

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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 <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia in renal transplant recipients: <i>P. jiroveci</i> 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 CK, 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 <i>Pneumocystis pneumonia</i> in patients with human immunodeficiency virus.	<i>Clin Infect Dis</i>	49	1128-1131	2009. Epub Sep 2, 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
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
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20年度・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		
旭川医科大学病院	第三内科	細木 卓明
愛媛県立新居浜病院	薬剤部	森 正一
岐阜大学医学部附属病院	血液感染症内科	後藤 尚絵
九州大学病院	総合診療科	村田 昌之
京都大学医学部附属病院	探索医療センター検証部	新美三由紀
熊本大学	エイズ学研究センター	松下 修三
神戸大学医学部附属病院	薬剤部	大松 秀明
国立国際医療センター	ACC	伊藤 将子
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	湯永 博之
国立国際医療センター	ACC	神村麻穂子
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	中野 彰子
国立国際医療センター	ACC	本田 元人
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	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	薬剤部	川崎 敏克
国立国際医療センター	薬剤部	久保田篤司
国立国際医療センター	薬剤部	中村 真依
国立国際医療センター	薬剤部	富名腰海奈
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
順天堂大学	総合診療科	岡 芙久子
順天堂大学	総合診療科	齋田 瑞恵
順天堂大学	総合診療科	鈴木 麻衣
東京都立府中病院	治験事務局(薬剤科)	清水理桂子
東京都立府中病院	治験事務局(薬剤科)	藤田 幹生
東京都立府中病院	治験事務局(薬剤科)	山村康比古
東邦大学医療センター大森病院	感染管理部(感染症科、呼吸器内科)	宮崎 泰斗
(独)国立病院機構 九州医療センター	感染症対策室	南 留美

施設名	部署	名前
(独)国立病院機構 九州医療センター	感染症対策室	山本 政弘
(独)国立病院機構 仙台医療センター	内科	伊藤 俊広
(独)国立病院機構 仙台医療センター	薬剤科	飯塚 好子
(独)国立病院機構 仙台医療センター	薬剤科	佐藤 麻希
(独)国立病院機構 名古屋医療センター	薬剤部	奥村 直哉
(独)国立病院機構 西群馬病院	血液内科	馬渡 桃子
(独)国立病院機構 舞鶴医療センター	薬剤科	永田 裕章
富山大学医学部	感染予防学	鳴河 宗聡
長野厚生連 佐久総合病院	内科	藤川 裕子
沼津市立病院	薬剤部	野毛 一郎
沼津市立病院	薬剤部	森下 和美
八戸市立市民病院	薬局	平賀 元
兵庫医科大学病院	薬剤部	日笠 真一
広島市立市民病院	薬剤部	佐々木敦子
広島大学病院	薬剤部	藤田 啓子
福岡大学病院	臨床研究支援センター	高比良誠也
北海道大学病院	第二内科	遠藤 知之
三重県立総合医療センター	産婦人科	坂倉 康文
山口大学大学院医学系研究科	保健学系学域 病態検査学分野	山田 治
琉球大学医学部附属病院	第一内科	仲村 秀太

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—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のゲンタマイシンを培養細胞に各々添加し、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を計画したが、準備に手間取り今後の課題としたい。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詳細に病理学的検討を行う。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法にて検討した。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。前者に関しては第22回エイズ学会にて臨床報告を行った。

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、この蛋白の阻害剤によりエンドサイトーシスも機能低下す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、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用途はついた。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であることを確認した。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。日本人における広義のHIV関連腎障害（特に薬剤性腎障害）を明らかにすることは今後の抗ウイルス薬治療の指標として重要である。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。モーター蛋白がエンドサイトーシスに直接関わることを見出したのは新規性が高く、世界的評価を頂いた。

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てゆきたい。

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

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.

2. 学会発表

手塚貴文、張仁美、和田真一、田邊嘉也、亀田茂美、竹田徹朗、西慎一、下条文武：HIV関連腎症の一部検例（第22回日本エイズ学会学術集会・総会 2008.11.26～11.28）

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	書籍名	出版年	ページ
竹田徹朗、下條文武	腎性尿崩症	専門医のための腎臓病学 第2版	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

資料

HIV感染に伴う腎障害

(広義のHIV関連腎症には以下のものがある)

- 1) HIV関連腎症. 狭義のHIV関連腎症 HIVANと略される事が多い

アフリカ系黒人に腎障害が多い遺伝的背景が明らかにされた。MYH9(non-muscle myosin IIA)のある種のハプロタイプ(E-1)を持つと高血圧性腎不全、原発性FGSとHIVANに陥りやすい(オッズ比6)。しかし、糖尿病性腎障害では関連無し。

アフリカ系(59.7%)vsヨーロッパ系(4.1%)

- 2) HIV関連免疫複合体型腎炎
(HIV抗原やHIV遺伝子産物との免疫複合体)
- 3) HIV関連血栓性微小血管障害
(HIV遺伝子産物による血管内皮障害の可能性)
- 4) 薬剤性

(NJ Weiner. The HIV-associated renal diseases:

Current insight into pathogenesis and treatment. Kidney Int. 2003;63:1618-1631)

(E Daugas. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. Kidney Int. 2005;67:393-403)

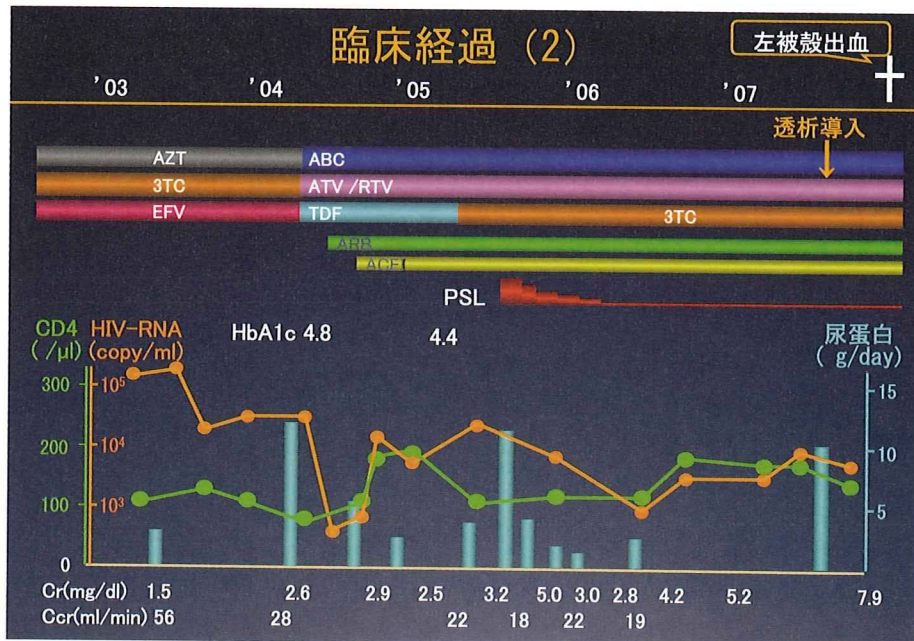
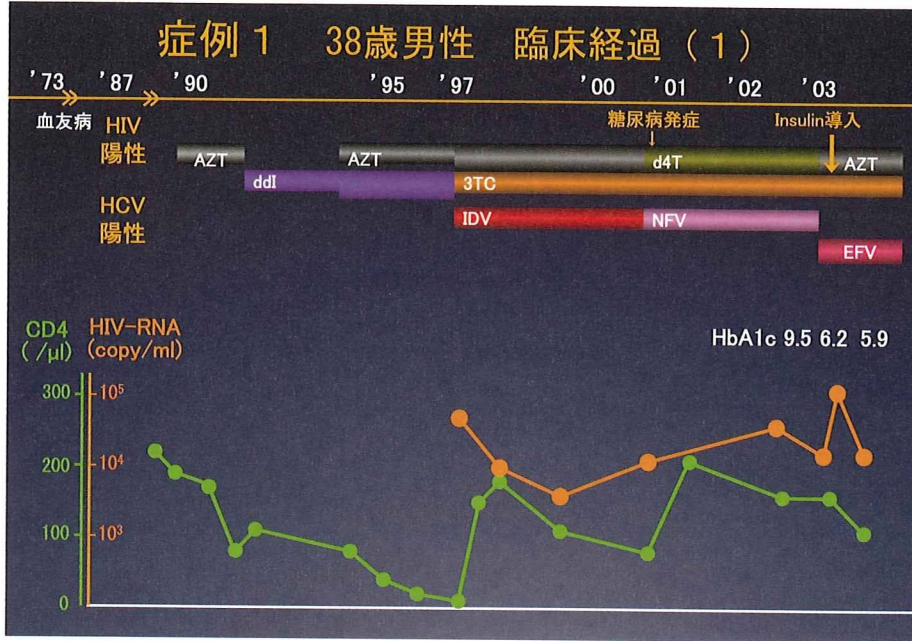
【背景】

日本におけるHIV感染者のCKD罹患率

- CKD stage 2以上が81.2 % (=eGFR <60 ml/min)
- CKD stage 3以上が16.2 % (=eGFR <30 ml/min)
- 蛋白尿陽性者が約50 %

(中村ら 日本腎臓学会誌50: 499-505, 2008)

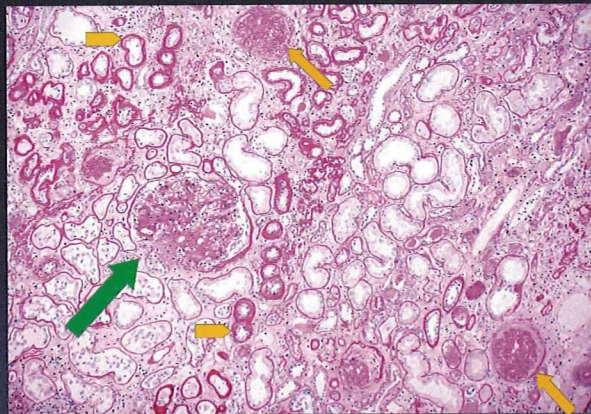
資料



資料

本例の腎障害の鑑別 ～臨床所見～

	HIV関連腎症 (広義のHIV関連腎症)	薬剤性(TDF) Fanconi症候群	糖尿病性腎症	HCV関連腎症
疫学	狭義のHIVAN は、黒人(80%)	低体重でrisk ↑	透析導入原因疾患 の第1位(一般)	HCV患者に出現も 稀
蛋白尿	+	+(尿細管性) (2g/日程度)	+	+
ネフローゼ症 候群	◎	△	○	◎
糖尿	-	+(腎性)	++	-
血尿	-	-	-	-
高血圧	±	-	+	-～+
浮腫	±	-	+	-～+
予後	4.5ヶ月で透析	6～12ヶ月でCr ↑	進行すると透析(数 年以上)	ネフローゼ持続は予 後不良
治療	HAART, ARB, ACEI, ステロイド*	薬剤中止で多くは 改善	血圧、血糖コント ロール	ステロイド*, 免疫抑制 剤, IFN



光顕像 PAS染色 100倍

← 硬化した糸球体

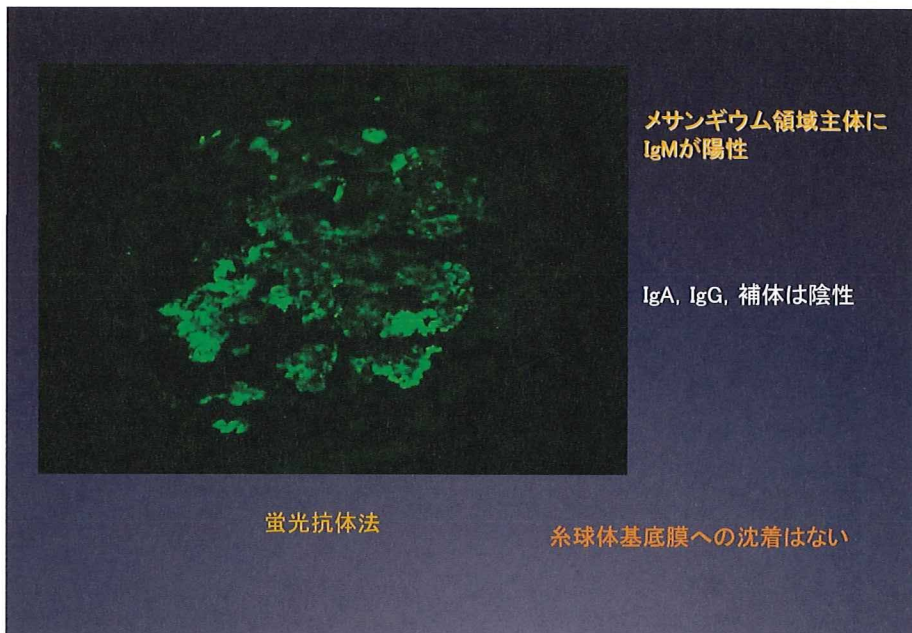
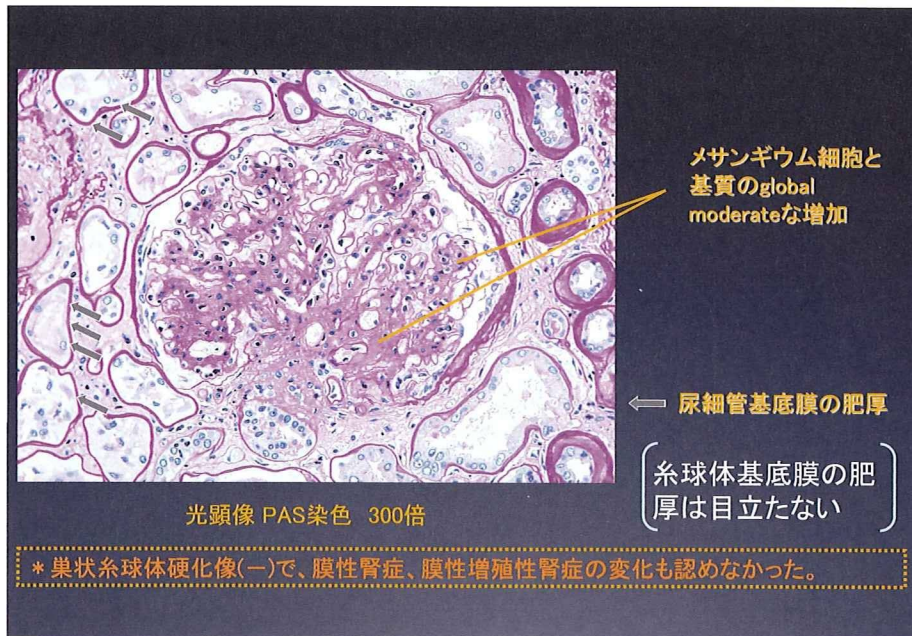
→ 萎縮, 変性した尿
細管

末期腎不全

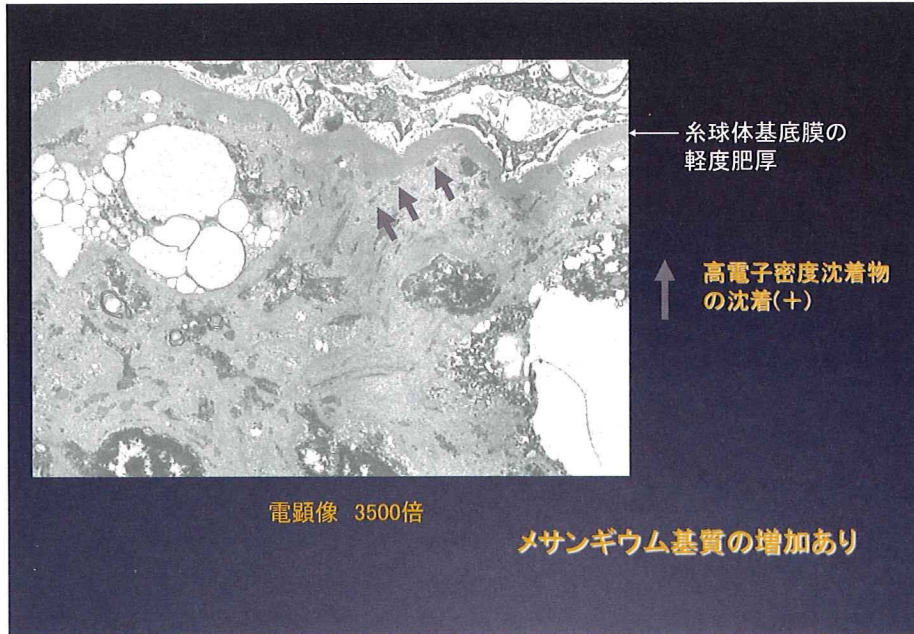
→ Open糸球体

メサンギウム細胞と
基質の増加が認め
られる

資料

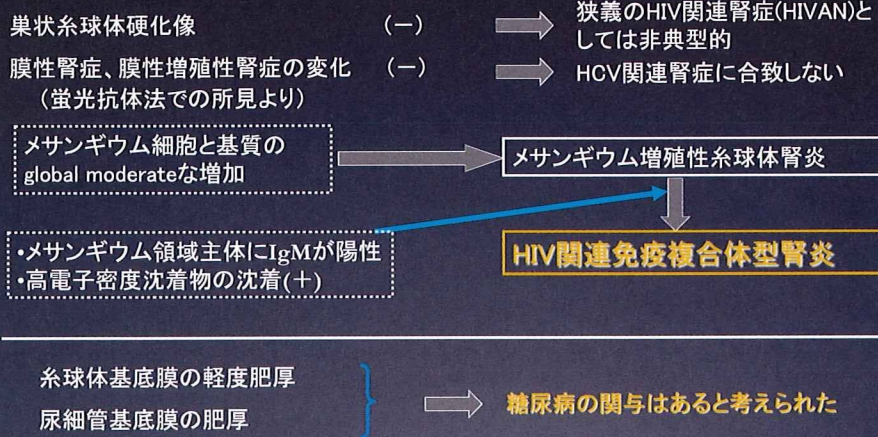


資料

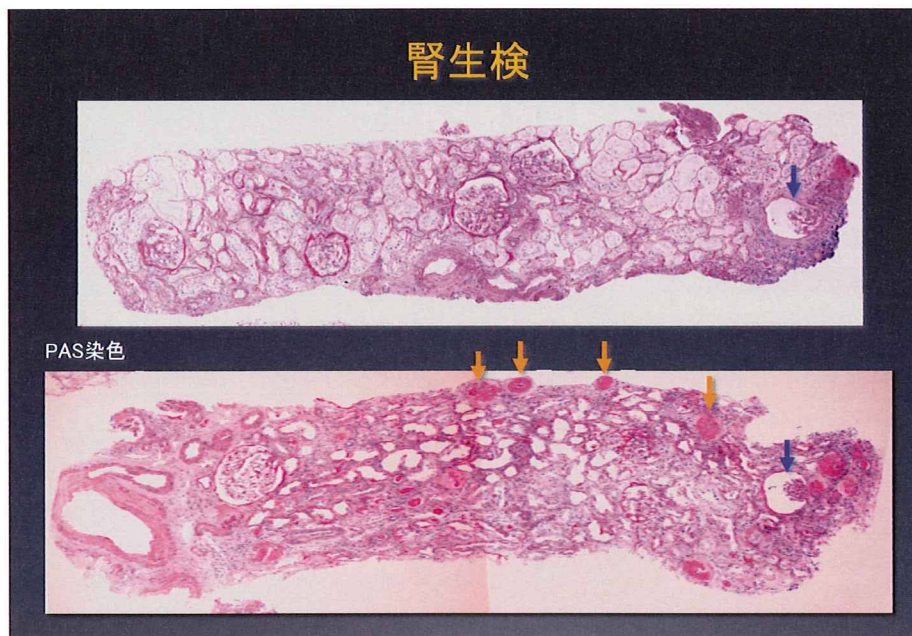
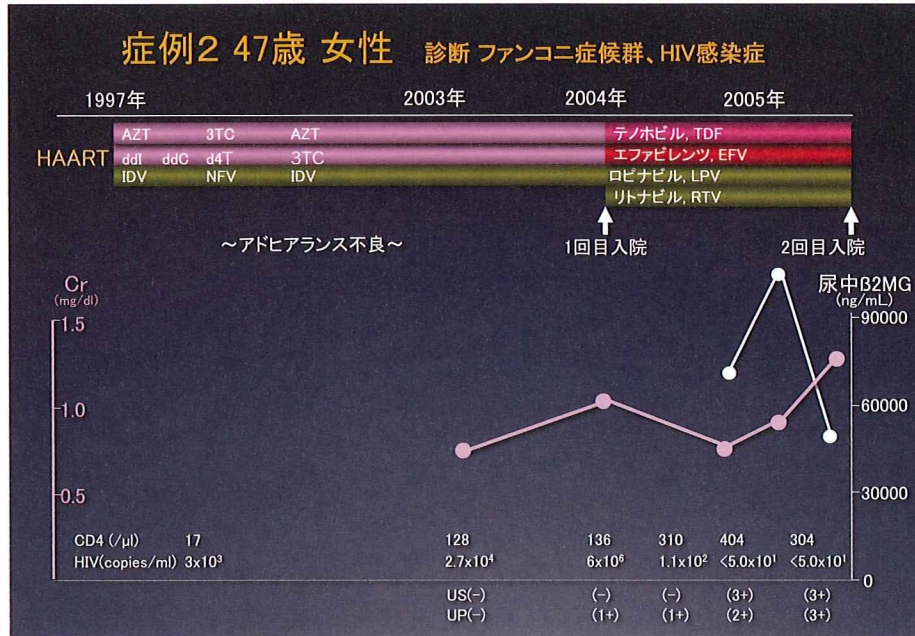


症例1の腎障害をどう考えるか？

～病理所見と併せて～



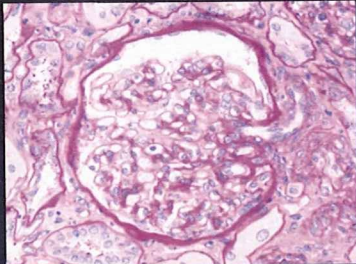
資料



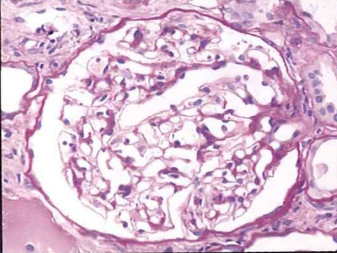
資料

腎生検

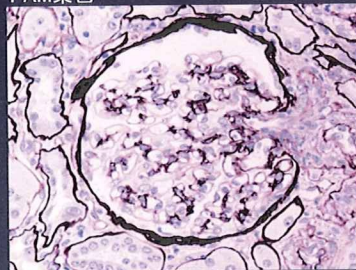
PAS染色



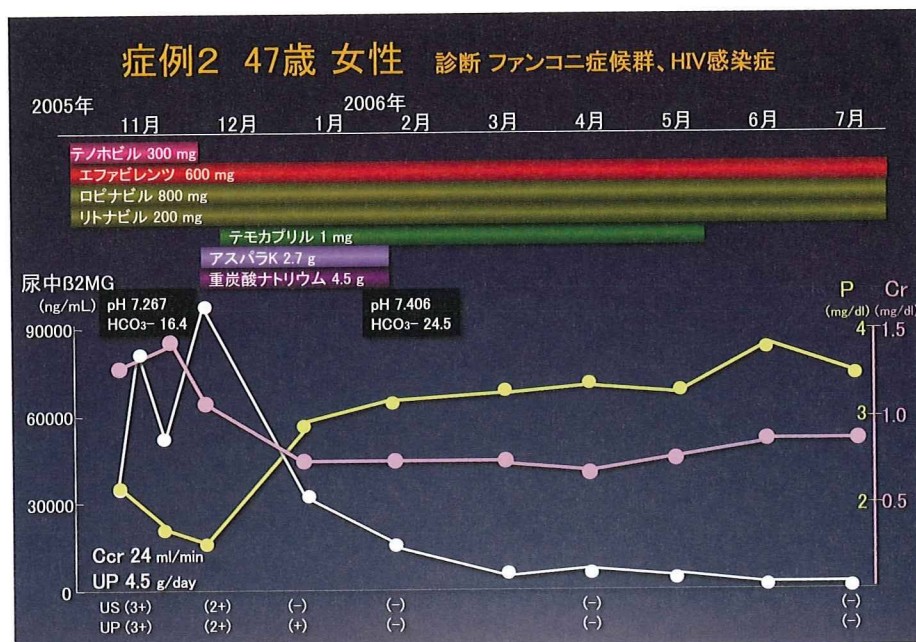
PAS染色



PAM染色



全節性糸球体硬化を約半数認め、12%の糸球体が虚脱。残存糸球体は変化に乏しく、糸球体基底膜は異常を認めず、沈着物も認めなかった。免疫組織抗体法では、免疫グロブリンの沈着を認めなかった。電顕では明らかなMTSは認めなかった。



資料

テノホビル, TDFによる腎機能障害

障害部位: 近位尿細管

頻度: 不明

内服開始後 6.89 ± 5.51 ヶ月で腎機能障害が出現

検査: 低K血症・低P血症・代謝性アシドーシス・血清クレアチニン上昇
重炭酸イオン低下・尿蛋白・尿糖・腎機能低下(ファンコニ症候群)

治療: 薬剤中止

予後: 中止後 4.7 ± 2.9 週程度でbase lineまで改善し多くは可逆的

(Hassane I. Nephrol Dial Transplant.2005;20;734-746)

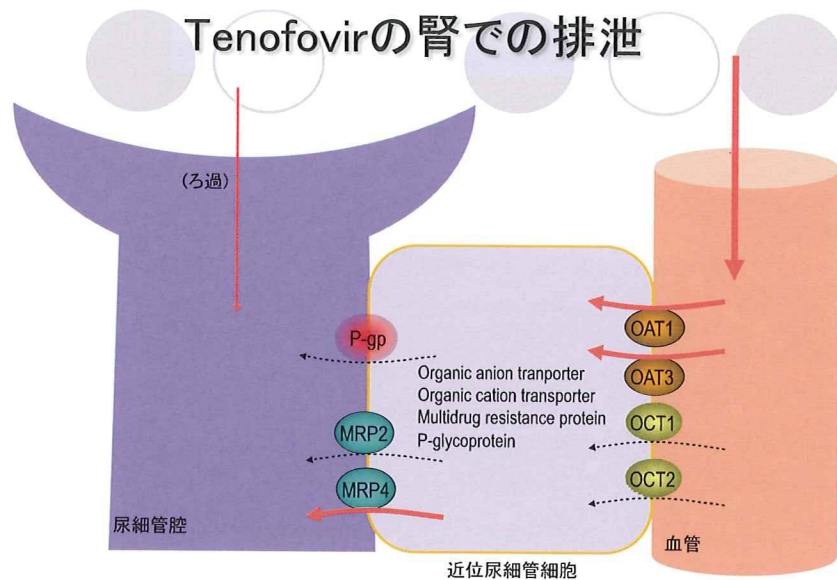
(Hassane I. AIDS. 2004;18;1074-1076)

・TDFにより腎機能障害を認めた19症例中14症例でRTVやLPVとの併用で腎機能障害を認める併用薬物の相互作用の可能性が考えられる。(Malik A. J Infect. 2005;51:e61-e65)

(Zimmermann AE.Clin Infect Dis.2006;42;283-290)

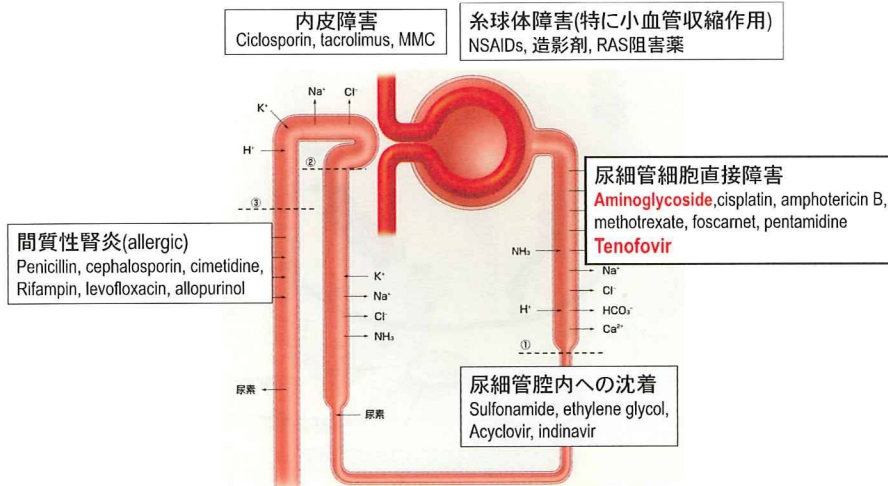
・TDFにLPVやRTVを併用することでTDFのAUCを上昇させる、と報告されている。

(Keamey BP. 2003. Giread Sciences)

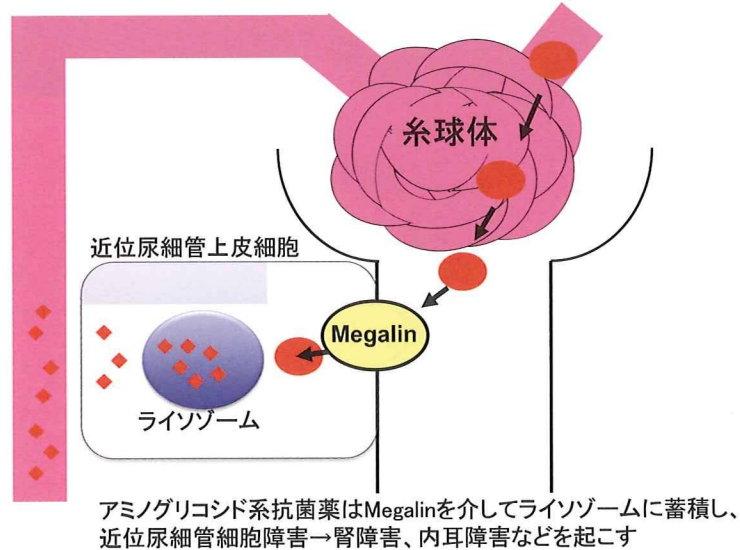


資料

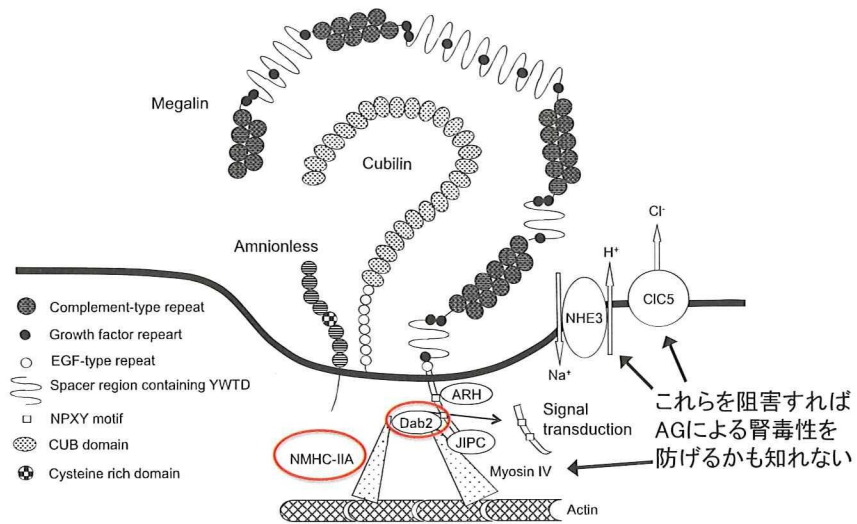
薬剤性腎障害



近位尿細管上皮細胞におけるエンドサイトーシス



資料



Saito A, J Biomed Biotechnol. 2010:403272. Epub .



資料

Fanconi症候群の診断

- ◆ アミノ酸尿 全てのアミノ酸の排泄増加
- ◆ リン酸尿 低P血症と%TRP低下
- ◆ 骨病変 くる病、骨軟化症
Pの喪失とビタミンD3活性化障害
- ◆ 尿細管性アシドーシス：RTAII型
- ◆ 尿糖 腎性尿糖
- ◆ Na喪失 循環血漿量低下によるレニンアンジオテンシン系の賦活化、低K血症
- ◆ 多尿 低K血症による尿濃縮力低下
- ◆ 高Ca尿症 尿路結石、腎石灰化
- ◆ 低分子蛋白尿 尿中β2-microglobulinの著増

TDFによる尿細管障害のメカニズムを探る

- * Megalinによるendocytosisはエネルギーを要し、アミノグリコシドによる腎障害のように一度障害を受けると回復しがたいのが通常である。TDFによる可逆性の腎障害のメカニズムを知りたい。
- * Megalinによる軽度のendocytosis障害は糖尿病性腎症の第2期から認められる(微量アルブミン)。上記の可逆的な原因がわかるとこちらの原因解明にも繋がる。
- * ヒトの近位尿細管でmegalinを発現している細胞を探し出し、TDFの振り掛け実験を行い、endocytosisのどのあたりが障害を受けているのか探る。尿酸トランスポーターやNa-Pi 2 exchangerの動きも検討する。

資料

薬剤負荷実験

(ゲンタマイシンCとテノホビルの比較)

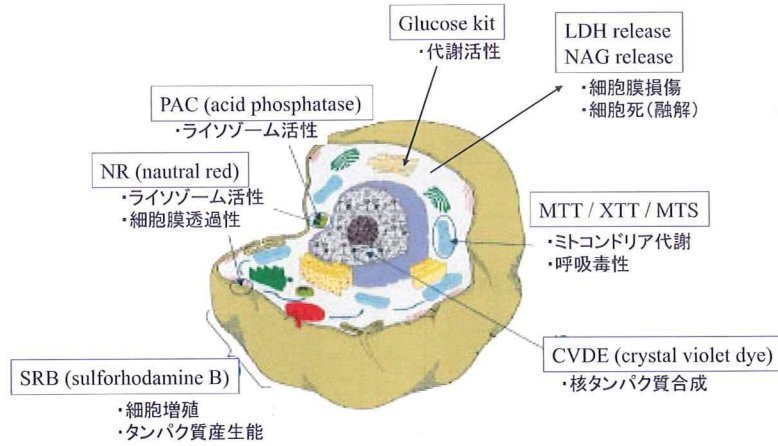
1. 近位尿細管細胞傷害実験
2. 近位尿細管特異的各種トランスポーター・メガリンの発現量変化
3. 各種トランスポーター・メガリンの機能変化
4. 傷害回復性の評価

検討した培養細胞

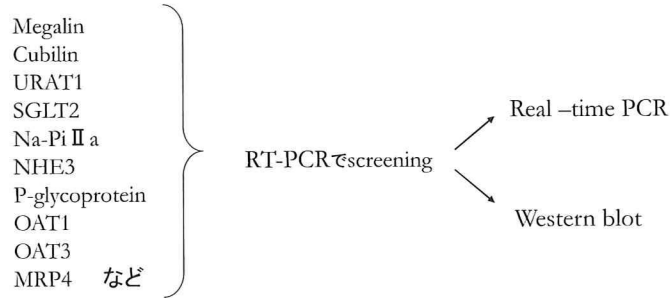
HK-2	}	(human)
HEK293		
Caki-1		
ACHN		
imhPT		
IRPTC		(rat)
OK cell		(opossum)

資料

1. 尿細管細胞(機能)傷害実験



2. 各トランスポーター・メガリンの発現量変化



3. 各トランスポーター・メガリンの機能変化

上記輸送体・受容体の各基質・リガンドを¹²⁵Iなどで標識し、uptakeを測定する

4. 可逆性の評価

負荷テノヒビル除去後の尿細管細胞機能の回復を見出す