

厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業

日和見感染症の治療に関する研究

平成13年度 研究報告書

(1/2)

主任研究者

木 村 哲

東京大学医学部 附属病院感染制御部、感染症内科 教授

厚生労働省

ま え が き

日本ではいまだにエイズの報告数が増え続けている。日本においてもいわゆるhighly active antiretroviral therapy (HAART) と呼ばれる併用療法が一般的治療法として軌道に乗っているので、HIV感染者の大部分がHAARTの恩恵にあずかることができればアメリカのようにエイズの発症が劇的に減少するはずである。それにかかわらずエイズ発症者が増えている理由として、発症するまでHIVに感染していることを知らず、従ってHAARTの恩恵にも浴していないHIV感染者が増えているためであることを昨年度の研究で明らかにした。この事実はより効果的な啓発活動が必要であり、抗体検査へのアクセスを良くし、感染者をHAARTへ引き寄せる努力をすべきであることを示すと共に、日和見感染症の発症予防法、早期診断法、有効な治療法の開発が引き続き重要であることを示している。

本研究班は、このような実態調査のもとに、日和見感染症の診断法、治療法の立ち遅れを一刻も早く改善し、広めていくことを主たる目的として計画された。また、非加熱血液製剤によるHIV感染者の殆どはHCVにも感染している。HIV陽性の場合にはC型慢性肝炎の進行が早く、HCV量が多いうえ serogroup1が多いことを考えるとインターフェロンが効きにくいと考えられることから、HCV対策も合わせて検討している。

今年度も日和見感染症の迅速診断法や治療法の研究などで多くの成果が得られた。特に *Pneumocystis carinii* 原虫にST合剤耐性を示唆する遺伝子変異を有するものが相当数認められること、CMV感染症については real-time PCRによる血中CMVの定量がCMV感染症の診断のみならず発症の予知にも有益であることを立証できたことなどは実際の医療に直接寄与できる成果と考えられる。エイズに多いカリニ肺炎やトキソプラズマ症、クリプトスポリジウム症などは日常診療では比較的稀であることから、検査室での検出、診断経験が少なく、診断能力が低い状況にある。この点を是正するため、今年度も拠点病院の検査技師を対象として原虫検査の講習会を開催し、好評を博した。

ここに今年度の成果の概要をまとめた。いずれも臨床に密着した有益な研究成果である。その結果をふまえ、今後のエイズ研究、診療に役立てて行きたい。

本研究に貢献下さった班員ならびに研究協力者の方々に感謝し、また外からこの研究を支えて下さった多くの関係者の方々に心から御礼申し上げます。

平成14年3月

主任研究者：木 村 哲

東京大学医学部感染制御学、感染症内科

厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業

「日和見感染症の治療に関する研究」

平成13年度 班の構成

木村 哲	東京大学医学部附属病院 感染制御部・感染症内科 教授
味澤 篤	都立駒込病院 感染症科 医長
小池 和彦	東京大学医学部附属病院 感染症内科 助教授
河野 茂	長崎大学医学部第二内科 教授
斎藤 厚	琉球大学医学部第一内科 教授
仙道富士郎	山形大学 学長
竹内 勤	慶應義塾大学医学部 熱帯医学 教授
中村 哲也	東京大学医科学研究所 附属病院感染免疫内科 助教授
森 亨	財団法人結核予防会 結核研究所 所長
安岡 彰	国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 医長
余郷 嘉明	東京大学医科学研究所 ウイルス感染研究部 助教授
吉崎 和幸	大阪大学健康体育部 保健センター 健康医学第一部門 教授
米山 彰子	東京大学医学部附属病院 検査部 講師

■ CONTENTS ■

I. 平成12年度 総括研究報告書

日和見感染症の治療に関する研究	1
	木村 哲

II. 平成12年度 分担研究報告書

エイズ診療拠点病院における日和見感染症・エイズ指標疾患の動向	13
東京大学医学部附属病院・感染制御部／感染症内科	森澤 雄司 ほか
HIV陽性抗酸菌症の動向と診断のあり方に関する研究	17
結核予防会結核研究所	森 亨 ほか
HIV感染者における血中Pc抗原測定の意味	29
東京都立駒込病院感染症科	味澤 篤 ほか
<i>Pneumocystis carinii</i> のdihydropteroate synthaseの遺伝子多型と サルファ剤感受性の相関	34
東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科	中村 哲也 ほか
国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センターにおける 1996年から2001年までのアメーバ性肝腫瘍についての臨床的検討	36
国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター	砂川 恵伸 ほか
<i>Entamoeba dispar</i> の確実な無菌培養法の確立	43
慶應義塾大学医学部熱帯医学・寄生虫学教室	竹内 勤 ほか
アメーバの嚢子形成機構の解明を通じた薬剤開発の標的の研究	49
東京慈恵会医科大学熱帯医学教室	牧岡 朝夫 ほか
無症候性嚢子排出者由来の抗赤痢アメーバ人工抗体の作製	55
東海大学医学部感染症学部門	橘 裕司 ほか
トキソプラズマ特異酵素（NTPase）の活性阻害物質の検索	62
慶應義塾大学医学部熱帯医学寄生虫学教室	浅井 隆志 ほか

トキソプラズマの糖代謝経路の解析： ホスホエノールピルビン酸カルボキシナーゼ遺伝子のクローニング	69
国立感染症研究所、寄生動物部	野崎 智義 ほか
コクシジウム類原虫を病原体とする腸管感染症	74
東京都立清瀬小児病院院長	増田 剛太 ほか
NKT細胞活性化による感染制御に関する基礎的検討	79
琉球大学医学部第一内科	川上 和義 ほか
CD4障害下におけるヒトクリプトコックス肉芽種に関する病理組織学的検討	87
東邦大学大橋病院病理学講座	渋谷 和俊 ほか
<i>Candida albicans</i> における <i>erg3</i> 変異株の抗真菌薬感受性について	94
長崎大学大学院医学研究科 新興感染症病態制御学系専攻 感染分子病態学講座 病態生理制御学分野	宮崎 泰可 ほか
血液培養および血管内カテーテルからの真菌の分離状況 および薬剤感受性についての検討	101
東京大学医学部附属病院検査部	米山 彰子 ほか
当センターのHIV感染入院患者における血液培養陽性例の臨床的検討	107
国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター	川田 真幹 ほか
エイズ合併結核—その病態と臨床—	117
国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部	中田 光 ほか
結核菌および <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC) の 薬剤耐性の遺伝子診断についての検討	125
東京大学医学部附属病院検査部	米山 彰子 ほか
結核の発症病態におけるオステオポンチンの役割に関する臨床的検討	131
琉球大学医学部第一内科	高口 善信 ほか

CMV感染症の診断・経過観察・発症予知における血中DNA定量とmRNA定量	137
東京大学医学部附属病院感染制御部 吉田 敦 ほか	
IL-6阻害によるHHV-8増殖抑制 ーリアルタイムPCRを用いたHHV-8の早期増殖期遺伝子発現解析と 抗IL-6R抗体による抑制効果ー	146
大阪大学健康体育部健康医学第一部門 宋 健 ほか	
進行性多巣性白質脳症（PML）のPCR診断とPMLの病態解析	151
東京大学医科学研究所感染免疫大部門・ウイルス感染分野 余郷 嘉明 ほか	
HIV合併慢性C型肝炎に対する interferon + ribavirin 治療 ー統報ー	160
国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 菊池 嘉 ほか	
HIV共感染慢性C型肝炎患者の治療	168
東京大学医学部感染症内科 小池 和彦 ほか	
日和見原虫感染症の治療に関する研究 ー平成13年度「エイズに伴う日和見原虫感染症」に関する講習会開催についてー	172
慶應義塾大学医学部熱帯医学・寄生虫学教室 竹内 勤 ほか	

1. 総括研究報告

厚生科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

総括研究報告書

日和見感染症の治療に関する研究

主任研究者：木村 哲 東京大学医学部附属病院感染制御部、感染症内科 教授

研究要旨

a) 日和見合併症の実態および動向の調査と解析：実態調査は先行研究「HIV感染症の臨床研究」に継続する形で行っている。今回は2000年について調査した。調査対象は全国366のエイズ診療拠点病院で、現在までに総計318件の指標疾患の発症例が報告された。この件数は1999年の262件より多く、3年連続の増加であり、HAARTが普及していると思われるにもかかわらず減少していない。抗HIV療法を受けているかいないかに分けて解析したところ、抗HIV療法を受けていない人での発症が著増していることが判明した。更にHAARTなどの治療を受けている人からの発症にも増加傾向がみられ、HIVの薬剤耐性化が進んできた可能性が示唆される。今後、厳重な監視体制が必要である。

b) 日和見合併症の予知マーカーの検索と早期診断：血液中のサイトメガロウイルス(CMV)をreal-time PCR法を用いて定量する方法を開発した。111例のHIV感染者の血液で検討でき、CMV感染症を有する患者では1例を除き全て血中CMVが高値を示した。一方、CMV感染症のない例では、有意に低い値を示し、ブレイクポイント値を3,000コピー/mLとした場合、CMV感染症診断の感度は90%、特異度88%であった。また、この定量値は治療経過、臨床症状とも良く相関した。更に、HIV感染者47例についてプロスペクティブに追跡し、全血中CMV10,000コピー/mLかつ血漿中CMV2,000コピー/mLをブレイクポイントとするとCMV感染症の発症予知の感度は100%、特異度は89%であった。以上から、今回開発したCMV-DNAのreal-time PCR定量法はCMV感染症の予知や早期診断、治療効果の判定に極めて有効であることが示された。無駄な予防投与や治療を減らすことができ、医療経済的にも有益な成果である。KSHV/HHV8、EBVについても同様の検討を進めているが、まだ症例数が少ない。進行性多巣性白質脳症の原因であるJCウイルス(JCV)の髄液PCRは診断には有効であったが、脳に証明されるにもかかわらず、髄液で証明できない例が散見され、髄液診断の限界が示唆された。

c) 日和見合併症の診断法と治療法の改良・開発：抗アメーバ薬をスクリーニングし、海綿の一種であるJaspis由来のJaspkinolideは虫体内アクチンの凝集を促進し、嚢子形成を抑えることを見出した。この他、Caチャンネルブロッカー、カルモジュリン阻害薬などにも抑制活性が認められた。抗トキソプラズマ薬候補を求め15万種の化合物をスクリーニングし、2-phenylthio-indole誘導体が有効であることを見出した。クリプトスポリジウムに対しては本年度も治療薬候補のスクリーニングを行ったが、昨年度見出したアジスロマイシンおよびクラリスロマイシン以上のものは見つからなかった。

d) 薬剤耐性の迅速検査法の開発と耐性菌感染症の克服：カリニ原虫(PC)の薬剤耐性の原因を探る手段としてサルファ剤の標的酵素であるdihydropteronate synthaseのアミノ酸変異の有無を検討した。24例中6例にThr55Ala、Pro57Ser変異を認め、これらではST合剤による治療効果も低いことが示された。画期的新発見である。薬剤耐性を克服する方法の一つとして免疫担当細胞の活性を活用する方法が考えられる。マウス肺クリプトコッカス症モデルにおいてクリプトコッカスの排除に最近新しく発見されたNKT細胞が重要な働きを担っていることを立証した。この機序を*in vivo*、*in vitro*で解析し、人工糖鎖 α -GalCerでNKT細胞を活性化するとクリプトコッカスの排除も促進されたことから、臨床応用への道が拓かれた。

e) 慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の治療：抗HIV療法の進歩と共にC型慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌対策の重要性がクローズアップされているが、肝硬変が進行してしまった場合には肝移植以外に有効な治療法が見当たらない。現に家族をドナーとした生体部分肝移植を希望する患者がこれまでに3名現れた。残念ながら2例は手術を目前にして死亡したが、第3例目は東大医学部肝移植適応委員会の承認が得られ、患者はACCから東大医学部付属病院感染症内科に転院し、2001年4月25日に人工臓器移植外科にて兄からの肝の移植を受けた。HIV感染症(CD4数150/ μ L)、HCVによる肝硬変、血友病Bと多くのリスクファクターを抱えていたが、肝移植が成功し、血友病は治癒、C型肝炎にはインターフェロン療法が可能となりHCVは検出限界以下、HIV感染症の方もCD4数600~400のレベルに回復した。多くの患者に希望を与える結果であった。C型慢性肝炎については、インターフェロン+リバビリン療法を試みた。これまで12例

に試み、3例でHCV-RNAの持続的低下が認められるなどの効果が認められている。更にはPEGインターフェロン+リバビリンの臨床試験を開始した。

f) 日和見合併症診療に関する普及・啓発：原虫感染症診断技術を向上させるため、エイズ診療拠点病院審査部の医師・検査技師を対象に講義と実習による講習会を行った(1月26日～27日、参加者82名)。またHIV感染がありながら感染を知らずに発症してしまう例を少なくするため、有識者を交え、情報伝達を試みている。NHK番組「サイエンスアイ」に出演し、治療を受けることによりエイズ発症を抑えられることを知らせるなど、一般国民に向けた啓発活動を行った。

分担研究者 所属施設名・職名

木村 哲	東京大学医学部附属病院感染制御部、感染症内科・教授
味澤 篤	都立駒込病院感染症科・医長
小池 和彦	東京大学医学部附属病院感染症内科・助教授
河野 茂	長崎大学医学部第二内科・教授
斎藤 厚	琉球大学医学部第一内科・教授
仙道富士郎	山形大学・学長
竹内 勤	慶應義塾大学医学部熱帯医学・教授
中村 哲也	東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科・助教授
森 亨	財団法人結核予防会結核研究所・所長
安岡 彰	国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター・医長
余郷 嘉明	東京大学医科学研究所ウイルス感染研究部・教授
吉崎 和幸	大阪大学健康体育部健康医学第一部門・教授
米山 彰子	東京大学医学部附属病院検査部・講師

A. 研究目的

本研究の目標はHIV感染症における各種日和見合併症の発症予防と早期診断の方法・技術の確立と新しい治療法の研究・開発にある。HAARTに十分反応しない例が3～4割存在し、有効例も途中から耐性となり、日和見合併症を発症する。また日和見合併症の発症で初めて来院する例も多いことから、日和見合併症に対する研究の必要性は依然高い。日和見合併症に対する対策を考えるためには、その実態と動向(トレンド)を知る必要がある。日本における大規模な調査はこれまで申請者が行ってきたもののみである。今回の研究で更にその動向調査を継続し、解析することにより、医学的・行政的に注目すべき疾患を明らかにできる。

高度の免疫不全に陥った患者では一旦発症すると治療に難渋することが多いので、発症を予防し、あるいは発症の初期に発見し早期に治療することがきわめて重要である。本研究においては日和見合併症の発症予知とそれに基づく予防方法及び早期診断法を確立すると共に、種々の合併症の新しい治療法開発に向けた検討を行う。特に発症予知法を検討することにより、精度が高く、無駄のない予防投薬ができるようになる。このことは患者にとっても無駄な服薬や副作用を避けられ、また、医療経済上も大きなメリットとなる。

日和見感染症には耐性菌が付きものである。耐性菌問題を克服するため耐性化の機序を解明すると共に、薬剤感受性検査に時間のかかる結核菌の耐性を正確・迅速に判定する方法を実用化する。多剤耐性結核菌の増加が懸念されている状況下において、必要度の高い研究課題である。また、耐

性菌による日和見感染症では抗菌薬や既に障害を受けているCD4、CD8には頼れないのでNKT細胞など他の免疫担当細胞を賦活する手法を開発する。また新しい作用機序の治療薬を研究・開発する。

合併症の中で最近問題が表面化しているのはHBV、HCVによる慢性肝炎、肝硬変症及び肝細胞癌である。これまで肝炎に対する積極的な検討が行われてこなかったが、血友病患者の9割以上がHCVに感染しており、肝硬変に移行している症例が増えている。深刻な社会問題であり是非とも取り組む必要がある。B型肝炎はSTDとしてのHIV感染者のみならず血友病患者にも見られる。肝炎、肝臓病学の専門家を加え、治療方針などを早急にとりまとめる予定である。

B. 研究方法

以下のa) からf) までの項目を平行してそれぞれ3ヶ年計画で実施する。

- a) 日和見合併症の実態及び動向の調査と解析(主として木村哲、森亨、安岡彰、吉崎和幸が担当): 全国の拠点病院を対象に当該年毎に診断したエイズの指標疾患の患者数、診断時のCD4数、予防投薬の有無、診断根拠などを調査し、その頻度・推移を解析する。発症時のCD4数の分布から、CD4数を基準とした場合の発症予防投与の開始時期を定め、日常診療の指針となるものを作成する。トレンドとして増加を示す日和見合併症がある場合はその対策についての提言をまとめる。結核については、特に注意が必要であるため、上記の全国調査とは別に、結核を中心に診療している機関を対象に患者背景などより詳細な調査を行い、結核蔓延防止の方策を明らかにする。それらの成果を社会に還元し、予防・啓発活動に結び付ける。
- b) 日和見合併症予知マーカーの開発と効率的予防法並びに早期診断法の構築(主として木村哲、中村哲也、味澤篤、安岡彰、余郷嘉明、吉崎和幸が担当): これまで血中CMVのreal-time PCRによる定量結果がCMV感染症の予知及び早期診断に有益であることを検証してきた。大変有望な結果が得られて来たので症例数を更に増やし確認する。この結果にCD4数を組み合わせることにより発症予知の精度を更に高めて行く。これにより経済効率の良いCMV感染症の発症予防投薬を可能とする。同様のことをEBウイルス、HHV8についても検討し、リンパ腫及びカポジ肉腫の発症予知を可能とする。これによりタイムリーに、無駄なくリンパ腫及びカポジ肉腫の早期診断・早期治療が可能となる。HHV-8のviral IL-6やORF産物がエイズにおけるキャスルマン病やリンパ腫、カポジ肉腫の発生に関与していることを示唆する成果が得られつつあり、これらに対する抗体投与により、発症の予防や治療が可能であるか否かを検討する。
- c) 日和見感染症の診断法、治療法の改良と開発(主として竹内勤、仙道富士郎、米山彰子が担当): トキソプラズマ、赤痢アメーバのモノクローナル抗体による血清学的方法と遺伝子診断法を使用して、病原性に基づいた感染株の同定を行う迅速診断システムを開発する。かつ新規化学療法薬開発の標的となる酵素を見出したので、阻害薬を検討する。非定型抗酸菌につき日本の臨床分離保存株で検討したところ、リファンピシンやニューキノロンに感受性のものが多いことが判明した。このことをより多くの株で確認すると共に、クラリスロマイシンにリファンピシリンとニューキノロンの併用療法が有効であるか否かを検討する。
- d) 薬剤耐性の迅速診断法の開発と耐性菌感染症の克服(主として河野茂、斎藤厚、中村哲也が担当): 結核菌耐性にかかわる遺伝子の異常が判っているものについては遺伝子工学的手法により、簡便かつ迅速に耐性変異を検出できる系を開発する。既に基礎検討は終了しており、実用化が期待できる。真菌の耐性化の機序についても検討する。また耐性菌による感染症の治療には免疫系の賦活が不可欠である。感染モデル動物を用いNKT細胞の賦活などによる新しい治療法の開発を試みる。
- e) B型肝炎、C型肝炎の治療法の開発(主として木村哲、小池和彦、中村哲也、安岡彰が担当):

HIV 感染症における肝炎のインターフェロン療法の適応について検討する。インターフェロン無効例につきリバビリンなど他の抗ウイルス薬との併用あるいは PEG インターフェロンとリバビリン併用の妥当性について検討する。更に肝硬変症、肝細胞癌合併例の生体肝移植の適応について指針を作成する。この際移植肝を HCV 感染から守る手段、また血友病患者における大手術の出血防止対策、術者の HIV、HCV 感染に対する予防策など多面的な検討も十分行うものとする。

倫理面への配慮

本研究は患者のプライバシー保護に十分配慮すると共に患者の不利益となるような事態が生じないよう配慮し、慎重に実施する。研究用に血液など検体を採取する場合は、その目的、検査の内容などを説明し了解を得る。全国調査においても患者名、病院名など解析に必要な個人情報を入力しない。肝移植については特にそのメリット、デメリット、予測される危険性などにつき十分説明し、それでも移植を強く希望するかどうかを確認した上で、その施設の定める手続きを遵守して実施する。動物を用いる研究においても動物に苦痛を与えないよう配慮しヘルシンキ宣言にのっとり実施する。

C. 研究結果

a) 日和見合併症の実態および動向の調査と解析

2000 年 1 月 1 日～12 月 31 日の期間におけるエイズ指標疾患としての日和見合併症(AIDS-OI)の実態調査は先行研究「HIV 感染症の臨床研究」に継続する形でを行った。今回の調査対象は全国 366 のエイズ診療拠点病院で、現在までに 260 病院から回答が得られ(回収率 71%)、総計 318 件の AIDS-OI の発症例が報告された。この件数は 1999 年の 262 件より多く、3 年連続の増加であり、HAART が普及していると思われるにもかかわらず減少していない。そこで抗 HIV 療法を受けているかいないかに分けて解析したところ、抗 HIV 療法を受けていない人での発症が著増していることが判明した。更に HAART などの治療を受けている人から

の発症にも増加傾向がみられ、HIV の薬剤耐性化が進んできた可能性が示唆される。今後、厳重な監視体制が必要である。無自覚の感染者をできるだけ治療の場に引き寄せるためにも更なる啓発と、検査体制の見直しが不可欠である。結核の発生动向では抗 HIV 療法を受けていない群では今の所、増加傾向は明らかでないものの、治療群において増加傾向が明らかであった。

b) 日和見合併症の予知マーカーの検索と早期診断

血液中のサイトメガロウイルス (CMV) を real-time PCR 法を用いて定量する方法を開発した。111 例の HIV 感染者の血液で検討でき、この内、20 例に CMV 感染症を認めたが、この 20 例では 1 例を除き全て血中 CMV が高値を示した。一方、CMV 感染症のない 91 例では、有意に低い値を示し、ブレイクポイント値を 3,000 コピー/mL とした場合、CMV 感染症診断の感度は 90%、特異度 88% で、CMV の real-time PCR 定量が CMV 感染症の診断に極めて有益であることが判明した。また、この定量値は治療経過、臨床症状とも良く相関した。更に、HIV 感染者 47 例についてプロスペクティブに追跡したところ、10 例が 7 日～264 日(中央値 66 日)後に発症した。全血中 CMV 10,000 コピー/mL かつ血漿中 CMV 2,000 コピー/mL をブレイクポイントとすると CMV 感染症の発症予知の感度は 100%、特異度は 89% であった。以上から、今回開発した CMV-DNA の real-time PCR 定量法は CMV 感染症の予知や早期診断、治療効果の判定に極めて有効であることが示された。KSHV/HHV8、EBV についても同様の検討を進めているが、まだ症例数が少ない。KSHV/HHV8 の血中 DNA については、これまでのところ HIV 感染者 35 症例の 42 検体について real-time PCR で測定できている。この中に 2 例カポジ肉腫を有する症例が含まれているが、1 例では血中 KSHV/HHV8 が異常高値を示し、症状の悪化を共にウイルス量も増加した。他の 1 例では陰性であった。

進行性多巣性白質脳症 (PML) の原因である JC ウイルス (JCV) の髄液 PCR は診断には有効であった。しかし、今年度、髄液で JCV が証明できないにもかかわらず脳の生検材料からは検出できる症例が存在することが判明した。このため、その例

を含め髄液 JCV 陰性であるものの PML が疑われ生検が行われた 4 例について、脳材料の PCR を行ったところ、3 例で JCV-DNA が検出された。この結果から、現状の PCR による髄液検査のみで PML を診断することの困難さが明らかになったので、PCR の感度を上げるなど更なる工夫が必要と考えられる。PML 8 例で末梢リンパ球分画の JCV の PCR を行ったところ、3 例で陽性結果が得られた。補助診断として使えるかどうか検討を続ける予定である。

c) 日和見合併症の診断法と治療法の改良・開発

抗アメーバ薬をスクリーニングし、海綿の一種である Jaspis 由来の Jaspikinolide は虫体内アクチンの凝集を促進し、嚢子形成を抑えることを見出した。この他、Ca チャンネルブロッカー、カルモジュリン阻害薬などにも抑制活性が認められた。具体的には EGTA、EDTA などの Ca キレート剤、TMB-8 などの Ca flux 阻害薬、bepridil などの Ca ブロッカー、trifluoperazine などのカルモジュリン阻害薬などがそれぞれアメーバの増殖および嚢子形成を抑制した。このことを手がかりに薬剤開発を進めることができる。また、無症候性嚢子排出者の末梢リンパ球由来の抗体遺伝子ライブラリから、抗赤痢アメーバヒトモノクロナル抗体を形成した。この内、1 クローンがアメーバと反応し、この抗体と反応させたアメーバは CHO 細胞との接着能が 50% 以上低下していることが明らかとなった。新しい治療法になるとと思われる。

抗トキソプラズマ薬候補を求め 15 万種の化合物をスクリーニングし、化学構造的に関連のない 5 系統の化合物がトキソプラズマの NTPase を強力に抑制することが判った。これらの中で 2-phenylthio-indole 誘導体が最も有効であることを見出した。クリプトスポリジウムに対しては塩酸パロモマイシンが有効との報告があるが、製造中止となっており入手できない。本年度も SCID マウスを用い治療薬候補のスクリーニングを行った。その結果ラザロシド (動物用抗コクシジウム薬) がやや有効であったが、昨年度見出したアジスロマイシンおよびクラリスロマイシン以上のものは見つからなかった。

d) 薬剤耐性の迅速検査法の開発と耐性菌感染症の克服

カリニ原虫 (PC) の薬剤耐性の原因を探る手段としてサルファ剤の標的酵素である dihydropterone synthase のアミノ酸変異の有無を検討した。予防投薬として ST 合剤を使用しておらずカリニ肺炎を発症した。24 例中 6 例に Thr55Ala、Pro57Ser 変異を認めた。この 6 例中 2 例は ST 合剤に対しアレルギーがあったためペンタミジンで治療され軽快したが、残り 4 例は ST 合剤で治療され、治療は全例失敗に終わった。また変異のなかった 18 例も全員 ST 合剤で治療され、16 例で治療成功、2 例で失敗であった。この差は有意 ($p=0.002$) であり、この変異が ST 合剤耐性の原因と思われた。このような報告は世界でも数少なく、日本では初めての検討である。治療開始前に変異をスクリーニングできるようにすることが望ましい。

結核菌の薬剤感受性試験には通常 2 週程度かかるが、責任遺伝子の変異を調べることにより迅速化が進められている。その一つであるオリゴレイ法を従来法と比較したところ、リファピシンおよび KM については培養による従来法と良く一致したが、INH、SM については不一致例が多く、EB については中間程度であった。更なる検討が必要と思われる。Candida albicans のアゾール耐性の原因として Erg 3 遺伝子の変異が関与していることを証明した。

薬剤耐性を克服する方法の一つとして免疫担当細胞の活性を活用する方法が考えられる。マウス肺クリプトコッカス症モデルにおいてクリプトコッカスの排除に最近新しく発見された NKT 細胞が重要な働きを担っていることを立証した。この機序を *in vivo*、*in vitro* で解析し、人工糖鎖 α -GalCer で NKT 細胞を活性化するとクリプトコッカスの排除も促進されたことから、臨床応用も考えられる。HIV 感染者においても NKT 細胞は健康人と同程度存在することを確認した。また結核患者では有意に増加しており、慢性炎症に反応しているものと思われた。

e) 慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の治療

抗 HIV 療法の進歩と共に C 型慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌対策の重要性がクローズアップされてい

るが、明らかな肝硬変まで至った場合には肝移植以外に有効な治療法が見当たらない。現に家族をドナーとした生体部分肝移植を希望する患者がこれまでに3名現れた。このような要望に応えるため、研究班では東大医学部付属病院人工臓器移植外科の協力を得、生体部分肝移植の準備を進めた。残念ながら2例は手術を目前にして死亡したが、第3例目は東大医学部肝移植適応委員会の承認が得られ、患者はACCから東大医学部付属病院感染症内科に転院し、凝固因子製剤のカイネテイクスを検討するなど術前の諸検査を行った後、人工臓器移植外科にて2001年4月25日に兄からの肝の移植を受けた。HIV感染症(CD4数150 μ L)、HCVによる肝硬変、血友病Bと多くのリスクファクターを抱えていたが、肝移植が成功し、血友病は治癒、C型肝炎にはインターフェロン療法が可能となりインターフェロン+リバビリンでHCVは検出限界以下となり、両剤を中止後もHCV-RNAは検出限界以下を維持し、肝機能も正常化しており、HIV感染症の方もCD4数600~400のレベルに回復した。HAARTは不要の状態を維持している。術前には肝硬変のため血小板数が少なくインターフェロンを使うことができず、肝障害のためにHAARTできなかった状況と比べると隔世の感がある。多くの患者に希望を与える結果であった。

C型肝炎については、HIV感染者(特に血友病患者)ではgenotype 1aが多く、かつHCV-RNA量も多いためインターフェロン療法が効きにくい。そこで最近注目されているインターフェロン+リバビリン療法を試みた。これまで12例に試み、3例でHCV-RNAの持続的低下が認められるなどの効果が認められている。更にはPEGインターフェロン+リバビリンの臨床試験を開始した。

f) 日和見合併症診療に関する普及・啓発

原虫感染症診断技術を向上させるため、エイズ診療拠点病院審査部の医師・検査技師を対象に講義と実習による講習会を行った(1月26日~27日、参加者82名)。HIV感染症に合併する結核の臨床像は通常の結核と少し異なる所がある。このため治療法についても通常の場合と若干異なる点があることから、HIV感染症に合併する結核の診断・治療に関するガイドラインが必要である。前年度

からその作成準備を進めてきたが、今年度その原稿が全て整えられた。近く印刷・発行する予定である。HIV合併B型肝炎、C型肝炎についても治療のガイドラインを準備している。またHIV感染がありながら感染を知らずに発症してしまう例を少なくするため、有識者を交え、情報伝達を試みている。NHK番組「サイエンスアイ」に出演し、治療を受けていないためにエイズを発症してしまう人が多いので、早く検査を受けることを訴えるなど、一般国民に向けた啓発活動を行った。

D. 考 察

テーマaの動向調査については70%以上の拠点病院から報告が得られた。HAART導入にもかかわらず、日和見合併症が減っていないことが示され、提言を導く成果が得られた。日和見感染症の発症状況がどのようになっているかを知ること、それらの診療体制や感染症拡大の防止を考える上からも医学的、社会的、行政的に重要な意義を持つ。今年度の調査結果で、HIVの薬剤耐性化を示唆する成績が得られたことから、今後監視体制を強め、治療アドヒアランスを更に高めるなどの対応が必要かどうかを見極める必要がでてきた。動向(トレンド)を監視することは対策を考えていく上で必須の作業である。今回の成績は、これらに貢献できたものと思われる。今後も成果が社会に還元できるよう努力する。

テーマbの発症予知、早期診断についてはCMV-DNAのreal-time PCR定量が、実用化できるところまで到達できた。CMV感染症の診断や、発症予知を可能にできたことは不必要な予防投薬を大幅に削減できることを意味し、医療経済上、あるいは不必要な投薬による副作用や患者の負担減のために大変役立つものと思われる。本当に治療や発症予防を必要としている患者を絞り込むことが可能となったからである。より多くの合併症で、このことが可能となるようにしていきたい。カポジ肉腫に対するKSHV/HHV8についても有望であることが示されたが、リンパ腫に対するEBVについては症例数が不十分で、3年目への課題とされた。

テーマcの診断法、治療法の改良と開発については、赤痢アメーバ症とトキソプラズマ症の治療

薬候補品がいくつか見い出された。赤痢アメーバ症とトキソプラズマ症の新規治療薬開発に向けて、臨床応用を視野に入れこのまま推進したい。クリプトスポリジウム症についても引き続き検討を継続し、若干の候補品が見つかったが、まだ力価が十分なものは発見できていない。いずれも成果は、まだ臨床応用まで至っていないが、原虫感染症の治療薬は非常に限られているので、新薬の開発に対する社会的必要性は非常に高い。

テーマdの耐性検査に関しては真菌の薬剤耐性の機序の一つを遺伝子レベルで解明できた。これは薬剤耐性の迅速診断に結びつくものであり、意義深い。増殖速度が遅く、耐性検査に時間のかかる結核菌でも遺伝子変異に基づく迅速診断法を検討した。最近市販され始めたものは、INH、SMなどに対し、培養による感受性結果と乖離した判定を示すことがあることをつきとめたので、この点の改良を提唱した。完成品ができあがれば世界的にも大きな貢献となる。これまで海外でも余り注目されていなかった *Pneumocystis carinii* のサルファ剤/ST合剤に対する感受性の検討でも大きな進展があった。この薬剤の作用点である dihydropterone synthase のアミノ酸変異が25%の症例に認められ、ST合剤による治療も効かなかったことは重要な発見である。これほどST合剤耐性のあるものがあるとすれば、今後、カリニ肺炎の治療薬の選択にカリニ原虫の遺伝子を調べることが必要条件となる可能性がある。今回の発見が日本の *P. carinii* の分布を正しく反映しているかどうか、更に検討を続ける予定である。耐性菌感染症の克服についてはNKT細胞を活性化する方法を中心に大きな進展が見られた。 α -Gal CerでNKT細胞を活性化するなどの臨床応用も考えられる。

テーマeの肝硬変対策については第一例目の生体部分肝移植が行われ、約一年経った現在、順調な経過をとっている。肝移植は血友病と肝硬変両者の治療をねらったものであり、患者の身体的負担も大きい、成功すればそれに勝るメリットが得られるため、先端的医療の一つとして慎重かつ着実に進めていくべきものと考えられる。医学的、社会的意義は大きい。生体部分肝移植の第一例目の成功がHCVによる肝硬変を持つ患者に与える精神的影響も大きいものと推測される。今後

移植希望例が増加するものと見込まれるが、東大医学部附属病院人工臓器移植外科、手術部などとのスムーズな連携が確立できたので、今後の要望にも応えられる状況にある。一方、可能な限り移植が必要とならないよう、インターフェロンを中心として肝硬変、肝細胞癌への進展を阻止する方法を見出すことが、更に意義深いものと考えている。C型慢性肝炎についてはインターフェロン+リバビリンの臨床試験が行われた。有効率は約35%で、ほぼ予期した通りの結果であり、より有効な治療法を検索する必要が感じられた。通常のC型慢性肝炎に対し、PEGインターフェロンがより有効との成績が得られつつあるので次のプロトコールとしてPEGインターフェロン+リバビリンの併用を開始した。日本では初めての試みであり、世界でもまだ経験が少ない。PEGインターフェロンはgenotype 1aの多い血友病患者にも効果が期待でき、更にリバビリンを併用することにより成績が一段と向上するのではないかとと思われる。その後、HIV陽性肝炎の治療方針をまとめ、ガイドラインを作成する予定である。

テーマfの普及・啓発についても、ほぼ予定通り進んでいる。HIV陽性抗酸菌症の治療のガイドラインは近く刊行できる。HIV陽性肝炎の治療ガイドラインは次年度完成させる。今年度も診断講習会が実施でき、好評であった。普及・啓発は医学・医療のみならず、社会的、行政的にも有意義である。

E. 結論

- 1) 日本ではHAART導入後も日和見合併症の発症は減少していない。これはHIV感染症に罹患していることを知らぬまま発症に至った症例が増えているためと思われる。
- 2) HAARTを受けている患者からの発症も増加傾向にある。
- 3) 血中のCMV-DNAをreal-time PCRで定量することにより、CMV感染症の診断が可能となり、発症も高い確率で予知可能となった。
- 4) カポジ肉腫についても血中KSHV/HHV8を測定することにより病勢をモニターできる可能性が示された。

- 5) 赤痢アメーバ症およびトキソプラズマ症の新規治療薬の候補品を見出した。クリプトスポリジウム症については検討中である。
- 6) 臨床分離 *Pneumocystis carinii* の約 25% に薬剤耐性と関連する遺伝子変異があることを明らかにした。
- 7) 動物モデルにおいて、NKT 細胞の活性化が真菌症の治療に有効であることを見出した。
- 8) 血友病に合併した HIV 陽性、C 型重症肝硬変患者に対し、生体部分肝移植を行い成功した。
- 9) インターフェロン+リバビリンの臨床試験を開始した。現在その効果を追跡中である。
- 10) PEG インターフェロン+リバビリンの臨床試験を開始した。
- 11) HIV 陽性抗酸菌症治療ガイドラインがまとまった。
- 12) 日和見感染症病原体検出法の講習会を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) E. Noiri, A. Nakao, A. Oya, T. Fujita, and S. Kimura: Hepatitis C virus in blood and dialysate in hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 37 (1): 38-42, 2001
- 2) K. Moriya, T. Todoroki, T. Tsutsumi, H. Fujie, Y. Shintani, H. Miyoshi, K. Ishibashi, T. Takayama, M. Makuuchi, K. Watanabe, T. Miyamura, S. Kimura, and K. Koike: Increase of carbon 18 monounsaturated fatty acids in the liver of hepatitis C; Analysis in transgenic mice and humans. *Biochem. Res. Commun.* 281: 1207-1212, 2001
- 3) H. Fujie, K. Moriya, Y. Shintani, H. Yotsuyanagi, S. Iino, S. Kimura, and K. Koike: Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Gastroenterology* 120: 1564-1565, 2001
- 4) H. Mitsui, N. Takuwa, T. Maruyama, H. Maekawa, M. Hirayama, T. Sawatari, N. Hashimoto, Y. Takuwa, and S. Kimura: The MEK1-ERK MAP kinase pathway and the PI 3-kinase-Akt pathway independently mediate anti-apoptotic signals in HEPG2 liver cancer cells. *Int. J. Cancer* 92: 55-62, 2001
- 5) K. Tsuchiya, S. Matsuoka, A. Hachiya, A. Yasuoka, N. Tachikawa, Y. Kikuchi, I. Genka, K. Teruya, S. Kimura and S. Oka: Accumulation of lopinavir resistance-associated mutations over 3 years follow-up of patients on highly active antiretroviral therapy: implication in salvage therapy. *AIDS* 15 (9): 1183-1184, 2001
- 6) H. Fujie, K. Moriya, Y. Shintani, T. Tsutsumi, T. Takayama, M. Makuuchi, S. Kimura and K. Koike: Frequent β -catenin aberration in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 20: 39-51, 2001
- 7) K. Moriya, K. Nakagawa, T. Santa, Y. Shintani, H. Fujie, H. Miyoshi, T. Tsutsumi, T. Miyazawa, K. Ishibashi, T. Horie, K. Imai, T. Todoroki, S. Kimura and K. Koike: Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res.* 61: 4365-4370, 2001
- 8) T. Ryu, M. Ikeda, Y. Okazaki, H. Tokuda, N. Yoshino, M. Honda, S. Kimura and Y. Miura: Myelodysplasia associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Internal Med.* 40 (8): 795-801, 2001
- 9) Y. Yamaguchi, S. Fukuhara, T. Nagase, T. Tomita, S. Hitomi, S. Kimura, H. Kurihara and Y. Ouchi: A novel mouse β -defensin, mBD-6, predominantly expressed in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 276 (34): 31510-31514, 2001
- 10) M. Yoshida, S. Hitomi, T. Fukui, H. Endo, Y. Morisawa, Y. Kazuyama, K. Osumi, S. Oka and S. Kimura: Diagnosis and monitoring of human cytomegalovirus diseases in patients with human immunodeficiency virus infection by use of a real-time PCR assay. *Clinical Infectious Diseases* 33: 1756-1761, 2001
- 11) M. Tanaka, C. Yasuoka, I. Genka, N. Tachikawa, Y. Kikuchi, K. Teruya, A. Yasuoka, Y. Hirabayashi, S. Kimura and S. Oka: Sustained cytomegalovirus-specific CD4+ T cell response associated with prevention of recurrence of cytomegalovirus retinitis without secondary prophylaxis after highly active antiretroviral therapy in patients with AIDS. *AIDS Res. Human Retroviruses* 17 (18): 1749-1756, 2001
- 12) M. Hirayama, T. Maruyama, H. Mitsui, H. Maekawa, H. Yamada, N. Hashimoto, K. Koike, S. Kimura, K. Yasuda, D. Iino and J. Green: IgG1 anti-P2 as a marker of response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *Clin. Exp. Immunology* 126 (92): 92-100, 2001
- 13) 橋本修二, 山口拓洋, 岡慎一, 吉崎和幸, 木村哲, 福武勝幸, 白坂琢磨: 血液製剤による HIV 感染者の CD4 値、HIV-RNA 量と抗 HIV 治療の現状. *日本エイズ学会誌* 3 (1): 16-22, 2001

- 14) 山口拓洋, 橋本修二, 岡慎一, 吉崎和幸, 木村哲, 福武勝幸, 白阪琢磨: 血液製剤によるHIV感染者のCD4値、HIV-RNA量と抗HIV治療の推移、および、それらの関連. 日本エイズ学会誌 3 (1): 23-30, 2001
- 15) 永井英明, 川辺芳子, 長山直弘, 田中良明, 西山守, 鈴木まゆみ, 益田公彦, 馬場基男, 堀彰宏, 田村厚久, 赤川志のぶ, 町田和子, 倉島篤行, 四元秀毅, 毛利昌史, 木村哲: 結核患者における抗HIV抗体陽性率の検討. 結核 76 (11): 679-684
- 16) Moriya K, Todoroki T, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Miyoshi H, Ishibashi K, Takayama T, Makuuchi M, Watanabe K, Miyamura T, Kimura S, Koike K: Increase of carbon 18 mono-unsaturated fatty acids in the liver of hepatitis C: Analysis in transgenic mice and humans. *Biophys Biochem Res Commun* 281:1207-1212, 2001.
- 17) Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Iino S, Kimura S, Koike K: Hepatitis B virus Genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Gastroenterology* 120:1564-1565, 2001.
- 18) Koike K: Hepatitis viruses update. *Internal Medicine* 40:173-175, 2001.
- 19) Koike K: The role of hepatitis viruses in multi-step hepatocarcinogenesis. *Digestive and Liver Diseases* 33:2-6, 2001.
- 20) Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Takayama T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K: Frequent b-catenin aberration in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 20:39-51, 2001.
- 21) Moriya K, Nakagawa K, Santa T, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Miyazawa T, Ishibashi K, Horie T, Imai K, Miyamura T, Kimura S, Koike K: Oxidative stress in the absence of inflammation in the liver of a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 61: 4365-4370, 2001.
- 22) Yotsuyanagi H, Yasuda K, Shintani Y, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Nojiri N, Juji T, Hoshino H, Shimoda K, Hino K, Iino S, Koike K: Frequent presence of hepatitis B virus in the sera from HBs antigen-negative, anti-HBc-positive blood donors. *Transfusion* 9:1093-1099, 2001.
- 23) Hirayama M, Maruyama T, Mitsui H, Maekawa H, Yamada H, Hashimoto N, Koike K, Kimura S, Yasuda K, Iino S, Green J: IgG1 anti-P2 as a marker of response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *Clin Exp Immunology* 126:92-100, 2001.
- 24) Koike K: Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol* 2002 in press.
- 25) Koike K, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K: Role of hepatitis viruses in hepatocarcinogenesis. *Oncology* 2002 in press.
- 26) Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Topilco, Samson-Bouna M-E, Chretien Y, Pessayre D, Koike K, Chapman J, Barba G, Brechot C: Hepatitis C virus core protein inhibits triglyceride-transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB Journal* 2002 in press.
- 27) Koike K, Moriya K, Kimura S: The role of hepatitis C virus in the development of hepatocellular carcinoma: transgenic approach to multistep carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 in press.
- 28) Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T, Moriya K, Yotsuyanagi H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T: Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor- α modulates its transcriptional activity. *Hepatology* 2002 in press.
- 29) Kaneko Y, Yanagihara K, Kuroki M, Ohi H, Takeya H, Miyazaki Y, Higashiyama Y, Hirakata Y, Tomono K, Kadota J, Kohno S: Effect of parenterally administered ciprofloxacin in a murine model of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection mimicking ventilator-associated pneumonia. *Chemotherapy* 2001 ; 47 (6): 421-9.
- 30) Yanagihara K, Seki M, Cheng P-W: Lipopolysaccharide induces mucus cell metaplasia in mouse lung. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001 Jan 1; 24(1):66-73
- 31) Yanagihara K, Kohno S, Matsushima T: Japanese guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2001; Suppl 1: 45-8
- 32) Yanagihara K, Kadota J, Kohno S: Diffuse pan-bronchiolitis-pathology and treatment mechanisms. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2001; Suppl 1: 83-7
- 33) 田代隆良、浦田秀子、柳原克紀、宮崎義継、朝野和典、河野 茂: 看護学生における二段階ツベルクリン反応検査の検討 結核 76 (8); 581-587: 2001
- 34) 平湯洋一、松田淳一、餅田親子、中野路子、平山三国、伊折文秋、青木志保、上平 憲、柳原克紀、宮崎義継、朝野和典、河野 茂: 病態別にみた尿路感染症における抗菌薬の適正使用 —臨床細菌学的立場から— 日本化学療法学会雑誌 49 (7) 427-433; 2001
- 35) Kawakami K, Kinjo Y, Uezu K, Yara S, Miyagi K, Koguchi Y, Nakayama T, Taniguchi M, and Saito A: MCP-1-dependent increase of Va14 natural killer T cells in lungs and their roles in Th1 response and host defense in cryptococcal infection. *J. Immunol.* 167: 6525-6532, 2001.
- 36) Kawakami K, Kinjo Y, Yara S, Uezu K, Koguchi Y, Tohyama M, Azuma M, Takeda K, Akira S, and Saito A: Enhanced IFN- γ production through ac-

- tivation of Va14+ NK T cells by α -galactosylceramide in IL-18-deficient mice with systemic cryptococcosis. *Infect. Immun.* 69: 6643-6650, 2001.
- 37) Koguchi Y, Kawakami K, Kon S, Segawa T, Maeda M, Uede T, and Saito A: *Penicillium marneffei* causes osteopontin-mediated production of interleukin-12 by peripheral blood mononuclear cells. *Infect. Immun.* in press, 2002.
- 38) Kawakami K, Kinjo Y, Uezu K, Yara S, Miyagi K, Koguchi Y, Nakayama T, Taniguchi M, and Saito A: Minimal contribution of Va14 natural killer T cells to Th1 response and host resistance against mycobacterial infection in mice. *Microbiol. Immunol.* in press, 2002.
- 39) Asai T. et al.: Identification of Inhibitors of Nucleoside Triphosphate Hydrolase in *Toxoplasma gondii*. (Antimicrobial Agents and Chemotherapy) (submitted)
- 40) Saito T. et al. : Characterization of hexokinase in *Toxoplasma gondii* tachyzoite (*International Journal for Parasitology*) (submitted)
- 41) Saito-Nakano Y, Nakazawa M, Shigeta Y, Takeuchi T and Nozaki T: Identification and characterization of novel Rab proteins from *Entamoeba histolytica*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 116, 219-222 2001
- 42) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S and Takeuchi T: Effect of jasplakinolide on the growth, encystation and actin cytoskeleton of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba invadens*. *J. Parasitol.*, 87, 399-405 2001
- 43) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S and Takeuchi T: *Entamoeba invadens*: Enhancement of excystation and metacystic development of cytochlasin D. *Exp. Parasitol.*, 98, 145-151 2001
- 44) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S and Takeuchi T: Effect of calcium channel blockers and calmodulin inhibitors on the growth and encystation of *Entamoeba histolytica* and *E. invadens*. *Parasitol. Res.*, 87, 833-837 2001
- 45) Hamano S, Horio M, Miura S, Higo N, Iihoshi K, Noda I, Tada I and Takeuchi T: Detection of kinetoplast DNA of *Trypanosoma cruzi* from dried feces of triatomine bugs by PCR. *Parasitol. Int.*, 50, 135-138 2001
- 46) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S and Takeuchi T: Effect of proteasome inhibitors on the growth, encystation and excystation of *Entamoeba histolytica* and *E. invadens*. *Parasitol. Res.* (in press).
- 48) Takahashi, T., Hosoya, N., Endo, T., Nakamura, T., Sakashita, H., Kimura, K., Ohnishi, K., Nakamura, Y., and Iwamoto, A: Relationship between mutations in dihydropteroate synthase of *Pneumocystis carinii* f. sp. hominis isolates in Japan and resistance to sulfonamide therapy. *J. Clin. Microbiol.* 38: 3161-3164, 2000.
- 49) Hoshino Y, Nakata K, Hoshino S, Honda Y, Tse D, Shioda T, Rom W, and Micahel Weiden: Maximal HIV-1 replication in alveolar macrophages during tuberculosis requires both lymphocyte contact and cytokines. *J Experimental Medicine*, 2002, in press.
- 50) Yoshiyama T, Supawitkul S, Kunyanone N, Rienthong D, Yanai H, Abe C, Ishikawa N, Akarasewi P, Payanandana V, Mori T: Prevalence of drug-resistant tuberculosis in an HIV endemic area in northern Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis* 5 (1): 32-9, 2001
- 51) 藤田 明: 肺結核の診断における気管支鏡検査の意義. *気管支学* 23: 320-325, 2001
- 52) 中田 光、本田芳裕、M. Weiden: HIVと結核の相互作用の分子機構 (光山正雄 (編集)): in 結核. 医薬ジャーナル社、大阪) pp359-368, 2001
- 53) 永井英明: HIV感染症と結核. *カレントセラピー* 19 (2): 99-102, 2001
- 54) 永井英明, 川辺芳子, 長山直弘, 田中良明, 西山守, 鈴木まゆみ, 益田公彦, 馬場基男, 堀彰宏, 田村厚久, 赤川志のぶ, 町田和子, 倉島篤行, 四元秀毅, 毛利昌史, 木村 哲: 結核患者における抗HIV抗体陽性率の検討. *結核* 76 (11): 679-684, 2001
- 55) 永井英明: 再興感染症・結核エイズと結核. *臨床と微生物* 28 (4): 389-392, 2001
- 56) Teruya K, Yasuoka A, Yamaguchi M, Yasuoka C, Yamamoto Y, Genka I, Tachikawa N, Kikuchi Y, and Oka S: Complication during clinical courses of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Internal Medicine* 40 (3): 221-226, 2001.
- 57) Ida S, Tachikawa N, Kikuchi Y, Yasuoka A. and Oka S: Rate of Subclinical hepatitis A virus infection in adult HIV-1 infected patients. *Jpn. J. Infect. Dis.* 54: 31-32, 2001.
- 58) Masaoka T, Hiraoka A, Ohta K, Tatsumi N, Watanabe S, Hotta T, Yabe H, Kato S, Aikawa A, Ohara T, Hasegawa A, Tanabe K, Toma H, Yasuoka A, Oka S: Evaluation of the AMPLICOR CMV, COBAS AMPLICOR CMV Monitor and antigenemia assay for cytomegalovirus disease. *Jpn. J. Infect. Dis.* 54: 12-16, 2001.
- 59) Yamamoto Y, Yasuoka A, Tachikawa N, Teruya K, Genka I, Yamaguchi M, Yasuoka C, Kikuchi Y, Yoneyama A and Oka S: Two Cases of long lasting bacteremia due to *Mycobacterium avium* complex despite new macrolides-containing regimens in patients with acquired immunodeficiency syn-

- drome. *Internal Medicine* 40 (5): 454-458, 2001.
- 60) Tsuchiya K, Matsuoka S, Hachiya A, Yasuoka A, Tachikawa N, Kikuchi Y, Genka I, Teruya K, Kimura S and Oka S: Accumulation of lopinavir resistance-associated mutations over 3 years follow-up of patients on highly active antiretroviral therapy: implication in salvage therapy. *AIDS* 15 (9): 1183-1184, 2001.
- 61) Tanaka M, Yasuoka C, Genka I, Tachikawa N, Kikuchi Y, Teruya K, Yasuoka A, Hirabayashi Y, Kimura S and Oka S: Sustained cytomegalovirus-specific CD4+ T cell response associated with prevention of recurrence of cytomegalovirus retinitis without secondary prophylaxis after highly active antiretroviral therapy in patients with AIDS. *AIDS Hum Retrovirus* 17 (18): 1714-1756, 2001
- 62) Ohta K, Obara K, Sakauchi M, Obara K, Takane H and Yogo Y: Lesion extension detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Neurol.* 248: 809-811, 2001.
- 63) Yogo Y, Matsushima-Ohno T, Hayashi T, Sugimoto C, Sakurai M and Kanazawa I: JC virus regulatory region rearrangements in the brain of a long surviving patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 71: 397-400, 2001.
- 64) Yogo Y and Sugimoto C: The archetype concept and regulatory region rearrangement. In *Human Polyomaviruses: Molecular and clinical perspectives.* edited by Khalili K and Stoner G L (John Wiley & Sons, New York). pp127-148, 2001.
- 65) 余郷嘉明、杉本智恵: JCウイルスの遺伝的変化と潜伏感染: 進行性多巣性白質脳症との関連. *Annual Review 神経2001*、編者: 柳澤信夫、篠原幸人、岩田誠、清水輝夫、岩本明。(中外医学社). pp135-144, 2001.
- 66) Mihara M, Kotoh M, Nishimoto N, Oda Y, Kumagai E, Takagi N, Tsunemi K, Ohsugi Y, Kishimoto T, Yoshizaki K, Takeda Y: Humanized antibody to human interleukin-6 receptor inhibits the development of collagen arthritis in monkeys. *Clin.Immunol.* 98: 319-326, 2001.
- 67) 杉本正道, 西本憲弘, 吉崎和幸: IL-6を標的とした分子治療. *Molecular Medicine.* 38: 410-417, 2001.
- 68) 萩原圭祐, 西本憲弘, 吉崎和幸: IL-6シグナルを阻害するヒト型化抗IL-6レセプター抗体MRA. *Molecular Medicine.* 38: 692-697, 2001.
- 69) 王鞍孝子, 西本憲弘, 松本智成, 山西弘一, 吉崎和幸: KSHV/HHV-8由来vIL-6によるHIV複製の増強. *Minophagen Medical Review.* 46: 192-194, 2001.
- 70) 吉崎和幸, 松本智成, 西本憲弘: モノクローナル抗体. in *膠原病・リウマチ学* (宮坂信之編). 東京: 朝倉書店. p318-322, 2001.

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む。)

なし

II. 分担研究報告