

課題番号 : 29指 1011

研究課題名 : HIV・HBV重複感染におけるHBV慢性化と免疫再構築肝炎の新規診断マーカーの開発と臨床的有用性の検証研究

主任研究者名 : 由雄祥代 国立国際医療研究センター 肝疾患研究部 肝疾患先端治療研究室長

キーワード : 肝臓、炎症、免疫、B型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、ケモカイン、サイトカイン、Hepatitis B surface antigen、免疫再構築症候群

研究成果 :

本研究は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)とB型肝炎ウイルス(HBV)の重複感染者に焦点を当て、予後規定因子であるHBV関連慢性肝疾患の成立と病態進展の機序を解明し、防止のための介入方法を開発すること、ART開始後に発症する免疫再構築症候群(IRIS)による肝障害の鑑別方法や治療法を開発し有用性を検証することを目的としている。本年度は、1) HIV陽性B型急性肝炎患者(HBs抗原陰性化症例、慢性化症例)、2) HIVHBV重複感染者のうち、明らかに免疫再構築肝炎と診断された症例において、経時的・横断的に血清中のケモカイン・サイトカインを検討し、特徴的な所見を見出したので報告する。

1) HIV慢性化に寄与する分子機構解明

B型急性肝炎では、ほぼ全症例においてHBs抗原陰性化が得られるが、HIV感染患者において、B型急性肝炎後の慢性化率はHIV非感染者の約6倍と高く、HIV感染に伴う免疫異常がB型肝炎慢性化に寄与すると考えられているが詳細は明らかではない。慢性肝炎患者においては広汎な免疫異常が存在しており、核酸アナログ治療によってもHBs抗原陰性化を達成することは困難である。これまでに私たちは、HIV非感染者におけるB型急性肝炎患者においては、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL13、IL-21の上昇が認められ、特にCXCL13-IL-21誘導がHBs抗原陰性化(非慢性化)に重要であることを見出している。今回、HIV重複感染者においては、慢性化群で有意にHBV DNA量高値、ALT低値、CCL3低値、CCL20低値であることを見出した。これにより、HIV重複感染者B型急性肝炎のHBs抗原陰性化にはケモカインCCL3/CCL20の発動が必要である可能性が示唆された。またIn vitroの検討において、HIV単独感染者単球由来マクロファージは、HBV応答性にCCL3、CCL20を産生することを確認した。

2) 免疫再構築肝炎(IRIS)発症機序解明と診断マーカーの開発

明らかに免疫再構築肝炎(IRIS)と診断された全7症例において、IRISではCXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL13の上昇はないこと、また発症前に有意な低下する因子があることを同定した。今後IRIS未発症例も含めて症例数を重ね、本年度のパイロット研究の妥当性を検証する予定である。

Subject No. : 29 指 1011

Title : Comprehensive analysis of immune responses with HBsAg loss and immune reconstitution syndrome in patients with HIV/HBV co-infection

Researchers : Sachiyo Yoshio, M.D., Ph.D. Chief, Division of Advanced Therapeutic Research for Hepatic Diseases, NCGM;

Key word : liver, inflammation, immunity, hepatitis B virus, human immunodeficiency virus, chemokine, cytokine, hepatitis B surface antigen, immune reconstitution syndrome

Abstract : The purpose of this study is to clarify the mechanism and identify reliable biomarkers of chronicity following acute hepatitis B and hepatitis B virus (HBV)-related immune reconstitution syndrome (IRIS) in HIV-infected patients. This year, we longitudinally and cross-sectionally examined multiple chemokines and cytokines in the sera of the HIV-infected patients with 1) acute hepatitis B (Chronicity-/+), and 2) apparent HBV-related IRIS.

1) The mechanism of chronicity in acute hepatitis B infection with HIV infection

At primary HBV infection, almost all of the patients attain HBsAg loss, although coinfection with human immunodeficiency virus (HIV) is associated with a higher chronicity rate. Immune dysfunction caused by HIV infection might contribute to chronicity in HBV infection. However, the mechanism of development of chronicity after acute HBV infection in HIV-coinfected patients has not been elucidated. We found that CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, and IL-21 were elevated at the phase of hepatitis. In particular, the axis of CXCL13-IL-21 was important for HBsAg loss at acute hepatitis in HIV non-infected patients. In this study, we showed the importance of CCL3 and CCL20 in HBsAg loss in acute hepatitis B patients with HIV co-infection. We showed that high titer of HBV DNA, low levels of ALT, low levels of serum CCL3 and CCL20 were associated with chronicity. In vitro, human monocyte-derived macrophages recovered from HIV-infected patients produced substantial amounts of CCL3 and CCL20 in response to HBV.

2) The mechanism and biomarker of HBV-related immune reconstitution syndrome (IRIS)

In all 7 apparent HBV-related IRIS, no elevation of CXCL9, CXCL10, CXCL11, or CXCL13 was observed. Factor X was decreased prior to the ALT elevation. Further study is underway to confirm the feasibility of the factor.

29指1011

HIV・HBV重複感染におけるHBV慢性化と免疫再構築肝炎の新規診断マーカーの開発と臨床的有用性の検証研究

HIV重複感染B型急性肝炎患者におけるHBs抗原陰性化寄与因子

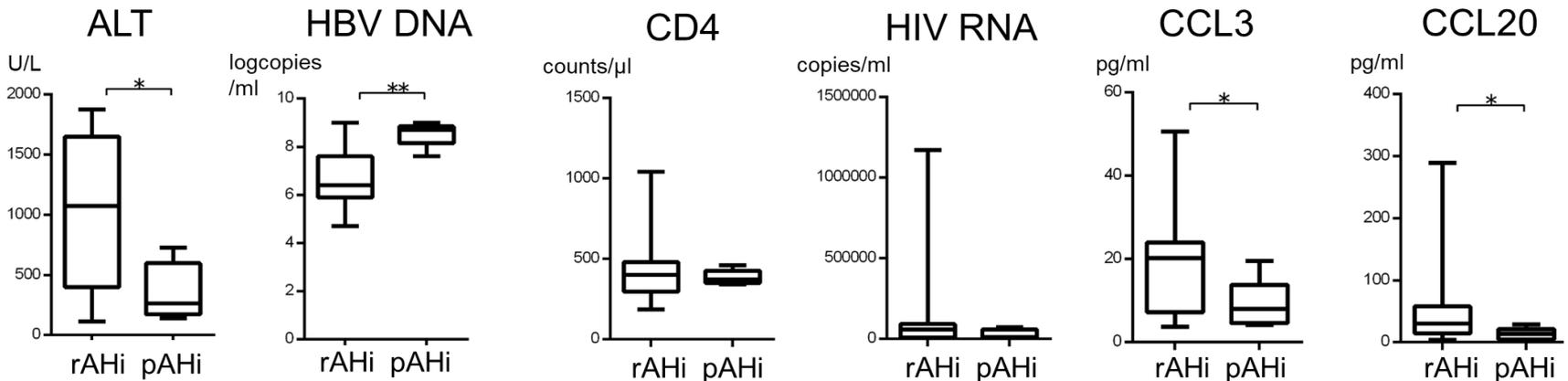
Pilot study

HBV/HIV co-infection

HBsAg loss + rAHi, resolved AH with HIV infection

HBsAg loss - pAHi, persistent AH with HIV infection

私たちは、HIV非感染者B型急性肝炎患者において、CXCL13, IL-21がHBs抗原陰性化に重要であることを明らかにしている (under revision)。一方、HIV重複感染者においては、小数例の検討で、慢性化群で有意にHBV DNA量高値、ALT低値、CCL3低値、CCL20低値である可能性を見出した。



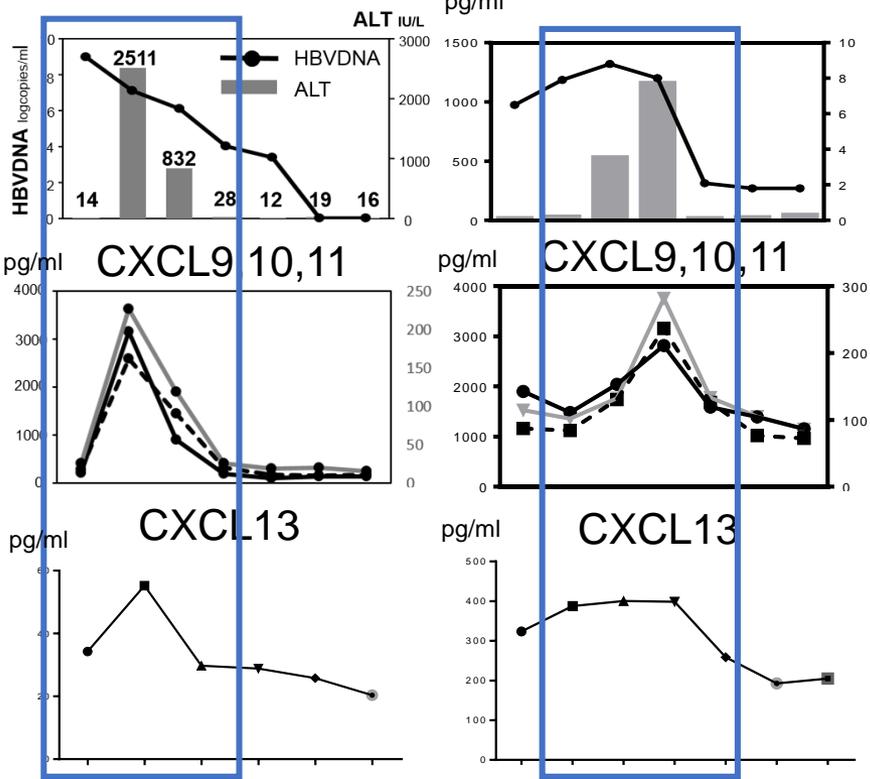
免疫再構築肝炎（IRIS）発症機序解明と診断マーカーの開発 ²

HIV非感染者同様に、HIV重複感染B型急性肝炎患者では肝炎期に、CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, IL-21することを発見した。

IRISでは、CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13の上昇は認めず、発症前にFactor Xが低下することを見出した。

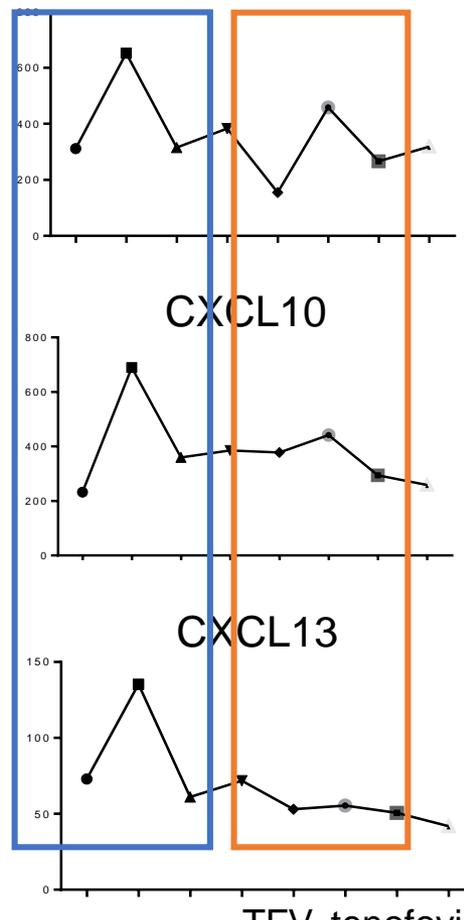
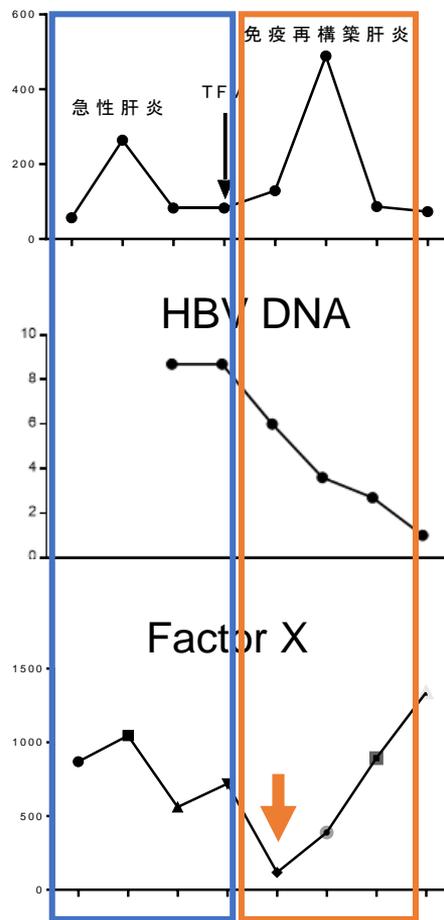
B型急性肝炎
HIV-自然排除

B型急性肝炎
HIV+自然排除



ALT

CXCL9



TFV, tenofovir

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：29指1011

研究課題名：HIV・HBV重複感染におけるHBV慢性化と免疫再構築肝炎の新規診断マーカーの開発と臨床的有用性の検証

主任研究者名：由雄 祥代

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Hepatitis Action Plan and changing trend of liver disease in Japan-viral hepatitis and NAFLD.	Kanto T and Yoshio S	Euroasian J of Hepato-Gastroenterology	7:61-65	2017年

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
HBs抗原陰性化を規定する免疫因子の検討-HBV単独感染とHBV/HIV重複感染	由雄 祥代	日本肝臓学会総会	大阪	2018年6月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。