

教室紹介

福島県立医科大学医学部小児科学講座

細矢光亮

〒960-1295 福島市光が丘1番地

電話 024-547-1111 (代表)

FAX 024-548-6578 (医局)

本学は地方大学という性格上、地域医療の中核的役割を担うため、感染症のみならず、新生児・未熟児、循環器疾患、血液・悪性腫瘍、神経疾患、腎疾患など、小児に関連するすべての疾患の診療にあたっております。そのため、確実な臨床能力を身に付け、常に最先端の医療を取り入れて、県民が安心できる医療を提供する小児科医の育成をモットーとしており、その裏付けとなる研究に重きを置いています。ウイルス学的研究としては、中枢神経疾患、腎疾患、および呼吸器疾患へのウイルス感染の関与について研究を進めており、以下にその内容を簡単にご紹介いたします。

1) ウイルスによる中枢神経感染症

① 亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン療法

亜急性硬化性全脳炎 (Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) は麻疹罹患後おおよそ2-10年の潜伏期間の後に中枢神経症状を呈し、進行性に増悪し、高度の痴呆、植物状態となり死に至る難治性中枢神経感染症です。SSPE ウイルスは、通常の麻疹ウイルスと比較すると、構造蛋白遺伝子 (特にM蛋白遺伝子) に変異が蓄積しており、変異したウイルスの増殖がSSPEの病態形成、進展に関与すると考えられています。したがって、発症して早い段階でSSPEウイルスの増殖を抑制することができれば、病状の進行を阻止し、治癒も望めると考えられます。現在SSPEに対しイノシプレックスの経口投与とインターフェロンの脳室内投与が試みられていますが、それらの効果は確実ではありません。我々は、組織培養上でいろいろな薬剤のSSPEウイルスに対する増殖抑制効果を検討し、イノシプレックスやインターフェロンに比較し、リバビリンに優れた効果があることを見出し、さらに、ハムスターを用いたSSPEモデルにおいて、リバビリンの頭蓋内投与が投与量依存的にSSPEウイルス感染ハムスターの生存率を改善させ、脳内リバビリン濃度を有効濃度に維持することにより100%の生存率が得られることを示しました。これらの基礎研究結果をもとに、倫理委員会の承認と患者家族の同意を得て、SSPE患者において、まずリバビリンの経静脈投与を試みました。髄液中リバビリン濃度は最小有効濃度に達し、臨床的な改善を認めましたが、効果は一過性でした。次に、リバビ

リンを頭蓋内に直接投与するリバビリン脳室内投与療法を試みました。組織培養および動物モデルにおいてウイルス増殖を完全に抑制し、かつ安全濃度である50～150 μ g/mlを髄液リバビリン濃度の目標とし、リバビリンを投与したところ、比較的早期に治療を開始した症例では、臨床症状の明らかな改善と髄液中麻疹抗体価の低下が確認されました。現在、リバビリン脳室内投与療法プロトコルを作成し、本邦においておおよそ30例、海外においておおよそ15例で本療法を試みています。病期の比較的早い時期に治療を開始した症例を集積し、真に有効な治療法であるかどうかを検討しているところです。詳しい治療プロトコルを望まれる方は当講座までご連絡下さい。

② エンテロウイルス感染症による熱性痙攣、痙攣重積や一過性意識障害

エンテロウイルスは夏季の感染症の代表的ウイルスです。エンテロウイルスと中枢神経疾患との関連を明らかにするため、まず、高感度にエンテロウイルス遺伝子を検出するPCR法を開発しました。無菌性髄膜炎の髄液を検体として、PCR法によりウイルス遺伝子検出を試みると、おおよそ95%においてウイルス遺伝子が検出され、その有効性が証明されました。ところが、この時コントロールとした熱性痙攣や一過性意識障害の患者より採取した髄液からもエンテロウイルスが検出されました。検出された遺伝子の塩基配列を決定し、系統解析により遺伝子型別すると、髄膜炎患者の髄液から検出されたウイルスの多くがエコーウイルスであったのに対し、熱性けいれんや意識障害患者の髄液から検出されたウイルスの多くは通常の組織培養では検出されないコクサッキーウイルスA群であることが分かりました。夏季に発症した熱性痙攣や一過性意識障害患者の髄液中に高い頻度でエンテロウイルス遺伝子が証明されることの意義はまだ明らかではありませんが、急性脳症との類似性から、このような病態においても血管透過性の亢進があり、ウイルス粒子が血液から髄液に漏れ出ているのではないかと推測しています。今後さらに、熱性痙攣、熱せん妄、異常言動・行動、一過性意識障害、急性脳症などの病態解明に向け、研究を継続したいと考えています。

2) 腎疾患におけるウイルスの関与

自然界には数多くのウイルスが存在しており、ヒトは顕性あるいは不顕性感染という形でその侵襲を受けています。これまでウイルス感染と腎障害に関しての多くの報告がされています。慢性腎炎におけるウイルス罹患時の増悪機序を解明するために、IgA腎症の動物モデルであるHIGAマウスにウイルスを頻回に感染させ、その尿所見や病理組織

学的所見の変化を検討しました。また、ヒト IgA 腎症患の発症とウイルス感染の関与を明確にするため、IgA 腎症患児のリンパ球と腎組織を用いてエンテロウイルスの検出を試みました。

①慢性腎炎におけるウイルス罹患時の増悪機序

a. HIGA マウスにおける Cox.B4 投与時の急性変化

コクサッキーウイルス B4 (Cox.B4) を 3×10^7 TCD₅₀/0.3ml を 6 週齢 HIGA マウスに尾静脈から注射した後、腎組織を経時的に観察すると、接種後 6 時間から 24 時間にかけて糸球体内皮細胞の腫大と係蹄壁からの剥離が認められ、また、5 日後には軽度メサングウム細胞の増殖とメサングウム領域に Cox.B4 の局在が認められました。これら結果は、Cox.B4 による腎への直接障害によるものと考えられました。

b. HIGA マウスにおける Cox.B4 投与による遷延感作の影響

6 週齢の HIGA 雄マウスに Cox.B4 を 3×10^7 TCD₅₀/0.3ml を 4 週ごとに 48 週まで経静脈的に投与すると不活化 Cox.B4 群、培養液群と比較して早期から蛋白尿が出現し、病理組織学的検討ではメサングウム領域に IgA の有意な沈着が 10 週齢から 30 週齢頃まで認められ、また、10 週齢から細胞性半月体形成が出現し、20 週齢からはメサングウム細胞増殖や基質の増生がより高度に認められました。血中の IFN- γ と IL-4 濃度の検討では、Cox.B4 群で 10 週齢から 50 週齢まで有意な IFN- γ 濃度の増加がみられましたが、IL-4 濃度は各群間で差がありませんでした。したがって、HIGA マウスにおける Cox.B4 反復投与は、HIGA マウスとしての腎病変の発現を早期に、かつ重篤にし、腎病変発症には Th2 優位な免疫環境が関与すると考えられていますが、増悪機序に Th1 の免疫環境が関与すると推察されました。

c. Cox.B4 投与によるメサングウムカーボン粒子処理能低下

Cox.B4 の反復投与の際、カーボン粒子を同時に投与しメサングウム異物処理能を比較したところ、投与後 3 から 7 日目にメサングウム領域におけるカーボン粒子の処理能が低下し、Cox.B4 を反復投与することによって、腎病変がより早期に強く出現しました。

以上の結果より、腎障害発症には、Cox.B4 の直接的な内皮細胞障害やメサングウム異物処理能の低下および IFN- γ など Th1 サイトカイン優位な病態の関与が考えられ、これらの知見はヒト慢性腎炎患児がウイルス感染症罹患に際して生じる病状増悪機序の解明に役立つものと思われま

② IgA 腎症患児腎生検組織からのエンテロウイルスの検出

確定診断を得た腎疾患患児 29 例を対象とし、これら患児を IgA 腎症と診断された 10 例と、IgA 腎症以外の腎疾患 19 例（微小変化群：7 例、紫斑病性腎炎：10 例、膜性増殖性腎炎が 2 例）に分けました。生検時に得られた新鮮凍結腎組織と、生検と同時期に採取した末梢血中リンパ球から、エンテロウイルスの共通プライマーを用い PCR にてウイルスの検出を試み、さらに標準株との塩基配列を比較しました。凍結腎組織でのエンテロウイルスの検索では、IgA



腎症群においてのみ陽性バンドが検出され（3 例 / 10 例）、コクサッキーウイルス B 群ウイルス 1 型と相同性の高い株でした。末梢血リンパ球からの検討では、IgA 腎症群の腎組織から陽性バンドを認めた 1 例においてのみ PCR 陽性でした。今回の検討より、IgA 腎症患児の中には、コクサッキーウイルス B 群が腎炎の発症、進展に何らかの形で関与している症例があることが明らかになりました。

3) 呼吸器ウイルス感染症

Respiratory Syncytial ウイルス (RSV) を中心にウイルス性呼吸器感染症の重症化に関与する宿主因子の解析、及び感染に伴う気道過敏性発症機序の解明を目指して研究を行っています。

① RSV 感染と PGI₂

現在まで、宿主因子として宿主の遺伝子多型が検討され、免疫グロブリン G₂ 重鎖、肺サーファクタント A (SP-A)、SP-D、IL-4、IL-4 受容体、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IFN- γ 、TGF- β 1 などについて、それぞれの遺伝子多型と RSV 重症化との関連が報告されています。私達は Prostaglandin I₂ (PGI₂) の RSV 感染症における症状軽減効果を RSV 感染マウスモデルで明らかにし、さらにヒトで PGI₂ 合成酵素 (PGIS) のプロモーター領域内の転写因子認識配列の VNTR (variable number of tandem repeat) と RSV 感染症の重症度を検討しました。その結果、月齢 12 ヶ月未満の健康乳幼児において、RSV 感染時の体内での PGI₂ の産生量が RSV 感染症の重症度に関与することを明らかにしました。また、PGI₂ の RSV 感染症軽減効果は炎症性サイトカインの産生、樹状細胞の抗原提示能の抑制による T 細胞の活性化の抑制化によると考えられました。

② 「RSV 感染と気道過敏性」

RSV 感染と喘鳴、その後の気管支喘息への進展、また感染に伴う気道過敏性の発症は臨床での話題の一つです。気道過敏性との関連は RSV 感染による気道過敏性は感染単独

ではなく、アレルギー感作の存在下での感染により気道過敏性が生じ、その背景には肺での気道粘液 (Muc5ac) 産生の増加があり、その上位の Ca^{2+} 依存性クロライドチャンネルの一つの gob-5 の誘導によると考えられました。さらに IL-17, IL-23 との関連も示唆されました。

③ 「RSV 感染症の重症化のリスクファクターとしての未熟性」

乳幼児での RSV 感染症の重症化は、児の未熟性に起因するとされています。早期産児は正期産児より末梢単核球からのインターフェロンの分泌が低く、さらに乳幼児との成人の比較では乳幼児は成人より末梢単核球からのインターフェロンの分泌が低いことが知られています。私達ははインターフェロンの産生、シグナル伝達に不可欠の STAT-1 に着目し、その STAT-1 欠損マウスを用い RSV の感染実験を行いました。STAT-1 欠損マウスでは感染後 Th2 優位の炎症が誘導され、アレルギー感作のない条件下でも感染単独で gob-5, Muc5ac の発現が増加し RSV 気道過敏性が認められました。乳幼児における重症 RSV 感染症にはインターフェロン誘導の未熟性が関与することが推察され、感染後の II 型サイトカイン産生が優位な環境が気道粘液の産生を促し、重症 RSV 感染症の病像を形成すると考えられました。

以上、簡単ではありますが現在進行中の研究内容をご紹介します。教室紹介とさせていただきます。