

200400640A

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16年度 総括研究報告書

主任研究者 山本 直樹

平成17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
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	・・・ 11
III. 研究成果の刊行物・別刷	・・・ 13

# 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、平成17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内容、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。研究成果発表会を開催し、主任研究者からの研究計画と実施状況について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。さらにこれ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。検討は、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た。すべての課題について、独創性、新規性、有用性、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。本年は4課題が終了することとなったが、5課題が新発足したことにより、継続の25課題をあわせ、30課題という多数の研究が進行している。そのため、それらの計画の設定の重要性を再確認し、評価と今後のあり方を考察した。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若手研究者の発掘、さらには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ていることを示すものと考えられた。

A. 研究目的

アフリカ、とくにサハラ砂漠以南の国々のエイズ・HIV感染は、絶望的なほど大きい。その理由の少なくとも一部として、感染率の異様な高さや貧困があげられる。一方、アフリカと比べると感染率こそ低いもののわれわれの住むアジアの問題も無視できない。アジア・太平洋地域では出だしこそ遅れたものの現在、急速なHIV感染の流行を見ている。アジアの人口は、世界人口の約3分の2を占めているが、2004年時点で世界中のHIVに感染している人の約20%はこの地域に住んでいると予想されている。このようにアジアには巨大な人口を抱える国が多いことから、HIV陽性率が低くても感染者数は非常に大きくなり、国連合同エイズ計画（UNAIDS）と世界保健機関（WHO）の新しい推計によると、

その数は男性520万人、女性200万人、子供16万8000人である。

こうした状況にありながら果たして、日本に、そうした近隣地域からHIV流行の波が訪れることに対する社会的認識が十分に備わっているであろうか。厚生労働省のエイズ発生動向調査によれば、HIV/AIDS報告者数は増加傾向が続き、感染経路は大半が性感染である。1999年以降、男性同性愛者間の感染による感染者数が異性間感染を大きく引き離すように急増し始めた。また、HIV感染者の若年化傾向も顕著になってきた。

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一致協力して包括的な対応をする必要がある。この為には、基礎医学、臨床医学、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資源を有効活用し、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つて必要なことは、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研究計画発表会とともに、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、有用性、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、アカウンタビリティ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、とくにそのような細胞側因子の同定が重要である。現在の世界の研究の焦点もそこにある。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エイズ対策研究事業 研究成果発表会を開催した。

平成 17 年 3 月 1 - 2 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」、「有用性」、「達成度」、「行政的意義」の 5 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

1. 本年は平成 14 年度開始の 3 つの班(秋山、樽井、市川班)が 3 年計画の最終年度となったほか、平成 15 年発足の星野班も 2 年計画の最後の年であった(事後評価の対象)。一方、中間評価であるが、その対象として、昨年に入れ替えにより、多数の研究班が新しいミッションの下に出発したが、研究班として採択された平成 15 年度発足の新規課題は 22 課題で、1 課題(星野班)をのぞきこの後平成 17 年までの 2 年間の継続の予定である(別添採択課題一覧参照)。さらに今年度発足の 5 課題が加わった(白阪班のみ平成 17 年度までの 2 年間で残りは平成 18 年度までの 3 年間の予定)。その内訳は、社会医学研究 9 課題、臨床医学研究 11 課題、基礎医学研究 6 課題、疫学研究 4 課題となり、適当なバランスが保たれているように思われ、

以下の研究成果発表会の項で述べるとおり、多くの課題で今後に期待を抱かせるものが多かった。

2. 研究成果発表会（平成 17 年 3 月 1—2 日）では、これまでの研究で得られた結果をもとに、各班の班長には平成 16 年度からの自分の班研究にどのようなミッションを課しながら、班を運営していくかという点を中心に、その成果を発表してもらい、エイズ対策研究評価委員である協力研究者の先生方にご意見と提言をお願いした。研究班の大小に応じて 30 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た。また新発足の課題にあっても昨年まで存在した同様のミッションを持った個々の課題に比較して、これまで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、さらに改善されたと考えられた。

以下、分野別によりスペシフィックな点につき述べてみたい。

臨床医学研究分野では、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、血友病の遺伝子治療で着実な成果が得られた。オリジナリティーに問題がある研究も一部には見られるものの、ほとんどの研究は内容的にしっかりしており、着実な成果が得られた。そのような中、妊婦の HIV 検査のルーチン化を支持するような結果も出された。しかし評価委員からは班の構成や研究費の多すぎの問題、さらに他の班で多額の研究費を得ている研究者に関して、プロジェクトの仕分けへの改善が意見として出された。さらに遺伝子治療の研究の重要さは血友病だけでなく、もちろんエイズだけの問題でもないことから、研究テーマとしての位置づけについての疑問も呈された。事後評価研究では、疾病データベースの構築とコンピューターによる薬

剤耐性評価というもともとの研究の重要性とさらには実用化の点で疑問が出された。

昨年、研究の役割分担につき稲葉班と田中班のところが話題になったが、今年は仕分けがうまく行っているという印象が得られた。

基礎医学研究分野では、ワクチンの研究は基礎研究としては順調に進んでいる。治療用ワクチンについてはその結果とは別にしても、臨床試験の段階まで進んだことは大きな意味があるものと考えられる。ただ SHIV を HIV-1 モデルとして使用することについては疑問が呈された。ウイルス複製の分子素過程の研究も立体構造研究の導入など、さらに着実な歩みを見せている。一方、班の構成についてさらに改善が必要なこと、金額が多すぎるものがある、その具体性や研究内容がゴールに近づくものになっていない、進展に限りがあり、見込みの点で問題がある、基礎としてインパクトに欠ける、成果が物足りないなど、さらに改善に向け有用と思われる多くの意見が出された。

社会医学・疫学分野では、全体として着実な成果が得られた。事後評価では多大な労力をかけ、すばらしい成果を得たという評価のなされたものもあった。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事業や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、研究の中からそのような提言を発してほしい、もし予防啓発を阻害するものがあるとするならその要因について徹底的に突き詰め、解決策を示してほしいという意見が今回も多くの評価委員の意見であった。評価で指摘があったことが改善されていないという意見もあり、今後の努力と発展が望まれる研究もあった。また研究の中にはそのアプローチに具体性がない、そのままでは提言につなげられないのではないかとの指摘を受けるものもあり、改善を期待したい。また患者の特定の病院への集中や拠点病院のネットワークが不完全で十分に機能していないのではないかという指摘もあった。そのような中、エイズの即日検査の重要性を示す結果が出され評価されたことを付記しておきたい。

国内外の疫学・分子疫学研究についても評価

は十分に高かったが、やはりその成果をどのように行政や NGO の活動に移していくかという疑問、必ずしも疫学研究での実績が予防につながっていないのではないかという指摘、さらにはアプローチのやり方についての疑問もあった。

3. 「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、研究計画発表会と研究成果発表会の開催を中心とした活動により、研究成果発表会の直後(平成 17 年 3 月 3 日)に開催された評価委員会の公正な評価につなげることが出来た(本主任研究者はオブザーバー参加)。当然のことながら、今後のエイズ対策戦略における、研究班の構築が問題となったが、基本的には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が得られた。各評価委員から非常に有用な多くの意見が出されたが、以下にその一部をあげる：検査についてはいまだにいろいろな制約がある、そのためにせっかく有用な検査が認可されないケースがあるのでその制約をできるだけ取り外すこと、今後は班のキャッチフレーズを“新規発生感染者数の半減”、エンドポイントを“感染率を下げる”というようなものにしてそのための技術開発ということに焦点を絞ってはいかがか、エイズ対策での問題点をよりクリアにせよ、ICAAP という場を大事にして本研究班からの多くの発表がほしい、などの意見があった。

その他、以前から指摘のあった研究者の重複については、昨年以來、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さらなる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。

4. 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因子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、とくに佐藤班、岩本班などの研究の中に今後が期待される若手研究者が見られた。またワクチンの研究ではとくに予防ワクチンの開発の分野において佐多班で実用化に向け、一定の成果が得られた。

5. 2003 年に神戸で開催予定であった ICAAP は、SARS 流行のあおりを受けて、急遽中止になった。しかし今年の 7 月に、予定通り神戸でこれが開催される。諸外国、とくにアジアでの HIV 危機拡大が懸念される中、各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. 考察

評価については、エイズ対策研究事業の成り立ちの原点に立ち戻り、そのミッションと研究実施形態の多様性という観点から考察を充分に行うことが重要であろう。とくに、国民にひ益する研究成果(アウトカム)という視点からの評価では、厚生労働科学研究費補助金は国民の要望にただちに応えられるサービスを効率的に提供することを目的としており、その評価にあたってはサービスの利用者、受益者である国民の立場に立った成果を対象とする評価が行われるべきであろう。しかしながら、これまでの研究評価の多くは研究成果の直接の産物である論文、特許などの数を基にしたアウトプット評価がやりやすさも手伝い、中心になっていたように考えられる。たしかに国際的な論文や特許と言う点では本事業は、ある程度の結果を残していると言える。しかしエイズの現実に立ち返るとわが国は先進国中で唯一、いまだに感染率の数が右肩上がりを示している国であるとも言われている。中でも男性同性愛者はとくに感染者の増加が著しいリスクグループとなっているし、感染者の若年化も問題である。このことはアウトカム、つまり国民のニーズという点から考えると、本事業がまだ充分応えていないとも言える。そのため、今後の施策等に関し、班研究で得られた成果をもとに国に対してはより積極的に提言を行っていく必要があると思われる。また移せるものは早急に事業化していく必要があると考えられた。一方、国民に対しても研究成果は積極的に公表し、優れた研究開発を社会に周知することにより、社会啓蒙に努めると共に、納税者に対する説明責任を果たし、広く国民の理解と支持を得る必要がある。一方、そうは言いつつも研究者の創造性の芽を摘むようなこと

は決して行うべきでない。創造性が十分に担保され、自由で柔軟かつ競争的で開かれた研究の環境の創出の実現に努力することは重要である。

評価結果はその意義、目的からまず実施者である研究者の自己改革に反映されるべきであろう。それにより研究者の自己改善に資することが本研究班の使命と考える。また評価結果も同様に広く一般に公開され、評価に当たる委員の適格性も含め、これも国民の理解および支持を得る必要があると考えられる。

#### E. 結論

よく言われるようにエイズ対策研究事業は幅広い分野を包含しているため、その評価は簡単ではない。とくに社会系、一部の臨床系の研究プロジェクトでは研究開発の貢献を定量的に示すことは困難である。より適切な評価の為には、政策提言の定性的、定量的評価などを含め、より多様なアウトカム指標の設定が必要である。一方、基礎や臨床研究分野では、いわゆるアウトカムの大きさや質は、論文の数、インパクトファクターなどで客観的に示すことが可能であり、比較的评价がしやすいと言える。ただしこれが真の意味で本研究の目的に必ずしも比例しないことはまた容易に想像されることである。従って、定量的アウトプット評価が逆に研究開発の進展を阻害する危険すらある。この点に十分かつ慎重に考慮を払いつつ、今後、貢献の度合いを短期的視点だけでなく長期的視点に立った評価を確立し、今後のエイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究に生かしていく必要がある。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Komano J, Miyauchi K, Matsuda Z, Yamamoto N. Inhibiting the arp2/3 complex limits infection of both intracellular mature vaccinia virus and primate lentiviruses. *Mol Biol Cell*. 2004 Dec;15(12):5197-5207.
- 2) Taruishi M, Terashima K, Dewan Z, Yamamoto

- N, Ikeda S, Kobayashi D, Eishi Y, Yamazaki M, Furusaka T, Sugimoto M, Ishii M, Kitamura K, Yamamoto N. Role of follicular dendritic cells in the early HIV-1 infection: in vitro model without specific antibody. *Microbiol Immunol*. 2004;48(9):693-702.
- 3) Someya K, Xin KQ, Matsuo K, Okuda K, Yamamoto N, Honda M. A consecutive priming-boosting vaccination of mice with simian immunodeficiency virus (SIV) gag/pol DNA and recombinant vaccinia virus strain DIs elicits effective anti-SIV immunity. *J Virol*. 2004 Sep;78(18):9842-9853.
- 4) Someya K, Cecilia D, Ami Y, Nakasone T, Matsuo K, Burda S, Yamamoto H, Yoshino N, Kaizu M, Ando S, Okuda K, Zolla-Pazner S, Yamazaki S, Yamamoto N, Honda M. Vaccination of rhesus macaques with recombinant Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin Env V3 elicits neutralizing antibody-mediated protection against simian-human immunodeficiency virus with a homologous but not a heterologous V3 motif. *J Virol*. 2005 Feb;79(3):1452-1462.
- 5) Matsuo K, Puthavathana P, Promkhatkaew D, Balachandra K, Ruxrungtham K, Hamano T, Sutthent R, Sittisombut N, Butraporn R, Sriwanthana B, Boonlong J, Izumi Y, Yamazaki S, Yamamoto N, Warachit P, Honda M. Chapter 38, Japan's collaboration with Thailand in the development of an HIV/ AIDS vaccine. *AIDS in Asia*. Eds. Lu Y and Essex M. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2004.
- 6) Barnor JS, Miyano-Kurosaki N, Yamaguchi K, Sakamoto A, Ishikawa K, Inagaki Y, Yamamoto N, Osei-Kwasi M, Ofori-Adjei D, Takaku H. Intracellular expression of antisense RNA transcripts complementary to the human immunodeficiency virus



- type-1 vif gene inhibits viral replication in infected T-lymphoblastoid cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 320:544-550.
- 7) Tamamura H, Hiramatsu K, Ueda S, Wang Z, Kusano S, Terakubo S, Trent JO, Peiper SC, Yamamoto N, Nakashima H, Otaka A, Fujii N. Stereoselective synthesis of [L-Arg, L/D-3-(2-naphthyl)alanine]-type (E)-alkene dipeptide isosteres and its application to the synthesis and biological evaluation of pseudopeptide analogs of the CXCR4 antagonist FC131. *J Med Chem.*, 2005 Jan 27;48(2):380-391.
- 8) Tamamura H, Araki T, Ueda S, Wang Z, Oishi S, Esaka A, Trent JO, Nakashima H, Yamamoto N, Peiper SC, Otaka A, Fujii N. Identification of novel low molecular weight CXCR4 antagonists by structural tuning of cyclic tetrapeptide-scaffolds. *J Med Chem.*, in press.
- 9) Miyauchi K, Komano J, Yokomaku Y, Sugiura W, Yamamoto N, Matsuda Z. Role of the specific amino acid sequence of the membrane-spanning domain of human immunodeficiency virus type 1 in membrane fusion. *J Virol.*, in press.
2. 学会発表
- 1) 清水佐紀、吉仲由之、山本直樹：HIV-1 感染細胞における Ly-GDI の役割について。第 52 回日本ウイルス学会学術集会・総会、横浜、2004.
- 2) 駒野淳、宮内浩典、松田善衛、山本直樹：感染初期過程におけるウイルス種特異的なアクチン利用の相違。第 52 回日本ウイルス学会学術集会・総会、横浜、2004.
- 3) 原敬志、坂本優子、照沼裕、本多三男、山本直樹、巽正志：Zambia 由来サブタイプ C 感染性分子クローンの樹立と解析。第 52 回日本ウイルス学会学術集会・総会、横浜、2004.
- 4) 吉野直人、兼清優、染谷健二、松尾和浩、網康至、佐藤成大、山本直樹、本多三男：リコンビナント DIs ワクチンの皮内接種による粘膜免疫誘導。第 18 回日本エイズ学会学術集会・総会、静岡、2004.
- 5) 田中慎一、大場孝、阪井弘治、仲宗根正、小島直也、佐多徹太郎、山本直樹、石川晃一：各種アジュバントを用いた抗 HIV 抗体産生能の検討。第 18 回日本エイズ学会学術集会・総会、静岡、2004.
- 6) 松田昌和、Yan Hua、植田知幸、Urvi Parikh、柿澤淳子、西澤雅子、浜武牧子、藤野真之、三浦秀佳、Lay Myint、山本直樹、杉浦互：本邦における薬剤耐性 HIV 1 の動向と変遷に関する考察。第 18 回日本エイズ学会学術集会・総会、静岡、2004.
- 7) 原敬志、坂本優子、照沼裕、本多三男、山本直樹、巽正志：アフリカ由来 HIV 1 subtype C 感染性分子クローンの樹立と解析。第 18 回日本エイズ学会学術集会・総会、静岡、2004.
- 8) 坂田明子、武田哲、山本直樹：Tat 発現 Jurkat 細胞におけるプロテオーム解析。第 18 回日本エイズ学会学術集会・総会、静岡、2004.
- 9) 仲宗根正、高松純樹、山本伸二、Heneine Walid、山本直樹：逆転写酵素活性高感度測定法 (Real Time Amp RT Assay) の開発。第 18 回日本エイズ学会学術集会・総会、静岡、2004.
- H. 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16年度厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）採択課題一覧

開始	終了	主任研究者	所属	研究課題名	課題番号
16	17	白阪 琢磨	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター臨床研究部室長	多剤併用療法服薬の精神的、身体的負担軽減のための研究	H16-エイズ-001
16	18	杉浦 互	国立感染症研究所エイズ研究センターグループ長	薬剤耐性HIVの発生動向把握のための検査方法・調査体制確立に関する研究	H16-エイズ-002
16	18	岡田 誠治	熊本大学エイズ研究センター教授	新作用機序の抗HIV-1薬剤の開発に関する研究	H16-エイズ-003
16	18	佐藤 裕徳	国立感染症研究所遺伝子解析室主任研究官	HIVの増殖・変異の制御に関する研究	H16-エイズ-004
16	18	鎌倉 光宏	慶應義塾大学看護医療学助教授	先進諸国におけるエイズ発生動向、調査体制、対策の分析に関する研究	H16-エイズ-005
15	17	岡 慎一	国立国際医療センターACC臨床研究開発部長	免疫賦活を応用したHIV感染症の治療開発に関する研究	H15-エイズ-001
15	17	井戸 栄治	京都大学ウイルス研究所助手	HIV-1遺伝子を広域に持つ新規SHIVとサルを用いたエイズ治療薬開発の研究	H15-エイズ-002
15	17	岡田 則子	名古屋大学大学院医学研究科助教授	HIV感染症の治療開発に関する研究	H15-エイズ-003
15	17	出雲 周二	鹿児島大学医学部教授	エイズ感染症の発症消能と治療法に関する研究	H15-エイズ-004
15	17	安岡 彰	富山医科薬科大学感染予防医学助教授	HAART時代の日和見合併症に関する研究	H15-エイズ-005
15	17	小池 和彦	東京大学医学部感染症内科教授	HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究	H15-エイズ-006
15	17	稲葉 憲之	獨協医科大学産科婦人科学教室教授	HIV感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究	H15-エイズ-007
15	17	田中 憲一	新潟大学大学院医学総合研究所産婦人科教授	若年婦人におけるHIV感染状況およびHIV感染と生殖医療との関連性に関する研究	H15-エイズ-008
15	17	坂田 洋一	自治医科大学分子病態研究部教授	血友病の治療とその合併症の克服に関する研究	H15-エイズ-009
15	17	佐多 徹太郎	国立感染症研究所感染病部長	HIV感染予防に関する研究	H15-エイズ-010
15	17	岩本 愛吉	東京大学医学研究所教授	エイズ発症阻止に関する研究	H15-エイズ-011
15	17	渡邊 俊樹	東京大学大学院新領域創成科学研究科教授	HIV潜伏感染・再活性化のエピジェネティック制御機構を標的とした根治療法開発の基礎研究	H15-エイズ-012
15	17	池上 千寿子	ぶれいす東京代表	HIV感染予防対策の効果に関する研究	H15-エイズ-013
15	17	大石 敏寛	動くダイとレズビアンの会副代表理事	同性愛者等のHIV感染リスク要因に基づく予防介入プログラムの開発及び効果に関する研究	H15-エイズ-014
15	17	今井 光信	神奈川県衛生研究所長	HIV検査体制の構築に関する研究	H15-エイズ-015
15	17	五島 真理為	HIVと人権情報センター理事長	エイズ対策における関係機関の連携による予防対策の効果に関する研究	H15-エイズ-016
15	17	木原 正博	京都大学大学院医学研究科教授	HIV感染症の動向と予防モデルの開発・普及に関する社会疫学的研究	H15-エイズ-018
15	17	武部 豊	国立感染症研究所エイズ研究センター第1室長	アジア・太平洋地域におけるHIV感染症の疫学に関する研究	H15-エイズ-019
15	17	山本 直彦	名古屋大学大学院医学系研究科助教授	非サブタイプB型HIVにおける薬剤耐性ジェノタイプ解析アルゴリズムに関する研究	H15-エイズ-020
15	17	石川 信克	財団法人結核予防会結核研究所副所長	アジア太平洋地域における国際人口移動から見た危機管理としてのHIV感染症対策に関する研究	H15-エイズ-021
15	17	木村 哲	国立国際医療センターACCセンター長	HIV感染症の医療体制の整備に関する研究	H15-エイズ-022
15	16	星野 忠次	千葉大学大学院薬学研究部助教授	計算機を活用したHIVの薬剤耐性評価	H15-エイズ-023
14	16	秋山 昌範	国立国際医療センター医療情報システム開発研究部長	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	H14-エイズ-001
14	16	市川 誠一	名古屋大学看護学部教授	男性同性間のHIV感染予防対策とその推進に関する研究	H14-エイズ-002
14	16	樽井 正義	慶應義塾大学文学部教授	個別施策層に対する固有の対策に関する研究	H14-エイズ-003
16	16	山本 直樹	国立感染症研究所エイズ研究センター長	エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究	H16-エイズ-006

平成16年度 エイズ対策研究事業 研究成果発表会 プログラム

3月1日(火) 国立感染症研究所 共用第1会議室

10:00-10:15 開 会 疾病対策課、山本 直樹 挨拶

<社会医学研究>

座長：倉田 毅 先生

開始年度	終了年度	研究内容
14	16	個別施策層に対する固有の対策に関する研究
14	16	男性同性間のHIV感染予防対策とその推進に関する研究
15	17	同性愛者等のHIV感染リスク要因に基づく予防介入プログラムの開発及び効果に関する研究
15	17	HIV感染予防対策の効果に関する研究
15	17	エイズ対策における関係機関の連携による予防対策の効果に関する研究
16	18	先進諸国におけるエイズ発生動向、調査体制、対策の分析に関する研究

昼 食

座長：永井 美之 先生

13:15-13:45	今井 光信	HIV検査体制の構築に関する研究	15	17
13:45-14:15	木村 哲	HIV感染症の医療体制の整備に関する研究	15	17
14:15-14:35	白阪 琢磨	多剤併用療法服薬の精神的、身体的負担軽減のための研究	16	17

<基礎医学研究>

座長：河岡 義裕 先生

14:35-15:05	杉浦 亙	薬剤耐性HIVの発生動向把握のための検査方法・調査体制確立に関する研究	16	18
15:05-15:25	岡田 誠治	新作用機序の抗HIV-1薬剤の開発に関する研究	16	18
15:25-15:55	休 憩			
15:55-16:25	佐藤 裕徳	HIVの増殖・変異の制御に関する研究	16	18
16:25-16:55	佐多 徹太郎	HIV感染予防に関する研究	15	17
16:55-17:25	岩本 愛吉	エイズ発症阻止に関する研究	15	17
17:25-17:45	渡邊 俊樹	HIVの潜伏感染・再活性化のエピジェネティック制御機構を標的とした根治療法開発の基礎研究	15	17

※ 持ち時間20分の班は発表時間15分・質疑応答5分、持ち時間30分の班は発表時間22分・質疑応答8分となります。

3月2日(水)

国立感染症研究所 共用第1会議室

<臨床医学研究>

座長：島田 馨 先生

開始年度 終了年度

10:00-10:20	秋山 昌範	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
10:20-10:50	岡 慎一	免疫賦活を応用したHIV感染症の治療開発に関する研究	15	17
10:50-11:10	井戸 栄治	HIV-1遺伝子を広域に持つ新規SHIVとサルを用いたエイズ治療薬開発の研究	15	17
11:10-11:30	岡田 則子	HIV感染症の治療開発に関する研究	15	17
11:30-11:50	出雲 周二	エイズ脳症の発症病態と治療法に関する研究	15	17
11:50-12:10	安岡 彰	HAART時代の日和見合併症に関する研究	15	17
12:10-13:10		昼 食		

座長：伊藤 章 先生

13:10-13:40	小池 和彦	HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究	15	17
13:40-14:00	稲葉 憲之	HIV感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究	15	17
14:00-14:20	田中 憲一	若年婦人におけるHIV感染状況およびHIV感染と生殖医療との関連性に関する研究	15	17

座長：山本 一彦 先生

14:20-14:50	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	15	17
14:50-15:10	星野 忠次	計算機を活用したHIVの薬剤耐性評価	15	16
15:10-15:40		休 憩		

<疫学研究>

15:40-16:10	木原 正博	HIV感染症の動向と予防モデルの開発・普及に関する社会疫学的研究	15	17
16:10-16:30	武部 豊	アジア・太平洋地域におけるHIV感染症の疫学に関する研究	15	17
16:30-16:50	山本 直彦	非サブタイプB型HIVにおける薬剤耐性ジェノタイプ解析アルゴリズムに関する研究	15	17
16:50-17:10	石川 信克	アジア太平洋地域における国際人口移動から見た危機管理としてのHIV感染症対策に関する研究	15	17
17:10	閉 会	疾病対策課、山本 直樹 挨拶		

※ 持ち時間20分の班は発表時間15分・質疑応答5分、持ち時間30分の班は発表時間22分・質疑応答8分となります。

## 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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Matsuo K, Puthavathana P, Promkhatkaew D, Balachandra K, Ruxrungtham K, Hamano T, Sutthent R, Sittisombut N, Butraporn R, Sriwanthana B, Boonlong J, Izumi Y, Yamazaki S, Yamamoto N, Warachit P, Honda M.	Japan's collaboration with Thailand in the development of an HIV/ AIDS vaccine. (Chapter 38)	Lu Y and Essex M	AIDS in Asia.	Kluwer Academic/ Plenum Publishers	New York	2004	561- 569

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
Komano J, Miyauchi K, Matsuda Z, Yamamoto N.	Inhibiting the arp2/3 complex limits infection of both intracellular mature vaccinia virus and primate lentiviruses.	Mol Biol Cell.	15	5197- 5207	2004
Taruishi M, Terashima K, Dewan Z, Yamamoto N, Ikeda S, Kobayashi D, Eishi Y, Yamazaki M, Furusaka T, Sugimoto M, Ishii M, Kitamura K, Yamamoto N.	Role of follicular dendritic cells in the early HIV-1 infection: in vitro model without specific antibody.	Microbiol Immunol.	48	693-702	2004
Someya K, Xin KQ, Matsuo K, Okuda K, Yamamoto N, Honda M.	A consecutive priming- boosting vaccination of mice with simian immunodeficiency virus (SIV) gag/pol DNA and recombinant vaccinia virus strain DIs elicits effective anti-SIV immunity.	J Virol.	78	9842- 9853	2004

Someya K, Cecilia D, Ami Y, Nakasone T, Matsuo K, Burda S, Yamamoto H, Yoshino N, Kaizu M, Ando S, Okuda K, Zolla-Pazner S, Yamazaki S, Yamamoto N, Honda M.	Vaccination of rhesus macaques with recombinant Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin Env V3 elicits neutralizing antibody-mediated protection against simian-human immunodeficiency virus with a homologous but not a heterologous V3 motif.	J Virol.	79	1452-1462	2005
Barnor JS, Miyano-Kurosaki N, Yamaguchi K, Sakamoto A, Ishikawa K, Inagaki Y, Yamamoto N, Osei-Kwasi M, Ofori-Adjei D Takaku H	Intracellular expression of antisense RNA transcripts complementary to the human immunodeficiency virus type-1 vif gene inhibits viral replication in infected T-lymphoblastoid cells.	Biochem Biophys Res Commun.	320	544-550	2004
Tamamura H, Hiramatsu K, Ueda S, Wang Z, Kusano S, Terakubo S, Trent JO, Peiper SC, Yamamoto N, Nakashima H, Otaka A, Fujii N.	Stereoselective synthesis of [L-Arg, L/D-3-(2-naphthyl)alanine]-type (E)-alkene dipeptide isosteres and its application to the synthesis and biological evaluation of pseudopeptide analogs of the CXCR4 antagonist FCI31.	J Med Chem.	48	380-391	2005
Tamamura H, Araki T, Ueda S, Wang Z, Oishi S, Esaka A, Trent JO, Nakashima H, Yamamoto N, Peiper SC, Otaka A, Fujii N.	Identification of novel low molecular weight CXCR4 antagonists by structural tuning of cyclic tetrapeptide-scaffolds.	J Med Chem.		in press	
Miyauchi K, Komano J, Yokomaku Y, Sugiura W, Yamamoto N Matsuda Z.	Role of the specific amino acid sequence of the membrane-spanning domain of human immunodeficiency virus type 1 in membrane fusion.	J Virol.		in press	

抄録集

発表刊行物	発表者名	ページ	年
平成 16 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	1-120	2005

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷



## Japan's Collaboration with Thailand in the Development of an HIV/AIDS Vaccine

Kazuhiro Matsuo<sup>1</sup>, Pilaipan Puthavathana<sup>2</sup>, Duanthanorm Promkhatkaew<sup>3</sup>, Kruavon Balachandra<sup>3</sup>, Kiat Ruxrungtham<sup>4</sup>, Takaichi Hamano<sup>1</sup>, Ruengpung Sutthent<sup>2</sup>, Nopporn Sittisombut<sup>5</sup>, Raywadee Butraporn<sup>3</sup>, Bussarawan Sriwanthana<sup>3</sup>, Jotika Boonlong<sup>3</sup>, Yasuyuki Izumi<sup>1</sup>, Shudo Yamazaki<sup>1</sup>, Naoki Yamamoto<sup>1</sup>, Pajjit Warachit<sup>6</sup>, and Mitsuo Honda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan*

<sup>2</sup>*Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

<sup>3</sup>*Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand*

<sup>4</sup>*Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*

<sup>5</sup>*Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand*

<sup>6</sup>*Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand*

### INTRODUCTION

On March 26, 1998, the Japan Science and Technology Corporation, Japan's Ministry of Education, Science and Culture, Ministry of Health, Labor and Welfare, and Thailand's Department of Medical Sciences and Ministry of Public Health jointly launched a bilateral collaborative HIV vaccine project with equal partnership. This international collaboration primarily focused on in-country capacity building for HIV vaccine research and development, and preclinical development of the Thailand-Japan AIDS vaccine candidates that targeted the prevalent HIV-1 subtype in Thailand—HIV CRF01\_AE—with potential

for work with other types of vaccines as well in Thailand.

The Thailand-Japan Cooperative AIDS Vaccine Research Project (T-J CAVRP) initially targeted development of a recombinant Bacillus Calmette-Guérin (rBCG)-based HIV CRF01\_AE *env* vaccine (Chujoh *et al.*, 2002). However, a more realistic goal of a preventive HIV vaccine may be to limit HIV infection by producing a cellular immune response to control viral load and prevent disease progression (Nabel, 2001; Schultz and Bradac, 2001). Therefore, the vaccine strategy was changed to apply the experimental results of a prime-boost regimen consisting of rBCG-SIV priming followed by recombinant

vaccinia virus DIs (rDIs)-SIV boost. The vaccine candidates in this prime-boost regimen were developed primarily by another project of the Organization for Pharmaceutical Safety and Research (OPSR) from 1996 to 2001 and the Japan Health Sciences Foundation (JHSF) since 1993, and introduced into an HIV CRF01\_AE vaccine in 2000.

This chapter provides a brief summary for each of the four main groups of research activities in the T-J CAVRP. They include: (i) molecular epidemiology studies of HIV CRF01\_AE infection in Thailand, (ii) Japanese CRF01\_AE vaccine constructions designed for Thailand, (iii) HIV/AIDS pathogenesis studies in Thailand, and (iv) safety and efficacy evaluation of the Thailand-Japan candidate vaccines in macaque models.

Infectious Diseases (NIID) in Tokyo, Japan served as the organizing institution for this project. The Japan Science and Technology Corporation and different ministries of the Japanese government provided the primary funding. Various research groups within NIID that were supported by OPSR and JHSF applied the results of their basic research on SIV, HIV, and vaccine development for the T-J CAVRP and provided the major technical resources and expertise. The T-J CAVRP was also financially supported by the Japanese Foundation for AIDS Prevention (JFAP), and the Sasakawa Memorial Health Foundation, Japan.

### STRUCTURE OF THE THAILAND-JAPAN COOPERATIVE AIDS VACCINE RESEARCH PROJECT

The structure of the T-J CAVRP is illustrated in Figure 1. The National Institute of

### MOLECULAR EPIDEMIOLOGY STUDIES OF HIV-1 INFECTION IN THAILAND

In order to develop HIV vaccine candidates that were specifically designed for Thailand, a series of molecular epidemiology studies were conducted to further characterize the HIV infections in different populations in Thailand. Clinical specimens were

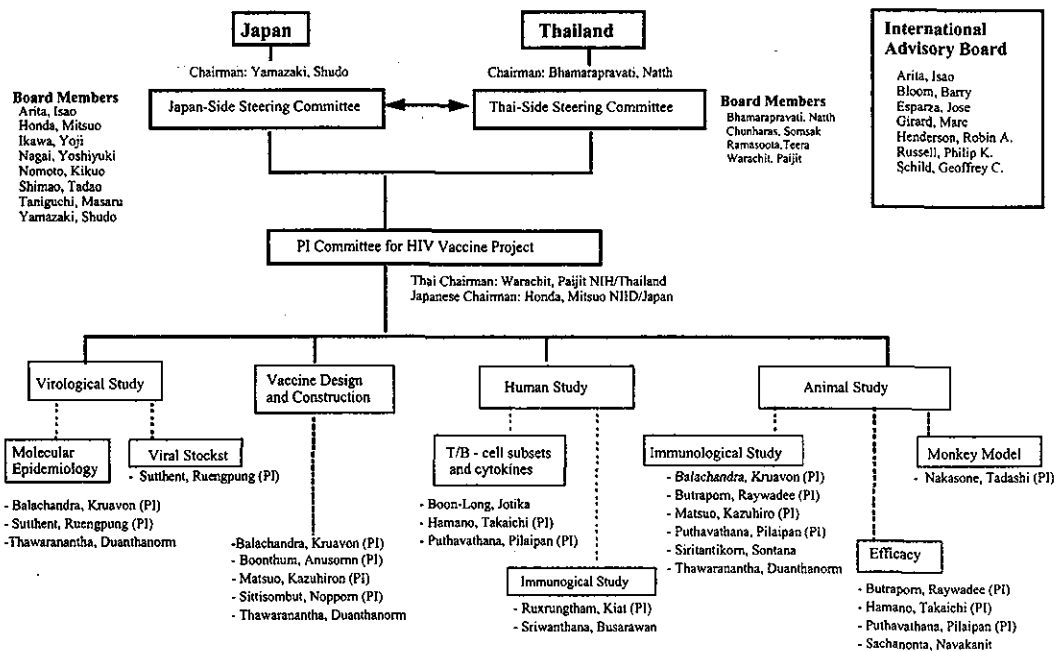


FIGURE 1. Structure of the Thailand-Japan Collaborative AIDS Vaccine Research Project.

collected and virus was isolated from HIV-1-infected individuals throughout Thailand by various local hospitals and institutions, including the Siriraj Hospital, Bamurasnaradura Hospital, Rajavithi Hospital, the Queen Sirikit National Institute of Child Health, and others. Sequence analysis of HIV-1 genes *env*, *env*-V3 (the variable loop 3 of the *env* gene), *pol*, *gag*, *tat*, and *nef* were performed. These studies demonstrated that HIV CRF01\_AE is spreading all over Thailand. Most of these viruses had the amino acid sequence GPGQ at the tip of V3 of their *env* genes (Naganawa *et al.*, 1997; Sutthent *et al.*, 2001; Balachandra *et al.*, 2002). It was also shown that the HIV CRF01\_AE isolates from genital fluid samples appeared to have less genetic divergence than those from the blood samples of the same individuals (Sutthent *et al.*, 2001). Moreover, the sero-reactivity of an HIV-infected individual appeared to decrease when the GPGQ sequence at the tip of V3 was substituted, and its reactivity in AIDS patients was inversely correlated with their tip sequences. The sequence substitutions at the V3 also seemed to correlate with the appearance of HIV-1 mutants that become unrecognizable by the neutralizing antibody in the hosts (Balachandra *et al.*, 2002). HIV CRF01\_AE in cerebrospinal fluid was defined to be non-syncytium-inducing even when the patients progressed to the disease state, suggesting that central nervous tissue cells may be one of the reservoirs of CCR5-tropic virus in individuals with advanced disease (Albright *et al.*, 1999). The Gag sequence of HIV CRF01\_AE also had a characteristic deletion of six amino acids in the p15 peptide, which was approximately 90% homologous to that of HIV-1 subtype B primary isolates. Another recent study of HIV-1 CRF01\_AE showed that the consensus sequence of the *gag* and *env*-V3 region was very close to the consensus sequence of sero-converters in the early epidemic period in Thailand. These data suggest that CRF01\_AE might have evolved randomly, and the consensus sequence strategy should be applicable to selecting appropriate vaccine antigens (Hamano *et al.*, 2004).

Various HIV-1 subtypes spread predominantly in different human populations in the world. Our studies, together with studies from many other investigators, showed that the predominant HIV-1 subtype in Thailand, CRF01\_AE, has significant genetic differences from the predominant HIV-1 subtype B in Japan (Weniger *et al.*, 1994; Kitsutani *et al.*, 1998; Kusagawa *et al.*, 2002). In order to make the candidate Thailand-Japan HIV-1 vaccines beneficial for the people in Thailand where future vaccine efficacy trials will be conducted, we devoted our efforts to match the origins of HIV-1 antigens in our vaccine designs with the HIV CRF01\_AE that is prevalent in Thailand. In our opinion, in the absence of convincing evidence showing that the subtype of HIV-1 antigens in a vaccine design has nothing to do with potential vaccine efficacy, developing the Thailand-Japan HIV-1 vaccines that include CRF01\_AE was the only ethically correct way to proceed.

## HUMAN GENETICS, CELLULAR IMMUNE RESPONSES, AND HIV VACCINE DESIGN

Numerous factors and cofactors are believed to affect the infectivity of HIV and the disease progression of AIDS, some of which warrant special consideration in the HIV/AIDS vaccine design for Thailand. The design was focused on specifically mapping the HIV viral epitopes that are responsible for eliciting HLA restricted anti-HIV cytotoxic T lymphocytes (CTL) responses in HIV-infected people in Thailand. Using the classical chromium release CTL assay, intracellular cytokine staining, and ELISPOT assays, new CTL epitopes were identified in HIV-infected people in Thailand that differed from the dominant CTL epitopes in HIV-infected people in the United States (Ruxrungtham and Phanuphak, 2001; Ariyoshi *et al.*, 2002; Ananworanich *et al.*, 2003). Significant cross-clade CTL responses were also found in Thai HIV-infected people, characterized by reactions to peptide epitopes

derived from different subtypes, including Gag, Env, Pol and Tat antigens (Ruxrungtham *et al.*, 2003). HLA typing in Thai people revealed that the frequencies of HLA-A2, -A11, -B46, -B57 and DQB1\*0303 were significantly increased as compared to controls from other populations ( $p < 0.05$ ) (Ward *et al.*, 1995; Vejbaesya *et al.*, 1998; Fukada *et al.*, 2002; Pimtanonthai *et al.*, 2003).

These studies provided additional support to the designing principle of the T-J CAVRP that the proposed HIV vaccine candidates for Thailand should be based on CRF01\_AE rather than the HIV-1 subtype B that is prevalent in the United States and Japan. By characterizing the immune responses of Thai infected people to CRF01\_AE, we also obtained useful information about potential CTL responses in Thailand where the proposed HIV vaccine would be evaluated. Moreover, by collaboratively conducting these state-of-art immunology and molecular virology studies in Thailand with necessary laboratory and clinical capacity and infrastructure building, new vaccine research capability was introduced into Thailand to benefit future vaccine studies in the country.

### **HIV VACCINE DEVELOPMENT STRATEGY SPECIFICALLY DESIGNED FOR THAILAND**

Increasing evidence suggests that cell-mediated immune responses play critical roles in controlling HIV-1 replication and disease progression. It is widely believed that an effective HIV vaccine should elicit both humoral and cell-mediated immunity in order to provide protection against HIV. Our approach to develop an HIV vaccine for Thailand is mainly focused on the induction of protective cellular immune responses to HIV. In the past five years, T-J CAVRP focused primarily on two types of recombinant vectors: *Mycobacterium bovis* BCG, which has been used in Thailand and Japan for many years

as the vaccine against tuberculosis (TB), and vaccinia virus DIs (Tagaya *et al.*, 1961; Kitamura *et al.*, 1967), which had been tested in Japan as the vaccine against smallpox. These two vaccines not only have had excellent safety records for human use, they also have a number of features that are highly desirable for practical use in Thailand. BCG is known to induce long-lasting T helper type 1 responses, which are preferable for induction and maintenance of antigen-specific CTL responses. In addition, BCG can be produced at low cost and can be given by oral, nasal, and rectal administration for targeting mucosal delivery of recombinant antigens to induce effective mucosal immunity (Lagranderie *et al.*, 1997).

Based on the reports that previously used vaccinia strains posed potential safety hazards associated with replication of the viruses in immune-compromised individuals, we sought to select and evaluate highly attenuated vaccinia virus (DIs) as another vaccine vector for T-J CAVRP. One desirable feature of this particular virus vector is its lack of replication capacity in mammalian cells.

The strategy of using recombinant BCG-Tokyo 172 and attenuated vaccinia virus DIs as the vectors for the proposed Thailand-Japan HIV vaccine also resulted from considerations beyond the proposed clinical testing. If these vaccine candidates turn out to be effective in future large-scale vaccine efficacy trials in Thailand, they should be made available immediately for the Thai government to use. Based on this principle, the transfers of these two recombinant vaccine technologies from Japan to Thailand, including molecular construction, pilot production, and quality control and assurances, has been a major goal of the T-J CAVRP. Moreover, the organizing committee of the T-J CAVRP has also initiated discussions about the intellectual property issues that will affect the use of these vaccines in Thailand. The intellectual property covering any new vaccine of the prime-boost regimen targeting HIV CRF01\_AE Gag, achieved by the Thailand-Japan Collaborative