

- 3) 永井英明.【ICTがおさえておきたい感染症対策 2007】おさえておきたい結核. INFECTION CONTROL. 16:938-943, 2007.
- 4) 永井英明.【今日の結核症 的確な診断から治療へ】結核症の治療 合併症等を有する特殊な症例の治療. 診断と治療. 95:1973-1980, 2007.

小西加保留

原著論文による発表

和文

- 1) 小西加保留、石川雅子、菊池恵美子、葛田衣重「HIV 感染症による長期療養者とその受け入れ体制に関する研究」『日本エイズ学会誌』9(2):167-171, 2007
- 2) 小西加保留『ソーシャルワークにおけるアドボカシー～HIV/AIDS 患者支援と環境アセスメントの視点から～』ミネルヴァ書房, 2007.
- 3) 小西加保留「HIV 感染者の社会福祉施設受け入れに影響するサービス提供者側の要因について」『厚生指標』2005, 8, Vol. 52, No. 8, pp. 8-14.

島田 恵

原著論文による発表

欧文

- 1) Nishigaki, M., Shimada, M., Ikeda, K., et al: Process and Contents of Telephone Consultations between Registered Nurses and Clients with HIV/AIDS in Japan. Journal of the Association of Nurses in AIDS Care, 2007, 18(6), 85-96.

和文

- 1) 島田 恵: 連携—ネットワークとチーム医療における看護師の役割. 看護学雑誌, 71 (5) :490-496, 2007.
- 2) 島田 恵、岡 慎一: エイズ医療の課題 (2) 病診連携への期待及び可能性を探る. 保健医療科学, 56 (3) :192-196, 2007.
- 3) 島田 恵、池田和子: 今、HIV/AIDS ケアに携わっている看護師の方、そしてこれから取り組む看護師の方へ. 看護学雑誌, 71 (12) :1132-1138, 2007.

織田幸子

口頭発表

国内

- 1) 山本善彦、織田幸子、仲倉高広、栗原健、岡本学、安尾利彦、吉野宗宏、矢倉裕輝、龍香織、治川知子、下司有加、谷口智宏、矢嶋敬史郎、笹川淳、富成伸次郎、渡邊大、牧江俊雄、上平朝子、白阪琢磨: HIV 感染者における薬物使用の実態調査. 第 21 回日本エイズ学会学術集会総会、広島、2007 年 11 月
- 2) 織田幸子、山本善彦、仲倉高広、安尾利彦、岡本学、龍香織、治川知子、安尾有加、矢倉裕輝、吉野宗宏、栗原健、牧江俊雄、上平朝子、白阪琢磨: HIV 感染者の薬物使用の問題: 実態調査を踏まえて. 第 21 回日本エイズ学会学術集会総会、広島、2007 年 11 月
- 3) 古金秀樹、上平朝子、治川知子、龍香織、下司有加、織田幸子、矢嶋敬史郎、谷口智宏、笹川敦、富成伸次郎、椎木創一、渡邊大、牧江俊雄、山本善彦、白阪琢磨: 当院における初診 HIV 患者の動向から見た医療連携の課題と予防啓発の必要性. 第 21 回日本エイズ学会学術集会総会、広島、2007 年 11 月
- 4) 白阪琢磨、織田幸子: 社会福祉施設と HIV 感染症. 研修会「社会福祉施設と HIV 陽性者」、大阪、2007 年 10 月

研究課題：HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究

課題番号：H19-エイズ一般-002

主任研究者：立川 夏夫（国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長）

分担研究者：田邊 嘉也（新潟大学大学院医歯学総合研究科 臨床感染制御学分野）、安岡 彰（長崎大学医学部・歯学部附属病院感染制御教育センター 教授）、萩原 将太郎（国立国際医療センター血液内科 医長）

1. 研究目的

強力な抗 HIV 療法(HAART)は日々進化し、HIV 感染者の長期予後は非常に改善している。初回の抗 HIV 療法の抗 HIV 効果は100%内服を前提とした場合にはほぼ100%の効果も期待される。現在の HIV 治療の問題は①抗 HIV 療法の長期100%内服による副作用の問題と、②日和見疾患の治療の問題の解決に絞られてきている。この問題意識より以下の4課題が選ばれている。

2. 研究方法

以下の4研究につき個別に記載する。

(1) Tenofovir を含む抗 HIV 療法の効果と副作用の評価：研究方法としては、最も臨床的に情報価値の高い prospective study かつ無作為割付、多施設共同試験とした。Atazanavir/ritonavir を固定し、tenofovir と abacavir とを比較することで、tenofovir の効果と副作用を検討する方法とした。

(2) Atazanavir による高ビリルビン血症に対するウルソデオキシコール酸の効果：(1)と同様、prospective study かつ多施設共同試験とした。研究の内容より無作為割付はなじまないと判断した。方法としては atazanavir を1年以上継続している25症例を対象に、ウルソデオキシコール酸600mg/日を3ヶ月投与し、投与前、投与中、投与後の血中総ビリルビン値および抗ウイルス療法の治療効果を観察し、本剤による総ビリルビン低下効果、有害事象発生の有無、抗ウイルス療法に対する影響の有無を検討することとした。

(3) ニューモシスチス肺炎治療での減量治療法の検討：ニューモシスチス肺炎治療に使用する標準薬である sulfamethoxazole/trimethoprim (ST 合剤)の減量に関しては、多施設との協議の結果、多施設での了解を得るにはまだ evidence が乏しいとの判断となった。Trimethoprim 換算で本来のガイドライン 15mg/kg/日から 12mg/kg/日の段階を経て、10mg/kg/日を試みる2段階方式とすることとした。

(4) AIDS 悪性リンパ腫の自己末梢血幹細胞移植を併用した salvage 療法の検討：方法は、難治性再発性 AIDS 関連悪性リンパ腫に対して、改良 ESAP±rituximab による salvage 療法を行い、部分寛解以上の治療効果が得られた

症例で、MEAM 療法を前処置とした自己末梢血幹細胞移植を行う、という内容である。生存率、寛解率等で判定する。

（倫理面への配慮）

文科省・厚生省の疫学倫理ガイドラインに従って全ての研究を行う。研究成果は迅速に HIV 感染者に還元出来るよう努める。

3. 研究結果

研究は全体的は順調に進行している。

以下に個別に説明する。

(1) Tenofovir を含む抗 HIV 療法の効果と副作用の評価：最も進行している研究である。9施設での倫理委員会での承認を受けており、既に症例登録(08年1月7日時点で9症例)も進んでいる。本研究では prospective study かつ無作為割付かつ多施設共同試験の枠組みを創ることが可能であった。今後症例の蓄積と共に研究成果が判明してくると考えられる。

(2) Atazanavir による高ビリルビン血症に対するウルソデオキシコール酸の効果：プロトコール作成は早く進行したが、臨床研究中の有害事象発生時の金銭的保障に関する事項でやや時間的に手間取ってしまった。これは当研究の問題点とうより、医師主導型臨床研究が実際に日本に根付いていないことの表れであった。対象症例は豊富に存在するため、この保険の問題が解決できる2年度からは急速にデータ蓄積が可能と考えられる。

(3) ニューモシスチス肺炎治療での減量治療法の検討：ニューモシスチス肺炎の治療は ST 合剤が最も有効であることは明白である。が、それ故、副作用での中断率の高さ(約67%)は問題である。通常問題である筈だが、これに関する正式な試みは少ない。各施設の各医師が自己の経験に基づき ST 合剤を減量している。本来検討すべき項目ではないとの認識が多施設の医師に多いため、ST 合剤の減量は2段階でおこなうこととした。本来のガイドラインでの ST 合剤の使用量は trimethoprim 換算で 15mg/kg/日である。まずは 12mg/kg/日の段階を経て、10mg/kg/日を試みる2段階方式とすることとした。

(4) AIDS 悪性リンパ腫の自己末梢血幹細胞移植を併用した salvage 療法の検討：本研究も、その内容に比較し進行

は順調である。1年度は1名の患者が登録し臨床試験を実施した。初回治療不応例であり、rituximab 併用 ESHAP 療法を施行した。3コース目の ESHAP 後、病勢増悪のためプロトコルから離脱している。症例エントリー上の難しさより参考症例の多い状況である。参考症例（非登録患者）2名あり、1例は R-ESHAP3 コース後に放射線療法を実施、その後に MEAM を前処置とした自己末梢血幹細胞移植療法を実施し完全寛解を維持している。1例は R-ESHAP3 コース後に MEAM を前処置とした自己末梢血幹細胞移植を実施し現在治療効果判定中である。

4. 考察

日本では実施が難しいとされる、prospective study かつ無作為割付かつ多施設共同試験の枠組みを基本として、臨床的にも非常に価値の高い研究が出来ていると判断している。

以下に個別に説明する。

(1) Tenofovir を含む抗 HIV 療法の効果と副作用の評価：現在最も抗 HIV 効果と副作用から期待される核酸類似体系逆転写酵素阻害剤が tenofovir である。この tenofovir は今後 10 年以上使用される薬剤である。このため tenofovir の副作用を明確化（特に腎障害と骨代謝異常）することは非常に重要な事項である。本研究では 120 症例を検討する予定であり、その結果は本邦だけでなく、世界的にも非常に有用な情報になると考えられる。

(2) Atazanavir による高ビリルビン血症に対するウルソデオキシコール酸の効果：Atazanavir は(1)の tenofovir と同様、現在最も使用されている抗 HIV 薬の 1 つである。Atazanavir は抗 HIV 効果が強くかつ副作用が少ないことが特徴である。しかしこの薬剤の最大の欠点は高ビリルビン血症である。これまで atazanavir の高ビリルビン血症を改善させる方策は知られておらず、本試験で有意な結果が認められれば世界で初めての知見となる。

(3) ニューモシスチス肺炎治療での減量治療法の検討：ガイドラインや世界基準が、根拠なく、欧米の考え方に基準する場合がある。ニューモシスチス肺炎の ST 合剤による治療はその典型である。合理的に考えれば、中断率 67% の治療が「変更の余地のない治療」である筈がない。その意味では実は非常に挑戦的な研究である。「欧米で問題になっていないから・・・」との認識を持つ医師が多く、直線的には進行しないことが判明したため、暫時的アプローチを採用することとした。ニューモシスチス肺炎症例は現在でも多いため、プロトコルが確定すれば当該症例の確保は順調に進行すると考えられる。

(4) AIDS 悪性リンパ腫の自己末梢血幹細胞移植を併用した salvage 療法の検討：臨床試験登録が開始したばかりでもあり、未だに十分な解析をおこなえる患者数の登録が得られていない。しかし、登録外症例および過去の症例から R-ESHAP および MEAM 療法による自己末梢血幹細胞移植療法は有用なサルベージ療法と考えられる。AIDS 悪性リンパ腫の salvage 療法は多くの施設で解答を見出せない状況である。このため国立国際医療センターには、他施設で治療を失敗した難治症例が集まりつつある。今後、さらに登録患者数を増やして検討を進めることが可能であると考ええる。

5. 自己評価

1) 達成度について

前述の通り、初年度としては良好である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

前述の通り、研究成果の学術的・国際的・社会的意義は大きい。

(1) Tenofovir を含む抗 HIV 療法の効果と副作用の評価：研究方法は最も学術的であり、本研究成果はアジア人での副作用 profile として非常に貴重なデータと成りえる。

(2) Atazanavir による高ビリルビン血症に対するウルソデオキシコール酸の効果：ウルソデオキシコール酸は本邦では非常に頻用され、世界的には稀な薬剤であり、この研究の結果によっては非常に世界的にインパクトのある研究となる。

(3) ニューモシスチス肺炎治療での減量治療法の検討：今回、実は、最も挑戦的な研究である。世界中、日本中で ST 合剤の副作用で多く解決策が望まれている。

(4) AIDS 悪性リンパ腫の自己末梢血幹細胞移植を併用した salvage 療法の検討：国内での AIDS 関連リンパ腫の治療に関する研究はほとんどなされておらず、本研究が日本における標準的治療確立のための基礎になると思われる。

3) 今後の展望について

2 年度にはいずれの研究も実際の症例を集積する段階となる。

6. 結論

1年度の経過としては良好と考えられる。各研究の問題点を把握しつつ、2年度には展開する予定である。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特になし。

研究発表

主任研究者

立川 夏夫

原著論文による発表

欧文

- 1) Katano H, Sato Y, Hoshino S, Tachikawa N, Oka S, Morishita Y, Ishida T, Watanabe T, Rom WN, Mori S, Sata T, Weiden MD, Hoshino Y. Integration of HIV-1 caused STAT3-associated B cell lymphoma in an AIDS patient. *Microbes Infect.* 2007 Nov-Dec;9(14-15):1581-9. Epub 2007 Sep 14.
- 2) Honda M, Yogi A, Ishizuka N, Genka I, Gatanaga H, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. Effectiveness of subcutaneous growth hormone in HIV-1 patients with moderate to severe facial lipoatrophy. *Intern Med.* 2007;46(7):359-62. Epub 2007 Apr 2.
- 3) Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS.* 2007 Jan 11;21(2):264-5.

和文

- 1) 立川夏夫 EBウイルスとB細胞増殖症:(2) AIDS関連リンパ腫. 最新医学 別冊 新しい診断と治療のABC 46 / 血液5 潜伏感染ウイルスによる血液疾患(河 敬世 編集) 115p-128p.

口頭発表

海外

- 1) Honda H., Tsukada K., Yazaki H., Tanuma J., Honda M., Gatanaga H., Teruya K., Tachikawa N., Kikuchi Y., Oka S. Low incidence of abacavir-associated hypersensitivity reactions in Japanese HIV-1-infected patients. The 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 22-25, 2007, Sydney, Australia.

国内

- 1) 立川夏夫、照屋勝治、渦永博之、本田美和子、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、本田元人、渡辺珠代、渡辺恒二、仲村秀太、後藤耕司、神村麻穂子、菊池 嘉、岡 慎一. リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma) 18例の臨床的特徴の検討. 日本エイズ学会、2007年、広島.

分担研究者

田邊 嘉也

原著論文による発表

なし

口頭発表

国内

- 1) 佐藤みさ子、牧野麻由子、小林美佐江、石川朋子、川口 玲、内山正子、手塚貴文、太田求磨、田邊嘉也、津畑千佳子、佐藤 牧、下条文武:新潟大学歯学総合病院におけるチーム医療の実例. 第21回日本エイズ学会、2007年、11.28~11.30、広島.
- 2) 張 仁美、津畑千佳子、手塚貴文、田邊嘉也、下条文武:NASHを合併したHIV感染症の1例. 第21回日本エイズ学会、2007年、11.28~11.30、広島

張 仁美、津畑千佳子、手塚貴文、田邊嘉也、下条文武：NASHを合併したHIV感染症の1例（第21回日本エイズ学会学術集会・総会 2007. 11. 28～11. 30）

安岡 彰

原著論文による発表

なし

口頭発表

なし

萩原将太郎

原著論文による発表

なし

口頭発表

- 1) 萩原将太郎 AIDS関連リンパ腫の克服へ向けての取り組み. 第21回日本エイズ学会、2007年、広島.

研究課題：AZT 誘発ミトコンドリア機能障害に対する分子治療方法の開発

課題番号：H19-エイズ一般004

主任研究者：佐藤 岳哉（東北大学大学院医学系研究科生体機能学講座分子薬理学分野 助教）

分担研究者：柳澤 輝行（東北大学大学院医学系研究科生体機能学講座分子薬理学分野 教授）

1. 研究目的

AZT 代謝物が誘発するミトコンドリア機能障害の詳細な分子機構の詳細な解析から、ミトコンドリア機能障害を誘発する責任分子(群)すなわち AZT 代謝物が標的とする分子(群)を同定することを目的とする。さらにこの副作用を持たない新規薬物、あるいは、副作用に対する保護作用を示す薬物をスクリーニングすることにより、HAART 治療における AZT 誘発ミトコンドリア機能不全症を防ぐ分子標的薬の開発を目指す。

2. 研究方法

1) 遺伝子導入用ベクター入手と組換え型 tmpk 調製

研究協力者の Dr. Jeffrey A. Medin 准教授(University of Toronto, Ontario, Canada)より、チミジル酸キナーゼ(Tmpk)の野生型あるいは変異型 cDNA を持つレンチウイルスベクターの分与を受け、これを使用した。

Tmpk に対する特異抗体を作製することを目的として、抗原として用いる組換え型 tmpk の作製を行った。野生型 tmpk の cDNA をインテイン蛋白質遺伝子の3'側に結合した融合遺伝子をもつプラスミドを構築し、大腸菌 BL21(DE3) 株に導入した。

2) AZT による細胞死誘導の確認

1)で入手したレンチウイルスベクターを用いて、組み換えウイルスを作製し、マウス培養心筋細胞 H9C2 にこのウイルスを感染させることで tmpk 遺伝子導入を行った。次に、非遺伝子導入細胞、tmpk 野生型、変異型遺伝子導入細胞、tmpk 遺伝子を持たないウイルスベクターを感染させた細胞について、種々の濃度の AZT 存在下で培養後、MTT アッセイおよび細胞内 ATP 量の測定を行った。

(倫理面への配慮)

本研究において、倫理面において配慮が必要とされる研究は行わない。また、本研究においては、安全対策を必要とするレンチウイルスベクターの使用が含まれているが、申請者らはすでにこのウイルスベクター系を使うことに対する十分な安全対策を施した遺伝子組み換え実験計画を東北大学遺伝子組換え実験安全専門委員会に申請し、承認済みである。この試験計画を試行するにあたり、試験に使用した大腸菌、細胞および組換え DNA 分子は、オートクレーブ等により不活化して廃棄する。

3. 研究結果

1) 遺伝子導入用ベクター入手と組換え型 tmpk 調製

分与されたウイルスベクターの配列確認と大量調製を行った。野生型 tmpk の cDNA をインテイン蛋白質遺伝子の3'側に結合した融合遺伝子をもつプラスミドを構築した。このプラスミドを大腸菌 BL21(DE3)株に導入し、得た形質転換体を 0.4 mM IPTG 存在下で 4 時間培養して、組換え蛋白質を得た。この蛋白質は細胞質内に可溶性の形で蓄積することが確認された。現在、組換え型 tmpk の大量調製を行っている。

2) AZT による細胞死誘導の確認

tmpk 変異型遺伝子を導入細胞においては、AZT の濃度依存的な細胞死誘導が観察されたが、それ以外の細胞群ではそれがみられなかった。また、tmpk 変異型遺伝子導入細胞は、10 μ M 以上の濃度の AZT 添加により、AZT 濃度依存性の顕著な細胞内 ATP 量の減少がみられた。一方、それ以外の細胞群では、100 μ M 以上の AZT 存在下において、有意な細胞内 ATP 量の低下が観察された。以上より、tmpk 変異型遺伝子導入細胞は、AZT 感受性が親株あるいは tmpk 野生型遺伝子導入細胞よりも亢進していること

を確認した。

4. 考察

Tmpk 遺伝子搭載レンチウイルスを用いて、H9C2 細胞に遺伝子導入した細胞をモデル系として本研究に用いた。作製した細胞における導入遺伝子の発現確認は、特異抗体を用いる免疫学的検出で行う。この特異抗体を作製するための抗原として、組換え型 tmpk 作製を行った。この組換え蛋白質は、大腸菌の細胞質に可溶性で蓄積することを確認し、現在、組み換え蛋白質を大量調製している。この蛋白質を抗原として tmpk に対する特異抗体を作製し、この抗体を用いて、tmpk 遺伝子導入細胞における導入遺伝子の発現を確認する予定である。

Tmpk 遺伝子導入細胞を AZT 存在下で 4 日間培養し、その生存率、細胞内 ATP 量を測定したところ、tmpk 変異体遺伝子導入細胞において、生存率および ATP 量の顕著な低下がみられたのに対して、対照の細胞群ではそれがみられなかった。これは、tmpk 変異体蛋白質により、AZT が活性化体 AZT-TP へ変換され、ミトコンドリア機能障害を誘発したためと考えられる。これを証明するために、次年度の研究計画を遂行する必要がある。また、対照群の細胞においても、AZT 処理で細胞内 ATP 量の減少が見られたことは、AZT-MP もミトコンドリア機能に対して、何らかの影響を与えていることを示唆するものであり、今後、AZT 代謝物のミトコンドリア機能障害に対する程度の比較、その分子機構などについて詳細に検討をする必要があると考えている。

5. 自己評価

1) 達成度について

マウス培養心筋細胞 H9C2 に tmpk 遺伝子を導入してモデル細胞を作成し、この細胞に対する AZT の効果を見る点では、今年度の目標に達成できた。作成した細胞における導入遺伝子の発現を確認するために用いる抗ヒト tmpk 抗体を作成するための組換え型 tmpk の入手が予定より遅れたために、現在までにこの特異抗体が入手できて

いない。現在、抗原調製のための組換え蛋白質の精製を行っており、これが終了次第、特異抗体の作製を行う。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

抗 HIV 治療法として用いられている HAART による長期的副作用の内、AZT をはじめとする NRTI によるミトコンドリア機能障害による重篤な心筋ミオパチー等が、問題とされているが、その原因(分子機構)は未だ明らかとなっていない。本研究の成果により、AZT 代謝物が誘発するミトコンドリア機能障害の分子機構が明らかとされ、抗 HIV 薬として用いられる AZT をはじめとする薬物が誘発するミトコンドリア機能障害に対する予防方法、すなわち分子標的治療法の開発を行うことができる。また、この研究成果により、抗 HIV 治療に有効な量の NRTI を患者に使用することが可能になり、その治療成績が向上するものと期待される。

3) 今後の展望について

今年度、確立したモデル細胞系を用いて、次年度の研究計画を遂行し、AZT 代謝物が誘発するミトコンドリア機能障害の詳細な分子機構の詳細な解析を行う。この結果からミトコンドリア機能障害を誘発する責任分子(群)すなわち AZT 代謝物が標的とする分子(群)を同定することができ、さらにこの副作用を持たない新規薬物、あるいは、副作用に対する保護作用を示す薬物、すなわち、HAART 治療における AZT 誘発ミトコンドリア機能不全症を防ぐ分子標的薬の開発を行うことができると期待される。

6. 結論

今年度、作製した tmpk 遺伝子導入 H9C2 細胞は、AZT 代謝物誘発ミトコンドリア機能障害の評価、およびその分子機構を検討することができるものであり、今後、これを用いて詳細な検討を行う必要がある。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

出願無し

研究発表

主任研究者

佐藤 岳哉

原著論文による発表

- 1) Takemoto J, Masumiya H, Nunoki K, Sato T, Nakagawa H, Ikeda Y, Arai Y, Yanagisawa T.
Potentiation of potassium α -adrenoceptor agonists in β currents by human urinary bladder smooth muscle cells; a possible electrical mechanism of relaxation. *Pharmacology* in press.
- 2) Sato T, Neschadim A, Konrad M, Fowler DH, Lavie A, Medin JA.
Engineered human tmpk/AZT as a novel enzyme/prodrug axis for suicide gene therapy. *Mol Ther*. 15(5), 962-970 (2007).

口頭発表

海外

- 1) K. Maeda, M. Haraguchi, A. Kuramasu, T. Sato, K. Yanai, K. Fukunaga, T. Yanagisawa, J. Sukegawa.
Increase in Cell Surface Expression of Histamine H3 Receptor by a Chloride Intracellular Channel Protein.
47th Annual Meeting, The American Society for Cell Biology. December 1-5, 2007. Washington DC, USA.
- 2) T. Sato, J. Sukegawa, T. Yanagisawa.
Accumulation of an Active Metabolite of AZT, AZT-triphosphate, Induces Apoptosis of Jurkat Cells by Caspase-3 Activation.
47th Annual Meeting, The American Society for Cell Biology. December 1-5, 2007. Washington DC, USA.

国内

- 1) 佐藤岳哉、佐藤友香、助川淳、柳澤輝行
抗腫瘍治療法としての新規自殺遺伝子治療法 tmpk/AZT の応用 (バイスタンダー効果の確認)
第58回日本薬理学会北部会 2007年9月27日、札幌
- 2) 前田恵、原口満也、倉増敦朗、佐藤岳哉、谷内一彦、福永浩司、柳澤輝行、助川淳
抗ヒスタミン H3 受容体に結合する細胞内クロライドチャネルの機能解析
第58回日本薬理学会北部会 2007年9月27日、札幌
- 3) Takeya Sato, Jun Sukegawa, Teruyuki Yanagisawa
Molecular mechanisms of the induction of mitochondrial dysfunction by an active metabolite of AZT, AZT-triphosphate.
The 7th Japan-Korea Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscles. 2007年12月8-12月10日、仙台

分担研究者

柳澤 輝行

原著論文による発表

- 1) Kawamata M, Yoshida Y, Sugimoto Y, Kimura T, Tonomura Y, Takayanagi Y, Yanagisawa T, Nishimori K.
Infusion of oxytocin induces successful delivery in prostanoid FP-receptor-deficient mice. *Mol Cell Endocrinol*. in press doi:10.1016/j.mce.2007.10.012.
- 2) Sakagami H, Sanda M, Fukaya M, Miyazaki T, Sukegawa J, Yanagisawa T, Suzuki T, Fukunaga K, Watanabe M, Kondo H.
IQ-ArfGEF/BRAG1 is a guanine nucleotide exchange factor for Arf6 that interacts with PSD-95 at postsynaptic density of excitatory synapses. *Neurosci Res* in press.
- 3) Takemoto J, Masumiya H, Nunoki K, Sato T, Nakagawa H, Ikeda Y, Arai Y, Yanagisawa T.
Potentiation of potassium α -adrenoceptor agonists in β currents by human urinary bladder smooth muscle cells; a possible electrical mechanism of relaxation. *Pharmacology* in press.
- 4) Sasaki M, Sukegawa J, Miyosawa K, Yanagisawa T, Ohkubo S, Nakahata N.
Low expression of cell-surface thromboxane A2 receptor beta-isoform through the negative regulation of its membrane traffic by proteasomes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 83(4): 237-249 (2007).
- 5) Sakagami H, Honma T, Sukegawa J, Owada Y, Yanagisawa T, Kondo H.
Somatodendritic localization of EFA6A, a guanine nucleotide exchange factor for ADP-ribosylation factor 6, and its possible interaction with alpha-actinin in dendritic spines. *Eur J Neurosci*. 25(3): 618-628 (2007).

- 6) Kawamata M, Tonomura Y, Kimura T, Sugimoto Y, Yanagisawa T, Nishimori K.
Oxytocin-induced phasic and tonic contractions are modulated by the contractile machinery rather than the quantity of oxytocin receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 292(4): 92-999 (2007).

口頭発表

海外

- 1) Yanagisawa T.
Labor and myometrial contraction in relation with oxytocin receptor.
International Symposium on Principles of Calcium signaling. June 28-30, 2007. Mount Desert Island Biological Laboratory, Maine, USA
- 2) K. Maeda, M. Haraguchi, A. Kuramasu, T. Sato, K. Yanai, K. Fukunaga, T. Yanagisawa, J. Sukegawa.
Increase in Cell Surface Expression of Histamine H3 Receptor by a Chloride Intracellular Channel Protein.
47th Annual Meeting, The American Society for Cell Biology. December 1-5, 2007. Washington DC, USA.
- 3) T. Sato, J. Sukegawa, T. Yanagisawa.
Accumulation of an Active Metabolite of AZT, AZT-triphosphate, Induces Apoptosis of Jurkat Cells by Caspase-3 Activation.
47th Annual Meeting, The American Society for Cell Biology. December 1-5, 2007. Washington DC, USA.

国内

- 1) 佐藤岳哉、佐藤友香、助川淳、柳澤輝行
抗腫瘍治療法としての新規自殺遺伝子治療法 tmpk/AZT の応用 (バイスタンダー効果の確認)
第58回日本薬理学会北部会 2007年9月27日、札幌
- 2) 前田恵、原口満也、倉増敦朗、佐藤岳哉、谷内一彦、福永浩司、柳澤輝行、助川淳
抗ヒスタミン H3 受容体に結合する細胞内クロライドチャンネルの機能解析
第58回日本薬理学会北部会 2007年9月27日、札幌
- 3) Takeya Sato, Jun Sukegawa, Teruyuki Yanagisawa
Molecular mechanisms of the induction of mitochondrial dysfunction by an active metabolite of AZT, AZT-triphosphate.
The 7th Japan-Korea Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscles. 2007年12月8-12月10日、仙台
- 4) Teruyuki Yanagisawa and Masaki Kawamata
Mechanisms of oxytocin-induced uterine contraction and parturition revealed by gene knockout mice.
The 7th Japan-Korea Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscles. 2007年12月8-12月10日、仙台

研究課題：末梢 CD4 陽性 T リンパ球中の残存プロウイルス量とその活動指数は治療中断の指標となりうるかを明らかに
する研究

課題番号： H18-エイズ-一般-010

主任研究者：金田 次弘（独立行政法人国立病院機構・名古屋医療センター・臨床研究センター 客員研究員）

分担研究者：濱口 元洋（独立行政法人国立病院機構・名古屋医療センター・臨床研究センター 止血血栓研究部長）、
鈴木 康弘（東北大学大学院医学系研究科 助教授）、白阪 琢磨（独立行政法人国立病院機構・大阪医療
センター HIV/AIDS 先端医療開発センター長）、南 留美（独立行政法人国立病院機構・九州医療センタ
ー 医師）、鈴木 俊広（独立行政法人国立病院機構・仙台医療センター 内科医長）

1. 研究目的

多剤併用療法（HAART）が開始されてから HIV-1 感染者の予後は大きく改善され、その結果エイズによる死亡症例は減少した。しかし、末梢 CD4 陽性 T リンパ球中の HIV-1 プロウイルスの経時的測定研究によると感染細胞の駆逐には数十年の歳月を要し、感染患者は一生抗 HIV 薬を服用し続けなければならないという結果が報告され、それ以後“HAART は一生継続”がコンセンサスになっている。本当に HAART を一生継続しなければならないとすると、患者の精神的、肉体的、経済的負担は多大であることは論を待たないが、社会的負担も大きい。その意味で、ある一定の条件を満たしたとき HAART を中断できるという根拠を提供できるエビデンスの開発、実用化が待たれている。本研究の目的は、HAART 著効患者を対象にして末梢 CD4 陽性 T リンパ球中に残存しているプロウイルスコピー数と全長 HIV-1 mRNA を定量し、1 コピー当りのプロウイルスの HIV-1 mRNA 転写能（活動指数）を算出し、活動指数と残存プロウイルス量が HAART 中断のエビデンスになるかを検討することである。

2. 研究方法

研究対象：HAART により血漿ウイルス量（VL）が検出感度以下に抑制され、かつ末梢 CD4 陽性 T リンパ球数の回復が目覚しい HAART 著効例である。これに加えて様々な経緯で治療中断を行った成功例と失敗例も対象とする。
CD4 陽性細胞の精製：EDTA 加末梢血より StemSep14052 を用い精製した。DNA と RNA の抽出および精製：DNA はキアゲン Blood mini kit を用いて抽出・精製した。RNA はトリゾールにて抽出した。リアルタイム PCR 法による定量：主任研究者らにより開発された高感度リアルタイム PCR 法の検出限界は 2 コピー/ 10^6 細胞である。この方法

により、末梢 CD4 陽性 T リンパ球中に残存している HIV-1 プロウイルスコピー数と全長 HIV-1 mRNA のコピー数を高感度で定量する。プロウイルスの活動度：残存プロウイルス 1 コピー当りの HIV-1 mRNA 転写活性を活動指数（全長 HIV-1 mRNA コピー数/プロウイルスコピー数）で表現した。

（倫理面への配慮）

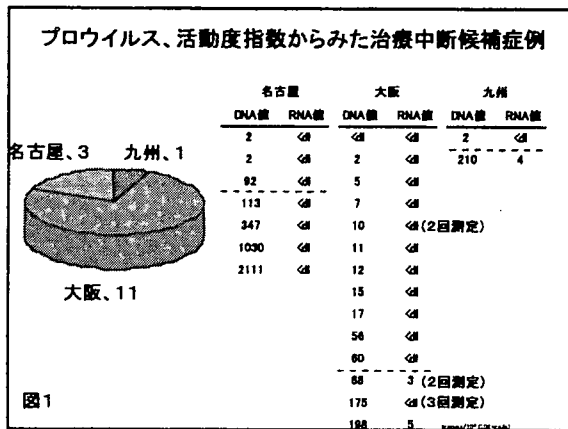
名古屋医療センターで、研究課題名「HAART 著効例における末梢 CD4 陽性 T リンパ球中の残存プロウイルス量とその転写活性能の把握」の倫理審査申請を行い、承認を受けた。引き続き、国立国際医療センター、大阪医療センター、九州医療センターで承認が得られた。治療中断臨床試験に関しては名古屋医療センター・臨床研究審査委員会に申請書を提出し審査を受けている段階である。

3. 研究結果

- ① プロウイルス量と全長 HIV-1 mRNA の定量：現在までに 123 症例 146 検体について、プロウイルス量と全長 HIV-1 mRNA の定量を行なうことができた。このうち転写活性が低値（mRNA 量が検出感度以下）を示す症例は 20 例存在し、かつ残存プロウイルス量が 100 コピー/ 10^6 細胞以下の症例は 15 例存在した（図 1）。なお、低値を示した症例を対象にプライマーやプローブのミスマッチによる誤判定かのチェックを塩基配列の決定により行なったが、全ての症例でミスマッチは検出されなかった。服薬中断後 2 年間有意の血中ウイルス量のリバウンドが観察されなかった服薬中断症 2 例が名古屋医療センターに存在しているが、2 例共に昨年 1 年間もリバウンドが見られず、現在、中断 4 年目に入った。
- ② 治療中断臨床試験開始への展望：治療中断臨床試験のコンセプトの基本は以下の通りである：長期にわたり

HAARTが奏功し残存プロウイルス量が微少で、かつプロウイルスの活動指数が低値を示し、CD4リンパ球数が500/ μ l以上を確保できている症例に対して患者の同意の下に治療を中断する。このコンセプトに基づき、まず名古屋医療センターで先行実施することにした。

③ 一般検査化への技術改良：プロウイルスの定量法：nested リアルタイム PCR 法から通常リアルタイム PCR 法に切り替えることができた (Cv 値 5%以下の精度で 5 コピーを検出)。全長 HIV-1 mRNA の定量については RNA 標準物質の長期保存法の確立により可能になったが、3 ステップ法から 1 ステップ法への改善の目処は立っていない。2 ステップ法への改善は可能である。



4. 考察

HAART 著効患者を対象にしたこれまでの研究で、活動指数は潜伏感染レベル以下から持続感染細胞を凌ぐ高レベルにまで広範囲に分布することが明らかになったのみならず、残存プロウイルス量が微少で活動指数の極めて低い集団の存在も明らかになった。

我々は、この集団の中に HAART 中断可能な候補が含まれていると推定している。今後の慎重な検討を待たねばならないが、残存プロウイルス量とその活動指数が治療中断のエビデンスになりうる可能性は高いと期待される。一般検査化への技術改良も前進を見ている。

5. 自己評価

1) 達成度について

昨年度に約 60 症例の研究参加を頂き①長期間にわたる HAART 著効例の抽出と②HIV-1 プロウイルスと全長 HIV-1 mRNA 定量の研究は順調に推移している。この中で、

15 例の治療中断候補症例を抽出することができ、遅まきながら 3 年目に臨床試験を開始する目処が立った。また、分担研究者の在籍している当該医療センターの倫理委員会で、「HAART 著効例における末梢 CD4 陽性 T リンパ球中の残存プロウイルス量とその転写活性の把握」の研究承認を受けるなど倫理面配慮の点でも進展を見ている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

臨床検体を用いたプロウイルス転写能の解析研究としては、国際的に見ても新規性と創造性は高い。残存プロウイルス量とその転写活性が HAART 中断の指標になるかを明らかにすることは社会的にも緊急性と重要性は高い。

3) 今後の展望について

転写活性が低値を示す症例は 20 例、かつ残存プロウイルス量が 100 コピー以下の症例として 15 例抽出することが出来た。この 15 例が当面する治療中断臨床試験の候補症例である。名古屋医療センターの症例で臨床試験を先行実施しつつ全国展開を予定している。

6. 結論

昨年度、「HIV-1 プロウイルス量とその活動指数が HAART 中断の有力な指標となるとの感触は得られた」と報告したが、治療中断臨床試験の開始により科学的評価を下せることができる研究段階に到達した。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特許出願

特願 2005-327417 発明の名称: 人免疫不全ウイルス-1 遺伝子検出又は定量用材料、検出又は定量方法、治療用遺伝子断片、および治療方法 発明者: 金田次弘、永井裕美、水野善文、 出願人: 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

研究発表

主任研究者

金田次弘

欧文

- 1) S. Ibe, J. Hattori, S. Fujisaki, U. Shigemi, S. Fujisaki, K. Shimizu, K. Nakamura, T. Kazumi, Y. Yokomaku, N. Mamiya, M. Hamaguchi and T. Kaneda. Trend of Drug-Resistant HIV-1 Emergence among Therapy-Naive Patients in Nagoya, Japan: an 8-Year Surveillance from 1999 to 2006. *AIDS Research and Human Retroviruses*. in press.
- 2) M. Takahashi, Y. Kudaka, N. Okumura, A. Hirano, K. Banno and T. Kaneda. Pharmacokinetic parameters of lopinavir determined by moment analysis in Japanese HIV-1-infected patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*. in press.
- 3) M. Takahashi, Y. Kudaka, N. Okumura, A. Hirano, K. Banno and T. Kaneda. The Validation of Plasma Darunavir Concentrations determined by the HPLC Method for Protease Inhibitors. *Biol. Pharm. Bull.* 30(10), 1947-1949, 2007.
- 4) M. Takahashi, Y. Kudaka, N. Okumura, A. Hirano, K. Banno and T. Kaneda. Determination of Plasma Tenofovir Concentrations using a Conventional LC-MS Method. *Biol. Pharm. Bull.* 30(9), 1784-1786, 2007.
- 5) M. Takahashi, S. Ibe, Y. Kudaka, N. Okumura, A. Hirano, T. Suzuki, N. Mamiya, M. Hamaguchi and T. Kaneda. No observable correlation between central nervous system side effects and EFV plasma concentration in Japanese HIV-1 infected patients treated with EFV containing HAART. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 23(8), 983-987, 2007.
- 6) Fujisaki S., Fujisaki S., Ibe S., Kaneda T. et al. Performance and Quality Assurance of Genotypic Drug-Resistance Testing for Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 60, 113-117, 2007.
- 7) J. Hattori, N. Okumura, Y. Yamazaki, M. Uchiyama, M. Hamaguchi, Y. Nishiyama and T. Kaneda. Beneficial Effect of GB Virus C Co-Infection in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Individuals. *Microbiology & Immunology* 51(2), 193-200, 2007.

分担研究者

濱口元洋

- 1) Hattori J, Okumura N, Yamazaki Y, Uchiyama M, Hamaguchi M, Nishiyama Y, Kaneda K. Beneficial effect of GB virus C co-infection in human immunodeficiency virus type-1-infected individuals. *Microbiol. Immunol.*, 51, 193-200, 2007.
- 2) Gatanaga H., Ibe S., Minami R., Itoh T., Hamaguchi M, Shirasaka T. et al. Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Research*. 75(1), 75-82, 2007.
- 3) Takahashi M, Ibe S, Kudaka Y, Okumura N, Hirano A, Suzuki T, Mamiya N, Hamaguchi M, Kaneda T. No observable correlation between central nervous system side effects and EFV plasma concentrations in Japanese HIV type 1-infected patients treated with EFV containing HAART. *AIDS Res. Human Retroviruses*. 23, 983-987, 2007.
- 4) Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Hamaguchi M, Oka S. et al. Successful efavirenz dose reduction in HIV type-1-infected individuals with cytochrome P450 2B6*6 and *26. *Clin Infect Disease*. 45: 1230-1237, 2007.

鈴木康弘

- 1) Bi, X., Suzuki Y., Kimura, S., Oka, S. High Percentage and Proliferation Rate of Effector Memory FOXP3-Positive Regulatory T Cells in Patients with Advanced HIV-1 Infection. (Paper submitted)
- 2) Peng Xiao, Osamu Usami, Yasuhiro Suzuki, Hong Ling, Nobuaki Shimizu, Hiroo Hoshino, Masaru Yokoyama, Hironori Sato, Min Zhuang, Yugo Ashino, Hongxi Gu, Toshio Hattori. Isolation of a dual-tropic CD4-independent clinical HIV-1 that can efficiently infect primary cultured human hepatocytes through CXCR4. *AIDS*. in press.

特許出願

HIV-1患者CD4陽性細胞表面上に存在する免疫複合体の産生機構およびその治療/診断マーカーとしての有用性について
(特願2005-333006)

白阪琢磨

- 1) Fujisaki S., Fujisaki S., Ibe S., Shirasaka T., Kaneda T et al. Performance and Quality Assurance of Genotypic Drug-Resistance Testing for Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2007,60,113-117.

- 2) Gatanaga H., Ibe S., Minami R., Itoh T., Hamaguchi M., Shirasaka T. et al.
Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan.
Antiviral Research, 2007,75(1),75-82.

南 留美

- 1) Fujisaki S., Fujisaki S., Ibe S., Minami R., Kaneda T. et al.
Performance and Quality Assurance of Genotypic Drug-Resistance Testing for Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2007,60,113-117.
2) Gatanaga H., Ibe S., Minami R., Itoh T., Hamaguchi M., Shirasaka T. et al. Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. Antiviral Research, 2007, 75(1),75-82.

伊藤俊広

- 1) Seiichiro Fujisaki, Saeko Fujisaki, Shiro Ibe, Toshihiro Itoh, Tsuguhiko Kaneda. et al.
Performance and quality assurance of genotypic drug resistance testing for human immunodeficiency virus type 1 in japan. Jpn.J.Infect.Dis、2007、60、113-117.
2) Gatanaga H., Ibe S., Minami R., Itoh T., Hamaguchi M., Shirasaka T. et al.
Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan.
Antiviral Research, 2007, 75(1), 75-82.

和文

主任研究者

金田次弘

- 1) 平野 淳、奥村直哉、久高祐一、寺畑奈美、高橋昌明、坂野和英、横幕能行、安岡 彰、間宮均人、濱口元洋、金田次弘 サイトメガロウイルス感染症を発症した日本人エイズ患者に対するバルガンシクロピルの効果および安全性についての評価 日本病院薬剤師会雑誌 43(10)、1397-1399、2007
2) 藤崎誠一郎、藤崎彩恵子、伊部史朗、金田次弘 他
日本における HIV-1 遺伝子型薬剤耐性検査のコントロールサーベイ 日本エイズ学会誌、9 (2)、136-146、2007
3) 高橋昌明、藤崎誠一郎、伊部史朗、久高祐一、奥村直哉、平野 淳、鈴木達男、横幕能行、間宮均人、濱口元洋、金田次弘 HIV・HCV 重複感染に対するリバビリン併用ペグ・インターフェロン療法により CD4、CD8 陽性リンパ球数が減少した 1 症例新薬と臨床、56、112-115、2007

分担研究者

濱口元洋

- 1) 高橋昌明、藤崎誠一郎、伊部史朗、久高祐一、奥村直哉、平野 淳、鈴木達男、横幕能行、間宮均人、濱口元洋、金田次弘 HIV・HCV 重複感染に対するリバビリン併用ペグ・インターフェロン療法により CD4、CD8 陽性リンパ球数が減少した 1 症例。新薬と臨床 2007,56, 332-335.
2) 濱口元洋 免疫再構築症候群とその対応. J. AIDS Res. 2007, 9, 98-101.
3) 平野淳、奥村直哉、久高祐一、寺畑奈美、高橋昌明、坂野和英、横幕能行、安岡彰、間宮均人、濱口元洋、金田次弘 サイトメガロウイルス感染症を発症した日本人エイズ患者に対するバンガンシクロピルの効果および安全性についての評価。日病薬誌 2007,43, 1397-1399.

白阪琢磨

- 1) 白阪琢磨 初回療法の考え方 The Journal of AIDS Research 2007, 9(2), 91-93.
2) 白阪琢磨 国際的 HAART のガイドラインの動向、化学療法の領域 2007, 23(7), 27-33.
3) 桑原 健、吉野宗宏、白阪琢磨 抗 HIV 薬の副作用 The Journal of AIDS Research 2007,9(3), 191-196.

南 留美

- 1) 藤崎誠一郎、藤崎彩恵子、伊部史朗、南 留美、金田次弘 他 日本における HIV-1 遺伝子型薬剤耐性検査のコントロールサーベイ。日本エイズ学会誌、2007, 9(2) 136-146.

伊藤俊広

- 1) 佐藤 功、小浜耕治、太田 貴、山田大介、伊藤俊広、佐藤愛子、鈴木智子、疋田美鈴
東北地方における同性間の HIV/STI 感染予防啓発の普及促進に関する研究、男性同性間の HIV 感染対策とその評価に関する研究 (平成 18 年度総括・分担研究報告書)、厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業、2007, 31-40.
2) 藤崎誠一郎、藤崎彩恵子、伊部史朗、伊藤俊広、金田次弘 他 日本における HIV-1 遺伝子型薬剤耐性検査のコントロールサーベイ 日本エイズ学会誌 2007,9, 136-146.

研究課題：周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究

課題番号：H18 - エイズ - 一般 - 004

主任研究者：和田裕一（国立病院機構仙台医療センター、副院長）

分担研究者：喜多恒和（帝京大学医学部産婦人科、准教授）、外川正生（大阪市立総合医療センター小児内科、部長）、塚原優己（国立成育医療センター周産期診療部、医長）、名取道也（国立成育医療センター、副院長）、大島教子（獨協医科大学産婦人科、講師）、田中憲一（新潟大学医学部産婦人科、教授）、五味淵秀人（国立国際医療センター産婦人科、医長）、牛島廣治（鹿児島国際大学大学院福祉社会学科、教授）、早川 智（日本大学医学部大学院病理病態学系微生物学分野、教授）

1. 研究目的

当班の基本目的は、1) 若年婦人、妊婦におけるHIV感染の抑制と医療経済的效果改善、2) HIV感染女性及び出生児のQOL向上、ひいては3) 国民の健康福祉、わが国の労働力維持である。具体的には、①全妊婦HIVスクリーニングの実現とHIV母子感染の極少化、②周産期・小児科におけるHIV感染実情の把握、③母乳処理と最適治療による母乳哺育と経膈分娩の実現、④HIV感染者における安全な生殖医療の提供、⑤胎盤感染機構の解明と感染者間「superinfection」の実態調査、及び⑥得られた成果の対国民、対医療従事者向け啓発・教育・広報活動、を実施することである。

2. 研究方法

(1) 周産期・小児医療 ①妊婦 HIV スクリーニングの実施率、HIV 感染妊婦及びその出生児の後方視的調査研究と産科・小児科統合ファイルの作成（和田、喜多、外川分担）、②HIV スクリーニング検査における高偽陽性率・低陽性的中率対策の立案（塚原分担）、③母体投与 HAART の出生児への中・長期的影響調査（外川分担）

(2) 社会医学 ①特殊フィルター付き哺乳瓶と flash heating 加熱処理による母乳からの HIV 除去効果（名取、牛島分担）②経膈分娩を可能にする諸条件の設定に関する研究（大島分担）

(3) 生殖医療 ①Swim side array (SSA) 法による精液中 HIV 除去と IVF-ET への応用（田中分担）、②「superinfection」対策の段階的基礎設定（田中分担）、③ HIV 陰性男性、陽性女性夫婦における AIH 試行（五味淵分担）

(4) 基礎研究 ①免疫・ウイルス学的手法による HIV 胎盤感染機構の解明（牛島、早川分担）、②アジアにおける「superinfection」の実態調査（早川分担）

(5) 教育・広報活動 ①当班の研究成果発表会（エイ

ズ予防財団主催）（和田分担）、②「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の改訂、解説書作成（塚原分担）、③学会活動、マスコミを通じた教育・啓発・広報活動（稲葉オーガナイザー分担）
（倫理面への配慮）

臨床研究においては、文部科学省・厚生労働省「疫学研究の倫理指針」を遵守し、必要があれば研究施設の倫理委員会の承認を得ることとした。

3. 研究結果

(1) 周産期・小児医療 ①平成 18 年度の妊婦 HIV スクリーニング実施率は 95.3% (病院) に達し、前年度に比し 0.6% 上昇、調査開始の平成 11 年度からは 22.15% 上昇した。地域的には山梨、静岡県が 100%、宮崎県では 56.4% に止まったが、地域差は減少傾向にあった。②産科・小児科統合ファイルは総数 645 例の照合により 468 例であることが判明、東京がその 4 分の 1 を占めた。国籍は夫妻とも日本が最多で、分娩様式は選択的帝切が 90% を超え、経膈分娩は近年では 1-2 例に留まった。母子感染率は選択的帝切 0.5%、緊急帝切 5.9%、経膈分娩は 20.8% であった。③妊婦スクリーニングの偽陽性例に関する具体的対策案を日本エイズ学会と協議した。④母体に投与された HAART の児に対する主たる影響は貧血で、児突然死も通算で 2 例報告された。

(2) 社会医学 ①基礎実験によりその有用性と安全性が確認された特殊フィルター付き哺乳瓶による HIV 除去、また新たに提案された flash heating 法を用いた HIV 不活化による「母乳哺育」のフィールド・ワーク実施に向け、具体的対策（対象者向け IC 作成、協力施設倫理委員会への申請書作成、アジア・アフリカの候補国への許可申請書作成）を行った。②頸管粘液中 HIV loads の経膈分娩決定因子としての臨床的意義について検討をさらに進めた。

(3) 生殖医学 ①より効率的に運動精子を収集するた

めに、新たに SSA 法の検討を swim up 法を対照に行った。精子濃度、運動率は CASA により測定した結果、運動精子回収率は、従来法に比較し、SSA 法が良好であった。②HIV 除去精子を用いた IVF-ET を通算 77 名に実施し、53 名が妊娠し、47 名の児が出生した。母児に感染例はない。③夫婦ともに HIV 陽性である症例に対する生殖補助医療の国内実施に向けて関係省庁、関係学会に諮問した。④全国 HIV 拠点病院 330 施設へのアンケート調査により、女性のみが感染しているカップルにおける人工授精が少数ながら実施されていること、また人工授精の実施条件として i) 妊娠分娩が可能であること、ii) 妊娠が期待できうること、iii) 夫婦共に妊娠育児希望であること、を提案した。

(4) 基礎研究 ①雲南省昆明およびケニアを中心に HIV 母子感染の疫学的調査、ウイルス遺伝子の解析を行った。②絨毛細胞では CD4 レセプターと G プロテインレセプターの mRNA の発現が見られたが、臍帯内皮細胞、血球では結論が得られず最終年度への継続課題となった。③分化した絨毛合体は HIV 感受性であり、ラングハンス細胞は抵抗性であった。

(5) 教育・啓発活動 ①研究成果発表会（エイズ予防財団主催）を 3 回（青森市、横浜市、高知市）開催した。②女性感染者のトータルケア・マニュアルの作成を目標に「HIV 母子感染予防対策マニュアル第 5 版」を刊行し、全国の産婦人科診療施設を中心に配布を行った。③妊婦 HIV スクリーニング検査に関する一般妊婦向け解説書、感染女性を対象とした HIV/AIDS 解説書を発刊した。④国内 8 学会（14 一般発表、4 シンポジウム、3 講演）、1 国際学会（1 シンポジウム）にて発表した。⑥新聞に約 51 件報道された。

4. 考察

当班はこの 5 年間持続して周産期・小児における HIV 感染の現状把握、これに関連した社会医学、生殖医療、基礎研究、さらに得られた成果の教育・啓発・広報活動に従事してきた。その結果、妊婦 HIV スクリーニング実施率は 95.3%（病院）まで上昇し、周産期・小児領域において把握された HIV 感染症例は 468 例に達した。その背景（分娩様式、ART の有無と種類、感染妊婦の予後、児の発育状況・予後）も詳細に調査されており、わが国における HIV 母子感染及びその対策に関する「知識」が集積されつつある。一方、経膈分娩に関する実施条件の策定、母乳哺育の可能

性もフィールド・ワークの一手手前まできており、近い将来日本独自の「取り扱い規約」を発信することも可能な段階に達した。更に、感染妊婦・出生児の QOL の向上対策にも努力を傾注し、生殖医療では妻・児への感染無しに既に 47 名（昨年度に比し 10 名増加）の児が「IVF-ET combined with SSA」により誕生している。昨年度より発足した教育・広報活動分野は、当班の研究成果を学会・講演会のみならずマスメディアを通じて効率良く、国民、医療従事者に伝え、若年者に増えつつある HIV 感染抑制に有用であった。

5. 自己評価

(1) 達成度について 当初の研究目的の大部分をこの 5 年間で達成できたと考える。

(2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について 当研究班の研究は厚労省エイズサーベイランス委員会や他の研究班では行われておらず、われわれの研究成果の学術的・社会的意義は高く、今後も持続して行うべき研究と考えられる。また、先進諸国の中で唯一 HIV 感染者数が増加しつつあるわが国の現状に立脚した疫学的研究を含んでおり、当研究班の成果は国内、アジア・アフリカ HIV 浸淫国はもとより他の先進国にとっても有意義な研究である。

(3) 今後の展望について わが国では若年者を中心に HIV 感染が増加しているが、その背景には他の STI の増加があり、基本的には STI 対策が重要である。また、わが国における HIV 感染妊婦は微増とは言え、減少傾向には無く、更なる啓発教育と広報活動が肝要と考える。一方、少子化の現状を鑑みて HIV 感染者の「生殖医療」にも努力を傾注すべきであり、「superinfection」対策もその一環である。今や HIV 感染は慢性感染症の一つとして考えられており、感染女性、感染児の QOL 向上に対する努力は不可欠で、母乳哺育・経膈分娩の実現、ART の長期影響調査などにも今後努力を注ぎたい。

6. 結論

当班は HIV 母子感染に基本を置き、その対策、社会医学、生殖医療、更に胎内感染の基礎研究と大変幅広く人材を集めて上記の成果を収めてきたが、「教育こそ最高のワクチン」との認識より教育・啓発・広報活動にも努力を払い、一定の成果を上げた。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

現在、予定を含めて特にない。

研究発表

主任研究者

和田裕一

- 1) 和田裕一：HIV 垂直感染とその予防. 日本産科婦人科学会雑誌 58(9) 224-228、2006

口頭発表

- 1) 和田裕一：HIV 垂直感染とその予防. クリニカルフォーラム：第58回日本産科婦人科学会学術講演会（横浜）2006.4

分担研究者

喜多恒和

- 1) 喜多恒和（特別講演）わが国における HIV 感染妊娠の現状. 第266回東京産婦人科医会臨床研究会 2007.11. 東京.
- 2) 喜多恒和、稲葉憲之：HIV 感染妊娠の自然（経膈）分娩. 第21回日本エイズ学会学術集会, 2007.11. 広島.
- 3) 喜多恒和、松田秀雄、工藤一弥、岩田みさ子、小早川あかり、箕浦茂樹、佐久本薫、早川智、塚原優己、和田裕一、稲葉憲之. わが国における HIV 感染妊婦の現状と経膈分娩の安全性に関する検討. 第59回日本産科婦人科学会学術講演会, 2007.4. 京都.

外川正生

- 1) 外川正生、稲葉憲之. HIV 感染妊婦から出生した児の成長発達支援. 第21回日本エイズ学会・(2007.11 広島)
- 2) 外川正生：感染妊婦から出生した児の成育に関わる問題点. 第20回日本エイズ学会 2006.11.30 (東京)
- 3) 外川正生：わが国における HIV 陽性女性から出生した児の現状について. 第19回日本性感染症学会 2006.12.10(金沢)

塚原優己

- 1) 塚原優己、谷口晴記、山田里佳、蓮尾泰之、明城光三、稲葉淳一、林 公一、早川 智、喜多恒和、和田裕一、稲葉憲之 妊婦 HIV スクリーニング検査が母子感染予防に及ぼす効果に関する試算 第59回日本産科婦人科学会学術集会（京都）4.14-17, 2007
- 2) 塚原優己、山田里佳、谷口晴記、和田裕一、喜多恒和、戸谷良造、稲葉憲之：胎児期・新生児期の抗 HIV 薬投与が児に及ぼす影響 - HIV 感染妊婦より出生した児の追跡調査 - . 第58回日本産科婦人科学会総会. 2006.4.21-25 (横浜)
- 3) 塚原優己、谷口晴記、和田裕一、蓮尾泰之、松田秀雄、箕浦茂樹、国方徹也、尾崎由和、葛西健郎、稲葉憲之 わが国の HIV 感染妊娠の将来予測. 第42回日本周産期・新生児医学会総会. 2006.7.9-11 (宮崎)

名取道也

- 1) Yamaguchi K, Sugiyama T, Takizawa M, Yamamoto N, Honda M, Natori M: Viability of infectious viral particles of HIV and BMCs in breast milk. Journal of Clinical Virology 2007; 39: 222-225
- 2) 名取道也、山口晃史: 特集 母乳と人工乳—正しい理解と選択— HIV と母乳. 産婦人科の実際 2007;56:371-374

大島教子

- 1) 大島教子、林田志峯、根岸正実、林田綾子、庄田亜紀子、岡崎隆行、西川正能、田所 望、深澤一雄、渡辺 博、稲葉憲之 HIV-1 感染妊婦の頸管粘液中 Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (SLPI) と HIV-1 ウィルス量. 第59回日本産科婦人科学会学術集会（京都）4.14-17, 2007
- 2) 大島教子、林田志峯、根岸正実、庄田亜紀子、岡崎隆行、西川正能、渡辺 博、稲葉憲之：頸管粘液中 Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (SLPI) と HIV ウィルス量の関連. 第25回日本産婦人科感染症研究会（東京）6.16, 2007

- 3) 大島教子、根岸正実、岡崎隆行、渡辺 博、稲葉憲之：HIV 感染妊婦における頸管粘液中 Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (SLPI) と HIV ウイルス量の関連。第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会（広島）11.28-30, 2007

田中憲一

- 1) Kato S, Hanabusa H, Kaneko S, Takakuwa K, Suzuki M, Kuji N, Jinno M, Tanaka R, Kojima K, Iwashita M, Yoshimura Y, Tanaka K: Complete removal of HIV-I RNA and proviral DNA from semen by the swim-up method: assisted reproduction technique using spermatozoa free from HIV-1. AIDS, 20:967-73, 2006.
- 2) Takakuwa K, Mitsui T, Iwashita M, Kobayashi I, Suzuki A, Oda T, Torii Y, Matsumoto M, Yahata G Tanaka K: Studies on the prevalence of human papillomavirus in pregnant women in Japan. J. Perinat. Med., 34: 77-9, 2006
- 3) 高桑好一, 田中憲一. 女性診療のための感染症のすべて. STD 陽性妊婦と新生児. 産婦人科治療, 90:732-737, 2005.

五味淵秀人

- 1) 五味淵秀人、大金美和、松岡恵、喜多恒和、外川正生、塚原優己、和田裕一、稲葉憲之：HIV 感染女性のパートナーへの感染回避可能な妊娠に関する検討。第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会（広島）11.28-30, 2007
- 2) 榊谷法生、五味淵秀人：当科における HIV 陽性女性に対する人工授精 7 例の検討。第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会（広島）11.28-30, 2007

牛島廣治

- 1) Usami M, Quang DT, Okitsu S, Ushijima H. Study on G-protein coupled receptors in choriocarcinoma cell-lines, trophoblasts and breast milk cells: high expression of CCR9 in placenta J Tropical Pediatrics(submitted)
- 2) Phan TG, Ushijima H, et al.. Emergence of rare sapovirus genotype among infants and children with acute gastroenteritis in Japan. European J Clin Microbiol & Infect Diseases in press.
- 3) Okitsu-Negishi S, Ushijima H, et al. Detection of norovirus antigens from recombinant virus-like particles and stool samples by a commercial norovirus enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol 44:3784-86, 2006

早川 智

- 1) Naganawa S, Yokoyama M, Suzuki T, Ishigatsubo Y, Ueda A, Shirai A, Takeno M, Hayakawa S, Sato S, Tochikubo O, Kiyoura S, Sawada K, Ikegami T, Shiino T, Kanda T, Kitamura K, Sato H: Self-masking of principal neutralizing epitope of HIV-1 CCR5-tropic variants (submitted)
- 2) Hayakawa S. No cancer in cancers: evolutionary trade-off between successful viviparity and tumor escape from the adaptive immune system. Med Hypotheses. 2006;66(5):888-97.
- 3) 相澤（小峯）志保子、早川智、長縄聡、永石（石井）真木、本多三男、砂川恵伸、根本則道
HIV 垂直感染と胎盤関門 炎症と免疫 15 87-93, 2006

研究課題：HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究

課題番号：H18-エイズ一般-013

主任研究者：今井光信（神奈川県衛生研究所 所長）

分担研究者：中瀬克己（岡山市保健所 所長）、立川夏夫（国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長）、吉田靖子（東京都健康安全研究センター 専門副参事）、川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所 ウィルス課 主任研究員）、澤田幸治（北海道立衛生研究所 所長）、小島弘敬（東京都南新宿検査・相談室 室長）、松浦基夫（特定非営利活動法人 CHARM 運営委員）、日野 学（日本赤十字社 血液事業本部 副本部長）、玉城英彦（北海道大学大学院 予防医学 教授）、木村和子（金沢大学大学院 医療薬理学 教授）、矢永由里子（エイズ予防財団 研修・研究課長）、嶋 貴子（神奈川県衛生研究所 微生物部 主任研究員）、加藤真吾（慶應大学医学部 微生物学 助教）、杉浦 互（国立感染症研究所 エイズ研究センター第2研究グループ 室長）

1. 研究目的

本研究班は、HIV 検査相談の機会を活用して、HIV 感染者の早期発見・早期治療と感染予防・感染拡大の防止を計るため、(1) HIV 検査相談機会の拡大、(2) 相談・カウンセリングの質的向上、(3) HIV 検査技術の開発・改善と導入・普及等に関する研究を行う。

2. 研究方法

上記三課題の研究実施のため、HIV 検査相談の実施機関（保健所、医師会・NGO 等への委託による検査相談機関、医療機関、即日検査を実施している民間クリニック）、HIV 検査技術および検査相談技術の研修機関（エイズ予防財団、国立保健医療科学院、国立感染症研究所）、HIV 検査の実施機関（地方衛生研究所、民間検査センター、医療機関、日本赤十字社等）および大学等の研究機関からなる研究協力体制を構築し研究を行った。（各課題毎の具体的研究方法については研究結果の項を参照）

（倫理面への配慮）

エイズ患者・HIV 感染者・HIV 検査希望者への対応に当たっては、特にプライバシーの保護に配慮するとともに、偏見差別のない接遇を心がけた。検査結果に関しては、そのプライバシーの保護に努めるとともに、当事者への迅速な還元を努めた。

3. 研究結果と考察

(1) HIV 検査相談機会の拡大に関する研究

① HIV 検査相談の広報に関する研究

即日検査を実施する保健所等 HIV 検査相談施設が年々増加しており、また、各種イベント検査も増えているため、それら情報を的確に受検希望者に提供できるよう、ホームページ「HIV 検査・相談マップ」の充実と迅速な更新に努めた。また、そのアクセス解析や受検者へのアンケート調査から、受検者のニーズ解析やホームページによる情報提

供の効果の評価を行った。2007 年のアクセス数は 87 万件に達した。

② 保健所における利便性の高い検査の普及に関する研究

「保健所等における即日検査のガイドライン」、「HIV 検査相談の説明相談の事例集 I」に続き、本年度は事例集 II を全保健所等に配布し、即日検査の普及とその質の向上に努めた。また、即日検査の導入が各地域において受検者増に繋がっていることを受検者数の解析から明らかにした。

③ 医療機関における HIV 検査相談機会の拡大に関する研究

即日検査を導入し HIV 検査に積極的に取り組んでいる民間クリニックとの共同研究で、これらクリニックにおける受検者の動向調査を行うとともに、その検査相談の質の向上のため、クリニックにおける即日検査のガイドラインの作成に向け準備中である。また、全国に先駆けて開始した拠点病院における無料 HIV 即日検査に関しては、佐久総合病院における解析の結果、検査機会の拡大、陽性者の医療への直結等の利点のある反面、混合診療の問題や妊婦検診などの既存の有料 HIV 検査とのバランス、マンパワーの確保等、今後解決すべき課題の多いことも明らかになった。

④ 血液を用いない検査法による HIV 検査相談機会拡大の可能性に関する研究

唾液で検査できる HIV 迅速検査キット (OraQuick) を米国 OraSure 社の協力で入手し、民間クリニックにおいて HIV 検査希望者の同意を得て、血液による通常の迅速検査と平行して唾液検査を行い、その性能と意義について検討した。偽陽性は現在の迅速検査キットに比べやや少なく、また、受検者へのアンケート調査では、より検査を受けやすくなるとの回答が多かった。現在、検出感度・ウィンドウ期間等について検討中である。

⑤ 郵送検診による検査機会拡大の可能性に関する研究

昨年の調査で、郵送検査による HIV 検査の受検者が年々

急激に増加しており、昨年は2万人の受検者がおり、およそ200名が郵送検査で陽性（スクリーニング検査陽性）の通知を受けていることが分かった。また、陽性血液と陰性血液とを用いた精度調査を行った結果、各社とも検査結果に不一致は見られなかった。本年度も郵送検査の動向調査と検査精度の調査を行い、現在結果を解析中である。

⑥自己診断キットに関する研究

昨年度の研究で、インターネット上で多くの宣伝がなされているHIV自己診断キット（個人輸入）に関しては様々な問題があることを明らかにしたが、本年度はそれらサイトがさらに増加していることが分かった、現在それら増加サイトについてその実態を調査中である。

（2）HIV検査・相談の質的充実に関する研究

①相談担当者のための事例集の改訂

特に要望の多かった陽性事例（要確認検査事例と確認検査陽性事例）への対応を中心に事例集Ⅱの作成を行い、全国の保健所等HIV検査担当者に配布し、また、各種の研修会等でその活用を計り、HIV検査相談の質的充実に努めた。

②相談担当者の研修に関する研究

エイズ予防財団、NPO等で行っているHIV検査相談担当者への研修に関して、研修プログラム、研修資料等の検討を昨年度から行ってきたが、本年度はその成果に基づき、HIV研修のガイドラインと資料集の作成を行っている。来年度は、それらガイドラインと資料集を用いて検査相談担当者の研修を行い、その評価を行う予定である。

③性感染症検査をHIV検査相談と同時実施することの効果に関する研究

HIV検査相談の中で他の性感染症（梅毒、HBV、クラミジア）検査を希望に応じて同時に実施することの意義について、南新宿検査・相談室の受検者を対象に調査した結果、HIV陽性者では梅毒抗体陽性16%、クラミジア抗体陽性80%、HBc抗体陽性88%、HBs抗原陽性13%と高いことが分かった。また、HIV陰性のMSMにおいても、梅毒は7%、クラミジアは34%と比較的高いことが分かった。また、クラミジア抗体の結果は性感染症に対する無防備なセックスの指標として、検査後の説明相談において役立て得ることが分かった。

（3）HIV検査技術の質的充実に関する研究

①濾紙を用いたドライスポット法による抗体および核酸増幅検査の検討

郵送検査の半数以上が濾紙を用いたドライスポット法により行われている。自己採取法は郵送検査に限らず、新たな検査相談体制の構築に有用な手段となり得るため、その感度、精度等について検討した結果、抗体検査、核酸増幅検査のいずれにおいてもドライスポット法がかなり

の検出感度と精度を有し、その実用価値の高いことが分かった。

②HIV遺伝子増幅検査のコントロールサーベイと新たな核酸増幅検査システムの検討

本研究班では年1回HIV-1RNA定量キットのコントロールサーベイを行ってきたが、本年度より、新たなキットとしてロシュ社より「コバス TaqMan HIV-1」が発売され、これに伴い、従来の「アンプリコア HIV-1 モニター v1.5」は来年末で発売中止になることが分かった。このため、本年度のコントロールサーベイは両キットを対象に実施した。また、新たな検査キットでは高額な専用機器が必要なため、大規模の検査センター以外では市販キットによるHIV-1RNA検査が困難となる。また、その依頼検査には再検査分も含め通常3.5mlの血漿が必要となる。より少量の血液で検査可能で、汎用機器を用いて、各地の衛生研究所等でも実施可能な核酸増幅法を確立するため、来年度中の実用化を目標に、コバス TaqManと同程度の感度と精度を有するHIV-1RNA定量法を開発中である。

4. 自己評価

1) 達成度について

各研究課題において上記のように年度末までには、ほぼ本年度の目標を達成できる見込みである。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ホームページ「HIV検査・相談マップ」による効果的な検査情報の提供、即日検査の普及による検査相談機会の拡大や事例集の作成と配布またそれらを活用した研修等により、受検者数の増加と検査相談の質の向上に貢献できたことの社会的意義は高いものと思われる。

3) 今後の展望について

唾液検査や濾紙を用いたドライスポット法等自己採取法を活用した、新たな検査相談の可能性等についても積極的に検討し、検査相談機会の一層の拡大と質の充実を目指して研究を進展させていきたい。

5. 結論

HIV検査相談の受検者数は増加しつつあるが、今後のさらなる増加と質の充実のため、新たな検査相談体制の開発や、情報提供の強化、研修の強化等に向け一層の努力を続けたい。

6. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

HIVプロゲノムの測定法に関して申請中。

研究発表

原著論文による発表

欧文

- 1) Usuku, S., Noguchi, Y., Sakamoto, M., Adachi, T., Sagara, H., Sudo, K., Nishizawa, M., Kondo, M., Tochikubo, O., and Imai, M. Analysis of a Long-Term Discrepancy in Drug-Targeted Genes in Plasma HIV-1 RNA and PBMC HIV-1 DNA in the Same Patient. *Jpn. J. Infect. Dis.* 59: 122-125, 2006.
- 2) Hamatake, M., Nishizawa, M., Yamamoto, N., Kato, S., and Sugiura, W. A simple competitive RT-PCR assay for quantitation of HIV-1 subtype B and non-B RNA in plasma. *J. Virol. Methods* 142: 113-117, 2007.
- 3) Kojima, Y., Kawahata, T., Mori, H., Ohisi, I., and Ohtake, T. Recent Diversity of HIV-1 in Individuals who visited STI-related clinics in Osaka, Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy* (in press)
- 4) Gatanaga, H., Ibe, S., Matsuda, M., Yoshida, S., Asagi, T., Kondo, M., Sadamasu, K., Tsukada, H., Masakane, A., Mori, H., Takata, N., Minami, R., Tateyama, M., Koike, T., Itoh, T., Imai, M., Nagashima, M., Gejyo, F., Ueda, M., Hamaguchi, M., Kojima, Y., Shirasaka, T., Kimura, A., Yamamoto, M., Fujita, J., Oka, S., and Sugiura, W. Drug-Resistant HIV-1 Prevalence in Patients Newly Diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Research* 75: 75-82, 2007.

和文

- 1) 今井光信、中瀬克己、小島弘敬、加藤真吾、杉浦互、栗原健、白坂琢磨。(2007) HIV 検査および検査体制—技術の進歩と今後の課題。日本エイズ学会誌 9(3): 202-208.
- 2) 今井光信、嶋 貴子、須藤弘二、宮崎裕美、近藤真規子。HIV 検査相談体制について—HIV 即日検査の導入から普及まで—。保健医療科学。56(3): 203-209, 2007.
- 3) 嶋 貴子、須藤弘二、近藤真規子、倉井華子、相楽裕子、今井光信。蛍光酵素免疫測定法による新しい HIV 抗原抗体同時検出試薬(第4世代)の検討。感染症学雑誌。81(5): 562-572, 2007.
- 4) 須藤弘二、嶋 貴子、近藤真規子、加藤真吾、今井光信。Real-time PCR を用いた HIV-1 RNA 測定キットの基礎的検討。感染症学雑誌。81(1):1-5, 2007.
- 5) 今井光信、嶋 貴子。HIV 感染の診断法。治療。88(12): 2865-2874, 2006.
- 6) 嶋 貴子、一色ミユキ、近藤真規子、塚田三夫、潮見重毅、今井光信。保健所における HIV 即日検査導入の試みとその効果。日本公衆衛生雑誌。53(3): 167-177, 2006.
- 7) 貞升健志、長島真美、新開敬行、尾形和恵、吉田靖子、矢野一好。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症—東京都における検査と解析。東京都健康安全研究センター年報。58: 2007。(印刷中)
- 8) 小島洋子、川畑拓也、森 治代。HIV 感染と疫学調査(2006年)。感染症流行予測調査結果報告書。42: 42-44, 2007.
- 9) 矢永由里子。「PHA のメンタルサポートのセーフティネット構築に向けて: 検査で陽性告知を受けた HIV 感染者をどう支援していくか」第20回日本エイズ学会シンポジウム記録。日本エイズ学会誌 9(2): 120-124, 2007.
- 10) 山川朋子、木村和子、小野俊介、辻典子、上田幹夫。石川県の病院・診療所における HIV 抗体検査の実態と初期対応。日本エイズ学会誌 8(3): 163-168, 2006.
- 11) 本間隆之、田邊貴幸、下川千賀子、森正昭、上田幹夫、木村和子。エイズ診療拠点病院に勤務する薬剤師の意識調査。日本エイズ学会誌。8(4): 342, 2006.
- 12) 小島弘敬。東京都感染症サーベイランス報告。感染症だより「性感染症」、東京都医師会雑誌。第59巻第1-12号、2006.