

発表・質疑		研究代表者 (代理出席者)		研究課題	研究期間
(1)	10:10-10:25	一般公募型	木原 雅子	複合予防戦略による多様な若者を対象とした予防啓発手法の開発・普及に関する社会疫学的研究	24-26

複合予防戦略による多様な若者を対象とした予防啓発手法の開発・普及に関する社会疫学的研究

京都大学 木原雅子

■ 評価委員からの疑問点、改善すべき点とそれに対する取り組み：

●コメント1. 複合戦略という図は理解できるが、①ヘテロ若者集団でも性意識/性行動は多様であり発信するメッセージをどう対応させるのか？若者への包括的予防モデルというが、ゴールは行動変容なのか？情報提供だけでは行動変容は困難と思われる。手法はわかるが内容がよくわからないので効果をどう評価するのか不明。保健室での対応は、養護教諭という人材によるところ大であり、モデルの提供というより現場当事者への柔軟な支援のしくみが求められるのではないか。

回答：①ヘテロ若者集団にも性意識/性行動の多様性がある。学校等の集団指導では、標準的な教材を提供しているが、事前調査を行いその学校の生徒の発達段階の多様性にあわせて、教材・指導方法の修正追加できるようにしている。②ゴールは知識・意識・行動変容を目指している。予防プログラムには、情報提供だけでなく、グループワークなどの参加型方式を採用し、これまで、大幅な知識上昇、リスク認知の上昇、コンドーム使用率の増加を複数年にわたり確認している。学内集団指導の効果評価は比較群つき前後比較試験、サイトの効果に関してはネットユーザーを対象としたRCTにて評価、啓発の普及の評価に関しては若者モニタリングで評価する予定である。③ご指摘のように養護教諭の支援が要だと思われる。これまでの予防活動を通して、既に全国規模の養護教諭支援を行うティーチーズネットワーク（会員400名以上）の会員ピアとともに実施可能性の高いモデル構築と提供を行う予定である。

●コメント2. 研究の焦点がツールの使い勝手に集中し、何をめざす研究なのかいまひとつ明確に伝わってこない。

回答：本研究班では、学内・学外、日本人・滞日外国人の若者に適した経済性、効率性、応用性の高い啓発モデルの開発・普及を行うことを目的としており、その中で、アプローチの困難な若者に対するサイバー戦略として効率性の高い啓発ツールの検討を行っているが、スクール戦略では授業等啓発手法の開発も行っており、ツールの使い勝手にみに集中しているものではありません。

●コメント3. 同じ研究室から社会医学①への応募があるが、もしこちらも高点数であった時、1つの研究事業から2課題採択されることに問題はないか。

回答：異なる研究者が異なる内容の研究をしているので問題はないと考えます。

*評価できる点に対するコメントも多数いただき、そのご期待に添えるよう一層の努力を行う所存です。

■平成24年度の研究計画アウトライン

本研究は、日本人若者、ラテン系若者を対象とし、サイバー戦略とスクール戦略を両輪とする、文化、性行動、セクシュアリティ等の若者の多様性に配慮した複合予防対策を開発し全国展開し、その普及プロセスを、若者モニタリングで監視する。

1) - 1、スクール戦略：集団指導

- 申請者開発の若者の発達段階・行動段階に即した集団教育プログラム(WYSH教育)の普及型を開発する(1年目)。
- 普及型プログラムを、初年度は、全国の中学・高校約300校に対してリーダーズ研修を行い、各校が実施した集団教育の効果を準実験的デザインで質問票を用いて評価する。同時に、参加校に対して、地域伝達研修の実施を依頼し、その実施状況と実施の障害・促進要因を調べ、普及を円滑に行うための条件を分析する。
- 2年目以降は、リーダーズ研修と地域研修を連動させて、集団教育の普及を推進する。

1) - 2、スクール戦略：保健室における個別支援

- 保健室における個別支援プログラムを当事者/NGOと共同で改良・評価する。支援プログラムは、「2段階面接法」を主とし、補助として、QRコード付きカードやセクシュアリティ問題相談先の紹介カードを用いる。

2) - 1、サイバー戦略（日本人若者）

- 情報提供用Webサイト（携帯用）を、若者NGOと共働で、さらに改良し、スマホ版を作成する（1年目）。
- Webサイトへの誘導効果を持つカードの改良・開発する（1年目）。
- カードの配布場所及び配布者による誘導効果や波及効果の違いの評価を行い、効率的誘導法を追求する（1～3年目）。
- プロセス評価は、アクセス解析とリレーション解析を行い、優れた配布戦略を追求する（1～3年目）。

2) - 2、サイバー戦略（ラテン系若者）

ラテン系若者のためのポルトガル語/スペイン語の情報提供用PCwebサイトを若者のニーズと選好に基づいて改良発展させ、Webアンケートにより、その情報伝播効果と行動変容効果を評価する。

3) 「若者モニタリング」

高校生・PCモニターにて予防関連指標を用いて、全国レベルで予防プログラム普及状況のモニタリングを行う。

発表・質疑		研究代表者 (代理出席者)		研究課題	研究期間
(2)	10:25-10:40	若手育成型	柳澤 如樹	わが国のHIV感染者における慢性腎臓病の有病率と予後に関する研究	24-26

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)
「わが国の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率と予後に関する研究」
(H24-エイズ-若手-001)

研究代表者:柳澤 如樹 (東京都立駒込病院感染症科)

研究背景: 慢性腎臓病(CKD)は高血圧、貧血、脳心血管障害(CVD)、癌などの発症と密接な関連をもつ。近年、HIV 感染者の生命予後改善・高齢化に伴い、CKD 合併 HIV 感染者数は増加しているが、本邦ではその有病率、臨床病像、予後との関連について十分に研究されていない。

研究目的: ①HIV 感染者における CKD の有病率を多施設で調査する、②HIV 感染者の CKD およびその関連因子が予後に与える影響を検討する、③HIV 陽性透析患者の実態を把握する。

研究計画: 研究期間は 2 年間。初年度は全国のエイズ拠点病院と透析施設からのデータ収集:年齢、性別、蛋白尿、血清クレアチニン値のデータの記入を含む調査表を郵送し、HIV 感染者の CKD 有病率を調査する(目標調査症例数は 2000 以上)。次年度以降は、アウトカム(総原因死亡、透析導入、CVD 発症、癌発症、感染症発症)を 3 カ月ごとに調査し、CKD および蛋白尿の有無・程度とアウトカムの関連を前向きに統計解析する。

期待される成果: ①HIV 感染透析患者の一般透析クリニックでの受け入れ拒否が一部で社会問題化しつつある。この問題に対処すべく、昨年厚生労働省疾病対策課の指示下に日本透析医会・日本透析医学会はワーキング・グループを立ち上げ、「HIV 感染患者透析医療ガイドライン」を上梓した経緯がある。本研究により得られる「HIV 患者の CKD 有病率」、「透析患者における HIV 陽性率」の大規模データベースは、「HIV 感染透析患者の現状把握と今後の増加動態」を推察するのに有用なデータを提供するものであり、今後の厚生労働行政の施策設定にも活用できる可能性を持つ。②CKD は早期発見と適切な治療により、寛解・進行抑制可能な疾患である。したがって、本研究結果は HIV 診療を担う感染症科医に CKD 合併の重要性を広く認知させ、定期的な腎機能検査と腎臓内科との医療連携の重要性を理解させることができる可能性をもつ。これは、患者の予後改善に寄与できるばかりではなく、高額な HIV 医療に上乘せされてくる腎不全・透析医療、入院医療などに対する国家医療経済負担の軽減にも貢献できると考えられる。

倫理面への配慮: 血液データの採取、採尿に当たっては研究の方法・意義を十分に説明後、患者情報保護を遵守し、同意を得る。本研究における個人識別情報は当施設において厳重に管理する。他施設からの情報提供は、患者氏名、カルテ番号、生年月日等は伏せ、連結可能匿名化を行う。また、成果の発表に際しても個人が特定されるような情報は一切公表しないなど細心の配慮を行う。

研究分担者: 東京医科大学臨床検査医学科 助教 村松崇、東京医科大学臨床検査医学科 准教授 山元泰之、東京都立駒込病院感染症科 部長 味澤篤、東京都立駒込病院腎臓内科 部長 安藤稔、東京女子医科大学第四内科学 主任教授 新田孝作

発表・質疑		研究代表者 (代理出席者)		研究課題	研究期間
(3)	10:40-10:55	若手育成型	中道 一生	HIV陽性者における進行性多巣性白質脳症に対する高精度検査技術の開発および診断への応用	24-26

HIV陽性者における進行性多巣性白質脳症に対する高精度検査技術の開発および診断への応用

中道一生（国立感染症研究所ウイルス第一部主任研究官）

若手育成型（代表研究者、個人）

1. 評価委員のコメントに対する取組み（評価できる点、推進すべき点のみ、その他なし）

- ①目標検体数を高く保ち、その後のPML診断の根拠となるようなデータが構築されることを期待する。
→ 診断技術として実用化できるよう、多くの検体を用いて詳細な解析を実施いたします。
- ②申請者はPMLの調査研究を目的として約5年間に亘って医療機関におけるJCVのPCR検査を支援し、多数の臨床検体および症例情報を収集してきており、これまでも知見を論文として着実に発表して来ており、期待される。
→ 得られた知見を臨床に還元できるよう、着実にデータを積み重ね発表いたします。

2. 研究計画の要約

- ①背景と必要性：進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML）はJCウイルス（JCV）に起因する致死的な脳疾患であり、患者の約30～80%をHIV陽性者が占める。診断では脳脊髄液を用いたJCVゲノムDNAのPCR検査が有効であるが、検体間の汚染による偽陽性、もしくは持続感染型JCVの迷入による誤判定のリスクを有している。より確実な診断や治療のためには、DNA配列を比較するためのジェノタイピング検査が必要である。しかし、JCVゲノムの変異は特定領域においてランダムに生じるため、および単独の検体に複数の変異体が混在するため、現行のタイピング法ではウイルスDNAのクローニング等の煩雑で長時間の解析を要する。
- ②目的：本研究は、「検体に含まれるJCVゲノムの変異パターンを迅速に同定するためのジェノタイピング系を確立し、より精度の高いPMLの検査技術として応用する」ことを目的とする。
- ③方法と意義：[平成24年度] JCVゲノムにおいて変異が多発する領域を標的とした3系統のリアルタイムPCR法を確立する。また、増幅された断片の多様な変異を数値化するための高解像度融解曲線分析（High-Resolution Melting analysis: HRM）法を確立する。両者の方法を組み合わせた検査系を確立し、約100種類のJCVクローンを用いて検査系の精度を確認する。[平成25年度以降] PML疑い患者約600名（確定70名を含む）から採取された脳脊髄液約800検体を用いて、検査系の信頼性（感度、特異性）を確認する。その際、これまでに構築した患者情報のデータベースを用いて、解析結果と診断結果との整合性を解析する。さらに、PMLが疑われたHIV陽性者約120名の脳脊髄液検体を対象として同様のジェノタイピングを行い、解析結果および臨床情報をより詳細に分析する。とりわけ、フォローアップにおけるJCVゲノムの経時的变化、および臨床所見との関連性を後方視的に解析する。[意義] 本検査系は、HIV陽性者および他の免疫不全患者におけるPMLの診断においてより確実なデータを提供し、その治療およびQOLの向上において貢献することが期待される。

	発表・質疑		研究代表者 (代理出席者)	研 究 課 題	研究 期間
(4)	10:55-11:10	一般公募型	塚原 優己	HIV母子感染の疫学調査と予防対策および女性・小児感染者支援に関する研究	24-26

発表・質疑			研究代表者 (代理出席者)	研究課題	研究 期間
(5)	11:10-11:25	一般公募型	安岡 彰	ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究	24-26

研究代表者 安岡 彰(長崎大学病院)

研究分担者 照屋 勝治(国立国際医療研究センター ACC)、片野 晴隆(国立感染症研究所)、山本 政弘(NHO 九州医療センター)、古西 満(奈良県立医科大学)、永井 英明(NHO 東京病院)

研究の概要

日本では AIDS 発症は過去最高となり、新たな患者の約 30 %は AIDS を発症しており、発症患者への対応はエイズ研究において継続した課題である。HIV 感染症に対する ART (anti-retroviral therapy) は、治療開始時期の早期化が推奨されるようになり、日和見感染症の発症時でも早期治療が予後を改善するとして、時間をおかずに治療を開始すべきとされている。これは免疫再構築症候群への対処の重要性が増すことを意味する。また、適切な治療により予後は改善したものの、治療期間の長期化に伴い不十分な治療やアドヒアランスの低下による免疫低下で日和見合併症の発症リスクや、長期観察患者からの悪性腫瘍の増加も懸念される。

本研究では、1) 日和見感染症と関連疾患の日本における動向調査 2) 日和見感染症の診断・治療・対処法についての知見の集積 3) 免疫再構築症候群の適切な対応、 4) 非重篤感染症を契機とした病院における HIV 検査の推進 の 4 つの柱で研究を遂行する。すなわち日和見合併症の動向を継続して調査すると共に、非指標悪性腫瘍など、関連する疾患の調査も行っていく。またエイズ治療研究開発センターなどの日本の代表的病院における日和見合併症の特徴や、剖検患者の所見を解析することによって日本における日和見合併症や HIV 関連死亡の原因について明らかにしていく。また、HIV 合併結核、ニューモシスチス肺炎など主要な疾患の診断治療法、特に免疫再構築症候群との関連と対処法について発症早期からの ART 導入の是非や対処法との関連を含めて検討し、指針をまとめる。稀な合併症である進行性多巣性白質脳症や真菌症の実態や適切な診断治療法についても継続して研究を行う。また、重篤でない合併症を契機とした HIV 感染者の早期診断法についても研究を継続する。

初年度にはこれまでの研究をふまえて研究実施の基盤を整備し、次年度には調査研究を集中して行い、最終年度にこれらの総括を行い、指針などのとりまとめを行う。

この成果として、HIV に合併する日和見感染症や悪性腫瘍の最新動向を多角的に解析することができる。日和見合併症の診断と治療法に関して最新の方法を取りまとめ、とくに低免疫状態ですみやかに ART を導入した場合の、免疫再構築症候群への備えや発症後の対処法が明確となり、患者予後の改善につながる。これらの情報を広く発信することで日本における日和見合併症の標準化が期待できる。研究に当たっては個人情報に最大限配慮し、該当する倫理指針を遵守する。

評価委員のコメントに対する取り組み・回答

重要な課題・継続が必要ほか：日本における日和見合併症・悪性腫瘍の動向を明らかにしてきた15年以上にわたる研究を引き継いでおり、さらに研究内容を深めて参ります。

課題名の意味する内容が不明：上記に説明いたしました

症例の多い施設とのネットワークが必要：従来以上に全国の診療拠点病院、ブロック拠点病院のご協力を仰ぎながら研究を行って参ります。

研究の内容と(研究費の)額が不釣り合い：申請時と比べ大幅に減額となりました。また、5 施設の共同研究であること、厚生労働科研は文部科研と異なり、間接経費を含んだ額で評価すること、研究報告書の製本が求められていることなどの点もご配慮願います。

「開発」の実態がない：開発という普通名詞の解釈の違いだと思いますが、今回の要約では別の単語で説明いたしました。

	発表・質疑		研究代表者 (代理出席者)	研究課題	研究 期間
(6)	11:25-11:40	一般公募型	坂田 洋一	血友病とその治療に伴う合併症の克服に関する研究	24-26

研究課題：血友病とその治療に伴う合併症の克服に関する研究

課題番号：H24-エイズ一般-004

研究代表者：坂田 洋一（自治医科大学 客員教授）

研究分担者：小澤 敬也（自治医科大学 教授）、嶋 緑倫（奈良県立医科大学 教授）、長谷川 護（ディナベック株式会社代表取締役社長）、稲葉 浩（東京医科大学 講師）、菱川 修司（自治医科大学 准教授）、竹谷 英之（東京大学医科学研究所 講師）、瀧 正志（聖マリアンナ医科大学 教授）、柿沼 章子（はばたき福祉事業団 事務局長）、大橋 一夫（東京女子医科大学先端生命医科学研究所 准教授）

我々の班は、血友病遺伝子治療基礎研究を目的にスタートした。厚労省側意向を受けて、瀧グループ、柿沼グループ、吉岡グループ等の幾つかの班が加わり、結果、途中から3本柱を立てて研究を進めている。それぞれのベクトルは異なるが、血友病患者のQOL向上を目指すという一つのベクトルに統合する努力をしながら研究を展開してきた：1 血友病遺伝子治療、2 血友病インヒビター対策、3 患者 QOL 向上のための調査研究。

評価委員からのコメント：

評価できる点、推進すべき点（評・推）と疑問点、改善すべき点（疑・改）がかなり複雑に絡み合っている。コメントに答えながら、研究方針を示すことにする。

1. 血友病の遺伝子治療研究及びインヒビター研究は、ともに極めて重要である（評・推）。遺伝子治療の研究とインヒビターの研究は異なる研究課題であると思われる（疑・改）。班を構成する研究者が多すぎる（疑・改）；

いずれの研究も患者 QOL を高めるために不可欠な研究であり、巨額の医療費を要する製剤とインヒビター治療を考えると、経済効果も大いに期待できる。複数のベクトルがこの班に存在することは、上述の班の歴史からご考慮いただければ幸甚である。班の構成が巨大故、研究費配分のみならず、報告書、同一制限時間内でのヒアリングなど、評価委員の方のご心配通り、極めて大変な課題であると考えている。

2. 実験系と最終標的が少しずつずれ、ますます複雑になってきており、endless になりつつある。費用も巨額になりつつある。重要であることは分かるが、政策的に別個の大プロジェクトにしては如何？（評・推）。臨床応用も近く感じられ、エイズ対策研究としていつまで続けるのか、目途が必要（疑・改）

体内に正常遺伝子を導入する方法として、種々の検討を重ねた結果、2 つに絞った。現時点ではウイルス由来ベクター使用が最も現実的である。生体内臓器を遺伝子導入標的にする場合は、治療量では殆ど染色体に組み込まれないアデノ随伴ウイルス（アデノウイルスとは異なる）ベクター（AAV）を、そして体外で iPS もしくは幹細胞に遺伝子を導入し、細胞移植遺伝子治療を進める場合は、日本版アフリカミドリザル由来 SIN 化 SIV ベクター（SIVV）を選択した。AAV は殆ど染色体に組み込まれない故安全であるが、細胞分裂により数年後に効果減弱する可能性がある。また、搭載可能遺伝子サイズが 5 kb と小さく FIX は問題ないが、cDNA で 7 kb ある第 VIII 因子（FVIII）はその分泌に関わる B 領域を除去してかろうじて搭載可能である。さらに血友病 A 患者数は B 患者の 5 倍であることなどを鑑みて、初期より SIVV 利用を同時検討してきた。しかし、SIVV は染色体組み込みベクターであるために、インシュレータの検討など安全性の担保のための研究を進めてきた。これらのことが、エンドポイントが多岐化して複雑に見える一因であろうと推測する。

臨床応用の階段 1 段目に足をかけた血友病 B 遺伝子治療研究と、まだ前臨床検討に必要な血友病 A 遺伝子治療についての、今後の方針・目途については後述する。安全性に留意を（疑・改）もいただきました。これまでの薬害 HIV 感染被害も肝に銘じて、我々が最も配慮するところで、これまでも種々の検討を進めてきたが、今後もそのための金と時間は十分配慮したいと考えている。研究費が巨額である（疑・改）というご指摘もいただきました。AAV による遺伝子導入効果は、抗 AAV 中和抗体が血中に存在すると完全に失われる。抗 AAV 抗体はヒトとサルに見られる。AAV を用いて臨床研究を開始するにはどうしても費用のかかるサルで十分に検討する必要がある。

サルとヒトの血友病因子は 97%以上の相同性があり、サルには血友病が存在しないために、識別測定系セットアップにも費用と時間が必要である。臨床研究に向けて GMP レベル AAVV が必要になるが、1 クール（6 人分位）の実験に必要なベクター量準備には、日欧米の企業だと数億円を要する。金の絡む技術に関わる故、論文審査もフェアではなく、さらに研究費だけでも数十倍の差のある欧米研究グループとの競争は、極めて厳しい。長時間かけて検討した結果、中国企業を選択し、我々が指導する形で数千万円の予算で 1 クール分の準備は出来つつある（第三者品質保証はこれから）。サル実験で世界最先端にてたが、ヒト臨床研究開始で英国 Nathwani 等のグループに一步遅れた一要因である。予算は 4 つの研究班での分配であり、研究費不足に毎日頭を抱えているのが現状である。

3. FVIII 遺伝子を導入した血友病 A マウス間葉系幹細胞からの細胞ナノシート作製と肝臓貼り付けの移植効果については検討価値があるが、他のプランについては未だ実験的で、申請者の要求する予算額は過大である。

恐らく、新規評価委員の方のご意見かと思う。欧米の 10 年遅れでスタートして、追いつくための基礎研究と、彼らより上の安全性の確保の為の研究を進めてきた。上述したごとく AAV と SIVV の二本立てで進めてきたが、臨床研究には AAVV 利用が近づいている。こちらに要する費用は高額であり、後述するような計画を立てている。申請書を含めて、文字数制限があり、少し舌足らずの感は反省しています。サルでの血友病 A 遺伝子治療実験など、現実的な臨床研究開始に不可欠な研究を数多く進めている。

I. 遺伝子治療:AAV を利用した遺伝子治療：血友病 B は技術的に臨床研究開始準備は整った。さらなる前臨床研究の必要な血友病 A と分けて目途を紹介する。

血友病 B 安全性を高めるために、現在進行形の治療に最低限必要な AAV 量を決めるためのサル実験と、抗 AAV 中和抗体陽性個体への投与技術改善の 2 点がさらに必要である。これら実験と臨床研究に必要な量の GMP レベル AAV 作製と品質検査の資金は、当班の資金で工夫したい。臨床を進めるための高額諸費用、体制整備は、革新的医薬品・慰留機器・再生医療製品実用化促進事業（本年自治医科大学全体で申請）と臨床研究中核病院整備事業（自治医科大学出申請）などを利用して進め、まず、先進医療として臨床研究を計画したい。順調に進めば、次に医師主導臨床治験へと歩を進める予定である。その為の倫理審査準備は並行して進める。

血友病 A 98%以上相同性のあるサル FVIII と発現ヒト FVIII（数 ng/100ml）を識別測定するために、サルで抗ヒト B 領域除去 FVIII 抗体を作製中である。

その上で、B と同様の実験をサルで検討する。しかし、前述した多くの問題点もある。SIVV を利用して FVIII 遺伝子を導入した間葉系幹細胞でナノシート作製し臓器貼り付けによる遺伝子治療は魅力的であり、間葉系幹細胞関節内投与法は、関節外に細胞の漏れはなく、軟骨などに分化して FVIII 産生が長期維持され、発がん性もないことから、血友病 A 患者さんの QOL を左右する体重負荷の大きい膝関節内出血の治療として臨床応用に最も近い。併行して検討する。インシュレータなど安全性確保のためのさらなる検討も進める。

II. インヒビター対策:インヒビター発症要因検索のために、日本初の患者データベース構築と併行して、血友病因子と炎症性サイトカインの遺伝子解析を進める。インヒビター測定系改善もさらに進める。確立した ITI のマウスモデル系と患者症例検体を用いて、ITI メカニズム解析と、治療に多額の費用を要する故、導入可能性判定マーカーなどを検討する。

III. 薬害 HIV 感染被害血友病患者とその家族や非感染血友病患者、さらに医療関係者の参加するアクションリサーチ法により、当事者ニーズ・提案研究をこれまで以上に取りくむとともにホームページにて情報の共有化を図る。血友病ファクトシート改訂や、遺伝相談システムを改善し、遺伝問題の検討にも取り組む。これまでにアンケートで明らかになった、QOL を左右する最大要因である関節内出血対策と、血友病重症度分類の問題点について、さらに検討を進め、患者 QOL 向上を図る。SF-36 を用いて、我が国血友病患者 QOL の尺度を計測し、これを基礎に彼我の血友病患者 QOL を客観的に比較する。

発表・質疑		研究代表者 (代理出席者)		研究課題	研究期間
(7)	12:15-12:30	一般公募型	足立 昭夫	抗ウイルス宿主因子を基盤とする新規抗HIV戦略の開発・確立に向けた系統的研究	24-26

評価委員のコメントに関する取組み及び研究計画の要約

抗ウイルス宿主因子を基盤とする新規抗 HIV 戦略の開発・確立に向けた系統的研究
研究代表者：徳島大学 足立昭夫

コメントに関する取組み (1) 班研究として抗ウイルス宿主因子にフォーカスしたことが評価されている。研究班全体で目標達成に取り組む。(2) 寄せ集めの研究班ではなく、抗ウイルス宿主防御因子の基盤研究に特化したチーム研究を推進していきたいと考えている。まずは、“班構成がさらにオール・ジャパンになるように”、実績を積み上げていきたい。(3) **Eradiation** には、広義ではヒト集団からのウイルス根絶、狭義では宿主一個体からのウイルス排除がある。本研究班は、評価委員の指摘する前者の取り組みに対してではなく、後者（感染者の根治）を目標に基礎研究に取り組むと考えている。(4) 世界的にもホットで重要な研究課題 “抗 HIV 宿主因子の分子基盤の解明” に向け継続的かつ着実に取り組むことは基礎研究者の義務であると考えている。班研究のテーマとして取り上げたのは本研究班が初めてである。本研究班はこの課題に関して世界的に実績のある研究者を糾合しており、最新の技術も取り入れている。研究の展開により、柔軟に新たな研究戦略・研究手法を導入していきたい。

研究計画の要約 (1) **全体計画**：3年間の計画で宿主因子を利用した治療法の開発や病態解明につながる新たな知見（学術論文および特許など）を輩出する。特に、三つの主軸に沿って各研究分担者が各論を展開する。①宿主因子とウイルスの増殖阻止の分子機序を明らかにする。②宿主因子の発現制御機構と分解機構について解明し、ウイルス感染による変化もしくは個体差に関する研究を行う。③宿主因子／解除因子の相互作用を阻害、あるいは宿主因子の発現制御をコントロールする分子モジュレータや低分子化合物を探索する。(2) **初年度**：①ミエロイド系の細胞に特異的に発現する宿主因子のうち、Vpx と相互作用するタンパク分子を網羅的にマイクロアレイ法、免疫共沈降法などにより探索する。ミエロイド系細胞に対する HIV-1 と HIV-2 の感受性の違いを規定する分子メカニズムと、その整合性について検証する。さらに、HIV-2 の低病原性（エイズ発症）と Vpx との関連性について考察する。同時に、得られる新規宿主因子と既報の Vpx 拮抗因子候補である SAMHD1 と APOBEC3A の抗ウイルス作用効果と機序について比較研究を行う。②APOBEC3 ファミリーの発現制御機構について解析する。自然免疫系、特に、インターフェロンや LPS の刺激によるシグナル伝達系と細胞特異的、あるいは組織特異的発現制御に重要な因子を検索する。さらに、APOBEC3 が抗ウイルス作用を発揮するために必須な新規細胞因子を探索する。③Vpuによる tetherin の解除機構における宿主補助因子として β TrCP が知られているが、未同定因子が多いため解除機序の全容は明らかになっていない。そこで、プロテオーム解析により、 β TrCP 以外の補助因子候補を網羅的に探索し、免疫沈降等により Vpu との相互作用に本質的な補助因子を特定する。さらに、得られる候補因子の中から、ジーンサイレンシング技術を利用して、Vpu の tetherin 解除機構に関与する新規宿主補助因子を検証する。④さまざまな霊長類由来 TRIM5 と HIV-1/-2 および SIVmac の Gag-CA の相互作用を規定する互いのタンパク分子のアミノ酸残基を明確にする。さらに、TRIM5 の分子機序を擬似化するような、HIV-1 の脱殻を促進するアダプター化合物（CA 機能阻害剤あるいは脱殻促進剤）の検索のための分子基盤を整備する。⑤抗ウイルス宿主因子の機能を増強する低分子化合物を探索する。また、相互作用部位とその構造学的知見を基に、ペプチドをベースにした低分子化合物を設計、合成、評価する。(3) **次年度以降**：前年度の成果を踏まえ、それを継続・発展させる。具体的には以下の事項を予定している。①同定したミエロイド系細胞特異的な因子と Vpx との相互作用を規定する部位の特性を明らかにする。②APOBEC3 の強力な抗ウイルス作用に関与する補助因子の分子機序を解析し、抗ウイルス効果を促進する分子手段を考察する。③得られた新規宿主補助因子と Vpu との相互作用を規定する部位を明らかにする。さらに、宿主補助因子と Vpu の相互作用を特異的に阻害する候補化合物を探索するスクリーニング系を確立する。④脱殻を促進するアダプター化合物のためのスクリーニング系を構築し、化合物の探索を行う。⑤上記①～④を基に、アミノ酸をベースにしたアダプター化合物を設計し、合成する。

	発表・質疑		研究代表者 (代理出席者)	研究課題	研究 期間
(8)	12:30-12:45	一般公募型	俣野 哲朗	HIV持続感染成立機構とその防御機序に関する研究	24-26

平成24年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
HIV 持続感染成立機構とその防御機序に関する研究 (H24-エイズ一般-006)

研究代表者	俣野 哲朗	国立感染症研究所エイズ研究センター・センター長
研究分担者	保富 康宏	医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター・センター長
	森川 裕子	北里大学北里生命科学研究所・教授
	高折 晃史	京都大学大学院医学研究科・教授
	吉村 和久	国立感染症研究所エイズ研究センター・室長
	横山 勝	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
	寺原 和孝	国立感染症研究所免疫部・主任研究官

研究計画概要

世界の HIV 感染拡大は未だ深刻な状況にあり、本邦においても感染者数の増大が続いている。HIV 感染症克服にはグローバルな視点での感染拡大抑制に向けた取り組みが必要であり、感染病態の解明に加え、感染拡大抑制の切り札となるワクチンの開発は最重要課題である。本研究は、HIV 持続感染成立機構とその防御機序の解明を目的とし、予防エイズワクチン開発に結びつけることを目指すものである。

HIV 感染抑制には細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応が中心的役割を担っているが、自然感染では持続感染成立に至る。我々はこれまで MHC-I 共有サル群の樹立を進めるとともに、優れた CTL 誘導能を有するセグダイウイルス (SeV) ベクターワクチン開発研究を展開し、サルエイズモデルにて予防ワクチンが曝露後の有効な CTL 誘導に結びつけば持続感染阻止に至ることを示してきた。また、受動免疫実験にて急性期の中和抗体反応の有効性を明らかにした。

そこで本研究では、まず、(1)HIV 感染成立機構とその防御機序の解明を目的とし、我々が樹立したサル群の感染動態を比較して、複製制御に結びつく因子、特に有効な CTL の標的抗原の同定を進める。さらに、(2)HIV 感染防御免疫誘導法の開発を目的とし、CTL と中和抗体誘導に関する研究を展開する。CTL については、SeV デリバリーシステムと発現抗原の最適化を目指し、特に最適抗原選択に向けた研究を重点的に推進する。これまでの研究をもとに Gag・Vif・Nef を有力抗原とし、抗原提示に関わる発現・分解と多様性に関わる構造・機能に関する研究を進めるとともに、サルエイズモデルでのワクチン接種実験を行い、優位性・広汎性を考慮した抗原選択の論理基盤構築を目指す。中和抗体に関しては、誘導されるサル群を抽出し誘導機序の解明を進める。これらの成果をもとに、HIV 感染者のデータを加味してワクチン抗原構築を推進する。

本研究は、我々の独自の系を利用することにより可能となるもので、先進性・独創性が極めて高い。進展中の SeV ベクターエイズワクチン国際共同臨床試験計画の第 II 相以降への推進に結びつくことも含め、エイズワクチン開発、HIV 感染拡大抑制への貢献が期待される。

事前評価委員会からのコメント

評価できる点、推進すべき点

4 項目 (記載省略)

疑問点、改善すべき点その他助言等

研究目的が十分フォーカスされていない。

コメントに対して：

HIV 持続感染防御機序の解明という目的に向け、研究を推進していく予定である。

発表・質疑		研究代表者 (代理出席者)		研究課題	研究期間
(9)	12:45-13:00	一般公募型	滝口 雅文	HIV-1の薬剤・免疫耐性変異獲得機序の解明と新規治療法を 目指した基盤的研究	24-26

H I V - 1 の薬剤・免疫耐性変異獲得機序の解明と新規治療法を目指した 基盤的研究

熊本大学 滝口雅文

1. 研究計画概要

本研究班は、主に次の2つの研究を行う。第一に、薬剤耐性変異と免疫逃避変異の獲得機序の解明と両方の変異の薬剤耐性・免疫認識へ与える効果の解析(柱I)、第二には新たな治療開発を目指した基盤研究(柱II)である。

柱Iでは、1)免疫系による変異獲得の機序と免疫抵抗性の研究、2)薬剤による変異性獲得の機序と薬剤抵抗性の研究、3)免疫系が獲得する変異による薬剤抵抗性の研究、4)薬剤耐性変異による免疫の認識に影響を与える研究を行う。一方柱IIでは、1)耐性ウイルスに対する新規薬剤の開発、2)抗体と薬剤を組み合わせた治療法の開発を行う。

今年度からの班では、班員が相互に協力してそれぞれのプロジェクトを進めていく体制を強化し、1つの班としてのまとまりがある運営に努める。

2. 評価委員会の評価に対する回答・取り組み

【 評価できる点、推進すべき点 】

- ・ 研究者の質は高い。
- ・ HIV に対し、免疫と薬剤を組み合わせた新たな治療法の開発の基礎となり得る独創的な研究である。
- ・ 目的に沿って着実に実績をつんできている。
- ・ 変異獲得機序の解明により、新規治療法、ワクチン開発を目指す。

回答： 高く評価をしていただき、感謝します。

【 疑問点、改善すべき点、その他助言等 】

- ・ 免疫学的研究と薬剤開発研究が共存する構成は、研究機関、研究施設としては納得できるが、研究班の構成としては異質である。

回答：免疫学逃避変異と薬剤耐性変異の相互作用等存在することが考えられる。実際、我々の班員は免疫学的逃避変異と薬剤逃避変異の両方により薬剤感受性が変わることを以前に国際誌に報告している(AIDS 2010)。また抗H I V薬と中和抗体の相乗作用による新たな治療法の可能性も報告している(AIDS 2006)。これらの研究成果を更に発展させるため、本年度からの班では両面からの視点での研究を積極的に取り入れることにした(上記研究概要参照)。このように一見全く異なった研究者のチームに見えるが、その違いをむしろ逆に取り入れ、独創的な研究に発展できるポテンシャルをもったプロジェクトチームだと思っている。

【 倫理性について改善を要する点 】

特に指摘なし

発表・質疑			研究代表者 (代理出席者)	研究課題	研究 期間
(10)	13:00-13:15	一般公募型	横田 恭子	HIVの潜伏・再活性化および慢性的免疫活性化を左右する細胞因子・免疫応答の解明とその制御	24-26

平成24年度新規厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

HIV の潜伏・再活性化および慢性的免疫活性化を左右する細胞因子・免疫応答の解明とその制御 (H24-エイズ一般-008)

研究代表者 国立感染症研究所 免疫部 横田恭子

研究分担者： 徳永研三（国立感染症研究所）・山本浩之（国立感染症研究所・エイズ研究センター）・五十嵐樹彦（京大ウイルス研）・小柳義夫（京大ウイルス研）・渡辺俊樹（東大医科研）・田中勇悦（琉球大学医）・立川 愛（東大医科研）・上野貴将（熊大エイズ学研究センター）

研究目的

HIV の潜伏感染とウイルス再活性化および慢性的免疫活性化による T 細胞の疲弊化を左右する細胞内因子および免疫学的要因を明らかにすることにより、エイズ病態を制御する新規治療戦略のための基盤を確立することを目的とする。

研究内容の概略

本研究は動物モデルとしてル SIV 感染サルモデルあるいはヒト化マウスを用い、HIV の潜伏・再活性化機構の解析を行うと同時に、骨髄系細胞制限因子 SAMHDI や LTR 制御に関する新規細胞因子の分子生物学的解析、また、HIV 感染者においてウイルス存在下に誘導される慢性的免疫活性化と T 細胞疲弊に関わる要因についての免疫細胞学あるいはウイルス学的解析を総合的に行うことにより、新たな治療戦略のために有用な知見の蓄積を目指すものである。

まず平成24年度は、サルやヒト化マウスの HIV/SIV 感染系を用いた新規病態形成モデルの作製と解析系の確立、ウイルスの潜伏・再活性化に関わる細胞因子の分子生物学的解析、および感染者個体の慢性免疫活性化と T 細胞疲弊化に関わる免疫細胞因子の解析、に分かれてそれぞれの研究を開始する。

評価委員会からのコメントに対する取り組み

評価委員会からは、本研究は HIV の潜伏感染とウイルス再活性化および慢性的免疫活性化に関する課題を総合的に取り組む重要な研究であると評価された。一方、方法論が一般的で新規性が感じられない、という批判も受けている。

しかしながら、普遍的なアプローチからでも新規かつ重要な成果はこれまでに数多く得られている。言うまでもなく、具体的な手法については分担研究者と十分に討議を重ねる必要がある。感染モデルとしては既に SIV に感染して CTL による制御を受けたサル個体の潜伏感染成立と破綻機構の解析に加え、生体内で増殖性を欠く自然発生 SIV クローンによる新規サル潜伏感染モデルの作製とその解析系の確立をめざす。一方、ヒト化マウスの HIV 感染モデルや感染個体あるいは感染細胞の分子生物学的解析により得られる知見を総合的に照らし合わせ、個体レベルから細胞レベルまでの研究を十分な連携をとりながら進めることにより、潜伏感染という HIV 感染で残っている最も困難な課題に取り組みたい。