

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10250

研究課題名(和文) ウイルス由来microRNAに着目したDIHSの病態解明と新規診断法の開発

研究課題名(英文) Study of pathological condition of DIHS focusing on virus-derived microRNA and development of new diagnostic method

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：DIHSの病態へのHHV-6の関わりが示唆されているが、未だ不明な点が多い。本研究ではヘルペスウイルスの潜伏感染維持や再活性化への関与が報告されているウイルス由来microRNA(miRNA)に着目し、DIHSにおいて発現するHHV-6由来miRNAを同定・解析することによりDIHSの病態解明を目指した。その結果、急性期においてHHV-6前初期遺伝子のアンチセンスにコードされているhhv6b-miR-Ro6-2と-3が血清および単核球中に検出され、その発現が臨床症状と有意に相関していたことから、少なくとも一部のHHV-6由来miRNAはDIHSの病態形成に密接に関わっている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、HHV-6由来miRNAの1つであるhhv6b-miR-Ro6-2の発現が、HHV-6の再活性化(HHV-6 DNAの出現)に先行してみとめられたことから、DIHSの早期診断マーカーのとなり得ることが判明した。さらにhhv6b-miR-Ro6-2のレベルが皮疹重症度、発熱期間、DRESS scoreと相関していたことから病勢把握にも役立つ可能性が示された。また、4種類のmicroRNAはそれぞれ異なる発現パターンを示したことから、DIHSの病態において異なる役割を担っている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Involvement of HHV-6 in the pathogenesis of DIHS has been suggested, but much remains unknown. Recently, it has been suggested that herpesvirus-derived microRNAs(miRNAs) are involved in the maintenance of latent infection and reactivation of herpesviruses. Therefore, we aimed to elucidate the pathogenesis of DIHS by identifying and analyzing HHV-6-derived miRNAs expressed in DIHS. We found that hhv6b-miR-Ro6-2 and -3, which are encoded in antisense of HHV-6 immediate early gene, were detected in serum and mononuclear cells during the acute phase of DIHS, and their expression was significantly correlated with clinical symptoms, suggesting that at least some HHV-6-derived miRNAs may be intimately involved in the pathogenesis of DIHS.

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 再活性化 持続感染 microRNA 薬疹

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、HHV-6 の再活性化が病態形成に重要な役割を担っている可能性が示唆されているが、その詳細は不明である。
- (2) われわれは、DIHS の発症早期に血清 TARC 値が著明に上昇することを見出し、血清 TARC が DIHS 早期診断のバイオマーカーとして有用であることを示したが、血清 TARC 値は DIHS 以外の皮膚疾患でも上昇する可能性があるため、より特異度の高い診断や病勢把握のためのマーカーが望まれている。
- (3) 近年、ヘルペスウイルス由来 microRNA (miRNA) がウイルスの潜伏感染維持や再活性化へのスイッチに関与していることが明らかにされつつある。
- (4) *In vitro* における研究から、HHV-6 には 4 種類の miRNA の存在が知られているが、それらの *in vivo* での発現や働きは不明である。

2. 研究の目的

DIHS において発現する HHV-6 由来 miRNA を同定・解析することにより、DIHS の病態形成におけるウイルスの関わりを明らかにする。さらに、同定した miRNA について早期診断マーカーあるいは病態を反映するマーカーとしての有用性を検証し、診断・治療への応用を目指す。

3. 研究の方法

- (1) DIHS 患者 10 例の血清ならびに末梢血単核球 (PBMC) を用いて、急性、亜急性期、慢性期における HHV-6 miRNA の発現の経時的な変化を調べ、各 miRNA と臨床症状(皮疹の重症度, 発熱, リンパ節腫脹), 血液検査所見(好酸球数, 異型リンパ球数, 血小板数, ALT, CRE) との相関について解析する。コントロールとして、播種状紅斑丘疹型薬疹 (MPE) 10 人、健常人 10 例についても HHV-6 miRNA の発現を調べる。
- (2) 同時に PBMC 中の HHV-6 DNA、HHV-6 の潜伏感染関連遺伝子、前初期遺伝子、後期遺伝子の mRNA 発現の経時的変化を調べる。
- (3) 血清中 IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-10, 可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) の測定も同時に行う。

4. 研究成果

- (1) DIHS 群では急性期または亜急性期に、MPE 群や健常群と比較して、hhv6b-miR-Ro6-1 ~ 4 が有意に高値を示し、回復期には 4 種類の HHV-6 由来 miRNA は全て検出感度以下に低下した。

(2) DIHS 急性期に、HHV-6 前初期遺伝子のアンチセンスにコードされている hhv6b-miR-Ro6-2 と hhv6b-miR-Ro6-3 が検出され、特に hhv6b-miR-Ro6-2 は HHV-6 DNA の出現に先行して発現をみとめた。一方、hhv6b-miR-Ro6-1, -4 については、hhv6b-miR-Ro6-2, -3 よりも 1-2 週間遅れて発現することが判明した。

(3) 臨床との関わりについては、hhv6b-miR-Ro6-2 が高値の症例では紅皮症を呈する傾向が見られ、hhv6b-miR-Ro6-2, -3 は発熱期間、hhv6b-miR-Ro6-1, -2, -3 は DRESS score とそれぞれ正の相関を示した。

(4) sIL-2R の上昇と hhv6b-miR-Ro6-2 の発現との間にも相関が見られた。

(5) DIHS 患者の一部では、PBMC 中の HHV-6 DNA 量が発症後 6 か月以上にわたり高値 (> 1000 コピー/10⁶ PBMC) を示す症例が約 20%にみられ、その様な患者群では DIHS 後高率に自己免疫疾患を発症することが判明した。HHV-6 DNA 持続高値群の慢性期では、HHV-6 の前初期遺伝子の発現をみとめたものの、HHV-6 由来 miRNA は検出されなかった。

以上の結果から、hhv6b-miR-Ro6-2 が DIHS の早期診断マーカーとなり得るとともに、病勢把握にも役立つ可能性が示された。また、4 種類の microRNA がそれぞれ異なる発現パターンを示したことから、生体内で異なる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（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miyagawa F, Nakamura-Nishimura Y, Kanatani Y, Asada H	4. 巻 -
2. 論文標題 Correlation Between Expression of CD134, a Human Herpesvirus 6 Cellular Receptor, on CD4+ T cells and Th2-type Immune Responses in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Dermato Venereologica	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） 10.2340/00015555-3465	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 Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, Sekine A, Yamashita T, Mashimo Y, Mizukawa Y, Shiohara T, Watanabe H, Sueki H, Ogawa K, Asada H, Kaniwa N, Tsukagoshi E, Matsunaga K, Niihara H, Yamaguchi Y, Aihara M, Mushiroda T, Saito Y, Morita E	4. 巻 -
2. 論文標題 Association of HLA-A*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	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） 10.1016/j.jid.2019.12.025	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 Mitsui Yasuhiro, Ogawa Kohei, Miyagawa Fumi, Azukizawa Hiroaki, Yoshikawa Tetsushi, Asada Hideo	4. 巻 47
2. 論文標題 Drug induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms or non drug related erythroderma with a persistent human herpesvirus 6 infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	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） 10.1111/1346-8138.15145	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 Aoki Yuki, Miyagawa Fumi, Miyashita Kazuya, Nishimura Yuki, Hashimoto Takashi, Asada Hideo	4. 巻 29
2. 論文標題 Nivolumab-associated bullous pemphigoid reactions involving multiple epitopes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 552～554
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1684/ejd.2019.3619	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 Tashiro Yasuya, Azukizawa Hiroaki, Asada Hideo, Niihara Hiroyuki, Morita Eishin, Yamauchi Teruo, Mizukawa Yoshiko, Kusakabe Yoshio, Numazawa Satoshi, Izumi Miki, Sueki Hirohiko, Watanabe Hideaki	4. 巻 46
2. 論文標題 Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms due to lamotrigine differs from that due to other drugs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 226 ~ 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14776	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 Miyashita K, Miyagawa F, Nakamura Y, Ommori R, Azukizawa H, Asada H	4. 巻 98
2. 論文標題 Up-regulation of Human Herpesvirus 6B-derived microRNAs in the Serum of Patients with Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Dermato Venereologica	6. 最初と最後の頁 612 ~ 613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-2925	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 Fumi, Yamamoto Shoko, Miyao Mariko, Nishikawa Mitsuko, Ogawa Kohei, Asada Hideo	4. 巻 28
2. 論文標題 Predisposition to multi-drug hypersensitivity after administration of mogamulizumab	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 526 ~ 528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2018.3309	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 Nakamura-Nishimura Y., Miyagawa F., Miyashita K., Ommori R., Azukizawa H., Asada H.	4. 巻 178
2. 論文標題 Serum thymus and activation-regulated chemokine is associated with the severity of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1430 ~ 1432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.16132	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 Ogawa Kohei, Mitsui Yasuhiro, Miyamoto Suzuka, Nakamura-Nishimura Yuki, Nakanishi Yukiko, Azukizawa Hiroaki, Asada Hideo	4. 巻 46
2. 論文標題 Facial pustules due to drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may histopathologically mimic eosinophilic pustular folliculitis: A case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Pathology	6. 最初と最後の頁 363 ~ 367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cup.13428	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, Nakajima A, Ohyama S, Aoki Y, Nishikawa M, Nakamura Y, Hashimoto T, Asada H	4. 巻 99
2. 論文標題 Mucosal Lichen Planus Mimicking Mucosal Lesions in Stevens-Johnson Syndrome after Nivolumab Therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Dermato Venereologica	6. 最初と最後の頁 687 ~ 688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-3185	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 6.中島 杏奈, 菅野 百加, 小川 浩平, 宮川 史, 小豆澤 宏明, 浅田 秀夫	4. 巻 17
2. 論文標題 ラモトリギン内服開始5ヵ月後に発症し、薬剤性過敏症症候群と類似の病態を呈した薬疹の1例.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 皮膚の科学	6. 最初と最後の頁 210-215
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 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, Nakamura Y, Ommori R, Miyashita K, Iioka H, Miyashita N, Nishikawa M, Himuro Y, Ogawa K, Asada H	4. 巻 98
2. 論文標題 Predominant Contribution of CD4 T Cells to Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Load in the Peripheral Blood of Patients with Drug-induced Hypersensitivity Syndrome and Persistent HHV-6 Infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Dermato Venereologica	6. 最初と最後の頁 146 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-2791	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 Kato Kenichi, Kawase Asami, Azukizawa Hiroaki, Hanafusa Takaaki, Nakagawa Yukinobu, Murota Hiroyuki, Sakaguchi Shimon, Asada Hideo, Katayama Ichiro	4. 巻 86
2. 論文標題 Novel interferon- enzyme-linked immunoSpot assay using activated cells for identifying hypersensitivity-inducing drug culprits	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 222 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2017.03.007	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 15
2. 論文標題 DIHSの早期診断.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 皮膚アレルギーフロンティア	6. 最初と最後の頁 77-80
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 71
2. 論文標題 薬剤性過敏症候群とTARC	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床皮膚科	6. 最初と最後の頁 66-69
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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Asada H, Nakamura Y, Miyagawa F, Miyashita K, Shobatake C, Ommori R, Azukizawa H
2. 発表標題 The characteristics of patients with persistent HHV-6 infection after drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS).
3. 学会等名 77th Annual Meeting of SID (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅田秀夫
2. 発表標題 DIHSにおけるウイルス感染と免疫異常
3. 学会等名 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金谷悠司、多良安紀子、有馬亜衣、正島千夏、小川浩平、宮川史、浅田秀夫
2. 発表標題 ステロイド治療に抵抗し、皮疹と発熱を繰り返した薬剤性過敏症症候群の一例
3. 学会等名 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅田秀夫
2. 発表標題 薬剤性過敏症症候群のバイオマーカー～血清TARC値の有用性について
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura Y, Miyagawa F, Miyashita K, Ommori R, Azukizawa H, Asada H,
2. 発表標題 Serum thymus and activation-regulated chemokine(TARC) is a useful marker for assessing the clinical and immunological condition of DRESS/DIHS patients.
3. 学会等名 International Investigative Dermatology 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Asada H
2. 発表標題 TARC in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome (DRESS/DIHS).
3. 学会等名 The 10th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村友紀、宮川史、宮下和也、小豆澤宏明、浅田秀夫
2. 発表標題 薬剤性過敏症候群における血清TARC 値の重症度予測マーカーとしての有用性の検討.
3. 学会等名 第117回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅田秀夫、西村友紀、宮下和也、宮川史、小豆澤宏明
2. 発表標題 薬剤性過敏症候群発症後にHHV-6 の持続感染をきたした症例の検討
3. 学会等名 第90回日本皮膚科学会山梨地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本祥子、真柴久実、西川美都子、小川浩平、宮川史、小豆澤宏明、浅田秀夫
2. 発表標題 薬剤性過敏症候群のオーバーラップが疑われたStevens-Johnson 症候群の1 例
3. 学会等名 第48回日本皮膚免疫アレルギー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村友紀、宮川史、宮下和也、小豆澤宏明、浅田秀夫
2. 発表標題 薬剤性過敏症候群発症後にヒトヘルペスウイルス6 の持続感染をきたした症例の検討
3. 学会等名 第48回日本皮膚免疫アレルギー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyashita K, Miyagawa F, Onmori R, Nakamura Y, Azukizawa H, Asada H
2. 発表標題 HHV-6-derived microRNAs in the serum/ PBMC of DIHS/DRESS patients.
3. 学会等名 The 47th Annual ESDR Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawase A, Azukizawa H, Kato K, Katayama I, Asada H
2. 発表標題 Utility of IFN- ELISpot assay using anti PD-L1 antibodies for identifying hypersensitivity-inducing drug culprits.
3. 学会等名 The 42th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 有馬亜衣、宮下和也、西川美都子、小豆澤宏明、浅田秀夫
2. 発表標題 DIHS の経過中にCMV、アスペルギルス感染症を来した症例
3. 学会等名 第116回 日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河瀬安紗美、小豆澤宏明、加藤健一、片山一朗、浅田秀夫
2. 発表標題 薬剤誘発IFN - γ ELISpotにおける抗PD - L1抗体の有用性検討
3. 学会等名 第47回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浅田秀夫
2. 発表標題 薬疹のバイオマーカー
3. 学会等名 47回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 浅田秀夫	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 310
3. 書名 皮膚疾患最新の治療2019-2020	

1. 著者名 浅田秀夫	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 227
3. 書名 WHAT'S NEW in 皮膚科学 2018-2019	

1. 著者名 浅田秀夫	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日経メディカル開発	5. 総ページ数 663
3. 書名 ガイドライン外来診療2017	

〔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	宮川 史 (Miyagawa Fumi) (00346024)	奈良県立医科大学・医学部・講師 (24601)	