



先天性サイトメガロウイルス中枢感染

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2022-09-13 キーワード (Ja): キーワード (En): human cytomegalovirus, murine cytomegalovirus, maternal-to-fetal transmission, microcephaly, neuropsychiatric disease, neural precursor cell, cerebral neuron 作成者: 小杉, 伊三夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004180

3. 先天性サイトメガロウイルス中枢感染

小杉 伊三夫

浜松医科大学 再生・感染病理学講座

連絡先

〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1

浜松医科大学 再生・感染病理学講座

TEL: 053-435-2223

FAX: 053-435-2224

E-mail: kos180@hama-med.ac.jp

Abstract(要旨)

大脳は先天性ヒトサイトメガロウイルス (human cytomegalovirus : HCMV) 感染において重要な標的臓器である。神経前駆細胞は脳細胞の中で HCMV に対する感染感受性が最も高く、ウイルス増殖性・細胞溶解性感染を呈し、感染細胞は死滅する。妊娠初期(~15 週)では脳室壁の神経前駆細胞の増殖・分化・移動による脳形成—大脳皮質板形成—が最も旺盛で、この時期に感染すると脳障害の頻度が高く小頭症等の重篤な脳奇形を発症し易い。マウス CMV(MCMV)を用いた胎内感染モデルでも同様の結果が得られている。一方、マウス新生仔脳内感染モデルでは、発育期大脳神経細胞において細胞破壊を伴わない一過性で特異な持続感染が認められる。このような感染で機能障害を伴った神経細胞がその後も生存し、神経精神発達障害の要因となる可能性がある。同様の感染をヒト先天性 HCMV 感染症で明らかにした報告は未だなく、今後の検証が期待される。

Key words

ヒトサイトメガロウイルス(human cytomegalovirus), マウスサイトメガロウイルス(murine cytomegalovirus), 母子感染(maternal-to-fetal transmission), 小頭症(microcephaly), 神経精神疾患(neuropsychiatric disease), 神経前駆細胞(neural precursor cell), 大脳神経細胞(cerebral neuron)

キーポイント

近年のヒト症例とマウス実験系の研究成果から神経前駆細胞と発育期大脳神経細胞へのサイトメガロウイルス感染を中心に解説する。

I. はじめに

HCMV の先天感染は世界的に全出生の約 1%, (本邦では 0.31%)でみられ、その内の約 10% (本邦では約 20%) で子宮内発育遅延・肝脾腫・小頭症などの顕性感染を呈し、残りの 10~20%の不顕性感染児で発育期に感音性難聴や精神発達遅滞等の機能障害を生ずる。先天性 HCMV 感染症は全身性感染症であるが、胎児脳は CMV の標的となり易い臓器である^{1)~3)}。本稿では、最初に先天性 HCMV 感染で生ずるヒト中枢神経病変の中でも特に大脳病変について病理学的に解説する。感染による病変形成の解析は培養細胞や動物モデルで行われている。後半では、その中で最も良く用いられている MCMV 感染モデルについて紹介する。

II. 先天性 HCMV 感染による脳障害の病理

先天性 HCMV 感染における脳病変の病理学的解析は、死産児及び流産児の剖検脳で行われている。ウイルスは最初胎盤に感染し増殖後に、主に血流を介して胎児脳に向かうと考えられる。脳に達したウイルスは、脳血液関門(脳実質内毛細血管)・血液髄液関門(脈絡叢)・血液クモ膜関門(髄膜)を突破して脳内に侵入する。これらの関門は胎生期では未熟であることから、ウイルスは容易に侵入すると推測される。感染脳病変の程度は、感染時期と感染細胞数(≒ウイルス量)に依存して、軽微な病変から小頭症などの肉眼的形態異常(奇形)を伴う重篤な病変まで存在する(図 1)。

病理学的には、特異な封入体(cytomegalic inclusion)を伴った髄膜炎、脳室炎を生じ、ウイルスが脳実質内に侵入し重篤化すると脳炎となる。炎症細胞は単球・マクロファージや好中球が主体でリンパ球は少ない。多くの症例は髄膜炎・脳室炎で留まると推測されるが、剖検脳で報告され

る病変は重篤で、髄膜脳炎や脳室脳炎など全脳炎の病変を呈するものが多く、妊娠時期としては妊娠 20~30 週の中期が最も多い⁴⁾。

胎児脳において HCMV は、神経前駆細胞、放射状グリア、未熟グリア系細胞、神経細胞、髄膜皮細胞、マクロファージ/ミクログリア、血管内皮細胞など多種の細胞に感染し得る。その中で感染感受性の最も高い細胞は神経前駆細胞 (neural precursor cell: NPC もしくは neural stem/progenitor cell: NSPC) と放射状グリアであるが⁴⁾⁵⁾、何故感受性が高いのかは未だ解明されていない。神経前駆細胞における HCMV 感染はウイルス増殖性・細胞溶解性感染であり、感染細胞は死滅する⁵⁾。妊娠初期(~15 週)では脳室壁(脳室帯及び脳室下帯)における神経前駆細胞の増殖・分化・移動による脳形成—特に大脳皮質板形成—が最も旺盛で、この時期に感染すると脳障害の頻度が高くなる⁶⁾。

重度の病変としては、脳室周囲壊死、石灰化、嚢胞、皮質神経板異所形成(heterotopia)、脳室周囲白質軟化症が挙げられる⁷⁾。前三者は感染による直接的・間接的な前駆細胞壊死と炎症に伴う循環障害に関連する。また、脳室周囲の感染によって放射状グリアが減少すると神経細胞移動による皮質板形成に異常が生じ、heterotopia を来すと考えられている。これらの病変が複合的に重なって、肉眼的には、小頭症、多脳回症、脳空洞症、水頭症を呈する。重度の器質病変と異なり、壊死を伴わず軽度の炎症細胞浸潤からなる病変として終脳(大脳)白質脳症がある。白質に生ずる軽微な病変であるが、生後、難聴や精神発達遅滞などの症候を呈する⁸⁾。また、胎生期よりも出生後の HCMV 感染病変として報告される病変として、ミクログリア結節がある。感染細胞を中心としたミクログリアの集族巣が脳内に散在する。多くの場合感染細胞は消失しているが、まれに封入体細胞を認める⁴⁾⁸⁾。

近年の研究では、周産期の発育脳が感染症や免疫異常による炎症性傷害因子(サイトカイン等)に晒されると、出生後の小児期・成人期において神経精神疾患を発症する可能性が高くなると考えられている^{9) 10)}。疫学的な推測では、HCMVを含めた母子感染症を無くせば統合失調症の発症頻度が半分になるという報告もある¹¹⁾。しかし、HCMV増殖性感染細胞を伴った小頭症等の様に明確な器質的傷害を呈する症例と異なり、器質的傷害が明らかでない精神疾患の脳でHCMV感染細胞を提示した報告は無い。だが、器質的脳傷害を来す症例は先天性HCMV感染症の約1割である。残りの9割の中には、組織破壊性の増殖性感染とは異なるHCMV感染(持続感染や潜伏感染)が主体で器質的脳傷害が軽微な症例が存在し、このような感染による脳機能障害が神経精神疾患等の要因となる可能性も考えられる。後述のマウス実験系では、この仮説と関連する周産期大脳神経細胞における特異なCMV持続感染が明らかにされている¹²⁾。

III. MCMV 感染モデル

CMVには種特異性がありHCMVを用いた動物実験は、SCID-huなどのヒト化マウスを用いた実験系以外は不可能である。動物実験はマウス・ラット・モルモット・サルなど各動物種に固有のCMVを用いて行われ、MCMVを用いたマウス感染モデルに関する研究が最も多い²⁾。ここでは中枢神経系でも大脳感染モデルについて解説する。CMV感染による脳障害の多様性は、脳発達の時期によって感染感受性細胞が異なることが要因の一つと考えられる。マウス大脳感染モデルでは、大脳形成の初期(胎生期)とそれ以後脳組織の細胞が成熟に向かう後期(出生後)に分けて考えると理解しやすい(図2)。

脳形成の初期（マウス胎生 12～18 日，ヒト妊娠第 10～15 週に相当）における CMV 感染の解析には¹³⁾，MCMV 胎盤内感染モデルや神経前駆細胞培養系(neurosphere)が用いられる(図 2 左側)¹⁴⁾⁻¹⁶⁾．これらのモデルにおいて，脳室周囲(脳室帯・脳室下帯)の神経前駆細胞が最も感染感受性が高く、ウイルス増殖性・細胞溶解性感染による神経前駆細胞の消失及び増殖・分化・移動障害が小頭症等の重篤な脳奇形に関連することが明らかにされている．これらの結果は前述のヒト症例で見られる脳室周囲壊死，石灰化，嚢胞等の脳室周囲の病変形成と矛盾しない．さらに，マウス胎仔脳における MCMV 感染に対する生体防御反応の主役は，脳外から侵入した単球・マクロファージ(CD45・CD11b 陽性細胞)である¹⁵⁾．これらの細胞は脳室壁・髄膜感染巣の血管周囲に集族し，活性化して炎症誘発性サイトカイン(TNF α ，IL-1 β ，IL-6，INF β)や iNOS を産生する．また，ミクログリアは type-I INF (INF α 及び INF β)を，NK ないし T 細胞は type-II INF (INF γ)を産生する．これらのサイトカインは抗ウイルス作用を及ぼすが，その一方で過剰なサイトカインは脳発達に深刻な影響を及ぼすことが報告されている⁹⁾．MCMV が感染した胎仔脳では，非感染の神経前駆細胞の増殖や未熟な神経細胞の移動による皮質神経板形成も抑制される．従って，MCMV 感染による胎仔脳障害は，神経前駆細胞への感染による直接的障害とサイトカイン等を介した胎仔脳全体への間接的障害が考えられる．興味深いことに，過剰なサイトカイン応答による発育脳障害は，CMV 脳障害と類似した小頭症・石灰化を生じるヒト遺伝性疾患である pseudo-TORH 症候群で明らかにされている¹⁷⁾．同症候群では，type-I INF シグナル抑制分子の欠損によって type-I INF に対する過剰応答が生じ(type I interferonopathies)¹⁸⁾，感染が無くても発育脳内で炎症が誘発され脳病変を生じる．

一方、大脳形成の後期(マウスでは生後第 2 週, ヒトでは周産期初期の妊娠第 19~24 週に相当)では¹³⁾, 脳室壁における神経前駆細胞数の減少と共に基本的な大脳皮質形成がほぼ完了する. この時期以降になると神経前駆細胞の増殖・分化・移動は海馬歯状回や側脳室壁に限られ, 脳の発達は神経細胞やグリア細胞の成熟による神経回路形成が主体となる(図 2 右側). 生後 1 日のマウス新生仔脳内に MCMV を感染させると, 脳室壁・血管周囲の非神経細胞(神経前駆細胞やマクロファージ)における細胞溶解性感染が消失した生後第 2 週頃に, 大脳皮質・海馬の神経細胞のみに特徴的な持続感染が認められる^{12) 19) 20)}. 非神経細胞と異なり, 神経細胞における持続感染ではウイルス増殖は抑制され細胞形態も保たれている. この時, 神経細胞では MCMV 感染の成立に必要なウイルス蛋白(E1, e1 遺伝子 M112-113 産物)が持続的に発現する. その発現は生後第 2 週頃で最も強く, その後漸減し生後 1 ヶ月までに消失する²⁰⁾. MCMV-E1 蛋白の発現には e1 プロモーターの活性化が不可欠で²¹⁾, 生後第 2 週の神経細胞に特異的な e1 プロモーターの活性化には, プロモーター上流域に存在するエンハンサー配列が必須である¹²⁾. 非神経細胞ではこの配列が無くても e1 プロモーターは活性化する. 胎仔脳から成獣脳への移行期である生後第 2 週の齧歯類大脳では, 遺伝子発現の大きな再編成が生じ²²⁾, 大脳皮質神経細胞では急激な神経突起の伸長と旺盛なシナプス形成が見られる²³⁾. この時神経細胞内で生ずる劇的な遺伝子転写機構の変化が, 神経細胞特異的なエンハンサーを介して e1 プロモーターを活性化し E1 蛋白の発現を誘導すると推測される. その一方で MCMV の持続感染が神経細胞の正常な発達を妨げる. 一例として MCMV が持続感染した海馬神経細胞においてシナプス可塑性や学習に必要な NMDA レセプターの発現が低下する²⁴⁾. さらに, 感染神経細胞ではアポトーシ

スやネクロシスを抑制するウイルス蛋白が発現し細胞死が抑制される²⁵⁾。同時に感染神経細胞は NK 細胞やマクロファージによる基本免疫反応を回避して生存することが知られている²⁰⁾。従って、一過性の持続感染で機能障害を生じた神経細胞がその後も生存し神経精神発達障害の重要な要因の一つとなる可能性が考えられる。しかし、前述のように HCMV による胎内感染症例でマウス感染モデルと類似した大脳神経細胞における持続感染を明らかにした報告は未だなく、今後の検証が期待される。

IV. おわりに

先天性 CMV 感染症では、感染の時期や感染細胞ごとに異なる影響が複合的に作用して多様な脳発達障害を生じると推測される。マウス実験系は、複雑なヒト症例の病変形成や病態を理解するのに大きく貢献している。その結果、先天性 CMV 感染症では、組織破壊が主体で奇形として認識される古典的な病態に加え、破壊の痕跡が殆ど無い機能障害の存在が明らかになってきた。これは、ヘルペスウイルス属である CMV が持つ特有の感染動態と関連すると考えられる。すなわち、感染した細胞系や状況に応じて細胞溶解性感染、持続感染、潜伏感染という異なった感染動態を呈する。特に後二者が器質的病変を認めない(巨細胞封入体の無い)機能障害と関連し、研究課題として重要である。この点において、マウス大脳神経細胞における MCMV 持続感染の解明はヒト HCMV 感染症よりも先行した研究と言える。ヒトとマウスの相違点には十分な配慮が必要であるが、今後もヒト症例の理解にマウス実験系は役立つものと考ええる。

文献

- 1) Cheeran MCJ, Lokensgard JR and Schleiss MR: Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: Disease mechanisms and prospects for intervention. Clin Microbiol Rev, 22: 99–126, 2009.
- 2) Tsutsui Y: Effects of cytomegalovirus infection on embryogenesis and brain development. Congenit Anom (Kyoto), 49: 47–55, 2009.
- 3) 小杉伊三夫: 3. サイトメガロウイルス(CMV). ウイルス, 60: 209–220, 2010.
- 4) Teissier N, Fallet-Bianco C, Delezoide A, et al : Cytomegalovirus-induced brain malformations in fetuses. J Neuropathol Exp Neurol, 73: 143–158, 2014.

Summary ヒト先天性 HCMV 感染による脳奇形の免疫組織化学的な解析では最も詳細な論文. 神経前駆細胞への感染が重視されている.

- 5) Odeberg J, Wolmer N, Falci S, et al. Human cytomegalovirus inhibits neuronal differentiation and induces apoptosis in human neural precursor cells. J Virol, 80: 8929–8939, 2006.

Summary マウス実験系(文献 16)と同様にヒト神経前駆細胞が HCMV の標的細胞であることを初めて報告した論文.

- 6) Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, et al: Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. J Clin Virol, 35: 216–220, 2006.
- 7) Perlman JM and Argyle C: Lethal cytomegalovirus infection in preterm infants: clinical, radiological, and neuropathological findings. Ann Neurol, 31: 64–68, 1992.

- 8) Gabrielli L, Bonasoni M, Lazzarotto T, et al: Histological findings in foetuses congenitally infected by cytomegalovirus. *J Clin Virol*, 46: S16-21, 2009.
- 9) Hagberg H, Gressens P and Mallard C: Inflammation during fetal and neonatal life: Implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann Neurol*, 71: 444–457, 2012.

Summary 胎生期・新生児期の未熟な脳に対する炎症性ストレスと神経精神疾患を発症するリスクに関する包括的な総説.

- 10) Al-Haddad BJS, Jacobsson B, Chabra S, et al: Long-term risk of neuropsychiatric disease after exposure to infection in utero. *JAMA Psychiatry*, 76: 594–602, 2019.
- 11) Brown AS and Derkits EJ: Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*, 167: 261–280, 2010.
- 12) Kosugi I, Arai Y, Baba S, et al: Prolonged activation of cytomegalovirus early gene *el*-promoter exclusively in neurons during infection of the developing cerebrum. *Acta Neuropathol Commun*, 9: 39(1-21), 2021. doi: <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01139-0>.

Summary 発育期マウス大脳神経細胞で特異的に活性化するエンハンサー配列が MCMV ゲノム内に存在することを初めて実証した論文.

- 13) Clancy B, Darlington RB and Finlay BL: Translating developmental time across mammalian species. *Neuroscience*, 105: 7–17, 2001.

14) Li RY and Tsutsui Y: Growth retardation and microcephaly induced in mice by placental infection with murine cytomegalovirus. *Teratology*, 62: 79–85, 2000.

15) Sakao-Suzuki M, Kawasaki Y, Akamatsu T, et al: Aberrant fetal macrophage/microglial reactions to cytomegalovirus infection. *Ann Clin Transl Neurol*, 1: 570–588, 2014.

Summary マウス胎盤内 MCMV 感染モデルによって、胎仔脳内における免疫応答と脳発達障害を初めて解析した論文.

16) Kosugi I, Shinmura Y, Kawasaki Y, et al: Cytomegalovirus infection of the central nervous system stem cells from mouse embryo: a model for developmental brain disorders induced by cytomegalovirus. *Lab Investig*, 80: 1373-1383, 2000.

Summary マウス胎仔大脳脳室壁から分離・培養した神経前駆細胞が CMV の標的細胞であることを初めて報告した論文.

17) Meuwissen MEC, Schot R, Buta S, et al: Human USP18 deficiency underlies type 1 interferonopathy leading to severe pseudo-TORCH syndrome. *J Exp Med*, 213: 1163–1174, 2016.

18) Rodero MP and Crow Y J: Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: the type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med*, 213: 2527–2538, 2016.

19) Tsutsui Y, Kashiwai A, Kawamura N, et al: Susceptibility of brain cells to murine cytomegalovirus infection in the developing mouse brain. *Acta Neuropathol*. 79: 262–270, 1989.

Summary マウスの MCMV 胎内感染モデルにおいて、E1 蛋白が生後の発育期大脳神経細胞に発現することを初めて報告した論文.

- 20) Kosugi I, Kawasaki H, Arai Y, et al: Innate immune responses to cytomegalovirus infection in the developing mouse brain and their evasion by virus-infected neurons. *Am J Pathol*, 161: 919–928, 2002.
- 21) Perez KJ, Martinez FP, Cosme-Cruz R, et al: A short cis-acting motif in the M112-113 promoter region is essential for IE3 to activate M112-113 gene expression and is important for murine cytomegalovirus replication. *J Virol*, 87: 2639–2647, 2013.
- 22) Stead JDH, Neal C, Meng F, et al: Transcriptional profiling of the developing rat brain reveals that the most dramatic regional differentiation in gene expression occurs postpartum. *J Neurosci*, 26: 345–353, 2006.
- 23) Kroon T, van Hugte E, van Linge L, et al: Early postnatal development of pyramidal neurons across layers of the mouse medial prefrontal cortex. *Sci Rep*, 9: 5037-5052, 2019.
- 24) Kosugi I, Kawasaki H, Tsuchida T, et al: Cytomegalovirus infection inhibits the expression of N-methyl-D-aspartate receptors in the developing mouse hippocampus and primary neuronal cultures. *Acta Neuropathol*, 109: 475–482, 2005.
- 25) Kosugi I, Shinmura Y, Li RY et al: Murine cytomegalovirus induces apoptosis in non-infected cells of the developing mouse brain and blocks apoptosis in primary neuronal culture. *Acta Neuropathol*, 96: 239–247, 1998.

図 1 .

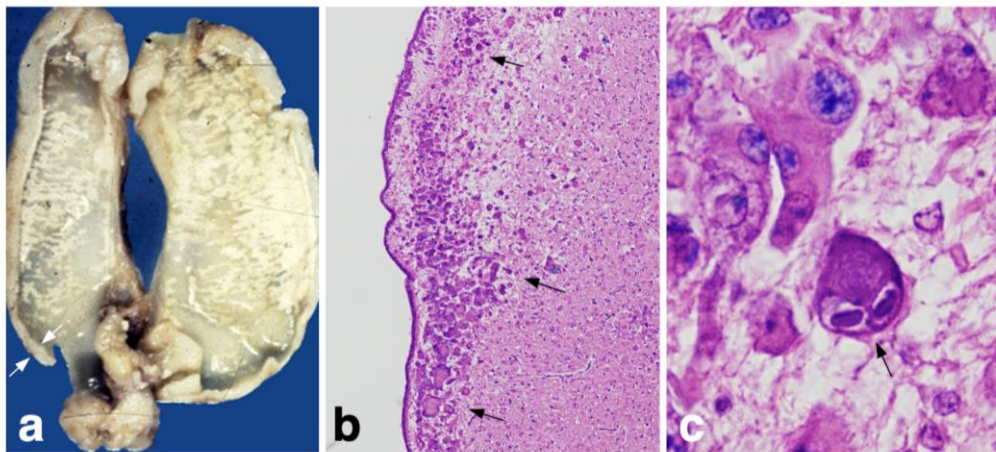
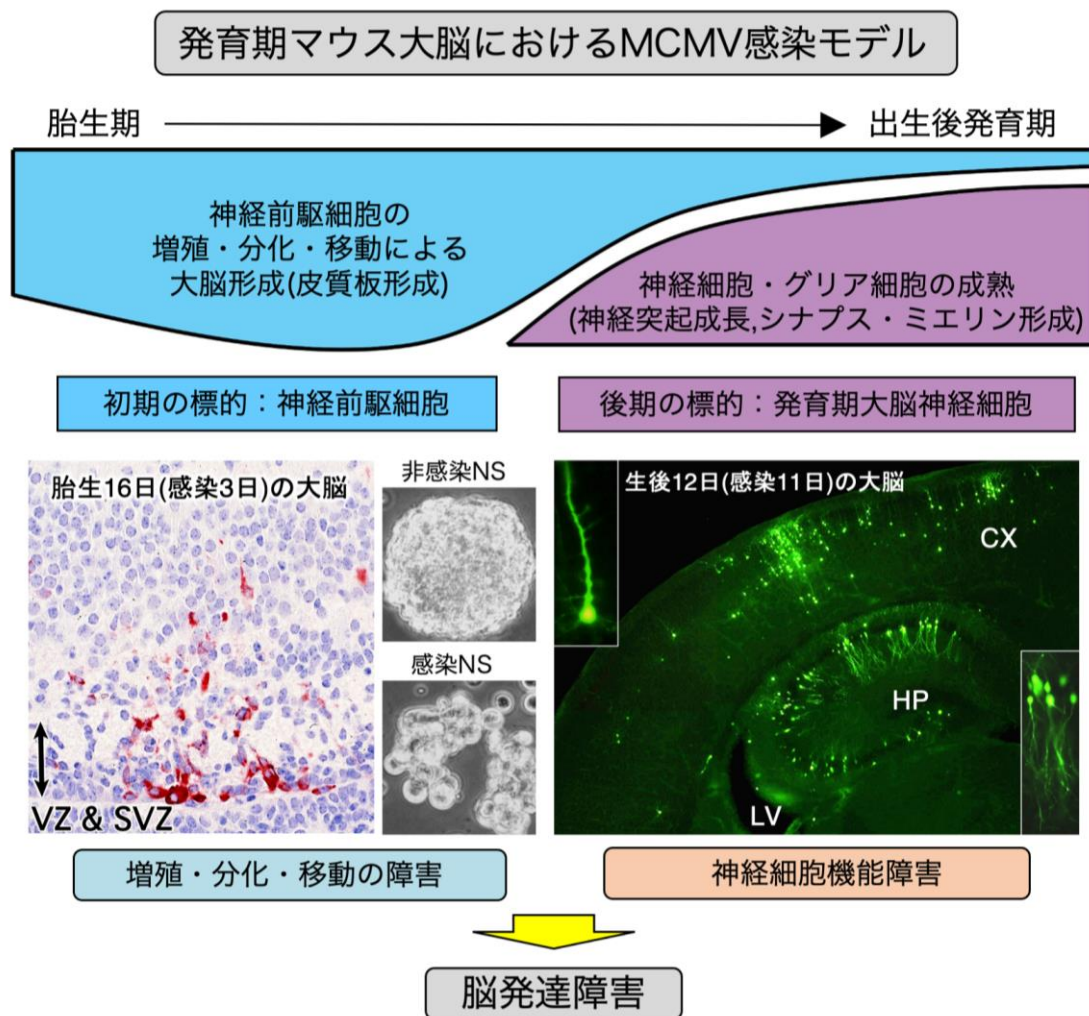


図 2 .



図説明

図 1. ヒト先天性 HCMV 感染症(重症例)の脳病変. **a.** 感染による脳実質(矢印)の高度菲薄化と脳室拡大で重度の水頭症を来した大脳. **b.** 脳室壁の HCMV 感染巣(HE 染色). 脳室上衣下に多数の感染細胞が帯状に分布している(矢印). 感染細胞は神経前駆細胞ないし未熟なグリア細胞と考えられる. **c.** **b** の一部を拡大. HCMV 感染細胞に特徴的な核内封入体(矢印, “フクロウの目: owl eye”)を認める. この所見はウイルス増殖性・細胞溶解性感染の典型像であり, 感染細胞は最終的に死滅する. (浜松医科大学名誉教授 筒井祥博氏より提供)

図 2. 発育期マウス大脳における MCMV 感染モデルの概略. 発育期の大脳形成は, 胎生期では神経前駆細胞による脳形成(青色)が, 出生後発育期では分化した神経細胞・グリア細胞の成熟(紫色)が主体となる. 代表的なウイルスの標的細胞は, 初期では神経前駆細胞, 後期では発育期大脳神経細胞である. 胎生期の神経前駆細胞は脳室壁(矢印)の脳室帯(VZ)・脳室下帯(SVZ)に存在する. MCMV を胎盤内感染後 3 日で神経前駆細胞にウイルス抗原(赤色)の発現が認められる. 神経前駆細胞培養系(neurosphere: NS)に MCMV が感染すると, ウイルス増殖性・細胞溶解性感染を呈し, 球状の細胞集塊は崩れ感染細胞は死滅する. 一方, MCMV を生後 1 日に脳内感染すると生後 12 日(感染 11 日)で感染細胞は神経細胞(緑色)のみになる(CX: 大脳皮質, HP: 海馬, LV: 側脳室). 神経細胞では特徴的な持続感染を呈し, ウイルス増殖は抑制され形態は保たれる. 以上から, 感染の時期や感染細胞ごとに異なる影響が複合的に作用して多様な脳発達障害を生じると推測される.