

氏名	とうげちず 唐下千寿
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第540号
学位授与年月日	平成18年 3月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	High incidence of elevated antibody titers to Epstein-Barr virus in patients with uveitis (ぶどう膜炎患者では EB ウイルス抗体価の上昇が高頻度で検出される)
学位論文審査委員	(主査) 林 一彦 (副査) 井上幸次 西連寺剛

## 学位論文の内容の要旨

EBウイルス (Epstein-Barr virus : EBV)は唾液を介して感染し、大部分の日本人は乳幼児期に感染し生涯EBVキャリアとなる。思春期、青年期に初感染することで伝染性単核球症を発症することが知られている。またEBVは、バーキットリンパ腫、上咽頭癌、胃癌などの発がんとも関わり、さらにリウマチや多発性硬化症などの自己免疫疾患との関連が報告されている。眼疾患ではシェーグレン症候群やぶどう膜炎にEBVの感染が疑われているがその詳細は明らかではない。本論文はぶどう膜炎におけるEBV感染の関わりについてぶどう膜炎患者の血清中におけるEBV抗体価を検討した。

### 方法

ぶどう膜炎患者19名(男性7名・女性12名、平均年齢48.4歳)、対象として健常人20名(男性9名・女性11名、平均年齢45.3歳)の血清を用いた。ぶどう膜炎の臨床診断では、サルコイドーシス7名、ベーチェット病1名の患者も含まれていた。

EBV抗体価測定は、EA(early antigen)、VCA(viral capsid antigen)の抗体価測定には蛍光抗体間接法を、EBNA(EBV nuclear antigen)の抗体価測定には蛍光抗体補体法を用いた。また血清中のZEBRA(BamHI Z EBV reactivation protein)-IgG抗体の検出はウェスタンブロッティング法を用いた。

### 結果

EA抗体は患者で高い抗体価を有する傾向がみられたが、EA-IgG抗体のGMTs (geometric mean titers)は、患者1:3.4、健常人1:1.6で両者に有意差はなかった( $p>0.05$ )。EA-IgMは、患者、

健常人ともに検出されなかった。VCA-IgG 抗体の GMTs は、患者 1:480、健常人 1:220 で両者に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。VCA-IgA 抗体の GMTs は、患者 1:30、健常人 1:2 で両者に有意差を認めた ( $p < 0.0001$ )。VCA-IgM は、患者、健常人ともに検出されなかった。EBNA 抗体の GMTs は、患者 1:140、健常人 1:60 で両者に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。

EBV 抗体価が高値 (EA-IgG  $\geq 40$ , VCA-IgG  $\geq 640$ , VCA-IgA  $\geq 40$ , EBNA  $\geq 320$ ) を示した割合を患者、健常人で比較した。EA-IgG 抗体価高値の割合は、患者 21.1%、健常人 0% で両者に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。VCA-IgG 抗体価高値の割合は、患者 57.9%、健常人 15.0% で両者に有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。VCA-IgA 抗体価高値の割合は、患者 42.1%、健常人 10.0% で両者に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。EBNA 抗体価高値の割合は、患者 42.1%、健常人 10.0% で両者に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。

ZEBRA は EBV 再活性化のマーカー蛋白質であるが、血清 (1:640 希釈) 中の ZEBRA-IgG 抗体は、患者で 20/23 (87.0%) に検出されたが、健常人では 0/20 (0%) で検出されなかった。この ZEBRA-IgG 抗体は、ぶどう膜炎の再燃期、寛解期のいずれの時期からも検出された。

## 考 察

ぶどう膜炎患者において EA-IgG, VCA-IgG, VCA-IgA, EBNA 抗体の上昇が見られ、更に 87.0% の患者で EBV 再活性化を誘導する ZEBRA 蛋白に対する IgG 抗体がぶどう膜炎再燃期・寛解期のいずれにおいても検出された。EBV の最近の感染または再活性化を示す EA-IgM, VCA-IgM 抗体は検出されなかった。以上の結果より大部分の患者が再燃期、寛解期に関わらず慢性的な EBV 再活性化を伴っていることが示唆された。

ぶどう膜炎患者における EBV の病因的役割として、第 1 に、EBV 再活性化 B 細胞が血管の豊富なぶどう膜で捕獲され、EBV が虹彩・毛様体・網膜の色素上皮に感染・増殖し、眼組織に細胞変性効果や炎症を誘発する可能性が考えられる。第 2 に、色素上皮の EBV 感染組織の抗原性が変化し、自己抗原に対する新しい T リンパ球が産生されてぶどう膜を障害する機序や、EBV 再活性化 B 細胞が molecular mimicry により自己免疫反応を活性化させ EBV 特異的細胞障害 T 細胞が正常ぶどう膜を攻撃する機序が考えられる。しかし現段階では EBV 再活性化がぶどう膜炎の原因なのか結果なのかは判断できない。今後、さらにぶどう膜炎における EBV の病因的役割について明確にするためには、ぶどう膜炎患者の涙液・前房水や末梢血リンパ球における EBV 感染の検索が必要である。

## 結 論

本研究で、ぶどう膜炎患者では EBV 抗体価が健常者に比べて有意に上昇していることから、ぶどう膜炎発症に対する EBV 再活性化の関与が示唆された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

ぶどう膜炎に EBV の感染が疑われているがその詳細は明らかではない。そこで、本研究は原因不明のぶどう膜炎における EBV 感染の関わりについて、ぶどう膜炎患者 19 名の血清中における種々の EBV 抗体価を健常者 20 名と詳細に比較検討している。その結果、ぶどう膜炎患者において EA-IgG, VCA-IgG, VCA-IgA, EBNA 抗体の有意な上昇が見られ、更に 87.0% の患者で EBV 再活性化を誘導する ZEBRA 蛋白に対する IgG 抗体が、ぶどう膜炎再燃期・寛解期のいずれにおいても検出されることを明らかにした。本論文の内容は、ぶどう膜炎患者の EBV 抗体価が健常者に比べて有意に上昇し、ぶどう膜炎発症には EBV 再活性化の関与が示唆されることを示したもので、明らかに眼科学ならびにウイルス学分野における学術水準を高めたものと認める。