

## XMRVに関する文献報告(続報)(平成23年2月18日)

血液事業部会運営委員会委員 岡田 義昭

文献番号	文献名	報告国	要約
1	Robinson M J, Erlwein O W, Kaye S, et al., Retrovirology. 2010, 7:108.  Mouse DNA contamination in human tissue tested for XMRV	英国	英国292検体、韓国139検体、タイ6検体の計437検体の前立腺組織からDNAを抽出し、XMRV遺伝子を検出したところ21例(4.8%)が陽性となった。一方、同じDNAを用いてマウスの intracisternal A particle(IAP) 遺伝子を検出したところ、115例が陽性であり、XMRV陽性例は全てIAPも陽性であった。これらの結果から実験室のヒトの検体にマウスのDNAが高率に混入していることが明らかになった。これまでマウスDNAの混入を検出するためにマウスミトコンドリアの遺伝子が使用されていたが、IAPの方がコピー数も多く、混入をより高感度に見つけることができる。
2	Oakes B, Tai A, Cingoz O, et al., Retrovirology. 2010, 7:109  Contamination of human DNA samples with mouse DNA can lead to false detection of XMRV-like sequences	米国	特異的なXMRVのプライマーを用いて112人のCFSと36人の健常人からXMRVの遺伝子を検出したところ、陽性例はなかった。一方、内因性のマウス白血病ウイルスも検出できるプライマーを用いて上記検体を測定すると、健常人から19人、CFS患者の2人からPCR産物が増幅され、15種の異なるマウス白血病ウイルス株が特定できた。増幅産物が得られた検体全てにマウス由来のDNAが混入していた。増幅が認められなかった検体も含めると健常人検体の33%、CFS患者検体の53%にマウスDNAが混入していたことになる。適切な感度を持った測定法でマウスDNAの混入をモニターする必要がある。
3	Sato E, Furuta R, Miyazawa, Retrovirology. 2010, 7:110  An endogenous murine leukemia viral genome contamination in a commercial RT-PCR kit is amplified using standard primers for XMRV	日本	市販されている RT-PCRキットに少量の内因性のマウス白血病ウイルスの遺伝子が混入している場合があり、XMRV遺伝子を検出する際にキットの評価を慎重に実施する必要がある。なお、混入していたウイルスは、polytropic endogenous MLVと99.4%のホモロジ-がある他、CFS患者から検出されたウイルス(前回の運営委員会資料の文献10)と99.6%ホモロジ-があった。
4	Hue S, Gray E R, Gall A, et al., Retrovirology. 2010, 7:111  Disease-associated XMRV sequences are consistent with laboratory contamination	英国	報告されたXMRV特異的なPCRプライマーは、マウスの内因性ウイルスの遺伝子も増幅できることを示した。さらに、XMRVが持続感染している細胞株由来のXMRVの塩基配列と患者由来のXMRVとを比較すると、患者由来のXMRVは持続感染細胞由来であることが示された。以上から高感度のPCR法で検出されたXMRVは、マウスDNAの混入の結果かもしれない。

(参考)

XMRVの疫学に関する主な文献一覧(平成22年5月18日作成、平成22年11月24日改訂)

血液事業部会運営委員会委員 岡田 義昭

【前立腺癌関係】

文献番号	文献名	XMRVの陽性率			検出法(組織)	報告国	要約
		前立腺がん	慢性疲労症候群	健康人			
1	<p>Urisman A, et al., PLoS Pathog. 2006 Mar;2(3):e25.</p> <p>Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant.</p>	<p>9/86 10.5%</p> <p>(遺伝子の型による内訳)                      QQ 8/20 40% RQ 0/14 0%                      RR 1/52 1.9%</p>	-	-	RT-PCR (前立腺)	米国	DNAアレイによって前立腺がん組織から新たなウイルス(XMRV)を発見した。RNaseLにホモ型変異(QQ)にもつ前立腺癌の40%からXMRVが検出されたが、変異がない前立腺癌(RR)では1.9%であった。
2	<p>Fischer N, Hellwinkel O, Schulz C, Chun FK, Huland H, Aepfelbacher M, Schlomm T. J Clin Virol. 2008 Nov;43(3):277-83</p> <p>Prevalence of human gammaretrovirus XMRV in sporadic prostate cancer</p>	<p>1/87 1.2% (非家族性)</p>	-	1/70 1.42%	RT-PCR (前立腺)	ドイツ	非家族性の前立腺がん組織からXMRVの検出が試みられた。その結果、欧州北部においてはほとんど検出されなかった。但し、本研究において、RNaseLにホモ型変異(QQ)をもつサンプルは6%未満であったことに注意を要する。
3	<p>Hohn O, Krause H, Barbarotto P, Niederstadt L, Beimforde N, Denner J, Miller K, Kurth R, Bannert N. Retrovirology. 2009 Oct 16;6:92.</p> <p>Lack of evidence for xenotropic murine leukemia virus-related virus(XMRV) in German prostate cancer patients</p>	<p>0/589 0% (PCR)</p> <p>0/146 0% (抗体)</p>	-	0/5 0% (抗体)	PCR, RT-PCR (前立腺) ELISA(血清)	ドイツ	589例(76例の RNaseLホモ型変異型を含む)の前立腺癌組織からDNAとRNAを抽出し、核酸増幅法を用いてXMRVの遺伝子の有無を調べたが検出できなかった。また、血清中からもXMRVに反応する抗体は検出できなかった。
4	<p>Schlager R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Sep 22;106(38):16351-6</p> <p>XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors</p>	<p>14/233 6.2% PCR</p> <p>54/233 23% ウイルス抗原</p>	-	2/101 2% PCR 4/101 4% ウイルス抗原	PCR (前立腺) 組織染色 (前立腺)	米国	233例の前立腺癌中14例からPCR法によってXMRV遺伝子が検出できた。RNaseLの変異とは関連がなかった。XMRVのタンパクは上皮細胞に存在していた。
13	<p>Danielson B.P., Ayala G.E., and Kimata J.T. JID.2010 Nov.202:1470-77</p> <p>Detection of xenotropic murine leukemia virus-related virus in normal and tumor tissue of patients from the southern United States with prostate cancer is dependent on specific polymerase chain reaction conditions</p>	<p>32/144 22.2%</p>	-	-	PCR (前立腺)	米国(南部)	米国の南部にある州での前立腺癌患者からXMRV遺伝子の検出を行なった。前立腺癌の生検検体からDNAを抽出し、PCRを実施(env領域)した。32例が陽性であった。内28例は正常組織と癌組織を独立に検討でき、18例は両方とも陽性であった。XMRV陽性例ではRNASEL遺伝子の変異やgleason score(病理組織分類)との間に有意な差は認められなかった。
14	<p>Aloia AL, Sfanos KS, Isaacs WB, Zheng Q, Maldarelli F, De Marzo AM, Rein A; Cancer Res; Published OnlineFirst October 21, 2010</p> <p>XMRV: A New Virus in Prostate Cancer?</p>	<p>0/約800 0%</p>	-	-	PCR (前立腺) 組織染色 (前立腺)	米国	約800の前立腺検体について、リアルタイムPCRと免疫組織染色を用い、XMRVの検出を試みた。その結果、前立腺癌にXMRVは見られなかった。XMRVは実際にはヒトには感染を起こしていない可能性がある。もし感染していても、このデータは前立腺癌との因果関係を支持しない。

XMRVの疫学に関する主な文献一覧(平成22年5月18日作成、平成22年11月24日改訂)

血液事業部会運営委員会委員 岡田 義昭

【慢性疲労症候群関係】

文献番号	文献名	XMRVの陽性率			検出法(組織)	報告国	要約
		前立腺がん	慢性疲労症候群	健康人			
5	Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, Pfof MA, Hagen KS, Peterson DL, Ruscetti SK, Bagni RK, Petrow-Sadowski C, Gold B, Dean M, Silverman RH, Mikovits JA. Science. 2009 Oct 23;326(5952):585-9 Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome	-	68/101 67%	8/218 3.7%	PCR (末梢単核球)	米国	慢性疲労性症候群(CFS)患者の67%からXMRV遺伝子が検出され、XMRVに感染したCFS患者の細胞や血漿中に感染性ウイルスが存在した。また、一部の症例ではウイルスと抗体が共存していた。健康人の3.7%からもXMRVが検出された。CFS由来のXMRVは塩基配列が前立腺癌由来のものと同クラスターを形成していた。
6	Erlwein O, Kaye S, McClure MO, Weber J, Wills G, Collier D, Wessely S, Cleare A. PLoS One. 2010 Jan 6;5(1):e8519. Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome	-	0/186 0%	-	PCR (全血)	イギリス	慢性疲労性症候群186例を対象に全血から核酸増幅法によるXMRV遺伝子の検出を行ったが、検出できなかった。
7	Groom HC, Boucherit VC, Makinson K, Randal E, Baptista S, Hagan S, Gow JW, Mattes FM, Breuer J, Kerr JR, Stoye JP, Bishop KN. Retrovirology. 2010 Feb 15;7:10 Absence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome	-	0/136 0% DNA 0/140 0% RNA	0/95 0% DNA 0/141 0% RNA	PCR(全血) RT-PCR(血清)	イギリス	全血及び血清から核酸を抽出し、核酸増幅法を用いてXMRVの遺伝子を検出したが、慢性疲労性症候群及び健康人から検出されなかった。
8	van Kuppeveld FJ, de Jong AS, Lanke KH, Verhaegh GW, Melchers WJ, Swanink CM, Bleijenberg G, Netea MG, Galama JM, van der Meer JW. BMJ. 2010 Feb 25;340:c1018 Prevalence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the Netherlands: retrospective analysis of samples from an established cohort	-	0/32 0% RNA	0/43 0% RNA	RT-PCR (末梢単核球)	オランダ	1991～1992年に凍結保存されていた末梢単核球からRNAを抽出し、核酸増幅法によってXMRV遺伝子を検出したが、慢性疲労性症候群及び健康人から1例も検出されなかった。
9	Switzer WM, Jia H, Hohn O, Zheng HQ, Tang S, Shankar A, Bannert N, Simmons G, Hendry RM, Falkenberg VR, Reeves WC, Heneine W; Retrovirology 2010, 7:57 Absence of evidence of Xenotropic Murine Leukemia Virus-related virus infection in persons with Chronic Fatigue Syndrome and healthy controls in the United States	-	0/51 0% DNA	0/56 0% DNA	PCR (末梢単核球) 免疫学的試験	米国	米国カンザス州とジョージア州のCFS患者51名とコントロール56名の血清について、PCRと抗体検査が行われた。その結果、いずれからもXMRVは検出されなかった。この結果は、XMRVとCFSの関係を支持しない。
10	Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, and Alter H.J.PNAS.2010,107.1470-77 Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors	-	32/37 86.5% DNA (XMRVとは異なるウイルス)	3/44 6.8% DNA (XMRVとは異なるウイルス)	PCR (末梢単核球)	米国	既に報告されているgag領域のプライマーを用いて37人のCFS末梢血を解析したところ、32人からマウス白血病に類似したレトロウイルスが検出された。塩基配列からは、XMRVよりもpolytropic(多種指向性)マウス内因性レトロウイルスに類似していた。
11	Barnes E.,Flanagan P.,Brown A.,Robinson N.,Brown H.,McClure M.,Oxenius A.,Collier J.,Weber J.,Gunthard H.F.,Hirschel B.,Fidler S.,Phillips R.,and Frater J. JID.2010 Failure to detect xenotropic murine leukemia virus-related virus in blood of individuals at high risk of blood-borne viral infection	-	0/151 0% DNA 0/79 0% RNA	-	PCR (末梢単核球) RT-PCR (血漿)	英国 西ヨーロッパ	英国と西ヨーロッパの HIV-1感染者163人(慢性期84人、急性期79人)とHCV感染者67人(慢性期)において、慢性感染者からは DNA、急性期にある感染者からはRNAを抽出し、NAT検査を実施したが、XMRVの遺伝子は検出できなかった。さらにgagに対するT細胞の反応性も63人で検討したが、反応性は認められなかった。以上から、英国や西ヨーロッパでは血液や性的感染リスクを持つヒトでのXMRV感染率は高くなかった。
12	Hnrich T.J.,Li J.Z.,Felsenstein D.,Kotton C.N.,Plenge R.M.,Pereyra F.,Marty F.M.,Lin N.H.,Grazioso P.,Crochiere D.M.,Eggers D.,Kuritzkes D.R.,and Tsibris A.M.N.JID.2010 Xenotropic murine leukemia virus-related virus prevalence in patients with chronic fatigue syndrome or chronic immunomodulatory conditions	-	0/198 0% DNA	0/95 0% DNA	PCR (末梢単核球)	米国	ボストン周辺にある大学病院において、XMRV感染の頻度を調べるためにCFS32人、HIV感染者43人、幹細胞及び臓器移植患者26人、関節リュウマチ(RA)患者97人、RAのコントロールの患者95人計230人から DNAを抽出し NAT検査を行なった。XMRVの遺伝子は検出できなかった。