

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09582

研究課題名(和文)新規治療開始HIV感染症患者の免疫系の活性化と骨密度低下の機序の解明

研究課題名(英文)Immunological activation and bone mineral loss in patients with HIV

研究代表者

太田 康男(Ota, Yasuo)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：80292936

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：新規にcARTを開始した31例を対象に、cART開始1年間の骨密度骨密度低下と関連のある因子の同定を行った。テノビルおよびプロテアーゼ阻害薬使用症例で骨密度低下が有意であった。またCD4陽性Tリンパ球が低い症例ほど骨密度の低下が大きかった。CD4陽性Tリンパ球のレベルと関連を認めたことで、骨密度の低下には何らかの免疫学的な影響が関与していることが裏付けられた。しかしながら、LPS刺激に対する単核球のIL-1betaの産生量とCD4陽性Tリンパ球のレベルとの間に関連は認めなかった。cART開始1年間には骨密度が大きく低下するため、それを予防する方策を講じる必要があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Clinical factors that were related to bone mineral density (BMD) loss in 31 HIV patients who started cART were studied. Tenofovir and protease inhibitors were related to BMD loss one year after initiation of cART. In addition, BMD loss decreased larger in HIV patients with lower CD4 T lymphocytes, suggesting that immunological activation might play some roles in BMD loss. However, LPS-induced monocyte activation was not associated with CD4 T lymphocytes counts. We need to take some measures that prevent from BMD loss especially in patients with low CD4 T lymphocytes counts.

研究分野：感染症内科学

キーワード：HIV 骨密度 cART

## 1. 研究開始当初の背景

多剤併用の抗 HIV 療法(cART)が導入されて以来、HIV 感染症患者の予後は大きく改善し、HIV 感染症患者においては、非 AIDS 疾患の合併が注目されてきている。その一つに骨密度の低下(骨粗鬆症)があげられる。申請者らの臨床的研究等により、cART 導入後半年から 1 年以内までの早期に、骨密度が大きく低下することが判明している。cART 導入早期は、ウイルス量が急速に低下し、抑制されていた宿主の免疫系が(過剰に)活性化することが知られている。本研究は、基礎的・臨床的アプローチの両面から、cART 導入早期の免疫系、特に単球・マクロファージや T リンパ球の活性化と骨密度低下の関連およびその分子機序を解明することを目的とする。特に骨密度低下と関連のある臨床的指標を解明することにより、骨密度低下のハイリスク群を明らかにする。

## 2. 研究の目的

多剤併用の抗 HIV 療法(cART)が導入されて以来、HIV 感染症患者の予後は大きく改善し、HIV 感染症患者においては、非 AIDS 疾患の合併が注目されてきている。その一つに骨密度の低下(骨粗鬆症)があげられる。

HIV 感染症患者で骨密度が低下することは、我々を含む国内外の研究で明らかになっている。HIV 感染症のどの時期に特に骨密度の低下が認められるかを解明することは、骨密度低下を予防、軽減する上できわめて重要と考えられるが、この点に関してはまだ十分知見が得られていない。我々は、cART 導入後の HIV 感染症患者の骨密度の推移を詳細に検討した。その結果、cART 導入後約半年以降の患者では、一部(約 15%)を除き、ほとんど骨密度の低下が進展しないことが判明した。

その一方で、cART 導入後約半年は、cART 導入前と比べ、著しく骨密度が低下することが判明した。

骨密度の推移がなぜこのような経過をたどるかについての機序は、全く解明されていないが、cART 導入後約半年以降の患者では、ほとんどの患者で骨密度の大きな変化を示さないことから、この時期の骨密度の低下には、抗 HIV 薬の関与が最も疑われる。一方 cART 導入後間もない時期については、抗 HIV 薬の種類に関わらず低下がみられることが示されている。cART 導入直後は、ウイルス量が急速に低下し、抑制されていた宿主の免疫系が活性化することが知られている。そのため、cART 導入早期の骨密度の大きな低下の原因として、宿主の免疫系の(過剰な)活性化、特に単球・マクロファージや T リンパ球の活性化が関与している可能性が推測される。

本研究は、基礎的・臨床的アプローチの両面から、cART 導入早期の免疫系の活性化と骨密度低下の関連を解明することを目的とする。特に骨密度低下と関連のある臨床的指標を解明することにより、骨密度低下のハイリスク群を明らかにする。

## 3. 研究の方法

帝京大学医学部附属病院に通院中の HIV 感染症患者で、新規に cART を導入する患者を対象とする。cART 開始時に、年齢、性別、(推定) HIV 感染症罹患年数、治療薬等の患者情報を獲得する。cART 開始前と開始 1 年後に DXA(Dual-energy X-ray Absorption)を用いて、腰椎および両側大腿骨頸部の骨密度の測定を行う。

さらに、白血球数、白血球分画、CRP、HIV RNA 量、リンパ球サブセット(CD4 陽性 T リンパ球数、CD8 陽性 T リンパ球数)を測定す

る。血清中の RANKL と OPG を ELISA 法にて測定する。また活性型ビタミン D3(1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ )、parathyroid hormone(PTH) や IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、M-CSF などの炎症性サイトカインも ELISA 法にて合わせて測定する。測定した因子と骨密度低下との関連を単変量・多変量解析を用いて解析する。

cART 導入後 HIV の抑性により、宿主の免疫系の活性がもたらされる。その中で単球・マクロファージ系の活性化はきわめて重要であるが、これらの細胞が活性化されるためには、何らかの刺激を受ける必要がある。その候補としては、(腸管からの bacterial translocation による)細菌による刺激、微量な残存 HIV による刺激、あるいは共存する他のウイルスからの刺激等が考えられる。そこで細菌による刺激としては TLR4 で認識される LPS を選択し、末梢血からビーズを用いて分離した単球を刺激し、IL-1 $\beta$ の産生量を ELISA 法で測定し、活性化の程度を評価する。

#### 4 . 研究成果

累積 31 例の新規に治療を開始した症例を対象とした。cART 開始 1 年間では、有意に骨密度は低下した。特にテノホビル、プロテアーゼ阻害薬使用症例で骨密度低下が有意であった。また CD4 陽性 T リンパ球が低い症例において、骨密度の低下を認めた(表 1)。

また単核球を LPS で刺激し、IL-1 $\beta$ の産生量を ELISA 法を用いて測定したが、CD4 陽性 T リンパ球との相関は認めなかった。

表 1 治療開始 1 年間における骨密度低下の程度と関連を認めた因子

| 因子 | p 値 |
|----|-----|
|----|-----|

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| テノホビル(TDF/FTC) の使用                  | p=0.00777 |
| プロテアーゼ阻害薬(PI) の使用                   | p=0.04558 |
| CD4 陽性 T リンパ球数(low CD4 cell counts) | p=0.00079 |

cART 開始 1 年間では骨密度が低下することから、骨密度低下を予防する方策を講じることが重要であると考えられる。

新規に治療を開始した症例では、骨密度の低下とその治療薬、特にテノホビル、プロテアーゼ阻害薬使用に相関を認めたことから、これらの薬剤を使用する症例では、経時的的に骨密度をモニターしていくことが必要かもしれない。しかしながら、テノホビルは現在別のプロドラッグの TAF 製剤に切り替わったことから、今後は骨密度低下の程度は、軽減されていく可能性が考えられる。またインテグラーゼ阻害薬が主流となり、プロテアーゼ阻害薬についても、新規症例での選択頻度は低下してきている。以上から、今後薬剤による骨密度低下は軽減される可能性がある。

cART で使用した治療薬を除くと、cART 開始 1 年間での骨密度低下の程度と CD4 陽性 T リンパ球数と相関を認めことから、骨密度低下に免疫学的な活性化が関与している可能性が示唆される。今回の研究では症例数が十分に確保できず、その機序の詳細は明らかには出来なかった。

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

1 Yoshino Y, Koga I, Seo K, Kitazawa T, Ota Y. The clinical value of cystatin C as a marker of renal function in HIV patients receiving dolutegravir. AIDS Res Hum

Retroviruses. 2017; 33(11): 1080-1082. 査読あり。

2 Yoshino Y, Seo K, Koga I, Kitazawa T, Ota Y. Clinical efficacy of laninamivir and peramivir in patients with seasonal influenza: a randomized clinical trial. Infect Dis (Lond). 2017;49(5):417-419. 査読あり。

3 Yoshino Y, Seo K, Koga I, Kitazawa T, Ota Y. Clinical efficacy of laninamivir and peramivir in patients with seasonal influenza: a randomized clinical trial. Infect Dis (Lond). 2017; 49(5): 417-419. 査読あり。

4 Kitazawa T, Seo K, Yoshino Y, Koga I, Ota Y. Co-colonization with Neisseria species is a risk factor for prolonged colonization with multidrug-resistant Acinetobacter baumannii in the respiratory tract. Jpn J Infect Dis. 2017; 70(2): 203-206. 査読あり。

5 Koga I, Seo K, Yoshino Y, Kitazawa T, Kurahashi I, Ota Y. Decreased serum bone specific alkaline phosphatase and increased urinary N-terminal telopeptide of type I collagen as prognostic markers for bone mineral density loss in HIV patients on cART. J Infect Chemother. 2016; 22: 543-7. 査読あり。

6 Yoshino Y, Nakazawa S, Otani S, Sekizuka E, Ota Y. Nosocomial bacteremia due to Kluyvera cryocrescens: Case report

and literature review. ID Cases. 2016; 4: 24-6. 査読あり。

7 Koga I, Seo K, Yoshino Y, Kitazawa T, Ota Y. Increase of 25-hydroxyvitamin D levels after initiation of combination antiretroviral therapy. J Infect Chemother. 2015; 21: 737-41. 査読あり。

8 Seo K, Kitazawa T, Yoshino Y, Koga I, Ota Y. Characteristics of serum endocan levels in infection. PLoS One. 2015; 10:e0123358. 査読あり。

9 Yoshino Y, Wakabayashi Y, Suzuki S, Seo K, Koga I, Kitazawa T, Okugawa S, Ota Y. Clinical features of catheter-related candidemia at disease onset. Singapore Med J. 2015; 55:579-82. 査読あり。

10 Yoshino Y, Wakabayashi Y, Seo K, Koga I, Kitazawa T, Ota Y. Hyaluronic Acid concentration in pleural fluid: diagnostic aid for tuberculous pleurisy. J Clin Med Res. 2015; 7: 41-4. 査読あり。

11 Yoshino Y, Seo K, Koga I, Kitazawa T, Ota Y. Clinical efficacy of peramivir in adult patients with seasonal influenza during the winter of 2012 in Japan. Clin Respir J. 2015; 9: 228-32. 査読あり。

〔学会発表〕(計 8 件)  
(国内学会)

1 吉野 友祐, 三須 恵太, 妹尾 和憲, 古賀 一郎, 北沢 貴利, 太田 康男. 未治療男性 HIV 患者における骨密度低下の状況及び治療開始

後の変化。日本エイズ学会、2017年11月、東京。

2 吉野 友祐, 妹尾 和憲, 古賀 一郎, 北沢 貴利, 太田 康男。ドルテグラビル使用 HIV 感染症患者における血清シスタチン C 測定の有用性。第 30 回日本エイズ学会。2016 年 11 月、鹿児島。

3 北沢 貴利, 妹尾 和憲, 吉野 友祐, 菊地 弘敏, 太田 康男, 河野 肇, 浅子 来美。膠原病患者におけるニューモシスチス肺炎予防の薬剤使用状況と安全性の解析。第 86 回日本感染症学会西日本地方会。2016 年 11 月、那覇。

4 古賀 一郎, 妹尾 和憲, 北沢 貴利, 太田 康男。日本人 HIV 感染症患者における cART 導入後の経過期間ごとの骨密度減少の推移。第 29 回日本エイズ学会総会。2015 年 11 月 30 日 - 12 月 1 日、東京。

5 古賀 一郎, 妹尾 和憲, 北沢 貴利, 太田 康男。母親が妊娠、HIV 感染ともに自覚のないまま墜落分娩に至ったものの児への HIV 感染を回避し得た一例。第 29 回日本エイズ学会総会。2015 年 11 月 30 日 - 12 月 1 日、東京。

6 古賀 一郎, 妹尾 和憲, 若林 義賢, 北沢 貴利, 太田 康男。日本人 HIV 感染症患者における 25-hydroxyvitaminD 不足、欠乏の割合と cART 導入後の 25-hydroxyvitamin D の変

化。第 89 回日本感染症学会総会。2015 年 4 月、京都。

(国際学会)

7 Yoshino Y, Misu K, Seo K, Koga I, Kitazawa T, Ota Y. The clinical value of cystatin C as a marker of renal function in HIV patients receiving dolutegravir. D week 2017, San Diego, October, 2017.

8 Yoshino Y, Misu K, Seo K, Koga I, Kitazawa T, Ota Y. The prevalence of bone loss and short term effect of anti-retroviral therapy on bone mineral density in male Japanese naïve patients with HIV. 30<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy and Infection. Taipei, November, 2017.

{図書}(計 0 件)

{産業財産権}

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

{その他}  
なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

太田康男 ( Yasuo Ota )  
帝京大学・医学部・教授  
研究者番号：80292936

(2)研究分担者  
なし

(3)連携研究者  
なし

(4)研究協力者  
なし