

RT-PCR in regenerating mouse livers. *Biochem Biophys Res Commun.* 374: 106-10, 2008.

- 3) Tatsumi K, Ohashi K, Taminishi S, Okano T, Yoshioka A, Shima M. Reference gene selection for real-time RT-PCR in regenerating mouse livers. *Biochem Biophys Res Commun.* 374: 106-10, 2008.
- 4) Kasuda S, Kubo A, Sakurai Y, Irion S, Ohashi K, Tatsumi K, Nakajima Y, Saito Y, Hatake K, Pipe SW, Shima M, Yoshioka A. Establishment of embryonic stem cells secreting human factor VIII for cell-based treatment of hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 6: 1352-9, 2008.
- 5) Tatsumi K, Ohashi K, Kataoka M, Tateno C, Shibata M, Naka H, Shima M, Hisanaga M, Kanehiro H, Okano T, Yoshizato K, Nakajima Y, Yoshioka A. Successful in vivo propagation of factor IX-producing hepatocytes in mice: potential for cell-based therapy in haemophilia B. *Thromb Haemost.* 99: 883-91, 2008.
- 6) Nogami K, Nishiya K, Saenko EL, Takeyama M, Tanaka I, Yoshioka A, Shima M. Identification of a plasmin-interactive site within the A2 domain of the factor VIII heavy chain. *Biochim Biophys Acta.* 1784: 753-63, 2008.
- 7) Nogami K, Saenko EL, Takeyama M, Giddings JC, Yoshioka A, Shima M. Identification of a thrombin-interactive site within the FVIII A2 domain that is responsible for the cleavage at Arg372. *Br J Haematol.* 140: 433-43, 2008.
- 8) 田中一郎, 天野景裕, 瀧正志, 岡敏明, 酒井道生, 白幡聡, 高田昇, 高松純樹, 竹谷英之, 花房秀次, 日笠聡, 福武勝幸, 藤井輝久, 松下正, 三間屋純一, 吉岡章, 嶋緑倫, 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会, インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン. *日本血栓止血学会誌.* 19, 520-539, 2008.

長谷川 護

- 1) Ohmori T, Ishiwata A, Kashiwakura Y, Madoiwa S, Mitomo K, Suzuki H, Hasegawa M, Mimuro J, Sakata Y. Phenotypic correction of hemophilia A by ectopic expression of activated factor VII in platelets. *Mol Ther.* 16(8):1359-65, 2008.
- 2) Miyazaki, M., Ikeda, Y., Yonemitsu, Y., Goto, Y., Kohno, R.I., Murakami, Y., Inoue, M., Ueda, Y., Hasegawa, M., Tobimatsu, S., Sueishi, K., and Ishibashi, T. Synergistic neuroprotective effect via simian lentiviral vector mediated simultaneous gene transfer of human pigment epithelium-derived factor and human fibroblast growth factor-2 in rodent models of retinitis pigmentosa. *J. Gene Med.* 10(12): 1273-12181, 2008.

天野 景裕

- 1) 白幡聡, 嶋緑倫, 岡敏明, 天野景裕, 花房秀次, 瀧正志, 三間屋純一, 松下正, 高松純樹, 日笠聡, 小阪嘉之, 須賀健一, 酒井道生, 梶原真清恵, 高田昇, 吉岡章: 国内のインヒビター保有血友病患者における遺伝子組み換え活性型凝固第VII因子製剤(注射用ノボセプン®)の高用量単回投与に関する臨床研究. *日本血栓止血学会誌* 19(2):244-256, 2008.

小林 英司

- 1) Wakai, T., Sugimura, S., Yamanaka, K., Kawahara, M., Sasada, H., Tanaka, H., Ando, A., Kobayashi, E., Sato, E.: Production of Viable Cloned Miniature Pig Embryos Using Oocytes Derived from Domestic pig Ovaries. *Cloning Stem Cells* 10(2): 249-262, 2008
- 2) Wakai, T., Tanaka, H., Yamanaka, K., Sugimura, S., Sasada, H., Kawahara, M., Kobayashi, E., Sato, E.: Induction of estrus in pubertal miniature gilts. *Animal reproduction sciences* 103: 193-198, 2008.
- 3) Hara, M., Murakami, T., Kobayashi, E.: In vivo bioimaging using photogenic rats: Fate of injected bone marrow derived mesenchymal stromal cells. *Journal of Autoimmunity* 30(3): 163-171, 2008.

小田原 隆

- 1) Nagai H, Iwasaki N, Odawara T, and Okada S. Actual status of AIDS-related lymphoma management in Japan. *Int J Hematol.* 87:442-443, 2008.
- 2) Hosoya N, Miura T, Kawana Tachikawa A, Koibuchi T, Shioda T, Odawara T, Nakamura T, Kitamura Y, Kano M, Kato A, Hasegawa M, Nagai Y, and Iwamoto A. Comparison between Sendai virus and Adenovirus vectors to transduce HIV-1 genes into human dendritic cells. *J Med Virol.* 80(3):373-82, 2008.

瀧 正志

- 1) S. Tatsunami, J. Mimaya, A. Shirahata, J. Zelinka, I. Horova, J. Hanai, Y. Nishina, K. Ohira, M. Taki: Current status of Japanese HIV-infected patients with coagulation disorders: coinfection with both HIV and HCV, *Int J Hematol*, 2008, in press
- 2) 立浪 忍, 三間屋純一, 白幡聡, 花井十伍, 仁科豊, 大平勝美, 桑原理恵, 浅原美恵子, 瀧 正志: 本邦の HIV 感染血友病における HIV/AIDS 関連の集計数, *日本エイズ学会誌*, 10(3):131-136, 2008.

研究課題：服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究

課題番号：H18-エイズ一般-001

主任研究者：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 センター長)

分担研究者：池田 和子(国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター 患者支援調整官)、栗原 健(独立行政法人国立病院機構東京都病院 薬剤科 薬剤科長)、廣常 秀人(独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 精神神経科 神経科科長)、山中 京子(大阪府立大学 人間社会学部 准教授)、西澤 雅子(国立感染症研究所 エイズ研究センター 厚生労働技官)、小田原 隆(東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症分野 講師)

1. 研究目的

治療の進歩によって HIV 感染症は慢性疾患になったが、治癒はなく、抗 HIV 薬の服薬アドヒアランスの向上・維持が重要である。本研究の目的は継続的服薬に伴う服薬者の精神・心理的、身体的、社会・経済的負担を明らかにし、その軽減のための支援方法の開発である。さらに本研究の遂行のために「チーム医療マニュアル」の周知と改訂作業、抗 HIV 療法の最新知見に基づき治療ガイドラインの改訂、副作用等薬剤関連情報のホームページの充実、携帯電話による服薬支援システム(忘れちゃだメール)の構築と改良を目的とした。今年度が最終年度であるので、最後の目的として今後も継続が必要な研究課題を提案する事とした。

2. 研究方法

本研究では服薬者の精神・心理的、身体的、社会経済的負担と施設側負担などの検討のため、次の研究を実施した。

①患者のセルフケア評価ツール開発：服薬をセルフケアの一環と捉え ACC と大阪医療センター通院中の HIV 感染症患者に自記式アンケート調査を行った。アンケート項目は文献レビュー、ブロック拠点病院担当看護師とのグループインタビューなどを経て作成した。「セルフモニタリング」、「内服」、「受診・サポート」、「感染予防・セックス」、「食事・運動」、「精神」の6領域で31項目のセルフケア項目と59項目のバリア項目を作成し調査した。

②精神・心理的負担に関する研究：全国のブロック拠点病院で協力を得られた HIV 担当看護師の施設の平成17年度新規 HIV 感染症患者を対象に精神科等の受診状況や保健行動について診療録から調査票を用いて調査した。

③薬剤耐性情報の把握：主要25施設に対し保険収載後の薬剤耐性検査の実施状況と保険収載に関する意見と要望をアンケート調査した。

④HIV 診療におけるヘルスケアチームに関する研究：全国のブロック拠点病院のチーム構成員に対して無記名自記式のアンケート調査を行った。英文文献を参考に研究グループにて項目を作成した。多職種チームに関する基本的考え方(19項目)、現在の所属チームで各自の関与行動(21項目)、自分の所属チームへの認識・評

価(25項目)などであった。

⑤施設側要因として拠点病院における抗 HIV 薬剤の調査：平成20年5月の投票例での抗 HIV 薬の組み合わせ、採用・在庫状況、過去1年間の抗 HIV 薬の廃棄量、ならびに院外処方箋の発行状況につき全拠点病院にアンケート調査を行った。

⑥忘れちゃだメール：今年度は利用者へのアンケート結果を参考に変更等の改善を行った。

⑦服薬支援ホームページ：患者に分かりやすい抗 HIV 療法の解説方法を検討し、提供する新薬の情報収集と掲載内容の検討を行った。

⑧抗 HIV 治療のガイドライン：ア) HIV 感染症の治療や病態に関する新知見を、主要英文誌や内外の学会から収集し改訂した。今年度は若手委員を加えた11人で改訂作業を行った。イ) 初回療法で推奨されている代表的処方につき個々の推奨根拠の臨床試験データを論文発表や学会発表からまとめ、web上でビジュアルに参照できるようにする。

(倫理面への配慮)

研究の実施にあたっては、疫学研究に関する倫理指針を遵守した。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除に留意し実施にあたっては、患者への分かりやすい説明を行いながら十分な理解(インフォームドコンセント)を得た。患者等の個人情報を含むデータを扱う研究では施設の倫理委員会の承認を得た後に実施した。

3. 研究結果

今年度の主な研究結果を次に記す。

①患者のセルフケア評価ツール開発：回収数332部(83%)。セルフケアのスケールが高い項目は「規則正しい食事」「セックスの相手へコンドーム使用を提案」「コンドームの正しい使用」「内服忘れの対処」などであった。セルフケアバリアのスケールが高い項目は「老後の支援体制への不安」「病气罹患による制限」「病気の偏見や誤解」「感染による自責の念」などであった。「セルフモニタリング」では40歳以上の方が、それ未満よりもスケールが高く、「Safer Sexの実践」ではMSMよりそれ以外の方が高く、告知者がいる方が精神的健康の維持が高かった。

②精神・心理的負担

に関する研究：回答を得た5施設の対象期間中の新規患者数は合計240名。1施設は精神科等が院内になく、また他の1施設は精神科入院病床がなかった。精神科等を持つ4施設の合計患者数232名のうち精神科等の受診者は25名(10%)。受診のきっかけは感情障害12名(28%)、睡眠の問題11名(26%)、ストレスによる心身状態障害6名(14%)、認知機能変化や障害5名(12%)などであった。保健行動に関して、精神科等の受診の有無で2群間を比較したところ、6ヶ月以上の定期受診中断例あるいは服薬の自己中断例は精神科等の受診群に多かった。③薬剤耐性情報の理解：保険収載後の薬剤耐性検査は回答65例中42例で保険制度を利用していた。保険収載後も新規患者への検査実施数は「不変」が最多の14例(44%)、「増加」7例(22%)が次いだ。治療中の患者では不変が12例(41%)で最多であった。NRTI、NNRTI及びPIの3クラス耐性を持つ患者(14%)の中で耐性検査実施は43%にとどまった。④HIV治療におけるヘルスケアチームに関する研究：回収は、全体が185部(76%)、医師98部(75%)、看護師33部(93%)、薬剤師25部(80%)、MSW12部(55%)、カウンセラー6部(73%)、その他11部(92%)であった。⑤拠点病院における抗HIV薬の調査：回収数は235(回収率63%)。過去の調査と同様、針刺し事故で推奨されている薬剤の採用率は60~80%と依然として高かった。回答施設の総在庫金額は約3億7千5百万円、昨年1年間の総廃棄金額は薬価ベースで約950万円。1施設あたりの在庫リスクは約160万円であった。抗HIV薬の組み合わせの上位10種類の内、6種類までが1日1回服用であった。院外処方せん発行率は過去の調査と同様であり、発行施設は約15%前後を推移していた。⑥忘れちゃだメール：昨年度実施の利用者向けアンケートの結果を検討し、次の機能改修(利用者別にON/OFF設定可)を実施した。外来日通知機能、お知らせメールのスヌーズ機能、服薬応答した旨の確認メールの送信機能、服薬予告メールの送信機能等。利用状況としては長期的な利用が確認できたが、80%以上の応答と20%以下の応答の二極化していた。⑦服薬支援ホームページ：新薬アイセントレス錠、ストックリン錠、ブリジスタ錠の添付文書などの追加。抗HIV薬全般に関するQ&A、薬剤耐性HIVインフォメーションセンターにリンクなど。さらに、患者さんが重大な副作用を早期発見できる支援ツールとして副作用ナビゲーションシステムを開発中。⑧抗HIV治療のガイドライン改訂：主要な点は、無症候患者の治療開始でCD4値が高値の場合の個別の治療開始判断の考え方、初回治療の推奨/代替処方国内での適応承認状況なども考慮して改訂、新規薬

剤ラルテグラビア、エトラビルン、マラビロックの使用の考え方などである。さらに推奨されている主要組み合わせ(8通り)に関するエビデンスとなる臨床試験データをまとめ、web上で参照ができる様に作成中である。

4. 考察

本研究から、服薬アドヒアランスの向上・維持に関わる要因が当初の予想以上に存在する事が認められ、しかも、多岐に亘り、複雑である事が明らかになった。対策は要因別である事が必要と考えられた。年々、新薬と新知見が登場するため、わが国の抗HIV治療のガイドラインの改訂は、今後も必要と考えられた。本研究で開発した携帯を用いた忘れちゃだメールや、ホームページでの薬剤情報提供は新しい服薬支援ツールとして今後も開発継続が期待される。HIV診療のチーム医療については、今後も研究が必要と考えられ、機を見てマニュアルの改訂も必要と考えられた。

5. 自己評価

1) 達成度について

計画に従い、研究成果を概ね達成できた。予定より遅れている研究も年度内に終了できる見通しである。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV診療におけるチーム医療マニュアル、抗HIV治療のガイドライン、ホームページを利用した薬剤情報の提供、携帯電話を利用した服薬支援システムの構築など、独創的かつ社会的意義の高い研究を実施した。

3) 今後の展望について

前述した研究は今後も継続する必要があると考える。

6. 結論

服薬アドヒアランスの向上および維持についての研究を実施し、成果を得た。患者側には精神・心理的、身体的、社会経済的負担があり、阻害因子と促進因子がある事が明らかになった。施設側にも負担因子があった。本研究により、上記の詳細につき解明が進んだ。服薬支援ツールの開発に加え、チーム医療マニュアルや抗HIV治療ガイドラインの改訂作業を順調に行うことが出来た。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

なし

研究発表

主任研究者

白阪 琢磨

- 1) Kuwahara T, Makie T, Yamamoto Y, Yoshino M, Yagura H, Sano T, Kojima K, Higasa S, Shirasaka T. Burden on AIDS-specialized hospitals in Japan, based on the number of patients taking anti-HIV drugs. *Pharm. Regul. Sci.* 39(7): 421-426, 2008
- 2) Sasakawa A, Yamamoto Y, Yazima K, Sakai M, Uehira T, Sirasaka T, Makie T. Liposomal amphotericin B for a case of intractable cryptococcal meningoencephalitis and immune reconstitution syndrome. *The Journal of Medical Investigation* 55(3, 4):292-296, 2008
- 3) 白阪琢磨:HIV感染症専門薬剤師・HIV感染症薬物療法認定薬剤師③医療チームからの期待,月刊薬事 50(10):105-107, 2008
- 4) 白阪琢磨:HIV感染症治療の最前線と課題,日本医事新報 4401:56-62, 2008
- 5) 白阪琢磨:HIV感染症治療におけるチーム医療,治療学 42(5):51-55, 2008
- 6) 下司有加, 治川知子, 龍香織, 垣端美帆, 立花泉, 古金秀樹, 上平朝子, 白阪琢磨:HIV担当看護師の患者支援の現状,第22回日本エイズ学会学術集会・総会,大阪,2008年11月
- 7) 上平朝子, 大谷成人, 富成伸次郎, 坂東裕基, 谷口智宏, 矢嶋敬史郎, 小川吉彦, 矢倉裕輝, 吉野宗宏, 渡邊大, 白阪琢磨:新規抗HIV薬(Darunavir,Raltegravir,Etravirine)の使用経験,第22回日本エイズ学会学術集会・総会,大阪,2008年11月
- 8) 吉野宗宏, 矢倉裕輝, 栗原健, 坂東裕基, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, 谷口智宏, 笹川淳, 大谷成人, 富成伸次郎, 渡邊大, 上平朝子, 白阪琢磨:ロピナビル・リトナビル(LPV/r)の1日2回から1日1回投与へのスイッチ試験,第22回日本エイズ学会学術集会・総会,大阪,2008年11月
- 9) 矢倉裕輝, 吉野宗宏, 坂東裕基, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, 谷口智宏, 大谷成人, 富成伸次郎, 渡邊大, 上平朝子, 白阪琢磨, 栗原健:ロピナビル・リトナビル配合剤のトラフ値と脂質系への影響及びテノホビル血中濃度との相関に関する検討,第22回日本エイズ学会学術集会・総会,大阪,2008年11月
- 10) 矢倉裕輝, 吉野宗宏, 栗原健, 坂東裕基, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, 谷口智宏, 大谷成人, 富成伸次郎, 渡邊大, 上平朝子, 白阪琢磨:ロピナビル・リトナビル配合剤の初回治療における有効性及び安全性に関する剤型間の比較検討,第22回日本エイズ学会学術集会・総会,大阪,2008年11月
- 11) 吉野宗宏, 矢倉裕輝, 栗原健, 坂東裕基, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, 谷口智宏, 笹川淳, 大谷成人, 富成伸次郎, 渡邊大, 上平朝子, 白阪琢磨:Tenofovir長期投与における腎機能の評価(第2報),第22回日本エイズ学会学術集会・総会,大阪,2008年11月
- 12) 白阪琢磨:HIV感染症専門・認定薬剤師一制度の概要と認定要件,専門・認定薬剤師への期待一,第22回日本エイズ学会学術集会・総会,大阪,2008年11月
- 13) 栗原健, 吉野宗宏, 佐野俊彦, 小島賢一, 日笠聡, 白阪琢磨:拠点病院における抗HIV療法と薬剤関連アンケート調査結果(第五報),第22回日本エイズ学会学術集会・総会,大阪,2008年11月

分担研究者

池田 和子

- 14) 荒井理那, 伊藤紅, 池田和子, 大金美和, 武田謙治, 山田由紀, 杉野祐子, 石垣今日子, 八銀類子, 島田恵, 岡慎一:HIV感染症患者の初診から5年間の療養経過に関する実態調査 第一報「治療・受診・社会資源の活用状況」,第22回日本エイズ学会学術集会・総会,大阪,2008年11月

- 15) 伊藤紅、荒井理那、池田和子、大金美和、武田謙治、山田由紀、杉野祐子、石垣今日子、八嶽頼子、島田恵、岡慎一: HIV 感染症患者の初診から5年間の療養経過に関する実態調査 第二報「在宅療養支援の導入」。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月

柴原 健

- 16) Kuwahara T, Makie T, Yamamoto Y, Yoshino M, Yagura H, Sano T, Kojima K, Higasa S, Shirasaka T. Burden on AIDS-specialized hospitals in Japan, based on the number of patients taking anti-HIV drugs. *Pharm. Regul. Sci.* 39(7): 421-426, 2008
- 17) 柴原健、吉野宏宏、佐野俊彦、小島賢一、日笠聡、白阪琢磨: 拠点病院における抗 HIV 療法と薬剤関連アンケート調査結果 (第4報)。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月

廣常 秀人

- 18) 安尾利彦、早林綾子、大谷ありさ、森田眞子、仲倉高広、下司有加、廣常秀人、白阪琢磨: 大阪医療センターにおける HIV 感染症患者の精神状態および保健行動に関する分析: 第1報。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
- 19) 早林綾子、安尾利彦、大谷ありさ、森田眞子、仲倉高広、下司有加、廣常秀人、白阪琢磨: 大阪医療センターにおける HIV 感染症患者の精神状態および保健行動に関する分析: 第2報。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月

山中 京子

- 20) 山中京子、児玉憲一: 中核拠点病院におけるカウンセリング体制に関する研究-医療者への聞き取りなど近畿ブロックにおける予備的調査の結果より。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
- 21) 神谷昌枝、石川雅子、一色ミユキ、菊池恵美子、佐藤愛子、高橋義博、高田知恵子、辻麻理子、濱口元洋、牧野麻由子、山中京子: 派遣カウンセリング制度の効果的運用に関する研究。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
- 22) 仲倉高広、尾谷ゆか、佐藤愛子、牧野麻由子、北志保里、菊池恵美子、喜花伸子、辻麻理子、山中京子、白阪琢磨: カウンセリングの機能とカウンセラー同士の連携の類型化の試み~地域に応じたカウンセリング体制の構築を目指して~。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月
- 23) 藤本恵里、大谷ありさ、仲倉高広、早林綾子、森田眞子、安尾利彦、奥田剛士、山中京子: HIV 医療におけるカウンセリング制度の周知に関する研究。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月

西澤 雅子

- 24) 巽正志、松田昌和、橋本修、西澤雅子、石子博昭、杉浦互、山本直樹: 薬剤耐性ウイルスの感染性分子クローンを軸にしたGenotypeとPhenotypeをつなぐ実験解析系について。第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008年11月

小田原 隆

- 25) Nagai H, Iwasaki N, Odawara T, and Okada S. Actual status of AIDS-related lymphoma management in Japan. *Int J Hematol* 87:442-443, 2008
- 26) 小田原隆: 抗HIV療法1 理解に必要なウイルスの基礎知識、治療学42: 495-500、2008

研究課題：自立困難な HIV 陽性者のケア・医療に関する研究

課題番号：H19-エイズ一般-005

主任研究者：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 センター長）
 分担研究者：永井 英明（独立行政法人国立病院機構東京病院 呼吸器科 呼吸器科医長）、小西 加保留（関西学院大学 人間福祉学部 教授）、島田 恵（国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター 看護支援調整官）、下司 有加（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 看護部 副看護師長）、杉浦 互（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 部長）

1. 研究目的

HIV 感染症の予後は大きく改善したが、エイズ発病での発見例が後を絶たない。それらの中には治療で病状が安定しても、未だにエイズ発病に伴う障害が後遺症となり、自立困難となる例が出現している。さらに加齢に伴う障害で要介護状態となる例も散見されている。HIV 診療における拠点病院（以下、拠点病院）の主な役割は急性期医療の提供であり、前述の様な、安定した病状の自立困難例は本来、主たる診療対象ではない。かかる症例には抗 HIV 療法を継続しつつ社会福祉施設への収容等が必要な場合がある。そのためには拠点病院等と社会福祉施設等との円滑な連携が必要となる。本研究では拠点病院、社会福祉施設、療養型病床等における入院や受け入れ状況に関する先行調査研究を踏まえ、社会福祉施設等での受け入れの実態を明らかにし医療と福祉の連携構築を目指す。

2. 研究方法

本研究班で本年度は次の研究を行った。1) 在宅療養支援導入調査 ①全国の拠点病院 372 施設の看護師に無記名自記式調査票を郵送しアンケート調査を行い、在宅療養の経験の有無等を調査した。②近畿の看護協会の施設会員等の訪問看護ステーション計 717 事業所を対象にアンケート調査を実施し、調査結果から各事業所を「受け入れ困難群」、「受け入れ未経験であるが受け入れ可能群」、「受け入れ経験あり受け入れ可能群」の3群に分類。「受け入れ困難群」を「受け入れ可能群」へ、「受け入れ未経験群」を「受け入れ経験あり受け入れ可能群」へと移行すべく各事業所の準備性に応じた直接的介入としての訪問看護師研修を行い、研修後にアンケート調査を実施、研修の効果を検討した。研修後、研修参加の動機、研修への参加経験、研修内容の評価、HIV 陽性者受け入れに関する意識の変化、支援依頼に対する受け入れに関して研修参加者にアンケート調査を行った。2) 社会福祉施設の受け入れ促進前年度に開催した社会福祉施設9カ所と職能団体1カ所での研修および意見交換会時に回収したアンケートの自由記載部分をテキストマイニング手法で更なる分析を行

い、①HIV 感染症に対する理解や対応への不安、②研修を踏まえ組織内での今後の取組み、③地域におけるシステム作りと医療機関との連携、④行政への要望の各項目を分析した。3) ケア支援マニュアル作成 要介護状態で自立困難な HIV 感染者を支援するための実践モデルの総合的フローチャート作成を進めた。4) 重複感染例の HBV ゲノタイプ解析 昨年度の研究から自立困難な青壮年層の存在が指摘され、本年度は HIV/HBV 重複感染例の解析を加えた。患者血漿より核酸精製キットを用いて HBV のゲノムを抽出し、PCR にてゲノム全長を増幅し自動核酸配列解析装置にて遺伝子配列解析を行った。得られた配列は Clustal W にて alignment を行い、近隣接合法にて系統樹作成後、各配列のゲノタイプを判定した。

（倫理面への配慮）

研究にあたっては、疫学研究に関する倫理指針を遵守した。患者個人情報を含むアンケートあるいは検体を取り扱う研究においては、主たる研究施設の倫理委員会（あるいは相当する委員会）で審査を受け承認後に実施した。

3. 研究結果

1) 在宅療養支援導入調査 ①全国拠点病院アンケート調査 回答は 78 施設（回収率 21%）であった。「在宅療養支援の経験がある」が 36 施設（46%）、「HIV 担当看護師の有無」では 29 施設（37%）が「いない」と回答した。昨年7月の入院患者で「在宅療養支援が必要」は 17 施設、19 例であり、年代は「40 才代」が 7 例で最多であった。平成 19 年に在宅療養支援を行った施設は 15 施設、26 例であった。その「依頼内容（複数回答）」は「運動機能障害への依頼」が半数で最も多く、「依頼内容」は、「家族への支援」が半数で最多であり、「理由」は「家族のサポート力不足（43%）」「家族の心理的要因（36%）」「重症（36%）」であった。「在宅療養支援が必要であったが導入できなかった」施設は 10 施設であった。②訪問看護ステーションアンケート調査と介入 アンケート回収率 46%（328 事業所）。「受け入れ可能群」10%、「受け入れ未経験群」67%、「受け入れ困難群」22%、「無回答」1%（3 事業所）であ

った。「受け入れ未経験群」もしくは「受け入れ困難群」が今後 HIV 陽性者を受け入れるための準備として必要な項目は、「職員の協力・理解」が 90%以上の回答であり、「知識の普及のための研修を希望するか」の問いでは 81% (267 事業所) が「希望する」であった。既に実施した 3カ所での訪問看護研修会は 118 名が参加した。研修後アンケートでは、79%が「自己研鑽目的」であった。研修内容に関しては、90%以上が「理解でき」、研修後の意識の変化は、「変化した」59%、「変化していない」25%、「どちらともいえない」16%であった。今後の受け入れに関して 40%が「受け入れ可能」であった。また、全体討議で「職務感染暴露後の対応や患者の急変時の対応」など「地域の病院（拠点病院など）との連携を強く希望する」との意見があった。2)社会福祉施設の受け入れ促進 アンケート調査の自由記載のテキストマイニング手法での分析では ①HIV 感染症に対する理解や対応への不安 漠とした不安が軽減されたが、具体的な場面で不安や偏見の解消には不安が残っている、②組織内での今後の取組み 当事者の立場に立つという意識を背景に、自らも積極的に関わる行動を起す一方で、感染や血液に関する具体的な知識を正しく身に付け、伝えることが重要、③地域におけるシステム作りおよび医療機関との連携 連携や（急変時の）受け入れへの不安があり、具体的な支援病院に関する情報を密にバックアップ、相談体制を樹立する、④行政への要望 正しい知識の普及と共に、金銭的、人的受け入れ体制作りへの取り組みを求める、が抽出された。3)ケア支援マニュアル作成 要介護状態で自立困難な HIV 感染者を支援するための実践モデルの総合的フローチャート作成中である。4)重複感染例の HBV ゲノタイプ解析 解析を行った 36 例は全て男性同性間性的接触での HIV 感染例であり、HIV はサブタイプ B であった。一方 HBV のゲノタイプは 30 例が A、6 例が C と判定された。系統樹解析ではゲノタイプ A の遺伝子配列はいずれも酷似していたが、ゲノタイプ C の症例はゲノタイプ A の症例と遺伝的距離が離れていた。

5. 考察

1)在宅療養支援導入調査 全国拠点病院へのアンケート調査結果は、現在、解析中であるが、回答率が低率であった一因として、本研究の対象患者が全受診患者の少数にとどまるためと推定された。近畿の訪問看護ステーションの現状調査と介入では、HIV 感染症に関する職員教育の実

施と理解、実際の訪問開始後のバックアップ体制が整備されれば、受け入れが可能となる事業所が多いと示唆された。2)社会福祉施設の受け入れ促進 全体として受け入れ意向に関する分析結果は、先行研究の結果に沿うものであった。すなわち、感染や血液への具体的な対応への理解促進と行動支援、研修やマニュアルの必要性、連携やバックアップ体制の保障、コストや人員などハード面への対策などであった。3)ケア支援マニュアル作成 HIV チーム医療の内容が施設によって異なる中、職種に拘わらずに、支援困難の内容とその解決方法を指南できる実践モデル（フローチャート）を作成する意義は大きいと考える。4)重複感染例の HBV ゲノタイプ解析 HBV のゲノタイプは従来日本の主流であった C から北米などで流行する A になっている事が示された。また観察された HBV ゲノタイプ A の遺伝子の多様性はゲノタイプ C と比較すると著しく狭く、ゲノタイプ A の HBV は最近加わったと推察された。

5. 自己評価

1) 達成度について

今年度は研究の 2 年目であり、研究によって進捗状況に違いがあるものの、研究成果を概ね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

本研究で対象となる自立困難患者には医療と福祉の両者のニーズが長期にわたって必要であり、社会福祉施設の受け入れ態勢の整備と、医療と社会福祉の連携の構築は重要な課題と言え、本研究の社会的意義は高い。

3) 今後の展望について

本研究で自立困難な HIV 陽性者へのケアと医療提供には多くの課題がある事が、ある程度まで明らかになった。今後は課題の改善に向けた研究の遂行が必要と考える。

6. 結論

病状安定にも関わらず長期療養が必要な自立困難例が全国拠点病院等に少なからず存在し、拠点病院から社会福祉施設への移行は容易ではない。今後は、社会福祉施設の受け入れ態勢を整えるだけでなく、地域の医療と福祉との相互連携体制の構築が重要と考える。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

研究発表

主任研究者

白阪 琢磨

- 1) Hidaka Y, Operario D, Takenaka M, Omori S, Ichikawa S, Shirasaka T. Attempted suicide and associated risk factors among youth in urban Japan, *Soc Psychiatr Psychiatr Epidemiol* 43(9):751-7, 2008
- 2) 白阪琢磨: エイズ医療の課題(1): ブロック拠点病院によるチーム医療体制の現状と課題, *保健医療科学* 56(3):186-191, 2007
- 3) 富成伸次郎、矢嶋敬史郎、谷口智宏、渡邊大、上平朝子、白阪琢磨: HIV 感染症患者の入院治療の臨床的検討。第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008 年 11 月
- 4) 富成伸次郎、谷口智宏、矢嶋敬史郎、渡邊大、山本善彦、上平朝子、白阪琢磨: 当科で入院加療を要した赤痢アメーバ感染症患者の臨床的検討。第 82 回日本感染症学会総会、島根、2008 年 4 月
- 5) 上平朝子、矢嶋敬史郎、谷口智宏、富成伸次郎、渡邊大、山本善彦、白阪琢磨: 当院における HIV 患者の CMV 感染症の現状。第 82 回日本感染症学会総会、島根、2008 年 4 月
- 6) 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
- 7) 白阪琢磨: 社会福祉施設と HIV 陽性者。(社) 兵庫県老人福祉事業協会平成 19 年度「施設長研修会」、兵庫、2007 年 11 月

分担研究者

永井 英明

- 8) 永井英明、池田和子、織田幸子、城崎真弓、菅原美花、山田由美子、今井敦子、遠藤卓、大野稔子、河部康子、小西加保留、山田三枝子: 緩和ケア病棟における後天性免疫不全症候群患者の受け入れについての検討、*医療* 62(8):436-439, 2008
- 9) 永井英明、池田和子、織田幸子、城崎真弓、菅原美花、山田由美子、今井敦子、遠藤卓、大野稔子、河部康子、小西加保留、山田三枝子: 長期療養が必要な HIV 感染者の受け入れ施設についての検討、*医療* 62(11):628-631, 2008
- 10) 永井英明: 【結核】結核の病態 HIV 感染と結核、*臨床検査* 52(10):1115-1118, 2008
- 11) 永井英明: HIV 合併結核の現状と展望、*呼吸器科* 11:423-427, 2007
- 12) 永井英明、川辺芳子、有賀晴之、嶋山文子、島田昌裕、久能木真喜子、松井芳憲、川島正裕、鈴木純子、大島信治、益田公彦、松井弘稔、田村厚久、長山直弘、赤川志のぶ、町田和子、倉島篤行、四元秀毅: HIV 感染症における結核感染診断に対するの QuantiFERON-TB 第 2 世代の有用性についての検討、*結核* 82:635-640, 2007

小西 加保留

- 13) 小西加保留: HIV 陽性者の就労に関わる実態と課題、*電機連合 NAVI*. 21:2-9, 2008
- 14) 小西加保留、葛田衣重: 「おたきりエイズ患者」に対する地域生活支援一固有の脆弱性とソーシャルワーカーの役割、*ソーシャルワーク研究* 34(2):56-65, 2008
- 15) 小西加保留: 介護を要する感染者を地域で支えるー医療・保健・福祉をつなぐ視点と“ツボ”をさぐるー。第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008 年 11 月

- 16)小西加保留:進まない HIV 感染者歯科医療体制 その根本にあるのは何か。第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008 年 11 月
- 17)峰島里奈、小西加保留:社会福祉施設における HIV 陽性者受け入れの課題～研修後のアンケート調査の結果から～。日本社会福祉学会、岡山、2008 年 10 月

島田 恵

- 18)島田恵、織田幸子、池田和子:HIV/AIDS コーディネーターナースのコンサルテーションによる退院調整の検討。第 2 回日本慢性看護学会学術集会、東京、2008 年 6 月
- 19)織田幸子、池田和子、島田恵:HIV/AIDS 患者の長期社会的入院に関する実態調査。第 2 回日本慢性看護学会学術集会、東京、2008 年 6 月

下司 有加

- 20)下司有加、治川知子、龍香織、垣端美帆、山川文香、立花泉、岡村稔子、古金秀樹、上平朝子、白阪琢磨:HIV 専従看護師の患者支援の現状。第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008 年 11 月
- 21)下司有加、安尾利彦、仲倉高広、白阪琢磨:初診患者における HIV 専従看護師と臨床心理士の連携状況の報告。第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008 年 11 月
- 22)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
- 23)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、下司有加、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
- 24)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、笹川淳、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

杉浦 互

- 25)Deforche K, Camacho RJ, Grossman Z, Soares MA, Van Laethem K, Katzenstein DA, Harrigan PR, Kantor R, Shafer R, Vandamme AM. Non-B Workgroup. Bayesian network analyses of resistance pathways against efavirenz and nevirapine. *AIDS* 18:22(16):2107-15, 2008
- 26)Furuya K, Omura M, Kudo S, Sugiura W, Azuma H. Recognition profiles of microsporidian *Encephalitozoon cuniculi* polar tube protein 1 with human immunoglobulin M antibodies, *Parasite Immunol* 30(1):13-21, 2008
- 27)Yoshida S, Gatanaga H, Itoh T, Fujino M, Kondo M, Sadamasu K, Kaneda T, Gejyo F, Shirasaka T, Mori H, Ueda M, Takata N, Minami R, Suigura W and the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Prevalence of drug resistance associated mutations in newly diagnosed HIV/AIDS patients in Japan from 2003-2007, *Antiviral Therapy* 13(3):A162, 2008
- 28)Okuma K, Tanaka R, Ogura T, Ito M, Kumakura S, Yanaka M, Nishizawa M, Sugiura W, Yamamoto N, Tanaka Y. Interleukin-4/Transgenic hu-PBL-SCID Mice: A Model for the Screening of Antiviral Drugs and Immunotherapeutic Agents against X4 HIV-1 Viruses, *J Infect Dis.* 197(1):134-41, 2008

研究課題：中核拠点病院において行われるカウンセリングの質を向上させる研究

課題番号：H20-エイズ-一般-006

主任研究者：山中 京子（大阪府立大学人間社会学部 准教授）

分担研究者：児玉 憲一（広島大学大学院教育学研究科 教授）、安尾 利彦（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 心理療法士）、内野 修司（広島大学保健管理センター 准教授）

1. 研究目的

HIV医療体制は、現在まで8つのブロック拠点病院および一般拠点病院を中心に整備されてきた。しかし、ブロック拠点病院への患者集中が進行し、このままではブロック拠点病院における包括医療の質的低下を招くのではないかと懸念され、ブロック拠点病院に次ぐ診療拠点として中核拠点病院が制定された。中核拠点病院は診療経験などにより選定されたが、その心理社会的支援機能においてはブロック拠点病院に比べ、いまだ未整備と言わざるを得ない。本研究は、この中核拠点病院の心理社会的支援機能の整備に資するため、その支援機能のうちで特に専門的カウンセラー（以下Co.と略記）によるカウンセリング機能に焦点づけ、その質的な向上を最終目的として実施された。

今年度の具体的な研究目的は、（1）中核拠点病院のカウンセリング体制の現状把握および課題抽出（研究1）、（2）医師や看護師によるCo.導入方法の明確化および導入の力量形成のための具体的介入の実施（研究2）、（3）Co.の専門的力量的形成上の課題の明確化（研究3）、である。

2. 研究方法

研究1 中核拠点病院におけるカウンセリング実施体制に関する研究：本調査に先立ち、近畿ブロックの4中核拠点病院の医師などに聞き取り調査を実施し、その結果を元に、医師向けアンケート調査を実施した。

研究2 カウンセリングの具体的導入方法の明確化に関する研究：カウンセリング導入に豊富な経験を有するブロック拠点病院の看護師を中心にフォーカス・グループ・ディスカッション（以下FGDと略記）を実施し、その結果を盛り込んだ医療者対象のワークショップ（以下WSと略記）を日本エイズ学会で開催し、参加者に対してアンケート調査を実施した。

研究3 カウンセラーの力量形成に関する研究：当初は、中核拠点病院に新たに配置されたCo.（以下中核Co.と略記）を対象に問題解決型FGDを計画したが、制度立ち上げ準備のため多くの参加が見込めなかったため、個別的な聞き取り調査を実施した。また、その結果を元にCo.に

対するアンケート調査を1月中旬に実施予定。

（倫理面への配慮）

アンケート調査、聞き取り調査、FGDにおいては、事前に、対象者に対して、調査目的、調査主体、調査項目、テープ録音の許諾（質的調査のみ）、調査結果の公表方法、個人情報保護などについて文書や口頭で説明し、同意が得られた者にのみ研究を実施した。

3. 研究結果

研究1：全国54カ所の中核拠点病院の医師（各病院診療責任者1名）を対象にアンケート調査票を配布。回収数28ヶ所、回収率52%（1/5現在）。Co.利用群は21ヶ所75%で、利用Co.の種類では、派遣Co.13ヶ所、中核Co.6ヶ所、院内一般Co.8ヶ所であった。7ヶ所で複数タイプのCo.を利用していた。利用群の90%がカウンセリングの効果を「役立った」と評価し、効果があった事柄として、患者に対する「気持ちの安定」、「人間関係上の問題の整理・解決」など、スタッフに対する「患者の心理社会的状態への理解の深まり」が上位項目となった。また利用上の課題として、「患者とCo.の日程調整がむづかしい」、「患者が求めない」、「導入の判断がつきにくい」などが上位項目となった。一方未利用群（7ヶ所）では、「患者が求めない」のほか「雇用する適当な人材が見つからない」、「制度情報が得にくい」などが上位項目となった。Co.支援を期待するテーマ（全回答者を対象）としては、「告知後の動揺」を始め、「家族・配偶者・パートナーへの告知」、「家族・パートナーとの関係」など人間関係上の課題、「孤独感・孤立感」、「人生への不安・不確実感」、「生きる意欲の減退」など情緒や気分に関する課題が上位項目となった。

研究2：FGDの質的分析の結果、カウンセリング導入に豊富な経験を有する看護師は、Co.の利用を患者に勧める場合のアセスメントで、患者のストレスコーピングのあり方、セクシュアリティへの葛藤の程度、精神疾患の既往などを判断材料としていた。Co.利用を患者に提案する際には、Co.のイメージの修正、Co.利用に関する今までの他の患者の経験を伝えることなどを行うほか、動機づけのための具体的な言葉かけなどを行っていた。上記結果を盛り込んだ相

互交流型WSを開催した。参加者は68名で、アンケートの回収数は32部(回収率47%)であった。回答者の69%が導入上の課題をもっており、その内容は、「患者が求めない」、「どう勧めたらよいか分からない」、「Co.の支援内容がわからない」であった。WSにおいて課題解決の具体的方法が見つかったかの問いに、76%が「見つかった」と答え、その内容では、「患者への勧め方」、「Co.支援内容や効果」などであった。

研究3 : Co.対象(中核拠点病院以外でのHIVカウンセリングの経験群3名:未経験群2名)の聞き取り調査の質的分析結果では、未経験群では、いままでも学校や精神科領域での経験を有していたが、HIV領域での課題として、他職種との役割分担・連携、短期的面接の実施、性に関する知識の習得などが抽出された。

4. 考察

研究1の結果では、カウンセリング利用群の課題として、「患者が求めない」、「導入の判断がつきにくい」という導入上の課題があげられたが、この結果は、研究2のWSアンケートの結果とも合致している。また研究2では、導入の具体的方法や工夫が一定明らかになった。利用群の課題解決のために、今後は具体的方法や工夫のデータをさらに蓄積し、それらの結果を盛り込んだ導入時に利用可能な医療者のためのアセスメントツールや患者説明用パンフレットの作成などが必要だろう。また、日程調整の課題に関しては、予算上の実働日数の限界といった制度上あるいはCo.の人材不足などよりマクロな状況から生じる課題でもあり、それらについて広い視野からの検討を行うと同時に、すでに複数の立場のCo.の利用がみられ、その体制がCo.実働日の拡充によって患者とCo.の日程調整を容易にする一つの方法と考えられるので、今後はそれら複合的カウンセリング体制の機能連携についてさらに明らかにする必要がある。さらに、未利用群では、「雇用する適当な人材が見つからない」、「制度情報が得にくい」など制度立ち上げ上の課題が抽出されたが、このことは行政による制度構築の支援の必要性を示唆していると考えられる。

研究1および2の結果として「患者がカウンセリングを求めない」という課題が明らかになった。患者の側にカウンセリング利用に対する何らかの阻害要因が存在していると思われる。これらを詳細に分析するために利用当事者の患者を対象とする調査を行う必要がある。

5. 自己評価

1) 達成度について

研究1・2に関しては「中核拠点病院のカウンセリング体

制の現状把握および課題抽出」、「医師や看護師によるCo.導入方法の明確化および導入の力量形成のための具体的な介入の実施」が目的であり、この目的に合致した各種調査および介入プログラムが一定実施できたと考える。しかし、研究3では、「Co.の力量形成上の課題の明確化」に関して、現在までに聞き取り調査は実施したが、より広範囲のCo.を対象とする調査実施が遅れたことにより、研究全体の達成度は80%程度と考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は、カウンセリングの質を決定づけるカウンセリング体制、医療者、Co.の3つの要素に関して多角的に調査研究を実施しており、その各要素における課題の明確化および介入の実施などにより中核拠点病院の心理社会的支援機能を充実・強化し、よって中核拠点病院への患者分散の条件整備に貢献できると考えている。

3) 今後の展望について

研究1では、今年度の現状把握・課題抽出を踏まえ、次年度ではより積極的な課題解決方策の検討に研究を進めたい。研究2では、次年度は導入方法のデータの蓄積とそれらを広く周知・普及させるために医療者向けツールの開発などに着手する。また、直接的な利用者である患者のカウンセリング・ニーズの把握、利用上の促進・阻害要因の明確化のため、次年度は新たに患者を対象とする調査・研究を実施する。さらに、研究3で、今後は力量形成のための研修・養成のプログラムの検討や具体案の提示を目指す。

6. 結論

中核拠点病院の心理社会的支援機能の整備に資するため、カウンセリング機能に焦点づけ、カウンセリング体制の現状把握および課題の抽出、医療者によるカウンセリング導入方法の明確化、Co.の力量形成の課題の明確化に関する研究を実施した。カウンセリング体制では、利用群で、導入上の課題が、未利用群で制度立ち上げ上の課題が抽出され、その解決方策を検討した。医療者によるカウンセリング導入方法では、導入のためのアセスメント判断材料や患者に対する具体的な対応としてCo.のイメージの修正、Co.利用に関する今までの他の患者の経験を伝えることなどの方法が明らかになり、その結果をもとにWSを実施した。Co.の力量形成の課題では、HIVカウンセリング未経験群で、他職種との連携の力量などが明確になった。

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

山中 京子

1) 山中京子、児玉憲一「中核拠点病院におけるカウンセリング体制に関する研究—医療者への聞き取り調査など近畿ブロックにおける予備的調査の結果より—」、一般演題 第22回日本エイズ学会学術集会；大阪 2008年11月

分担研究者

安尾 利彦

1) 安尾利彦、山中京子 サテライトワークショップ「HIV包括医療においてもっとうまくカウンセリングを活用するために—医療者がいかにカウンセリングを導入し、カウンセラーと連携するか—」、第22回日本エイズ学会学術集会；大阪 2008年11月

研究課題：HIV 関連 Lipodystrophy の克服に向けて

課題番号：H20 エイズ 一般-001

主任研究者：秋田 定伯（長崎大学医学部・歯学部附属病院 助教）

分担研究者：白阪 琢磨（国立大阪医療センター センター長）、吉野 宗宏（国立大阪医療センター 調剤主任）、菊池 嘉（国立国際医療センター 臨床研究開発部長）、山本 有平（北海道大学大学院医学研究科 教授）、山下 俊一（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授）、上谷 雅孝（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授）、藤岡 正樹（国立長崎医療センター 医長）、吉本 浩（長崎大学医学部・歯学部附属病院 助教）

1. 研究目的

HAARTなどの薬剤長期的投与によって引き起こされると考えられるHIV関連Lipodystrophyの治療を最終的な目標とする。HIV 関連Lipodystrophyは欧米での報告でHIV感染者の内2-60%の有病率との報告があり、重要な副作用であると考えられる。脂肪代謝は、全身代謝疾患への影響があり、糖代謝異常、心血管系障害、更に骨代謝への影響から骨粗鬆症なども関連するとされており、体外表面のみならず全身疾患として包括的な評価と治療法の開発が急がれている。今回の容量三次元CTにおける体表面からの解析と定量CT、末梢定量CT計測法を用いて非侵襲性に体表面から骨までの質的評価が可能となってきた。特に、近年の多剤併用薬物療法による、延命、予後改善、臨床症状の劇的な改善を認めつつも、特に高頻度に発生するとされる四肢・顔面皮下脂肪萎縮は四肢・顔貌など露出部の正常グループとの比較評価さえなされおらず、極端な臨床像は患者・周囲にその特徴を強調し精神的悲壮感や二次的な抑うつ状態を引き起こすとの報告もあり、長期的な副作用として、克服すべき大きな課題と捉えられる。更に、HIV治療に使用した薬剤の量、種類によるLipodystrophyへの影響など、基礎的な臨床評価はなされていない。過剰皮下脂肪の切除、吸引法などによる減量と脂肪細胞・組織移植による皮下組織の増量、更に、手術侵襲の少ない自己脂肪細胞（脂肪細胞前駆細胞）などによる再生医療手法を用いて、生活の質を高めるボディイメージの確立のための臨床応用研究を提案するものである。脂肪由来幹細胞移植の有用性が臨床効果と共に、基礎実験検証を含めて期待されるところである。

2. 研究方法

臨床的四肢・顔面に明らかな脂肪分布異常を呈したHIV 感染患者様の容量三次元 CT 撮影と臨床診察・写真撮影実施する。また年齢・性・体格・BMI (Body Mass Index) をマッチさせた正常ボランティアとの比較試験を目的として、登録し、患者様の測定後に実施する。自己脂肪組織由来幹細胞由来幹細胞移植に対しては患者様 ご本人の脂肪余剰（過剰）部位からカニューラ管（脂肪採取管）を用

いた脂肪組織採取と脂肪組織からの幹細胞の精製と萎縮部位への移植を目的とした準備体制を整えた。更に、採取された脂肪組織は組織学検討、幹細胞は浮遊液内の因子解析、培養および更に HAART にて使用する薬剤を用いた採取脂肪検体、培養幹細胞への培養条件での増殖、分化、アポトーシスなどに対する影響と作用を検討する。更に小動物脂肪モデルを用いて、脂肪移植方法の差による吸収性の違い、作業手間、侵襲を総合的に検討する

（倫理面への配慮）

容量三次元 CT 撮影を用いた、身体上の半定量的測定および自家脂肪組織由来幹細胞移植に関して、施設内倫理委員会に諮り承認を得る。更に、臨床写真に関して撮影の同意、公表の同意、取り扱いの同意を得る。また診察に関してはコメディカルの同席のもと複数の医師の診察目的を明らかに説明し進める。画像収集、手術から得られる採取検体に際して、インフォームド・コンセントの下、被験者の不利益にならないよう万全の対策を立て、必要があれば第三者機関を設置して、各々の手法の妥当性を評価していただく。匿名性を保持し、被験者の不利益にならないよう十分配慮し、データ管理に関しても秘匿性を保持する。治療法は脂肪及び脂肪由来細胞を用いる特殊性から、吸収性を考慮して中・長期的経過観察を必要とする。

3. 研究結果

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 倫理委員会承認課題名「volumetric analysis 3D CT を用いた皮下組織測定」承認番号 08070297、のもとに HIV 感染患者様 3 名（男性）から皮膚表面からの非侵襲的検体および臨床写真撮影を撮影し、容量三次元 CT については、骨、皮膚、筋、皮下組織における顔面（1 mm 間隔撮影）および全身（2 mm 間隔撮影）における皮下組織と皮膚表面、骨、筋とのを三次元で明らかにした。また、全身の臨床写真を撮影し、顔面・四肢のみならず、座骨部位などの骨突出部位での持続刺激皮膚症状、筋萎縮の臨床所見を新たに確認し今後の長期間 HAART（療法）中の患者様への指針作成に供する予定である。一方、自家脂肪組織由来幹細胞による過剰部位からの 5 mm 切開によるカニューラによる

採取と採取された脂肪組織からの脂肪組織由来幹細胞精製と萎縮部位への移植実施(長崎大学大学院 歯歯薬学総合研究科 臨床研究倫理委員会承認番号 08070296「自家脂肪より抽出した幹細胞を用いた組織再生臨床研究」にて、潰瘍、放射線障害、リポデストロフィーにおける脂肪萎縮への臨床承認を受け、平成20年12月17日 世界初の臨床治療例として、再生医療実践し、新聞・放送にて一般にも紹介されており、WHO (World Health Organization、世界保健機関) 専門家会擬での報告、proceeding 報告している。

4. 考察

本年度(平成20年度)は、日本におけるリポデストロフィーの実態について容量三次元CTを用いて、基盤的検討を開始しており、予想された如く、顔面、四肢の脂肪萎縮と下腹部を中心とする脂肪蓄積を認めた。但し、容量三次元CT解析の対象患者様は3名(平成21年1月5日 現在)であり、今年度中に残り数名の追加予定している。また、これまでの欧米中心の報告と一致する所見おついては、顔面四肢の萎縮部位の特徴的な脂肪萎縮を認め、特に顔面では側頭三角部、鼻唇溝三角部、頬骨口唇三角部、耳下腺三角部に特徴的に萎縮し、四肢では上・下肢共に末梢で萎縮程度が高度であった。但し下肢の萎縮に関しては心血管系障害・腎障害を併発した患者様では外表面上は正常との区別はつきにくいものの、容量三次元CTを用いた脂肪分布解析では極端な脂肪萎縮を認めた。よって容量三次元CT解析は脂肪分布検出に有用であると考えられた。今後、症例の蓄積と日本人特性の解析、更に定量解析、および定量CTまたは末梢定量CT解析を加え、骨塩量の数値化と骨ミネラル代謝状態を画像から推察可能であると考えられた。

5. 自己評価

1) 達成度について

臨床倫理委員会の承認にて容量三次元CT解析を複数患者に実施可能であった。これら患者様の詳細な外表面化診察(視診、触診)にて、脂肪分布以上の実際を調査できた。また、自家脂肪組織からの幹細胞移植の実践検証を皮膚潰瘍の中でも最も難治とされる放射線障害(40年前の治療放射線による)に対して世界初実施成功しており、容量三次元CT情報から得られた脂肪蓄積部位から脂肪萎縮部位への有効性が示唆された。手術で得られた余剰脂肪組織、および幹細胞は溶液中の因子解析、培養条件での培養検討しており、解析結果の検討中である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

リポデストロフィー観点から実態を含めた臨床疫学的調査はわが国内外で希有であり、症例の蓄積が必要であり更に年齢・体格(BMI など)・性をマッチさせた正常ボランティアは既に登録しており、比較試験が必要となる。これまでのリポデストロフィーは主に欧米からであり、また全身を詳細に専門的観点からの診察と客観評価は世界的にみても希有であり、非常に意義深いと考える。これまでの欧米の報告と比較して日本人における本リポデストロフィーでは脂肪萎縮は顔面・四肢に明らかで容量三次元CTでは明らかな差違が認められる一方、軀幹、後頸部、乳輪周辺では過剰蓄積は認められず、一方臀部、座骨などではむしろ慢性肝硬化した硬結した皮膚・皮下組織を認めており、国際比較の必要性が強く示唆された。

本研究により、リポデストロフィーの実態の解明と皮膚、皮下組織、筋、骨との関連性を実際診療の指針として提案可能となり、脂肪代謝、筋代謝、骨代謝の解明と共に生活の質向上に向けて貢献可能であると思われる。

3) 今後の展望について

三次元容量CTを用いた体内脂肪分布解析に関して更に症例蓄積を必要とする。また、脂肪分布の解析にのみならず、皮膚、筋、骨との相互関係を更に詳細に定量的に解析する必要がある。特に脂肪代謝は糖代謝、筋代謝および骨代謝にも関連することから今後の研究体制として、骨・筋代謝特に運動器の臨床状態を解析する必要があると考えられる。また自家脂肪組織幹細胞移植に関して、非常に難治性の放射線潰瘍症例に対して極めて低侵襲で優れた再生医療実践を認めており本研究班でリポデストロフィーの脂肪萎縮に対して有用であると期待される。

6. 結論

わが国におけるHIV関連Lipodystrophyの実態を明確化し、定量データと共に臨床解析とそれらデータを基盤とした自家脂肪組織幹細胞移植療法の可能性が示唆されており、国際指針、治療指針へ向けた研究基盤構築の端緒となっている。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

閉鎖式脂肪分離・精製・回収システムを用いた自家脂肪組織由来幹細胞による潰瘍・脂肪萎縮の再生(仮称)にて申請予定。

研究発表

主任研究者

秋田定伯

欧文原著論文

- 1) Akita S, Akino K, Tanaka K, Anraku K, Hirano A. A basic fibroblast growth factor improves lower extremity wound healing with a porcine-derived skin substitute. *J Trauma*, 64: 809-815, 2008.
- 2) Akino K, Akita S, Yakabe A, Minoda T, Hayashi T, Hirano A. Human mesenchymal stem cells may involve in keloid pathogenesis. *Int J Dermatol*, 47: 1112-1117, 2008.
- 3) Akita S, Akino K, Imaizumi T, Hirano A. A basic fibroblast growth factor accelerates and improves 2nd degree burn wound healing. *Wound Repair Regen.*, 16: 635-641, 2008.
- 4) Imaizumi T, Akita S, Akino K, Hirano A. Acceleration of sensory neural regeneration and wound healing with human mesenchymal stem cells in immunodeficient rats. *Stem Cells*, 25: 2956-2963, 2007.
- 5) Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S. Mesenchymal stem cell therapy for cutaneous radiation syndrome. *Health Physics*, in press, edited by WHO-REMPAN.

分担研究者

白阪琢磨

欧文原著論文

- 1) KAWASHIMA Y, SATOH M, OKA S, SHIRASAKA T, TAKIGUCHI M. Different immunodominance of HIV-1-specific CTL epitopes among three subtypes of HLA-A*26 associated with slow progression to AIDS, *BBRC* 366:612-616, 2008
- 2) KUWAHARA T, MAKIE T, YAMAMOTO Y, YOSHINO M, YAGURA H, SANO T, KOJIMA K, HIGASA S, SHIRASAKA T. Burden on AIDS-specialist Hospitals in Japan, Based on the Number of Patients Taking Anti-HIV Drugs, *Pharmaceutical Regulatory Science* 39(7):421-426, 2008
- 3) SASAKAWA A, YAMAMOTO Y, YAZIMA K, SAKAI M, UEHIRA T, SHIRASAKA T, MAKIE T. Liposomal amphotericin B for a case of intractable cryptococcal meningoencephalitis and immune reconstitution syndrome, *The Journal of Medical Investigation* 55(3,4):292-296, 2008
- 4) HIDAKA Y, OPERARIO D, TAKENAKA M, OMORI S, ICHIKAWA S, SHIRASAKA T. Attempted suicide and associated risk factors among youth in urban Japan, *Soc Psychiatr Psychiatr Epidemiol* 2008

和文

- 1) 白阪琢磨: HIV感染症治療の最前線と課題、日本医事新報、4401: 56-62、2008
- 2) 白阪琢磨: HIV感染症治療におけるチーム医療、治療学 42(5):51-55、2008
- 3) 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 23(7):27-33、2007
- 4) 栗原健、吉野宗宏、白阪琢磨: 抗 HIV 薬の副作用、The Journal of AIDS Reseach9(3): 191-196、2007
- 5) 白阪琢磨: エイズ医療の課題(1): ブロック拠点病院によるチーム医療体制の現状と課題、保健医療科学 56(3):186-191、2007

- 6) 白阪琢磨: 初回療法の考え方, *The Journal of AIDS Reseach*9(2):91-93, 2007

菊池 嘉

欧文原著論文

- 1) 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 lipotrophy. *Intern Med* 46:359-362, 2007.
- 2) Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S. Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan. *Hepatol Res* 37:2-5, 2007.

山本有平

欧文原著論文

- 1) Hata S, Hamada J, Maeda K, Murai T, Tada M, Furukawa H, Tsutsumida A, Saito A, Yamamoto Y, Moriuchi T. PAX4 has the potential to function as a tumor suppressor in human melanoma. *Int J oncol*, 33: 1065-1071, 2008

山下俊一

欧文原著論文

- 1) Akilzhanova A, Takamura N, Kusano Y, Karazhanova L, Yamashita S, Saito H, Aoyagi K: Association between C677T/MTHFR genotype and homocysteine concentration in a Kazakh population. *Asia Pac J Clin Nutr* 17(2): 325-329, 2008
- 2) Nakazawa Y, Saenko V, Rogounovitch T, Suzuki K, Mitsutake N, Matsuse M, Yamashita S: Reciprocal paracrine interactions between normal human epithelial and mesenchymal cells protect cellular DNA from radiation-induced damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71(2): 567-577, 2008

上谷雅孝

欧文原著論文

- 1) Mizowaki T, Sueyoshi E, Sakamoto I, Uetani M: Expansion rate of nonaneurysmatic abdominal aorta: over 10 years of follow-up CT studies. *Comput Med Imaging Graph* 33: 17-22, 2009

藤岡正樹

欧文原著論文

- 1) Fujioka M, Tasaki I, Houbara S, Hayashida Y, Fujiwara S, Takayama H. A revival case after 4.5 hours cardiac arrest caused by cold injury in a deep freezer. *J TRAUMA* (IN PRESS)

吉本 浩

和文原著論文

- 1) 吉本浩, 秋田定伯, 平野明喜, 創傷ケアに必要なドレッシング材と薬剤の知識, *EMERGENCY CARE* 21(10): 997-1003, 2008

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

抗 HIV 薬として用いられているアジドチミジン(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

昨年度、作成したラット心筋由来細胞 H9c2 に AZT 代謝に関与するチミジル酸キナーゼ(Tmpk)の野生型あるいは変異型 cDNA を導入した細胞を用いた。まず、これらの細胞における tmpk 遺伝子の発現を確認するために、ドイツ Maxplank 研究所の Konrad 博士から提供された抗ヒト tmpk 抗体を用いる Western blot 法による解析を行った。次に、上記細胞の AZT 感受性を種々の濃度の AZT 存在下で 4 日間培養後、ATP 量を Cell Titer Glo キット (Promega)を用いて定量した。さらに AZT 処置後に細胞内に蓄積する AZT 代謝物のミトコンドリア機能に対する影響を検討するために、1 mM 存在下、4 日間培養した細胞をミトコンドリア内膜の膜電位感受性の蛍光プローブ JC-1 を用いて染色後、JC-1 の蛍光強度を蛍光プレートリーダーを用いて測定した。ミトコンドリア機能障害が起きると細胞は、アポトーシスを起こすことが知られている。そこで、AZT 処置後の細胞においてアポトーシスが起きているかどうかについて、アポトーシスの初期に細胞膜表面に発現が増加するホスファチジルセリンに特異的に結合する蛍光標識アネキシン V を用いて、細胞を染色し、細胞に結合したアネキシン V の蛍光強度をフローサイトメトリにより測定を行った。

(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) 遺伝子導入細胞における導入遺伝子発現の確認
レンチウイルスベクターを用いて、tmpk 遺伝子を導入した H9c2 細胞における導入遺伝子の発現をウサギ抗ヒト tmpk 抗体を用いる Western blot 法で確認した。非遺伝子導入細胞である親株の細胞では、ヒト tmpk の発現は、確認されなかったのに対し、tmpk 野生型あるいは変異型遺伝子を導入した細胞においては、ヒト tmpk の分子量に相当するタンパク質のバンドが確認された。

(2) AZT 処置後の ATP 量の変化の検討

Tmpk 変異型遺伝子発現細胞においては、AZT 濃度依存的な ATP 量の減少が観察されたが、対照群(親株、および tmpk 野生型遺伝子発現細胞)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 μM 以上の濃度の AZT 添加により、AZT 濃度依存性かつ時間依存的な顕著な細胞内 ATP 量の減少がみられた。一方、対照群では、100 μM 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 変異型遺伝子発現細胞は、AZT 感受性が対照群よりも亢進していることを確認した。

(3) AZT 処置後のミトコンドリア膜電位変化の検討

1 mM AZT 存在下、4 日間培養した細胞を JC-1 で染色し、JC-1 の蛍光強度を測定した。Tmpk 変異型遺伝子発現細胞においては、AZT 処置により顕著なミトコンドリア内膜の膜電位低下が認められた。一方、対照群ではそれが認められなかった。

(4) AZT 処置後のアポトーシス誘導に関する検討

1 mM AZT 存在下、4 日間培養した細胞についてアポトーシスの誘導を検討した。Tmpk 変異型遺伝子発現細胞では、AZT 処置によるアポトーシス誘導が未処置細胞に比して顕著かつ有意な亢進を示した。それに対し、対照群の細胞のうち、tmpk 野生型細胞を AZT 処置後のアポトーシス誘導は親株のそれよりも増加傾向が見られたが、有意ではなかった。

4. 考察

Tmpk 遺伝子導入を行った細胞では、導入遺伝子の発現が確認された。親株における内在性 tmpk の発現は確認されなかったが、これは用いた抗体の特異性(ヒト tmpk 特異的)によるものと考えている。

Tmpk 遺伝子発現細胞を 1 mM AZT 存在下で 4 日間培養後、細胞内 ATP 量を測定したところ、tmpk 変異体遺伝子発現細胞において、ATP 量の顕著な低下がみられたのに対し、対照群ではそれがみられなかった。これは、発現させた tmpk 変異体蛋白質により、AZT が活性化体 AZT 三リン酸 (AZTTP) 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た。これを確認するために、AZT 処置後の細胞におけるミトコンドリア機能障害の指標としてミトコンドリア膜電位を測定した。Tmpk 変異型遺伝子発現細胞においては、AZT 処置により顕著なミトコンドリア内膜の膜電位低下が認められた。一方、対照群ではそれが認められなかった。これは AZT 代謝物のうち AZTTP が、対照群の細胞において蓄積すると考えられる AZT 中間代謝物 AZT 一リン酸(AZTMP)よりもミトコンドリア機能を強く障害することを示すものである。この AZT 代謝物蓄積によるミトコンドリア機能障害の分子機構については、AZT 処置後に細胞内に活性酸素分子種産生が亢進するという予備データが得られており、次年度においてはこれについて詳細に検討し、AZT 誘発ミトコンドリア機能障害の分子機構を証明したいと考えている。さらに AZT 処置によりミトコンドリア機能障害が誘発されると、細胞のアポトーシスが進行すると考えて、AZT 処置後の初期アポトーシス亢進について検討した。その結果、予測したとおり Tmpk 変異型遺伝子発現細胞においては、AZT 処置により有意かつ顕著なアポトーシス亢進が認められた。一方、対照群ではそれが認められなかった。これらの結果から、AZT 誘発ミトコンドリア機能障害において、AZT 代謝物のうち、AZTTP が AZTMP よりも強くそれを誘導するということが明らかになった。従来は、AZT 代謝物のうち AZTMP がミトコンドリア機能障害を誘発すると考えられていた。しかしながら、今回確立した細胞系を用いた検討では、それとは異なる結果を得た。現在の評価に要する時間は、約 4 日であるが、従来の AZT 代謝物の影響を評価する際には 1 カ月以上の時間を必要とした。今回の検討結果と、従来の評価結果を比較、検討を行うためには、本細胞系を用い、より低濃度 AZT 処置後のより長期のミトコンドリア機能障害について検討をする必要がある可能性があると考えている。

5. 自己評価

1) 達成度について

今年度は AZT 代謝に関与する tmpk 遺伝子発現ラット心筋由来培養細胞 H9c2 をモデル系として用い、AZT 誘発ミトコンドリア機能障害および細胞死誘導について検討を行い、一定の成果を得た。本研究は、当初計画した予定にそってほぼ遂行している。

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 による長期的治療時に観察される副作用の内、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筋ミオパチー等が問題とされており、そのために有効量の薬物を患者に使用することができない。さらに、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 活性化体 AZTTP 誘発ミトコンドリア機能障害の分子機構を明らかとし、抗 HIV 薬として用いられる AZT や類薬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と期待される。また、この研究の成果により、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

今回、確立した細胞系を用いて次年度は AZT 誘発ミトコンドリア機能障害分子機構の詳細な解析を行う。また、この機能障害が、細胞内における酸化ストレスによるものであるということを示唆する予備データが得られているので、次年度において AZT 処置後の酸化ストレス亢進の確認とこれを予防する方法について詳細な検討を行っていく予定である。さらに、今年度は時間および予算の関係で取り組み事のできなかった tmpk 遺伝子発現細胞に対する AZT 類薬のミトコンドリア機能障害効果の比較検討を行いたいと考えている。

6. 結論

確立した tmpk 遺伝子発現 H9c2 細胞は、AZT 代謝物誘発ミトコンドリア機能障害およびアポトーシス誘導の分子機構を詳細に検討することができる有用なものであるということが明らかとなった。今後、これを用いて AZT などの NRTI により誘発される心筋ミオパチーの詳細な分子機構の検討および、その研究成果に基づく分子標的予防方法についての開発を進めていく必要がある。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

なし。

研究発表

主任研究者

佐藤 岳哉

原著論文による発表

- 1) Higuchi K, Ayach B, **Sato T**, Chen M, Devine SP, Rasaiah VI, Dawood F, Yanagisawa T, Tei C, Takenaka T, Liu PP, Medin JA. Direct Injection of Kit Ligand-2 Lentivirus Improves Cardiac Repair and Rescues Mice Post-myocardial Infarction. Mol. Ther. in press.
- 2) Maeda Kei, Haraguchi Mitsuya, Kuramasu Atsuo, **Sato Takeya**, Ariake K, Sakagami H, Kondo H, Yanai Kazuo, Fukunaga Kohji, Yanagisawa Teruyuki, Sukegawa Jun. CLIC4 interacts with histamine H3 receptor and enhances the receptor cell surface expression. Biochem Biophys Res Commun. 369 (2), 603-608, 2008.
- 3) Takemoto J, Masumiya H, Nunoki K, **Sato T**, Nakagawa H, Ikeda Y, Arai Y, Yanagisawa T. Potentiation of Potassium Currents by Beta-Adrenoceptor Agonists in Human Urinary Bladder Smooth Muscle Cells: A Possible Electrical Mechanism of Relaxation. Pharmacology.81 (3), 251-258, 2008.

口頭発表

海外

- 1) Bystander killing highlights the utility of the tmpkF105Y/AZT system for suicide gene therapy of cancer. **Takeya Sato**, Anton Neschadim, Jun Sukegawa, Teruyuki Yanagisawa, Jeffrey A. Medin. 第11回アメリカ遺伝子治療学会年会、2008年5月28日～6月1日 Boston, USA.

国内

- 1) Thymidylate kinase over-expressing cells showed the mitochondrial myopathy by anti-HIV drug. Teruyuki Yanagisawa and **Takeya Sato**. 第12回日本心不全学会学術集会、2008年10月16日～10月18日、東京
- 2) 抗ウイルス薬の副作用に関する分子薬理学的研究
佐藤友香、助川 淳、柳澤輝行、佐藤岳哉
第59回日本薬理学会北部会、2008年9月27日、仙台
- 3) ヒスタミン H3 受容体の細胞表面発現調節
木下和樹、高柳詩織、前田 恵、原口満也、佐藤岳哉、谷内一彦、福永浩司、柳澤輝行、助川 淳
第59回日本薬理学会、北部会 2008年9月27日、仙台
- 4) Apoptosis induction by the anti-retrovirus drug through mitochondrial dysfunction.
Yuka Sato, Jun Sukegawa, Teruyuki Yanagisawa, **Takeya Sato**.
XI Workshop on apoptosis in biology and medicine.2008年9月12日～9月14日、仙台

分担研究者

柳澤 輝行

原著論文による発表

- 1) Higuchi K, Ayach B, Sato T, Chen M, Devine SP, Rasaiah VI, Dawood F, **Yanagisawa T**, Tei C, Takenaka T, Liu PP, Medin JA. Direct Injection of Kit Ligand-2 Lentivirus Improves Cardiac Repair and Rescues Mice Post-myocardial Infarction. Mol. Ther. in press.