

## HIV・HCV 重複感染者の予後に影響するバイオマーカーの探索

研究分担者

四柳 宏 東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

共同研究者

堤 武也 東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

鯉淵 智彦 東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

古賀 道子 東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野

### 研究要旨

血液凝固因子製剤で HIV・HCV に重複感染している患者は線維化進展が速く、肝細胞癌の発生が早いといった特徴がある。HCV 排除後もリスクは残存すると考えられ、リスクを反映するバイオマーカーを明らかにすることは大切である。今回当施設に通院中の患者を対象にその候補の一つとして 8-OHdG の有用性に関する予備調査を行った。HCV 単独感染者 18 例、HIV・HCV 重複感染者 14 例（主として MSM）を対象に解析を行った。両群の 8-OHdG 値はともにばらつきが大きかった。両群でははっきりした差は認めなかった。また、8-OHdG 値と Fib-4 index との間には相関は認めなかった。今後腫瘍マーカーや他の酸化ストレスに関連する因子との関係を調べ、8-OHdG 値の意義に関してできれば多施設で検討する予定である。

### A. 研究目的

血液凝固因子製剤で HIV に感染した患者の大多数は HCV にも同時に感染している。重複感染者では HCV 感染に伴う肝線維化の進展が速い。炎症性サイトカインの産生亢進、星細胞への刺激、細胞性免疫不全によるウイルス増殖制御能低下など複数の要因による現象である。肝線維化の進展に伴い肝細胞癌の発生も認められる。血液凝固異常症全国調査の平成 29 年度報告書によれば HIV 感染者 2 名、HIV 非感染者 2 名が死亡時に進展肝疾患を合併していたことが報告されており、肝疾患のコントロールが依然として重要な問題である。

本研究班では HIV・HCV 重複感染者に対して直接作用型抗ウイルス薬 (Direct acting antivirals) の投与を行い、すべての症例で HCV の排除に成功している。これらの症例には肝線維化進展例が含まれ、今後発癌などのイベントが起きる可能性があり、慎重な経過観察が求められる。また、そうしたイベン

トを予測するバイオマーカーの探索が求められる。

8-OHdG は DNA を構成する塩基の一つ deoxyguanosine (dG) の 8 位がヒドロキシル化された構造を持つ DNA 酸化損傷マーカーである。このため dG の主要な酸化生成物である 8-OHdG は活性酸素による生体への影響を鋭敏に反映する。8-OHdG は現在最も広く用いられている酸化ストレスマーカーの一つであり酸化ストレスと密接な関係のある HCV による発癌を予測する因子となる可能性がある。

このような仮説のもと当施設に通院中の患者を対象に 8-OHdG の有用性に関する予備調査を行った。

### B. 研究方法

当施設に通院中の HCV 単独感染者 21 例、HIV・HCV 重複感染者 17 例（主として MSM）を対象に解析を行った。8-OHdG の測定は市販の ELISA キットを用いて行った。

### (倫理面の配慮)

本研究は東京大学医科学研究所倫理委員会に申請し、認可が下りている (30-45-B0801)。

## C. 研究結果

(図1) に HCV 単独感染者 (21 例)、HIV・HCV 重複感染者 (17 例) における 8-OHdG 値を示す。症例毎に大きなばらつきを認めた。また、両群の 8-OHdG 値に有意差は認めなかった。

(図2) は 8-OHdG と Fib-4 index との相関を調べたものである。両群ともにはっきりとした相関は認めなかった。

## D. 考察

HCV による発癌は、ウイルスコアタンパクによる肝細胞のミトコンドリア障害に引き続く酸化ストレスが大きな役割を示すことを私たちは動物モデル、臨床症例で示してきた。8-OHdG は酸化ストレスを感度良く反映するマーカーであり、血液でも尿でも測定可能なマーカーである。肝組織中の 8-OHdG の発現が HCV による発癌の予測に有用であるとする報告も本邦から出されている。

今回の解析はパイロットスタディでもあり発癌例は含んでいないが肝線維化の程度、年齢、体型、生活習慣などは様々である。症例間でのばらつきが大きいのはそうしたことによると思われ、今後解析が必要である。HIV 感染が 8-OHdG の産生に影響を及ぼすかどうかについてもさらに細かな解析が必要である。

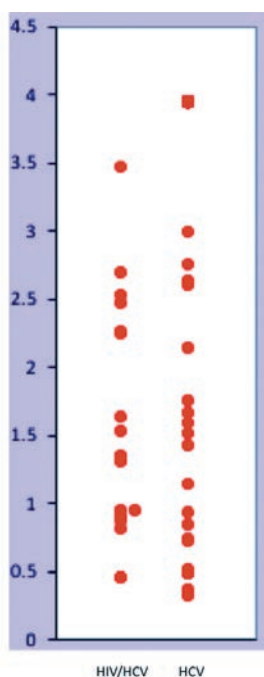


図1 HCV 感染者における 8-OHdG の分布

図2に示す通り 8-OHdG と Fib-4 index との間には相関は見られなかった。8-OHdG の生成機序からすると理解できる結果である。今後は腫瘍マーカーなど他の因子との関連をみる必要がある。

今後は (1) 発癌のみられた HCV 感染者と線維化の軽い感染者の比較を行う、(2) 多施設共同研究における治療前後の血清でどのような変化が認められるか、などの検討を考えている。

## E. 結論

HIV・HCV 重複感染者における発癌バイオマーカーとしての予備検討を行った。今回の症例における詳しい解析を行い、多施設共同研究に向けて準備を行う予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表
  2. 学会発表
- 特になし

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
  2. 実用新案登録
  3. その他
- 特になし

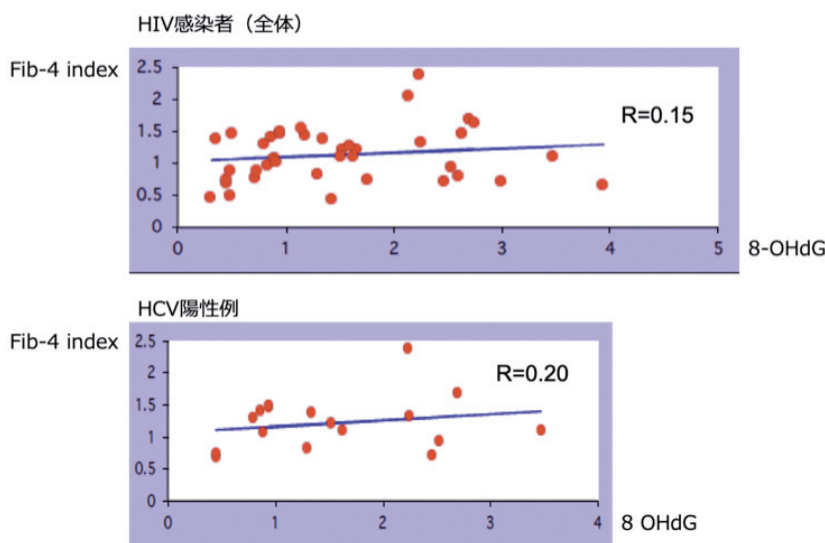


図2 8-OHdG と Fib-4 index との相関