

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

CD4 T 細胞上に発現した HHV-6 受容体が DIHS の病態に果たす役割の解明

分担研究者 宮川 史 奈良県立医科大学皮膚科 講師

研究要旨

薬剤性過敏症症候群（DIHS/DRESS）の急性期における免疫反応は、他の薬疹と比べ Th2 反応が非常に優位となるが、そのメカニズムについては分かっていない。我々は以前、急性期の DIHS/DRESS 患者の末梢血において、HHV-6 受容体である CD134（OX40）を発現した CD4 T 細胞の割合が増加していることを報告した。本研究では DIHS 患者 12 例の検体を解析し、DIHS の急性期の末梢血単核球において、CD134 のリガンドである OX40L の発現も上昇していることを明らかにした。また CD134 陽性 CD4 T 細胞の割合は、OX40L 陽性 PBMC の割合と、好酸球数、血清 TARC 値といった Th2 反応の指標と正の相関を示した。OX40-OX40L の相互作用は Th2 分化を促進することが知られていることより、DIHS 急性期において、CD4 T 細胞上の CD134 の発現が HHV-6 の感染に重要であるだけでなく、CD4 T 細胞の Th2 分化にも関わっている可能性が考えられた。

A. 研究目的

DIHS 患者では急性期に好酸球と IL-5 の上昇、Th2 ケモカインである thymus and activation-regulated chemokine (TARC) と macrophage-derived chemokine (MDC) の上昇が、他の薬疹と比べ高度にみられることから、DIHS 急性期の免疫応答は、アレルギー応答である Th2 反応にシフトしている可能性が示唆される。我々は既に、急性期の DIHS 患者の CD4 T 細胞において、HHV-6 受容体である CD134 の発現が選択的に上昇していることを報告した。CD134 は OX40 と呼ばれ、T 細胞の補助刺激分子でもある。特異的リガンドである OX40L と相互作用することで Th2 反応を促進することが知られている。本研究では DIHS 患者 PBMC における OX40L の発現について解析し、DIHS において Th2 反応に関与しているかどうかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

当科で入院加療した DIHS 患者 12 症例（男性 7 例、女性 5 例、年齢中央値 59 歳、16～74 歳）を対象とした。コントロールとして播種状紅斑丘疹型薬疹（MPE）9 症例（男性 4 例、女性 5 例、年齢中央値 71 歳、36

～88 歳）の検体を用いた。急性期の患者血液より Ficoll にて末梢血単核球（PBMC）を分離し、抗 CD3、CD134、OX40L、CD4 抗体で染色し、フローサイトメーターで解析した。

（倫理面への配慮）

DIHS の診断、除外のために、human herpes virus (HHV)-6 DNA の検出を行う必要があるため、該当する薬疹患者の診察時には血液の採取を行っており、その検体の一部を用いた。試料提供者が採血時に痛みや不快感を起さうるが、通常採血であるので安全性に問題はなく、試料提供者への侵襲の程度も軽微である。本研究の実施にあたっては、奈良県立医科大学医の倫理審査委員会の許可を得た上で、試料提供者には本委員会で承認された説明文書に沿って検査の詳細について説明し、同意を得た上で試料を採取した。

C. 研究結果

CD134 を発現した CD4 T 細胞の割合は、DIHS 患者、MPE 患者ではそれぞれ $35.0 \pm 3.65\%$ 、 $7.56 \pm 1.35\%$ であり、DIHS 患者において有意に高かった。OX40L を発現した PBMC の割合も、DIHS 患者、MPE 患者におい

て、それぞれ $3.07 \pm 0.56\%$ 、 $0.53 \pm 0.18\%$ であり、DIHS 患者において有意に高かった。OX40L は、樹状細胞のみならず T 細胞など複数の免疫細胞で発現の上昇がみられた。CD134 および OX40L の発現は DIHS 回復期には低下した。さらに DIHS 患者における CD134 陽性 CD4 T 細胞の割合は、PBMC 上の OX40L 陽性細胞の割合、および好酸球数、血清 TARC 値といった Th2 反応に関連する指標とは正の相関を示したが、他の指標とは相関を示さなかった。

D. 考察

DIHS 患者急性期において、CD134 (OX40) 陽性の CD4 T 細胞の割合および OX40L 陽性の PBMC の割合は増加しており、互いに正の相関を示したことから、DIHS 患者においては OX40-OX40L ligation が起こっている可能性が考えられた。さらに CD134 陽性 CD4 T 細胞の割合は、Th2 反応に係る指標である好酸球数、血清 TARC 値と相関したことから、DIHS では OX40-OX40L ligation がナイーブ CD4 T 細胞の Th2 分化を促進している可能性が考えられた。本研究の結果は、DIHS の病態に対する理解を深めただけではなく、CD134 をターゲットにした治療法を樹立できる可能性を秘めている。すなわち抗 CD134 抗体等の CD134 をターゲットにした治療法が HHV-6 の感染と Th2 反応を抑制することで DIHS の発症を予防あるいは DIHS の治療となりうる可能性があると考えられた。

E. 結論

DIHS の急性期において、CD4 T 細胞上の CD134 の発現が HHV-6 の拡散に必要であるだけでなく、Th2 反応を促進させている可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyagawa F, Asada H: Current perspective regarding the immunopathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome /drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS). *Int J Mol Sci* 22(4):2147, 2021
2. Kanatani Y, Miyagawa F, Ogawa K, Arima A, Asada H: Parallel changes in serum thymus and activation-regulated chemokine levels in response to flare-ups in drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol* 47(11):e417-e419, 2020
3. Ommori R, Nakamura Y, Miyagawa F, Shobatake C, Ogawa K, Koyama F, Sho M, Ota I, Kitahara T, Hontsu S, Muro S, Asada H: Reduced induction of human β -defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Clin Exp Dermatol* 45(8):1055-1058, 2020
4. Miyagawa F, Nakamura-Nishimura Y, Kanatani Y, Asada H: Correlation Between Expression of CD134, a Human Herpesvirus 6 Cellular Receptor, on CD4+ T cells and Th2-type Immune Responses in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Acta Derm Venereol* 100(6):adv00102, 2020
5. Mitsui Y, Ogawa K, Miyagawa F, Azukizawa H, Yoshikawa T, Asada H: Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms or non-drug-related erythroderma with a persistent human herpesvirus 6 infection. *J Dermatol* 47(2):e44-e46, 2020
6. 中島杏奈、小川浩平、宮川 史、小豆澤宏明、浅田秀夫、濱田健吾、高 淑子: BCG ワクチン接種後の乳児に生じた乾癬様皮疹の 1 例. *臨床皮膚科*

74(2):157-163, 2020

2. 書籍

1. 宮川 史、浅田秀夫:薬剤性過敏症症候群のバイオマーカーとしての血清TARCの有用性. アレルギーの臨床 41(1):74-78. 北隆館, 2021
2. 宮川 史、浅田秀夫:薬剤性過敏症症候群のバイオマーカーの探索. アレルギーの臨床 40(11):901-905, 北隆館, 2020
3. 宮川 史:薬剤師のための特別講義! 専門医が教える薬疹、薬剤性皮膚障害 (第11回) 薬剤性過敏症症候群. 橋爪秀夫監修. 調剤と情報 26(12):2150-2154, じほう, 2020

3. 学会発表

1. 宮川 史, 西村友紀, 金谷悠司, 浅田秀夫:薬剤性過敏症症候群におけるTh2反応のメカニズム. 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 高知, 令和2年12月22-24日
2. 御守里絵, 西村友紀, 正嶋千夏, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫:表皮自然免疫応答に着目したEGFR阻害薬による薬疹の病態解明. 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 高知, 令和2年12月22-24日
3. 岡村理沙, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫:B型肝炎ワクチン予防接種部位に生じた皮膚偽リンパ腫の1例. 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 高知, 令和2年12月22-24日
4. Nishimura Y, Miyagawa F, Watanabe H, Kira M, Nakajima S, Higashi Y, Asada H: Persistent HHV-6 infection has an increased risk of more severe complications in patients with DIHS. The 45th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting, December 11-13, 2020
5. Ommori R, Nakamura Y, Miyagawa F,

Shobatake C, Ogawa K, Koyama F, Sho M, Ota I, Kitahara T, Hontsu S, Muro S, Asada H: Reduced induction of human β -defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by EGFR inhibitors. The 45th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting, December 11-13, 2020

6. 山岡昂平, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫:ドセタキセルによる薬剤性ループスが考えられた2例. 第71回日本皮膚科学会中部支部総会学術大会, Web開催, 令和2年10月10-11日
7. 多良安紀子, 宮川 史・浅田秀夫: α -gal感作による牛肉アレルギーにより, TAV1による治療を回避せざるを得なかった1例. 第71回日本皮膚科学会中部支部総会学術大会, Web開催, 令和2年10月10-11日
8. 福田敬子, 新熊 悟, 岩佐健太郎, 松本優香, 西村友紀, 正嶋千夏, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫:パッチテストが有用であった非イオン性ヨード造影剤による遅発型薬疹の1例. 第479回日本皮膚科学会大阪地方会, Web開催, 令和2年9月26日
9. 笥 祐未, 中島杏奈, 宮川 史, 浅田秀夫: ω グリアジンによる食物依存性運動誘発性アナフィラキシーの1例. 第119回日本皮膚科学会総会, Web開催, 令和2年6月4-7日
10. 山岡昂平, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫:抗PD-1抗体投与後に乾癬様皮疹が見られた1例. 第119回日本皮膚科学会総会, Web開催, 令和2年6月4-7日
11. 中島杏奈, 金谷悠司, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫:ベラパミルが原因と考えられた偽リンパ腫の1例. 第119回日本皮膚科学会総会, Web開催, 令和2年6月4-7日
12. 青木郁樹, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀夫:薬剤性過敏症症候群(DIHS)との鑑

別が必要であった麻疹の1例. 第119回
日本皮膚科学会総会, Web開催, 令和2
年6月4-7日

13. 笈 祐未, 小川浩平, 宮川 史, 浅田秀
夫: アムロジピンベシル酸塩が原因と
考えられた露光部に出現した苔癬型薬
疹の1例. 第477回日本皮膚科学会大阪
地方会, 大阪市, 令和2年2月1日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし