

審査の結果の要旨

氏名三角 史

本研究はヒトサイトメガロウイルス (Human Cytomegalovirus; CMV) の母子感染について、

1. 妊婦の血清学的抗体検査における感染時期特定のための CMV IgG-AI (IgG-Avidity Index) を組み入れた臨床的アプローチの有用性の検討
2. 母体の CMV 感染を把握する新たな検査法開発を目指した、CMV 感染時に特異的な反応を示す細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte; CTL) 集団に関する検討を行ったものであり、下記の知見を得ている。

1-1.妊娠初期 (妊娠 16 週未満) に血清中の CMV IgG, IgM 抗体測定を行った妊婦 3122 人を対象とした前向きコホート研究の結果、妊娠初期 IgM 陽性の集団に対し CMV IgG-AI を測定することで、先天感染を起こすハイリスク群の絞り込みがある程度可能であった。しかし、CMV IgG-AI の検査方法の標準化には未だ課題が残されており、その経時的な推移をみても感染時期の正確な特定は難しいと考えられた。

1-2.上述のコホート研究で妊娠初期に CMV IgG が陰性であった集団における妊娠中の IgG 陽転化が 0.4%であったのに対し、複数回の妊娠において妊娠初期に CMV IgG, IgM 抗体価測定を行った 240 例の解析では、初回妊娠時に IgG 陰性であった妊婦の次回妊娠時の IgG 陽転化率は 6.1%と大きく異なる結果であった。陽転化した妊婦は全例 1 から 3 歳の子供をもつ母親であり、子供の唾液や尿を介した CMV 感染のハイリスク群と考えられた。3 歳未満の子供がいて次の妊娠を目指す母親に対しては、妊娠中のみならず妊娠前から CMV 感染予防策の啓蒙を行う必要性が示唆された。

1-3.CMV 感染既往と考えられる妊娠初期 CMV IgG 陽性, IgM 陰性の妊婦からも先天感染をみとめ、従来知見通り先天性 CMV 感染症が妊娠中の初感染だけでなく再感染や再活性化においても発症することが確認された。このため、母体の血清学的抗体検査だけで先天感染症例を完全に検出することは困難であると考えられた。

2-1.妊婦末梢血における全 CTL 中の CMVpp65 抗原認識 CTL の割合および反応性 IFN γ 産生 CTL の割合は、妊娠中の CMV 感染の有無を反映しており、かつ先天感染を起こすハイリスク症例の予測の指標になる可能性があると考えられた。

2-2. 妊婦末梢血から得た CMV 抗原認識 CTL の scRNA-seq (single cell RNA sequence) を行うことでその遺伝子発現プロファイルをみることができ、母体の CMV 感染時期や持続感染の状態を反映した情報を得ることができた。

2-3. 上述の scRNA-seq で得られた発現遺伝子をクラスタリングすると、妊娠中の初感染を疑う AI が低値の妊婦において LAIR2 の発現が特徴的であった。LAIR2 は免疫寛容や免疫疲弊に関与する遺伝子として知られており、胎児へウイルス移行を生じる妊婦の CMV 感染に対する免疫防御の脆弱性に関与している可能性が示唆された。LAIR2 が妊婦の CMV 感染の活動性を把握する新たな指標の候補となり得ると考えられた。

2-4. 同クラスタリングの結果、persistent IgM の妊婦から得た CMV 抗原認識 CTL において、既往感染の場合には存在しない複数のクラスターが確認された。特に、CTL の活性化マーカーとされる JUN/FOS が高発現であったことから、persistent IgM の妊婦において、CMV 抗原認識 CTL は活性化状態にあることが示唆され、免疫学的には CMV IgM 陰性の既往感染妊婦とは異なる状態にあると考えられた。

以上、本論文では、大規模な妊婦の CMV IgG, IgM 抗体価測定および CMV IgG-AI 測定データの解析により、現在臨床で行われている妊娠中の CMV 感染のスクリーニング法について、その有用性と限界を示した。また、妊婦の CMV 感染において、CMV 抗原認識 CTL の細胞特性に着目した点は新規性があり、今後、妊娠中の CMV 感染状態を精密に把握する検査法の開発につながる可能性があることが示唆された。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。