

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「エイズ関連悪性腫瘍誘発機序の理解と抗体療法の有効性評価」に関する研究
2. 研究開発代表者：石坂幸人（国立国際医療研究センター研究所 難治性疾患研究部・部長）
3. 研究開発の成果

Antiretroviral therapy (ART 療法) 療法が導入され、HIV 感染者の予後は著しく改善されたが、悪性腫瘍の発症率は依然高く、現在も死亡原因の約 30%を占めている。HIV 関連悪性リンパ腫は HIV が感染しない B リンパ球が主体で、HIV 非感染悪性リンパ腫と比較すると、治療抵抗性を示すことが多い。しかし、病理所見では非感染悪性リンパ腫との差異は認められておらず、HIV 関連悪性リンパ腫発症の分子機序も明らかになっていない。HIV 感染下では、Epstein Barr ウイルス (EBV) 感染が高頻度に認められ、悪性リンパ腫発症との関連が示唆されているが、全ての HIV 関連悪性リンパ腫が EBV 陽性であるわけではなく、EBV 感染を認めない HIV 患者でも悪性リンパ腫は発症する。以上を背景に、研究開発代表者は先行研究としてゲノムワイドな DNA メチル化解析を行い、HIV 関連悪性リンパ腫が非感染悪性リンパ腫とは異なるメチル化様式を示すことを認めた (Matsunaga et al. AIDS, 2014, 28)。この結果を受け、本研究では、HIV 患者と健常人の末梢 B リンパ球の DNA メチル化解析を行った。HIV 感染症者でリンパ腫未発症例 (n=28)、健常人群 (n=12) の末梢血ナイーブ B 細胞 (クラススイッチ前の集団) についてゲノムワイドな DNA メチル化解析を行った。その結果、5 例の感染者で、HIV 関連リンパ腫 (ARL: aids related lymphomas) 3 例と類似した DNA メチル化変化を示す事が分かった (Gr. 1)。一方、残りの 23 例は健常者の DNA メチル化様式を示した (Gr. 2)。さらに、Gr. 1 では、DNA メチル化変動部位の 90%以上が、ARL と共通していたのに対して、Gr. 2 との共通性は僅かに 0.1% 程度であった。以上の結果から、Gr. 1 の感染者のナイーブ B 細胞は、ARL と類似した遺伝子発現様式を示す可能性が示唆された。メチル化変化を示す標的遺伝子の中には、がん化に直結する遺伝子やがん診断マーカーとして利用できる遺伝子が含まれている可能性が考えられる。今後、候補遺伝子を絞り込むとともに、症例数を増やすことで、がん化に関与する遺伝子の同定を試みる。また、HIV リンパ腫症例の保存試料を解析することで、がん化に関連するゲノムの変化時期を把握、同定した DNA メチル化変化の「がん化予測マーカー」としての有用性を明確にしたい。

一方、HIV 感染者において、B 細胞でゲノム変化が生じる原因として、感染 T 細胞から分泌されるサイトカインやウイルス蛋白質の関与が考えられる。HIV が産生するウイルス蛋白質のうち Tat、Nef、Vpr は患者血液中に存在し、細胞に影響を与えることが知られている。研究代表者は、ウイルス蛋白質機能を高感度に検出できる評価系を用いて、患者血中のウイルス蛋白質作用を解析し、Vpr の活性としてレトロトランスポジション誘導活性が約 40%の症例で検出されることを見いだした (Iijima K et al. *Retrovirology*, 10:83, 2013)。そこで、今回、血中 Vpr の測定系の確立に向け、新たにニワトリに由来する単クローン抗体を作製し、現有 Vpr 抗体と組み合わせたサンドイッチ ELISA システムを立ち上げた。NCGM-ACC の共同研究として、40 例の血漿検体を解析した結果、7 例で Vpr が検出され、その濃度は約 40 から 550 pg/mL であった。特に重要な知見として、Vpr 陽性を示す症例の中で、血中ウイルス価が検出限界以下を示す症例を 5 例、認めた。今後血中 Vpr とエイズ病態との関連性を明らかにすることで、HIV 感染者 QOL のさらなる改善に向けた治療法開発の可能性が広がるものと思われる。

4. その他

特記すべき次項無し。