げ出すネズミの様子を連想させる。唾液中でのヘルペスウイルス再活性化の観察は、血液中のウイルス量や抗体価の測定に比べて、再活性化後のウイルス増殖に対する免疫の影響を受けにくいと考えられる。事実、免疫機能の低下が見られる慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome : CFS) 患者では HHV-6 再活性化率は増加しておらず、免疫機能の低下が再活性化率や唾液中へのウイルスの放出量に影響を与えていないことが判る (図 1A : CFS に関しては、後述参照)。

この様な HHV-6 の性質は、唾液中の HHV-6 の量を測定することで、過労死に繋がる様な中期・長期的な疲労を客観的に測定することができる可能性を示唆するものと考えられる。また、疲労が HHV-6 の再活性化を促進する分子生物学的なメカニズムを解明できれば、これまでに不明であった「疲労の原因物質」や「疲労の伝達物質」の同定に繋がる可能性もある。

HHV-6 の再活性化から見た生理的疲労と慢性疲労症候群 (CFS) との異同

CFS は、はっきりした理由がないのに半年以上にわたって強い疲労を感じる疾患であり、現在も CFS の原因は不明である。CFS の診断基準は、簡単に言うと、以下の様になる。

1. 激しい疲労感のために月に数日は仕事か学校を休まなければならない状態が半年以上続くか繰り返す。
2. 他の疾患が見つからない。

さらに、CFS で良く見られる症状として、以下のものが挙げられ、8 項目以上当てはまれば確定診断となる。

- ①微熱ないし悪寒 ②喉の痛み ③リンパ節の腫れ ④原因不明の脱力感 ⑤筋肉の痛み ⑥全身倦怠感 ⑦頭痛 ⑧関節の痛み ⑨精神神経症状 (もの忘れ、錯乱、思考力低下、抑うつ) ⑩睡眠障害 (不眠、過眠) ⑪急激な発症 (これらの症状が数時間から数日で出現)。

このうち、①、②、③、⑤、⑧、⑪は、通常の感冒等、ウイルス感染時に良く見られる特徴である。このため、慢性疲労症候群の中に感染症、特にウイルス感染に伴って生じるものが相当の率で含まれているのではないかと言う事が、CFS の発見当初より疑われ続けている。HHV-6 は、その発見当初に CFS 患者から検出されたため²⁰⁾、長い間 CFS との関係が疑われてきた。実際には、HHV-6 は突発性発疹に罹患した後、ほとんど全ての人の体内に潜伏感染しており、健常人からも高頻度に検出されたため、ウイルスが検出されるだけでは CFS の原因とは言えない。

CFS 患者の「疲労感」は非常に強く、多くの患者では起

き上がることもままならない。しかし、HHV-6 の唾液中への再活性化を見ると、陽性率は 37% となりウイルスの検出率および検出量は、健常人の休息後と同等であり、CFS 患者の「疲労感」と健常人の「疲労」が区別されることも判った (図 1A)。さらに、HHV-6 の近縁である HHV-7 の唾液中への再活性化を見ると、HHV-7 の再活性化率や量が健常人の就労と休息によって HHV-6 ほど顕著な影響を受けないのに対し、CFS 患者では唾液中のウイルス量が 100 倍程度上昇するという現象が見られた (図 1B)。

これらの結果から、健常人が仕事のストレスによって被る「疲労」と CFS 患者が訴えている「疲労感」は同じものではないことが判る。CFS 患者は、強い「疲労感」のために労作ができない状態なので、労作による疲労はないはずであり、何らかの高次神経機能の障害によって、強い疲労感を感じることがその病態と考えられる。HHV-6 と HHV-7 の再活性化の観察は、この様な「疲労」の差異を浮き彫りにしている。ただし、健常人にさらに強い疲労のストレスがかかると、CFS 患者と同じ様なウイルス動態を示すのか、健常人と CFS 患者の疲労は本質的に異なるものであるかは、今後の研究課題である。

HHV-6 の潜伏感染の異常と慢性疲労症候群 (CFS)

CFS は、上記の様に感染症を思わせる症状が出現するために、何らかの感染因子が原因となると考えられている。ヘルペスウイルス科のウイルスは、潜伏感染・再活性化という特徴が、CFS の慢性の病態を説明し易いため、CFS との関係が強く疑われている。特に HHV-6、HHV-7 と EBV は、CFS 患者からしばしば検出されることを理由に、CFS の原因と考える研究者も多い。これらのウイルスが CFS と関係するとする説の根拠は、CFS 患者におけるウイルス抗体価や、ウイルス DNA 量が健常人よりも高値であることを根拠としている。

EBV に関しては、当初は CFS の原因の有力な候補であったが、CFS 様の症状を呈する EBV 感染症が慢性活動性 EBV 感染症 (chronic active EBV infection : CAEBV) として認知され^{21, 22)}、CAEBV 以外の通常の EBV 感染は、CFS とは関係しないと考えられる様になった^{23, 24)}。CAEBV に関しての詳しい解説はここでは割愛するが、CAEBV を特徴づける性質として、EBV が通常とは異なった形式で持続・潜伏感染を生じていることが知られている。一例を挙げると、通常の潜伏感染では、EBV が B 細胞に潜伏感染するのに対し、CAEBV では NK 細胞や T 細胞に潜伏感染し、その活動性も潜伏感染とは言えないほど活発である²⁵⁾。HHV-6 感染においても、上記の唾液中への再活性化の検討で示されたデータや、これまでの他のグループの研究からも、HHV-6 の通常の感染が CFS と関連することは否定的である^{23, 26)}。

しかし、仮に HHV-6 感染に CAEBV のような特別な感染

様式があるとすると、HHV-6によるCFSが存在しても不思議はないことになる。この様な特別な潜伏感染状態を検索するためには、EBVの潜伏感染の診断や研究で重要な役割を演じている、EBV特異的核内抗原（Epstein-Barr Nuclear Antigen：EBNA）に相当する、HHV-6の潜伏感染特異的遺伝子とそこにコードされる蛋白を同定することが重要であると考えられた。

HHV-6の潜伏感染と潜伏感染遺伝子

HHV-6の潜伏感染・再活性化に関しては、判明していることは必ずしも多くないが、現在までに判明していることは以下の様である。HHV-6は、マクロファージ⁶⁾および脳内⁷⁾で潜伏感染し、潜伏感染時に潜伏感染特異的mRNAである潜伏感染特異的遺伝子を発現する²⁷⁾（図2）。これらの潜伏感染遺伝子の機能は、今のところ完全には明らかになっていないが、図2に示される様に、ウイルス増殖の最も早期に必要な前初期遺伝子IE1/IE2のopen reading frameをコードしている。この潜伏感染特異的遺伝子は、再活性化の非常に初期の段階で発現が亢進し、こ

れにコードされるIE1/IE2蛋白の発現が生じ、これによって再活性化が誘導される²⁸⁾。

おそらく、HHV-6がCFSの原因となっている最も大きな要因は、脳における潜伏感染である。HHV-6は初感染時に非常に高率に脳内に移行し、潜伏感染を生じ、小児期では、宿主が他の疾患によって発熱した時にしばしば再活性化され、熱性痙攣を生じる⁶⁾。また、脳の中でも特にグリア細胞が潜伏感染細胞と考えられている²⁹⁾。この脳内で潜伏感染・再活性化を生じると言う性質は、CFSの患者に見られる精神・神経症状と何らかの関係があることが想定される。後述する様に、HHV-6は潜伏感染時に宿主細胞の機能を強く修飾する可能性があり、脳内で潜伏感染しているHHV-6がCFSを引き起こす可能性が高い。

HHV-6の特殊な潜伏感染状態とCFS

CFSの発症機序を解明するために、我々はHHV-6の特殊な潜伏感染状態とEBNAに相当するHHV-6の潜伏感染蛋白の検索を試みた。その結果我々は、HHV-6には潜伏感染と再活性化の中間に潜伏感染遺伝子の発現が亢進する第

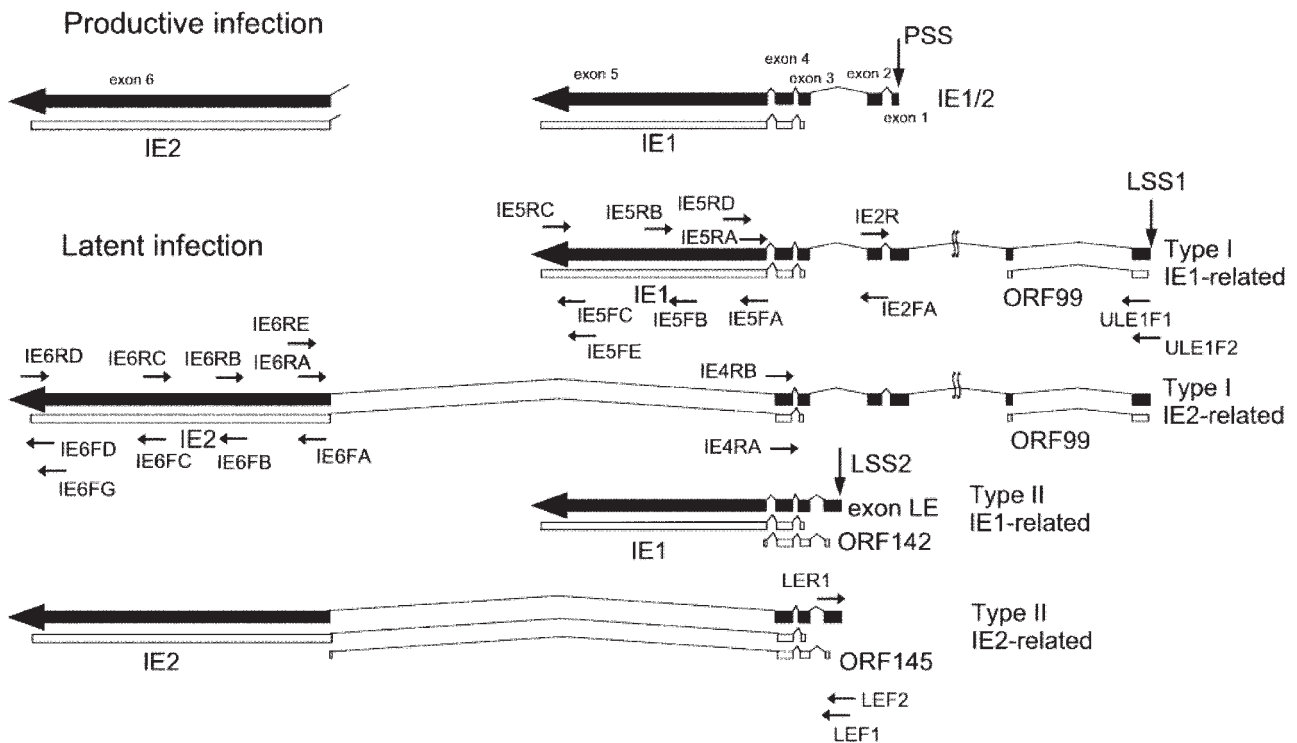


図2 HHV-6の潜伏感染特異的遺伝子の構造

HHV-6とCFSとの関係に関しては、通常の抗体検査やPCR法を用いた検査では因果関係を確認できないことが既に知られていた。このため我々は、HHV-6の潜伏感染とCFSとの関係を直接検討することを目的に、HHV-6の潜伏感染特異的遺伝子と潜伏感染蛋白の同定を行なった。この結果、3種類の潜伏感染遺伝子と蛋白を同定することができた。

HHV-6は、増殖感染の開始に必須の遺伝子である前初期遺伝子（immediate early: IE）領域に、潜伏感染時に特異的に発現する遺伝子（潜伏感染関連遺伝子、潜伏感染遺伝子）をコードしていた。これらの遺伝子は、IE遺伝子の5'-非翻訳領域が修飾されていて、前初期蛋白（IE1, IE2）が発現しないように制御されている。また、5'-非翻訳領域には、潜伏感染遺伝子に特異的なopen reading frame（ORF）が存在し、潜伏感染遺伝子蛋白がコードされることも判明した。

3の相が存在する事を見いだした²⁸⁾(図3)。この中間状態は、HHV-6が再活性化を開始する第一段階で見られる相であるが、ウイルスの産生が全く行なわれない点で、再活性化とは明らかに異なっている。また、この状態ではHHV-6の増殖の引き金となる前初期遺伝子蛋白IE1/IE2が、潜伏感染遺伝子(図1)の転写亢進と翻訳開始によって供給される事が明らかになった。この様な再活性化の開始は、HSV(α -ヘルペスウイルス亜科)やEBV(γ -ヘルペスウイルス亜科)などの他の亜科に属するヘルペスウイルスで見いだされる再活性化の様式とは明らかに異なっており、HHV-6の属する β -ヘルペスウイルスに特有の現象であると考えられる。さらに、この状態は数日から2週間程度維持され、活発な遺伝子発現が行なわれている事が判明し、単なる再活性化に向かう段階というだけでなく、HHV-6の潜伏感染を維持するためにも重要な機能があるのではないかと推察される²⁸⁾(図3)。

この中間状態で発現が亢進する潜伏感染タンパク質と疾患との関係を検討するために、潜伏感染蛋白をよく発現している細胞に対するCFS患者の血清抗体価を検討した。この結果、健常人では、HHV-6の潜伏感染に対する反応がほとんど見られないのに対し、CFS患者では、4割の患者で

抗体反応が見られることが判明した(図4A)。ここで反応しているのは、HHV-6の潜伏感染時に特異的に発現するウイルス蛋白で、EBVの潜伏感染・再活性化の診断でも重視されるEBNAの様な機能や診断的意義を持つ蛋白である可能性がある。このような免疫反応は、CFS患者と健常人においてははっきりとした差が見いだせるので、CFSの病態に何らかの関わりがあることは間違いないものと考えている。これに対し、HHV-6の血清抗体価として通常検査されるのは、HHV-6が増殖する時に発現する蛋白のうち、特にウイルスを形作る時に必要な構造蛋白に対する抗体である。図4Bに示されるように、HHV-6の増殖感染に関する蛋白に対する抗体価は、CFS患者と健常人で有意な差は見られず、通常検査ではCFS患者と健常人におけるHHV-6感染の差は観察されないことが判る。

CFS患者で、HHV-6潜伏感染の中間状態で発現亢進する蛋白に対する抗体が高率に検出されることは、CFS患者の体内にこの中間状態の細胞が多く存在することを示していると考えている。HHV-6の潜伏感染や中間状態を形成する細胞は、マクロファージやグリア細胞であり、CFSが免疫学および精神医学的症状を呈することと良く一致している。我々は現在、この免疫反応に関わっている潜伏感染蛋

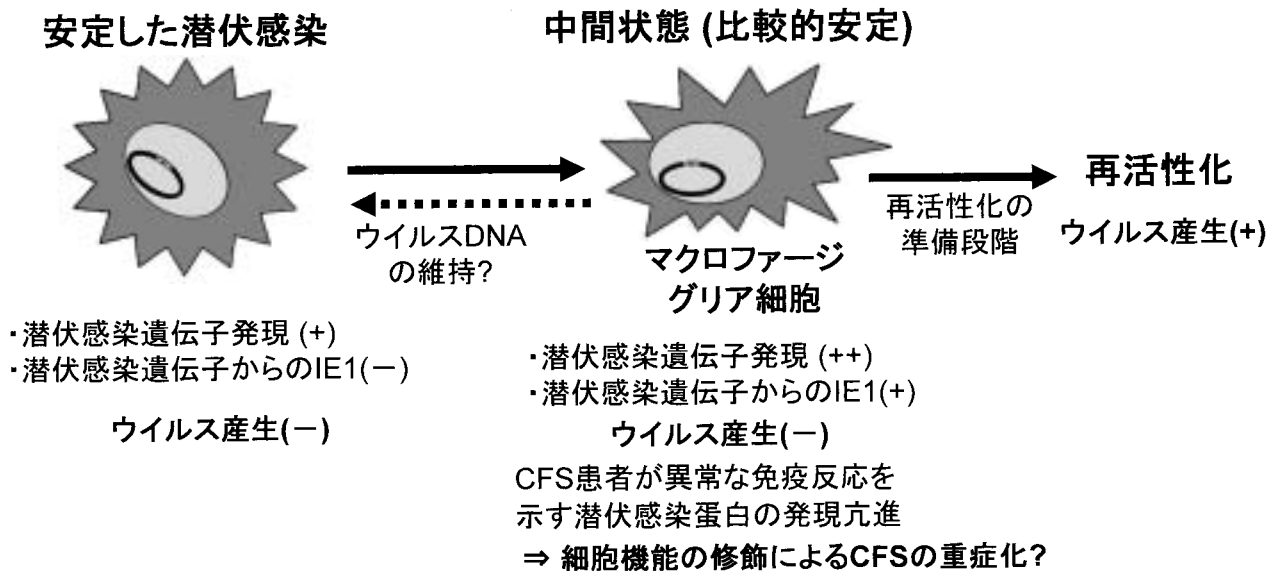


図3 HHV-6の中間状態

HHV-6は、安定した潜伏感染状態では潜伏感染時に特異的に発現する遺伝子(潜伏感染遺伝子)からのmRNAの発現が検出されるが、このmRNAは翻訳が抑制されており、IE1/IE2蛋白は作らない。これが中間状態になると、潜伏感染遺伝子の転写亢進と翻訳抑制の解除が起こり、かなり活発なウイルス蛋白の発現がおこるが、ウイルス産生(再活性化)は生じない。この状態が数日~数週間程度維持された後、再活性化に向かうものからはウイルス産生が生じるものと考えられる。中間状態は、ウイルスにとっては再活性化をより効率的に行なうための準備や、ウイルス遺伝子の複製や維持に重要なのではないかと推察される。

CFS患者では、この状態で発現する潜伏感染タンパク質に対する異常な免疫反応が見られることから、この中間状態の細胞が多数、しかも長期間存在する事がCFSの発症と関わっているものと考えられる。

白の同定およびCFSの発症機序などについて更なる検討を重ねており、潜伏感染を指標にすることで、CFSの病態とHHV-6の関係が明らかになると考えている。

「ヘルペスウイルスと疲労」：今後の発展性

疲労は現代人にとって大きな問題であり、厚生労働省の調査では日本人の約6割が「疲れている」と回答している。さらに、約4割の人では6ヶ月以上の慢性的な疲労を感じているという結果もでていいる。疲労は、仕事の能率を落とすだけでなく、過労死や生活習慣病などの様々な疾患に繋がることも大きな問題となっている。しかし、「疲労」というものの正体は不明な点が多く、疲労をもたらす原因物質や疲労を感じる仕組みは、ほとんど明らかになっていない。また、疲労を客観的に測定する方法も確定的なものがないのが現状である。今回のHHV-6の再活性化が疲労によ

て促進されるという結果は、疲労の測定や疲労の原因の究明に対する新しいアプローチ法を提供してくれるものと考えている。

また同時に、HHV-6の潜伏感染は慢性疲労症候群(CFS)の様な病的疲労に関係していることも明らかになりつつある。「疲労」は、「痛み」や「眠気」などとともに脳が発する重要な生理学的シグナルである。また一方、HHV-6はマクロファージやグリア細胞などの生体調節に重要な役割を演じる細胞に潜伏感染するウイルスである。この様な潜伏感染部位と生体調節シグナルとには、何らかの生物学的な関連があるのかもしれない。

今年、疲労を様々な角度から研究することを目的に「日本疲労学会」が設立されました。疲労に興味をお持ちの方は、ホームページ (<http://www.hirougakkai.com/>) を御覧下さい。

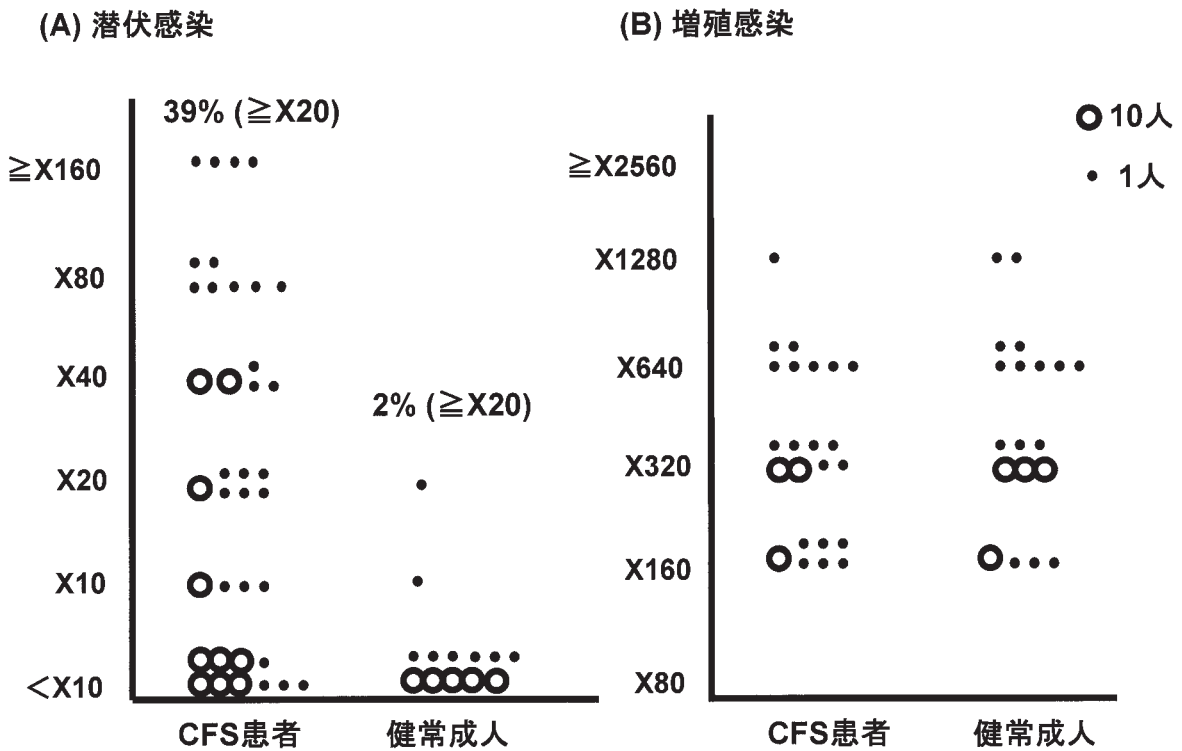


図4 HHV-6の潜伏感染蛋白および構造蛋白に対する抗体価
 HHV-6が潜伏感染時に特異的に発現する遺伝子蛋白に対する抗体(A)と、増殖感染時に発現する主としてウイルス構造蛋白に対する抗体価(B)を、CFS患者と健常成人において検討した。通常の検査で用いられる構造蛋白に対する抗体は、CFS患者と健常成人で有為な差が見られないのに対して、潜伏感染蛋白では大きな差が見られる。

文 献

- 1) Pedersen TH, Nielsen OB, Lamb GD, Stephenson DG. : Intracellular acidosis enhances the excitability of working muscle. *Science* 305: 1144-1147, 2004.
- 2) Soderberg-Naucler C, Fish KN, Nelson JA. : Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy donors. *Cell* 91: 119-126, 1997.
- 3) Mercader M, Taddeo B, Panella JR, Chandran B, Nickoloff BJ, Foreman KE. : Induction of HHV-8 lytic cycle replication by inflammatory cytokines produced by HIV-1-infected T cells. *Am J Pathol* 156: 1961-1971, 2000.
- 4) Chang J, Renne R, Dittmer D, Ganem D. : Inflammatory cytokines and the reactivation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lytic replication. *Virology* 266: 17-25, 2000.
- 5) Fahmi H, Cochet C, Hmama Z, Opolon P, Joab I. : Transforming growth factor beta 1 stimulates expression of the Epstein-Barr virus BZLF1 immediate-early gene product ZEBRA by an indirect mechanism which requires the MAPK kinase pathway. *J Virol* 74: 5810-5818, 2000.
- 6) Kondo K, Kondo T, Okuno T, Takahashi M, Yamanishi K. : Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J Gen Virol* 72: 1401-1408, 1991.
- 7) Kondo K, Nagafuji H, Hata A, Tomomori C, Yamanishi K. : Association of human herpesvirus 6 infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions. *J Infect Dis* 167: 1197-1200, 1993.
- 8) Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, Halligan G, Biberfeld P, Wong-Staal F, Kramarsky B, et al. : Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 234: 596-601, 1986.
- 9) Glaser R, Friedman SB, Smyth J, Ader R, Bijur P, Brunell P, Cohen N, Krilov LR, Lifrak ST, Stone A, Toffler P. : The differential impact of training stress and final examination stress on herpesvirus latency at the United States Military Academy at West Point. *Brain Behav Immun* 13: 240-251, 1999.
- 10) Stowe RP, Pierson DL, Feedback DL, Barrett AD. : Stress-induced reactivation of Epstein-Barr virus in astronauts. *Neuroimmunomodulation* 8: 51-58, 2000.
- 11) Halford WP, Gebhardt BM, Carr DJ. : Mechanisms of herpes simplex virus type 1 reactivation. *J Virol* 59: 5051-5060, 1995.
- 12) Probert M, Povey RC. : Experimental studies concerning the possibility of a latent carrier state in bovine herpes mammillitis (BHM). *Arch Virol* 48: 29-38, 1975.
- 13) van Oirschot JT, Gielkens AL. : In vivo and in vitro reactivation of latent pseudorabies virus in pigs born to vaccinated sows. *Am J Vet Res* 45: 567-571, 1984.
- 14) Glaser R, Pearson GR, Jones JF, Hillhouse J, Kennedy S, Mao HY, Kiecolt-Glaser JK. : Stress-related activation of Epstein-Barr virus. *Brain Behav Immun* 5: 219-232, 1991.
- 15) Glaser R, Rice J, Sheridan J, Fertel R, Stout J, Speicher C, Pinsky D, Kotur M, Post A, Beck M, et al. : Stress-related immune suppression : health implications. *Brain Behav Immun* 1: 7-20, 1987.
- 16) Kriesel JD, Gebhardt BM, Hill JM, Maulden SA, Hwang IP, Clinch TE, Cao X, Spruance SL, Araneo BA. : Anti-interleukin-6 antibodies inhibit herpes simplex virus reactivation. *J Infect Dis* 175: 821-827, 1997.
- 17) Noisakran S, Halford WP, Veress L, Carr DJ. : Role of the hypothalamic pituitary adrenal axis and IL-6 in stress-induced reactivation of latent herpes simplex virus type 1. *J Immunol* 160: 5441-5447, 1998.
- 18) Tal-Singer R, Podrzucki W, Lasner TM, Skokotas A, Leary JJ, Fraser NW, Berger SL. : Use of differential display reverse transcription-PCR to reveal cellular changes during stimuli that result in herpes simplex virus type 1 reactivation from latency : upregulation of immediate-early cellular response genes TIS7, interferon, and interferon regulatory factor-1. *J Virol* 71: 1252-1261, 1997.
- 19) Carr DJ, Noisakran S, Halford WP, Lukacs N, Asensio V, Campbell IL. : Cytokine and chemokine production in HSV-1 latently infected trigeminal ganglion cell cultures : effects of hyperthermic stress. *J Neuroimmunol* 85: 111-121, 1998.
- 20) Barnes DM. : Mystery disease at Lake Tahoe challenges virologists and clinicians. *Science* 234: 541-542, 1986.
- 21) Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, Komaroff AL. : The " ; chronic, active Epstein-Barr virus infection" ; syndrome and primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 257: 1132-1136, 1987.
- 22) Hotchin NA, Read R, Smith DG, Crawford DH. : Active Epstein-Barr virus infection in post-viral fatigue syndrome. *J Infect* 18: 143-150, 1989.
- 23) Soto NE, Straus SE. : Chronic Fatigue Syndrome and Herpesviruses : the Fading Evidence. *Herpes* 7: 46-50, 2000.
- 24) Swanink CM, van der Meer JW, Vercoulen JH, Bleijenberg G, Fennis JF, Galama JM. : Epstein-Barr virus (EBV) and the chronic fatigue syndrome : normal virus load in blood and normal immunologic reactivity in the EBV regression assay. *Clin Infect Dis* 19: 1390-1392, 1994.
- 25) Kimura H, Hoshino Y, Hara S, Sugaya N, Kawada J, Shibata Y, Kojima S, Nagasaka T, Kuzushima K, Morishima T. : Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 191: 531-539, 2005.
- 26) Reeves WC, Stamey FR, Black JB, Mawle AC, Stewart JA, Pellett PE. : Human herpesviruses 6 and 7 in chronic fatigue syndrome : a case-control study. *Clin Infect Dis* 31: 48-52, 2000.
- 27) Kondo K. : Identification of human herpesvirus 6 latency-associated transcripts. *J Virol* 76: 4145-4151, 2002.
- 28) Kondo K, Sashihara J, Shimada K, Takemoto M, Amo

K, Miyagawa H, Yamanishi K. : Recognition of a Novel Stage of Beta-Herpesvirus Latency in Human Herpesvirus 6. *J Virol* 77: in press. 2003.

29) Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, Cermelli C, Cassiani-Ingoni R, Vortmeyer A, Heiss JD, Cogen P,

Gaillard WD, Sato S, Theodore WH, Jacobson S. : Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology* 61: 1405-1411, 2003.

Human herpesvirus latency and fatigue

Kazuhiro Kondo

Department of Microbiology
The Jikei University School of Medicine
3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8461, Japan
E-mail: kkondo@jikei.ac.jp

Human herpesvirus (HHV) -6 and HHV-7 establish life-long latency, a hallmark of herpesviruses, reactivate frequently, and are shed in saliva. To investigate the viral reactivation, we have identified the latency-associated transcripts of HHV-6, and have revealed the partial mechanism of HHV-6 reactivation. HHV-6 established latency in the macrophage, kept a fairly stable intermediate stage between latency and reactivation, and the viral reactivation was induced by two or more factors.

To identify the factor (s) of HHV-6 reactivation, we have studied the association with HHV-6 reactivation and the work-induced fatigue in healthy adults. Reactivation of HHV-6 was examined for viral DNA by semi-quantitative PCR method. As a result, 88% of healthy adults shed the reactivated HHV-6 in the saliva during the fatigue, and 23% shed HHV-6 after holidays (approximately 1 week) . The copy number of HHV-6 DNA was also reduced after holidays. In HHV-7, 52 % of healthy adults shed the reactivated HHV-7 in the saliva during the fatigue, and 30% shed HHV-7 after holidays; however, there were no significant differences in their positive ratio and in the amount of viral DNA.

These findings suggest that HHV-6 is reactivated during the work-induced fatigue, and HHV-6 reactivation can be an objective biomarker for fatigue.

