

20020634

厚生労働科学研究費補助金

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14年度 総括研究報告書

主任研究者 山本 直樹

平成15(2003)年3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究	・・・ 1
山本直樹（国立感染症研究所エイズ研究センター長）	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	・・・ 9
III. 研究成果の刊行物・別刷	・・・ 11

# 1. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（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 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

エイズ対策研究事業のための研究成果発表会と検討会を開催し、平成15年度公募研究課題案と組織の設定、研究者の選考及び研究費の配分額の決定、及び研究成果の評価などの項目について検討し、提言を行った。研究成果発表会では、主任研究者からの研究報告を受けるとともに、各研究者間の意見交換を促進し、各研究課題の相補性を高め、エイズ対策研究事業の総合的発展をめざした。さらに平成13年度までの研究成果を分析し、今後の推進の方向性を検討した。これらは、事前、中間・事後評価委員会の2委員会からなる専門委員会との密接な連携の下に行われ、すべての課題について、独創性、新規性、達成度、行政的意義という観点を中心に、入念なチェックアンドレビューの施行による厳正、中立な評価システムを導入することに成功した。とくに本年は平成12年度発足の17にもものぼる多数の課題が最終年度（3年目）を迎えたことから、その評価と今後のあり方を考える上で大きな節目の年となった。以上に加え、日常的な情報交換、学会活動、各種のメディア、多くの専門誌などを通して、国内外のエイズ対策研究の動向把握に努めた。個別の班の班会議への出席と意見交換も積極的に行い、将来大きく発展する可能性のある研究や問題点の洗い出しなどを通じて、今後のエイズ対策研究事業のさらなる発展に努めた。

以上の結果は限られたリソースとしての研究費が今後のエイズ対策研究事業に適正に使用、配分されるために有効に活用されるものと考えられる。

A. 研究目的

1981年の発見以来、エイズの問題はわれわれの生活に日に日にそのインパクトを増しつつある。とくに、「アジアのエイズ/HIV 感染は、世界で最も大きくなる恐れがある」というUNAIDSのP.Plot博士の言を待つまでもなく、アジアのエイズ/HIV 感染は今世紀に入りアフリカを早晚しのぐ大きな問題になろうとしている。このように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ために医学研究者は総力を挙げてことに当たる必要がある。この為には、基礎研究、臨床研究、更には、疫学、社会医学的研究と巾の広い分野において、独創的で新規性のある研究の展開が望まれている。しかしながら、研究資源にはさまざまな点で制限があり、いかにこの限りあるリソースを有効に使い成果を挙げるかがきわめて重要となる。

エイズ対策研究事業の実施にあって必要なこ

とは、ふさわしい研究課題の企画・立案、そのための研究費の適正な配分、研究成果の厳正かつ公平な評価である。企画・立案に当たってはエイズ研究をグローバルな立場より、広く自然科学的基礎研究、臨床研究、疫学的社会医学的立場までふまえて検討する必要がある。そのために、本研究では評価委員会のための検討会とともに、研究成果発表会を組織することにより、各主任研究者からの研究成果報告を聴取し、必要な助言と支援を行う。評価に当たっては、その対象として独創性、新規性、達成度、行政的意義という視点とともに、必要な要素の把握とその限界、評価の視点の相対性、手法の限界、評価結果についての解釈の問題、透明性の確保や積極的な公表の問題、アカウントビリティーの確保などに留意することが重要である。これらの活動を通じて、わが国で必要とされるエイズ対策研究事業の企画・立案から事前、中間・

事後評価委員会までに至る一貫した評価システムを確立することが可能となり、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業の適正かつ円滑な実施を図ることが出来る。

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業で必要とされるのは、適切な医療と予防につながる一本筋の通った独自の研究である。感染における HIV の吸着から出芽に至る個々の過程を宿主-ウイルス関係の点から詳細に解明する研究は、治療・予防をもっとも大きく前進させる原動力となると考えられる。とくに増殖寄生体として、HIV の感染・増殖、そして病原性発現にかかわるウイルス性因子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が重要である。新しい分子がもし同定されれば、それはそのまま HIV 感染症/エイズの治療の新しい標的となることが期待されるため、この点についても、さらなる調査分析としかるべき研究者のリクルートをする必要があり、これらの分野の発展性を調査することも目的とした。

## 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) エイズ対策研究事業のための検討会

平成14年11月11日

於：国立感染症研究所

エイズ対策研究評価委員である協力研究者の先生方に提言をお願いした。先生方にはあらかじめ平成13年度の各研究班の報告書を分担してご覧頂いた上でご出席頂き、問題点などについても忌憚のないご意見をいただいた。

### 2) エイズ対策研究事業 研究成果発表会

平成15年1月29日-30日

於：国立感染症研究所

(別添プログラム参照)

研究成果発表会に当たっては、各主任研究者から直接報告を受け、各課題についてとくに「独創性・新規性」、「達成度」、「行政的意義」の3点について留意した。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。

### 2. プロジェクト改善のための調査分析

本事業に参加している研究者との日常的情報

交換、個別の班の班会議への出席、学会活動、各種のメディア、国際的研究動向を専門誌を通して調査した。

(倫理面への配慮)

主任研究者の役割は評価とアドバイスを中心としたものであることから、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. 新しい研究班として3課題(秋山班、樽井班、市川班)を平成14年度発足、新規課題として採択した(別添採択課題一覧参照)。このうち、秋山班、樽井班については平成11-13年度に別の研究課題名で研究が行われているものを発展させたものであり、市川班は、個別施策層として、男性同性愛者を対象とする研究班となった。

2. 本年は平成12年度発足の17にもものぼる多数の課題が最終年度(3年目)を迎えるということで大きな節目の年となった(別添採択課題一覧参照)。これらのうち、基礎研究はワクチン開発の理論と戦略を中心とした感染予防、感染病態の解明と新しい発症防止法にフォーカスをおいた発病阻止に重点を置いたものであるが、以下の研究成果発表会で述べるとおり、多くの課題で期待どおりの進展が見られた。

3. 研究成果発表会(平成15年1月29日-1月30日)では、研究班の大小に応じて35分、20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。このような取り組みは中間・事後評価委員会を厳正に、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。

継続中と本年終了予定の課題にあっては、相対的に昨年よりさらに進歩した発表が多く見られ、昨年指摘のあった問題点の克服や疑問点の解明に努力した跡が見られた。臨床医学研究分野では、今後の研究を可能にする疾病データベースの構築とその活用、新薬開発と病態の評価

系開発、ARV 血中濃度測定法開発とその有効性の証明、HIV 感染者の QOL 向上、HIV 脳症と HAM という2つの独立した神経障害機構の比較評価、日和見感染症に関する診断・治療研究、血友病の遺伝子治療で一定の前進が見られた。基礎医学研究では、ウイルス複製の分子素過程の研究が立体構造研究の導入などにより、昨年指摘のあった点の克服など、着実な歩みを見せている。ワクチンの研究ではいくつかの候補ワクチンでその有効性、安全性に対する検討が進んだこと、免疫防御機能、中和抗体産生のメカニズムに関し成果が得られ、さらに一步フェーズ1トライアルへ近づいた。さらに発症予防ワクチンについてもその可能性を示唆する興味深い結果の報告もあった。社会医学分野では、いつも言われていることであるが、疫学的研究から NGO の活用まで幅広い取り組みがあり、これをいかに具体的な施策に反映させるかが重要である。わが国のみならずアジア、世界の実情を見据えた上で、研究からそのような提言が得られることが期待された。個別施策層に対する予防介入研究としてはいまだ初期の段階にあり、今後の改善と発展が望まれる。ただ研究の中にはそのアプローチに具体性がないとの指摘を受けるものもあり、改善を期待したい。

4. 検討会（平成14年11月11日）では、これまでの研究で得られた結果と平成15年度からの研究にどのような課題が求められるかという点を中心にして、エイズ対策研究評価委員である協力研究者の先生方に提言をお願いした。当日欠席の先生からの意見も含め、下記にそのまとめを示す。

#### 班構成や全体にかかわること

—各研究者それぞれの立場での御研究や活動状況をまとめた報告書となっており、各々自負できる活動や研究報告とはなっている。個別に今迄の活動や研究を継続させることも必要であるが、マンネリ化し焼き直しの報告も多くみられることも事実で、予算をもらって普段行っていることに何か新しいことを一つぐらい加えて報告しておけばいいと考えているのも事実であろう。その対策として企画と評価委員会からテーマを与えてそれに対する

応募をさせることも必要かと考える。

—方向性を決め一つの課題で研究費を多めに出すのが良い。例えば基礎だったらウイルスと免疫、臨床であれば日和見感染を含めた合併症と血友病など、テーマと研究者の数を少なくして統合する。

—同じ研究者に片寄り過ぎる。再編成が必要で、それも感染症という起病病原体からだけでなく、それにとらわれない社会疫学的立場から行う必要がある。

—別の分野からの研究者の参加が必要ではないか。他のウイルス分野の事を知らなすぎる。

—研究者の層が薄いのでいつも同じメンバーになるという問題がある。

#### 基礎研究

—世界的にも言える事であるが、Coreceptor 発見以来大きな発見がない。基本的なパラダイムの設定が必要であろう。

—エイズのワクチンは可能かという点まで踏み込んだ議論を行った上で努力目標をどこに設定するか考える必要がある。

—重点研究を組織するように。ワクチンにしてももう少し免疫学者を入れないと十分とはいえない。今まで入っていない研究者に参加してもらうようにする必要がある。

—基礎免疫（竹森班）、ヒト臨床（岩本班）でうまくすみわけができています。いずれも重要でこれからも継続すべきである。誰が班長として適当か考える必要がある。

—SHIV が研究のメジャーになっているがこれについては異論がない訳ではない。もっとヒトへの応用を研究する必要がある。

—免疫学の弱点はマウス免疫学が中心になっていること。エイズの研究では、霊長類中心に行う必要がある。サル免疫学、ノックアウト、トランスジェニックサルなど。

#### 臨床研究

—HIV 感染症は感染症の治療薬としては、淋病の数週間、結核の数年にくらべると桁外れに長期間の内服治療になるわけであるから、「長期服用による人体への影響と対策」についての研究も必要な時期にきている。

—HAART 以後かなり状況が変化した。その見きわめが大切である。治療で良くなるが直り

切らないし、耐性が問題である。例えば IL-2 などで免疫系を揺り動かす方法も必要であろう。

—臨床試験は患者の数が少なく、外国との collaboration が必要である。Global な見方が要求される。厚労省も考え方を改めてよいのでは。

—日和見感染はウェイトが下がってきた。しかし悪性リンパ腫（とくに EBV による）が重要になってきた。

—臨床のデータベースが未だに出来ていない。その整理が必要である。

—血友病の遺伝子治療は本格的にやるヒトが必要。

—遺伝子治療を受けたヒトに白血病の例が出てきているが、注意をしながら進める。QOL がどれくらい改善できるかが重要。

—薬剤耐性のモニタリングは臨床現場でどれくらい役にたっているのか。研究的にするのか、臨床的にすぐ直結してできるようにするのか。研究を進めるなら基礎的な方向に進まないといけない。民間を加えた研究が必要なのではないか？

—臨床の場では「薬剤耐性の日常的に行える検査法の開発」も急務である。

### 社会医学

—熊本先生の班は社会医学研究に入れた方が適当ではないか？

—島尾班（世界流行格差）、武部班（HIV の分子疫学）、そういう中でネットワークを組めないか。武部班は感染状況や感染者を把握している。基礎研究の場をつくる役割が疫学研究者にはある。

—人の行動に介入しながら予防していく、これは木原班が努力している。

—白阪班は指定研究「医療体制の整備の研究」として継続する。次の段階で拠点病院の実績調査を行うこと。

—情報が不足しており、エイズについて知らなさすぎる。患者は拠点病院に送りさえすればよいと思っている。

—NGO は今後も形を変えて行う必要がある。我妻班は進行が遅いのではないか。必要なのでこれに代わる形で行う（樽井班でやればよ

い）。どういう連携をとるかガイドラインの作れる人が必要。

—予測疫学の必要性。国連エイズ特別総会の HIV/エイズに関する政治宣言第 4 7 項にある HIV 流行率の削減設定目標も考慮に入れること。基本指針を出すグループが必要。疫学研究の重要なポイント。

—エイズ動向委員会で患者感染者情報を正確に把握できていないのは問題である。外国人のデータなども十分でない。把握の仕方考えるもっと必要がある。

—効果を上げるには正確な把握が最も重要。その活用はどのようになっているのか。そのために NGO にもっとお金を回すこと。

—「我が国では先進国のなかでは唯一の増加傾向にある国であり、これを減少に向かわせるための研究」という課題で応募させ、緊急課題として推進させることも必要であろう。ただ 3 年くらいで効果は評価出きないがアイデアとして求めて努力させるのも一方法かと考える。

—マーケットリサーチが重要。とくに行動科学や社会事業の専門家が必要。

—外国のモデル研究のデータがあるのでそれを生かすのが良い。とくに行動科学についての。

—普及啓発には民間をもっと活用する必要がある。広告代理店、航空会社など。

—社会医学研究は、研究というより社会事業的な意味合いをつけて評価をする方がいい。国際的な立場で評価できるのではないか。モデル研究がアメリカ、オーストラリアである。それを日本向け、アジア向けにモディファイしていけばよい。

—NGO の 3 班は重要でいい研究をやっているが班長を変えるのか？ 同じ研究課題でずっとやるわけにはいかないが、行政的に見て必要な研究テーマということで、同じ研究者が応募してもかまわない。

—アジア太平洋のエイズが重要で中でも中国の増え方は脅威。ミーティングやワークショップを受け持つ班も構成するように。AIDS Vaccine Update も年 1 回やっている。エイズ予防財団では事業としてアジア地域の行政官の研修をやっていて、情報を共有、交換し

ている。

—とくに島尾班について、Pan-Pacific countries と Pan-Atlantic countries で見方が違うので、そのあたりも別の班長でさらにやって欲しい。

—通訳、検査技師などの研修会をやるように。JICA で、通訳、検査技師などの研修があったが、それにそったプラクティカルな研究を研究班の中でやったらいい。

5. 「エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究班」としては、研究成果発表会と検討会の開催を中心とした活動により、評価委員会の公正な評価につなげることが出来た。多くの課題の終了とともに、次の戦略の構築が問題となったが、基本的には現在の課題のほとんどは発展的に継続すべき価値があるとの評価を受けたと理解している。その他、以前から指摘のあった研究者の重複については、大幅な改善があった。さらにこれも以前指摘のあった若手研究者の登用と中堅研究者の主任研究者への登用についてはかなりの改善を見ているので、これを一層促進するよう図っていく必要がある。

6. 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“新しい芽を探索する研究”については、佐藤班、岩本班、竹森班などの研究の中に今後が期待されるものが見られた。

7. 2003年に神戸で開催予定の ICAAP は、諸外国との国際連携を推進し、国内外の HIV/エイズ対策にとって貴重な機会となろう。

#### 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) Ichiyama, K., Yokoyama, S., Tanaka, Y., Tanaka, R., Hirose, K., Bannai, K., Edamatsu, T., Yanaka, M., Niitani, Y.,

Kurosaki, N., Takaku, H., Koyanagi, Y., and Yamamoto, N.: A duodenally absorbable CXCR4 antagonist, KRH-1636, exhibits a potent and selective anti-HIV-1 activity in vivo and in vitro. Proc Nat Acad Sci USA, 100: 7, 4185-4190, 2003

- 2) Miura, Y., Misawa, N., Kawano, Y., Okada, H., Inagaki, Y., Yamamoto, N., Ito, M., Yagita, H., Okumura, K., Mizusawa, H., and Koyanagi, Y.: TNF-related apoptosis-inducing ligand induces neuronal death in amurine model of HIV-CNS infection. Proc Nat Acad Sci USA, 100: 5, 2777-2782, 2003

#### 2. 学会発表

なし

#### 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



平成14年度厚生労働科学研究工エイズ対策研究事業採択課題一覧

研究分野	研究課題	研究名	開始	終了	主任研究者	所属施設	職名
臨床医学研究	HIV診療支援ネットワークを活用した診療連携に関する研究		14	16	秋山 昌範	国立国際医療センター情報システム部	医長
	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	岡 慎一	国立国際医療センター臨床研究開発部	部長
	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	田中 薫一	新潟大学医学部	教授
	日和見感染症の治療に関する研究		12	14	木村 哲	東京大学医学部付属病院	教授
	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	出雲 周二	慶応義塾大学医学部	教授
	血友病の治療とその合併症の克服に関する研究		12	14	坂田 洋一	自治医科大学分子病態研究部	教授
	薬剤耐性のモニタリングに関する技術開発研究		13	15	杉浦 互	国立感染症研究所工エイズ研究センター	グループ長
	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		13	15	佐藤 裕彦	国立感染症研究所遺伝子解析室	主任研究官
	HIV感染予防に関する研究		12	14	竹森 利忠	国立感染症研究所免疫部	部長
	エイズ発症阻止に関する研究		12	14	岩本 豊吉	東京大学医科学研究所	教授
社会医学研究	個別施策層に対する固有の対策に関する研究		14	16	樽井 正義	慶應義塾大学文学部	教授
	男性同性間のHIV感染予防対策とその推進に関する研究		14	16	市川 誠一	神奈川県立衛生短期大学	教授
	HIV感染症の医療体制に関する研究		12	14	白飯 泰徳	国立大阪府立感染症科	部長
	HIVの検査法と検査体制を確立するための研究		12	14	今井 光信	神奈川県衛生研究所	部長
	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	我妻 亮	国際厚生事業団	参与
	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	池上 千寿子	ふれいす東京	代表
	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	動くグイとレズビアの会	副代表理事
	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	HIVと人権・情報センター理事長	理事長
	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	島尾 忠男	エイズ予防財団	理事長
	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	木原 正博	京都大学大学院医学研究科教授	教授
疫学研究	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	武部 豊	国立感染症研究所工エイズ研究センター	室長
	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する研究計画		12	14	熊本 悦明	財団法人性の健康医学財団	会頭
	エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究		14	14	山本 直樹	国立感染症研究所工エイズ研究センター	センター長

は14年度で終了する研究班



1月30日(木) 国立感染症研究所 共用第一会議室

			開始年度	終了年度
＜社会医学研究＞				
10:00-10:20	樽井 正義	個別施策層に対する固有の対策に関する研究	14	16
10:20-10:40	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
10:40-11:00	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
11:00-11:20	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
11:20-11:40	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	12	14
＜疫学研究＞				
11:40-12:00	島尾 忠男	HIV感染症の疫学に関する研究ー世界のAIDSの流行格差の要因の分析	12	14
12:00-13:00		昼 食		
13:00-13:35	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
13:35-13:55	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
13:55-14:15	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する研究計画	12	14

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ichiyama K, Yokoyama S, Tanaka Y, Tanaka R, Hirose K, Bannai K, Edamatsu T, Yanaka M, Niitani Y, Kurosaki N, Takaku H, Koyanagi Y, and Yamamoto N.	A duodenally absorbable CXCR4 antagonist, KRH-1636, exhibits a potent and selective anti-HIV-1 activity in vivo and in vitro.	Proc Nat Acad Sci USA	100: 7	4185-4190	2003
Miura Y, Misawa N, Kawano Y, Okada H, Inagaki Y, Yamamoto N, Ito M, Yagita H, Okumura K, Mizusawa H, and Koyanagi Y.	TNF-related apoptosis- inducing ligand induces neuronal death in amurine model of HIV- CNS infection.	Proc Nat Acad Sci USA	100: 5	2777-2782	2003

抄録集

発表刊行物	発表者名	ページ	年
平成14年度厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業 研究成果抄録集	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 山本直樹	1-148	2003

20020634

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、  
P.9の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。