

## HIV・HCV 重複感染者における血清因子の検討

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 教授

研究協力者

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

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

HIV / HCV 共感染 (HCV は既往を含む) のある血友病症例から得られた血清を用いて、ケモカインの網羅的測定を行った。HIV / HCV 共感染のうち HCV-RNA 陽性の例では陰性の例に比べていくつかのケモカインが上昇しており、HCV の排除により下降する傾向が認められた。これらのケモカインは重複感染例における予後予測のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

HIV 感染者、ことに血液製剤による感染者の 95% 以上で HCV との重複感染が認められる。HIV 感染者では HCV 感染に伴う肝線維化の進展が速い。肝線維化の進展に伴い肝細胞癌の発生も認められ、生命予後を左右する。血液凝固異常症全国調査の平成 30 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。

血液凝固因子製剤で HIV に感染した者のほとんどは HCV に重複感染している。HCV 遺伝子型としては遺伝子型 1、3 の割合が多いこと、進展した肝線維化を有する患者が多いこと、などから、インターフェロンの効果は悪かったが、直接作用型抗ウイルス薬 (Direct Acting Antivirals: DAA) の登場で HCV の排除は容易に可能になった。しかしながら、線維化の退縮、肝細胞癌合併の可能性の軽減は不明である。

そこで今回、血液製剤由来 HIV / HCV 重複感染者を対象に、血中ケモカインを測定し、HCV 駆除の有無による、これらのケモカインの変化について検討を行った。

### B. 研究方法

HIV / HCV 共感染 (HCV は既往を含む) のある血友病症例から得られた血清を用いて測定、解析を行った。症例・検体は、北海道大学 (22 症例 22 検体)、大阪医療センター (38 症例 80 検体)、東大医科研病院 (6 症例 8 検体) の 3 施設で収集した合計 66 例 110 検体である。

検体採取期間は 2010 年 1 月 27 日から 2021 年 1 月 5 日。全て男性、年齢中央値 45 歳 (range 30 - 70 歳) 平均 46.0 歳である。

また、HCV-RNA 陽性は 26 検体 (20 症例)、HCV-RNA 陰性は 84 検体 (60 症例) 平均年齢はそれぞれ 40.0 歳と 47.7 歳 ( $p < 0.01$ ) であった。

HCV-RNA 陰性検体 84 例の内訳は治療歴あり 67 例、自然排除 13 例、不明 4 例であった。

ケモカインの測定は Bio-Rad 社の Bio-Plex® (Bio-Plex Pro ヒトケモカイン 40-plex パネル) にて測定を行った。測定項目は (表 1) に示す通りである。

### C. 研究結果

血清中ケモカイン濃度を HCV-RNA 陽性例と陰性例で比較したものを（図 1）に示す。CCL19、21、25、CXCL5、10、MIF はどれも HCV-RNA 陽性例で高かった。これらのうち CCL21 を除いた 5 つのケモカインはウイルス排除後に有意な低下を示した。

### D. 考 察

HCV 単独感染者においては様々なサイトカイン・ケモカインの変動が見られることがこれまでも報告されている。例えば進行した慢性肝疾患では IL-8 が上昇することが知られている。IL-8 の上昇は好中球の遊走による炎症の増悪、クッパー細胞の刺激を介した線維化の亢進などを引き起こすことが知られている。また、IL-8 の上昇は肝細胞癌でも認められることが知られている。本検討で IL-8 の変動が認められなかったことは興味深い。IL-8 の上昇が HCV 感染そのもので引き起こされるわけではな

いこと、HIV 感染のある場合は、IL-8 以外の因子が炎症・線維化に関連する可能性が考えられる。

HCV 単独感染者において上昇の報告されているケモカインに CXCL10 がある。CXCL10 の上昇は炎症・線維化の強い症例に見られ、インターフェロン治療効果を低下させることが知られている。本検討でもこのケモカインの役割が示唆された。

CCL19、21、25 に関してはまだ十分なことがわかっていないが、CCL19、21 の上昇は炎症局所におけるリンパ濾胞の形成、CCR-7、CXCR-5 陽性のリンパ球のリクルートが報告されており、CXCR-5 が HIV の副レセプターであることを考えると興味深い。

本検討は治療により、HCV が排除された症例の検討を行ったが、感染前の検体を用いた検討が行えておらず、HIV 感染者に HCV が感染した場合の免疫動態の変動を十分に評価できていない点が問題としてあげられる。今後経時的な検討を行うことでそ

表 1 測定したケモカイン

● 6Ckine / CCL21	● Gro-α / CXCL1	● IL-16	● MIP-1α / CCL3
● BCA-1 / CXCL13	● Gro-β / CXCL2	● IP-10 / CXCL10	● MIP-1δ / CCL15
● CTACK / CCL27	● I-309 / CCL1	● I-TAC / CXCL11	● MIP-3α / CCL20
● ENA-78 / CXCL5	● IFN-γ	● MCP-1 / CCL2	● MIP-3β / CCL19
● Eotaxin / CCL11	● IL-1β	● MCP-2 / CCL8	● MPIF-1 / CCL23
● Eotaxin-2 / CCL24	● IL-2	● MCP-3 / CCL7	● SCYB16 / CXCL16
● Eotaxin-3 / CCL26	● IL-4	● MCP-4 / CCL13	● SDF-1α+β / CXCL12
● Fractalkine / CX3CL1	● IL-6	● MDC / CCL22	● TARC / CCL17
● GCP-2 / CXCL6	● IL-8 / CXCL8	● MIF	● TECK / CCL25
● GM-CSF	● IL-10	● MIG / CXCL9	● TNF-α

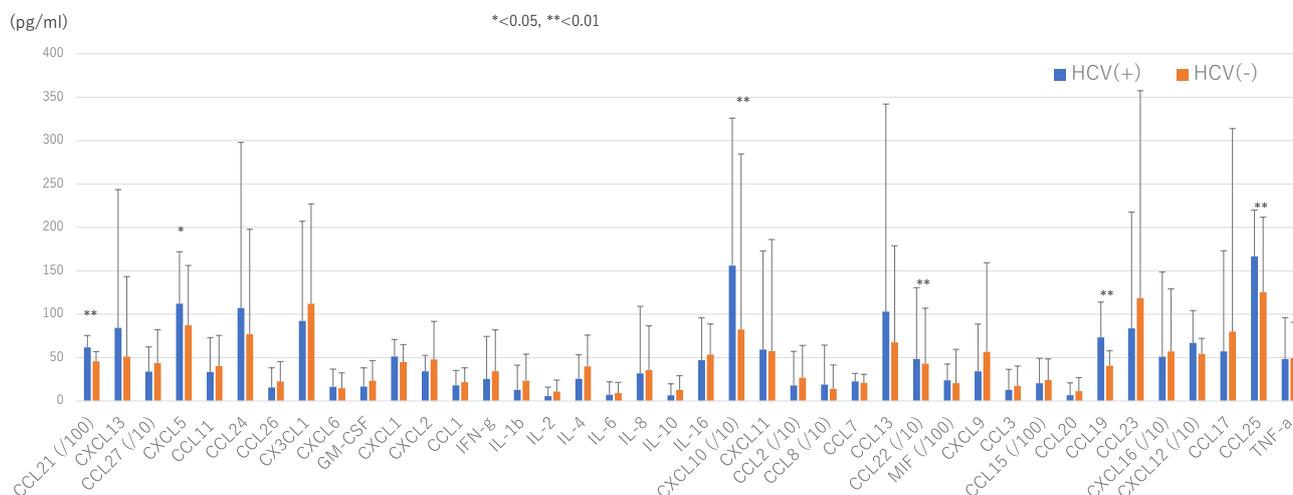


図 1 血清中ケモカイン濃度

検出限界以下の場合は0として計算

の一部が明らかにされることが期待される。

今回の検討により、HCV 排除後も炎症の持続、線維化・発がんリスクの軽減が残ることの原因、重複感染例で炎症・線維化が強いことの一つの要因がケモカインの過剰発現にあることが示唆された。将来的にはこうしたケモカインの発現を抑制することが患者の予後改善に役立つ可能性が考えられた。

## E. 結 論

HIV・HCV 重複感染者において HCV 感染によりいくつかのケモカイン産生が増加することが示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

特になし

### 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

なし