Osaka University Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | High systemic levels of interleukin-10, interleukin-22 and C-reative protein in Indian patients are associated with low in vitro replication of HIV-1 subtype C viruses. |
| Author(s) | Arias, Morales Juan Fernando |
| Citation | 大阪大学, 2010, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/58171 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【1】

| | |
|---|---|
| 氏　　名 | ARIAS MORALES JUAN FERNANDO（アリアス モラレス ファン フェルナンド） |
| 博士の専攻分野の名称 | 博　士（医　学） |
| 学　位　記　番　号 | 第　２４０９６　号 |
| 学位授与年月日 | 平成22年４月19日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第４条第１項該当<br>医学系研究科予防環境医学専攻 |
| 学　位　論　文　名 | High systemic levels of interleukin-10, interleukin-22 and C-reative protein in Indian patients are associated with low *in vitro* replication of HIV-1 subtype C viruses.<br>（低レベル血漿中IL-10/IL-22/CRPのインド人患者から分離されたHIV-1 C型ウイルスの効率的な複製に関する研究） |
| 論　文　審　査　委　員 | （主査）<br>教　授　生田　和良<br>（副査）<br>教　授　松浦　善治　　教　授　塩田　達雄 |

## 論　文　内　容　の　要　旨

Background: HIV-1 subtype C (HIV-1C) accounts for almost 50% of all HIV-1 infections worldwide and predominates in countries with the highest case-loads globally. Functional studies suggest that HIV-1C is unique in its biological properties and there are contradicting reports about its replicative characteristics. The present study was conducted to evaluate whether the host cytokine environment modulates the in vitro replication capacity of HIV-1C viruses.

Methods: A small subset of HIV-1C isolates showing efficient replication in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) is described, and the association of in vitro replication capacity with disease progression markers and the host cytokine response was evaluated. Viruses were isolated from patient samples, and the corresponding in vitro growth kinetics were determined by monitoring for p24 production. Genotype, phenotype and co-receptor usage were determined for all isolates, while clinical category, CD4 cell counts and viral loads were recorded for all patients. Plasmatic concentrations of cytokines and, acute-phase response and microbial translocation markers were determined, and the effect of cytokine treatment on in vitro replication rates was also measured.

Results: We identified a small number of viral isolates showing high in vitro replication capacity in healthy-donor PBMC. HIV-1C usage of CXCR4 co-receptor was rare; therefore, it did not account for the differences in replication potential observed. There was also no correlation between the in vitro replication capacity of HIV-1C isolates and patients' disease status. Efficient virus growth was significantly associated with low interleukin-10 (IL-10), interleukin-22 (IL-22), and C-reactive protein (CRP) levels in plasma ($p < .0001$). In vitro, pretreatment of virus cultures with IL-10 and CRP resulted in a significant reduction of virus production, whereas IL-22, which lacks action on immune cells appears to mediate its anti-HIV effect through interaction with both IL-10 and CRP, and its own protective effect on mucosal membranes.

Conclusions: These results indicate that high systemic levels of IL-10, CRP and IL-22 in HIV-1C-infected Indian patients are associated with low viral replication in vitro, and that the former two have direct inhibitory effect whereas the latter acts through downstream mechanisms that remain uncertain.

## 論文審査の結果の要旨

HIV-1の特徴の１つは高変異性にあり、実際、HIV-1は多くのサブタイプ、さらに複数のサブタイプ間の組換え体が存在している。世界のHIV-1感染者の約半数はC型サブタイプに感染しており、このC型はインドやアフリカに広く分布している。

本論文は、インド人HIV-1感染者から分離したC型分離株の増殖性を比較検討し、増殖性の低いウイルスが分離された際の宿主側因子を探り、IL-10、IL-22、C-reactive protein(CRP)が高い患者ではウイルス増殖性が低いウイルスが分離される傾向があることを見出したものである。また、欧米型であるB型サブタイプでは、増殖性の高いものはCXCR4をコレセプターとして使用するものであるという知見が報告されているが、今回のC型ウイルス分離株のほとんどはCCR5をコレセプターとして使用するものであり、一部の増殖性が高かったC型分離株においても、CCR5をコレセプターとして使用するものであった。本研究は、HIV-1の中でも世界の感染者の中で、最も多くの人が感染しているC型ウイルスのウイルス学的性状とそれに関連する宿主因子を初めて明らかにしたものであり、学位の授与に値すると考えられる。