

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09107

研究課題名(和文)心サルコイドーシスにおける带状疱疹ウイルス感染の関与の検討

研究課題名(英文) Investigation of the possible involvement of varicella-herpes zoster virus in cardiac sarcoidosis

研究代表者

寺崎 文生 (TERASAKI, FUMIO)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：20236988

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、サルコイドーシスの病因として、水痘・带状疱疹ウイルス(VZV)およびPropionibacterium acnes (P. acnes)の感染の関与を検討することを目的として、血清学的検討、病理組織学的検討および分子生物学的検討を行った。結果的に、174種類のウイルスと75種類の細菌・真菌の網羅的検索において感染性微生物の遺伝子の存在は証明されなかった。サルコイドーシスの肉芽腫内に、VZVおよびP. acnesを含めて活動性の微生物が存在する可能性は低いことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, serological, pathophysiological, and molecular biological studies were performed to investigate the possible involvement of varicella-herpes zoster virus (VZV) and Propionibacterium acnes (P. acnes). Comprehensive analyses of granuloma tissues for the presence of 174 different viruses and 75 bacteria/fungi revealed no genes of these pathogens in the tissues. These findings suggest that active pathogens such as VZV and P. acnes are unlikely to be present in granuloma in patients with sarcoidosis.

研究分野：循環器内科学

キーワード：サルコイドーシス 病因 带状疱疹 Propionibacterium acnes 網羅的検索

1. 研究開始当初の背景

サルコイドーシスは、いくつかの背景疾患が存在するものの、その原因はいまだ解明されていない。サルコイドーシスの心臓合併症(心サ症)はサルコイドーシスの予後の増悪因子である。死因が心サ症によるものが7-8割と報告されていること、本邦のサルコイドーシス症例で剖検時に心サ症が認められるものが約7割と報告されていることなどから、心サ症の早期診断および適切なタイミングの治療開始がサルコイドーシスの予後改善に重要である。

サルコイドーシスの原因としては、*Propionibacterium acnes* 感染なども推定されているが、確定的ではない。心臓合併症の有無を問わず、サルコイドーシスにおいて、明らかな病原微生物が特定できたとはいえない状況である。

以下のサルコイドーシスにおける知見、心サ症の特徴を勘案して、今回の検討(心サ症における水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)感染の関与)の着想に至った。帯状疱疹罹患後に皮膚サルコイドーシスが認められることがある(Signal A. *Indian Dermatol Online J.* 2014 Jan;5(1):77-9)。ぶどう膜炎の背景に、サルコイドーシス以外にも、帯状疱疹やヘルペスウイルスなどの病原微生物の感染が存在するケースがある(Ronday MJ. *Br J Ophthalmol* 1996 Nov;80(11):956-61)。臨床的に、ステロイドが導入される前のサルコイドーシス症例において、帯状疱疹の既感染を認める患者を自験例で数例経験している。

2. 研究の目的

本研究では、サルコイドーシスおよび心サ症における水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)感染の関与を検討することを当初の目的として、血清学的な検討、病理組織学的検討および分子生物学的検討を行った。

(1) 血清学的検討

VZV 活性化のマーカーを測定し、心サ症、非心サ症における差異が存在するかを検討した。脚ブロックや房室ブロック、心機能低下などの新出により、心臓の合併が疑われるケースにおいて、VZV の活性化が、血清学的に認められるかを検討した。

(2) 組織学的・分子生物学的検討

心サ症の左室形成術により切離された組織を用いて免疫染色を行った。

サルコイドーシスおよび心サ症患者の心臓以外の組織(リンパ節、皮膚)を保有しているものについては、それらの組織の免疫染色および分子生物学的検索を行った。

病原微生物の網羅的検索

サルコイドーシスの病原微生物を特定する可能性を求めて、VZV 以外のものも含めて、病原微生物を広く網羅的に探索した。

心サ症及び心筋症患者における炎症の関

与と VZV 感染の関与について検討を試みた。

3. 研究の方法

(1) 血清学的検討

サルコイドーシス患者の血清を用いて抗 VZV 抗体価(IgG、IgM)および抗単純ヘルペスウイルス(HSV)抗体価を測定した。

(2) 組織学的・分子生物学的検討

サルコイドーシス患者のリンパ節生検試料、皮膚生検試料および心筋生検試料を用いて VZV の免疫組織学的検索を行った。また、polymerase chain reaction (PCR) 法による VZV-DNA の検索を行った。

(3) 病原微生物の網羅的検索

サルコイドーシス患者リンパ節生検試料および皮膚生検試料から DNA および RNA を抽出し、ウイルス(Katano H, et al. *J Med Virol* 2011; 83:322-30)及び細菌・真菌(Fukumoto H, et al. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8:15479-88)の網羅的検索を行った。

(4) 心サ症及び類似の心筋症患者において心臓 FDG PET を施行して抗 VZV 抗体との関連について検討を開始した。

4. 研究成果

(1) 血清学的検討

サルコイドーシス患者群と対照群において、血清抗 VZV 抗体価に有意な差は認められなかった。また、心臓病変を有する(心サ症)群と有さない(非心サ症)群の間にも血清抗 VZV 抗体価に有意な差は認められなかった。

(2) 組織学的・分子生物学的検討

サルコイドーシス患者の生検試料(リンパ節、皮膚、心筋)のいずれにおいても、抗 VZV 抗体を用いた免疫染色は陰性所見を示した。また、PCR 法において VZV-DNA は検出されなかった。

(3) 病原微生物の網羅的検索

上記(1)および(2)の結果を踏まえて、サルコイドーシスの病原微生物を特定する可能性を求めて、症例数と検体数を増やして、VZV 以外のものを含めて広く病原微生物の遺伝子の網羅的検索を推進した。

その結果、当初サルコイドーシス患者の一部の生検試料において、*Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)の遺伝子が検出された。これらは環境内には存在しないが、パラフィン切片を作成する際に標本作成者の手指などからしばしば contamination することが良く知られている。それを排除するために、対照群を含めて生検サンプル数を増やして再度追加実験を行い、その際、標本作成時に手袋とマスクを着用して、さらに、清潔な刃を試料ごとに交換して contamination の防止に細心の注意を払った。その結果、174 種類のウイルスと 75 種類の細菌・真菌の網羅的検索において感染性微生物の遺伝子の存在は証明されなかった(Terasaki F, et al. *Infect*

Dis (Lond) 2017; 49(8): 625-7.)

以上の結果から、サルコイドーシスの肉芽腫内に、VZV および P. acnes を含めて活動性の微生物が存在する可能性は低いことが示唆され、本研究により一定の且つ有意義な研究成果が得られたと考えられる。

一方、何らかの抗原が契機となって、宿主側の要因と相まって、免疫応答が進行してサルコイドーシスが発症することには相違ないと考えられている。それらの抗原が何であるのか、感染性微生物の遺伝子ではなく、いわゆる「微生物関連蛋白」の可能性も否定できず、今後の検討課題と考えられる。

また一方で、今回の研究を契機に、心サ症類似のその他の心筋症や心不全の病因論として、炎症や VZV を含めた感染性微生物の関与も次の課題として浮かび上がってきた。心サ症および心筋症や心不全症例の炎症の評価として、FDG PET の施行や VZV の検索も開始し、今後の研究発展に繋げていく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 14 件)

- 1) Terasaki F, Fujita SI, Kanzaki Y, Hirose Y, Ishizaka N. Spontaneous reduction in abnormal myocardial uptake of fluorine-18 fluorodeoxyglucose in a patient with cardiac sarcoidosis. Int Heart J 2018; Apr 20. [Epub ahead of print] doi: 10.1536/ihj.17-315 PMID:29681578 (査読有)
- 2) Terasaki F, Yoshinaga K. New guidelines for diagnosis of cardiac sarcoidosis in Japan. Ann Nucl Cardiol 2017; 3(1): 42-45. [Epub ahead of print] doi: 10.17996/anc.17-00042 (査読有)
- 3) Terasaki F, Fukumoto H, Kawata R, Hirose Y, Fujita SI, Katano H, Ishizaka N. A comprehensive search for microbial DNA and RNA in sarcoidosis tissue samples by quantitative polymerase chain reaction. Infect Dis (Lond). 2017 Mar 3:1-3. doi: 10.1080/23744235.2017.1294259. [Epub ahead of print] PMID: 28276796 (査読有)
- 4) 寺崎文生, 山口哲生, 石坂信和: 薬物療法:サルコイドーシスの診断から治療まで. Heart View 2017; 21(No.9): 973-80 (査読無)
- 5) 寺崎文生: 心臓サルコイドーシスの新しいガイドライン. 心臓 2017; 49(No.7): 642-8 (査読有)
- 6) 寺崎文生: あらたな心臓サルコイドーシス診療ガイドラインの概要. 医学のあゆみ 2017; 260(No.4): 269-74 (査読無)
- 7) 伊藤隆英, 寺崎文生, 石坂信和: 心臓サルコイドーシスの臨床像と新しい診断基準. 臨床画像 2017; 33(No.1): 16-25, (査読無)
- 8) Terasaki F, Ishizaka N. Cardiac sarcoidosis and arrhythmogenic right Ventricular cardiomyopathy -potential differential diagnoses for arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy. Intern Med 2016;55(9):1041-2(査読有)
- 9) 寺崎文生 心臓サルコイドーシスの診断はどのような手順で行うのか Heart View 2016; 20 (No.13): 1142-9 (査読無)
- 10) 伊藤隆英, 寺崎文生, 石坂信和 サルコイドーシスや膠原病に伴う心筋症をどう診断するか 呼吸と循環 2016; 64 (No.7): 688-96 (査読無)
- 11) 坂根和志, 藤田修一, 寺崎文生, 石坂信和 心臓サルコイドーシスの免疫抑制療法をめぐって 呼吸器内科 2016; 29(No.4): 313-8 (査読無)
- 12) 寺崎文生 心臓サルコイドーシスの診断と治療 企画にあたって Heart View 2016; 20(No.13): 1140-1 (査読無)
- 13) 寺崎文生, 藤田修一, 石坂信和 心臓限局性サルコイドーシス 循環器内科 2015; 78(No.4):342-8, (査読無)

- 14) 寺崎文生
心臓サルコイドーシスの診断
呼吸と循環 2015; 63(No.9): 899-904,
(査読無)
- [学会発表](計 17 件)
- 1) Fujita S, Terasaki F, et al.
High prevalence of clinically
diagnosed patients with cardiac
sarcoidosis based on newly published
diagnostic guidelines.
第 82 回日本循環器学会学術集会,
2018 年 3 月 23 日 ~ 25 日, 大阪
- 2) 寺崎文生、藤田修一、石坂信和
シンポジウム 4 心アミロイドーシスお
よび心サルコイドーシスの診断と治療.
新たな診断指針に基づいた心臓サルコ
イドーシス診断の現状.
第 65 回日本心臓病学会学術集会,
2017 年 9 月 29 日 ~ 10 月 1 日, 大阪
- 3) 寺崎文生
モーニングレクチャー4
新しいサルコイドーシスの診断基準
第 65 回日本心臓病学会学術集会,
2017 年 9 月 29 日 ~ 10 月 1 日, 大阪
- 4) 寺崎文生
委員会セッション (ガイドライン委員
会) ガイドライン解説 2
2014-2015 年度活動ガイドライン作成班
解説講演 心臓サルコイドーシスの診療
ガイドライン
1. 心臓サルコイドーシスの診断指針
第 81 回日本循環器学会学術集会,
2017 年 3 月 17 日 ~ 19 日, 金沢
- 5) 寺崎文生
モーニングレクチャー29
心サルコイドーシス up to date
Cardiac Sarcoidosis-Update
第 81 回日本循環器学会学術集会,
2017 年 3 月 17 日 ~ 19 日, 金沢
- 6) 寺崎文生
シンポジウム 5
新ガイドラインに学ぶ心サルコイドー
シスの診断と治療
心臓サルコイドーシスの診療ガイドラ
イン Overview
第 3 回日本心筋症研究会,
2017 年 4 月 22 日, 岐阜
- 7) 藤田修一、寺崎文生、坂根和志、伊藤隆
英、石坂信和
18F-FDG PET 陰性の心筋症の一例
第 3 回日本心筋症研究会,
2017 年 4 月 22 日, 岐阜
- 8) 寺崎文生 (班長)
委員会セッション「ガイドラインに学
ぶ」心臓サルコイドーシスの診療ガイド
ライン
第 80 回日本循環器学会学術集会
2016 年 3 月 18 日 ~ 20 日, 仙台
- 9) 寺崎文生
教育講演
心臓サルコイドーシスの診療をめぐる
諸問題
第 108 回日本循環器学会中国・四国合同
地方会 2016 年 6 月 11 日 ~ 12 日, 松江
- 10) 寺崎文生
教育講演
心臓サルコイドーシスの診療ガイドラ
イン
第 20 回日本心不全学会学術集会
2016 年 10 月 7 日 ~ 9 日, 札幌
- 11) 寺崎文生
日本心臓病学会・日本心臓核医学学会ジ
ョイントシンポジウム
~サルコイドーシスに伴う心不全に関
する多角的アプローチ~
心サルコイドーシスガイドラインから
見た診断とマネジメント
第 64 回日本心臓病学会学術集会
2016 年 9 月 23 日 ~ 25 日, 東京
- 12) 加納陽祐、坂根和志、奥野隆祐、楠本紘
史、中山小百合、武田義弘、神崎裕美子、
伊藤隆英、宗宮浩一、星賀正明、寺崎文
生、石坂信和
心臓限局性サルコイドーシスの二例
第 121 回日本循環器学会近畿地方会、
2016 年 7 月 16 日, 京都
- 13) 寺崎文生
シンポジウム 1~二次性心筋症~
心臓サルコイドーシスの診療ガイドラ
インについて
第 2 回日本心筋症研究会

2016年5月14日, 松本

- 14) 藤田修一, 山内洋平, 坂根和志, 神崎裕美子, 森田英晃, 伊藤隆英, 宗宮浩一, 星賀正明, 寺崎文生, 石坂信和
臨床的に心臓局限性サルコイドーシスと診断した2例
第2回日本心筋症研究会,
2016年5月14日, 松本
- 15) 寺崎文生
~ビジュアルワークショップ5 / 心サルコイドーシスの診断と治療~
心臓サルコイドーシスの新たな診断の手引きについて
第63回日本心臓病学会学術集会,
2015年9月18日~20日, 横浜
- 16) 寺崎文生
~パネルディスカッション4 / サルコイドーシス心筋症に伴う末期心不全に対する治療~
基調講演:心臓サルコイドーシスの治療 Overview
第19回日本心不全学会学術集会,
2015年10月22日~24日, 大阪
- 17) 寺崎文生
~シンポジウム1 / サルコイドーシスの新しい診断基準と診療ガイドラインをめぐって~ 心病変
第35回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会,
2015年11月7日~8日, 大阪

〔図書〕(計 5 件)

- 1) 藤田修一, 寺崎文生, 石坂信和:
心臓サルコイドーシス.
小室一成編集, 循環器内科専門医バイブル 1 心不全. 中山書店 東京,
pp282-292, 2018
- 2) 寺崎文生, 藤田修一, 石坂信和:
心臓サルコイドーシス.
筒井裕之編集, 循環器診療ザ・ベーシック 心筋症. メジカルビュー社 東京,
pp54-79, 2017
- 3) 伊藤隆英, 寺崎文生, 石坂信和:
胸部X線検査で肺門部腫脹を指摘された50歳代女性.
New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ循環器疾患第3版 近森大志郎他編 日本医事新報社 東京
pp191-201, 2017
- 4) 寺崎文生:
7-13 心筋疾患 2) その他の心筋症.

矢崎義雄総編集, 内科学(第11版)
朝倉書店 東京, pp627-634, 2017

- 5) 寺崎文生 他:
診断モダリティとしての心筋病理.
心筋生検研究会 編. 南江堂 東京, 2017

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺崎 文生 (TERASAKI Fumio)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号: 20236988

(2) 研究分担者

石坂 信和 (ISHIZAKA Nobukazu)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号: 20270879

藤田 修一 (FUJITA Shuichi)

大阪医科大学・医学部・助教

研究者番号: 80722628