

Title	同種造血細胞移植後ヒトヘルペスウイルス6型の再活性化の免疫学的機序の解明
Sub Title	HHV-6 reactivation and its association with dynamics of CD134-positive T cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.
Author	山崎, 理絵(Yamazaki, Rie)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>【背景】 同種造血幹細胞移植後(HSCT)のヒトヘルペスウイルス6型(human herpesvirus 6: HHV-6)の再活性化は、重篤な中枢神経合併症を引き起こすが、そのリスク因子に関しては不明な点が多い。</p> <p>【概要】 まずHSCT患者34例を対象に、デジタルPCR及びリアルタイムPCRを用いて血漿中のHHV-6 DNA量を測定し、CD4+ T細胞におけるHHV-6Bの特異的受容体であるCD134発現率とHHV-6再活性化の関連について前向きに検討した。HHV-6再活性化群では非再活性化群と比較して移植前のCD4+ T細胞におけるCD134発現率(CD134/CD4比)が有意に高値であった(3.8% [0.4–25.6] vs. 1.5% [0.4–3.7], P</p> <p>さらに対象症例を増やし109例について移植前のCD134+CD4+T細胞の絶対数を調べたところ、high copy数の活性化あるいはHHV-6関連CNS合併症をきたし治療を必要とした症例(要治療群: N = 10)において、治療不要群(N = 99)に比べ移植前のCD134+CD4+T細胞の絶対数が有意に多いことが確認された(8.1/μl[2.8–78.7] vs. 2.1/μl[0.02–75.5], P = 0.01)。多変量解析でも、移植前のCD134+CD4+細胞の絶対数が高い症例において、移植後治療を必要とするような重篤なHHV-6再活性化を起こすリスクが有意に高いことが判明した。(odds比= 16.9, 95%信頼区間: 1.8–159.0; P = 0.01)</p> <p>【結語】 移植後のHHV-6再活性化のリスク因子として、移植前のCD134/CD4比が高値であることを同定した。さらに、重症化のリスク因子としてCD134+CD4+T細胞の絶対数高値が同定され、移植前のCD134+CD4+T細胞数モニタリングにより、移植後HHV6再活性化および重症化を予測することができると考えられた。</p> <p>Background: Human herpesvirus 6 (HHV-6) causes life-threatening central nervous system disorders after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). We prospectively evaluated the relationship between HHV-6 reactivation and CD134+ T cells in the recipients of allo-HSCT.</p> <p>Methods and Results: First, HHV-6 viral load in plasma was quantitatively measured weekly after allo-HSCT by digital polymerase chain reaction in 34 patients. The ratio of CD134 in CD4+ T cells (CD134/CD4 ratio) was serially measured by flow cytometry before and after HSCT. The CD134/CD4 ratio before HSCT was significantly higher in patients with HHV-6 reactivation than in those without (median, 3.8% vs 1.5%, P</p> <p>Second, CD134+CD4+ T cell absolute count before HSCT was measured in 109 patients. HHV-6 viral load was measured only by real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR).HHV-6 was detected in 48 patients. Ten patients developed severe HHV-6 reactivation which needed antiviral therapy: 5 were preemptively treated for high copy numbers of HHV-6 DNA and 5 were therapeutically treated for HHV-6 related CNS disorder. CD134+CD4+ T cell count before HSCT was significantly higher in patients with necessity of antiviral therapy (N=10)than those without (N = 99) (8.1/μl [2.8–78.7] vs. 2.1/μl [0.02–75.5], P = 0.01). In multivariate analysis, higher CD4+CD134+ T cell count before HSCT remained to be significantly associated with the incidence of severe HHV-6 reactivation (odds ratio = 16.9, 95% confidence interval: 1.8–159.0, P = 0.01).</p> <p>Conclusions: A higher CD134/CD4 ratio was associated with a higher risk of HHV-6 reactivation. Furthermore, higher count of CD134+CD4+ cells before HSCT was associated with a higher risk of treatment-requierd severe HHV6-reactivation, suggesting that monitoring of CD134+CD4+ cells may be a promising marker for predicting treatment- requierd HHV-6 reactivation after allo-HSCT.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190007

研究代表者	所属	医学部クラスター部門	職名	助教(有期・医学部)	補助額	300 (A) 千円
	氏名	山崎 理絵	氏名(英語)	Rie Yamazaki		
研究課題(日本語)						
同種造血細胞移植後ヒトヘルペスウイルス6型の再活性化の免疫学的機序の解明						
研究課題(英訳)						
HHV-6 reactivation and its association with dynamics of CD134-positive T cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.						
1. 研究成果実績の概要						
<p>【背景】同種造血幹細胞移植後(HSCT)のヒトヘルペスウイルス6型(human herpesvirus 6: HHV-6)の再活性化は、重篤な中枢神経合併症を引き起こすが、そのリスク因子に関しては不明な点が多い。</p> <p>【概要】まず HSCT 患者 34 例を対象に、デジタル PCR 及びリアルタイム PCR を用いて血漿中の HHV-6 DNA 量を測定し、CD4+ T 細胞における HHV-6B の特異的受容体である CD134 発現率と HHV-6 再活性化の関連について前向きに検討した。HHV-6 再活性化群では非再活性化群と比較して移植前の CD4+ T 細胞における CD134 発現率(CD134/CD4 比)が有意に高値であった(3.8% [0.4-25.6] vs. 1.5% [0.4-3.7], $P < 0.01$)。多変量解析では、移植前に CD134/CD4 比が高い症例(odds 比 = 10.5, 95%信頼区間: 1.3-85.1; $P = 0.03$)と、臍帯血移植を含む HLA 不適合移植において(odds 比 = 15.4, 95%信頼区間: 2.0-121.0; $P = 0.04$)、移植後 HHV-6 再活性化のリスクが有意に増加することが判明した。</p> <p>さらに対象症例を増やし 109 例について移植前の CD134+CD4+T 細胞の絶対数を調べたところ、high copy 数の活性化あるいは HHV-6 関連 CNS 合併症をきたし治療を必要とした症例(要治療群: $N = 10$)において、治療不要群($N = 99$)に比べ移植前の CD134+CD4+T 細胞の絶対数が有意に多いことが確認された($8.1/\mu\text{l}$ [2.8-78.7] vs. $2.1/\mu\text{l}$ [0.02-75.5], $P = 0.01$)。多変量解析でも、移植前の CD134+CD4+細胞の絶対数が高い症例において、移植後治療を必要とするような重篤な HHV-6 再活性化を起こすリスクが有意に高いことが判明した。(odds 比 = 16.9, 95%信頼区間: 1.8-159.0; $P = 0.01$)</p> <p>【結語】移植後の HHV-6 再活性化のリスク因子として、移植前の CD134/CD4 比が高値であることを同定した。さらに、重症化のリスク因子として CD134+CD4+T 細胞の絶対数高値が同定され、移植前の CD134+CD4+T 細胞数モニタリングにより、移植後 HHV6 再活性化および重症化を予測できると考えられた。</p>						
2. 研究成果実績の概要(英訳)						
<p>Background: Human herpesvirus 6 (HHV-6) causes life-threatening central nervous system disorders after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). We prospectively evaluated the relationship between HHV-6 reactivation and CD134+ T cells in the recipients of allo-HSCT.</p> <p>Methods and Results: First, HHV-6 viral load in plasma was quantitatively measured weekly after allo-HSCT by digital polymerase chain reaction in 34 patients. The ratio of CD134 in CD4+ T cells (CD134/CD4 ratio) was serially measured by flow cytometry before and after HSCT. The CD134/CD4 ratio before HSCT was significantly higher in patients with HHV-6 reactivation than in those without (median, 3.8% vs 1.5%, $P < 0.01$). In multivariate analysis, a higher CD134/CD4 ratio before HSCT was significantly associated with the incidence of HHV-6 reactivation (odds ratio, 10.5 [95% confidence interval, 1.3-85.1], $P = 0.03$).</p> <p>Second, CD134+CD4+ T cell absolute count before HSCT was measured in 109 patients. HHV-6 viral load was measured only by real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR).HHV-6 was detected in 48 patients. Ten patients developed severe HHV-6 reactivation which needed antiviral therapy: 5 were preemptively treated for high copy numbers of HHV-6 DNA and 5 were therapeutically treated for HHV-6 related CNS disorder. CD134+CD4+ T cell count before HSCT was significantly higher in patients with necessity of antiviral therapy ($N=10$)than those without ($N = 99$) ($8.1/\mu\text{l}$ [2.8-78.7] vs. $2.1/\mu\text{l}$ [0.02-75.5], $P = 0.01$). In multivariate analysis, higher CD4+CD134+ T cell count before HSCT remained to be significantly associated with the incidence of severe HHV-6 reactivation (odds ratio = 16.9, 95% confidence interval: 1.8-159.0, $P = 0.01$).</p> <p>Conclusions: A higher CD134/CD4 ratio was associated with a higher risk of HHV-6 reactivation. Furthermore, higher count of CD134+CD4+ cells before HSCT was associated with a higher risk of treatment-required severe HHV6-reactivation, suggesting that monitoring of CD134+CD4+ cells may be a promising marker for predicting treatment-required HHV-6 reactivation after allo-HSCT.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Nakayama H, Yamazaki R, et al.	Human Herpesvirus 6 Reactivation Evaluated by Digital Polymerase Chain Reaction and Its Association With Dynamics of CD134-Positive T Cells After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	J Infect Dis, 220 (6), 1001-7	2019 Aug 9			