

## 特集 : Human herpesvirus 8 (HHV-8) とその関連疾患

## ヒトヘルペスウイルス 8 のウイルス学

## Virology of Human Herpesvirus 8

片野 晴隆

Harutaka KATANO

国立感染症研究所 感染病理部

Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases

## 1. はじめに

ヒトヘルペスウイルス 8 (Human herpesvirus 8 ; HHV-8) は、1994 年、エイズに合併したカポジ肉腫から発見された<sup>1)</sup>。カポジ肉腫との関連が明らかになったことからカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus ; KSHV) と呼ばれ、今日では HHV-8 と KSHV の二つの名前が使われている<sup>2)</sup>。HHV-8 はヒトに悪性腫瘍を起こす、いわゆる癌ウイルスであり、ヒトヘルペスウイルス 8 種類の中では他に Epstein-Barr virus (EBV) が癌ウイルスと考えられている。HHV-8 はすべてのカポジ肉腫症例から検出されることから、カポジ肉腫との関連は疑いがない。一方で、HHV-8 が感染したヒトは必ずカポジ肉腫を発症するわけではなく、エイズなどの免疫不全者にカポジ肉腫は発症する。したがって、カポジ肉腫は HHV-8 の日和見腫瘍ともいえる。HHV-8 はカポジ肉腫以外にも primary effusion lymphoma (PEL) や multicentric Castleman's disease (MCD) のようなリンパ増殖性疾患の発症とも関与する<sup>2)</sup>。こうした HHV-8 関連疾患はいずれも、エイズ患者に見られる疾患であり、エイズ以外でこうした疾患を見ることはまれである。昨今、日本ではカポジ肉腫患者が増加している<sup>3)</sup>。カポジ肉腫は MSM (men who have sex with men) のエイズ患者にはほぼ限定して発症することから、HHV-8 は MSM の間に広く感染していることが推察される。また、厚生労働省エイズ動向委員会の調査では、この数年、日本の新規 HIV 感染者の約 7 割が同性間の性交渉による感染である。これらの事実を勘案すると、本邦でカポジ肉腫が増加しているのは、MSM のエイズ患者が増加していることに起因しており、カポジ肉腫症例はさらに増加していくことが見込まれる。今後、エイズ患者を診療する上では HHV-8 への理解が必須である。本稿では臨床病態への理解の一助として、HHV-8 の基礎知識を集約し、ウイルス

学的特徴と疾患の基礎となる発症機構を中心に述べる。

## 2. ウイルスの構造

HHV-8 はヘルペスウイルスに属する二本鎖 DNA ウィルスで、EBV とともに  $\gamma$ -ヘルペスウイルスに分類される<sup>2)</sup>。 $\gamma$ -ヘルペスウイルスはさらに  $\gamma$ 1 (lymphocryptovirus) と  $\gamma$ 2 (rhadinovirus) に分類されるが、EBV は前者に、HHV-8 は後者に属する。同じ rhadinovirus には herpesvirus saimiri があり、サルにリンパ腫を形成することが知られている。ウイルス粒子の構造は他のヘルペスウイルスと共通で、ヌクレオカプシド、コア、テグメント、エンベロープからなる。ウイルス粒子径は 180~200 nm 程度であり、電子顕微鏡では他のヘルペスウイルスと区別が付かない (図 1)。HHV-8 遺伝子の全長は 165-170 kbp であり、145 kbp の固有の遺伝子配列 (Long Unique Region ; LUR) の両端に 801 bp の繰り返し配列 (Terminal repeat, TR) が位置する<sup>4)</sup>。繰り返し配列の数は株によって異なるために全長が株ごとに異なる。LUR には、90 ほどの ORF (open reading frame) が含まれ、DNA 合成、複製、構造遺伝子等のウイルス複製に重要な遺伝子のみならず、細胞増殖、アポトーシス、サイトカインシグナルに関連するヒト遺伝子のホモログが多数含まれている<sup>4)</sup>。各 ORF には ORF- または K- を冠する名前が付いているが、ORF- は遺伝子的に最も近似する herpesvirus saimiri のホモログ遺伝子を示し、K- は HHV-8 固有の遺伝子を示している。さらに HHV-8 遺伝子にはこれまでに少なくとも 12 種類の miRNA がコードされていることが明らかにされている<sup>5)</sup>。HHV-8 遺伝子中には多変異領域があり、TR 近傍の K1 および K15 遺伝子がウイルス遺伝子型 (genotype) を決める遺伝子として同定されている<sup>6)</sup>。遺伝子型には A-E の 5 つがあり、それぞれアメリカ (A)、アフリカ (B)、地中海沿岸 (C)、ポリネシア (D)、南米原住民 (E) に多いとされる。日本のカポジ肉腫症例は A と C が多い。しかし、遺伝子型はウイルス学的特徴、臨床病態とは関連がない。

著者連絡先 : 〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

2009 年 9 月 17 日受付

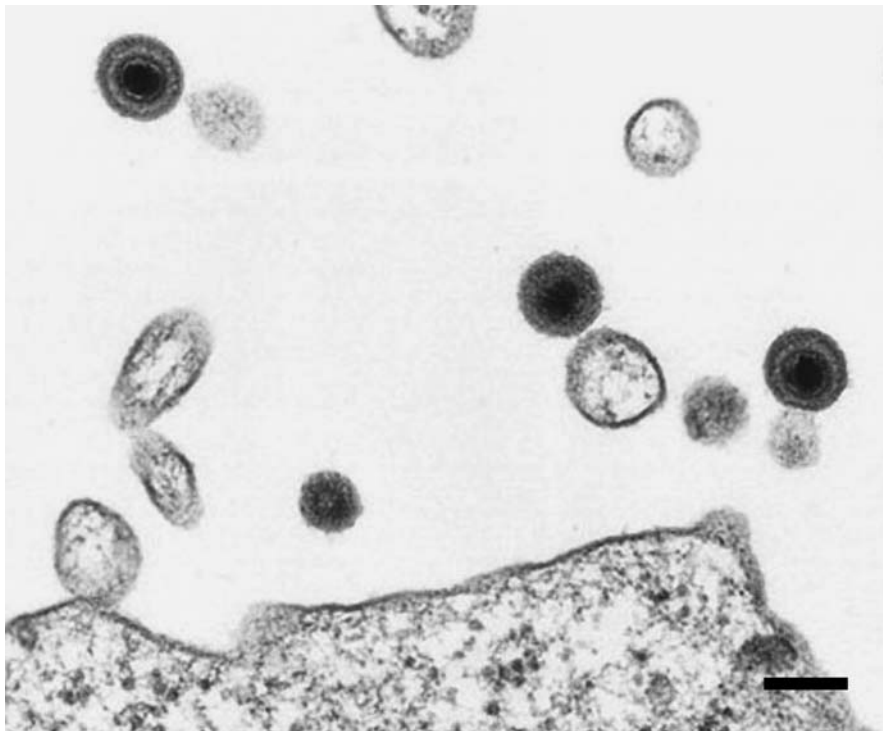


図 1 HHV-8 の電子顕微鏡像。直径 200 nm でエンベロープに被われたウイルス粒子が見られる。右下のバーは 200 nm。

### 3. 疫学と感染経路

他のヒトヘルペスウイルスではほとんどの成人健常者が既感染であるのに対し、HHV-8 の感染疫学はかなり異なる。健常者における HHV-8 既感染者の割合は地域によって大きく異なり、アフリカ諸国で 40-50%、イタリアなどの地中海沿岸では 10% 程度、北米や日本を含む他の地域ではおおむね 5% 以下である<sup>2)</sup>。宿主間の伝搬様式についても地域によって異なると考えられる。アフリカなどの HHV-8 が広く蔓延している地域では唾液、粘膜分泌液を介した母子間での感染が主な感染経路と考えられるが、他の地域ではおもに同性愛行為や性行為、唾液を介した水平感染が考えられている。エイズ合併カポジ肉腫患者のほぼ全員が MSM であることは大きな疫学的特徴であり、HHV-8 感染は男性同性愛の特殊な性行動と関連している可能性がある<sup>7)</sup>。

### 4. 感染様式

実験では細胞を介さないウイルス粒子による感染 (cell-free infection) と感染細胞を介した感染 (cell-to-cell infection) が想定されている<sup>8)</sup>。高濃度の HHV-8 を用いた in vitro の研究では 293 細胞などいくつかのヒト細胞株で感

染が成立することが分かっている<sup>9)</sup>。また、HHV-8 陽性 PEL 細胞株とヒト臍帯静脈由来内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cell ; HUVEC) を共培養すると cell-to-cell の感染が効率よく起こる<sup>8)</sup>。生体内では感染者の唾液中に比較的高いウイルスコピー数が検出されることから、初感染では唾液を介した感染が考えられている<sup>10)</sup>。生体内における潜伏感染細胞は B 細胞であり、感染者の体内では HHV-8 は感染 B 細胞から cell-to-cell の系で血管内皮細胞などに感染すると考えられる<sup>11)</sup>。また、HIV の Tat は HHV-8 の血管内皮細胞に対する感染効率を促進することが示されており、エイズ患者にカポジ肉腫が発症する重要な要因の一つと考えられる<sup>12)</sup>。

### 5. 感染の分子メカニズム

HHV-8 の感染の分子メカニズムは近年急速に明らかにされてきている (図 2)。ヘルペスウイルスは、宿主細胞への侵入にいくつかのレセプター (受容体) を使用する。レセプターには吸着はするが膜融合に必要な変化を伴わず、細胞表面上にウイルスを集めるだけのもの (binding receptor) と、膜融合に必要なもの (entry receptor) がある。まず、感染の最初のステップではウイルス表面の糖タンパクが細胞表面の分子に吸着する。この吸着のステップでは

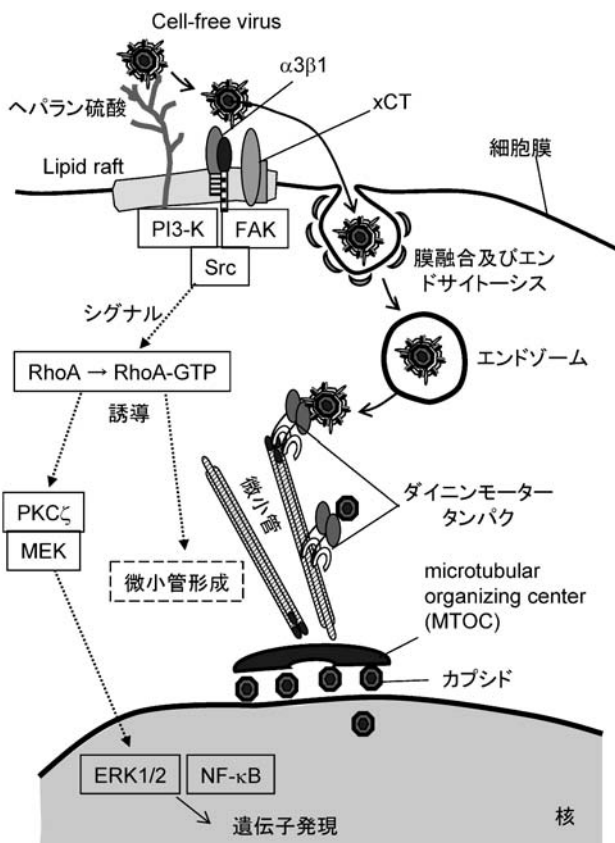


図 2 HHV-8 の侵入とそれに伴うシグナル伝達。ウイルス粒子はまずヘパラン硫酸と結合し、lipid raft 上のレセプターと結合し、その結果膜融合を起こす。膜融合を起こしたウイルス粒子はエンドサイトーシスで細胞質内に取り込まれ、カプシドはダイニンモータータンパクにより微小管上を核内に向かって運ばれる。インテグリン  $\alpha3\beta1$  などのレセプターの下流では RhoA-GTPase が活性化され、微小管形成を促進するとともに、MEK-ERK1/2 の系を活性化し、ウイルス、サイトカインなどの遺伝子発現を誘導する。

HHV-8 のエンベロープの糖タンパク質である K8.1A や gB が細胞表面のヘパラン硫酸と結合する<sup>13-15)</sup>。この結合はウイルスの侵入に必須ではなく、ヘパラン硫酸は binding receptor にすぎない。吸着に成功したウイルスは次に細胞内に侵入する。侵入のステップでは HHV-8 の糖タンパク質である gB が integrin  $\alpha3\beta1$  (CD 49c/29) に特異的に結合し、ウイルスのエンベロープと宿主細胞の細胞膜の膜融合が起こる<sup>16)</sup>。つまり、integrin  $\alpha3\beta1$  は HHV-8 の entry receptor の一つである。さらにこのステップでは細胞内輸送タンパクである CD98-xCT が integrin  $\beta1$  の近傍に存在し、接着細胞においては HHV-8 のレセプターとして働く<sup>17)</sup>。また、

別の研究では樹状細胞において DC-SIGN (CD209) が HHV-8 のレセプターとして機能するとされている<sup>18)</sup>。これらの分子はいずれも細胞膜表面の lipid raft といわれるコレステロールの豊富な部分に局在しており、HHV-8 とこれらの分子は lipid raft 上で結合し、下流にある Src, PI3-K, Rho-GTPase, Dia-2 などのシグナル伝達分子を活性化する<sup>19)</sup>。その結果、ウイルスカプシドを含むエンドゾームが形成され、同時に、微小管形成が促進される。エンドゾームに取り込まれた HHV-8 カプシドは微小管まで運ばれ、ここで Rho-GTPase により活性化された PKC $\zeta$  と MEK により、カプシドはエンドゾームから細胞質内へ放出される。放出されたカプシドはダイニンモータータンパクによって微小管に沿って核内へ輸送される<sup>20)</sup>。微小管は microtubules organizing center に収束し、ウイルスカプシドもそこに到達し、最終的にウイルスゲノムは核内に移行する。さらに Rho-GTPase により活性化された PKC $\zeta$  と MEK は核内の ERK1/2 をリン酸化し、結果、NF- $\kappa$ B の構成的活性化を誘導し、ウイルス遺伝子の発現を誘導する<sup>21)</sup>。上記のように HHV-8 の entry receptor としては integrin  $\alpha3\beta1$ , CD98-xCT, DC-SIGN が同定されているが、integrin  $\alpha3\beta1$ , CD98-xCT は多くの種類の細胞に広く存在する分子であり、一方で DC-SIGN については in vivo で HHV-8 が樹状細胞に感染することはまれであることを考えると、いずれも in vivo でみられる B 細胞、血管内皮細胞への感染を説明できない。おそらく、第三のレセプターが存在し、これが entry に重要な働きを示すものであろう。

## 6. ウイルスの増殖と遺伝子発現

核内に入った HHV-8 には他のヘルペスウイルスと同様、lytic (溶解性感染、または増殖感染) と latent (潜伏感染) の 2 つの感染状態がある。すなわち、ウイルスがさかんに複製され、それに伴い感染細胞が溶解されてしまう感染様式が lytic であり、一方、ウイルスはほとんど複製されず、細胞側にも溶解感染のような致命的な影響を及ぼさない感染様式が潜伏感染である。HHV-8 は潜伏感染が優位であり、HHV-8 を感染させた感染細胞はほとんど溶解感染を示すことなく潜伏感染に移行する<sup>9)</sup>。カポジ肉腫や PEL などの発症部位でも溶解感染細胞はまれで、ほとんどの細胞は HHV-8 の潜伏感染状態にある<sup>22)</sup>。しかし、カポジ肉腫や PEL でもごく少数の細胞が自発的に溶解感染に移行し、溶解感染に関連するウイルスタンパクを発現することで腫瘍内の微小環境を一定の状態に保っていると考えられている<sup>23)</sup>。

### (1) 潜伏感染遺伝子

HHV-8 の潜伏感染遺伝子は、latency-associated nuclear antigen 1 (ORF73, LANA-1), v-cyclin (ORF72), viral FLICE-

inhibitory protein (K13, v-FLIP), Kaposin (K12), LANA-2などに限られる。これらの遺伝子はHHV-8のK12からORF73がコードされる領域、及び、K10.5 (LANA-2)から転写される産物であり、さらにORF71からORF73は同じプロモーター (LANA promoter) から転写される<sup>24)</sup>。KaposinはK12領域にコードされ、LANA promoterに加え、独自のプロモーターから転写される<sup>5)</sup>。

LANA-1 (ORF73)は潜伏感染タンパクの中でも最も重要で、発現量の高いタンパクである。LANA-1はカポジ肉腫、PELを含むHHV-8感染細胞には必ず検出される<sup>22)</sup>。LANA-1自身のプロモーターを使ったLANA-1のトランスジェニックマウスでは、LANA-1はB細胞に発現し、Bリンパ腫が発症する<sup>25)</sup>。この結果から、LANA-1そのものに病原性があると考えられているが、LANA-1をin vitroで哺乳類細胞に導入しても形質転換は起こらない。こうした実験的な事実から、LANA-1はこれまでの発癌タンパクとは異なり、単独では完全な形質転換能を持っていないものの、他の様々な機能を駆使し、宿主細胞を最終的に癌化の方向に向かわせる、多機能タンパクであると考えられている。LANA-1の最もよく解析されている機能はHHV-8エビゾームを核内染色体につなぎ止め、有糸分裂の際にHHV-8のDNAを複製し、娘細胞に分配する機能であろう<sup>26)</sup>。これにより、HHV-8潜伏感染細胞は溶解性感染を経ることなく、ウイルスDNAを娘細胞に伝えることができる。さらにLANA-1は細胞内の様々な分子と結合する。発癌という観点から最も重要なLANA-1の結合相手は腫瘍抑制タンパクp53である<sup>27)</sup>。LANA-1はそのC末側でp53と結合し、p53依存性のアポトーシスを阻害する。これはSV40 large T antigenなどの他の代表的な癌タンパクにも見られる機能である。LANA-1のC末側には腫瘍抑制タンパクRbに対する結合ドメインも存在し、Rb-E2Fの経路を阻害し、細胞増殖を誘導する<sup>28)</sup>。また、LANA-1はGSK-3 $\beta$ と結合し、 $\beta$ -cateninの細胞質内過剰貯留を誘導することが明らかにされている<sup>29)</sup>。

HHV-8の他の潜伏感染タンパクであるviral cyclin (v-cyclin)はcyclin依存キナーゼ(CDK-6)と結合し、cdk6の阻害因子であるp27 (KIP1)に結合してリン酸化することで宿主細胞の増殖を促進する<sup>30)</sup>。また、もう一つの潜伏感染タンパクv-FLIPは細胞側のFLICE inhibitory proteinのホモログであり、IKK $\gamma$ と結合し、NF- $\kappa$ Bの恒常的な活性化を引き起こす<sup>31)</sup>。なお、これらのタンパクはLANA-1と異なり、カポジ肉腫で常に発現していることが証明されていない点には注意が必要である。KaposinはK12にコードされるタンパク群で、ひとつのmRNAから翻訳開始点の異なる少なくとも3つのタンパク(Kaposin A, B, C)が翻訳される<sup>32)</sup>。Kaposin Aは60アミノ酸の短いタンパクで、

ラットの線維芽細胞に形態的な形質転換を起こすことが知られているが、リンパ球、血管内皮細胞での作用は明らかでない。Kaposin BとCは一部遺伝子を共有し、この遺伝子からフレームシフトしたタンパクが作られるが、おもしろいことにフレームシフトしたタンパクの一部は同じアミノ酸配列になり、結果的にKaposin BとCは一部同じアミノ酸配列を共有する。Kaposin Bはそれ自身が酵素的、触媒的機能を持っていないが、MAP kinase-associated protein kinase 2 (MK2)のアダプタータンパクとして働き、サイトカイン遺伝子の発現誘導に関与する<sup>32)</sup>。LANA-2はK10.5にコードされ、IRFのホモログである<sup>33)</sup>。潜伏感染タンパクであることは証明されているが、病因的意義はいまのところはっきりしない。

## (2) 溶解性感染遺伝子

HHV-8がコードする約90の遺伝子のうち、前項で挙げた潜伏感染遺伝子以外はすべて溶解性感染で発現する遺伝子である。したがって、溶解性感染では多くのウイルス遺伝子の発現が認められ、それらから翻訳されるウイルスタンパクは様々な機能を持つ。しかし、溶解性感染遺伝子はいずれもカポジ肉腫やPELではまれな発現しか見られない点に注意すべきである<sup>22)</sup>。

溶解性感染は増殖性感染ともいわれるようにウイルスの複製が盛んに行われている状態である。したがって、溶解性感染時に発現する遺伝子はウイルスの複製に関与するものが多い。HHV-8感染PEL細胞株をbutyrateやphorbol esterで刺激すると、潜伏感染状態から溶解性感染が誘導される<sup>34)</sup>。この系を使って、溶解性感染、もしくはウイルスの複製機構の研究が行われている。溶解性感染遺伝子はその発現時期によって、前初期immediate-early (IE)、初期early、後期lateの3つに分類される。一般に、ヘルペスウイルスの溶解性感染では転写活性化因子であるウイルスの前初期遺伝子が発現することで遺伝子発現が階層的、段階的におこる。こうした遺伝子はlyticを誘導することからlytic switchタンパクといわれ、HHV-8ではORF50 (RTA; regulator of transcription activation)がその役割を担う<sup>35)</sup>。RTAはK8 (K-bZIP)を誘導し、K8がさらに他のウイルス遺伝子の転写活性化因子として働く。early転写産物はウイルスDNA合成に先立って転写され、K8、K3、K5、vIL-6、vMIPs、vBcl-2、vGPCRなどが含まれる。late転写産物には、ORF65などがある<sup>36)</sup>。viral interleukin 6 (vIL-6)、vBcl-2、viral Interferon regulatory factor 1 (vIRF-1)、vMIP-I, II、vGPCRなどはヒト遺伝子のホモログであり、いずれも溶解性感染関連タンパクである。こうした遺伝子はカポジ肉腫やPELの腫瘍組織にサイトカインの発現が高いことと無関係ではなく、これらのヒト遺伝子ホモログの翻訳産物は、宿主本来の分子の機能を阻害することにより免疫回

避機構、発癌機構に関与している。こうした働きはウイルス分子が宿主分子の本来の機能を乗っ取ってしまうことに喩え、分子海賊行為 (molecular piracy) といわれる。特に  $vIL-6$  の機能は重要で VEGF の発現を誘導すること、Stat3 の恒常的活性化を起こすこと、 $IFN-\alpha$  の抗ウイルス作用を阻害することなどが報告されている<sup>37)</sup>。

## 7. HHV-8 関連疾患の病因メカニズム

HHV-8 関連疾患であるカポジ肉腫、PEL、MCD の間で、HHV-8 感染との関わり方は若干異なる。HHV-8 の生体内でのリザーバーは B 細胞であり、カポジ肉腫の由来を血管内皮細胞と考えるとカポジ肉腫の発症には HHV-8 が B 細胞から血管内皮細胞に感染することが必要である。感染した血管内皮細胞は HHV-8 感染により細胞側の遺伝子発現を大きく変え、血管内皮細胞のマーカである Factor VIII-related antigen の発現が抑制され、それに代わり、リンパ管内皮のマーカである Podoplanin が高発現する<sup>38)</sup>。HHV-8 に感染した血管内皮細胞は HHV-8 の潜伏感染状態となり、すべての細胞で LANA-1 を発現することから、LANA-1 はカポジ肉腫発症の最も重要な因子と考えられる。溶解性感染関連タンパクの発現はごくまれで、1% 以下の細胞にみとめられるにすぎない。PEL はリザーバーである B 細胞が HHV-8 により腫瘍化したものと考えられるが、HHV-8 の B 細胞への感染には B 細胞の分化が深く関係する。すなわち、PEL 細胞の由来は CD138 陽性の post germinal center B cell であり、その他の分化段階の B 細胞に HHV-8 が感染した報告はない<sup>39)</sup>。カポジ肉腫には HHV-8 が細胞当たり 2-3 コピー存在するが、PEL では 50 コピー程度が存在する<sup>40)</sup>。カポジ肉腫と PEL における潜伏感染タンパクの発現はほとんど同じで、唯一異なるのは LANA-2 が PEL にしか発現していないことである<sup>33)</sup>。したがって、PEL とカポジ肉腫は細胞こそ異なるものの、腫瘍化における HHV-8 の役割は非常に似ていることが推察される。PEL 細胞にも LANA-1 の発現が必ず認められ、LANA-1 は重要であるが、同時に、溶解性感染タンパクである  $vIL-6$  の発現がカポジ肉腫より高頻度に見られ、Stat3 の恒常的活性化はすべての PEL 細胞株で観察される<sup>41)</sup>。一方、MCD では潜伏感染タンパク以外にも多くの溶解性感染タンパクの発現が認められている<sup>22)</sup>。したがって、MCD は HHV-8 の急性感染症ともいえる疾患であり、 $vIL-6$  が高発現することが疾患の本態であろう。

## 8. HHV-8 の診断

HHV-8 のウイルス診断は組織における LANA-1 の免疫染色が最も確実で有用である。カポジ肉腫、PEL、MCD のいずれの組織からも抗 LANA-1 抗体の免疫染色で、HHV-

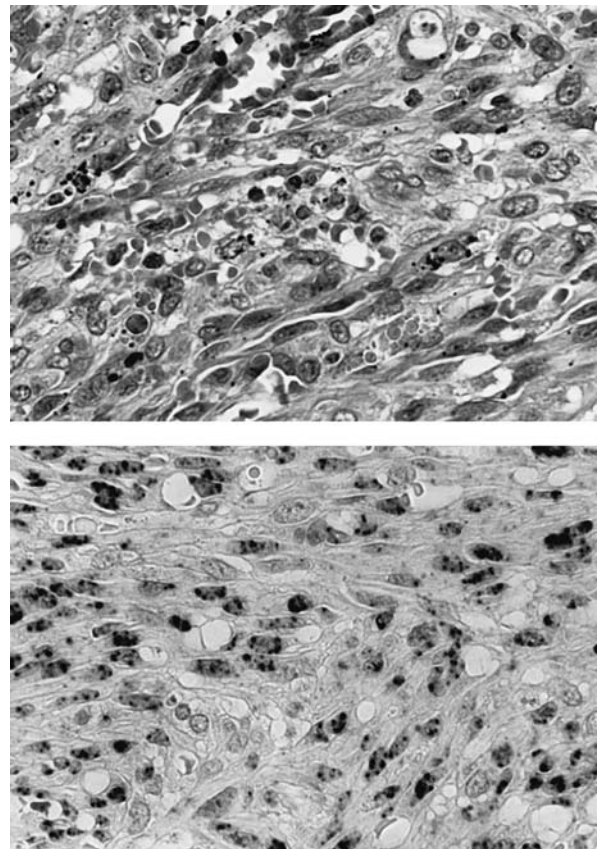


図 3 カポジ肉腫の組織像。(上) HE 染色。(下) LANA-1 の免疫染色。紡錘形腫瘍細胞の核内に点状の陽性シグナルが認められる。

8 感染細胞の核内に点状の陽性シグナルが認められる (図 3)<sup>22)</sup>。定量的 PCR による血中の HHV-8 量も有用であるが、カポジ肉腫の発症とは必ずしも相関せず、発症者でも検出限界以下の場合がある。MCD では血中に高い HHV-8 量が検出され、血中のウイルス量は病態ともよく一致する。HHV-8 既感染者の血清中には HHV-8 に対する抗体が検出され、ELISA や感染細胞を用いた免疫蛍光染色で検出可能である<sup>42)</sup>。しかし、これは既感染の証拠にはなるが、病態とは直接関連がない。抗体陽性者は HHV-8 既感染であり、将来カポジ肉腫の発症に注意すべきという、発症予知にはなろう。

## 9. おわりに

HHV-8 が発見されてから 15 年が経過し、カポジ肉腫、PEL などの疾患との関わりが明らかにされつつある。この間、ウイルスの複製や侵入機構については他のヘルペスウイルスと同程度のレベルの知識が集積してきた。しかし、疾患との関連、特に、発癌メカニズムについては最も重要

な働きをしていると考えられている LANA-1 が予想外に多機能であり、さらに溶解感染関連タンパクの役割も加わり、やや混沌とした状況にある。今後、ゲノムチップなどの網羅的解析法の進歩により、こうした混沌とした状況も整理されていくであろう。たとえば、当初、重要と考えられていた vGPCR はカポジ肉腫ではほとんど発現していないことが明らかになり、その意義は再考されている。近年、欧米ではエイズ患者の減少が報告される中、日本はカポジ肉腫の増加という事態に直面している。あらためて HHV-8 をよく知り、対策を講じる時であろう。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) Ganem D : Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus. Vol. 2 (ed 5th). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- 3) 安岡彰, 照屋勝治 : 日本における AIDS 指標疾患の動向. 平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究」報告書. 14-25, 2009.
- 4) 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.
- 5) Cai X, Lu S, Zhang Z, Gonzalez CM, Damania B, Cullen BR : Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus expresses an array of viral microRNAs in latently infected cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 : 5570-5575, 2005.
- 6) Zong JC, Ciufu DM, Alcendor DJ, Wan X, Nicholas J, Browning PJ, Rady PL, Tyring SK, Orenstein JM, Rabkin CS, Su IJ, Powell KF, Croxson M, Foreman KE, Nickoloff BJ, Alkan S, Hayward GS : High-level variability in the ORF-K1 membrane protein gene at the left end of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus genome defines four major virus subtypes and multiple variants or clades in different human populations. *J Virol* 73 : 4156-4170, 1999.
- 7) Goudsmit J, Renwick N, Dukers NH, Coutinho RA, Heisterkamp S, Bakker M, Schulz TF, Cornelissen M, Weverling GJ : Human herpesvirus 8 infections in the Amsterdam Cohort Studies (1984-1997) : analysis of seroconversions to ORF65 and ORF73. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 : 4838-4843, 2000.
- 8) Sakurada S, Katano H, Sata T, Ohkuni H, Watanabe T, Mori S : Effective human herpesvirus 8 infection of human umbilical vein endothelial cells by cell-mediated transmission. *J Virol* 75 : 7717-7722, 2001.
- 9) Bechtel JT, Liang Y, Hvidding J, Ganem D : Host range of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in cultured cells. *J Virol* 77 : 6474-6481, 2003.
- 10) Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, Wald A, Koelle DM, Schacker T, Celum C, Selke S, Corey L : Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med* 343 : 1369-1377, 2000.
- 11) Ambroziak JA, Blackburn DJ, Herndier BG, Glogau RG, Gullett JH, McDonald AR, Lennette ET, Levy JA : Herpes-like sequences in HIV-infected and uninfected Kaposi's sarcoma patients. *Science* 268 : 582-583, 1995.
- 12) Aoki Y, Tosato G : HIV-1 Tat enhances Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) infectivity. *Blood* 104 : 810-814, 2004.
- 13) Akula SM, Pramod NP, Wang FZ, Chandran B : Human herpesvirus 8 envelope-associated glycoprotein B interacts with heparan sulfate-like moieties. *Virology* 284 : 235-249, 2001.
- 14) Birkmann A, Mahr K, Ensser A, Yaguboglu S, Titgemeyer F, Fleckenstein B, Neipel F : Cell surface heparan sulfate is a receptor for human herpesvirus 8 and interacts with envelope glycoprotein K8.1. *J Virol* 75 : 11583-11593, 2001.
- 15) Wang FZ, Akula SM, Pramod NP, Zeng L, Chandran B : Human herpesvirus 8 envelope glycoprotein K8.1A interaction with the target cells involves heparan sulfate. *J Virol* 75 : 7517-7527, 2001.
- 16) Akula SM, Pramod NP, Wang FZ, Chandran B : Integrin alpha3beta1 (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.
- 17) Kaleeba JA, Berger EA : Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus fusion-entry receptor : cystine transporter xCT. *Science* 311 : 1921-1924, 2006.
- 18) Rappocciolo G, Jenkins FJ, Hensler HR, Piazza P, Jais M, Borowski L, Watkins SC, Rinaldo CR, Jr : DC-SIGN is a receptor for human herpesvirus 8 on dendritic cells and macrophages. *J Immunol* 176 : 1741-1749, 2006.
- 19) Raghu H, Sharma-Walia N, Veettil MV, Sadagopan S, Caballero A, Sivakumar R, Varga L, Bottero V, Chandran B : Lipid rafts of primary endothelial cells are es-

- essential for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8-induced phosphatidylinositol 3-kinase and RhoA-GTPases critical for microtubule dynamics and nuclear delivery of viral DNA but dispensable for binding and entry. *J Virol* 81 : 7941–7959, 2007.
- 20) Naranatt PP, Krishnan HH, Smith MS, Chandran B : Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus modulates microtubule dynamics via RhoA-GTP-diaphanous 2 signaling and utilizes the dynein motors to deliver its DNA to the nucleus. *J Virol* 79 : 1191–1206, 2005.
  - 21) Sharma-Walia N, Krishnan HH, Naranatt PP, Zeng L, Smith MS, Chandran B : ERK1/2 and MEK1/2 induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) early during infection of target cells are essential for expression of viral genes and for establishment of infection. *J Virol* 79 : 10308–10329, 2005.
  - 22) Katano H, Sato Y, Kurata T, Mori S, Sata T : Expression and localization of human herpesvirus 8-encoded proteins in primary effusion lymphoma, Kaposi's sarcoma, and multicentric Castleman's disease. *Virology* 269 : 335–344, 2000.
  - 23) Grundhoff A, Ganem D : Inefficient establishment of KSHV latency suggests an additional role for continued lytic replication in Kaposi sarcoma pathogenesis. *J Clin Invest* 113 : 124–136, 2004.
  - 24) Dittmer D, Lagunoff M, Renne R, Staskus K, Haase A, Ganem D : A cluster of latently expressed genes in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol* 72 : 8309–8315, 1998.
  - 25) Fakhari FD, Jeong JH, Kanan Y, Dittmer DP : The latency-associated nuclear antigen of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus induces B cell hyperplasia and lymphoma. *J Clin Invest* 116 : 735–742, 2006.
  - 26) Ballestas ME, Chatis PA, Kaye KM : Efficient persistence of extrachromosomal KSHV DNA mediated by latency-associated nuclear antigen. *Science* 284 : 641–644, 1999.
  - 27) 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.
  - 28) 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.
  - 29) Fujimuro M, Wu FY, ApRhys C, Kajumbula H, Young DB, Hayward GS, Hayward SD : A novel viral mechanism for dysregulation of beta-catenin in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency. *Nat Med* 9 : 300–306, 2003.
  - 30) Chang Y, Moore PS, Talbot SJ, Boshoff CH, Zarkowska T, Godden K, Paterson H, Weiss RA, Mittnacht S : Cyclin encoded by KS herpesvirus. *Nature* 382 : 410, 1996.
  - 31) Liu L, Eby MT, Rathore N, Sinha SK, Kumar A, Chaudhary PM : The human herpes virus 8-encoded viral FLICE inhibitory protein physically associates with and persistently activates the I $\kappa$ B kinase complex. *J Biol Chem* 277 : 13745–13751, 2002.
  - 32) McCormick C, Ganem D : The kaposin B protein of KSHV activates the p38/MK2 pathway and stabilizes cytokine mRNAs. *Science* 307 : 739–741, 2005.
  - 33) Rivas C, Thlick AE, Parravicini C, Moore PS, Chang Y : Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus LANA2 is a B-cell-specific latent viral protein that inhibits p 53. *J Virol* 75 : 429–438, 2001.
  - 34) Renne R, Zhong W, Herndier B, McGrath M, Abbey N, Kedes D, Ganem D : Lytic growth of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in culture. *Nat Med* 2 : 342–346, 1996.
  - 35) Sun R, Lin SF, Gradoville L, Yuan Y, Zhu F, Miller G : A viral gene that activates lytic cycle expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 : 10866–10871, 1998.
  - 36) West JT, Wood C : The role of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus-8 regulator of transcription activation (RTA) in control of gene expression. *Oncogene* 22 : 5150–5163, 2003.
  - 37) Chatterjee M, Osborne J, Bestetti G, Chang Y, Moore PS : Viral IL-6-induced cell proliferation and immune evasion of interferon activity. *Science* 298 : 1432–1435, 2002.
  - 38) Wang HW, Trotter MW, Lagos D, Bourbouliou D, Henderson S, Makinen T, Elliman S, Flanagan AM, Alitalo K, Boshoff C : Kaposi sarcoma herpesvirus-induced cellular reprogramming contributes to the lymphatic endothelial gene expression in Kaposi sarcoma. *Nat Genet* 36 : 687–693, 2004.
  - 39) Jenner RG, Maillard K, Cattini N, Weiss RA, Boshoff C, Wooster R, Kellam P : Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-infected primary effusion lymphoma has a plasma cell gene expression profile. *Proc Natl Acad Sci U S A*

- 100 : 10399–10404, 2003.
- 40) Asahi-Ozaki Y, Sato Y, Kanno T, Sata T, Katano H : Quantitative analysis of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in KSHV-associated diseases. *J Infect Dis* 193 : 773–782, 2006.
- 41) Aoki Y, Feldman GM, Tosato G : Inhibition of STAT3 signaling induces apoptosis and decreases survivin expression in primary effusion lymphoma. *Blood* 101 : 1535–1542, 2003.
- 42) Katano H, Iwasaki T, Baba N, Terai M, Mori S, Iwamoto A, Kurata T, Sata T : Identification of antigenic proteins encoded by human herpesvirus 8 and seroprevalence in the general population and among patients with and without Kaposi's sarcoma. *J Virol* 74 : 3478–3485, 2000.