

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19584

研究課題名(和文) HIV感染が胃の粘膜免疫やH.pylori胃炎に与える影響を探索する研究

研究課題名(英文) Helicobacter pylori gastritis and gastric mucosal immunity in patients with HIV

研究代表者

安達 英輔 (Eisuke, Adachi)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：80725804

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、HIV感染者における胃炎と細胞性免疫の関連を検討することを目的としたものである。胃炎やピロリ菌の定着には宿主側の免疫学的な因子と、病原体の因子の相互作用によって決まる。免疫状態を検討するため、胃粘膜生検のSydney systemによる評価、末梢血単核細胞を用い腸管遊走性リンパ球を解析することによる腸管免疫を評価し、病原体側の因子として胃のマイクロビオームを解析を行った。胃炎群は非胃炎群と比較し、腸管遊走性CD4陽性T細胞、およびそのTh1、Th17/1の絶対数が有意に高値であること、胃のマイクロビオームではCD4が多い群でピロリ菌が多く多様性が減少していた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this research is to assess the contribution of gastric mucosal immunity and Helicobacter pylori in people living with HIV (PLWH). We conducted a prospective study of PLWH who underwent upper gastrointestinal endoscopy. Peripheral blood mononuclear cells were collected at the same point to determine the frequency of peripheral blood gut homing CD4+ T cells and CD4+ memory T cells subsets by flow cytometry and Biopsy specimens was obtained to investigate gastric microbiome. The result of this research showed the association of Gut homing CD4+ T cells with chronic active gastritis and indirect colonization resistance by host mucosal immunity may affect the gastric microbiome In PLWH with CD4>200.

研究分野：感染症内科

キーワード：ヘリコバクター・ピロリ HIV感染症 腸管遊走性リンパ球 マイクロビオーム

1. 研究開始当初の背景

HIV 感染者の死因として悪性腫瘍の割合が高くなってきている。これは免疫不全、生活習慣、ART により達成された長寿命などが影響しているが、一部の悪性腫瘍では慢性感染症としての HIV 感染との関連が疑われている。しかし、胃癌に注目すると、2007 年に報告されたメタアナリシスではピロリ関連胃癌の相対危険度は 1.9、2009 年に公開されたコホート研究では相対危険度は 0.8 と報告された。小規模な症例対照研究や横断研究などからは、HIV 感染者はむしろ非 HIV 感染者に比べ、ピロリの重感染は少なく、前癌病変である慢性胃炎もむしろ少ないことが報告されていた。申請者らの施設での 2010 年から 2013 年の 4 年間の HIV 感染者における内視鏡検査の結果を後方視的に調査したでは、萎縮性胃炎とされた患者の割合を、抗 HIV 療法未導入群と抗 HIV 療法導入群と比較すると 11% vs 28% relative risk (RR) 0.40 (95%CI: 0.16-0.97, P=0.034) と未導入群で少なく、病理組織診断で慢性胃炎とされたものも 19% vs 48% RR 0.39 (95%CI: 0.17-0.92, P=0.020) と肉眼的所見と同様に未導入群で少なかった。これは免疫機能が低下している集団の方が、萎縮性胃炎が少ないという結果である。さらに、免疫不全の指標である CD4+T 細胞数が 200/μL と < 200/μL の 2 群の比較でも、CD4+T 細胞数の低い免疫不全の強い群で慢性胃炎の割合が低かった。ピロリ菌感染の病理学的な診断を未治療群と抗 HIV 療法導入群と比べると、11% vs 24% RR 0.47 (P=0.22) と統計学的有意には至らなかったが、より免疫機能が保たれた群でピロリ菌の重感染が多い傾向を認めていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、1) HIV 感染者由来の胃粘膜と末梢血単核細胞 (PBMC) を用いて、HIV 感染症の胃における粘膜免疫の破綻を評価することと、2) HIV/ピロリ重感染者における胃の粘膜免疫の評価を行い、HIV 感染症の胃における粘膜免疫の破綻や腸管遊走性 CD4+T 細胞反応を定量し、ピロリ慢性胃炎の進行に与える影響を病理学や上部消化管内視鏡検査による臨床的な手法と免疫学的な手法を用いて複合的に検討すること、及び 3) ピロリ菌などの病原体側の因子として HIV 感染者の胃マイクロビームを調べることである。

3. 研究の方法

慢性胃炎の成立には、ピロリ菌感染などの炎症惹起因子の持続的な存在と、宿主側の因子としてナイーブリンパ球のプライミングや腸管遊走性リンパ球が適切に粘膜局所に遊走されることが必要とされる。HIV 感染者では免疫不全により、上記の因子の機能不全が起こっている可能性があった。

当研究では、上部内視鏡検査を行なった患者の背景とピロリ菌感染などの病原因子を調

べた臨床的な解析手法と、末梢血から採取したリンパ球を用いた腸管遊走性リンパ球と胃炎やピロリ感染との関連を調べた免疫学的な研究、3) マイクロビームと胃炎の関連を分子生物学的な手法を用いて検討した。

4. 研究成果

1) 臨床的因子の解析

全 103 例 (男性 101 例、女性 2 例) で、その内 18 例 (27%) でピロリ感染を認めた。CD4 数、ART の有無、年齢、AIDS 発症歴、検査時の PPI 使用についての多変量解析ではピロリ感染者は AIDS 発症歴と関連を認めた (OR 0.26, p=0.013)。本研究では HIV 感染者のピロリ感染は年齢など、既知のリスク因子との関連は明らかでなかった。慢性活動性胃炎を反映する胃体部の好中球浸潤とピロリ感染に関連を認め (P<0.001)、非 HIV 感染者と同様の所見と言えた。HIV 感染者では粘膜免疫破綻によりピロリ感染が維持されにくくなることを示唆された。(図 1)

	Hp +	Hp -	P 値	P (多変量)*2
on ART (%)	72	76	0.7641	0.0537
AIDS 歴 (%)	16.7	43.5	0.037	0.013
PPI (%)	0	13.0	0.20	0.0617
年齢	47	48		0.367
CD4 (/μL)	454	349		0.81

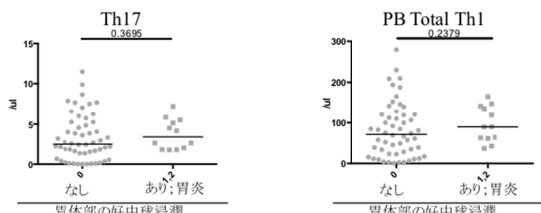
図 1

2) 腸管遊走性リンパ球による胃粘膜免疫の解析

全 69 例で、上部消化管内視鏡検査、胃粘膜生検の Sydney system による評価、同時に採取した末梢血単核細胞を用い腸管遊走性 (CCR9+integrin⁺) CD4 陽性 T 細胞とそれらの 4 ヘルパー T 細胞サブセット (Th1、Th2、Th17、Th17/1; IFN- producing Th17) 比率と絶対数をフローサイトメトリーで解析した。本研究では HIV 感染者のピロリ感染は年齢など、既知のリスク因子との関連は明らかでなかった。慢性活動性胃炎を反映する胃体部の好中球浸潤とピロリ感染に関連を認め (P<0.001)、非 HIV 感染者と同様の所見と言えた。(図 2) 様々な程度で免疫不全を来す HIV 感染者において、因果は不明であるが、腸管遊走性 CD4 陽性 T 細胞、特に Th1 数は活動性の胃炎の成立に重要であることを示唆する。

マウスや in vitro の検討ではピロリ関連

胃炎と Th1、および Th17 の関与が報告されているが、ヒトにおいて、いずれの寄与が大きい結論は出ていない。本研究の胃炎群の大部分は、ピロリ関連胃炎であった。HIV 感染者において、ピロリ関連胃炎の成立には Th17



より Th1 の寄与が大きい可能性を示唆した。

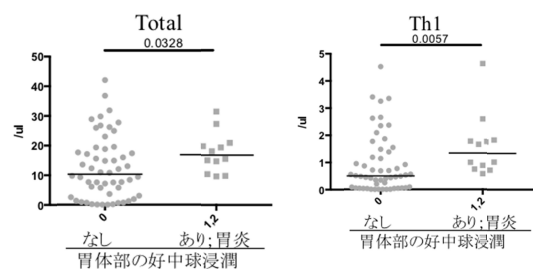


図 2

この成果については国際エイズ会議(AIDS2018, アムステルダム)で発表することを採択されている。

3) HIV 感染者におけるピロリ菌と胃マイクロバイオームのクロストーク

近年、ピロリ菌が唯一の病原性微生物と考えられてきた胃でも、微生物叢が認識されるようになったが、粘膜免疫とピロリ菌・微生物叢の関連については不明である。感染初期より腸管粘膜免疫の破綻を認める HIV 感染症では、HIV 感染症が慢性胃炎の進行に抑制的に働いている可能性が示唆されているが、微生物叢自体がピロリ菌の病原性を制御する直接的定着抵抗性や、微生物叢が宿主の免疫系を賦活化することでピロリ菌の病原性を制御する間接的定着抵抗性は明らかではない。そこで、本研究では、ピロリ菌と胃微生物叢による間接的定着抵抗性の解明を目的として、免疫抑制モデルとしての HIV 感染症におけるピロリ菌と胃微生物叢の解析を行った。東京大学医科学研究所附属病院に 2014 ~ 2016 年の期間に収集、保管された HIV/AIDS 感染 95 名の胃粘膜生検を用いて、細菌及び真菌由来のアンプリコン解析を行った。ピロリ菌陽性者の胃においては、ピロリ菌は科レベルで全菌種の 90% 程度を占めており多様性が低下していることが明らかとなった。(図 3)また、CD4 陽性 T 細胞数が 200 cells/

μl 以上の群では、ピロリ菌の割合が高く、CD4 陽性 T 細胞数が 200 cells/ μl 以下の群ではピロリ菌の割合が低いことが明らかとなった。この結果は、HIV 感染者におけるピロリ菌と胃マイクロバイオームの定着抵抗性に関するクロストークを示唆していると考えられる。

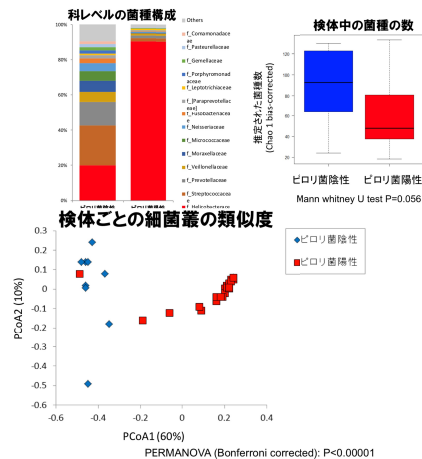


図 3

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

1. Adachi E, Miharu Y, Suzuki M, Yotsuyanagi H "I Imported Tungiasis in a Non-endemic Country" *Intern Med* 2018, in press
2. Adachi E, Kido Y Ota Y and Koibuchi T "Immunostaining of Cryptosporidiosis with Human Immunodeficiency Virus infection." *Intern Med* 55:3229-3230, 2016
3. Adachi E, Sugiyama M, (4 名略), Mizokami M, Koibuchi T "Human immunodeficiency virus and hepatitis B genotype G/A2 recombinant co-infection: a case study." *SpringerPlus* 5:1502, 2016(査読有)
4. Katoh J., Kawana-Tachikawa A, Shimizu A, Zhu D, Han C, Nakamura H, Koga M, Kikuchi T, Adachi E, Koibuchi T (2 名略). "Rapid HIV-1 Disease Progression in Individuals Infected with a Virus Adapted to Its Host Population." *PLoS One* 11: e0150397, 2016(査読有)
5. Werba J. P., Misaka S, Giroli M.G, Yamada S, Cavalca V, Kawabe K, Squellerio I, Laguzzi F, Onoue S,

Veglia F, Myasoedova V, Takeuchi K, Adachi E, Inui N, Tremoli E and Watanabe H. "Overview of green tea interaction with cardiovascular drugs." *Curr Pharm Des* 21: 1213-1219, 2015(査読有)

〔学会発表〕(計 18 件)

2017 年度

安達英輔、城戸康年、佐藤秀憲、松澤幸正、菊地正、古賀道子、鯉淵智彦、四柳宏：HIV 感染者における *Helicobacter pylori* 感染。第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会、東京、2017 年 4 月 7 日

古賀道子、菊地正、佐藤秀憲、安達英輔、鯉淵智彦、四柳宏 HIV 陽性者の死亡原因から見た現状 AIDS 指標悪性腫瘍と非 AIDS 指標疾患の後方視的研究、第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、2017 年 11 月 24 日、東京

安達英輔、佐藤秀憲、菊地正、古賀道子、鯉淵智彦、堤武也、四柳宏：EVG/cobi/FTC/TAF 使用症例における臨床所見の変化。第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017 年 11 月 24 日

菊地正、小林路世、渡辺直子、福田あかり、白井みゆき、佐藤秀憲、安達英輔、古賀道子、堤武也、鯉淵智彦、四柳宏：早期 HIV 療法開始時代の HIV 検査から抗 HIV 治療開始までの期間の現実。第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017 年 11 月 24 日

菊地正、佐藤秀憲、安達英輔、古賀道子、堤武也、鯉淵智彦、四柳宏：HIV 感染者における高尿酸血症の有病率と関連する因子。第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017 年 11 月 24 日

安達英輔、佐藤秀憲、菊地正、古賀道子、鯉淵智彦、四柳宏：DRV/rtv から DRV/cobi へのブースター変更症例における臨床所見の変化。第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017 年 11 月 25 日

佐藤秀憲、安達英輔、菊地正、古賀道子、鯉淵智彦、堤武也、四柳宏：HIV 感染者における C 型急性肝炎の検討。第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017 年 11 月 25 日

松澤幸正、菊地正、佐藤秀憲、安達英輔、古賀道子、堤武也、藤野雄次郎、鯉淵智彦、四柳宏：CD 4 数 200/μL 前後で CMV 網膜炎再燃を繰り返し、前房水からガンシクロビル耐性 CMV が検出された一例。第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017 年 11 月 26 日

松澤幸正、安達英輔、亀井潤、西松寛明：上部尿路結石に伴う閉塞性腎盂腎炎の検討、第 65 回日本化学療法学会総会・学術集会、2017 年 4 月 6 日、東京

佐藤秀憲、古賀道子、菊地正、安達英輔、鯉淵智彦、堤武也、四柳宏：HIV 感染者における B 型急性肝炎の検討、第 66 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 2017 年、東京

2016 年度

松澤幸正、安達英輔、菊地正、古賀道子、鯉淵智彦、四柳宏

抗 HIV 療法中断時の臨床所見の増悪に関する研究

日本エイズ学会学術集会 2016.11.25

古賀道子、菊地正、松澤幸正、安達英輔、鯉淵智彦、四柳宏

HIV 感染者における非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) の検討

日本エイズ学会学術集会 2016.11.25

菊地正、松澤幸正、安達英輔、古賀道子、鯉淵智彦、四柳宏

抗 HIV 療法を新規に開始した患者の臨床経過の検討

日本エイズ学会学術集会 2016.11.25

松澤幸正、高谷紗帆、古賀道子、安達英輔、菊地正、永井幸司郎、鎌田昌洋、増井友里、鯉淵智彦、四柳宏

特発性 CD4 陽性 T リンパ球減少症及び好酸球増多症にメルケル細胞癌を合併した 1 症例
日本内科学会関東地方会 2016 11 東京

黒川友博、釣田義一郎、立野陽子、谷澤健太郎、篠崎大、東侑生、東光邦、安達英輔、鯉淵智彦

HIV 拠点病院と市中病院における肛門尖圭コンジローマ 73 症例の検討

日本大腸肛門病学会 2016 .11.18 伊勢

傳田珠美、武井智美、安達英輔、田中幸久、三春祐太、松原康朗、大野伸広、内丸薫、東條有伸、大田泰徳

成人 T 細胞性リンパ腫患者における十二指腸 *Mycobacterium genavense* 感染症 (Duodenal *Mycobacterium genavense* infection in a patient with adult T-cell lymphoma)

日本病理学会総会 2016 5.12 仙台

2015 年度

安達英輔、大田泰徳、佐藤秀憲、福田直到、大亀路生、菊地正、古賀道子、松原康朗、立川愛、鯉淵智彦：HIV 感染者における *Helicobacter pylori* 感染と慢性胃炎

学会等名日本エイズ学会学術集会 2015,11
東京

城戸康年、安達英輔、古川龍太郎、相野田祐
介、福田直到、菊地正、古賀道子、大田泰徳、
平井由児、鯉淵 智彦：病理検査にて粘膜固
有層に浸潤を認めた HIV 合併クリプトスポリ
ジウム症の一例

学会等名日本エイズ学会学術集会 2015,11
東京

福田直到、安達英輔、城戸康年、菊地正、古
賀道子、鯉淵智彦：HIV 感染者における血清
クレアチンキナーゼ上昇の検討
日本エイズ学会学術集会 2015,11 東京

6 . 研究組織

(1)研究代表者

安達 英輔 (ADACHI Eisuke)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：80725804