

総 説

AIDS 関連悪性疾患と Human herpesvirus-8
AIDS-Related Malignancies and Human Herpesvirus-8

青 木 克 益

Yoshiyasu AOKI

Experimental Transplantation and Immunology Branch, Center for Cancer Research,
National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA

キーワード : AIDS, HHV-8, カボジ肉腫, PEL, MCD

日本エイズ学会誌 4 : 76-83, 2002

1. はじめに

逆転写酵素阻害剤とプロテアーゼ阻害剤の多剤併用療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy : HAART) の導入は HIV 感染者の生命予後の向上に大きく貢献した。HAART は HIV 感染症による免疫不全の進展を遅らせることにより日和見感染症の頻度とそれによる致死率を著しく減少させたばかりでなく、患者の生活の質 (QOL) の向上に貢献している¹⁾。以前より AIDS 患者ではその病期の進行に伴ってさまざまな悪性腫瘍を発症することが知られてきた。最も頻度の高いのがカボジ肉腫、ついで非ホジキンリンパ腫で、その発症危険度を HIV 非感染者と比較するとカボジ肉腫で 10,000 倍以上、非ホジキンリンパ腫で 100 倍以上とされる¹⁾。HAART 導入後、カボジ肉腫の発症率が著しく減少していることが多施設で確認されているが¹⁾、非ホジキンリンパ腫の発症率の変化については未だ統一見解を得るに至っておらず、現時点で非ホジキンリンパ腫は AIDS 関連疾患の中では最も致死率の高い疾患と位置付けられている²⁾。頻度は減少傾向にあるものの、AIDS 患者に発症するカボジ肉腫はその大部分が治療抵抗性で患者の生命予後に直接影響することが少なくない³⁻⁵⁾。この AIDS に発症するカボジ肉腫の組織から新しい DNA ウイルスが発見され、Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) と命名されたのが 1994 年のことである⁶⁾。このウイルスはヒトに感染することが確認された 8 番目のヘルペ

スウイルスであることから、後に human herpesvirus-8 (HHV-8) と呼ばれるようになった。HHV-8 は AIDS に伴う KS のみならず、移植後に発症するカボジ肉腫や、B 細胞増殖性疾患であるキャッスルマン病、そして原発性体腔液性リンパ腫 (Primary effusion lymphoma : PEL) と呼ばれる主として AIDS 患者に発症する特殊な非ホジキンリンパ腫にも感染していることが判明した⁷⁾。本稿ではこれらの AIDS に好発する悪性疾患と HHV-8 との関連、特に HHV-8 にコードされる viral interleukin-6 (vIL-6) に焦点をあてて、これまでの知見を概説したい。

2. HHV-8 の構造的特徴と病態への関与

HHV-8 は Representational difference analysis 法という分子生物学的手法によって発見された最初のウイルスで、当初はわずか 330 bp と 631 bp の DNA 断片として報告されたが⁶⁾、発見から 2 年でほぼその全長 (約 140 kb) の塩基配列が明らかにされた⁸⁾。その構造から HHV-8 はガンマ 2 型ヘルペスウイルスに分類されるが、そのゲノム全域に渡って Epstein-Barr virus (EBV) や Herpesvirus saimiri (HVS) など他の腫瘍性ヘルペスウイルスとの相同性を示すことが知られている⁸⁾。HHV-8 の特徴はヒトのサイトカインやケモカイン、あるいはサイクリンなどの遺伝情報がウイルスゲノムに組み込まれている点にある⁸⁾。これらの HHV-8 の遺伝子とヒトの遺伝子との相同性は必ずしも高くはないものの、そこから転写されるタンパク質には、対応するヒトのタンパク質に類似する機能を持つことが様々な実験により示されてきた。代表的な open reading frame (ORF) とその転写産物については表 1 に列挙したが、その機能解析の多くは各々の ORF を遺伝子導入により強制発現させた実験に基づくものである。HHV-8 はほとんど全てのカボジ肉腫や PEL の組織に潜伏感染していることが確認されて

著者連絡先 : Yoshiyasu Aoki, MD, PhD (Experimental Transplantation and Immunology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, 10 Center Drive 12N226, Bethesda, MD 20814-1907, USA)
FAX : 1-301-594-9585, E-mail : aokiy@mail.nih.gov

2002 年 2 月 18 日受付

表 1 HHV-8 の転写産物とその機能

ORF	転写産物	主な機能	文献
K1	膜糖蛋白	リンパ球を不死化し、マーモセットにリンパ腫を発症する	9
K2	viral IL-6	gp130 に結合し、血液 3 系統の造血を刺激する VEGF を誘導し血管新生を刺激する	10
K3/K5	MIRs	MHC class I, B7-2, ICAM-1 の細胞表面への発現を低下させる	11, 12
K4/K4.1/K6	viral MIPs	特異的ケモカイン受容体に結合し血管新生を刺激する Th2 タイプの免疫応答を促す CD4 陽性細胞への HIV の侵入を阻害する	13
K9	viral IRF	Interferon- $\alpha/\beta/\gamma$ による転写因子の活性化を阻害する 癌抑制遺伝子 p53 と転写因子 p300 の複合体形成を阻害する NIH3T3 細胞を transform する	14
16	viral Bcl-2	アポトーシスを阻害する	15
71	viral FLIP	Fas によるアポトーシスを阻害する	16
72	viral Cyclin	癌抑制遺伝子 RB1 の活性化を阻害する サイクリン依存性キナーゼ阻害分子 p27Kip1 の作用を抑制する	17
73	LANA	癌抑制遺伝子 p53 の転写を阻害する RB1 と結合して感染細胞の形質転換を起こす	18, 19
74	viral GPCR	ケモカインレセプターとして IL-8 と結合する VEGF を誘導し血管新生を刺激する NIH3T3 細胞を形質転換する	20, 21

いるが^{22,23)}、多くの HHV-8 の遺伝子産物は、phorbol ester (TPA) などにより Lytic phase (増殖期) に導入された場合に限りて発現されており、Latent phase (潜伏期) の組織では稀にしか発現が認められないというものがある。例えば viral Bcl-2 はその一例で、この遺伝子だけを他の宿主細胞で発現させると、実験的にはヒトの Bcl-2 と同様に宿主細胞のアポトーシスを抑制する¹⁵⁾。しかし、ヘルペスウイルスの生活環に鑑みると、Lytic phase に入った感染細胞は細胞死を引き起こすというのが通念であり、Lytic phase でのみ発現するこれらのウイルス転写産物の意義付けに関しては議論の余地があるであろう。

一方、ORF73 にコードされる latency-associated nuclear antigen (LANA) は潜伏期においても高発現が認められるウイルス転写産物である²³⁾。in vitro での実験によると LANA は p53 遺伝子の転写を抑制すると共に、癌抑制遺伝子 retinoblastoma protein (RB1) と結合して感染細胞の形質転換に寄与すると考えられている^{18,19)}。同様に cyclin D2 と相同性を示す viral Cyclin (vCyclin : ORF72) と viral FLICE inhibitory protein (vFLIP : ORF71) も Lytic phase における遺伝子発現が認められる。vCyclin は RB1 を不活化すると共に、サイクリン依存性キナーゼ CDK6 と複合体を形成し、サイクリン依存性キナーゼ阻害分子 p27Kip1 の作用を抑制する¹⁷⁾。vFLIP は caspase-3, -8, -9 の活性化を防ぐことにより Fas によるアポトーシスを阻害する作用を有している¹⁶⁾。臨床的にも、vFLIP は早期のカボジ肉腫組織では発現が弱い、末期では劇的に発現が亢進してお

り、vFLIP の転写量とカボジ肉腫組織におけるアポトーシス細胞数に負の相関があると報告されている²⁴⁾。これらの機能に加えて、HHV-8 は感染細胞の免疫原性を抑えて、宿主の免疫担当細胞による攻撃から逃れるための様々な仕組みを有している。本来は HHV-8 が宿主の免疫システムによって排除されるのを防ぎ、HHV-8 自体の生存を延長させるためのメカニズムと考えられるが、それは結果的に HHV-8 に感染している腫瘍細胞そのものをも免疫系から逃れさせることに貢献すると推定される。HHV-8 の ORFK3 および K5 は modulator of immune recognition (MIR) と呼ばれ、感染細胞の HLA class I の細胞表面への発現を抑制し、さらに接着分子 ICAM-1 と共刺激分子 B7-2 の発現を抑制することにより、細胞障害性 T 細胞および NK 細胞による攻撃から感染細胞を守り、細胞傷害性を回避することが示されている^{11,12)}。また vIRF は感染細胞の転写因子 p300 と結合して宿主由来の様々な遺伝子の発現を変化させることにより、宿主免疫システムから逃れる可能性が示されている¹⁴⁾。

上記のウイルス転写産物は感染細胞内で発現し、同一細胞内で宿主細胞内タンパクに結合することにより機能を発揮すると推定されているが、一旦細胞外に放出された後、細胞表面のレセプターを介して宿主内の HHV-8 感染/非感染細胞に広く作用すると考えられるのが、vIL-6 (ORFK2) に代表されるウイルス性サイトカインである。vIL-6 はアミノ酸配列上ヒトおよびマウスの IL-6 と約 25% の相同性を有し、in vitro では IL-6 依存性細胞株の増殖を促進

し、骨髄腫細胞からの IgM 産生を刺激すると共に、*in vivo* においては血液 3 系統の造血を刺激し、B 細胞の分化を促進する^{7,10,25)}。ところが、ヒトの IL-6 に比較して vIL-6 の活性は 1,000 倍程度低いことが、種々の *in vitro* の実験で示されている^{7,10,25)}。この理由の一つは vIL-6 が IL-6 レセプターの α 鎖 (gp80) を介さずに β 鎖 (gp130) に直接結合することにより活性を示すため、ヒト IL-6 に比べてレセプターとの結合定数が低いことによる²⁵⁾。しかし、この特性は逆に α 鎖を発現していない細胞に対しても vIL-6 が作用しうることを示唆している。IL-6 の場合、標的細胞に作用するには最初に IL-6 特異的レセプターの α 鎖に結合する必要があり、その複合体がシグナル伝達分子である β 鎖に結合して初めて細胞内に刺激が入る²⁶⁾。IL-6 レセプターの α 鎖の発現は組織特異性が高いが、 β 鎖は非特異的に発現していると考えられている²⁶⁾。実際、カポジ肉腫細胞の多くは IL-6 受容体の α 鎖を発現していないため IL-6 に反応しないが、可溶性 α 鎖の存在可では IL-6 に反応して増殖するようになる²⁷⁾。これは IL-6 が可溶性 α 鎖と複合体を形成し、 β 鎖に結合可能となるためである。これに対して vIL-6 はカポジ肉腫細胞に発現している β 鎖に直接結合することが可能なため、可溶性 α 鎖の存在とは無関係にカポジ肉腫の増殖を刺激する可能性がある。しかし免疫組織染色によれば、vIL-6 が発現されているのはカポジ肉腫の組織ではごく少数の細胞だけである²⁸⁾。が、HIV 陽性のカポジ肉腫の患者血清中からは高頻度に vIL-6 が検出され、さらに意外なことに、明らかな HHV-8 関連疾患の認められない HIV 陽性患者においても、ほぼ同頻度に vIL-6 は検出する²⁹⁾。これらのデータは HHV-8 が HIV 陽性患者の体内において活発に増殖していることを示唆するとともに、その主たる感染組織および増殖域は既知の HHV-8 関連疾患の組織とは別に存在し、さらにそこから産生される vIL-6 が血流により運搬されて、腫瘍組織を含む様々な組織に影響しうることを示している。先頃、HHV-8 のレセプターとしてインテグリン $\alpha 3\beta 1$ (CD 49c/29) が同定された。このレセプターの同定により HHV-8 の潜伏感染組織および増殖組織の特定が推進されるものと期待される³⁰⁾。

3. HHV-8 関連疾患

現在までに HHV-8 感染症はカポジ肉腫、PEL、キャスルマン病 (Castleman's disease) の 3 疾患との関連が明らかになっている¹⁾。これらの 3 疾患はいずれも極めて急速な進展を示す予後不良の疾患である¹⁾。これ以外に多発性骨髄腫やサルコイドーシスとの関与も一時取り沙汰されたが、その後の追試ではこれらの疾患における HHV-8 の検出率は健康人における陽性率を上回らないというものがほ

とんどで、現在では疾患特異性はないと考えられている⁷⁾。以下、HHV-8 に関連する 3 疾患の病態について述べてみたい。なお、カポジ肉腫の病理組織像および HHV-8 の血清学的解析に関しては片野晴隆氏らによる優れた総説を参照して頂きたい³¹⁾。

i) カポジ肉腫

カポジ肉腫は AIDS 関連腫瘍の中で最も高頻度に認められる悪性疾患で、従来 AIDS 患者の約 15% に発症が認められたが、HAART の導入によりその頻度は著明な減少傾向にある¹⁾。カポジ肉腫の組織は血管内皮細胞由来の紡錘形細胞の集簇と著明な微少血管により構成される³¹⁾。これまでに HIV 感染/非感染にかかわらず全てのタイプのカポジ肉腫に HHV-8 の存在が証明されており⁷⁾、特に臓器移植後のカポジ肉腫に関しては移植片を介してドナーに感染した HHV-8 がカポジ肉腫の発症に繋がったことを示唆する報告も存在する³²⁾。HHV-8 はカポジ肉腫組織の 95% 以上に検出され、そのほとんどは潜伏感染である²²⁾。カポジ肉腫は様々な炎症性サイトカインを産生するが、中でも IL-6 や Oncostatin M などの IL-6 ファミリーメンバーは *in vitro* で AIDS 患者由来のカポジ肉腫細胞の増殖を刺激することが知られている²⁷⁾。カポジ肉腫患者の血清中には vIL-6 が高頻度に検出されるが²⁹⁾、HHV-8 vIL-6 が直接カポジ肉腫の増殖を刺激するかどうかに関しては今のところ不明である。しかし vIL-6 は血管新生因子でありカポジ肉腫の増殖因子でもある Vascular endothelial growth factor (VEGF) の産生を強力に促進するため^{7,10)}、生体内では間接的にカポジ肉腫の増殖を刺激する可能性がある。興味深いことに HIV の Tat タンパクが VEGF レセプターに結合して、血管内皮細胞の増殖を促すと共にカポジ肉腫細胞の増殖を刺激することが示されている³³⁾。抗 HIV 療法を受けていない患者に発症したカポジ肉腫では、HAART の導入後 HIV ウイルス量の減少と CD4 陽性 T 細胞の増加に伴って腫瘍が自然退縮する例が知られており¹⁾、これらの例では宿主免疫細胞による腫瘍細胞への攻撃に加えて、Tat の血中レベルの低下が影響しているものもあると思われる。

従来よりカポジ肉腫はホモセクシャルの男性に多く、女性では極端に発症頻度が少ないことから、あるいは女性ホルモンがカポジ肉腫発症を抑制しているのではないかという推測がなされてきた⁷⁾。南カリフォルニア大学の Parkash Gill 博士らはヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) をエイズのカポジ肉腫に局所投与したところ、投与量依存性に病変の退縮を認めたとの臨床結果を報告した³⁾。ところが彼らの治療法を追試した複数の施設が hCG による治療効果を認めなかったため、hCG の臨床効果が疑問視された。しかし翌年英国のグループから Nature 誌上に意外な報告がな

された³⁴⁾。彼らは市販の hCG に高濃度の RNase が混在していることに注目し、純粋な RNase だけをカボジ肉腫細胞株に加えたところ、アポトーシスが誘導された。さらに市販の hCG から RNase を抽出してカボジ肉腫細胞株に加えても、まったく同様の結果を得た。よって hCG によるカボジ肉腫の治療効果は主として RNase によって引き起こされたものであろうと結論している³⁴⁾。カボジ肉腫は血管内皮細胞由来の腫瘍でさらにその組織には新生血管の著明な発達に認められることから、さまざまな施設でサリドマイドや IM862 などの血管新生阻害剤の臨床試験が行われている^{4,5)}。それらの中には複数の有効例も報告されているが、今のところ血管新生阻害剤単独で決定的な治療効果を挙げるまでには至っていない。

ii) PEL

AIDS 患者に発症するリンパ腫のほとんどは high-grade の B 細胞性リンパ腫で、Immunoblastic タイプと Burkitt タイプがその大多数を占める¹⁾。AIDS 患者にはホジキンリンパ腫も発症するが、その発症危険度は HIV 非感染者と比較して 7 倍程度である¹⁾。さて、PEL は AIDS 患者に発症する非ホジキンリンパ腫のわずか 3% を占めるにすぎない極めて稀な非ホジキンリンパ腫で、通常固形腫瘍を形成せず、腹水や胸水、心内膜液中に浮遊細胞として存在する³⁵⁾。主として末期 AIDS 患者に発症するが、高齢者の HIV 陰性患者での発症も確認されている³⁵⁾。PEL の多くが HHV-8 と EBV の 2 重感染を示すが、HHV-8 の単独感染例も知られている。AIDS に発症する PEL 以外の非ホジキンリンパ腫は固形腫瘍の形態をとり、EBV 感染例が多いが、通常 HHV-8 は検出されない。免疫組織染色では CD 30, CD38, CD45, CD138, MUM1/RF4 が陽性になる以外は B 細胞 T 細胞抗原および細胞表面の免疫グロブリン、T 細胞レセプターとも陰性である。しかし免疫グロブリンの再構成が認められるため、B 細胞由来とされている³⁵⁾。分子生物学的には *c-myc* の再構成が認められず、*bcl-6* の発現調節部位にしばしば変異が認められるが、*p53*, *ras*, *bcl-2* の変異は認められない³⁵⁾。PEL の進行は急速で、診断後の平均余命は 6 か月以内という極めて悪性度の高いリンパ腫である³⁵⁾。

カボジ肉腫と同様に PEL は様々な炎症性サイトカインを産生する。これらのサイトカインのうち IL-10 は、オートクライン刺激因子として作用する³⁶⁾。また、カボジ肉腫と異なり、PEL は vIL-6 を恒常的に産生し、TPA 等でウイルス増殖期に導入されると、その発現がさらに上昇する³⁷⁾、この vIL-6 もオートクライン刺激因子として作用する³⁶⁾。最近、我々は転写因子の signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) が PEL の増殖に決定的な役割を果たしていることを複数の PEL 細胞株を用いて

明らかにした。PEL のオートクライン刺激因子である IL-10 と vIL-6 は共に細胞内シグナル伝達の過程で STAT3 のリン酸化を誘導するため、PEL 細胞では STAT3 が恒常的にリン酸化されているが、この STAT3 の活性化を選択的に阻害すると PEL 細胞株のアポトーシスが誘導される³⁸⁾。他のリンパ性悪性腫瘍では STAT3 の活性化を阻害すると BCL-2 ファミリータンパクの発現低下につながり、アポトーシスが引き起こされることが報告されて来たが、PEL においては Survivin という近年発見されたアポトーシス阻害タンパクの発現低下によって細胞死につながるということが明らかになった³⁸⁾。

一方、PEL 患者の胸腹水からは高濃度の VEGF が検出される³⁹⁾。VEGF は PEL の細胞株からも恒常的に産生され、同時に VEGF レセプターも発現しているが、*in vitro* ではオートクライン刺激因子としての増殖刺激は認められない⁴⁰⁾。この時点では固形腫瘍を形成しない PEL に、なぜ血管新生因子である VEGF が必要なのか疑問であった。しかし、*in vivo* において VEGF は PEL の形成に重要な役割を果たすことが明らかにされた。PEL 細胞株を免疫不全マウスの腹腔内に投与すると 4 週間以内に血清腹水中に浮遊する液性リンパ腫が形成される。そのマウスに VEGF の中和抗体を投与するとリンパ腫の形成がほぼ完全に抑制される⁴⁰⁾。VEGF は血管新生作用の他に、血管透過性を促進する作用があることは良く知られているが³⁵⁾、*in vitro* の実験結果を併せて考察すると、PEL から産生される VEGF は PEL 細胞そのものの増殖を刺激するのではなく、胸腹腔の漿膜を裏打ちする毛細血管に作用して血管透過性を高め、体腔内に浸出液を引き込むことにより液性リンパ腫の形成に寄与するものと考えられる³⁵⁾。現在、様々な固形腫瘍の治療において VEGF をターゲットにした臨床試験が進行している⁴¹⁾。一般的に化学療法では全身性の免疫能低下を招きやすいため、高度の免疫不全患者では抗癌剤使用量を慎重に検討する必要があるが、抗体によって VEGF を中和すること自体は宿主免疫能の決定的低下に繋がりにくいため、PEL を発症した AIDS 患者には有効な治療となることが期待される。

iii) キャッスルマン病

キャッスルマン病は B 細胞増殖性疾患で、その 9 割を占めるのが Hyaline-vascular type と呼ばれる限局性の良性疾患である⁴²⁾。病理学的にはリンパ節の著明な腫大とリンパ濾胞の過形成を認め、同時に胚中心の過形成あるいは萎縮と血管の過形成を認める。特徴的なのは暗殻層の小型リンパ球が胚中心から同心円状に層をなす組織像である⁴²⁾。このタイプは比較的緩徐な進行を示し、ステロイド療法に良好な反応を示す。それに対して Plasma cell type は低頻度ながら激しい臨床経過を示し、病変が全身のリンパ節およ

び脾臓に及ぶことから多巣性キャスルマン病 (multi-centric Castleman's disease : MCD) と呼ばれる⁴²⁾。HHV-8はこのMCDに感染が認められるが、HIV感染例ではほぼ全例に、HIV非感染例では50%程度に検出されるとされている⁴³⁾。しかし、これまでの報告を比較すると、本邦におけるHIV陰性例のMCDではHHV-8陽性率は欧米に比較してかなり低いと思われる^{44,45)}。一般的にHHV-8陰性例に比べてHHV-8陽性例ではより激しい臨床経過を示すことが確認されており、急速な進展に対して摘脾等の処置が取られることも珍しくない⁴⁶⁻⁴⁸⁾。また、カポジ肉腫や非ホジキンリンパ腫同様、HIV非感染者に比較してHIV感染者におけるMCDの進行はより急速であるが、カポジ肉腫と異なりHAARTがMCDの治療に直接奏功する例は少なく、これまでの報告では大多数の患者が診断後12か月以内に死亡している⁴⁸⁾。

従来よりMCDの病態形成にIL-6が重要な役割を果たすことが種々の報告により示されてきた^{42,45-47)}。MCDのリンパ節ではIL-6の産生が亢進し、血清IL-6レベルは多くのMCDの患者で上昇している^{45,47)}。また、IL-6の中和抗体の投与がMCDの治療に有効なことも報告されている⁴⁵⁾。そしてIL-6同様、vIL-6もMCDの病態に深く関係している。マウスにvIL-6を発現させるとリンパ節の腫大をもたらす、MCDと極めて近い病理組織像を示すが¹⁰⁾、実際にAIDS患者におけるMCDでも血清中のvIL-6レベルがMCDの病勢を反映する⁴⁹⁾。興味深いことにMCDリンパ節においてはIL-6とvIL-6の発現部位が互いに異なり、IL-6の発現は胚中心に、vIL-6の発現は暗殻層に限定されており⁴⁶⁾、共にgp130を介してB細胞の活性化を促すもののvIL-6はIL-6とは独立にMCDの病態に関与していると推定される。最近我々はHHV-8感染とHIV感染の相互作用を示唆する貴重なMCDの症例を経験した⁴⁹⁾。その患者は40歳のホモセクシャルのAIDSの男性でMCDを発症する3年前よりHAARTにて治療されていた。MCDの発症直後、ステロイド投与がリンパ節の縮小と解熱をもたらす、それに伴って血清中のvIL-6レベルが低下した。この症例では血清中IL-6レベルはMCDの病勢を反映していないが、注目すべきことに、経過中抗HIV剤は何ら変更していないにもかかわらず、血中HIVレベルはvIL-6の減少に相関して速やかに低下した。これまでも種々のヘルペスウイルスとHIVの相互作用を示唆するin vitroのデータや、HHV-8によるHIV増殖の活性化を示すin vitroのデータが報告されてきたが、これはその相互作用が生体内において示唆された初めての症例である。

さて、カポジ肉腫およびPELと同様、VEGFがMCDの病態形成に関係することが知られている。最初はMCDの類似疾患であるPOEMS症候群において血中VEGFレベ

ルが上昇していることが示され、次いでMCDにおいてもVEGFのリンパ節内での産生が認められることが確認された^{50,51)}。直接的なVEGF産生に加えて、IL-6およびvIL-6は共にVEGFの発現を誘導するため、これらのサイトカインが間接的にMCD組織の血管新生に働いている可能性もあると思われる。これまでにMCDの治療として血管新生阻害剤が有効であったという報告はなされていないが、血液悪性疾患における血管新生因子の研究および血管新生阻害剤の臨床試験は最近注目の分野でもあり、多発性骨髄腫に対するサリドマイド療法と同様、MCDに対する画期的な治療法がこの分野の研究を基に提唱されることも十分ありうるだろう⁴¹⁾。

iv) 抗ヘルペスウイルス剤の効果

HHV-8関連疾患の治療を考える上で興味ある課題の一つは、果たして抗ヘルペス剤が治療効果をもたらすであろうか、という点である。PEL細胞株を用いたin vitroの実験ではCidofovirをはじめ複数の抗ヘルペス剤がLytic phaseにおけるHHV-8の複製を抑制することが確認されており⁵²⁾、これを受けて多数の施設がカポジ肉腫およびMCDに対する抗ヘルペス剤の投与を試みて来た。しかし、結論から言えば、ごく少数例で治療効果が報告されているものの、大多数の報告はHHV-8関連疾患に対する抗ヘルペス剤の有効性は認められなかったというものである。これらの臨床結果から導き出される仮説の一つは、HHV-8感染は腫瘍化の引き金となる可能性はあるものの、一旦腫瘍化された細胞の維持には必ずしも必要無いというものである。これまでにHHV-8遺伝子が実験的に正常細胞を形質転換することは示されて来たが、それによって自然経過におけるHHV-8関連疾患の腫瘍化のメカニズムおよび病態を説明しようとは考えにくい。実際、PCR法ではカポジ肉腫組織のほぼ全例にHHV-8感染が認められるが、カポジ肉腫の患者から採取した新鮮組織をin vitroで培養していくにつれHHV-8は検出できなくなる。ところが、細胞自体はその後継代培養していくことが可能であるため、腫瘍の維持にはHHV-8は重要な役割を果たさないのかもしれない。

逆にHHV-8が腫瘍の増殖促進に関係していると仮定する場合、感染細胞に作用するのはHHV-8遺伝子から転写されたウイルスタンパクと推定されるが、現在臨床で使用される抗ヘルペス剤のほとんどはDNA合成阻害剤であり、これらの薬剤によるHHV-8遺伝子の転写阻害効果は未確認である。よって、これらの薬剤により更なるウイルスDNAの複製を抑制することは可能でも、既に感染の成立したウイルスからのタンパク発現を抑制することは困難であるのかもしれない、結果的に抗ヘルペス剤による腫瘍の退縮効果に繋がらないとも考えられる。

ただし、これまでの抗ヘルペス剤を用いた *in vitro* の実験のほとんどは PEL 細胞を用いたものであるのに対し、臨床例はカポジ肉腫と MCD がほとんどで、PEL に関しては HAART + Interferon- α + Cidofovir の併用により長期緩解が得られた症例が 1 例報告されているに過ぎない⁵³⁾。この問題に関しては更なる検討が必要であろう。

4. おわりに

HAART の導入により、HIV 感染者の平均余命は明らかに延長し、日和見感染の頻度が著しく減少しているが、一方では、その生命予後の更なる延長の可否に悪性腫瘍の占める要素が大きくなっている。従来、AIDS の経過中に発症した悪性腫瘍については感染症および免疫疾患を専門とする医師が引き続き治療に当たって来たが、AIDS 関連悪性腫瘍はいずれも高悪性度な上、宿主の限られた免疫能をさらに低下させることのないよう、放射線療法および化学療法に極端な制限を要求されるケースが多く、その治療に際しては抗癌剤に関する高度な専門知識が要求される。National Cancer Institute には世界に先駆けて HIV and AIDS Malignancy Branch が創設され、AIDS 関連腫瘍の研究およびスペシャリストの養成に当たっているが、アメリカにおいてもこのような施設は稀である。しかし、健康保険が普及し、抗 HIV 薬はもとより、様々な細菌性および真菌性抗生物質を必要に応じて速やかに投与する日本においては、欧米におけるよりも AIDS 関連腫瘍の治療が重要視されてくると予想される。一方で HIV 感染者がアメリカよりも極端に少ない我が国においては専門施設を設けるより、各施設において腫瘍専門医、特に血液悪性腫瘍をバックグラウンドとする医師たちの協力を期待する方が実際的であろう。医療の現場で彼らの積極的な参加を促すためには、感染症を専門とする医師たちが HAART の時代における AIDS 患者の実情を正確に啓蒙していくことも重要なことであると思われる。

謝辞：この稿において紹介した著者らのデータは National Cancer Institute の Giovanna Tosato 博士、Robert Yarchoan 博士、榎崎雅司博士、東京大学医科学研究所の岩本愛吉教授、大阪大学の岸本忠三総長、慶應義塾大学内科の岡本真一郎講師との共同研究であり、ここに深謝致します。

文 献

- Goedert JJ : The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol* 27 : 390-401, 2000.
- Petruckevitch A, Del Amo J, Phillips AN, Johnson AM, Stephenson J, Desmond N, Hanscheid T, Low N, Newell A, Obasi A, Paine K, Pym A, Theodore C, De Cock KM : Disease progression and survival following specific AIDS-defining conditions : a retrospective cohort study of 2048 HIV-infected persons in London. *AIDS* 12 : 1007-1013, 1998.
- Gill PS, Lunardi-Ishkandar Y, Louie S, Tulpule A, Zheng T, Espina BM, Besnier JM, Hermans P, Levine AM, Bryant JL, Gallo RC : The effects of preparations of human chorionic gonadotropin on AIDS-related Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 335 : 1261-1269, 1996.
- Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, Welles L, Marshall V, Figg WD, Newcomb FM, Tosato G, Feigal E, Steinberg SM, Whitby D, Goedert JJ, Yarchoan R : Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 18 : 2593-2602, 2000.
- Tulpule A, Scadden DT, Espina BM, Cabriaes S, Howard W, Shea K, Gill PS : Results of a randomized study of IM862 nasal solution in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 18 : 716-723, 2000.
- Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS : Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266 : 1865-1869, 1994.
- Aoki Y, Jones KD, Tosato G : Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded interleukin-6. *J Hematother Stem Cell Res* 9 : 137-145, 2000.
- Russo JJ, Bohenzky RA, Chien MC, Chen J, Yan M, Maddalena D, Parry JP, Peruzzi D, Edelman IS, Chang Y, Moore PS : Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8). *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 : 14862-14867, 1996.
- Lee H, Veazey R, Williams K, Li M, Guo J, Neipel F, Fleckenstein B, Lackner A, Desrosiers RC, Jung JU : Deregulation of cell growth by the K1 gene of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Nat Med* 4 : 435-440, 1998.
- Aoki Y, Jaffe ES, Chang Y, Jones K, Teruya-Feldstein J, Moore PS, Tosato G : Angiogenesis and hematopoiesis induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded interleukin-6. *Blood* 93 : 4034-4043, 1999.
- Ishido S, Wang C, Lee BS, Cohen GB, Jung JU : Downregulation of major histocompatibility complex class I molecules by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K3 and K5 proteins. *J Virol* 74 : 5300-5309, 2000.

- 12) Coscoy L, Sanchez DJ, Ganem D : A novel class of herpesvirus-encoded membrane-bound E3 ubiquitin ligases regulates endocytosis of proteins involved in immune recognition. *J Cell Biol* 155 : 1265–1273, 2001.
- 13) Boshoff C, Endo Y, Collins PD, Takeuchi Y, Reeves JD, Schweickart VL, Siani MA, Sasaki T, Williams TJ, Gray PW, Moore PS, Chang Y, Weiss RA : Angiogenic and HIV-inhibitory functions of KSHV-encoded chemokines. *Science* 278 : 290–294, 1997.
- 14) Li M, Damania B, Alvarez X, Ogryzko V, Ozato K, Jung JU : Inhibition of p300 histone acetyltransferase by viral interferon regulatory factor. *Mol Cell Biol* 20 : 8254–8263, 2000.
- 15) Cheng EH, Nicholas J, Bellows DS, Hayward GS, Guo HG, Reitz MS, Hardwick JM : A Bcl-2 homolog encoded by Kaposi sarcoma-associated virus, human herpesvirus 8, inhibits apoptosis but does not heterodimerize with Bax or Bak. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 : 690–694, 1997.
- 16) Djerbi M, Screpanti V, Catrina AI, Bogen B, Biberfeld P, Grandien A : The inhibitor of death receptor signaling, FLICE-inhibitory protein defines a new class of tumor progression factors. *J Exp Med* 190 : 1025–1032, 1999.
- 17) Mann DJ, Child ES, Swanton C, Laman H, Jones N. Modulation of p27 (Kip1) levels by the cyclin encoded by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *EMBO J* 18 : 654–663, 1999.
- 18) Friberg J, Jr., Kong W, Hottiger MO, Nabel GJ : p53 inhibition by the LANA protein of KSHV protects against cell death. *Nature* 402 : 889–894, 1999.
- 19) Radkov SA, Kellam P, Boshoff C : The latent nuclear antigen of kaposi sarcoma-associated herpesvirus targets the retinoblastoma-E2F pathway and with the oncogene hras transforms primary rat cells. *Nat Med* 6 : 1121–1127, 2000.
- 20) Arvanitakis L, Geras-Raaka E, Varma A, Gershengorn MC, Cesarman E : Human herpesvirus KSHV encodes a constitutively active G-protein-coupled receptor linked to cell proliferation. *Nature* 385 : 347–350, 1997.
- 21) Bais C, Santomaso B, Coso O, Arvanitakis L, Raaka EG, Gutkind JS, Asch AS, Cesarman E, Gershengorn MC, Mesri EA, Gerhengorn MC : G-protein-coupled receptor of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is a viral oncogene and angiogenesis activator. *Nature* 391 : 86–89, 1998.
- 22) Katano H, Sato Y, Kurata T, Mori S, Sata T : High expression of HHV-8-encoded ORF73 protein in spindle-shaped cells of Kaposi's sarcoma. *Am J Pathol* 155 : 47–52, 1999.
- 23) Davis DA, Rinderknecht AS, Zoetewij JP, Aoki Y, Read-Connole EL, Tosato G, Blauvelt A, Yarchoan R : Hypoxia induces lytic replication of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Blood* 97 : 3244–3250, 2001.
- 24) Sturzl M, Hohenadl C, Zietz C, Castanos-Velez E, Wunderlich A, Ascherl G, Biberfeld P, Monini P, Browning PJ, Ensoli B : Expression of K13/v-FLIP gene of human herpesvirus 8 and apoptosis in Kaposi's sarcoma spindle cells. *J Natl Cancer Inst* 91 : 1725–1733, 1999.
- 25) Aoki Y, Narazaki M, Kishimoto T, Tosato G : Receptor engagement by viral interleukin-6 encoded by Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Blood* 98 : 3042–3049, 2001.
- 26) Peters M, Muller AM, Rose-John S : Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor : direct stimulation of gp 130 and hematopoiesis. *Blood* 92 : 3495–3504, 1998.
- 27) Murakami-Mori K, Taga T, Kishimoto T, Nakamura S : The soluble form of the IL-6 receptor (sIL-6R alpha) is a potent growth factor for AIDS-associated Kaposi's sarcoma (KS) cells ; the soluble form of gp130 is antagonistic for sIL-6R alpha-induced AIDS-KS cell growth. *Int Immunol* 8 : 595–602, 1996.
- 28) Cannon JS, Nicholas J, Orenstein JM, Mann RB, Murray PG, Browning PJ, DiGiuseppe JA, Cesarman E, Hayward GS, Ambinder RF : Heterogeneity of viral IL-6 expression in HHV-8-associated diseases. *J Infect Dis* 180 : 824–828, 1999.
- 29) Aoki Y, Yarchoan R, Wyvill K, Okamoto S, Little RF, Tosato G : Detection of viral interleukin-6 in Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-linked disorders. *Blood* 97 : 2173–2176, 2001.
- 30) Akula SM, Pamod NP, Wang FZ, Chandran B : Integrin $\alpha 3\beta 1$ (CD 49c/29) is a cellular receptor for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) entry into the target cells. *Cell* 108 : 407–419, 2002.
- 31) Katano H, Sata T : Human herpesvirus 8 virology, epidemiology and related diseases. *Jpn J Infect Dis* 53 : 137–155, 2000.
- 32) Regamey N, Tamm M, Wernli M, Witschi A, Thiel G, Cathomas G, Erb P : Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 339 : 1358–1363, 1998.

- 33) Albini A, Soldi R, Giunciuglio D, Giraudo E, Benelli R, Primo L, Noonan D, Salio M, Camussi G, Rockl W, Bussolino F : The angiogenesis induced by HIV-1 tat protein is mediated by the Flk-1/KDR receptor on vascular endothelial cells. *Nat Med* 2 : 1371-1375, 1996.
- 34) Griffiths SJ, Adams DJ, Talbot SJ : Ribonuclease inhibits Kaposi's sarcoma. *Nature* 390 : 568, 1997.
- 35) Aoki Y, Tosato G : Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in the pathogenesis of primary effusion lymphomas. *Leuk Lymphoma* 41 : 229-237, 2001.
- 36) Jones KD, Aoki Y, Chang Y, Moore PS, Yarchoan R, Tosato G : Involvement of interleukin-10 (IL-10) and viral IL-6 in the spontaneous growth of Kaposi's sarcoma herpesvirus-associated infected primary effusion lymphoma cells. *Blood* 94 : 2871-2879, 1999.
- 37) Aoki Y, Yarchoan R, Braun J, Iwamoto A, Tosato G : Viral and cellular cytokines in AIDS-related malignant lymphomatous effusions. *Blood* 96 : 1599-1601, 2000.
- 38) Aoki Y, Tosato G : STAT3-mediated constitutive expression of survivin in primary effusion lymphoma cells. *Blood* 98 : 786A, 2001.
- 39) Aoki Y, Tosato G, Nambu Y, Iwamoto A, Yarchoan R : Detection of vascular endothelial growth factor in AIDS-related primary effusion lymphomas. *Blood* 95 : 1109-1110, 2000.
- 40) Aoki Y, Tosato G : Role of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-infected primary effusion lymphomas. *Blood* 94 : 4247-4254, 1999.
- 41) Kerbel RS : Clinical trials of antiangiogenic drugs : opportunities, problems, and assessment of initial results. *J Clin Oncol* 19 : 45S-51S, 2001.
- 42) Peterson BA, Frizzera G : Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol* 20 : 636-647, 1993.
- 43) Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, d'Agay MF, Clauvel JP, Raphael M, Degos L, et al. : Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 86 : 1276-1280, 1995.
- 44) Suda T, Katano H, Delsol G, Kakiuchi C, Nakamura T, Shiota M, Sata T, Higashihara M, Mori S : HHV-8 infection status of AIDS-unrelated and AIDS-associated multicentric Castleman's disease. *Pathol Int* 51 : 671-679, 2001.
- 45) Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, Nakagawa M, Matsumoto T, Shirai T, Kishimoto T, Yoshizaki K : Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 95 : 56-61, 2000.
- 46) Parravicini C, Corbellino M, Paulli M, Magrini U, Lazzarino M, Moore PS, Chang Y : Expression of a virus-derived cytokine, KSHV vIL-6, in HIV-seronegative Castleman's disease. *Am J Pathol* 151 : 1517-1522, 1997.
- 47) Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, Boulanger E, Maillard A, Clauvel JP, Agbalika F : High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric Castleman disease in HIV-infected patients. *Blood* 96 : 2069-2073, 2000.
- 48) Dupin N, Diss TL, Kellam P, Tulliez M, Du MQ, Sicard D, Weiss RA, Isaacson PG, Boshoff C : HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood* 95 : 1406-1412, 2000.
- 49) Aoki Y, Tosato G, Fonville TW, Pittaluga S : Serum viral interleukin-6 in AIDS-related multicentric Castleman's disease. *Blood* 97 : 2526-2527, 2001.
- 50) Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I : Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 347 : 702, 1996.
- 51) Nishi J, Arimura K, Utsunomiya A, Yonezawa S, Kawakami K, Maeno N, Ijichi O, Ikarimoto N, Nakata M, Kitajima I, Fukushige T, Takamatsu H, Miyata K, Maruyama I : Expression of vascular endothelial growth factor in sera and lymph nodes of the plasma cell type of Castleman's disease. *Br J Haematol* 104 : 482-485, 1999.
- 52) Kedes DH, Ganem D : Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs. Implications for potential therapy. *J Clin Invest* 99 : 2082-2086, 1997.
- 53) Hocqueloux L, Agbalika F, Oksenhendler E, Molina JM : Long-term remission of an AIDS-related primary effusion lymphoma with antiviral therapy. *AIDS* 15 : 280-282, 2001.