

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461285

研究課題名(和文) HIV関連神経認知障害(HANDs)の発症機序に関する分子病理学的研究

研究課題名(英文) Molecular pathologic study on pathogenesis of HIV-associated neurocognitive disorders (HANDs)

研究代表者

出雲 周二 (IZUMO, Syuji)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：30143811

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：HIV関連神経認知障害HANDsについてサルエイズモデル、ヒト剖検脳組織をもちいて発症の分子病態を解明することを目的とした。強病原性SIV接種サルが短期間で広範に多核巨細胞を伴うSIV脳炎が生じること、大脳皮質の変性ではアストロサイトに特異的に発現しているEAAT2、AQP4、connexin43がそれぞれ比例して低下していること、さらに、2重染色によりAQP4の発現低下が先行して生じ、アストロサイトの一次的機能低下と脳血管関門の破壊が神経細胞変性の引き金になること、ウイルス蛋白Tatを介したmeninの発現亢進とTGF- β 発現が神経細胞のアポトーシスに関与していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：To understand the pathogenesis of HIV-1 associated neurocognitive disorders (HANDs) we immunohistochemically analyzed brains from simian immunodeficiency virus (SIV)-macaque models and autopsy brains from HIV-1-infected individuals. A highly virulent SIV302-2-infected animals efficiently developed SIV encephalitis with multinuclear giant cells. Concerning the cortical degenerative changes, astrocyte-specific functional molecules, EAAT-2, AQP4, and connexin43 were proportionally reduced in the frontal cortex, and neuronal, as well as astrocytic, apoptosis was observed. A double immunohistochemistry demonstrated that reduction of AQP4 preceded EAAT-2 reduction, suggesting that a primary damage of astrocyte and blood-brain barrier disturbance induce excitatory neuronal cell death. Menin and TGF-beta were expressed in the apoptotic neurons suggesting their roles in pathogenesis of HANDs. These data confirm two independent pathogenic processes in HANDs.

研究分野：医歯薬学 神経内科学

キーワード：神経病理学 ウイルス 認知障害 神経免疫学

1. 研究開始当初の背景

我々は、ヒトレトロウイルス HTLV-1 が、リンパ組織の悪性腫瘍成人 T 細胞白血病 ATL とは独立して脊髄に慢性炎症を引き起こしていることを明らかにし、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の疾患概念を確立するとともに、その病態、発症機序の解明に世界をリードする研究を進めてきた。一方、もう一つのヒトレトロウイルスである HIV の感染で生ずる、いわゆるエイズ脳症は、一般にはエイズ患者の末期におこる種々の日和見感染症と同列のエイズ合併症として認識されており、免疫系の崩壊とは独立して生じる神経系特有の病態としての認識は乏しく、その病態や治療法についてはまだ不明な部分が多い。

HIV 感染症に対する ART の確立により、HIV 感染症は必ず死にいたる不治の病から長期間コントロールしうる慢性疾患へと変貌し、神経合併症も減少したが、米国やヨーロッパの調査で、cART が奏功しても神経障害が持続すること、cART 治療後も軽症認知障害が発症すること、長期生存により認知機能障害のリスクが高まることが指摘されている。HIV-1 感染の早期から脳への感染細胞侵入は成立し、無症候期にも活発なウイルス増殖を伴わない状態で脳症の病変が進行しており、現在の cART ではエイズ脳症の治療としては不十分であると考えられている。実際、cART 治療下での神経合併症は、これまでみられた亜急性進行性脳症に替わって、慢性に進行する認知行動障害や抗レトロウイルス剤の副作用から生じる脳血管障害の増加、さらに、cART による免疫能の回復にもなって生じる免疫再構築症候群が新たな疾患概念として出現してきており、cART 治療下の神経合併症の病態の解明と、病態に則した治療法の開発が望まれている。

我々はエイズ脳症について、サルエイズモデルとヒト剖検例の神経病理学的解析により、免疫不全とは独立して生じる多核巨細胞を伴う炎症性病変、いわゆる HIV 脳炎とエイズ末期に亜急性に進行する大脳皮質変性病変の、2つの病態が独立して存在することを明らかにし、cART の普及により免疫不全の発症前に慢性進行性の炎症性病態が増加してくることを予測した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、これまでの我々の研究成果により明らかになった、cART 治療下に免疫不全の進行とは独立して遷延性に発症進行する行動認知障害としての HANDs について、これまでの国立感染研との共同研究体制のもとでサルエイズモデルを開発し、そのサルエイズモデル、ヒト剖検脳組織をもちいて発症の分子病態を解明することである。発症予防、治療の標的となりうる分子機構を見い

だし、治療法開発の基盤とする。

3. 研究の方法

cART 治療下に免疫不全の進行とは独立して遷延性に発症進行する行動認知障害としての HANDs の発症病態を明らかにするために、サルエイズモデルを作成し、病変の形成過程を病理組織学、免疫組織化学をもちいて経時的に解析するとともに、病巣組織より抽出した mRNA のマイクロアレー解析、糖鎖構造のレクチンアレー解析により、病巣形成に参与する分子の経時的变化を明らかにする。また、ヒト剖検例について、HIV 脳炎病巣の病理組織学的変化と神経症状、免疫不全の程度、ウイルス動態などの臨床所見との関連を明らかにする。cART 治療下での HANDs について発症病態の全体像を明らかにする。

4. 研究成果

サルエイズモデルの解析により強病原性 SIV0302-2 接種サルが短期間で広範に多核巨細胞を伴う典型的 SIV 脳炎が生じること、マクロファージ指向性 SIV 接種サルの感染早期に脳血管周囲マクロファージ、ペリサイトに既にウイルス感染が生じていることを見出した。大脳皮質の変性病変については、サルエイズモデル、ウィーン大学剖検脳を用いて神経病理組織学的に解析した。アストロサイトに特異的に発現し、神経保護作用を行っている EAAT2、脳血管関門の調節にかかわっている水チャンネル蛋白質 AQP4、脳血管関門に参与する接着分子 connexin43 がそれぞれ比例して低下していること明らかにした。さらに EAAT2 と AQP4 の 2 重染色により AQP4 の発現低下が先行して生じており、エイズ脳におけるアストロサイトの一次的機能低下と脳血管関門の破綻が神経細胞変性の引き金になることを示した。

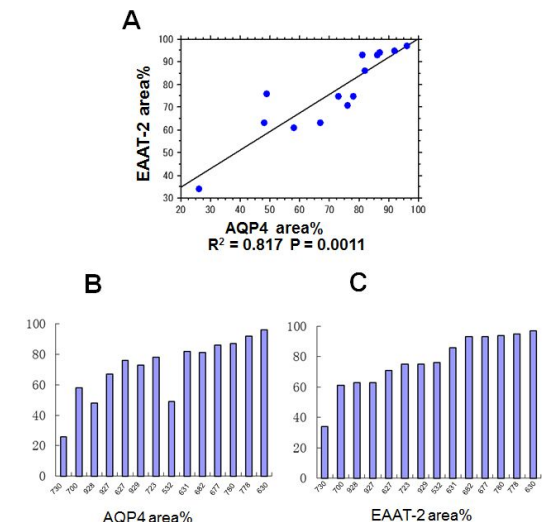


図1. エイズ発症サル前頭葉皮質での EAAT-2 陽性面積と AQP4 陽性面積は比例している。

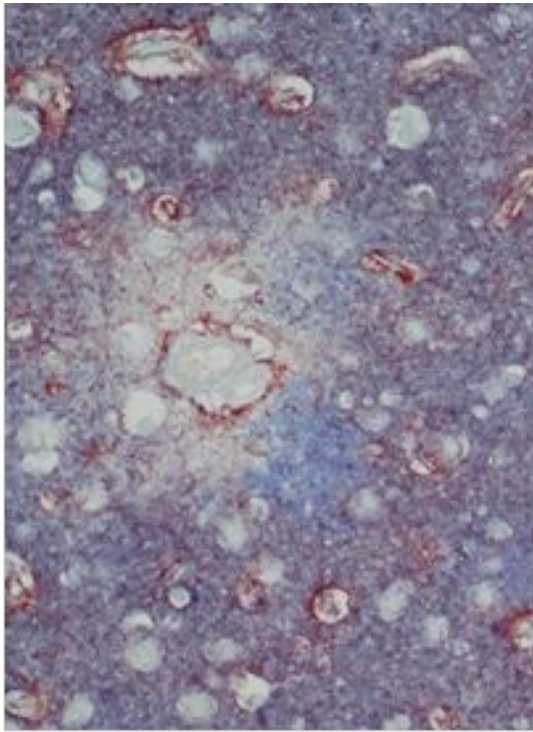


図2 エイズ患者大脳皮質でのAQP4とEAAT-2重染色。

また、大脳皮質ではアストロサイトとともに神経細胞のアポトーシスが生じており、中国アモイ大学 Xing 教授との共同研究として、ウイルス感染細胞から放出されるウイルス蛋白 Tat を介した menin の発現亢進と TGF- β 発現が神経細胞のアポトーシスに關与していることを明らかにした。

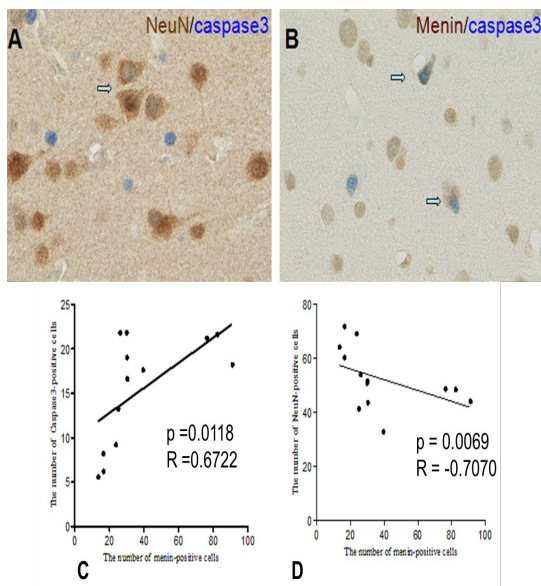


図3. エイズ発症サル大脳皮質でのMenin発現と神経細胞のアポトーシス。

これらの成果は原著論文として投稿中、ないし投稿準備中である。

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 2件)

出雲周二、邢惠琴: 脳炎とミクログリア - HIV 脳炎・脳症におけるミクログリアの病態を中心に. *Clinical Neuroscience* 査読無, 33(12): 1369-1371, 2015.

Furukawa Y, Hashiguchi T, Minami R, Yamamoto M, Takashima H: Exacerbation of microcytic anemia associated with cessation of anti-retroviral therapy in an HIV-1-infected patient with beta thalassemia. *J Infect Chemother*. 査読有, 20(6): 387-389. 2014

〔学会発表〕(計 3件)

ケイ惠琴、張玉、森一泰、出雲周二. Increased menin expression associated with neural damage in the frontal cortex of SIV-infected macaques. 第55回日本神経病理学会 2014年6月 学術総合センター(東京都千代田区)

Xing 惠琴、王俊、鄭紅花、召一鳴、張玉、森一泰、出雲周二. Menin and neural damage in SIV-infected macaques. 第19回日本神経感染症学会 2014年9月 金沢歌舞伎座(石川県金沢市)

Shuji Izumo, Ryuji Kubota, HuiQin Xing. Neuropathology of retrovirus infection; Pathogenesis of HAM/TSP and AIDS dementia. 第55回日本神経学会国際シンポジウム 2014年5月 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~bunshi/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

出雲周二 (SHUJI IZUMO)

鹿児島大学医歯学域医学系・教授

研究者番号: 30143811

(2) 研究分担者

久保田龍二 (RYUJI KUBOTA)

鹿児島大学医歯学域医学系・准教授

研究者番号: 70336337

古川良尚 (YOSHITAKA FURUKAWA)

医歯学域医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号：00359978

(3)連携研究者

森 一泰 (KAZUYASU MORI)

国立感染症研究所・研究員

研究者番号：20270655

(4)研究協力者

該当なし