

## 塚原優己

論文 (和文)

- 1) 塚原優己・パンデミックインフルエンザ 妊婦におけるポイントと留意点・日本臨床・2010・68 (1650-1655)
- 2) 塚原優己・STDと妊娠 (性器クラミジア、梅毒)・周産期医学別冊 (特集: 周産期診療指針 2010)・2010・40 (印刷中)
- 4) 塚原優己・淋菌感染症・今日の小児治療指針・2010 (印刷中)
- 5) 塚原優己, 谷口晴記, 井上孝実, 山田里佳, 源河いくみ, 大金美和, 外川正生, 喜多恒和, 和田裕一・母子感染 9) HIV ウイルス・周産期感染症対策マニュアル・2010 (印刷中)
- 6) 矢永由里子, 江崎直樹, 牧野麻由子, 山本政弘, 辻麻理子, 高田知恵子・HIV 陽性者のメンタルヘルスのアプローチ～心理職が目指す予防とケアについての検討 その1～・日本エイズ学会誌・2010・12・(153-157)
- 7) 谷口晴記, 田中浩彦, 伊藤譲子, 吉田佳代, 朝倉徹夫・性感染症 up to date, 【性感染症への対応と治療】7. 梅毒・臨床婦人科産科・2009・63・(170-173)
- 8) 源河いくみ, 山田里佳, 谷口晴記, 小林裕幸, 喜多恒和, 稲葉憲之, 和田裕一, 塚原優己・HIV 母子感染予防のための薬物療法・周産期医学・2009・39・(1569-1576)
- 9) 山田里佳, 塚原優己, 谷口晴記, 外川正生, 喜多恒和, 稲葉憲之, 和田裕一・HIV ハイリスク妊婦への情報提供実例集・周産期医学・2009・39・(285-290)
- 10) 谷口晴記, 井上孝実, 大金美和, 山田里佳, 源河いくみ, 佐野(嶋) 貴子, 辻麻理子, 内山正子, 沼直美, 渡邊英恵, 喜多恒和, 外川正生, 塚原優己・わが国独自の「HIV 母子感染予防対策マニュアル」改訂の骨子・産婦人科の実際・2009・58・(445-451)
- 11) 大金美和, 久米美代子: こどもをもつ女性 HIV 陽性者の保健行動に関する認識. 日本ウーマンズヘルス学会誌 2009: 8: (21-30)

## 大島教子

論文 (英文)

- 1) Kitajima K, Murakami K, Yamazaki E, Hagiwara S, Fukasawa I, Inaba N, Kaji Y, Sugimura K  
Performance of FDG-PET/CT in the diagnosis of recurrent endometrial cancer: *Ann Nucl Med* 22: 103-09, 2008
- 2) Shiraki K, Ohto H, Inaba N, Fujisawa T, Tajiri H, Kanzaki S, Matsui A, Morishima T, Goto K, Kimura A, Hino S  
Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants: *Pediatr Int* 50 138-40, 2008
- 3) Shiraki K, Ohto H, Inaba N, Fujisawa T, Tajiri H, Kanzaki S, Matsui A, Morishima T, Goto K, Kimura A, Hino S  
S: Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants: *Pediatrics International* 50: 138-40, 2008

論文 (和文)

- 7) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 根岸正実, 林田志峯, 稲葉未知世, 和田裕一, 喜多恒和, 外川正生, 塚原優己, 名取道也, 牛島廣治, 戸谷良造, 五味淵秀人, 早川 智, 尾崎由和, 吉野直人, 田中憲一, 熊 曙康: 周産期における HIV/エイズ, その現状と対策 - 厚労省研究班の成績とともに: 臨床婦人科産科 63: 151-55, 2009-214, 2009
- 8) 稲葉憲之, 大島教子, 林田志峯, 西川正能, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 稲葉未知世, 根岸正実, 多田和美, 稲葉不知之, 田所 望, 深澤一雄, 渡辺 博, 熊 曙康, 高見澤裕吉: 母体ウイルス感染と母乳哺育. 産科と婦人科 76: 62-66, 2009
- 9) 稲葉憲之, 大島教子, 林田志峯, 西川正能, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 稲葉未知世, 根岸正実, 多田和美, 稲葉不知之, 田所 望, 深澤一雄, 渡辺 博, 高見澤裕吉, 熊 曙康, 和田裕一, 喜多恒和, 外川正生, 塚原優己, 早川 智, 吉野直人, 戸谷良造: HBV, HCV, HIV スクリーニング パリネイタルケア 28: 40-44 2009
- 10) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 根岸正実, 林田志峯, 稲葉未知世, 和田裕一, 喜多恒和, 外川正生, 塚原優己, 名取道也, 牛島廣治, 戸谷良造, 五味淵秀人, 早川 智, 尾崎由和, 吉野直人, 田中憲一, 熊 曙康: 周産期における HIV/エイズ, その現状と対策 - 厚労省研究班の成績をもとに: 臨床婦人科産科 63: 151-155, 2009

## 吉野直人

論文 (英文)

- 1) Yoshino N, Kanekiyo M, Hagiwara Y, Okamura T, Someya K, Matsuo K, Ami Y, Sato S, Yamamoto N, Honda M. Intradermal delivery of recombinant vaccinia virus vector DIs induces gut-mucosal immunity. *Scand J Immunol.* 2010 Aug;72(2):98-105.
- 2) Yoshino N, Fujihashi K, Hagiwara Y, Kanno H, Takahashi K, Kobayashi R, Inaba N, Noda M, Sato S. Co-administration of cholera toxin and apple polyphenol extract as a novel and safe mucosal adjuvant strategy. *Vaccine* 2009 Jul;27(35):4808-4817.
- 3) Murakami T, Eda Y, Nakasone T, Ami Y, Someya K, Yoshino N, Kaizu M, Izumi Y, Matsui H, Shinohara K, Yamamoto N, Honda M. Postinfection passive transfer of KD-247 protects against SHIV-induced CD4<sup>+</sup> T-cell loss in macaque lymphoid tissue. *AIDS* 2009 Jul;23(12):1485-1494.
- 4) Yoshino N, Kanekiyo M, Hagiwara Y, Okamura T, Someya K, Matsuo K, Ami Y, Sato S, Yamamoto N, Honda M. Mucosal administration of completely non-replicative vaccinia virus recombinant Dairon I strain elicits effective mucosal and systemic immunity. *Scand J Immunol.* 2008 Nov;68(5):476-483.

論文 (和文)

- 1) 吉野直人: HIV/AIDS ワクチン開発の基礎的研究および日本における母子感染の臨床的・疫学的研究. 日本エイズ学会誌 9(3), 209-216, 2007.

## 早川 智

- 1) Negishi M et al. Lipopolysaccharid(LPS) induced Interferon(IFN)- $\gamma$  production by decidual mononuclear cells is Interleukin(IL)-2 and IL-12 dependent. submitted
- 2) Trinh QD et al. H3N2 influenza A virus replicates in immortalized human first trimester trophoblast cell lines and induces their rapid apoptosis. *Am J Reprod Immunol.* 2009 Sep;62(3):139-46

**研究課題：日和見感染症の診断／治療およびそれを端緒とする HIV 感染者の早期発見に関する研究**

課題番号：H21-エイズ一般-006

研究代表者：安岡 彰（長崎大学病院 教授）

研究分担者：照屋 勝治（国立国際医療研究センター 医長）、片野 晴隆（国立感染症研究所感染病理部 室長）、山本 政弘（国立病院機構九州医療センター 部長）、宇野健司（奈良県立医科大学 助教）、永井 英明（国立病院機構東京病院 医長）

**1.研究目的**

本研究は本邦における唯一の日和見感染症の発生動向調査を継続するとともに、年々発生数が増加している AIDS 発症者への対処として日和見感染症の最新の診断・治療法を開発し、さらに抗 HIV 療法(ART)によって新たに問題となってきた免疫再構築症候群(IRIS)や日和見感染症と ART との相互関係についての研究と最適の対処方針の確立を目指した。さらに、多くの患者が HIV と診断される前に比較的軽症の感染症によって医療機関を受診していることをとらえて、医療機関における HIV 感染者の早期発見を推進するための基礎データを蓄積することも目標とした。

**2.研究方法**

本年度は重点項目として次の点を中心に検討した。

**1)日和見合併症の動向調査**

2009 年分の日和見感染症の発生動向を調査してこれまで 14 年間のデータに追加するとともに、指標以外の悪性腫瘍についてもデータを収集し、疾患頻度や罹患率等について比較検討を行った。(安岡)

**2)重点合併症の診断・治療法の開発****(1) 免疫再構築症候群**

発生のメカニズムとして CD4 陽性細胞の Th1 / Th2 バランスの影響について新規抗 HIV 療法を開始した患者で検討した。また、頻度が高く治療が困難な IRIS である非結核抗酸菌症の解析を行った。(宇野)

**(2) RT-PCR 法を用いたニューモシスチス肺炎(PCP)の早期診断**

エイズ治療・研究開発センターで PCR 検査を実施した 95 例を対象に本検査の臨床的 PCP 診断における感度と特異度についてレトロスペクティブに検討を行った。(照屋)

**(3) HIV 合併クリプトコックス症**

エイズ治療・研究開発センターで診断・加療を行った AIDS 関連クリプトコックス髄膜炎患者 17 例について retrospective に解析を行った。(照屋)

**(4) カポジ肉腫**

HHV-8 検査の同意が得られた 32 人の HIV 陰性の MSM のうち 5 名(15.6%)が抗 HHV-8 抗体陽性であった。欧米の MSM と変わらぬ陽性率であり、日本でも MSM の間で HHV-8 が広く感染していることが推定された。(片野)

**(5) HIV 合併結核**

免疫不全状態における新しい結核診断法であるクオン

ティフェロン法(QFT)、エリススポット法について、HIV 感染者での有用性を検討した。(永井)

**3)病院における HIV 検査の推進のための日和見合併症の特徴****(1)新規 HIV 感染者の感染判明契機の解析**

九州医療センターにおける新規 HIV 感染者のうち、感染判明契機としての STD を過去 6 年間調査した。(山本)

**(2) STD 患者における HIV 検査の実態調査**

福岡市内にて STD 診療を行っている施設および肝炎関連の消化器内科にアンケートを依頼し、年間 STD 患者受診数、HIV 検査を勧めた例数および契機を調査した。

**(3) HIV 感染者の早期発見に寄与する検査値異常の解析**

HIV 感染症においては特発性血小板減少性紫斑病の合併がよく知られており、このうち HIV 感染に合併しやすい HHV8 感染との関連について解析を行なった。

(山本)

**(倫理面への配慮)**

HIV 感染症ではプライバシー漏洩が重大な人権侵害につながることから、患者のプライバシー保護には特段の注意を払い、必要に応じて研究者の施設での倫理審査を経て実施した。

**3.研究成果****1)日和見合併症の動向調査**

日和見感染症の死亡率は年々低下傾向にあったが、この数年は足踏み傾向となった。発症疾患では、悪性リンパ腫やカポジ肉腫などの悪性腫瘍が相対的に増加してきていた。免疫再構築症候群が日和見感染症の重要な発症要因であることなどが明らかになった。死亡率に関連する要因の解析では CD4 数が低い群で有意に死亡率が高かった。

指標以外の悪性腫瘍調査で、これまでに 173 例のエイズ非指標悪性腫瘍の患者が報告され、HIV 感染者の悪性腫瘍の人口調整罹患率は人口 10 万対 418 と、一般人口の 1.3 倍であった。HIV 感染者では肝癌、肺癌、白血病、肛門部腫瘍の頻度が高かった。

**2)重点合併症の診断・治療法の開発****(1) 免疫再構築症候群**

Th1/Th2 バランスの検討は、18 例で治療開始時が 21.1、治療 1 ヶ月後が 15.3 と有意な変化は認めなかつ

た。一方、IRIS を発症した 1 例では治療開始時が 8.9 から治療 1 ヶ月後 (IRIS 発症時) が 46.1 と著明に上昇した。IRIS の発症時には Th1/Th2 バランスが著明に上昇する可能性が示唆された。

免疫再構築症候群 (IRIS) としての *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症の臨床像調査結果では ART 開始から IRIS 発症までの期間は平均 49.9 日 (4 ~ 360 日) で発症時に CD4 の増加と HIV-RNA の減少が見られた。最終観察時に 2 年以上の IRIS への対応が必要であった症例は 14 例あり、7 例がリンパ節炎型であった。

(2) RT-PCR 法を用いたニューモシスチス肺炎 (PCP) の早期診断

診断確定した 46 例は PCR は全例が陽性であり感度は 100% であり、非 PCP 症例では 49 例中 9 例が陽性であり、特異度は 81.6% であった。偽陽性の問題があったが、プロスペクティブな検討では臨床的 PCP 例と未発症例ではコピー数が大きく異なっており、一定の cutoff 値により発症例と保菌状態を区別できる可能性が示唆された。

(3) HIV 合併クリプトコックス症

診断時の症状は、意識障害あるいは髄膜刺激症状が 7 例 (41.1%)、頭痛と発熱のみが 9 例 (52.9%)、発熱のみ 1 例 (5.9%) であった。日本人が 9 例、外国国籍が 8 例であり、CD4 の中央値は  $16/\mu\text{l}$  であった。血清クリプトコックス抗原検査は、17 例全例で陽性であり、感度が高かった。12 か月後の生存率は 72% であった。

(4) カボジ肉腫

KS 68 例の内訳は、エイズ関連 KS が 53 例 (平均 45.8 歳)、非エイズ関連 KS が 13 例 (平均 71.8 歳) であり、発症年齢に有意差が認められた。エイズ関連 KS は全例男性であるのに対し、非エイズ関連 KS では女性が 54% を占めていた。HHV-8 の遺伝子型はエイズ関連 KS で A と C が、非エイズ関連 KS で A と C と D が認められた。

(5) HIV 合併結核

HIV 合併結核患者でも QFT-2G はツベルクリン検査 (PPD) と比較して結核診断に有用であった。エリスボット法はさらに感度が高かった。

### 3) 病院における HIV 検査の推進のための日和見合併症の特徴

(1) 新規 HIV 感染者の感染判明契機の解析

九州医療センターにおける新規 HIV 感染者のうち、STD を契機に感染が判明した例数は 5 ~ 30% であった。梅毒、尖圭コンジローマ、赤痢アメーバ症、クラミジア・淋菌感染、B 型肝炎の順であった。

(2) STD 患者における HIV 検査の実態調査

福岡市内の STD 診療施設・消化器内科で、年間 STD 患者受診数、HIV 検査を勧めた例数および契機を調査した。25 施設、年間 STD 患者平均 203 人のうち HIV

検査を勧めたのは平均 8.6 例で、契機に関しては、性器ヘルペス、梅毒、その他の順であった。

(3) HIV 関連血小板減少と HHV8 感染症

九州医療センター通院中の HIV-1 感染者 125 名で HHV-8 陽性率は 28.8% で、血小板減少 ( $\leq 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ) を認めた患者での HHV-8 陽性率は 80% であり有意差を認めた。HIV 感染症に合併する HHV-8 陽性と血小板減少との関連性が示唆された。

## 4. 考 察

日和見感染症の動向はが明らかになるとともに、疾患様相が年々変化していることも明らかとなり、我が国唯一の疫学データとして貴重な成果が得られた。また HIV 患者の発癌についても初めてのデータが得られた。

免疫再構築症候群 (IRIS) 発症時の指標となるデータや IRIS 関連非結核抗酸菌症の経過、PCP の PCR 診断の有用性や副作用、HIV 合併クリプトコックス症の病態、結核症診断の QFT の HIV 感染者での有用性等が明らかになった。また HIV 非感染 MSM での HHV-8 の感染率が本邦で初めて明らかとなった。HIV 患者早期診断のための STD の頻度や検査の実態、検査値異常についてもデータが得られた。

## 5. 自己評価

1) 達成度について

日和見感染症に関してはこれまでの成果に上積みができたこと、悪性腫瘍の累積データを解析し罹患率を一般人口との比較を行ったことなど予定の研究を遂行した。日和見感染症の早期発見、新しい診断法や治療法の開発、免疫再構築症候群への対処などについても、新知見が得られ、当初計画した目標を達成したと考えている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

諸外国と異なる日和見感染症の特徴を明らかにでき、世界の中での日本の特徴を明らかにする上で非常に有意義と考えている。また増加しつつある日和見感染症への対処についての政策決定にも有用なデータとなる。

3) 今後の展望について

さらにデータを蓄積するとともに、最終年度でこれらのまとめと臨床や社会に向けての提言を行えるようさらに研究を進める。

## 6. 結 論

日本における HIV 関連日和見感染症と悪性腫瘍の動向及び新しい診断と治療、合併感染症を端緒とする HIV 感染者の発見についてのデータを集積した。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特記事項なし。

## 研究発表

## 研究代表者

## 安岡 彰

1. 安岡 彰 4.ウイルス感染症 E.血液媒介感染症. 看護学テキスト 疾病と治療 I 2010. 274-278
2. 安岡 彰 HIV 感染症と AIDS 日和見感染症. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 2010. 67-77
3. 安岡 彰 サイトメガロウイルス感染症. 化学療法の領域 2010. 26:1997-1999
4. 岡田誠治、片野晴隆、萩原将太郎、永田安伸、安岡 彰 第 23 回日本エイズ学会シンポジウム記録 HIV 感染と悪性腫瘍. 日本エイズ学会誌 2010. 12:81-88
5. 松下修三、湯永博之、高田 昇、安岡 彰 HIV 感染症と AIDS の治療 Case Study. HIV 感染症と AIDS の治療 2010. 1:44-62
6. 安岡 彰 日和見感染症. 日本臨床 2010. 68:486-490
7. 安岡 彰 ニューモシスチス肺炎の診断. 日本胸部臨床 2010. 69:124-130
8. 安岡 彰 インフルエンザ 家庭・職場での感染対策. 最新医学 2010. 65:86-90
9. 安岡 彰 血液媒介感染対策・職業感染対策. 院内感染対策講習会①テキスト 2010. 41-50.

## 研究分担者

## 照屋勝治

1. 照屋勝治、特集話題の感染症 HIV、Medico、41(1)、12-16、2010.
2. 照屋勝治、HIV 感染症/エイズ、Medical Practice、27(臨時増刊号)、363-370、2010.
3. 照屋勝治、日本における HIV 感染症の現状、日本透析医会雑誌、25(2)、216-222、2010.
4. 照屋勝治、ニューモシスチス肺炎、深在性真菌症～ SFI Forum ～、6(2)、14-18、2010.
5. 照屋勝治、HIV 感染者で見られる下痢とプロテアーゼ阻害剤の副作用対策、カレトラパンフレット
6. 照屋勝治、HIV、HTLV-1 による肺病変、The Lung perspectives、18(4)、379-383、2010.
7. 照屋勝治、エイズ (HIV 感染症) の肺病変、呼吸器疾患 最新の治療 2010-2012、貫和敏博、杉山幸比古、門田淳一編、南江堂、東京、394-397、2010.
8. 照屋勝治、なくならないいきなりエイズ、HIV 感染者の早期発見と社会復帰のポイント、岡慎一編、医薬ジャーナル社、大阪、53-59、2010.
9. 照屋勝治、HIV 感染患者透析医療ガイドライン、日本透析医会、日本透析学会、HIV 感染患者透析医療ガイドライン策定グループ、2010

## 片野晴隆

1. Yamamoto K, Ishikawa C, Katano H, Yasumoto T, Mori N: Fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol, induce apoptosis of primary effusion lymphomas. *Cancer Lett* 2011 300:225-234.
2. Katano H, Kano M, Nakamura T, Kanno T, Asanuma H, Sata T: A novel real-time PCR system for simultaneous detection of human viruses in clinical samples from patients with uncertain diagnoses. *J Med Virol* 2011: (in press).
3. Yamada S, Kosugi I, Katano H, Fukui Y, Kawasaki H, Arai Y, Kurane I, Inoue N: In vivo imaging assay for the convenient evaluation of antiviral compounds against cytomegalovirus in mice. *Antiviral Res* 2010 88:45-52.
4. Ueno T, Kaneko K, Katano H, Sato Y, Mazitschek R, Tanaka K, Hattori S, Irie S, Sata T, Ogawa-Goto K: Expansion of the trans-Golgi network following activated collagen secretion is supported by a coiled-coil microtubule-bundling protein, p180, on the ER. *Exp Cell Res* 2010 316:329-340.
5. Takiyama A, Wang L, Tanino M, Kimura T, Kawagishi N, Kunieda Y, Katano H, Nakajima N, Hasegawa H, Takagi T, Nishihara H, Sata T, Tanaka S: Sudden Death of a Patient with Pandemic Influenza (A/H1N1pdm) Virus Infection by Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jpn J Infect Dis* 2010 63:72-74.
6. Shintaku M, Kaneda D, Tada K, Katano H, Sata T: Human herpes virus 6 encephalomyelitis after bone marrow transplantation: Report of an autopsy case. *Neuropathology* 2010 30:50-55.
7. Sakamoto K, Asanuma H, Nakamura T, Kanno T, Sata T, Katano H: Immune response to intranasal and intraperitoneal immunization with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in mice. *Vaccine* 2010 28:3325-3332.
8. Nakamura T, Sato Y, Watanabe D, Ito H, Shimonohara N, Tsuji T, Nakajima N, Suzuki Y, Matsuo K,

Nakagawa H, Sata T, Katano H: Nuclear localization of Merkel cell polyomavirus large T antigen in Merkel cell carcinoma. *Virology* 2010 398:273-279.

9. Nakajima N, Hata S, Sato Y, Tobiume M, Katano H, Kaneko K, Nagata N, Kataoka M, Ainai A, Hasegawa H, Tashiro M, Kuroda M, Odai T, Urasawa N, Ogino T, Hanaoka H, Watanabe M, Sata T: The First Autopsy Case of Pandemic Influenza (A/H1N1pdm) Virus Infection in Japan: Detection of a High Copy Number of the Virus in Type II Alveolar Epithelial Cells by Pathological and Virological Examination. *Jpn J Infect Dis* 2010 63:67-71.

10. Kuroda M, Katano H, Nakajima N, Tobiume M, Ainai A, Sekizuka T, Hasegawa H, Tashiro M, Sasaki Y, Arakawa Y, Hata S, Watanabe M, Sata T: Characterization of quasispecies of pandemic 2009 influenza A virus (A/H1N1/2009) by de novo sequencing using a next-generation DNA sequencer. *PLoS One* 2010 5:e10256.

11. Kanno T, Sato Y, Nakamura T, Sakamoto K, Sata T, Katano H: Genotypic and clinicopathological characterization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in Japan. *J Med Virol* 2010 82:400-406.

12. Hatano B, Maki T, Obara T, Fukumoto H, Hagiwara K, Matsushita Y, Okutani A, Bazartseren B, Inoue S, Sata T, Katano H: LAMP Using a Disposable Pocket Warmer for Anthrax Detection, a Highly Mobile and Reliable Method for Anti-Bioterrorism. *Jpn J Infect Dis* 2010 63:36-40.

13. Hatano B, Kojima A, Sata T, Katano H: Virus detection using viro-ademebeads, a rapid capture system for viruses, and plaque assay in intentionally virus-contaminated beverages. *Jpn J Infect Dis* 2010 63:52-54.

#### 山本 政弘

1. Minami R, Yamamoto M, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E. Comparison of the influence of four classes of HIV antiretrovirals on adipogenic differentiation: the minimal effect of raltegravir and atazanavir. *J Infect Chemother.* 2010 Aug 13.

2. Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res.* 2010 Oct;88(1):72-9

3. 田中沙希恵, 藤野達也, 堀田飛香, 原田浩邦, 中村辰己, 高橋真梨子, 高濱 宗一郎, 安藤仁, 南留美, 山本政弘  
TaqManPCR 法による HIV-1 RNA 定量の基礎的研究 国臨協九州, 10 (1), 1-6, 2010

4. 矢永由里子, 江崎直樹, 牧野麻由子, 山本政弘, 辻麻理子, 高田知恵子, 三木浩司 HIV 陽性者のメンタルヘルスへのアプローチ〜心理職が目指す予防とケアについての検討 その1〜 エイズ学会雑誌 12 (3), 153-157, 2010

5. 山本政弘 図説 HIV 感染症に生じた性感染症関連合併症の2例 日本性感染症学会誌 21 (2) 78-79, 2010

#### 宇野 健司

1. 古西 満, 宇野健司, 善本英一郎: 免疫再構築症候群への対応. *日本臨牀*, 68: 508 - 511, 2010.

2. 古西 満, 宇野健司: HIV 感染者における骨代謝異常. *HIV 感染症と AIDS の治療*, 1: 24 - 29, 2010.

3. Hoshino S, Konishi M, Mori M, Shimura M, Nishitani C, Kuroki Y, Koyanagi Y, Kano S, Itabe H, Ishizaka Y: HIV-1 Vpr induces TLR4/MyD88-mediated IL-6 production and reactivates viral production from latency. *J Leukoc Biol*, 87: 1133 - 1143, 2010.

4. Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Hagiwara S, Watanabe T, Uehira T, Uchiumi H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kambe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Tateyama M, Okada S: Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol.* 84: 499 - 505, 2010.

5. 古西 満, 米川真輔, 宇野健司, 善本英一郎, 三笠桂一: 急性 Epstein-Barr ウイルス感染症を発症した HIV 感染症の1例. *内科*, 105: 344 - 346, 2010.

研究課題：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

課題番号：H20-エイズ-指定-011

研究代表者：菊池嘉（国立国際医療センター病院エイズ治療・研究開発センター 臨床研究開発部長）

研究分担者：山本隆一（東京大学大学院情報学環 准教授）

木内貴弘（東京大学医学部附属病院医療情報ネットワーク研究センター 教授）

中村仁美（東京大学医科学研究所先端医療研究センター 特任研究員）

岡村牧男（ネットワーク医療と人権 理事）

遠藤知之（北海道大学病院第二内科 助教）

伊藤俊広（独立行政法人国立病院機構仙台医療センター 医長）

田邊嘉也（新潟大学大学院医歯学総合総合研究科 助教）

横幕能行（独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 医師）

上田幹夫（石川県立中央病院血液免疫内科 診療部長）

渡邊 大（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター HIV感染制御室員）

藤井輝久（広島大学病院輸血部 准教授）

南 留美（独立行政法人国立病院機構九州医療センター 医師）

宮城島拓人（独立行政法人勤労者福祉機構釧路労災病院 副院長）

健山正男（琉球大学医学部分子病態感染症学分野 准教授）

山下俊一（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授）

## 1. 研究目的

A-netは本来、疫学情報を患者に供与すべきシステムとして構築され、その役割を果たしてきた。しかしながら、電子カルテという概念が確立する以前に、先行して検討されたために当時の実用されていたコンピューターのスペックでは短時間でこなすきれない情報のやり取りを目指したこともあって、データの蓄積が予想以下しか集まらず、その後、オーダリングや電子カルテの整備に伴って、臨床現場でA-netを利用しての診察は行われなくなった。これまでの3カ年の研究・報告で利活用されない現状が明らかにされ、H20年度には、現行のA-netの中断はやむなしと判断し、H21年には厚労省から休止が宣言された。疫学的なデータ集積の重要性を臨床現場から発信して、精度の高いデータ解析を行うツールとしてのA-netの再構築を本研究の目的とした。

## 2. 研究方法

**疫学データの収集：**各医療施設では独自の診療オーダリングシステムもしくは電子カルテシステムが導入されて診療現場で運用されている。検査データは経時的に閲覧することが通常可能であり、患者ごとに経過説明にも用いられている。しかし、HIV患者全体での傾向を簡単に知ることはできず、施設間で共有することは非常に難しい。今年度もHIV患者診療を実際に行っている12施設から受診日時、CD4数、HIV-RNA量、抗HIV薬の処方内容を連結不可能匿名化し収集し、抗ウイルス治療の臨床効果について検討を加える。本年度は、国立国際医療センター、大阪医療センターの電子カルテシステムからHIV陽性患者のデータを連結不可能匿名化した状態で抽出する事を試みた。抄録提出時点で、その他の数施設でもデータの自動抽出を試みている段階である。可能であれば、CDISK化し、将来の臨床治験などにも対応できる汎用性のある事を実装できるかどうか検討する。

研究2年度までは治療の効果のみを判断したが、最終年度の今年度は、抗ウイルス剤ごとの使用頻度などを調査検討出来れば実施する見込みである。

**次期A-netに関する提言：**平成21年6月に休止した初代A-netは、HospNetを利用しながら、旧国立病院系をいわばイントラネットの環境で構築された部分と、非国立病院系はVPN（バーチャルプライベートネットワーク）

によって接続された二重構造で構成されていた。エイズ治療・研究開発センター（ACC）が属する国立国際医療センターが平成22年4月に独立行政法人化し、HospNetを利用できなくなる環境下での実践を強いられるため、各診療機関でのデータの受け渡しは、暗号化された通信を使用する必要があり、セキュリティを担保したネットワーク構想は喫緊の課題である。各診療機関から抽出した臨床データを匿名化し、データを暗号化する。暗号化されたデータを分割し、時間的・物理的に分割送受信、複合するシステムを試作開発し、実インターネット上で安心安全を担保できるシステムを構築する。また、そのセキュリティ強度を検証する。

（倫理面への配慮）

疫学データの収集に関しては、ヘルシンキ宣言、および疫学研究に関する倫理指針に準拠し、生年月、性別、血友病の有無の基本情報を収集し、連結不可能匿名化し、中央で個別のIDを付与して登録し、情報の流出に十分注意し、研究を遂行する。

## 3. 研究結果

**疫学データの収集に関する検討：**親施設である、国立国際医療研究センターで「HIV感染者の予後調査2010（多施設共同疫学調査）」を倫理委員会に上申し、研究承認の判定を受理し、検討を実施した。データ抽出は、同センターの新棟が完成した平成22年8月以降のデータは、電子カルテシステム（NEC社製MegaOak）より抽出し、新システム導入以前のデータは、診療オーダリングシステム

（NEC社製Leaf）から抽出した。いずれも、連結不可能匿名化した形でHIV陽性患者を抽出し、Leafに保存されているすべての受診日、WBC、リンパ球数、CD4、HIVウイルス量、処方内容などのHIV診療に重要な臨床情報を個人別に収集した。本抄録提出時点で、国立国際医療センターの2000名強のデータを連結不可能匿名化して抽出している。

その他の施設でも、順次倫理審査、もしくはIRBに提出され、疫学調査の準備が進んでおり、最終的には、5000人を超える患者数の疫学データがまとめられる見込みである。

昨年度もこの時期には、まだ各施設からの年度の集計が揃っておらず、結果に関しては全く提示できなかったが、本

報告では、昨年度の結果が H21 年 3 月一杯でまとめられ、本年のエイズ学会で発表されたので、そのデータを現時点では提出する。

H21 年度の実績は 12 施設より 5803 症例のデータが集められた。治療効果を判定するために、まだ抗ウイルス治療が導入されていない 1572 例のほか、年度中に処方された記録のないもの、最終受診から 6 ヶ月以上処方や検査が実施されていない症例 2615 症例を除外して、3188 症例を治療効果の判定対象とした。検出限界未満 (TaqMan 法でミケンシュツもしくは 40+が直近の 3 回受診とも達成できていことと定義) を維持できている症例は 2142 症例であった。比率としては 67.2% となり、非常に厳しい評価条件ではあるが、治療効果の達成度が高いことが示された。

今年度も症例が集まり次第、順次検討を加え、最終年度であるので、可能であれば、各薬剤の治療効果などについても、調査を行いたい。

**ネットワーク構築に関する結果:** 昨年度来継続して開発中であった、クライアント端末から、一般のインターネット回線を用いて、暗号化されたネットワークを構築した。一般的なインターネットサービスとは異なり、Web サーバーはインターネット上に直接公開されず、SSL-VPN による経路の暗号化、VPN 装置によるユーザー認識などを経て特定のユーザーのみがネットワークに接続できるようにした。この専用連絡網を使用して、特定のデータを、時間的物理的に分割送受信し、送信後に複合再構築してもとのデータに復元する通信システムを実装した。

セキュリティ強度の実験を今後年度末までに行う予定である。

#### 4. 考察

アンケートに寄らず、連結不可能匿名化された実際のデータを扱った、数千症例規模の臨床経過の疫学調査はこれまでに行われていなかった。昨年度の成果発表会以降に、昨年度分のデータ集積され、解析され、その結果をエイズ学会で公表したが、本邦の感染者件数が、エイズ動向委員会から発せられている 2 万弱であり、その 3 分の 1 あまりの実データを取り扱ったことになる。感染症領域において、国の患者の 3 分の 1 あまりのデータ推移を年余にわたって観察することは、疫学的な意義も極めて高いものであると思われた。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

当初から目指していた、臨床現場からのデータの自動抽出に関しては、施設ごとの導入しているシステムの違いなどから、まだ技術的には安価に確実にできる状況には至っていない点で、A-net の再構築のための技術的、具体的な実装可能な技術提示まで至らなかった点は心残りである。しかしながら、通常のインターネット環境においても暗号化することで、セキュリティを担保した情報のやり

取りが可能であることは実装できた。セキュリティ強度に応じて、価格もそれなりに高額になるものであるが、どの程度の強度を求めるかなど、実際の新 A-net では検討の余地がある。

ブロック拠点病院 8 箇所と、南北 2 箇所の地理的に最も遠い中核拠点病院、医科研と当センター病院の 12 施設の臨床医が協力すると実データを用いた、多数の患者データが集積され、またデータの粒度がそろい、年ごとに登録患者数やデータ数が増えていくことで、臨床的に非常に意義深いデータが集積できることが出来た。アンケートに寄らず、実データベースで検討できたという、達成度は非常に高いものである。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV は先進各国においても、疫学的に追跡すべき疾患としてとらえられているが、経年的に経過が追えているデータベースはほとんどない。国レベルでしっかり把握できている国は皆無と言っても良い。本邦の HIV 感染者数は、エイズ動向委員会の報告から 2 万人程度と目される。この数の患者集団を経年的に追跡できることは、特定疾患の年次の推移を把握する上でも有用であり、本研究での成果が多く of 疾患に応用できれば社会的な意義はもちろん、学術的および国際的にも意義は高いと考える。

##### 3) 今後の展望について

後方研究の土台は築けたところであり、今後はよりオンタイムに臨床情報を蓄積できるデータベースへと発展できるように発展させたい。

#### 6. 結論

臨床データを蓄積し、集計した結果から、抗ウイルス導入中の HIV 感染者の約 3 分の 2 がよいコントロール状態を維持できていることが多施設共同疫学調査から明らかにされ、実データを元にした (アンケート調査ではない) 本邦初の結果が更新され、本研究の意義は高い。しかし、いまだデータ抽出が自動化出来ない施設では、かなりの患者データを手入力で抽出し、データを送り出さないと、疫学的な調査が出来るまでには至っていない。ブロック拠点病院で臨床疫学のためにデータ供与に同意した患者さんからの HIV 関連のデータが匿名化され、自動的に中央部で解析されれば、薬剤の効果や副作用まで含めた大きなナショナルデータベースを構築することが出来るようになるが、まだ、各施設の導入している電子カルテやオーダーリングの規格の違いなどから容易には抽出できない段階であり、今後の安価で自動化されることを切望する。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特定の患者情報を抽出する試みが本研究でなされているが、その際の技術的な面で、知的所有権を出願の可能性はある。

## 研究発表(抜粋)

## 研究代表者

菊池 嘉

原著論文による発表

Miyagaki T, Sugaya M, Yokobayashi H, Kato T, Ohmatsu H, Fujita H, Saeki H, Kikuchi Y, Tamaki T, Sato S. High Levels of Soluble ST2 and Low Levels of IL-33 in Sera of Patients with HIV Infection. *J Invest Dermatol.* 2010 Dec 9. [Epub ahead of print]

Takarabe D, Rokukawa Y, Takahashi Y, Goto A, Takaichi M, Okamoto M, Tsujimoto T, Noto H, Kishimoto M, Kaburagi Y, Yasuda K, Yamamoto-Honda R, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kajio H, Kikuchi Y, Oka S, Noda M. Autoimmune diabetes in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Aug;95(8):4056-60. Epub 2010 May 19.

Tsukada K, Teruya K, Tasato D, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Raltegravir-associated perihepatitis and peritonitis: a single case report. *AIDS.* 2010 Jan 2;24(1):160-1.

菊池 嘉. 成人・高齢者における HIV/AIDS の臨床像の変貌 *日本臨床.* 68:439-443, 2000.

口頭発表

\*菊池嘉、遠藤知之、南留美、伊藤俊広、田邊嘉也、上田幹夫、横幕能行、渡邊大、藤井輝久、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 2009. 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年、東京. \*班員全員が共著者

## 研究分担者

中村仁美

原著論文による発表

Nakamura H, Miyazaki N, Hosoya N, Koga M, Odawara T, Kikuchi T, Koibuchi T, Kawana-Tachikawa A, Fujii T, Miura T, Iwamoto A. Long-term successful control of super-multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 infection by a novel combination therapy of raltegravir, etravirine, and boosted-darunavir. *J Infect Chemother.* Jun 30: E-pub ahead of print, 2010.

Koga M, Kawana-Tachikawa A, Heckerman D, Odawara T, Nakamura H, Koibuchi T, Fujii T, Miura T, Iwamoto A. Changes in impact of HLA class I allele expression on HIV-1 plasma virus loads at a population level over time. *Microbiol Immunol.* Apr;54(4) 196-205, 2010.

中村仁美, 岩本愛吉. HIV 感染者の高齢化. *Geriatric Medicine.* 48 巻 10 号, 1337-1342. 2010.

## 伊藤俊広

原著論文による発表

Junko Hattori, Teiichiro Shiino, Hiroyuki Gatanaga, Shigeru Yoshida, Dai Watanabe, Rumi Minami, Kenji Sadamasu, Makiko Kondo, Haruyo Mori, Mikio Ueda, Masao Tateyama, Atsuhisa Ueda, Shingo Kato, Toshihiro Ito, Masayasu Oie, Noboru Takata, Tsunefusa Hayashida, Mami Nagashima, Masakazu Matsuda, Shiro Ibe, Yasuo Ota, Satoru Sasaki, Yoshiaki Ishigatsubo, Yoshinari Tanabe, Ichiro Koga, Yoko Kojima, Masahiro Yamamoto, Jiro Fujita, Yoshiyuki, Yokomaku, Takao Koike, Takuma Shirasaka, Shinichi Oka, Wataru Sugiura: Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Research* 2010(88), 72-79.

Seiichi Ichikawa, Noriyo Kaneko, Jane Koerner, Satoshi Shiono, Akitomo Shingae, Toshihiro Ito: Survey investigating homosexual behaviour among adult males used to estimate the prevalence of HIV and AIDS among men who have sex with men in Japan: *Sexual Health*, in press.

## 横幕能行

原著論文による発表

Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res.* 2010 Oct;88(1):72-9.

Hirano A, Takahashi M, Kinoshita E, Shibata M, Nomura T, Yokomaku Y, Hamaguchi M, Sugiura W. High performance liquid chromatography using UV detection for the simultaneous quantification of the new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine (TMC-125), and 4 protease inhibitors in human plasma. *Biol Pharm Bull.* 2010;33(8):1426-9.

Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Mamiya N, Utsumi M, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W. HIV-2 CRF01\_AB: first circulating recombinant form of HIV-2. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Jul 1;54(3):241-7.



**上田幹夫**

原著論文による発表

Junko Hattori, Teiichiro Shiino, Hiroyuki Gatanaga, Shigeru Yoshida, Dai Watanabe, Rumi Minami, Kenji Sadamasu, Mikiko Kondo, Haruyo Mori, Mikio Ueda, Masao Tateyama, Atsuhisa Ueda, Shingo Kato, Toshihiro Ito, Masayasu Oie, Noboru Takata, Tsunefusa Hayashida, Mami Nagashima, Masakazu Matsuda, Shiro Ibe, Yasuo Ota, Satoru Sasaki, Yoshiaki Ishigatsubo, Yoshinari Tanabe, Ichiro Koga, Yoko Kojima, Masahiro Yamamoto, Jiro Fujita, Yoshiyuki Yokomaku, Takao Koike, Takuma Shirasaka, Shinichi Oka, Wataru Sugiura : Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Research* 88: 72-79, 2010.

松井祥子, 安村敏, 喜多博文, 北啓一朗, 鳴河宗聡, 上田幹夫 : 第10回日本内科学会専門医部会北陸支部オープンカンファレンスまとめ 1ヵ月間に呼吸困難が進行した中年男性. *日本内科学会誌* 99(7) : 164-171, 2010.

**渡邊 大**

原著論文による発表

Watanabe D, Uehira T, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y and Shirasaka T. Sustained high levels of interferon-gamma during HIV-1 infection: Specific trend different from other cytokines. *Viral immunology*. 2010;23(6):619-25

Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, Tominari S, Nishida N, Uehira T, Shirasaka T. Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active antiretroviral therapy: A case report. *J Infect Chemother*. in press.

**藤井輝久**

書籍による発表

藤井輝久. 感染症 ウイルス性肝炎 HIV感染症に伴う肝胆道系合併症. 井廻道夫(編)【肝・胆道系症候群(第2版) その他の肝・胆道系疾患を含めて 肝臓編(上)】, 株式会社日本臨牀社, 大阪, 2010年, 64-69.

原著論文による発表

藤井輝久 エイズ検査の勧め方 広島市医師会だより 7(531), 4-6, 2010年

**南 留美**

原著論文による発表

Minami R, Yamamoto M, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E. Comparison of the influence of four classes of HIV antiretrovirals on adipogenic differentiation: the minimal effect of raltegravir and atazanavir. *J Infect Chemother*. Aug 13. 2010.

Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res*. Oct;88(1), 72-9, 2010.

田中沙希恵, 藤野達也, 堀田飛香, 原田浩, 中村辰巳, 高橋真梨子, 高濱宗一郎, 安藤仁, 南留美, 山本正弘. aqmanPCR法による HIV-RNA 定量の基礎的検討. *国臨協九州別冊*, vol10(1):1-6, 2010.

口頭発表

Some antiretroviral drugs increased the degree of steatosis in hepatitis B virus infected hepatocytes, Minami R, Takahama S, Ando H, Yamamoto M, XVIII International AIDS Conference, 18-23, July, 2010, Vienna, Austria.

**健山正男**

原著論文による発表

Hibiya K, Tateyama M, Tasato D, Atsumi E, Higa F, Fujita J. The extension mechanism of pulmonary Mycobacterium avium infection from primary focus to regional lymph nodes. *Kekkaku*, 86(1), in press. 2011.

Teruya H, Tateyama M, Hibiya K, Tamaki Y, Haranaga S, Nakamura H, Tasato D, Higa F, Hirayasu T, Furugen T, Kato S, Kazumi Y, Maeda S, Fujita J. Pulmonary Mycobacterium parascrofulaceum infection as an immune reconstitution inflammatory syndrome in an AIDS patient. *Intern Med*. 49:1817-21, 2010.

Hibiya K, Kazumi Y, Nishiuchi Y, Sugawara I, Miyagi K, Oda Y, Oda E, Fujita J. Descriptive analysis of the prevalence and the molecular epidemiology of Mycobacterium avium complex-infected pigs that were slaughtered on the main island of Okinawa. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 33:401-21, 2010.

健山正男. 日本における HIV 診療の現況. *日本臨床細胞学会九州連合会雑誌*, 40:15-21, 2010.

# 1 年目研究班

---



研究課題：多施設共同研究を通じた新規治療戦略作成に関する研究

課題番号：H22-エイズ-一般-001

研究代表者：岡 慎一（独）国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター センター長）

研究分担者：田邊 嘉也（新潟大学医歯学総合病院第二内科 助教）、田沼 順子（独）国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター 医師）

## 1. 研究目的

現在の治療ガイドラインは、すべて欧米による臨床試験の結果をもとに作られており、先進国でありながら日本の貢献度はゼロに近い。その原因の1つは、日本において多施設臨床試験を行う基盤が成熟していないことによる。そのような中、我々は、HIVに関する多施設臨床試験を行ってきた。今回の研究は、現在進行中の1)臨床研究（ET study）と新たに開始する2つの臨床研究（EACH cohort, SPARE 試験）からなる。国内で日本人による臨床研究を行わなければならない理由は、しばしば欧米のガイドラインに従うと、体格差や人種差などから予期せぬ副作用を経験することによる。また、新規の臨床研究では、2)日本人のHIV感染症の病状の進行を検証する臨床研究と、3)長期治療を見据えもっとも安全な治療薬の組み合わせを探索するための臨床試験を計画している。この班による多施設臨床研究を通じて、日本からの成績を世界に向け発信することを目的としている。ET studyは、米国NIHの臨床試験登録が済み、新しい臨床試験も登録予定である。また、主目的以外にも、日本国内で多施設前向き無作為割付け試験を継続的に行うことは、日本における臨床試験の基盤整備に貢献するところが大きい。

## 2. 研究方法

- ① ET studyでは、H22年度末で48週の観察期間を終了、データの固定を行う。今回の臨床試験は、症例数が不足し有効性の非劣性を証明することができないため、H22年度に報告した先行研究のQD studyと併せ、副作用を重点にまとめる予定である。
- ② 急性期の病状進行解析研究では、多施設のデータを収集するためのデータベース構築が終了した。この研究は、それぞれの協力施設がデータを収集するため、また、将来的には東アジアにも拡大していきたいために、East Asia Clinical HIV Cohort (EACH Cohort)と命名した。早期HIV感染者を対象とした多施設共同コホート研究を立ち上げ、体系的に臨床データを収集するシステムとデータベースを構築する。過去の成績より、年間10例以上の早期HIV感染者の登録を見込んでいる。最終的には慢性感染者も対象に含めてコホートの

拡大を図る。

- ③ 新しい治療法を目指した臨床試験では、H22年に参加見込みのある多施設により3回の研究会を開催、プロトコルを固定した。今回の試験は、LPV/r+TVDで治療している患者を組み入れ、くじ引きにて、同じ治療継続群とDRV/r+RALのNRTI spare群に割り付け、腎機能の経過を観察することを主目的とした多施設共同のRCTである。副次目的としてNRTI spareによる治療成功率や、脂質代謝異常の経過なども検討する。本臨床試験は、本研究の主目的をとり、（Switch to Prizista And Raltegravir to Evaluate estimated glomerular filtration rate）SPARE試験とした。

（倫理面への配慮）

すべての施設で倫理委員会の承認を得ることを前提とし、「臨床試験に関する倫理指針」（平成15年7月30日制定、平成20年7月31日全部改正、厚生労働省）および「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月17日制定、平成19年8月16日全部改正、平成20年12月1日一部改正）文部科学省、厚生労働省」に準拠して実施する。ET studyは、すべての参加施設の倫理委員会の承認済み。Each Cohortは、院内分については倫理委員会の承認済み。多施設への拡大に関しては、今年中に申請予定。SPARE試験は、平成23年1月の倫理委員会にて審査にかかる予定である。

## 3. 研究結果

- ① ET studyでは、平成22年3月末までの組み入れ数が、109例であり、予定していた210例には届かなかった。このため、非劣性を証明することが不可能であり、副作用を中心に解析予定である。現在48週目までの症例固定に向け経過観察中である。平成23年3月末ですべての症例の48週までのデータ固定ができるが、副作用を中心に結果を見るためには、96週まで経過観察する必要があるかもしれない。
- ② EACH Cohortでは、研究開始より平成22年12月現在までに、国立国際医療研究センターにおいて24例が早期HIV感染症と診断され、うち12例から研究参加の同意を得た。残りの12例中6例も、近日中に同意取得の見込

みである。すべて男性同性間の性的接触により国内で感染した者であった。また、エイズ拠点病院を中心に参加を呼びかけ、新たに2施設が、今年度中または来年度から本研究に参加する見込みとなった。

- ③ SPARE試験では、H22年に参加見込みのある多施設により3回の研究会を開催、プロトコルを固定した。今回の試験は、LPV/r+TVDで治療している患者を組み入れ、くじ引きにて、同じ治療継続群とDRV/r+RALのNRTI spare群に割り付け、腎機能の経過を観察することを主目的とした多施設共同のRCTである。副次目的としてNRTI spareによる治療成功率や、脂質代謝異常の経過なども検討する。本臨床試験は、本研究の主目的をとり、(Switch to Prizista And Raltegravir to Evaluate estimated glomerular filtration rate) SPARE試験とした。本年1月より、各施設順次倫理委員会に諮り、承認が得られた施設より臨床試験を開始していく。主目的を非劣性ではなく、腎機能の改善におくことにより、対象症例数を54例に絞ることができた。この数字は、今までのQD study, ET studyなどの組れ状況からしても達成可能と考えられる。

#### 4. 考察

いずれの試験も、今年度は途中経過であったり、準備期間であるため結果が出てはいない。しかし、今回の3つの多施設共同研究が行われることにより、

1. 日本人に特徴的なNRTIの副作用を明らかにすることができる。
2. 最近の日本人の病状の進行が明らかになり、HIV感染症の病態解明の大きな成果となる。
3. 新しい組み合わせによる治療法が可能となれば、長期治療を見据えた治療戦略が可能となる。

また、直接得られる研究成果以外にも、多施設共同臨床試験が継続的に行われることにより、日本の医療レベルの底上げが図られ、多施設 RCT を行う基盤整備にもつな

ると考えられる。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

ET studyにおいて、患者組み入れ数が予定数に達しなかった。国内での非劣性試験の難しさが明らかとなったが、この試験の経験をふまえ、SPARE試験の試験計画に役立ったことは、評価できる。EACH cohortとSPARE試験は、1年目として共に予定通りの進捗状況である。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

欧米には優れた研究成果を挙げている大規模な HIV 患者コホートが数多くある一方、本邦の観察研究は小規模な後向き試験が多かった。優れた研究成果を上げるためには、長期的な視点に立ち一定の規模をもつコホートを設立することが不可欠であり、本研究プロジェクトの社会的意義は大きい。現在の HIV 治療は、key drug と backbone としての NRTI2 剤がスタンダードとなっているが、日本人では、NRTI による毒性が問題になっている。NRTI を Spare する治療法が提唱できれば、新しい治療法としても注目度は高く、日本と同じ体重の小さなアジアの国々において非常に重要結果が得られ、貢献度は高いと考えられる。

##### 3) 今後の展望について

EACH cohort は、来年度は参加施設を増やし、運用規則等の整備を行う。運用規則が整ったところで、慢性感染者へ対象を拡大する予定であり、2000 名以上の患者データ登録を最終目標とする。SPARE 試験は、今年度中に 54 例の組み入れを終了し、一早く結果を出していきたい。

#### 6. 結論

3つの多施設共同研究は、予定通り進行している。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

今回の研究に関連する特許の出願予定はない。

## 研究発表

## 研究代表者

岡 慎一

- 1) 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.
- 2) Gatanaga H, 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) 24: F15-22, 2010.
- 3) 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* 12: 374-381, 2010,.
- 4) 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* 54: 1596-1602, 2010, Epub 2010 Feb 1.
- 5) Phan TT, Ishizaki A, Phung DC, Bi X, **Oka S**, and Ichimura H. Characterization of HIV type 1 genotypes and drug resistance mutations among drug-naive HIV type 1-infected patients in Northern Vietnam. *AIDS Res Hum Retroviruses* 26: 233-235, 2010.
- 6) Koizumi H, Hashimoto M, Fujiwara M, Chikata T, Borghan MA, Hachiya A, Kawashima Y, Takata H, Ueno T, **Oka S**, and Takiguchi M. Different *in vivo* effects of HIV-1 immunodominant epitope-specific CTLs on selection of escape mutant viruses. *J Virol* 84: 5508-5519, 2010, Epub 2010 Mar 24.
- 7) Kawashima Y, Kuse N, Gatanaga H, Naruto T, Fujiwara M, Dohki S, Maenaka K, Goulder P, **Oka S**, and Takiguchi M. Long-term control of HIV-1 by HIV-1 pol-specific CTLs in hemophiliacs carrying slow-progressing allele HLA-B\*5101. *J Virol* 84: 7151-7160, 2010,.
- 8) Gatanaga H, Oowa M, and **Oka S**. Introduction of TaqMan HIV-1 assay increased unnecessary drug resistance testing. *AIDS Patient Care* (Letter to the Editor) 24: 1-2, 2010.
- 9) Tanimoto T, Nguyen HC, Ishizaki A, Chung PT, Hoang TT, Nguyen VT, Kageyama S, **Oka S**, Pham VT, Ichimura H. Multiple routes of hepatitis C virus transmission among injection drug users in Hai Phong, Northern Vietnam. *J Med Virol* 82: 1355-1363, 2010.
- 10) Takarabe D, Rokukawa Y, Takahashi Y, Goto A, Takaichi M, Okamoto M, Tsujimoto T, Noto H, Kishimoto M, Kaburagi Y, Yasuda K, Yamamoto-Honda R, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kajio H, Kikuchi Y, **Oka S**, Noda M. Autoimmune Diabetes in HIV-Infected Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 May 19. [Epub ahead of print]
- 11) Tanuma J, Hachiya A, Ishigaki K, Gatanaga H, Lien TTM, Hien ND, Kin NV, Kaku M, and **Oka S**. Impact of CRF01\_AE-specific polymorphic mutations G335D and A371V in the connection subdomain of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcriptase (RT) on susceptibility to nucleoside RT inhibitors. *Microb Infect* 12: 1170-1177, 2010.
- 12) Nakamura H, Teruya K, Takano M, Tsukada K, Tanuma J, Yazaki H, Honda H, Honda M, Gatanaga H, Kikuchi Y, and **Oka S**. Clinical symptoms and courses of primary HIV-1 infection in recent years in Japan. *Intern Med* (in press)
- 13) Honda M, Ishisaka M, Ishizuka N, Kimura S, **Oka S** on behalf of Japanese Anti-HIV-1 QD Study Group. Open-label randomized multicenter selection study of once daily antiretroviral treatment regimen comparing ritonavir boosted atazanavir to efavirenz with fixed dose abacavir and lamivudine. *Intern Med* (in press)
- 14) Watanabe T, Murakoshi H, Gatanaga H, Koyanagi M, **Oka S**, and Takiguchi M. Effective recognition of HIV-1-infected cells by HIV-1 Integrase-specific HLA-B\*4002-restricted T cells. *Microb Infect* (in press)

- 15) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, **Oka S**, and Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res* 88: 72-79, 2010.
- 16) Mwimanzi P, Hasan Z, Tokunaga M, Gatanaga H, **Oka S**, and Ueno T. Naturally arising HIV-1 Nef variants conferring escape from cytotoxic T lymphocytes influence viral entry co-receptor expression and susceptibility to superinfection. *Biochem Biophys Res Commun* 2010 Nov 17. [Epub ahead of print]

**研究分担者**

田邊 嘉也

該当なし

田沼 順子

- 1) **Tanuma J**, Hachiya A, Ishigaki K, Gatanaga H, Lien TTM, Hien ND, Kin NV, Kaku M, and Oka S. Impact of CRF01\_AE-specific polymorphic mutations G335D and A371V in the connection subdomain of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcriptase (RT) on susceptibility to nucleoside RT inhibitors. *Microb Infect* 12: 1170-1177, 2010.
- 2) Nakamura H, Teruya K, Takano M, Tsukada K, **Tanuma J**, Yazaki H, Honda H, Honda M, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Clinical symptoms and courses of primary HIV-1 infection in recent years in Japan. *Intern Med* (in press)

## 研究課題： HIV 感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の探索と治療法確立に向けた全国規模多施設共同研究の展開

課題番号：H22-エイズ-一般-003

研究代表者：岡田 誠治（熊本大学エイズ学研究センター 教授）

研究分担者：渡邊 俊樹（東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授）、藤原 成悦（国立成育医療センター研究所母児感染研究部 部長）、味澤 篤（東京都立駒込病院感染症科 部長）、照井 康仁（癌研究会癌研有明病院血液腫瘍科 副部長）、永井 宏和（国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター血液腫瘍研究部 部長）、片野 晴隆（国立感染症研究所感染病理部 室長）、田沼 順子（国立国際医療研究センターエイズ治療研究開発センター 厚生労働技官）、萩原 将太郎（国立国際医療研究センター血液内科 医長）、上平 朝子（国立病院機構大阪医療センター感染症内科 医長）

### 1. 研究目的

HAART 導入後エイズが慢性疾患化した現在、エイズ関連悪性リンパ腫（以下エイズリンパ腫）はエイズ患者の長期予後を規定する最重要因子のひとつとなった。エイズリンパ腫は難治性・再発性であり、未だ標準的な治療法は確立していない。そのため、本邦におけるエイズリンパ腫の標準的な治療法の確立と治療抵抗性エイズリンパ腫に対する有効な新規治療法の開発は、エイズ対策として厚生労働行政上急務である。本研究では、エイズと悪性リンパ腫治療の最前線に立つエイズ治療専門医・血液腫瘍専門医と基礎研究者が有機的に提携し、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の治療プログラムの確立と新規治療薬の開発を軸に多面的治療戦略を展開する。

### 2. 研究方法

相互に関連のある3つの柱を軸に研究を行っている。

柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化プログラムと新規サルベージ療法開発に関する研究

エイズリンパ腫は予後不良であり、海外で開発されたエイズリンパ腫治療プロトコルは必ずしも日本人に適したものではない。そこで、日本におけるエイズリンパ腫の発生状況と治療状況を把握し、専門家により日本人に最適化された標準的治療法の「治療の手引き」を策定し、その普及を図る。合わせて標準的プロトコルを作成して、多施設共同治験を行う。また、病態解析に基づいた新規分子標的療法とサルベージ療法の考案と研究段階にある治療法の有効性を検討し、日本人エイズリンパ腫に有効な治療最適化プログラムを構築することを長期目標としている。

柱2 エイズリンパ腫の分子病態解析

日本人エイズリンパ腫の臨床病理学および分子生物学的解析を通じて、リンパ腫発生の分子メカニズムおよび化学療法耐性細胞出現の分子機構解明を試みる。また、予後因子として様々な遺伝子の関与を解析し、臨床にフィー

ドバックする。マイクロアレイ、miRNA 解析等による分子病態解析・発症機序解析に基づいたエイズリンパ腫の新たな分子標的療法と発症予防法の開発を目指す。更に、高度免疫不全マウス体内でヒト造血・免疫系を構築する系（ヒト化マウス）及びリンパ腫細胞が生着する系を用いて日和見エイズリンパ腫発生を再現する「エイズリンパ腫再現マウスモデル」を樹立し、その分子病態の解析から新たな治療法の開発及び治療法の標準化に資する。また、リンパ腫モデルマウス用いた治療薬の評価法を確立する。

（倫理面への配慮）

ヒト由来試料及び動物を用いた研究では、各施設の委員会の承認を得た上で、規則に従い実施している。ヒト試料を使用した研究では、医師により本研究の趣旨を説明し、同意を得られた方のみ同意書に署名をいただいた上で試料を採取する。試料は匿名処理を行うため個人情報が出ることとはなく、同意の撤回を可能にするなど人権擁護上の配慮を行っている。エイズ関連悪性リンパ腫の治療に関する多施設共同治験においては、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守してプロトコルを作成し、各共同臨床研究機関の倫理委員会の承認を得た上で、規則に従い実施する。

### 3. 研究結果

柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化プログラムと新規サルベージ療法開発に関する研究

エイズリンパ腫で最も多い慢性大細胞性リンパ腫と治療抵抗性リンパ腫の全国規模多施設共同臨床試験を開始し、症例登録を行っている。また、来年度のエイズパーキットリンパ腫臨床試験開始に向けて調査を行った。

本邦におけるエイズ関連原発性脳リンパ腫の現状についての調査結果を国際誌に公表した (*Eur J Haematol*, 2010)。2002-2008年に発症した23症例中、3年生存率は64%であった。治療にはHAARTと全脳放射線照射が有効であり、白質脳症の合併は長期生存例の21%

に合併するのみであった。本邦においては、諸外国よりエイズ関連原発性脳リンパ腫の予後が良好であることが示唆された。また、エイズに合併する血液悪性腫瘍についての全国調査を行った。その結果、白血病(19例) ホジキン病(16例)の合併が比較的多いことが判明した。

医家向けにエイズリンパ腫の総説を公表した。また、「エイズリンパ腫治療の手引き」改定のための情報収集を行った。平成23年度に「エイズリンパ腫治療の手引き」の改訂と「エイズ関連脳リンパ腫治療の手引き」の上梓を予定している。

#### 柱2 エイズリンパ腫の分子病態解析

エイズリンパ腫の病型分類と治療標的探索に資するためにエイズリンパ腫組織のmiRNA解析を行った。その結果miR-31の発現がエイズリンパ腫発症に関連していることが示唆された。また、リンパ腫細胞株を移植した悪性リンパ腫のマウスモデルを作成し、NF- $\kappa$ B阻害剤などの薬剤の効果を判定可能なエイズリンパ腫治療モデルを樹立した。本系を用いてプロテアーゼ阻害剤の抗腫瘍効果について検討した。

#### 4. 考察

本邦においてもエイズリンパ腫症例が増加していること、各施設が治療に苦慮していることが判明したため、「エイズリンパ腫治療の手引き」を作成した。日本人エイズリンパ腫の症例が少ないため、世界の状況を参考に現時点で最良と思われる治療法を示したが、今後症例を蓄積して、日本人に最適化された治療法を継続的に提示していくことが必要である。また、エイズリンパ腫で最も多いび慢性大細胞性リンパ腫と治療抵抗性リンパ腫の多施設共同研究を開始した。本研究により治療上の問題点が抽出され、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確立に大きく寄与することが期待できる。また、エイズリンパ腫の病態解析とそれに基づいた新規治療法の開発にはエイズリンパ腫の検体収集が必要であり、多施設共同研究はその母体として機能することも期待される。

エイズリンパ腫発症にはEBVの関与が指摘されていることから、EBVによるエイズリンパ腫発症マウスモデルとEBV陽性LCL細胞株を作成し、病態解析とこれらを標的とした治療薬開発を行っている。近年EBVが関与しないエイズリンパ腫が増加していることから、EBV陽性例と陰性例の遺伝子プロファイルの比較を行い、エイズリンパ腫の再分類と病態解明に資することが必要であろう。また、マウスモデルは、エイズリンパ腫研究と治療法開発において非常に有用なツールとなりうる。今後も、多施設

臨床研究を中心に、エイズリンパ腫の多面的治療戦略を展開することが必要である。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

日本におけるエイズ関連悪性リンパ腫の発症・治療状況を把握し、全国レベルの多施設共同研究を開始している。平成23年度に向けて「治療の手引き」改訂作業も進行しており、新規治療法確立に向けた基礎的研究・共同研究も順調に進んでいる。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

「治療の手引き」の策定及び多施設共同研究の展開は、各地域におけるエイズおよびエイズリンパ腫治療水準の向上に寄与する。また、エイズ臨床医と血液科専門医の相互理解が深まり、新たな病院間連携が生まれることは、広く患者の利益となる。更に、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法は、広くアジア民族の治療に応用可能であり、国際的貢献が期待できる。エイズリンパ腫の分子病態解析に基づくユニークな治療薬開発とモデルマウスの樹立は、学術的な意義が大きいきばかりでなく、長期的展望に立った本邦発の治療法の開発として国際的・社会的意義も大きい。

##### 3) 今後の展望について

「治療の手引き」を継続的に改定し、Up-to-dateな情報提供を行う。また、全国規模多施設共同研究の展開により、日本人に最適化されたエイズリンパ腫治療法の確立を目指す。更に、病態解析に基づいた予防法・新規治療法の開発とマウスを用いたエイズリンパ腫発症・治療モデルの樹立により、長期的展望に基づいたエイズリンパ腫の治療戦略を展開し、エイズリンパ腫の抑え込みを図る。

#### 6. 結論

エイズリンパ腫「治療の手引き」を策定し、全国レベルの多施設共同研究を開始した。また、エイズリンパ腫発症・治療マウスモデルの作成、NF- $\kappa$ B阻害剤の有用性についての知見を得るなどの研究の進展が認められた。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

抗HIV-1薬剤のスクリーニング系及びスクリーニング方法、特許第4528963号 登録日 平成22年6月18日  
生体イメージングに最適化された高度免疫不全マウス、

特願2010-118452 出願日：平成22年5月24日



## 研究発表（抜粋）

## 主任研究者

## 岡田誠治

- 1) Towata T, Komizu Y, Suzu S, \*Ueoka R, and \*Okada S ; Highly selective fusion and accumulation of Hybrid Liposomes into Primary Effusion Lymphoma Cells along with induction of apoptosis. *Biochem Biophys Res Comm* 393(3):445-448, 2010
- 2) Towata T, Komizu Y, Suzu S, Matsumoto Y, \*Ueoka R, and \*Okada S ; Hybrid liposomes inhibit the growth of primary effusion lymphoma in vitro and in vivo. *Leukemia Res* 34(7):906-911,2010
- 3) Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Hagiwara S, Watanabe T, Uehira T, Uchiumi H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kambe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Tateyama M, Okada S. Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol*. 2010 Jun;84(6):499-505
- 4) Chihara T, \*Suzu S, Hassan R, Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, Motoyoshi K, Kimura F, and \*Okada S. IL-34 and M-CSF share the receptor Fms but are not identical in biological activity and signal activation. *Cell Death Differ* 17(12):1917-1927,2010
- 5) 岡田誠治. エイズ関連悪性リンパ腫—その現状と治療戦略—. 医学の歩み 235(5):431-437, 2010
- 6) 岡田誠治. HIV/AIDS-最新の治療研究の進歩 - 悪性リンパ腫. 日本臨床 68(3):491-496, 2010
- 7) 岡田誠治. HIV-1 感染症と悪性腫瘍. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 65 HIV 感染症と AIDS. pp78-87

## 分担研究者

## 永井宏和

- 1) Nagai H, Ogura M, Kusumoto S, Takahashi N, Yamaguchi M, Takayama N, Kinoshita T, Motoji T, Ohyashiki K, Kosugi H, Matsuda S, Ohnishi K, Omachi K, Hotta T. Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* in press
- 2) Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Hagiwara S, Watanabe T, Uehira T, Uchiumi H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kambe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Tateyama M, Okada S. Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol*. 2010 Jun;84(6):499-505
- 3) ホジキンリンパ腫「血液疾患最新の治療2011-2013」 直江知樹、小澤敬也、中尾真二編 南江堂 pp224-227
- 4) Hodgkinリンパ腫の治療 「血液診療エキスパート 悪性リンパ腫」 金倉讓編 中外医学社 pp217-230

## 味澤 篤

- 1) 味澤篤. AIDS 関連悪性リンパ腫、血液診療エキスパート 悪性リンパ腫、pp297-300. 中外医学社(東京)、2010
- 2) 味澤篤他. HIV 感染者における HBV の動向と治療上の問題、医薬ジャーナル 46: 133-140, 201
- 3) 黒井克昌、山下年成、鈴木栄治、堀口和美、有賀智之、北川大、関根進、鶴田博美、今村顕史、味澤篤. ヒト免疫不全ウイルス感染症と免疫疾患. 乳腺の臨床 25:417-428, 2010.

## 照井康仁

- 1) Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Uchida T, Kasai M, Oyama T, Suzuki T, Kobayashi Y, Watanabe T, Azuma T, Mori M, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Ono C, Ohata J. Phase I study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy. *Cancer Sci*. 101(8):1840-1845, 2010
- 2) Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, Ishizawa K, Yamamoto J, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K; The Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2010, in press
- 3) 照井康仁 再発・治療抵抗性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 血液フロンティア 20(2) 29- 36、2010
- 4) 照井康仁 悪性リンパ腫 疾患別分子標的薬治療の現状と今後の展望 日本臨床 68(10) 1881-1888, 2010

## 片野晴隆

- 1) Katano H, Kano M, Nakamura T, Kanno T, Asanuma H, Sata T: A novel real-time PCR system for simultaneous detection of human viruses in clinical samples from patients with uncertain diagnoses. *J Med Virol* 2011; 83: 322-330.
- 2) Sakamoto K, Asanuma H, Nakamura T, Kanno T, Sata T, Katano H: Immune response to intranasal and intraperitoneal immunization with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in mice. *Vaccine* 28:3325-3332, 2010.
- 3) Kanno T, Sato Y, Nakamura T, Sakamoto K, Sata T, Katano H. Genotypic and clinico-pathological characterization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in Japan. *J Med Virol*: 82:400-406, 2010.

- 4) Kuroda M, Katano H, Nakajima N, Tobiume M, Ainai A, Sekizuka T, Hasegawa H, Tashiro M, Sasaki Y, Arakawa Y, Hata S, Watanabe M, Sata T: Characterization of quasispecies of pandemic 2009 influenza A virus (A/H1N1/2009) by de novo sequencing using a next-generation DNA sequencer. **PLoS One** 5:e10256, 2010

## 萩原将太郎

- 1) Hagiwara S, Akahara T, Nomoto K, Morotomi M, Ishizuka N, Miwa A, and Yoshida TO. Altered gut bacterial flora and organic acids in feces of patients undergoing autologous stem cell transplantation with quinolone-based antibacterial prophylaxis. **Gan to Kagakuryoho** 37(6):1075-1079,2010
- 2) 萩原将太郎 : HIV関連リンパ腫、HIV感染症とAIDSの治療1(2):31-35,2010

## 渡邊俊樹

- 1) Nakashima M, Ishii Y, Watanabe M, Togano T, Umezawa K, Higashihara M, Watanabe T, Horie R. The side population, a precursor of Hodgkin and Reed-Sternberg cells, as a target for NF- $\kappa$ B inhibitors in Hodgkin lymphoma. **Cancer Sci**, in press
- 2) Chi HT, Vu HA, Iwasaki R, Nagamura F, Tojo A, Watanabe T, Sato Y. Detection of exon 12 type A mutation of NPM1 gene in IMS-M2 cell line. **Leuk Res** 34(2);261-262, 2010

## 藤原成悦

- 1) Arai, A., Imadome, K., Fujiwara, S. and Miura O. Autoimmune hemolytic anemia accompanied by reactivation of an Epstein-Barr virus infection with suppressed CTL response to EBV-infected cells in an elderly man. **Inter Med** 49: 325-329, 2010.
- 2) Iwata S, Yano S, Ito Y, Ushijima Y, Gotoh K, Kawada J, Fujiwara S, Sugimoto K, Isobe Y, Nishiyama Y, Kimura H. Bortezomib Induces Apoptosis in T Lymphoma Cells and Natural Killer Lymphoma Cells Independent of Epstein-Barr Virus Infection. **Int J Cancer** in press

## 研究課題：HIVの構造、増殖、変異に関する研究

課題番号：H22-エイズ一般-003

研究代表者：佐藤裕徳（国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター 室長）

研究分担者：梁明秀（横浜市立大学医学部微生物学・分子生体防御学 教授）、足立昭夫（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授）、塩田 達雄（大阪大学微生物病研究所感染機構研究部門 教授）、本村和嗣（国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター 主任研究官）、村上努（国立感染症研究所エイズ研究センター 室長）、増田貴夫（東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科 准教授）、岡本尚（名古屋市立大学医学研究科 教授）、間陽子（理化学研究所ユニットリーダー）、岩谷靖雅（国立病院機構名古屋医療センター 室長）

### 1. 研究目的

HIVの構造、増殖、変異の知見は、エイズ対策の基礎研究から疫学、臨床応用研究に幅広く不可欠な基盤情報となる。しかし、国内には、これらを系統的に研究する組織は無い。そこで本研究では、HIVの基礎研究者が連携し、3年計画で、HIVの増殖制御分子の構造、並びに感染者体内に混在するウイルス準種の実態や変異による分子構造変化等の情報を蓄積し、感染・増殖阻害剤やワクチンを開発するための基盤情報を得る。

現在、生命科学において統合の重要性が高まっている。実験、自然界由来の材料の解析、コンピュータを用いたシミュレーション等の多様な解析アプローチを統合的に用い、複雑で動的な生命系の理解を目指すことは、ウイルス感染症の基礎・疫学・臨床研究分野においても極めて重要と考える。そこで本研究では、HIVの構造、増殖、変異の情報を多様な手法で組織的に収集・解析するとともに、原子・分子・細胞・個体の様々なレベルで情報を統合してHIVの形や性質のより良い理解を目指す。特に、感染症が発現する発端となり、創薬やワクチン開発の基盤となる蛋白質の相互作用の統合的な理解に重点を置いて進める。これにより、今後のHIV基礎研究の新たな解析手法や方向性が生まれ、我が国のエイズ対策の科学的基盤が拡充すると期待される。構造・増殖・進化の統合的研究は、組織的研究の実施で初めて可能となる。学術的にも重要かつ斬新な研究で、内外に類似の特色をもつHIV研究組織は無い。

### 2. 研究方法

ウイルス学、分子生物学、生化学、細胞生物学、ゲノム科学、ポストゲノム科学、計算科学、情報生物学等の多様な解析アプローチを用いてHIVの構造、増殖、変異の解析情報を収集する。並行して、関連情報を統合して解析する手法の研究を進める。

①研究代表者：研究企画・総括、HIVとその増殖因子の*in silico*構造解析、構造・機能・進化の統合的解析：HIVの感染と増殖の制御に関わる既知の蛋白質について、*in silico*構造解析により、相互作用表面の構造特性の情報を収集する。②無細胞系蛋白質合成系と蛍光分子相互作用を用いたHIVの増殖制御因子の網羅的同定（梁）：ポストゲノム科学の諸技術を用いて、HIV蛋白質の翻訳後修飾や細胞内結合蛋白質を基盤とした新たなウイルス-宿主相互作用の探索を進める。③HIV感染抵抗性因子の構造機能解析（塩田）：分子生物学の諸技術とstructure-guided mutagenesis等により、HIV感染抵抗性因子TRIM5 $\alpha$ とHIVの詳細な構造機能相関の解析を進める。④HIV感染制御因子とその解除因子の構造機能解析（岩谷）：APOBEC3Cタンパク単独のX線構造解析とstructure-guided mutagenesisにより、Vifが結合する相互作用部位を明らかにする。⑤HIVの感染制御因子の構造機能解析（村上）：Octa-Argを付加したHIV-1 Gag部分ペプチドの細胞内導入によるHIV複製制御の可能性を検証し、阻害の作用点と作用機序を明らかにする。⑥HIVゲノム逆転写制御因子の構造機能解析（増田）：分子生物学の諸技術と

structure-guided mutagenesis等により、HIV-1インテグラーゼとその結合蛋白質の構造機能相関の解析を進める。⑦HIVゲノム核移行制御因子の構造機能解析（間）：分子生物学や細胞生物学的手法等により、Vprとその結合因子のマクロフェージでのHIV-1複製における生物学的役割を明らかにする。⑧HIVゲノム転写制御因子の構造機能解析（岡本）：分子生物学・生化学・計算科学的手法により、HIVプロウイルスDNAのクロマチン構造と潜伏感染の制御因子の解析を進める。⑨新型シークエンサーを用いたHIV準種の包括的ゲノム解析（本村）：新型シークエンサーと生物情報学の技術を用い、感染者体内のウイルスの構造・性質・変化の情報を包括的に取得する。⑩HIV宿主指向性、感染力、増殖能の決定因子の解析（足立：平成23年度より野間口と交代）：ウイルス学・分子生物学的手法とstructure-guided mutagenesis等によりサル指向性HIV-1を構築し、個体レベルでHIV-1の宿主指向性、感染力、増殖能の変化を司るゲノム変異の情報を収集する。

（倫理面への配慮）

ヒト由来臨床材料を使う研究は、関連機関の倫理審査会の承認を得て、提供者本人に十分な説明を行い、承諾を得た上で行った。動物実験は、研究機関の倫理審査会の審議を受け、承認を得て行った。組換えDNA実験は、実験を実施する研究機関の承認を得て行った。

### 3. 研究結果

①HIVの酵素（逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼ）、構造蛋白質（カプシド、エンベロープ）、細胞の抗HIV蛋白質（テザリン）の*in silico*構造解析を進めた。実験データを取り入れて、HIVの増殖能、宿主域、薬剤耐性能、抗体や抗HIV蛋白質との相互作用の効率を司る領域の構造特性を複数明らかにした。産総研生命情報工学研究センターの藤博幸博士と共同で、蛋白質の構造と進化の情報を統合して、蛋白質の機能的な相互作用表面とアミノ酸を予測する新しい解析手法の研究を進めた。今後の検証に用いる解析基盤（解析プログラムとフローチャート）を構築した。

②HIVタンパク質の翻訳後修飾を基盤とした新たなウイルス-宿主相互作用の探索を進めた。HIV-1 Vpuと相互作用する13種類のヒトキナーゼを見出した。パイオインフォマティックの手法を用いて9種類に絞り、siRNAを用いて2次スクリーニングを行った結果、SCYL2がHIV-1のウイルス粒子産生に重要な役割を果たすことが明らかとなった。引き続き実施されたウイルス学的解析により、SCYL2はVpuの脱リン酸化を促進し、Vpuによるtetherin/BST-2の阻害をブロックすることで、ウイルス粒子形成を抑制することが示唆された。

③構造生物学の手法によりHIV感染抵抗性因子TRIM5 $\alpha$ とHIVの詳細な機能構造相関の解析を進めた。HIV-2カプシド蛋白質のTRIM5 $\alpha$ 感受性を制御するアミノ酸（120番目のアミノ酸）を発見し、*in silico*構造解析により相互作用表面の構造特性を原子レベルで明らかにした。

④APOBEC3 ファミリーの生体防御機構を活用した新たな機序による抗 HIV-1 薬剤の開発につながる基礎情報の収集を進めた。Structure-guided mutagenesis により、APOBEC3C の E106 番目のグルタミン酸が Vif の結合に必須であることを見出した。

⑤HIV-1 Gag部分ペプチドの細胞内導入による HIV 複製制御の可能性を検証した。HIV-1 マトリックス (MA) 由来部分ペプチドに Octa-Arg を付加して細胞内に導入すると、EC50 で数~数十 $\mu$ M の範囲で X4、R5 の両方のタイプの HIV-1 の複製を阻害することを見つけた。

⑥ HIV-1 インテグラーゼ (IN) とその結合蛋白質の機能構造相関の解析を進めた。HIV-1 IN の Val156, Ala57, Leu241, Leu242は、IN の Gemin2 結合を介して HIV ゲノムの逆転写反応と HIV の感染性を制御すること、逆転写反応には IN の 2-4 量体形成が重要であること、Gemin2 は IN の 4 量体化を促進すること、などを見つけた。

⑦樹状細胞およびマクロファージでの HIV-1 複製における Vpr とその結合因子の役割に関する解析を進めた。HIV-1 Vpr は、核膜孔に結合した後に、Imp $\alpha$  サブファミリーの 1 つ Npi1 依存的に核内に移行する事を見出した。

⑧HIV ゲノム転写制御因子の構造機能解析 (岡本): HIV プロウイルス DNA のクロマチン構造と潜伏感染に関する解析を進めた。Sp1 蛋白質が、ヒストンアセチル化による HIV プロウイルス転写抑制の制御に関わること、HDAC 蛋白質と細胞内で複合体を形成していることなどを見出した。

⑨次世代シーケンサーを用いた HIV 準種の包括的ゲノム解析 (本村): HIV-1 分子クローンをを用いて新型シーケンサーのエラーの種類と頻度を明らかにし、その情報を基にエラー補正法を構築した。感染者血液中の HIV-1 エンベロープ遺伝子の配列情報を網羅的に取得・解析し、Maraviroc や T20 耐性関連変異を持つ HIV-1 が治療前に存在しうることを示した。

⑩HIV-1 は宿主域が極めて狭く、HIV-1 の病原性発現機構の解明や新しい抗エイズ戦略の開発に用いる適切な感染・発症動物モデルが存在しない。そこで霊長類 HIV-1 感染モデル構築のための基礎研究を進めた。遺伝子工学的手法とサル細胞馴化により、カニクイザルで既報のサル指向性 HIV-1 より格段に効率良く増殖する HIV-1 (MN4Rh-3: X4 ウイルス) を得た。カニクイザルおよびアカゲザル細胞での複製効率を昂進させる変異を Env-SU および Pol-IN 領域に見出した。

#### 4. 考察

①~⑩の分担研究により、HIV 蛋白質、並びに HIV 増殖制御蛋白質の機能的な相互作用表面の構造特性と変化能の新知見が複数得られた。成果は、HIV の複製機構や性質変化の理解に繋がると共に、創薬やワクチン開発研究に重要な情報基盤となる。特に、HIV-1 IN と Gemin2 の研究成果は、HIV-1 感染初期での IN の機能的な関与を示し、新たな抗 HIV 戦略の開発基盤を提供するものと評価できる (⑥)。今後、機能的な相互作用表面の構造を明らかにしていくことで、新たな作用点をもつ抗 HIV 薬の開発が進むと期待される。

サル指向性 HIV-1 の構築も順調に進んだ (⑩)。HIV-1 のカプシド等のごく一部の変異がサル細胞での増殖能の劇的な変化に繋がることが示された。本研究の推進により、ほぼ HIV-1 のゲノム情報を持ちながら、サルで効率的に増殖するウイルスを創出するための技術基盤ができる。HIV-1 の個体レベルでの増殖機構と病原性発現機構の解明、並びに新しい抗エイズ戦略の開発に極めて重要な基盤となる。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

研究計画に沿い概ね達成された。特に、*in silico*構造解析情報と実験データを統合して HIV の増殖制御機構を解析する手法の運用は軌道に乗った。原子・分子レベルの知見と細胞・個体レベルの知見の統一的理解を可能とし、今後の研究の速度、効率、質の向上をもたらす手法として評価できる。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究の成果の大半は基礎ウイルス学の水準の高い専門誌に掲載されている。また、HIV の構造・増殖・進化の統合的研究は、科学的に重要かつ斬新な試みである。これらの点から、本研究の学術的・国際的意義は高いと考えられる。また、本研究の推進により、創薬やワクチン開発研究に重要な情報基盤、並びに今後の HIV 基礎研究の新しい方向性を支える技術基盤ができる。我が国のエイズ対策の科学的基盤が拡充し、間接的に公衆衛生行政と保健医療に貢献する。

##### 3) 今後の展望について

2年度目以降は、当初計画を継続しつつ、統合的な研究を進める。特に、創薬、ワクチン開発の基盤となる「蛋白質の相互作用」の統合的解析に重点を置く。①の研究で構築した手法を用いて、HIV/SIV や増殖制御蛋白質の機能的な相互作用部位や適応進化を司る部位を予測し、班員と共同で検証を進める。①の研究で得られる構造・機能、進化の情報、③や⑥の研究などで得られる増殖制御因子の情報、並びに⑨や⑩の研究で得られる個体レベルでの情報を統合し、*in vivo* で HIV-1 増殖の制御に関わるウイルス・細胞蛋白質の相互作用表面、構造特性、可変能を明らかにしていく。統合的研究の基盤形成のため、引き続き、計画に沿って①~⑩の分析的研究を続ける。以上の HIV の構造、増殖、変異に関する分析と統合の研究を進めることで、HIV-1 の複製と病原性の解明や新しい抗エイズ戦略開発の基盤が形成される。今後の HIV 基礎研究の新たな解析手法や方向性が確立し、我が国のエイズ対策の科学的基盤が拡充すると期待される。

#### 6. 結論

HIV の形や性質に関する重要な情報の収集と統合、および今後の HIV 基礎研究の新たな解析手法や方向性の確立に向けて、HIV の構造、増殖、変異に関する分析的研究と統合的研究を進めた。初年度の研究は、概ね順調に進んだ。特に *in silico* 構造解析情報と実験データを統合して HIV の増殖制御機構を解析する手法の運用は完全に軌道に乗った。2年度目以降は、当初計画を継続しつつ、統合的な研究を推進する。特に、蛋白質の相互作用の統合的理解に重点を置いて進める。新型シーケンサーや感染サルモデルの研究は高額な研究費を必要とする。経費削減の折、十分な量と質の解析の実施が危惧されるが、可能な範囲での推進を計る。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

(1) 増田貴夫、神奈木真理: インテグラーゼ N-末端領域を標的としたウイルス感染阻害剤、特許第4562290号 (特許庁)、8月26日、2010。

(2) 岡本尚: HIV複製阻害剤、特願 2010-177176 (特許出願中) (岡本、朝光、鈴木、宮田)。