

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2017年8月10日放送

「第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ②

シンポジウム3-3 蚊刺過敏症とEBウイルス感染症」

奈良県立医科大学 皮膚科  
教授 浅田 秀夫

## はじめに

本日は、「蚊刺過敏症」という病気について、その特徴や原因を中心にお話をさせていただきます。

「蚊刺過敏症」は、別名「蚊アレルギー」と呼ばれることもあり、蚊に刺された刺し口を中心に、水ぶくれや壊死を伴う発赤腫脹がみられる病気です。

ただし、蚊に刺されたところが強く腫れるというだけでは、本当の「蚊刺過敏症」とはいえません。局所の激しい炎症反応に加えて、同時に、発熱、リンパ節の腫脹、肝機能障害などの全身症状も伴ってくる状態を「蚊刺過敏症」と呼んでいます。

近年このような「蚊刺過敏症」の基礎に、EBウイルス(EBV)が感染したNK細胞の増殖症が潜んでいて、将来NKリンパ腫の発症に至ることが解ってきました。



## EBウイルスとは

まず、この疾患に深く関わっている EBV とはどのようなウイルスなのかについて、説明させていただきます。EBV は Burkitt リンパ腫という悪性リンパ腫から発見されたヘルペスウイルス科に属するウイルスで、B リンパ球に感染し、この細胞を不死化させる腫瘍ウイルスとしてよく知られています。世界中に広く分布し、幼少児期の感染では不顕性、思春期以降の初感染では伝染性単核症という病気を引き起こします。

近年、このウイルスが B リンパ球の腫瘍化だけではなく、さまざまな腫瘍に関わっていることが明らかになってきました。たとえば造血器系の細胞では、NK 細胞あるいは T リンパ球にも感染して、これらの細胞の増殖性疾患にも関わっていることがわかってきました。これらの、EBV が感染した NK 細胞や T 細胞の増殖症では、しばしば特異な皮膚症状が見られることが明らかになってきています。その一つが「蚊刺過敏症」と呼ばれる疾患です。

## EBV 感染 NK 細胞増殖症と蚊刺過敏症の関係

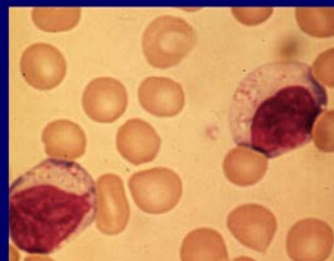
しかし最近まで、「蚊刺過敏症」の発症メカニズムはほとんど謎に包まれていました。そこで私たちは、「蚊刺過敏症」を免疫学的に研究して、「EBV 感染 NK 細胞増殖症」と「蚊刺過敏症」との間でどのような関係があるのかを調べてみました。

この研究を始めたきっかけですが、たまたま一人の患者さんが診察室を訪れ、捕まえてきた黒い蚊を見せながら、「この蚊に刺されるといつも、刺されたところがひどく腫れ、水ぶくれができ、そして熱も出ます」とおっしゃいました。実際、皮膚を見てみますと、以前、蚊に刺された部位に、明らかな癬痕が残っていて、普通の虫さされとはかなり違うという印象でした。そこで、患者さんが持参された蚊から抽出した成分を用いて、皮膚試験、すなわちスクラッチパッチテストを行いました。その結果、局所に水疱の形成を伴う強い発赤腫脹を認めました。また、この患者の血液を調べたところ、末梢血液中に NK 細胞が非常に増えており、その NK 細胞中には EBV が潜伏感染していることが明らかになりました。

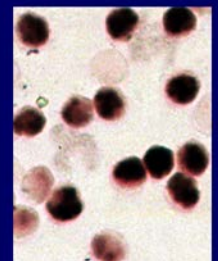
### EBウイルス

- Burkittリンパ腫から発見されたヘルペスウイルス科に属するウイルス
- Bリンパ球に感染し不死化させる
- 世界中に広く分布
- 幼少児期の感染では不顕性、思春期以降の初感染では伝染性単核症を発症

蚊刺過敏症の患者の末梢血液中にはEBウイルスが潜伏感染したNK細胞が増加している



末梢血液中にNK細胞が増加している



NK細胞中にEBウイルスが潜伏感染している

そこで次に、患者さんのリンパ球のどのサブセットが、蚊に反応するのかを調べました。患者さんのリンパ球を CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、NK 細胞の各サブセットに分けて、それぞれを蚊の抗原で刺激しましたところ、CD4 陽性 T 細胞、すなわちヘルパー T 細胞が蚊の抗原に対して強く反応することがわかりました。

このヘルパー T 細胞は、蚊の中でも特にヒトスジシマカという蚊、いわゆるヤブ蚊ですけれども、その蚊の唾液腺の抽出物に対して、非常に強く反応することが明らかになりました。

### 蚊の抗原刺激により EBV が再活性化する

つぎに、EBV が感染した NK 細胞について、この細胞が病態にどのように関わっているのかを検討しました。

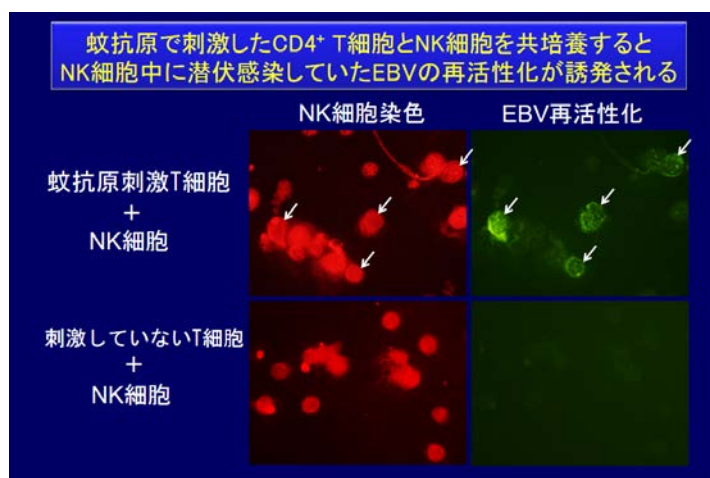
まず、患者のヘルパー T 細胞を、蚊の抗原で、前もって刺激して、活性化した T 細胞と、患者の NK 細胞とを共培養して見ました。

通常、通常 NK 細胞中の EBV は増殖せず、じっと潜んだ状態、すなわち潜伏感染していますが、蚊の抗原刺激を受けたヘルパー T 細胞と共培養をしますと、NK 細胞の一部で EBV が再活性化し、増殖してくることが判明しました。したがって、蚊の抗原刺激によって活性化されたヘルパー T 細胞から、何らかの刺激が NK 細胞に入って、NK 細胞中に潜んでいた EBV の再活性化が誘発されたものと考えられます。

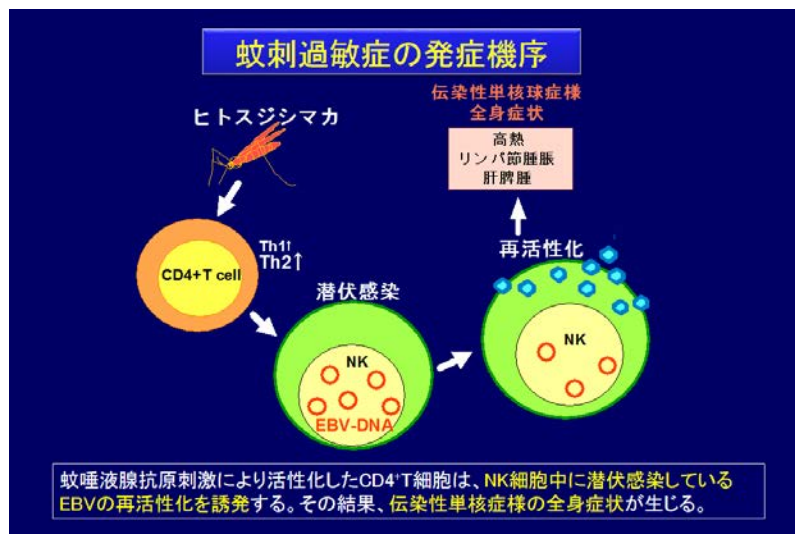
このように試験管内では、蚊の抗原刺激により EBV が再活性化することがわかりましたが、「生体内でも実際に、ウイルスの再活性化がみられるのかどうか？」を検討するため、血液中のウイルス DNA 量を調べてみました。すなわち、蚊に刺されて発熱している時と、蚊に刺されていない平熱時とで、血漿中の EBV DNA 量を比べました。その結果、平熱時には、EBV は血漿中には検出できないか、検出できてもわずかですが、「蚊刺過敏症」を発症して発熱している時には、ウイルス DNA 量が増加することがわかりました。

すなわち、おそらく「蚊刺過敏症」の時には、EBV の再活性化が起こり、血液中にウイルスが増加してくるものと考えられました。

以上の知見から、「蚊刺過敏症」では、「なぜ、蚊に刺された局所だけでなく、全身症状が見られるのか？」という問いに対して、1つの仮説が考えられます。



すなわち、「蚊刺過敏症」の患者さんでは、蚊に刺されるとヘルパーT細胞が強く活性化され、さらに活性化されたT細胞からNK細胞に刺激が入り、NK細胞中に潜伏感染していたEBVが再活性化してくる。その結果、増殖したウイルスが血液中に流れて、発熱、リンパ節腫脹、肝機能障害、などの伝染性単核症に似た全身症状がみられるのではないかと考えられます。すなわち、「蚊刺過敏症」とは「蚊に対するアレルギー反応」というだけではなく、蚊に刺されることによって誘発された「EBV再活性化症候群」のようなもの、と考えることができます。



### 「蚊刺過敏症」と発がんの関係

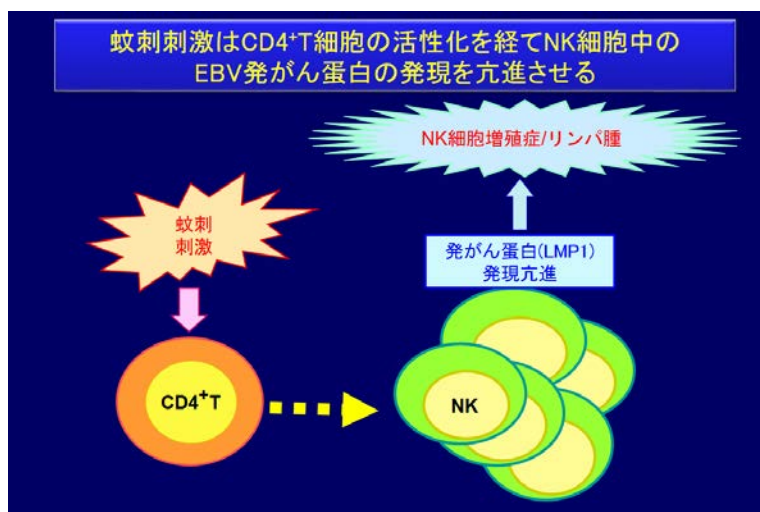
つぎに、「蚊刺過敏症」と発がんとの関係についてお話しします。

「蚊刺過敏症」の発症に、「EBV感染NK細胞」が重要な役割を担っていることがわかってきましたが、蚊刺過敏症患者の多くが、将来NKリンパ腫を発症することを考えると、「蚊刺過敏症」が逆に、「NK細胞の腫瘍化」に何らかの促進的な役割を果たしているのではないかと考えました。



そこで、EBVのlatent membrane protein 1 すなわち LMP1 という発がんタンパクに注目し、この分子の発現が、蚊の抗原刺激により亢進するかどうかを検討しました。試験管内で、患者の末梢血単核球を、蚊の抗原で刺激しましたところ、CD4陽性T細胞の活性化を経て、最終的にNK細胞中のLMP1の発現が、著明に亢進することが明らかになりました。

そこで、蚊の抗原刺激により、NK細胞中の発がんタンパクの発現が亢進するのなら、実際にNK細胞の増殖も亢進す



るのではないかと考え、NK 細胞数を経時的に測定してみました。その結果、蚊の抗原刺激によってNK 細胞が幼若化して増殖することが明らかになりました。すなわち「蚊刺過敏症」の患者さんでは、蚊に刺されることにより、NK 細胞の増殖が亢進し、悪性リンパ腫に進展してゆくのではないかと考えられます。

このように、「蚊刺過敏症」と「NK リンパ腫」という一見無関係に見える2つの疾患が、EBV を介して、深く関わっていることが解ってきました。

以上、本日は「蚊刺過敏症」というユニークな疾患について、その発症機序を中心に紹介させていただきました。