

200/0747

厚生科学研究費補助金
エイズ対策研究事業

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 永井 美之

平成14(2002)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究 1-4

富山県衛生研究所長 永井 美之

II. 分担研究報告書

1. HIV 基礎研究の企画と評価 5-10

国立感染症研究所エイズ研究センター長 山本 直樹

2. エイズ対策の評価に関する研究 11-54

京都大学大学院医学研究科教授 木原 正博

(付. 「米国 CDC の HIV 予防戦略計画2000-2005年」の骨子. i-vi)

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

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

主任研究者 永井 美之 富山県衛生研究所長

研究要旨

昨年度(平成12年度)に多くの新規課題が採択され、本年度は2年目を迎え、それらの本格的な進展が期待されるところとなった。さらに、本年度は HIV の基礎研究と抗エイズ薬耐性に関する比較的大きな2つの研究班が発足、円滑なスタートが期待された。一方人権に関する研究と診療支援ネットワークの研究は最終年度を迎え、これらについては当初の到達目標に達することが期待された。以上の立場から十分な発表時間と討論時間を保障して研究報告集会(ヒアリング)を行い、すべての課題それぞれについて、“独創性・新規性”、“達成度”ならびに“行政的意義”を評価した。その結果、到達点と今後の問題を徹底的に解明することに成功、公式の中間・事後評価委員会での深く、厳正な中間・事後評価へと結びつけることができた。とくに、昨年の同時期のヒアリングと比較して、継続課題はおしなべて大きな進展を示したこと、新規課題についてもよく準備され、一部にはすでに顕著な成果をあげているものも見られたのは心強かった。

分担研究者

山本 直樹 国立感染症研究所
エイズ研究センター長
木原 正博 京都大学大学院医学研究科 教授

画の強化をめざす。とくに、本年度は昨年に採択された多くの課題がどの程度の進展を示したかを問われる時期となった。そこで各主任研究者から具体的な伸直情況の報告をうけ、それをもとに討議を行い、個別課題のさらなる推進にむけての問題点の整理と克服の方向を明らかにすることを目的とした。また、各課題相互の関係、相補性を議論し、本研究の全体像を得ると共にその中での各課題の位置づけを明らかにすることも目的とした。

A. 研究目的

世界で医学的にも社会的にも問題となっているエイズを克服することは現在の医学研究者の使命である。そのためには、基礎研究、臨床研究、更には、社会医学的研究と巾の広い分野において、限られた研究リソースを有効に使い成果を挙げなければならない。このため、研究費配分と研究成果評価を公正に行うことが必須であり、エイズ研究をはじめ、ウイルス学、免疫学、疫学、臨床医学などの専門家からなる委員会で行うとともに今後の研究企

一方、いくつかの継続課題は本年度をもって終了するので、個別の評価を行い、その中から次年度以降にも展開すべきものがあるか否かも明らかにすることも目的とした。

さらに、本年度は新たに「HIV 及び関連ウイルスの増殖機構及び増殖制御に関する研究」(佐藤裕

徳・国立感染研)と「薬剤耐性モニタリングに関する技術開発研究」(杉浦瓦・国立感染研)の2課題を立ち上げた。これらについてはその開始が円滑に行われたか、むこう2年間で成果が期待できるかを判断することとした。以上別添の主任研究者、研究課題一覧を参照。

分担研究者としては、山本直樹(国立感染研)と木原正博(京都大学)を加え、「HIV 基礎研究の企画と評価」についての研究、「エイズ対策の評価に関する研究」を行った。それぞれの分野について掘り下げた分析を行い、方向性を見出すためである。

B. 研究方法

1. 研究目的を達成するために以下の会を開催した。

1) 平成13年度発足課題の事前評価委員会

平成13年4月20日(金)10:00-12:00

於 厚生省

2) 研究報告集会(ヒアリング)

平成14年2月21日(木)10:00-

2月22日(金)15:00

於 国立感染症研究所

(別添プログラム参照)

出席評価委員(敬称略)は

伊藤 章 横浜市立大学医学部助教授

河岡義裕 東京大学医科学研究所教授

河崎則之 国立療養所福井病院長

島田 馨 東京専売病院長

武藤正樹 国立長野病院副院長

柳川 洋 埼玉県立大学副学長

山田兼雄 財団法人エイズ予防財団
専務理事

山本一彦 東京大学医学部教授

山本直樹 国立感染症研究所
エイズ研究センター長

永井美之 富山県衛生研究所長

麦谷眞里 厚生労働省健康局

疾病対策課長

滝沢秀次郎 厚生労働省健康局国立病院

部政策医療課長(内田玄洋

代理出席)

小竹久平 国立感染症研究所企画主幹

であった。各主任研究者から報告をうけ、各課題について“独創性・新規性”、“達成度”、“行政的意義”の3点について5段階評価を行った。さらに全課題を総括的に論ずるための総合討論を行った。

3) 中間・事後評価委員会

平成13年3月18日(月)10:00-12:00

於 厚生労働省

2. 「HIV 基礎研究の企画と評価」についての研究を山本直樹が分担して行った。

3. 「エイズ対策の評価に関する研究」を木原正博が分担して行った。

(倫理面への配慮)

各種指針に適合する形で行った。

C. 研究結果、考察及び結論

1. 上記2課題(佐藤班と杉浦班)を平成13年度発足、新規課題として採択した。

2. 平成12年度発足の17の課題は、基礎研究では感染予防(ワクチン開発の理論と戦略)と発症阻止(感染病態の解明と新しい発症防止法)に重点をおいた。臨床研究では新治療法の試行のほか、血友病の遺伝子治療、原虫感染症、母児感染の阻止など多くの新しいアプローチが加わった。さらに社

会医学ではNGOの活用などの全く新しい観点での対策研究を加えた。したがって、本年度にHIVのウイルス的基礎研究と薬剤耐性検出関係の研究が採用されたのはバランス的に妥当であった。

3. 研究報告集会(ヒアリング)(平成14年2月21日～2月22日)では、新規研究については45分、継続研究についてはそのサイズに応じて30～15分の発表・討論時間を保障し、研究の出発点、到達段階と問題点を徹底的に明らかにすることができた。このようなとりくみは中間・事後評価を厳正に、深く行うための必須の前提であることが、評価委員のコンセンサスとなった。以下に参加評価委員から寄せられた主な、かつ共通する意見、コメントを列記する。

- 1) 継続中及び本年終了予定の課題にあつては、総体として昨年の発表より格段に進歩した発表が多かった。また昨年指摘された問題点の克服や疑問点の解明に努力した跡がみとめられる。
- 2) ウイルス学的、免疫学的に見て世界的にも通用しそうな仕事も生まれつつある。新規ワクチン開発では今後フェーズI/IIへ進めるかどうかに関心がもたれる。
- 3) 新しい検査を薬剤耐性関連も含めてどのように普及していくかが問われる。
- 4) 社会医学的には疫学からNGOの活用まで巾広くとりくまれている。その成果を具体的政策に結びつける道筋をこれから明らかにする必要がある。調査から説得力ある提言を行ってほしい。また、アジアとくに中国にも目をむける研究者が増えることを期待する。結核の重要性が浮きぼりになった。
- 5) 全体として進展をみせている中で研究の戦略が明確でないものも散見された。改善が望まれる。また、わが国の感染者の実数把握のむつかしさの中で、将来予測も必ずしも容易ではないことに留意

しておく必要がある。調査研究の中にはしっかりした対照がないものがあった。これらについては調査デザインの改善が必要であろう。

6) 次年度は平成12年度に発足した多くの課題が終了する。これらについてきちんとした評価を行い、次にどのような戦線を構築するかが総合的に検討される必要がある。

4. 中間・事後評価委員会(平成13年3月18日)は、上記2.のとりくみがあつたために、非常に効率的に行われた。個別課題への評価委員の忌憚のないコメントについても委員会で細かく検討し、個々の課題の展開につながるよう建設的な形で各主任研究者へフィードバックすることとした。継続課題については全課題継続を承認した。なお、HIVエイズ研究は時代と共に内容を変化させている。そのことに充分応えているかどうかについて、各課題再点検が必要であることが指摘された。研究のマンネリ化を防ぐためである。

5. 「HIV基礎研究の企画と評価」では、エイズとHIVの基礎医学的研究に焦点を絞り、該当する研究班について、さらに踏み込んだ評価を行うと共に国際的な研究の動向を考慮しつつ、今後の推進の方向性について論及した。詳細は分担報告書(後掲)参照。

6. 「エイズ対策の評価に関する研究」では、昨年にひきつづきエイズ予防指針の各項について国内外の情報を収集し、我が国の現状分析と問題点の解析を詳細に行った。

詳細は分担研究報告書(後掲)参照。尚、参考資料として「米国CDCのHIV予防戦略計画2000～2005年」の骨子を添付した。

7. 年度当初には予想しなかった研究の発展がいくつか見られた。また、新しい研究の可能性の検討も必要となった。これらのうち、主任研究者が中心または協力者として参加する HIV の基礎研究の一部について、追加支援を行った。

D. 研究成果発表

とくになし

平成13年度研究課題及び主任研究者

開始	終了	主任研究者	研究課題名
11	13	秋山 昌範	日本におけるHIV診療支援ネットワークの確立に関する研究
11	13	樽井 昌義	エイズに関する人権・社会構造に関する研究
12	14	岡 慎一	HIV感染症の治療に関する研究（治療ガイドラインを含む）
12	14	田中 憲一	妊産婦のSTD及びHIV陽性率と妊婦STD及びHIVの出生児に与える影響に関する研究
12	14	木村 哲	日和見感染症の治療に関する研究
12	14	出雲 周二	HIV等のレトロウイルスによる痴呆や神経障害の病態と治療に関する研究
12	14	松田 道生	血友病の治療とその合併症の克服に関する研究
12	14	竹森 利忠	HIV感染予防に関する研究
12	14	岩本 愛吉	エイズ発生阻止に関する研究
12	14	白坂 琢磨	HIV感染症の医療体制に関する研究
12	14	今井 光信	HIVの検査法と検査体制を確立するための研究
12	14	島尾 忠男	HIV感染症の疫学に関する研究－世界のAIDSの流行格差の要因の分析
12	14	木原 正博	HIV感染症の動向と予防介入に関する社会疫学的研究
12	14	熊本 悦明	“感染症としてのHIV感染”予防のための市民啓発を、各種情報メディアを通して具体的に実施実行する研究計画
12	14	武部 豊	東アジア及び太平洋沿岸地域におけるHIV感染症の疫学に関する研究
12	14	我妻 堯	エイズに関する非政府組織の活用に関するモデルプラン策定研究
12	14	池上 千寿子	エイズに関する普及啓発における非政府組織（NGO）の活用に関する研究
12	14	大石 敏寛	エイズに関する普及啓発における非政府組織（NGO）の活用に関する研究
12	14	五島 真理為	エイズに関する普及啓発における非政府組織（NGO）の活用に関する研究
13	15	杉浦 亙	薬剤耐性のモニタリングに関する技術開発研究
13	15	佐藤 裕徳	HIV及びその関連ウイルスの増殖機構及び増殖制御に関する研究

平成13年度 各研究課題ヒアリング プログラム

場所：国立感染症研究所共用第一会議室

<2月21日(木)>

- 10:00 あいさつ 麦谷 眞里、永井 美之
- 10:15 佐藤 裕徳「HIV及びその関連ウイルスの増殖機構及び増殖制御に関する研究」
- 11:00 岩本 愛吉「エイズ発症阻止に関する研究」
- 11:30 木村 哲「日和見感染症の治療に関する研究」
- 12:00 ----- 昼食 -----
- 13:00 杉浦 互「薬剤耐性のモニタリングに関する技術開発研究」
- 13:45 今井 光信「HIVの検査法と検査体制を確立するための研究」
- 14:15 岡 慎一「HIV感染症の治療に関する研究（治療ガイドラインを含む）」
- 14:45 竹森 利忠「HIV感染予防に関する研究」
- 15:15 ----- 休憩 -----
- 15:45 白阪 琢磨「HIV感染症の医療体制に関する研究」
- 16:15 秋山 昌範「日本におけるHIV診療支援ネットワークの確立に関する研究」
- 16:45 田中 憲一「妊産婦のSTD及びHIV陽性率と妊婦STD及びHIVの出生児に与える影響に関する研究」
- 17:15 出雲 周二「HIV等のレトロウイルスによる痴呆や神経障害の病態と治療に関する研究」
- 17:30 松田 道生（坂田 洋一）「血友病の治療とその合併症の克服に関する研究」
- 18:00 終了

< 2月22日(金)>

- 10:00 木原 正博「HIV感染症の動向と予防介入に関する社会疫学的研究」
- 10:30 熊本 悦明「性感染症としての HIV 感染予防のための市民啓発を、各種情報メディアを通して具体的に実施実行する研究計画」
- 10:45 武部 豊「東アジア及び太平洋沿岸地域における HIV 感染症の疫学に関する研究」
- 11:00 島尾 忠男「HIV 感染症の疫学に関する研究 - 世界の AIDS の流行格差の要因の分析」
- 11:15 樽井 正義「エイズに関する人権・社会構造に関する研究」
- 11:30 我妻 堯「エイズに関する非政府組織の活用に関するモデルプラン策定研究」
- 11:45 池上 千寿子「エイズに関する普及啓発における非政府組織 (NGO) の活用に関する研究」
- 12:00 ----- 昼 食 -----
- 13:00 大石 敏寛「エイズに関する普及啓発における非政府組織 (NGO) の活用に関する研究」
- 13:15 五島 真理為「エイズに関する普及啓発における非政府組織 (NGO) の活用に関する研究」
- 13:30 総合討論 司会：永井、山本直
1. 評価委員からの発言
 2. 中間・事後・事前評価委員会の開催について 厚生労働省
 3. 平成14年度の方針 山本直、厚生労働省
- 15:00 終了

厚生科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)

分担研究報告書

HIV基礎研究の企画と評価

分担研究者 山本 直樹
(国立感染症研究所エイズ研究センター長)

厚生科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

分担研究報告書

HIV 基礎研究の企画と評価

分担研究者 山本 直樹 国立感染症研究所エイズ研究センター長

研究要旨

エイズと HIV 感染の拡大阻止、感染者の救済のための厚生科学研究費の配分を受けた各班の班長の間・事後評価ヒアリングを行った。説明と質疑に十分な時間を保証し、厳正で中立な中間・事後評価を行うことができた。また、日常的な情報交換、国際的な研究の動向の把握にもつとめた。これらの取り組みを通じてわが国のエイズ/HIV の基礎研究についての特色を明らかにし、今後の推進の方向性についても論及した。以上の結果は限られたリソースとしての研究費のエイズ/HIV の基礎研究分野における今後の適正な配分のための資料として活用されると考えられる。

A. 研究目的

エイズ/HIV は世界的流行を示し、今や地球規模で人類の健康に対する最大の挑戦となっている。HIV 感染はすでに 2000 万人以上の死者をもたらし、2001 年末現在で約 3600 万人が感染していると推定されている。その感染様式は当初問題になった先進国での男性中心の感染から完全にその様相を変え、今や発展途上国での感染の拡大、それもとくにアフリカ、アジアでの性別、年齢を問わない広がりや重大な問題になっている。このような地域でもはじめは欧米と同様、売春行為、薬物常用、男性同性愛行為などを中心に感染が広がっていったが、これが急速に一般家庭にもたらされて、その同伴者や子供への感染につながってしまった。とくに世界最大の人工を擁するアジア、それも中国での感染の広がりや同アジアのわが国として看過できない問題となっている。わが国のエイズ対策も日本だけでなくアジアなど諸外国の

ことも含め、考える必要があることをつよく示している。

本班ではわが国でのエイズと HIV 感染の拡大阻止、感染者の救済のための厚生科学研究費が有効かつ適正に使われるための評価を行うことを目的としている。本分担研究の目的はエイズ/HIV に関する基礎研究、ウイルス学、免疫学などの分野での評価とアドバイスである。

B. 研究方法

研究目的を達成するために事前評価委員会、中間・事後評価委員会での各班の班長からの直接の報告によるヒアリングを行い、評価を行った。また、本事業に参加している研究者との日常的情報交換、国際的研究動向を専門誌をとおして把握することにつとめた。以上をウイルス学を専門とする本分担研究者が総括し、理論的考察を加えることとした。

(倫理面への配慮)

分担研究者は評価とアドバイスを中心とした役割であることから、特に倫理的に問題となるような内容は含まれていないと考えられる。

C. 研究結果、考察及び結論

1. 個別評価について

佐藤班 (HIV 及びその関連ウイルスの増殖機構及び増殖制御に関する研究)

本年度から新しく成立した班で、HIV の複製、変異、細胞トロピズムなどの問題をウイルス学を中心とした手法を用いて分子論的研究を展開している。班全体は非常にうまく構成されており、1年目としては当初の目的である本研究班の目的を遂行する基盤も整えられたと考えられた。今後はいまだに達成されていない構造解析分野との連携を強化することに重点をおく必要がある。初年度とはいえ、いくつかのグループの研究は大きなポテンシャルを感じた。たとえば正式の分担研究者ではないが櫻木らの HIV RNA の 2 量体化反応の研究はユニークで今後の成果が期待された。

岩本班 (エイズ発症阻止に関する研究)

ゲノム多型性、免疫応答と病態発現、宿主因子と新たな治療標的、新技術の開発が本班の研究テーマである。構成の上でややまとまりを欠く点がないわけではないが各分担研究員の研究遂行力は高く、研究成果も非常に多く発表されている。渡邊らにより樹立されたマイクロアレイについては方法論としてはこの 1 年ですでに独自のものの完成を見ているので実際の感染者での結果を見たいものである。

杉浦班 (薬剤耐性のモニタリングに関する技術開発研究)

HAART のモニタリングを最重要課題として

いる。報告を聞いて、初回治療で脱落する例がこれほど高いとは驚きであり、きわめてゆゆしい問題であることを認識した。発展途上国での抗 HIV 薬の使用はもはや止められないトレンドとなっているが、不完全な抗 HIV 薬の使用はさらにこれに拍車をかけることになるのだろうか？いずれにせよこのような脱落例、多剤耐性例のサルベージをウイルス側因子、宿主因子、検査技術開発の 3 つの柱の有機的連携で遂行し、その中から治療を適切に進めるシステム開発を目指して欲しい。とくに薬剤の血中濃度と耐性変異との関連研究からサルベージ療法を成功させる可能性も示唆できるという発表は注目に値する。

今井班 (HIV の検査法と検査体制を確立するための研究)

薬剤耐性検査のうち、ジェノタイプとフェノタイプ法についてわが国独自の検査法が実施可能となったことは評価できる。あとは費用との兼ね合いと既存の方法に比較していかにメリットがあるかという比較検討を行っていく必要がある。ただ、スクリーニング検査関連で、受検者側から見た“希望の多い HIV 検査とは何か”という調査はどうもその必要性が理解できなかった。米国などでのデータを含め、とくに何がもっとも受検をエンカレッジする要因かが解明されることが期待される。

岡班 (HIV 感染症の治療に関する研究)

HIV 感染者のよりよい治療法の発展と開発を目指すことに目的を置いているが、本研究からわが国独自の治療法というものが見いだされたわけではない。また IL-2 の効果、STI についてもわが国での有用性がまだ明らかにされたわけではない。ただ新しい CCR5 antagonist の発見、HAART 薬剤の血中濃度測定系の開発など特筆

すべき成果も得られている。血中濃度とサルベージについてはホームページの開設も既になされているようであるが、その利用状況についても知りたいものである。

竹森班 (HIV 感染予防に関する研究)

とくにワクチンによる感染予防と宿主の抗 HIV 免疫反応を阻む要因、さらに病態解析モデルの確立等を目的とした研究班ととらえられた。発表の中で、とくに俣野らの Gag タンパク発現を中心とした DNA/Prime、Sendai virus vector/Boost による独自のアプローチでは、得られた結果（とくにサルでの）は欧米の一流紙に掲載されているものに比較しても遜色はなく、今後の発展が期待される。Sendai vector はわが国で開発されたという点でも意義深い。ただこれで決まりということはおそらくありえないので、今後はさらに急性反応、免疫の持続などにつき、別のアプローチとの併用をも想定しながら検討を重ねていく必要があると思われる。また、フェーズ I、II に進むための方途も探る必要がある。

出雲班 (HIV 等のレトロウイルスによる痴呆や神経障害の病態と治療に関する研究)

HAM による神経症状をこれまで数多く見てきた班長が“欧米の HIV 感染者での脳症のみを見ている研究者では気づかない視点”からエイズ脳症を見ようという視点は重要でユニークである。今後も比較病態学の立場から研究を遂行して欲しい。ただ、班長の研究テーマを除くと、班員はまだ HIV と HTLV を個々バラバラにやっているという印象もなくはない。そのことは Publication を見てもすこし感じられる。班長は班の特徴である、そのような視点をもういちど班全体に徹底させる必要があるのではないか。

松田班 (血友病の治療とその合併症の克服に関する研究)

本班は血友病の治療を目指した遺伝子治療の基盤技術開発を第一の目標とするものである。血液を改造することにより患者を長らく苦しめたこの疾病から開放するという根元的な試みであり、このような班を立ち上げたことの意義は大きい。昨年の発表では基礎科学的な詰めの甘さが指摘されたが、今年度は新しい班員、アプローチを導入するなど、これらの批判に応えており、一定の評価が得られたと考えている。

武部班 (東アジア及び太平洋沿岸地域における HIV 感染症の疫学に関する研究)

アジア地域、とくにタイ、ミャンマー、ベトナム、雲南、広西自治区などのフィールドを中心とした HIV の疫学研究。21 世紀のエイズはアジアの時代といわれているが、そのような時代を迎え、今後益々重要な研究課題となろう。麻薬常用者という条件付とはいえ、これほどまで coinfection と HIV 間の組替えが多発するという結果の提示は、エイズのワクチン開発の可能性に大きな陰を落とすものであろう。

2. 全体

1) エイズ/HIV 厚生科学研究費について

文部省の科学研究費と比べて、厚生科学研究費には、“国民の健康を第一に考える”という視点が先ずあるように言われている。同じエイズ/HIV の科学研究費でも両者でこのような趣旨の違いを持つことはもちろん非常に重要であると思われる。ただしそれは、厚生科学研究費では“世界的な”または“先端的な”研究をサポートする必要はないということにはならない。いうまでもなくそのような研究成果は本ものであれば日本を飛び越えて直ちに世界のエイズ/HIV の感染拡大や感染者の発病の阻止に役立つからである。本邦発の成果は順序が逆になる可能性

が強いもののいずれ速やかにわが国の感染者に利益し、エイズ対策の発展につながることは間違いないところである。要は日本国民の健康に裨益することを前提にした研究を押し進めつつ、一方では先端的な研究をもサポートする、そしてそれを実現するという姿勢を貫いてよいのではないだろうか。

2) わが国のエイズ研究の特色

ゲノム多型性についての研究は欧米に遅れをとった。しかし、岩本班でも日本およびアジア人に特徴的な多型が明らかにされつつあるし、将来その中から世界的な結果が得られる可能性がある。わが国では感染者やエイズ患者の数には限りがあるので日本での解析に限らずアジアやアフリカとの共同研究を推進し、現地感染者との比較研究を進めることが発症阻止につながる方法を探る近道になると思われる。同様に、アジアでの感染拡大阻止のための武部氏らの中国南部での分子疫学的研究や滝口氏らによるタイ人のCTLエピトープの研究もこの考え方の延長線上にあり、奨励される。

3) 研究者の重複について

以前から指摘されていたことではあるが、研究者のダブリが依然としてかなりある。とくに臨床がかかわる今井班、岩本班、白阪班、岡班、杉浦班のメンバーにこれが見られる。もちろんその理由の主なものとはわが国でのエイズ/HIV研究者の少なさ、感染者とエイズ患者の少なさということがある。それでも専念してもらおうという意味合いからも、これについてはさらになんらかの方策を考える必要があるのではないだろうか？

4) 新しい芽を探索する研究

わが国独自の骨の太い研究を行う必要があると考える。一つの候補として、感染における HIV

の分子素過程の研究は、宿主-寄生体関係の研究の根幹をなすものであり、治療・予防をもっとも大きく前進させる原動力と考えられる。本分担研究者もその意味あいから、HIV の感染・増殖、そして病原性発現にかかわるウイルス構成成分と宿主側因子の相互作用、とくにそのような因子となる細胞側タンパクの同定に主眼を置いた研究を行っているところである。

D. 健康危機情報

特記すべきことなし

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishikawa K, Janssens W, Banor JS, Shinno T, Piedade J, Sata T, Ampofo WK, Brandful JA, Koyanagi Y, Yamamoto N, Canas-Ferreira WF, Adu-Sarkodie Y, Kurata T. Genetic Analysis of HIV Type 2 from Ghana and Guinea-Bissau, West Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001 Nov 20;17(17):1661-3.
- 2) Tanaka R, Yoshida A, Murakami T, Baba E, Lichtenfeld J, Omori T, Kimura T, Tsurutani N, Fujii N, Wang ZX, Peiper SC, Yamamoto N, Tanaka Y. Unique monoclonal antibody recognizing the third extracellular loop of CXCR4 induces lymphocyte agglutination and enhances human immunodeficiency virus type 1-mediated syncytium formation and productive infection. *J Virol*. 2001 Dec;75(23):11534-43.
- 3) Tamamura H, Omagari A, Hiramatsu K, Kanamoto T, Gotoh K, Kanbara K, Yamamoto N, Nakashima H, Otaka A, Fujii N. Synthesis and evaluation of bifunctional anti-HIV agents based on specific CXCR4 antagonists-AZT conjugation. *Bioorg Med*

- Chem. 2001 Aug;9(8):2179-87.
- 4) Takahoko M, Tobiume M, Ishikawa K, Ampofo W, Yamamoto N, Matsuda M, Tatsumi M. Infectious DNA clone of HIV type 1 A/G recombinant (CRF02_AG) replicable in peripheral blood mononuclear cells. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001 Jul 20;17(11):1083-7.
 - 5) Tamamura H, Omagari A, Hiramatsu K, Gotoh K, Kanamoto T, Xu Y, Kodama E, Matsuoka M, Hattori T, Yamamoto N, Nakashima H, Otaka A, Fujii N. Development of specific CXCR4 inhibitors possessing high selectivity indexes as well as complete stability in serum based on an anti-HIV peptide T140. *Bioorg Med Chem Lett*. 2001 Jul 23;11(14):1897-902.
 - 6) Baba E, Takahashi Y, Lichtenfeld J, Tanaka R, Yoshida A, Sugamura K, Yamamoto N, Tanaka Y. Functional CD4 T cells after intercellular molecular transfer of OX40 ligand. *J Immunol*. 2001 Jul 15;167(2):875-83.
 - 7) Takahashi Y, Tanaka Y, Yamashita A, Koyanagi Y, Nakamura M, Yamamoto N. OX40 stimulation by gp34/OX40 ligand enhances productive human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol*. 2001 Aug;75(15):6748-57.
 - 8) Handema R, Terunuma H, Kasolo F, Kasai H, Sichone M, Mulundu G, Deng X, Ichiyama K, Mitarai S, Honda M, Yamamoto N, Ito M. Emergence of new HIV-1 subtypes other than Subtype C among antenatal women in Lusaka, Zambia. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001 May 20;17(8):759-63.
 - 9) Takahashi K, Baba S, Koyanagi Y, Yamamoto N, Takaku H, Kawai G. Two basic regions of NCp7 are sufficient for conformational conversion of HIV-1 dimerization initiation site from kissing-loop dimer to extended-duplex dimer. *J Biol Chem*. 2001 Aug 17;276(33):31274-8.
 - 10) Kusagawa S, Takebe Y, Yang R, Motomura K, Ampofo W, Brandful J, Koyanagi Y, Yamamoto N, Sata T, Ishikawa K, Nagai Y, Tatsumi M. Isolation and characterization of a full-length molecular DNA clone of Ghanaian HIV type 1 intersubtype A/G recombinant CRF02_AG, which is replication competent in a restricted host range. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001 May 1;17(7):649-55.
 - 11) Owada T, Motomura T, Miyashita-Ogawa Y, Kawada-Homma M, Onishi M, Matondo P, Terunuma H, Numazaki Y, Yamashita S, Yamamoto N. Antibody masking renders HIV-1 resistant to cationic membrane filtration through alteration of its electrostatic characteristics. *J Virol Methods*. 2001 May;94(1-2):15-24.
 - 12) Ueki M, Watanabe S, Saitoh T, Nakashima H, Yamamoto N, Ogawara H. Synthesis and chain length-anti-HIV activity relationship of fully N- and O-sulfated homooligomers of tyrosine. *Bioorg Med Chem*. 2001 Feb;9(2):487-92.
 - 13) Ueki M, Watanabe S, Ishii Y, Okunaka O, Uchino K, Saitoh T, Higashi K, Nakashima H, Yamamoto N, Ogawara H. Synthesis and anti-HIV activity of nonatyrosine N- and O1-9-decasulfate. *Bioorg Med Chem*. 2001 Feb;9(2):477-86.
 - 14) Miura Y, Misawa N, Maeda N, Inagaki Y, Tanaka Y, Ito M, Kayagaki N, Yamamoto N, Yagita H, Mizusawa H, Koyanagi Y. Critical contribution of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) to apoptosis of human CD4+ T cells in HIV-1-infected hu-PBL-NOD-SCID mice. *J Exp Med*. 2001 Mar 5;193(5):651-60.

- 15) Tamamura H, Sugioka M, Odagaki Y, Omagari A, Kan Y, Oishi S, Nakashima H, Yamamoto N, Peiper SC, Hamanaka N, Otaka A, Fujii N. Conformational study of a highly specific CXCR4 inhibitor, T140, disclosing the close proximity of its intrinsic pharmacophores associated with strong anti-HIV activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2001 Feb 12;11(3):359-62.

2. 学会発表

- 1) Yamamoto N, et al., A duodenally absorbable CXCR4 antagonist, KRH-1636, exhibits a potent and selective anti-HIV-1 activity in vivo and in vitro. 第15回日本エイズ学会集会(東京)

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)

分担研究報告書

エイズ対策の評価に関する研究

分担研究者 木原 正博

(京都大学大学院医学研究科 教授)

第一 原因の究明	
一 エイズ発生動向の強化	
評価すべき内容 (指針で掲げられていること)	発生動向調査の分析の強化と任意報告による情報の分析の強化
評価 (括弧内は文献番号、文献は巻末参照)	<p>情報収集システムとして不備。感染症法前後でシステムの連続性が一部失われている。</p> <p>初回報告：①重複報告が区別できない、②感染症法以降、報告地が患者/感染者の居住地を反映しない、③感染経路不明例が多い</p> <p>病変報告：①感染症法後報告が任意となったため、システム上不安定となった、②初回報告と病変報告がシステム上分離されたため、初回報告との照合が不可能となり将来推計に支障が発生、③病変報告による AIDS 患者は統計から除外されるため患者数が過小評価となる</p> <p>しかし、こうした中でも、エイズ対策研究事業の研究班で推計予測の努力がなされており、2001年時点での HIV/AIDS と共に生きる人々 (PLWHA) の数は、男性 12700 名、女性で 1950 名で合計約 15000 名近くに達していることが推計されている。また、中長期予測では、2010 年の PLWHA 数は、日本人感染者だけ 48000 名に達する可能性があることが示唆されている。</p>
今後の方向・提言	<p>諸外国の状況も調べ、エイズ動向委員会で改善案 (例：識別コード[注]の導入、動向委員会による補完調査事業の実施) をまとめる。</p> <p>注：識別コードの導入により、①病変報告は不要となる、②病期の進行の追跡が可能となる</p>

第一 原因の究明

二. 個別施策層に対する施策の実施

<p>評価すべき内容 (指針で謳われていること)</p>	<p>個別施策層に対する発生動向調査の分析強化。疫学調査、社会科学的調査研究を当事者の理解と協力を得て行なう。調査結果の施策への反映。当事者への情報提供。</p> <p>* “施策” はモニタリング、サービス、予防介入全てを含む</p>
<p>評価 (括弧内は文献番号、文献は巻末参照)</p>	<p>発生動向調査のクロス集計自体は、国際的に見ても詳細になされているが、個別施策層単位での発生動向調査の分析が十分でない。</p> <p>個別施策層への感染率、行動のモニタリングが全て研究班で実施され、財政基盤、持続性が担保されていない。</p> <p><u>滞日外国人</u>：発生動向調査では、東南アジア、ラテンアメリカ出身が多いことが示されている。前者は 1990 年代初期に関東甲信越地方を中心に急増、国内感染例も存在する。最近ラテンアメリカ系の比重が増加傾向にある。医療機関調査 (1992-1999 年) により、滞日外国人女性 (東南アジア出身) の医療機関受診者の感染率は、2-5% で、若いほど高率であることが判明。疫学調査 (滞日タイ人、日系ブラジル人、1996-2000 年) では、重要な HIV/STD 関連知識・情報へのアクセスが疎外されていること、リスクの高い性行動が高率に存在することが示された。その他、受診者の CD4 値から、外国人 HIV 感染者は、受診が遅れる傾向のあることが示されている。公的施策は一部の自治体で僅かに実施されているのみ。日系ブラジル人の対策については、ブラジル保健省と、NGO (CRIATIVOS) の公式共同プロジェクトが発足 (2001 年) し、コミュニティレベルの対策、学校を対象とした予防対策の立案、予防事業のファシリテーターの養成が共同で進んでいる。</p> <p><u>男性同性愛者</u>：発生動向調査では、感染者の急増傾向 (特に若者)、地域拡散の傾向 (関東中心から東海・近畿へ) が示されている。特に 2001 年には、同性間感染例が異性間感染例を大きく引き離して増加し始めた。疫学調査では、1996 年に一部施設で HIV 感染危険の高い状態が存在すること示唆するデータが初めて出され、</p>

その後、現在（2001年）に至る当事者、研究者、自治体等の協働による取り組みから、検査受験者（東京及びMASHプロジェクト）で3%台の感染率の報告が続いていることが明らかにされている。同じ取り組みから、検査ニーズが高いこと、検査リピーターが多いこと、無防備な性交が依然多く、とりわけ若者で高率であることなども明らかになった。これらの結果は、研究活動の一環として当事者に還元されている。一部の自治体を除き、公的施策への反映はない。

性風俗産業従事者：調査は一部職種の検査受験者に限定され（1992-2000年）、HIV感染は確認されていないが、実態の大半は不明。外国人街娼の感染率調査で、151人中3人にHIV感染を確認。SWASHプロジェクトの発足（1998年）で、当事者自身による職種分析や、知識、性行動、予防行動についての調査が開始された。性行動については、経営者の方針が決定的影響を持っていること、セックスワーカーの自衛手段には、誤った知識に基づくものがあることなどが判明した（1999年、2000年）。研究レベルでは、インターネットを利用した予防介入へと進展しつつあり、また、各種のエイズ相談窓口で風俗に関連した内容の相談に資する手引書などの作成が進められている。内容公的施策への反映はない。

性産業利用者：1996年の外国人街娼顧客の感染率調査で、165人中2人（日本人）にHIV感染が確認されている。性感染症クリニック受診者のHIV感染率は、関東の調査で0.4%（16/4119）。同受診者の性行動調査（1999年）では、全国1000人以上が調べられ60%に買春経験があることが判明し、セックスワーカー顧客への介入ポイントとして性感染症クリニックの有用性が示された。公的施策への反映はない。

若者わが国の10歳代の若者の間では、1990年代半ば以降、性感染症、人口妊娠中絶率の増加が続いておりHIV感染リスクの増大が懸念されている。1999年にわが国で初めての全国規模の性行動調査（n=3,562人）が実施され、性行動の早期化、性交相手の多数化、性交関係に至る期間の短縮、オーラルセックスの普及、先進国では特異的な高率の売買春利用などの実態が明らかとなった。また、同年実施された全国国立大学生性行動調査では、HIV/性感染症予防意識が低いこと、多数の相手を持つものほどコンドーム使用率が低い傾向、ピル使用がコンドーム使用の減少につな