博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏　　名	羽深　理恵
学　　位	博士（医学）
学位記番号	新大院博（医）第　967　号
学位授与の日付	令和２年９月 23 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
博士論文名	Innate Immune Responses in Serum and Cerebrospinal Fluid From Neonates and Infants Infected With Parechovirus-A3 or Enteroviruses （パレコウイルス A3 とエンテロウイルスに感染した新生児・早期乳児の血清・髄液中の自然免疫反応）
論文審査委員	主査　教授　菊地　利明 副査　教授　齋藤　玲子 副査　准教授　茂呂　寛

博士論文の要旨

【背景】パレコウイルス A3（Parechovirus-A3, PeV-A3）とエンテロウイルス（Enterovirus, EV）は、新生児・早期乳児に敗血症や髄膜脳炎を引き起こす代表的なウイルスである。PeV-A3 感染症は、EV 感染症と比較し、高熱、頻脈や末梢循環不全を認め、より重症であることが多い。一方、髄液所見では EV 感染症で髄液細胞数増多を伴う髄膜炎が多いことに対し、PeV-A3 感染症では髄液中にウイルスを検出するものの、髄液細胞数増多を認めないことが多い。申請者らは、この臨床像の違いを、PeV-A3 と EV に対する宿主の自然免疫反応の違いによると仮説を立て、血清・髄液中の主要なサイトカイン・ケモカイン濃度を測定し、比較検討した。

【方法】2015 年から 2018 年において、新潟大学およびその関連施設に発熱で入院した生後 4 ヵ月未満の乳児を対象とした。入院時の培養検査結果で細菌感染症と診断された症例および検体が残っていない症例は除外した。入院時の血清と髄液の検体から、リアルタイム PCR 法で PeV-A と EV を診断した。PeV-A3 と EV の遺伝子型を VP1 領域のシークエンス法で決定した。また、PeV-A3 と EV 両方が陰性であった児（non-PeV-A/EV）もコントロール群として含めた。各々の症例の血清・髄液のサイトカイン・ケモカイン 22 項目を MILLIPLEX MAP human cytokine/chemokine magnetic bead panel（Merck Millipore）で測定し、各グループ間でのサイトカイン・ケモカイン濃度を比較した。

【結果】192 名の発熱患児のうち、PeV-A3 感染児 16 名、EV 感染児 15 名、non-PeV-A/EV　8 名を評価した。血清中では、IFN-α2, CXCL9, CX3CL1, IL-15, IL-1Rα濃度が、PeV-A3 患児で EV 患児と non-PeV/EV 患児より高かった（各々P ＜ .02 vs. EV 患児, P ＜ .03 vs. non-PeV/EV 患児）。IL-6 は PeV-A3 患児で EV 患児より高かった（P = .007）が、non-PeV-A/EV 患児と差を認めなかった。一方、髄液中では、多くのサイトカイン・ケモカインが、EV 患児において、PeV-A3 患児と non-PeV-A/EV 患児より高値であった（P ＜ .001）。PeV-A3 患児の IFN-α2 濃度は、non-PeV-A/EV 患児より高値であった（P = 0.046）。

【考察】早期乳児、特に新生児の免疫系は未熟であり、2 型ヘルパーT 細胞へバランスが偏っている。ま

た、通常のウイルス感染症では、IFN-α/βが分泌され、1型ヘルパーT細胞が増加し、細胞障害性T細胞によりウイルスの排除が行われるが、ウイルス性敗血症では、IL-6, CXCL8, TNF-αなどの炎症性サイトカインが過剰に分泌され、2型ヘルパーT細胞へバランスが偏りウイルスを効率的に排除できない。本研究では、EV感染症と比較し、PeV-A3感染症でIL-6, CXCL8を含めた血清中の炎症性サイトカインが増加しており、これがPeV-A3感染症のより重症な全身症状と関与していると考えられた。2型ヘルパーT細胞へ偏った新生児・早期乳児の未熟な免疫系も、PeV-A3感染症が重症化する理由の１つとなっているかもしれない。髄液では、PeV-A3感染症でサイトカイン・ケモカインの増加はなく、髄液細胞数が増加していないことと関与することが考えられた。PeV-A3感染症とEV感染症は無治療で自然軽快することが多く、今回対象とした症例は全て経過良好で後遺症のない症例であった。IFN-αはウイルスを排除するのに重要なサイトカインであり、本研究の症例でIFN-α2が増加していたことは、ウイルス感染症からの回復につながっている可能性がある。

【結語】PeV-A3感染症とEV感染症で、血清・髄液中のサイトカイン・ケモカインのプロファイルが異なった。これは、新生児・早期乳児におけるPeV-A3感染症とEV感染症の異なる臨床像に関与していると考えられ、その病態生理を理解する上で重要な所見と考えられた。

審査結果の要旨

本研究は、パレコウイルスA3（Parechovirus-A3, PeV-A3）感染症とエンテロウイルス（Enterovirus, EV）感染症における、血清・髄液中の自然免疫反応が異なることを初めて示した研究である。PeV-A3とEVは、新生児早期乳新生児・早期乳児に敗血症や髄膜脳炎を引き起こす代表的なウイルスであるが、PeV-A3は1990年代に発見され、その病態は不明なところが多い。EV感染症と比較すると、PeV-A3感染症では、高熱、頻脈や末梢循環不全を認め、より重症であることが多い。一方、髄液所見ではEV感染症で髄液細胞数増多を伴う髄膜炎が多いことに対し、PeV-A3感染症では髄液中にウイルスを検出するものの、髄液細胞数増多を認めないことが多い。本研究では、PeV-A3感染症で血清中のサイトカイン・ケモカイン濃度が高く、EV感染症で髄液中のサイトカイン・ケモカイン濃度が高いことを明らかにした。これらが、各々の感染症の異なる臨床像に関与していると考えられた。

本論文は、PeV-A3とEVの病態生理を理解するうえで重要な所見を示しており、学位論文として価値のある論文と考える。