

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10100

研究課題名(和文)長期抗HIV療法が小児免疫状態に及ぼす影響

研究課題名(英文)Long-term impact of ART on immune status of HIV-infected children

研究代表者

畢 袖晴 (BI, Xiuqiong)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号：50565413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は長期ART(antiretroviral therapy)が小児の免疫状態に及ぼす影響の解明を目的とした。ART導入後、小児のCD4-RTE/-naive/-cm/-em とTh1 サブセット、CD8-naive/-cm サブセットは6ヶ月までに非感染児の正常レベルに上昇した。他のCD4とCD8細胞のサブセット、Th2/Th17/Treg、CD8細胞の活性化、CD4/CD8比はART後1-4年目までに正常化した。ARTによりHIV感染小児の胸腺機能は早期に回復したが、CD4/CD8比の正常化には4年必要であった。ART前の年齢は小さいほどART後6ヶ月のCD4細胞増加数が多かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ベトナムの小児において、HIV感染小児の免疫状態が生後1-2か月から胸腺機能を含む異常状態になっていたことが示された。また、ART開始後、胸腺機能は6ヶ月までに回復し、CD4とCD8のnaive サブセットとTh1も早期に回復したが、他のCD4とCD8細胞のサブセットとCD8 T細胞の活性化の正常化は1-4年の治療が必要であった。更に、ART開始前の年齢は小さく、CD4細胞数が高いほどART開始後6ヶ月のCD4細胞増加数が多く、回復がよかった。小児において、HIV感染の早期診断、そしてARTの早期導入がHIV感染管理に重要である。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the impact of ART on the immune status of HIV-infected Vietnamese children. The differentiation of CD4 and CD8 cells, Th1/Th2/Th17/Treg subsets, and CD8 T cell activation were analyzed twice a year and compared to those of HIV-uninfected children.

After ART initiation, the CD4 cell counts including the CD4-RTE (recent thymic emigrants)/-naive/-cm (central memory)/-em (effector memory) and Th1 subsets, and the CD8-naive/-cm subset counts significantly increased and reached the HIV() children's range by 6 months. The CD4-emra (emCD45RA+) and Th2/Th17/Treg, the activated CD8 cells, the CD8-em/-emra subsets, the CD4/CD8 ratio normalized within 4 years. The younger children showed better increase of CD4 counts at 6 months of ART. ART induced an early recovery of thymic function in HIV-infected children and lead to the early recovery of CD4 and CD8 naive subsets. Early diagnose of HIV infection followed by early ART is important for HIV administration in children.

研究分野：ウイルス感染症

キーワード：HIV ART 小児 免疫状態

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抗 HIV 療法 (antiretroviral therapy, ART) は HIV の複製を抑制し、CD4 陽性 T 細胞数を回復すると共に免疫活性化も抑制する。しかし、CD4 細胞サブセット (Th1/Th2/Th17/Th1Th17/Treg) や免疫活性化がどのように変化するのははっきりと分かっていない。申請者らは横断的調査を行い、小児では HIV 感染により Treg が早期に低下し、CD8 細胞と単球が早期に活性化されること、そして ART 導入により Th1 が早期に回復し、CD8 細胞の活性化も早期に正常化するが、Th2/Th17/Treg の回復は緩徐で、単球の活性化は有意に変化しないことを明らかにした。これらの結果は、HIV 感染と ART が小児の免疫状態に及ぼす影響の特徴を示し、HIV 感染児の治療に有用な情報を提供した。

2. 研究の目的

本研究では新規 ART 導入する小児を前向きに調査し、CD4 と CD8 細胞の分化サブセット、CD4 細胞の機能的サブセット Th1/Th2/Th17/Th1Th17/Treg、および CD8 細胞の活性化を解析し、免疫状態が回復する過程を明らかにし、長期 ART が小児の免疫状態に及ぼす影響を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

2014 年に前向き調査を開始した。新たに ART を導入した HIV 感染小児 [HIV(+)] 59 名をリクルートした (年齢中央値 3.9 才、範囲 0.1-12.8 才、男 : 女 34 名 : 25 名)。治療開始後 6 ヶ月までに死亡した 11 例、治療中止した 1 例を除く、48 名の免疫状態を ART 開始後 6 ヶ月毎に解析した。ART 開始後 6/12/18/24/30/36/42/48/54 ヶ月にそれぞれ 26/31/28/23/9/13/11/4/5 名がフォローされた。また対照として非 HIV 感染小児 [HIV(-)] 79 名 (年齢中央値 3.8 歳、範囲 0.1-15.3 歳) をリクルートし、免疫状態を横断的に解析した。末梢血を用いて、リンパ球の表面マーカーにて免疫状態を解析した : (1) CD4 と CD8 細胞の分化サブセット、naïve (CD45RA⁻CCR7⁺), central memory (cm, CD45RA⁺CCR7⁺), effector memory (em, CD45RA⁺CCR7⁻), CD45RA⁺ effector memory (emra), recent thymic emigrants (RTE, naïve-CD31⁺); (2) CD4 functional サブセット、Th1 (CCR4⁻CXCR3⁺CCR6⁻CD4⁺), Th2 (CCR4⁺CXCR3⁺CCR6⁻CD4⁺), Th17 (CCR4⁺CXCR3⁻CCR6⁺CD4⁺), Th1Th17 (CCR4⁺CXCR3⁺CCR6⁺CD4⁺T), Treg (CD25⁺CD127⁻CD4⁺); (3) CD8 細胞活性化 (CD38⁺HLA-DR⁺CD8⁺)。

4. 研究成果

(1) HIV 感染小児の免疫と年齢の関係

ART 開始前、CD4 細胞数および Th2/Treg, naïve/central memory/recent thymic memory (RTE) 細胞数、CD4/CD8 比は HIV(+) と HIV(-) 両群で小児の年齢と逆相関しており、これらの値は HIV(+) 群が HIV(-) 群より有意に低かった。CD8 細胞数および naïve, central memory, effector memory 細胞数は HIV(+) 群で年齢と逆相関しており、HIV(-) 群に比べ、naïve と central memory 細胞数が有意に低く、effector memory 細胞数が有意に高かった。CD4/CD8 比と CD8 細胞の活性化は HIV(+) と HIV(-) 群で年齢を有意な相関は見られなかった。しかし HIV(-) 群に比べ、HIV(+) 群の CD4/CD8 比は有意に低く、CD8 細胞の活性化は有意に高かった。両群の違いは小児が生後 1-2 月から見られた (図 1)。

(2) ART 開始後小児の免疫状態の回復

ART 導入後、HIV 感染児の CD4-RTE/-naïve/-cm/-em と Th1 サブセット、CD8-naïve/-cm サブセットは著しく上昇し、6 ヶ月までに非感染児の正常レベル範囲に回復した。CD4-emra と Th2/Th17/Treg サブセットは上昇し、CD8 細胞の活性化割合は低下し、18 ヶ月までに正常化した。CD8 細胞数および CD8-em/-emra サブセットは 42 ヶ月までに正常化した。CD4/CD8 比は 48 ヶ月までに正常化範囲に回復した (図 2)。また、ART 開始後の 6 ヶ月で増加した CD4 細胞数は小児の ART 開始前の CD4 細胞数と正に相関し、ART 開始前の年齢と負に相関した (図 3)。

(3) 死亡例とフォローした小児の免疫状態の比較

本研究では、11 名 (18.6%) の HIV(+) 小児が ART 開始後 6 ヶ月内に亡くなった。死亡した小児と生存小児 48 名の ART 開始前の免疫状態を比較した。生存小児に比べ、死亡した小児の CD4 と CD8

細胞数は有意に低かった(両方 $P < 0.01$)。また、すべての CD4 細胞サブセット Th1/Th2/Th17/Th1Th17/Treg と CD4-naïve/-cm/-em/-emra/-RTE, CD8-em/-emra, および CD4/CD8 が低かった(図 4)。

以上の結果より、HIV 感染小児の免疫状態は胸腺機能を含め生後 1-2 か月から異常状態であったことが示唆された。また、ART 開始後、胸腺機能は 6 ヶ月までに、CD4 と CD8 の naïve サブセットと Th1 も早期に回復した。他の CD4 と CD8 細胞のサブセットと CD8 細胞の活性化の正常化は 1-4 年の治療が必要であった。更に、ART 開始前小児の年齢が小さいおよび CD4 細胞数が高いほど ART 開始後 CD4 細胞の回復が高かった。小児において、HIV 感染の早期診断、および ART の早期導入が HIV 感染管理に重要である。

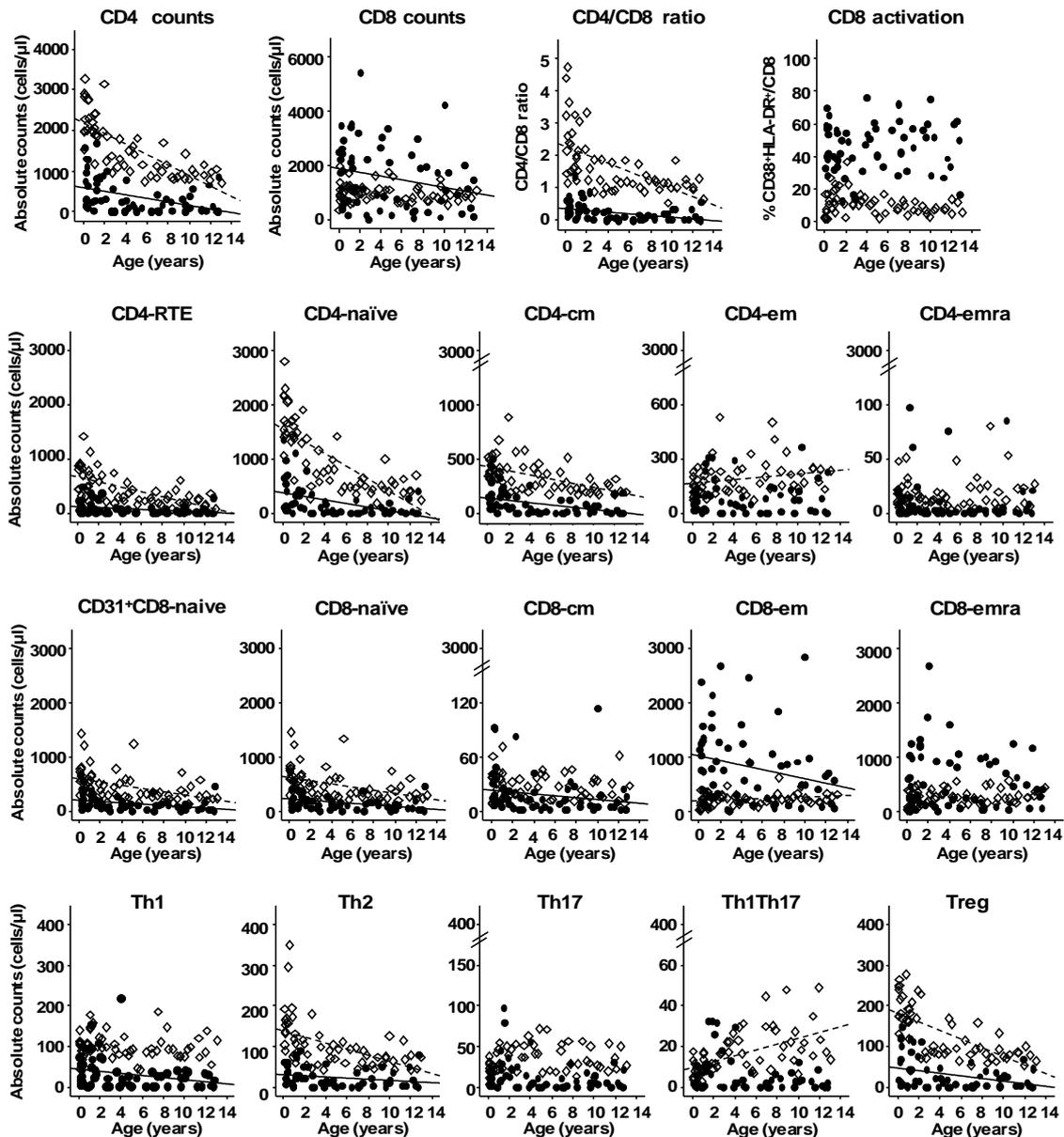


図 1 .ART 開始前、CD4 と CD8 細胞およびサブセットと小児年齢の関係。と実線 : HIV(+), と点線 : HIV(-)。実線と点線 : 有意な相関 (Spearman)

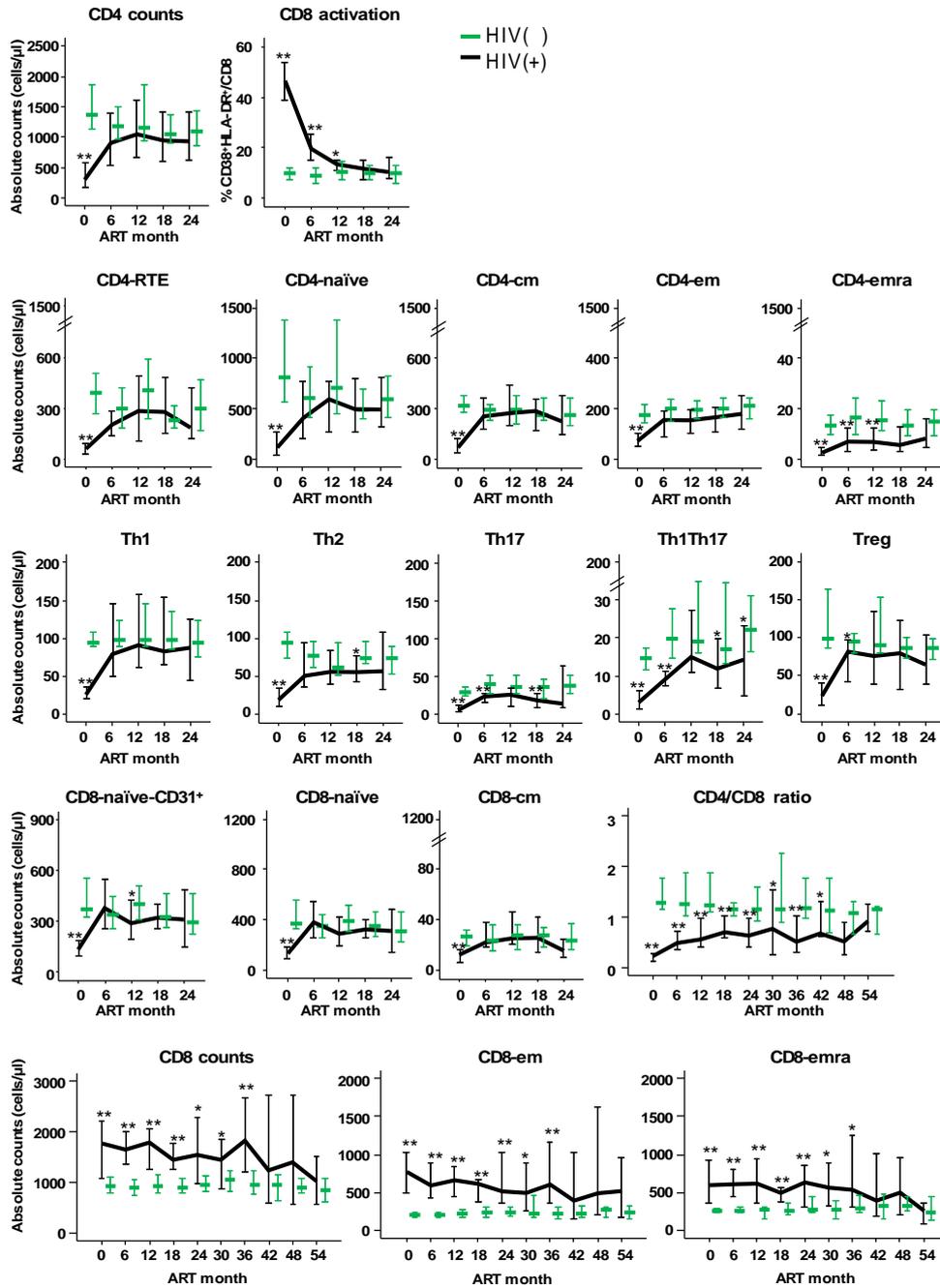


図2. ART開始前後、HIV(+)小児のCD4とCD8細胞およびサブセットを6ヶ月ごとにHIV(-)小児(感染小児に年齢と性別をマッチングした)と比較。0/6/12/18/24/30/36/42/48/54ヶ月の小児数26/31/28/23/9/13/11/4/5。**, P<0.01, * P<0.05。

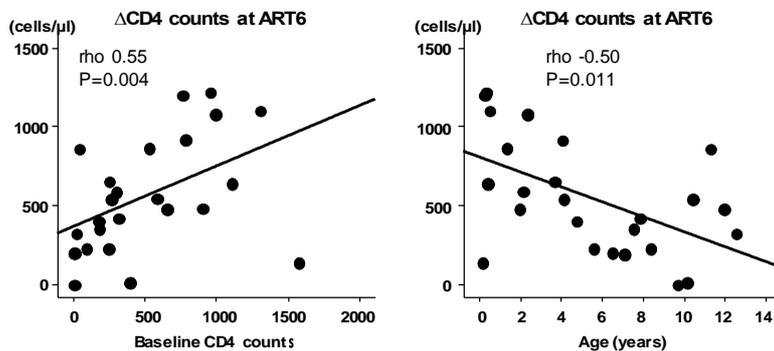


図3. ART開始後6ヶ月のCD4細胞数回復とART開始前のCD4細胞数および年齢の関連

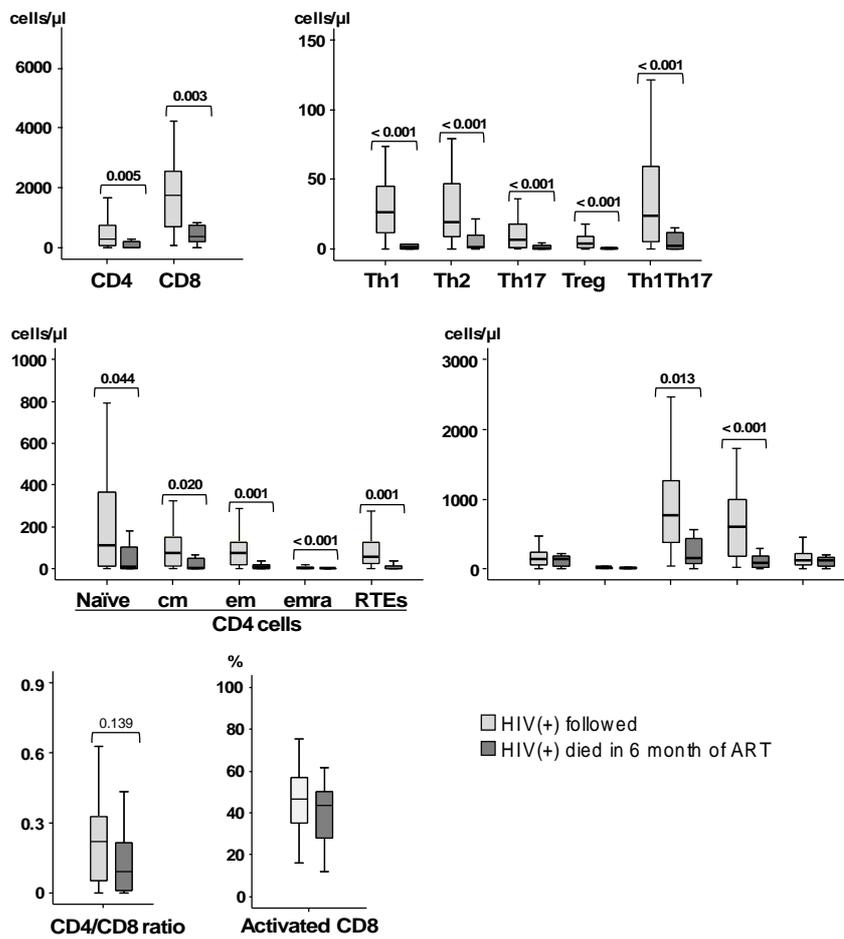


図 4 . 生存小児 (n=48) と ART 開始後 6 ヶ月以内に死亡した小児 (n=11) の CD4 と CD8 細胞サブセットの比較。

< 引用文献 >

1. Bi X, Ishizaki A, Nguyen LV, Ichimura H. Impact of HIV infection and anti-retroviral therapy on the immune profile of and microbial translocation in HIV-infected children in Vietnam. *Int J Mol Sci*. 査読有, 2016, 17:1245.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Son T. Chu, Kyouzuke Kobayashi, Xiuqiong Bi, Azumi Ishizaki, Tu T. Tran, Thuy T.B. Phung, Chung T.T. Pham, Lam V. Nguyen, Tuan A. Ta, Dung T.K. Khu, Masanobu Agoh, An N. Pham, Satoshi Koike, Hiroshi Ichimura.	4. 巻 10
2. 論文標題 Newly emerged enterovirus-A71 C4 sublineage may be more virulent than B5 in the 2015-2016 hand-foot-and-mouth disease outbreak in northern Vietnam.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 SCIENTIFIC REPORTS	6. 最初と最後の頁 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1038/s41598-019-56703-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Tetsushi Mizuno, Elizabeth J. Matey, Xiuqiong Bi, Hiroshi Ichimura, Masaharu Tokoro.	4. 巻 75
2. 論文標題 Extremely diversified haplotypes observed among assemblage B population of <i>Giardia intestinalis</i> in Kenya.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 102038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.parint.2019.102038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Le HHL, Bi X, Ishizaki A, Le HV, Nguyen TV, Ichimura H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Low concordance of oral and genital HPV infection among male patients with sexually transmitted infections in Vietnam.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC. Infect. Dis.	6. 最初と最後の頁 578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1186/s12879-019-4175-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Trang Thi Thu Pham, Xiuqiong Bi, Huyen Thi Thanh Hoang, Azumi Ishizaki, Mai Thi Phuong Nguyen, Cuong Hung Nguyen, Nguyen Phi Hung, Thuc Van Pham, Hiroshi Ichimura.	4. 巻 71
2. 論文標題 Human papillomavirus genotypes and HPV16 E6/E7 variants among patients with genital cancers in Vietnam.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Jpn J Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 419-426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.7883/yoken.jjid.2018.206	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishizaki A, Bi X, Nguyen LV, Matsuda K, Pham HV, Phan CTT, Khu DTK, Ichimura H.	4. 巻 18
2. 論文標題 Effects of short-term probiotic ingestion on immune profiles and microbial translocation among HIV-1-infected Vietnamese children.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 2185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.3390/ijms18102185	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Azumi Ishizaki, Vuong Thi Tran, Cuong Hung Nguyen, Tomoaki Tanimoto, Huyen Thi Thanh Hoang, Hung Viet Pham, Chung Thi Thu Phan, Thuc Van Pham, Xiuqiong Bi, Hiroshi Ichimura.	4. 巻 12
2. 論文標題 Discrepancies in prevalence trends for HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus in Haiphong, Vietnam from 2007 to 2012.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PloS One.	6. 最初と最後の頁 e0179616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179616	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Xiuqiong Bi, Azumi Ishizaki, Thanh Binh Nguyen, Duyen Thi Nguyen, Hanh Phuong Nguyen, Lam Van Nguyen, Hung Viet Pham, Chung Thi Thu Phan, Thuy Thi Bich Phung, An Nhat Pham, Dung Thi Khanh Khu, Hiroshi Ichimura
2. 発表標題 Impact of antiretroviral therapy on the immune status of HIV-infected children.
3. 学会等名 22nd International AIDS Conference. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Xiuqiong Bi, Azumi Ishizaki, Thanh Binh Nguyen, Duyen Thi Nguyen, Hanh Phuong Nguyen, Lam Van Nguyen, Hung Viet Pham, Chung Thi Thu Phan, Thuy Thi Bich Phung, An Nhat Pham, Dung Thi Khanh Khu, Hiroshi Ichimura
2. 発表標題 抗HIV療法が小児免疫状態に及ぼす影響
3. 学会等名 第32回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 畢 袖晴
2. 発表標題 抗HIV療法が小児免疫状態に及ぼす影響
3. 学会等名 日本エイズ学会
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
研究 分 担 者	市村 宏 (ICHIMURA Hiroshi) (10264756)	金沢大学・医学系・教授 (13301)	