

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08306

研究課題名（和文）DIHSにおけるHHV-6持続感染に着目した自己免疫疾患の発症機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenic mechanism of autoimmune diseases focusing on HHV-6 persistent infection in DIHS

研究代表者

浅田 秀夫（Hideo, Asada）

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：60252681

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：DIHSでは回復期に自己免疫疾患を発症することが知られているが、その機序は不明である。DIHS後にHHV-6の持続感染している患者では、自己免疫疾患の合併を高率にみとめることから、その発症機序の解明を目指して、自己免疫疾患を発症した持続感染群と、合併症をみとめなかった一過性群について、急性期と回復期のPBMCを用いたシングルセルRNAシーケンス解析を行った。その結果、HHV-6持続感染患者において、HHV-6がCD4 central memory T細胞に持続感染していること、急性期に単球系細胞の減少がみられ、貪食・抗原提示に関連する遺伝子発現も低下していることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、DIHS後にHHV-6持続感染をきたし自己免疫疾患を発症した患者では、一過性感染患者と比較して、DIHS急性期に単球系細胞が減少し、貪食・抗原提示に関連する遺伝子発現の低下も認めたことから、発症早期の単球系細胞の機能低下がその後のHHV-6持続感染に関わっていることが示唆された。また、回復期にHHV-6がCD4 central memory T細胞に持続感染し、この細胞中で特定のHHV-6関連遺伝子の発現を認めたことからHHV-6持続感染T細胞が、自己免疫疾患の発症に何らかの役割を担っている可能性が推測され、本研究がDIHS後自己免疫疾患の解明に繋がるものと期待される。

研究成果の概要（英文）：It is known that autoimmune diseases develop during the recovery period in DIHS, but the mechanism is unknown. We found that patients with persistent HHV-6 infection after DIHS develop autoimmune diseases at a high rate. In order to elucidate the mechanism of the development of autoimmune diseases in DIHS, we performed single-cell RNA sequencing analysis of PBMCs from the persistent infection group, which developed autoimmune diseases, and the transient group, which did not develop complications. As a result, we found that HHV-6 persists in CD4 central memory T cells in patients with persistent HHV-6 infection, and that there is a decrease in the number of monocyte-lineage cells and a decrease in gene expression related to phagocytosis and antigen presentation in the acute phase.

研究分野：皮膚科学

キーワード：薬剤性過敏症候群 DIHS ヒトヘルペスウイルス HHV-6 持続感染 自己免疫疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 重症型薬疹の一つである DIHS では、経過中に HHV-6 の再活性化を生じ、症状の再燃、遷延化、重症化との関連が示唆されている。本疾患では、回復期に 2 型糖尿病、慢性甲状腺炎などの自己免疫疾患を高率に発症することが知られているが、その機序は不明である。

(2) われわれは、DIHS 後に自己免疫疾患を発症した患者では、全例で発症後 6 か月以上の長期間に渡り、末梢血中に高レベルの HHV-6 が持続感染していることを見いだした。

2. 研究の目的

DIHS 患者の一部では、なぜ HHV-6 を排除できずに持続感染状態になるのか？なぜこれらの患者が自己免疫疾患を高率に合併するのか？という疑問を解明することを目的として、患者の PBMC を用いて Single-cell RNA-seq 解析を行い、HHV-6 持続感染患者に特異的な免疫学的特徴を調べた。

3. 研究の方法

(1) DIHS 後に HHV-6 持続感染をきたした患者の PBMC 4 検体を用いて、マグネットビーズにより、T 細胞を分画し、各サブセットにおける HHV-6 DNA 量を測定した。

(2) DIHS 後に HHV-6 持続感染をきたした 3 症例、一過性感染の 3 症例について、急性期および回復期の PBMC を用いて、Single-cell RNA-seq 解析を行った。

4. 研究成果

(1) DIHS 後の HHV-6 持続感染状態では、HHV-6 の持続感染の標的が、CD4 陽性セントラルメモリー T 細胞 (CD4 陽性 CMT) であることが判明した。

(2) HHV-6 一過性感染群では、DIHS 急性期に単球数 (特に CD14 陽性単球) が増加し、抗原処理と提示、およびファゴソームに関連する遺伝子の発現が亢進していた。一方、持続群では、急性期に一過性群と比較して単球数の減少、活性化の抑制、貪食能および抗原提示能の低下が認められた。

(3) HHV-6 持続感染群において、回復期に HHV-6 が持続感染している CD4 陽性 CMT では、DIHS 後に合併することが知られている 2 型糖尿病、自己免疫性甲状腺炎など自己免疫疾患に関連する Signal pathway が活性化されていることが明らかになった。

上記(1)~(3)の結果から、DIHS 急性期の HHV-6 再活性化時における単球系細胞の反応性が、HHV-6 の排除に重要な役割を担い、その後の持続感染/一過性感染の運命を決定づける要因となっている可能性が示唆された。また、HHV-6 持続感染群の回復期に CD4 陽性 CMT において、2 型

糖尿病、自己免疫性甲状腺炎などの自己免疫疾患に関連する Signal pathway が活性化されていることが明らかになったが、この結果は CD4 陽性 CMT における HHV-6 持続感染が DIHS 後の自己免疫疾患の発症に何らかの関わりがあることを示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Tsukagoshi E, Nakamura R, Kaniwa N, Sai K, Kikura-Hanajiri R, Matsunaga K, Abe R, Asada H, Saito Y.	4. 巻 47
2. 論文標題 Clinical Profiles of Japanese Patients with Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis Collected by a Nationwide System from 2006 to 2023.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 88-97
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b23-00595	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fukunaga K, Tsukagoshi E, Kurata M, Mizukawa Y, Niihara H, Morita E, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Watanabe H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Azukizawa H, Asada H, Hasegawa A, Hama N, Ozeki T, Mashimo Y, Sekine A, Matsunaga K, Tanaka Y, Nakamura R, Abe R, Mushiroda T, Saito Y.	4. 巻 144
2. 論文標題 Differential Effects of HLA-B 15:11 and HLA-A 31:01 on Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Reactions	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 908-911
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jid.2023.09.282.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mizukawa Y, Hama N, Miyagawa F, Takahashi H, Ogawa Y, Kurata M, Asada H, Abe R, Shiohara T	4. 巻 11
2. 論文標題 Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: Predictive Score and Outcomes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol Pract	6. 最初と最後の頁 3169-3178
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaip.2023.06.065.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hama N, Sunaga Y, Ochiai H, Kokaze A, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H,ほか31名	4. 巻 11
2. 論文標題 Development and Validation of a Novel Score to Predict Mortality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: CRISTEN	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol Pract .	6. 最初と最後の頁 3161-3168
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaip.2023.07.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hasegawa T, Yoshida M, Watanabe S, Kondo T, Asada H, Nakagawa A, Tomii K, Kameda M, Otsuka M, Kuronuma K, Chiba H, Katayanagi S, Miyazaki Y, Mori A.	4. 巻 13
2. 論文標題 Development of a new HISCL automated CXCL9 immunoassay	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 5342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-32513-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsukagoshi E, Nakamura R, Tanaka Y, Maekawa K, Hiratsuka M, Asada H, Saito Y.	4. 巻 49
2. 論文標題 Validation of a genotyping technique for a surrogate marker of HLA-B 58:01 for allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the Japanese population	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Metab Pharmacokinet	6. 最初と最後の頁 100495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2023.100495.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 水川良子、濱 菜摘、新原寛之、宮川 史、橋爪秀夫、藤山幹子、高橋勇人、渡辺秀晃、大山 学、山口由衣、川村龍吉、野村尚史、椛島健治、末木博彦、森田栄伸、阿部理一郎、浅田秀夫	4. 巻 134
2. 論文標題 薬剤性過敏症候群診療ガイドライン2023	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日皮会誌	6. 最初と最後の頁 559-580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takei S, Hama N, Mizukawa Y, Takahashi H, Miyagawa F, Asada H, Abe R	4. 巻 36
2. 論文標題 Purpura as an indicator of severity in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: evidence from a 49-case series.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Eur Acad Dermatol Venereol.	6. 最初と最後の頁 e310-e313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.17838.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mitsui Y, Shinkuma S, Nakamura-Nishimura Y, Ommori R, Ogawa K, Miyagawa F, Mori Y, Tohyama M, Asada H	4. 巻 10
2. 論文標題 Serum Soluble OX40 as a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol Pract.	6. 最初と最後の頁 558-565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2021.10.042.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 4.Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Sueki H	4. 巻 107
2. 論文標題 Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 75-81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2022.07.004.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyagawa F, Akioka N, Yoshida N, Ogawa K, Asada H	4. 巻 102
2. 論文標題 Psoriatic skin lesions after apalutamide treatment.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/actadv.v102.858.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 浅田秀夫	4. 巻 1
2. 論文標題 DIHS とヘルペスウイルス	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 皮膚科	6. 最初と最後の頁 789-795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 浅田秀夫	4. 巻 21
2. 論文標題 【ウイルスと皮膚疾患-新しい考え方】知っておきたいウイルスの話題 DIHS 最近の話題.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Visual Dermatology.	6. 最初と最後の頁 1017-1019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita F, Yokota I, Mieno H, Ueta M, Bush J, Kinoshita S, Sueki H, Asada H, Morita E, Fukushima M, Sotozono C, Teramukai S	4. 巻 16
2. 論文標題 Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction. Multi-state model for predicting ocular progression in acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0260730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0260730. eCollection 2021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyagawa F, Asada H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Chemokines in Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11060847.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyagawa F, Asada H	4. 巻 22
2. 論文標題 Current perspective regarding the immunopathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome /drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 2147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22042147.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Asada H
2. 発表標題 Biomarkers of DIHS/DRESS.
3. 学会等名 9th Drug Hypersensitivity Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Asada H
2. 発表標題 Early Diagnostic and Prognostic Biomarkers for DIHS/DRESS.
3. 学会等名 DRESS Syndrome Global Conference 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mitsui Y, Shinkuma S, Nakamura-Nishimura Y, Ommori R, Ogawa K, Miyagawa F, Asada H
2. 発表標題 Combination of TARC and soluble OX40 in the diagnosis of DIHS/DRESS.
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅田秀夫
2. 発表標題 薬剤性過敏症候群におけるHHV-6の病的意義
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅田秀夫
2. 発表標題 重症薬疹の最新の知見 - 薬剤性過敏症候群の病態と診断 -
3. 学会等名 第7回総合アレルギー講習会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishimura Y, Shobatake C, Miyagawa F, Shinkuma S, Watanabe H, Kira M, Nakajima S, Higashi Y, Asada H
2. 発表標題 Persistent HHV-6 infection has an increased risk of autoimmune disorders in patients with DIHS.
3. 学会等名 The 46th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ommori R, Nishimura Y, Miyagawa F, Shobatake C, Ogawa K, Shinkuma S, Asada H
2. 発表標題 Cutaneous adverse events caused by EGFR inhibitors may result from reduced expression of human α -defensins induced by staphylococci.
3. 学会等名 The 46th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2021年

〔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
研究分担者	新熊 悟 (Shinkuma Satoru) (00613788)	奈良県立医科大学・医学部・准教授 (24601)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	森 康子 (Mori Yasuko) (50343257)	神戸大学・医学研究科・教授 (14501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関