

## 研究発表

## 研究発表

## 研究代表者

佐藤裕徳

- 1) Ode, H., Yokoyama, M., Kanda, T., and Sato, H. Identification of folding preferences of cleavage junctions of HIV-1 precursor proteins for regulation of cleavability. *Journal of Molecular Modeling*. [Epub ahead of print], 2010.
- 2) Kobayashi, T., Ode, H., Yoshida, T., Sato, K., Gee, P., Yamamoto, S., Ebina, H., Strebel, K., Sato, H., and Koyanagi, Y. Identification of Amino Acids in the Human Tetherin Transmembrane Domain Responsible for HIV-1 Vpu Interaction and Susceptibility. *J Virol.* 85(2) : 932-45, 2011.
- 3) Inagaki, N., Takeuchi, H., Yokoyama, M., Sato, H., Ryo, A., Yamamoto, H., Kawada, M., and Matano, T. A structural constraint for functional interaction between N-terminal and C-terminal domains in simian immunodeficiency virus capsid proteins. *Retrovirology.* 7 : 90, 2010.
- 4) Kono, K., Song, H., Yokoyama, Y., Sato, H., Shioda, T., and Nakayama E. Multiple sites in the N-terminal half of human immunodeficiency virus type 2 capsid contribute to rhesus monkey TRIM5 $\alpha$  susceptibility. *Retrovirology.* 7 : 72, 2010.
- 5) Onyango, C., Leligidowicz, A., Yokoyama, M., Sato, H., Song, H., Nakayama, EE., Shioda, T., de Silva, T., Townend, J., Jaye, A., Whittle, H., Rowland-Jones, S., and Cotton, M. HIV-2 Capsids Distinguish High and Low Virus Load Patients in a West African Community Cohort. *Vaccine.* 28 Suppl 2 : B60-7, 2010.
- 6) Gatanaga, H., Ode, H., Hachiya, A., Hayashida, T., Sato, H., Takiguchi, M., and Oka, S. Impact of human leukocyte antigen-B\*51-restricted cytotoxic T-lymphocyte pressure on mutation patterns of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *AIDS.* 24 : F15-22, 2010.
- 7) Gatanaga, H., Ode, H., Hachiya, A., Hayashida, T., Sato, H., and 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 etravirine. *Antimicrob Agents Chemother.* 54 : 1 596-602, 2010.
- 8) Yokoyama, M., Mori, H., and Sato, H. Allosteric regulation of HIV-1 reverse transcriptase by ATP for nucleotide selection. *PLoS One.* 5 : e8867, 2010.

## 研究分担者

足立 昭夫

- 1) Saito, A., Nomaguchi, M., Iijima, S., Kuroishi, A., Yoshida, T., Lee Y-J, Hayakawa, T., Kono, K., Nakayama, E E., Shioda, T., Yasutomi, Y., Adachi, A., Matano, T., and Akari, H. Improved capacity of a monkey-tropic HIV-1 derivative to replicate in cynomolgus monkeys with minimal modifications. *Microbes and Infection.* in press.
- 2) Nomaguchi, M., Doi, N., Fujiwara, S., Fujita, M., and Adachi, A. Site-directed mutagenesis of HIV-1 *vpu* gene demonstrates two clusters of replication-defective mutants with distinct ability to down-modulate cell surface CD4 and tetherin. *Frontiers in Microbiology* 1: 116. doi: 10.3389/fmicb.2010.00116, 2010.
- 3) Doi, N., Fujiwara, S., Adachi, A., and Nomaguchi, M. Growth ability in various macaque cell lines of HIV-1 with simian cell-tropism. *Journal of Medical Investigation* 57 : 284-292, 2010.
- 4) Fujita, M., Otsuka, M., Nomaguchi, M., and Adachi, A. Multifaceted activity of HIV Vpr/Vpx proteins: the current view of their virological functions. *Reviews in Medical Virology* 20 : 68-76, 2010.
- 5) Nagao, T., Yamashita, T., Miyake, A., Uchiyama, T., Nomaguchi, M., and Adachi, A. Different interaction between HIV-1 Vif and its cellular target proteins APOBEC3G/APOBEC3F. *Journal of Medical Investigation* 57 : 89-94, 2010.
- 6) Yamashita, T., Nomaguchi, M., Miyake, A., Uchiyama, T., and Adachi, A. Status of APOBEC3G/F in cells and progeny virions modulated by Vif determines HIV-1 infectivity. *Microbes and Infection* 12 : 166-171, 2010.
- 7) Jere, A, Fujita, M., Adachi, A., and Nomaguchi, M. Role of HIV-1 Nef protein for virus replication in vitro. *Microbes and Infection* 12 : 65-70, 2010.

## 塩田達雄

- 1) Onyango, CO., Leligidowicz, A., Yokoyama, M., Sato, H., Song, H., Nakayama, EE., Shioda, T., Silva, T., Townend, J., Jaye, A., Whittle, H., Rowland-Jones, S., and Cotton, M. HIV-2 Capsids Distinguish High and Low Virus Load Patients in a West African Community Cohort. *Vaccine.* 28S2 : B60-B67, 2010.
- 2) Nakayama, EE., and Shioda, T. Anti-retroviral activity of TRIM5 (alpha). *Reviews in Medical Virology.* 20 : 77-92, 2010.
- 3) Maegawa, H., Miyamoto, T., Sakuragi, J., Shioda, T., and Nakayama, EE. Contribution of RING domain to retrovirus restriction by TRIM5 $\alpha$  depends on combination of host and Virus. *Virology.* 399 : 212-220, 2010.
- 4) Wichukchinda, N., Nakajima, T., Saipradit, N., Nakayama, EE., Ohtani, H., Rojanawiwat, A., Pathipvanich, P., Ariyoshi, K., Sawanpanyalert, P., Shioda, T., and Kimura, A. TIM1 haplotype may control the disease progression to AIDS in a HIV-1-infected female cohort in Thailand. *AIDS.* 24:1625-31, 2010
- 5) Uttayamakul, S., Likansakul, S., Manosuthi, W., Wichukchinda, N., Kalambhaheti, T., Nakayama, EE., Shioda, T., and Khusmith, S. Effects of CYP2B6 G516T polymorphisms on plasma efavirenz and nevirapine levels when coadministered with rifampicin in HIV/TB co-infected Thai adults. *AIDS Research and Therapy.* 7:8, 2010
- 6) Kuroishi, A., Bozek, K., Shioda, T., and Nakayama, EE. A single amino acid substitution of the human immunodeficiency virus type 1 capsid protein affects viral sensitivity to TRIM5 $\alpha$ . *Retrovirology.* 7(1) : 58, 2010.

- 7) Sakuragi, JI., Sakuragi, S., Ohishi, M., and Shioda, T. Direct correlation between genome dimerization and recombination efficiency of HIV-1. *Microbes Infect.* 12 (12-13) : 1002-11, 2010.
- 8) Kono, K., Song, H., Yokoyama, M., Sato, H., Shioda, T., and Nakayama, EE. Multiple sites in the N-terminal half of simian immunodeficiency virus capsid protein contribute to evasion from rhesus monkey TRIM5alpha-mediated restriction. *Retrovirology.* 7(1) : 72, 2010.

## 梁 明秀

- 1) Kojima, Y., and Ryo, A. Pinning down viral proteins: A new prototype for virus-host cell interaction. *Frontiers in MICROBIOLOGY.* in press
- 2) Inagaki, N., Takeuchi, H., Yokoyama, M., Sato, H., Ryo, A., Yamamoto, H., Kawada, M., and Matano, T. A structural constraint for functional interaction between N-terminal and C-terminal domains in simian immunodeficiency virus capsid proteins. *Retrovirology.* 7 : 90, 2010.
- 3) Shimada, M., Yoshizaki, S., Jounai, N., Kondo, A., Ichino, M., Ryo, A., and Okuda, K. DNA vaccine expressing HIV-1 gp120/immunoglobulin fusion protein enhances cellular immunity. *Vaccine.* 28(31) : 4920-7, 2010.

## 本村和嗣

- 1) Sahbandar, IN., Takahashi, K., Motomura, K., Djoerban, Z., Firmansyah, I., Kitamura, K., Sato, H., Pohan, HT., and Sato, S. The Indonesian Variants of CRF33\_01B: Near-Full Length Sequence Analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010 Oct 19

## 村上 努

- 1) Miyakawa, K., Ryo, A., Murakami, T., Ohba K., Yamaoka, S., Fukuda, M., Guatelli, JG., and Yamamoto, N. BCA2/Rabring7 promotes tetherin-dependent HIV-1 restriction. *PLoS Pathogens.* In press.
- 2) Nakahara, T., Nomura, W., Ohba, K., Ohya, A., Tanaka, T., Hashimoto, C., Narumi, T., Murakami, T., Yamamoto, N., and Tamamura, H. Remodeling of Dynamic Structures of HIV-1 Envelope Proteins Leads to Synthetic Antigen Molecules Inducing Neutralizing Antibodies. *Bioconjugate Chem.*, 21:709-714, 2010
- 3) Murakami, T., and Yamamoto, N. The role of CXCR4 in HIV infection and its potential as a therapeutic target (Review). *Future Microbiology*, 5 : 1025-1039, 2010.

## 間 陽子

- 1) Xue, G., and Aida, Y. Discovery of a small molecule inhibitor of the interaction between HIV-1 proteins and cellular cofactors: a novel candidate anti-HIV-1 drug. *Current Chemical Biology.* 4 : 188-199, 2010.
- 2) Hagiwara, K., Murakami, T., Xue, G., Shimizu, Y., Takeda, E., Hashimoto, Y., Honda, K., Kondoh, Y., Osada, H., Tsunetsugu-Yokota, Y., and Aida, Y. Identification of a novel Vpr-binding compound that inhibits HIV-1 multiplication in macrophages by chemical array. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* in press, 2010.

## 岡本 尚

- 1) Victoriano, A. F. B. and Okamoto, T. Transcription therapy against HIV replication. *Vaccine.* 2010 in press
- 2) Imai, K., Togami, H., and Okamoto, T. Involvement of histone H3 Lysine 9 methyltransferase G9a in the maintenance of HIV-1 latency and its reactivation by BIX01294. *J. Biol. Chem.* 285 : 16538-16545, 2010.
- 3) Cueno, M.E., Hibi, Y., Karamatsu, K., Yasutomi, Y., Laurena, A. C., and Okamoto, T. Preferential expression and immunogenicity of HIV-1 Tat fusion protein expressed in tomato plant. *Transg. Res.* 19 : 889-895, 2010.
- 4) Cueno, M. E., Hibi, Y., Imai, K., Laurena, A., C., and Okamoto, T. Impaired plant growth and development caused by human immunodeficiency virus type 1 Tat. *Transg. Res.* 19 : 903-913, 2010.

## 増田貴夫

- 1) Ahmed, N., Hayashi, T., Hasegawa, A., Furukawa, H., Okamura, N., Chida, T., Masuda, T., and Kannagi, M. Suppression of human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) replication in macrophages by commensal bacteria preferentially stimulating toll-like receptor 4. *J. Gen. Virol.* In press.
- 2) Hayashi, T., Nishitsuji, H., Takamori, A., Hasegawa, A., Masuda, T. & Kannagi M. DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors enhances the transcription of HIV-1 through NF-κB. *Microbes Infect.* 12, 937-947, 2010.

## 岩谷靖雅

- 1) Ibe, S., Yokomaku, Y., Shiino, T., Tanaka, R., Hattori, J., Fujisaki, S., Iwatani, Y., Mamiya, N., Utsumi, M., Kato, S., Hamaguchi, M., and Sugiura, W. HIV-2 CRF01\_AB: first circulating recombinant form of HIV-2. *J. AIDS* 54:241-247, 2010.

研究課題：国内で流行する HIV 遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究

課題番号：H22- エイズ- 一般- 004

研究代表者：杉浦 互（国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 感染・免疫研究部 部長）

研究分担者：石ヶ坪良明（横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学 教授）、伊藤俊広（独）国立病院機構仙台医療センター血液内科 医長）、上田幹夫（石川県立中央病院 血液病治療部 部長）、内田和江（埼玉県衛生研究所 専門研究員）、太田康男（帝京大学医学部内科学講座）、加藤真吾（慶應義塾大学医学部微生物免疫学教室 助教）、湯永博之（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 室長）、木村昭郎（広島大学原爆放射線医科学研究所ゲノム疾患治療研究部門 血液内科 教授）、栗原 健（独）国立病院機構南京都病院 薬剤科科長）、小池隆夫（北海道大学大学院医学研究科病態制御学講座 教授）、近藤真規子（神奈川県衛生研究所 微生物部 主任研究員）、貞升健志（東京都健康安全研究センター 微生物部 副参事）、佐藤武幸（千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 部長・診療教授）、椎野禎一郎（国立感染症研究所感染症情報センター）白阪琢磨（独）国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター センター長）、巽 正志（国立感染症研究所 エイズ研究センター 第2室 室長）、健山正男（琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学講座 准教授）、田邊嘉也（新潟大学歯学総合病院 第2内科 助教）、仲宗根 正（国立感染症研究所 エイズ研究センター 第1研究グループ 主任研究員）、西澤雅子（国立感染症研究所 エイズ研究センター 第2研究グループ研究員）、福武勝幸（東京医科大学医学部臨床検査医学科 教授）、藤井 毅（東京大学医学研究所 先端医療研究センター 助教）、松下修三（熊本大学エイズ学研究センター 病態制御分野 教授）、南 留美（独）国立病院機構九州医療センター 感染症対策室 医師）、森 治代（大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 主任研究員）

## 1. 研究目的

我が国における薬剤耐性 HIV の発生動向とその分子疫学を明らかにし、それを踏まえて薬剤耐性 HIV 発生の予防法と薬剤耐性症例の治療法を立案する。

（必要性と目標）

目的達成のために以下5項目の研究に取り組む。

(1) 薬剤耐性動向調査研究：新規診断及び既治療症例における薬剤耐性 HIV の発生動向の把握を行うが、これは我が国で流行する薬剤耐性 HIV の現状を正確に把握する上で必要な研究である。

(2) 新規 HIV/AIDS 診断症例の疫学研究：HIV サブタイプの同定、指向性の解析、感染時期の推定、肝炎などの合併感染症の有無を調査するが、これは疫学調査情報の質を高め、HIV 感染症の現状を理解するために必要な研究である。

(3) 薬剤耐性遺伝子検査の標準化研究：本研究では薬剤耐性 HIV 遺伝子検査の外部精度管理の実施と検査標準化を目指す。我が国における薬剤耐性検査の質を維持する上で必要な研究である。

(4) 薬剤血中濃度モニタリング研究：本研究では新薬を含め薬剤血中濃度測定検査の提供とデータの解析を実施するが、これは適切な服薬実現に必要である。

(5) 情報統合・分析研究：調査・研究成果を統合するデータベースを構築するが、調査研究で得られる膨大な情報処理ならびに調査結果からの有益な情報の抽出に必要である。

## 2. 研究方法

本研究は目的を達成するために以下の計画に沿ってそれぞれの研究項目を遂行する。

(1) 薬剤耐性動向調査研究：我が国における薬剤耐性 HIV の動向を把握するために新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV 調査を実施する。新規に HIV/AIDS と診断された症例を対象にプロテアーゼ (PR) 領域 (297bps)、逆転写酵素 (RT) 領域 (720bps)、インテグラーゼ (IN) 領域 (864bps) の遺伝子配列解析を行う。薬剤耐性変異の判定には Stanford database と International AIDS Society-USA の基準を合わせたものを用いる。自施設で薬剤耐性検査を実施する場合は以下項 (3) で実施する外部精度管理への参加を義務づける。

(2) 新規 HIV/AIDS 診断症例の疫学研究：我が国における HIV 感染症の実態を正確に把握するために次の研究を行う。(i) 新規 HIV/AIDS 診断症例のサブタイピング：Env C2V3 領域 (300bps) および Gag p17 領域 (480bps) の遺伝子配列解析と系統樹解析を行う。また、Env 配列を用いて指向性を調査する。(ii) 感染時期の推測：BED アッセイと avidity アッセイによる感染時期の推測を実施する。(iii) 微少薬剤耐性集属の検出：潜在する薬剤耐性株の検出技術開発および調査を行う。代表的な PR と RT 阻害剤耐性変異を対象に高感度 PCR、LC-MS、次世代シーケンサ

FLEX システムなど複数の手法を用いての解析を実施する。

(iv) 合併する感染症の調査：特に B 型肝炎、C 型肝炎の合併の有無について調査を行う。

(3) 薬剤耐性検査の質的管理研究：今までに決定した PR 領域および RT 領域の遺伝子配列解析の研究班推奨基準測定法と研究班実用校正物質の確認を行う。さらに、IN 領域等の遺伝子配列解析についても研究班推奨基準測定法と研究班実用校正物質を作成し標準化を進めていく。年 1 回の外部精度管理の実施を予定している。自施設で薬剤耐性検査を実施している機関に試験サンプル (3-5 検体) を送付し、検査法の確認と検査精度の評価を行う。

(4) 薬剤血中濃度モニタリング研究：抗 HIV 薬剤の血中濃度を指標に至適治療の実践するために次の検査・研究を実施する。(i) 血中濃度測定検査の提供：ホームページ (HP) を利用した血中濃度測定検査を提供する。(ii) 技術開発研究：新薬の血中濃度測定法を開発する。(iii) 薬物動態解析研究：新薬の薬物動態を解析することで、日本人に対する抗 HIV 薬剤の用法用量の妥当性について検討する。

(5) 情報統合・分析研究：膨大な調査研究データを統合し、分析することにより有益な情報を抽出し、薬剤耐性 HIV の予防法と治療法の立案に活用するために次の研究を行う。(i) データベースの構築：研究班として薬剤耐性検査等の結果を登録管理するためのデータベースを構築する。(ii) HP を介しての情報提供：薬剤耐性検査 HP では本研究班の調査に関する情報提供を、薬剤血中濃度測定 HP では相互作用データベースに抗 HIV 薬剤に関する情報の提供を、またそれぞれの HP で最新の学会報告、文献等から収集した情報を掲示する。

（倫理面への配慮）

研究の実施に当たっては疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年 8 月 16 日改定）で定めた倫理規定等を遵守すると共に必要に応じて施設ごとの倫理委員会の承認を得るものとする。薬剤耐性 HIV の発生機序に関する研究では実施にあたり臨床研究に関する倫理指針（平成 16 年厚生労働省告示第 459 号）で定めた倫理規定等を遵守するとともに、必要に応じて施設ごとの倫理委員会の承認を得るものとする。

## 3. 研究結果

研究班 1 年目として以下の成果を上げた。

(1) 薬剤耐性動向調査研究：新規 HIV/AIDS 診断症例については本抄録執筆時点で平成 22 年上半期 (1 月～9 月) の情報が収集されており粗集計の結果、430 症例の遺伝子配列が集められている。そのうち 56 例 (13.0%) の薬剤耐性症例が同定された。薬剤クラス別内訳は核酸系 RT 阻害剤 (NRTI) : 24 例 (5.6%)、NNRTI : 9 例 (2.1%)、PI : 28 例 (6.5%)、INI : 0 例 (0%)、また 2 クラス以上の耐性を持つ症例が 5 例 (1.2%) であった。興味深い事に今回のデータでは耐性変異の検出頻度に明確な地域差が認められてお

り、東海地方に 24.5%と他の地域と比して高い値が確認された。

(2) 薬剤耐性 HIV 発生機序の解析研究：薬剤耐性 HIV 伝播の背景について明らかにするために、感染時期を推測する BED アッセイは現時点で 211 例に実施した (収集症例の 49%)。サブタイプに関しては 87.4%が Subtype B であった。指向性検査については Env C2V3 領域の遺伝子配列からの評価プログラム (Geno2Pheno) による推測を取り入れており、116 検体について行った結果 89%が R5 指向性、11%が X4 指向性と判定された。肝炎の合併率は HBV が 12.8%、HCV が 3.3%であった。潜在する薬剤耐性ウイルスの検出に関しては今までの解析から耐性検出頻度が約 1.5 倍高くなる事が明らかになっており、名古屋医療センターで平成 22 年に診断された症例について定量 PCR 法で解析中である。新たな手法として ultra deep sequencing による方法を開発したが、この手法により 0.5%までの微小集簇の検出に成功した。

(3) 薬剤耐性検査の質的管理：本研究班に参加している施設のうち自施設で薬剤耐性検査を実施している 9 施設および民間検査会社 2 社の合計 11 施設が参加し、外部精度管理を実施した。参加各施設に 5 サンプル送付し、検査精度の評価を行った。その結果いずれの施設も精度の高い検査を実施している事が確認された。

(4) 薬剤血中濃度測定研究：平成 22 年度 11 月末までに 12144 件の HP へのアクセスがあり、パスワード取得者は 202 名になった。また平成 22 年 4 月～11 月末までで 626 件の検査が行われた。CCR5 阻害剤マラビロックに関しても血中濃度測定が可能となり、運用を開始した。

(5) 情報統合・分析研究：研究班で収集した遺伝子情報を統合するデータベースの作製に着手した。また、効率よく情報を登録するためのインターフェースについても作製し、班員に配布した。登録インターフェースについては班員が使用した上でより使いやすいものに変更・修正をかけていく予定である。既に収集された情報のうち CRF01\_AE 症例 280 例を用いて、ベイズ法に基づく遺伝子配列の系統解析を行った。その結果 CRF01\_AE 症例が scale-free network を形成しており、且つその中心に IVDU 症例が存在する事が推測された。

#### 4. 考察

新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性の動向調査は本研究班としては初年度だが、既に我々が報告してきた平成 15 年からの調査も合わせると 8 年間のデータが蓄積されている。過去のデータを見てみると平成 15 年:5.9%、16 年:5.1%、17 年:8.0%、18 年:7.0%、19 年:9.9%、20 年:8.3%、21 年:8.7%と平成 20 年以降は 8～9%の間で推移しており耐性変異の検出頻度は頭打ちに見えていたが、本年度の結果は再び増加に転じているように危惧される。観察される変異の種類を見ると毎年必ず検出されるものがある。これは 3TC/FTC 耐性変異 M184V、AZT 耐性変異 T215X、エファヴィレンツ耐性 K103N、そしてプロテアーゼ阻害剤耐性変異 M46I/L であるが、このような変異を有する HIV 株は既に流行株の一つとして定着し、感染が拡大していると考えられる。また、これらの変異はいずれも抗 HIV 療法を受けている集団においても高い頻度で観察されるものである。これは薬剤耐性変異株の源が抗 HIV 薬治療群であることを考えると妥当な相関と考えられる。高感度薬剤耐性変異検出法では検出頻度が 1.5 倍に跳ね上がるが、その臨床的な意義に関しては今後の臨床経過を追跡する必要がある。指向性解析では約 1 割が X4 指向性と判定されたが、対象症例がいずれも新規 HIV/AIDS 診断症例である事を考えると興味深い結果である。CRF01\_AE 症例のベイズ法による遺伝子系統解析では CRF01\_AE の感染が scale-free network であることが推測され、そのネットワークのハブとして IVDU の存在が浮か

び上がってきた。これは予防啓発を担う研究班との連携も視野に結果の考察と活用について検討をしていく必要があると考えている。同様の解析を subtype B についても実施し、そのハブ (恐らく subtype B でも scale-free network の形をとると予測される) がどこにあるか探索したい。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の調査研究は、高い捕捉率を達成しており、目的を達成したと評価する。治療患者における薬剤耐性の状況については調査方法の検討にとどまっている。薬剤耐性 HIV の薬剤耐性 HIV 発生機序の解析研究については BED アッセイ、サブタイピング、指向性検査いずれも調査項目として参加施設において実施されており本年度の目標は概ね達成している。薬剤耐性検査の質的管理に関しては外部精度管理を実施し、参加 11 施設のいずれにおいても高い精度で検査が実施されている事を明らかにすることができ本年度の目的は達成された。血中濃度測定研究についてはマラビロックの測定法が完成し、臨床現場においても活用されており目的は達成した。情報統合に関してはデータベースや入力インターフェースの設計・構築が順調に進められている。また分析としては臨床並びに予防啓発活動現場に有益な情報の抽出に取り組んでいる。以上本研究班初年度の目的は概ね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

新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV 調査は各国で行われているが、国内の捕捉率が半数近くに達する調査研究は我々の研究班のみであり、国際学会等で発表した際に我々のデータは大きな関心を持たれている。最近抗 HIV 薬剤による予防が有効な戦略として脚光を浴びつつあるが、補足率の高い我々の調査結果からは精度の高い感染ネットワークの分析が可能であり、予防介入の標的の特定を検討する際に貴重な情報になると思われる、その社会的意義は大きい。外部精度管理による薬剤耐性検査の質的管理研究は、国内何処でも同質の薬剤耐性検査を受けられる検査体制を実現させ、その臨床的・社会的意義は大きい。治療薬剤血中濃度測定はアドヒアランスを維持し至適治療を行う上での有用な情報として臨床現場で活用されており、その社会的意義は大きい。

##### 3) 今後の展望について

新規 HIV/AIDS 診断症例の調査に関しては、国内の HIV 感染動向の把握だけでなく、抗 HIV 療法の進歩による薬剤耐性症例の減少 (2%)、そして治療の早期開始 (CD4 350 個/mm<sup>3</sup>) が薬剤耐性 HIV の伝播にどのように影響するのか見極めるためにも引き続き捕捉率のさらなる向上を目指しながら継続していく事が必要である。収集した遺伝子情報の分析に、バイオインフォマティクスの手法を取り入れて、予防・臨床に有益な情報を抽出していくことが今後の重要な課題である。今後、予防介入等を担当する研究班との研究連携について検討していきたい。

#### 6. 結論

新規 HIV/AIDS 診断症例および治療中の症例の薬剤耐性の調査を実施した。薬剤耐性検査の標準化作業と外部精度管理を実施し、本邦ではいずれの地域においても同質の薬剤耐性検査が実施されている事が確認された。血中濃度測定に関しては検査の受付と HP での情報公開を行った。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

該当無し

## 研究発表

## 研究代表者 杉浦 互

- 1) ○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.* 88(1):72-9, 2010.(この論文では研究分担者の椎野禎一朗、瀧永博之、南留美、貞升健志、近藤真規子、森治代、上田幹男、健山正男、小池隆夫、白阪琢磨が共著となっている)
- 2) ○Bandaranayake RM, Kolli M, King NM, Nalivaika EA, Heroux A, Kakizawa J, Sugiura W, Schiffer CA. The effect of clade-specific sequence polymorphisms on HIV-1 protease activity and inhibitor resistance pathways. *J Virol.*84(19):9995-10003, 2010.
- 3) ○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.* 54(3):241-7, 2010.
- 4) ○ Saeng-aroon S, Tsuchiya N, Auwanit W, Ayuthaya PI, Pathipvanich P, Sawanpanyalert P, Rojanawiwat A, Kannagi M, Ariyoshi K, Sugiura W. Drug-resistant mutation patterns in CRF01\_AE cases that failed d4T+3TC+nevirapine fixed-dosed, combination treatment: Follow-up study from the Lampang cohort. *Antiviral Res.* 87(1):22-9, 2010.

## 研究分担者

## 貞升健志

- 1) 長島真美、新開敬行、高野智香、尾形和恵、吉田 勲、原田幸子、塚本良治、林 志直、貞升健志、甲斐明美. 東京都内公的検査機関におけるHIV 検査 件数についての解析(2008-2009年). 第24 回日本エイズ学会、2010 年、東京

## 瀧永博之

- 1)○ 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.
- 2)○ Gatanaga, H., Ode, H., Hachiya, A., Hayashida, T., Sato, H., Takiguchi, M., Oka, S. Impact of human leukocyte antigen B\*51-restricted cytotoxic T-lymphocyte pressure on mutation patterns of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *AIDS* 24: F15-22, 2010.
- 3)○ Tanuma, J., Hachiya, A., Ishigaki, K., Gatanaga, H., Minh Lien, T.T., Hien, N.D., Van Kinh, N., Kaku, M., 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. *Microbes Infect.* 12: 1170-1177, 2010.

## 石ヶ坪良明

- 1) 松井周一、上田敦久、安達理恵、竹林早苗、小田みどり、松山奈央、筑丸寛、白井輝、石ヶ坪良明、西川能治. 当院におけるラルテグラビルの使用経験. 第24 回日本エイズ学会、2010 年、東京

## 桑原健

- 1)桑原 健 : 抗HIV 薬のリスク、調剤と情報16(9) : 1197-1200、2010

## 藤井 毅

- 1)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, 2011.
- 2)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.* 54(4):196-205, 2010.

## 白阪琢磨

- 1) 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.* in press.
- 2) Taniguchi T, Ogawa Y, Kasai D, Watanabe D, Yoshikawa K, Bando H, Yajima K, Tominari S, Shiiki S, Nishida Y, Uehira T and Shirasaka T. Three cases of fungemia in HIV-infected patients diagnosed through the use of mycobacterial blood culture bottles. *Intern Med.*49(19): 2179-2183, 2010

## 南 留美

- 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.* Aug 13, 2010.
- 2) 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),1-6,2010.1

## 森 治代

- 1)森 治代、小島洋子、川畑拓也. HIV-1 重複感染例の検出. 第24 回日本エイズ学会、2010 年、東京

## 小池隆夫

- 1) 遠藤知之、後藤秀樹、白鳥聡一、渡部恵子、杉田純一、重松明男、小原雅人、藤本勝也、西尾充史、近藤健、橋野聡、田中淳司、今村雅寛、佐藤典宏、小池隆夫. HAART 開始後のHIV-RNA 早期抑制の臨床的意義に関する検討. 第24 回日本エイズ学会、2010 年、東京

## 木村昭郎

- 1)Mihara, K., Yanagihara, K., Takihara, Y., Kimura, A. et al : Synergistic and persistent effect of T-cell immunotherapy with anti-CD19 or anti-CD38 chimeric receptor in conjunction with rituximab on B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 151(1): 37-46, 2010.

## 上田幹夫

- 1) 下川千賀子、安田明子、表 志穂、亀井勝一郎、山田三枝子、上田幹夫. 当院における抗HIV 薬レジメンの変更状況について. 第24 回日本エイズ学会、2010 年、東京

## 松下修三

- 1) Narumi T., Ochiai C., Yoshimura K., Harada S., Tanaka T., Nomura W., Arai H., Ozaki T., Ohashi N., Matsushita S., Tamamura H. CD4 mimics targeting the HIV entry mechanism and their hybrid molecules with a CXCR4 antagonist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20:5853-5858, 2010.
- 2) Yoshimura K., Harada S., Shibata J., Hatada M., Yamada Y., Ochiai C., Tamamura H., Matsushita S. Enhanced exposure of human immunodeficiency virus type 1 primary isolate neutralization epitopes through binding of CD4 mimetic compounds. *J Virol*, 84:7558-7568, 2010.
- 3) Hatada M., Yoshimura K., Harada S., Kawanami Y., Shibata J., Matsushita S. HIV-1 evasion of a neutralizing anti-V3 antibody involves acquisition of a potential glycosylation site in V2. *J Gen Virol*, 91: 1335-1345, 2010.
- 4) Yamada Y., Ochiai C., Yoshimura K., Tanaka T., Ohashi N., Narumi T., Nomura W., Harada S., Matsushita S., Tamamura H. CD4 mimics targeting the mechanism of HIV entry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 20: 354-358, 2010.

## 巽 正志

- 1) Iwabu Y, Kinomoto M, Tatsumi M, Fujita H, Shimura M, Tanaka Y, Ishizaka Y, Nolan D, Mallal S, Sata T, Tokunaga K. Differential anti-APOBEC3G activity of HIV-1 vif proteins derived from different subtypes. *J Biol Chem*. 285: 35350-35358, 2010

## 伊藤俊広

- 1) Seichi 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* 2010(7), in Press.

## 加藤真吾

- 1) Ibe S., Yokomaku Y., Shiino T., Tanaka R., Hattori J., Fujisaki S., Iwatani Y., Mamiya N., Utsumi M., O Kato S., Hamaguchi M., Sugiura W. HIV-1 CRF01\_AB: First circulating recombinant from of HIV-2. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 54(3):241-247. 2010
- 2) Shima-Sano T., Yamada R., Sekita K., Hankins R. W., Horr H., Seto H., Sudo K., Kondo M., Kawahara K., Tsukahara Y., Inaba N., Kato S., Imai M. A human immunodeficiency virus screening algorithm to address the high rate of false-positive results in pregnant women in Japan. *PLoS One* 5(2):e9382, 2010

## 太田康男

- 1) Yoshino Y, Kitazawa T, Tatsuno K, Oota Y, Koike K: Cryptococcal Pleuritis Containing a High Level of Adenosine Deaminase in a Patient with AIDS. A Case Report, *Respiration*, 79(2) 153-156, 2010

## 近藤真規子

- 1) Sano T, Yamada R, Sekita K, Hankins RW, Hori H, Seto H, Sudo K, Kondo M, Kawahara K, Tsukahara Y, Inaba N, Kato S, Imai M: A Human Immunodeficiency Virus Screening Algorithm to Address the High Rate of False-Positive Results in Pregnant Women in Japan. *PLoS ONE*, 5, e9382, 2010.

## 西澤雅子

- 1) M. Nishizawa, J. Hattori, W. Heneine, J.A. Johnson, W. Sugiura. Sensitive testing identifies a greater prevalence of transmitted HIV drug resistance in Japan. 5th International Workshop on HIV Transmission, 2010, Vienna, Austria

## 椎野禎一郎

- 1) 椎野禎一郎、貞升健志、長島真美、服部純子、杉浦 互、国内感染者集団の大規模塩基配列解析: CRF01\_AE の動向と微小系統群の同定. 第24 回日本エイズ学会、2010 年、東京

## 仲宗根正

- 1) 仲宗根正、熊倉 成、村上 努、山本直樹. KRH-3955 単回内服によるSHIV/サルモデルでの長期感染予防効果. 第24回日本エイズ学会、2010 年、東京

## 健山正男

- 1) 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.

## 田邊嘉也

- 1) 村山正晃、池野良、児玉泰光、田邊嘉也、川口 玲、山崎さやか、加藤真吾、高木律男. 唾液中ウイルスと血中ウイルスの定量値とウイルスRNA 鎖の比較. 第24 回日本エイズ学会、2010 年、東京

## 福武勝幸

- 1) 四本美保子、村松 崇、清田育男、大瀧 学、尾形享一、鈴木隆史、天野景裕、山元泰之、福武勝幸. 血液培養にて結核菌陽性を呈しRaltegravir に短期間で耐性化が認められた抗HIV 療法ナイーブ症例. 第24 回日本エイズ学会、2010 年、東京

研究課題：外国人のHIV予防対策とその介入効果に関する研究

課題番号：H22-エイズ-一般-005

主任研究者：仲尾 唯治（山梨学院大学経営情報学部 教授）

分担研究者：沢田 貴志（神奈川県勤労者医療生活協同組合港町診療所 所長）、樽井 正義（慶應義塾大学文学部 教授）

1. 研究目的

本研究の目的は外国人の HIV 予防と早期受診を実現するための方策の検討にある。この目的はまた HIV に対するユニバーサル・アクセスの実現の一端を担うものであり、国際的に求められている課題でもある。

われわれが行った先行研究（「個別施策層に対する HIV 感染予防対策とその介入効果の評価に関する研究」：以下「先行研究」と略す）では、国際社会との連携のもと、外国人参加による啓発や診療内容の改善を通すことによって、早期受検・受診を促す一定の成果が出たと考えることができる。もちろん、この成果にはここ数年改善しつつある出身国側の医療状況の変化も影響していると考えられる。

しかしながら、これらは一定の限られた条件下の結果であるため、その拡大や比較検討を通した普遍性の獲得が必要となる。そこで、本研究においてはそれを担保すべく、つぎのような研究計画を立案した。

なお、本年度は研究初年度に当たるため、今後の成果を見据え、準備的な研究内容に限定した。

2. 研究方法

① 外国人の HIV 予防と早期受診を促進するプログラムの開発とその効果の検討

a. プログラム開発と介入：(a)長野県佐久地域においてタイ人を対象とする早期受検・受診を阻害する要因についての質的調査 (b)佐久地域と南関東におけるエスニックコミュニティへの啓発と調査協力キャンペーンの実施（主な訴求点：調査の意義、通訳・カウンセリング・抗体検査の無料提供ならびに陽性者への CD4・ウイルス量測定の無料提供）。(c)南関東において早期受診が実現されつつある先行対応モデル受け入れ医療機関での上記啓発キャンペーンを受けた継続動向調査 (d)佐久地域の協力医療機関における上記啓発キャンペーンを受けた動向調査の開始と電話相談窓口の開設。

② 出身国及び日本での医療アクセスの現状調査とその検討

b. 国内外における継続的情報の収集・整理：拠点病院等からの相談に対応して各国の医療事情を調査。

c. 帰国者へのフォローアップ調査：帰国時に医療機関の紹介を行った事例について、その後の受療動向についての把握に努めた。

d. 大きく変わってきている各国の HAART 治療開始推奨基準の変更を受け、出身国情報の収集の際に併せて医療機関や NGO 等に実情問い合わせを行った。

③ 主たる拠点病院における外国人診療困難要因の検討

e. ニーズや問題提起に基づく検討：都内の拠点病院対象

のセミナーを開催した際の困難要因調査、シェアに寄せられた相談のまとめ、日本エイズ学会等における情報交換を行った。

④ あるべき制度や施策の実現に向けての検討

f. 無保険者に対する医療提供についての海外先進例調査：第 18 回世界エイズ会議、Global Fund 等国際社会との交流ならびにカナダへの訪問調査を行った。

g. 日本からの国際社会への情報の発信：マラヤ大学で開催された第 6 回国際保健医療行動科学会議での報告・討論。

h. 海外の国際ネットワークとの情報交換とアドボカシー：韓国を訪問。韓国エイズ予防連盟、外国人医療協会など NGO や学識経験者と情報交換を行った。

（倫理面への配慮）

セミナーで取りあげた事例検討では、年齢や受診日時などを伏せ個人が特定される可能性のある情報を排除。参加者からの情報収集については、所属機関名も含め解らないよう無記名回収。CD4 等測定値の研究班への告知については、多言語の説明書を作りインフォームド・コンセントを明確に得よう配慮した。

3. 研究結果

1. 早期受検・受診を阻害する要因についての質的調査：HIV を死の病気と捉えていることが多く、この認識は年齢が高く日本に来てから年数が長い人ほど強い傾向があった。医療一般へのアクセス阻害因子としては、言葉の壁・経済的な課題・不安定な立場から来る社会心理的な課題が、また受検の阻害因子としては、プライバシーや通訳に対する不安などが認められた。

2. 先行対応モデル受け入れ医療機関での動向：港町診療所では下の 2 つの表により従来多かったタイ人がここ数年減り、出身国に広がりが見られること。2003 年以降、継続的に HIV 陽性者の受診が続いており CD4 中央値が上昇傾向にあることが分かった。

表 1. 出身地別年次別 HIV 陽性外国人患者数 (港町診療所)

出身地	2004-05	2006-08	2009-10
アフリカ諸国	2	4	4
ラテンアメリカ	1	0	2
タイ	9	5	2
その他のアジア	2	1	4
計 (名)	14	10	12

表 2. 年次別 HIV 陽性外国人患者数・CD4 中央値 (同)

年	CD4 中央値	受検者数
2004	19	7
2005	84	7
2006	210	5
2007	406	2
2008	248	3
2009	302	6
2010	390	6

計 36 (名)

- 新規参入の佐久地域ではまだ受検・受診実績はないが、啓発が始まったばかりであり、今後介入を強化する予定である。
- これまでニーズがありながらも情報の整理が困難だったミャンマーについて情報提供を受けた。また、A J Fを通してアフリカ出身者向けの英語パンフレット 2 種を作成・配付した。
- HIV 陽性外国人と帰国後アクセスできた国として中国・インド・タイ・カメルーン・シンガポール・ミャンマー・コートジボアール・ウガンダ・ガーナ・ケニアなどがある。これら橋渡し事例から多様な各国の事例を収集できた。
- HAART 治療開始推奨基準については、先進国での基準上昇傾向に対し、アフリカでは Global Fund の予算縮小の中で CD4 の基準値が上昇したところ薬剤の供給不足となり、一部の地域で新規の治療導入が困難となっているという情報も寄せられている。
- 外国人診療困難要因として得られた次の課題についての検討を開始した。少数民族言語通訳問題、地方医療機関への支援、医療通訳を使わない方法の検討、インターネットの活用、ネットワークへのニーズ、出身国情報や入管関係等制度法令情報の提供など。
- 海外先進例調査として、フランスでは Aid Medical Etat 制度により、世帯合計月収が 621 ユーロ以下で 3 ヶ月以上の滞在が証明できれば全額国庫より医療給付を受けることが出来る。カナダ (オンタリオ州) では、無保険外国人に対する薬剤提供は 6 大製薬会社が無償で行っているなどの情報が得られ検討を始めた。

#### 4. 考察

ここでは「外国人の HIV 予防と早期受診を促進するプログラムの開発とその効果の検討」における調査を元に考察する。

港町診療所における継続動向調査からは、2003 年以降、継続的に HIV 陽性者の受診が続いており CD4 中央値は上昇傾向にある点。受診者の出身地が多様化している点などから、先行研究同様の統合的アプローチによる早期受検・受診の改善効果に加え、国際社会のダイナミックな変化がこれらと連動しており、それとの関連での研究が重要であることが示唆された。

また、タイ人住民 13 名および医療従事者 6 名に対す

る質的調査からは、受診に対する阻害要因として言語・経済・不安定な身分といったものが、また受検に対するそれとしてプライバシー・通訳への信頼性などの問題などが示唆された。特に、受検・受診に共通する阻害要因として HIV に対するスティグマ軽減が不十分であること、在日期間が長い年長者への情報提供・刷新についての課題の存在が示唆された。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

佐久地域における相談・受検は、介入後の経過時間からしてまだ得られていない。今後の相談・受検の促進のために、同地での啓発機会の増加、ならびにスナック等でのあらたな介入方法を計画している。

また、研究のより高い普遍性の獲得ため新規介入地域として千葉県銚子地域を選定し準備を進めている。他の研究内容に関してはほぼ予定通り進行している。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

国際的に求められている HIV に対するユニバーサル・アクセスの観点から、その実現の一端を目的とする本研究の意義は学術的・国際的・社会的にも大きいと考えられる。また、本研究は HIV をめぐりダイナミックに変化している国際社会における動向と密接に関連し、これらの情報についての交換・発信を行う本研究の意義は大きいと考える。

##### 3) 今後の展望について

本年度立ち上げた佐久調査における、次年度以降の本格稼働と、新規介入を予定している銚子地域での調査の立ち上げ・稼働、ならびに継続評価医療機関でのサンプル数の増量により、さらなる研究の妥当性が高まることを期待している。

#### 6. 結論

わが国の多くの HIV 陽性外国人に共通する早期受検・受診の遅れは、当事者のみならず医療システムに対しても大きな問題を引き起こしてきた。

本研究の課題はこの早期受診の改善にかかわる普遍性を伴った条件解明とその実現支援の策定にある。そのため、早期受診の指標を、初診時 CD4 の中央値の測定に求め動向を探った。

この結果、先行対応モデル受け入れ医療機関では、国内外におけるさまざまな状況変化による影響が考えられるものの、継続的な初診時 CD4 中央値の改善傾向が見られた。このことは、われわれ研究班が推奨してきたケアサポートと予防情報を並行して提供し、早期受診を促す統合的アプローチの妥当性がある程度補強するのに役立つと考える。

#### 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

仲尾唯治

欧文

- 1) Nakao, T. Migrant Health: Access to HIV Prevention, Treatment and Care for Migrant Populations in Japan. 6th International Conference of Health Behavioral Science. 37, 2010, Kuala Lumpur, Malaysia.

## 研究分担者

沢田貴志

和文

- 1) 沢田貴志、山本裕子、他. 外国人結核への新たな取り組み. 結核、2011 (in press) .
- 2) 沢田貴志. 私達の国際保健協力を支えている PHC の考え方. 変わりゆく世界と 21 世紀の地域健康づくり (第 3 版) . やどかり出版. 206-211, 2010.
- 3) 沢田貴志. 外国人労働者の健康問題. 公衆衛生. 74:599-602, 2010.
- 4) 沢田貴志. 外国人労働者の健康問題. 公衆衛生. 74:694-700, 2010.
- 5) 沢田貴志. 外国人労働者の健康問題. 公衆衛生. 74:786-789, 2010.

## 研究分担者

樽井正義

和文

- 1) 樽井正義. 人権、いまここでー治療へのアクセスと薬物使用への対策. 第 18 回国際エイズ会議参加報告書. [http://api-net.jfap.or.jp/library/societyInfo/world\\_aids\\_2010/world\\_aids\\_2010.htm](http://api-net.jfap.or.jp/library/societyInfo/world_aids_2010/world_aids_2010.htm). 2010.

(ほか)

和文

- 1) 山本裕子、沢田貴志、他. 在日外国人(ニューカマー)への健康支援～HIV・結核そして健康増進のとりくみ～. 国際保健医療. 2011 (in press) .
- 1) 川田薫、鍵谷智、アラウージョ・リマ・フィーリョ、沢田貴志、仲尾唯治. 第 23 回日本エイズ学会サテライトシンポジウム記録「在日外国人の生存権と治療アクセス」. 日本エイズ学会誌. 12:158-161, 2010.
- 2) 川田薫. 在住アフリカ人コミュニティへの HIV/AIDS 予防啓発活動の取り組みー市民社会団体によるナイジェリア人同郷団体との協働の道のりー. 生存学. 2:361-373, 2010.

研究課題： HIV感染症の医療体制の整備に関する研究

課題番号： H22-エイズ-指定-006

研究代表者： 山本政弘（独立行政法人国立病院機構九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター部長）

研究分担者： 岡 慎一（独立行政法人 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 センター長）小池隆夫（北海道大学大学院医学研究科、病態内科学講座・第二内科 教授）伊藤 俊広（独立行政法人国立病院機構仙台医療センター血液内科 医長）田邊 嘉也（新潟大学医歯学総合病院第二内科 助教）上田 幹夫（石川県立中央病院 診療部長）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、エイズ治療開発センター・感染症科 医師）白阪琢磨（独立行政法人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/AIDS 先端医療センター センター長）上平 朝子（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科 医長）木村 昭郎（広島大学原爆放射線医科学研究所、ゲノム疾患治療研究部門血液内科研究分野 教授）前田 憲昭（医療法人社団皓歯会阪急グランドビル診療所 理事長）島田 恵（独立行政法人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 看護支援調整職）山中 京子（大阪府立大学、人間社会学部 准教授）湯永 博之（独立行政法人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 治療開発室長）田中千枝子（日本福祉大学、社会福祉学部保健福祉学科 教授）杉浦 互（独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター感染・免疫研究部、エイズ治療開発センター 部長、センター長）

## 1. 研究目的

本研究班は、我が国における HIV 医療体制の現状把握のための基礎資料を収集し、的確な政策提言を行うことと、継続可能で格差のない HIV 医療体制の構築を図ることを2つの目的としている。基礎資料の収集では、各ブロック拠点病院の患者数や連携実績を収集する。また現在まで、ACC、ブロック拠点病院、中核拠点病院が設置され、HIV 医療の均てん化を目指して数多くの研修会や連携会議をはじめとした研究活動が実施されてきたが、これをさらに発展させ、継続可能で格差のない HIV 医療体制の構築を目指してゆく。特に近年各都道府県に設置された中核拠点病院を中心にそのレベルアップを図るとともに、継続可能な医療の提供のための機能を明確化し、機能の評価も行なう。数多くの研修会や資料を作成し、幅広く継続可能で格差のない HIV 医療体制の構築を目指してゆく。

また HIV 医療そのものの向上のため包括的な医療の提供も目指して行く。

## 2. 研究方法

A) 各ブロック拠点病院のHIV医療体制整備（8ブロック代表者）および首都圏の医療体制の整備

各ブロック拠点病院が、その地域において目的と期待される成果のはっきりした研修会や講習会を開催する。また各地域の中核拠点病院等との連携を図っていく。ACC・ブロック拠点—中核拠点等における病院連携、各地域内での病病・病診連携を促す。さらにブロック拠点病院のバックアップのもと中核拠点病院が主体となり、その周囲の拠点病院に対し研修会を実施することなどにより、連携を深め、継続可能な格差のない医療体制の構築を行なう。また現在の地方医療における医師不足などに対処するため、中四国ブロックを中心として若手医療者育成研究をあわせ

で行う。

B) 歯科診療体制整備（前田）

歯科は個人開業医が多く、全国的には歯科診療の連携は十分とはいえない。歯科紹介システムには、いくつかの方法があるが、地域に適合した方法で整備していく。中核拠点病院のネットワーク構築への助言・応援のため、都道府県単位で活動支援を行い、HIV感染者の歯科診療の実態調査を実施する。

C) HIV医療包括ケア整備（島田、山中、田中）

コーディネーターナース・カウンセラー・ソーシャルワーカーについてもチーム医療を重視した包括ケアという形でまとめ、より患者に利用しやすい体制を作っていく。また、患者の就労支援についても調査する。

D) 医療経済を含んだHIV医療のあり方についての検討。（白阪）

HIV診療の入院・外来の原価計算方法を開発し、実際の原価を計算することにより、医療経済の側面よりHIV医療のあり方を検討する。

E) HIV診療における全身管理のための研究（湯永）

血友病診療、メンタルヘルス等を含めた全身管理における情報を整理し、HIV診療現場へ情報発信を行う。また、HIV感染症患者の全身管理のためには、院内他科との連携が不可欠であり、全国の中核拠点病院の他科連携状態あるいは準備状況について調査する。

F) 薬剤耐性ガイドラインの整備（杉浦）

薬剤耐性班では、新規に認可された新薬耐性に関する情報を鑑み、適宜ガイドラインの改定作業を実施する。

（倫理面への配慮）

医療体制の整備において、患者のプライバシーが保護されることは、最重要事項であるが、本研究班の研究活動においても患者個人のプライバシーの保護、人権擁護に関しては最優先される。

## 3. 研究結果

今年度も首都圏ならびに各ブロックにて全国で100以上の研修会、講演会を開催し、地域における医療連携、医

療の均てん化を目指して、多くの情報発信を行なった。これにより現在まで多くの医療機関にて日常的に HIV 患者の受け入れが推進されてきている。また病病連携、病診連携を押し進め、HIV 医療の裾野を広げるため、その障害となる医療者暴露事故の対応に関しても全国調査を行ない、また HIV 暴露事故予防薬投与において、各医療機関や拠点病院の負担とならないよう労災認定となるべく行政への提言を行ない、今年度 HIV 暴露事故予防薬投与は労災認定となることとなった。これにより一般医療機関においても安心して HIV 医療に取り組めるようになるものと思われる。

歯科に関しては、より地域の一般医療機関での患者受け入れが必要となってきた。各地方において研修会その他を行ない、少しずつではあるが、HIV 歯科診療ネットワークが構築されつつある。さらに今後はよりネットワークが構築できるようコーディネーター歯科衛生士などの育成も行なって行く。また HIV 医療包括ケア整備グループにおいては、ブロック拠点病院だけでなく、特に新設された中核拠点病院においても HIV 医療包括ケアが提供できるよう多くの活動を行ない、HIV 医療の向上に資している。医療経済を含んだ HIV 医療のあり方についての検討では HIV 医療そのものが各医療機関において負担とならないよう HIV 医療経済を解析し、行政への提言を行なっている。また HIV 医療の進歩に伴い、心血管障害、代謝障害、悪性腫瘍、肝炎などの合併症など長期療養における問題点が多く噴出してきている。HIV 診療における全身管理のための研究においてはこれらの新しくでてきた問題への対応および情報発信を行なった。また患者対応だけでなく、患者家族への対応などより包括的な医療も行なっている。

さらに HIV 医療において重要な薬剤耐性の問題においてはガイドラインの策定その他を行なった。

#### 4. 考察

本研究においては今年度も多くの研究活動を行ない、地道ながらも着実に HIV 医療体制の整備が促進されたが、長期療養の問題をはじめとして、多くの課題が山積しており、今後も同研究の発展継続はより必要性は大きい。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

今年度も本研究班においては各地域において HIV 医療の向上を目指して多くの情報を発信し、また医療の裾野を広げる活動を行ない、各分野において包括的医療の推進を図ってきた。HIV 医療は複雑な背景を持ち、もとより

短期間で完璧な整備がなされうるものではないが、各研究グループにおいては単年度にて行なえる活動、努力は十分達成しているものと思われる。本研究においては、このような活動、努力を地道ながらも継続していくことが本来の使命であると考ええる。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

医療体制整備班を通じて全国の拠点病院に発信される情報量は膨大で、研修会や講演会の数だけでも年間 100 回前後となる。これだけの情報提供が可能なのは、この医療体制班においては無い。

さらに、HIV 感染症患者の全身管理のためには、院内他科との連携が不可欠であり、全国の中核拠点病院の他科連携状態あるいは準備状況把握することにて、HIV 診療の現場にフィードバックできうるものと期待される。またこれらの医療体制の整備は医療連携におけるひとつのモデルとなり得、医療分野全体においても非常に有益な研究と考えられる。

##### 3) 今後の展望について

HIV 感染症を巡る医療環境は常に大きな変化を来している。急激に増え続ける新規患者に対する対応は一部の拠点病院だけでは困難となりつつあるだけでなく、治療の進歩による予後の改善に伴い、短期的な医療だけではなく長期療養を含めた医療への転換が必要となってきた。これらのことより、現在までの拠点病院のみに頼った HIV 医療だけでは対応は困難であり、各地域、各分野において HIV 医療の裾野を広げ、多くの医療機関や施設において各地域、各分野における包括的医療を目指して行く必要がある。

#### 6. 結論

本研究は大きな変化を遂げつつある HIV 医療において、その医療の向上、医療体制の整備を目的としている。特に包括医療、HIV 医療の裾野の拡大に向けて、今年度も地道にはあるが、着実に成果を残してきている。特に研修会など莫大な量の情報発信も行なっているだけでなく、包括医療を目的とした体制整備に向けた活動も多く行なっている。

しかしながら、さらに拡大するであろう新規患者への対応、長期療養における地域における包括医療体制の整備、持続可能な格差のない地域医療の構築の必要性など課題も次から次に噴出してきている。

今後も大きく変化する HIV 医療環境に伴い、HIV 医療体制の整備を押し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

## 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

## 研究分担者

## 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, Epub 2010 Jan 29.

## 小池 隆夫

1) 遠藤知之: 「HIV 治療にまつわる最近の話題」、はばたき福祉事業団医療講演会、札幌、2010年5月1日

2) 藤本勝也: 「当院での HIV 感染妊婦の経験」、第6回札幌 HIV フォーラム、札幌、2010年5月15日

## 上田 幹夫

1) Junko Hattori, Teichiro 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.

1) 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.

## 横幕能行

1) 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.

2) 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.

#### 上平朝子

1) Hirokazu Nagai, Takashi Odawara, Atsushi Ajisawa, Shotaro Hagiwara, Tomoyuki Watanabe, Tomoko Uehira, Hideki Uchiumi, Mihoko Yotsumoto, Toshikazu Miyakawa, Akira Watanabe, Toshiyuki Kambe, Mitsuru Konishi, Seiji Saito, Soichiro Takahama, Masao Tateyama, Seiji Okada : Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous systems lymphoma in the HAART era, *European Journal of Haematology* 84:499-505, 2010

#### 前田憲昭

- 1) 前田憲昭、溝部潤子、Standard Precautions を浸透させるための歯科診療手技の解析 第24回日本エイズ学会 2010年11月、東京
- 2) 能島初美、前田憲昭、溝部潤子、中川祐美子、中野恵美子、三村文子、藤本千夏、趙 春麗、山本裕佳 HIV協力歯科診療所に勤務する歯科衛生士の意識調査、第24回日本エイズ学会 2010年11月、東京

#### 島田恵

1) Masakazu, N., Yuko, S., Jongmi, S., Megumi, S., Kazuko, I., Keiko, K... Relationship Between Allocation of Specialized Nurses and Clinical Outcome of Patients Under Anti-retroviral Therapy. *Asian Nursing Research* (accept). 2010.

#### 山中京子

1) 山中京子、「HIV/AIDSの感染者・患者に対するカウンセリング体制の現状と課題」、『公衆衛生』第74巻11号、総頁数 p5 (p923-p927)、平成22年11月、医学書院

#### 田中千枝子

1) 鈴木由美子 田中千枝子 HIV感染と貧困化の関係性の研究—ライフヒストリーを追って 第20回医療社会福祉学会

#### 瀧永博之

- 1) Tsukada, K., Teruya, K., Tasato, D., Gatanaga, H., Kikuchi, Y., Oka, S. Raltegravir-associated perihepatitis and peritonitis: a single case report. *AIDS* 24: 160-161, 2010.
- 2) Sakai, K., Gatanaga, H., Takata, H., Oka, S., Takiguchi, M. Comparison of CD4(+) T-cell subset distribution in chronically infected HIV(+) patients with various CD4 nadir counts. *Microbes Infect.* 12: 374-381, 2010.
- 3) Gatanaga, H., Ode, H., Hachiya, A., Hayashida, T., Sato, H., Oka, S. Combination of V106I and V179D polymorphic mutations in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase confers resistance to efavirenz and nevirapine but not to etravirine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54: 1596-1602, 2010.

#### 杉浦 互

原著論文による発表

1) 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.

2) 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.

研究課題：HIV・HCV 重複感染血友病患者の長期療養に関する患者参加型研究

課題番号：H22-エイズ-指定-009

研究代表者：山下俊一（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科長）

研究分担者：白阪琢磨（国立病院機構大阪医療センターHIV/AIDS 先端医療開発センター長）、宮崎泰司（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科血液内科学教授）、中尾一彦（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科消化器病態制御学教授）、八橋 弘（国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター部長）、兼松隆之（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科移植再生医療外科学教授）、秋田定伯（長崎大学病院形成外科学助教）、澄川耕二（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔・蘇生学教授）、大津留 晶（長崎大学病院国際ヒバクシャ医療センター准教授）、田中純子（広島大学大学院疫学・疾病制御学教授）、柿沼章子（社会福祉法人はばたき福祉事業団事務局長）、中根秀之（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科精神保健学教授）

## 1. 研究目的

HIV・HCV 重複感染血友病患者における長期療養課題を患者参加型研究で明らかにする。すなわち薬害エイズ患者のQOL向上に資する社会医学的アプローチ法を開発し、医療機関から在宅ケアに至る異なる医療福祉環境の中で、人権に配慮した個々人に有効かつ包括的なケア体制構築と精神的かつ身体的負担が少ない治療法の開発を目指す。

国内では800名に及ぶ薬害エイズ血友病患者が存命中である。これら血友病患者も多剤併用療法により「不治の特別な病」から「コントロール可能な慢性感染症」と押し並べて位置づけられている。しかし、薬害エイズ感染血友病患者の多くは、エイズ以外の合併症ならびに肝炎ウイルスHCV重複感染により、肝不全や肝癌による予後不良例が増加している。本研究は長崎大学病院で先行している細胞移植や肝移植の高度先端医療の治療対象エイズ患者と表裏一体に位置づけられる。『非移植対象薬害エイズ血友病患者でありターミナルステージへと進行増悪リスク』を有する全国の対象患者に対して、その患者実態調査（臨床医学的・精神心理的）と患者背景調査（生活背景・包括的健康状況）を並行して行うものである。

## 2. 研究方法

エイズ拠点病院やエイズ治療拠点病院との連携を元に、薬害エイズ血友病患者については『はばたき福祉事業団』を患者側窓口とし、長崎大学病院では先行する秋田班・兼松班と連携し、入院患者への対応と情報収集を行う。短期入院患者に対する臨床データの収集管理以外に、聞き取り面談調査時などに健康情報モニタリングを行い、24時間連続記録健康基礎データを収集解析する。

血友病合併症の重要疾患としてのHCV感染およびHIV感染の薬物治療の効果・副作用対策を整備するために、エイズ単独患者以外に、血液疾患、肝疾患、肝不全、肝移植対象、細胞移植対象の各患者に対する個別調査を、各研究分担者のチームが行ない総合的な比較検証を行う。

更に本研究班においてデータベースの統合化を図る。

データ収集、解析、成果公表時などにおけるサンプリングの対象は800名に及ぶ全国のHIV・HCV重複感染血友病患者であり、場合によっては家族である。性、年齢、発病契機、罹病期間、病状の程度、検査所見（時系列）、合併症の有無と程度、交絡因子、予後余命予測など無作為抽出による他の比較対照疾患と対比し諸問題を解決する

全国実態調査に先立ち、患者参加型の協力体制の下で、HIV・HCV 重複感染血友病患者データベース登録対象者を明らかにし、リサーチレジデントらを教育訓練し、アンケート及び個別面談調査を実施する。双方向性の情報シェアの必要性を相互認知し、患者参加が可能なネットワーク構築を目指す。実際の面談による聞き取り調査は、単回ではなく、最初の基本的聞き取りから段階的に発展し、次に半構造化面接手法から更に問題中心の詳細面接手法へと展開する。調査の結果、個別フォローが必要な場合に備えて、研究班外部からの専門家による協力体制を構築する。

過去の全国アンケート調査を踏襲し、薬害エイズ患者の実態解明を更に詳しく行う。主観的聞き取り調査のピットフォールに陥らないための会話（叙述）のやり取りでの重層する情報収集には、会話分析の基本的前提を加味した調査票項目を決定する。一連の作業手順に沿った質的研究方法を確立するために、外部専門家メンバーを検討グループに加える。

初年度の成果を見届け、長期療養課題の抽出と同時に予後を左右する因子の早期検出に繋がる患者データベースの構築と医師-患者間の双方向性情報シェアのプロトタイプモデルの確立にむけて円滑な運用を企画立案する。

## 3. 研究結果

全国のHIV・HCV重複感染血友病患者約800例に対するアンケート調査項目の決定から秘匿性に配慮した郵送配布を実施すると同時に、はばたき福祉事業団を調整窓口として直接面談方式による聞き取り調査を行い、平成22年

12月末までに400通のアンケートを発送し、131名（回収率33%）より回答をうけた。また52名の個別面談調査を終了した。内容の詳細は現在検討中であり、10年前と比較しHIVに対する治療法が進歩・確立した現在でも体調が悪化している患者が半数以上の52%を占めた。体調悪化の理由は、AIDS関連は15%のみでそれ以外の理由が85%を占めた。中でも、肝疾患18%、薬の副作用15%、血友病関節症11%であった。GHQ-12による心の健康状態では、4点以上の高得点群が48%に認められた。

エイズ一般患者、血友病単独患者と他の肝疾患患者などを対象とした長期療養課題抽出における包括的比較調査研究を行い、重複患者における肝機能評価と薬剤副作用について検討した。その結果、HCV単独感染者における肝線維症の評価に有用な検査項目が明らかとなり、本指標を用いた重複患者の肝機能及び形態の再評価の必要性が示唆された。更に血友病長期生存例として高齢化に伴う運動器障害合併症が日常生活で解決されるべき課題であった。精神機能障害がその生活背景からも大きい事が示唆された。今後少しでも負担が軽減する治療法の確立が必要であり、計5回の班会議等で協議した。その結果、死因の半数が肝不全、肝癌であり、薬剤副作用問題を兼松班ならびに秋田班と共有し、今後の研究事業推進に生かすこととした。

平成22年11月にはACCを中心とする全国エイズ診療拠点との連携を深めるべく厚労省と患者団体の意向による木村哲先生調整による協議会を催し、今後の協力連携体制構築が合意された。その結果、包括的調査研究事項の確立とデータ収集解析に関する基盤を整備し、今後の全国調査と患者実態把握へ発展させることとした。

#### 4. 考察

指定研究として山下班が初めて立ち上がり、患者本位の薬剤エイズ原状回復医療を目指して活動を開始した。重複感染血友病患者が全国に800名近く存命中であり、その長期療養課題の抽出と優先的な治療方針については個人情報秘匿性に注意しながらも患者背景データと医療データの集約化が、医師-患者双方向性の信頼関係の中での情報共有として不可欠である。特に国レベルの現行のエイズ診療体制と主治医との関係を山下班が如何に構築するかが最大の懸案事項であった。そこで過去の実態調査を参考に、対象患者へのアンケート調査結果から最大の合併症であるHCV感染症による肝障害に焦点を絞り、長期療養課題の包括的理解の第一歩を踏み出した。その取組と結果の一部を研究成果としたが、個別の症例に対するセカンドオピニオンの取組みの必要性と死因の半分以上が肝不全・肝癌である実態から、HIVだけでなくHCV感染に対

する治療の成否が生命予後に影響すると考えられた。HIV・HCV重複感染の重篤性・複雑性については、類似研究の調査解析に加えて、死生学に関する普遍的観点から緩和ケアホスピスの個別調査を行い、より積極的な受入施設の開拓が患者本位の立場からも必要と考えられた。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

全国薬害エイズ患者の実態掌握調査を開始し、長期療養課題の抽出という予備的成果を挙げることができた。患者との信頼関係の構築に向けた努力の必要性に加えて、医療供給側の問題点も明らかとなり、初年度は個別プロジェクト形式の指定研究の成果を具体的に生かす政策提言までには至らず今後の課題である。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV・HCV重複感染血友病患者の救済モデル事業が具体的に立ち上がることで、合併症の対策と解決に向けて患者本位の医療が展開され、HIV診療の学問体系の確立と実践に寄与し、「温もり医療と福祉」に向けた新たな医療文化の醸成が期待される。

##### 3) 今後の展望について

長期療養における個別患者対応課題の抽出と、合併症対策の凝固因子製剤の適切な使用方法、インヒビター陽性例に対する対処方法などについて、さらに症例を蓄積し、検討を行うことが今後の課題である。また、HIVやHCV感染、その他の合併症に関しても、より効果的な治療法を早急に開発・提言していくことが重要である。

#### 6. 結論

指定研究の初年度取組としてHIV・HCV重複感染血友病患者への全国アンケート調査と直接聞き取り面談調査を開始した。その結果アンケート回収率が低く、問題点の解明と修正可能な点を検証する必要がある。同時に聞き取り調査で個別に挙げられた質的問題、すなわち運動器障害、精神状態、生活環境状態などは適切かつ迅速に対応する必要がある。それぞれの専門医へのコンサルタントに加えて、班研究におけるセカンドオピニオン対応の可否や妥当性を検討する必要がある。今後全対象者に直接聞き取り調査や短期入院などの現状掌握プログラムを採用し、次年度はデータベース構築に向けたプロトタイプモデルの準備を開始する。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当無し

## 研究発表

## 研究代表者

山下俊一

- 1) Rumyantsev PO, Saenko VA, Ilyin AA, Stepanenko VF, Rumyantseva UV, Abrosimov AY, Lushnikov EF, Rogounovitch TI, Shibata Y, Mitsutake N, Tsyb AF, Yamashita S.: Radiation exposure does not significantly contribute to the risk of recurrence of Chernobyl thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* in press
- 2) Saenko V, Yamashita S: Chernobyl thyroid cancer 25 years after: in search of a molecular radiation signature. *Hot Thyroidology*. HT 8/10, 2010
- 3) Takahashi M, Saenko VA, Rogounovitch TI, Kawaguchi T, Drozd VM, Takigawa-Imamura H, Akulevich NM, Ratanajaraya C, Mitsutake N, Takamura N, Danilova LI, Lushchik ML, Demidchik YE, Heath S, Yamada R, Lathrop M, Matsuda F, Yamashita S.: The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Hum Mol Genet*. 19: 2516-2523, 2010.

## 研究分担者

白阪琢磨

- 1) Watanabe D, Uehira T, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y, Shirasaka T.: Sustained high levels of interferon-gamma during HIV-1 infection: Specific trend different from other cytokines. *Viral immunology* in press
- 2) 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
- 3) 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*. 88: 72-79. 2010.

## 宮崎泰司

- 1) Takahashi N, Wakita H, Miura M, Scott SA, Nishii K, Masuko M, Sakai M, Maeda Y, Ishige K, Kashimura M, Fujikawa K, Fukazawa M, Katayama T, Monma F, Narita M, Urase F, Furukawa T, Miyazaki Y, Katayama N, Sawada K.: Correlation Between Imatinib Pharmacokinetics and Clinical Response in Japanese Patients With Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Pharmacol Ther* in press
- 2) Jinnai I, Sakura T, Tsuzuki M, Maeda Y, Usui N, Kato M, Okumura H, Kyo T, Ueda Y, Kishimoto Y, Yagasaki F, Tsuboi K, Horiike S, Takeuchi J, Iwanaga M, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R.: Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL97 study. *Int J Hematol*. 92: 490-502, 2010.
- 3) Miyawaki S, Hatsumi N, Tamaki T, Naoe T, Ozawa K, Kitamura K, Karasuno T, Mitani K, Kodera Y, Yamagami T, Koga D. : Prognostic potential of detection of WT1 mRNA level in peripheral blood in adult acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 51: 1855-1861, 2010.

## 中尾一彦

- 1) Akiyama M, Ichikawa T, Miyaaki H, Motoyoshi Y, Takeshita S, Ozawa E, Miuma S, Shibata H, Taura N, Nakao K. Relationship between Regulatory T Cells and the Combination of Pegylated Interferon and Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis Type C. *Intervirolgy*. 53: 154-160, 2010.
- 2) Akahoshi H, Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Akiyama M, Miuma S, Ozawa E, Takeshita S, Muraoka T, Matsuzaki T, Ohtani M, Isomoto H, Matsumoto T, Takeshima F, Nakao K. Differences in prognostic factors according to viral status in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology Reports*. 23: 1317-1323, 2010.

## 八橋 弘



- 1) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsushashi H, Izumi N. Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. *J Gastroenterol* in press
- 2) Tateyama M, Yatsushashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* in press
- 3) Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, Yatsushashi H, Nishiguchi S, Enomoto N, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Nishida N, Tokunaga K, Honda M, Ito K, Mizokami M, Watanabe M. ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 40: 1063-1071, 2010.

#### 兼松隆之

- 1) Takatsuki M, Eguchi S, Yamanouchi K, Hidaka M, Soyama A, Miyazaki K, Tajima Y, Kanematsu T. The outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living donor liver transplantation in a Japanese center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 17: 839-843, 2010.
- 2) Yanaga K, Eguchi S, Takatsuki M, Okudaira S, Tajima Y, Kanematsu T. Two-staged living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatogastroenterology*. 57: 146-148, 2010.
- 3) Eguchi S, Takatsuki M, Yamanouchi K, Kamohara Y, Tajima Y, Kanematsu T. Regeneration of graft livers and limited contribution of extrahepatic cells after partial liver transplantation in humans. *Dig Dis Sci*. 55: 820-825, 2010.

#### 秋田定伯

- 1) Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S. Non-cultured autologous adipose-derived stem cells therapy for chronic radiation injury. *Stem Cells International* in press
- 2) Akita S, Akino K, Yakabe A, Tanaka K, Anraku K, Yano H, Hirano A. Basic fibroblast growth factor is beneficial for post-operative color uniformity in split-thickness skin grafting. *Wound Repair Regen*. 18: 560-566, 2010.
- 3) Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S. Mesenchymal stem cell therapy for cutaneous radiation syndrome. *Health Physics*. 98: 858-862, 2010.

#### 澄川耕二

- 1) Murata H, Nagaishi C, Tsuda A, Sumikawa K: Laryngeal mask airway Supreme for asleep- awake- asleep craniotomy. *Br J Anaesth*. 104: 389-390, 2010.
- 2) Murata H, Inoue H, Sumikawa K: Anesthetic management of a patient undergoing liver transplantation who had previous coronary artery bypass grafting using an in situ right gastroepiploic artery. *J Anesth*. 24: 264-267, 2010.

#### 大津留晶

- 1) Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S: Non-cultured autologous adipose-derived stem cell therapy for chronic radiation injury. *Stem Cells International* in press
- 2) Inoue N, Isomoto H, Matsushima K, Hayashi T, Kunizaki M, Hidaka S, Machida H, Mitsutake N, Nanashima A, Takeshima F, Nakayama T, Ohtsuru S, Nakashima M, Nagayasu T, Yamashita S, Nakao K, Kohno S: Down-regulation of microRNA 10a expression in esophageal squamous cell carcinoma cells. *Oncol Lett*. 1: 527-531, 2010.

#### 田中純子

- 1) Tomoguri T, Katayama K, Tanaka J, Yugi H, Mizui M, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Interferon Alone or Combined with Ribavirin for Acute Prolonged Infection with Hepatitis C Virus in Chimpanzees, *Intervirology* in press
- 2) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamoti A, Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H. Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* in press

研究課題：霊長類ゲノム情報を利用した抗エイズウイルス自然免疫因子の探索およびその新規エイズ治療法への応用

課題番号：H22-エイズ-若手-007

研究代表者：武内 寛明（東京大学医科学研究所 特任助教）

研究分担者：なし

## 1. 研究目的

世界的に流行しているエイズの原因であるヒトエイズウイルス（HIV）は、サルエイズウイルス（SIV）が「種の壁」を乗り越え病原性を示すHIVへと変貌を遂げた歴史的背景が明らかとなってきている。しかしながら、SIVがヒトに感染し病原性を示すようになった原因は、未だ解明がなされていない部分が多い。当該研究では、SIVが「種の壁」を乗り越えてヒトへ感染伝播する際に関わる自然免疫因子（群）およびHIV感染制御ヒト宿主因子（群）を同定することにより、新規エイズ治療法に向けての基盤確立に寄与すること、および今後の新興感染症に対するヒト宿主防御機構に対する理解を深めることが目的である。

## 2. 研究方法

（1）宿主機能遺伝子発現抑制 T 細胞ライブラリーの作製：宿主遺伝子（約1万5千遺伝子）を標的とした short hairpin RNA（shRNA）ライブラリーを発現するカセットを組み込んだレンチウイルスベクターを用いて、T細胞ゲノムへshRNA発現カセットを組み込むことによりshRNAライブラリー安定発現T細胞株を作製した。

（2）HIV および SIV 感染制御宿主因子群の探索：（1）にて作製したT細胞ライブラリーを用いて、HIVおよびSIV感染耐性T細胞株を選択した。その後、これら細胞株が保持しているshRNA配列を解析し、shRNA配列が標的としている宿主機能遺伝子を同定した。

（2）SIV 遺伝子変異株の作製：Site-directed mutagenesis法を用いて、キャプシド(CA)領域内においてHIV遺伝子と異なる遺伝子配列をもとに変異導入を行い、SIV-CA変異遺伝子を作製した。

（3）ウイルス増殖能の解析：各T細胞株に、HIV-1もしくはSIVを感染させた。その後継時的に培養上清を回収し、それらに含まれるウイルス由来の逆転写酵素（RT）活性を測定した。

（4）Viral Core（CA六量体による格子構造）形成サンプルの作製：組み換えCAおよびnucleocapsid（NC）蛋白を大腸菌にて作製し、試験管内にてViral coreを作製した。精製には、60%（SIV core）または70%（HIV core）シュクロースを用いて行った。また、感染性ウイルス粒子を界面活性剤であるNP-40を用いて粒子内のviral coreを

精製した。精製については、10%/50%シュクロースによるstep-gradient法にて行った。

（倫理面への配慮）

本研究における遺伝子組み換え生物等を用いる実験については、必要に応じた東京大学医科学研究所の機関承認および文部科学大臣承認を既に取得済みである。

## 3. 研究結果

（1）機能遺伝子配列を標的としたshRNAライブラリーによる遺伝子発現抑制T細胞株について、ヒトT細胞株2種およびアカゲザルT細胞株1種を用いたライブラリーを作製することが出来た。これらライブラリーと正常T細胞との間でのウイルス感染効率を比較検討した結果、HIV感染制御宿主因子群とSIV感染制御宿主因子群とを同定するに至った。これら宿主因子群の中には、既知のHIV感染制御因子だけでなく、未知の宿主因子群も多数含まれていることが判明した。

（2）ヒトT細胞内における感染前期過程に影響をおよぼすSIV遺伝子領域として、ウイルス構造蛋白の一つであるCA蛋白のC末端側（CTD）に位置するアミノ酸部位を同定することが出来た。このSIV CA-CTD変異体のサルT細胞での感染増殖能は野生SIV株と同等であった。

（3）感染前期過程に重要な役割を担っているCA蛋白の六量体再構築については、組み換えCA総蛋白量の30%程度の六量体形成効率を得るまでに至った。また、別のCA六量体サンプル作製方法として、感染性ウイルス粒子内のviral coreを精製した上で回収する方法も検討し、その手法を確立するまでに至った。

## 4. 考察

現在までに、ヒトゲノム情報に立脚したエイズウイルス制御宿主因子探索は既に幾つかの成果が報告されているが、エイズウイルス標的細胞を用いたものではなく、そのため自然感染におけるエイズウイルス感染伝播での役割については不明な点が多い。そこで当該研究では、エイズウイルス標的細胞であるTリンパ球を用いた機能遺伝子発現抑制ヒトおよびサルT細胞ライブラリーを構築した。次に、これらライブラリーと正常T細胞との間でのウイルス感染効率を比較検討した結果、HIV感染制御宿主因子群

と SIV 感染制御宿主因子群とを同定するに至った。これら宿主因子群の中には、既知の HIV 感染制御因子だけでなく、未知の宿主因子群も多数含まれていることが判明したことから、構築したライブラリーが、HIV 感染制御因子探索に使用可能であると考えられる。

SIV 変異株を用いた研究では、ヒト T 細胞への感染増殖能には、CA-CTD の領域が必須であることが分かった。SIV CA-CTD のサル T 細胞での感染増殖能は野生 SIV 株と同等であることから、変異による粒子形成能の低下よりもむしろヒト宿主因子にのみ影響を受けるものであると考えられる。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

平成 22 年度は、(1) RNA 干渉法を用いてヒトおよびサル機能遺伝子発現抑制 T 細胞ライブラリーを樹立し、感染制御宿主因子群の探索および同定、(2) エイズウイルス感染前期過程に影響をおよぼすウイルス側要因の探索、(3) 感染細胞内に存在するウイルス蛋白多量体の再構築の 3 つの項目についての研究計画を遂行した。それらの進捗状況を以下に記す。

(1) 機能遺伝子配列を標的とした shRNA ライブラリーによる遺伝子発現抑制 T 細胞株について、ヒト T 細胞株 2 種およびアカゲザル T 細胞 1 種を用いたライブラリーを作製し、HIV 感染制御宿主因子群と SIV 感染制御宿主因子群とを同定するに至った。(2) ヒト T 細胞内における感染前期過程に影響をおよぼす SIV 遺伝子領域として、CA-CTD に位置するアミノ酸部位を同定するに至った。(3) CA 六量体再構築については、大腸菌由来の組み換え CA 総蛋白量の 30% 程度の六量体形成効率を得るまでに至った。また、別の CA 六量体サンプル作製方法として、感染性ウイルス粒子内の viral core を精製する手法を確立するまでに至った。

以上より、当該研究事業初年度の目標をほぼ予定通り達成出来たと考えられる。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

近年、インフルエンザの異種間感染や SARS による人的被害の状況を踏まえ、新興・再興および人獣共通感染症に対する適切な予防策を一刻も早く講じる必要性が急務となっており、このことは厚生労働行政の最重要課題の一つであると考えられる。当該研究から同定された宿主制御因子群を公表することで、これらを「バイオリジカルプローブ」として用いた新たなエイズ治療法の確立に寄与する事が出来、この治療法を薬剤併用化学療法と併用することで、薬剤耐性株への効果的な治療法の確立に向けた具体的な

議論が可能となる。更には、SIV 感染に対するサルおよびヒト宿主制御因子群の機能差異を解析することにより得られた成果は、エイズウイルス感染伝播のみならず、エイズ発症機序の解明に対しても大きく寄与することが考えられる。また、これらの成果は、様々な病原体に対する種間感染の発展的な解析が可能になるだけでなく、それらの新規予防・治療法の開発に大きく寄与することが予想される。

よって当該研究を遂行することは、薬剤耐性株を含む変異株に対する新規エイズ治療法開発のみならず、今後の厚生労働行政における新興感染症対策に対して、非常に価値のある研究と考えられる。

### 3) 今後の展望について

平成 22 年度に同定した宿主因子群の詳細な解析を重点的に取り組むと共に、HIV 感染増殖能における CA-CTD 領域の役割についても解析を進めていく。具体的には、

(1) ウイルス生活環に対する宿主因子群の影響を解析する方法として、ウイルス感染前期過程においては、ウイルス cDNA 合成効率およびその cDNA 形状とをリアルタイム PCR 法にて検討する。後期過程については、ウイルス蛋白合成効率およびウイルス産生効率とを、ウイルス蛋白を ELISA 法、RT (逆転写酵素) 活性もしくは western blotting 法にて検討する。さらにウイルスと宿主因子との相互作用を免疫染色法にて検討する。

(2) HIV CA-CTD 変異体については、site-directed mutagenesis 法を用いて作製し、T 細胞における感染増殖効率を野生株との比較解析を行う。

(3) CA 六量体と相互作用する宿主因子については、viral core と相互作用する宿主因子を MALD-TOF 型質量分析計を用いて同定を行っていく。

当該研究を継続遂行することで、エイズウイルス感染制御宿主因子を利用した新たなエイズ治療法の基盤確立に向けた情報を集積することが出来る。

## 6. 結論

当該研究事業初年度で機能遺伝子発現抑制 T 細胞ライブラリーの構築に成功し、HIV および SIV 感染制御宿主因子候補群を多数見出す事が出来た。また SIV のヒトへの感染には CA-CTD が重要であることを見出した。これらの成果は、世界中で他の研究グループが成し得ていないものであり、継続する価値が非常に高いものと思われる。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)  
特になし。

研究発表

研究代表者

武内寛明

原著論文

- 1) Ohmine S., Sakuma R., Sakuma T., Thatava T., **Takeuchi H.**, and Ikeda Y. The antiviral spectra of TRIM5a orthologues and human TRIM family proteins against lentiviral production. PLoS ONE. *in press*. 2010.
- 2) Iwamoto N., Tsukamoto T., Kawada M., Takeda A., Yamamoto H., **Takeuchi H.**, and Matano T. Broadening of CD8+ cell responses in vaccine-based simian immunodeficiency virus controllers. AIDS. 24(18):2777-87. 2010.
- 3) Inagaki N., **Takeuchi H.**, Yokoyama M., Sato H., Ryo A., Yamamoto H., Kawada M., and Matano T. A structural constraint for functional interaction between N-terminal and C-terminal domains in simian immunodeficiency virus capsid proteins. Retrovirology. 7:90. 2010.
- 4) **Takeuchi H.** Contribution of Cyclophilin A to determination of simian immunodeficiency virus tropism: A progress update. Vaccine. 28 Suppl 2:B51-4. 2010.

口頭発表

国内

- 1) **武内 寛明**、俣野 哲朗. ヒト細胞におけるサルエイズウイルス感染増殖能を規定するウイルス側領域の解析  
第58回日本ウイルス学会学術集会（2010年11月7-9日、徳島）

研究分担者

なし