

3. サイトメガロウイルス (CMV)

小杉 伊三夫

浜松医科大学 病理学第二講座

ヒトサイトメガロウイルス (human cytomegalovirus : HCMV, HHV-5) はヘルペスウイルス科のサイトメガロウイルス属を代表する2本鎖DNAウイルスである。ゲノムサイズは235 kbで、予想されるORFは250に上りヒトヘルペスウイルス中で最大である。幼小児期に不顕性感染し、その後、潜伏・持続感染によって人体に終生寄生する。免疫が脆弱な胎児や臓器移植・AIDS患者などではウイルス増殖による細胞・臓器傷害で生命を脅かし、胎内感染では小頭症、難聴、精神発達遅滞を生ずる。ゲノムには多数のアクセサリ遺伝子が存在し、この多くが免疫回避や細胞死抑制作用に関り、ウイルスはこれらの遺伝子産物を用いて宿主と共生する。潜伏感染が確認されている細胞は骨髓球系前駆細胞である。潜伏感染と再活性化の機構は解明されつつあるが、その分子メカニズムの全貌は未だ明らかではない。本邦では母体の抗体保有率の低下による母子感染の増加が危惧され、経胎盤感染に対する予防策の確立が急務となっている。最近HCMV臨床株特有の血管内皮・上皮細胞への侵入機構が明らかとなり、これを阻止する中和抗体やワクチンの開発が期待されている。さらに、加齢に伴ったHCMV反応性T細胞の増大が、免疫の老化を進行させる最も大きな要因と考えられている。

はじめに

ヒトサイトメガロウイルス (human cytomegalovirus : HCMV, HHV-5) はヘルペスウイルス科・βヘルペス亜科・サイトメガロウイルス属を代表する2本鎖DNAウイルスである。その病態は巨細胞封入体症 (cytomegalic inclusion disease) として古くから知られている (図2a)。1881年ドイツの病理学者Ribbertが梅毒様症候を呈した死産児の腎で"owl eye"様の特徴的な核内封入体を持つ巨細胞を観察し学会発表したのが最初の報告である (論文発表は1904年、当初寄生虫感染と推測された)^{1,2)}。その後長年を経てウイルスが分離され、マウスCMV (MCMV) が1954年に、HCMVが1957年に報告された^{3,4)}。実験室株としてAD169株、Towne株が良く知られ、後者の樹立に当時米国で研究中の古川宣 (現天竜すずかけ病院) が深く関わっている⁵⁾。ウイルスの増殖にはヒト線維芽細胞が用いら

れる。ヒト胎児肺線維芽細胞由来のMRC-5株やヒト皮膚線維芽細胞が良く使用され、単層培養系で特徴的なプラークが形成される。通常、幼小児期に唾液・尿などの分泌液を介して不顕性感染し、その後潜伏・持続感染によって人体に終生寄生することで人類集団に深く浸透している。健康人では脅威とならないが、免疫の未熟な胎児や免疫不全状態の臓器移植・AIDS患者などではウイルス増殖による細胞及び臓器傷害で生命を脅かす。本邦成人の抗体保有率は80～90%とされてきたが、母体の抗体保有率の低下に伴う母子感染の増加が危惧されている。種特異性がありHCMVを用いた動物実験は、SCID-huマウスなどの特殊実験系以外は不可能である。動物実験はマウス・ラット・モルモット・サルなど各動物種に固有のCMVを用いて行われ、MCMVを用いたマウス感染モデルに関する研究が最も多い。

1. ウイルス粒子・ゲノム

1) ウイルス粒子

HCMV virionは直径180nmで、最外側は脂質二重膜のenvelopeで覆われ内部に4つのDNA isomerからなるcoreを内包する正20面体のnucleocapsidを持ち、envelopeとnucleocapsidの間に不整形で電子密度の高いtegumentを含む⁶⁾。Virionは約70種類のウイルス蛋白で構成される

連絡先

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1
 浜松医科大学 病理学第二講座
 TEL: 053-435-2223
 FAX: 053-435-2224
 E-mail: kos180@hama-med.ac.jp

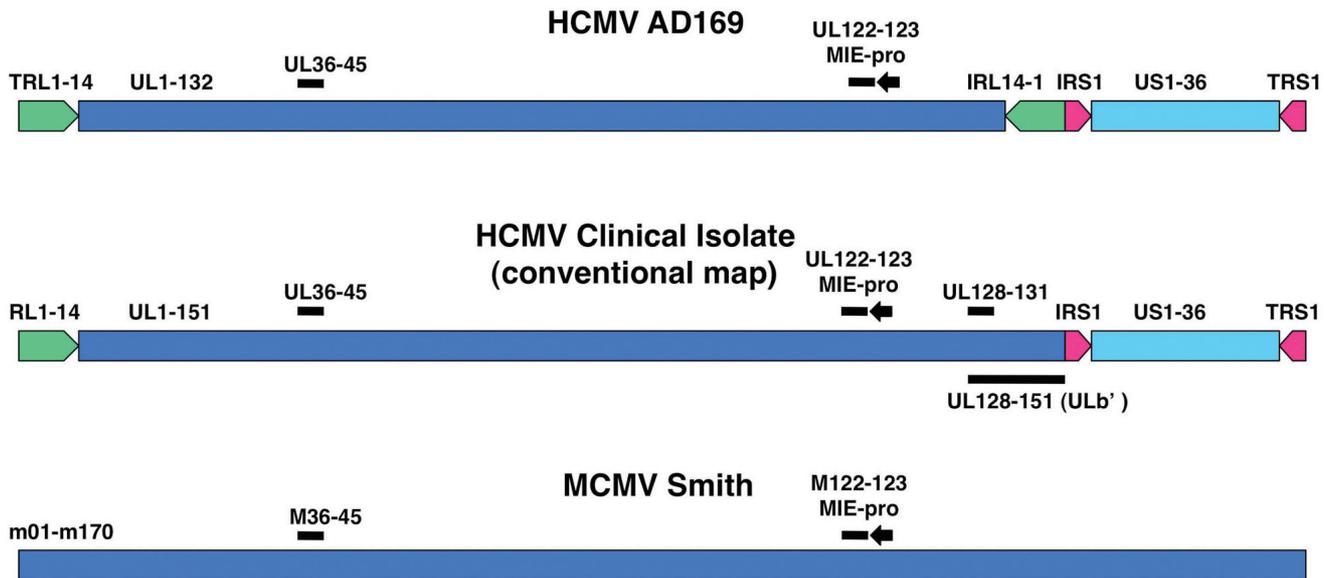


図1 HCMV AD169株, 一般的なHCMV臨床株, MCMV Smith株のゲノム構造の概略. 詳細は本文を参照.

が, tegument 蛋白の pp65 (UL83) が最も多く含まれ (15%), 好中球に取り込まれた pp65 の検出はウイルス抗原血症 (antigenemia) の早期診断に有用である^{7, 8)}.

2) ゲノム

HCMV ゲノムは 235 kb とヒトヘルペスウイルス中で最大である. 1990年 AD169株の全ゲノム配列が公開され, 予想される ORF 数は約 180であった⁹⁾. 近年 BAC (bacterial artificial chromosome) システムにより多数の HCMV 株の BAC クローンが樹立されゲノム解析が急速に進んだ結果, 臨床株固有の領域などが加わり予想される ORF 数は約 250 となっている¹⁰⁾. AD169 株のゲノム構造は特有の repeat 配列 (TRL, IRL, ISR, TRS) で挟まれた unique long (UL) と unique short (US) の 2 つの unique block からなり, TRL1~14, UL1~132, IRL14~1, ISR1, US1~36, TRS1 の ORF で構成される⁶⁾ (図 1). 他の動物 CMV ゲノムもほぼ同じサイズであるが, MCMV, RCMV, モルモット CMV (GPCMV) は UL/US 領域はなく単一ブロックからなる^{11, 12, 13)} (図 1). HCMV の UL23 から UL123 までの約 150kb に存在する遺伝子に対しては, DNA 配列相同性は平均 50% 以下であるが MCMV・RCMV にも同番号で機能も同様の遺伝子が存在する^{11, 12)}. この領域には, CMV が線維芽細胞で増殖するのに必須な転写調節因子・DNA polymerase・virion 蛋白などの遺伝子 (~ 60 個) が存在する⁶⁾. これより右端では各動物 CMV 間でゲノム構造の多様性が高く, 宿主の動物種に適応して進化した領域と考えられ, 線維芽細胞での増殖に必須でない遺伝子や宿主免疫の攻撃を回避する遺伝子などが多数存在する.

HCMV 臨床株では IRL の代わりに AD169 株で欠失している UL133~151 が存在し, これらを含む UL 領域の右端 (UL128~151 もしくは ULb' 領域) は臨床株特有の形質発現に重要な領域である¹⁴⁾ (図 1). 特に UL128~UL131 は臨床株の血管内皮・上皮細胞への感染指向性を決定する遺伝子として最近注目されている^{13, 15)}. さらに, 上記 ORF に加え, HCMV ゲノムにコードされる少なくとも 11 種類の microRNA が報告されている¹⁶⁾. その中の miR-UL112-1 は NK 細胞活性化に関わる MICB の翻訳を抑制し, miR-US25-1 は複数の細胞周期関連遺伝子の発現を抑制する^{17, 18)}.

2. 吸着・侵入・放出

1) 感染機構

HCMV の細胞への感染機構は他のヘルペスウイルスと類似する¹⁹⁾. ウイルスは, エンベロープ蛋白が細胞表面の特異的レセプターを認識することで細胞質内に侵入する. その後 nucleocapsid 内のゲノム DNA が核内に移送され, ウイルス遺伝子が転写・翻訳されると共にウイルス DNA が複製される. 核内でウイルス DNA を packaging された nucleocapsid は核膜を通過後細胞質へ放出される. 細胞質において tegument を獲得後ウイルス感染によって形成された小胞膜に出芽し (secondary envelopment), その後細胞外に放出される. secondary envelopment は核周辺のウイルス因子が集積する領域 (virus factory or assembly complex) で生ずる.

2) 吸着・侵入機構

HCMV の envelope には多種類の糖蛋白が存在し, ウイ

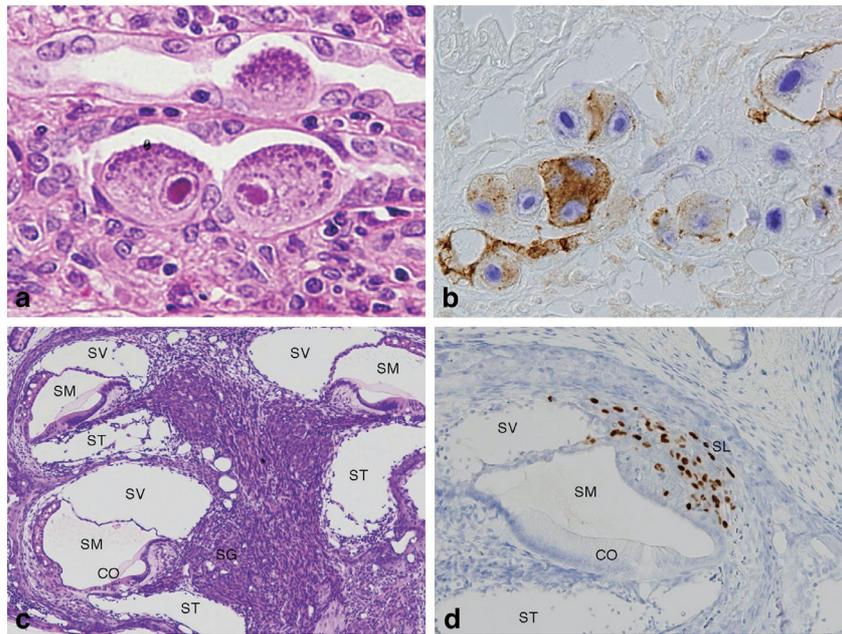


図 2 a: 先天性 HCMV 感染症によって死亡した新生児の腎組織 (HE 染色). 感染によって腫大した尿細管上皮細胞に核内及び細胞質封入体を認める (浜松医科大学学生実習標本).
 b: HCMV 感染ヒト胎盤組織におけるウイルス抗原と血管内皮細胞の免疫二重染色. 絨毛間質の毛細血管内皮 (茶色) にウイルス抗原 (青色) を認める. 血管内皮細胞は抗 CD31 抗体, ウイルス抗原は抗 HCMV IE1+E1 抗体で染色.
 c: MCMV 腹腔内感染 6 日後の新生児マウス蝸牛組織 (HE 染色). 前庭階 (SV), 鼓室階 (ST), 蝸牛階 (SM), コルチ器 (CO), 蝸牛神経節 (SG).
 d: c におけるウイルス抗原 (IE1) の免疫染色. ウイルス抗原 (茶色) を血管条 (SL) と前庭階 (SV) の一部に認めるがコルチ器 (CO) には認めない.

ルスの吸着・侵入や細胞融合に関与する. その一部は特定の細胞への感染指向性を決定する要因ともなる. Envelope 蛋白は, gB (UL55), gN (UL73), gO (UL74), gH (UL75), gM (UL100), gL (UL115), gpUL128, gpUL130, gpUL131A が知られ, 宿主細胞側のレセプターとして, heparan sulfate proteoglycans (HSPG), EGF レセプター (EGFR), PDGF α レセプター (PDGFR), integrin が明らかにされている. 宿主細胞の HSPG と接触する蛋白は主に gM/gN 複合体である²⁰⁾. 接触に引き続く安定な結合と宿主細胞内へのシグナル伝達には, リガンドとして gB が, レセプターとして EGFR, PDGFR, integrin が報告されている^{21, 22, 23)}. 前 2 者に関してはさらなる検討が必要とされ, 特に EGFR は HCMV のレセプターとしては否定的な報告もある²⁴⁾. Integrin については, 3 種 ($\alpha 2\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$, $\alpha V\beta 3$) の integrin 複合体が gB 蛋白と結合してウイルスの侵入に関与する^{23, 25)}.

3) 血管内皮・上皮細胞への吸着・侵入機構

最近注目されている envelope 蛋白が gH/gL (/gO) 複合体と gH/gL/gp (UL128,130,131A) 複合体である. 線維芽細胞への侵入には前者が, 血管内皮・上皮細胞への侵入には

両者が関与する. 線維芽細胞では中性 pH 下で envelope と細胞膜が直接融合し, 血管内皮・上皮細胞では endocytosis 後 envelope と endosome 膜が酸性 pH 下で融合する^{26, 27)}. gH/gL/UL128-131A は臨床株に存在し, in vivo における血管内皮細胞・上皮細胞・好中球・樹状細胞・マクロファージなどへの感染伝播に関わるとされる^{15, 28)}. 特に血管内では好中球を介したウイルス粒子の伝播に関与する. gH/gL/UL128-131A は線維芽細胞に対し若干の毒性があり, 臨床株を線維芽細胞で長期継代すると UL128-131 領域に変異・欠失が生じ易い²⁷⁾. AD169 株が線維芽細胞に感染し血管内皮細胞に感染しないのは, 線維芽細胞での長期継代で UL131 に変異を生じ gH/gL/UL128-131A を発現できないことによる²⁹⁾. 現時点では, gH/gL (/gO) と gH/gL/UL128-131A に対する宿主側のレセプターは報告されていない.

3. 転写・複製

1) 感染許容性

HCMV 感染細胞における感染様式は, 許容性感染, 非許容性感染, 潜伏感染に大別される. HCMV に許容性を示す細胞は多数知られ, 間葉系細胞 (線維芽細胞, 血管内皮細胞, 平滑筋細胞), 上皮系細胞 (網膜色素上皮細胞, 胎盤芽

養膜細胞, 腎尿管上皮細胞), 血球系細胞 (樹状細胞, マクロファージ), 神経系細胞 (神経前駆細胞, 神経細胞, グリア細胞) などがある³⁰⁾. しかし, 許容性細胞の殆どは初代培養細胞であり, 腫瘍細胞由来の細胞株で許容性を示すのは U373MG (ヒトグリオーマ由来) 細胞などに限られる. また, 細胞ごとに前述の侵入機構や細胞内環境の違いによって許容性に差が見られる. HCMV に対して最も高い許容性を示すのが線維芽細胞で, 広汎なウイルス遺伝子の転写・DNA複製・感染性粒子形成が生ずる. 感染細胞には封入体や類円形に腫大した細胞変性効果を認め, 最終的に細胞は融解壊死する.

2) 転写・複製機構

線維芽細胞において, HCMV 遺伝子は前初期 (IE) 遺伝子, 初期 (E) 遺伝子, 後期 (L) 遺伝子の順に転写翻訳され, それぞれ蛋白が形成される. この過程は 48 時間以上を要し, 単純ヘルペスウイルスの 6~9 時間に比して非常に遅い増殖サイクルである. IE では転写調節因子など, E では DNA ポリメラーゼ (UL54) や核酸のリン酸化酵素 (UL97, ガンシクロビルの 1 リン酸化酵素) など, L では virion 構造蛋白などが産生される⁶⁾.

一連のウイルス遺伝子転写機構における第一の律速段階は, IE 遺伝子 UL122/123 の転写である. この転写を制御するのが上流に存在する major immediate early (MIE) - promoter である³¹⁾. 強力な promoter として良く知られ, 一部改変されて市販の発現ベクターに組み込まれ広範囲に使用されている. 正確には enhancer/promoter と表記され, 転写開始点から -550 ぐらいまでが enhancer, -550 ~ -700 が unique, -700 ~ 1150 が modulator である. TATA box に近い enhancer の前半部に promoter を活性化する転写因子 (NF- κ B, CREB/ATF, AP1) 結合部が集積し, 後半部には抑制性転写因子 (YY1, ERF) 結合部がある.

UL122/123 の同一の転写物から splicing 後翻訳される代表的蛋白が IE72 (IE1), IE86 (IE2) で, それぞれ exon2/3/4, exon2/3/5 から構成される. IE72, IE86 は様々な宿主・ウイルス遺伝子の転写活性や蛋白機能に作用して細胞内環境をウイルス増殖に最適な状態に整える. IE72 は最初核内の ND10 (もしくは PML 小体) に点状に現れるが核全域に分布する. IE86 は ND10 領域から拡大する様に局在する³²⁾. ウイルス DNA の複製は ND10 で行われるが, IE72 はこれを妨げる宿主蛋白 (PML, Daxx, Sp100 など) の ND10 への集積を阻止する³³⁾. IE86 はウイルス増殖に必須である. IE72 は高 MOI の感染では必須ではないが, 低 MOI や In Vivo 感染でのウイルス増殖において重要である³⁴⁾.

4. 潜伏感染・再活性化

1) 潜伏感染

潜伏感染細胞として現在確実視されているのは, CD34 陽性の骨髄球系前駆細胞である. 抗 HCMV 抗体陽性 donor の G-CSF 刺激末梢血単核球分画もしくは骨髄細胞の 0.004~0.01% の細胞に, 1 個あたり 2~13 個のゲノムが存在する³⁵⁾. 潜伏感染細胞ではウイルスゲノムは宿主ゲノムとは別の episomal な状態で存在し, 前述の許容性感染で起こるウイルス遺伝子の転写は完全に抑制されている^{36, 37)}. 抑制状態の維持に, MIE-promoter 領域への抑制性因子 (YY-1, ERF) や非アセチル化・メチル化ヒストンの結合が関与する³⁸⁾. また, 潜伏感染細胞特異的なウイルス遺伝子転写機構も報告されている. 1) 最初に HCMV が潜伏感染した顆粒球・マクロファージ前駆細胞 (CFU-GM) において MIE-promoter 領域から新たに転写される latency-associated transcripts が報告された³⁹⁾. 2) 潜伏感染 CFU-GM 細胞において viral IL-10 をコードする UL111.5A 領域から特異的な transcript が発現する⁴⁰⁾. 3) tegument 蛋白の pp71 (UL82) はウイルス侵入後核内で Daxx に結合し阻止することで IE 遺伝子の転写を活性化するが, 潜伏感染細胞では UL81-82 のアンチセンス RNA (LUNA-RNA) が発現し UL82 の転写を阻止する⁴¹⁾. 4) 抗 HCMV 抗体陽性 donor の CD14 陽性単球・CD34 陽性骨髄前駆細胞に潜伏感染する臨床株の UL138 遺伝子が潜伏感染の維持に必須であることが報告されている⁴²⁾. しかし, 未分化な前駆細胞の細胞内環境に特異的ななどの様な因子が HCMV の潜伏感染に関わるのかについては未だ不明な点が多い. さらに, 血管内皮細胞も潜伏感染細胞として有力視されている. MCMV はマウス肝類洞内皮細胞に潜伏感染するが, HCMV では具体的に実証した報告はない⁴³⁾.

2) 再活性化

潜伏感染の再活性化が, 免疫抑制・炎症・感染・ストレスなどで生ずることは臨床的に良く知られている^{44, 45)}. 前述の抑制機構の解除によって再活性化すると考えられるが, その分子メカニズムの全貌は明らかでない. 重要な因子として TNF- α と cyclic AMP が知られている. 何れも最終的に MIE-promoter を活性化しウイルス増殖を引き起こす. TNF- α は TNF レセプターを通じたシグナルにより PKC と NF- κ B の活性化を生じ IE 遺伝子の転写を誘導する⁴⁶⁾. ストレスや炎症で生じた catecholamine, epinephrine, prostaglandin は細胞内 cyclic AMP 濃度の上昇を生じ CREB を介して MIE-promoter を活性化する^{44, 47)}. もう一つ再活性化で重要な概念は, 未分化な潜伏感染細胞の分化によって再活性化が生じることである. 前述の CD34 陽性骨髄球系前駆細胞を用いた ex vivo 及び in vitro 実験系で, HCMV が潜伏感染した同細胞を樹状細胞やマクロファージに分化させるとウイルスの再活性化が起こる⁴⁸⁾. この再活性化では, 分化誘導シグナルによる活性化因子 (NF- κ B, CREB/ATF, AP1) の MIE-promoter への結合のみならず,

抑制性因子 (YY-1, ERF) や非アセチル化・メチル化ヒストンの結合解除, すなわちヒストンアセチル化・脱メチル化を生ずるクロマチン構造の変化 (chromatin remodeling) が重要である³⁸⁾.

5. 宿主免疫

1) 自然免疫 (innate immunity)

自然免疫は感染直後から反応する重要な生体防御であると共に, 効率良く適応免疫を誘導する. MCMV では, 樹状細胞・マクロファージの Toll-like レセプター (TLR9, TLR3) がウイルスを検知して INF α/β が産生され, NK 細胞を活性化する⁴⁹⁾. HCMV では, TLR2 と gB/gH の相互作用が炎症性サイトカインを誘導する⁵⁰⁾. NK 細胞による CMV 感染細胞の排除機構に関しては MCMV を用いたマウス感染モデルで詳しく解析されている. 最初にマウス系統間での MCMV 感受性の違いに関わる Cmv-1 遺伝子座が発見され, これに含まれる NK gene complex の産物で NK 細胞表面に発現するレセプター分子 Ly-49H が同定された⁵¹⁾. C57BL/6 マウスでは, Ly-49H が MCMV 感染細胞表面に発現したリガンドであるウイルス由来の M157 蛋白を認識し NK 細胞が活性化する⁵²⁾. HCMV でもマウスと似た機構が存在すると推測されるが, 詳細は判っていない.

2) 適応免疫 (adaptive immunity) —液性免疫

HCMV に対する液性免疫では, 中和抗体がウイルス伝播と臓器傷害の抑制において重要である. これまで, 中和抗体の抗原として envelope 蛋白の gB 及び gH が重視され, 線維芽細胞と HCMV 実験室株を用いて計測した中和活性は感染後約 3 ヶ月で最高値に達する⁵³⁾. HCMV 感染妊婦から感染後経時的に採取された抗 HCMV 血清の中和活性の解析では, 計測に血管内皮細胞もしくは上皮細胞と HCMV 臨床株を用いると感染後 10 日で既に高い中和活性が出現する^{15, 53)}. また, これまで開発された Towne 株ワクチンや組換え gB ワクチン (gB/MF59) は上皮細胞への感染を阻止する中和抗体価が自然感染に比べ低い⁵⁴⁾. これらの事実から, 前述の血管内皮・上皮細胞への侵入に関わる gH/gL/UL128-131A 複合体中の gp (UL128-131A) に対する中和抗体が in vivo の感染防御では大きな役割を持つと推測される. 従って gH/gL/UL128-131A に対する中和活性の高いヒト単クローン抗体や同中和抗体を効果的に誘導するワクチンの開発が期待される.

3) 適応免疫—細胞性免疫

細胞性免疫では HCMV 特異的な CD8+ 及び CD4+T 細胞, さらに $\gamma\delta$ T 細胞が関与する. これらの細胞が常にウイルス増殖を抑制することで, HCMV 感染症は顕性化せず潜伏・持続感染状態が維持される. CMV の抗原ペプチドを特異的な細胞傷害性 T 細胞が認識し感染細胞を排除する事

実は MCMV において 1984 年に初めて報告された⁵⁵⁾. 骨髄移植においてドナーの HCMV 特異的 CD8+T 細胞をレシピエントに導入すると有効に HCMV 感染症を抑制できる⁵⁶⁾. 胎内感染でも HCMV 特異的な胎児 CD8+T 細胞が出現し機能する⁵⁷⁾.

CD8+ 及び CD4+T 細胞は, それぞれ, MHC class I 及び II 拘束性に HCMV 抗原ペプチドを認識する. これらの T 細胞によって virion 構造蛋白から転写調節因子まで幅広く抗原ペプチドが認識され, その種類は ORF の約 70% に達する⁵⁸⁾. 抗原認識に階層性があり, 反応し易い抗原も CD8+ 及び CD4+T 細胞で異なる. 主な抗原は, CD8+T 細胞では UL123 (IE72) > UL122 (IE86) > UL83 (pp65) > UL82, CD4+T 細胞では TRL14 > UL16 > UL55 (gB) > UL83 (pp65) である⁵⁹⁾. HCMV 特異的 T 細胞に関する研究は IE72 (IE1) と pp65 について行われているものが多い.

4) 免疫の老化と HCMV 感染

健常 HCMV キャリアにおける HCMV 反応性 CD8+T 細胞の比率は中央値で 10% と予想以上に高く, 40% に達することもある⁵⁸⁾. また, 意外なことに加齢に伴ってこの比率が上昇する^{60, 61)}. どのような機構によるのかは未だ不明であるが, 加齢に伴って HCMV 反応性 T 細胞の oligoclonal な増大 (memory inflation) を生じると, ナイーブ T 細胞が減少し HCMV 以外の感染症に対する防御能の低下を来す^{62, 63)}. 一方, 長寿の家系では此の様な現象が見られない⁶⁴⁾. これらの事実から HCMV に対する T 細胞反応の増大が免疫の老化 (疲弊) と密接に関連し, その重要な指標と考えられている^{65, 66)}.

6. 免疫回避・細胞死抑制

HCMV は潜伏・持続感染することで終生人体に寄生する. これを維持するためにウイルスは多数の遺伝子を保有している. その中でも重要なのが T 細胞・NK 細胞による攻撃の回避と感染細胞の細胞死抑制に関わる遺伝子である. ウイルスはこれらの遺伝子産物を用いて宿主との共生を成立させる. 一方, これらのウイルス遺伝子産物が潜伏・持続感染している宿主細胞の機能障害や形質変化を誘導することも考えられる. 例えば, HCMV が腫瘍細胞に感染すると腫瘍細胞が腫瘍免疫や抗癌剤に対する抵抗性を獲得して悪性度を増す可能性がある (oncomodulation)⁶⁷⁾. 真偽については未だ論争中であるが, 膠芽腫 (悪性グリオーマ) ではこの様な症例が報告されている^{68, 69, 70)}. また, 動脈硬化や自己免疫疾患との関連も示唆されている⁷¹⁾.

1) 免疫回避 (immune evasion)

感染初期では, tegument 蛋白の pp65 (UL83) が IE72 (IE1) をリン酸化して T 細胞への抗原提示を阻止し, また

NKp30 を抑制して NK 細胞活性化を阻止する^{72, 73)}。US 領域の US2, US3, US6, US10, US11 蛋白は MHC class I とペプチド複合体の生成・移送を阻止して class I 分子の発現を抑制し, CD8+T 細胞からの攻撃を回避する^{74, 75, 76)}。US2 蛋白は INF- γ 誘導性 MHC class II 分子の発現も抑制する^{77, 78)}。一方, MHC class I 分子の発現が欠落した感染細胞は NK 細胞の標的となるが, UL16, UL18, UL40, UL141, UL142 蛋白は NK 細胞の活性化を阻止する^{79, 80, 81)}。前述した HCMV microRNA の miR-UL112-1 も NK 細胞活性化を阻止する¹⁷⁾。

免疫回避とはやや異なるが, ケモカイン・サイトカインやそのレセプターに類似したウイルス蛋白も報告されている。UL33, UL78, US27, US28 蛋白は G 蛋白結合型レセプターホモログで, US28 蛋白は CC 及び CX3C ケモカインのレセプター活性を持ち細胞増殖や血管新生を誘導する^{82, 83, 84)}。UL111a, UL144, UL146 蛋白は, それぞれ, 免疫抑制性サイトカイン IL-10, TNF レセプター, 好中球走化因子 IL-8 のホモログである^{85, 86, 87)}。

2) 細胞死抑制

CMV 感染が細胞死 (apoptosis, necrosis) を抑制する現象は, HCMV では線維芽細胞を, MCMV では大脳皮質神経細胞を用いて初めて報告された^{88, 89)}。HCMV の主な細胞死抑制遺伝子は UL36 から UL45 までの 12kb の領域に存在するが, 興味深いことに MCMV でも同様に M36~M45 領域に存在する⁹⁰⁾ (図 1)。同定されている遺伝子は, HCMV では UL36, UL37x1, UL38, UL45 で, これに対応した MCMV 遺伝子は, M36, m38.5, M38, M45 である。UL36, M36 蛋白は, viral inhibitor of caspase-8-induced apoptosis (vICA) で, caspase-8 を阻害して apoptosis を抑制する⁹¹⁾。UL37x1, m38.5 蛋白は, viral mitochondria-localized inhibitor of apoptosis (vMIA) で, mitochondria において Bax を介した apoptosis を抑制する⁹²⁾。UL38 蛋白は ER stress 誘導性の apoptosis を抑制するが, M38 蛋白の機能は不明である⁹³⁾。UL45, M45 蛋白は, ヘルペスウイルスのリボ核酸還元酵素サブユニットのホモログであるが, 酵素活性は無く別の機能が推測されている⁹⁴⁾。M45 蛋白は TNF レセプター及び Fas シグナルで誘導される necrosis を抑制するが, これは adaptor kinase である RIP-1 及び RIP-3 を阻害することによる⁹⁵⁾。UL45 の機能は不明である。MCMV には m41.1 が存在し, 蛋白は mitochondria において Bak を介した apoptosis を抑制する⁹⁶⁾。さらに上記遺伝子群とは別に HCMV では UL の TRL/IRL 領域から転写される 2.7kb の非翻訳 RNA (β 2.7RNA) が, mitochondria の電子伝達系 complex I に結合し膜電位を安定化して apoptosis を抑制する⁹⁷⁾。また, IE72 (IE1) 及び IE86 (IE2) も間接的に apoptosis シグナルを阻害する⁸⁸⁾。

7. 母子感染・先天性 HCMV 感染症

1) 疫学

HCMV の母子感染は世界的に全出生の約 1%, 本邦では 0.31% (国立感染症研 井上直樹らによる) でみられ, その内の約 10% (本邦では約 20%) で子宮内発育遅延・肝脾腫・小頭症などの顕性感染を呈し, 残りの 10~20% の不顕性感染児で発育期に感音性難聴や精神発達遅滞等の機能障害を生ずる^{98, 99)}。世界の年間出生数を約 1 億 5 千万人に想定すると, 現在でも, 少なくとも毎年数十万人の障害児が生まれていることになる。母子感染において, 顕性感染児の頻度は, 母体が初感染 (抗 HCMV 抗体陰性) の場合 30~40% と高く, 再感染では 1~2% と低頻度である¹⁰⁰⁾。従って, 母体が既感染もしくは中和抗体を保有していることが感染防御において重要である。本邦では母体の初感染率が高いとされており, 近年の母体の抗体保有率低下 (66%) と関連している可能性がある。

2) 胎盤感染

HCMV 母子感染の経路には, 経胎盤感染・産道感染・母乳感染があり, 児の予後が問題となるのは経胎盤感染である。HCMV が母体から胎児へ移行するには, まずウイルスの胎盤感染が成立することである。ヒト胎盤は母体血の中に胎児由来の絨毛が浮遊する構造を呈するが, 一部の絨毛は母体の子宮筋層に付着・侵入している¹⁰¹⁾。絨毛表面を覆う栄養膜細胞は, 母体・胎児間の物質交換で重要な役割を果たすと共に, ウイルスの侵入門戸ともなる。胎盤感染では, HCMV は栄養膜外層の合胞体栄養膜細胞には感染しないが, 内層の細胞性栄養膜細胞には感染し増殖する¹⁰²⁾。最初に HCMV が感染する細胞は, 子宮筋層に侵入している浸潤性栄養膜細胞と考えられている¹⁰³⁾。その後, ウイルスは絨毛間質の間葉系細胞・マクロファージ・毛細血管内皮に感染し, 胎児血中の細胞にウイルスが伝播する¹⁰⁴⁾ (図 2b)。母体血中の中和抗体, 特に高力価抗体は栄養膜細胞への感染防御に最も有効で, 高力価免疫グロブリン投与による受動免疫療法が既に行われている。高力価中和抗体 (high avidity IgG) の存在下では, IgG-virion 複合体は栄養膜外層の合胞体栄養膜細胞に胎児性 Fc レセプターを介して取り込まれ感染は成立しない。一方, 低力価中和抗体 (low avidity IgG) の存在下では, IgG-virion 複合体は同様に栄養膜細胞に取り込まれるが transcytosis され, ウイルスが内層の細胞性栄養膜細胞で感染・増殖し, むしろ中和抗体が感染を増長させることが知られている^{105, 106)}。臨床的に未治療の HCMV 母子感染では超音波画像で胎盤の肥厚・肥大所見を認めるが, 高力価免疫グロブリン投与によって胎盤所見の正常化と母子感染の防御が可能である¹⁰⁴⁾。HCMV の絨毛感染は絨毛の破壊・線維化・毛細血管の消失を生じ, 胎盤機能障害 (特に低酸素血症) をきたす¹⁰⁷⁾。感

染胎盤の肥厚は代償性の血管増生によると考えられている。子宮内発育遅延・肝脾腫は胎盤機能障害に関連し出生後に回復し得るが、ウイルス感染による脳障害は回復せず終生残る¹⁰⁸⁾。また、動物実験にはMCMVよりも経胎盤感染し易いGPCMVを用いたモルモット感染モデルが用いられている^{13, 109)}。

3) 脳障害と難聴

胎児脳はCMVの標的となり易い臓器である¹¹⁰⁾。特に妊娠初期(～13週)に感染すると脳障害の頻度が高くなる¹¹¹⁾。この時期の胎児脳では脳室壁の神経前駆細胞の増殖・分化・移動による脳形成が最も盛んである¹¹⁰⁾。小頭症などの重篤な脳障害は、神経前駆細胞にウイルスが感染することで生ずると考えられる。MCMV及びサルCMVによる胎内感染実験では、脳室壁の神経前駆細胞に高頻度にウイルス抗原が認められる^{112, 113)}。マウス及びヒト胎児脳から採取した培養神経前駆細胞(Neurosphere)は線維芽細胞に近いウイルス感受性を示し、感染によって融解壊死や増殖・分化・移動障害を生ずる^{114, 115)}。これらの実験結果はヒト症例の脳室周囲石灰化や脳室拡大などの画像所見と矛盾しない¹¹⁶⁾。さらに、新生仔マウス脳への感染実験では、増殖・移動が終了した発育期大脳神経細胞でウイルス抗原が1～2週間持続的に発現する^{117, 118)}。また、小脳の形成障害も報告されているが、この場合は神経細胞への直接感染よりも炎症に伴う間接的な影響が考えられている¹¹⁹⁾。この時期(マウスでは生後2週間まで、ヒトでは妊娠後期)のCMV感染では、器質的傷害は軽微で主に神経・精神機能障害を生ずると推測されるが更なる検討が必要である。

感音性難聴の約30%がHCMVの胎内感染によるとされている¹²⁰⁾。HCMV感染による難聴は進行性で、出生時の聴力検査で見逃され数ヶ月～数年後に発見される場合もある¹²⁰⁾。従って、幼児期から学童期の原因不明の難聴にはHCMVによるものが含まれている可能性が高い。これを裏付ける様に、本邦では、原因が特定し得なかった難聴児の“へその緒”を用いたPCR検査で31例中7例においてHCMV DNAが検出された¹²¹⁾。HCMV胎内感染による難聴は、出生後に抗ウイルス薬を投与することで発症・進行を抑制でき、人工内耳による治療も行われている¹²⁰⁾。マウスやモルモットの感染実験では、ウイルス抗原を蝸牛の外リンパ洞・蝸牛神経節の間質細胞・血管条の血管内皮と間質細胞に認めるが、音の振動を感知するコルチ器や神経節の神経細胞には認めない^{109, 122)}(**図 2cd**)。CMVによる難聴は内耳の直接破壊よりも間接的な機能障害の可能性も考えられる。

おわりに

本総説では、HCMVの生物学、免疫、ウイルス宿主相互作用、母子感染を中心に述べた。ここで触れなかった診断、

病態、治療、抗ウイルス薬などについては他の成書や良いレビューを参照されたい^{2, 6, 123)}。

骨髄・臓器移植やAIDS等の免疫不全患者を扱う臨床現場では、HCMV抗原血症の検査がroutineに行われている。その為、殆どの症例においてHCMV感染症に対する早期の治療が可能となり大事に至ることは少ない。病理診断医である筆者が時々見るHCMV感染は消化管感染である。難治性もしくは増悪期の潰瘍性大腸炎(UC)において、HCMV感染細胞が病変部に検出されることがある。特にステロイド治療を受けている症例で良く見受けられる。UCとHCMVとの関係は消化器内科医の間では常識化しているが、何故UCの病巣にHCMV感染細胞が出現するのか、UCの病因もしくは増悪因子なのかについては未だ検討が必要である¹²⁴⁾。これからも意外な疾病とHCMVとの関連が見つかる可能性がある。

最後に、HCMV感染は健常者では問題にならないが、免疫の項で触れた様に最近の研究の進展で潜伏状態のHCMVは決して静かに眠っているのではなく、むしろ常に宿主免疫を刺激していることが明らかとなった。また、宿主T細胞がHCMVの抗原刺激に対して予想以上に大きな反応をするが、その理由は判っていない。ただ漠然とではあるが、このような現象はウイルスと宿主の“共生”に関わる要因の一つと推測される。共生現象はヘルペスウイルス感染症を考える上で重要な概念であるが¹²⁵⁾、分子メカニズムの解明は始まったばかりであり今後の進展が期待される。

参考文献

- 1) Ribbert H.: Über protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern. Zbl Allg Pathol. 15:945-948, 1904.
- 2) Reddehase MJ.: Preface: 2006. Cytomegaloviruses Molecular Biology and Immunology. Reddehase MJ. Caister Academic Press. Mainz, Germany.
- 3) Smith MG. Propagation of salivary gland virus of the mouse in tissue cultures. Proc Soc Exp Biol Med 86: 435-440, 1954.
- 4) Weller TH, Macauley JC, Craig JM, Wirth P.: Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illness resembling cytomegalic inclusion disease. Proc Soc Exp Biol Med. 94:4-12, 1957.
- 5) Plotkin SA, Furukawa T, Zygraich N, Huygelen C.: Candidate cytomegalovirus strain for human vaccination. Infect Immun 12: 521-527, 1975.
- 6) Mocarski ES, Shenk T, Pass RF.: Cytomegalovirus: 2773-2818, 2007. Field's Virology 5th ed. Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Reizman B, Straus SE. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
- 7) Varnum SM, Streblow DN, Monroe ME, Smith P, Auberry KJ, Pasa-Tolic L, Wang D, Camp DG, 2nd, Rodland K, Wiley S, Britt W, Shenk T, Smith RD, Nelson JA. : Identification of proteins in human cytomegalovirus (HCMV) particles: the HCMV pro-

- teome. *J Virol* 78: 10960-10966, 2004.
- 8) Boeckh M, Bowden RA, Goodrich JM, Pettinger M, Meyers JD.: Cytomegalovirus antigen detection in peripheral blood leukocytes after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 80: 1358-1364, 1992.
 - 9) Chee MS, Bankier AT, Beck S, Bohni R, Brown CM, Cerny R, Horsnell T, Hutchison CA, 3rd, Kouzarides T, Martignetti JA: Analysis of the protein-coding content of the sequence of human cytomegalovirus strain AD169. *Curr Top Microbiol Immunol* 154: 125-169, 1990.
 - 10) Murphy E, Yu D, Grimwood J, Schmutz J, Dickson M, Jarvis MA, Hahn G, Nelson JA, Myers RM, Shenk TE.: Coding potential of laboratory and clinical strains of human cytomegalovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 14976-14981, 2003.
 - 11) Rawlinson WD, Farrell HE, Barrell BG.: Analysis of the complete DNA sequence of murine cytomegalovirus. *J Virol* 70: 8833-8849, 1996.
 - 12) Vink C, Beuken E, Bruggeman CA.: Complete DNA sequence of the rat cytomegalovirus genome. *J Virol* 74: 7656-7665, 2000.
 - 13) Yamada S, Nozawa N, Katano H, Fukui Y, Tsuda M, Tsutsui Y, Kurane I, Inoue N. : Characterization of the guinea pig cytomegalovirus genome locus that encodes homologs of human cytomegalovirus major immediate-early genes, UL128, and UL130. *Virology* 391: 99-106, 2009.
 - 14) Cha TA, Tom E, Kemble GW, Duke GM, Mocarski ES, Spaete RR.: Human cytomegalovirus clinical isolates carry at least 19 genes not found in laboratory strains. *J Virol* 70: 78-83, 1996.
 - 15) Revello MG, and Gerna G.: Human cytomegalovirus tropism for endothelial/epithelial cells: scientific background and clinical implications. *Rev Med Virol* 20: 136-155, 2010.
 - 16) Fannin Rider PJ, Dunn W, Yang E, Liu F.: Human cytomegalovirus microRNAs. *Curr Top Microbiol Immunol* 325: 21-39, 2008.
 - 17) Stern-Ginossar N, Elefant N, Zimmermann A, Wolf DG, Saleh N, Biton M, Horwitz E, Prokocimer Z, Prichard M, Hahn G, Goldman-Wohl D, Greenfield C, Yagel S, Hengel H, Altuvia Y, Margalit H, Mandelboim O.: Host immune system gene targeting by a viral miRNA. *Science* 317: 376-381, 2007.
 - 18) Grey F, Tirabassi R, Meyers H, Wu G, McWeeney S, Hook L, Nelson JA. A viral microRNA down-regulates multiple cell cycle genes through mRNA 5'UTRs. *PLoS Pathog* 6: e1000967, 2010.
 - 19) 森康子.: 3. ヘルペスウイルスの感染機構—特に宿主細胞への侵入および粒子成熟機構. *ウイルス* 57: 151-158, 2007.
 - 20) Kari B, Gehrz R.: Structure, composition and heparin binding properties of a human cytomegalovirus glycoprotein complex designated gC-II. *J Gen Virol* 74 (Pt 2): 255-264, 1993.
 - 21) Wang X, Huong SM, Chiu ML, Raab-Traub N, Huang ES.: Epidermal growth factor receptor is a cellular receptor for human cytomegalovirus. *Nature* 424: 456-461, 2003.
 - 22) Soroceanu L, Akhavan A, Cobbs CS.: Platelet-derived growth factor-alpha receptor activation is required for human cytomegalovirus infection. *Nature* 455: 391-395, 2008.
 - 23) Feire AL, Koss H, Compton T.: Cellular integrins function as entry receptors for human cytomegalovirus via a highly conserved disintegrin-like domain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 15470-15475, 2004.
 - 24) Isaacson MK, Feire AL, Compton T.: Epidermal growth factor receptor is not required for human cytomegalovirus entry or signaling. *J Virol* 81: 6241-6247, 2007.
 - 25) Feire AL, Roy RM, Manley K, Compton T.: The glycoprotein B disintegrin-like domain binds beta 1 integrin to mediate cytomegalovirus entry. *J Virol* 84: 10026-10037, 2010.
 - 26) Wille PT, Knoche AJ, Nelson JA, Jarvis MA, Johnson DC.: A human cytomegalovirus gO-null mutant fails to incorporate gH/gL into the virion envelope and is unable to enter fibroblasts and epithelial and endothelial cells. *J Virol* 84: 2585-2596, 2010.
 - 27) Ryckman BJ, Jarvis MA, Drummond DD, Nelson JA, Johnson DC.: Human cytomegalovirus entry into epithelial and endothelial cells depends on genes UL128 to UL150 and occurs by endocytosis and low-pH fusion. *J Virol* 80: 710-722, 2006.
 - 28) Hahn G, Revello MG, Patrone M, Percivalle E, Campanini G, Sarasini A, Wagner M, Gallina A, Milanese G, Koszinowski U, Baldanti F, Gerna G.: Human cytomegalovirus UL131-128 genes are indispensable for virus growth in endothelial cells and virus transfer to leukocytes. *J Virol* 78: 10023-10033, 2004.
 - 29) Wang D, Shenk T.: Human cytomegalovirus UL131 open reading frame is required for epithelial cell tropism. *J Virol* 79: 10330-10338, 2005.
 - 30) Sinzger C, Digel M, Jahn G.: Cytomegalovirus cell tropism. *Curr Top Microbiol Immunol* 325: 63-83, 2008.
 - 31) Stinski MF, Isomura H.: Role of the cytomegalovirus major immediate early enhancer in acute infection and reactivation from latency. *Med Microbiol Immunol* 197: 223-231, 2008.
 - 32) Ishov AM, Stenberg RM, Maul GG.: Human cytomegalovirus immediate early interaction with host nuclear structures: definition of an immediate transcript environment. *J Cell Biol* 138: 5-16, 1997.
 - 33) Tavalai N, Stamminger T.: Intrinsic cellular defense mechanisms targeting human cytomegalovirus. *Virus Res* 2010.
 - 34) Isomura H, Stinski MF.: The human cytomegalovirus major immediate-early enhancer determines the efficiency of immediate-early gene transcription and viral replication in permissive cells at low multiplicity of infection. *J Virol* 77: 3602-3614, 2003.
 - 35) Slobedman B, Mocarski ES.: Quantitative analysis of latent human cytomegalovirus. *J Virol* 73: 4806-4812, 1999.
 - 36) Cheung AK, Abendroth A, Cunningham AL, Slobedman B.: Viral gene expression during the establish-

- ment of human cytomegalovirus latent infection in myeloid progenitor cells. *Blood* 108: 3691-3699, 2006.
- 37) Sinclair J, and Sissons P.: Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Gen Virol* 87: 1763-1779, 2006.
 - 38) Sinclair J.: Chromatin structure regulates human cytomegalovirus gene expression during latency, reactivation and lytic infection. *Biochim Biophys Acta* 1799: 286-295, 2010.
 - 39) Kondo K, Kaneshima H, Mocarski ES.: Human cytomegalovirus latent infection of granulocyte-macrophage progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 11879-11883, 1994.
 - 40) Jenkins C, Abendroth A, Slobedman B.: A novel viral transcript with homology to human interleukin-10 is expressed during latent human cytomegalovirus infection. *J Virol* 78: 1440-1447, 2004.
 - 41) Bego M, Maciejewski J, Khaiboullina S, Pari G, St Jeor S.: Characterization of an antisense transcript spanning the UL81-82 locus of human cytomegalovirus. *J Virol* 79: 11022-11034, 2005.
 - 42) Goodrum F, Reeves M, Sinclair J, High K, Shenk T.: Human cytomegalovirus sequences expressed in latently infected individuals promote a latent infection in vitro. *Blood* 110: 937-945, 2007.
 - 43) Seckert CK, Renzaho A, Tervo HM, Krause C, Deegen P, Kuhnappel B, Reddehase MJ, Grzimek NK.: Liver sinusoidal endothelial cells are a site of murine cytomegalovirus latency and reactivation. *J Virol* 83: 8869-8884, 2009.
 - 44) Prosch S, Wendt CE, Reinke P, Priemer C, Oppert M, Kruger DH, Volk HD, Docke WD.: A novel link between stress and human cytomegalovirus (HCMV) infection: sympathetic hyperactivity stimulates HCMV activation. *Virology* 272: 357-365, 2000.
 - 45) Kutza AS, Muhl E, Hackstein H, Kirchner H, Bein G.: High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients. *Clin Infect Dis* 26: 1076-1082, 1998.
 - 46) Stein J, Volk HD, Liebenthal C, Kruger DH, Prosch S.: Tumour necrosis factor alpha stimulates the activity of the human cytomegalovirus major immediate early enhancer/promoter in immature monocytic cells. *J Gen Virol* 74 (Pt 11): 2333-2338, 1993.
 - 47) Kline JN, Hunninghake GM, He B, Monick MM, Hunninghake GW.: Synergistic activation of the human cytomegalovirus major immediate early promoter by prostaglandin E2 and cytokines. *Exp Lung Res* 24: 3-14, 1998.
 - 48) Reeves MB, MacAry PA, Lehner PJ, Sissons JG, Sinclair JH.: Latency, chromatin remodeling, and reactivation of human cytomegalovirus in the dendritic cells of healthy carriers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 4140-4145, 2005.
 - 49) Tabeta K, Georgel P, Janssen E, Du X, Hoebe K, Crozat K, Mudd S, Shamel L, Sovath S, Goode J, Alexopoulou L, Flavell RA, Beutler B.: Toll-like receptors 9 and 3 as essential components of innate immune defense against mouse cytomegalovirus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 3516-3521, 2004.
 - 50) Boehme KW, Guerrero M, Compton T.: Human cytomegalovirus envelope glycoproteins B and H are necessary for TLR2 activation in permissive cells. *J Immunol* 177: 7094-7102, 2006.
 - 51) Scalzo AA, Fitzgerald NA, Wallace CR, Gibbons AE, Smart YC, Burton RC, Shellam GR.: The effect of the *Cmv-1* resistance gene, which is linked to the natural killer cell gene complex, is mediated by natural killer cells. *J Immunol* 149: 581-589, 1992.
 - 52) Arase H, Mocarski ES, Campbell AE, Hill AB, Lanier LL.: Direct recognition of cytomegalovirus by activating and inhibitory NK cell receptors. *Science* 296: 1323-1326, 2002.
 - 53) Gerna G, Sarasini A, Patrone M, Percivalle E, Fiorina L, Campanini G, Gallina A, Baldanti F, Revello MG.: Human cytomegalovirus serum neutralizing antibodies block virus infection of endothelial/epithelial cells, but not fibroblasts, early during primary infection. *J Gen Virol* 89: 853-865, 2008.
 - 54) Cui X, Meza BP, Adler SP, McVoy MA.: Cytomegalovirus vaccines fail to induce epithelial entry neutralizing antibodies comparable to natural infection. *Vaccine* 26: 5760-5766, 2008.
 - 55) Reddehase MJ, Koszinowski UH.: Significance of herpesvirus immediate early gene expression in cellular immunity to cytomegalovirus infection. *Nature* 312: 369-371, 1984.
 - 56) Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ, Finch RJ, Watanabe KS, Thomas ED, Riddell SR.: Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *N Engl J Med* 333: 1038-1044, 1995.
 - 57) Marchant A, Appay V, Van Der Sande M, Dulphy N, Liesnard C, Kidd M, Kaye S, Ojuola O, Gillespie GM, Vargas Cuero AL, Cerundolo V, Callan M, McAdam KP, Rowland-Jones SL, Donner C, McMichael AJ, Whittle H.: Mature CD8(+) T lymphocyte response to viral infection during fetal life. *J Clin Invest* 111: 1747-1755, 2003.
 - 58) Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, Taormina C, Pelte C, Ruchti F, Sleath PR, Grabstein KH, Hosken NA, Kern F, Nelson JA, Picker LJ.: Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med* 202: 673-685, 2005.
 - 59) Crough T, Khanna R.: Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev* 22: 76-98, Table of Contents, 2009.
 - 60) Khan N, Shariff N, Cobbold M, Bruton R, Ainsworth JA, Sinclair AJ, Nayak L, Moss PA.: Cytomegalovirus seropositivity drives the CD8 T cell repertoire toward greater clonality in healthy elderly individuals. *J Immunol* 169: 1984-1992, 2002.
 - 61) Vescovini R, Biasini C, Fagnoni FF, Telera AR, Zanlari L, Pedrazzoni M, Bucci L, Monti D, Medici MC, Chezzi C, Franceschi C, Sansoni P.: Massive load of functional effector CD4+ and CD8+ T cells against

- cytomegalovirus in very old subjects. *J Immunol* 179: 4283-4291, 2007.
- 62) Khan N, Hislop A, Gudgeon N, Cobbold M, Khanna R, Nayak L, Rickinson AB, Moss PA.: Herpesvirus-specific CD8 T cell immunity in old age: cytomegalovirus impairs the response to a coresident EBV infection. *J Immunol* 173: 7481-7489, 2004.
 - 63) Hadrup SR, Strindhall J, Kollgaard T, Seremet T, Johansson B, Pawelec G, Thor Straten P, Wikby A.: Longitudinal studies of clonally expanded CD8 T cells reveal a repertoire shrinkage predicting mortality and an increased number of dysfunctional cytomegalovirus-specific T cells in the very elderly. *J Immunol* 176: 2645-2653, 2006.
 - 64) Derhovanessian E, Maier AB, Beck R, Jahn G, Hahnel K, Slagboom PE, de Craen AJ, Westendorp RG, Pawelec G.: Hallmark features of immunosenescence are absent in familial longevity. *J Immunol* 185: 4618-4624, 2010.
 - 65) Derhovanessian E, Larbi A, Pawelec G.: Biomarkers of human immunosenescence: impact of Cytomegalovirus infection. *Curr Opin Immunol* 21: 440-445, 2009.
 - 66) Moss P.: The emerging role of cytomegalovirus in driving immune senescence: a novel therapeutic opportunity for improving health in the elderly. *Curr Opin Immunol* 22: 529-534, 2010.
 - 67) Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J.: The story of human cytomegalovirus and cancer: increasing evidence and open questions. *Neoplasia* 11: 1-9, 2009.
 - 68) Meyer MA.: Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 359: 1850; author reply 1850, 2008.
 - 69) Wen PY, Kesari S.: Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 359: 492-507, 2008.
 - 70) Miller G.: Brain cancer. A viral link to glioblastoma? *Science* 323: 30-31, 2009.
 - 71) Soderberg-Naucler C.: Does cytomegalovirus play a causative role in the development of various inflammatory diseases and cancer? *J Intern Med* 259: 219-246, 2006.
 - 72) Gilbert MJ, Riddell SR, Plachter B, Greenberg PD.: Cytomegalovirus selectively blocks antigen processing and presentation of its immediate-early gene product. *Nature* 383: 720-722, 1996.
 - 73) Arnon TI, Achdout H, Levi O, Markel G, Saleh N, Katz G, Gazit R, Gonen-Gross T, Hanna J, Nahari E, Porgador A, Honigman A, Plachter B, Mevorach D, Wolf DG, Mandelboim O.: Inhibition of the Nkp30 activating receptor by pp65 of human cytomegalovirus. *Nat Immunol* 6: 515-523, 2005.
 - 74) Ahn K, Gruhler A, Galocha B, Jones TR, Wiertz EJ, Ploegh HL, Peterson PA, Yang Y, Fruh K.: The ER-luminal domain of the HCMV glycoprotein US6 inhibits peptide translocation by TAP. *Immunity* 6: 613-621, 1997.
 - 75) Jones TR, Wiertz EJ, Sun L, Fish KN, Nelson JA, Ploegh HL.: Human cytomegalovirus US3 impairs transport and maturation of major histocompatibility complex class I heavy chains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 11327-11333, 1996.
 - 76) Wiertz EJ, Jones TR, Sun L, Bogyo M, Geuze HJ, Ploegh HL.: The human cytomegalovirus US11 gene product dislocates MHC class I heavy chains from the endoplasmic reticulum to the cytosol. *Cell* 84: 769-779, 1996.
 - 77) Tomazin R, Boname J, Hegde NR, Lewinsohn DM, Altschuler Y, Jones TR, Cresswell P, Nelson JA, Riddell SR, Johnson DC.: Cytomegalovirus US2 destroys two components of the MHC class II pathway, preventing recognition by CD4+ T cells. *Nat Med* 5: 1039-1043, 1999.
 - 78) Miller DM, Rahill BM, Boss JM, Lairmore MD, Durbin JE, Waldman JW, Sedmak DD.: Human cytomegalovirus inhibits major histocompatibility complex class II expression by disruption of the Jak/Stat pathway. *J Exp Med* 187: 675-683, 1998.
 - 79) Mocarski ES, Jr.: Immunomodulation by cytomegaloviruses: manipulative strategies beyond evasion. *Trends Microbiol* 10: 332-339, 2002.
 - 80) Sutherland CL, Chalupny NJ, Cosman D.: The UL16-binding proteins, a novel family of MHC class I-related ligands for NKG2D, activate natural killer cell functions. *Immunol Rev* 181: 185-192, 2001.
 - 81) Tomasec P, Braud VM, Rickards C, Powell MB, McSharry BP, Gadola S, Cerundolo V, Borysiewicz LK, McMichael AJ, Wilkinson GW.: Surface expression of HLA-E, an inhibitor of natural killer cells, enhanced by human cytomegalovirus gpUL40. *Science* 287: 1031, 2000.
 - 82) Chee MS, Satchwell SC, Preddie E, Weston KM, Barrell BG.: Human cytomegalovirus encodes three G protein-coupled receptor homologues. *Nature* 344: 774-777, 1990.
 - 83) Streblow DN, Vomaske J, Smith P, Melnychuk R, Hall L, Pancheva D, Smit M, Casarosa P, Schlaepfer DD, Nelson JA.: Human cytomegalovirus chemokine receptor US28-induced smooth muscle cell migration is mediated by focal adhesion kinase and Src. *J Biol Chem* 278: 50456-50465, 2003.
 - 84) Maussang D, Verzijl D, van Walsum M, Leurs R, Holl J, Pleskoff O, Michel D, van Dongen GA, Smit MJ.: Human cytomegalovirus-encoded chemokine receptor US28 promotes tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 13068-13073, 2006.
 - 85) Kotenko SV, Saccani S, Izotova LS, Mirochnitchenko OV, Pestka S.: Human cytomegalovirus harbors its own unique IL-10 homolog (cmvIL-10). *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 1695-1700, 2000.
 - 86) Benedict CA, Butrovich KD, Lurain NS, Corbeil J, Rooney I, Schneider P, Tschopp J, Ware CF.: Cutting edge: a novel viral TNF receptor superfamily member in virulent strains of human cytomegalovirus. *J Immunol* 162: 6967-6970, 1999.
 - 87) Penfold ME, Dairaghi DJ, Duke GM, Saederup N, Mocarski ES, Kemble GW, Schall TJ.: Cytomegalovirus encodes a potent alpha chemokine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 9839-9844, 1999.
 - 88) Zhu H, Shen Y, Shenk T. Human cytomegalovirus IE1 and IE2 proteins block apoptosis.: *J Virol* 69: 7960-

- 7970, 1995.
- 89) Kosugi I, Shinmura Y, Li RY, Aiba-Masago S, Baba S, Miura K, Tsutsui Y.: Murine cytomegalovirus induces apoptosis in non-infected cells of the developing mouse brain and blocks apoptosis in primary neuronal culture. *Acta Neuropathol* 96: 239-247, 1998.
 - 90) Brune W.: Inhibition of programmed cell death by cytomegaloviruses. *Virus Res* 2010.
 - 91) Skaletskaya A, Bartle LM, Chittenden T, McCormick AL, Mocarski ES, Goldmacher VS.: A cytomegalovirus-encoded inhibitor of apoptosis that suppresses caspase-8 activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 7829-7834, 2001.
 - 92) Goldmacher VS, Bartle LM, Skaletskaya A, Dionne CA, Kedersha NL, Vater CA, Han JW, Lutz RJ, Watanabe S, Cahir McFarland ED, Kieff ED, Mocarski ES, Chittenden T.: A cytomegalovirus-encoded mitochondria-localized inhibitor of apoptosis structurally unrelated to Bcl-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 12536-12541, 1999.
 - 93) Moorman NJ, Cristea IM, Terhune SS, Rout MP, Chait BT, Shenk T.: Human cytomegalovirus protein UL38 inhibits host cell stress responses by antagonizing the tuberous sclerosis protein complex. *Cell Host Microbe* 3: 253-262, 2008.
 - 94) Lembo D, Brune W.: Tinkering with a viral ribonucleotide reductase. *Trends Biochem Sci* 34: 25-32, 2009.
 - 95) Mack C, Sickmann A, Lembo D, Brune W.: Inhibition of proinflammatory and innate immune signaling pathways by a cytomegalovirus RIP1-interacting protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 3094-3099, 2008.
 - 96) Cam M, Handke W, Picard-Maureau M, Brune W.: Cytomegaloviruses inhibit Bak- and Bax-mediated apoptosis with two separate viral proteins. *Cell Death Differ* 17: 655-665, 2010.
 - 97) Reeves MB, Davies AA, McSharry BP, Wilkinson GW, Sinclair JH.: Complex I binding by a virally encoded RNA regulates mitochondria-induced cell death. *Science* 316: 1345-1348, 2007.
 - 98) Kenneson A, Cannon MJ.: Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 17: 253-276, 2007.
 - 99) Abdel-Latif Mel A, Sugo E.: Images in clinical medicine. Congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 362: 833, 2010.
 - 100) Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ.: Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 344: 1366-1371, 2001.
 - 101) Maltepe E, Bakardjiev AI, Fisher SJ.: The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development. *J Clin Invest* 120: 1016-1025, 2010.
 - 102) Fisher S, Genbacev O, Maidji E, Pereira L.: Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero: implications for transmission and pathogenesis. *J Virol* 74: 6808-6820, 2000.
 - 103) Maidji E, Percivalle E, Gerna G, Fisher S, Pereira L.: Transmission of human cytomegalovirus from infected uterine microvascular endothelial cells to differentiating/invasive placental cytotrophoblasts. *Virology* 304: 53-69, 2002.
 - 104) Adler SP, Nigro G, Pereira L.: Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 31: 10-18, 2007.
 - 105) Pereira L, Maidji E, McDonagh S, Genbacev O, Fisher S.: Human cytomegalovirus transmission from the uterus to the placenta correlates with the presence of pathogenic bacteria and maternal immunity. *J Virol* 77: 13301-13314, 2003.
 - 106) Maidji E, McDonagh S, Genbacev O, Tabata T, Pereira L.: Maternal antibodies enhance or prevent cytomegalovirus infection in the placenta by neonatal Fc receptor-mediated transcytosis. *Am J Pathol* 168: 1210-1226, 2006.
 - 107) Maidji E, Nigro G, Tabata T, McDonagh S, Nozawa N, Shiboski S, Muci S, Anceschi MM, Aziz N, Adler SP, Pereira L.: Antibody treatment promotes compensation for human cytomegalovirus-induced pathogenesis and a hypoxia-like condition in placentas with congenital infection. *Am J Pathol* 177: 1298-1310, 2010.
 - 108) Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, Rozelle J, Turcich M, Llorente AM, Sellers-Vinson S, Reynolds A, Bale JF, Jr., Gerson P, Yow MD.: Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 138: 325-331, 2001.
 - 109) Katano H, Sato Y, Tsutsui Y, Sata T, Maeda A, Nozawa N, Inoue N, Nomura Y, Kurata T.: Pathogenesis of cytomegalovirus-associated labyrinthitis in a guinea pig model. *Microbes Infect* 9: 183-191, 2007.
 - 110) Tsutsui Y, Kosugi I, Kawasaki H.: Neuropathogenesis in cytomegalovirus infection: indication of the mechanisms using mouse models. *Rev Med Virol* 15: 327-345, 2005.
 - 111) Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S.: Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 35: 216-220, 2006.
 - 112) Li RY, Tsutsui Y.: Growth retardation and microcephaly induced in mice by placental infection with murine cytomegalovirus. *Teratology* 62: 79-85, 2000.
 - 113) Chang WL, Tarantal AF, Zhou SS, Borowsky AD, Barry PA.: A recombinant rhesus cytomegalovirus expressing enhanced green fluorescent protein retains the wild-type phenotype and pathogenicity in fetal macaques. *J Virol* 76: 9493-9504, 2002.
 - 114) Kosugi I, Shinmura Y, Kawasaki H, Arai Y, Li RY, Baba S, Tsutsui Y.: Cytomegalovirus infection of the central nervous system stem cells from mouse embryo: a model for developmental brain disorders induced by cytomegalovirus. *Lab Invest* 80: 1373-1383, 2000.
 - 115) Odeberg J, Wolmer N, Falci S, Westgren M, Seiger A, Soderberg-Naucler C.: Human cytomegalovirus

- inhibits neuronal differentiation and induces apoptosis in human neural precursor cells. *J Virol* 80: 8929-8939, 2006.
- 116) Malm G, Engman ML.: Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med* 12: 154-159, 2007.
- 117) Kosugi I, Kawasaki H, Arai Y, Tsutsui Y.: Innate immune responses to cytomegalovirus infection in the developing mouse brain and their evasion by virus-infected neurons. *Am J Pathol* 161: 919-928, 2002.
- 118) Kosugi I, Kawasaki H, Tsuchida T, Tsutsui Y.: Cytomegalovirus infection inhibits the expression of N-methyl-D-aspartate receptors in the developing mouse hippocampus and primary neuronal cultures. *Acta Neuropathol* 109: 475-482, 2005.
- 119) Koontz T, Bralic M, Tomac J, Pernjak-Pugel E, Bantug G, Jonjic S, Britt WJ.: Altered development of the brain after focal herpesvirus infection of the central nervous system. *J Exp Med* 205: 423-435, 2008.
- 120) Pass RF.: Congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *Herpes* 12: 50-55, 2005.
- 121) Ogawa H, Baba Y, Suzutani T, Inoue N, Fukushima E, Omori K.: Congenital cytomegalovirus infection diagnosed by polymerase chain reaction with the use of preserved umbilical cord in sensorineural hearing loss children. *Laryngoscope* 116: 1991-1994, 2006.
- 122) Li L, Kosugi I, Han GP, Kawasaki H, Arai Y, Takeshita T, Tsutsui Y.: Induction of cytomegalovirus-infected labyrinthitis in newborn mice by lipopolysaccharide: a model for hearing loss in congenital CMV infection. *Lab Invest* 88: 722-730, 2008.
- 123) 栄鶴義人.: 4. 新規抗ヘルペスウイルス剤. *ウイルス* 55: 95-104, 2005.
- 124) Lawlor G, Moss AC.: Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis* 16: 1620-1627, 2010.
- 125) Barton ES, White DW, Cathelyn JS, Brett-McClellan KA, Engle M, Diamond MS, Miller VL, Virgin HWT.: Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature* 447: 326-329, 2007.

Cytomegalovirus (CMV)

Isao KOSUGI

Department of Pathology II, Hamamatsu University School of Medicine,
1-20-1, Handayama, Higashi-ku, Hamamatsu, 431-3192, Japan
E-mail: kos180@hama-med.ac.jp

Human cytomegalovirus (HCMV) is a ubiquitous beta human herpesvirus type 5. Compared to other human herpesviruses, HCMV is the largest, with a genome of ~235 kb containing ~250 ORFs with the potential to encode proteins. Usually, HCMV asymptotically infects the host during childhood, and establishes life-long latency. The infection is life-threatening for infants and immunocompromised individuals, because of direct cytopathicity by viral replication, causing systemic organ injuries. Intrauterine infection occasionally causes microcephaly, sensorineural hearing loss and mental retardation. HCMV genome contains a number of accessory genes. Most of them are engaged in immune evasion or inhibition of cell death, possibly, resulting in a symbiosis between virus and host. CD34-positive myeloid progenitor cells are considered as a site of latency. However, the molecular mechanisms by which HCMV establishes and maintains latency and reactivates remain poorly understood. Recently in Japan, the decline of maternal HCMV seropositivity may increase the risk of intrauterine infection. It needs to immediately establish the protection against transplacental HCMV infection, such as a new type of neutralizing antibody or vaccine, which effectively interferes viral entry specific to endothelial and epithelial cells. Furthermore, HCMV infection might be considered as the most important factor for driving immune senescence in the elderly.