

令和 2年 2月

田本直弘 学位論文審査要旨

主 査 本 倉 徹
副主査 難 波 範 行
同 梅 北 善 久

主論文

Subclinical Epstein-Barr virus primary infection and lytic reactivation induce thyrotropin receptor autoantibodies

(不顕性エプスタイン-バーウイルスの一次感染と溶解性再活性化は甲状腺刺激ホルモン受容体自己抗体を誘導する)

(著者：田本直弘、長田佳子、原小百合、中山祐二、桑本聡史、松下倫子、加藤雅子、林一彦)

令和元年 *Viral Immunology* 32巻 362頁～369頁

参考論文

1. シクロスポリンが奏効した難治性川崎病の1例

(著者：田本直弘、星加忠孝、後藤保、岡本賢、細田千佳、大野光洋、木下朋絵、田村明子、宇都宮靖、常井幹生、橋田祐一郎、神崎晋)

平成23年 *Progress in Medicine* 31巻 1726頁～1729頁

学 位 論 文 要 旨

Subclinical Epstein-Barr virus primary infection and lytic reactivation induce thyrotropin receptor autoantibodies

(不顕性エプスタイン - バーウイルスの一次感染と溶解性再活性化は甲状腺刺激ホルモン受容体自己抗体を誘導する)

Epstein-Barr virus (EBV) は、ほとんどの成人のBリンパ球に潜伏感染し、時に再活性化して大量の感染性ウイルスを放出する。

著者らは以前、バセドウ病の原因自己抗体であるanti-TSH receptor antibody (TRAB) を表面に持ち、EBVに感染したB細胞が、バセドウ病患者のみならず健常人にも存在することを示し、このB細胞を含む末梢血単核球 (PBMC) にEBVの再活性化刺激を行うと、培養上清にTRABが放出されることを示した。そしてEBV再活性化でB細胞の形質細胞への分化と抗体産生が起こることを示した。

EBV初感染では、一部の感染細胞は再活性化と同様の細胞溶解を起こすことが知られているが、顕性のEBV初感染である伝染性単核球症 (IM) の急性期にはTRABを含む種々の自己抗体が検出されており、EBV初感染や再活性化では抗体産生がおこることが知られている。

本研究では、小児における不顕性のEBV初感染で、抗体産生はおこるのか、また、TRAB (+) 細胞、EBV (+) 細胞、TRAB (+) EBV (+) 細胞はいつごろ出現するのか、成人との差異はどうかについて、6つの年齢層に分けた小児の血液を用いて調べた。

方 法

29人の子どもの末梢血、1人の新生児の臍帯血を採取し、4ヵ月以下、5~8ヵ月、9~12ヵ月、1~5歳未満、5~10歳未満、10歳以上の6つの年齢群に分けた。PBMCをシクロスポリン (CyA) とともに2日間培養した。TRAB (+) 細胞はTSHレセプターを結合させたのち、TSHレセプターのC末端に対する抗体を結合させ、これを蛍光染色した。EBV (+) 細胞はEBVのコードするsmall RNAであるEBER1をpeptide nucleic acidに結合させ蛍光染色した。

Early antigen (EA) 、viral capsid antigen (VCA) -IgG、VCA-IgM、TRAB-IgG、TRAB-IgMはELISAで、TRAB-RRAはラジオレセプターアッセイで測定した。

結 果

VCA-IgMは5～8ヵ月から上昇し、VCA-IgGは4ヵ月以下と5歳以上で高い有意な二相性を示し、EAは4ヵ月以下とそれより上の年齢で有意な二相性を示した。

TRAB (+) 細胞はほとんどの小児で検出され、その比率は4ヵ月以下で低値だった。

EBV (+) 細胞は6/30例 (20%)、TRAB (+) EBV (+) 細胞は16/30例 (53%) の小児で見られた。

TRAB-IgGまたはTRAB-IgMが100 ng/mL以上の小児では、EAまたはVCA-IgMがカットオフより高かった。

考 察

EBV初感染を示すVCA-IgMは5～8ヵ月から上昇しており、EBV初感染は5～8ヵ月頃におこると考えられた。今回の対象小児はIM症状、既往ともに認めず、5～8ヵ月以降に不顕性感染をしたと考えた。

EBVのB細胞への初感染では、多くの細胞は潜伏感染のtype IIIとなるが、一部は再活性化と同様な細胞溶解を起こすことが知られている。今回も再活性化の指標であるEAが5～8ヵ月にはカットオフ以上となるものがあった。

EBV感染細胞の数は初感染や再活性化で増加する。これはリンパ芽球様細胞となった感染細胞の増殖や周囲の細胞への感染のためである。

成人を対象とした、以前の著者らの研究では、すべての対象者がEBER1 (+) 細胞をもっていたが、今回明らかかなEBER1 (+) 細胞を示したのは20%であった。5～8ヵ月以上では血清学的に感染していることを考えると、成人と違い、小児ではEBV初感染後もEBV感染細胞の数は少ないと考えられた。

EBV (+) 細胞は初感染の後、再活性化を繰り返して増加していく可能性が考えられる。

成人の結果と同様に、本研究でもほとんどの小児がTRAB (+) 細胞を持っていた。TRAB (+) 細胞の比率は4ヵ月以下で低く、5～8ヵ月以上で増加しており、EBV初感染が始まる時期に一致していた。

血清中の抗体価を見ても、TRAB-IgGまたはTRAB-IgM高値の例はすべて、EBV初感染マーカーの上昇、初感染パターンを示しており、EBV感染によってTRAB (+) 細胞が増加することを示していた。

結 論

本研究は、EBV初感染では、無症候性であってもTRABの産生がおこることを示し、TRAB (+) 細胞、EBV (+) 細胞、TRAB (+) EBV (+) 細胞は、EBV初感染の後、再活性化を繰り返すことによって増加していくことを示唆した。これらの結果は、バセドウ病の発症が幼少期に少なく若年成人からおこることを説明する一因と考えられた。