

No.	25-3182	
Project Title	HIV 感染者における病態マーカーの探索	
Principal Investigator	Takamasa Ueno (Kumamoto University・Professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Hiroshi Yotsuyanagi (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	古賀 道子 (先端医療研究センター感染症分野・講師)
	Project Member (s)	豊田 真子 (熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター・特別研究員)
	Project Member (s)	永芳 友 (熊本大学 生命科学研究部・特任助教)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了）【国内】

共同研究報告（年次終了）

【背景】

RNA は化学修飾を受けることで、RNA 自身の安定性、転写・翻訳やエピジェネティック制御に寄与する (epitranscriptomic modifications)。たとえば、HIV-1 は自身の RNA を修飾することで、自然免疫の回避 (6-メチルアデノシン) やウイルス複製の昂進 (5-メチルシチジン) に働く。役割を果たした RNA はヌクレオシド分子に分解され、新たな RNA 合成に使われる。興味深いことに、メチル化などの化学修飾を受けたヌクレオシド分子は細胞内でリサイクリングされず、血液や尿に積極的に排泄されることを我々は見出した。排泄された修飾ヌクレオシドを網羅的に解析することで、細胞や個体の RNA エピゲノム変化を追跡することが可能と考えられた。これまでに、液体クロマトグラフ質量分析法を用いて、ヒト血漿の修飾ヌクレオシドを解析するアッセイ系を構築した。

【研究方法の概略】

本研究では、3 年計画 (2025 年度から 2027 年度) で、①HIV 感染者から採取した血漿 (凍結保存品を含む) から、液体クロマトグラフ質量分析法を用いて、修飾ヌクレオシドを定量的かつ迅速に解析する。②診療データに加えて、サイトカインなどの炎症マーカーや T 細胞活性化などを解析する。③こうして得られた研究成果や知見を蓄積し、統合的に解析することで、HIV 感染病態 (とくに ART 治療下の潜伏感染や non-AIDS complications など) の診断補助に寄与する新たなバイオマーカーの開発を目指す。

【2025 年度 研究計画】

2025 年度 : 3 年計画の 1 年度には、医科学研究所病院において、HIV 感染者コホート (概ね 100 症例) の構築を行う。具体的には、HIV 感染者から採取した凍結保管血漿を用いて、修飾ヌクレオシドを定量的に解析し、これまでに他のコホート等で得られた結果との再現性や整合性を検討する。2026 年度以降に向けて、血漿だけでなく尿検体の解析や、経時的なサンプリングな可能な体制構築を目指す。

【2025 年度 研究報告】

2025 年度は凍結保存されていた 51 名の HIV 陽性者 (抗レトロウイルス薬を服用中) の血漿を用いて、修飾ヌクレオシドプロファイルを解析した。健常者の対照群は別に熊本大学で採取した血漿検体を用いた。その結果、対照群に比較して、HIV 陽性者 (治療群) では、血漿中の 3-メチルアデノシン (m3C) 濃度が有意に低下していた ($p < 0.0001$)。さらに血液化学検査で得たデータ等との関連性を解析したところ、m3C 濃度は、Hb (血色素量) や Hct (ヘマトクリット) と有意に相関することが明らかとなった。来年度 (3 年計画の 2 年目) は、経時的に採取したサンプル等を用いてさらに検証を進める予定である。