

200932002A

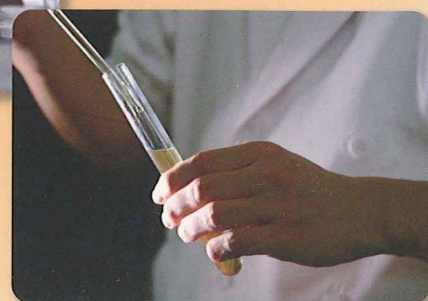
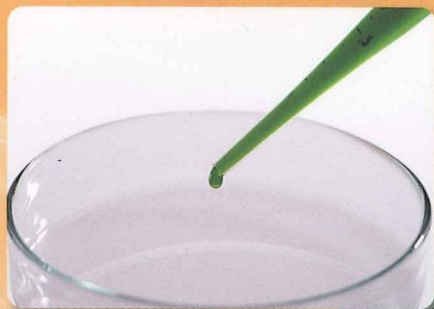
厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
平成21年度総括・分担研究報告書

HAARTの長期的副作用対策・ 長期予後に関する研究

研究代表者 **田邊 嘉也**

新潟大学医歯学総合病院(第二内科)

平成22(2010)年3月



平成21年度
厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究
— 平成21年度 総括・分担研究報告書 —

研究代表者 田邊 嘉也

平成22(2010)年3月

平成21年度 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究班

研究者名	分 担	所 属	役 職
田邊 嘉也	研究代表者	新潟大学医歯学総合病院（第二内科）	助 教
岡 慎一	研究分担者	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	センター長
竹田 徹朗	研究分担者	新潟大学医歯学総合病院 腎臓・高血圧・糖尿病内科（第二内科）	講 師
安岡 彰	研究分担者	長崎大学付属病院感染制御教育センター	教 授
立川 夏夫	研究分担者	横浜市立市民病院 感染症内科	部 長
萩原将太郎	研究分担者	国立国際医療センター戸山病院 血液内科	医 長

目次

I. 総括研究報告書

HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究	6
研究代表者：田邊 嘉也（新潟大学医歯学総合病院 助教）	
研究分担者：岡 慎一（国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター長）	
竹田 徹朗（新潟大学医歯学総合病院 腎・高血圧・糖尿病内科（第二内科）講師）	
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）	
立川 夏夫（横浜市立市民病院 感染症内科）	
萩原将太郎（国立国際医療センター戸山病院 血液内科 医長）	

II. 分担研究報告書

Tenofovirを含む抗HIV療法の効果と副作用の評価	12
研究分担者：岡 慎一（国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター長）	
HAART関連腎障害—テノホビルによる尿細管障害のメカニズム—	18
研究分担者：竹田 徹朗（新潟大学医歯学総合病院 腎・高血圧・糖尿病内科（第二内科）講師）	
ウルソデオキシコール酸のアタザナビルによる高ビリルビン血症改善に関する臨床試験（URSO試験） ..	21
研究分担者：安岡 彰（長崎大学病院感染制御教育センター 教授）	
HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究	27
研究分担者：立川 夏夫（横浜市立市民病院 感染症内科）	
難治性再発性AIDS関連悪性リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植を用いたサルベージ療法	30
研究分担者：萩原将太郎（国立国際医療センター戸山病院 血液内科 医長）	

I. 総括研究報告書

HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究 H19-エイズ一般-002

研究代表者：田邊 嘉也（新潟大学医歯学総合病院 助教）

研究分担者：岡 慎一（国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター長）

竹田 徹朗（新潟大学医歯学総合病院 腎・高血圧・糖尿病内科（第二内科）講師）

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）

立川 夏夫（横浜市立市民病院 感染症内科）

萩原将太郎（国立国際医療センター戸山病院 血液内科 医長）

A. 研究目的

今回の班研究では課題を4つにわけてそれぞれを検討し新たなエビデンスを構築していくことを目的とした。（課題1：ツルバダ（TVD）を含む抗HIV療法の効果と副作用の評価）①日本人に最も適した1日1回投与による治療法を検証することを最終目標としている。TDFについては特徴的な副作用である腎障害について頻度、程度を評価するとともに②TDFによる腎毒性の基礎的検討も目的の一つとしている。（課題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）ATVについては合併する高ビリルビン血症がウルソデオキシコール酸で改善するかを明らかにする。（課題3：ニューモシスチス肺炎治療での減量治療の検討）HIV感染症の代表的な合併症である軽症から中等度ニューモシスチス肺炎患者がST合剤減量治療で治療可能かどうか明らかにする。（課題4：エイズ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）AIDS悪性リンパ腫患者において初回の化学療法に失敗した場合に「ESHAP±R後のMEAMによる自己末梢血幹細胞移植」が可能かどうかを明らかにする。

B. 研究方法

（課題1）①prospective 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。②HAARTを受け、腎障害を併発した症例の腎臓を病理組織学的に検討した。また、腎臓尿細管由来培養細胞をいくつか収集し、近位尿細管特有のトランスポーターやスカベンジャー受容体の有無をRT-PCRにて検討した。

（課題2）prospective studyかつ多施設共同試験とした。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。

（課題3）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。

（課題4）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。Primary endpointは2年生存率。Secondary endpointsは移植後100日目の生存率、各治療段階での寛解率、毒性の評価、採取率、生着率、CD4の数、HIVウイルス量等で判定することとした。

（倫理面への配慮）

文科省・厚労省の疫学倫理ガイドラインに従って全ての研究を行う。研究は参加する全ての医療機関で倫理委員会の承認を得ることとする。また全ての研究結果において、個人が特定できるような情報は省いた。

C. 研究結果

（課題1）①2009年12月31日までの組み入れ数は、105例である。同日までの予定組み入れ数は210例であるので、50%の不足である。現在までに入院を要したという点から、2008年度に3例、2009年度に6件のグレード4の報告があった。2008年の1例を除き、すべて治療薬との関連はないものと考えられる。②近位尿細管細胞のスカベンジャー受容体メガリンが、細胞内骨格のモーター蛋白であるNMHC-IIAと結合し、エンドサイトーシスに関与することを明らかにした。

（課題2）研究参加施設4施設から、合計16症例がエントリーした。うち1例は開始後に辞退の申し出

があり、15例の成績が得られた。総ビリルビン値は開始前3回の平均の平均値が3.813mg/dLであり、投与中（4週後、8週後、12週後）の平均値は2.970mg/dL、投与後の平均値は3.129mg/dLであり、投与前と比べてそれぞれ有意な低下（ $p=0.0042$, 0.0359 ）を認めた。重篤な有害事象は見られず、臨床検査値では、投与に伴うHIV-RNA、CD4の変動は認めず、ALT、WBC、Hb、PLTにも有意な変動は見られなかった。

（課題3）Trimethoprim換算での治療量は以下の結果であった。

●15mg/kg/日：7例

この内、治療を21日完遂可能であった例は3例（43%）、治療中断例は4例（57%）であった。

●10mg/kg/日：6例

この内、治療を21日完遂可能であった例は4例（67%）、治療中断例は2例（33%）であった。この6例は全例重症例であった。またこの6例全例が現在生存している。

●4.5mg/kg/日：2例

この内、治療を21日完遂可能であった例は1例（50%）、治療中断例は1例（50%）であった。

（課題4）2005年から2009年までに国立国際医療センター単一施設として10例の難治性再発性AIDS関連リンパ腫に対してサルベージ療法を施行し、9例で自己末梢血幹細胞採取を試みた。8例で 2×10^6 /kg以上のCD34陽性細胞を採取できたため自己末梢血幹細胞移植を実施した。7例では完全寛解に到達し、無再発生存を維持している。

治療関連毒性はGrade3以下の悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状であり、明らかな腎・肝などの臓器障害を認めなかった。

D. 考察

Tenofovirを含む抗HIV療法の効果と副作用の評価については組み入れ期間中の米国治療ガイドラインの変化により組み入れが予定通りにすすまなかったため、当初予定の非劣性を主目的とするのではなく、TVDの安全性を主目的に切り替え、前向き試験で正確なデータ収集を行っていく予定である。これまでATVの高ビリルビン血症を改善させる方策は知られてなかったが、URSOの投与により、投与前と比べて有意な低下が観察された。ニューモシスチス肺炎のST合剤減量の可能性についてはまだpilot studyの段階ではあるが、減量しても軽症のニューモシスチス肺炎は管理可能であり、過敏症についても発生率が低下する可能性が高いことが示唆された。米国のガイドラインでも減量の可能性が

読み取れる。

難治性再発性AIDS関連リンパ腫に対する難治性再発性AIDS関連リンパ腫に対するサルベージ療法と引き続く、自己末梢血幹細胞移植を目標に治療を行った症例の平均生存期間は移植を用いない標準療法の平均生存期間を有意に上回っている。多施設共同による臨床試験により、妥当性の高いデータが得られることが期待される。

E. 自己評価

1) 達成度について

（課題1）①日本で初めての無作為割り付け非劣勢比較試験が開始できたことは大きいですが、組み入れ数が当初予定を下回っており、その意味での達成度は不十分と言える。②腎障害の症例について腎生検を含めた詳細な解析が行われたことは意義深い。有用な培養細胞を選び出すのに時間を要しているところが反省点である。（課題2）データの有意な変化について解析することができ、ほぼ目標は達成したものと考えている。（課題3）症例数の問題はありますが、非常に興味深い結果が導かれた。（課題4）単一施設での症例蓄積は年間2-3例ずつあり、今後も引き続きプロトコル治療を実施する予定である。今後はHAART時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に関する多面的治療戦略開発に関する研究班（班長：岡田誠治）との共同研究へ発展させることにより、全国規模での多施設共同臨床試験とし、サルベージ療法を必要とする難治性再発性AIDS関連リンパ腫患者が洩れなく本試験への参加を検討できるようにしたい。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

それぞれの課題において独自の結果を得ており、課題1においては日本人におけるTDFの腎障害の頻度について、課題2においては国際的にも初となるATVの高ビリルビン血症の対処法について、課題3ではST合剤の減量の可能性、課題4では日本におけるHIV関連悪性リンパ腫のサルベージ療法の確立へむけた取り組みおよび、移植前前処置（MEAM）が日本独自のものである。

3) 今後の展望について

いずれの課題についても3年では研究を完遂できなかったが、それぞれ非常に興味深い結果を導きだしており症例の蓄積等によりさらなる結果が期待できる。

F. 結論

エイズ分野では、日本で初めての無作為割り付け非劣勢比較試験を開始することなどにより長期的副作用の研究として様々な結果が出始めており、今後も研究を継続していくことが重要である。

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

今回の内容に関するものはなし

研究発表

田邊 嘉也

1. Aoki N, Tateda K, Kikuchi Y, Kimura S, Miyazaki C, Ishii Y, **Tanabe Y**, Gejyo F, Yamaguchi K.:Efficacy of colistin combination therapy in a mouse model of pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Mar;63 (3) :534-42. Epub 2009 Jan 14.
2. Koya T, Tsubata C, Kagamu H, Koyama K, Hayashi M, Kuwabara K, Itoh T, **Tanabe Y**, Takada T, Gejyo F.:Anti-interferon-gamma autoantibody in a patient with disseminated *Mycobacterium avium* complex. *J Infect Chemother*. 2009 Apr;15 (2) :118-22.

岡 慎一

1. Kawashima Y, Pfafferoth K, Duda A, Matthews P, Addo M, Gatanaga H, Fujiwara M, Hachiya A, Kizumi H, Kuse N, **Oka S**, Brumme Z, Brumme C, Brander C, Allen T, Kaslow R, Tang J, Hunter E, Allen S, Mulenga J, Branch S, Roach T, John M, Mallal S, Heckerman D, Frater J, Prendergast A, Crawford H, Leslie A, Prado J, Ndung'u T, Phillips R, Harrigan R, Walker B, Takiguchi M, and Goulder P. Adaptation of HIV-1 to HLA I. *Nature* 458: 641-645, 2009.
2. INSIGHT-ESPRIT Study Group (**Oka S** as a Regional Principal Investigator) . Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 361:1548-59, 2009.
3. Yazaki H, Goto N, Uchida K, Kobayashi T, Gatanaga H, and **Oka S**. Outbreak of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in renal transplant recipients: *P jiroveci* is contagious to the susceptible host. *Transplantation* 88: 380-385, 2009.
4. Watanabe T, Yasuoka A, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Gatanaga H, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, and **Oka S**. Serum (1-3) β -D-glucan as a non-invasive useful adjunctive diagnostic marker for *Pneumocystis pneumonia* in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 49: 1128-1131, 2009.
5. Bi X, Suzuki Y, Gatanaga H, and **Oka S**. High frequency and proliferation of CD4+FOXP3+ regulatory T cells in HIV-1 infected patients with low CD4 count. *Eur J Immunol* 39: 301-309, 2009.
6. Davaalkham J, Unenchimeng P, Baigalmaa C, Oyunbileg B, Tsuchiya K, Hachiya A, Gatanaga H, Nyamkhuu D, and **Oka S**. High risk status of HIV-1 in the very low epidemic country, Mongolia, 2007. *Int J STD AIDS* 20: 391-394, 2009.
7. Hachiya A, Shimane K, Sarafianos SG, Kodama EN, Sakagami Y, Negishi F, Koizumi H, Gatanaga H, Matsuoka M, Takiguchi M, **Oka S**. Clinical relevance of substitutions in the connection subdomain and RNase H domain of HIV-1 reverse transcriptase from a cohort of antiretroviral treatment-naïve patients. *Antiviral Res* 82: 115-121, 2009.
8. Ishizaki A, Cuong NH, Thuc PV, Trung NV, Saijoh K, Kageyama S, Ishigaki K, Tanuma J, **Oka S**, and Ichimura H. Profile of HIV-1 infection and genotypic resistance mutations to antiretroviral drugs in treatment-naïve HIV-1-infected individuals in Hai Phong, Viet Nam. *AIDS Res Hum Retrovirus* 25: 175-182, 2009.
9. Srasuebkuul P, Lim PL, Lee MP, Kumarasamy N, Zhou J, Sirisanthana T, Li PC, Kamarulzaman A, **Oka S**, Phanuphak P, Vonthanak S, Merati TP, Chen YM, Sungkanuparph S, Tau G, Zhang F, Lee CK, Ditangco R, Pujari S, Choi JY, Smith J, Law MG. Short-term clinical disease progression in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: results from the TREAT Asia HIV observational database. *Clin Infect Dis* 48: 940-950, 2009.
10. Koizumi H, Iwatani T, Tanuma J, Fujiwara M, Izumi T, **Oka S**, and Takiguchi M. Escape mutation selected by Gag28-36-specific cytotoxic T cells in HLA-A*2402-positive HIV-1-infected donors. *Microbes Infect* 11: 198-204, 2009.

竹田 徹朗

1. Hosaka K, **Takeda T**, Iino N, Hosojima M, Sato H, Kaseda R, Yamamoto K, Kobayashi A, Gejyo F, Saito A.:Megalin and nonmuscle myosin heavy chain IIA interact with the adaptor protein Disabled-2 in proximal tubule cells. *Kidney Int*. 2009 Jun;75 (12) :1308-15.

立川 夏夫

1. Tanuma J, Fujiwara M, Teruya K, Matsuoka S, Yamanaka H, Gatanaga H, **Tachikawa N**, Kikuchi Y, Takiguchi M, Oka S. HLA-A*2402-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and escape mutation after ART with structured treatment interruptions. *Microbes Infect.* 2008 May;10 (6) :689-98. Epub 2008 Mar 29.

安岡 彰

1. Watanabe T, **Yasuoka A**, Tanuma J, Yazaki H, Honda H, Tsukada K, Honda M, Gatanaga H, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Serum (1→3) β -D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 2009, 49:1128-31.
2. Narukawa M, **Yasuoka A**, Note R, Funada H. Sequence-based spa typing as a rapid screening method for the areal and nosocomial outbreaks of MRSA. *Tohoku J Exp Med.* 2009, 218:207-13.

萩原将太郎

1. Kawabata KC, **Hagiwara S**, Takenouchi A, Tanimura A, Tanuma J, Tachikawa N, Miwa A, Oka S. Autologous stem cell transplantation using MEAM regimen for relapsed AIDS-related lymphoma patients who received highly active anti-retroviral therapy: a report of three cases. *Intern Med.* 2009;48 (2) :111-4. Epub 2009 Jan 15.

II. 分担研究報告書

Tenofovirを含む抗HIV療法の効果と副作用の評価

H19-エイズ-一般-002

研究分担者：岡 慎一（国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター長）

研究要旨

日本人に最も適した1日1回投与による治療法を検証する目的で、無作為割り付け非劣性試験を行っている。2009年12月末現在、組み入れ数が105例と予定の50%であり、非劣性試験の目的を達成することは困難となった。しかし、日本人におけるテノフォビルの安全性を検証する重要性はあるため、目的を変更して臨床試験を継続することとした。

A. 研究目的

日本人に最も適した1日1回投与による治療法を検証することを最終目標として、アタザナビル(ATV)を固定しツルバダ(TVD)もしくはエプジコム(EPZ)を無作為に割り付ける臨床試験を行った。しかし、本試験の実施中に米国の治療ガイドラインが大きく変更になったため、TVDの日本人における腎毒性の検証も目的の一つとして加えている。

B. 研究方法

検討方法はATV/RTVを固定しエプジコム(EPZ)もしくはTVDの無作為割付を行い、EPZ+ATV/RTV併用療法(EPZ群)のTVD+ATV/RTV併用療法(TVD群)に対するウイルス学的効果の非劣性試験を48週にわたりIntention-to-treat(以下ITT)解析を行う。さらに144週まで経過観察し長期の有用性、安全性についても検討する。この2群間の非劣性を証明するための必要症例数は、一群120例の計240例を組み入れる必要がある。EPZ群とTVD群の比較試験であるため、この臨床試験をET studyと略している。

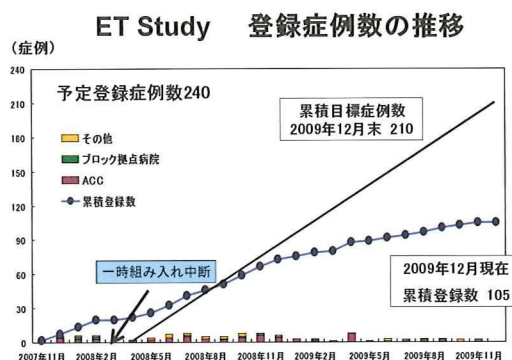
(倫理面への配慮)

臨床研究に関する指針に従い、プロトコルを作成し、研究は参加する全ての医療機関で倫理委員会の承認を得た。対象となる全ての患者に対して説明文書を用いた十分な説明の後、文書による同意を得た。

C. 研究結果

2007年10月に、まず国立国際医療センターにて症

例の組み入れを開始し、2010年3月末までを組み入れ期間としている。2009年12月31日までの組み入れ数は、105例である。同日までの予定組み入れ数は210例であるので、50%の不足である。



現在までに入院を要したという点から、2008年度に3例、2009年度に6件のグレード4の報告があった。2008年の1例を除き、すべて治療薬との関連はないものと考えられる(表1)。

表1. グレード4の有害事象

pt	割付	発症時期	発症日	確認日	報告日	内容	関連性
1	T	Week28	09/10/17	09/10/24	09/11/18	急性鼻咽頭炎耳管機能不全	なし
2	E	Week40	09/10/17	09/10/20	09/12/12	脳梗塞	なし
3	E	Week4	09/03/04	09/03/07	09/03/28	IRS (PCP)	?
4	E	Week24	09/03/13	09/03/16	09/04/10	紅門周囲膿瘍	なし
5	E	Week20	09/04/26	09/04/26	09/05/22	右肋骨骨折	なし
6	T	Week36	09/05/13	09/05/13	09/05/19	肺炎	なし
7	T	Week36	09/05/24	09/05/24	09/06/01	肺炎	なし
8	E	Week84	09/09頃	09/11/06	09/11/13	悪性リンパ腫	なし
9	T	Week48 ~ Week60		09/12/08	09/12/08	急性虫垂炎	なし

D. 考察

エイズ領域における初めての無作為割り付けによる非劣勢比較試験である。2年半の組み入れ期間を予定していたが、この間米国の治療ガイドラインが大きく変化した。この試験の計画当初は、TVD群が第一選択でEPZ群は第二選択であったものが、2008年1月改定のガイドラインでは、ともに第一選択薬の組み合わせになり、2008年11月の改定にてEPZ群の組み合わせは、また、第二選択になってしまった。これは、この間の行われたACTG5202試験とDAD試験の結果に基づく。この結果により、TVDとABCの安全性および有効性をhead to headで比較するという意義が低下してしまったことは否めない。しかし、現在のTVD一辺倒のbackboneでは2回目以降の治療に大きな支障が出るほか、体格の小さい日本人におけるTVDの腎毒性の問題は未解決のままである。この問題点を解決するためには、日本人による臨床試験が不可欠であり、その意味でも、本試験の継続は必要である。したがって、当初予定の非劣性を主目的とするのではなく、TVDの安全性を主目的に切り替え、前向き試験で正確なデータ収集を行っていく予定である。

E. 結論

日本で初めての無作為割り付け非劣勢比較試験として実施したが、組み入れ数が当初予定を下回っている。先進国のガイドラインでは、backboneであるNRTIがすべてTVDになってしまっている。これでは、2回目以降の治療の障害になる。また、体格の小さい日本人に対するTVDの腎毒性に関する安全性が確認できれば、日本人にとどまらずアジア人全体にも適応できると考えられ、国際的な意義も大きい。現状の組み入れ数では非劣性を証明することは不可能であるが、今後TVDの安全性に焦点を絞って観察期間を継続していく予定である。

F. 研究発表

1. H Gatanaga, Ode H, Hachiya A, Hayashida T, Sato H, Takiguchi M, and Oka S. Impact of HLA-B*51-restricted CTL Pressure on Mutation Patterns of Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Resistance. *AIDS (Fast Track)* 2010 Feb 12. [Epub ahead of print]
2. Sakai K, Gatanaga H, Takata H, Oka S, and Takiguchi M. Comparison of CD4⁺ T-cell-

subset distribution in chronically infected HIV⁺ patients with various CD4 nadir counts. *Microb Infect* 2010 Jan 29. [Epub ahead of print]

3. Gatanaga H, Ode H, Hachiya A, Hayashida T, Sato H, Oka S. Combination of V106I and V179D Polymorphic Mutations in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase Confers Resistance to Efavirenz and Nevirapine but not to Etravirine. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Feb 1. [Epub ahead of print]
4. Tsukada K, Teruya K, Tasato D, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Raltegravir-associated perihepatitis and peritonitis: a single case report. *AIDS (correspondence)* 24: 160-161, 2010.
5. Kawashima Y, Pfafferott K, Duda A, Matthews P, Addo M, Gatanaga H, Fujiwara M, Hachiya A, Kizumi H, Kuse N, Oka S, Brumme Z, Brumme C, Brander C, Allen T, Kaslow R, Tang J, Hunter E, Allen S, Mulenga J, Branch S, Roach T, John M, Mallal S, Heckerman D, Frater J, Prendergast A, Crawford H, Leslie A, Prado J, Ndung'u T, Phillips R, Harrigan R, Walker B, Takiguchi M, and Goulder P. Adaptation of HIV-1 to HLA I. *Nature* 458: 641-645, 2009.
6. INSIGHT-ESPRIT Study Group (Oka S as a Regional Principal Investigator). Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 361:1548-59, 2009.
7. Yazaki H, Goto N, Uchida K, Kobayashi T, Gatanaga H, and Oka S. Outbreak of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in renal transplant recipients: *P jiroveci* is contagious to the susceptible host. *Transplantation* 88: 380-385, 2009.
8. Watanabe T, Yasuoka A, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Gatanaga H, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, and Oka S. Serum (1-3) β -D-glucan as a non-invasive useful adjunctive diagnostic marker for *Pneumocystis pneumonia* in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 49: 1128-1131, 2009.
9. Bi X, Suzuki Y, Gatanaga H, and Oka S. High frequency and proliferation of CD4⁺FOXP3⁺ regulatory T cells in HIV-1 infected patients

- with low CD4 count. *Eur J Immunol* 39: 301-309, 2009.
10. Davaalkham J, Unenchimeng P, Baigalmaa C, Oyunbileg B, Tsuchiya K, Hachiya A, Gatanaga H, Nyamkhuu D, and Oka S. High risk status of HIV-1 in the very low epidemic country, Mongolia, 2007. *Int J STD AIDS* 20: 391-394, 2009.
 11. Hachiya A, Shimane K, Sarafianos SG, Kodama EN, Sakagami Y, Negishi F, Koizumi H, Gatanaga H, Matsuoka M, Takiguchi M, Oka S. Clinical relevance of substitutions in the connection subdomain and RNase H domain of HIV-1 reverse transcriptase from a cohort of antiretroviral treatment-naïve patients. *Antiviral Res* 82: 115-121, 2009.
 12. Ishizaki A, Cuong NH, Thuc PV, Trung NV, Saijoh K, Kageyama S, Ishigaki K, Tanuma J, Oka S, and Ichimura H. Profile of HIV-1 infection and genotypic resistance mutations to antiretroviral drugs in treatment-naïve HIV-1-infected individuals in Hai Phong, Viet Nam. *AIDS Res Hum Retrovirus* 25: 175-182, 2009.
 13. Srasuebkul P, Lim PL, Lee MP, Kumarasamy N, Zhou J, Sirisanthana T, Li PC, Kamarulzaman A, Oka S, Phanuphak P, Vonthanak S, Merati TP, Chen YM, Sungkanuparph S, Tau G, Zhang F, Lee CK, Ditangco R, Pujari S, Choi JY, Smith J, Law MG. Short-term clinical disease progression in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: results from the TREAT Asia HIV observational database. *Clin Infect Dis* 48: 940-950, 2009.
 14. Koizumi H, Iwatani T, Tanuma J, Fujiwara M, Izumi T, Oka S, and Takiguchi M. Escape mutation selected by Gag28-36-specific cytotoxic T cells in HLA-A*2402-positive HIV-1-infected donors. *Microbes Infect* 11: 198-204, 2009.
 15. Murakoshi H, Kitano M, Akahoshi T, Kawashima Y, Dohki S, Oka S, and Takiguchi M. Identification and characterization of 2 HIV-1 Gag immunodominant epitopes restricted by Asian HLA allele HLA-B*4801. *Hum Immunol* 70: 170-174, 2009.
 16. Land S, Cunningham P, Zhou J, Frost K, Katzenstein D, Kantor R, Chen YM, Oka S, DeLong A, Sayer D, Smith J, Dax EM, Law M; TAQAS Laboratory Network. TREAT Asia Quality Assessment Scheme (TAQAS) to standardize the outcome of HIV genotypic resistance testing in a group of Asian laboratories. *J Virol Methods* 159: 185-93, 2009.
 17. Zheng N, Fujiwara M, Oka S, and Takiguchi M. Strong ability of Nef-specific CD4⁺ cytotoxic T cells to suppress HIV-1 replication in HIV-1-infected CD4⁺ T cells and macrophages. *J Virol* 83: 7668-7677, 2009.
 18. Davaalkham J, Tsuchiya K, Gatanaga H, Nyamkhuu D, and Oka S. Allele and Genotype Frequencies of Cytochrome P450 2B6 Gene in a Mongolian Population. *Drug Metab Disp* 37: 1991-1993, 2009.

G. 知的所有権の出願・取得状況

今回の内容に関するものはなし

平成21年度研究成果の刊行に関する一覧表

研究分担者 岡 慎一

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Gatanaga H and Oka S.	Successful genotype-tailored treatment with small-dose efavirenz.	<i>AIDS</i> (correspondence)	23	433-434	2009
Gatanaga H, Honda H, Tsukada K, Tanuma J, Yazaki H, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, and Oka S.	Detection of HIV-1 load by the Roche COBAS TaqMan assay in patients with previously undetectable load by the Roche COBAS AmpliCor Monitor.	<i>Clin Infect Dis</i> (correspondence)	48	260-262	2009
Davaalkham J, Unenchimeng P, Baigalmaa C, Oyunbileg B, Tsuchiya K, Hachiya A, Gatanaga H, Nyamkhuu D, and Oka S.	High risk status of HIV-1 in the very low epidemic country, Mongolia, 2007.	<i>Int J STD AIDS</i>	20	391-394	2009
Srasuebkul P, Lim PL, Lee MP, Kumarasamy N, Zhou J, Sirisanthana T, Li PC, Kamarulzaman A, Oka S, Phanuphak P, Vonthanak S, Merati TP, Chen YM, Sungkanuparph S, Tau G, Zhang F, Lee CK, Ditangco R, Pujari S, Choi JY, Smith J, and Law MG.	Short-term clinical disease progression in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: results from the TREAT Asia HIV observational database.	<i>Clin Infect Dis</i>	48	940-950	2009
Mocroft A, Wyatt C, Szczech L, Neuhaus J, El-Sadr W, Tracy R, Kuller L, Shlipak M, Angus B, Klinker H, Ross M; INSIGHT SMART Study Group (Oka S as a principal investigator of the Sydney Regional Coordinating Center)	Interruption of antiretroviral therapy is associated with increased plasma cystatin C.	<i>AIDS</i>	23	71-82	2009
Kamimura M, Watanabe K, Kobayakawa M, Mihara F, Edamoto Y, Teruya K, Kikuchi Y, and Oka S.	Absorption of lopinavir is limited within 35cm distance from Treiz ligament in the jejunum.	<i>Intern Med</i> (Case Report)	48	1103-1104	2009, Epub 2009 Jun 15
Zheng N, Fujiwara M, Oka S, and Takiguchi M.	Strong ability of Nef-specific CD4 ⁺ cytotoxic T cells to suppress HIV-1 replication in HIV-1-infected CD4 ⁺ T cells and macrophages.	<i>J Virol</i>	83	7668-7677	2009, Epub 2009 May 20.
Zhou J, Elliott J, Li PC, Lim PL, Kiertiburanakul S, Kumarasamy N, Merati TP, Pujari S, Chen YM, Phanuphak P, Vonthanak S, Sirisanthana T, Sungkanuparph S, Lee CK, Kamarulzaman A, Oka S, Zhang F, Tau G, and Ditangco R.	Risk and prognostic significance of tuberculosis in patients from The TREAT Asia HIV Observational Database.	<i>BMC Infect Dis</i>	9	46	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Honda H, Gatanaga H, Matsumura J, Kamimura M, Goto K, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, and Oka S.	Favorable usage of non-boosted fosamprenavir in patients treated with warfarin.	<i>Int J STD AIDS</i> (Letters to the Editor)	20	441	2009
Yazaki H, Goto N, Uchida K, Kobayashi T, Gatanaga H, and Oka S.	Outbreak of Pneumocystis jiroveci pneumonia in renal transplant recipients: P jiroveci is contagious to the susceptible host.	<i>Transplantation</i>	88	380-385	2009
Zhou J, Li PC, Kumarasamy N, Boyd M, Chen YMA, Sirisanthana T, Sungkanuparph S, Oka S, Tau G, Phanuphak P, Saphonn V, Zhang FJ, Kamarulzaman A, Lee CKC, Ditango R, Merati TP, Lim PL, Choi JY, and Pujari S on behalf of the Treat Asia HIV Observational Database.	Deferred modification of antiretroviral regimen following documented treatment failure in Asia: results from The TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD).	<i>HIV Med</i>			Epub Jul 6, 2009.
Davaalkham J, Tsuchiya K, Gatanaga H, Nyamkhuu D, and Oka S.	Allele and Genotype Frequencies of Cytochrome P450 2B6 Gene in a Mongolian Population.	<i>Drug Metab Disp.</i>	37	1991-1993	2009, Epub Jul 6, 2009.
Watanabe T, Yasuoka A, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Gatanaga H, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, and Oka S.	Serum (1-3) β -D-glucan as a non-invasive useful adjunctive diagnostic marker for Pneumocystis pneumonia in patients with human immunodeficiency virus.	<i>Clin Infect Dis</i>	49	1128-1131	2009. Epub Sep 2, 2009.
Watanabe K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S.	Successful treatment of ulcerous skin lesion caused by mistaken intradermal injection of BCG (Bacille de Calmette et Guerin) vaccine with anti-tuberculous drugs and systemic administration of corticosteroid.	<i>Intern Med</i>	48	1323-5132	2009. Epub Aug 3, 2009.
Hashimoto M, Kitano M, Honda K, Koizumi H, Dohki S, Oka S, Takiguchi M.	Selection of escape mutation by Pol154-162-specific cytotoxic T cells among chronically HIV-1-infected HLA-B*5401-positive individuals.	<i>Hum Immunol</i>	71	123-127	2010, Epub 2009 Nov 2.
INSIGHT-ESPRIT Study Group (Oka S as a Regional Principal Investigator) .	Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection.	<i>N Engl J Med</i>	361	1548-59	2009
Tsukada K, Teruya K, Tasato D, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S.	Raltegravir-associated perihepatitis and peritonitis: a single case report.	<i>AIDS</i> (correspondence)	24	160-161	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe K, Honda M, Watanabe T, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, and Gatanaga H.	Emergence of raltegravir-resistant HIV-1 in the central nerve system.	<i>Int J STD AIDS</i> (case report)			in press
H Gatanaga, Ode H, Hachiya A, Hayashida T, Sato H, Takiguchi M, and Oka S.	Impact of HLA-B*51-restricted CTL Pressure on Mutation Patterns of Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Resistance.	<i>AIDS</i> (Fast Track)			in press
Sakai K, Gatanaga H, Takata H, Oka S, and Takiguchi M.	Comparison of CD4 ⁺ T-cell-subset distribution in chronically infected HIV ⁺ patients with various CD4 nadir counts.	<i>Microb Infect</i>			2010 Jan 29. Epub ahead of print
Gatanaga H, Ode H, Hachiya A, Hayashida T, Sato H, Oka S.	Combination of V106I and V179D Polymorphic Mutations in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase Confers Resistance to Efavirenz and Nevirapine but not to Etravirine.	<i>Antimicrob Agents Chemother</i>			. 2010 Feb 1. Epub ahead of print

平成21年度研究協力者一覧

研究分担者 岡 慎一

施設名	部署	名前
ET Study参加施設		
ウルソ臨床試験参加施設		
国立国際医療センター	研究所地域保健医療研究部予防医学研究室	石塚 直樹
国立国際医療センター	ACC	石坂美千代
国立国際医療センター	ACC	小形 幹子
国立国際医療センター	ACC	高野 操
国立国際医療センター	ACC	本田美和子
国立国際医療センター	薬剤部	泉久保亜希
国立国際医療センター	薬剤部	古賀 直子
国立国際医療センター	薬剤部	宮田 美音

HAART関連腎障害—テノホビルによる尿細管障害のメカニズム—

H19-エイズ—一般-002

研究分担者：竹田 徹朗（新潟大学医歯学総合病院 腎・高血圧・糖尿病内科（第二内科）講師）

研究要旨

腎臓尿細管由来培養細胞を収集し、近位尿細管特有のトランスポーターやスカベンジャー受容体の有無、またTDFの細胞内取込みに関与するOAT1とOAT3および細胞外排出に関与するMRP4の存在をRT-PCR法で検討した。テノホビルと対照薬としてゲンタマイシンを培養細胞に添加し、細胞毒性やミトコンドリア障害を検討した。また、トランスポーター類の発現変化の検討は今後の課題である。近位尿細管細胞の特徴であるスカベンジャー受容体のエンドサイトーシス機構の一部を明らかにした。

A. 研究目的

慢性疾患としてのHIV感染症患者に対するHAARTの腎障害について検討する。HAARTの中でもテノホビル（TDF）は重篤な腎合併症を生じることが報告されている。そこでHIV感染症患者において腎合併症を引き起こした症例を病理学的に詳細に検討する。また、テノホビルによる腎障害はアミノグリコシドによるものと異なる臨床症状を呈することから、TDFのユニークな腎障害メカニズムを探るため腎臓由来（特に近位尿細管由来）培養細胞を用いて、特異的分子の発現変化など基礎的検討を行う。

B. 研究方法

HAARTを受け、腎障害を併発した症例の腎臓を病理組織学的に検討した。また、腎臓尿細管由来培養細胞をいくつか収集し、近位尿細管特有のトランスポーターやスカベンジャー受容体の有無をRT-PCRにて検討した。スカベンジャー受容体メガリンのエンドサイトーシス機構の分子機序を免疫沈降法と質量分析法を用いて検討した。また、TDFの細胞内取込みに関与するOAT1とOAT3および細胞外排出に関与するMRP4の存在も確認した。TDFやアミノグリコシドを培養細胞に添加し、細胞毒性やミトコンドリア障害を検討した。また、トランスポーター類の発現変化も検討した。

（倫理面への配慮）

臨床試験についてはヘルシンキ宣言および厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従って実施する。基礎的研究に関しても遺伝子組み換え実験を行う予定はなく、臨床検体を用いる場合でも個人名は

特定できないよう十分に配慮した。

C. 研究結果

HAARTを受け、腎障害を併発していたHIV感染症患者が末期腎不全となり血液透析に導入直後に、脳内出血にて死亡された。この症例の剖検標本とHAART導入数ヶ月後に腎障害を呈した症例の腎生検標本を得た。これらの腎臓を病理組織学的に検討し、前者では多彩な免疫グロブリンの沈着を認め、広義のHIV関連腎症（HIV関連免疫複合体型腎炎）と考えた。後者では広範な尿細管障害を認め、臨床経過と合わせTDFによる腎障害と考えた。

近位尿細管細胞のスカベンジャー受容体メガリンは、細胞内骨格のモーター蛋白であるNMHC-IIAと結合すること、また、この蛋白の阻害剤がエンドサイトーシス機能を低下させることを明らかにした。

腎臓尿細管由来培養細胞の中でもヒト由来HK-2細胞はスカベンジャー受容体であるメガリンを発現していたが、近位尿細管特異的トランスポーターの発現を確認できなかった。ラット由来IRPTCはメガリンのmRNA発現は確認できたが、他の近位尿細管に特徴的なNHE3、NaPi2、SGLT2、URAT1のmRNA発現は認めなかった。TDFの薬物代謝に関わるOAT1、OAT3およびMRP4のmRNA発現を認め、少なくともTDFの毒性実験に使用できる目途はついた。フクロネズミ由来OK細胞は、種特異的な全ゲノムが完全には明らかにされていないため、限定的であるが、メガリンおよびNHE3のmRNA発現は確認できた。IRPTCを用いたアミノグリコシドのミトコンドリア障害実験は濃度依存的事実であることを確認した。また、新たなヒト近位尿細管由来培養細胞を入手した。

D. 考察

HIVそのものによる腎障害とHAARTによる薬物関連腎障害の鑑別は明確には困難であり、今後も腎障害を呈した症例の蓄積が重要である。

また、近位尿細管細胞の特徴であるスカベンジャー受容体のエンドサイトーシス機構の一端を明らかにした。

腎障害例の蓄積のみならず、培養尿細管細胞を用いたTDFの毒性発現機序が明らかになれば、臨床面での薬物使用にあたっての留意点を提起することになる。しかし、腎臓尿細管由来培養細胞の中でTDFの特徴的腎障害を解析するのに必要十分な細胞を探し出すのに時間を要した。新たな培養細胞での検討と種特異的遺伝子の検討が必要なOK細胞に絞って、TDF添加後のトランスポーターの発現変動を明らかにしたい。

E. 結論

HAARTの中でもTDFによるユニークな腎障害メカニズムを探るため、症例の蓄積と病理組織学的検討を行った。腎臓由来培養細胞を用いたTDFに

よる腎障害機序の検討中であるが、この細胞の特徴であるスカベンジャー受容体のエンドサイトーシス機構の一部を明らかにした。

F. 研究発表 (2009年度分)

1. 論文発表

Hosaka K, Takeda T, Iino N, Hosojima M, Sato H, Kaseda R, Yamamoto K, Kobayashi A, Gejyo F, Saito A.

Megalyn and nonmuscle myosin heavy chain IIA interact with the adaptor protein Disabled-2 in proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2009 Jun;75 (12) :1308-15.

竹田徹朗、下条文武.

腎性尿崩症.

“専門医のための腎臓病学 第2版” (内山聖、富野康日己、今井裕一編)、医学書院, 544-9, 2009.

G. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

研究成果の刊行（平成21年度）

書籍

著者氏名	論文タイトル	編集者名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
竹田徹朗、 下條文武	腎性尿崩症	内山聖、富野康日己、 今井裕一	専門医のための腎臓病学 第2版	医学書院	2009年	544-549

雑誌

発表者名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hosaka K, Takeda T, Iino N, Hosojima M, Sato T, Kaseda R, Yamamoto K, Kobayashi A, Gejyo F, Saito A	Megalin and nonmuscle myosin heavy chain II A interact with the adaptor protein Disabled-2 in proximal tubule cells	Kidney International	75 (12)	1308-1315	2009

研究協力者一覧（平成21年度）

所属	氏名
新潟大学医歯学総合研究科 研究生	影向 晃