

4. ヒトヘルペスウイルス 6 と ヒトヘルペスウイルス 7 (HHV-6, HHV-7)

湯 華民¹⁾, 定岡 知彦²⁾, 森 康子^{1,2)}

1) (独)医薬基盤研究所・感染制御プロジェクト

ヒトヘルペスウイルス 6 (human herpesvirus 6: HHV-6) は、小児期のポピュラーな疾患のひとつである突発性発疹の原因ウイルスであり、90%以上の成人の体内に潜伏感染している。近年は、移植後患者における HHV-6 再活性化による脳炎が問題となっている。また、HHV-6 と薬剤過敏症候群との関連性も示唆されている。

ヒトヘルペスウイルス 7 (human herpesvirus 7: HHV-7) は、健康成人の末梢血単核球から分離されたウイルスであり、HHV-6 感染後の突発性発疹を引き起こすことが知られている。両者は、 β ヘルペスウイルス亜科に属する近縁なウイルスであり、主に T 細胞において感染増殖し、子孫ウイルスを形成する。

はじめに

ヒトヘルペスウイルス 6 (human herpesvirus 6: HHV-6) とヒトヘルペスウイルス 7 (human herpesvirus 7: HHV-7) は β ヘルペスウイルス亜科ロゼオロウイルス属に属する近縁なウイルスである。

HHV-6 は 1986 年に Salahuddin らによって AIDS 患者、リンパ腫の患者の末梢血から分離され、発見当初は B リンパ球親和性であるとして human B-lymphotropic virus と名付けられたが、その後 T リンパ球親和性である事が明らかとなり、human herpesvirus 6 (HHV-6) と命名された¹⁾。その後、Yamanishi らによって突発性発疹の原因ウイルスであることが証明された²⁾。

HHV-6 にはその後の解析により、HHV-6A と HHV-6B という二つのバリエーションが存在し、この二つのバリエーション間には、塩基配列や抗原性、さらには宿主細胞域の違いが認

められることが判明した³⁻⁵⁾。また Yamanishi らが報告した突発性発疹を引き起こす原因ウイルスは HHV-6B であり²⁾、HHV-6A に関してはその病態は未だ不明である。

HHV-7 は Frenkel らによって 1990 年に健康成人の末梢血単核球から分離されたウイルスであり、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) と同様に CD4 分子を宿主レセプターとして CD4+ リンパ球に感染することから、多方面より注目されている⁶⁾。このウイルスは HHV-6 感染後に再び突発性発疹を引き起こすことが知られているが、この詳細なメカニズムは明らかではない⁷⁾。HHV-6, HHV-7 ともに 90%以上の成人がその抗体を持ち、我々の体内に潜伏感染している。

HHV-6 および HHV-7 の生物学的特性

1. ウイルス粒子と遺伝子構造

HHV-6 および HHV-7 は 2 本鎖の DNA をゲノムとしてもつ DNA ウイルスである。ウイルス粒子は、ウイルスゲノムを含むコアがカプシドによって取り囲まれ、最外層には宿主細胞膜由来の脂質二重膜に、ウイルス由来の糖タンパクが数多く貫通したエンベロープを被り、さらにカプシドとエンベロープの間には電子顕微鏡的に電子密度が高いテグメント領域があり、このテグメント領域には多数のタンパクが存在し、ウイルス粒子の構造維持に機能している。HHV-6 の DNA ゲノムは約 160-kb であり、HHV-7 は約 145-kb である。これらのゲノムはロゼオロウイルス属に特徴的

連絡先

〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1
神戸大学大学院医学研究科
臨床ウイルス学分野
TEL: 078-382-6272
FAX: 078-382-6879
E-mail: ymori@med.kobe-u.ac.jp

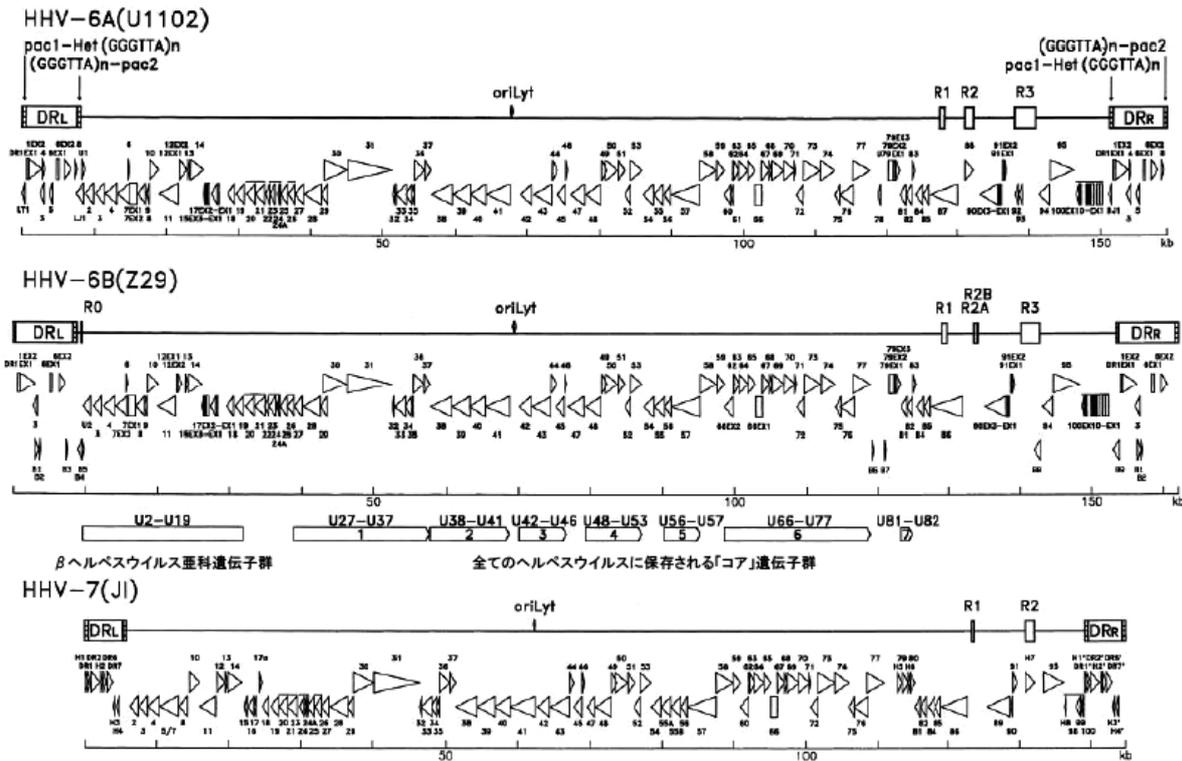


図1 HHV-6A(U1102株), HHV-6B(Z29株), HHV-7(JI株)のゲノム構造

転載: Fields Virology 5th edition volume 2 Chapter7 lfigure 71.4

各ウイルス遺伝子の主要な内部繰返し配列(internal repeat : R), 両端に位置する繰返し配列(direct repeat : DR), oriLyt(the origin of replication), 遺伝子コード領域(open reading frame : ORF)を示す。これらの遺伝子構造上の方向性, 位置および大きさが示されている。HHV-6AにおけるDR4, DR5, DR8, U1, U61, U78, U88, U92, U93遺伝子領域は他のウイルスには認められない。またHHV-6Bに存在しHHV-6Aに認められない遺伝子領域はB1~B9で, HHV-7にのみ認められる遺伝子領域をH1~H8で示す。HHV-6B遺伝子構造下部に示されるのは, β ヘルペスウイルス亜科においてのみ認められる遺伝子群(U2~U19)と, 全てのヘルペスウイルスにおいて共通して保存される7つのコア遺伝子群(1~7)である。またHHV-6およびHHV-7が属するロゼオロウイルス属にのみ認められる遺伝子は, 各遺伝子構造における遺伝子コード領域の直上に横線を引いて示されている。

なユニーク領域(U)と両端の繰返し配列(DR)で構成されている(図1)。ゲノム解析によるとHHV-6A(U1102株)は113個の⁸⁾, HHV-6B(Z29株)は119個のopen reading frame(ORF)をコードしている⁹⁾。また, HHV-7(JI株)は101個のORFをコードしている¹⁰⁾。HHV-6バリエーション間のゲノム配列の相同性は約90%であるが, U86-U100遺伝子領域の相同性は低く63.2%しかない⁹⁾。この領域における配列の違いが二つのバリエーション間の特性の違いに関与している可能性が高いと考えられる。

2. ライフサイクル

1. 宿主域

HHV-6はT細胞のほか, NK細胞¹¹⁾, 分化した肝細胞¹²⁾, 上皮細胞¹³⁾, 血管内皮細胞¹⁴⁾, 胎児由来の星状細胞¹⁵⁾と樹状細胞¹⁶⁾に感染することが報告されている。しかしなが

ら実際感染が報告されている組織は上記のように*in vitro*で感染する細胞域より広く, 脳¹⁷⁻¹⁹⁾, 肝臓²⁰⁻²²⁾, 唾液腺²³⁾, 扁桃腺²⁴⁾や血管内皮¹⁴⁾が示唆されている。また, 骨髄の前分化細胞はHHV-6の潜伏感染の場所であり, ここから分化した血液細胞に伝播すると言われている²⁵⁾。ヒトだけではなく, 霊長類への感染の可能性も報告されているが²⁶⁾, げっ歯類への感染は報告されておらず, HHV-6感染動物モデルは確立されていない。HHV-7は*in vivo*でCD4+Tリンパ細胞と唾液腺上皮細胞に感染²⁷⁾, また, HHV-7の構造タンパクの発現が, 肺, 皮膚や乳腺で確認されている。稀に肝臓, 腎臓や扁桃腺にも検出されることが示されている²⁸⁾。

2. 宿主細胞への侵入

HHV-6の宿主レセプターはヒトCD46であることが報告

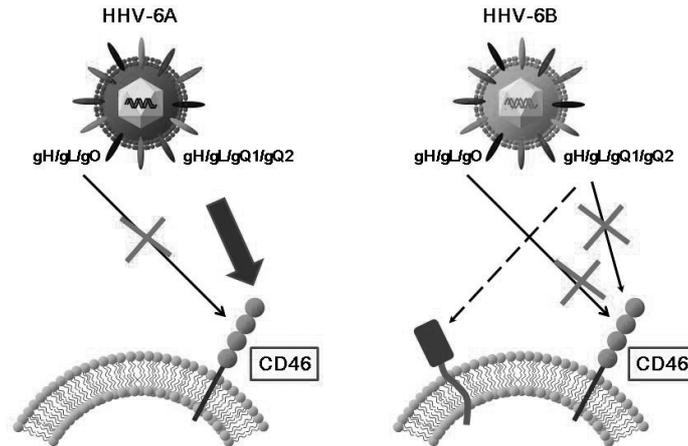


図2 HHV-6 バリエーション間におけるウイルス粒子エンベロープ糖タンパク複合体の宿主レセプターへの結合様式の相違

Cellular Microbiology 2009 11(7);1001-1006 Fig. 2 より引用

HHV-6A, HHV-6B ともにウイルス粒子エンベロープ上に、宿主細胞への侵入に機能すると考えられる gH/gL を含む糖タンパク複合体 (gH/gL/gQ1/gQ2 と gH/gL/gO) を持つ. gH/gL は全てのヘルペスウイルスに共通して保存されており, gH/gL/gQ1/gQ2 複合体と gH/gL/gO 複合体は HHV-6 両バリエーション間で保存されている. HHV-6A における gH/gL/gQ1/gQ2 複合体は, HHV-6A の宿主レセプターである CD46 分子に結合するウイルスリガンドとして機能するが, その他の複合体の詳細な機能は明らかではない.

されたが²⁹⁾, 実際, CD46 を主に利用しているのは HHV-6A であることが判明している³⁰⁾. HHV-6B 特異的に作用する宿主レセプターは未だ同定されていない. CD46 は, HHV-6A のレセプターであるだけでなく, B 型アデノウイルス (3 および 7 タイプ), *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria gonorrhoea* や *Neisseria meningitidis* など他の多くの病原体にも利用され, 宿主細胞への侵入に寄与する事が報告されており「pathogen magnet」とも呼ばれている³¹⁾. また, これらの病原体は CD46 の異なる領域に結合することで, 宿主細胞に侵入していることも報告されている. CD46 は 1 回膜貫通型の I 型糖タンパクであり, 細胞外領域には 4 つの SCR (serine-threonine-proline-rich) 領域 (SCR1 ~ 4) とともに未だ機能が明らかではない領域があり, この領域に加えて膜貫通領域と細胞内領域を持つ³²⁾. SCR1 と SCR2 は麻疹ウイルスの侵入に重要であると報告されているが³³⁾, HHV-6 の場合は SCR2 と SCR3 および SCR4 が重要であることが示されている³⁴⁾.

ヘルペスウイルスの侵入は, ウイルス粒子エンベロープに存在する糖タンパクが, 宿主側の特異的なレセプターに結合することにより開始される. ウイルスエンベロープに存在する糖タンパクのうち, glycoprotein B, H, L, M, N (gB, gH, gL, gM, gN) はヘルペスウイルス科において保存されているタンパクである^{35,36)}.

宿主 CD46 に結合する HHV-6A ウイルスリガンドは, 糖タンパク複合体である gH/gL/gQ1/gQ2 である³⁷⁾. 本複合

体の構成因子である gQ1 と gQ2 をコードする U97 ~ U100 遺伝子でのバリエーション間におけるアミノ酸の相同性は 72.1 % と低く³⁸⁾, gQ1 および gQ2 が, バリエーション間のトロピズムの違いに関与している可能性は高い. 事実, HHV-6A gH/gL/gQ1/gQ2 複合体は, CD46 に結合できるが, HHV-6B のそれは結合できず他の宿主因子 (おそらく HHV-6B 特異的な宿主レセプター) に結合すると考えられる³⁰⁾ (図 2). gQ は HHV-7 にもホモログが存在し (gp65), HHV-6 および HHV-7 にのみコードされたユニークな糖タンパクであることより, HHV-6 や HHV-7 のトロピズムを左右している因子であると考えられ非常に興味深い.

HHV-6 のエンベロープ上には, β ヘルペスウイルス亜科にのみ保存された glycoprotein O (gO) を含む, もう一つの糖タンパク複合体 gH/gL/gO が報告されており³⁰⁾, また HHV-7 においても gO が gH と複合体を形成する事が報告され³⁹⁾, 未だ両ウイルスにおけるこの複合体の役割は解明されていないが, 別の細胞因子と相互作用してウイルスの侵入に関与している可能性も推察される.

ウイルスの宿主への侵入に際しては, ウイルス粒子エンベロープ膜と宿主細胞膜の融合が細胞膜表面で起こる場合と, エンドサイトーシスで取り込まれた後に起こる場合の二つのルートがあり, HHV-6 はエンドサイトーシスされた後に細胞膜と融合し, 細胞質に侵入する⁴⁰⁾ (図 3).

近年, HHV-6 エンベロープ上および宿主細胞膜上, 両者のコレステロールがウイルスの宿主細胞への侵入に重要で

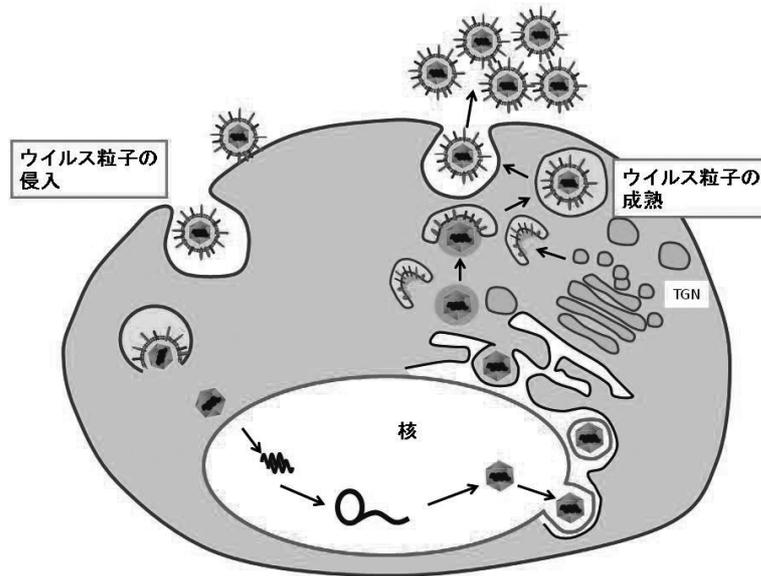


図3 ヒトヘルペスウイルス6の宿主細胞への侵入から成熟ウイルス粒子形成まで

(雑誌ウイルス57巻, 2号, pp151-158, 2007 図1を引用, 改変)

HHV-6エンベロープにある糖タンパク質複合体(gH/gL/gQ1/gQ2)が, 特異的な宿主レセプター(ヒトCD46: HHV-6Aの場合)を認識することによって, エンドサイトーシスによって細胞内へと侵入する. 侵入後, 核内でウイルスDNA複製を行い, 新規に合成されたDNAゲノムを獲得したヌクレオカプシドは, 核外へ移動し(envelopment-deenvelopment), 感染細胞内で新たに形成されたTGN由来でかつエンドソームの性質をもつ小胞膜に出芽する(reenvelopment). 成熟ウイルス粒子をもつ小胞膜は, 徐々にMVBへと変化し, 最終的には細胞の形質膜と融合することによって成熟ウイルス粒子を細胞外へ放出する.

あることが報告された. HHV-6Aが宿主細胞膜表面に吸着した後, 未だ解明されていないがこの吸着によるシグナルにより, 宿主レセプターであるCD46分子が脂質ラフトに集積し, この脂質ラフトに集積したCD46を介して, 宿主細胞に侵入することが示唆された^{41,42}.

HHV-7の侵入の詳細はHHV-6に比較し, ほとんど解明されていない. CD4分子がHHV-7の宿主細胞レセプターであることは報告されているが⁴³, そのウイルス側リガンドはまだ同定されておらず, ウイルス粒子エンベロープ上のgBとgp65がヘパラン硫酸プロテオグリカンと結合し, ウイルスの侵入に関与していることが報告されているに過ぎない^{44,45}.

またHHV-6Aにおいては, bacterial artificial chromosome (BAC)への全ウイルスゲノムのクローニングによる, 大腸菌における簡便なウイルス遺伝子改変系の確立と, 感受性細胞へのゲノム導入によるウイルス粒子再構築系の確立がTangらによって完了し⁴⁶, 宿主レセプターであるCD46分子に結合するウイルスリガンド複合体の構成因子であるgQ1が, HHV-6Aにおいて感染増殖に必須であることが証明された⁴⁶. 今後ウイルス侵入機構のみならず, この系を用いたウイルス遺伝子の機能解析および病態解析が飛躍的に進展する事が期待できる.

3. ウイルスの遺伝子発現

ウイルスが一旦宿主細胞に侵入すると, 細胞の様々な機能を利用し, ウイルスがコードする遺伝子産物を合成する. ヘルペスウイルスの遺伝子発現は, 順序立っておりかつ厳密に制御されている. 感染後, 最も早期に発現するのは前初期(immediate early: IE)遺伝子であり, 続いて初期(early)遺伝子と後期(late)遺伝子が発現し, それにともなうタンパク合成がそれぞれ開始する. IE遺伝子の発現はウイルスが侵入してから数時間以内で始まり, この発現には新規のウイルスタンパク合成は必要ではない. 初期遺伝子の発現はIEタンパクの発現に依存している. HHV-6では, U83とU89/U90にコードされる遺伝子産物がIEタンパクであることが明らかとなった^{47,48}. その後の研究により, U90/89がIE1タンパクを, U90/86がIE2タンパクをコードしていることが明らかとなり, この領域がIE-Aと名付けられた. IE1タンパクにおいて特筆すべきはPML(promyelocytic leukemia protein) bodies(或いはND10として知られる)との関係である. ND10は細胞核内の特別な構造をもつ領域であり, その中に含まれたタンパク(特にPML)が細胞内環境を制御し, 抗ウイルス感染の役割をすることが報告されている⁴⁹. 単純ヘルペスウイルス1型(herpes simplex virus 1: HSV-1)やEBウイルス(Epstein-Barr virus: EBV)などの感染ではND10を拡散

させることが報告されているのに対し^{50,51}), HHV-6 の感染では, ND10 と IE1 が複合体を形成し, ND10 は拡散しない事が報告されている⁵²). HHV-6 の IE1 タンパクは感染3時間以内に検出でき, スモ化による修飾を受け, ND10 に集積することも報告されている⁵²). スモ化による修飾の HHV-6 感染への意義はまだ解明されていないが, 細胞内に存在する限られたスモ残基を使用することによって, ほかのタンパク (例えば PML) のスモ化による修飾を阻害し, 細胞の抗ウイルス感染の反応を阻止すると考えられる⁵³). 一方, IE2 タンパクは, スモ化による修飾機構における重要な分子である Ubc9 と相互作用する. IE2 自身はスモ化による修飾をうけないが, 細胞の Ubc9 と IE2 が相互作用することによって IE2 の活性が阻害される. これは宿主細胞の防御反応の一つであると考えられるが⁵⁴), この相互作用における宿主細胞への影響はまだ解明されていない. Ubc9 のほか, IE2 と heterogenous nuclear riboprotein K や beta subunit of casein kinase 2 との相互作用も報告されているが, この相互作用の HHV-6 感染における意義は明らかになっていない⁵⁵). 興味深いのは, HHV-6A の IE1 (IE1A) と HHV-6B の IE1 (IE1B) ではプロモーター活性能力が異なり, IE1B と比較して IE1A のほうが高いと報告されており, この違いが HHV-6 のバリエーション間での異なる分子生物学的特徴に関与しているかもしれない⁵²). もう一つの HHV-6 における IE 領域 (IE-B) は U16/17-19 にコードされる. U17/16 遺伝子領域のスプライシング産物が IE タンパクをコードするが, U16 遺伝子領域におけるさらなるスプライシングにより late タンパクが合成される. この二つの U17/16 および U16 遺伝子産物はともに HIV LTR の活性化能をもつことが報告されている⁵⁶). また近年, U19 遺伝子産物が PML 非依存的に ND10 に集積し, RANTES のプロモーターを活性化し, このプロモーターの活性化は PML に制御されていることが報告されている⁵⁷). さらに U95 遺伝子も IE タンパクをコードしており, Takemoto らは IE-A 領域の R3 領域が NF- κ B と結合することによって U95 におけるプロモーター活性が大幅に増加することを報告した⁵⁸). また, U95 タンパクがミトコンドリアタンパクである GRIM-19 と相互作用し, HHV-6 感染による細胞変性に関与することが示されている⁵⁹).

4. ウイルス粒子の成熟と出芽

上記の厳密なカスケードにより, late 遺伝子にコードされる構造タンパクが発現し, ウイルスのカプシドが核内で形成される. その後, 近年ヘルペスウイルスの核膜通過機構として提唱され定着した「envelopment-deenvelopment-reenvelopment」^{60,61}) の機構で核膜を通過し, 細胞質に到着する (図 3). α ヘルペスウイルスにおいては, ウイルス粒子の出芽はウイルス感染によって形成されたゴルジ装置あるいはトランスゴルジネットワーク (trans Golgi network :

TGN) 由来の小胞膜で起こると報告されている^{60,61}). 一方, β ヘルペスウイルス亜科に属するヒトサイトメガロウイルス (human cytomegalovirus : HCMV) においては, TGN 由来の膜やエンドソーム由来の膜から出芽するという説があるが, いまだ決着はみていない⁶²⁻⁶⁴). Mori らによると, HHV-6A 感染細胞の細胞質の核周辺には, 複雑な膜構造を含む構造物が観察され, HHV-6A の出芽はこの複雑な膜構造の中の TGN 由来の膜で起こることが報告されている⁶⁵) (図 3). この出芽部位には, 電子顕微鏡的密度の高いテグメントとみられるタンパク質の集積も観察された. さらに, TGN 由来の膜である小胞体は後期エンドソームのマーカ分子である CD63 も発現していたことから, その小胞体は TGN および後期エンドソームの性質を持つ膜であると考えられる. またこの構造物には多数の CD63 陽性の膜内小胞が含まれ, この構造物は multivesicular body (MVB) であることが明らかとなった. 一般的に細胞内の MVB は, 細胞膜と融合しその中に含まれている膜内小胞を細胞外へ放出することが報告されており⁶⁶), 放出された膜内小胞はエクソソームと呼ばれている. HHV-6A の感染において, 細胞内に新たな膜内小胞を含む膜構造 (MVB) が形成され, その MVB 内のウイルス粒子はエクソソーム放出機構を利用し, 細胞外へ放出される⁶⁵). また HHV-6A ウイルス粒子の成熟には, 脂質ラフトが関与することも報告されている⁶⁷). HHV-6A 感染細胞では, 成熟した gQ1, gQ2 および gO が脂質ラフトに集積し, さらにウイルス粒子中にも脂質ラフトマーカ分子を検出できることから, HHV-6A がウイルス粒子形成過程において脂質ラフトを利用していることが示唆される.

5. 潜伏感染と integration

ヘルペスウイルス感染の一つ特徴として潜伏感染がある. 一般的に潜伏感染とは溶解感染後, 感染性ウイルス粒子の産生は停止し, ウイルス DNA のみあるいはごく一部の遺伝子発現が認められる状態である. 一般的に潜伏感染期にはウイルスゲノムは環状になり, エピソームの状態ヒト染色体と接合し, 細胞分裂時に娘細胞へ分配されることで潜伏状態を維持していると考えられる. HHV-6 と HHV-7 はともに潜伏感染するが, 現時点では, 単球と骨髄前細胞が HHV-6 潜伏感染細胞であり²⁵), CD4+T 細胞が HHV-7 の潜伏感染細胞であるとされている⁶).

HHV-6 の U94 遺伝子産物は溶解感染時はその発現レベルは低いが, 潜伏感染時におけるその発現量は高くなり, 潜伏感染の確立と維持に機能する事が示唆されている^{68,69}). Kondo らは IE-A 領域から発現する潜伏感染に関連する転写産物を報告しており, これらの産物が HHV-6 の潜伏感染からの再活性化に関与している可能性が高いと報告している⁷⁰).

1993 年に Luppi らによりヒトゲノムに integration した

HHV-6 (chromosomally integrated HHV-6: CI-HHV-6) についての報告がなされた後⁷¹⁾, CI-HHV-6 に関する報告が多数みられる. またほかのヘルペスウイルス感染においても integration の現象が報告されている. HSV-1 と equine herpesvirus1 および 3 のゲノムの一部が宿主細胞へ integration することが報告され, 細胞癌化への関与が示唆されている⁷²⁻⁷⁵⁾. 全ウイルスゲノムの integration は HHV-6 のほか, 鳥のマレック病ウイルス (Marek's disease virus: MDV) と EBV の感染で報告されているが⁷⁶⁻⁷⁸⁾, 生殖細胞系列を通しての integration されたウイルスゲノムの伝達は HHV-6 においてのみ認められる現象であり, Taya らの報告を含め⁷⁹⁾, 近年非常に注目される分野である⁸⁰⁻⁸³⁾.

現在までの報告では, 約 1% の健常人において CI-HHV-6 が認められる. イギリスの献血者では約 0.8%⁸⁴⁾, 日本人では約 0.21% である⁷⁹⁾. 一方, イギリスでは一般の入院患者は 2.9%⁸⁴⁾, 脳炎の疑いの患者は 1.6% の確率での CI-HHV-6 の存在が報告されている⁸⁵⁾.

CI-HHV-6 保有者の一つの特徴は HHV-6 DNA コピー数が高いことにある. 血液中においては 10^6 コピー/ml 以上, 血漿においては $10^{3.5}$ コピー/ml 以上, 髄液中では 10^4 コピー/ml 程度である. HHV-6 の初感染患者の血液における DNA コピー数は 10^5 コピー/ml 程度であり, CI-HHV-6 保有者に見られるコピー数と交錯するが, 平均としては CI-HHV-6 保有者におけるウイルス DNA コピー数の方が高い^{71,86,87)}.

ヒトのゲノムが HHV-6 に integration されるルートとしては二つの可能性がある. 一つは遺伝的なものである. 父母の生殖細胞系列における CI-HHV-6 が子供に伝達され, 子供の全身の細胞に CI-HHV-6 が認められるようになる. Daibata らは, 家族性に認められた CI-HHV-6 について報告をしている⁸⁸⁾. この家族では父親においては 22 番染色体 q13 領域に, 母親においては 1 番染色体 q44 領域に CI-HHV-6 が検出され, そして娘においてはこの両領域において CI-HHV-6 が認められた⁸⁸⁾. 後に同じ研究グループにより, CI-HHV-6 が遺伝的に伝達される事が証明された⁸⁹⁾. また毛細胞における CI-HHV-6 も報告されている⁸⁷⁾. Arbuckle らは家族性 CI-HHV-6 のサンプルを用いたシーケンシングにより, 同一染色体のテロメア領域における同一 CI-HHV-6 を報告しており, 遺伝的な CI-HHV-6 の伝播を示唆している⁹⁰⁾. もう一つのルートは溶解感染後の integration である. Luppi らの報告では CI-HHV-6 保有ボランティアの末梢血単核球を調べたところ, すべての細胞において CI-HHV-6 が認められるのではなく, integration されていない細胞もあったため, 非遺伝的な integration の可能性もあることを示している⁹¹⁾.

HHV-6 のヒトゲノムへの integration のメカニズムはいまだ解明されていない. HHV-6 ゲノムに認められるテロメア様配列⁹²⁾ と U94 遺伝子産物が CI-HHV-6 に関与するこ

とが示唆されている. HHV-6 ゲノム両端に認められる DR 領域 (図 1) では TAACCC の繰り返し配列を持ち, この配列はヒトゲノムに認められるテロメア領域の繰り返し配列と同じであり, HHV-6 のゲノムが相同組換えによってヒトゲノムに integration する可能性を示唆している. これをサポートするように, 現在までに報告された CI-HHV-6 が検出された領域は全て, ヒトゲノムのテロメア領域である. また, HHV-6 と同様にテロメア様配列をもつ MDV も宿主細胞のテロメア領域に integration することが報告されており⁷⁶⁾, これら二つのウイルスにおける宿主細胞への integration には, このテロメア様配列の存在が非常に重要であることが推察される. Arbuckle らの報告以前は, CI-HHV-6 の存在は, fluorescence in situ hybridization (FISH) 法を用いて検索されていたが, Arbuckle らは初めてシーケンシングを用いたヒトゲノムのテロメア領域の繰り返し配列における CI-HHV-6 の証明を行った⁹⁰⁾. しかし, HHV-6 と同じく TAACCC の繰り返し配列を持つ HHV-7 がヒトゲノムへ integration しているという報告はなく, ウイルスゲノムのテロメア様配列の存在だけが CI-HHV-6 を説明する事に十分とは言えず, 別の HHV-6 特異的な因子が関与していると考えられる. U94 遺伝子はヘルペスウイルスにおいて HHV-6 にも認められる遺伝子であり, アデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus: AAV) の rep 遺伝子産物と相同性を持ち⁹³⁾, ヒトの TATA binding protein への結合⁹⁴⁾ と single strand DNA への結合機能⁹⁵⁾ も既に報告されている. AAV の rep によって AAV のゲノムがヒト染色体に integration することが報告されており⁹⁶⁾, さらに HHV-6 の U94 遺伝子産物は AVV-2 での rep の機能を補う事ができる⁹⁷⁾. これらのことから HHV-6 の U94 遺伝子産物はウイルスゲノムのヒトゲノムへの integration に強く関与することが示唆されるが, 証明及び機構の解明はいまだ成されていない.

HHV-6 の integration について考える時, CI-HHV-6 は HHV-6 の潜伏感染の一つの形式であるのか, それとも end-to-death であるのかということが議論となる. 溶解感染時, HHV-6 ゲノムは三つの形態で感染細胞に存在している. 環状, 直鎖状, そして複製直後の concatemer としての形態である. もし前二者の形態において HHV-6 ゲノムのテロメア様配列がヒトゲノムのテロメア領域と相同組換えすると, HHV-6 ゲノム両端にあるうちの片方のパッケージングシグナルと切断シグナルがテロメア領域の外側に位置する事になり, 感染性ウイルス粒子の産生が不可能であると考えられる. 一方, concatemer の形態で integration する場合, 複数の HHV-6 ゲノムコピーがヒトゲノムに integration するため, HHV-6 の再活性化は可能である⁹⁸⁾. 実際, 新生児での調査では 86% の HHV-6 先天性感染が integration した HHV-6 によるものであることが報告されている⁸¹⁾. このことから, 新生児での CI-HHV-6 においては複数コ

ピーが検出される事が推察される。これに加えて、母体内では妊娠期に CI-HHV-6 が再活性化し、経胎盤で新生児に感染するケースも報告されている⁸²⁾。これらのことから、integration は HHV-6 感染において end-to-death ではなく、潜伏感染状態での感染拡大のための一つの戦略であると言える。さらに Arbuckle らは近年、HHV-6 が integration した HEK-293 細胞あるいは初代培養 T 細胞に薬剤 (trichostatin A または 12-*O*-tetradecanoyl-13 acetate) を添加することによって、CI-HHV-6 の再活性化を *in vitro* で証明した。さらに、興味深いのは gardella gel assay を用いた方法により、家族性 CI-HHV-6 から血液細胞においてはエピソームとしての HHV-6 ゲノムの検出はできず、また HHV-6 ゲノムが integration した HEK-293 細胞からは直鎖状の HHV-6 ゲノムしか検出できないことから、HHV-6 の潜伏感染では他のヘルペスウイルスで認められる潜伏感染とは異なり、ウイルスゲノムがエピソームの状態では染色体に接合するのではなく、ヒトゲノムへの integration をするという説を提唱した⁹⁰⁾。

3. HHV-6, 7 と宿主免疫

1. 液性免疫とウイルス感染

ウイルス感染後、宿主はウイルスに対する様々な抗体を生産し、ウイルスへの防御反応が働く。HHV-6 感染において、液性免疫の標的となる主要なウイルス抗原は U11 遺伝子産物であり⁹⁹⁾、一方 HHV-7 においては U11 および U14 遺伝子産物¹⁰⁰⁾、さらに 52-kDa のウイルス抗原である¹⁰¹⁾。

HHV-6 感染により突発性発疹を発症した患児においては、ウイルスに対する IgM 抗体産生は発症後五日目から検出され、三週間持続した後、一ヶ月後には検出できなくなる。一方、IgG 抗体は発症一週間から検出され、三週間増加し、その後も検出され続ける。血液中のウイルスは中和抗体が産生されることによって減少していく²⁾。

2. 細胞性免疫とウイルス感染

細胞性免疫はウイルス感染のコントロールに重要な役割を果たしていることが知られている。HHV-6 初感染時には血液中の IFN- α 濃度が、回復時より上昇することが報告されており、同時に NK 細胞の活性が上昇していることも報告された¹⁰²⁾。

In vitro の実験においても、健康人由来末梢血単核球に HHV-6 が感染した 12 時間後より、培養液中の IFN- α は上昇し、2-5 日間後に減少する。また IL-1 β と TNF- α の上昇も検出されたが IL-6 の上昇は認められなかった¹⁰³⁾。これらのサイトカインが宿主防御反応に寄与していると考えられるが、現在までこれ以上の報告は無い。

3. ウイルスの免疫回避機構

進化上ウイルスがより宿主へ適合するために、いくつか

の免疫回避の「技」をもつことが報告されている。例えば、ウイルス遺伝子発現の制御、サイトカイン機能の阻害、ウイルス抗原提示の阻害などが挙げられる。

① I 型 IFN と HHV-6 感染

I 型 IFN には IFN- α と IFN- β があり、ウイルス感染において宿主の I 型 IFN の分泌は、抗ウイルス感染における重要な因子であると知られている。しかし、HHV-6 の感染では IFN- β の生産が IE1 タンパクの発現によって阻害される。すなわち IE1 が IFN- β の発現に重要な因子である IRF-3 の二量体化を阻止し、IRF-3 による IFN- β 遺伝子発現を阻害することが報告されている¹⁰⁴⁾。さらに、Jaworska らは HHV-6B の感染細胞において I 型 IFN 経路が阻害されていることを見出し、それによって、HHV-6B に感染した細胞は I 型 IFN への感受性が低下することを報告し、その責任遺伝子が IE1B であることも報告した¹⁰⁵⁾。IE1B は I 型 IFN 経路の因子である STAT2 と相互作用し、STAT2 を細胞核内にとどめることによって、I 型 IFN が誘導する遺伝子の発現を阻害する。一方、HHV-6A 感染においては同様の現象は認められない。そこで IE1A と IE1B を比較したところ、IE1A に相同性がない IE1B の配列が STAT2 との相互作用に重要であることが判明し、バリエーション間における免疫回避戦略の一端が明らかとなりつつある。

② ケモカインとケモカインレセプター

ケモカインとそのレセプターは宿主免疫細胞の遊走やこれに続く炎症反応の形成に重要な役割を果たしている。またいくつかのウイルスがこの性質を利用し、ウイルス感染を有利にしていることも知られている。HHV-6 ユニークなタンパクである U83 はケモカインとしての活性を持ち、そのレセプターは宿主 β -ケモカインレセプターである¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾。HHV-6 の U83 遺伝子はスプライシングの有無により、異なる二つのタンパクをコードする。そのスプライシングされた U83 遺伝子産物は IE タンパクであり、バリエーション間の相同性が高い (95%以上) が、スプライシングされない U83 遺伝子産物は late タンパクであり、バリエーション間の相同性は低く、88%程度である⁴⁷⁾。HHV-6A がコードする異なる二つの U83 遺伝子産物ともにケモカインレセプターとの結合能力を持っているが、その活性化能力が異なり、スプライシングされない U83 遺伝子産物のほうが高い活性化能力を示す¹⁰⁶⁾。HHV-6A の U83 (U83A) は種々の β -ケモカインレセプター (CCR1, CCR4, CCR5, CCR6, CCR8) と結合することができるのに対し、HHV-6B の U83 (U83B) は選択的に CCR2 と結合し、活性化する^{106,107)}。U83A のケモカインレセプターを発現する細胞には単球、樹状細胞、皮膚の Th2 細胞が、U83B のレセプターである CCR2 を発現している細胞は単球やマクロファージなどがあり、これらの細胞を HHV-6 感染の「場」に誘導することによって HHV-6 の感染拡大に繋がる事が示唆されている^{107,108)}。HHV-6A は皮膚、肺、神経などの病理サンプルから検出さ

れることが報告されており、これはU83Aが複数のケモカインレセプターと結合することと関連するかもしれない¹⁰⁶⁾。さらに興味深い事は、U83AがHIV感染阻止能力を持つことである。CCR5に対するリガンド(CCL3/MIP1 α とCCL5/RANTES)はCCR5向性なHIV(R5-HIV)の感染を阻害することが報告されている。U83Aも同様にCCR5と結合することにより、R5-HIVの感染を阻害するがそのメカニズムが異なる。CCL3やCCL5などの自然リガンドの感染阻止メカニズムは、クラスリンを介したCCR-5のinternalizationによる細胞膜表面からの発現低下によるメカニズムであるに対し、U83AはCCR5のinternalizationを起こさないが、その高い結合能力により自然リガンドやR5-HIVの結合を阻害することが報告されている¹⁰⁹⁾。

HHV-6およびHHV-7のU12とU51は β ヘルペスウイルス亜科に保存されている、ウイルスがコードするケモカインレセプターである。HHV-6のU12は感染後期に発現し、RANTES, MIP1 α/β やMCP1によって活性化される¹¹⁰⁾。一方U51は感染初期に発現し、RANTESと特異的に結合し、感染の拡大につながると考えられている¹¹¹⁾。HHV-7のU12とU51も特異的に β -ケモカインと結合し、機能している¹¹²⁾。

③ HLAクラス1分子とウイルス感染

HLA-1分子はウイルス抗原を提示し、細胞傷害性T細胞の活性化において重要な役割を担っている。HHV-6とHHV-7は他のヘルペスウイルスと同様に初感染後宿主に潜伏感染あるいは持続感染する。そして、他のヘルペスウイルスと同様にHLA-1分子による抗原提示を阻害していることも考えられる。HHV-7のU21遺伝子産物はHLA-1分子と結合し、それらの分子をリソソームへ輸送し、分解することが報告された¹¹³⁾。

HHV-6が感染した樹状細胞では細胞膜表面のHLA-1分子の発現低下が認められる一方、HLA-2の分子への影響は認められない。発見当初はIEあるいはearlyタンパクの発現が必要であると報告されたが¹¹⁴⁾、その後、HHV-6 U21遺伝子産物がHHV-7のU21遺伝子産物と同様に、HLA-1の発現低下の責任遺伝子産物であることが報告された¹¹⁵⁾。

④ TCR/CD3複合体とウイルス感染

HHV-6とHHV-7はCD4 + T細胞でよく増殖するウイルスである。IL-2の刺激によって、初代培養T細胞が活性化され、HHV-6の感染増殖を促進することが報告されている²⁾。抗CD3抗体を添加することによっても、HHV-6が効率よく感染増殖する事が報告されている¹¹⁶⁾。しかし、IL-2濃度が高すぎるとHHV-6感染による細胞変性効果を抑える傾向も見られる¹¹⁷⁾。一方、HHV-6の感染によってTCR/CD3複合体の発現低下が報告されており、U24遺伝子産物がこの発現低下の責任遺伝子産物であることも明らかとなった¹¹⁸⁾。U24遺伝子産物によるTCR/CD3複合体発現低下によってHHV-6は、宿主全体におけるウイルス

力価をコントロールし、強い免疫反応を回避していると考えられる。HHV-6AとHHV-6BのU24遺伝子産物の間には高い相同性があるが(84%のアミノ酸相同性)、HHV-7 U24遺伝子産物との相同性は低い(28%程度)。HHV-7の感染によるTCR/CD3複合体の発現低下についてはいまだ不明である。

HHV-6, 7の臨床

1. 疫学

先進国における疫学調査では、成人のHHV-6陽性率は95%にも達している^{119,120)}。陽性率は0から五か月の乳児では母体からの移行抗体の減退に伴い減少するが、その後の初感染によって急激に上昇し、二歳時ではほぼ全児が陽性になる¹¹⁹⁾。HHV-7においても経過はほぼHHV-6と同様であるが、血清中において陽性になるのはHHV-6に比べて遅れる印象があり、四歳までに急上昇し、十代から三十代の頃ピークに達して、その後減少する¹²¹⁾。HHV-6の初感染はほぼ全てHHV-6Bによるものであり¹²²⁾、HHV-6Aの血清陽転がいつ生じるのかは不明であるが、HHV-6Bに感染した後、無症候性にHHV-6Aに感染したと考えられている。

2. 伝播

HHV-6の先天性感染が報告されており、その中には経胎盤感染とCI-HHV-6による伝播がある^{81,82)}。HHV-7の先天性感染はまだ報告がない。そのほか、二つのウイルスのDNAは健常人の唾液腺から検出でき、接触感染によってウイルスが伝播されると考えられる¹²³⁻¹²⁶⁾。また移植手術を受けることによって、初感染するケースも報告された¹²⁷⁻¹²⁹⁾。HHV-7の場合は、母乳により感染する可能性を示唆する報告も存在する¹³⁰⁾。

3. 初感染と臨床症状

突発性発疹は六ヶ月から一歳の子供がよく発症する病気の一つである。その典型的な症状は、約三日間の突然の高熱と解熱後に発疹が出ることにある¹³¹⁾。HHV-6Bに対する血清抗体の陽性化とウイルスの分離によって、YamanishiらはHHV-6Bが突発性発疹の原因ウイルスであることを発見した²⁾。多くの子供のHHV-6初感染は合併症を伴わないが、一部の子供では見られる。その症状としては不愉快、胃腸炎、呼吸系の症状などが挙げられる。そして高熱による痙攣や脳症といった中枢神経系の合併症が出現する子供もいる¹³²⁾。その髄液からHHV-6のDNAが検出されることから、HHV-6が中枢神経系に感染することによる症状の可能性も考えられる^{133,134)}。

HHV-7の初感染の臨床症状はHHV-6と似ている。突発性発疹や高熱と中枢神経系の症状がよく見られる^{7,135,136)}。

4. 再活性化による臨床症状

骨髄移植患者の70%においてHHV-6の再活性化が起こるという報告がある¹³⁷⁾。明確な臨床症状がない患者が多いが、骨髄抑制、移植片対宿主病(graft-versus-host disease: GVHD)、脳炎、胃腸炎などの症状も報告されており、骨髄移植後の重要な病原体の一つとして認識されつつある。ほかの実質臓器移植後のHHV-6の再活性化も報告されており^{138,139)}、30%の腎臓移植後患者においてHHV-6に対する抗体価の上昇が認められ、移植拒絶への関与も示唆された^{140,141)}。また腎臓移植後の患者の血液中のHHV-7ゲノムコピー数が上昇するという報告もある¹⁴²⁾。

HHV-6は最初AIDS患者から分離されたウイルスであり、AIDSとの関連はこれまで常に注目されてきている。HHV-6の感染によってHIVのLTRプロモーターが活性化し、HIV感染増殖が促進する¹⁴³⁾と同時に、HHV-6の感染によってCD4分子の転写が促進され、HIVがより感染しやすくなるという報告もある¹⁴⁴⁾。これらに加え、HHV-6感染による免疫不全への関与が示唆される¹⁴⁵⁾報告がある一方、HHV-6感染によるHIV-1増殖抑制の報告もある¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾。その他、AIDS患者では、HHV-6感染によって重篤な肺炎、網膜炎、中枢神経系の損傷を引き起こしたケースも報告されている¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾。

HHV-6と口腔癌¹⁵²⁾、慢性疲労症候群¹⁵³⁾、多発性硬化症¹⁵³⁾、薬性過敏症¹⁵⁴⁾などの疾患との関連性も認識されつつある。

HHV-7再活性化による病気はまだはっきり分かっていないが、バラ色枇糠疹への関与を示唆する報告がある^{155,156)}。

5. 診断

小児でのHHV-6とHHV-7初感染は一般に軽症状であり、自然に治癒するので、実験室での検査による診断はほとんど行われず、AIDS、臓器移植後の患者では、潜伏感染からのウイルス再活性化の診断は重要である。これらの患者では、急性期と回復期のサンプルの比較あるいは経時的なモニタリングが重要である。その検出の方法はいくつかある。

①ウイルスの分離

突発性発疹の急性期にはHHV-6あるいはHHV-7ウイルスを患者の末梢血単核球から容易に分離することができる。発疹出現前に分離できる確率は出現後より高い^{2,157)}。HHV-7は唾液腺からの分離も可能である¹⁵⁸⁾。HHV-6に対しても唾液腺分離法は稀に行われている¹⁵⁹⁾。

②PCとRT-PCR

PCRによるウイルスの検出法はよく使われている。多数のプライマーセットが報告され、中にはHHV-6の異なるバリエーションとHHV-7とを同時に検出できるものもある^{160,161)}。CI-HHV-6保有健康人でも高いHHV-6ゲノムコピー数が全血液や血清、血漿などのサンプルから検出されたため、HHV-6感染の偽陽性になりやすいが¹⁶²⁾、RT-PCR

を利用することで潜伏感染したウイルスと増殖しているウイルスを見分けることができる^{163,164)}。

③血清分析

間接蛍光抗体法(indirect immunofluorescent assay: IFA)、ELISA、中和活性測定、イムプロットなどの血清診断法がHHV-6とHHV-7の診断に有用である。特にIFA法はよく使われている。検出感度はELISAが他の方法より高いが、イムプロット法は特異性が高い¹⁶⁵⁾。

6. 治療

健常児では、HHV-6およびHHV-7感染は自然治癒の経過を辿る事が多く、一般に治療は必要としない。一方、免疫不全患者でのHHV-6とHHV-7の再活性化は、死に至る合併症を引き起こす可能性があるため適切な処置が必要である。しかし、現在HHV-6とHHV-7の予防ワクチンは勿論、特異的治療薬、治療方法は確立されていない。他のヒトヘルペスウイルスの治療に使われる薬剤をHHV-6とHHV-7の感染予防、治療に使用しているのが現状である。 β ヘルペスウイルスはチミジンキナーゼをもっていないため、アシクロビルなどのウイルスチミジンキナーゼに依存的な薬の効果は期待できない¹⁶⁶⁾。しかし、 β ヘルペスウイルスはphosphotransferase(HCMVのUL97とHHV-6のU69)をもち、HCMV治療用のガンシクロビル、フォスカリットとシドフォビルはHHV-6の治療に効果的ではあるが、度々強い副作用が出現する^{167,168)}。HHV-7はHHV-6のU69のホモログを持つが、HHV-7に対してはガンシクロビルによる治療効果が認められない事が報告されている¹⁶⁹⁾。近年、CMV423¹⁷⁰⁾とArtesunate¹⁷¹⁾が*in vitro*におけるHHV-6感染抑制に有効であることが報告されたが、今後臨床応用可能な治療薬の開発が期待される。

文 献

- 1) Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD *et al.* Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science (New York, N.Y)* 1986; **234**: 596-601.
- 2) Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K *et al.* Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988; **1**: 1065-7.
- 3) Ablashi DV, Balachandran N, Josephs SF *et al.* Genomic polymorphism, growth properties, and immunologic variations in human herpesvirus-6 isolates. *Virology* 1991; **184**: 545-52.
- 4) Campadelli-Fiume G, Guerrini S, Liu X *et al.* Monoclonal antibodies to glycoprotein B differentiate human herpesvirus 6 into two clusters, variants A and B. *The Journal of general virology* 1993; **74 (Pt 10)**: 2257-62.
- 5) Wyatt LS, Balachandran N, Frenkel N. Variations in the replication and antigenic properties of human herpesvirus 6 strains. *The Journal of infectious diseases* 1990; **162**: 852-7.

- 6) Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS *et al.* Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; **87**: 748-52.
- 7) Tanaka K, Kondo T, Torigoe S *et al.* Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum). *J Pediatr* 1994; **125**: 1-5.
- 8) Gompels UA, Nicholas J, Lawrence G *et al.* The DNA sequence of human herpesvirus-6: structure, coding content, and genome evolution. *Virology* 1995; **209**: 29-51.
- 9) Dominguez G, Dambaugh TR, Stamey FR *et al.* Human herpesvirus 6B genome sequence: coding content and comparison with human herpesvirus 6A. *J Virol* 1999; **73**: 8040-52.
- 10) Nicholas J. Determination and analysis of the complete nucleotide sequence of human herpesvirus. *J Virol* 1996; **70**: 5975-89.
- 11) Lusso P, Malnati MS, Garzino-Demo A *et al.* Infection of natural killer cells by human herpesvirus 6. *Nature* 1993; **362**: 458-62.
- 12) Cermelli C, Concari M, Carubbi F *et al.* Growth of human herpesvirus 6 in HEPG2 cells. *Virus Res* 1996; **45**: 75-85.
- 13) Chen M, Popescu N, Woodworth C *et al.* Human herpesvirus 6 infects cervical epithelial cells and transactivates human papillomavirus gene expression. *J Virol* 1994; **68**: 1173-8.
- 14) Caruso A, Rotola A, Comar M *et al.* HHV-6 infects human aortic and heart microvascular endothelial cells, increasing their ability to secrete proinflammatory chemokines. *J Med Virol* 2002; **67**: 528-33.
- 15) He J, McCarthy M, Zhou Y *et al.* Infection of primary human fetal astrocytes by human herpesvirus 6. *J Virol* 1996; **70**: 1296-300.
- 16) Kakimoto M, Hasegawa A, Fujita S *et al.* Phenotypic and functional alterations of dendritic cells induced by human herpesvirus 6 infection. *J Virol* 2002; **76**: 10338-45.
- 17) Chan PK, Ng HK, Hui M *et al.* Prevalence and distribution of human herpesvirus 6 variants A and B in adult human brain. *J Med Virol* 2001; **64**: 42-6.
- 18) Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A *et al.* Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology* 2003; **61**: 1405-11.
- 19) Luppi M, Barozzi P, Maiorana A *et al.* Human herpesvirus-6: a survey of presence and distribution of genomic sequences in normal brain and neuroglial tumors. *J Med Virol* 1995; **47**: 105-11.
- 20) Harma M, Hockerstedt K, Lautenschlager I. Human herpesvirus-6 and acute liver failure. *Transplantation* 2003; **76**: 536-9.
- 21) Ishikawa K, Hasegawa K, Naritomi T *et al.* Prevalence of herpesviridae and hepatitis virus sequences in the livers of patients with fulminant hepatitis of unknown etiology in Japan. *J Gastroenterol* 2002; **37**: 523-30.
- 22) Ozaki Y, Tajiri H, Tanaka-Taya K *et al.* Frequent detection of the human herpesvirus 6-specific genomes in the livers of children with various liver diseases. *J Clin Microbiol* 2001; **39**: 2173-7.
- 23) Fox JD, Briggs M, Ward PA *et al.* Human herpesvirus 6 in salivary glands. *Lancet* 1990; **336**: 590-3.
- 24) Roush KS, Domiati-Saad RK, Margraf LR *et al.* Prevalence and cellular reservoir of latent human herpesvirus 6 in tonsillar lymphoid tissue. *Am J Clin Pathol* 2001; **116**: 648-54.
- 25) Luppi M, Barozzi P, Morris C *et al.* Human herpesvirus 6 latently infects early bone marrow progenitors in vivo. *J Virol* 1999; **73**: 754-9.
- 26) Higashi K, Asada H, Kurata T *et al.* Presence of antibody to human herpesvirus 6 in monkeys. *The Journal of general virology* 1989; **70** (Pt 12): 3171-6.
- 27) Black JB, Pellett PE. Human herpesvirus 7. *Rev Med Virol* 1999; **9**: 245-62.
- 28) Kempf W, Adams V, Mirandola P *et al.* Persistence of human herpesvirus 7 in normal tissues detected by expression of a structural antigen. *The Journal of infectious diseases* 1998; **178**: 841-5.
- 29) Santoro F, Kennedy PE, Locatelli G *et al.* CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6. *Cell* 1999; **99**: 817-27.
- 30) Mori Y, Akkapaiboon P, Yonemoto S *et al.* Discovery of a second form of tripartite complex containing gH-gL of human herpesvirus 6 and observations on CD46. *J Virol* 2004; **78**: 4609-16.
- 31) Liszewski MK, Kemper C, Price JD *et al.* Emerging roles and new functions of CD46. *Springer Semin Immunopathol* 2005; **27**: 345-58.
- 32) Seya T, Hara T, Matsumoto M *et al.* Complement-mediated tumor cell damage induced by antibodies against membrane cofactor protein (MCP, CD46). *J Exp Med* 1990; **172**: 1673-80.
- 33) Greenstone HL, Santoro F, Lusso P *et al.* Human Herpesvirus 6 and Measles Virus Employ Distinct CD46 Domains for Receptor Function. *J Biol Chem* 2002; **277**: 39112-8.
- 34) Mori Y, Seya T, Huang HL *et al.* Human herpesvirus 6 variant A but not variant B induces fusion from without in a variety of human cells through a human herpesvirus 6 entry receptor, CD46. *J Virol* 2002; **76**: 6750-61.
- 35) Mach M, Osinski K, Kropff B *et al.* The carboxy-terminal domain of glycoprotein N of human cytomegalovirus is required for virion morphogenesis. *J Virol* 2007; **81**: 5212-24.
- 36) Oliver SL, Sommer M, Zerboni L *et al.* Mutagenesis of varicella-zoster virus glycoprotein B: putative fusion loop residues are essential for viral replication, and the furin cleavage motif contributes to pathogenesis in skin tissue in vivo. *J Virol* 2009; **83**: 7495-506.
- 37) Akkapaiboon P, Mori Y, Sadaoka T *et al.* Intracellular processing of human herpesvirus 6 glycoproteins Q1 and Q2 into tetrameric complexes expressed on the viral envelope. *J Virol* 2004; **78**: 7969-83.
- 38) Isegawa Y, Mukai T, Nakano K *et al.* Comparison of the complete DNA sequences of human herpesvirus 6 variants A and B. *J Virol* 1999; **73**: 8053-63.
- 39) Sadaoka T, Yamanishi K, Mori Y. Human herpesvirus

- 7 U47 gene products are glycoproteins expressed in virions and associate with glycoprotein H. *The Journal of general virology* 2006; **87**: 501-8.
- 40) Cirone M, Zompetta C, Angeloni A *et al.* Infection by human herpesvirus 6 (HHV-6) of human lymphoid T cells occurs through an endocytic pathway. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992; **8**: 2031-7.
 - 41) Huang H, Li Y, Sadaoka T *et al.* Human herpesvirus 6 envelope cholesterol is required for virus entry. *The Journal of general virology* 2006; **87**: 277-85.
 - 42) Tang H, Kawabata A, Takemoto M *et al.* Human herpesvirus-6 infection induces the reorganization of membrane microdomains in target cells, which are required for virus entry. *Virology* 2008; **378**: 265-71.
 - 43) Lusso P, Secchiero P, Crowley RW *et al.* CD4 is a critical component of the receptor for human herpesvirus 7: interference with human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; **91**: 3872-6.
 - 44) Secchiero P, Sun D, De Vico AL *et al.* Role of the extracellular domain of human herpesvirus 7 glycoprotein B in virus binding to cell surface heparan sulfate proteoglycans. *J Virol* 1997; **71**: 4571-80.
 - 45) Skrinicosky D, Hocknell P, Whetter L *et al.* Identification and analysis of a novel heparin-binding glycoprotein encoded by human herpesvirus 7. *J Virol* 2000; **74**: 4530-40.
 - 46) Tang H, Kawabata A, Yoshida M *et al.* Human herpesvirus 6 encoded glycoprotein Q1 gene is essential for virus growth. *Virology*; **407**: 360-7.
 - 47) French C, Menegazzi P, Nicholson L *et al.* Novel, non-consensus cellular splicing regulates expression of a gene encoding a chemokine-like protein that shows high variation and is specific for human herpesvirus 6. *Virology* 1999; **262**: 139-51.
 - 48) Schiewe U, Neipel F, Schreiner D *et al.* Structure and transcription of an immediate-early region in the human herpesvirus 6 genome. *J Virol* 1994; **68**: 2978-85.
 - 49) Eskiw CH, Bazett-Jones DP. The promyelocytic leukemia nuclear body: sites of activity? *Biochem Cell Biol* 2002; **80**: 301-10.
 - 50) Bell P, Lieberman PM, Maul GG. Lytic but not latent replication of epstein-barr virus is associated with PML and induces sequential release of nuclear domain 10 proteins. *J Virol* 2000; **74**: 11800-10.
 - 51) Everett RD, Sourvinos G, Leiper C *et al.* Formation of nuclear foci of the herpes simplex virus type 1 regulatory protein ICP4 at early times of infection: localization, dynamics, recruitment of ICP27, and evidence for the de novo induction of ND10-like complexes. *J Virol* 2004; **78**: 1903-17.
 - 52) Gravel A, Gosselin J, Flamand L. Human Herpesvirus 6 immediate-early 1 protein is a sumoylated nuclear phosphoprotein colocalizing with promyelocytic leukemia protein-associated nuclear bodies. *J Biol Chem* 2002; **277**: 19679-87.
 - 53) Gravel A, Dion V, Cloutier N *et al.* Characterization of human herpesvirus 6 variant B immediate-early 1 protein modifications by small ubiquitin-related modifiers. *The Journal of general virology* 2004; **85**: 1319-28.
 - 54) Tomoiu A, Gravel A, Tanguay RM *et al.* Functional interaction between human herpesvirus 6 immediate-early 2 protein and ubiquitin-conjugating enzyme 9 in the absence of sumoylation. *J Virol* 2006; **80**: 10218-28.
 - 55) Shimada K, Kondo K, Yamanishi K. Human herpesvirus 6 immediate-early 2 protein interacts with heterogeneous ribonucleoprotein K and casein kinase 2. *Microbiol Immunol* 2004; **48**: 205-10.
 - 56) Flebbe-Rehwaldt LM, Wood C, Chandran B. Characterization of transcripts expressed from human herpesvirus 6A strain GS immediate-early region B U16-U17 open reading frames. *J Virol* 2000; **74**: 11040-54.
 - 57) Kofod-Olsen E, Ross-Hansen K, Mikkelsen JG *et al.* Human herpesvirus 6B U19 protein is a PML-regulated transcriptional activator that localizes to nuclear foci in a PML-independent manner. *The Journal of general virology* 2008; **89**: 106-16.
 - 58) Takemoto M, Shimamoto T, Isegawa Y *et al.* The R3 region, one of three major repetitive regions of human herpesvirus 6, is a strong enhancer of immediate-early gene U95. *J Virol* 2001; **75**: 10149-60.
 - 59) Yeo WM, Isegawa Y, Chow VT. The U95 protein of human herpesvirus 6B interacts with human GRIM-19: silencing of U95 expression reduces viral load and abrogates loss of mitochondrial membrane potential. *J Virol* 2008; **82**: 1011-20.
 - 60) Mettenleiter TC. Herpesvirus assembly and egress. *J Virol* 2002; **76**: 1537-47.
 - 61) Mettenleiter TC, Klupp BG, Granzow H. Herpesvirus assembly: a tale of two membranes. *Curr Opin Microbiol* 2006; **9**: 423-9.
 - 62) Homman-Loudiyi M, Hultenby K, Britt W *et al.* Envelopment of human cytomegalovirus occurs by budding into Golgi-derived vacuole compartments positive for gB, Rab 3, trans-golgi network 46, and mannosidase II. *J Virol* 2003; **77**: 3191-203.
 - 63) Sanchez V, Greis KD, Sztul E *et al.* Accumulation of virion tegument and envelope proteins in a stable cytoplasmic compartment during human cytomegalovirus replication: characterization of a potential site of virus assembly. *J Virol* 2000; **74**: 975-86.
 - 64) Tooze J, Hollinshead M, Reis B *et al.* Progeny vaccinia and human cytomegalovirus particles utilize early endosomal cisternae for their envelopes. *Eur J Cell Biol* 1993; **60**: 163-78.
 - 65) Mori Y, Koike M, Moriishi E *et al.* Human herpesvirus-6 induces MVB formation, and virus egress occurs by an exosomal release pathway. *Traffic (Copenhagen, Denmark)* 2008; **9**: 1728-42.
 - 66) Fevrier B, Raposo G. Exosomes: endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages. *Curr Opin Cell Biol* 2004; **16**: 415-21.
 - 67) Kawabata A, Tang H, Huang H *et al.* Human herpesvirus 6 envelope components enriched in lipid rafts: evidence for virion-associated lipid rafts. *Virology* 2009; **6**: 127.
 - 68) Rapp JC, Krug LT, Inoue N *et al.* U94, the human herpesvirus 6 homolog of the parvovirus nonstructural

- gene, is highly conserved among isolates and is expressed at low mRNA levels as a spliced transcript. *Virology* 2000; **268**: 504-16.
- 69) Rotola A, Ravaioli T, Gonelli A *et al.* U94 of human herpesvirus 6 is expressed in latently infected peripheral blood mononuclear cells and blocks viral gene expression in transformed lymphocytes in culture. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; **95**: 13911-6.
 - 70) Kondo K, Shimada K, Sashihara J *et al.* Identification of human herpesvirus 6 latency-associated transcripts. *J Virol* 2002; **76**: 4145-51.
 - 71) Luppi M, Marasca R, Barozzi P *et al.* Three cases of human herpesvirus-6 latent infection: integration of viral genome in peripheral blood mononuclear cell DNA. *J Med Virol* 1993; **40**: 44-52.
 - 72) Biegeleisen K, Rush MG. Association of herpes simplex virus type 1 DNA with host chromosomal DNA during productive infection. *Virology* 1976; **69**: 246-57.
 - 73) Moore DF, Kingsbury DT. Integration and transcription of virus DNA in herpes simplex virus transformed cell lines. *The Journal of general virology* 1980; **48**: 123-33.
 - 74) Robinson RA, O'Callaghan DJ. A specific viral DNA sequence is stably integrated in herpesvirus oncogenically transformed cells. *Cell* 1983; **32**: 569-78.
 - 75) Sullivan DC, Atherton SS, Caughman GB *et al.* Oncogenic transformation of primary hamster embryo cells by equine herpesvirus type 3. *Virus Res* 1986; **5**: 201-12.
 - 76) Delecluse HJ, Hammerschmidt W. Status of Marek's disease virus in established lymphoma cell lines: herpesvirus integration is common. *J Virol* 1993; **67**: 82-92.
 - 77) Henderson A, Ripley S, Heller M *et al.* Chromosome site for Epstein-Barr virus DNA in a Burkitt tumor cell line and in lymphocytes growth-transformed in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; **80**: 1987-91.
 - 78) Matsuo T, Heller M, Petti L *et al.* Persistence of the entire Epstein-Barr virus genome integrated into human lymphocyte DNA. *Science (New York, N.Y.)* 1984; **226**: 1322-5.
 - 79) Tanaka-Taya K, Sashihara J, Kurahashi H *et al.* Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J Med Virol* 2004; **73**: 465-73.
 - 80) de Pagter PJ, Virgili A, Nacheva E *et al.* Chromosomally integrated human herpesvirus 6: transmission via cord blood-derived unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*; **16**: 130-2.
 - 81) Hall CB, Caserta MT, Schnabel K *et al.* Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics* 2008; **122**: 513-20.
 - 82) Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC *et al.* Transplacental congenital human herpesvirus 6 infection caused by maternal chromosomally integrated virus. *The Journal of infectious diseases* 2010; **201**: 505-7.
 - 83) Kamble RT, Clark DA, Leong HN *et al.* Transmission of integrated human herpesvirus-6 in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; **40**: 563-6.
 - 84) Leong HN, Tuke PW, Tedder RS *et al.* The prevalence of chromosomally integrated human herpesvirus 6 genomes in the blood of UK blood donors. *J Med Virol* 2007; **79**: 45-51.
 - 85) Ward KN, Leong HN, Thiruchelvam AD *et al.* Human herpesvirus 6 DNA levels in cerebrospinal fluid due to primary infection differ from those due to chromosomal viral integration and have implications for diagnosis of encephalitis. *J Clin Microbiol* 2007; **45**: 1298-304.
 - 86) Torelli G, Barozzi P, Marasca R *et al.* Targeted integration of human herpesvirus 6 in the p arm of chromosome 17 of human peripheral blood mononuclear cells in vivo. *J Med Virol* 1995; **46**: 178-88.
 - 87) Ward KN, Leong HN, Nacheva EP *et al.* Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *J Clin Microbiol* 2006; **44**: 1571-4.
 - 88) Daibata M, Taguchi T, Nemoto Y *et al.* Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA. *Blood* 1999; **94**: 1545-9.
 - 89) Hermouet S, Minvielle S. Inheritance of chromosomally integrated viral DNA? *Blood* 2000; **95**: 1108-9.
 - 90) Arbuckle JH, Medveczky MM, Luka J *et al.* The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; **107**: 5563-8.
 - 91) Luppi M, Barozzi P, Bosco R *et al.* Human herpesvirus 6 latency characterized by high viral load: chromosomal integration in many, but not all, cells. *The Journal of infectious diseases* 2006; **194**: 1020-1; author reply 1-3.
 - 92) Gompels UA, Macaulay HA. Characterization of human telomeric repeat sequences from human herpesvirus 6 and relationship to replication. *The Journal of general virology* 1995; **76 (Pt 2)**: 451-8.
 - 93) Thomson BJ, Efstathiou S, Honess RW. Acquisition of the human adeno-associated virus type-2 rep gene by human herpesvirus type-6. *Nature* 1991; **351**: 78-80.
 - 94) Mori Y, Dhepakson P, Shimamoto T *et al.* Expression of human herpesvirus 6B rep within infected cells and binding of its gene product to the TATA-binding protein in vitro and in vivo. *J Virol* 2000; **74**: 6096-104.
 - 95) Dhepakson P, Mori Y, Jiang YB *et al.* Human herpesvirus-6 rep/U94 gene product has single-stranded DNA-binding activity. *The Journal of general virology* 2002; **83**: 847-54.
 - 96) Weitzman MD, Kyostio SR, Kotin RM *et al.* Adeno-associated virus (AAV) Rep proteins mediate complex formation between AAV DNA and its integration site in human DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; **91**: 5808-12.
 - 97) Thomson BJ, Weindler FW, Gray D *et al.* Human herpesvirus 6 (HHV-6) is a helper virus for adeno-associated virus type 2 (AAV-2) and the AAV-2 rep gene

- homologue in HHV-6 can mediate AAV-2 DNA replication and regulate gene expression. *Virology* 1994; **204**: 304-11.
- 98) Morissette G, Flamand L. Herpesviruses and Chromosomal Integration. *J Virol* 2010.
 - 99) Pellett PE, Sanchez-Martinez D, Dominguez G *et al.* A strongly immunoreactive virion protein of human herpesvirus 6 variant B strain Z29: identification and characterization of the gene and mapping of a variant-specific monoclonal antibody reactive epitope. *Virology* 1993; **195**: 521-31.
 - 100) Stefan A, De Lillo M, Frascaroli G *et al.* Development of recombinant diagnostic reagents based on pp85(U14) and p86(U11) proteins to detect the human immune response to human herpesvirus 7 infection. *J Clin Microbiol* 1999; **37**: 3980-5.
 - 101) Nakagawa N, Mukai T, Sakamoto J *et al.* Antigenic analysis of human herpesvirus 7 (HHV-7) and HHV-6 using immune sera and monoclonal antibodies against HHV-7. *The Journal of general virology* 1997; **78** (Pt 5): 1131-7.
 - 102) Takahashi K, Segal E, Kondo T *et al.* Interferon and natural killer cell activity in patients with exanthem subitum. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**: 369-73.
 - 103) Kikuta H, Nakane A, Lu H *et al.* Interferon induction by human herpesvirus 6 in human mononuclear cells. *The Journal of infectious diseases* 1990; **162**: 35-8.
 - 104) Jaworska J, Gravel A, Fink K *et al.* Inhibition of transcription of the beta interferon gene by the human herpesvirus 6 immediate-early 1 protein. *J Virol* 2007; **81**: 5737-48.
 - 105) Jaworska J, Gravel A, Flamand L. Divergent susceptibilities of human herpesvirus 6 variants to type I interferons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; **107**: 8369-74.
 - 106) Dewin DR, Catusse J, Gompels UA. Identification and characterization of U83A viral chemokine, a broad and potent beta-chemokine agonist for human CCRs with unique selectivity and inhibition by spliced isoform. *J Immunol* 2006; **176**: 544-56.
 - 107) Luttichau HR, Clark-Lewis I, Jensen PO *et al.* A highly selective CCR2 chemokine agonist encoded by human herpesvirus 6. *J Biol Chem* 2003; **278**: 10928-33.
 - 108) Zou P, Isegawa Y, Nakano K *et al.* Human herpesvirus 6 open reading frame U83 encodes a functional chemokine. *J Virol* 1999; **73**: 5926-33.
 - 109) Catusse J, Parry CM, Dewin DR *et al.* Inhibition of HIV-1 infection by viral chemokine U83A via high-affinity CCR5 interactions that block human chemokine-induced leukocyte chemotaxis and receptor internalization. *Blood* 2007; **109**: 3633-9.
 - 110) Isegawa Y, Ping Z, Nakano K *et al.* Human herpesvirus 6 open reading frame U12 encodes a functional beta-chemokine receptor. *J Virol* 1998; **72**: 6104-12.
 - 111) Milne RS, Mattick C, Nicholson L *et al.* RANTES binding and down-regulation by a novel human herpesvirus-6 beta chemokine receptor. *J Immunol* 2000; **164**: 2396-404.
 - 112) Tadagaki K, Nakano K, Yamanishi K. Human herpesvirus 7 open reading frames U12 and U51 encode functional beta-chemokine receptors. *J Virol* 2005; **79**: 7068-76.
 - 113) May NA, Glosson NL, Hudson AW. Human herpesvirus 7 u21 downregulates classical and nonclassical class I major histocompatibility complex molecules from the cell surface. *J Virol* 2010; **84**: 3738-51.
 - 114) Hirata Y, Kondo K, Yamanishi K. Human herpesvirus 6 downregulates major histocompatibility complex class I in dendritic cells. *J Med Virol* 2001; **65**: 576-83.
 - 115) Glosson NL, Hudson AW. Human herpesvirus-6A and -6B encode viral immunoevasins that downregulate class I MHC molecules. *Virology* 2007; **365**: 125-35.
 - 116) Kikuta H, Lu H, Tomizawa K *et al.* Enhancement of human herpesvirus 6 replication in adult human lymphocytes by monoclonal antibody to CD3. *The Journal of infectious diseases* 1990; **161**: 1085-7.
 - 117) Roffman E, Frenkel N. Interleukin-2 inhibits the replication of human herpesvirus-6 in mature thymocytes. *Virology* 1990; **175**: 591-4.
 - 118) Sullivan BM, Coscoy L. Downregulation of the T-cell receptor complex and impairment of T-cell activation by human herpesvirus 6 u24 protein. *J Virol* 2008; **82**: 602-8.
 - 119) Okuno T, Takahashi K, Balachandra K *et al.* Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. *J Clin Microbiol* 1989; **27**: 651-3.
 - 120) Saxinger C, Polesky H, Eby N *et al.* Antibody reactivity with HBLV (HHV-6) in U.S. populations. *J Virol Methods* 1988; **21**: 199-208.
 - 121) Wyatt LS, Rodriguez WJ, Balachandran N *et al.* Human herpesvirus 7: antigenic properties and prevalence in children and adults. *J Virol* 1991; **65**: 6260-5.
 - 122) Dewhurst S, McIntyre K, Schnabel K *et al.* Human herpesvirus 6 (HHV-6) variant B accounts for the majority of symptomatic primary HHV-6 infections in a population of U.S. infants. *J Clin Microbiol* 1993; **31**: 416-8.
 - 123) Mukai T, Yamamoto T, Kondo T *et al.* Molecular epidemiological studies of human herpesvirus 6 in families. *J Med Virol* 1994; **42**: 224-7.
 - 124) Takahashi Y, Yamada M, Nakamura J *et al.* Transmission of human herpesvirus 7 through multigenerational families in the same household. *Pediatr Infect Dis J* 1997; **16**: 975-8.
 - 125) Tanaka-Taya K, Kondo T, Mukai T *et al.* Seroepidemiological study of human herpesvirus-6 and -7 in children of different ages and detection of these two viruses in throat swabs by polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1996; **48**: 88-94.
 - 126) van Loon NM, Gummuluru S, Sherwood DJ *et al.* Direct sequence analysis of human herpesvirus 6 (HHV-6) sequences from infants and comparison of HHV-6 sequences from mother/infant pairs. *Clin Infect Dis* 1995; **21**: 1017-9.
 - 127) Lau YL, Peiris M, Chan GC *et al.* Primary human herpes virus 6 infection transmitted from donor to recipient through bone marrow infusion. *Bone Marrow*

- Transplant* 1998; **21**: 1063-6.
- 128) Rossi C, Delforge ML, Jacobs F *et al.* Fatal primary infection due to human herpesvirus 6 variant A in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2001; **71**: 288-92.
 - 129) Ward KN, Gray JJ, Efstathiou S. Brief report: primary human herpesvirus 6 infection in a patient following liver transplantation from a seropositive donor. *J Med Virol* 1989; **28**: 69-72.
 - 130) Fujisaki H, Tanaka-Taya K, Tanabe H *et al.* Detection of human herpesvirus 7 (HHV-7) DNA in breast milk by polymerase chain reaction and prevalence of HHV-7 antibody in breast-fed and bottle-fed children. *J Med Virol* 1998; **56**: 275-9.
 - 131) Kempe CH, Shaw EB, Jackson JR *et al.* Studies on the etiology of exanthema subitum (roseola infantum). *J Pediatr* 1950; **37**: 561-8.
 - 132) Hall CB, Long CE, Schnabel KC *et al.* Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994; **331**: 432-8.
 - 133) Kondo K, Nagafuji H, Hata A *et al.* Association of human herpesvirus 6 infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions. *The Journal of infectious diseases* 1993; **167**: 1197-200.
 - 134) Suga S, Yoshikawa T, Asano Y *et al.* Clinical and virological analyses of 21 infants with exanthem subitum (roseola infantum) and central nervous system complications. *Ann Neurol* 1993; **33**: 597-603.
 - 135) Caserta MT, Hall CB, Schnabel K *et al.* Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections in children. *J Pediatr* 1998; **133**: 386-9.
 - 136) Ward KN, Andrews NJ, Verity CM *et al.* Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2005; **90**: 619-23.
 - 137) Appleton AL, Sviland L, Peiris JS *et al.* Human herpes virus-6 infection in marrow graft recipients: role in pathogenesis of graft-versus-host disease. Newcastle upon Tyne Bone Marrow Transport Group. *Bone Marrow Transplant* 1995; **16**: 777-82.
 - 138) Cone RW, Huang ML, Corey L *et al.* Human herpesvirus 6 infections after bone marrow transplantation: clinical and virologic manifestations. *The Journal of infectious diseases* 1999; **179**: 311-8.
 - 139) Hentrich M, Oruzio D, Jager G *et al.* Impact of human herpesvirus-6 after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; **128**: 66-72.
 - 140) Okuno T, Higashi K, Shiraki K *et al.* Human herpesvirus 6 infection in renal transplantation. *Transplantation* 1990; **49**: 519-22.
 - 141) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y *et al.* A prospective study of human herpesvirus-6 infection in renal transplantation. *Transplantation* 1992; **54**: 879-83.
 - 142) Griffiths PD, Ait-Khaled M, Bearcroft CP *et al.* Human herpesviruses 6 and 7 as potential pathogens after liver transplant: prospective comparison with the effect of cytomegalovirus. *J Med Virol* 1999; **59**: 496-501.
 - 143) Wang J, Jones C, Norcross M *et al.* Identification and characterization of a human herpesvirus 6 gene segment capable of transactivating the human immunodeficiency virus type 1 long terminal repeat in an Sp1 binding site-dependent manner. *J Virol* 1994; **68**: 1706-13.
 - 144) Vignoli M, Furlini G, Re MC *et al.* Modulation of CD4, CXCR-4, and CCR-5 makes human hematopoietic progenitor cell lines infected with human herpesvirus-6 susceptible to human immunodeficiency virus type 1. *J Hematother Stem Cell Res* 2000; **9**: 39-45.
 - 145) Grivel JC, Ito Y, Faga G *et al.* Suppression of CCR5-but not CXCR4-tropic HIV-1 in lymphoid tissue by human herpesvirus 6. *Nat Med* 2001; **7**: 1232-5.
 - 146) Bonura F, Perna AM, Vitale F *et al.* Inhibition of human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) by variant B of human herpesvirus 6 (HHV-6). *New Microbiol* 1999; **22**: 161-71.
 - 147) Carrigan DR, Knox KK, Tapper MA. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by human herpesvirus-6. *The Journal of infectious diseases* 1990; **162**: 844-51.
 - 148) Levy JA, Landay A, Lennette ET. Human herpesvirus 6 inhibits human immunodeficiency virus type 1 replication in cell culture. *J Clin Microbiol* 1990; **28**: 2362-4.
 - 149) Knox KK, Carrigan DR. Disseminated active HHV-6 infections in patients with AIDS. *Lancet* 1994; **343**: 577-8.
 - 150) Qavi HB, Green MT, SeGall GK *et al.* Demonstration of HIV-1 and HHV-6 in AIDS-associated retinitis. *Curr Eye Res* 1989; **8**: 379-87.
 - 151) Saito Y, Sharer LR, Dewhurst S *et al.* Cellular localization of human herpesvirus-6 in the brains of children with AIDS encephalopathy. *J Neurovirol* 1995; **1**: 30-9.
 - 152) Yadav M, Arivananthan M, Chandrashekran A *et al.* Human herpesvirus-6 (HHV-6) DNA and virus-encoded antigen in oral lesions. *J Oral Pathol Med* 1997; **26**: 393-401.
 - 153) Chapenko S, Krumina A, Kozireva S *et al.* Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol* 2006; **37** Suppl 1: S47-51.
 - 154) Gentile I, Talamo M, Borgia G. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. *BMC Infect Dis* 2010; **10**: 49.
 - 155) Drago F, Ranieri E, Malaguti F *et al.* Human herpesvirus 7 in patients with pityriasis rosea. Electron microscopy investigations and polymerase chain reaction in mononuclear cells, plasma and skin. *Dermatology* 1997; **195**: 374-8.
 - 156) Drago F, Ranieri E, Malaguti F *et al.* Human herpesvirus 7 in pityriasis rosea. *Lancet* 1997; **349**: 1367-8.
 - 157) Chua KB, Lam SK, AbuBakar S. Isolation and identification of human herpesvirus 7 from an infant with exanthem subitum. *Med J Malaysia* 1998; **53**: 296-301.

- 158) Ihira M, Yoshikawa T, Ohashi M *et al.* Variation of human herpesvirus 7 shedding in saliva. *The Journal of infectious diseases* 2003; **188**: 1352-4.
- 159) Pereira CM, Gasparetto PF, Correa ME *et al.* Human herpesvirus 6 in oral fluids from healthy individuals. *Arch Oral Biol* 2004; **49**: 1043-6.
- 160) Minjolle S, Michelet C, Jusselin I *et al.* Amplification of the six major human herpesviruses from cerebrospinal fluid by a single PCR. *J Clin Microbiol* 1999; **37**: 950-3.
- 161) Safronetz D, Humar A, Tipples GA. Differentiation and quantitation of human herpesviruses 6A, 6B and 7 by real-time PCR. *J Virol Methods* 2003; **112**: 99-105.
- 162) Clark DA, Nacheva EP, Leong HN *et al.* Transmission of integrated human herpesvirus 6 through stem cell transplantation: implications for laboratory diagnosis. *The Journal of infectious diseases* 2006; **193**: 912-6.
- 163) Norton RA, Caserta MT, Hall CB *et al.* Detection of human herpesvirus 6 by reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 1999; **37**: 3672-5.
- 164) Yoshikawa T, Akimoto S, Nishimura N *et al.* Evaluation of active human herpesvirus 6 infection by reverse transcription-PCR. *J Med Virol* 2003; **70**: 267-72.
- 165) Black JB, Schwarz TF, Patton JL *et al.* Evaluation of immunoassays for detection of antibodies to human herpesvirus 7. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; **3**: 79-83.
- 166) Drago F, Vecchio F, Rebora A. Use of high-dose acyclovir in pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol* 2006; **54**: 82-5.
- 167) Ansari A, Emery VC. The U69 gene of human herpesvirus 6 encodes a protein kinase which can confer ganciclovir sensitivity to baculoviruses. *J Virol* 1999; **73**: 3284-91.
- 168) Littler E, Stuart AD, Chee MS. Human cytomegalovirus UL97 open reading frame encodes a protein that phosphorylates the antiviral nucleoside analogue ganciclovir. *Nature* 1992; **358**: 160-2.
- 169) Yoshida M, Yamada M, Tsukazaki T *et al.* Comparison of antiviral compounds against human herpesvirus 6 and 7. *Antiviral Res* 1998; **40**: 73-84.
- 170) De Bolle L, Andrei G, Snoeck R *et al.* Potent, selective and cell-mediated inhibition of human herpesvirus 6 at an early stage of viral replication by the non-nucleoside compound CMV423. *Biochem Pharmacol* 2004; **67**: 325-36.
- 171) Milbradt J, Auerochs S, Korn K *et al.* Sensitivity of human herpesvirus 6 and other human herpesviruses to the broad-spectrum anti-infective drug artesunate. *J Clin Virol* 2009; **46**: 24-8.

Human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 (HHV-6, HHV-7)

Huamin TANG¹⁾, Tomohiko SADAOKA²⁾, Yasuko MORI^{1, 2)}

1) Division of Virology and vaccinology, National Institute of Biomedical Innovation

2) Division of Clinical Virology, Kobe University Graduate School of Medicine

Division of Clinical Virology, Kobe University Graduate School of Medicine

ymori@med.kobe-u.ac.jp

human herpesvirus 6 (HHV-6) is the major causative agent of exanthem subitum which is one of popular diseases in infant, and establishes latent infections in adults of more than 90%.

Recently, the encephalitis caused by reactivated- HHV-6 has been shown in patients after transplantation. In addition, the relationship HHV-6 and drug-induced hypersensitivity syndrome has also been reported.

human herpesvirus 7 (HHV-7) was isolated from the stimulated-peripheral blood lymphocytes of a healthy individual, and also causes exanthema subitum. Both viruses are related viruses which belong to betaherpesvirus subfamily, and replicate and produce progeny viruses in T cells.

