

令和元年6月4日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09935

研究課題名(和文)重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルス特異的免疫応答の解析

研究課題名(英文) Analysis of virus-specific immunological response and clinical study trial for severe fever with thrombocytopenia syndrome(SFTS)

研究代表者

末盛 浩一郎 (Suemori, Koichiro)

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80571083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：重症熱性血小板減少症候群(SFTS)は2011年に中国で最初に報告された新規ダニ媒介性感染症である。2013年より日本でもSFTS患者が毎年報告されているが、SFTSの病態や治療法は不明な点が多い。近年、マウスモデルにおいて、SFTSに対する抗ウイルス薬(ファビピラビル)の有効性が示された。我々はファビピラビルのSFTS患者に対する有効性と安全性を検討する多施設臨床試験を2016年より実施し、ファビピラビルの有効性および安全性が示唆された。また当院ではSFTS患者の末梢血検体を用い、B細胞系の異型リンパ球が出現することを見出し、特異的免疫反応が生じることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

致死率が高く、治療法が確立されていない重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に対するファビピラビルの有効性および安全性を世界で初めて臨床研究を行い検証した。近年、本邦におけるSFTSの真の死亡率は25～30%と指摘されているが、ファビピラビル投与群での死亡率は17.4%であり、ファビピラビルの有用性が示唆された。また本病態には支持療法の重要性も示唆され、当院における末梢血における異型リンパ球の表現型解析は、SFTSに対する特異的免疫応答を理解する上で重要な結果であり、病態把握や今後の支持療法の確立に役立つ可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) was first reported as a novel tick-borne infection with a high-fatality rate during 2011 in China. SFTS has been reported to be endemic in Japan since 2013. Pathophysiology and treatment of SFTS is unclear. Recently, it was reported that the anti-viral drug (favipiravir) inhibits the replication of SFTS virus in mouse model. Therefore, we have conducted a multicenter non-randomized trial, in which all patients with SFTS would receive favipiravir since 2016. The results implied the efficacy and safety of favipiravir against SFTS patients. On the other hand, we analyzed atypical lymphocytes in the peripheral blood in four SFTS patients at our hospital. Atypical lymphocytes resembled plasma cells morphologically and showed a CD19+CD38+ phenotype in flow cytometry. Our result suggests that specific immunological response occurs at SFTS infection.

研究分野：感染症

キーワード：SFTS ファビピラビル 異型リンパ球

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) は、2011年に初めて中国で報告された新興感染症である。我が国においても2013年に初めて患者が確認され、これまでに西日本を中心に150名以上の患者が確認されており、今後も患者数は増加するものと考えられている。本疾患の致死率は10~30%と極めて高く、有効な治療法が確立されていないためその病態の解明と治療法の確立は極めて重要な課題である。

愛媛県ではこれまでに20名の患者が確認され、宮崎県について最も患者数が多い都道府県である。研究代表者や連携研究者はこれまでに数名のSFTS患者診療経験があり、Intravascular lymphomaに酷似したSFTS症例を報告している。また、SFTS症例では異型リンパ球の出現を認め、フローサイトメトリーによる詳細な解析から、EBウイルスやヒトサイトメガロウイルス感染症などと異なり、認められる異型リンパ球はB細胞であることを明らかにした。すなわち、SFTSでは通常のウイルス感染症では見られない特殊な免疫反応を介した病態が示唆された。これらSFTSに特徴的な病態解明に努めるとともに、新規治療法の開発が望まれる。

2. 研究の目的

SFTS患者から分離したリンパ球を主たる研究材料として、サイトカイン産生プロファイルや詳細な形質解析を実施する。またSFTSに対する有効な治療薬についても検討する。

3. 研究の方法

SFTS患者から分離した末梢血リンパ球を用いて、急性期におけるリンパ球の表面形質を他の急性ウイルス感染と比較し、その特徴を明らかにする。2016年1月にインターフェロン受容体ノックアウトマウス (IFNAR^{-/-}マウス) における *in vivo* モデルの検討で、SFTSに対するファビピラビル (RNAポリメラーゼ阻害剤) の有効性が示されたことを受け、ヒトにおけるその臨床的效果 (有効性、安全性) について検討を行う。

4. 研究成果

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス特異的免疫反応の解析

重症で入院が必要な3名のSFTS患者リンパ球の機能解析を行った。1例目は末梢血に36.4%の異形リンパ球の出現を認め、形態上は形質細胞様であり、細胞質内に空胞が散見された。表現型はCD3 8%, CD4 4%, CD8 13%, CD19 86%, CD20 7.1%, CD38 95%, CD25 2%, TCR β 17%, TCR γ 4%, Smlg- 2.3%, Smlg- 2.7%であった (図1)。また、CTL (cytotoxic T lymphocyte) やNK (natural killer) cellなどの正常LGL (large granular lymphocyte) も見られた。

2例目は末梢血に15.4%の異形リンパ球の出現を認め、形態上は形質細胞様であり、表現型はCD4 0.6%, CD8 10%, CD19 91%, CD20 48%, CD38 99%, CD25 6.3%, TCR β 1.0%, TCR γ 0.1%, Smlg- 0%, Smlg- 97%であった (図2)。CTLやNK cellなどの正常LGLも見られた。

3例目は末梢血に2.3%の異形リンパ球の出現を認め、形態上は形質細胞様であり、表現型はCD3 4%, CD4 1.6%, CD8 27%, CD19 80%, CD20 48%, CD38 98%, CD25 1.6%, CD56 0.7%, CD16 1.4%, Smlg- 1.7%, Smlg- 1.9%であった (図3)。CTLやNK cellなどの正常LGLも見られた。

図1. SFTS患者末梢血異型リンパ球の表面形質解析

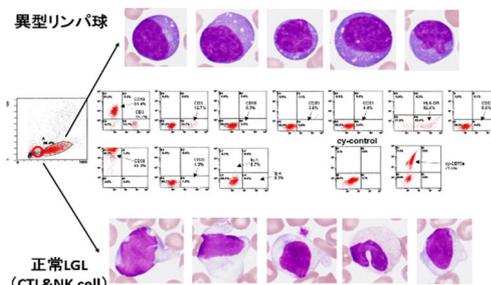
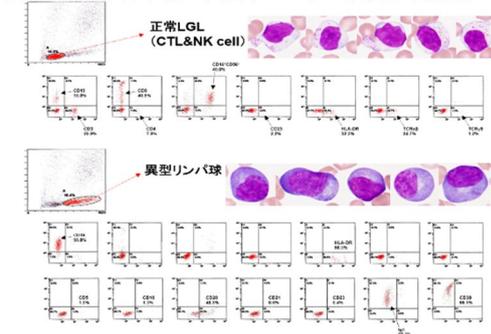


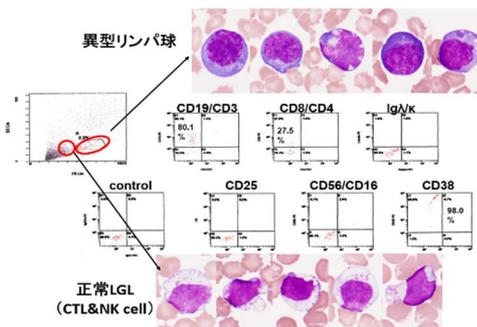
図2. SFTS患者末梢血異型リンパ球の表面形質解析



我々が分析を行った重症 SFTS 患者 3 名の末梢血異型リンパ球は、いずれも B 細胞系リンパ球の表現型を有し、形質細胞様の形態で、単一様に増加していた。CTL や NK cell などの正常 LGL も見られ、T 細胞系リンパ球の反応も確認された。

一般のウイルス感染症 (EBV や CMV など) による末梢血異型リンパ球が T 細胞由来であり、B 細胞系リンパ球は認められないことから、SFTS 全症例で B 細胞系リンパ球由来の異型細胞が確認されたことは、病態の解明の一助となると思われた。

図3. SFTS患者末梢血異型リンパ球の表面形質解析



重症熱性血小板減少症候群に対するファビピラビル有効性と安全性の検討 (中間解析)

西日本で SFTS 診療経験を有する医療機関を中心に、多施設共同、オープンラベル、非対照の医師主導型の臨床試験 (国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の事業として、公的資金援助を受けて実施。感染症実用化研究事業「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」研究開発課題名: 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究、研究代表者: 国立感染症研究所ウイルス第一部部长、西條 政幸。分担研究: SFTS の臨床的解析による病態解明と治療法の開発、研究開発分担者: 愛媛大学血液・免疫・感染症内科学、教授、安川正貴) を愛媛大学に事務局を置き実施した。2016 年 4 月 ~ 12 月および 2017 年 9 月 ~ 2018 年 5 月までに SFTS と確定診断された患者、又は SFTSV 感染症が強く疑われる患者を対象に、ファビピラビルを 7 ~ 14 日間投与し、その有効性と安全性を検討した。合計 23 名 (男性 14 名、女性 9 名、年齢中央値 71 歳) が登録された。SFTS と診断確定された 23 名のうち 19 名は比較的速やかに臨床症状および検査値の改善を認め、問題となる後遺障害もなく回復した。しかしながら、残りの 4 名はいずれも治療 6 日以内に SFTS による多臓器不全のため死亡した (図 4)。死亡率は 17.4% であったが、近年、本邦の SFTS の真の死亡率は 25 ~ 30% と報告されており、ファビピラビルの有効性が示唆された。回復し解析された 12 名では治療開始後に血中 SFTS ウイルス量は減少し、4 ~ 14 日目には陰性となった (図 5)。この結果からファビピラビルの SFTS ウイルスに対する抗ウイルス効果が示唆された。有害事象として既報の高尿酸血症および肝機能障害などが認められたが、新規の有害事象は認められなかった。

図4. ファビピラビル投与後の生存期間 (観察期間28日)

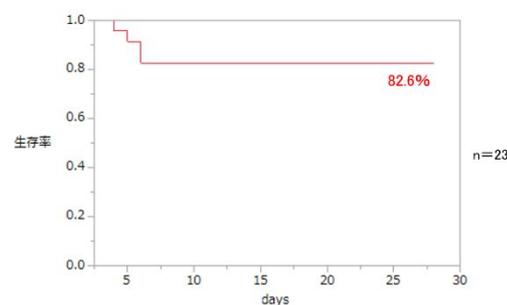
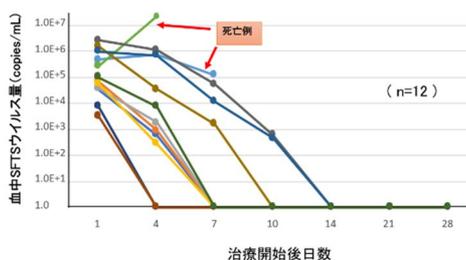


図5. ファビピラビル投与後の血中SFTSウイルス量



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. The first identification and retrospective study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *J Infect Dis*. 2014;209(6):816-27. (査読有)

Azuma T, Suemori K, Murakami Y, Yasukawa M. Severe fever with thrombocytopenia syndrome mimicking intravascular lymphoma. *Rinsho Ketsueki*. 2015;56(5):491-5. (査読有)

Ishizaki J, Takemori A, Suemori K, Matsumoto T, Akita Y, Sada KE, Yuzawa Y, Amano K, Takasaki Y, Harigai M, Arimura Y, Makino H, Yasukawa M, Takemori N, Hasegawa H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour

and Welfare of Japan. Targeted proteomics reveals promising biomarkers of disease activity and organ involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2017;29;19:218. (査読有)

〔学会発表〕(計 6 件)

東太地、内藤敦、山中篤志、姫路大輔、大窪秀直、川村昌史、末盛浩一郎、葉久貴司、田岡真理子、大毛宏喜、繁本憲文、梶原俊毅、谷口智宏、広沢秀泰、今滝修、下島昌幸、河野茂、西條政幸、安川正貴

重症熱性血小板減少症候群患者を対象としたファビピラビルの臨床試験

第 87 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2017 年 10 月

末盛浩一郎、村上忍、石崎淳、松本卓也、宮本 仁志、長谷川均、安川正貴

壊疽性膿皮症を合併した免疫不全患者で *Mycobacterium chelonae* と緑膿菌の混合感染症をきたした 1 例

第 87 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2017 年 10 月

東太地、山中篤志、姫路大輔、川村昌史、末盛浩一郎、葉久貴司、大毛宏喜、谷口智宏、今滝修、石田正之、下島昌幸、河野 茂、西條政幸、安川正貴

重症熱性血小板減少症候群に対するファビピラビルの有効性と安全性の検討 多施設臨床試験の報告

第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会, 2018 年 5 月

末盛浩一郎、村上忍、松本卓也、宮本仁志、長谷川均、安川正貴

フルコナゾール耐性播種性クリプトコッカス症にポリコナゾールが奏功した 1 例

第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会, 2018 年 5 月

末盛浩一郎、東太地、山中篤志、姫路大輔、川村昌史、葉久貴司、大毛宏喜、谷口智宏、今滝修、高橋徹、石田正之、日高道弘、金子政彦、池田賢一、上国料千夏、石丸敏之、下島昌幸、河野茂、西條政幸、安川正貴

重症熱性血小板減少症候群に対するファビピラビルの有効性と安全性の検討

第 88 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2018 年 11 月

末盛浩一郎、東太地、山中篤志、姫路大輔、川村昌史、葉久貴司、大毛宏喜、谷口智宏、今滝修、高橋徹、石田正之、日高道弘、金子政彦、池田賢一、上国料千夏、垣花泰之、石丸敏之、竹中克斗、下島昌幸、河野茂、西條政幸、安川正貴

重症熱性血小板減少症候群に対するファビピラビルの有効性と安全性の検討

第 1 回 SFTS 研究会・学術集会, 2018 年 10 月

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

(1)研究分担者

研究分担者氏名：安川 正貴

ローマ字氏名：Masaki Yasukawa

所属研究機関名：愛媛大学

部局名：プロテオサイエンスセンター

職名：教授

研究者番号(8桁): 60127917

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。