

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植患者の全国調査
分担研究者 日高 匡章
島根大学医学部 消化器・総合外科 教授

研究要旨

HCV単独感染およびHCV/HIV重複感染患者におけるmiRNA発現と肝線維化、免疫細胞サブセットの関連を、日本およびイタリアの肝移植患者検体を用いて検討した。miRNA-101、122、29aはいずれも感染により抑制され、特にmiRNA-29aは重複感染例で有意に低下した。民族間に発現差は認められなかった。CD4優位群では線維化マーカーや免疫細胞の発現が高く、CD8優位群では線維化は抑制されていた。本研究は、HCV/HIV重複感染におけるmiRNAと免疫環境の相互作用が病態進展に関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

HIV/HCV重複感染は、肝線維化の進行を加速し、予後に悪影響を及ぼすことが知られているが、その病態メカニズムには未解明な点が多い。特に、ウイルスが宿主細胞のmiRNA経路に与える影響や、それが民族差によって異なるかについての検証は行われていない。本研究では、東洋および西洋のHCV単独感染患者およびHCV/HIV重複感染患者の肝切除・肝移植標本を用いて、肝線維化関連miRNAの発現とリンパ球サブセット（CD4/CD8, CD11c, CD20）との関連性を検討した。

B. 研究方法

2000～2013年にかけて、イタリア・ウディネ大学病院および日本・長崎大学病院で肝移植を受けた患者のうち、HCV単独感染およびHCV/HIV重複感染患者計48例（東洋22例、西洋26例）を対象とした。肝摘出標本から抽出したFFPE組織を用い、miRNA-101、miRNA-122、miRNA-29aの発現をリアルタイムPCR法にて解析。さらに15例において、免疫染色によりCD4/CD8、 α SMA、LGALS3BP、CD11c、CD20の陽性細胞数と面積を定量的に評価した。倫理審査は両大学で承認を得た後、研究を行った。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、データ収集に際

しては被験者の不利益にならないように万全の対策を立てた。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

C. 研究結果

HCV感染によりmiRNA-101、miRNA-122、miRNA-29aの発現が抑制され、特にHCV/HIV重複感染ではmiRNA-29aの発現低下が顕著であった。これらのmiRNAの抑制は線維化の促進と関連し、HIVの肝線維化促進作用が示唆された。一方、miRNA発現には民族差は認められなかった。

免疫染色では、CD4優位群（CD4/CD8比 ≥ 1.0 ）とCD8優位群（比 < 1.0 ）に分類。CD4優位群では線維化マーカーである α SMAおよびLGALS3BPの陽性細胞が有意に多く、線維化が進行していた。CD11cおよびCD20陽性細胞もCD4優位群で有意に多かった。CD8優位群ではプロトロンビン時間（PT-INR）の悪化がみられたが、線維化面積はむしろ少なかった。

D. 考察

miRNAの発現抑制、特にmiRNA-29aの低下は、HIVの肝内での線維化促進作用を支持する所見であり、HIVが肝星細胞やCD4陽性T細胞を介して直接的に線維化を誘導する可能性がある。また、miRNA発現に民族差は認められず、HCVやHIVによる宿主細胞miRNA経路への影響において東洋人と西洋人に差異はなかった。

CD4/CD8比による免疫環境の違いは、肝線

維化の病理像に影響を及ぼしていた。CD4 優位群では免疫細胞の活性化とともに線維化が強く進行しており、CD8 優位群では免疫応答が低下し線維化は抑制されていた。この結果は、HCV/HIV 重複感染の進展において免疫環境の多様性が病態に影響を及ぼす可能性を示唆する。

HCV は miRNA-101、miRNA-122、miRNA-29a の抑制を介して線維化を誘導し、HIV との重複感染ではこの抑制がさらに強まることにより、病態が進行する。一方で、miRNA 発現には民族的な違いは認められなかった。今後は、より多くの症例において miRNA と免疫環境の相互作用を精査し、miRNA を治療標的とした新たな肝線維化制御戦略の構築が期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi K, Ozawa E, Miyaaki H, Hara T, Soyama A, **Hidaka M**, Eguchi S, Nakao K. Fully-Covered Self-Expandable Metal Stent for Hepaticojunostomy Anastomotic Stricture After Living Donor Liver Transplantation: A Case Series Transplant Proc. 2024 Sep;56(7):1593-1597.

2. 学会発表

1. 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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし