

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08459

研究課題名(和文)ヘルペスウイルス再活性化による抗腫瘍効果の機序とその最適化点の解明

研究課題名(英文) Mechanism of anti-leukemic effect due to herpes virus reactivation and identification of the optimal point

研究代表者

瀬尾 幸子 (Seo, Sachiko)

獨協医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60401121

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：造血幹細胞移植後患者の血液を用いて様々なサイトカインの測定を行い、ヒトヘルペスウイルスの1つであるヒトヘルペスウイルス6の再活性化直前にST2 (Stimulation 2) とLYVE-1 (Lymphocyte vessel endothelial receptor 1) が有意に上昇することを明らかにした。
また、低ウイルス量での再活性化症例は、再活性化しなかった症例に比べて生存率が高いことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

造血幹細胞移植後のヘルペスウイルス再活性化は、時に致死的なウイルス感染症を引き起こす一方で、抗腫瘍効果があることが知られている。本研究により同定されたサイトカインは、ウイルス再活性化による抗腫瘍効果の機序解明の糸口となり得る。またこれまでの医療は、移植後ウイルス再活性化を抑制することに主眼が置かれていたが、むしろ適度なウイルス再活性化が造血幹細胞移植後の予後を改善するという本研究結果は、ウイルス再活性化コントロールの異なるあり方を示した。

研究成果の概要(英文)：We examined many kinds of cytokines using blood samples obtained from hematopoietic cell transplant recipients and identified ST2 (Stimulation 2) and LYVE-1 (Lymphocyte vessel endothelial receptor 1) as significantly elevated cytokines at the reactivation of human herpes virus-6.

The cases with cytomegalovirus reactivation at low-copy-number showed better survival than those without reactivation, while the cases with reactivation at high-copy-number showed significantly worse survival.

研究分野：造血幹細胞移植

キーワード：ヘルペスウイルス 再活性化 造血幹細胞移植

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトヘルペスウイルスは初感染後、細胞内で潜伏感染状態となり、免疫能が低下した際に再活性化を起こす。そのため造血幹細胞移植後は高頻度にウイルスの再活性化が起こる。ヘルペスウイルスに属するサイトメガロウイルス (CMV) やヒトヘルペスウイルス-6 (HHV-6) の再活性化は各々30-40%、40-50%の頻度で起こり、移植後再活性化までの期間の中央値は40日、20日と報告されている (Blood, 122:1316-24; 2013, CID, 40:932-40; 2005)。移植後再活性化は重篤な肺炎や脳炎といった感染症を引き起こし、時に致死的となる (CID, 61:31-9; 2013, CID, 57:671-81; 2013)。従って、ウイルス再活性化のコントロールは造血幹細胞移植後、非再発死亡を低下させるために重要である。

一方で CMV の再活性化は、移植後急性骨髄性白血病の再発抑制効果 (Virus-versus-leukemia effect) (Blood, 122:1316-24; 2013, BBMT:2008-16; 2015) あるいは腎移植後の2次発がんの発症抑制効果 (J Am Soc Nephrol, 21:181-8; 2010) があることが報告されている。

2. 研究の目的

これまでの我々の研究で、サイトカイン (ST2, LYVE1) が CMV 再活性化誘因因子として示唆されているが、他のヘルペスウイルスである HHV-6 においても同様のことが認められるかを明らかにする。また、CMV による抗腫瘍効果が最も効果的に発揮できるウイルス活性化状態を明らかにする。

3. 研究の方法

獨協医科大学病院、および研究協力施設 (千葉大学附属病院、千葉市立青葉病院、東京大学医学部附属病院、筑波大学付属病院、自治医大さいたま医療センター、成田赤十字病院) にて、造血幹細胞移植を施行した成人患者を対象とした。対象症例について、本研究への参加に同意の頂けた方から、造血幹細胞移植前に1回と移植後8週まで週1回、末梢血6mlを採取した。採取した血液から600 μ Lの血清を用いて、定量PCR検査を行ない (試薬: 定量用Primer & Probe mix (CMV), 定量用Primer & Probe mix (HHV-6); 日本テクノサービス株式会社)、再活性化の有無を調べた。100 Copies/ μ L以上の場合、陽性と判定した。

CMVおよびHHV-6のどちらかが陽性化 (再活性化) した症例に対して、保存血清を用いて各種サイトカイン、およびホルモンの測定をELISAおよびFACS (BD Cytometric Bead Array) で行なった。再活性化しなかった症例をコントロールとして用いた。

ヘルペスウイルス再活性化と抗腫瘍効果の最適化点に関する研究は、獨協医科大学病院にて急性骨髄性白血病に対して同種移植を行った症例を対象として解析を行った。ウイルス量の判定のため、CMV 抗原血症検査を用いた。

なお、データは符号化され、個人を特定できる診療録番号について別途対応表を作成したのち、診療録番号および病理番号を削除し連結可能匿名化を行った。対応表は、各々の施設において厳重に管理され保管されている。

4. 研究成果

(1) CMV, HHV-6 再活性化

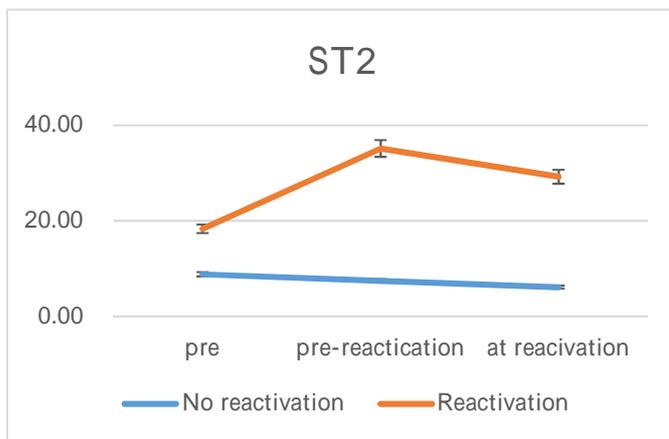
登録症例160例のうち、CMV再活性化は13例 (8.1%)、HHV-6再活性化は55例 (34.4%) に認められた。これまでの報告で CMV 再活性化は約30%程度に起こることが予想されたが、試験期間

中に Letemovir が保険収載されたことにより、CMV 再活性化予防を行う症例が増えたため、CMV 再活性化症例が著しく減少した。

CMV 再活性化は移植後中央値 28 日 (5-54 日) で生じ、再活性化時のウイルス量は中央値 2.0×10^2 copies/uL ($1.2 \times 10^2 - 1.5 \times 10^3$ copies/uL) であった。HHV-6 の再活性化は移植後中央値 20 日 (13-56 日) で生じ、再活性化時のウイルス量は中央値 4.7×10^2 copies/uL ($1.0 \times 10^2 - 3.3 \times 10^4$ copies/uL) であった。

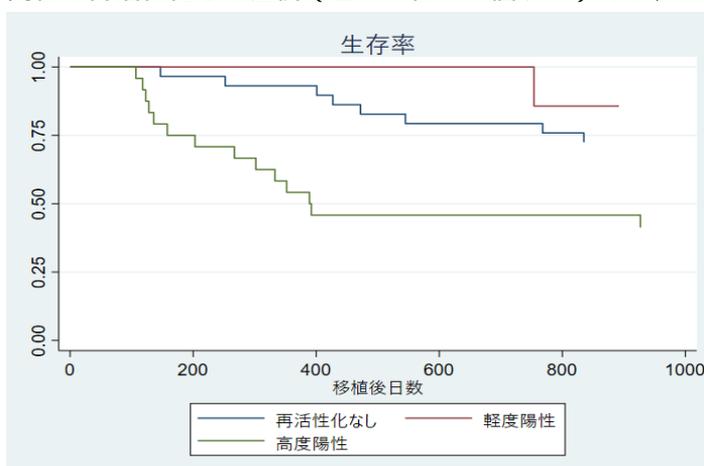
(2) サイトカインの変化

CMV 再活性化時には ST2 (Stimulation-2) および LYVE-1 (Lymphocyte vessel endothelial receptor 1) が変動することが、前研究にて明らかとなっていたが、本研究では同じヘルペスウイルス属である HHV-6 において検討を行った。その結果、ST2 (中央値: 35.2 pg/mL vs 7.4 pg/mL (再活性化群 vs 非再活性化群)、p-value 0.011) および LYVE (中央値: 39.4 pg/mL vs 34.9 pg/mL (再活性化群 vs 非再活性化群)、p-value 0.017) は再活性化直前に有意に上昇することが明らかとなった。その他、トロンボキサン B2、IL-5 も再活性化直前に上昇する傾向にあったが、有意差までは至らなかった。



(3) CMV 再活性化と抗腫瘍効果の最適化点

CMV 再活性化の有無およびそのウイルス量と生存の関係について調べた。本試験に登録した症例のみでは、十分な症例数が集まらなかったため、獨協医科大学病院にて急性骨髄性白血病に対して同種移植を行った 61 例の症例を対象に解析を行った。CMV 抗原血症が陽性となった場合、そのピーク値を用いて解析した。その結果、再活性化しなかった症例よりも、ウイルス量が低値で再活性化した症例 (ピーク値が 3 個未満) の方が、生存率が高かった。一方で、ウイルス量が高値で再活性化した症例 (ピーク値が 3 個以上) では、生存率が低かった (p=0.027)。



HHV-6 再活性化と抗腫瘍効果の最適化点に関しては、本試験登録症例のデータを用いて、観察期間の2年間終了を待って解析する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究協力者	土原 一哉 (Tsuchihara Kazuya) (00415514)	国立研究開発法人国立がん研究センター・その他部局等・分野長 (82606)	

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