

公益財団法人 三重医学研究振興会  
令和元年度医学研究助成金研究成果報告書

2020年2月22日

緑の風記念三重医学研究振興会賞（基礎医学、看護学部門）

報告者 氏名（年齢） 近藤 誠 （41歳）

○受賞の感想と今年の抱負

この度、緑の風記念賞を受賞賜りまして大変光栄に思います。日本紅斑熱は三重県が毎年最多発生地域であり、

重傷感染症であるためその病態解明ならびに治療法や予防法に寄与することが重要と考えます。

またリケッチア感染症は好酸球の消失が補助診断の一つにもなり、なんらかのリケッチアの宿主 Th2 型反応に対する阻害機序

が働いていると推測されます。つまり、*R. japonica* が宿主免疫系からの逃避のため、

宿主好酸球応答を抑制する何らかの免疫学的作用を引き起こし、結果として好酸球が消失すると仮説を立てました。

日本紅斑熱における宿主の好酸球数抑制の機序もその生物学的意義も不明で、その解明が病態の解明と治療に直結する可能性があります。

必ずや、感染患者サイトカインプロファイルを明らかにし好酸球が消失する機序を解明します。

○受賞テーマ

リケッチア感染症と Th2 免疫系の抑制機序に関する研究

○研究外用と将来の展望

日本紅斑熱は致死的病態を取ることもある、日本で同定された重症のリケッチア感染症で、患者の発生報告は全国的に年々増加している。

とりわけ三重県の伊勢志摩地方では日本紅斑熱が毎年数十例発症し、国内でも屈指の endemic area である。

日本紅斑熱は発熱、全身の皮疹、肝機能障害、倦怠にて発症し、感染初期に適切な加療がなされなければ、播種性凝固症候群(DIC)を生じ、重症例では死亡例も報告されている。

ミノサイクリンが抗生剤の第一選択となり、ニューキノロン系抗生剤が第二選択とされるが、症例報告のみで、これらの有効性の統計学なエビデンスはない。

この2剤を併用による治癒期間の短縮の報告もあり、2剤の併用がサイトカインストームを抑制し、治癒期間を短縮させていると推測されているが、学術的な根拠はない。

我々は日本紅斑熱の罹患患者の大半において好酸球が著しく減少、消失することを経験している。*R. japonica* はマダニ刺傷を介して媒介される。

マダニ刺傷は好酸球増多を起こす可能性はあっても減少をきたす可能性は少なく、*R. japonica* に起因する反応と考えられる。

申請者らは先ず研究の同意を得た日本紅斑熱罹患感染患者の急性期と回復期の血清中の IL-33, IL-5, IL-13 はじめ自然免疫、獲得免疫系のサイトカインネットワーク構成する

各種サイトカインを ELISA 法にて測定し、ついで末梢血中の細胞内サイトカイン測定を行い、感染患者サイトカインプロファイルを明らかにし好酸球が消失する機序を解明する。

申請者らは、これまで自然発症型アトピー性皮膚炎や花粉症免疫療法などアレルギー性炎症の発症機序の解明と治療の研究を行い

(J Immunol 2000, 2006. Nat Immunol 2000. PNAS 2002. J Clin Invest 2005. JACI 2007, 2009, 2015, 2016)、皮膚炎にて産生増加するサイトカインの重要性を証明してきた。

また当科は以前から兵庫医科大学との共同研究において IL-33 がグループ 2 自然リンパ球 (Group 2 innate lymphoid cells: ILC2s) を刺激し、特に好酸球増加に関わる IL-5 など Th2 サイトカインを産生することで自然アレルギーに関与していることや、IL-33 が抗原と共に Th2 細胞を刺激して IL-5/IL-13 産生を増強し、

獲得型アレルギーの発症・増強にも関与するなどの研究に深くかかわってきた (PNAS 2013;110:13921-6)。

その解明が病態の解明と治療に直結する可能性がある。

リケッチアの宿主 Th2 型反応に対する阻害機序の解明は、新規の免疫機序と新たな日本紅斑熱の予防・治療法開発のための基盤的研究となると確信する。

好酸球誘導に関与するサイトカインの IL-33 は様々な臓器の上皮細胞や血管内皮細胞の核内に局在し danger signal により短時間で細胞外に放出され、

ILC2 に作用し Th2 サイトカインを産生する自然アレルギーに関与する。一方、IL-33 は抗原と共に Th2 細胞を刺激し、多量の IL-5、IL-13 産生を増強し、

獲得型アレルギーの発症、増強にも関与する (Cytokine Frontiers. 2014 ;267-99.)。R. japonica はダニ刺傷より単球および組織の血管内皮細胞に感染し増殖し、

次いで血行性に全身に播種し、重症例では DIC を引き起こす。この増殖過程において、宿主からの免疫反応の回避のため、宿主の好酸球産生を抑制することが想定される。

日本紅斑熱の感染患者に対する新規の治療法や予防法に寄与する期待され、研究の意義は非常に高いと考える。

○本研究の関する代表的な原著論文 (5 編)

1) Makoto Kondo, Shigehiro Akachi, Mitsuo Kawano, Keiichi Yamanaka, Akisa Yamagiwa, Esteban C. Gabazza, Katsuhiko Ando, Hitoshi Mizutani. Improvement in early diagnosis of Japanese spotted fever by using a novel Rick PCR system. J Dermatol. 2015;42:1066.

2) Makoto Kondo, Masami Nishii, Esteban C. Gabazza, Ichiro Kurokawa, Shigehiro Akachi. Nine cases of Japan spotted fever diagnosed at our hospital in 2008. Int J Dermatol. 2010;49:430.

3) Makoto Kondo, Hiroyuki Goto, Mitsukazu Miyazaki, Takuya Mori, Keiichi Yamanaka. Comparison of positive ratio for red meat-specific immunoglobulin E between endemic and non-endemic area for Japanese spotted fever in Mie Prefecture, Japan. J Dermatol. 2018;45:e311-e313.

4) Makoto Kondo, Katuhiko Ando, Keiichi Yamanaka, Mizutani Hitoshi. Rickettsia species among ticks in an area of Japan endemic for Japanese spotted fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2017;48:585.

5)Ichiro Kurokawa, Makoto Kondo, Shigehiro Akachi. Early diagnosis of Japan spotted fever by PCR using skin samples.J Infect Chemother.2013;19:628-32.

○略歴

平成 17 年 3 月 31 日 関西医科大学卒業

平成 17 年 4 月 1 日 名張市立病院 研修医

平成 19 年 4 月 1 日 三重大学医学部附属病院 医員

平成 20 年 7 月 1 日 市立伊勢総合病院 医員

平成 23 年 7 月 1 日 三重大学医学部附属病院 医員

平成 23 年 10 月 1 日 三重大学大学院医学系研究科 皮膚科学分野博士課程入学

平成 27 年 7 月 1 日 市立四日市病院 医長

平成 27 年 9 月 16 日 三重大学皮膚科学大学院博士課程卒業

平成 28 年 4 月 1 日 三重大学医学部附属病院 助教

平成 30 年 4 月 1 日 長崎大学熱帯医学研究所 Diploma コース入学

平成 30 年 6 月 29 日 長崎大学熱帯医学研究所 Diploma コース卒業

平成 31 年 9 月 1 日 三重大学医学部附属病院 講師

○専門分野

皮膚感染症

○医学博士、専門医資格など

日本皮膚科学会 皮膚科専門医

日本化学療法学会 抗菌化学療法認定医

日本臨床微生物学会 日本臨床微生物学会認定医

医学博士