

氏名	三浦浩樹
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1179号
学位授与の日付	平成31年3月10日
学位論文題名	Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in the Japanese population 「染色体に組み込まれたヒトヘルペスウイルス6の解析」 Journal of Medical Virology 90(10):1636-1642,2018.10
指導教授	吉川哲史
論文審査委員	主査 教授 村田貴之 副査 教授 恵美宣彦 教授 松浦晃洋

論文内容の要旨

【緒言】

Human herpesvirus 6 (HHV-6)は、 β ヘルペスウイルス亜科に属し2つの異なるspeciesに分類される。HHV-6Bの初感染臨床像は突発性発疹症(突発疹)であるが、HHV-6Aの初感染像は未だ不明である。本ウイルスの主な伝播様式は水平感染であるが、稀にHHV-6ゲノムが宿主染色体に組込まれ、遺伝的に親から子に生殖細胞系列を通じて伝わっていく現象(chromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6))が存在する。その頻度は欧米諸国で0.8-1.5%と報告されており、疾患との関連性は明らかになっていない。臨床的にはPCR法等の分子生物学的診断の際にHHV-6活動感染と誤診され、不要な抗ウイルス薬を投与される危険性が指摘されている。

【目的】

日本人集団におけるciHHV-6の全貌を明らかにする。さらに、突発疹との関連性についても解析する。

【対象】

当院出生の健康な新生児(A群)、発熱を主訴に当院を受診し血液検査を施行した5歳以下の小児(B群)、および名古屋大学、名古屋第一赤十字病院で造血幹細胞移植をうけた小児(C群)。

【方法】

A群から臍帯血、BおよびC群から末梢血を採取した。HHV-6 DNA量測定のためAおよびC群は全血、B群は血清からDNAを抽出し、HHV-6特異的リアルタイムPCRを実施した。全血または血清中からHHV-6 DNAが 1×10^5 コピー/mL以上検出された場合、頬粘膜スワブ、毛嚢のHHV-6 DNA量を測定し、血液以外の有核細胞からHHV-6 DNAが検出され

ることを確認しciHHV-6と診断した。ウイルスゲノムの組み込み箇所はFluorescence in situ hybridization法で、HHV-6 speciesはRestriction fragment length polymorphism解析で決定した。AおよびB群のciHHV-6患者から突発疹の罹患歴を聴取し、さらにHHV-6抗体価を測定した。突発疹の罹患率を、ciHHV-6小児と非ciHHV-6小児(B群のHHV-6B初感染以外の発熱児)間で比較した。

【結果】

合計2347名中14例(0.60%)がciHHV-6と同定された; A群(6/1006、0.60%)、B群(6/790、0.76%)、およびC群(2/551、0.36%)。各群間でciHHV-6の頻度に差はなかった($P=0.598$)。HHV-6ゲノムの組み込み箇所は染色体22qに7例、Ypに2例、17qおよびXpにそれぞれ1例。HHV-6のspeciesは、14例中8例がHHV-6A(57%)、6例がHHV-6B(43%)。突発疹の罹患歴を聴取したciHHV-6患者12例中罹患歴があったのは1例(8.3%)のみだったが、12例中9例は中和抗体を含むHHV-6 IgG抗体陽性だった。突発疹の罹患率は、非ciHHV-6小児(46/85例、54.1%)で有意に高かった($P=0.0039$)。

【考察】

日本人でのciHHV-6の頻度は0.60%で欧米より若干低かった。その他特徴的な所見は、欧米に比し22番染色体に組み込まれたciHHV-6Aの頻度が高いことが挙げられる。これは、過去の我々の研究から創始者効果によると考えられる。CiHHV-6患者の多くはHHV-6抗体陽性だったが、突発疹の罹患歴がほとんどなかった。何らかの機序で誘導されたHHV-6に対する獲得免疫が、HHV-6B初感染臨床症状を修飾し、典型的な突発疹の臨床像を呈さなかった可能性が考えられた。

論文審査結果の要旨

ヒトヘルペスウイルス6型(Human herpesvirus 6, HHV-6)のうち、HHV-6Aは疾患が不明であるが、HHV-6Bは乳幼児の突発性発疹(突発疹)を引き起こす。近年、HHV-6のウイルスゲノムが宿主のゲノムに組み込まれ、親から子へと遺伝するchromosomally integrated (ci) HHV-6という現象が明らかにされ世界的に注目を浴びているが、報告はまだ少なく、頻度や疾患との関連性など不明な点が多い。

本研究では日本人におけるciHHV-6の頻度と挿入位置、疾患との関連性について大規模な観察研究を行った。2,347名中14例でciHHV-6が同定された(0.60%)。日本人集団における頻度は欧米の既報(0.8~1.5%)よりも若干少ないものであった。ウイルスの挿入は22番染色体に多く見られ、創始者効果によるものと推測された。また、ciHHV-6の小児は有意に突発疹を発症しにくい($P=0.0039$)ということ初めて明らかにした。ciHHV-6によって免疫が誘導されて、HHV-6B感染に対して抵抗性となっていることが示唆された。

この研究ではciHHV-6ゲノムの生殖系列への挿入の頻度や疾患との関連性を分子疫学的手法によって明らかにした。特に突発疹に対する抵抗性との関係を世界に先駆けて示した点で高く評価される。以上から学位論文に十分値するものであると判断した。