

氏名	河村吉紀
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1051号
学位授与の日付	平成26年3月13日
学位論文題名	Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation 「HHV-6脳炎の初感染時と再活性化時における特徴の相違」 Journal of Clinical Virology 51: 12-19. 2011. 5
論文審査委員	主査 教授 吉川哲史 副査 教授 谷口孝喜 教授 伊藤光泰

論文内容の要旨

【目的】

ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)は、ヘルペスウイルスの中でも日和見感染症の起病病原体として重要なサイトメガロウイルスと同じβヘルペスウイルス亜科に属している。HHV-6の初感染は、乳幼児期の熱性発疹症である突発性発疹(突発疹)の原因となる。HHV-6初感染臨床像は一般的に予後良好であるが、熱性けいれんや脳炎/脳症といった中枢神経系合併症を引き起こすことが知られている。さらに他のヘルペスウイルス同様初感染後潜伏感染し、宿主が臓器移植後など免疫抑制状態に陥った際に再活性化し移植後急性辺縁系脳炎を引き起こすことも明らかになってきた。しかしながら、これら初感染時の脳炎/脳症及び再活性化時の脳炎の病態は共に不明であった。そこで本研究ではHHV-6脳炎/脳症患者の脳脊髄液中のウイルスDNA量、及びサイトカインなどのバイオマーカーを解析し脳炎/脳症の病態解明を試みた。

【方法】

対象はHHV-6初感染に伴う脳炎/脳症(HHV-6脳炎/脳症)患児22名、HHV-6初感染に伴う熱性けいれん(HHV-6 FC)患児6名、HHV-6以外の感染による熱性けいれん(非HHV-6 FC)患児9名、移植後のHHV-6再活性化による脳炎(移植後HHV-6脳炎)患者7名、及び成人対照8名とした。脳脊髄液中のHHV-6 DNA量をリアルタイムPCR法により測定し、脳脊髄液中の炎症性サイトカイン(IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、TNF-α)濃度はCytometric Bead Array法、MMP-9、TIMP-1濃度はELISA法を用いて測定した。

【結果】

髄液中ウイルスDNA量は、HHV-6脳炎/脳症患児22名中7名で陽性(31.8%、2.3-178.5 copy/mL)、HHV-6 FC患児6名中1名で陽性(16.7%、292.5 copy/mL)、移植後HHV-6脳炎患者7名中7名で陽性(100%、625-67530 copy/mL)であった。HHV-6脳炎/脳症患児とHHV-6

FC患児間ではウイルスDNA量に有意差は認められなかったが、移植後HHV-6脳炎患者髄液中ウイルスDNA量は初感染時HHV-6脳炎/脳症患児よりも有意に高値だった($P<0.001$)。髄液中バイオマーカーについては、HHV-6脳炎/脳症患児でIL-6($P=0.032$)、IL-8($P=0.014$)、MMP-9($P=0.004$)及びTIMP-1($P=0.002$)が非HHV-6 FC患児に比し有意に高値だった。特にHHV-6脳炎/脳症患児については、後遺症あり(麻痺、精神運動発達遅滞)群が後遺症なし群に比しIL-6が有意に高値だった($P=0.017$)。移植後HHV-6脳炎患者ではIL-6($P=0.008$)、IL-8($P=0.015$)、IL-10($P=0.019$)が成人対照に比し有意に高値だった。

【考察】

HHV-6初感染に伴う脳炎/脳症とHHV-6 FCを比較した結果、髄液中ウイルスDNA検出率、DNA量はともに低値であり、かつ両群間に有意差はなかったが、炎症性サイトカインについては脳炎/脳症群で高値だった。これらの結果からHHV-6初感染時における脳炎/脳症の発症にはウイルスの中枢神経系(CNS)への直接浸潤が関与している可能性は低く、宿主免疫反応による高サイトカイン状態が関わっている可能性が示唆された。一方、移植後脳炎患者の髄液からは多量のウイルスDNAが検出されたことから、HHV-6再活性化における脳炎発症には、ウイルスのCNSでの増殖と直接侵襲が関与していることが示唆された。よって、同じHHV-6による脳炎/脳症でも、初感染時と再活性化時では病態が異なることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究では、乳幼児期にほとんどの小児が感染するHHV-6について、初感染時(突発疹罹患時)と再活性化時(成人造血幹細胞移植患者)の脳炎/脳症の病態を解明するために、それぞれの患者から同意を得て採取した脳脊髄液(CSF)を検体として臨床ウイルス学的検討を行った。その結果、HHV-6初感染に伴う脳炎/脳症とHHV-6感染に合併した熱性けいれんを比較した結果、髄液中ウイルスDNA検出率、DNA量は両群間で有意差を認めなかったものの、炎症性サイトカインは脳炎/脳症群で高値だったことから、発症機構として宿主の免疫反応が重要な役割を演じていることが示唆された。

一方、移植後脳炎患者のCSFからは多量のウイルスDNAが検出されたことから、再活性化時の脳炎発症にはウイルスの中枢神経系への直接侵襲が重要なことが示唆された。本研究は、HHV-6初感染時と再活性化時では脳炎/脳症の発症機序が異なることを示した世界初の報告で、Journal of Clinical Virology誌に掲載され高い評価を受けており、学位論文としてふさわしいと判断された。また、申請者(河村吉紀)は、現時点(大学院3学年)で本論文以外にウイルスと中枢神経合併症に関連した5編の英文筆頭著者としての論文があり、総合的にこの分野で継続的に極めて優秀な研究成果を上げていると考えられ、早期学位授与に値すると判断された。