

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 武 田 昌 子

本研究は帯状疱疹後神経痛(postherpetic neuralgia:PHN)の発症と病態について調べるために、deoxyribonucleic acid (DNA)を抽出して human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)のアリルタイピングを行い、HLA アリルタイプとの関連を調べ、また疾患感受性遺伝子の存在を考慮してその存在領域の同定を試みた。一方、病態に関しては帯状疱疹後痛(postherpetic pain:PHP)モデルマウスを用いて解析を行い、下記の結果を得ている。

1. PHN 患者、帯状疱疹患者(PHNに移行しなかった患者)、健常日本人を対象として HLA-A、B、DRB1 のアリルタイピングを行い、PHN 患者においてのみ、*HLA-A*3303*、*B*4403* *DRB1*1302* の各アリルとの関連が明らかとなり、また *HLA-A*3303-B*4403-DRB1*1302*ハプロタイプとも関連が認められた。これにより、HLA 遺伝子は帯状疱疹の発症の段階の水痘帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus:VZV)の再活性化の段階で関与しているのではなく、PHN の発症にのみ関与していることが判明した。またこのハプロタイプは非常に強い連鎖不平衡が保たれていることも判明した。
2. 連鎖不平衡が保たれているヒト 6 番染色体上の 6p21.3 領域において HLA 遺伝子以外の真の疾患感受性遺伝子が存在する可能性を考えた。この領域に存在し、なおかつ機能的に考えられうる 2 つの候補遺伝子の NKp30 遺伝子と TNFA 遺伝子(プロモーター領域)の多型頻度について、健常日本人と PHN 患者とを比較したが、有意差は認められなかった。したがって、この 2 つの候補遺伝子は PHN の発症に関与していないことが判明した。
3. 2. で調べた 2 つの候補遺伝子以外でも、このヒト 6 番染色体上の 6p21.3 領域に疾患感受性遺伝子が存在している可能性が否定できないため、今度はマイクロサテライト法を用いてその存在の可能性を検討した。その結果、今回調べた範囲内ではこの領域に疾患感受性遺伝子の存在を示唆する所見は得られなかった。したがって、2、3 の結果をあわせると、現段階では HLA 遺伝子自身が PHN の発症に関与している疾患感受性遺伝子であると考えられる。
4. そこで、ヒトの PHN に相当するようなヒト単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus type I:HSV-I)による PHP モデルマウスを用いて、1) ヒトと同様に MHC ハプロタイプの違いにより PHP へ移行する割合が異なるかということ、MHC ハプロタイプの異なる BALB/c と C57BL/6 の 2 系統を用いて調べた。2) MHC 分子との関係により、T 細胞の関与を調べるために、胸腺欠損マウス(T 細胞機能が欠損しているマウス。系統は BALB/c)を用いて PHP へ移行する割合を調べた。

3) さらにウイルス感染の急性期に疾患の発症の場である脊髄後根神経節(dorsal root ganglia:DRG)を採取して HSV-I の存在と T 細胞について免疫組織染色法を用いて調べた。その結果、以下のことが判明した。

1) MHC ハプロタイプの異なる BALB/c と C57BL/6 の PHP への移行する割合を比較すると、C57BL/6 のほうが有意に移行する割合が高いことが判明した。つまり、PHP の発症に関しても、遺伝的素因の関与が示唆された。

2) 胸腺欠損マウスは、T 細胞機能が欠損しているためにウイルス増殖を抑制できず、慢性期に入る前に全て死亡した。一方興味深いことに急性期にこれらのマウスは痛覚関連刺激に反応せず、ウイルス感染による疼痛が生じなかったことが判明した。PHP へ移行しないことを確認することはできなかったが、少なくとも急性期の痛覚関連反応に T 細胞が関与している可能性が示唆された。

3) 急性期の DRG において BALB/c、C57BL/6、胸腺欠損マウスすべにおいて HSV-I を検出することができ、さらにウイルスの感染性に差があることが認められた。つまり、胸腺欠損マウスにおいては、ほぼすべてのニューロンが感染をしており、BALB/c においては約 30-40%程度、C57BL/6 においては数%程度であった。したがって、系統によりウイルスへの感受性が異なることが明らかとなった。また、T 細胞については、急性期の DRG において CD3 抗体、CD4 抗体により染色した結果、C57BL/6 では非常に浸潤の程度が強かったが、BALB/c においては、まばらにしか認められなかった。CD8 抗体によって染色した結果は両系統ともにその存在を認めることはできなかった。また、未感染の両系統のマウスと胸腺欠損マウスにおいては T 細胞の存在は認められなかった。つまり、PHP への発症率が高かった C57BL/6 では T 細胞、とくに CD4 陽性ヘルパー T 細胞の浸潤の程度が、ウイルス感染細胞の割合に対して非常に強く、T 細胞により神経細胞や神経線維が必要以上に傷害されるために PHP の発症率が高いと考えられる。ヒトにおける PHN と PHP モデルマウスでは、発症メカニズムが必ずしも一致していないと思われるが、T 細胞の過剰反応を惹起させ得る HLA アリルタイプが PHN の発症に関与している可能性が考えられる。

以上から、本論文は、ほとんど解明されていなかった PHN の発症のメカニズムと病態について、その発症に遺伝的素因の関与があること、またその HLA 遺伝子が免疫応答に関して重要な役割を担うことから免疫学的機構、すなわち T 細胞(特に CD4 陽性 T 細胞)の過剰反応によるニューロンの傷害がその病態の一部として考えられることを明らかにした。本研究により、PHN の発症のメカニズムについて一部解明されたことと、予防と治療に関して新たな可能性が見出されたかもしれないという点において、基礎的にも臨床的にも重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。