

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461699

研究課題名(和文) ウイルス由来ケモカイン受容体に着目したDIHSにおけるHHV-6再活性化機序の解明

研究課題名(英文) Study on HHV6 reactivation mechanism in DIHS focusing on virus-derived chemokine receptor

研究代表者

浅田 秀夫 (ASADA, HIDEO)

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：薬剤性過敏症症候群(DIHS)ではHHV-6再活性化が病態形成に関わっているが、その機序については不明な点が多い。本研究では、DIHS急性期にTh2関連ケモカイン(TARC)が著明に上昇することと、HHV-6がTARC受容体を有していることに着目し、HHV-6再活性化機序の解明を目指した。その結果、DIHS急性期では、血清TARCの上昇と相関してHHV-6受容体(CD134)がT細胞表面に著しく発現亢進すること、TARC値と血中HHV-6 DNA量が相関することが判明した。以上からTARCの上昇に伴うCD134の発現亢進が生体内でのHHV-6再活性化に関わっている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：HHV-6 reactivation is involved in the pathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), but the reactivation mechanism is still unclear. In this study, we aimed to elucidate the mechanism of HHV-6 reactivation focusing on the marked elevation of Th2-related chemokine (TARC) in the acute phase of DIHS and the fact that HHV-6 has TARC receptor. As a result, we found that HHV-6 receptor (CD134) markedly increased on the T cell surface correlated with the elevation of serum TARC level in the acute phase of DIHS, and that blood HHV-6 DNA amount was also correlated with serum TARC level. These findings suggested that increased expression of CD134 associated with elevated TARC might be involved in HHV-6 reactivation in vivo.

研究分野：内科系臨床医学

キーワード：薬剤性過敏症症候群 DIHS HHV-6 ヒトヘルペスウイルス 再活性化 TARC ケモカイン CD134

1. 研究開始当初の背景

- (1) 薬剤性過敏症症候群(DIHS)は、発熱、多臓器障害を伴う重症薬疹の1つである。その病態形成には HHV-6 の再活性化が重要な役割を担っていると考えられている。しかし、DIHS における HHV-6 の再活性化機序については未だほとんど解明されていない。
- (2) 我々は DIHS の急性期において HHV-6 の再活性化に先駆けて、血清中の Th2 関連ケモカイン(TARC, MDC)値が著明に上昇することを見いだした(J Dermatol Sci 69: 38-43, 2013)。
- (3) HHV-6 はゲノム内に TARC と結合するケモカインレセプターホモログをコードしていることが知られている。

2. 研究の目的

Th2 関連ケモカインが、HHV-6 の再活性化・増殖におよぼす影響を検討し、DIHS における HHV-6 再活性化機序の解明を目指す。

3. 研究の方法

- (1) DIHS 8 例、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS) 2 例、播種状紅斑丘疹型薬疹(MPE) 10 例の末梢血単核球を用いて、FACS 解析により急性期および回復期の HHV-6 受容体(CD134)の発現を解析した。CD3, CD4, CD8, CD25, CD69, CD62L の発現解析も同時に行った。さらに、制御性 T 細胞(Treg)マーカーの FoxP3 の発現についても細胞内染色により検討した。健常人 7 名の末梢血単核球をコントロールとして用いた。
- (2) DIHS 17 例の急性期血清中の TARC 値と臨床症状(皮疹の重症度、発熱期間、リンパ節腫脹の有無)、血液検査所見(好酸球数、異型リンパ球(%))、血小板数、ALT、CRE)、末梢血単核球中の HHV-6 コピー数、CMV コピー数、合併症、また IFN- γ 、IL-4、IL-5、IL-10、sIL-2R との相関を調べた。

4. 研究成果

- (1) DIHS, SJS, MPE における CD134 の動態: DIHS では、急性期に CD4 陽性 T 細胞上に CD134 の発現が有意に亢進することが判明した(CD4 T 細胞中の CD134 陽性細胞の割合: $23.3 \pm 4.35\%$)。一方、SJS, MPE については、CD4 T 細胞上の CD134 の発現は健常人コントロールと差が無かった(SJS: $3.95 \pm 0.51\%$, MPE: $7.01 \pm 1.74\%$)。また、DIHS 急性期に亢進がみられた CD134 の発現は、回復期には正常化した($2.95 \pm 1.32\%$)。なお、CD8 T 細胞については、3 群の何れにおいても CD134 の発現亢進はみられなかった。
- (2) DIHS, SJS, MPE における CD4 T 細胞の活性化と CD134 発現との関係: DIHS, SJS, MPE の急性期では、3 群すべてで、CD4 T 細胞上に CD69 発現亢進、CD62L 発現低下をみとめ、何れの薬疹においても CD4 T 細胞が活性化していることが確認された。一方、CD134 分子の発現増強は DIHS 急性期に限られており、SJS, MPE では発現の亢進はみられなかった。

- (3) DIHS における CD134 陽性 T 細胞の解析: DIHS 急性期には末梢血中に Treg が増加することが知られていることから、CD134 陽性 T 細胞について FoxP3, CD25 の発現を検討した。その結果、DIHS においては通常の活性化 T 細胞に加えて Treg の一部も CD134 を発現していることが判明した。

- (4) 血清 TARC 値と CD134 との関係: DIHS 急性期における血清 TARC 値と CD134 の発現との間に有意な相関を認めた。

- (5) TARC 値と臨床症状との相関: 皮疹の重症度スコアと TARC 値との間に相関を認めた(相関係数 $r = 0.52$, $p = 0.03$)。TARC 値が 10,000pg/ml より高い患者 11 名は全員が紅皮症を呈していた。38 度以上の発熱期間も TARC 値と相関を認めた($r = 0.61$, $p = 0.009$)。

- (6) TARC 値と血液検査所見との相関: 異型リンパ球(%)とは比較的強い相関を認めた($r = 0.72$, $p = 0.001$)。血小板数とは負の相関関係を示した($r = -0.62$, $p = 0.007$)。一方、好酸球数、肝機能障害、腎機能障害とは相関を認めなかった。

- (7) TARC 値とヘルペスウイルス DNA との相関: TARC 値と HHV-6 DNA コピー数のピーク値との間に相関を認めた($r = 0.65$, $p = 0.004$)。また CMV の再活性化は TARC が高い患者ほど高率にみられた。

- (8) TARC 値と各種サイトカイン、sIL-2R との相関: Th2 型のサイトカインとして、IL-10, IL-5, IL-4 との相関を調べた結果、IL-10 とは強い相関を示し($r = 0.76$, $p = 0.0004$)、IL-5 とも相関を認めた($r = 0.50$, $p = 0.04$)が、IL-4 との相関はみられなかった。また、T 細胞活性化のマーカーである sIL-2R とは相関関係にあった($r = 0.54$, $p = 0.02$)。一方、Th1 型の代表的なサイトカインである IFN- γ とは相関はなかった。

- (9) TARC 値と合併症との相関: TARC 値と抗核抗体や抗甲状腺抗体の陽性率とに相関はなかった。ただし、TARC が著明に上昇していた患者 2 名(TARC: 105,300 pg/ml, 49,740 pg/ml)でそれぞれ、腎不全、悪性症候群を発症した。

以上の結果から、DIHS 急性期における血清 TARC の上昇は、HHV-6 受容体発現、サイトカインバランスに影響を及ぼし、HHV-6 の再活性化や感染拡大に重要な役割を担っている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 15 件)

1. 伊東由美子, 小川浩平, 森戸啓統, 大黒奈津子, 福本隆也, 小林信彦, 浅田秀夫: サラゾスルファピリジン(サラゾピリン)による drug-induced hypersensitivity syndrome の 1 例. 臨床皮膚科 68(13), 1031-5, 2014

2. 浅田秀夫: 重症薬疹とウイルス感染(特集: 重症薬疹の診断と治療 アップデート) アレルギー・免疫 21(8), 1214-9, 2014

3. 小川浩平, 浅田秀夫: 重症薬疹診断のバイオマーカー. 日本皮膚科学会雑誌 124(13), 3084-6, 2014

4. 宮川史, 浅田秀夫: 薬剤性過敏症候群(DIHS) 薬事 56(14), 2162-6, 2014

5. Morito H, Ogawa K, Fukumoto T, Kobayashi N, Morii T, Kasai T, Nonomura A, Kishimoto T, Asada H: Increased ratio of FoxP3+ regulatory T cells/CD3+ T cells in skin lesions in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. Clin Exp Dermatol 39(3):284-91, 2014

6. Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, Miyagawa F, Kobayashi N, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Hashimoto K, Kano Y, Shiohara T, Ito K, Fujita H, Aihara M, Asada H: Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/ drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). Br J Dermatol 171(2):425-7, 2014

7. Miyagawa F, Hasegawa A, Imoto K, Ogawa K, Kobayashi N, Ito K, Fujita H, Aihara M, Watanabe H, Sueki H, Tohyama M, Asada H: Differential expression profile of Th1/Th2-associated chemokines characterizes Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) as distinct entities. Eur J Dermatol 25(1):87-9, 2015

8. Himuro Y, Miyagawa F, Fukumoto T, Hasegawa M, Kobayashi N, Asada H: Hypersensitivity to influenza vaccine in a case of Epstein-Barr virus-associated T lymphoproliferative disorder. Br J Dermatol, 172(6): 1686-8, 2015

9. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Morita E, Niihara H, Asada H, Kabashima K, Azukizawa H, Hashizume H, Nagao K, Takahashi H, Abe R, Sotozono C, Kurosawa M, Aoyama Y, Chu CY, Chung WH, Shiohara T: Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia

and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). J Dermatol 42(3): 276-82, 2015

10. Aihara M, Kano Y, Fujita H, Kambara T, Matsukura S, Katayama I, Azukizawa H, Miyachi Y, Endo Y, Asada H, Miyagawa F, Morita E, Kaneko S, Abe R, Ochiai T, Sueki H, Watanabe H, Nagao K, Aoyama Y, Sayama K, Hashimoto K, Shiohara T: Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Dermatol 42(8): 768-77, 2015

11. Miyashita K, Shobatake C, Miyagawa F, Kobayashi N, Onmori R, Yonekawa S, Tanabe K, Kawate K, Morita K, Asada H: Involvement of HHV-6 infection in renal dysfunction associated with DIHS/DRESS. Acta Derm Venereol 96(1): 114-5, 2016

12. Miyagawa F, Nakamura Y, Miyashita K, Iioka H, Himuro Y, Ogawa K, Nishimura C, Nishikawa M, Mitsui Y, Ito Y, Ommori Rie, Mori Y, Asada H: Preferential expression of CD134, an HHV-6 cellular receptor, on CD4 T cells in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). J Dermatol Sci 83(2): 151-4, 2016

13. 浅田秀夫: ヘルペスウイルスとアレルギー, 薬剤性過敏症候群(DIHS). 臨床免疫・アレルギー科: 65(6), 569-74, 2016

14. 浅田秀夫: DiHS の発症機序. MB Derma 247, 36-42, 2016

15. 浅田秀夫: 薬疹を見逃さない: ウイルス性発疹症との鑑別点. 日本医事新報: 4826, 38-44, 2016

〔学会発表〕(計 13 件)

1. Asada H: Dynamics of chemokines in severe drug hypersensitivity: 6th Drug Hypersensitivity Meeting (Bern, Switzerland) 2014.4.9-12

2. 小川浩平, 浅田秀夫: 重症薬疹診断のバイオマーカー: 第 113 回日本皮膚科学会総会(京都市) 2014.5.30-6.1

3. 宮下和也, 正嶋千夏, 小川浩平, 飯岡弘至, 米川真輔, 田邊香, 川手健次, 岡崎愛子, 小林信彦, 浅田秀夫: 急性腎障害を伴い透析導入を要した, 薬剤性過敏症候群(DIHS) の 1 例. 第 113 回日本皮膚科学会総会(京都市) 2014.5.30-6.1

4. Miyashita K, Shoubatake T, Nishimura T, Ogawa K, Miyagawa F, Kobayashi N, Onmori R, Asada H: 20. Involvement of HHV-6 infection in renal damage associated with DIHS/DRESS (Copenhagen) 2014.9.10-13

5. 浅田秀夫: ウイルスと薬疹の接点-薬剤性

過敏症症候群. 日本アレルギー学会 第 1 回
総合アレルギー講習会 (横浜市)
2014.12.20-21

6. 浅田秀夫: 薬疹のバイオマーカー. 第 45
回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 (松
江市) 2015.11.20-22

7. 宮川史, 中村友紀, 浅田秀夫: 薬剤性過
敏症症候群患者の末梢血単核球における
HHV-6 受容体の解析. 第 45 回日本皮膚ア
レルギー・接触皮膚炎学会 (松江市)
2015.11.20-22

8. Miyagawa F, Nakamura Y, Asada H:
Preferential expression of CD134, HHV-6
cellular receptor, on CD4 T cells in
drug-induced hypersensitivity syndrome.
The 40th Annual Meeting of the Japanese
Society for Investigative Dermatology
(Okayama) 2015.12.11-13

9. 宮川史, 浅田秀夫: DIHS の診断 (ウイ
ルス再活性化, TARC を含めて). 第 115 回
日本皮膚科学会総会 (京都市) 2016.6.3-5

10. 浅田秀夫: DIHS について最近わかって
きたこと. 80 回日本皮膚科学会東部支部学術
大会 (浜松市) 2016.10.29-30

11. 中村友紀, 宮下和也, 宮川史, 小豆澤宏
明, 浅田秀夫: DIHS における血清 TARC 値
と臨床症状および検査所見との相関. 第 46
回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会
(東京都) 2016.11.5-6

12. Miyashita K, Miyagawa F, Nakamura
Y, Onmori R, Azukizawa H, Asada H:
Up-regulation of HHV-6 microRNAs in the
serum of DIHS/DRESS patients. The 41th
Annual Meeting of the Japanese Society
for Investigative Dermatology (Sendai)
2016. 12.9-11

13. Nakamura Y, Miyashita K, Onmori R,
Miyagawa F, Azukizawa H, Asada H: The
characteristics of patients with persistent
HHV-6 infection after drug-induced
hypersensitivity syndrome (DIHS). The
41th Annual Meeting of the Japanese
Society for Investigative Dermatology
(Sendai) 2016. 12.9-1113.

〔図書〕(計 3 件)

1. 浅田秀夫: HHV-6 について知っておかな
いといけないこと, WHAT ' S NEW in 皮膚科学
2016 - 2017 - Dermatology Year Book, メ
ディカルレビュー-社, p108-9, 2016

2. 浅田秀夫: 薬疹, ガイドライン外来診療
今日の診療のために 2016, 日経メディカル開
発, p294-9, 2016

3. 浅田秀夫: 薬疹とウイルス, 薬疹の診断
と治療アップデート~重症薬疹を中心に~,
医薬ジャーナル社, p164-71, 2016

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浅田 秀夫 (ASADA HIDEO)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 60252681

(2) 研究分担者

宮川 史 (MIYAGAWA FUMI)
奈良県立医科大学・医学部・講師
研究者番号: 00346024

(3) 連携研究者

森 康子 (MORI YASUKO)
神戸大学・医学部・教授
研究者番号: 50343257