【総 説】

HHV-6 の潜伏感染・再活性化 のバイオマーカーと しての有用性 HHV-6 Reactivation and Fatigue

近 藤 一 博*

Kazuhiro KONDO*

東京慈恵会医科大学・微生物学講座第1

【要 旨】

疲労は、痛みや発熱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、学問的なアプローチはほとんどなされて来なかった。今回我々は、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) の唾液中への再活性化が仕事による疲労によって誘導され、疲労のバイオマーカーとなり得ることを見出した。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。

【キーワード】

ヒトヘルペスウイルス 6, 疲労, バイオマーカー

はじめに

疲労の蓄積は、仕事の効率を低下させ過労死などの重大な問題を引き起こす他、多くの疾患の引き金になる。また、ストレスや疾患による体力の低下も疲労という形で現れる。このため、健康管理や疾患の予防・治療を考える上で、疲労の問題は避けて通ることが出来ない。人は自分が疲労していることを、疲労感という感覚で感知する。ところが、疲労感是非常に曖昧な感覚であり、報酬や達成感によって覆い隠されやすい個人差も大きい。また、過労死をする人の半分以上が疲労を自覚していないなどの事実もあり、疲労感にたよった健康管理には大きな問題がある。このため疲労を「疲労感」に頼らずに測定することは、疲労に関わる諸問題を科学的に扱う上で不可欠である。しかし、疲労、特に蓄積した中期的・長期的疲労を客観的に測定する方法は、今のところ確立されていない。

我々は、「疲れると唇にヘルペスという水泡ができる」という現象に代表される、ヘルペスウイルスと疲労との関係をヒントに、ヘルペスウイルスの潜伏感染と再活性化が疲労のバイオマーカーとなることを見出した。このことは、ヘルペスウイルスの再活性化を疲労や体力低下の測定に利用できることを示すだけでなく、ヘルペスウイルスの再活性化機構を解明することによって、疲労そのもののメカニズムを知ることが出来ることを示唆するものと思われる。

本稿では、ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化が疲労や体力低下のバイオマーカーとしての有用性とその背景となる原理の他、この研究の今後の発展性に関して論じたい。

疲労と疲労測定法

一般的に用いられる「疲労」という用語は、ストレスなどの影響により身体機能が低下することを示す狭義の疲労と、この疲労を関知する感覚である「疲労感」の両方の意味を含んでいる。これまで疲労の測定をいうと、「疲労感」を問診などによって定量しようという試みが多く、肉体に蓄積した本来の意味での「疲労」を測定しようとする試みは少なかった。

疲労の測定が疲労感に頼って行なわれていた理由の一つとして、疲労感が非常に重要な生体アラームの一つであるということがあげられる。生体アラームは、天然の

バイオマーカーともいふべきもので、「痛み」、「発熱」、「疲労」が三大生体アラームと呼ばれ、いずれも生体の危機を知らせる重要なシグナルである。ただ、疲労感は前述の様に、報酬や達成感といったもので容易にマスクされてしまう傾向がある上に、個人によって感じ方が異なるので、科学的な客観的指標として使用するにはかなり無理がある。このため、近年ストレスや疲労の測定法の重要性が盛んに論じられる様になっている。

疲労の原因であるストレスに関しては、最近いわゆるストレス応答因子であるカテコラミン（アドレナリン）の動態で測定する試みがなされている。これには、カテコラミンの増加に従って唾液中に放出されるクロモグラニン A やアミラーゼを測定するものなどがあり、短時間のストレス測定に有効であることが知られている。

疲労そのものを測定するには、疲労によってもたらされた身体機能の低下を測定する必要がある。疲労の蓄積によってもたらされる身体機能の変化として良く知られているものとしては、i) 疲れると作業効率が低下する、ii) 疲れるとめまいがするという現象がある。i) の作業効率の低下を測定するためには、負荷試験が通常用いられ、代表的なものとしては advanced trail making test (ATMT) などがある、ii) のめまいは、自律神経のバランスの不全によるもので、これを測定するためには、指先の加速度脈派を測定して交感神経機能を測定する方法が用いられる。これらの方法は実用化に向けての研究・開発が進行しているが、i) の負荷試験は測定時の被験者のやる気に影響され易く客観性に乏しいという欠点があり、ii) の自律神経の測定は短期的な緊張によって測定結果にばらつきが出易いという欠点がある。

この様に疲労を客観的に測定することの重要性が認識され、測定法の開発が行なわれているが、未だ方法は確

立していない。このため、疲労の測定法に関する新たなバイオマーカーを検索する必要が生じた。バイオマーカーとは、人が発する生体情報を数値化・定量化した指標で、生命現象を測定するための対象となるものである。最近ではこれまでに測定法が確立しているもの以外の様々なバイオマーカーを発見することにより、疾患にかかった後の治療効果の測定、疾患を未然に防ぐための日常的な指標を得ることが出来るのではないかと期待されている。疲労の場合は、科学研究の歴史が浅いために、疲労によって変動する指標を探し、バイオマーカーとすることが可能かどうかを検証することが必要である。

我々は、疲労や体力低下の際の生体の反応として、「疲れるとヘルペスが出る」という良く知られた現象に着目した。この現象は、ヘルペスウイルスの一種である単純ヘルペスウイルス 1 型が、再活性化を生じている現象を表している。ヘルペスウイルスの再活性化は、臓器移植の患者の肺炎や AIDS 患者の網膜炎など、重篤な疾患をしばしば生じ、それ自体が重要な医学的問題となっている。しかし、ヘルペスウイルスの再活性化機構は未だ解明されておらず、この現象と疲労との関係は明らかになってはいない。そこで我々は、ヘルペスウイルス再活性化と疲労との関係を研究することにより、ヘルペスウイルスの再活性化機構の研究と、疲労の客観的測定法の開発の両者を進展させようと考えた。

ヘルペスウイルスの潜伏感染と再活性化

ヒトのヘルペスウイルスは 8 種類が見出されているが、いずれも潜伏感染・再活性化を生じるという性質を持っている（表 1）。潜伏感染時には、ウイルスの遺伝子は保持されるがウイルスの増殖は見られない。ヘルペス

表 1 ヘルペスウイルスの初感染、潜伏感染、再活性化と疾患

	初感染時の疾患	潜伏感染部位	再活性化時の疾患
α-ヘルペスウイルス			
単純ヘルペスウイルス 1 型	口唇ヘルペス	三叉神経節	口唇ヘルペス
単純ヘルペスウイルス 2 型	性器ヘルペス	仙骨神経叢	性器ヘルペス
水痘・帯状疱疹ウイルス	水痘	三叉・脊髄後根神経節	帯状疱疹
β-ヘルペスウイルス			
ヒトサイトメガロウイルス	無症候性	骨髄ミエロイド細胞	肺炎、網膜炎
ヒトヘルペスウイルス 6	突発性発疹	マクロファージ・脳	熱性痙攣
ヒトヘルペスウイルス 7	突発性発疹	?	?
γ-ヘルペスウイルス			
EB ウイルス	伝染性単核球症	B 細胞	バーキットリンパ腫等
カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス	血管炎?	B 細胞?	カポジ肉腫

主としてヒトに感染するヘルペスウイルスは、これまでに 8 種類発見されている。いずれも潜伏感染と再活性化という生存戦略をとるが、潜伏感染部位や生じる疾患は多岐に渡っている。

ウイルスは、感染している（健康な）宿主の体内に長く潜伏感染することによって、自らの生存を有利にしようとする生存戦略をとっている。このため、ヘルペスウイルスは宿主であるヒトにあまり重篤な疾患を生じないか、生じる場合でもその発症率は低い。

潜伏感染しているウイルスが再び活性化し感染力を回復することを再活性化と呼ぶ。再活性化したウイルスは、唾液や発疹の水疱液など、外部に放出される体液中に現れ、他の宿主に感染を生じる。ヘルペスウイルスにとって、再活性化しなければならぬ場面は、自分が潜伏感染している宿主に危機が訪れ、その生存が危うくなった時である。ヘルペスウイルスは、潜伏感染している宿主が生存の危機に瀕していることを感知して、他の安全な宿主に乗り移るという、自律的な再活性化を行なう能力を持っている。これは、船底に潜んでいるネズミが、船が危険にさらされているのをいち早く察知し、逃げ出す様にも例えられる（図1）。潜伏感染するウイルスは、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、自律的に自分の力で再活性化を生じるのはヘルペスウイルスのみである。後述する疲労の測定法は、このヘルペスウイルスが自律的に再活性化出来るという性質を利用しているので、ヘルペスウイルス科のウイルスは、生体活動のバイオマーカーとして非常に有利な性質を持っていると言える。

「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。宿主が疲労していると、体内に潜伏感染しているウイルスの生存に不利な条件であるため、ウイルスは他の宿主にも感染するために再活性化し、体外に現れると解釈できる。

再活性化という現象に関しては、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。しかしこの現象は、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起こることであり、ヘルペスウイルスの再活性化そのものは、むしろ免疫の活性化した状態で誘導されることが判ってきた。

唾液中のヘルペスウイルス測定による疲労評価法

上記の様に HSV-1 による口唇ヘルペスは、疲労を客観的に観察できる指標となり得る。しかし、HSV-1 による口唇ヘルペスを生じる人の割合は低いため、一般的な疲労の指標として使用することには無理があった。

我々はこの欠点を克服するために、HSV-1 よりも個人差がなく、再活性化の数値化が可能なヘルペスウイルスがないかどうか検討してみた。対象としたのは、再活性化したウイルスが唾液中に放出される4種類のヘルペスウイルス [エプシュタイン・バーウイルス (EBV)、ヒトサイトメガロウイルス (HCMV)、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)、ヒトヘルペスウイルス7 (HHV-7)] である。これらのウイルスはほとんどの日本人の体内に潜伏感染しており、HSV-1 よりも再活性化の頻度が高いことが知られている。

これらのウイルスの再活性化と疲労との関係を検討するために、労働期間中と休暇直後のウイルスの再活性化、即ち唾液中のウイルス DNA を検出した。この結果、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) とヒトヘルペスウイルス7 (HHV-7) に関して、疲労と唾液中に再活性化によって放出されるウイルス量との関係が見られた。特に HHV-6 に関しては、唾液中の陽性率が就労中 88% であるのに対し、休暇直後は 24% に低下し、就労による疲労に反応して再活性化していた。またこの結果は、ビジュアルアナログスケール (VAS) による自覚的疲労感とも一致し、休

図1 ヘルペスウイルスの再活性化

ヒトの体内に潜伏感染しているヘルペスウイルスは、しばしば船底に隠れているネズミに例えられる。また、再活性化は船底に隠れていたネズミが船（宿主）の危険を察知して素早く新しい船（宿主）に移る様子によく似ている。このような素早く自律的な再活性化ができるのは、ヘルペスウイルスだけの特色である。

暇直後にウイルス量が減少しなかった人は VAS も高値のままで疲労を感じており、唾液中 HHV-6 測定による評価は客観性が高いものと考えられた。また、免疫抑制をとまう病的疲労感を特色とする慢性疲労症候群の患者での HHV-6 の再活性化の亢進は観察されず、HHV-6 再活性化が免疫状態よりも仕事の疲労に関連して再活性化することが見出された (図 2)。HHV-7 の再活性化については、健常人での陽性率は就労中 52%、休暇直後 30%であったが、厳しい労働が長時間持続しているにも関わらず休息が充分にとれず、慢性疲労状態に陥っている人では、非常に大量の HHV-7 が放出される例が観察された。

人の疲労は、その持続期間によって急性疲労、中期疲労、慢性疲労に分類される。本邦においては、労働人口の約6割が中期疲労状態にあり、約4割が半年以上疲労が持続している慢性疲労状態にあるとする統計もある。また、中期・長期疲労は過労死を初めとする多くの疾患の原因となるため、これらの疲労の程度を客観的に知ることとは疲労にまつわる諸問題を解決する上で極めて重要である。

上記の結果は、HHV-6 は労働による中期疲労の、HHV-7 は慢性疲労状態の指標になる可能性を示唆している。また、ヘルペスウイルスの再活性化は、疲労測定時の被験者の意志が介入する余地がないため、再活性化に基づく疲労の測定法は非常に客観的な方法となる可能性がある。

HHV-6 の潜伏感染・再活性化のウイルス学的特徴

この様に HHV-6 の再活性化は、自分が潜伏感染している宿主の疲労の蓄積状態を宿主の危機ととらえて、再活

性化することが判る。HHV-6 がこのようなことが出来る理由として、HHV-6 の潜伏感染の特色があげられる。

HHV-6 はほとんどのヒトに小児期に感染し、突発性発疹の原因となる。この後、マクロファージや脳内のグリア細胞に潜伏感染を生じ、一生涯ヒトの体内に潜伏し続ける。HHV-6 の潜伏感染状態は、他のヘルペスウイルスと同様にウイルスの粒子は産生されず、ウイルス遺伝子のみが維持される。しかし、ウイルス遺伝子の活動性は他のヘルペスウイルスよりも高く、再活性化の引き金に

図 2 疲労と HHV-6 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 の遺伝子を増幅し半定量した。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は、休暇中に十分な休息がとれていなかったことが判っている。

図 3 HHV-6 の再活性化機構

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、タンパク質は作らない。これが再活性化の初期状態である中間状態になると、潜伏感染遺伝子の転写亢進と翻訳抑制の解除が生じウイルスの産生が行なわれる。

なるウイルス遺伝子の mRNA を常に産生している。この潜伏感染細胞が何らかの再活性化刺激を受けると、既に産生されている mRNA から再活性化に必要な蛋白質を産生して、ウイルス産生が開始される¹⁻³⁾。

HHV-6 は、この様に潜伏感染中から再活性化の準備をしているので、疲労の蓄積といった比較的弱い再活性化刺激に対しても、素早く反応することが出来る。また、潜伏感染細胞は血液中のマクロファージなので、血液中を流れる（と考えられる）疲労物質に触れて HHV-6 の再活性化を生じた細胞が、素早く免疫反応の影響を受けずに唾液腺までたどり着き、ウイルスを唾液中に放出することが出来る。

前述の様に、ヘルペスウイルスの再活性化は免疫抑制を引き金にして生じるものではなく、免疫抑制患者において再活性化が高頻度にみられるのは、正常な免疫状態のヒトでは、再活性化したウイルスが破壊されてしまうために、再活性化ウイルスが検出されないためである。しかし HHV-6 は、再活性化したウイルスが免疫反応の影響をあまり受けずに唾液中に放出されるため、唾液中のウイルス量が潜伏感染からの再活性化の量を直接反映するものと考えられる。

HHV-7 も HHV-6 と同様、小児期に初感染を生じ、2 度目の突発性発疹の原因となる。HHV-7 の潜伏感染機構はほとんど判っていないが、HHV-6 が完全な潜伏感染状態をとり通常はウイルス産生がなされないのに対し、HHV-7 は体内で頻繁に再活性化し、必ずどこかでウイルス産生が生じているという違いがある。このため、HHV-7 が唾液中に放出される量は、HHV-6 に比べて頻度、量ともに非常に多い傾向がある。また、HHV-7 は体内で一旦増殖したウイルスが唾液腺から放出されるため、HHV-6 に比して免疫の影響を受け易いと考えられる。前述の HHV-7 がより長期的な疲労の蓄積に反応するという現象は、免疫との関係によって生じるのかも知れない。

また、HHV-6 と HHV-7 はどちらもほとんど全ての人の体内に潜伏しているので、その再活性化は、HSV-1 などと比べて個人差が小さいことが期待される。

HHV-6 と疲労との関係の今後

1. 学問的意義

前述の「三大生体アラーム」のうち、痛みの原因・伝達物質としては、ブラジキニンやプロスタグランジン等が、発熱の原因としてはサイトカイン類が同定されており、それぞれの関係する疾患の治療などで大きな成果をあげている。疲労に関しては、そのメカニズムはほとんど判っていない。

疲労したり、疲労感を感じたりするためには、疲労によって増加・蓄積する物質や、疲労を脳に伝達する疲労伝達物質が存在するはずである。この様な疲労物質としては、長らく乳酸がその中心的な物質として信じられてきた。しかし最近、乳酸は疲労をもたらす物質ではなく、逆に疲労を防止する物質であることが示された⁴⁾。このため現時点では、疲労の原因や疲労感の伝達物質であることが証明されているものはない。

昔から、全く手掛かりのない現象を研究するために、「ウイルスと何らかの現象との関係を研究する」という手法がよく用いられて来た。最も成功したものとして、癌の原因となるガン遺伝子の発見があげられる。ガン遺伝子は、もともとトリヤネズミに癌を起こすウイルスの遺伝子として発見され、後にもともとヒトを含む動物のもつ遺伝子に変異することにより、ガン遺伝子として作用することが明らかにされた。

我々は、疲労物質や疲労伝達物質に関する研究に HHV-6 の再活性化の研究を応用したいと考えている。疲労原因物質または疲労伝達物質の、有力な候補と考えられているのがインターフェロンなども含むサイトカイン類である。このことは、肝炎ウイルスなどに対するインターフェロン治療や他のサイトカインを用いた治療の際

図 4 HHV-6 の再活性化メカニズムと疲労物質

HHV-6 は、血液中のマクロファージや脳内のグリア細胞に潜伏感染し、潜伏感染中から再活性化を誘導するウイルス蛋白（潜伏感染蛋白）と潜伏感染を安定化する潜伏感染蛋白を発現している。疲労やストレスの原因物質または伝達物質がこの細胞に働くことにより、再活性化が誘導されることが考えられる。またこのことは、再活性化機構の解明によって、そのシグナル伝達の上流にある疲労・ストレス関連物質を同定することが可能であることを示唆している。

に強い疲労感が見られることから強く示唆されている。ただし、サイトカインの産生や活性化は、複数のサイトカインが相互に関連して生じるため、どのサイトカインが疲労に関係するのかなどは未だ明らかになっていない。

実は、HHV-6を含むヘルペスウイルスの再活性化にもサイトカイン類が重要な働きをすることが示唆されている。我々はこれまでに、HHV-6の潜伏感染・再活性化のメカニズムの一部を明らかにしてきたが、さらに再活性化シグナルなどのメカニズムを明らかにすることによって、疲労に関連する物質の同定ができるのではないかと考えている（図4）。

2. 実用的な発展性

おそらく、疲労の原因物質や疲労伝達物質が同定されたとしても、これらの物質は活性が高い微量物質であると思われ、身体に蓄積した疲労を測定するには、頻回に採血を行なって、これらの物質の量を測定することが要求されるのではないかと考える。HHV-6の再活性化は、ウイルスがこのような測定と計算を行なった結果として生じるものと考えられるので、簡単な測定で複雑な測定と同様の効果が得られるのではないかと考えている。また、HHV-6の再活性化の測定は唾液サンプルを測定することによって行なえるので、あえて医療機関を利用しなくても健康管理ができる汎用性の高い手段としても発展できる可能性がある。

おわりに

今回我々が見出した、HHV-6、HHV-7と疲労との関係は、疲労や疲労に関係する様々な生命現象に対する客観的測定法の基本原理となるだけでなく、なぜ疲労がこれらのウイルスの再活性化を促進するかを研究することによって、疲労が生じる根本的なメカニズムや慢性疲労に陥る原因などを知ることができると思われる。また、このような寄生体の動態を観察することによって生体機能を測定するという方法は、複雑で総合的な生体を観察するのに好都合な方法であるということも出来る。補完代替医療も、複雑な現象を扱うことが要求される学問分野であると考えられるので、今回紹介した我々の研究が補完代替医療の分野に何らかの形で貢献できれば幸いである。

参考文献

- 1) Kondo K, Kondo T, Okuno T, et al. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J Gen Virol* 1991; 72: 1401–1408.
- 2) Kondo K, Nagafuji H, Hata A, et al. Association of human herpesvirus 6 infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions. *J Infect Dis* 1993; 167: 1197–1200.
- 3) Kondo K, Sashihara J, Shimada K, et al. Recognition of a Novel Stage of Beta-Herpesvirus Latency in Human Herpesvirus 6. *J Virol* 2003; 77: 2258–2264.
- 4) Pedersen TH, Nielsen OB, Lamb GD, et al. Intracellular acidosis enhances the excitability of working muscle. *Science* 2004; 305: 1144–1147.

ABSTRACT

HHV-6 Reactivation and Fatigue

Kazuhiro KONDO

Department of Microbiology, The Jikei University School of Medicine

Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 establish life-long latency, a hallmark of herpesviruses, reactivate frequently, and are shed in saliva. In the study on the latency and reactivation of HHV-6, we have identified the association between HHV-6 reactivation and the work-induced fatigue in healthy adults. This finding suggests that the HHV-6 reactivation can be an objective biomarker for fatigue.

Key words: human herpesvirus 6 (HHV-6), fatigue, biomarker