

●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 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 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。

4. 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いなかったが、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。

5. 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、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、今後も引き続いてプロトコー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におけるHIV関連悪性リンパ腫の

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。

6. 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。

7. 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, Heckerma 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. 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.

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 將太郎

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.

研究課題：抗 HIV 薬の適正使用と効果・毒性に関する基礎的研究

課題番号：H20-エイズ-一般-002

主任研究者：湯永 博之（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 治療開発室長）

分担研究者：杉浦 互（国立感染症研究所エイズ研究センター 研究員）、太田 康男（帝京大学医学部 教授）、児玉 栄一（京都大学ウイルス研究所 助教）、吉村 和久（熊本大学エイズ学センター 講師）、鈴木 康弘（東北大学大学院医学系研究科 講師）、横幕 能行（国立病院機構名古屋医療センター感染症科・臨床研究センター 医師）、川村 龍吉（山梨大学医学部 講師）、塚田 訓久（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 医師）、本田 元人（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 医師）

1. 研究目的

新規抗 HIV 薬の適正な使用をガイドするために、臨床と基礎の両面から新薬による治療指針のもとになるデータを提供することを目指す（柱1：新規薬剤の適正使用に関する基礎的研究）。また、治療に伴う毒性や他剤との相互作用を解析し、有害事象を回避するための治療法を探索する（柱2：抗 HIV 薬の効果と毒性に関する研究）。

2. 研究方法

柱1では、多剤耐性患者から得られた臨床分離株や継代培養で選択された薬剤耐性 HIV に対する新規薬剤の効果を解析した。また、表皮水疱蓋を用いた *ex vivo* HIV 感染モデルを用いて、新規薬剤の感染予防効果を解析した。

柱2では、臨床症例より新規薬剤および既存薬による有害事象の程度・頻度を明らかにし、そのメカニズムを解析した。また、安全な他剤との併用を検討した。

（倫理面への配慮）

国立国際医療センターと国立病院機構名古屋医療センターの症例の臨床経過・HLA の解析および HIV 遺伝子を解析した。臨床経過・HLA の解析と患者 HIV 遺伝子の解析について、それぞれの施設の倫理委員会で承認を得た。患者の理解と協力を得るため、研究の必要性和意義について十分に説明し、それぞれの施設の倫理規定に従い同意書に自筆のサインを得た。サインが得られた同意文書はカルテに綴じ込み保存した。個人情報と保護するため、個人を特定できるような情報は外部には出さない。健常者からの表皮水疱蓋の採取については、山梨大学の倫理委員会で承認を得た後、同大学病院皮膚科で行った。

3. 研究結果

柱1：①「HLA-B*51 拘束性 CTL の逃避変異の NNRTI 耐性変異パターンへの影響」HIV の逆転写酵素（RT）には HLA-B*51 拘束性 CTL の major epitope (RT 128-135) が存在し、HLA-B*51 陽性の感染者ではほぼ 100%、RT135 番のアミノ酸が逃避変異 (I135X) を起こしていた。

最も頻度が高い I135T を持つ HIV を継代培養し efavirenz (EFV) 耐性ウイルスを誘導したところ、新たな変異 E138K が出現していた。I135T と E138K は、それぞれ単独では有意な耐性はもたらさないが、組み合わせると EFV のみならず nevirapine や新規の NNRTI である etravirine (ETR) にも耐性となった。②「インテグラーゼの遺伝的多様性の raltegravir (RAL) 感受性への影響」未治療患者と既治療患者の HIV インテグラーゼ遺伝子を解析したところ、多剤耐性症例で（インテグラーゼ阻害薬による治療は受けていないが）、インテグラーゼの多様性が高かった。これらの遺伝的多様性のインテグラーゼ阻害薬 RAL の感受性への影響を調べるため、実験株と多剤耐性症例 3 例の株に RAL 耐性変異 Q148K/H/R、N155H を導入した。いずれの株も 148 と 155 を同時に導入した場合、増殖がほとんど観察されなかった。RAL 耐性変異を単独で導入した場合、多剤耐性症例由来の 3 株すべてで実験株よりも RAL 耐性度が高かった。③「融合阻害薬の最適化」融合阻害薬である enfuvirtide (T-20) は gp41 の C 末側の heptad repeat (C-HR) を模した peptide であるが、その耐性ウイルスは、N-HR に一次変異、C-HR に二次変異 (S138A) を持っていた。この二次変異を T-20 に導入したところ、より強力な融合阻害 peptide が得られた。④「CCR5 阻害薬 maraviroc (MVC) に対する耐性誘導」2 つの CCR5-tropic な臨床分離株 (CRF08_BC と subtype C) から、CCR5 を導入した浮遊細胞 (PM1/CCR5 細胞) で MVC 耐性を誘導した。いずれの耐性誘導実験でも、V3 に変異は生じず、V4 と C4 に異なる変異が出現した。⑤「MVC による HIV 感染予防効果の解析」MVC 内服前後の健常者から表皮水疱蓋を採取し、その表面に HIV を接種し、ランゲルハンス細胞の感染を調べた。MVC 内服前の表皮水疱蓋には感染が認められたが、内服後のものには認められなかった。また、MVC 内服後の健常者の血液と精液の MVC 濃度を測定したところ、精液中の濃度は血中のほぼ 2 倍であった。

柱2：⑥「RAL の有害事象」RAL が投与された日本人

感染者 95 例について検討したところ、11 例で、肝障害、腹部症状・腹膜炎、倦怠感・感覚異常、皮膚掻痒感などの有害事象により投与が中止されていた。うち 1 例については、CT 画像上明らかな肝被膜炎および腹膜炎を起こしていた。⑦「プロテアーゼ阻害薬による脂質異常」LPV から darunavir (DRV) に変更した 7 例で、中性脂肪とコレステロール値の改善が見られた。LPV と DRV のインスリン受容体基質 (IRS) のリン酸化に対する影響を調べたところ、LPV で強く、DRV で弱くリン酸化が抑制された。

⑧「抗 HIV 療法時のワーファリン併用」ワーファリンは 2 つの光学異性体よりなり、それぞれが異なるチトクローム P450 (CYP) で代謝され、また、それぞれの CYP が薬剤による誘導や阻害を受けやすいため、抗 HIV 薬と併用する際は投与量調節が重大な問題となる。3 例で RAL と併用したが通常投与量で適切な INR が得られた。他の 1 例で、RAL と ETR と併用したが併用可能であった。

4. 考察

柱 1：①I135X は、HLA-B*51 陰性の感染者にも拡がっており、特に日本でその頻度が高い。I135T/E138K は今後世界的に増えてくる可能性の高い新規の NNRTI 耐性変異パターンであり、今までの NNRTI 耐性変異と異なり ETR でサルベージできない可能性があり注意を要する。CTL と薬剤選択圧が新たな変異パターンを生み出している点でも興味深い。②臨床で実際に観察されるインテグラーゼ遺伝子の多様性が RAL 耐性変異獲得後の耐性度に影響を与えていた。RAL 投与前のインテグラーゼ遺伝子の解析も重要になる可能性がある。③HIV 感染の膜融合の過程で、gp41 の N-HR と C-HR の結合が不可欠であるが、T-20 耐性ウイルスは、N-HR に T-20 との結合を妨げる変異が生じ、C-HR にその変異した N-HR との結合を助けるための変異が生じると考えられる。C-HR に生じる二次変異を模すことにより、より強力な融合阻害薬となることを示した。④MVC 耐性には V3 以外の env 領域が関わることを示された。株により異なる変異が生じており、遺伝子型による MVC の耐性検査は極めて困難であると考えられる。⑤表皮水疱蓋を用いた実験で、MVC は血流のない皮膚にも到達し、皮膚内のランゲルハンス細胞の感染を阻止できることが明らかとなった。おそらく健全な粘膜にも十分な濃度で移行していると考えられ、MVC の感染予防薬としての有望性が示された。

柱 2：⑥RAL の日本人における有害事象は、欧米の臨床試験よりも高頻度である可能性がある。また、腹部症状や腹膜炎など、日本人特有のものもあるかもしれない、今後の投与に際して注意が必要である。⑦LPV から DRV へ変

更すると脂質異常が改善する可能性があることが示された。プロテアーゼ阻害薬は、IRS のリン酸化を抑制し、インスリン抵抗性をもたらし、代謝異常を引き起こすと考えられる。⑧昨年度までの検討で、ワーファリンをプロテアーゼ阻害薬と併用する場合は、ritonavir boost なしの fosamprenavir と併用するとコントロールしやすいことが明らかになっていたが、RAL との併用もコントロールしやすいことが示された。

5. 自己評価

1) 達成度について

柱 1、柱 2 ともに、2 年目の計画は概ね達成している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

CTL の逃避変異と薬剤耐性の関係、インテグラーゼ遺伝子の多様性と RAL 耐性、T-20 の最適化、MVC の耐性、MVC の感染予防効果、日本人における RAL の有害事象、RAL とワーファリンの併用、プロテアーゼ阻害薬による脂質異常とインスリン抵抗性のメカニズムなど、いずれもその解決は臨床現場で喫緊に求められており、研究成果はそのまま臨床応用できるものもある。学術的な面のみならず、臨床面における国際的・社会的なニーズも高い。

3) 今後の展望について

インテグラーゼの遺伝的多様性と RAL 耐性の影響については、今後症例数を増やして、より具体的な多型的変異と耐性の関係について明らかにする必要がある。T-20 の最適化については、C-HR に出現した二次変異を応用する他、酸性アミノ酸と塩基性アミノ酸を周期的に配置して、より強固に N-HR との結合できる peptide をデザインする。MVC 耐性については、subtype B など他の subtype から耐性誘導を行い、解析していく予定である。MVC の感染予防効果については、表皮水疱蓋による解析数、精液中 MVC 濃度の解析数を増やし、個体差について検討する。抗 HIV 薬とワーファリンの併用例を増やして検討する。プロテアーゼ阻害薬によるインスリン抵抗性については、IRS のリン酸化を抑制するメカニズムについて探る。

6. 結論

抗 HIV 薬の適正な使用をガイドするため、薬剤耐性のメカニズムと日本人における治療に伴う毒性の解析に取り組んでおり、臨床現場で活用可能な成果が得られている。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし。

研究発表

研究代表者

鴻永 博之

- 1) 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.
- 2) Davaalkham J, Hayashida T, Tsuchiya K, Gatanaga H, Nyamkhuu D, and Oka S. Allele and genotype frequencies of cytochrome P450 2B6 gene in a Mongolian population. *Drug Metab. Dispos.* 37:1991-1993, 2009
- 3) Davaalkham J, Unenchimeg P, Baigalmaa Ch, Oyumbileg B, Tsuchiya K, Hachiya A, Gatanaga H, Nyamkhuu D, and Oka S. High-risk status of HIV-1 infection in the very low epidemic country, Mongolia, 2007. *Int. J. STD AIDS* 20:391-394, 2009.
- 4) Hachiya A, Shimane K, Sarafianos SG, Kodama EN, Sakagami Y, Negishi F, Koizumi H, Gatanaga H, Matsuoka M, Takiguchi M, and 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.

研究分担者

杉浦 互

- 1) Matsuyama, S., Shimizu, A., Ode, H., Hata, M., Sugiura, W., and Hoshino, T. Structural and energetic analysis on the complexes of clinically-isolated subtype C HIV-1 proteases and approved inhibitors by molecular dynamics simulation. *J. Phys. Chem.* (in press)
- 2) Iwatani, Y., Chan, DS., Liu, L., Yoshii, H., Shibata, J., Yamamoto, N., Levin, JG., Gronenborn, AM., and Sugiura, W. HIV-1 Vif-mediated ubiquitination/degradation of APOBEC3G involves four critical lysine residues in its C-terminal domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106: 19539-19544, 2009.
- 3) Hasegawa, N., Sugiura, W., Shibata, J., Matsuda, M., Ren, F., and Tanaka, H. Inferring within-patient HIV-1 evolutionary dynamics under anti-HIV therapy using serial virus samples with vSPA. *BMC Bioinformatics.* 10: 360, 2009.
- 4) 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* 159:185-193, 2009.

太田 康男

- 1) Yoshino, Y., Kitazawa, T., Tatsuno, K., Ota, Y., and Koike, K. Cryptococcal pleuritis containing a high level of adenosine deaminase in a patient with AIDS: a case report. *Respiration* 79: 153-156, 2010.
- 2) Yamamura, M., Makimura, K., Fujisaki, R., Satoh, K., Kawakami, S., Nishiya, H., and Ota, Y. Polymerase chain reaction assay for specific identification of *Candida guilliermondii* (*Pichia guilliermondii*). *J. Infect. Chemother.* 15: 214-218, 2009.

児玉 栄一

- 1) Watanabe, K., Negi, S., Sugiura, Y., Kiriya, A., Honbo, A., Iga, K., Kodama, EN., Naitoh, T., Matsuoka, M., and Kano, K. Binding of multivalent anionic porphyrins to V3 loop fragments of HIV-1 gp120 and their antiviral activity. *Chem. Asian J.* (in press).
- 2) Narumi, R., Hayashi, K., Tomita, K., Kobayashi, K., Tanahara, N., Ohno, H., Naito, T., Kodama, E., Matsuoka, M., Oishi, S., and Fujii, N. Synthesis and biological evaluation of selective CXCR4 antagonists containing alkene dipeptide isosteres. *Org. Biomol. Chem.* (in press)
- 3) Michailidis, E., Marchand, B., Kodama, EN., Singh, K., Matsuoka, M., Kirby, KA., Ryan, EM., Sawani, AM., Nagy, E., Ashida, N., Mitsuya, H., Parniak, MA., and Sarafianos, SG. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by 4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-doxyadenosine (EFdA) triphosphate, a translocation defective reverse transcriptase inhibitor (TDRTI). *J. Biol. Chem.* 284: 35681-35691, 2009.
- 4) Kajiwara, K., Watanabe, K., Tokiwa, R., Kurose, T., Ohno, H., Tsutsumi, H., Hata, Y., Izumi, K., Kodama, E., Matsuoka, M., Oishi, S., and Fujii, N. Bioorganic synthesis of a recombinant HIV-1 fusion inhibitor, SC35EK, with an N-terminal pyroglutamate capping group. *Bioorg. Med. Chem.* 17: 7964-7970, 2009.
- 5) Tanaka, M., Kajiwara, K., Tokiwa, R., Watanabe, K., Ohno, H., Tsutsumi, H., Hata, Y., Izumi, K., Kodama, E., Matsuoka, M., Oishi, S., and Fujii, N. Bioorganic synthesis of end-capped anti-HIV peptides by simultaneous cyanocysteine-mediated cleavages of recombinant proteins. *Bioorg. Med. Chem.* 17: 7487-7492, 2009.
- 6) Oishi, S., Kamitani, H., Kodaera, Y., Watanabe, K., Kobayashi, K., Narumi, T., Tomita, K., Ohno, H., Naito, T., Kodama, E., Matsuoka M., and Fujii, N. Peptide bond mimicry by (*E*)-alkene and (*Z*)-fluoroalkene peptide

isosteres: synthesis and bioevaluation of alpha-helical anti-HIV peptide analogues. *Org. Biomol. Chem.* 7: 2872-2877, 2009.

- 7) Oishi, S., Kodera, Y., Nishikawa, H., Kamitani, H., Watabe, T., Ohno, H., Tochikura, T., Shimane, K., Kodama, E., Matsuoka, M., Mizukoshi, F., Tsujimoto, H., and Fujii, N. Design and synthesis of membrane fusion inhibitors against the feline immunodeficiency virus. *Bioorg. Med. Chem.* 17: 4916-4920, 2009
- 8) Watabe, T., Terakawa, Y., Watanabe, K., Ohno, H., Nakano, H., Nakatsu, T., Kato, H., Izumi, K., Kodama, E., Matsuoka, M., Kitauro, K., Oishi, S., and Fujii, N. X-ray Crystallographic study of an HIV-1 fusion inhibitor with the gp41 S138A substitution. *J. Mol. Biol.* 392: 657-665, 2009.
- 9) Ueno, M., Kodama, EN., Shimura, K., Sakurai, Y., Kajiwara, K., Sakagami, Y., Oishi, S., Fujii, N., and Matsuoka, M. Synonymous mutations in stem-loop III of Rev responsive elements enhance HIV-1 replication impaired by primary mutations for resistance to enfuvirtide. *Antiviral Res.* 82: 67-72, 2009.

吉村 和久

- 1) Hatada, M., Yoshimura, K., Harada, S., Kawanami, Y., Shibata, J. and Matsushita, S. HIV-1 evasion of a neutralizing anti-V3 antibody involves acquisition of a potential glycosylation site in V2. *J. Gen. Virol.* (in press).
- 2) Yamada, Y., Ochiai, C., Yoshimura, K., Tanaka, T., Ohashi, N., Narumi, T., Nomura, W., Harada, S., Matsushita, S., and Tamamura, H. CD4 mimics targeting the mechanism of HIV entry. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (in press)
- 3) Aoki, M., Venzon, D.J., Koh, Y., Aoki-Ogata, H., Miyakawa, T., Yoshimura, K., Maeda, K. and Mitsuya, H. Non-cleavage site gag mutations in amprenavir-resistant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) predispose HIV-1 to rapid acquisition of amprenavir resistance but delays development of resistance to other protease inhibitors. *J. Virol.* 83:3059-3068, 2009.

鈴木 康弘

- 1) Theo, A., Masebe, T., Suzuki, Y., Kikuchi, H., Wada, S., Obi, CL., Bessong, PO., Usuzawa, M., Oshima, Y., and Hattori, T. *Peltophorum africanum*, a traditional South African medicinal plant, contains an anti HIV-1 constituent, betulinic acid. *Tohoku J. Exp. Med.* 217: 93-99, 2009.

横幕 能行

- 1) Fujisaki, S., Ibe, S., Hattori, J., Shigemi, U., Fujisaki, S., Shimizu, K., Nakamura, K., Yokomaku, Y., Mamiya, N., Utsumi, M., Hamaguchi, M., Kaneda, T. An 11-year surveillance of HIV type 1 subtypes in Nagoya, Japan. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 25: 15-21, 2009.

川村 龍吉

- 1) Nakamura, Y., Kambe, N., Deguchi, N., Kawamura, T., Shibagaki, N., Matsue, H., and Shimada, S. Agminated acquired melanocytic naevus modified by vitiligo vulgaris arising in the elderly. *Clin. Exp. Dermatol.* 34: e377-378, 2009.
- 2) Nakagomi, D., Harada, K., Yagasaki, A., Kawamura, T., Shibagaki, N., and Shimada, S. Psoriasiform eruption associated with alopecia areata during infliximab therapy. *Clin. Exp. Dermatol.* (in press)
- 3) Ogawa, Y., Kawamura, T., Kimura, T., Ito, M., Blauvelt, A., and Shimada, S. Gram-positive bacteria enhance HIV-1 susceptibility in Langerhans cells, but not in dendritic cells, via Toll-like receptor activation. *Blood* 113:5157-5166, 2009.
- 4) Nakano, H., Nakamura, Y., Kawamura, T., Shibagaki, N., Matsue, H., Aizu, T., Rokunohe, D., Akasaka, E., Kimura, K., Nishizawa, A., Umegaki, N., Mitsuhashi, Y., Shimada, S., and Sawamura, D. Novel and recurrent nonsense mutation of the SLC39A4 gene in Japanese patients with acrodermatitis enteropathica. *Br J Dermatol.* 161:184-186, 2009.
- 5) Mitsui, H., Shibagaki, N., Kawamura, T., Matsue, H., and Shimada, S. A clinical study of Henoch-Schönlein Purpura associated with malignancy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 23:394-401, 2009.

塚田 訓久

- 1) Tsukada, K., Teruya, K., Tasato, D., Gatanaga, H., Kikuchi, Y., and Oka, S. Raltegravir-associated perihepatitis and peritonitis: a single case report. *AIDS* 24: 160-161, 2010.

本田 元人

- 1) Honda, H., Gatanaga, H., Matsumura, J., Kamimura, M., Goto, K., Tsukada, K., Honda, M., Teruya, K., Kikuchi, Y. and Oka, S. Favourable use of non-boosted fosamprenavir in patients treated with warfarin. *Int. J. STD. AIDS.* 20:441, 2009.
- 2) Watanabe T, Yasuoka A, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Gatanaga H, 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.

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

研究代表者：秋田 定伯（長崎大学病院 形成外科 助教）

研究分担者：白阪 琢磨（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）、吉野 宗宏（大阪医療センター薬剤科 調剤主任）、菊池 嘉（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 臨床研究開発部長）、山本 有平（北海道大学 形成外科 教授）、山下 俊一（長崎大学 医歯薬学総合研究科 教授）、上谷 雅孝（長崎大学 医歯薬学総合研究科 教授）、藤岡 正樹（長崎医療センター 形成外科 医長）、吉本 浩（長崎大学病院 形成外科 助教）、宮崎泰司（長崎大学 医歯薬学総合研究科 教授）

1. 研究目的

本研究は、抗 HIV 剤の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(以下 Lipodystrophy)の治療を目標とする。欧米での文献は散見されるものの、わが国においては、Lipodystrophy の脂肪減少、体幹の脂肪蓄積などの異常・問題点の詳細な検討はなされていない。特に、近年 HAART(療法)などの多剤併用薬物療法により延命、予後改善、臨床症状の改善を認めつつも、特に高頻度に発生するとされる顔面等露出部位の皮下脂肪萎縮は顔貌の悲壯感を増強するのみならず、二次的な抑うつ状態を引き起こすため社会的問題となっており、長期的な副作用として、克服すべき課題と考えられる。また、抗 HIV 薬剤による機序、休薬・薬剤変更などのコフォート研究、比較対象研究は見られず基礎的な臨床評価はなされていないため臨床への基盤的展開研究が望まれる。一般的な手技の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、自家脂肪幹細胞(皮下脂肪組織の吸引採取と幹細胞移植手術を一回で実施)などによる移植細胞治療を客観的評価法を共に確立し、生活の質を高める body image 改善確立のための臨床応用研究を提案し、特に血友病患者さんで問題となる周術期二次出血対策など移植・再生医療の確立、遠隔地患者対応の医療体制整備と社会啓発活動を推進する。

2. 研究方法

頭頸部、体幹部の臨床調査、容量三次元 CT 画像での皮

下脂肪組織の分布、(半) 定量組織量、皮下との関連を研究代表者及び研究分担者施設、関連施設で倫理委員会の承認の下、収集し、平成 20 年度来の中長期検査例の経時変化の検討と女性(血友病二次感染者)など特殊例の収集、脂肪萎縮例に対する脂肪幹細胞移植の実施と脂肪幹細胞培養による対照脂肪幹細胞との対比実験、動物実験を用いた血流と脂肪萎縮・生着性の検討、臨床例での皮下組織(脂肪)の経年変化を検討する。

(倫理面への配慮)

施設内倫理委員会で CT 画像収集のインフォームドコンセント、脂肪幹細胞移植の倫理委員会承認、画像データ、臨床写真の公開に当たり各患者さんからの再承認収集を行った。

3. 研究結果

分担施設で服薬期間平均 9 年、d4T など NRTI 服用を含む組み合わせが多いこと、血清脂肪値の上昇を認めた。脂肪移植の手法による相違を明らかにするため、動物実験にて同一ラット内での脂肪組織に対する血流の違いによる術後の脂肪組織の変化を検討し、従来法として脂肪由来幹細胞による方法との比較基盤となった。これまでの臨床治療例における皮下組織(軟部組織)血管茎付組織移植 19 例の検討では高率に術後萎縮が引き起こされる放射線照射例以外で 17.6%の脂肪萎縮を認めており、Lipodystrophy における脂肪萎縮方法として、これまでの血流付加した組織移植以外の方法を考慮すべきであると推察された。高度の顔面萎縮を伴い抗 HIV 剤として NRTI、PI を服用した血友病感染患者さんに自家脂肪幹細胞移植(吸引脂肪 25g から 250,000 個細胞を 10g 脂肪吸引組織と共に、患者さん頬部鼻唇溝陥凹部に注入移植)し、術後 3

ヶ月で著明な臨床症状の改善と容量三次元 CT での解析で移植部位に一致して脂肪組織が経時的に増加していることを認めた。本例は血友病を基礎疾患としていたため、周術期・術後「二次出血」対策も分担研究者と共に十分な対策をとった。手術から得られた脂肪幹細胞を分離培養改良し、完全無血清培養法を確立した。同方法を用い、HIV 患者さん由来の脂肪幹細胞を 1 例、放射線皮膚潰瘍患者由来の脂肪幹細胞 4 例を、長期培養株として樹立することに成功した。HIV 患者さん由来脂肪幹細胞がそれ以外の脂肪幹細胞と異なる性質を示す指標は見当たらなかった。また、細胞質に脂肪滴を包含する脂肪細胞への分化誘導能を比較検討したが、HIV 患者由来脂肪幹細胞に特徴的な差異は認められなかったため、抗 HIV 剤接触環境の影響が Lipodystrophy の原因と示唆された。

4. 考察

服薬内容と Lipodystrophy は各患者の服薬パターン、期間などが複雑であるが一定の傾向を認めており、長期間内服で Lipodystrophy を認めると推察された。今後臨床スコア化により定量化した後、エイズ拠点病院などへのアンケート調査も必要と思われた。自家脂肪幹細胞移植は安全で効果的であり、臨床的にも CT 計測上も有用であった。症例に蓄積と中長期の経過観察が重要となると考えられた。臨床皮下組織移植と比較しての有用性が示唆された。脂肪幹細胞と抗 HIV 薬剤との環境条件設定などで検討が必要であると思われた。

5. 自己評価

1) 達成度について

女性、1 年後の慢性患者の臨床・CT 検査と共に、入院検査の一環として兼松班と共同し血友病性 HIV 患者の全身皮下脂肪検索を実施したため、これまでに 20 症例の全身皮下脂肪調査をしており、今後とも検討数の増加が期待される。血友病性 Lipodystrophy に対しての脂肪幹細胞移植は臨床結果、経過とも問題なく術後 3 ヶ月では成功しており、今後の経事変化追跡が必要である。平成 21 年度～22 年度へかけて症例数増加と、得られる幹細胞検討も重要になると思われた。臨床スコア定量化により、全国のエイズ拠点病院への啓発と症例増が期待されると思われた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

これまでの HIV 治療に関連する臨床研究はウィルスコントロール以外では生命予後に直接関与する、インスリン

異常、脂質代謝異常、心血管系に対する危険性などを中心に行われており、薬物療法進歩と共に詳細な検討がなされてきた。しかしながら、顔面・四肢末端など露出部皮下脂肪を中心とする Lipodystrophy についての具体的対策は、十分には、基礎的あるいは臨床での検討がなされていない。血友病などの手術に十分な注意を必要とする HIV 患者の周術期・術後管理体制の整備と共に、安全で効率的な Lipodystrophy 対策は長期間薬物療法治療経過した HIV 感染者にとって福音となると思われる。既に血友病 HIV 患者への脂肪由来幹細胞を用いた治療を開始しており、平成 21 年度では術後 3 か月以上の経過で移植脂肪の顔面頰部での生着を臨床的・容量 3 次元 CT で認めている。また HIV 患者さん由来脂肪幹細胞の細胞増殖性は、放射線障害患者の脂肪由来幹細胞（対照）と比較して増殖性は同等であり、Lipodystrophy に関して世界初の研究成果を挙げつつある。

3) 今後の展望について

CT 実態検査の増加(50 症例目標)と国際医療センター、大阪医療センターでの外来での臨床スコアに基づく Lipodystrophy のスクリーニングとエイズ拠点病院への啓発、脂肪萎縮例に対しての自家脂肪幹細胞移植例の症例増加と周術期対策の確立と他の臨床手法との対比検討及び動物実験による術後組織変化の基礎的検討、脂肪幹細胞の抗 HIV 剤との関連調査を中心に検討する。

6. 結論

臨床症状と容量 CT を用いた Lipodystrophy の程度はある程度正の相関を示すが、更に臨床例の蓄積が必要である。簡便な臨床スコアでの評価で Lipodystrophy の程度をわが国の実態として検討する必要がある、分担研究者施設を中心に展開し、更にエイズ拠点病院へ啓発の必要がある。脂肪組織の手術による増量は、血流に依存するが、十分な血流付加であっても組織移植では術後吸収が問題となる。自家脂肪由来幹細胞移植は簡便でドナー部への侵襲も少なく、血友病患者さんであっても十分に周術期対策で対応可能である。抗 HIV 剤と HIV 患者由来脂肪幹細胞の環境条件の検討は病因につながる可能性がある。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

HIV 由来幹細胞の培養条件設定について特許検討中。

研究発表

研究代表者

秋田 定伯

- 1) Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru, Yamashita S. Mesenchymal stem cell therapy for cutaneous radiation syndrome. *Health Physics*, in press.
- 2) Akita S, Akino K, Yakabe A, Tanaka K, Anraku K, Yano H, Hirano A. A basic fibroblast growth factor is beneficial for post-operative color analysis In split-thickness skin grafting. *Wound Repair Regen.*, in press.
- 3) 秋田定伯、吉本 浩、古川洋志、藤岡正樹、平野明喜、山本有平、山下俊一 放射線障害、HIV 関連リポデistroフィー克服に向けて-脂肪由来幹細胞移植の有用性- 第18回日本形成外科学会 基礎学術集会 10月 東京ソボジウム、2009年
- 4) 秋田定伯 わが国の HIV 関連リポデistroフィーの実態と治療展望 第23回日本エイズ学会 11月名古屋 サテライトシンポジウム、2009年

研究分担者

白阪 琢磨

- 1) 白阪琢磨：抗 HIV 療法(HAART)の実際、日本内科学会雑誌98(11):50-57、2009.
- 2) 白阪琢磨：「これでわかる HIV/AIDS 診療の基本」編集、(榊南江堂、東京、2009年12月)

吉野 宗宏

- 1) 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、大谷成人、富成伸次郎、渡邊大、上平朝子、白阪琢磨：硫酸アタザナビルの血中濃度が高値の患者を対象とした、ATV/r から ATV400 へのスイッチ臨床試験結果、日本エイズ学会誌 11:50-53, 2009.
- 2) 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、大谷成人、富成伸次郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：ロピナビル・リトナビル配合剤 (LPV/r) の1日2回から1日1回投与へのスイッチ臨床試験結果、日本エイズ学会誌 11:80-84, 2009.

菊池 嘉

- 1) Gatanaga H, Tsukada K, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Watanabe T, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Detection of HIV type 1 load by the Roche Cobas TaqMan assay in patients with viral loads previously undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor. *Clin Infect Dis.* Jan 15;48(2):260-2, 2009.
- 2) Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, Hirakata M, Yamada T, Kamatani N, Kikuchi Y, Sugii S, Takeuchi T, Tateda K, Goto H. Clinical and radiological features of Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and Pneumocystis pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. *Intern Med.* 47(10):915-23, 2008.

山本 有平

- 1) Saito, A., Furukawa, H., Yamamoto, Y., Sekido, M., Sichinohe, T., and Kondo, S. Use of the arcade vessels after

disruption of the vascular pedicle of pedicled jejunum transfer for a recurrent esophageal cancer patient. *Microsurgery*. Apr 20. [Epub ahead of print], 2009.

- 2) 山本有平, 野平久仁彦: 【乳房の美容外科 私の方法以前と変わったこと、変わらないこと】 乳房縮小術 superior pedicle & vertical scar : PEPARS(1349-645X)31号 Page62-67, 2009.

山下 俊一

- 1) Matsuse M, Mitsutake N, Nishihara E, Rogounovitch T, Saenko V, Romyantsev P, Lushnikov E, Suzuki K, Miyauchi A, Yamashita S: Lack of GNAC hotspot mutation in papillary thyroid carcinomas. *Thyroid*. 19(8): 921-922, 2009.
- 2) Kobayashi Y, Funayama T, Hamada N, Sakashita T, Konishi T, Imaseki H, Yasuda K, Hatashita M, Takagi K, Hatori S, Suzuki K, Yamauchi M, Yamashita S, Tomita M, Maeda M, Kobayashi K, Usami N, Wu L: Microbeam irradiation facilities for radiobiology in Japan and China. *J Radiat Res. Supple A: A29-A47*, 2009.

上谷 雅孝

- 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.
- 2) Sueyoshi E, Sakamoto I, Uetani M: Myocardial delayed contrast-enhanced MRI: relationships between various enhancing patterns and myocardial diseases. *Br J Radiol*. 82: 691-697, 2009.

藤岡 正樹

- 1) Masaki Fujioka. Treatment of Cervical Fistulae After Microsurgical Reconstruction Following Radical Ablation of Head and Neck Cancers. *Handbook of Pharyngeal Diseases: Etiology, Diagnosis and Treatment* Nova Science Publishers NY, in press.
- 2) Fujioka Masaki, Oka Kiyoshi, Kitamura Riko, Yakabe Aya. Complex wounds tend to develop more rapidly in patients receiving hemodialysis because of diabetes mellitus *Hemodial Int*. 13(2):168-71, 2009.

吉本 浩

- 1) 柳澤明宏, 吉本浩. 足底に生じた clear cell hidradenoma の 1 例, *形成外科* 51(11):1337-1342, 2008

宮崎 泰司

- 1) Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Matsuo T, Yokota KI, Miyazaki Y, Fukushima T, Hata T, Imaizumi Y, Imanishi D, Taguchi J, Momita S, Kamihira S, Tomonaga M. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood*. 113(8) : 1639-50, 2009.
- 2) Ishikawa Y, Kiyoi H, Tsujimura A, Miyawaki S, Miyazaki Y, Kuriyama K, Tomonaga M, Naoe T. : Comprehensive analysis of cooperative gene mutations between class I and class II in de novo acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 83(2):90-8, 2009.

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

研究代表者：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）

研究分担者：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)の細胞内活性化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

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(thymidylate kinase: tmpk) cDNA を導入したものをを用いた。(1) 上記細胞の AZT および類薬感受性を調べるために種々の濃度の薬物存在下で 4 日間培養後、細胞の生存率を MTT 法により定量した。(2) AZT (100 μ M)が誘発するミトコンドリア機能不全を介する細胞死に対する保護作用をもつ可能性のある薬剤として Cyclosporin A (CsA)を 0.01 μ M~1 μ M の終濃度で添加し、一定時間細胞を培養後、細胞内 ATP 量をルシフェラーゼ法により定量した。(3) 細胞内に蓄積する AZT 代謝物に関する HPLC を用いる昨年度の検討において、tmpk cDNA を導入した細胞では、AZT-3 リン酸が蓄積していたが、その前段階である AZT-2 リン酸もまた蓄積していた。AZT を細胞に添加すると両者が細胞内に蓄積し、細胞死を誘導する。このどちらがより強い細胞死誘導活性を持つかを検討するために、AZT-2 リン酸から AZT-3 リン酸への変換過程を担うヌクレオシド二リン酸キナーゼ(nucleoside diphosphate kinase: NDK) に対する microRNA を用い RNAi を行うことで、主に AZT-2 リン酸が蓄積する細胞系を作製した。従来の細胞系(主に AZT-3 リン酸が蓄積)、今回作製した細胞系(主に AZT-2 リン酸が蓄積)、あるいは遺伝子導入していない細胞(主に AZT-1 リン酸が蓄積)を用い、200 μ M AZT 存在下で一定時間培養を行い、アポトーシス誘導率(アネキシン V を用いて測定)および細胞の生存率(MTT 法)を定量した。

(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した。

3. 研究結果

(1) AZT および類薬による細胞死誘導効果の比較

AZT および類薬として d4T, ddC, ddI, Lamivudine を種々の濃度で使用した。4 日間薬剤の存在する状態で培養後の、細胞の生存率測定を行った。その結果、Tmpk 遺伝子導入細胞に対する細胞死誘導効果は、AZT, d4T, Lamivudine, ddI, ddC の順に高いものであった。

(2) AZT 誘発細胞死の CsA による保護効果の検討

今回使用した濃度の CsA 自身によるミトコンドリア機能障害による細胞の ATP 含量の低下効果は、観察されなかった。次に 100 μ M AZT 存在下で種々の濃度の CsA を共存させ 4 日間培養を行い、その後細胞の ATP 含量をルシフェラーゼ法で測定した。その結果、CsA が存在しない状態では、細胞の ATP 含量がコントロールに比して 60%に低下したのに対し、0.01 μ M の CsA 濃度では、それが 75%まで回復した。それ以上の用量の CsA では、細胞の ATP 含量は CsA 0.01 μ M 用いたものよりも若干減少するが、CsA を用いない対照群と比して有意に細胞の ATP 含量は亢進した。

(3) 3 種類の AZT 代謝物の細胞死誘導活性の比較

NDK に対する microRNA を導入した細胞においては、NDK のタンパク質発現レベルは対照群に比して、10 から 20%程度に減少した。次に、遺伝子導入していない細胞(親株)、tmpk-cDNA 導入細胞、および tmpk-cDNA 導入細胞にさらに NDK に対する microRNA を導入した細胞を用いて、200 μ M AZT 存在下、2 日間培養後、細胞の生存率を MTT 法で定量した。その結果、親株では共存する AZT により細胞の生存率が AZT を添加しない対照に比して 12%減少し、tmpk-cDNA 導入細胞では、41%、tmpk-cDNA 導入細胞にさらに NDK に対する microRNA

を導入した細胞では 53%、それぞれ細胞の生存率が低下した。また、アポトーシス誘導率については、親株では共存する AZT により対照に比して 1.9 倍、tmpk-cDNA 導入細胞では、2.6 倍、tmpk-cDNA 導入細胞にさらに NDK に対する microRNA を導入した細胞では、5.5 倍増加する結果となった。

3. 考察

Tmpk-cDNA 導入細胞を AZT で処置するとミトコンドリアの機能障害が誘発され、ミトコンドリア内膜の膜電位消失、アポトーシスの進行が起きることは既に確認している。今回の研究では、ミトコンドリア内膜の膜電位形成に重要な役割をもつ mitochondrial permeable transition pore (mPTP)の開口抑制作用をもつ CsA を用いた。CsA は、mPTP の開口を抑制することで、ミトコンドリア内膜の膜電位消失を抑制し、その結果、AZT 誘発細胞死の抑制を行うことができるのではないかと考えて、研究を行った。CsA は、通常免疫抑制剤として使用されるが、今回用いた CsA の濃度は免疫抑制剤として使用する濃度の 1/1000 程度である。今回検討した CsA 濃度においては、AZT 誘発ミトコンドリア機能障害による細胞の ATP 含量低下を効果的に抑制することができた。

次に AZT が代謝されて生ずる各代謝物 (1 リン酸体、2 リン酸体、3 リン酸体) が細胞に与える影響を詳細に検討するために、遺伝子導入していない細胞 (親株)、tmpk-cDNA 導入細胞、および tmpk-cDNA 導入細胞にさらに NDK に対する microRNA を導入した細胞を用い、AZT 処理後の細胞の生存率などの検討を行った。AZT 代謝物の細胞毒性としては、従来 AZT-1 リン酸が持つことが知られていた。本研究で Tmpk cDNA を発現する細胞を構築したことで、AZT-3 リン酸を効率よく生ずる系を構築し、昨年度までに AZT-3 リン酸の方が AZT-1 リン酸よりも細胞毒性が強いことを明らかにしてきたが、AZT-2 リン酸については、不明であったので、tmpk-cDNA 導入細胞にさらに NDK に対する microRNA を導入した細胞を作製し用いた。これらの細胞群を用いた検討の結果、細胞内に蓄積する AZT 代謝物の中で AZT-2 リン酸が AZT-3 リン酸よりも細胞毒性が高いということを明らかにした。しかしながら、細胞の中に蓄積している代謝物の HPLC による詳細な分析は現在進行中であり、tmpk-cDNA 導入細胞にさらに NDK に対する microRNA を導入した細胞において AZT の主代謝物として蓄積している物質の同定を行う必要がある。

5. 自己評価

1) 達成度について

今年度は、研究計画の最終年度であり、AZT 誘発ミトコンドリア機能障害および細胞死誘導およびそれにたいする保護効果をもつ可能性のある薬剤について検討を行い、一定の成果を得たと考えている。

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心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。本研究の最も特筆すべき成果には、AZT 活性化中間体 AZT-2 リン酸がミトコンドリア機能障害を引き起こすことを明らかとした。また、免疫抑制剤として使用される CsA を低用量で用いることで、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保護効果をもつこと、すなわち CsA を元にして AZT 誘発ミトコンドリア機能障害に対する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、検討した結果は全て *in vitro* による検討結果である、今後、動物モデルを使用して、検討を進める必要があり、また、更なる詳細な分子機構解析を進めていく予定である。

6. 結論

本研究の検討結果から、AZT 代謝物が誘発するミトコンドリア機能障害は、従来原因物質として考えられていた AZT-1 リン酸ではなく、活性化体もしくは活性化中間体の AZT-3 リン酸あるいは AZT-2 リン酸であることを明らかにした。さらに AZT 誘発ミトコンドリア機能障害を低濃度の CsA が抑制できることを明らかとした。今後、これらの知見を元に NRTI 誘発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

研究代表者

原著論文による発表

欧文

- 1) Sato, T., Ramsubir, S., Higuchi, K., Yanagisawa, T., and Medin, JA. Vascular endothelial growth factor broadens lentivector distribution in the heart after neonatal injection. *J. Cardiol.* 54: 245-254, 2009.
- 2) Higuchi, K., Ayach, B., Sato, T., Chen, M., Devine, SP., Rasaiah, VI., Dawood, F., Yanagisawa, T., Tei, C., Takenaka, T., Liu, PP., and Medin, JA. Direct injection of kit ligand-2 lentivirus improves cardiac repair and rescues mice post-myocardial infarction. *Mol. Ther.* 17: 262-268, 2009.

研究分担者

原著論文による発表

欧文

- 1) Sato T., Ramsubir, S., Higuchi, K., Yanagisawa, T., and Medin, JA. Vascular endothelial growth factor broadens lentivector distribution in the heart after neonatal injection. *J. Cardiol.* 54: 245-254, 2009.
- 2) Masumiya, H., Asaumi, Y., Nishi, M., Minamisawa, S., Adachi-Akahane, S., Yoshida, M., Kangawa, K., Ito, K., Kagaya, Y., Yanagisawa, T., Yamazaki, T., Ma, J., and Takeshima, H. Mitsugumin 53-mediated maintenance of K⁺ currents in cardiac myocytes. *Channels (Austin)*. 3: 6-11, 2009.
- 3) Higuchi, K., Ayach, B., Sato, T., Chen, M., Devine, SP., Rasaiah, VI., Dawood, F., Yanagisawa, T., Tei, C., Takenaka, T., Liu, PP., and Medin, JA. Direct injection of kit ligand-2 lentivirus improves cardiac repair and rescues mice post-myocardial infarction. *Mol. Ther.* 17: 262-268, 2009.

口頭発表

研究代表者

国内

- 1) Kinoshita, K., Takayanagi, S., Sato, T., Maeda, K., Haraguchi, M., Yanai, K., Fukunaga, K., Yanagisawa, T., and Sukegawa, J. Cell surface expression of histamine H3 receptor is regulated by proteins interacting with the carboxy-terminus of the receptor. 10th MOVD 2009. June 1-3, 2009, Sendai, Japan.
- 2) Sato, T., Neschadim, A., Medin, JA., and Yanagisawa, T. Gap junction-mediated bystander killing highlights the utility of the TmpkF105Y/AZT system for cancer suicide gene therapy. 第15回日本遺伝子治療学会年会. July 9-11, 2009, 大阪
- 3) 佐藤岳哉、助川淳、柳澤輝行 新規遺伝子治療法 tmpk/AZT 系の抗ガン治療法としての有効性の検証 (In vivo Bystander 効果の確認) 第60回日本薬理学会北部会 September 26, 2009, 富山

研究分担者

国内

- 1) Kinoshita, K., Takayanagi, S., Sato, T., Maeda, K., Haraguchi, M., Yanai, K., Fukunaga, K., Yanagisawa, T., and Sukegawa, J. Cell surface expression of histamine H3 receptor is regulated by proteins interacting with the carboxy-terminus of the receptor. 10th MOVD 2009. June 1-3, 2009, Sendai, Japan.
- 2) Sato, T., Neschadim, A., Medin, JA., and Yanagisawa, T. Gap junction-mediated bystander killing highlights the utility of the TmpkF105Y/AZT system for cancer suicide gene therapy. 第15回日本遺伝子治療学会年会. July 9-11, 2009, 大阪

- 3) 佐藤岳哉、助川淳、柳澤輝行 新規遺伝子治療法 tmpk/AZT 系の抗ガン治療法としての有効性の検証 (In vivo Bystander 効果の確認) 第 60 回日本薬理学会北部会 September 26, 2009, 富山

研究課題：標準的治療法の確立を目指した急性 HIV 感染症の病態解析

課題番号：H20-エイズ-若手-015

研究代表者：渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター臨床研究センターエイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室員）

分担研究者：上平 朝子（国立病院機構大阪医療センター感染症内科 科長）、横幕 能行（国立病院機構名古屋医療センター感染症科・臨床研究センター 医師）、南 留美（国立病院機構名古屋医療センター免疫感染症科・遺伝子検査室 医師）

1. 研究目的

抗 HIV 薬の多剤併用療法 (HAART) の開発により HIV 感染症は不治の病からコントロール可能な慢性疾患に移行した。しかし、寿命が長い潜伏感染細胞を駆逐するのに平均 73.4 年要する (Science 272:1167-1170, 1996) との報告からも、身体的・精神的・経済的負担の大きい抗 HIV 薬の内服を長期間継続することが必要とされる。さらには計画的に治療を中断 (STI) する臨床試験も行われたが、治療継続の方が好ましいとの結果であった (N. Engl. J. Med. 355:2283-6, 2006)。従って抗 HIV 薬の長期内服の負担を軽減する方法としては新規治療薬の開発や合併症対策などが一般的に考慮されるが、我々は急性感染に注目した。急性感染期から病態に介入することにより、免疫学的修飾による無症候期の延長や早期の抗 HIV 療法導入による潜伏感染細胞の減少などが得られる可能性もある。そのようなメリットが得られた場合は治療ストラテジーにも大きな変更が加えられることになる。HIV 感染症の新規治療法の開発のためにも、まず標準的治療法が確立されていない急性 HIV 感染症の病態を、免疫学のおよびウイルス学的な視点から解析を行う。

我々は本研究に先駆け、HIV 感染症の各病期にて種々の血清サイトカイン値を測定し病態に關与するサイトカインを明らかにした。特に他のサイトカインや過去の報告とは発現様式が大きく異なるサイトカインを同定した。このような先行研究のデータを基に、急性期症例の臨床データの解析、血清サイトカイン値の変動と臨床データとの相関を検討し、急性 HIV 感染症の病態解析を行う。

また、金田らによって開発された新規の高感度法 (J. Virol. Methods. 124:157-65, 2005) による残存プロウイルス量の測定のデータも蓄積されつつある。平成 20 年度の結果から、急性期に抗 HIV 療法が導入された症例においては、残存プロウイルス量が低レベルに押さえられており、8 症例中 5 症例において測定感度未満であった。これは慢性期に治療を開始した 63 症例（中央値 34、最小 2 未満、最大 3224 コピー/10⁶ CD4 陽性 T リンパ球）と比較して有意に低下していた (Wilcoxon の順位和検定、

$p = 0.0001$)。今年度はこの結果を受け、急性期治療導入例における残存プロウイルス量測定のためのさらなる高感度法について取り組んだ。

2. 研究方法

大阪医療センターに入院した急性 HIV 感染症患者を対象に診療録から後ろ向きに臨床情報を収集した。また、名古屋医療センターと九州医療センターで急性 HIV 感染症と診断された症例についても同様に臨床情報を診療録から回収し、後ろ向きに解析を行った。文書で同意が得られた 20 歳以上の急性 HIV 感染症患者より血清を採取し、Interferon- γ (IFN- γ)、Interleukin(IL)-6、IL-18、IL-10、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-12、IL-17、IL-23 といったサイトカイン・接着因子 (ICAM-1)、IFN- γ 関連分子 (IP-10) について ELISA 法による測定を行い、治療開始や CD4 数との関連性について検討した。残存プロウイルス測定は慢性期に治療を導入した 3 症例と、急性期に治療を導入した 1 症例を対象とした。血液を採取して末梢血単核球 (PBMC) を回収し、DNA を精製した。これらの DNA から Taqman プローベを用いたリアルタイム PCR を行い定量化した。プライマー・プローベセットに関しては、先行研究の 2 種に加えて、全部で 5 種について検討した。

(倫理面への配慮)

大阪医療センターの倫理委員会に相当する受託研究審査委員会で承認が得られた方法を用いて研究を行った。検体採取にあたっては、研究の参加は任意であること、同意しないことや同意撤回により不利益な対応を受けないこと、資料を匿名化すること、結果は匿名化された上学会等に公表されることなどを説明文書に記載し、同意書にもその旨を記載のうえ、承諾を得た。臨床情報のみを扱う研究はホームページ上で研究に関する文書を公開した。

3. 研究結果

血清サイトカイン値の測定は 16 症例から同意を取得して測定を行った。発熱といった急性期症状が緩和された後

においては、IFN- γ の高値が持続する4症例とIFN- γ が陰性の8症例に分類可能であった。これらの2群のサイトカインのパターンは異なっていたが、IL-18値とセットポイントでのCD4数に相関を認め、ICAM-1値とセットポイントでの血中HIV-RNA量に相関を認めた。

残存プロウイルス量の測定に関しては、まずPCRのプライマー・プローベセットについて再評価を行った。先行研究で用いた2種のセットに加えて、5種のセットについて臨床検体を用いて増幅曲線を見たところ、先行研究で用いたセットのうち片方でPCRの効率が低下しており、残りの4種は同程度であった。また、反応系のボリュームを20 μ lから100 μ lにすることによって、PBMC由来のDNAからも残存プロウイルスの検出が可能となった。今回採用したプライマー・プローベセットにおいては、慢性期治療の3例の残存プロウイルス量が307、1221、116 copies/ μ gDNA PBMCであり、急性期治療の1例が41 copies/ μ gDNA PBMCであった。

各研究施設に急性HIV感染症(発熱などの急性期症状を伴いwestern blot法が陰性もしくは判定保留)で入院した症例は37症例であり、今年度は2009年12月31日時点で11例の入院があった。入院37症例中14例が入院中に抗HIV療法を導入された。抗HIV療法が導入された適応としては、髄膜炎・脳炎の4例が最多であったが、急性期にAIDSを発症(食道カンジダ症・ニューモシスティス肺炎)して治療が開始された症例も2例認めた。他の急性ウイルス感染症を併発した症例(CMV3例、HBV3例、VZV1例、mumps virus 1例)や、慢性期との鑑別が困難であった症例も散見された。

4. 考察

血清サイトカイン値の解析に関しては、IFN- γ が高値をとり、無症候期にも低下することなく持続する症例が4例存在していた。無症候期や抗HIV療法が施行されている症例においても同様なパターンをとる症例が1割前後存在していることが先行研究から明らかとなっている。IFN- γ が高値で持続する群と陰性になる群では、IL-6やIL-10といったサイトカインの値は異なっていたが、両群に共通していることはIL-18とCD4数の回復に相関があることである。これは急性感染時にCD4数の低下が大きくても、IL-18が高値であれば回復が期待されることを意味しており、急性感染後の最適な抗HIV療法の開始時期の決定に関わると思われる。また、高IL-18血症そのものがCD4陽性Tリンパ球の産生、分化、増殖に関与している可能性もある。IL-18はIFN- γ の産生を誘導するサイトカインとしてクローニングされたが、その後Th1のみ

ならず、多種多様な生理機能、病態に関わることが明らかになってきている。急性感染後の回復にIL-18がどのように関与しているかは明らかでないが、産生細胞等に主眼をあて、解析する必要がある。

残存プロウイルス量の測定に関しては、従来法よりも高い感度の測定系の開発が可能となった。今回検出可能であった急性期で治療を行った1例は、従来法の場合、複数回の測定で感度未達が持続していた症例であった。来年度は改良した方法による残存プロウイルス量の測定を行い、急性期での治療の意義について検討を行う。

5. 自己評価

1) 達成度について

残存プロウイルス量の測定系の見直し、血清サイトカイン値と臨床指標の関連とも非常に重要な知見が得られ、また今後の課題も明確となり、十分な研究の進歩が得られたと考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

急性期に抗HIV療法を導入した症例の残存プロウイルス量の推移を示した研究は海外をみても限られたものしかなく、重要性が高いと考えられる。残存プロウイルス量の高感度測定法にて治療中断の成功の予測や疾患治癒の診断につながるものが期待される。

3) 今後の展望について

今回改良した残存プロウイルス量の測定系を用いて、症例の測定を継続し、その意義について検討していく。感度が改善されたため、CD4陽性Tリンパ球のみではなく、他の細胞における解析も行いたい。血清サイトカインに関しては、IFN- γ とIL-18に注目して、今後も測定を継続する。急性感染の根本となる病態について検討を続ける。

6. 結論

急性HIV感染症の入院例についてレビューを行い、その特徴をピックアップした。多種多様な病態が認められた。血清サイトカイン値の解析においては、IFN- γ とIL-18、ICAM-1が臨床指標と関連しており、特にIL-18とCD4数の回復との間に関連性が示唆された。急性期での治療例における残存プロウイルス量測定のための高感度法の開発を行った。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

出願、所得なし。

研究発表

研究代表者

渡邊 大

原著論文による発表

和文

- 1) 渡邊 大: HIV感染症を疑うコツがありますか? これでわかる HIV/AIDS 診療の基本 プライマリケア医と病診連携のために(白阪琢磨編著) P27-41 2009年12月10日発行
- 2) 吉野宗宏、矢倉裕輝、桑原健、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。硫酸アタザナピルの血中濃度が高値の患者を対象とした、ATV/r から ATV400 へのスイッチ臨床試験結果。日本エイズ学会誌。11(1):50-53, 2009
- 3) ロピナビル・リトナビル配合剤(LPV/r)の1日2回から1日1回投与へのスイッチ臨床試験結果。日本エイズ学会誌。11(3):250-254, 2009

口頭発表

国内

- 1) 小河原光正、宮本智、山子泰斗、渡邊 大、白阪琢磨、高見康二、大宮英泰、田中英一、吉田謙、栗山啓子、真能正幸。胸部放射線化学療法同時併用療法を安全に実施し、PR が得られた CD4 低下を伴う HIV 合併肺非小細胞癌の一例。第50回日本肺癌学会総会 2009年 東京
- 2) 渡邊 大. 多施設共同疫学調査における HAART の有効率. 厚生労働省科学研究補助金エイズ対策研究事業 HIV 診療支援ネットワークを活用した診療連携の利活用に関する研究班成果発表会 2009年 大阪
- 3) 渡邊 大. 日和見感染症の診断・治療と近年話題の疾患. 第3回中国四国地方エイズ拠点病院診療医師のための研修会 2009年 広島
- 4) 渡邊 大. HIV 感染症の現状と日常診療. 第18回南河内感染症懇話会 2009年 大阪
- 5) 渡邊 大. HIV 感染症に関する医学的な基礎知識について. HIV 感染症と B 型肝炎ベーシック研修 2009年 大阪
- 6) 大北全俊、白阪琢磨、渡邊大: 急性感染者の早期発見の促進に関する倫理的な課題について。第23回日本エイズ学会学術集会・総会、2009年 愛知
- 7) 谷口智宏、小川吉彦、坂東祐基、矢嶋敬史郎、富成伸次郎、笠井大介、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨: 麻疹様の皮疹を呈し盲腸炎を合併して HAART を導入した HIV 急性患者の一例。第23回日本エイズ学会学術集会・総会 2009年 愛知
- 8) 服部純子、湯永博之、吉田繁、千葉仁志、小池隆夫、佐々木悟、伊藤俊広、内田和江、原孝、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、近藤真規子、今井光信、長島真美、貞升健志、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、田中理恵、加藤真吾、宮崎菜穂子、藤井毅、岩本愛吉、西澤雅子、仲宗根正、巽正志、椎野禎一郎、林田庸総、岡慎一、伊部史朗、藤崎誠一郎、金田次弘、横幕能行、濱口元洋、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡邊大、矢倉裕輝、白阪琢磨、桑原健、小島洋子、森治代、中桐逸博、高田昇、木村昭郎、南留美、山元政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、堀成美、杉浦互: 2003-2008年の新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性頻度の動向。第23回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年11月
- 9) 菊池嘉、岩本愛吉、佐藤典宏、伊藤俊広、田邊嘉也、横幕能行、上田幹夫、渡邊大、藤井輝久、南留美、宮城島拓人、健山正男、中村仁美: 多施設共同疫学調査における HAART の有効率。第23回日本エイズ学会学術集会・総会 2009年 愛知
- 10) 小川吉彦、富成伸次郎、坂東裕基、矢嶋敬史郎、谷口智宏、笠井大介、大谷成人、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨: HIV 感染症に合併した抗リン脂質抗体症候群の一例。第23回日本エイズ学会学術集会・総会 2009年 愛知

研究分担者

上平 朝子

原著論文による発表

和文

- 1) 中川正法、上平朝子、橋本里奈、岸田修二、三浦義治、惠琴、出雲周二。HAART と NeuroAIDS。日本エイズ学会誌。11(p81-91), 2009
- 2) 味澤篤、永井宏和、小田原隆、照井康仁、上平朝子、四本美保子、萩原將太郎、岡田誠治。エイズ関連非ホジキンリンパ腫 (ARNHL) 治療の手引き。The Journal of AIDS Research。11(p108-120), 2009
- 3) 今中愛子、小澤健太郎、野口史人、岡田明子、笹川淳、上平朝子、白阪琢磨、田所丈嗣。AIDS 発症と同時期に顔面に出現した Chronic Ulcerative Herpes Simplex の 1 例。皮膚科の臨床 51(p915-919), 2009

口頭発表

国内

- 1) 上平朝子、吉野宗宏、渡邊大、宮成伸次郎、谷口智宏、矢嶋敬史郎、小川吉彦、坂東祐基、矢倉裕輝、笠井大介、西田恭治、白阪琢磨。当院における新規抗 HIV 薬 (Raltegravir, Etravirine) の使用経験。第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会 2009 年 愛知

横幕 能行

口頭発表

国内

- 1) 横幕能行、大出裕高、藤崎彩恵子、伊部史朗、藤崎誠一郎、服部純子、濱口元洋、杉浦互。HIV プロテアーゼ阻害剤耐性関連変異蓄積症例の薬剤感受性評価に対する VLP ELISA 法およびコンピュータシミュレーション法の有用性の検討。第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会 2009 年 愛知
- 2) 日本国内におけるヒト免疫不全ウイルス 2 型 (HIV-2) 感染症例の臨床経験。第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会 2009 年 愛知
- 3) Raltegravir の使用経験から再認識する HIV 感染症治療原則の重要性。第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会 2009 年 愛知

南 留美

原著論文による発表

欧文

- 1) Minami R, Yamamoto M, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E. High molecular weight form of adiponectin in antiretroviral drug-induced dyslipidemia in HIV-infected Japanese individuals based on in vivo and in vitro analyses. Intern Med. 2009;48(20)
- 2) Minami R, Yamamoto M, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E. Human herpesvirus 8 DNA load in the leukocytes correlates with the platelet counts in HIV type 1-infected individuals. AIDS Res Hum Retroviruses. 2009 Jan;25(1):1-8.

和文

- 1) 南留美、高濱宗一郎、安藤仁、山本政弘。治療後ウエスタンブロット法にて抗 HIV 抗体が陰性化し持続している HIV-1 感染症の一例。日本感染症学誌・2009 年・83 巻 (p251-5,)

1 年目研究班
