

別紙

研究発表（2012 年の成果のみ）

研究代表者

杉浦 互

- 1) Shibata M, Takahashi, Yoshino M, Kuwahara T, Nomura T, Yokomaku Y, and Sugiura W. Development and application of a simple LC-MS method for the determination of plasma rilpivirine concentrations. *J Med Invest*. Vol.60. 2013. (in press)
- 2) 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*. 24;9(1):34. 2012.
- 3) Ode H, Nakashima M, Kitamura S, Sugiura W, Sato H. Molecular dynamics simulation in virus research. *Frontiers in microbiology*. 3:258. 2012.
- 4) Miyamoto T, Nakayama EE, Yokoyama M, Ibe S, Takehara S, Kono K, Yokomaku Y, Pizzato M, Luban J, Sugiura W, Sato H, Shioda T. The Carboxyl-Terminus of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Circulating Recombinant form 01_AB Capsid Protein Affects Sensitivity to Human TRIM5 α . *PLoS one*. 7(10):e47757. 2012.
- 5) 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. *Journal of proteomics*. 75(15):4863-4873. 2012.
- 6) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, Iwatani Y. The APOBEC3C crystal structure and the interface for HIV-1 Vif binding. *Nature structural & molecular biology*. 19(10):1005-1010. 2012.
- 7) Jahanbakhsh F, Ibe S, Hattori J, Monavari SH, 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*. 2012.
- 8) Hirano A, Ikemura K, Takahashi M, Shibata M, Amioka K, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W. Short communication: lack of correlation between UGT1A1*6, *28 genotypes, and plasma raltegravir concentrations in Japanese HIV type 1-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 28(8):776-779. 2012.

研究分担者

田中靖人

- 1) Rawal RK, Singh US, Chavre SN, Wang J, Sugiyama M, Hung W, Govindarajan R, Korba B, Tanaka Y, Chu CK. 2'-Fluoro-6'-methylene-carbocyclic adenosine phosphoramidate (FMCAP) prodrug: In vitro anti-HBV activity against the lamivudine-entecavir resistant triple mutant and its mechanism of action. *Bioorg Med Chem Lett*. 15;23(2):503-6. 2013.
- 2) Watanabe T, Tanaka Y. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulating systemic chemotherapy. *Hepatol Res*. 2012.(in press)
- 3) Kumar V, Yi Lo PH, Sawai H, Kato N, Takahashi A, Deng Z, Urabe Y, Mbarek H, Tokunaga K, Tanaka Y, Sugiyama M, Mizokami M, Muroyama R, Tateishi R, Omata M, Koike K, Tanikawa C, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Soluble MICA and a MICA variation as possible prognostic biomarkers for HBV-induced hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 7(9):e44743. 2012.
- 4) Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS One*. 7(6):e39175. 2012.
- 5) Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *BMC Med Genet*. 13:47. 2012.
- 6) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res*. 42(2):139-149. 2012.
- 7) Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, Takachi R, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 142(7):1468-75. 2012.
- 8) Kondo Y, Ueno Y, Ninomiya M, Tamai K, Tanaka Y, Inoue J, Kakazu E, Kobayashi K, Kimura O, Miura M, Yamamoto T, Kobayashi T, Igarashi T, Shimosegawa T. Sequential immunological analysis of HBV/HCV co-infected patients during Peg-IFN/RBV therapy. *J Gastroenterol*. 47(12):1323-35. 2012.
- 9) Zhou B, Wang Z, Yang J, Sun J, Li H, Tanaka Y, Mizokami M, Hou J. Novel evidence of HBV recombination in family cluster infections in western China. *PLoS One*. 7(6):e38241. 2012.
- 10) Date T, Kato T, Kato J, Takahashi H, Morikawa K, Akazawa D, Murayama A, Tanaka-Kaneko K, Sata T, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Novel cell culture-adapted genotype 2a hepatitis C virus infectious clone. *J Virol*;86(19):10805-20. 2012
- 11) Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, Matsui T, Imamura M, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Tanaka Y, Hige S, Izumi N, Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, Narimatsu H, Mizokami M. LecT-Hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*;56(4):1448-56. 2012.
- 12) Murayama A, Kato T, Akazawa D, Sugiyama N, Date T, Masaki T, Nakamoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Yokosuka O, Nomoto A, Wakita T. Production of infectious chimeric hepatitis C virus genotype 2b harboring minimal regions of JFH-1. *J Virol*;86(4):2143-52. 2012
- 13) Raghwani J, Thomas XV, Koekkoek SM, Schinkel J, Molenkamp R, van de Laar TJ, Takebe Y, Tanaka Y, Mizokami M, Rambaut A, Pybus OG. Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2k/1b. *J Virol*;86(4):2212-20. 2012

吉野 宗広

- 1) Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T. Assessing Recovery of Renal Function after Tenofovir Disoproxil Fumarate Discontinuation. *J Infect Chemother*. 18(2):169-74. 2012.
- 2) Watanabe D, Yoshino M, Yagura H, Hirota K, Yonemoto H, Bando H, Yajima K, Koizumi Y, Otera H, Tominari S, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, and Shirasaka T. Increase in Serum Mitochondrial Creatine Kinase Levels Induced by Tenofovir

Administration. *J Infect Chemother.* 18(5):675-82. 2012.

古賀 道子

- 1) Nomura S, Hosoya N, Brumme ZL, Brockman MA, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, Koibuchi T, Fujii T, Carlson JM, Heckerman D, Kawana-Tachikawa A, Iwamoto A, Miura T, Significant Reductions in Gag-protease Mediated HIV-1 Replication Capacity Over the Course of the Epidemic in Japan. *J Virol.* 2012. (in press)
- 2) Adachi E, Koibuchi T, Okame M, Sato H, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, Hosoya N, Kawana-Tachikawa A, Koibuchi T, Fujii T. Liver dysfunction in patients with early syphilis: a retrospective study. *J Infect Chemother.* 2012. (in press)
- 3) Okame M, Adachi E, Sato H, Shimizu S, Kikuchi T, Miyazaki N, Koga M, Nakamura H, Suzuki M, Oyaizu N, Fujii T, Iwamoto A, Koibuchi T. Shigella sonnei outbreak among men who have sex with men in Tokyo. *Jpn J Infect Dis.* 65(3):277-8. 2012.
- 4) Kikuchi T, Iwatsuki-Horimoto K, Adachi E, Koga M, Nakamura H, Hosoya N, Kawana-Tachikawa A, Koibuchi T, Miura T, Fujii T, Kawaoka Y, Iwamoto A. Improved neutralizing antibody response in the second season after a single dose of pandemic (H1N1) 2009 influenza vaccine in HIV-1-positive adults. *Vaccine.* 30(26):3819-23. 2012.
- 5) Nakayama K, Nakamura H, Koga M, Koibuchi T, Fujii T, Miura T, Iwamoto A, Kawana-Tachikawa A. Imbalanced Production of Cytokines by T Cells Associates with the Activation/Exhaustion Status of Memory T Cells in Chronic HIV Type 1 Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 28(7):702-14. 2012.

松下 修三

- 1) Harada S, Yoshimura K, Yamaguchi A, Yusa K, Matsushita S. Impact of antiretroviral pressure on selection of primary HIV-1 envelope sequences in vitro. *J Gen Virol.* 2012. (in press)
- 2) Yokoyama M, Naganawa S, Yoshimura K, Matsushita S, Sato H. Structural Dynamics of HIV-1 Envelope Gp120 Outer Domain with V3 Loop. *PLoS One.* 7(5): e37530. 2012.

潟永 博之

- 1) Akahoshi T, Chikata T, Tamura Y, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Selection and accumulation of an HIV-1 escape mutant by three types of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes recognizing wild-type and/or escape mutant epitopes. *J Virol.* 86:1971-1981. 2012.
- 2) Nishijima T, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Efficacy and safety of once-daily ritonavir-boosted darunavir plus abacavir/lamivudine for treatment-naïve patients: a pilot study. *AIDS.* 26:629-651. 2012.
- 3) Hayashida T, Gatanaga H, Takahashi Y, Negishi F, Kikuchi Y, Oka S. Trends in early and late diagnosis of HIV-1 infections in Tokyoites from 2002 to 2010. *Int J Infect Dis.* 16:e172-177. 2012.
- 4) 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, 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.
- 5) 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.
- 6) Naruto T, Gatanaga H, Nelson G, Sakai K, Carrington M, Oka S, Takiguchi M. HLA Class I-mediated control of HIV-1 in the Japanese population, in which the protective HLA-B*57 and HLA-B*27 allele are absent. *JVI.* 86:10870-10872. 2012.
- 7) Nishijima T, Yazaki H, Hinoshita F, Tasato D, Hoshimoto K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Drug-induced acute interstitial nephritis mimicking acute tubular necrosis after initiation of tenofovir-containing antiretroviral therapy in patient with HIV-1 infection. *Internal Medicine.* 51:2469-1471. 2012.
- 8) Matthews PC, Koyanagi M, Kloverpris HN, Harndahl M, Stryhn A, Akahoshi T, Gatanaga H, Oka S, Molina CJ, Ponce HV, Avila Rios S, Cole D, Carlson J, Payne RP, Ogwu A, Bere A, Ndung'u T, Gounder K, Chen F, Riddell L, Luzzi G, Shapiro R, Brander C, Walker B, Sewell AK, Reyes Teran G, Heckerman D, Hunter E, Buus S, Takiguchi M, Goulder PJ. Differential clade-specific HLA-B*3501 association with HIV-1 diseases outcome is linked to immunodenicity of a single Gag epitope. *J Virol.* 2012. (in press)
- 9) Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, komatsu H, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2012. (in press)
- 10) Nishijima T, Komatsu H, Higasa K, Takano M, Tsuchiya K, Hayashida T, Oka S, Gatanaga H. Single nucleotide polymorphism in ABCC2 associated with tenofovir-induced lonely tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis.* 2012. (in press)

渡邊 大

- 1) Watanabe D, Yoshino M, Yagura H, Hirota K, Yonemoto H, Bando H, Yajima K, Koizumi Y, Otera H, Tominari S, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, and Shirasaka T. Increase in Serum Mitochondrial Creatine Kinase Levels Induced by Tenofovir Administration. *J Infect Chemother.* 18(2):675-82. 2012.
- 2) Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T. Assessing recovery of renal function after tenofovir isoproxil fumarate discontinuation. *J Infect Chemother.* 18(2):169-74. 2012.

椎野 禎一郎

- 1) T. Shiino Phylodynamic analysis of a viral infection network. *Front. Microbio.* 3:278. doi: 10.3389/fmicb.2012.00278. 2012.
- 2) Nomura T, Yamamoto H, Shiino T, Takahashi N, Nakane T, Iwamoto N, Ishii H, Tsukamoto T, Kawada M, Matsuoka S, Takeda A, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Sata T, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Association of major histocompatibility complex class I haplotypes with disease progression after simian immunodeficiency virus challenge in Burmese rhesus macaques. *J Virol.* 2012. (in press)

森 治代

- 1) Nakamura K, Ohtsuki T, Mori H, Hoshino H, Hoque A, Oue A, Kano F, Sakagami H, Tanamoto K, Ushijima H, Kawasaki N, Akitama H, Ogawa H. Novel anti-HIV-1 activity produced by conjugating unsulfated dextran with polyL-lysine. *Antiviral Res.* 94:89-97. 2012.

太田 康男

- 1) Koga I, Yoshino Y, Kitazawa T, Kurahashi K and Ota Y. Prevalence and risk factors for loss of bone mineral density in male Japanese patients with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012. (in press)

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

研究代表者：研究代表者 仲尾 唯治（山梨学院大学経営情報学部 教授）

研究分担者：沢田 貴志（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（受検）を実現するための方策の検討にある。従来より、個別施策層として位置づけられている外国人の特徴として、受診（受検）の困難や遅れに起因するさまざまな問題の蓄積が指摘されてきたためである。

そこで、この改善のための方策を導き出すべく、下の方法で①外国人に予防と早期受診（受検）を促す介入を行い、同時に③医療機関での外国人診療の促進をめざし、医療機関側が負担や困難を感じている事項についての情報収集・分析と、それに基づく支援を当事者ならびに医療機関に対して行った。また、外国人が対象という特徴から、これら 2 点と密接に結びつく②出身国側の医療を中心とする情報収集とその刷新、ならびに④国際社会と連携した活動、及びそこへの情報発信を行った。従って、これら 4 点による結果を評価し提言へと繋げていくことが本研究の最終的な目的ともなる。

本年度は研究最終年度に当たるため、研究の拡大は追求せず、まとめと継続研究への予備的研究に努めた。

2. 研究方法

① 外国人の HIV 早期受診を促進する介入モデルの検討：

関東甲信の 1 都 6 県の外国人集住地域で外国語メディア・外国人協力者等と連携して外国人に親和性の高い手法での啓発を実施。予防・受検・受療継続推進のための紙媒体の配布（23 市町村 3400 枚）、ならびに電話相談（週 2 回 2 言語）による情報提供を行った。

モニタリングは、最終的にタイ語と英語での通訳体制・守秘・受療が可能な 4 施設の協力医療機関で行った。HIV 抗体検査及び CD4 測定（HIV 陽性で CD4 未測定の場合）を無料で行った。また、出身国での陽性判明者でも、日本国内で未測定・未受診の場合は無料検査の対象とした。

② 出身国での医療アクセスについての現状調査と検討：

HIV 陽性外国人自身や拠点病院からの問い合わせに対応し、出身国の医療情報を相手国の医療機関や国連機関・現地 NGO 等から収集した。公費負担によって提供される薬剤の種類や治療開始基準についての変更点などの情報も可能な範囲で収集を行った。

③ 拠点病院における円滑な外国人診療の阻害要因についての検討：

HIV 病棟及び国際協力機関に勤務経験がある保健師が研究班事務局に常駐、外国人 HIV 診療に関する電話相談に対応した。これに基づき、拠点病院等における円滑な外国人診療の阻害要因について類型化し分析を試みた。

④ あるべき制度や施策の実現に向けての検討：

本年度は日本エイズ学会にて HIV 診療を支援する通訳体制の構築に向けたセミナーを主催し、拠点病院・外国人支援 NGO・外国人当事者団体との討論を行った。

（倫理面への配慮）

介入調査において多言語の説明書を作り、受検者から

明確にインフォームド・コンセントを得るよう配慮した。

3. 研究結果

① 外国人の HIV 早期受診を促進する介入モデルの検討：

1. 調査開始後 26 ヶ月で 35 人の外国人から検査に関する相談を受けた。このうち協力医療機関に来院した 28 人について検討を行った。内訳は HIV 抗体検査受検者が 19 人、CD4 新規測定が 10 人（重複一人）であった。以下、受検者の属性を示す。

表 1. 受検者の属性
(HIV 抗体検査・CD4 測定合計 2010.11~2012.12)

属性	人数	
性別	男性	22 人
	女性	6 人
出身国・地域	アフリカ	10 人
	タイ	10 人
	他の東南アジア	6 人
	ラテンアメリカ	2 人
居住地	東京	5 人
	神奈川	11 人
	埼玉	4 人
	千葉	5 人
	茨城	2 人
	長野	1 人
合計	28 人	

2. 介入地域の拡大に伴い、今回新たに啓発を強化した千葉・茨城・長野・埼玉の 4 自治体からの受検者が増加し全体の 43%を占めた。だが、地元での受検への誘導が難しく多くは他県での受検となった。啓発の主要なターゲットであったタイ人・アフリカ出身者が全体の 71%を占め一定の成果が見られた。

3. HIV 陽性の受検者 10 人のうち、他の施設からの紹介など偶発的な受検者 3 人の CD4 中央値が 161 copies/ μ l であったのに対して、啓発によって受検した 7 人の CD4 中央値は 386 と比較的高値であり、啓発が早期受診に寄与している可能性が示唆された。

CD4 測定者のうち 7 人は健康保険加入が可能である在留資格者でありながらも、うち 5 人は健康保険の利用に困難があった。また 4 人は通訳の介入が不可欠であった。

CD4 が 350 未満であった 6 人全員に日本、あるいは出身国で HAART に繋ぐことができた。CD4 が 350 以上の 4 人はいずれも継続的に通院ができています。

4. 本研究協力機関への受診理由としては、検査が無料であることよりも、通訳がいること、守秘ができることをあげた受検者が多かった。

② 出身国での医療アクセスについての現状調査と検討：

本年度に治療環境の確認を行った国は、韓国・インド・タイ・マレーシア・ベトナム・シンガポール・米国・シエラレオネ・ウガンダであり、各国の多様な情報の収集と刷新ができた。

③ 拠点病院における円滑な外国人診療の阻害要因についての検討：

1. 2010年4月から2012年12月までに、19都道府県の拠点病院等から131件の診療困難事例の相談があった。うち、拠点病院からのものは87件で、内訳（複数回答）は、「通訳不在」（47人）「出身国の医療事情不詳」（33人）、「日本での活用可能な社会資源不詳」（34人）が多数を占めた。大多数の相談事例で、対象者は在留資格があるにも拘わらず、受療を困難とする社会背景を持っており、今後相談体制の強化が必要であるとの示唆を得た。

2. 在留資格の状況と関連した日本での受療環境の整備についての相談、出身国の医療情報についての相談等もこれまで通り多数見られたが、今年度は特に通訳に関する相談の割合が多かった。中でもアジアの少数言語の通訳相談が目立った。

④ あるべき制度や施策の実現に向けての検討：

近年、日本に在留する外国人人口の多様化と共に英語・日本語ともに不自由なHIV陽性外国人の人口が増えており、HIV診療の現場から通訳体制の必要性が強く指摘された。一方、東京・大阪では行政・NPOの連携により、保健師の結核患者への訪問に通訳を確保する事業が開始され定着を見ている。また、神奈川・愛知などでは自治体が県内の基幹病院に医療通訳を育成し派遣する事業が開始されている。こうした先行例に学びHIVの医療通訳体制を整える必要性についての議論を行った。

また、昨年ICAAP10に参加した折り、連携を強めることができた、韓国エイズ予防連盟からの要望に応え、わが国の改正エイズ予防指針を翻訳し提供を行っており、韓国の政策検討の一助に役立てていただいている。

4. 考察

受検の勧奨が困難な開発途上国出身の外国人に対して、固有の文化行事などでの啓発や自国語メディアへの掲載、自国語での相談電話の設置などが一定の効果があることが示唆された。だが、ここ数年における新型インフルエンザの流行と東日本大震災の発生のためと考えられる一般人口の受検の低迷化、ならびに新規HIV感染人口の減少に呼応し、外国人人口においても同様の傾向が出ている。特に、東日本大震災後の半年間には受検が殆どなくなるなど社会状況の影響を大きく受けた他、農村部での検査促進の効果が乏しく多くの課題を残した。

HIV陽性が判明しても外国人の間では受検・受診に繋がらない場合が多いことが指摘されている。今回の調査期間中、HIV陽性を知らながらCD4の測定を受けていない外国人10人に対して測定を行った。こうした外国人の多くが正規の在留資格を持ちながら、不安定な立場のために健康保険の利用に困難があったり、言語上の問題などで医療への接近に障害があった。だが、通訳の確保とCD4測定費用の補助によって全員に発症前に必要な医療への橋渡しを行うことができた。

特に、HIV陽性告知後の初回受診はその後の療養環境整備に重要であり、通訳や検査費用の支援がその円滑な導入に効果があると示唆を得た。

拠点病院からの相談事例についても通訳の確保以外に出身国の医療事情の情報収集や日本での社会制度の適応についての相談が多数を占めた。相談事例の多くは日本人の配偶者を持つ外国人や就労ビザを持つ外国人であったが、家庭や職場での立場の弱さから社会資源の利用に不安や困難を抱えている場合が多く、理解可能な言語で

の相談体制の構築が重要であると考えられる。

5. 自己評価

1) 達成度について：特に、③の拠点病院の診療困難事例の収集と分析は当初の予測以上に事例が集まっており、医療機関から本研究班に寄せられる期待の大きさを感じる。一方、①の介入調査では農村部での受検・受診の促進に困難を感じている。長年蓄積されたHIVへの忌避感や守秘への不安が障壁となっていることが疑われ、継続性や通訳体制の確立、受検・受診可能な医療機関との信頼関係の構築、守秘の徹底、多様なソーシャルワーク面での支援などについての研究が今後必要と考えている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について：国際社会での人口移動がますます盛んになる中、国境を越えたHIV対策の連携はますます重要性を増している。本研究は情報の集約が困難な外国人のHIV診療に対して、早期の受検・受診を促進する介入を行いながらその効果を検証するものであり、国際的・社会的な意義は大きいと考えている。だが、母集団の数が少なく事例には限界があるため学術的な解析には慎重を要する。

3) 今後の展望について：本年度改正されたエイズ予防指針における外国人に関する分野の実効性を担保するための研究を目的として、現在新たな研究「外国人におけるエイズ予防指針の実効性を高めるための方策に関する研究」を申請中である。

これは、1. 外国人HIV診療における通訳システムの開発に関する検討、2. 外国人に対する自治体のエイズ予防指针对応力強化に関する検討、3. HIVに対する外国人の保健行動を阻害する要因の解明と改善に関する検討、4. 国際社会との関係におけるわが国のHIV陽性外国人に関わる問題の検討から成り、予防指針として求められている課題に対し、これまでの研究班の蓄積が反映できる研究として重要であるとの認識を持っている。

6. 結論

わが国のHIV陽性外国人の多く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や医療費に対しても大きな負担をもたらしてきた。本研究の課題はこの早期受検・受診の改善に関わる一定の条件解明とその実現のための方策の検討にある。

これまでモニタリングを続けている港町診療所では啓発による早期の受検・受診が一定程度実現しており成果が見られるが、農村部の新たな協力医療機関での早期受診の実現効果は乏しい。これには、都市部における匿名性の特質のほか、長年培った医療機関との信頼関係や通訳体制の整備、守秘の徹底や多様なソーシャルワークの支援などが鍵となっているとの示唆を得ている。

早期受検・受診の実現には、協力医療機関でのHIV診療体制の向上だけでは困難であり、日常的な診療での外国人に対する守秘の確保・ソーシャルワークの徹底、医療情報の普及方法の改善など、より広範な対策による基盤の整備が必要であることが予測される。

新たに予防指針が改正された現在、得られた示唆をどのように体系化して予防指針の実現に繋げていくかが新たな課題となっている。そのための、本研究班が現在計画している継続研究の必要性は大きいと考える。

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
和文

1) 仲尾唯治、山本裕子. 在留資格のある外国人の HIV 受療行動を阻害する要因分析. 日本保健医療行動科学会年報. vol.28, 2013. (投稿中)

口頭発表

国内

1) 仲尾唯治、沢田貴志、樽井正義、山本裕子、廣野富美子、李祥任、川田薫、稲場雅紀、則光明華. 在留資格のある外国人の HIV 受療行動を阻害する要因分析. 第 27 回日本保健医療行動科学会学術大会. 2012 年. 岐阜

研究分担者

沢田 貴志
和文

- 1) 沢田貴志. 在日外国人の保健医療が目指すもの:人権の視点から. 小児保健. in print
- 2) 沢田貴志. 医療通訳は病院を救う. 病院. 71:591, 2012
- 3) 生島嗣、沢田貴志、池上千寿子、他. 「HIV 陽性者等の HIV に関する相談・支援事業」から見える地域ニーズに関する考察. 日本エイズ学会誌. Vol.14 No.4: 228(58), 2012.
- 4) 沢田貴志、山本裕子、廣野富美子、川田薫、小川亜紀、岡田邦彦、中村朗、宮下善啓、仲尾唯治・在日外国人の早期受診のための介入調査 (中間報告). 日本エイズ学会誌. Vol.14 No.4: 443 (273), 2012.
- 5) 沢田貴志、山本裕子、草深明子、勝目亜紀子. 外国人の結核への新たな取り組みとしての通訳派遣制度. 結核. 87:370-372, 2012.

口頭発表

国内

- 1) 石川信克、沢田貴志. 在日外国人の医療のあり方を探る:結核と HIV 対策を中心に. 第 28 回日本医学会総会 2011 東京. 2011 年. 東京
- 2) 沢田貴志. 外国人結核への新たな取り組み. シンポジウム「結核から見た日本」. 結核病学会総会. 2011 年. 東京

樽井 正義

和文

- 1) 樽井正義. 研究における倫理的配慮. 井上洋士編, ヘルスリサーチの方法論. 放送大学教育振興会. 2013 (予定)
- 2) 樽井正義、羽鳥潤. スイスにおける薬物政策の 4 つの柱. JASA Project DH Report 2. 2011.

http://www.asajp.net/project_dh.html

- 3) 樽井正義、羽鳥潤. 国連麻薬委員会における日本政府の発言. JASA Project DH Report 3. 2011. 同上
- 4) 樽井正義、羽鳥潤. 薬物対策への市民社会の参画とハームリダクションー第 54 会期国連麻薬委員会報告 2011. JASA Project DH Report 4. 2011. 同上
- 5) 樽井正義、羽鳥潤. 第 54 会期国連麻薬委員会の決議 (2011 年 3 月 25 日) 一覧. JASA Project DH Report 5. 2011. 同上

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(国立国際医療研究センター病院、エイズ治療・研究開発センター センター長)、佐藤典宏(北海道大学大学院高度先進医療支援センター教授)、伊藤 俊広((独)国立病院機構仙台医療センター 診療部 感染症内科 医長)、田邊 嘉也(新潟大学医歯学総合病院感染管理部 准教授)、上田 幹夫(石川県立中央病院 診療部長)、横幕 能行((独)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 医長)、上平 朝子((独)国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科 医長)、藤井 輝久(広島大学病院輸血部 准教授)、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)、池田 和子(国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター 看護支援調整官)、吉野 宗宏((独)国立病院機構大阪医療センター 薬剤科調剤主任)山中 京子(大阪府立大学地域保健学域教育福祉学類 教授)、瀧永 博之(国立国際医療研究センター病院 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)、小川 俊夫(奈良県立医科大学健康政策医学講座 助教)、杉浦 互(国立感染症研究所・エイズ研究センター 部長)、照屋 勝治(国立国際医療研究センター病院、エイズ治療・研究開発センター 病棟医長)

1. 研究目的

現在に至るまで我が国では、血液製剤による薬害HIV感染を除いて累計20,000人を越えるHIV感染患者報告がなされているが、全ての患者が最良の医療を享受できているわけではない。そういった患者に対して、より良質の格差のない医療を提供する必要がある。また近年療養の長期化に伴い、拠点病院による急性期医療だけでなく、地域医療や福祉を巻き込んだ地域としての包括的、継続医療が求められ始めている。

本研究は全国8ブロックにおけるブロック拠点病院を中心とし、近年選定された各県の中核拠点病院との連携を深め、継続可能で格差のないHIV医療体制と地域としての包括医療構築を目的とする。また、これを補助する研究として、HIV/AIDS感染症患者が合併する重篤な疾患の全身管理の情報提供、HIV感染症に係る医療費の医療経営学的分析と長期療養患者の実態把握、歯科診療の均てん化、包括ケアの均てん化、診療支援ネットワークの構築、薬剤耐性検査の検査適応のガイドラインを整備する。

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

A C C・ブロック拠点—中核拠点等における病院連携とともに各地域内での病病・病診連携を促す。そのために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。さらにブロック拠点病院およびそ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や一般病院、施設に対し研修会を実施することなどにより、地域における連携を深め、継続可能な格差のない医療体制の構築を行なう。

B) 歯科診療体制整備(前田)

歯科においては一部の地域を除き、HIV歯科診療ネットワークの構築が遅れている。各地域におけるネットワーク作りを推進する。

C) HIV医療包括ケア整備(島田、吉野、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

ーク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。さらに今年度より薬剤師グループも立ち上げ、チーム医療を通して地域における包括的医療の向上を目指す。

D) 医療経済を含んだH I V医療のあり方についての検討。(小川)

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H I V医療のあり方を検討し、多くの医療機関が参入しやすい環境を構築する。

E) H I V診療における全身管理のための研究(瀧永)

血友病診療、メンタルヘルス等含めた全身管理における情報を整理し、H I V診療現場へ情報発信を行う。

F) エイズ診療支援ネットワーク(照屋)

格差は正および地方におけるエイズ診療を支援するため患者データベースを作成する。

G) 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

今年度およびこの3年間にて HIV 医療体制の現状把握のための基礎資料を収集し、その情報は WEB も含め「拠点病院診療案内」などを通して全国に発信した。

首都圏ならびに各ブロックにて全国で毎年 100 前後の研修会、講演会を開催し、地域における HIV 医療の向上だけでなく、特にこの3年間は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中核拠点病院や地方拠点病院だけでなく、多くの一般医療機関や施設にて HIV 患者の受け入れが少しずつではあるが推進され、また在宅医療導入なども促

進されてきている。

特に歯科に関しては、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おり、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。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。またケアの面においても地域としての包括的ケアを推進すべく種々の活動を行った。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、維持透析、認知症などの合併症を含め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一般医療機関でも対応できるよう、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開始した。

さらに HIV 医療において重要な薬剤耐性等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。エイズ診療支援ネットワーク構築に関してはまず ACC およびブロック拠点病院にて試行を始めた。

4. 考察

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、地域連携の拡大に向けて、今年度およびこの3年間、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の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。特に介護の必要な患者、維持透析など継続医療の必要な患者の増加など、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。

5. 自己評価

1) 達成度について

今年度およびこの3年間、医療体制整備に向けて多くの研修会その他が開催され、ACC-ブロック拠点-中核拠点-拠点病院の連携そして地域における包括的医療体制が推進された。また多くの合併症などに伴う包括的医療、チーム医療の推進においても多くの発展があった。これらのことより本研究班における今年度およびこの3年間の達成度は大きいと考えられるが、長期療養に伴う地域医療の開拓推進などまだまだ残された課題は大きい。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究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。

つまり全国の医療機関へのエイズ治療の格差のない医療体制の構築へ向けた取り組みは、診療レベルの向上による患者への貢献をもたらす、非常に重要な点であると考えられる。病病、病診連携の活性化、地域における包括的医療がさらに進めば患者の利便性等さらに社会的な意義は増すと考えられる。

さらに、HIV 感染症患者の全身管理のためには、多部門との連携が不可欠であり、全国の拠点病院の連携状態あるいは準備状況を把握することにて、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地域の医療連携や多職種によるチーム医療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 感染症は、医療の向上とともに長期療養の時代となった現在、多くの合併症や介護の問題など、急性期医療を中心として行ってきた総合病院が主体である拠点病院だけでは対処困難な疾患となってきたといえる。医療機関内のチーム医療、包括的医療のみならず、地域としてのチーム医療、包括的医療が求められており、今後 HIV 医療体制としてはさらに慢性期医療を重点として拠点病院制度にとらわれない活動が重要となってくる。

6. 結論

医療体制班はこの3年間も含め、チーム医療の推進を含めた HIV 医療の向上のみならず、日本全国どの地域においても格差のない医療が提供できるよう HIV 医療体制の整備を目指して活動してきた。しかしながら HIV 医療の進歩に伴い長期生存が可能となった一方、合併症や高齢化など長期療養に伴う新たな問題がでてきており、拠点病院だけでは対応が困難となってきている。このような状況の中で地域としての包括的 HIV 医療の構築の必要性はより高まっており、研究班としてもこの3年間は特に地域における一般病院や施設などにおいて患者受け入れ促進を大きな目標として活動してきたが、まだまだ不十分な状況である。

今後も拠点病院制度にとらわれることなく、地域全体としての包括的医療やケアが実践できるよう、さらなる医療体制整備に向けた活動継続が必要である。

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) エファビレンツ、テノホビル/エムトリシタピンを大量服用した症例の血中濃度推移について

大石裕樹(国立病院機構九州医療センター 薬剤科), 安藤仁, 高橋昌明, 高濱宗一郎, 喜安純一, 南留美, 石橋誠, 山本政弘

日本エイズ学会誌(1344-9478)14 巻 1 号 Page42-45(2012.02)

2) ブロック拠点病院と中核拠点病院における連携の在り方について～中核拠点病院におけるチーム医療と研修の実績～

井内亜紀子、センテノ田村恵子、鈴木智子、須貝恵、辻典子、濱本京子、吉用緑、山本政弘

第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会

山本政弘

研究分担者

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) Hamada Y, Nagata N, Honda H, Asayama N, Teruya K, Ikari T, Kikuchi Y, and Oka S. Epstein-Barr virus associated colitis in an HIV-infected patient. *AIDS (Correspondence)* 26: 400-402, 2012.3) 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.

佐藤典宏

1) 富田健一: 「HIV 感染者からサービス申し込みを受けた福祉事業所のとまどいと現場の力に関する質的研究: HIV 感染者への福祉支援の課題と今後の方向性」 2012 年 3 月 『社会福祉士』第 19 号

2) センテノ田村恵子、坂本玲子、江端あい、加藤朋子、富田健一、渡部恵子、遠藤知之、佐藤典宏: Web サイト「北海道 HIV/AIDS 情報」の利用についての検証 - 利用状況と web サイト開設が与えた影響から - 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、2012 年 11 月 24 日-26 日

伊藤俊広

1) 佐藤麻希、山本善彦、阿部憲介、水沼周市、諏江 裕、伊藤俊広

災害時に対応した抗 HIV 薬供給と服薬支援策の検討～東北ブロック中核拠点病院・拠点病院薬剤師間のさらなるネットワーク構築の第一歩～

第 26 回日本 AIDS 学会、2012、11 月、横浜

2) 阿部憲介、佐藤麻希、佐藤 功、諏江 裕、伊藤俊広

当院における TDF 関連高 CK 血症の検討

第 26 回日本 AIDS 学会、2012、11 月、横浜

横幕能行

1) Tsuzuki T, Iwase H, Shimada M, Hirashima N, Hibino Y, Ryuge N, Saito M, Tamaki D, Kamiya A, Yokoi M, Yokomaku Y, Fujisaki S, Sugiura W, Goto H. Clinical evaluation of peginterferon alpha plus ribavirin for patients co-infected with HIV and HCV at Nagoya Medical Center. *Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastro-enterology.* 109(7):1186-1196. 2012.2) Miyamoto T, Nakayama EE, Yokoyama M, Ibe S, Takehara S, Kono K, Yokomaku Y, Pizzato M, Luban J, Sugiura W, Sato H, Shioda T. The Carboxyl-Terminus of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Circulating Recombinant form 01_AB Capsid Protein Affects Sensitivity to Human TRIM5 α . *PLoS one.* 7(10):e47757. 2012.

上田幹夫

1) 北志保里, 上田幹夫, 山下美津江, 石坂憲寿: 不安感を抱えた患者への支援について—他職種でかかわって—. 日本エイズ学会, 2012 年, 横浜.

上平朝子

1) Watanabe D, Yoshino M, Yagura H, Hirota K, Yonemoto H, Bando H, Yajima K, Koizumi Y, Otera H, Tominari S, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T: Increase in serum mitochondrial creatine kinase levels induced by tenofovir administration, *J Infect Chemother* 18(5):675-82, 20122) Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T: Assessing recovery of renal function after tenofovir isoproxil fumarate discontinuation, *J Infect Chemother* 18(2):169-74, 2012

藤井輝久

1. 齊藤誠司、鍵浦文子、喜花伸子、船附祥子、藤田恵子、畝井浩子、藤井輝久、高田 昇、木村昭郎: HIV/HBV 重複感染症例における HBV に対する治療経験とその考察. 日本エイズ学会誌 2012;14(2):111-117
2. Fumiko kagiura, Kazue Kinoshita, Nobuko Kihana, Kyoko Hamamoto, Seiji saito, Teruhisa Fujii, Mayumi Niitani: Motives for HIV Test : Data from People Who Had HIV Test at Hiroshima University Hospital. The 9th International Conference with the Global Network of WHO Collaborating Centres for Nursing and Midwifery. Kobe. 2012. 6. 1-7. 1

前田憲昭

- 1 : 前田憲昭 大西正和 補綴物製作過程における感染対策 2012年
QDT, 第37巻、9巻、22-43、2012、クインテッセンス出版株式会社
2012年9月
- 2 : 中川裕美子 松野智宣 丸岡 豊 菊池 嘉 岡 慎一
当院における HIV 感染症患者の抜歯後合併症に関する検討
日本エイズ学会誌第14巻2号 106-109 2012年

照屋勝治

- 1) 照屋勝治、なくならないいきなりエイズ、HIV 感染者の早期発見と社会復帰のポイント、岡慎一編、医薬ジャーナル社、大阪、53-59、2010.

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 2010 Vol. 24 (160-161)
- 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 and Infection 2010 Vol. 12 (374-381)

吉野 宗宏

- 1) Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T: Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation, J Infect Chemother 18(2):169-74, 2012

池田和子

- 1) 高橋南望、八鍬類子、池田和子、他. 当院初診患者における過去の HIV 抗体検査受検と抗体陽性判明経緯に関する検討. 第 26 回日本エイズ学会学術集会、神奈川、11 月、2012

山中京子

- 1) 古谷野淳子(新潟大学医歯学総合病院)、早津正博(新潟大学医歯学総合病院)、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、横浜市
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 横浜市

田中千枝子

- 1) 永見芳子、田中千枝子: 「独居高齢 HIV 感染者の 7 年間の在宅療養支援から見た今後の地域支援の課題」第 26 回日本エイズ学会学術集会 2012 年 11 月 慶應義塾大学日吉キャンパス

小川俊夫

- 1) 田村光平、小川俊夫、白阪琢磨、井出博生、川崎忠記、原野廣子、今村知明.
HIV/AIDS 診療の原価計算に関する一考察 .
医療情報学 論文集. 2012 Nov;32(suppl.): 320-323.

杉浦 互

- 1) Bunupuradah T, Imahashi M, Iampornsinn 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. Nov 24;9(1):34. 2012

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（東京医科歯科大学ウイルス制御学分野 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免疫不全ウイルス（HIV）は、サル免疫不全ウイルス（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た。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。

現在までにヒトゲノム情報に立脚した HIV 感染制御宿主因子探索法として、RNA 干渉法によるゲノムワイドスクリーニング法による研究成果が幾つか報告されているが、本来の HIV 感染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 HIV 感染伝播での役割については不明な点が多い。本研究では、HIV 感染標的細胞である T リンパ球を用いて機能遺伝子発現抑制 T リンパ球ライブラリーを構築し、これらライブラリーと正常 T リンパ球との間での HIV 感染効率を比較検討し、HIV 感染制御抑制因子群と SIV 感染制御抑制因子群とを同定し、それらの機能解析を行うことによって、新たなエイズ治療法の基盤確立を目指すべく研究を開始した。

平成 22 年度は、RNA 干渉法（shRNA）を用いたヒトおよびサル機能遺伝子発現抑制 T 細胞ライブラリーの樹立に成功し、HIV および SIV 感染制御宿主因子候補群を多数得ることが出来た。平成 23 年度は、前年度に得られた HIV 感染制御宿主因子候補群の機能解析を進めた結果、2 種の機能遺伝子発現抑制 T 細胞における HIV 感染増殖効率の著しい低下が認められ、その中の 1 つは、逆転写反応過程に影響をおよぼし、もう 1 つは HIV 感染吸着・侵入過程に影響をおよぼす宿主因子であることを明らかにした。

平成 24 年度は、前年度に同定した 2 種の宿主因子の中でも、逆転写反応効率に影響をおよぼす因子について重点的に詳細な解析を行うと共に、本研究で得られた他の HIV 感染制御候補因子群についても、順次機能評価を行った。

2. 研究方法

(1) HIV-1 感染細胞内におけるウイルス DNA 合成量の解析：機能遺伝子発現抑制 T 細胞株に HIV-1 (NL4-3 株) を感染させ、24 時間後の感染細胞内で、逆転写反応を経て合成されたウイルス DNA 量について、*pol* および *env*

の各領域におけるリアルタイム PCR 法にて測定した。

(2) Fate-of-capsid アッセイによる感染細胞内のウイルスコア安定性の解析：ヒト T 細胞株に HIV-1 を感染させ、8 時間後の感染細胞を Dounce Homogenizer にて細胞破碎後に細胞質分画を得た。この細胞質分画を、20%-60% シュクロースに重層した後、細胞質成分の比重分離を超速心法にて行った。比重分離後、上部から 3 分画に分けて回収し、各分画に含まれているウイルスキャプシド (CA) タンパク量を Western blotting 法 (WB 法) および ELISA 法を用いて検出した。

(3) HIV 感染細胞内におけるウイルス mRNA 合成量の解析：HEK293 細胞に pNL4-3 を導入することで、HIV 感染成立環境を擬似的に構築し、宿主転写因子を利用したウイルス mRNA 合成量を、i) unspliced form、ii) single-spliced form、iii) double-spliced form の 3 種各々に検出するリアルタイム PCR 法にて経時的に測定した。

(4) HIV 感染細胞内におけるウイルスタンパク量の解析：HEK293 細胞に pNL4-3 もしくは pNL4-3luc (ルシフェラーゼレポーター-HIV) を導入し、ウイルスタンパク量の経時変化を WB 法および化学発光検出法にて測定した。

(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、必要に応じた東京医科歯科大学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

前年度に同定した 2 種の HIV 感染制御因子のうち、AMP-activated protein kinase (AMPK) ファミリーに属する AMPK-related protein kinase (AMPK-RPK) について詳細な解析を進めた。前年度までに、(1) HIV 吸着・侵入過程には影響をおよぼしていないこと、(2) AMPK-RPK 発現レベルと HIV 感染効率とに相関関係があること、(3) HIV 感染過程において、逆転写反応効率を示すウイルス cDNA 合成量を著しく低下させることを明らかにしてきた。

今年度は、第一に、逆転写反応過程に影響を与える作用機序について解析を進めた。現在までに、感染細胞内にお

ける逆転写反応が行われる場合は、CA コア内であることが分かっており、コアの安定性が逆転写反応効率と強く相関していることが明らかとなっている。そこで、AMPK-RPK が、逆転写反応が行われている際のコアの安定性に影響を及ぼしているかどうかを検討するため、従来の Fate-of-capsid 法を改良し、T 細胞内における CA コアの安定性について解析を行った。その結果、ヒト T 細胞内において、AMPK-RPK 発現レベルが低下した結果、CA コアの安定性が変化していることが明らかとなった。

第二に、AMPK-RPK の HIV 感染後期過程における影響を解析するために、HEK293 細胞に pNL4-3 DNA を導入した後に合成されるウイルスタンパク量に AMPK-RPK が影響をおよぼすか否かを検討した結果、AMPK-RPK の細胞内発現量が低下するに従いウイルスタンパク合成量も低下することが明らかとなった。更なる詳細な解析を行った結果、ウイルス mRNA 転写効率に影響をおよぼしていることが分かった。この HIV mRNA 合成効率への影響については、HIV 特異的スプライシング過程や HIV Tat タンパクによる転写活性化メカニズム、更には、HIV mRNA 合成に必須な転写因子活性に影響をおよぼしていないことが分かってきたが、現段階ではその作用機序解明までには至っていない。

以上の結果より、細胞内 AMPK-RPK 発現量が低下することで、HIV-1 感染細胞内における CA コアの安定性に影響を与えることで逆転写反応効率を低下させるだけでなく、HIV mRNA 合成効率にも影響をおよぼすことが明らかとなった。よって、AMPK-RPK は複数の HIV 感染過程に影響をおよぼす HIV-1 感染必須因子であることが示唆された。

4. 考察

顕著な HIV 感染制御効果を示した因子群の 1 つである AMPK-RPK について詳細な解析を進めたところ、HIV 感染前期過程においては HIV 逆転写反応の場である HIV キャプシドコアの安定性に影響をおよぼすことで逆転写反応効率を著しく低下し、HIV 感染後期過程においては HIV 転写効率に影響をおよぼすことで、HIV 産生効率が低下していることが明らかとなった。このことは、1 つの細胞内因子が、異なる作用機序でもって HIV 感染過程に影響をおよぼしていることを示している。また、AMPK-RPK の HIV 感染制御効果は、AMPK ファミリーの酵素活性阻害剤の影響を受けないことから、AMPK-RPK 特異的な作用であると考えられる。

5. 自己評価

1) 達成度について

3 年間の本研究により得られた成果として、(1) 独自の機能遺伝子発現抑制 T 細胞ライブラリーの樹立、(2) HIV 感染増殖伝播環境下において HIV 感染制御候補因子群を多数得たこと、(3) HIV 感染制御候補因子群の中で複数種の HIV 感染制御因子を同定したことが挙げられる。特に、3 年目で同定した AMPK-RPK のような、1 つのヒト細胞内因子が、複数の感染過程に作用し HIV 感染制御効果を示すことは、現段階で未だ報告されていないことから、HIV 感染過程の理解をより深めることが可能になるだけでなく、AMPK-RPK 特異的阻害剤が、新たな抗 HIV 剤になりうる可能性があり、本研究の目的である、新規エイズ治療法の開発にもつながるものと高く評価できる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究にて同定された新規 HIV 感染宿主制御因子群の機能解析から得られた結果は、新たなエイズ治療法を確立することに対して極めて重要な成果である。さらに、これらの結果は、HIV 感染過程の新たな理解に貢献出来ることから、学術的・国際的意義は高い。また、本研究で得られた HIV 感染制御候補因子群を公表していくことで、新規エイズ治療法開発のみならず、今後の新興感染症対策に対して、大きく寄与することが出来ることが考えられることから、社会的意義の大きい基礎研究と考えられる。

3) 今後の展望について

本研究で得られた成果をもとに、更なる新規 HIV 感染制御因子群の機能解析を進めていくとともに、同定した宿主因子特異的機能阻害効果を発揮する新規抗 HIV 剤の開発を、東京医科歯科大学が所有するケミカルライブラリーを用いて進めていく。

6. 結論

ゲノムワイドスクリーニング法による HIV 感染制御因子群の探索を目的とした本研究において、新たな HIV 感染制御因子として、AMPK-RPK を同定した。この細胞内因子は、複数の HIV 感染過程に影響をおよぼすことで、HIV 感染増殖伝播効率に影響をおよぼす HIV 感染必須因子であるという結果を得た。AMPK-RPK は酵素活性を持つ細胞内因子であることから、この特異的酵素阻害剤が新規エイズ治療法の開発に結びつく重要な成果であると考えられる。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特に無し。

研究発表

研究代表者

武内 寛明

1. Sakuma R and Takeuchi H*. SIV replication in human cells. *Frontiers in Microbiology*. 3:162. 2012.

*Corresponding Author

口頭発表

- 1) 武内 寛明、山岡 昇司. 機能遺伝子発現抑制 T 細胞ライブラリーから同定した新規 HIV-1 感染制御因子群の解析. 日本ウイルス学会、2012 年、大阪.
- 2) 武内 寛明、佐久間 龍太、山岡 昇司. 機能遺伝子発現抑制 T 細胞ライブラリーから同定した新規感染必須因子群の解析. 日本エイズ学会、2012 年、横浜.
- 3) 佐久間 龍太、助川 明香、武内 寛明、山岡 昇司. HIV-1 の増殖に重要な新規宿主因子の同定. 日本エイズ学会、2012 年、横浜.

研究課題：HIV 侵入の動的超分子機構を標的とするケミカルバイオロジー創薬研究

課題番号：H22-エイズ-若手-008

研究代表者：鳴海 哲夫（東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 助教）

研究分担者：なし

1. 研究目的

HIV 感染症の化学療法では多剤併用療法が有効な治療法として確立されているが、長期投与による毒性の軽減や耐性ウイルス抑制の観点から、新規治療薬の開発が求められている。また、感染予防や根本的治療を目指したエイズワクチンの開発は今もなお難しい状況になる。これら問題の解決には HIV の侵入から出芽に至る生命現象をこれまでとは異なる角度から改めて解析し、既存の情報を再構築する必要がある。一方、工学分野では化学を出発点に生命現象を解析するケミカルバイオロジー研究が盛んに行われ、様々なタンパク質において新たな情報が見出されている。このような背景のもと、HIV 関連タンパク質に対してケミカルバイオロジー研究を行い、HIV の関わる生命現象を有機化学的に解析し、原子・分子レベルの相互作用として理解することは極めて重要と考えられる。そこで本研究課題では、HIV 側および宿主側タンパク質の機能を模倣した有機分子を創製し、それらを用いて HIV 外被タンパク質と細胞表面タンパク質の相互作用様式を両方向から解析し、その知見に基づいた合理的分子設計により新規 HIV 侵入阻害剤の創製を目指す。

2. 研究方法

平成 22～23 年度の研究で得られた HIV 外被タンパク質と細胞表面タンパク質の相互作用様式に関する知見を基に、HIV 外被タンパク質 gp120 の機能を制御する CD4 ミミックの構造活性相関研究を進めた。これまでの構造活性相関研究において見出した HAR-431 をリード化合物として、高活性化および低毒性化など医薬品プロフィールの向上を目指し構造活性相関研究を行った。具体的には、HAR-431 を三つのフラグメント（芳香環部位、オキサミド部位、ピペリジン部位）に分割し、それぞれ化学修飾した CD4 ミミック誘導体を合成し、それら化合物の生物活性（抗 HIV 活性、細胞毒性および gp120 の構造変化誘起能）を評価した。抗 HIV 活性および細胞毒性は CCR5 高発現 T 細胞株 PM1/CCR5 細胞を用いた WST-8 細胞増殖測定法により評価した。HIV-1（サブタイプ B-R5 臨床分離株 YTA48P）感染による細胞死を 50%阻害する濃度を IC₅₀ およびウイルス非存在下での各誘導体による 50%の細胞が傷害される濃度を CC₅₀ とした【研究協力者：吉村

和久第一室室長、原田 恵嘉博士（国立感染症研究所エイズ研究センター）]。gp120 の構造変化誘起能は可溶性 CD4 存在下で gp120 に対する結合が増強される CD4i 抗体（4C11）を用いて、HIV-1 JR-FL 株慢性感染細胞（PM1/JR-FL）の細胞表面に対する CD4i 抗体の結合活性をフローサイトメーターにて評価した【吉村、原田】。さらに、顕著な生物活性を示した誘導体については HIV-1 YTA48P 株を PM1 細胞に感染させ、誘導体の濃度を徐々に上げながら継代培養（*in vitro* 耐性誘導）を行い、耐性機序および結合部位の検討を行った【吉村、原田】。

（倫理面への配慮）

本研究は HIV 感染症例の血液サンプルを解析するため、熊本大学大学院生命科学研究部等臨床研究・医療技術倫理委員会により、臨床研究・医療技術承認を受けている。また、個人情報の紛失、漏洩を防ぐため、個人名は全て暗号化し、臨床データ、臨床サンプルを管理保管する。

3. 研究結果

これまでの研究および分子モデリングから CD4 ミミックの芳香環部位は Val255 や Ser375、Trp427 などポケット底部に位置するアミノ酸と相互作用し、この相互作用が強力な生物活性発現に重要と示唆されている。しかし、芳香環部位にクロロアニリン骨格を持つ誘導体は共通して細胞毒性が高く、また溶解性も問題であった。そこで、塩素原子やフッ素原子の生物学的等価体である酸素原子や窒素原子に置換した誘導体群を合成した。また、クロロアニリン骨格以外の新規骨格の探索も平行して行った。分子モデリングの解析した結果、CD4 ミミックの芳香環部位とオキサミド部位の一部が高い平面性を保ち gp120 と相互作用していることが示唆された。そこで、芳香環部位とオキサミド部位に平面構造を付与しつつ構造固定化によるエントロピーの減少を図るためにインドール骨格を有する誘導体を設計し、それら化合物群を合成した。

また、CD4 ミミックの新規ピペリジン骨格として一つのシクロヘキシル基を有するピペリジン骨格を設計した。合成研究の結果、アクロレインからフタルイミドの共役付加反応、マイクロ波照射下分子内環化反応を含む数工程を経て前駆体となるケトン体の新規合成法を開発した。現在、本骨格を有する CD4 ミミック誘導体の合成について検討

中である。

合成した化合物群の生物活性について評価したところ、クロロアニリン骨格の代わりに一炭素で酸素間を架橋したカテコール骨格を有する誘導体が顕著な抗 HIV 活性を示し、さらに大幅に細胞毒性が改善されることが明らかになった ($IC_{50} = 4.1 \mu M$, $CC_{50} = >300 \mu M$)。一方で、カテコール骨格に加え、平成 22 年度に見出した二つのシクロヘキシル基を含むピペリジン骨格 (ジシクロヘキシルピペリジン骨格) を同時に有する誘導体では顕著な抗 HIV 活性が見られなかった ($IC_{50} = >100 \mu M$, $CC_{50} = >300 \mu M$)。また、インドール骨格を含む誘導体群では 5 位に塩素原子を有する誘導体群が弱いながらも抗 HIV 活性を示し、特にジシクロヘキシルピペリジン骨格を同時に有するインドール誘導体では顕著な抗 HIV 活性を示した ($IC_{50} = 3.6 \mu M$, $CC_{50} = 11.4 \mu M$)。また、細胞毒性の改善を目指し、インドールの窒素原子にメチル基を導入した N-メチルインドールでは顕著な生物活性が見られなかった。

合成した全ての化合物の gp120 の構造変化誘起能について評価したところ、顕著な抗 HIV 活性を示したカテコール骨格を有する誘導体および 5 位に塩素原子を有するインドール誘導体は gp120 の構造変化をリード化合物と同様に誘起することが明らかになった。

続いて、親化合物である NBD-556 やその誘導体 JRC-II-191、申請者らが見出したこれら化合物より強力な抗 HIV 活性を示した HAR-431 について耐性誘導実験を行った結果、gp120 の複数のアミノ酸 (V255M、T375I など) において共通した変異が見られ、これらの結果は理論計算による分子モデリングの結果とよく一致していた。

4. 考察

平成 22~23 年度の結果を受けて、宿主側タンパク質 CD4 の機能を模倣した CD4 ミミック誘導体の構造活性相関研究をさらに進めた。生物活性評価の結果から芳香環部位の新規骨格としてエーテル結合で架橋したカテコール骨格を有する誘導体は大幅に細胞毒性が改善されることを見出した、分子モデリングから従来の CD4 ミミックとは異なる相互作用様式であることが示唆された。また、インドール型誘導体においても顕著な抗 HIV 活性や構造変化誘起能を示す誘導体を見出したことから、本骨格は CD4 ミミックの新規骨格として有用であることが示唆された。

5. 自己評価

1) 達成度について

本研究課題が目指した HIV 側および宿主側タンパク質の機能を模倣した有機分子を創製については、種々の新規

リガンドを見出したことから、研究計画で目指したレベルの成果を得た。また、gp120 の構造変化を低分子化合物で誘起する知見は、自己抗体も含め様々な中和抗体の応用に関して新たな方向性を与える重要な成果であり、高く評価できる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究課題では、有機合成化学の特長を活かして新たな CD4 ミミック誘導体を合成し、それらを用いて gp120 の機能解析を行った。これにより、HIV の細胞侵入時の HIV 外被タンパク質と細胞表面タンパク質の相互作用様式に関して従来法では達成困難な分子レベルでの知見を提供した。これら知見は新規 HIV 侵入阻害剤の開発へとつながる重要な情報であり、社会的意義は大きい。また、可溶性 CD4 と同様に gp120 の構造変化を誘起する CD4 ミミックは、中和抗体の併用剤として応用が期待でき、現在 HIV ワクチン研究が直面している「有効なエピトープの枯渇」という問題に対して、新たなアプローチを提供するものである。このように本研究課題で得られる研究成果は、新規治療薬の開発から HIV 感染予防や治療へ向けた創薬研究への展開が十分に期待され、多剤併用療法が抱える課題の克服につながるものである。

3) 今後の展望について

報告者らが見出した CD4 ミミック誘導体は顕著な抗 HIV 活性を示すだけでなく、可溶性 CD4 と同様に gp120 の構造変化誘起能を有している。これら特徴を生かして HIV 侵入阻害剤や中和抗体との併用剤として応用するには細胞毒性の改善などさらなる医薬品プロフィールの向上が必要となる。今後はこれまでの構造活性相関研究に加え、種々の中和抗体との併用も含め様々な応用研究へと展開し、本化合物を基盤としたより効果的な治療法の開発に貢献したい。

6. 結論

HIV の細胞侵入段階を標的とした HIV 侵入阻害剤の創製を目的として、報告者らが見出した CD4 ミミック誘導体の更なる構造最適化を行い、顕著な生物活性を有する複数の誘導体を見出した。これらの結果は今後の HIV 侵入阻害剤の創製研究の進展に資するものである。なお、研究成果の一部を用いた応用研究が現在進行中である。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

該当なし

研究発表

研究代表者

鳴海哲夫

- 1) Tetsuo Narumi, Takuya Kobayakawa, Haruo Aikawa, Shunsuke Seike, Hirokazu Tamamura. Stereoselective Formation of Trisubstituted (Z)-Chloroalkenes Adjacent to a Tertiary Carbon Stereogenic Center by Organocuprate-Mediated Reduction/Alkylation. *Org. Lett.*, 14: 4490-4493, 2012.
- 2) Tetsuo Narumi, Tomohiro Tanaka, Chie Hashimoto, Wataru Nomura, Haruo Aikawa, Akira Sohma, Kyoko Itotani, Miyako Kawamata, Tsutomu Murakami, Naoki Yamamoto, Hirokazu Tamamura. Pharmacophore-Based Small Molecule CXCR4 Ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22: 4169-4172, 2012.
- 3) Chie Hashimoto, Wataru Nomura, Aki Ohya, Emiko Urano, Kosuke Miyauchi, Tetsuo Narumi, Haruo Aikawa, Jun A. Komano, Naoki Yamamoto, Hirokazu Tamamura. Evaluation of a Synthetic C34 Trimer of HIV-1 gp41 as AIDS Vaccines. *Bioorg. Med. Chem.*, 20: 3287-3291, 2012
- 4) Wataru Nomura, Chie Hashimoto, Aki Ohya, Kosuke Miyauchi, Emiko Urano, Tomohiro Tanaka, Tetsuo Narumi, Toru Nakahara, Jun Komano, Naoki Yamamoto, Hirokazu Tamamura. Synthetic C34 Trimer of HIV-1 gp41 Shows Significant Increase of Inhibition Potency. *ChemMedChem*, 7: 205-208, 2012.
- 5) Tetsuo Narumi, Mao Komoriya, Chie Hashimoto, Honggui Wu, Wataru Nomura, Shintaro Suzuki, Tomohiro Tanaka, Joe Chiba, Naoki Yamamoto, Tsutomu Murakami, Hirokazu Tamamura. Conjugation of Cell-penetrating Peptides Leads to Identification of Anti-HIV Peptides from Matrix Proteins. *Bioorg. Med. Chem.*, 20: 1468-1474, 2012.

研究分担者

該当なし

口頭発表

- 1) 廣田雄樹、鳴海哲夫、橋本知恵、吉村和久、原田恵嘉、大附寛幸、三浦智行、五十嵐樹彦、相川春夫、野村渉、松下修三、玉村啓和. 低 HIV 外被タンパク質 gp120 を標的とするインドール型低分子 CD4 ミミックの創製研究. 日本エイズ学会、2012 年、東京
- 2) 鳴海哲夫、廣田雄樹、吉村和久、原田恵嘉、橋本知恵、松下修三、玉村啓和. 低分子型 CD4 ミミック : HIV 外被タンパク質の構造変化を促す HIV 侵入阻害剤. 第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2012 年、東京
- 3) Shigeyoshi Harada, Hiroshi Arai, Tetsuo Narumi, Hirokazu Tamamura, Shuzo Matsushita, Kazuhisa Yoshimura In vitro induction of ten CD4 mimic small compounds, NBD-556 and its analogues, resistant variants using primary R5 HIV-1. 19th International AIDS Conference. 2011.7.22-28, Washington, D.C., U.S.A.
- 4) 原田恵嘉、鳴海哲夫、玉村啓和、松下修三、吉村和久. R5 臨床分離株を用いた CD4 類似低分子化合物誘導体に対する in vitro 耐性ウイルス誘導. 日本エイズ学会、2012 年、東京
- 5) Shigeyoshi Harada, Samatchaya Boonchawalit, Tetsuo Narumi, Hirokazu Tamamura, Shuzo Matsushita, and Kazuhisa Yoshimura. CD4 mimic small compounds, NBD-556 and its analogues bind at three amino acid positions in the gp120 CD4 cavity. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013), 2013.3.3-6, Atlanta, USA.

1年目の研究課題

研究課題：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

課題番号：H24-エイズ-一般-002

研究代表者：塚原 優己（独立行政法人国立成育医療研究センター周産期センター 医長）

研究分担者：喜多 恒和（奈良県立奈良病院周産期母子医療センター センター長兼産婦人科部長）、

外川 正生（大阪市立総合医療センター小児医療センター 部長）、

吉野 直人（岩手医科大学医学部 准教授）、大島 教子（獨協医科大学医学部 講師）、

明城 光三（国立病院機構仙台医療センター 部長）、

1. 研究目的

わが国の HIV 感染妊娠症例の掌握、予防対策の充実とその周知徹底による母子感染の完全阻止、HIV 感染妊婦・出生児の支援体制の整備などが研究の主な目的である。

2. 研究方法

1) HIV 感染妊婦とその出生児の動向および妊婦 HIV 検査実施率に関する全国調査(吉野班):①全国産婦人科標榜病院施設を対象に、妊婦 HIV 検査実施率と HIV 感染妊婦の診療経験の有無などを調査する。②全国小児科標榜病院施設を対象に、感染妊婦より出生した児の診療経験の有無を調査する。③全国産婦人科標榜診療所施設を対象に、妊婦 HIV 検査実施率と HIV 感染妊婦の診療経験の有無を調査する。2) HIV 感染妊婦とその児に関する臨床データの集積および HIV 感染妊婦データの解析(喜多班): ①23 年度に更新した産婦人科小児科統合データベースに、23 年度調査で新規報告された症例を追加する。(外川班と共同研究)②吉野班調査で HIV 感染妊婦の診療経験ありと回答した産婦人科診療施設から HIV 感染妊婦の疫学的・臨床的情報を集積する。③HIV 感染妊娠の動向予測を目的に、HIV 感染判明後の複数回妊娠例について、妊娠転帰と社会・経済環境との関係を解析する。3) HIV 感染妊婦から出生した児の実態調査と健康発達支援に関する研究(外川班): ①前述。②吉野班調査で HIV 感染妊婦より出生した児の診療経験ありと回答した小児科診療施設から母児の臨床情報を集積する。③妊婦・新生児に投与された抗ウイルス薬の児に及ぼす影響につき集積症例の長期予後調査を行う。4) わが国独自の HIV 母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂及びその啓発・普及に関する研究(塚原班): ①24 年度に HIV 診療の最新の情報を収集し、それらを基に 25 年度に「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の改訂(第 7 版)を行う。②一般妊婦・HIV 感染女性・支援者・それぞれを対象とした解説冊子類を、最新情報を基に逐次改訂し、広く国民に対し HIV 母子感染予防の啓発・普及を行う。5) HIV 感染妊婦の診療体制整備(地域連携)に関する研究(明城班): ①全国エイズ拠点病院のうち分娩

取扱い施設と総合および地域周産期母子医療センターを対象とし、HIV 感染妊婦受け入れ実績、受け入れの可否、受け入れ可能な妊娠週数、受け入れ不可能であれば受け入れ可能施設との連携状況などについて調査を行う。②地域医療として HIV 診療体制と周産期医療体制の効率的かつ実効性を伴う協調のあり方について検討を加える。6) HIV 妊婦スクリーニングの問題解消と伝搬性遅発性疾患母子感染予防対策の比較に関する研究(大島・塚原班): ①栃木方式の全国普及に向け、全国の利用状況を調査し本法の有効性を検証し、普及に向けた問題点とその対策を検討する。②他の母子感染予防対策との比較検討を行い、本邦における伝搬性遅発性疾患の母子感染予防対策の有効性を検証する。③平成 16～18 年度にかけて行ったスクリーニング偽陽性に関する調査を再度行い、現状を再評価する。

(倫理面への配慮)

調査研究に関しては、個人情報データの守秘を遵守する。必要に応じて所属施設等で倫理委員会審査を受けた。

3. 研究結果

1) 吉野班: ①産婦人科病院調査では、有効回答率 72.3%、今年度の HIV 感染妊娠はのべ 41 症例(前年度比 3 例減)、それ以前の未報告例はのべ 16 例だった。妊婦 HIV 検査実施率は全国平均 99.9%(前年比 0.6%増)だった。②小児科病院調査では、有効回答率 55.8%、今年度 HIV 感染妊婦より出生した小児症例数はのべ 26 症例(前年度比 1 例増)、それ以前の未報告例はのべ 6 例だった。③産婦人科診療所調査の有効回答率は 48.0%(21 年度比 2.6%増)、21 年 8 月 1 日～24 年 7 月 30 日の HIV 感染妊娠はのべ 10 症例、21 年 7 月以前の未報告例はのべ 22 例だった。妊婦 HIV 検査実施率の全国平均は 99.5%(21 年度比 1.9%増)。妊婦全例に HIV 検査を妊婦全例に行わない理由等に関して解析中である。2) 喜多班: ①産婦人科小児科統合データベース更新の結果、23 年 12 月までに妊娠転帰が明らかとなった HIV 感染妊娠は 777 例で出生児数は 518 児。23 年は 30 例で 8 年以降年間 30 例以上が続き、大きな変動はない。東京都 187 例、千葉県 86 例、愛知県 72 例、神奈

川島 69 例、大阪府 56 例と大都市圏に多い。母子感染報告は 58 例で、21 世紀に入り報告は散発的である。HAART+経膈分娩の症例は依然 3 例。最近 5 年間(19 年～23 年)の特徴は、日本人妊婦が約半数(80 例 47.1%)を占め、緊急帝王切が増加した(ほとんどが産科的適応)ことと、2 例を除きすべてが拠点病院で管理されていた。②報告症例 65 例中、23 年以前の妊娠転帰の症例 7 例、24 年妊娠転帰症例 31 例、妊娠中症例 6 例、既報告症例 17 例、転帰不明 4 例。現在解析中である。③この 5 年間に分娩した症例の割合は、妊娠後の HIV 感染判明例 88.7%に対し、感染が判明した妊娠の次の妊娠 73.4%、次の次以上の妊娠 52.4%と低下し、逆に人工妊娠中絶率は、各々 8.1%、20.3%、31.0%と増加していた。3) 外川班：①前述。②今年度の 9 例と昨年度までの未報告 5 例の計 14 例(関東甲信越 9 例、東海 1 例、近畿 2 例、九州沖縄 1 例、外国 1 例)の臨床情報が報告された。非感染 12 例、未確定 2 例で感染例はなし。母親国籍は、日本 9 例、東南アジア 2 例、アフリカ 1 例、不明 2 例。全例が妊娠中から抗ウイルス薬を内服し、帝王切開分娩、人工乳、新生児への抗ウイルス薬投与が行われた。14 例中 13 例の観察期間内(1-12 ヶ月)において精神運動発達異常やミオパチー、高乳酸血症、突然死などの報告はなかった。③わが国における HIV 陽性妊婦から出生した児(HIV 感染、非感染)について、発育発達を中心に長期予後調査を計画中である。4)塚原班：①今年度は改訂項目の検討を行った。具体的な改訂作業は次年度行う。②「第 19 回 AIDS 文化フォーラム in 横浜」にて市民公開講座を開催した。第 26 回日本エイズ学会学術集会においてセミナーを開催した。一般妊婦向け HIV 検査解説リーフレット「あなた自身の健康と赤ちゃんの健やかな誕生のために」と「妊婦 HIV スクリーニング検査で結果が陽性だった方へ」の改訂作業中である。5)明城班：分娩取扱いエイズ拠点病院と周産期母子医療センターの多くは重複していた。しかし地域差があり、総合周産期母子医療センターでかつエイズ拠点病院の割合は、全国で 81%、北海道、北陸、四国は 100%、近畿 40%、九州 66.7%、地域周産期母子医療センターでは、全国 44%、四国 80%から北海道 15.4%だった。現在調査票を対象施設に送付中である。6) (大島班・塚原班)：今年度は、スクリーニング偽陽性の調査を行った。全国エイズ拠点病院と年間分娩 1,000 件以上の一般産科施設を対象に、スクリーニング及び確認検査の検査法、23 年のスクリーニング陽性数、確認検査陽性と偽陽性数など、およびスクリーニング陽性妊婦への対応の問題点を調査した。既に調査用紙を送済みで現在回答を回収中である。

4. 考察

ほぼ全例の妊婦が HIV 検査受検するようになったと考えられ、今後は未受検の原因とその対策の検討が望まれる。HIV 感染妊娠は数年来年間 30 例程度で母子感染は散発的という現状に変化はない。経膈分娩の妥当性については結論が得られなかった。既に HIV 陽性と診断を受けている女性の妊娠例が増加しており、この群で中絶率が高いことも問題である。抗ウイルス薬の影響による児の異常を示唆する報告はなかった。

5. 自己評価

1) 達成度について

各分担研究班とも概ね計画通りに研究が進んでいる。現時点までに得られると予測した成果は着実にあげられている。初年度でもあり調査結果の集積及び解析までたどり着いていない研究も多いが、年度を跨ぐ研究を含めほとんどが回収待ちの状況であり、年度末にはこれら多くの解析結果が得られるものと考えている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

当研究班が有する統合データベースは、わが国で唯一 10 年以上前より継続している全国規模疫学調査に基づき、各症例の臨床的・社会的情報が集積されている。本分野では世界に類のない確度の高いデータベースである。また、女性及び小児感染者が少数であるゆえに、社会的支援に滞りを来すことが多い。その問題点の洗い出しと対策の立案が必要である。

3) 今後の展望について

HIV 陽性妊婦から出生した児の長期予後調査(外川班)、HIV 診療体制と周産期医療体制の協調の在り方調査(明城班)、妊婦 HIV 検査偽陽性に関わる問題調査(大島・塚原班)は重要な調査であり、その解析結果が待たれる。

6. 結論

わが国の周産期および小児 HIV 感染症の臨床疫学調査を行い、産科・小児科統合データベースを更新した。わが国の周産期 HIV 医療の問題及び女性・小児感染者支援に関する問題に関する対策を模索した。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

なし。