

令和 2 年 7 月 10 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10260

研究課題名(和文) 免疫再構築症候群の皮膚病態形成におけるサイトメガロウイルス再活性化に関する検討

研究課題名(英文) Study on reactivation of cytomegalovirus on Skin pathogenesis of immune reconstitution syndrome

研究代表者

谷崎 英昭 (Tanizaki, Hideaki)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：90586653

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：非特異的な皮疹を呈したGVHD患者におけるヒトヘルペスウイルス群再活性化の関与について検討を行い、免疫再構築症候群時の皮膚病態形成におけるサイトメガロウイルス再活性化を中心に検討を実施した。GVHDの患者皮疹部においてTNF α 、IL-6、IL-17が上昇し、その結果M1マクロファージが増殖して炎症反応を増強している基礎データの獲得に成功した。また、マウスGVHDモデルとして異型のマウスに骨髓細胞や脾細胞を投与する骨髓移植後マウスが従来用いられていたが、新規モデルとして体重減少・皮膚症状の出現についても確認する系の確率に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、多くの医師が日常診療において治療に難渋する免疫再構築症候群に注目し、ウイルス再活性化時の病態形成の機序の解明を臨床患者検体とマウスIRSモデルを用いて行ったことを特色とする。様々な免疫状態を引き起こした重症な全身状態を呈する患者に接する可能性が予想される実臨床において、GVHDの患者におけるTNF α 、IL-6、IL-17などが治療ターゲットのサイトカインとして明らかとなり、マウスモデルを用いた皮膚病態の解明を継続することで新たな治療戦略の起点となる可能性も含んでいるものと考えている。

研究成果の概要(英文)：We investigated the involvement of human herpesvirus group reactivation in GVHD patients with nonspecific skin eruption, and focused on cytomegalovirus reactivation in skin pathogenesis during immune reconstitution syndrome. We succeeded in obtaining the basic data that TNF- α , IL-6, and IL-17 were elevated in the skin lesions of GVHD patients, and as a result, M1 macrophages proliferated and enhanced the inflammatory response. Also, as a mouse GVHD model, bone marrow transplanted mice in which bone marrow cells and splenocytes are administered to atypical mice have been conventionally used, but a new model succeeded in establishing a system for confirming weight loss and appearance of skin symptoms.

研究分野：皮膚免疫、アレルギー

キーワード：免疫再構築症候群 サイトメガロウイルス サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

免疫再構築症候群 (Immune reconstitution syndrome: IRS)は、臨床症状が一過性に増悪する状態が観察され、すでに体内に存在している病原 (例えばウイルスなど) に対し、回復された免疫機能が反応することで、炎症反応が増悪することの現れであると考えられている。原疾患が改善しつつあるのにも関わらず、時に重篤な状態に陥る各種ウイルスの再活性化とそれにもなつて生じる全身症状については未だ不明な点が多い。皮膚症状を呈する症例は、GVHD もしくは重症薬疹治療時に生じるサイトメガロウイルス感染症、带状疱疹、単純ヘルペス、結核、非定型抗酸菌症などが多く知られている。各症状の発症については、潜伏感染しているウイルスや細菌と免疫担当細胞・炎症関連因子の関与が疑われているが、その実態は明らかでなかった。

2. 研究の目的

ウイルス再活性化状態を伴う皮膚疾患 (GVHD や DIHS) の臨床検体 (皮膚・血清) を基に、臨床経過と状態の変化を詳細に解析し、皮膚検体については免疫染色を含めて評価する。また、マウス IRS モデルの系を具体的に立ち上げ、ヒト治療にも応用していくことを課題と考え、以下の3項目を柱として遂行する。

- (1) 患者重症度や治療の有無とウイルス再活性化の関連について多変量的な視点での評価
- (2) マウス IRS モデルの皮膚病変形成について、獲得免疫と自然免疫の相互作用の観点から解析
- (3) IRS の早期の診断と新規疾患特異的マーカーの発見と重症度評価モデルの確立

3. 研究の方法

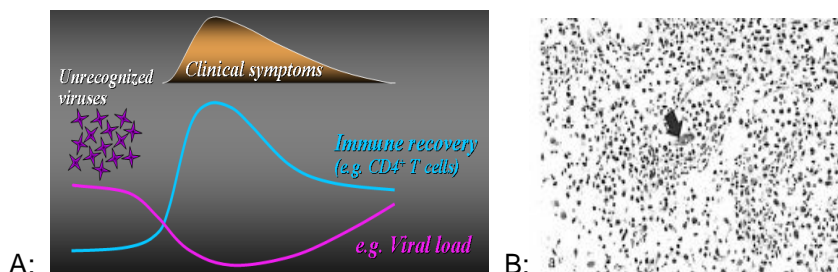
平成 29・30 年度は、GVHD や DIHS 患者の重症度や治療の有無とウイルス再活性化の関連について多変量的な視点で評価し、個々の症例について詳細に解析した。症例数は必ずしも多くないと思われるが、当科入院患者を中心にウイルス再活性化の評価を行った。同時に、マウスサイトメガロウイルスを潜伏感染させたマウスに対して GVHD を誘導することによって、皮膚病変を中心に全身症状も含めてより詳細に解析し、各種サイトカイン・浸潤している細胞群などから中心となる役割を担う分子を絞り込んだ。マウス GVHD モデルにおいては、呈する症状について個体差が生じることも予想されるため、再現性を得られる条件検討と解析を積極的に計画し遂行した。

平成 30・31 年度は、期間前半までに得たマウスモデルの基礎データをもとに、患者病変とマウスモデルにおける共通の病態発展形式に注目することで、従来行われてきた治療に対する改善度を今一度評価し直すことで新たな治療に発展させることができるか解析した。また、上記以外の疾患についても患者臨床検体の収集を引き続き行い蓄積することによって、難治性皮膚疾患の病態解析、新規治療薬の治療戦略の起点となるように包括的な確立を目指した。

4. 研究成果

免疫再構築症候群時の皮膚病態形成におけるサイトメガロウイルス再活性化を中心に検討を開始し、平成 31 年度は非特異的な皮疹を呈した GVHD 患者におけるヒトヘルペスウイルス群再活性化の関与について検討を行い、患者皮疹部生検組織を用いてサイトメガロウイルス抗体による染色や各種サイトカインの染色、患者血清の経時的な採取を進め評価を行った。

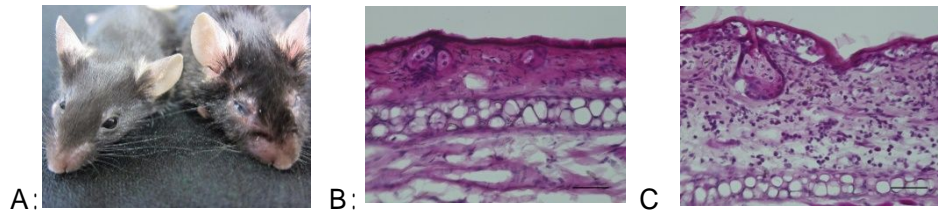
TNF α 、IL-6、IL-17 が上昇し、その結果 M1 マクロファージが増殖して炎症反応を増強していた。(図 1A, B)。



(図 1A: 免疫再構築症候群。全身状態と免疫応答能の改善にもなつてウイルス再活性化を生じる。B: GVHD 患者皮膚でサイトメガロウイルス抗体陽性細胞を認める。申請者が経験した症例報告より)

ヒト検体のデータを基にマクロファージの局在や分化の解析を継続することも重要目的の一つとして考えている。マウス GVHD モデルとして異型のマウスに骨髄細胞や脾細胞を投与する骨髄移植後マウスが従来用いられているが、体重減少・皮膚症状の出現についても系の立ち上げに成功した。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)



(図 2A: マウス GVHD モデル。B: コントロール投与群における背部皮膚の変化。C: GVHD 誘導群。C は B と比して有意な炎症細胞浸潤と海面状変化を認めた)

本研究は、多くの医師が日常診療において治療に難渋する免疫再構築症候群に注目し、ウイルス再活性化時の病態形成の機序の解明を臨床患者検体とマウス IRS モデルを用いて行った。様々な免疫状態を引き起こした重症な全身状態を呈する患者に接する可能性が予想される実臨床において、本研究において GVHD の患者における TNF α 、IL-6、IL-17 などが治療ターゲットのサイトカインとして明らかとなり、今後もマウスモデルを用いた皮膚病態の解明を継続したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----