







学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 625 号	氏名	高野 久仁子
審査委員会委員	主査氏名	西園 晃 	
	副査氏名	松原悦朗 	
	副査氏名	前田 知己 	
論文題目 Correlations of cytokine levels in cerebrospinal fluid and peripheral blood with outcome of HHV-6B encephalitis after hematopoietic stem cell transplantation (同種造血幹細胞移植後 HHV-6B 脳炎の予後と髄液および血漿中のサイトカインとの関連についての検討)			
論文掲載雑誌名 Transplant Infectious Disease			
論文要旨 ヒトヘルペスウイルス (HHV)-6B 脳炎は、同種造血幹細胞移植後のウイルス再活性化に伴い生着時期に好発し、記憶障害、意識障害、痙攣を主徴とし、発症例の半数以上が致命的または重篤な後遺症が残る。HHV-6B 脳炎の発症メカニズムは、ウイルスの再活性化のみならず移植後の免疫反応とも関連すると考えられており、発症や進行の病態に免疫学的機序の関与が示唆されている。本研究では、HHV-6B 脳炎の免疫学的病態の解明を目的として、発症例の脳脊髄液 (CSF) と血漿中のサイトカインおよびケモカイン濃度と HHV-6 DNA 量を測定し、バイオマーカーと予後との関係について検討を行った。 1. 研究対象および方法 2004 年 3 月から 2012 年 5 月で同種移植を受け、HHV-6B 脳炎を発症した 20 例 (予後不良群 12 例、予後良好群 8 例) の CSF、血漿中の HHV-6 DNA 量と 16 種類のサイトカインとケモカインを測定し、バイオマーカーと予後との関係について統計学的手法を用いて解析した。 2. 結果 脳炎発症時の CSF において、IL-6 および IL-8 が予後不良群で予後良好群よりも有意に高値であった。血漿のサイトカインでは、脳炎発症時 IL-5 を除き 2 群間で有意差はなかったが、脳炎発症の 1 週間前では予後不良群で IL-6、IL-7、MCP-1 の値が予後良好群に比べ有意に高く、IL-12 の値が有意に低かった。HHV-6 DNA 量は CSF で予後不良群が予後良好群よりも有意に高値であった。一方、血漿では 2 群間で有意差はなかった。 3. 考察および結語 今回の研究で、特定のサイトカインの動態と脳炎発症例の脳損傷の程度との関連性が示唆された。特に CSF 中の IL-6 に関しては、その神経毒性の報告などからも神経学的後遺症の予測因子となるとの既報もあり、注目される。血漿サイトカインの動態では、低値を示した IL-12 がナイーブ T 細胞の Th1 成熟において主要な役割を果たすとされ、IL-12 でプライムされた Th1 の HHV-6 脳炎に対する制御の役割などの点からも、関与の高さが示唆された。今回の研究結果から、移植後 HHV-6B 脳炎においても、抗サイトカイン療法などが予後の改善に有効である可能性が示唆された。			

最終試験
の結果の要旨
学力の確認

審査区分 (課)・論	第625号	氏名	高野 久仁子
審査委員会委員		主査氏名	西園 晃 
		副査氏名	松原悦朗 
		副査氏名	前田知己 
<p>学位申請者は本論文の公開審査を行い、各審査委員から研究の背景、目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <p>「背景」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HHV-6B脳炎の発生に人種差や特定のHLAとの関連はあるか。 ・HHV-6Bに関する基礎的ウイルス学的事項：ウイルス培養に使用する感受性細胞の存在はあるか。ウイルスの自然再活性化はあるか。宿主ゲノムに組み込まれて、そこからの再活性化機構するは。再活性化に関わるウイルスゲノムは同定されているか。ウイルスmRNAの動態を見るような研究スタイルは取れなかったのか。 ・中枢神経系のどこにHHV-6Bは潜伏感染しているのか。 ・CT画像上病変の典型的な両側対称病変でなく、左右差を認めるような症例は経験したことがあるか。 <p>「目的」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・allo-HSCT後のウイルス再活性化の報告の幅に10倍近く開きがあるが、何故か？ <p>「方法」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・何故血漿を用いて測定したのか、血清では測定できないのか？ ・髄液をいつ採取したのか。髄液は遠心後細胞成分を除いて計測に用いたのか。 ・本研究は後方視的研究のスタイルだが、予後不良群と良好群がクリアカットに分けられたのか。後遺症ありと無しの峻別をどのように行ったのか。 ・inherited chromosomally-integrated (iciHHV-6)を排除する根拠を示して欲しい。 <p>「結果」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・サイトカインプロファイルとウイルス量は「相関しない」との結論だが、それだけで良いのか？ ・髄液中のIL-6高値は明らかだが、検体採取時期の影響は出ないのか。 ・CT画像上病変部位の体積変化と病態の関係は検討しなかったのか。 ・オーバーラップが少ないのをどう考えているのか？検体採取時期をずらしてのオーバーラップ検証での病態解析が必要なのではないか。 ・重症例で髄液採取が行われていない例が多いことは結論に影響を及ぼさないのか。 <p>「考察」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・IL-12が不良群で低いのは何故か？ナイーブT細胞の関りはどうか。Th1系サイトカインの動きが病態と関連しているにもかかわらずIFN-γ値に変化が無いのは何故か。 ・そもそも今回の脳炎の病態発現においては、IL-6が結果なのか、原因なのか？ ・血液脳関門、血液脳脊髄液関門とサイトカイン、特にIL-6、IL8の関りは如何に。他の脳内細胞障害を推測するマーカーを探してはいないのか(GFAP, MBP, NSEなど)。 ・小児ではこのような脳炎症例を見ることは少ないが、年長者の症例で起こりやすい理由は。 <p>これらの質疑に対して、学位申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 高野 久仁子

論 文 題 目

Correlations of cytokine levels in cerebrospinal fluid and peripheral blood with outcome of HHV-6B encephalitis after hematopoietic stem cell transplantation

(同種造血幹細胞移植後 HHV-6B 脳炎の予後と髄液および血漿中のサイトカインとの関連についての検討)

要 旨

ア. 緒言

ヒトヘルペスウイルス (HHV) -6B 脳炎は、同種造血幹細胞移植後の HHV-6B 再活性化に伴い生着時期に好発し、記憶障害、意識障害、痙攣を主徴とする。発症例の半数以上が致命的あるいは救命し得たとしても後遺症が残りうる。移植後 HHV-6B の再活性化は 30-70%で、脳炎の発症頻度は 0.96-11.6%と報告されている。HHV-6B 脳炎の発症は、HHV-6 の再活性化のみならず移植後早期の免疫反応と関連するとの報告や、脳炎発症前に IL-6 が著高するとの報告もあり、発症や進行の病態に免疫学的機序が関与していることが示唆されているが、詳細は不明である。本研究では、HHV-6B 脳炎の免疫学的病態の解明を目的として HHV-6B 脳炎発症例の脳脊髄液 (CSF) と血漿中のサイトカインおよびケモカイン濃度と HHV-6 DNA 量を測定し、これらのバイオマーカーと予後との関係について検討を行った。

イ. 研究対象および方法

2004 年 3 月から 2012 年 5 月で同種移植を受けた患者のうち、HHV-6B 脳炎を発症した 20 例において、CSF および血漿を用いて HHV-6 DNA 量と 16 種類のサイトカインとケモカインを網羅的に測定した。20 例のうち 12 例を予後不良群 (脳炎死; n = 8、後遺症あり; n = 4)、8 例

を予後良好群（完全回復; n = 8）に分類し、これらバイオマーカーと予後との関係について統計学的手法を用いて解析した。

ウ. 結果

脳炎発症時の CSF において、IL-6 および IL-8 が、予後不良群で予後良好群よりも有意に高値であった（CSF IL-6 中央値 28.27 pg / mL vs 14.32 pg / mL, P = 0.004; CSF IL-8 中央値 128.70 pg / mL vs 59.43 pg / mL, P = 0.043）。血漿のサイトカインに関しては、脳炎発症時、IL-5 を除き 2 群間で有意差はなかったが、脳炎発症の 1 週間前においては、予後不良群で、IL-6、IL-7、および MCP-1 の値が予後良好群に比べ有意に高く、IL-12 の値が有意に低かった（IL-6 中央値; 464.17 pg / mL vs 47.82 pg / mL, P = 0.02; IL-12 中央値; 1.63 pg / mL vs 6.57 pg / mL, P = 0.03）。HHV-6 DNA 量については、CSF で予後不良群が予後良好群よりも有意に高値であった（CSF 中央値 209678 pg / mL vs 38803 pg / mL, P = 0.03）一方、血漿では 2 群間で有意差はなかった。

エ. 考察および結語

結果より、特定のサイトカインの動態と脳炎発症例の脳損傷の程度との関連性が示唆された。CSF の IL-6 に関しては、その高値が突発疹関連脳症における神経学的後遺症の予測因子となるとの既報もあり、基礎的検討において IL-6 は神経毒性をきたすことが示唆されている。血漿サイトカインでは発症 1 週間の IL-6、IL-7、MCP-1 高値、IL-12 低値が予後不良と関係していた。IL-12 はナイーブ T 細胞の Th1 成熟において主要な役割を果たす。近年ナイーブ T 細胞除去による同種幹細胞移植で極めて高率に HHV-6 脳炎が発症したことも報告されており、IL-12 でプライムされた Th1 の HHV-6 脳炎に対する制御の役割が示唆される。発熱や中枢神経症状を呈するサイトカイン放出症候群（CRS）を高率に合併するキメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）療法においては、IL-6 自体が中枢神経障害の原因とされ、CRS に対する IL-6 受容体遮断薬の有効性が報告されている。本研究結果からも移植後 HHV-6B 脳炎においても、抗サイトカイン療法が予後の改善に有効である可能性が示唆された。