

研究課題：HIV 感染予防対策の個別施策層を対象にしたインターネットによるモニタリング調査・認知行動理論による  
 予防介入と多職種対人援助職による支援体制構築に関する研究

課題番号：H23-エイズ一般-005

研究代表者：日高庸晴（宝塚大学看護学部 准教授）

研究分担者：嶋根卓也（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 室長）、和木明日香（千里金蘭大学看護学部  
 講師）、古谷野淳子（新潟大学医歯学総合病院感染管理部 特任助教）、松高由佳（広島文教女子大学人間科学部 講師）

1. 研究目的

MSM の性行動はインターネットを介した性的機会の  
 変化など細分化多様化しており、継続した行動モニタリン  
 グと実態に即したマイクロ・マクロ双方の視点からの予防対  
 策が必要である。よって本研究の目的は、1) MSM を対  
 象にモニタリング調査と予防介入を行うこと、2) MSM  
 の HIV 感染予防の関連要因とされる精神的健康を向上さ  
 せるため、学齢期早期からの適切な教育・支援体制の構築  
 を目指して、教員・保健師・臨床心理士（援助職）対象の  
 意識や対応経験の実態調査と教育研修を行うことである。

2. 研究方法

〔研究 1〕インターネットによる MSM の HIV 感染予防  
 に関する行動疫学研究 性行動や薬物使用行動等に関す  
 る質問票調査を携帯電話・スマートフォンにより実施した。

〔研究 2〕学校教育におけるセクシュアリティ理解と援助  
 スキル開発に関する研究 教員の HIV やセクシュアリテ  
 ィ教育の意識と生徒への対応経験等の実態の明確化を目  
 的に、東海圏 D 県立高校の保健体育教員と養護教諭・西  
 日本 E 市養護教諭を対象に、教育委員会と教科研究会の協  
 力を得て無記名自記式質問紙による悉皆調査を実施した。  
 また、教育委員会との連携や教員研修を実施した。

〔研究 3〕保健師におけるセクシュアリティ理解と援助ス  
 キル開発に関する研究 近畿圏 2 自治体で MSM 理解と  
 HIV 陽性告知時の支援スキル向上を目的にした保健師対  
 象の 1 日研修を比較群付前後比較試験により実施した（年  
 度内に近畿圏 2～3 自治体で追加実施予定）。

〔研究 4〕認知行動理論（CBT）による HIV 予防介入研  
 究 認知と行動の関連性の教育、性的場面で自らにリスク  
 行動を容認する認知の自覚化とその修正、セーフターセッ  
 クスへの行動修正という 3 要素で構成された個別面接介  
 入（1 セッション）をシングルシステムデザインにより実  
 施した。実施日の調整は横浜と大阪の MSM コミュニティ  
 センタースタッフが、個別面接は臨床心理士が担当した。

〔研究 5〕臨床心理士におけるセクシュアリティ理解と援  
 助スキル開発に関する研究 精神的健康や薬物使用が感  
 染リスク行動に関与していることから、中四国と近畿圏の

学生相談担当の臨床心理士を対象に次年度実施の研修に  
 備え、MSM 理解に関する質問紙調査を実施した。

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針を遵守し、研究者所属機関の  
 研究倫理委員会の審査と指針に基づいて実施した。

3. 研究結果

〔研究 1〕1999 年以来実施しているネット調査であり、  
 通算 7 回目となった。有効回答数 7,888 部の中間集計によ  
 れば（12 月末現在の総回答数は 9,800 部、2013 年 1 月末  
 調査終了予定）。47 都道府県全てから回答、平均年齢 29.9  
 歳（13-69 歳）、大卒以上 37.8%、STI 生涯既往歴 20.3%、  
 HIV 陽性率 4.4%であった。HIV 抗体検査受検経験歴に基  
 づき 1 年以内受検群、1 年以上未受検群、生涯未受検群、  
 既陽性判明群と 4 群化した上で性行動等を分析した（表）。

	1 年以内受検 N=1,744	1 年以上未受検 N=1,471	生涯未受検 N=4,322	既陽性 N=351
アナルセックス (last6M)	86.2%	73.6%	67.8%	84.3%
肛門内射精	38.5%	28.3%	26.0%	45.0%
コンドーム常時使用	31.0%	31.9%	30.3%	23.5%
HIV 国内流行認識	71.7%	72.2%	50.7%	85.8%
検査経験有友人	44.4%	26.8%	22.0%	32.5%
覚醒剤生涯経験	2.2%	1.8%	0.9%	16.0%

生涯未受検群は地方都市在住であり、大卒割合とゲイ男性  
 である自認割合が低く、HIV 流行情報は届いておらず、  
 流行認識が希薄であった。MSM の覚醒剤使用経験は一般  
 と比して高率、既陽性判明群はさらに高率だった。

〔研究 2〕有効回収 1,587 部（有効回収率 55%）であり  
 平均年齢は 40.2 歳、平均勤務年数は 17 年であった。保健  
 体育教員の 98%が学校での HIV 予防教育の必要性を認識  
 する一方、同性愛は 62%と低率であった。授業で同性愛  
 教示割合は 28%と低く、その理由は教科書に記載なし  
 49%、必要性を感じる機会なし 38%であった。神奈川県  
 立高校で若年 MSM との対話型教員研修を 4 回（145 人）、  
 昨年度調査実施済自治体において講話型研修を 6 回（約  
 420 人）実施、教員に MSM の現状と早期予防教育の必要  
 性を教示した。また、性的マイノリティ人権・教育推進連  
 絡会議を神奈川県で本邦初の創始、教育委員会や 6 自治体  
 11 部署により発足させ、MSM の HIV 予防・健康・人権  
 施策の継続した取組の必要性について確認・情報交換した。

[研究 3] 2 自治体の研修参加者 44 名、対照群 55 名、参加群の平均年齢は 41 歳、平均勤務年数は 16 年であった。

1 日研修参加群は対照群と比し MSM 対応自信度、陽性告知時知識得点、陽性対応自信度、MSM 情報収集実践に研修後有意な変化があった（1 ヶ月後の効果評価は検証中）。

[研究 4] 53 名の参加申込み中（77%が Web 経由申込み）、取込基準と日程的に実施可能な 31 名を対象とした。個別面接介入の結果、リスク行動が顕著な参加者の全員に、セィファーセックスに関連した認知または自己効力感の上昇、その半数のコンドーム着用率が上昇した。

[研究 5] 有効回収 321 部（有効回収率 66%）、平均年齢 43 歳、臨床平均年数 14 年であった。「国内新規感染者の約 7 割が MSM」であることの認識は全体の 17%、性同一性障害関連項目の正答率 77%に比し、同性愛は 22%、心理臨床場面でのセックスの話題への抵抗感は 33%、HIV 感染の話題については 51%が不安を感じていた。

#### 4. 考察

[研究 1] 次年度に実施を計画している Web やスマートフォンによる予防啓発キャンペーンに資する基礎データが 1~2 年目で蓄積された。MSM ネット層のコンドーム常時使用割合は依然低率、HIV 感染高リスクである肛門内射精割合は高率であった。HIV 抗体検査未受験者への検査促進と共に予防行動の継続した促進、薬物対策、HIV 陽性者対象の予防介入を本格的に実施する時期である。

[研究 2] 高校での HIV 予防教育の中心的存在である保健体育教員における MSM 理解が不十分であり、研修機会の必要性が示された。教育委員会と連携のうえで実施した教員研修や自治体との連絡会議には一定の参加者があり、MSM と HIV 予防の教育・情報交換の場となった。

[研究 3] MSM の性的な話題への抵抗感の軽減、対応自信度の上昇、陽性対応自信度の有意な上昇が認められたことから、研修の一定の効果が確認された。研修終了 1 ヶ月後の定着度を継続して効果評価していく計画である。

[研究 4] Twitter など Web を活用して参加者を募集したことによって、既存の介入が届いていない層も取り込むことに成功した。臨床心理士による個別面接という予防介入に抵抗を示す参加者はおらず MSM には受容しやすい形態であったと考えられる。介入直後の変化のみならず、1 ヶ月、2 ヶ月後の段階で自己効力感や行動変容の維持がどの程度であるか今後の検証が待たれる。

[研究 5] 臨床心理士養成課程のカリキュラムでセクシュアリティについてほぼ扱われず、MSM のセックスや HIV の相談対応に不安を感じている臨床心理士が相当数存在すること、セクシュアリティの知識は性同一性障害に偏っ

ており、MSM や HIV 対応方法に関する教育研修体制の整備・充実の必要性が示された。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

MSM ネット調査は 1 万人規模の研究参加者の獲得に成功し、MSM 理解・対策のための教育委員会と強固な連携は他に例を見ない。他分担研究も全て計画通りに達成した。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

継続した MSM ネット調査は世界的に珍しく経年的な動向把握が可能であり、今年度は国際会議でも発表した。援助職の調査と研修の実施は、当該集団の HIV 感染リスク要因への根本的介入として学術的に新しい取組であると同時に社会的に意義のあるチャレンジである。

学校教育領域においては教育委員会と連携の上、とりわけ保健体育教員の調査を実施した意義は極めて大きい。

##### 3) 今後の展望について

[研究 1] MSM を取り巻くネット環境の変化のスピードは著しく早く、時勢に合わせたモニタリングと、スマートフォン等を活用した予防啓発を実施していく計画である。

[研究 2] MSM を課題にした上で教育委員会や教育現場と連携することはこれまで極めて困難であった。そのため、この 2 年間の良好な関係性を維持しつつ、現場に役立つ資料開発や研修機会を通じて、教育現場の理解をさらに得る。

[研究 3] 本研究による 1 日研修を、研究 1 年目の意識調査対象であった近畿圏全自治体での実施のみならず、研修の広域実施、参加人数の拡大のために連携可能な自治体を次年度以降増加させることを計画している。

[研究 4] 認知行動理論による個人介入の効果評価を継続して行う。次年度は追試を行うと共に保健所や委託検査など HIV 抗体検査場面での応用を視野に入れた積極的展開の可能性を探る。

[研究 5] 思春期・青年期保健に関わる学生相談の臨床心理士を対象に、今年度調査を実施した地域で研修を実施すると共に、心理臨床の現場で役立つ資料の開発を目指す。

#### 6. 結論

計画を予定通りに進め、MSM の HIV 感染リスク行動のモニタリングを行い、とりわけ今年度は HIV 抗体検査未受検の背景要因の把握に努めた。また、個別介入を実際に行うとともに、援助職の実態調査と教育研修の実施、教育委員会等関連機関との連携体制の構築を図った。

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

日高庸晴

原著論文による発表

欧文

- 1) Shimane, T., Hidaka, Y., Wada, K., Funada, M. Ecstasy (3, 4-methylenedioxymethamphetamine) use among Japanese rave population, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2012. (in press)

和文

- 1) 日高庸晴、嶋根卓也。【自己破壊の行動 多角的理解のために】性的指向の理解と専門職による支援の必要性。精神療法。38(3):350-356, 2012.
- 2) 日高庸晴、星野慎二。みんなと同じ恋愛ができないーセクシュアルマイノリティと思春期。中高生のためのメンタル系サバイバルガイド(松本俊彦=編)、日本評論社、49-54, 2012、東京。
- 3) 津田聡子、日高庸晴、高田哲。自閉症スペクトラム障害のある子どもに対する性教育のあり方と、教員の意識についての一考察。ARTES 25号(印刷中)
- 4) 日高庸晴。性的マイノリティの生きづらさ、兵庫人権ジャーナル、兵庫県人権啓発協会、(印刷中)
- 5) 西村由実子、日高庸晴。日本の就労成人男性におけるエイズ関連意識と行動に関するインターネット調査。日本エイズ学会誌。(査読中)
- 6) 松高由佳、古谷野淳子、小楠真澄、橋本充代、本間隆之、山崎浩司、横山葉子、日高庸晴。MSM (Men who have Sex with Men) における HIV 感染予防行動を妨げる認知に関する検討。日本エイズ学会誌。(査読中)

口頭発表

海外

- 1) Shimane, T., Hidaka, Y. Alcohol and methamphetamine use during sex among Japanese men who have sex with men recruited through the Internet, 9th National Harm reduction conference. November15-18, 2012, Portland, Oregon (USA).
- 2) Shimane, T., Hidaka, Y., Wada, K., Funada, M. Problematic behavior and MDMA use among Japanese rave populations, 74th Annual Meeting - College on Problems of Drug Dependence. June9-14, 2012, Palm Springs, CA (USA).

国内

- 1) 日高庸晴。セクシュアルマイノリティに対する教員の意識と教育経験に関する研究。第31回日本思春期学会総会・学術集会、2012年9月2日、長野。
- 2) 津田聡子、日高庸晴。教員の性教育の必要性の認識と研修受講経験に関する実態調査。第31回日本思春期学会総会・学術集会、2012年9月2日、長野。
- 3) 嶋根卓也、日高庸晴。クラブ内の個室利用とアルコール・薬物使用との関連性。第71回日本公衆衛生学会総会、2012年10月24-26日、山口。
- 4) 嶋根卓也、日高庸晴。MSM におけるアルコール影響下でのセックスと覚せい剤使用との関連-インターネット調査の結果より-。第26回日本エイズ学会学術集会、2012年11月24-26日、横浜。
- 5) 日高庸晴、嶋根卓也。全国インターネット調査 REACH Online 2011 から示される自傷行為経験と HIV 感染予防行動の関連。第26回日本エイズ学会学術集会、2012年11月24-26日、横浜。
- 6) 松高由佳、日高庸晴。カウンセラーの同性愛・性同一性障害に関する理解や教育を受けた経験に関する予備的検討。中国四国心理学会第68回大会、2012年、広島。
- 7) 松高由佳、古谷野淳子、小楠真澄、橋本充代、本間隆之、山崎浩司、横山葉子、日高庸晴。MSM におけるセーフセックスを妨げる認知のタイプに関する検討。第26回日本エイズ学会学術集会、横浜。
- 8) 西村由実子、岩井美詠子、尾崎晶代、和木明日香、日高庸晴。近畿圏の保健師におけるセクシュアリティ理解と援助スキル開発に関する研究。日本エイズ学会、2012年、横浜。

## 研究分担者

嶋根卓也

原著論文による発表

欧文

- 1) Shimane, T., Hidaka, Y., Wada, K., Funada, M. Ecstasy (3, 4-methylenedioxymethamphetamine) use among Japanese rave population, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2012. (in press)
- 2) Shimane, T., Matsumoto, T., Wada, K. Prevention of overlapping prescriptions of psychotropic drugs by community pharmacists. *Jpn. J. Alcohol & Drug Dependence*, 47(5):202-210, 2012.

和文

- 1) 松本俊彦、成瀬暢也、梅野充、青山久美、小林桜児、嶋根卓也、森田展彰、和田清。Benzodiazepines 使用障害の臨床的特徴とその発症の契機となった精神科治療の特徴に関する研究。日本アルコール・薬物医学会雑誌、47(6)、2012。(印刷中)
- 2) 嶋根卓也。薬物依存における新たな動向-多様化する乱用薬物。精神医学。54(11):1119-1126, 2012.
- 3) 日高庸晴、嶋根卓也。【自己破壊の行動 多角的理解のために】性的指向の理解と専門職による支援の必要性。精神療法。38(3):350-356, 2012.
- 4) 嶋根卓也。医者や薬局のくすりなら大丈夫? 中高生のためのメンタル系サバイバルガイド(松本俊彦=編)。日本評論社、74-79, 2012、東京。

口頭発表

海外

- 1) Shimane, T., Hidaka, T. Alcohol and methamphetamine use during sex among Japanese men who have sex with men recruited through the Internet, 9th National Harm reduction conference. November15-18, 2012, Portland, Oregon (USA).
- 2) Shimane, T., Hidaka, Y., Wada, K., Funada, M. Problematic behavior and MDMA use among Japanese rave populations, 74th Annual Meeting - College on Problems of Drug Dependence. June9-14, 2012, Palm Springs, CA (USA).

国内

- 1) 嶋根卓也、日高庸晴。MSM におけるアルコール影響下でのセックスと覚せい剤使用との関連-インターネット調査の結果より-。第26回日本エイズ学会学術集会、2012年11月24-26日、横浜。
- 2) 日高庸晴、嶋根卓也。全国インターネット調査 REACH Online 2011 から示される自傷行為経験と HIV 感染予防行動の関連。

- 第26回日本エイズ学会学術集会、2012年11月24-26日、横浜。
- 3) 嶋根卓也、松本俊彦、和田清. 処方医への「つなぎ」としての疑義照会—ゲートキーパーとしての職能を発揮するために—. 第18回埼玉県薬剤師会学術大会、2012年11月11日、埼玉。
  - 4) 嶋根卓也、日高庸晴. クラブ内の個室利用とアルコール・薬物使用との関連性. 第71回日本公衆衛生学会総会、2012年10月24-26日、山口。
  - 5) 松崎良美、嶋根卓也、三砂ちづる. 若年女性の自傷経験とその受容—20代女性への聞き取り調査より—. 第71回日本公衆衛生学会総会、2012年10月24-26日、山口。
  - 6) 嶋根卓也、松本俊彦、和田清. 向精神薬乱用を疑う患者に関する疑義照会・情報提供を薬剤師が積極的にできない背景. 第47回日本アルコール・薬物医学会、2012年9月7-9日、北海道。
  - 7) 嶋根卓也. 若手シンポジウムアルコール・薬物研究の未来に向けて—薬剤師と薬物依存—. 第47回日本アルコール・薬物医学会、2012年9月7-9日、北海道。
  - 8) 松本俊彦、成瀬暢也、梅野充、青山久美、小林桜児、嶋根卓也、森田展彰、和田清. Benzodiazepines 使用障害の臨床的特徴とその発症の契機となった精神科治療の特徴に関する研究. 第47回日本アルコール・薬物医学会、2012年9月7-9日、北海道。

#### 和木明日香

原著論文による発表

和文

- 1) 和木明日香、浅見恵梨子、上田恵子、小澤淳子、上野恭裕. パーシング・センター助産師の価値観に関する一考察—英国の事例の検証から—. 大阪母性衛生学会雑誌、48(1):48-53, 2012.
- 2) 和木明日香、浅見恵梨子、上田恵子、小澤淳子、早川和生. 院内助産を遂行できる助産師の能力に関する研究—英国のパーシング・センター助産師への質問紙調査から—. 大阪母性衛生学会雑誌、48(1):54-58, 2012.
- 3) 浅見恵梨子、和木明日香、上田恵子、上野恭裕. 院内助産所の組織構造に関する研究—英国のBirthing Centreの検証から—. 大阪母性衛生学会雑誌、48(1):41-44, 2012.
- 4) 浅見恵梨子、和木明日香、上田恵子. 英国の草創期にあるパーシング・センターを視察して. 千里金蘭大学紀要、2012. (査読中)

口頭発表

国内

- 1) 西村由実子、岩井美詠子、尾崎晶代、和木明日香、日高庸晴. 近畿圏の保健師におけるセクシュアリティ理解と援助スキル開発に関する研究. 日本エイズ学会、2012年、横浜。

#### 松高由佳

原著論文による発表

和文

- 1) 佐々木掌子、平田俊明、金城理枝、長野香、梶谷奈生、石丸径一郎、松高由佳、角田洋隆、柘植道子、葛西真記子. アメリカ心理学会 (APA) 特別専門委員会における「性指向に関する適切な心理療法的対応」の報告書要約. 心理臨床学研究. (印刷中)
- 2) 松高由佳、古谷野淳子、小楠真澄、橋本充代、本間隆之、山崎浩司、横山葉子、日高庸晴. MSM (Men who have Sex with Men) における HIV 感染予防行動を妨げる認知に関する検討. 日本エイズ学会誌. (査読中)
- 3) 松高 (品川) 由佳. セクシュアリティに関する心理療法家の臨床的・バイアス. 心理学研究の新世紀4 臨床心理学 (深田博己=監、岡本祐子、兒玉憲一=編)、ミネルヴァ書房、169-179, 2012.

口頭発表

国内

- 1) 古谷野淳子、松高由佳、小楠真澄、後藤大輔、中村文昭、日高庸晴. MSM 対象の対面型 HIV 予防介入プログラムの予備的検討—プログラムに対する動機づけや受容性への関連要因. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月26日、横浜。
- 2) 松高由佳、日高庸晴. カウンセラーの同性愛・性同一性障害に関する理解や教育を受けた経験に関する予備的検討. 中国四国心理学会第68回大会、2012年、広島。
- 3) 松高由佳、古谷野淳子、小楠真澄、橋本充代、本間隆之、山崎浩司、横山葉子、日高庸晴. MSM におけるセーフターセックスを妨げる認知のタイプに関する検討. 第26回日本エイズ学会学術集会、横浜。

#### 古谷野淳子

原著論文による発表

和文

- 1) 古谷野淳子. セクシュアリティ (矢永由里子・小池真規子編) がんとエイズのメンタルケア. 創元社、2013年3月. (発刊予定)
- 2) 松高由佳、古谷野淳子、小楠真澄、橋本充代、本間隆之、山崎浩司、横山葉子、日高庸晴. MSM (Men who have Sex with Men) における HIV 感染予防行動を妨げる認知に関する検討. 日本エイズ学会誌. (査読中)

口頭発表

国内

- 1) 古谷野淳子、松高由佳、小楠真澄、後藤大輔、中村文昭、日高庸晴. MSM 対象の対面型 HIV 予防介入プログラムの予備的検討—プログラムに対する動機づけや受容性への関連要因. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月26日、横浜。
- 2) 松高由佳、古谷野淳子、小楠真澄、橋本充代、本間隆之、山崎浩司、横山葉子、日高庸晴. MSM におけるセーフターセックスを妨げる認知のタイプに関する検討. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24日、横浜。
- 3) 古谷野淳子、早津正博、加藤朋子、塚本琢也、北志保里、松岡亜由子、大谷ありさ、倉谷昂志、仲倉高広、藤田恵理、宮本哲雄、森田眞子、安尾利彦、喜花伸子、辻麻理子、阪木淳子、飯田敏晴、山中京子. 中核拠点病院におけるカウンセリング従事者調査第1報—カウンセリング体制の問題. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月25日、横浜。
- 4) 早津正博、古谷野淳子、加藤朋子、塚本琢也、北志保里、松岡亜由子、大谷ありさ、倉谷昂志、仲倉高広、藤田恵理、宮本哲雄、森田眞子、安尾利彦、喜花伸子、辻麻理子、阪木淳子、飯田敏晴、山中京子. HIV 治療の中核拠点病院におけるカウンセリング従事者調査第2報—カウンセリング環境の問題. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月25日、横浜。



## 3年目の研究課題

---



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（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（新潟大学医学総合病院 感染管理部 准教授）、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 専門外来医長）

## 1. 研究目的

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。今回の研究は、H19 年より開始している多施設共同無作為割り付け試験 (RCT) (ET 試験) の継続と、H22 年から新たに開始した HIV 感染症の病状の進行を検証する臨床研究 (EACH Cohort 研究) と多施設共同 RCT (SPARE 試験) からなる。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。今回の研究では、多施設共同研究を主体としているが、ET 試験も SPARE 試験も基本的な問題点は、日本人におけるテノホビル (TFV) の腎障害にある。TDF の代替えとしてはアバカビル (ABC) があるが、H24 年度は副次的な研究としてその安全性、治療効果に関し retrospective な解析も加えた。

## 2. 研究方法

### ① ET試験

アタザナビルを固定し、エブジコム (EPZ) とツルバダ (TVD) をランダム割り付けする多施設共同 RCT である。田邊分担研究者と ACC データセンターにより、96 週までの治療効果、安全性の解析を行い論文化する。

### ② 急性期患者の病状の進行解析研究 (EACH コホート研究)

病状の進行が早まっているという仮説を検証するため、田沼分担研究者が、多施設および多国間で利用できるデータベースを完成させる。このデータベースは、東アジアにも拡大するために、East Asia Clinical HIV Cohort (EACH Cohort) と命名した。

### ③ 新しい治療法を目指した多施設共同 RCT (SPARE 試験)

この試験は、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。副次的目的として 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。主目的を腎機能の改善とポイントを絞ることにより、症例数は 1 群 27 例の合計 54 例で有意差が出せる予定である。

### ④ ウイルス量 (VL) >100, 000c/ml の初回治療患者における ダルナビル (DRV) + ABC/3TC と DRV+TDF/FTC の安全性、有効性を比較する retrospective study (H24 年度単年度の追加研究)

今回の ET 試験の組み入れが進まなかった原因の一つとして、ET 試験の開始直後に ACTG5202 試験にて、

VL>100, 000c/ml の患者においては、ATV を key drug とし ABC と TDF の治療効果を比較すると ABC 群の治療効果が劣るという報告があったためである。今回は、key drug を DRV に固定しこの両者の治療効果を比較するとどうなるかを検証する目的で、ACC における 80 例のデータを retrospective に解析した。

### (倫理面への配慮)

多施設共同研究に参加するすべての施設で倫理委員会の承認を得ており、「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。

## 3. 研究結果

① ET study では、H23 年度報告でも記したように、予定症例数の 240 例に到達できず、2 群間の非劣性を証明することはできなかったが、最終的に 109 例 (EPZ 群 54 例、TVD 群 55 例) の組み入れを行い、96 週におけるデータの固定を行った。Kaplan-Meier 解析による 96 週までの治療失敗までの期間は両群で有意差はなかった (HR, 2.09; 95% CI, 0.72-6.13; p=0.178)。96 週における intent-to-treat (ITT) 解析によるウイルス学的効果の比較において 72.2% (EPZ 群) と 78.2% (TVD 群) の有効率を示した。G3 もしくは 4 の重篤な有害事象発現まで、および治療変更までの期間に関する比較においても両群に差はなかった (有害事象: HR 0.66; 95% CI, 0.25-1.75, p=0.407) (治療変更: HR 1.03; 95% CI, 0.33-3.19, p=0.964)。これらの結果より、日本人においては ATV を key drug とした場合 EPZ も TVD も初回治療として有効と考えられた。この結果は、論文としてまとめられ、現在 In press となっている (ref.18)

② EACH コホート研究では、国内 4 施設 (国立国際医療研究センター、九州医療センター、北海道大学病院、順天堂大学) に韓国ヨンセ大学 (ソウル) を加えた 5 施設において早期 HIV 感染者コホートを立ち上げた。2012 年 9 月に国内 4 施設の第 1 回のデータ収集を終え、計 253 名の登録を得た。また、このデータベースに関する、運用規程を定めた。

③ SPARE 試験は、各施設において倫理委員会の承認を得たのち H23 年 2 月に組み入れ開始、組み入れた 59 例 (治療継続群 30 例、NRTI SPARE 群 29 例) 全例に関し H24 年 12 月末で 48 週までの経過観察を行った。最終データ固定はまだであるが、現在までのデータでは、48 週まで到達できたのは継続群 29 例 (97%)、SPARE 群 24 例 (86%) であった。主要評価項目である 48 週時点における 10% 以上腎機能が改善した患者比率に関しては、事

前の予想に反し、eGFRにて継続群 10%、SPARE 群 17% (P=0.688)、CrCl でみても継続群 10%、SPARE 群 25% (P=0.271)と両群に有意差を認めなかった。副次評価項目であるウイルス学的効果に関しては、per protocol 解析にてともに 100%と SPARE 群にても治療効果が維持されることが明らかとなった。尿細管マーカーなどの解析では、SPARE 群で微量アルブミン尿と  $\beta$ -2 ミクログロブリン尿の有意な改善をみたが、リン再吸収率と NAG に関しては、有意差はなかった。

④ ウイルス量 (VL) >100, 000c/ml の初回治療患者におけるダルナビル (DRV) + ABC/3TC と DRV+TDF/FTC の安全性、有効性を比較する retrospective study (H24 年度単年度の追加研究) 80例の内訳は、ABC群21例、TDF群59例であった。ABC 群の患者の方が治療開始時の CD4 が低く (46/ $\mu$ l versus 100, p=0.031), VL が高く (5.75 log<sub>10</sub>/ml versus 5.58, p=0.044)、AIDS 患者の比率が多い (71.4% versus 37.3, p=0.010) というバイアスのかかった集団の比較ではあるが、48 週までの失敗率は、ABC 群 14.3%、TDF 群 6.8% で、CD4 と VL で補正しても両群に有意差を認めなかった (adjusted HR, 1.589; 95% CI, 0.341-7.401; p=0.555)。一方、ウイルス学的な有効率では、ITT 解析 (ABC/3TC: 38.1%, TDF/FTC: 64.4%, p=0.043) にて TDF 群が有意に優れていたが、per protocol 解析 (ABC/3TC: 57.1%, TDF/FTC: 73.1%, p=0.328) では有意差はなかった。高ウイルス量における患者に対する治療として、retrospective 解析ではあるが、TDF が使用できない状況において ABC は有効な治療法であることが示唆された。この結果は、AIDS に報告した (ref 15)。

#### 4. 考察

ET 試験は、開始直後に欧米から ABC は TDF に比べ副作用、治療効果とも劣るという報告が出たため、一度安全性委員会の判断で組み入れが中断された。しかし、日本人に対する研究意義は大きいという判断で再開された経緯がある。このため、思い通りの患者組み入れができなかった。しかし、日本人においては安全に使用できることを示すことができた。また、この結果を補完する意味で H23 年度、H24 年度と 2 つの retrospective 解析を追加したが、同様の結果であった。EACH コホート研究などコホート研究では、長期観察期間が必要であり重要である。今後もコホートの拡大に努めるとともに、データ利用規程や運営組織を盤石にしてゆく必要がある。SPARE 試験では、腎機能の回復が予想していたより悪かった。この原因に関し、例えば組み入れまでの治療期間などポストホックな解析を加え、しっかりとした考察をしていきたい。また、米国におけるシングルアームのパイロット試験において、初回治療では DRV+RAL は、予想を下回る治療効果であったが、我々の SPARE 試験は安定期の患者に対するスイッチ試験であり、新しい治療戦略を提示しているといえる。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

ET 試験は、論文にまとめることができた。EACH コホートは、国内初の多施設 HIV コホートを設立し、運用規定を定めてデータ収集を開始したことから、ほぼ目標は達成した。SPARE 試験も、予定症例数を組み入れ、48 週までのデータを収集できたことから目的を達成している。ET 試験をサポートするための H24 年度の副次研究も論文発表できた。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ET 試験は日本人データであるが、アジアへの応用などの点から国際的、社会的意義は大きい。優れた研究成果を上げるためには、長期的な視点に立ってコホートを設立することが不可欠であり、EACH コホート研究の社会的意義は大きい。SPARE 試験は、NRTI を使用しない治療法の試みとして国際的な注目を集めている。安定期に入っている患者に関し、より安全な治療法の開発ができれば社会的な意義も大きい。

##### 3) 今後の展望について

ET 試験や SPARE 試験を実施したことにより日本においても多施設 RCT を行う土壌が育ちつつある。今後も、次の臨床的疑問を解決するための RCT を計画する予定である。ET 試験は、96 週までのデータの論文化ということで一区切りがついたが、SPARE 試験は、48 週の解析で予想と反する結果になっている。48 週での判定が第一目標であるため一度この段階で論文化を目指すのが、96 週までの経過観察も必要となる。EACH コホート研究にて国内施設にコホート参加を募った際、データ収集にかかるマンパワー不足が参加の障壁となっていることが分かった。今後は、臨床研究コーディネーターの育成に力を入れる。またアジアでの拡大を目指すのが、シンガポールの Tan Tock Seng 病院が近々参加する予定である。また、将来的には慢性期に拡大し、欧米各国にあるような標準的な HIV 感染者コホートの設立を目指す。

#### 6. 結論

ET 試験は、96 週までの結果を解析、日本人において ABC は安全に使用できるという結論を得て論文化した。EACH コホート研究では、早期 HIV 感染者を対象にデータベースの開発が完了し、データ収集が開始された。SPARE 試験も第一目標である 48 週でのデータ解析が終了、予想していた腎機能の回復は得られなかったが、安定期患者においては NRTI を含まない治療でも治療効果は維持されており、これらをまとめて論文化を目指している。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし



## 研究発表

## 研究代表者

岡 慎一

1. Hayashida T, Gatanaga H, Takahashi Y, Negishi F, Kikuchi Y, and Oka S. Trends in early identification of HIV-1 infection in Tokyo from 2002 to 2009 analyzed with BED assay. *Int J Infect Dis* 16: e172-e177, 2012.
2. Akahoshi T, Chikata T, Tamura Y, Gatanaga H, Oka S, and Takiguchi M. Selection and accumulation of an HIV-1 escape mutant by three types of HIV-1-specific CTLs recognizing wild-type and/or escape mutant epitopes. *J Virol* 86: 1971-1981, 2012.
3. Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tsukada K, Shimbo T, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, and Oka S. Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection. *PLoS One* 7: e29977, 2012.
4. Takano M, Okada M, Oka S, and Wagastuma Y. The relationship between HIV testing and CD4 counts at HIV diagnosis among newly diagnosed HIV-1 patients in Japan. *Int J STD AIDS* 23:262-266, 2012.
5. Sassi M, Ripamonti C, Muller NJ, Yazaki H, Kutty G, Ma L, Huber C, Gogineni E, Oka S, Goto N, Fehr T, Gianella S, Konrad R, Sing A, and Kovacs JA. Outbreaks of *Pneumocystis* pneumonia in two renal transplant centers linked to a single strain of *Pneumocystis*: Implications for transmission and virulence. *Clin Infect Dis* 54: 1437-1444, 2012.
6. Nishijima T, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Efficacy and safety of once-daily ritonavir-boosted darunavir plus abacavir/lamivudine for treatment-naïve patients: A pilot study. *AIDS (Research letter)* 26: 649-651, 2012.
7. Nagata N, Shimbo T, Nakashima R, Niikura R, Nishimura S, Yada T, Akiyama A, Watanabe K, Oka S, and Uemura N. Risk factors for intestinal invasive amebiasis from a 7-year endoscopic study in Japan. *Emerg Infect Dis* 18: 717-724, 2012.
8. Hachiya A, Marchand B, Kirby KA, Michailidis E, Tu X, Palczewski K, Ong YT, Li Z, Griffin DT, Schuckmann MM, Tanuma J, Oka S, Singh K, Kodama E, Sarafianos SG. HIV-1 reverse transcriptase (RT) polymorphism 172K, suppresses the effect of clinically relevant drug resistance mutations to both nucleoside and nonnucleoside RT inhibitors. *J Biol Chem* 287: 29988-29999, 2012.
9. Hasan Z, Carlson JM, Gatanaga H, Le AQ, Brumme CJ, Oka S, Brumme ZL, Ueno T. Minor contribution of HLA class I-associated selective pressure to the variability of HIV-1 accessory protein Vpu. *Biochem Biophys Res Commun* 421: 291-295, 2012.
10. Hashimoto M, Akahoshi T, Murakoshi H, Ishizuka N, Oka S, Takiguchi M. CTL recognition of HIV-1-infected cells via cross-recognition of multiple overlapping peptides from a single 11-mer Pol sequence. *Eur J Immunol* 42: 2621-2631, 2012.
11. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. High incidence of renal stones in HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir- than in those on other

- protease inhibitors-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 55: 1262-1269, 2012.
12. Nishijima T, Komastu H, Higasa K, Takano M, Tsuchiya K, Hayashida T, Oka S, and Gatanaga H. Single nucleotide polymorphisms in *ABCC2* associate with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection: A pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 55 : 1558-1567, 2012.
  13. Wada T, Kubota K, Minamimoto R, Morooka M, Hasuo K, Yotsu R, Yazaki H, Oka S, Tujimoto T, Noda M FDG uptake by a condylomata acuminata in an HIV-infected patient mimicked urine contamination. *Clin Nucl Med* 37(4):420-421, 2012.
  14. Naruto T, Gatanaga H, Nelson G, Sakai K, Carrington M, Oka S, and Takiguchi M. HLA class I mediated control of HIV-1 in Japanese, where the protective HLA-B\*57 and -B\*27 are absent. *J Virol* 86 (19): 10870-10872, 2012.
  15. Nishijima T, Teruya K, Komatsu H, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Efficacy and safety of once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine with ritonavir-boosted darunavir for treatment-naïve patients with baseline HIV-1 viral load >100,000 copies/mL. *AIDS* (Research Letter) 24: e32835, 2012.
  16. Oyomopito RA, Li PC, Sungkanuparph S, Phanuphak P, Tee KK, Sirisanthana T, Kantipong P, Oka S, Lee CK, Kamarulzaman A, Choi JY, Sohn AH, Law M, Chen YM; on behalf of the TREAT Asia Studies to Evaluate Resistance (TASER) and the TREAT Asia HIV Observational Database. Evaluating immunologic response and clinical deterioration in treatment-naïve patients initiating first-line therapies infected with HIV-1 CRF01\_AE and subtype B. *JAIDS* 2012 Nov 7. [Epub ahead of print]
  17. Yagita Y, Kuse N, Kuroki K, Gatanaga H, Carlson J, Chikata T, Brumme Z, Akahoshi T, Pfeifer N, Mallal S, John M, Ose T, Matsubara H, Kanda R, Fukunaga Y, Kawashima Y, Ariumi Y, Oka S, Maenaka K, and Takiguchi M. Distinct HIV-1 Escape Selected by CTLs with Identical Epitope Specificity. *J Virol* (in press)
  18. Nishijima T, Takano M, Ishisaka M, Komastu H, Gatanaga H, Kikuchi Y, Endo T, Horiba M, Kaneda S, Uchiumi H, Koibuchi T, Naito T, Yoshida M, Tachikawa N, Ueda M, Yokomaku Y, Fujii T, Higasa S, Takada K, Yamamoto M, Matsushita S, Tateyama M, Tanabe Y, Mistuya H, and Oka S on behalf of the Epzicom-Truvada study team. Abacavir/Lamivudine versus Tenofovir/Emtricitabine with Atazanavir/ Ritonavir for treatment naïve HIV-infected Japanese: a randomized multisite trial. *Intern Med* (in press)

#### 研究分担者

田沼順子

(研究代表者リスト 3, 8 に含む)

田邊 嘉也

(研究代表者リスト 18 に含む)

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-002

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 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開発研究センター 医長）、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（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・病理医及び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 2 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ールは必ずしも日本人に適したものではない。そこで、本邦におけるエイズリンパ腫の発生状況と治療状況の把握、日本人に最適化された標準的治療法の「治療の手引き」の策定と普及、多施設共同臨床試験により治療成績の向上を目指す。また、病態解析に基づいた分子標的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病理診断の標準化、臨床病理学的・分子生物学的解析、予後因子の解明により、リンパ腫発生の分子機構解明と臨床へのフィードバックを試みる。また、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。

（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流出することはなく、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試験においては、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守してプロトコールを作成し、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び慢性大細胞性リンパ腫 (DLBCL) 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。しかし、ここ 2-3 年で本邦におけるエイズ関連 DLBCL 症例数が急速に減っていることから期間内に必要症例数の集積は困難であると判断し、retrospective な調査を行う事とした。また、近年急速に増加しているエイズパーキットリンパ腫臨床試験を開始している。

エイズに合併する血液悪性腫瘍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、英文誌に公表した (AIDS 2013, Int J Hematol 2012)。また、エイズパーキットリンパ腫の後方視的解析を行った。本邦におけるエイズ合併パーキットリンパ腫とホジキン病は年々増加しており、HIV-1 のコントロール良好例に多く合併することから対策が必要と考えられる。医家向けにエイズリンパ腫の総説を公表し、「エ

「エイズリンパ腫治療の手引き」改定版を作成した。

## 柱2 エイズリンパ腫の分子病態解析

エイズリンパ種は多彩な炎症を伴い非定型な病理像を示すことから病理診断が困難である。そこで、5人の経験豊富な病理医によりエイズリンパ腫40例のレビューを行い、統一的な見解を得た上で病理診断のためのフローチャートを作成した。これを基に、エイズリンパ腫の多い5病院の症例207例を改めてレビューし、フローチャートの有用性を確認した。また、エイズリンパ腫病理診断コンサルテーションを行っている。

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、EBウイルスによるリンパ腫発症モデルと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、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ている。更に、エイズに合併した原発性滲出性悪性リンパ腫症例より新たな細胞株を樹立した。本細胞株は、今後エイズリンパ腫の病態解析への有用性が期待される。

## 4. 考察

エイズリンパ腫の日本人に最適化された治療法の確立に向けて、び慢性大細胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫及び治療抵抗性リンパ腫の多施設共同臨床試験を行っている。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。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。また、エイズリンパ腫の病理診断は形態学的検索のみでは困難であることから、免疫染色とc-myc再構成などの分子生物学的解析を加えた総合的な診断が必要である。本研究班で示した病理診断フローチャートの普及により、エイズリンパ腫病理診断と治療の統一化が期待できる。近年エイズ治療の長期化に伴い、エイズ指標悪性腫瘍以外の様々な悪性腫瘍の合併が増えていることから、これらに対する対策も必要である。

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による病態解析とこれらを標的とした治療法開発は、重要な課題である。一方、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、エイズリンパ

腫由来新規細胞株とマウスモデルは、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。

## 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、病理診断の統一の見解を示し、全国レベルの多施設共同臨床試験を行う意義は大きい。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臨床試験の展開は、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臨床試験等により、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

日本人に最適化されたエイズリンパ腫の総合的治療法の確立を目的として、エイズリンパ腫病理診断指針を示し、多施設共同臨床試験を進めている。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）

1. 蛋白質-化学療法剤複合体及びその製造方法、並びに医薬（特願2012-147492、2012年6月29日出願）。桑島邦博、中村敬、真壁幸樹、岡田誠治

2. 抗ウイルス剤（特願2012-181663、2012年8月20日出願）。岡田誠治、木村晋也

## 研究発表

## 研究代表者

## 岡田誠治

- 1) Goto H, Matsuda K, Srikoon P, Kariya R, Hattori S, Taura M, Katano H, and \*Okada S. Potent antitumor activity of zoledronic acid-induced V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cells against primary effusion lymphoma. *Cancer Lett* in press
- 2) \*Hagiwara S, Yotsumoto M, Odawara T, Ajisawa A, Uehira T, Nagai H, Tanuma J, and Okada S. Non-AIDS-defining hematological malignancies in HIV-infected patients: an epidemiological study in Japan. *AIDS* 27(2):279-283, 2013
- 3) Michai M, Goto H, Hattori S, Vaeteewoottacharn K, Wongkham C, Wongkham S, and \*Okada S. Soluble CD30: a possible serum tumor marker for primary effusion lymphoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 13(10):4939-4941, 2012
- 4) \*Yotsumoto M, Hagiwara S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Nagai H, Fujikawa Y, Maeda S, Kitano K, Arima N, Uno K, Iwai T, Hongo I, Ota Y, Fukutake K, Okada S. Clinical characteristics of human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma patients in Japan. *Int J Hematol* 96(2):247-253, 2012
- 5) Goto H, Kariya R, Shimamoto M, Kudo E, Taura M, Katano H, and \*Okada S. The antitumor effect of berberine against primary effusion lymphoma via inhibition of NF- $\kappa$ B pathway. *Cancer Sci* 103(4):775-781, 2012
- 6) Matsuno T, Kariya R, Yano S, Morino-Koga S, Taura M, Suico MA, Shimauchi Y, Matsuyama S, Okamoto Y, Shuto T, \*Kai H, and \*Okada S. Diethylthiocarbamate induces apoptosis in HHV-8-infected primary effusion lymphoma cells via inhibition of the NF- $\kappa$ B pathway. *Int J Oncol* 40(4):1071-1078, 2012
- 7) 岡田誠治. HIV-1 感染症と悪性腫瘍. 月刊薬事 54(9):1437-1443, 2012

## 研究分担者

## 永井宏和

- 1) Hagiwara K, Ito H, Murate T, Miyata Y, Ohashi H, and Nagai H; PROX1 overexpression inhibits protein kinase C beta II transcription through promoter DNA methylation. *Genes Chromosomes Cancer*. 51(11):1024-1036, 2012
- 2) 永井宏和. 悪性リンパ腫—治療のポイント. 日本内科学会誌 101(8): 2322-2329, 2012
- 3) 永井宏和. 古典ホジキンリンパ腫の診断と治療. 日本臨床 70(suppl.2): 568-576, 2012

## 味澤 篤

- 1) 味澤 篤. 免疫不全関連悪性リンパ腫の診断と治療. 日本臨床 70 増刊 2. 709-714, 2012
- 2) 味澤 篤. 他. HIV関連悪性リンパ腫 治療の手引き Ver 2.0. 日本エイズ学会誌 (印刷中)
- 3) Okuma Y, Yanagisawa N, Takagi Y, Hosomi Y, Suganuma A, Imamura A, Iguchi M, Okamura T, Ajisawa A, Shibuya M.

Clinical characteristics of Japanese lung cancer patients with human immunodeficiency virus infection. *Int J Clin Oncol* 17:462-469, 2012

## 片野晴隆

- 1) 大田泰徳、比島恒和、望月眞、児玉良典、片野晴隆: カレントトピックス エイズ関連リンパ腫の病理診断. 病理と臨床 30: 195-203, 2012.
- 2) Ogawa-Goto K, Ueno T, Oshima K, Yamamoto H, Sasaki J, Fujita K, Sata T, Taniguchi S, Kanda Y, Katano H: Detection of active human cytomegalovirus by the promyelocytic leukemia body assay in cultures of PBMCs from patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation, *J Med Virol* 84:479-486, 2012
- 3) Nakano K\*, Katano H\*, Tadagaki K, Sato Y, Ohsaki E, Mori Y, Yamanishi K, Ueda K: Novel monoclonal antibodies for identification of multicentric Castleman's disease; Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded vMIP-I and vMIP-II, *Virology* 425:95-102, 2012 \* equal contribution

## 萩原將太郎

- 1) Hagiwara S, Yotsumoto M, Odawara T, Ajisawa A, Uehira T, Nagai H, Tanuma J, and Okada S. Non-AIDS-defining hematological malignancies in HIV-infected patients: an epidemiological study in Japan. *AIDS* 27:279-283, 2013
- 2) 萩原將太郎、大山優 : HIV 関連悪性腫瘍. What's new in oncology : がん治療エッセンシャルガイド第2版、南山堂、東京 2012、7775 - 795 頁

## 照井康仁

- 1) Suzuki K, Terui Y, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Takahashi S, Tsuyama N, Takeuchi K, Hatake K. Prognostic Value of C-reactive Protein, Lactate Dehydrogenase and Anemia in Recurrent or Refractory Aggressive Lymphoma. *Jpn J Clin Oncol.* 43(1):37-44, 2013
- 2) Mishima Y, Terui Y, Mishima Y, Kuniyoshi R, Matsusaka S, Mikuniya M, Kojima K, Hatake K. High reproducible ADCC analysis revealed a competitive relation between ADCC and CDC and differences between FcγRIIIa polymorphism. *Int Immunol.* 24(8):477-83, 2012.

## 上平朝子

- 1) 上平朝子 : 施設紹介 HIV チーム医療の現場から～私たちが実践している工夫と取り組み～、「HIV BODY AND MIND」1巻1号、2012年

## 渡邊俊樹

- 1) Kobayashi-Ishihara M, Yamagishi M, Hara T, Matsuda Y, Takahashi R, Miyake A, Nakano K, Yamochi T, Ishida T, Watanabe T. HIV-1-encoded antisense RNA suppresses viral replication for a prolonged period. *Retrovirology*, 9:38, 17pp. 2012(doi:10.1186/1742-4690-9-38)
- 2) Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimarui K, Ogawa S, Watanabe T. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF-κB pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell*, 21(1):121-135, 2012

## 藤原成悦

- 1) Imadome K, Fukuda A, Kawano F, Imai Y, Ichikawa S, Mochizuki M, Shigeta T, Kakiuchi T, Sakamoto S, Kasahara M, and Fujiwara S; Effective control of Epstein-Barr virus infection following pediatric liver transplantation by monitoring of viral DNA load and lymphocyte surface markers. *Pediatr Transplant* 16(7):748-757, 2012.

## 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：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）、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）、野間口雅子（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 准教授）、増田貴夫（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 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）、村上努（国立感染症研究所エイズ研究センター 室長）、

## 1. 研究目的

HIV感染症の制御は、国際社会の主要課題と位置づけられる。現在、多剤併用療法の普及により感染者のエイズ発症阻止が可能となった。しかし、HIVは高度に変異性で、薬剤耐性ウイルスの発生と伝播を完全に防ぐことは難しい。薬剤治療の有効性を保証し、感染の拡大を防ぐには、新たな抗ウイルス薬とワクチンの開発が極めて重要である。これらの開発には、HIVの生活環と構造の理解が不可欠となる。そこで本研究では、HIVの生活環と構造の重要な未解決課題の解明を主目的とし、成果を新たなHIV制御法の開発研究につなげることをめざす。

HIVは、ヒトで増殖する際に自然・獲得免疫の標的となる。しかし、HIVは免疫を巧みに逃れ、種々の細胞蛋白質と相互作用しながら大量の子孫ウイルスを恒常的に産生し、持続感染を成立させる。この間、ウイルスの生存に必須の性質を維持するために、HIV蛋白質の致命的構造変化をもたらす変異は淘汰されると推察される。HIVの生存に必須で変化の制約が強く働く構造が特定されれば、その構造はHIVの進化的な弱点となり、感染の予防・治療標的となりうる。HIV蛋白質の必須機能としては、宿主免疫からの逃避に必須の機能、及びヒト細胞での複製に必須の機能が想定される。しかし、HIVの生活環には未だ不明な点が多く、ウイルスの生存に必須の機能、及びその機能発現に必要な構造と変化の許容度など、HIV感染の予防・治療標的となりうる分子構造を解明するための基礎科学情報は不足している。

我々は、これらHIVの構造、増殖、変異に関わる未解決課題の解明、さらにはHIV感染の予防・治療標的となりうる構造の解明を目標として、計算科学（Computational Science）の諸技術を活用した基礎ウイルス学研究を実施している。計算機を駆使して科学上の問題を解決する計算科学は、近年、実験・観測と理論の間を補間する第三の科学形態として急速に進展し、広範な分野で応用されている。計算科学を用いると、実験では難しい事象の解析が可能となる。例えば結晶構造解析ではわからない生理的条件下（37°C、1気圧、溶液中）での蛋白質構造の動的特性を近似できる。この情報は、個々の蛋白質に固有の物理化学的性質や生物学的機能の理解に役立ち、延いてはウイルスの性質や変化を構造レベルで理解するのに役立つ。その際、計算科学と実験科学が一体となり、予測と検証を効率的に進めることで、相乗効果が見込まれる。そこで本研究では、両者が連携してHIVの生活環と構造の未解決課題の解析を進めた。

## 2. 研究方法

分子生物学、ウイルス学、構造生物学、計算科学などの技術を併用する融合的アプローチにより、HIVの感染・増殖能や免疫逃避能を司る蛋白質の構造・機能を解析した。

H24年度は以下の研究を行った。

## A. HIV免疫逃避機構の構造生物学研究

## (A-1) Gp120構造の制御機構の解析（佐藤）

HIV-1の抗体抵抗性の発現機構の解明を目的として、Gp120 outer domainの分子動力学解析、中和実験、多様性解析を実施した。ホモロジーモデリングによりV3組換えGp120 outer domainの構造モデルを構築し、分子動力学法により37°C、1気圧、水溶液中の構造動態を30ns追跡した。経時的に得た40,000構造を用い、アミノ酸残基の平均構造と揺らぎを求め、V3荷電量の変化がouter domain構造と動的特性に及ぼす影響を解析した。MAGIC5細胞を用いてV3組換えHIVの抗体感受性を測定した。公共データベースの配列を用いて、V3荷電量の異なるGp120グループの多様性を解析した。

## (A-2) HIV感染抵抗性因子の構造機能解析（塩田）

TRIM5 $\alpha$ 感受性のHIV側の決定基の解明を目的とした。HIVカプシドの変異がTRIM5 $\alpha$ 感受性に及ぼす影響を解析した。HIV-1カプシドの構造をもとに変異カプシドの三次元構造を予測し、TRIM5 $\alpha$ による感染抑制を受けるカプシドの必要条件を抽出した（研究代表者と連携）。

## (A-3) HIV感染抵抗性因子の構造機能解析（岩谷）

宿主のAPOBEC3 (A3)ファミリー蛋白質の生体防御機構を活用した新たな抗HIV-1薬剤の開発につながる基礎情報の取得を目的とした。A3C蛋白質を大腸菌で発現し、98%以上の純度に精製し、結晶化し、X線構造解析法により構造を決定した。Structure-guided mutagenesisにより、HIV-1 Vifの結合に重要なアミノ酸残基を探索した。

## B. HIV複製機構の構造生物学研究

## (B-1) HIVゲノム逆転写制御因子の構造機能解析（増田）

HIV-1ゲノム逆転写におけるインテグラーゼの機能を規定するアミノ酸残基の特定を目的とした。分子動力学解析情報とNMR構造解析情報に基づくインテグラーゼ変異体の作成と機能解析を行った（研究代表者と連携）。

## (B-2) HIVゲノムの転写制御因子の構造機能解析（岡本）

HIVプロウイルスの転写制御の構造基盤解明を目的とした。Tat/P-TEFb立体構造(PDB ID: 3MI9)のCycT1構造とホモロジーモデリングで予測したCycT1の各種変異体の構造をもとにAMBER9ソフトウェアにて分子動力学法シミュレーションを行った。

## (B-3) HIV宿主指向性、増殖能の決定因子の解析（野間口）

HIV-1馴化実験、及び構造解析情報に基づくサルTRIM5 $\alpha$ 抵抗性HIV-1 Gag-CAの設計を行った。ウイルスの変異体作製や感染実験は定法に従った。HIV-1/SIVcpz配列比較は、HIV sequence compendium (Los Alamos National Laboratory, <http://www.hiv.lanl.gov>)を用いた（研究代表者と連携）。

## (B-4) HIVゲノムの核移行制御因子の構造機能解析（間）

HIV-1 Vpr蛋白質の機能解明と阻害剤探索を目的とした。H細胞生物学的手法等によりVprの核移行能を制御する細胞因子を同定し、ケミカルアレイ法等により当該分子とVprとの相互作用を阻止する低分子化合物を同定した。

## (B-5) HIVの感染御因子の構造機能解析（村上）

CAのN末より5残基ずつオーバーラップさせて合成し

た 15 残基長 CA 部分ペプチド (Octa-Arg を C 末に付与した細胞膜透過性ペプチドと付与しないコントロールペプチドのセット) を調製し、標的細胞 MT-4 と X4 HIV-1 である NL4-3 の感染系もしくは、標的細胞 PM1/CCR5 と R5HIV-1 である NL (AD8) または JR-CSF の感染系で抗 HIV-1 活性を測定した。

(B-6) 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)

無細胞蛋白質合成法およびアルファスクリーン法を用いた蛋白質相互作用スクリーニングにより、HIV アクセサリー蛋白質と相互作用する宿主因子の網羅的に同定した。当該候補因子についてウイルス学および生化学的手法を用いてウイルス複製や病原性発現における機能や役割を解析した。

(倫理面への配慮)

遺伝子組換え生物等を用いる実験については、実施機関の承認、あるいは文部科学大臣の承認を得ている。

### 3. 研究結果

(A-1) V3 ループの荷電量が低下するだけで、Gp120 表面の受容体結合領域 (中和エピトープ領域) の構造と揺らぎが劇的に変化することを見出した。さらに、V3 ループの荷電量が低下すると、HIV は抗 V3 抗体や抗 CD4 結合部位抗体の中和作用に抵抗性となること、中和エピトープ領域のアミノ酸残基の多様性が減ずることを明らかにした。

(A-2) TRIM5 $\alpha$  感受性の HIV 側の決定基はカプシドの L4/5、120 番目のアミノ酸、ならびに C 末端領域であることを明らかにした。

(A-3) 高分解能の A3C 蛋白質結晶構造を得た (ID# 3VM8 と 3VOW)。HIV-1 Vif への結合と分解に関与するアミノ酸残基 (10 残基) を同定した。この領域は負電荷に偏り、疎水性側鎖を中心とした“くぼみ”を形成していた。A3F および A3DE においても、対応する 10 残基は Vif 結合に重要であり、類似の“くぼみ”を形成していた。

(B-1) HIV-1 インテグラーゼのコンフォメーションを規定する残基 (Tyr15 と Asp25) を見いだした。Tyr15 と Asp25 の構造特性の維持は、ウイルスゲノム逆転写の進行に必須であることを明らかにした。

(B-2) CycT1 の Tat 結合に関与する領域 (H2' ヘリックス領域) が WT では動的変化を示すのに対し、変異型 CycT1 では WT ほど動的変化を示さなかった。また CycT1 内部の水素結合ネットワークが Tat 活性制御に重要であることを見出した。

(B-3) IN-CTD (222-234) の natural synonymous mutation は 1 塩基置換で HIV-1 粒子産生能/複製能を著しく増減させた。この増減がウイルスの前期蛋白質ではなく、後期蛋白質の発現と相関することを見出した。

(B-4) Vpr は importin  $\alpha$  サブファミリーの NPI-1 のみで核に運ばれること、この過程に Imp  $\alpha$  の核外輸送因子 CAS が関与することを明らかにした。Vpr と Imp  $\alpha$  の結合阻害分子ヘマトキシリン誘導体 ( $IC_{50}=1nM$ ,  $CC_{50}>80.0\mu M$ )、および Vpr に結合しマクロファージでの HIV 複製を阻害する SIP-1 誘導体 ( $IC_{50}=0.5\mu M$ ,  $CC_{50}=51.4\mu M$ ) を同定した。(B-5) CA 部分ペプチドの fragment 15 が細胞膜透過性を付与することによって X4、R5 HIV-1 のいずれのウイルスに対しても  $EC_{50} 1\mu M$  以下で阻害活性を示した。CA 部分ペプチドの fragment 15 は CA の NTD と CTD の連結領域であり、HIV-1 コアのアセンブリ阻害の可能性がある。

(B-6) HIV 蛋白質 Vpu、Vif、Vpx と相互作用するリン酸化関連因子を多数同定した。バイオインフォマティクスを用いた分類および機能解析の結果、特に I 型インターフ

ェロン誘導性因子 SCYL2 は Vpu の脱リン酸化を促進することで Vpu の抗 Tetherin 活性を抑制し、HIV 粒子産生を減少させることを明らかにした。

### 4. 考察

(1) Gp120 構造制御と中和抵抗性発現: V3 ループには Gp120 の表面構造と動的性質を制御する能力があることがわかった。V3 ループの荷電量が低下すると、中和エピトープ領域の構造と揺らぎが変化し、エピトープマスキングにつながることを示唆された。自然界では主に低荷電 V3 をもつ HIV (R5 ウイルス) が維持されることから、この低荷電 V3 依存的な Gp120 構造の維持は HIV の持続感染に必要と考えられる。本知見は、HIV が中和抵抗性や CCR5 指向性を維持するために必要な Gp120 構造の解明につながる。さらには Gp120 を標的とする感染阻害剤やワクチン抗原を設計する際の重要な情報基盤となる。

(2) HIV 複製制御機構: 以下が示唆された。A3C/A3F/A3DE と HIV-1 Vif の結合には静電的引力が重要。HIV の TRIM5 $\alpha$  感受性決定部位はカプシドの L4/5、120 番目のアミノ酸と C 末端領域。HIV-1 ゲノム逆転写促進を司るインテグラーゼ構造は、インテグラーゼの Tyr15 と Asp25 残基により制御される。インテグラーゼの塩基配列 (222-234) は HIV-1 遺伝子の発現を制御する。マクロファージにおける HIV 増殖には Vpr と importin  $\alpha$  の相互作用が重要。CycT1 の Tat 結合部位構造の動的変化は、Tat の活性制御に重要。SCYL2 は Vpu 脱リン酸化を促進することで Vpu の抗 Tetherin 活性を抑制する。カプシド NTD と CTD の連結領域に類似するペプチドは HIV 増殖を阻害する。

### 5. 自己評価

#### 1) 達成度について

概ね目指したレベルの研究成果を得た。計算科学を取り入れた研究アプローチの普及が進み、研究が加速し、実験のみでは難しい事象の解明が進んだ。

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

A3C 結晶構造の解明は、A3 ファミリー蛋白質の構造機能比較と医学応用への道を切り開くもので、学術的意義が高い。HIV の免疫逃避と複製の構造生物学研究の成果は、計算科学とウイルス学研究が一体となることで得られたもので、国際的にも先進性が高い。これらの成果は、HIV の生活環と構造の理解に基づく薬剤・ワクチン開発への道を切り開くもので、社会的意義も高い。

#### 3) 今後の展望について

本研究の成果をもとに予防・治療標的分子を絞り、計算科学と HIV 複製研究に加えて有機化学の技術を取り入れて、新しい治療薬やワクチン抗原の設計に結びつく研究を展開する。

### 6. 結論

計算科学と HIV 複製研究が一体となった研究を展開し、実験のみでは難しい事象の解明が進んだ。HIV の自然免疫・抗体逃避能、あるいは HIV の複製能の維持に重要な働きをする HIV 蛋白質構造が種々明らかになった。また、抗 HIV 因子 A3G のファミリーの一員である A3C の結晶構造を解明し、Vif 結合部位を示唆した。これらの成果は、HIV の生活環と構造の理解に基づく新たな HIV 制御法を開発する端緒となるものと期待される。

### 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

佐藤 裕徳

- 1) Nomaguchi, M., Yokoyama, M., Kono, K., Nakayama, EE., Shioda, T., Saito, A., Akari, H., Yasutomi, Y., Matano, T., Sato, H., and Adachi, A. Gag-CA Q110D mutation elicits TRIM5-independent enhancement of HIV-1mt replication in macaque cells. (NM and YM equally contributed to this work). *Microbes and Infection*, in press.
- 2) Kamiyama, H., Kakoki, K., Shigematsu, S., Izumida, M., Yashima, Y., Tanaka, Y., Hayashi, H., Matsuyama, T., Sato, H., Yamamoto, N., Sano, T., Shidoji, Y., and Kubo, Y. CXCR4-tropic, but not CCR5-tropic, human immunodeficiency virus infection is inhibited by the lipid raft-associated factors, acyclic retinoid analogs, and cholera toxin B subunit. *AIDS Res Hum Retroviruses*. in press.
- 3) Ode, H., Nakashima, M., Kitamura, S., Sugiura, W., and Sato, H. Molecular dynamics simulation in virus research. *Front Microbiol.* 3: 258, 2012.
- 4) Yokoyama, M., Naganawa, S., Yoshimura, K., Matsushita, S., and Sato, H. Structural Dynamics of HIV-1 envelope gp120 outer domain with V3 loop. *PLoS One* 7: e37530, 2012.
- 5) Sakuragi, J., Ode, H., Sakuragi, S., Shioda, T., and Sato, H. A proposal for a new HIV-1 DLS structural model. *Nucleic Acids Res.* 40: 5012-5022, 2012.
- 6) Miyamoto, T., Nakayama, EE., Yokoyama, M., Ibe, S., Takehara, S., Kono, K., Yokomaku, Y., Pizzato, M., Luban, J., Sugiura, W., Sato, H., and Shioda, T. The Carboxyl-Terminus of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Circulating Recombinant form 01\_AB Capsid Protein Affects Sensitivity to Human TRIM5 $\alpha$ . *PLoS One.* 7: e47757, 2012.
- 7) Iijima, S., Lee, YJ., Ode, H., Arold, S., Kimura, N., Yokoyama, M., Sato, H., Tanaka, Y., Strebel, K., and Akari, H. A Noncanonical mu-1A-Binding Motif in the N Terminus of HIV-1 Nef Determines Its Ability To Downregulate Major Histocompatibility Complex Class I in T Lymphocytes. *J. Virol.* 86: 3944-3951, 2012.
- 8) Matsunaga, S., Sawasaki, T., Ode, H., Morishita, R., Furukawa, A., Sakuma, R., Sugiura, W., Sato, H., Katahira, M., Takaori-Kondo, A., Yamamoto, N., and Ryo, A. Molecular and enzymatic characterization of XMRV protease by a cell-free proteolytic analysis. *J. Proteomics.* 75: 4863-4873, 2012.

## 研究分担者

塩田 達雄

- 1) Bozek, K., Nakayama, EE., Kono, K., and Shioda, T. Electrostatic potential of human immunodeficiency virus type 2 and rhesus macaque simian immunodeficiency virus capsid proteins. *Front Microbiol.* 3: 206, 2012.
- 2) Likanonsakul, S., Rattanatham, T., Feangvad, S., Uttayamakul, S., Prasithsirikul, W., Srisopha, S., Nitiyanontakij, R., Tengtrakulcharoen, P., Tarkowski, M., Riva, A., Nakayama, EE., and Shioda, T. Polymorphisms in Fas gene is associated with HIV-related lipotrophy in Thai patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* Aug 20, 2012.
- 3) Saito, A., Kawamoto, Y., Higashino, A., Yoshida, T., Ikoma, T., Suzaki, Y., Ami, Y., Shioda, T., Nakayama, EE., and Akari, H. Allele Frequency of Antiretroviral Host Factor TRIMCyp in Wild-caught Cynomolgus Macaques (*Macaca fascicularis*). *Front. Microbio.* 3: 314, 2012.
- 4) Miyamoto, T., Nakayama, EE., Yokoyama, M., Ibe, S., Takehara, S., Kono, K., Yokomaku, Y., Pizzato, M., Luban, J., Sugiura, W., Sato, H., and Shioda, T. The Carboxyl-Terminus of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Circulating Recombinant form 01\_AB Capsid Protein Affects Sensitivity to Human TRIM5 $\alpha$ . *PLoS One.* 7(10): e47757, 2012.
- 5) Nomaguchi, M., Yokoyama, M., Kono, K., Nakayama, EE., Shioda, T., Saito, A., Akari, H., Yasutomi, Y., Matano, T., Sato, H., and Adachi, A. Gag-CA Q110D mutation elicits TRIM5-independent enhancement of HIV-1mt replication in macaque cells. *Microbes Infect.* Nov 1, 2012.
- 6) Zhang, X., Sobue, T., Isshiki, M., Makino, S., Inoue, M., Kato, K., Shioda, T., Ohashi, T., Sato, H., Komano, J., Hanabusa, H., and Shida, H. Elicitation of Both Anti HIV-1 Env Humoral and Cellular Immunities by Replicating Vaccinia Prime Sendai Virus Boost Regimen and Boosting by CD40Lm. *PLoS One.* 7(12): e51633, 2012.

## 岩谷 靖雅

- 1) Kitamura, S., Ode, H., Nakashima, M., Imahashi, M., Naganawa, Y., Kurosawa, T., Yokomaku, Y., Yamane, T., Watanabe, N., Suzuki, A., Sugiura, W., and Iwatani, Y. The APOBEC3C crystal structure and the interface for HIV-1 Vif binding. *Nat Struct Mol Biol.* 19: 1005-1010, 2012
- 2) Hergott, C.B., Mitra, M., Guo, J., Wu, T., Miller, J.T., Iwatani, Y., Gorelick, R.J., Levin, J.G. Zinc finger function of HIV-1 nucleocapsid protein is required for removal of 5'-terminal genomic RNA fragments: A paradigm for RNA removal reactions in HIV-1 reverse transcription. *Virus Res.* in press, 2012
- 3) Jahanbakhsh, F., Ibe, S., Hattori, J., Monavari, S.H.R., Matsuda, M., Maejima, M., Iwatani, Y., Memarnejadian, A., Keyvani, H., Azadmanesh, K., Sugiura, W. Molecular epidemiology of HIV-1 infection in

Iran: genomic evidence of CRF35\_AD predominance and CRF01\_AE infection among individuals associated with injection drug use. *AIDS Res Hum Retroviruses*. in press, 2012

- 4) Bunupuradah T., Imahashi M., Iampornsin T., Matsuoka K., Iwatani Y., Puthanakit T., Ananworanich J., Sophonphan J., Mahanontharit A., Naoe T., Vonthanak S., Phanuphak P., Sugiura W., On Behalf Of The Predict Study Team. Association of APOBEC3G genotypes and CD4 decline in Thai and Cambodian HIV-infected children with moderate immune deficiency. *AIDS Res Ther.* 9: 34, 2012
- 5) Imahashi M., Nakashima M., Iwatani Y. Antiviral mechanism and biochemical basis of the human APOBEC3 family. *Front Microbiol.* 2: 250, 2012.

#### 野間口 雅子

- 1) Nomaguchi M., Yokoyama, M., Kono, K., Nakayama, E.E., Shioda, T., Saito, A., Akari, H., Yasutomi, Y., Matano, T., Sato, H., and Adachi, A. Gag-CA Q110D mutation elicits TRIM5-independent enhancement of HIV-1mt replication in macaque cells. *Microbes Infect.* in press.
- 2) Miyakawa, K., Sawasaki, T., Matsunaga, S., Tokarev, A., Quinn, G., Kimura, H., Nomaguchi M., Adachi, A., Yamamoto, N., Guatelli, J., and Ryo, A. Interferon-induced SCYL2 limits release of HIV-1 by triggering PP2A-mediated dephosphorylation of the viral protein Vpu. *Sci. Signal.* 5: ra73, 2012.

#### 間 陽子

- 1) Ishii, H., Koyama, H., Hagiwara, K., Miura, T., Xue, G., Hashimoto, Y., Kitahara, G., Aida, Y., and Suzuki, M. Synthesis and biological evaluation of hematoxylin derivatives as a novel class of anti-HIV-1 reagents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22:1469-1474, 2012.

#### 岡本 尚

- 1) Cueno, M. E., Imai, K., Okamoto, T., Ochiai, K. Overlapping glycosylation sequon influences the glycosylation pattern of a chimeric protein expressed in tomato leaf and callus. *J. Biotechnology* , in press.
- 2) Imai, K., Ochiai, K., and Okamoto, T. Microbial interaction between HIV-1 and anaerobic bacteria producing butyric acid: its implication is AIDS progression. *Future Medicine* in press.
- 3) Imai K., Victoriano AF, Ochiai K, T. Okamoto. Microbial Interaction of Periodontopathic Bacterium rphyromonasingivalis and HIV-Possible Causal Link of Periodontal Diseases to AIDS Progression. *Curr HIV Res.* in press.
- 4) Tan, Gana, N. H., Onuki, T., Victoriano, A. F. B., and Okamoto, T. MicroRNAs in HIV-1 infection: an integration of viral and cellular interaction at the genomic level. *Frontiers in Microbiology*, in press.
- 5) Cueno, ME., Imai, K., Ochiai, K., Okamoto, T. Cytokinin dehydrogenase differentially regulates cytokinin and indirectly affects hydrogen peroxide accumulation in tomato leaf. *J Plant Physiol.* 169 : 834-838, 2012.
- 6) Imai, K., Yamada, K., Tamura, M., Ochiai, K., Okamoto, T. Reactivation of latent HIV-1 by a wide variety of butyric acid-producing bacteria. *Cell Mol Life Sci.* 69: 2583-2592, 2012.

#### 増田 貴夫

該当論文なし

#### 村上 努

- 1) Takemura T, Kawamata M, Urabe M, and Murakami T. Cyclophilin A-dependent restriction to capsid N121K mutant Human Immunodeficiency Virus Type 1 in a broad range of cell lines. *J. Virol.* in press.
- 2) Narumi, T., Aikawa, H., Tanaka, T., Hashimoto, C., Ohashi, N., Nomura, W., Kobayakawa, T., Takano, H., Hirota, Y., Murakami, T., Yamamoto, N., and Tamamura, H. Low-molecular-weight CXCR4 ligands with variable spacers. *Chem Med Chem* doi: 10.1002/cmdc. 201200390, 2012.
- 3) Narumi, T., Tanaka, T., Hashimoto, C., Nomura, W., Aikawa, W., Sohma, A., Itotani, K., Kawamata, M., Murakami, T., Yamamoto, N., and Tamamura, H. Pharmacophore-based small molecule CXCR4 ligands. *Biorg Med Chem Lett* 22: 4169-4172, 2012.

#### 梁 明秀

- 1) Miyakawa K, Sawasaki T, Matsunaga S, Tokarev A, Quinn G, Kimura H, Nomaguchi M, Adachi A, Yamamoto N, Guatelli J, Ryo A. Interferon-induced SCYL2 limits release of HIV-1 by triggering PP2A-mediated dephosphorylation of the viral protein Vpu. *Sci Signal.* 5(245): ra73, 2012.
- 2) Matsunaga S, Sawasaki T, Ode H, Morishita R, Furukawa A, Sakuma R, Sugiura W, Sato H, Katahira M, Takaori-Kondo A, Yamamoto N, Ryo A. Molecular and enzymatic characterization of XMRV protease by a cell-free proteolytic analysis. *J Proteomics.* 75(15): 4863-73, 2012.
- 3) Furukawa A, Okamura H, Morishita R, Matsunaga S, Kobayashi N, Ikegami T, Kodaki T, Takaori-Kondo A, Ryo A, Nagata T, Katahira M. NMR study of xenotropic murine leukemia virus-related virus protease in a complex with amprenavir. *Biochem Biophys Res Commun.* 425(2): 284-9, 2012.
- 4) Narita Y, Murata T, Ryo A, Kawashima D, Sugimoto A, Kanda T, Kimura H, Tsurumi T. Pin1 interacts with the Epstein-Barr virus DNA polymerase catalytic subunit and regulates viral DNA replication. *J Virol,* in press.

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(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：吉野 宗宏(大阪医療センター薬剤科 調剤主任)、田中 靖人(名古屋市立大学大学院医学研究科 教授)、佐藤 典宏(北海道大学病院 高度先進医療支援センター 教授)、貞升 健志(東京都健康安全研究センター 科長)、近藤 真規子(神奈川県衛生研究所微生物部 専門研究員)、南 留美(九州医療センター免疫感染症科 医師)、古賀 道子(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(熊本大学エイズ学センター 教授)、健山正男(琉球大学大学院医学研究科 准教授)、石ヶ坪 良明(横浜市立大学大学院医学研究科 教授)、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 治療開発室長)、渡邊 大(大阪医療センター臨床研究センター HIV 感染制御研究室長)、上野 貴将(熊本大学エイズ学センター 准教授)、加藤 真吾(慶應義塾大学医学部 専任講師)、西澤 雅子(国立感染症研究所エイズ研究センター 研究員)、椎野 禎一郎(国立感染症研究所感染症情報センター 主任研究員)、巽 正志(国立感染症研究所エイズ研究センター 室長)、森 治代(大阪府立公衆衛生研究所 主任研究員)、太田 康男(帝京大学医学部 教授)、田邊 嘉也(新潟大学医学部総合病院 准教授)、伊藤 俊広(仙台医療センター血液内科 内科医長)、内田 和江(埼玉県衛生研究所 専門研究員)、藤井 輝久(広島大学病院 准教授)、福武 勝幸(東京医科大学医学部 主任教授)、上田 幹夫(石川県立中央病院 診療部長)、佐藤 武幸(千葉大学医学部附属病院 部長・診療教授)、高田 清式(愛媛大学医学部附属病院 教授)

## 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 HIV 動向調査研究：新規診断症例等における薬剤耐性 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 subtype の同定、指向性の解析、感染時期の推定、肝炎等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なものである。

(5)情報統合・分析研究：調査研究で得られる膨大な情報を統合するデータベースを構築し、結果からの有益な情報の抽出に必要なものである。

## 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 HIV 動向調査研究：新規 HIV/AIDS 診断症例を対象に薬剤耐性 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。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検査制度を担保する。

(2)新規 HIV/AIDS 診断症例の疫学研究：HIV 感染症の実態把握を目的に次の研究を行う。(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 C2V3 領域の配列を用いて指向性の判定を行う。

(ii)感染時期の推測：BED アッセイによる感染時期の推測、(recent(R)群と long-term(LT)群の判別)を行なう。(iii)微小薬剤耐性集属の検出：潜在的な PR と RT 阻害剤耐性変異を対象に複数の異なる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：HIV に合併する B 型肝炎の病態、遺伝子型、肝炎の程度等について調査を行う。

(v)免疫選択圧が流行株の形成に及ぼす影響：宿主液性免疫が V3 領域に及ぼす選択圧と CTL による nef 領域の選択圧が流行株形成に及ぼす影響を明らかにする。

(3)薬剤耐性検査の質的管理研究：外部精度管理を実施する。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を送付し、各施設における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)薬物動態解析研究：近年新たに発売された抗 HIV 薬は、全て迅速承認され、国内治験を行っていないため日本人における体内薬物動態は不明である。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。

(5)情報統合・分析研究：以下の研究を行う。(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)感染ネットワーク分析研究：収集した遺伝子情報を解析し、バイオインフォマティクス学的解析を施す事により我が国における HIV 感染ネットワークを明らかにする。(iii)HP を介しての情報提供：本研究班の調査に関する情報および文献等から収集した情報を HP を介して紹介する。(倫理面への配慮)

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

3 年間の研究の結果、以下の成果を上げた。

(1)薬剤耐性 HIV 動向調査研究：新規 HIV/AIDS 診断症例については平成(H)22:656 例、H23:672 例、H24(9 月までの中間値)：474 例、3 年間総計 1802 例の HIV 遺伝子情報が収集された。そのうち H22:78 例(12.0%)、H23:61 例(9.1%)、H24:38 例(8.1%)、3 年間総計 176 例(9.8%)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)が何れの年も最も高く(4.0-5.5%)、プロテアーゼ阻害剤(PI)が続く(3.0-4.6%)、最も低いのが非核酸系 RT 阻害剤(NNRTI)であった(1.2-2.8%)。尚 IN 阻害剤(INSTI)耐性変異を有する症例は 3 年間の調査で 1 例も認められなかった。2 クラス以上の耐性を持つ症例は少なく、H22:6 例(0.9%)、H23:2 例(0.3%)、H24:6 例(1.2%)であった。個別の耐性変異をみると毎年必ず確認されるものとして AZT 耐性変異の T215X (2.8-3.9%)、3TC 耐性変異の M184V(0.2-0.4%)、PI 耐性変異の M46I/L (2.1-3.5%)、そして NNRTI 耐性変異の K103N(0.6-2.0%)等があげられる。

(2)薬剤耐性 HIV 発生機序の解析研究：(i)本邦では HIV 感染の主体は日本人、男性、MSM、Subtype B だが、女性において non-B subtype が 40-60% と高く、推測される感染経路により流行する HIV 株が異なる事が示された。但し日本人女性に限ると、近年 non-B サブタイプの比率は減少傾向にあると推測される。non-B subtype に関しては最も多いのが CRF01\_AE(7.8%)であり、subtype C (1.0%)、CRF02\_AG(0.34%)と続く。それ以外に既知のサブタイプあるいは組替え体が 0.8%、そして興味深い事に、判定不能のモザイク(URF)が 0.7%見いだされた。URF に関しては組替え体なのか、異なる subtype の重感染を見ているのか詳細な解析が必要である。尚、耐性変異の検出頻度は subtype B(8.7-12.5%)が non-B subtype(3.1-9.1%)よりも高い傾向が認められた。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(G2P)による推測を取り入れており、subtype B 症例 629 検体について行った結果、FPR 10%のカットオフでは 73.4%が R5 指向性と判定された。CRF01\_AE については 109 例中 54%が X4 指向性と判定され、subtype B に比して X4 と判定される頻度が高い事が明らかになった。これは AE における G2P の評価アルゴリズムの精度の問題と考えられ、精度をあげるために更なる解析が必要と思われる。(ii) 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 1057 例に実施した。R 群と LT 群における薬剤耐性の頻度は 9.5%、10.7%

であり、両者には有意の差がない事が明らかになった。(iii) 微小集族に潜む薬剤耐性ウイルスに関しては幾つかの重要と思われる耐性変異について名古屋医療センターで新規に診断された98例を対象に異なる2法(高感度定量PCR法とLC-MS法)で解析をしており、両者合致する結果を得ているが、その結果、通常法では見落とされていた耐性ウイルス株が存在し、耐性獲得症例の頻度がおよそ3倍(通常法 5.1% → 高感度法 15.3%)に跳ね上がる事が明らかになった。新たな手法として次世代シーケンサーによる方法を開発したが、この手法により0.5%までの微小集族の検出に成功した。(iv) 研究班ではHIVに加えて、合併するウイルス肝炎についても本調査ネットワークを活用して情報の収集に取り組んでおり、HBV、HCVそれぞれの合併率が8.2-11.9%、3.0-4.6%で有る事を明らかにした。またHIVに合併するB肝炎は89%がGenotype Aであり、従来日本で流行してきたGenotype Cとは異なる事、更にHIVに合併したHBVの病態は非HIV感染者に比して自然発症の急性肝炎の頻度が低く32%に留まる事を明らかにした。尚、ARTの開始後54%が免疫再構築症候群を呈し、その中にはHBs抗体が陽性化する症例が認められた。PEG-IFN add-on療法が有効な場合が認められた。(v) 本邦の流行株の形成に細胞性免疫および液性免疫による選択が作用していることを、各々アクセサリ領域のCTLエピソードの変化とenv領域のV3領域の配列解析から明らかにした。

(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施設に対して外部精度管理を2回(第3回、第4回)実施した。第3回は参加11施設に対して、患者血清4サンプルと感染性クローン由来trRNA3検体の合計7検体を送付した。trRNA3検体では微小集族の検出率を評価するために2つのクローンを10%、30%、50%の比率で混合したものを用いた。11施設の耐性変異検出率は97%以上と極めて高く国内における薬剤耐性検査の精度は極めて高い事が実証された。第3回ではRNAコピー数が高いサンプルを使用した。第4回ではコピー数が低い検体(<400)の場合の増幅率、耐性検出を主眼に実施中である。本抄録執筆時点では予備試験として、7サンプルを4施設に送付して、送付サンプルの試験検体としての妥当性を検証中である。

(4) 薬剤血中濃度測定研究：HPアクセス数はH22:1288回、H23:745回、H24:1574回で累積14948回に達している。一方バスワード取得者はH22:18名、H23:10名、H24:17名で累積235名となっている。測定検査数はH22:867件、H23:1199件、H24:458件であった。処方トレンドに一致してraltegravirとdarunavirの測定依頼が増加している。Darunavir、raltegravir、etravirineの日本人における血中濃度データの収集を行った。CCR5阻害剤Maravirocおよび新しいNNRTI、rilpivirineのHPLCを用いた血中濃度測定系の構築を行った。

(5) 情報統合・分析研究：国内におけるHIV感染ネットワークを遺伝子配列の系統分析より明らかにした。異なるsubtypeは理論上別のネットワークを形成していることから、subtype B、CRF01\_AE、その他のnon-B subtypeに分けて分析を行った。Subtype B症例678例の解析ではscale-free networkを形成しており、84の遺伝的に有意な感染クラスターが同定された。これらのクラスターには地域特異性、薬剤耐性特異性がある事が明らかになった。CRF01\_AE症例244例の解析でもCRF01\_AE症例がscale-free networkを形成しており、29個の有意なクラスターが同定された。AEはheterosexualが主体のネットワークであり、且つクラスを中心にIVDU症例が存在する事が明らかになり、heterosexualとIVDUの繋がりが強く示唆された。研究班で収集した遺伝子情報を統合するデータベースはほぼ完成しており、班員へのデータベース公開のためのアプリケーション開発に着手している。情報公開に関してはDDBJへの配列登録作業を進めており、論文に掲載されたデータについては各年順次登録を目指している。

#### 4. 考察

新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの動向は我々が過去に報告してきたH15からの調査も合わせるると10年間のデータが蓄積されている。合わせてデータを見るとH15:5.9%、H16:5.2%、H17:7.9%、H18:6.9%、H19:9.8%、H20:8.1%、H21:8.7%、H22:11.9%、H23:9.1%、24:8.1%とH22年をピークにやや下がりがつつ有る。これは感染者集団において治療の導入が早まっていることと、最近の強力な抗HIV薬剤の導入によりある程度の耐性変異を持っている場合でもウイルスの複製が十分抑えられていることの影響が現れていると推測される。一方観察される変異の種類を見ると、毎年必ず検出される耐性変異

(RT:M184V, T215X, K103N, PR:M46I/L)があるが、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、感度が拡大していると考えられる。事実これらの変異をもつ症例はネットワーク解析において有意のクラスターを形成している場合が多く、特定の集団において広がっていることを示している。憂慮すべきは高感度法で耐性検出頻度が跳ね上がることである。これは微小集族として薬剤耐性HIVが潜伏している症例が以外と多い事を示しており、その原因の一つとして感染者同士では防御された性行為が行われていないため薬剤耐性HIVの重感染が発生していることが危惧される。この事は複数の異なるサブタイプが検出され、一見モザイクにみえる症例が頻度は少ないものの(0.7%)観察される事実からも垣間みる事ができる。また、M184VとK103Nは高度耐性変異であり、特にM184Vは治療のbackboneとして用いられているFTC、3TCに影響する重要な変異であり、治療開始前に必ずその有無を確認する事が重要であろう。昨年米国で登場したStribirdはTDF、FTC、elvitegravir、cobicistatの合剤で、近い将来本邦初の1日1回1錠の治療薬として期待を集めると思われるが、この使用に際してはM184Vの有無を確認する事は必須と思われる。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

本研究で構築してきた調査ネットワークはエイズ動向委員会で報告される新規HIV/AIDS症例の4割を捉えており、本邦におけるHIV/AIDSの正確な動向把握に成功している。また本研究班の情報収集力を活用して、合併感染症についても情報の収集を行ってきた。特にB型肝炎ウイルスはMSMにおいて感染が拡大しつつ有り、合併頻度も10%と高いことから重視しており、肝炎の専門家の参加により至適治療に有益な情報を得る事に成功している。薬剤耐性HIV発生機序の解析研究については感染時期野推測、流行するHIVsubtype、微小集族に潜む薬剤耐性HIVの把握等目標は達成している。薬剤耐性検査の質的管理に関しては2回の外部精度管理の実施により国内において極めて高い精度で薬剤耐性検査が実施されている事が確認された。血中濃度測定研究においては研究機関内に登場した新薬(etravirine, rilpivirine, maraviroc)の測定法を迅速に開発・対応しており、臨床現場において大いに活用されてきた。情報統合に関しては感染ネットワーク解析の結果、HIV感染症がsubtypeを問わずscale-free networkを形成している事を明らかにするとともに、介入ポイントの推測に成功している。以上本研究班の目的は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

薬剤耐性HIVの調査は各国で行われているが、捕捉率が一国の新規感染者の40%に達する調査は我々の研究班のみであり、国際学会等で発表した際に大きな関心を持たれている。また2012年に刊行されたWHOのHIV Drug Resistance Report (<http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/report2012/en/index.html>)には本研究班の成果が取り上げられている。補足率が高く緻密な感染ネットワークの分析が可能な本研究班の成果は、予防介入の標的を検討する際に貴重な情報になると思われ、その社会的意義は大きい。薬剤耐性検査の外部精度管理も薬剤耐性検査の均質化としてその社会的意義は大きい。治療薬剤血中濃度測定は至適治療を進める際の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、微小集族として潜伏している薬剤耐性株の問題も有り、高感度法の併用もしくは次世代シーケンサーの導入の検討が必要と思われる。また、収集した膨大な遺伝子情報の分析のためにbioinformatics研究者等との連携が必要と思われる。また、得られた情報の活用のために予防介入等を担当する研究班等との研究連携について検討していきたい。

#### 6. 結論

HIV感染者に対する早期の治療導入、そして近年抗HIV薬剤による予防戦略「Treatment as Prevention」の実現が世界の転換期を迎えている今日、薬剤耐性HIVによる新規感染がどのような影響を受けるのか、反対に薬剤耐性HIVの蔓延がどのように影響を及ぼすのか、引き続き薬剤耐性HIVの動向に注意をしていく事が重要と思われる。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む) 該当無し