

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09937

研究課題名(和文) HIV感染者合併脳心血管疾患におけるvWFとADAMTS13の関与

研究課題名(英文) Participation of vWF and ADAMTS13 in the HIV infected person related brain cardiovascular disease

研究代表者

宮川 寿一 (MIYAKAWA, TOSHIKAZU)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・臨床教授

研究者番号：40347000

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：50歳以上のHIV感染患者の半数で、50歳未満の若年患者の約3人に1人に、動脈硬化性病変が認められ、von Willebrand因子(vWF)抗原高値が動脈硬化の危険因子であった。また、ADAMTS13抗原活性/ADAMTS13阻害因子活性比は動脈硬化のない患者は高値である傾向にあった。さらには、vWFマルチマー解析では、動脈硬化を有する患者は6～10量体以上のマルチマーの割合が増加しており、HIV感染患者での動脈硬化へのvWFとADAMTS13の関与を認めた。また、CD4数の最低値が200/ μ L未満の患者においてvWF抗原値が経過中に高値となり、病期進行と血管病変の関連性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療法の進歩によってHIV感染者の予後は飛躍的に改善し、いまや、20歳代の患者の余命は40～50年とされる。一方で、HIV感染者は様々な生活習慣関連疾患を来しやすく、特に心血管疾患を来しやすいが心血管疾患の発症を予測するバイオマーカーの現在まで確立はできていない。今回の研究成果より、vWFマルチマー解析でリスク患者群を同定し、積極的な生活指導や薬物療法を行うことで、心血管疾患の発症の減少が期待される。また、ART施行前のCD4数が200/ μ L未満の患者においてvWF抗原値が経過中に高値となっており、ART施行の遅れが心血管疾患のリスク因子であり、早期ART開始の重要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：An arteriosclerosis-related lesion was detected in half of patients with HIV infection 50 years or older and about one of three people of the younger patient younger than 50 years, and von Willebrand factor (vWF) antigen high price was an arteriosclerotic risk factor. In addition, as for the ADAMTS13 antigen activity /ADAMTS13 inhibitor activity ratio, the patient without the arteriosclerosis tended to be a high price. Besides, the ratios of vWF multi-mer where was higher than a quantity of 6-10 body increased in the patients with HIV infection having arteriosclerosis. I accepted participation of vWF and ADAMTS13 in arteriosclerosis in patients with HIV infection with the above. In addition, as for the patient that minimum of the number of the CD4 was less than 200/ μ L, a vWF antigen level became the high price, and relation between degree of the disease progress and vascular lesion were suggested.

研究分野：感染症内科学

キーワード：HIV vWF ADAMTS13 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

ヒト免疫不全ウイルス(Human immunodeficiency virus; HIV)感染に対する抗 HIV 薬の多剤併用療法 (Anti-Retroviral Therapy; ART) により、多くの HIV 感染者で後天性免疫不全症候群 (Acquired Immunodeficiency Syndrome; AIDS) の発症は阻止可能となり、HIV 感染症は「慢性感染症」と定義できるようになった。しかしながら、HIV は完全に体内から消し去ることはできず、HIV の慢性感染状態や抗 HIV 薬の副作用による様々な合併症の出現が問題となっている。なかでも、心血管疾患 (cardiovascular disease; CVD) の発症の頻度は高く、HIV 感染者では一般より若い年齢で心筋梗塞が認められる。また、HIV 感染症は血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) の原因疾患の 1 つであり、発症機序として血管内皮細胞にて産生され血中に放出された von Willebrand 因子 (vWF) は多量体を形成し、細動脈などの高いずり応力で進展構造となり、血小板と結合しやすい状態となり、通常、vWF マルチマーを切断する酵素である ADAMTS13 により切断されるのであるが、TTP では ADAMTS13 に対する自己抗体のため同酵素の活性が減弱するために血小板血栓が形成されやすい状態になると考えられている。また、ADAMTS13 は近年急性心筋梗塞や不安定狭心症の患者においてその活性が低下していることや、ADAMTS13 活性が低下している非冠動脈疾患患者において優位に冠動脈疾患を来したと報告されている (Matsukawa, Kaikita, Ogawa *et al.* Am J Cardiol., 2007; 100:758-63)。我々は ADAMTS13 抗原量および活性が HIV 感染症により変化を受け、さらには、ADAMTS13 は心血管疾患の予測因子として有用であることに着目し、HIV 感染患者における ADAMTS13 抗原量・活性、vWF の多量体の動態が CVD 発症の予測因子として、さらには治療法の選択に非常に有用な情報を与えるであろうと考えた。我々は血清学的マーカー上、vWF 抗原高値の患者において統計学的に有意に頸部動脈超音波検査上、動脈硬化性病変を認めることを明らかにしている ($P < 0.05$) (図1)。

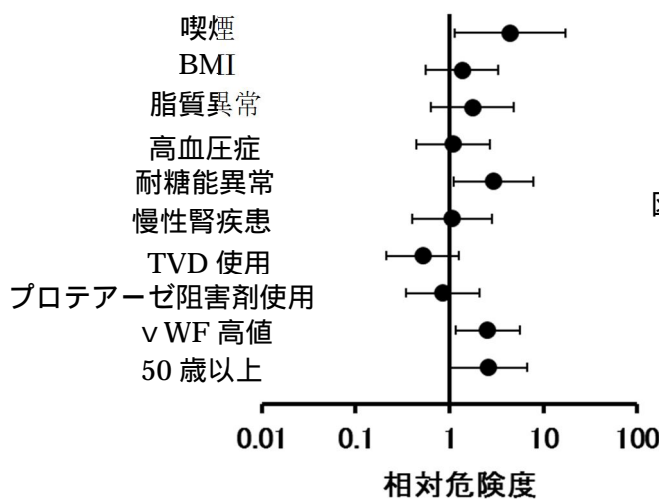


図1 . 頸部動脈硬化性病変へ影響を与える因子の解析。

また、未治療群では ART 施行群と比較し、ADAMTS13 阻害因子活性が高値であることを同定している (図2)。

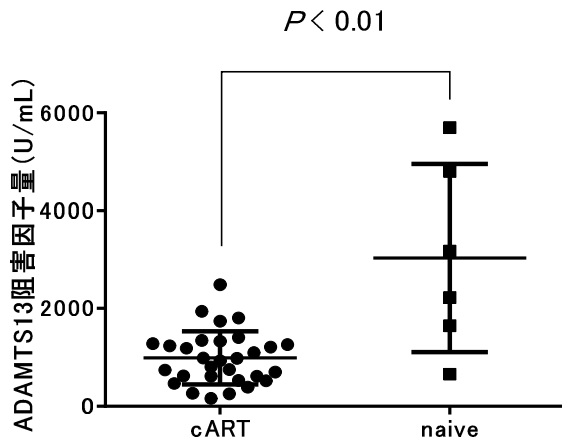


図2 . 未治療群 (naive) と cART 施行群
ADAMTS13 阻害因子抗体量の比較

2. 研究の目的

現在まで、HIV 感染に合併する CVD の発症メカニズムとして2つの因子が考えられており、1つは HIV 感染自体起因する慢性炎症であり、もう1つは抗 HIV 薬の長期服用による副作用に伴うものである。しかしながら、その詳細なメカニズムに関して現在まで明らかになっていない。本研究では CVD 合併および動脈硬化の進行した HIV 感染者における ADAMTS13 抗原量・活性、vWF 抗原量および vWF マルチマーについて被合併者との比較を行い、各因子の相違について検討する。また、未治療患者における初診時から ART 開始までの ADAMTS13 抗原量・活性、vWF 抗原量および vWF マルチマー解析を行い HIV ウイルス量や免疫不全の進行が各ファクターに与える影響についても検討する。さらには HIV 感染患者における抗 HIV 薬の多剤併用療法 (ART) 開始後のそれぞれの項目の変化について解析を行い、ART が HIV 感染者の CVD 発症防止や悪化に与える影響を解析する。現在、HIV RNA 量の一般的な検出限界は 20 コピー/mL であるが、慢性炎症状況下での HIV RNA 量を1コピーまで測定できるアッセイ系を確立し、ADAMTS13 抗原量・活性、vWF 抗原量および vWF マルチマー形成に与える影響や各 HIV 薬による相違について検討する。また、HIV の残存プロウイルス量は治療期間に相関し、一方で CD4 陽性リンパ球数の最低値との相関が報告されている。CD4 陽性リンパ球数最低値および残存プロウイルス量と ADAMTS13 抗原量・活性、vWF 抗原量および vWF マルチマーの連関を検討し、現在、推奨されている early ART の CVD への是非に関して検討する。

3. 研究の方法

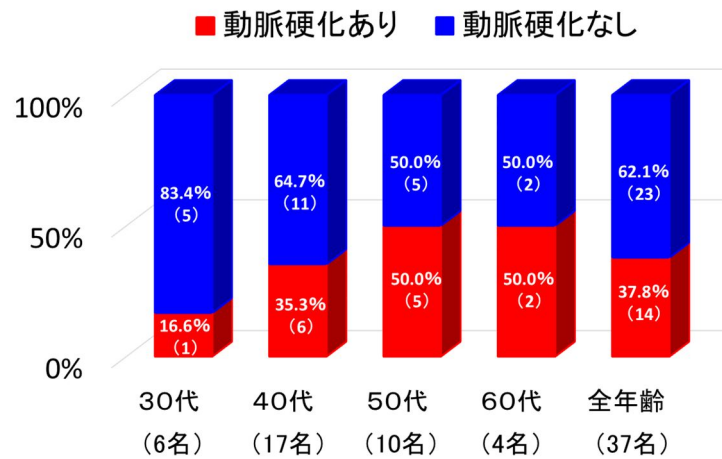
HIV 感染後未治療および ART 施行中の患者血漿サンプルを患者同意のもと 3.2%クエン酸ナトリウム含有スピッツを用いて採取する。採取した血漿中 ADAMTS13 抗原量・活性、ADAMTS13 に対する自己抗体の測定および vWF 抗原量について酵素抗体法 (ELISA 法) を用いて同定する。vWF マルチマー解析は SDS アガロース電気泳動法を用いて同定する。残存ウイルスと ADAMTS13 活性および vWF マルチマー量との関連を同定するために、HIV RNA の数コピーまで同定可能な解析法を確立する。また、我々のグループが確立した HIV 感染モデルマウスを用いて ADAMTS13 と vWF の動態について、新たにマウス ADAMTS13 および vWF 同定系を確立し検索する。また、HIV 感染モデルマウスに各抗 HIV を投与し、ADAMTS13 や vWF の動態へ与える影響についても検索を行う。

4. 研究成果

頸部血管超音波検査を用いた動脈硬化病変の検索を HIV 感染患者 50 名の評価を行い、50

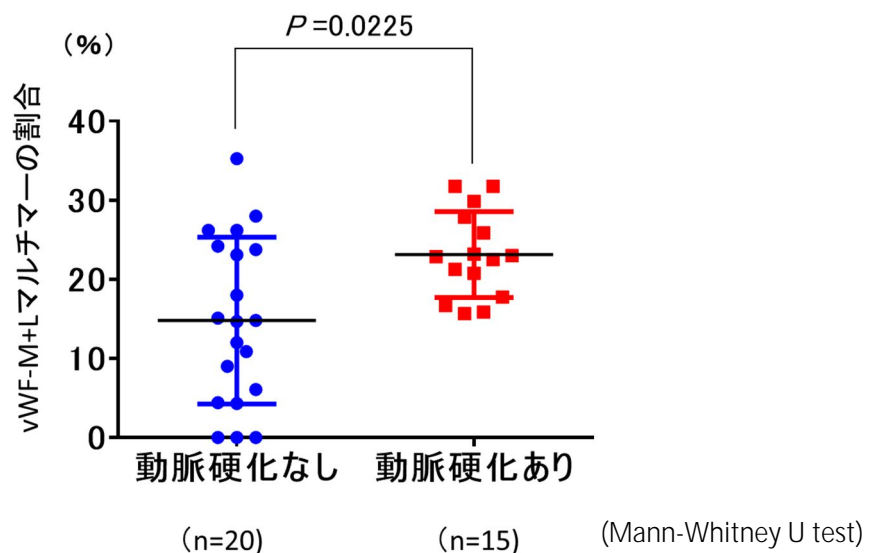
歳以上の患者の半数で動脈硬化病変を認め、また、40代の3人に1人、30代の患者の1名で動脈硬化性病変が認められ、若年 HIV 感染患者での動脈硬化の頻度の高さが示唆された(図3)。

図3. 年代別動脈硬化陽性率



評価を行ったすべての症例より同意を得て、血漿および DNA 抽出用の末梢血単核球を経時的に採取を行い、未治療患者において同様にクエン酸血漿および末梢血単核球を採取した。27名の患者(未治療患者10名を含む)で ADAMTS 抗原活性を検討したところ、ADAMTS13 抗原活性に関して抗レトロウイルス治療(ART)施行患者と未治療者では有意差を認めなかったが、ADAMTS13 抗原活性 / ADAMTS13 阻害因子活性を検討したところ、動脈硬化を有さない患者は動脈硬化を有する症例および未治療患者と比較し高値である傾向にあった。頸部血管超音波検査を施行した35名の患者における vWF マルチマー解析で、動脈硬化を有する患者において、6~10 量体以上のマルチマーの割合が統計学的有意差をもって増加していることが明らかになった(図4)。

図4. HIV 感染者の動脈硬化の有無による vWF の M+L マルチマーの割合の相違



また、CD4 数が 200/μL を低下すると様々な日和見感染症を来すことはよく知られている事実であるが、ART 施行前の CD4 数の最低値が 200/μL 未満の患者において統計学的有意差をもって vWF 抗原値が経過中に高値となった(表 1)。

表 1. vWF 抗原量と CD4 陽性細胞数最低値

		vWF抗原		
		高値	正常	合計
CD4陽性細胞数	200/mm ³ 未満	16	16	32
	200/mm ³ 以上	1	22	23
合計		17	38	55
オッズ比		11.5 95%信頼区間(1.64~80.7)		

($P < 0.01$: Fisher's exact test)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮川寿一、中田浩智、天野将之、中村朋文、松岡雅雄
2. 発表標題 HIV感染患者の動脈硬化の危険因子・vWF高値症例の臨床的特徴の解析
3. 学会等名 第20回白馬シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 熊本大学医学部附属病院 血液・膠原病・感染症内科、感染免疫診療部 宮川寿一、中田浩智、天野将之、中村朋文、松岡雅雄
2. 発表標題 HIV感染患者の動脈硬化の危険因子・vWF高値症例の臨床的特徴の解析
3. 学会等名 第31回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考