

## EBウイルスと神経系

大里外誉郎<sup>1)</sup>、今井 章介<sup>1)</sup>、杉浦 亮<sup>1)</sup>、寺井 紀雄<sup>1, 2)</sup>、及川 欧<sup>1)</sup>、  
千葉 峻三<sup>2)</sup>、堤 裕幸<sup>2)</sup>、白井 正彦<sup>3)</sup>、薄井 紀夫<sup>3)</sup>、箕田 宏<sup>1, 3)</sup>

1) 北海道大学・医学部・癌研ウイルス、2) 札幌医科大学・小児科、3) 東京医科大学・眼科

ウイルスは有効な治療薬に乏しく、生物学的な環境リスク因子として重要な存在である。その中でEBウイルス (EBV) は、ヒト社会に広範に浸淫し、幼児期より生涯持続感染しつつ、多様な疾患と関連している。EBVの神経系への関与は、従来明確ではないが、最近私たちは2つの局面を経験した。1つは、急性EBV感染症としての伝染性単核症についてである。38例の小児単核症中7例 (18.4%) に中枢神経症状が発現し、全7例の髄液中にEBVゲノムDNAおよびEBV特異抗体が検出された。これらの患者髄液中のEBV DNAと抗体は、中枢神経症状とともに消長した。他方、潜在EBVの再活性化において、慢性活動性EBV感染症と原田病の中枢神経症例計16例の髄液中に、EBV DNAとEBV抗体が検出された。以上の私たちの成績は、中枢神経系がEBVの直接侵襲を受ける可能性を示唆している。EBVはヘルペスウイルス科の一種である。ヘルペスウイルスは神経系と親和性が強いが、EBVについては不明の点が多い。今後神経系におけるEBVの病原性の解明が必要である。

本シンポジウム「環境医学と神経系疾患」でいただいた演題「EBウイルスと神経系」について、以下の項目をお書きする。1) 環境医学から見たウイルス、2) EBウイルスの医学生物学的特性、3) EBウイルスと自然環境の共軌、4) EBウイルスと神経疾患、である。

### 1. 環境医学から見たウイルス

病気をひきおこす微生物は多様である。細菌、リケッチア、クラミジア、マイコプラズマ、それにウイルス<sup>1)</sup>である。ウイルス以外は薬剤が有効である。たとえば、細菌はミクロンの微小な存在ではあるが、単細胞である。細胞としての細菌は、外界から栄養分を摂取し、エネルギー代謝の諸酵素と蛋白合成工場のリボソームを用いて、自らの構成成分を作り、二分裂によって増殖する。細菌には抗生物質がきく。宿主とは異なる、細菌独自の

代謝経路を阻害することによる。リケッチア、クラミジア、マイコプラズマも基本的には細胞に近く、不完全ながら物質代謝系を持ち、2分裂増殖する。抗生物質が有効である。

これに対して極微のミリミクロンの世界・ウイルスには、エネルギー代謝能も蛋白合成能もないので、ウイルスの増殖は宿主細胞のエネルギー代謝系と蛋白合成系に完全に依存している。従って、ウイルスに有効な薬剤は、宿主生体そのものを傷害することが多く、ウイルス治療薬は極く一部のウイルスに有効であるにすぎない。こうしたことから、ウイルスなる微生物は、生物学的環境危険因子として重要な存在である。

### 2. EBウイルスの医学生物学的特性

本演題でとりあつかわれるEBウイルス<sup>2, 3)</sup>は、1964年に発見された新種のウイルスで、ヘルペスウイルス科に属する。その特性は、Bリンパ球への不死化活性を内に秘めつつヒト社会に極めて広く不顕性感染していることである。不死化活性は、休止している細胞に無限の分裂・増殖能を賦与する能力で、不死化はがん化の一步手前の状態である。EBウイルスは試験管内で、本来分裂増殖しないBリンパ球に持続的な分裂・増殖をひきおこす。しかし生体内では、EBウイルスの不死化活性は表面に現れることなく、生涯不顕性感染に終始する。この微妙なヒトとEBウイルス間の均衡それ自体が、生物学的環境の一つの独特な形であるが、こうしたヒト—EBウイルス環境を大きく左右する因子が、次に述べるように特定地域の自然・生活環境中に存在する。

### 3. EBウイルス腫瘍・バーキットリンパ腫発症へのアフリカ自然環境の介在

小児の下顎部に好発するバーキットリンパ腫には、EBウイルスの不死化遺伝子が潜在・発現し、患者血清EBウイルス抗体価が異常高値を呈することから、本患

別刷請求宛先：大里外誉郎

〒060 札幌市北区北15条西7丁目

北海道大学医学部 癌研ウイルス部門

Reprint Requests to Toyoro Osato, Department of Virology, Cancer Institute, Hokkaido University School of Medicine, N-15, W-7, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060 Japan

性リンパ腫の病因にEBウイルスが密接に関与していると考えられている<sup>2, 3)</sup>。しかしEBウイルスが世界中に広範に浸淫しているのに対して、バーキットリンパ腫は赤道アフリカに局在多発し、またバーキットリンパ腫が第8染色体の転座を主とする染色体異常と細胞性がん遺伝子c-MYCの著しい活性化を示し、ヌードマウスの皮下にリンパ腫を生じるのに対して、EBウイルス不死化Bリンパ球はこうした性状を示さないことから、バーキットリンパ腫の発生には、EBウイルスに加えて他の未知の要因の関与が考えられる。

1つは従来示唆されているマラリアの関与である<sup>4)</sup>。赤道アフリカは常時マラリアが浸淫しており、マラリア感染はEBウイルス特異的細胞性免疫の低下に働き、そのために体内EBウイルス不死化Bリンパ球が増殖しやすい状態にあると想定される。しかしマラリア感染が、バーキットリンパ腫に特徴的な染色体異常や細胞性がん遺伝子の活性化を招来する可能性は低い。

これに対して最近示唆されつつあるのは、赤道アフリカのバーキットリンパ腫多発地域における自然環境である<sup>5, 6)</sup>。ことにケニア・ウガンダ・タンザニアが国境を接するビクトリア湖地方、ケニア東北部、タンザニア南部はバーキットリンパ腫が集中・局在し、発がん促進物質を含有する特異な植物種ユーフォルビア・ティルカリ (*Euphorbia tirucalli*)、別名ミドリサンゴが繁茂している。即ちバーキットリンパ腫と*E. tirucalli*の地理的分布の一致である。本植物の主成分4-deoxyphorbol esterは、ナノグラム(100万分の1ミリグラム)の微量で潜在EBウイルスを活性化し、EBウイルスによるBリンパ球の不死化を著しく増強する。さらにEBウイルスと4-deoxyphorbol esterの共存下に異常増殖するBリンパ球は、バーキットリンパ腫と類似の第8染色体の転座と細胞性がん遺伝子c-MYCの活性化をひきおこす。他方、4-deoxyphorbol esterはEBウイルス特異的細胞性免疫能の低下に作用し、かつ、EBウイルス不死化Bリンパ球の細胞性免疫傷害感受性を低下させ、免疫監視機構を逃れてEBウイルス不死化Bリンパ球の増殖促進へと作用する。

以上の成績は、地理病理学的に特異な存在であるアフリカバーキットリンパ腫の成因が、EBウイルスと多発地赤道アフリカの特異な環境因子との共軌によりもたらされる可能性を強く示唆している。本植物*E. tirucalli*即ちミドリサンゴの成分は、現地の土壌・飲用水に濃縮され、またこのミドリサンゴは住民の医薬用として常用されている。有害な4-deoxyphorbol esterとは別に、未知の有効な薬用成分の存在によると考えられる。

バーキットリンパ腫の多発地帯であるビクトリア湖地方の地質は、厚い岩板の上にうすく土がおおっている、やせた土地である。ミドリサンゴはこうしたやせた土地に植生し、そこにバーキットリンパ腫が多い。肥沃な土地では、他の植物におされてミドリサンゴは繁茂しない。

#### 4. EBウイルスと神経疾患

ヘルペスウイルス科のウイルスは一般に神経系に親和性が強いが、EBウイルスと神経疾患との関連性は従来明確ではない。病変部位でのEBウイルスの有無や髄液中のEBウイルス抗体の有無はほとんど知られていなかったが、最近の成績を以下に述べると、検索された伝染性単核症38例中7例(18.4%)に、急性期に脳髄膜炎症状の合併が見られた。頭痛、意識障害、運動障害、四肢まひ、項部硬直、嘔吐等で、昏睡死亡1例以外全例回復した。髄液中にEBウイルスゲノム特異的塩基配列が、polymerase chain reaction (PCR)により全例に検出され、また髄液中にEBウイルス抗体が急性期に検出され、これらは症状軽快とともに消失した<sup>7)</sup>。このようにEBウイルスの遺伝子と特異抗体の両者が、伝染性単核症の中枢神経合併症全例の髄液に認められたことは、EBウイルス自体が中枢神経症状の起因子となることを強く示唆している。

一方、潜在EBウイルスの再活性化が中枢神経症状をひきおこす可能性について、慢性活動性EBウイルス感染症と原田病の脳髄膜炎16例を検討した。これらの症例ではその血清EBウイルス抗体像から、潜在EBウイルスの活性化がひきおこされていた。この時EBウイルスゲノムとEBウイルス抗体の両者が、症状に相関して髄液中に検出された<sup>8)</sup>。以上の2つの成績は、EBウイルスの初感染症における中枢神経症状、およびEBウイルスの再活性化に見られる中枢神経症状が、EBウイルスに直接起因する可能性を強く示唆している。

なお、EBウイルスと中枢神経系の関係で、脳内のEBウイルスゲノム陽性B細胞リンパ腫が、エイズ患者でしばしば報告されている<sup>9)</sup>。

#### まとめ

EBウイルスは数あるウイルスの中でも遺伝情報量が著しく多く、10<sup>8</sup>ダルトンの巨大DNA分子を遺伝物質として内蔵している。また幼時から生涯体内にウイルスが保持され続けることと相まって、EBウイルスはヒトに多様な病態をひきおこし、神経系との関連もその一つである。そうした意味で、従来原因不明の疾患との新たな

関連性が明らかにされる可能性がある。EBウイルスとヒトのかかわり合いは、潜伏感染を基本としており、その病原性の顕在化はリスク因子の関与の下に行われると理解される。アフリカバーキットリンパ腫の発生は、EBウイルスと赤道アフリカの植物環境、およびそれをめぐる生活環境が深くかかわっている。また本邦では近年人々の生活様式が急速に変遷しつつあり、それにともないEBウイルスの浸淫度は2、30年前に比してかなり変化している。即ち若年者におけるEBウイルス保有者の減少、欧米的な伝染性単核症の増加、それに重症EBウイルス感染症の増加である。また若年でのEBウイルス保有者の減少は、本邦での臓器移植例の増加とともに、欧米同様EBウイルス起因の日和見リンパ腫の増加につながる可能性が考えられる。

#### 文献

- 1) 大里外誉郎 編集：医科ウイルス学、南江堂、1992
- 2) Epstein, M. A. and Achong, B. G., Eds., *The Epstein-Barr Virus*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1979
- 3) Epstein, M. A. and Achong, B. G., Eds., *The Epstein-Barr Virus: Recent Advances*, William Heinemann Medical Books, London, 1986
- 4) Whittle, H. C., Brown, J., Marsh, K., Greenwood, B. M., Seidelin, P., Tighe, H. and Wedderburn, L.: T-cell control of Epstein-Barr virus infected B cells is lost during *P. falciparum* malaria. *Nature* 312: 449-450, 1984
- 5) Osato, T., Mizuno, F., Imai, S., Aya, T., Koizumi, S., Kinoshita, T., Tokuda, H., Ito, Y., Hirai, N., Hirota, M., Ohigashi, H., Koshimizu, K., Kofi-Tsekpo, W. M., Were, J. B. O. and Mugambi, M.: African Burkitt's lymphoma and an Epstein-Barr virus-enhancing plant *Euphorbia triucalli*. *Lancet* i: 1257-1258, 1987
- 6) Aya, T., Kinoshita, T., Imai, S., Koizumi, S., Mizuno, F., Osato, T., Satoh, C., Oikawa, T., Kuzumaki, N., Ohigashi, H. and Koshimizu, K.: Chromosome translocation and c-myc activation by Epstein-Barr virus and an African *Euphorbia tirucalli* in human B lymphocytes. *Lancet* 337: 1190, 1991
- 7) Imai, S., Usui, N., Sugiura, M., Osato, T., Sato, T., Tsutsumi, H., Tachi, N., Nakata, S., Yamanaka, T., Chiba, S. and Shimada, M.: Epstein-Barr virus genomic sequences and specific antibodies in cerebrospinal fluid in children with neurologic complications of acute and reactivated EBV infections. *J. Med. Virol.*, 40: 278-284, 1993
- 8) Usui, N., Usui, M., Sakai, J., Goto, H., Hijikata, S., Kumakura, S., Mizuno, F., Imai, S. and Osato, T.: Detection of Epstein-Barr virus DNA by the polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid from patients with Vogt-koyanagi-Harada disease. *Proc. Third Int. Sym. Uveitis*, pp. 277-282, 1992
- 9) MacMahon, E. M. E., Glass, J. D., Hayward, S. D., Mann, R. B., Becker, P. S., Charache, P., McArthur, J. C. and Ambinder, R. F.: Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 338: 969-973, 1991