

200932002B

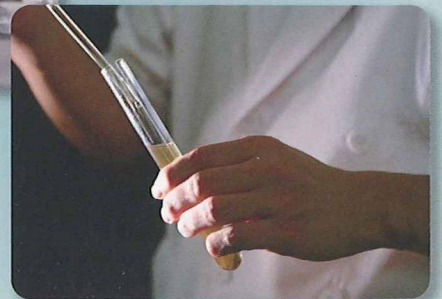
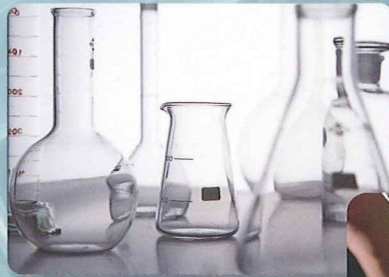
厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
平成19～21年度総合研究報告書

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19～21年度 総合研究報告書 —

研究代表者 田邊 嘉也

平成22(2010)年3月

まえがき

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業の「HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究」班は3年間の研究機関を終え、ここに報告書を作成することができました。これは研究分担者各位の精力的な研究と、今回の各研究課題において検討した臨床試験に参加してくださった全国HIV診療拠点病院のご担当者の方々の惜しみないご協力によるものです。ここに厚く御礼申し上げます。

この研究班は平成19年、当初は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であった立川夏夫先生を研究代表者（当時は主任研究者と呼称）として開始されました。HAARTの進歩により致命的疾患から管理可能な長期経過観察を要する疾患として変貌してきたことから永続的に内服する必要がある抗HIV薬の副作用の問題について検討することを目的としました。翌平成20年からは田邊が研究代表に変更となり、国立国際医療センター、エイズ治療・研究開発センター、センター長である岡慎一先生と新潟大学医歯学総合病院の腎臓・高血圧・糖尿病内科の竹田徹朗先生を研究分担者に加えて研究活動をひろげていくことができました。この3年間でさまざまな領域での多施設共同試験の立ち上げを計画しある程度実行することができましたが、まだまだ長期的な経過観察を要する部分も多く、本研究班はここで一区切りをつけますが、今後もこの副作用対策・長期予後の研究は形を変えながらも継続していかなければならないと考えています。日本におけるエビデンスを構築するための臨床試験の発展にはみなさまのご理解とご協力が必要です。本報告をお読みいただき、忌憚のないご意見をいただければ幸いです。

2010年3月

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

研究代表者 田邊 嘉也

新潟大学医歯学総合病院（第二内科）

平成19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
立川 夏夫	主任研究者	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
田邊 嘉也	分担研究者	新潟大学医歯学総合研究科臨床感染制御学分野	助 手
安岡 彰	分担研究者	長崎大学付属病院感染制御教育センター	教 授
萩原将太郎	分担研究者	国立国際医療センター 血液内科	医 長

平成20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 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（第二内科）	助 教
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 血液内科	医 長

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・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	10
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	14
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—	26
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）	45
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	52
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	55
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）

研究要旨

今回の班研究では課題を1から4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ために活動した。

課題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。途中、海外での報告によりプロトコールの変更を余技なくされたためエントリー中断期間もあり、その影響から当初の目標の患者数は得られず、主目的である治療効果についての非劣性の証明は困難となったが、今後も長期的に経過観察し安全性試験として継続する。課題1の副次的研究としてHAARTを受け腎障害を併発した症例の腎臓を病理学的に検討し、さらに腎臓尿細管由来培養細胞の選定を行った。今後TDFを作用させてメカニズムの検討を行う。

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

プロトコール作成から開始しその後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。今回の検討では臨床検査値の変動もなく安全に治療を継続できた。

課題3) ニューモシスチス肺炎治療での減量治療の検討

標準治療であるST合剤（trimethoprim換算15mg/kg/日）には副作用が多く、治療中断率が非常に高い（中断率が60%を越える施設もあり）。「臨床症状が重篤ではない軽症から中等度ニューモシスチス肺炎患者に対してST合剤減量治療（trimethoprim換算12mg/kg/日）の可能性を検討」する。Retrospectiveな検討となったが、10mg/kg/日の治療中断率は33.3%であった。今までの結果と比較すると非常に優れた結果であった。

課題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

AIDS関連リンパ腫の再発例、難治例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を開発している。

これまでの国立国際医療センターにおける単一施設の経験では有効性・安全性が示唆されている。今回の研究期間では多施設共同臨床第II相試験として全国規模での臨床研究のためのプロトコールを作成した。

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

(課題1) Tenofovirを含む抗HIV療法の効果と副作用の評価については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た。これ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すすまなかったと考えられる。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。

(課題2) 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、ほぼ目標は達成したものと考えている。

(課題3) 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。

(課題4) 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。

単一施設での症例蓄積は年間2-3例ずつあり、今後も引き続いて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。

今回の研究成果の学術的・国際的・社会的意義については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では欧米の使用量とは全く異なるST合剤の減量の可能性、課題4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と移植前処置(MEAM)が日本独自のものである。

E. 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。

F. 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

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

2007年よりアタザナビル（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、非劣性を目的として開始した。しかし、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効性、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。

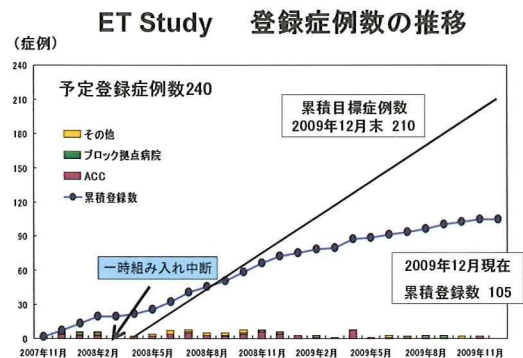
（倫理面への配慮）

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	急性鼻咽喉炎 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	肛門周囲膿瘍	なし
5	E	Week20	09/04/26	09/04/26	09/05/22	右膝骨骨折	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2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2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しまった。これは、試験期間中に米国のガイドラインが大きく変更になったことと、ABCに関する有効性及び安全性がTDFに劣るといった報告があったためである。これらの報告を受けて、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、本臨床試験の国際的な意義は充分残っていると考えられる。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. 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.
 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.
 19. Fujiwara M, Tanuma J, Koizumi H, Kawashima Y, Honda K, Matsuoka AS, Dohki S, Oka S, and Takiguchi M. Accumulation of HIV-1 escape mutant by different responses of escape mutant-specific cytotoxic T cells to escape mutant and wild-type HIV-1 in new hosts. *J Virol* 82: 138-147, 2008, Epub 2007 Oct 24.
 20. Hayashida T, Gatanaga H, Tanuma J, and Oka S. Effect of low HIV-1 load and antiretroviral treatment on IgG-capture BED-enzyme immunoassay. *AIDS Res Hum Retrovirus* 24: 495-498, 2008.
 21. Ueno T, Motozono C, Douki S, Mwimanzi, Rauch S, Fackler OT, Oka S, and Takiguchi M. Cytotoxic T lymphocyte-mediated selective pressure influences dynamic evolution and pathogenic functions of HIV-1 Nef. *J Immunol* 180: 1107-16, 2008
 22. Kawashima Y, Satoh M, Oka S, Shirasaka T, and Takiguchi M. Different immunodominance of HIV-1-specific CTL epitopes among 3 subtypes of HLA-A*26 associated with slow progression to AIDS. *Biochem Biophys Res Commun* 366: 612-616, 2008, Epub 2007 Nov 19.
 23. Gatanaga H, Honda H, and Oka S. Pharmacogenetic information derived from analysis of HLA alleles. *Pharmacogenomics* (review) 9: 207-214, 2008.
 24. Hachiya A, Kodama E, Sarafianos SG, Schuckmann MM, Matsuoka M, Takiguchi M, Gatanaga H, and Oka S. Amino acid mutation,

- N348I, in the connection subdomain of HIV-1 reverse transcriptase confers multi-class resistance to NRTIs and NNRTIs. *J Virol* 82: 3261-3270, 2008, Epub 2008 Jan 23.
25. Tanuma J, Fujiwara M, Teruya K, Matsuoka S, Yamanaka H, Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Takiguchi M, and Oka S. HLA-A*2402-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and escape mutation after ART with structured treatment interruptions. *Microbes Infect* 10: 689-698, 2008, Epub 2008 Mar 29.
 26. Kitano M, Kobayashi N, Kawashima Y, Akahoshi T, Nokihara K, Oka S, and Takiguchi M. Identification and characterization of HLA-B*5401-restricted HIV-1-Nef and Pol-specific CTL epitopes. *Microbes Infect* 10: 764-772, 2008, Epub 2008 Apr 22.
 27. The Smart Study Group (Oka S as a principal investigator of the Sydney Regional Coordinating Center) . Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART) -naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 197: 1133-1144, 2008.
 28. The Smart Study Group (Oka S as a principal investigator of the Sydney Regional Coordinating Center) . Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: Role of CD4+ cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis* 197: 1145-1155, 2008.
 29. Bi X, Gatanaga H, Koike K, Kimura S, and Oka S. Reversal periods and patterns from drug resistant to wild type HIV-1 after cessation of anti-HIV therapy. *AIDS Res Hum Retrovirus* 23: 43-50, 2007.
 30. Yamanaka H, Gatanaga H, Kosalaraksa P, Matsuoka-Aizawa S, Kimura S, and Oka S. Novel mutation of human polymerase associated with mitochondrial toxicity induced by anti-human immunodeficiency virus treatment. *J Infect Dis* 195: 1419-1425, 2007.
 31. Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, and Oka S. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS (correspondence)* 21: 264-265, 2007.
 32. Honda M, Yogi A, Ishizuka N, Genka I, Gatanaga H, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, and Oka S. Effectiveness of subcutaneous growth hormone in HIV-1 patients with moderate to severe facial lipoatrophy. *Intern Med* 46: 359-362, 2007.
 33. Gatanaga H, Ibe S, Matsuda M, Yoshida S, Asagi T, Kondo M, Sagamatsu 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 Res* 75: 75-82, 2007.
 34. Vasilescu A, Terashima Y, Enomoto M, Heath S, Poonpiriya V, Gatanaga H, Do H, Diop G, Hirtzig T, Charneau P, Marullo S, Oka S, Kanegasaki M, Lathrop M, Matsushima K, Zagury JF, and Matsuda F. A haplotype of the human CXCR1 gene protective against rapid disease progression in HIV-1 patients. *PNAS* 104: 3354-3359, 2007
 35. Ueno T, Idegami Y, Motozono C, Oka S, and Takiguchi M. Altering effects of antigenic variations in HIV-1 on antiviral effectiveness of HIV-specific CTLs. *J Immunol* 178: 5513-5523, 2007.
 36. Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, and Kimura S. Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan. *Hepatol Res* 37: 2-5, 2007.
 37. The ESPRIT Research Group (Kikuchi Y, Takano M, Oka S as members of Japan National Trial Coordinating Center) . Predictors of CD4 count change over 8 months of follow up in HIV-1-infected patients with a CD4 count >300 cells/ l who were assigned to 7.5 MIU interleukin-2. *HIV Med* 8: 112-123, 2007.
 38. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, Fujimoto M, Sato I, Ueda M, Horiba M, Hamaguchi M, Yamamoto M, Takata N, Kimura A, Koike T, Gejyo F, Mastushita S, Shirasaka T, Kimura S, and Oka S. Successful dose reduction of efavirenz in HIV-1-infected cytochrome P450

- 2B6 *6 and *26 holders. *Clin Infect Dis* 45: 1230-1237, 2007.
39. Katano H, Sato Y, Hoshino S, Tachikawa N, Oka S, Morishita Y, Ishida T, Watanabe T, Rom WN, Mori S, Sata T, Weiden MD, and Hoshino Y. Integration of HIV-1 caused STAT3-associated B cell lymphoma in an AIDS patient *Microbes Infect* 9: 1581-1589, 2007.
40. Fujiwara M, Tanuma J, Koizumi H, Kawashima Y, Honda K, Matsuoka AS, Dohki S, Oka S, and

Takiguchi M. Accumulation of HIV-1 escape mutant by different responses of escape mutant-specific cytotoxic T cells to escape mutant and wild-type HIV-1 in new hosts. *J Virol* 82: 138-147, 2008, Epub 2007 Oct 24.

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

研究成果の刊行に関する一覧表 (総合)

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
Fujiwara M, Tanuma J, Koizumi H, Kawashima Y, Honda K, Matsuoka AS, Dohki S, Oka S, and Takiguchi M.	Accumulation of HIV-1 escape mutant by different responses of escape mutant-specific cytotoxic T cells to escape mutant and wild-type HIV-1 in new hosts.	<i>J Virol</i>	82	138-147	2008, Epub 2007 Oct 24
Hayashida T, Gatanaga H, Tanuma J, and Oka S.	Effect of low HIV-1 load and antiretroviral treatment on IgG-capture BED-enzyme immunoassay.	<i>AIDS Res Hum Retrovirus</i>	24	495-498	2008
Ueno T, Motozono C, Douki S, Mwimanzi, Rauch S, Fackler OT, Oka S, and Takiguchi M.	Cytotoxic T lymphocyte-mediated selective pressure influences dynamic evolution and pathogenic functions of HIV-1 Nef.	<i>J Immunol</i>	180	1107-1116	2008
Kawashima Y, Satoh M, Oka S, Shirasaka T, and Takiguchi M.	Different immunodominance of HIV-1-specific CTL epitopes among 3 subtypes of HLA-A*26 associated with slow progression to AIDS.	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	366	612-616	2008, Epub 2007 Nov 19
Gatanaga H, Honda H, and Oka S.	Pharmacogenetic information derived from analysis of HLA alleles.	<i>Pharmacogenomics (review)</i>	9	207-214	2008
Hachiya A, Kodama E, Sarafianos SG, Schuckmann MM, Matsuoka M, Takiguchi M, Gatanaga H, and Oka S.	Amino acid mutation, N348I, in the connection subdomain of HIV-1 reverse transcriptase confers multi-class resistance to NRTIs and NNRTIs.	<i>J Virol</i>	82	3261-3270	2008
Tanuma J, Fujiwara M, Teruya K, Matsuoka S, Yamanaka H, Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Takiguchi M, and Oka S.	HLA-A*2402-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and escape mutation after ART with structured treatment interruptions.	<i>Microbes Infect</i>	10	689-698	2008, Epub 2008 Mar 29
Kitano M, Kobayashi N, Kawashima Y, Akahoshi T, Nokihara K, Oka S, and Takiguchi M.	Identification and characterization of HLA-B*5401-restricted HIV-1-Nef and Pol-specific CTL epitopes.	<i>Microbes Infect</i>	10	764-772	2008, Epub 2008 Apr 22
The Smart Study Group (Oka S as a principal investigator of the Sydney Regional Coordinating Center).	Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study.	<i>J Infect Dis</i>	197	1133-1144	2008
The Smart Study Group (Oka S as a principal investigator of the Sydney Regional Coordinating Center).	Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: Role of CD4+ cell counts and HIV RNA levels during follow-up.	<i>J Infect Dis</i>	197	1145-1155	2008

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
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.	<i>Eur J Immunol</i>	39	301-309	2009, Epub 2008 Dec 16
Fox Z, Phillips A, Cohen C, Neuhaus J, Baxter J, Emery S, Hirschel B, Hullsiek KH, Stephan C, Lundgren J; SMART Study Group (Oka S as a principal investigator of the Sydney Regional Coordinating Center) .	Viral resuppression and detection of drug resistance following interruption of a suppressive non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen.	<i>AIDS</i>	22	2279-2289	2008
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.	<i>Hum Immunol</i>			Epub 2009 Jan 21
Kawabata KC, Hagiwara S, Takenouchi A, Tanimura A, Tanuma J, Tachikawa N, Miwa A, and 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.	<i>Intern Med</i>			
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.	<i>AIDS Res Hum Retrovirus</i>	25	175-182	2009
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.	<i>Nature</i>	458	641-645	2009, Epub 2009 Feb 25.

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, Oyumbileg 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.