

HIVに関連する液性因子による血友病HIV感染者の癌スクリーニングに関する研究

研究分担者 石坂 幸人
国立研究開発法人 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

研究要旨 cART コントロール下でも局所的なウイルス複製領域（所謂、聖域 (sanctuary)）における持続的ウイルス蛋白質やサイトカインの産生が、HIV 感染者のがん化に関与している可能性が考えられる。HIV 感染者のうち、血友病と血友病以外の患者において末梢血中に存在するウイルス蛋白質 Vpr を測定することで、がん化リスク因子としても可能性を検証する。

A. 研究目的

血友病HIV感染者は、HIV感染から30年以上の経過とともに高齢となってがん患者が散見されるようになってきている。このHIV感染にともなうがん化のリスク因子を同定し、モニターすることで、がんを早期に発見し適切な治療を行うことが重要である。研究分担者は、HIV感染にともなう液性因子に着目した。HIVのアクセサリー蛋白質であるViral protein R（以下、Vpr）は、感染細胞により産生された後、分泌されて感染者末梢血中に存在し、非感染細胞においてもゲノムDNA二重鎖切断活性や内在性レトロエレメントの活性化や細胞周期異常といったがん化リスクを高める性質を示すことが明らかになっている。本研究では、血友病HIV感染者の末梢血中のVprをモニターすることで、がん化リスク因子としてのVprの可能性を検証することを目的とする。

B. 研究方法

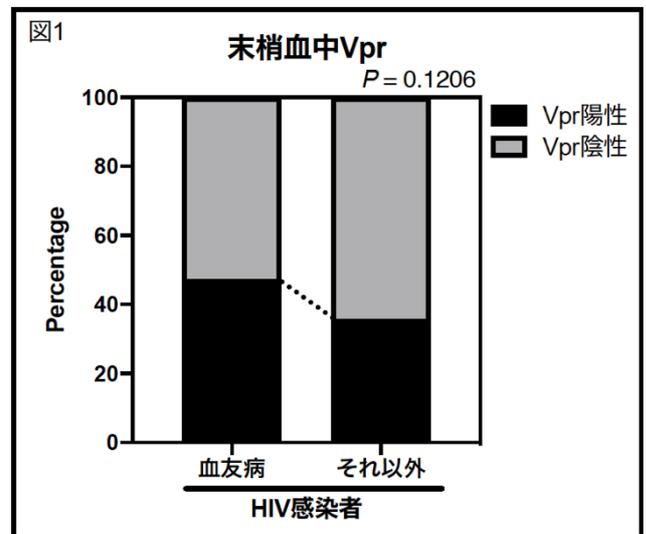
分担研究者は、先行研究において、HIV Vprに特異的なモノクローナル抗体の作出を行い、Vprに対するポリクローナル抗体との組み合わせで、HIV感染者末梢血中に分泌・循環しているVprを定量解析できるEnzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 系を確立した(Vpr-ELISA)。このシステムを用いて、血友病HIV感染者末梢血中のVprの有無をモニターし、血友病以外のHIV感染者と比較を行う。

（倫理面への配慮）

HIV感染者末梢血から分離された血清または血漿を用いて研究を行うが、研究用IDを付して匿名化を行った後、研究を行なっている。また、個人を特定できるような臨床上的の情報も保有していない。

C. 研究結果

先行して、血友病以外のHIV感染者末梢血における



Vpr-ELISA assayを行った。抗ウイルス療法 (cART) により血中ウイルス価が検出限界以下の202例中72例 (36%) でVpr陽性を認めた。これは潜伏感染細胞や局所的ウイルス複製領域由来であると考えられ、cARTコントロール下においてもウイルス蛋白質の産生は持続していることを示唆している。本研究にリクルートして同意が得られた55名の血友病HIV感染者についても、同様にVpr-ELISA解析を行った。その結果、26名(47%)でVpr陽性を認め、有意ではないが(Fisher exact test P=0.1206)血友病HIV感染者でVpr陽性率が高い傾向を示した(図1)。

D. 考察

リクルートした血友病HIV感染者の47%の患者末梢血中にウイルス蛋白質の一つであるVprがに検出されたことから、長期にわたる抗ウイルス療法でも感染ウイルスは潜伏状態または局所的複製状態で体内に残っていると考えられる。本研究で解析したVprは非感染細胞においてもゲノム二重鎖切断といったがん化形質を示すことから、抗ウイルス療法下

におけるがん化リスク因子の一つと考えられる。

E. 結論

血友病HIV感染者では血友病以外のHIV感染者と比較して、同等または高い割合で持続的なウイルス蛋白質Vprの産生が認められた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ueno M., Matsunaga A., Teratake Y., Ishizaka T. Retrotransposition and senescence in mouse heart tissue induced by vira protein R of human immunodeficiency virus-1. *Exp. Mol. Pathol.*, (2020), 114:104433.
2. Matsunaga A., Oka M., Iijima K., Shimura M.,

Gatanaga H., Oka S., Ishizaka Y. A quantitative system for monitoring blood-circulating viral protein R of human immunodeficiency virus-1 detected a possible link with pathogenic indices. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 35(7):660-663. 2019.

2. 学会発表

第42回 日本分子生物学会年会、福岡国際会議場・マリンメッセ福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし
3. その他：該当なし