

201319001B

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成23-25年度 総合研究報告書

# 安全かつ効果的な抗HIV療法開発のための研究



研究代表者 瀧永 博之

(独)国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター

平成26(2014)年3月

平成23～25年度  
厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

安全かつ効果的な抗HIV療法開発のための研究

－平成23～25年度 総合研究報告書－

## 安全かつ効果的な抗HIV療法開発のための研究

分担	研究者名	所属	職名
研究代表者	渦永 博之	(独) 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター	治療開発室 医長
研究分担者	太田 康男	帝京大学医学部内科学講座	教 授
研究分担者	杉浦 互	(独) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター感染・免疫研究部	部 長
研究分担者	吉村 和久	国立感染症研究所エイズ研究センター第一室	室 長
研究分担者	川村 龍吉	山梨大学医学部附属病院皮膚科	講 師
研究分担者	児玉 栄一	東北大学大学院医学系研究科宮城地域医療支援寄附講座	講 師
研究分担者	横幕 能行	(独) 国立病院機構名古屋医療センター感染症科	医 長
研究分担者	本田 元人	(独) 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター	医 師
研究分担者	塚田 訓久	(独) 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター	医療情報室長

# 目 次

## ◆総括研究報告書

安全かつ効果的な抗HIV療法開発のための研究.....	2
湯永 博之 (独) 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 治療開発室 医長	

## ◆分担研究報告書

抗HIV薬の効果と毒性の解析.....	6
湯永 博之 (独) 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 治療開発室 医長	

抗HIV薬の毒性メカニズムの解明.....	12
太田 康男 帝京大学医学部 内科学講座 教授	

抗HIV薬の耐性メカニズムの研究.....	20
杉浦 互 (独) 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 感染免疫研究部 部長	

侵入阻害薬に対する耐性機構の解明.....	36
吉村和久 国立感染症研究所エイズ研究センター 第一室 室長	

抗HIV薬の感染予防効果の解析.....	42
川村 龍吉 山梨大学医学部附属病院 皮膚科 講師	

耐性HIVを克服する新規薬剤の開発.....	46
児玉 栄一 東北大学大学院医学系研究科宮城地域医療支援寄附講座 講師	

薬剤耐性症例に対する治療の研究.....	54
横幕 能行 (独) 国立病院機構名古屋医療センター 感染症科 医長	

抗HIV薬の心血管系への影響の解析.....	66
本田 元人 (独) 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 医師	

新規薬剤の臨床効果の解析.....	70
塚田 訓久 (独) 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長	

刊行物一覧.....	75
------------	----

# I. 総括研究報告書



## 安全かつ効果的な抗HIV療法開発のための研究

研究代表者

**渦永 博之** (独) 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター  
治療開発室 医長

研究分担者

**太田 康男** 帝京大学医学部 内科学講座 感染症内科 教授

**杉浦 亙** (独) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター  
感染・免疫研究部 部長

**吉村 和久** 国立感染症研究所 エイズ研究センター 第一室 室長

**川村 龍吉** 山梨大学医学部附属病院 皮膚科 講師

**児玉 栄一** 東北大学大学院医学系研究科 宮城地域医療支援寄附講座 講師

**横幕 能行** (独) 国立病院機構名古屋医療センター 感染症科 医長

**本田 元人** (独) 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 医師

**塚田 訓久** (独) 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター  
医療情報室長

### 研究要旨

安全で効果的な日本人のための抗HIV療法を開発し実践可能にするため、「柱1：副作用回避のための研究」、「柱2：薬剤耐性克服のための研究」、「柱3：抗HIV薬の感染予防効果の解析」を行った。「柱1：副作用回避のための研究」テノホビルの腎毒性の解析については、低体重がリスク因子として重要であることを明らかにし、アバカビル投与群と比較し有意にeGFRが低下することを報告した。更に、低体重とは独立した因子として、尿管管トランスポーター遺伝子のSNPが関与している可能性を示した。テノホビルのみならず、アタザナビルは、腎結石を生じやすいため、腎障害を起こしやすいことを示した。日本人HIV感染者の約50%が骨減少症、約10%が骨粗鬆症であり、10年を超える抗HIV療法が骨密度低下のリスクであることを示した。ワーファリン投与患者において、ラルテグラビルが抗HIV療法のキードラッグとして安全に使用できることを報告した。「柱2：薬剤耐性克服のための研究」マラビロク感受性を決定するtropismについて、CCR5-tropicからCXCR4-tropicへと変化する際のEnv V3領域に高頻度に見られる変異のパターンを同定した。T-20に耐性のHIV-1に対しても有効なfusion inhibitorを開発し、それらに対する耐性メカニズムを解析した。「柱3：抗HIV薬の感染予防効果の解析」HSV2はLL-37を介してHIVのランゲルハンス細胞への感染を促進することを示した。HIVに対する感染予防効果については、マラビロクを内服した健常ボランティアより得た表皮水疱蓋をHIVに曝露したところ感染阻止効果が認められた。HBVに対する感染予防効果については、HBV血清学的マーカーがすべて陰性のHIV感染男性同性愛患者354人のうち43人で外来フォロー中に陽転化を確認し、抗HBV作用を有する薬剤を含んだ抗HIV療法中の患者には有意にHBVの感染頻度が低いことを見出した。

## A. 研究目的

抗HIV療法は様々な新規薬剤の登場により複雑化している。感染者一人一人のHIVの薬剤感受性状況に基づいて抗HIV効果を予測し、生じ得る副作用・併用薬との相互作用などを考慮しながら、最適と思われる組み合わせを選び出すこととなる。複数存在する治療ガイドラインは、主に欧米で行われた臨床試験の結果に基づいており、小柄な日本人にそのまま当てはめられるものではない。本研究の目的は、日本人における副作用症例・薬剤耐性症例などの臨床症例を解析し、その原因となる機序の解明・新たな治療法を開発し、安全で効果的な日本人のための抗HIV療法を開発し実践可能にすることである。この目的を達成するため、「柱1：副作用回避のための研究」、「柱2：薬剤耐性克服のための研究」を行った。これらの抗HIV薬の研究とともに、日本における新規感染者の一方的な増加に歯止めをかけるため、また、現在臨床的に問題となっているHIV感染者のB型肝炎ウイルス（HBV）の重複感染を防ぐため、「柱3：抗HIV薬の感染予防効果の解析」を行った。

## B. 研究方法

### 「柱1：副作用回避のための研究」

日本人感染者における副作用の解析・毒性回避法の探索のために、抗HIV薬による腎毒性の解析、抗HIV薬の骨代謝への毒性メカニズムの解明、プロテアーゼ阻害薬およびアバカビルの心血管系への影響の評価、副作用回避のために新規薬剤に治療変更した症例の解析、に課題を分割して遂行した。

### 「柱2：薬剤耐性克服のための研究」

感染個体内の進化に伴う薬剤感受性変化の解析、インテグラーゼ阻害薬などの新規薬剤に対する薬剤耐性の解析、マラビロクなどの侵入阻害薬に対する薬剤耐性の解析、多剤耐性症例に対する実際の治療戦略の開発、耐性HIVを克服する新薬の開発、に課題を分割して遂行した。

### 「柱3：抗HIV薬の感染予防効果の解析」

日本における新規HIV感染者の増加に歯止めをかけることを目指して、抗HIV薬による非感染者のHIV感染予防効果の解析を行った。また、現在臨床的に問題となっているHIV感染者のHBV重複感染を防ぐため、抗HIV薬によるHBV感染予防効果を解析した。

## （倫理面への配慮）

国立国際医療研究センター、国立病院機構名古屋医療センター、帝京大学医学部附属病院の患者の臨床経過やHIVを解析した。いずれも、それぞれの施設で倫理委員会の承認を得た。患者の理解と協力を得るため、研究の必要性和意義について十分に説明し、それぞれの施設の倫理規定に従い同意書に自筆のサインを得た。健常者からの表皮水疱蓋の採取については、山梨大学の倫理委員会で承認を得た。表皮を提供する健常者から、自筆のサインを得た。

## C. 研究結果

### 「柱1：副作用回避のための研究」

テノホビルの腎毒性の解析については、低体重がリスク因子として重要であることを明らかにし、アバカビル投与群と比較し有意にeGFRが低下することを報告した。更に、低体重とは独立した因子として、尿細管トランスポーター遺伝子のSNPが関与している可能性を示した。テノホビルのみならず、アタザナビルは、腎結石を生じやすいため、腎障害を起こしやすいことを示した。日本人HIV感染者の約50%が骨減少症、約10%が骨粗鬆症であり、10年を超える抗HIV療法が骨密度低下のリスクであることを示した。ワーファリン投与患者において、ラルテグラビルが抗HIV療法のキードラッグとして安全に使用できることを報告した。

### 「柱2：薬剤耐性克服のための研究」

マラビロクの感受性を決定するtropismについて、CCR5-tropicからCXCR4-tropicへと変化する際のEnv V3領域に高頻度に見られる変異のパターンを同定した。T-20に耐性のHIV-1に対しても有効なfusion inhibitorを開発し、それに対する耐性メカニズムを解析した。

### 「柱3：抗HIV薬の感染予防効果の解析」

HSV2はLL-37を介してHIVのランゲルハンス細胞への感染を促進することを示した。HIVに対する感染予防効果については、マラビロクを内服した健常ボランティアより得た表皮水疱蓋をHIVに曝露したところ感染阻止効果が認められた。HBVに対する感染予防効果については、HBV血清学的マーカーがすべて陰性のHIV感染男性同性愛患者354人のうち43人で外来フォロー中に陽転化を確認し、抗HBV作用を有する薬剤を含んだ抗HIV療法中の患者には有意にHBVの感染頻度が低いことを見出した。



## D. 考察

体格の小さい日本人は、テノホビルによる腎障害が起きやすく、注意して投与すべきと思われる。アタザナビルは以前から腎障害を引き起こすことが知られていたが、そのメカニズムとして腎結石を生じることによることが明らかになった。外来フォロー中に驚くほど多くの患者（12%）がHBVの重複感染を起こしており、不顕性感染が多いことが示された。CD4が低くHBワクチンの効果が十分に期待できないときには、抗HBV作用を有する抗HIV療法を優先して行い、免疫能が回復してからHBワクチンを行うとよいと考えられる。

## E. 結論

臨床現場に即座にフィードバックできる研究目標を掲げ、順当な成果を達成することができた。今後、日本人のための治療ガイドライン作成に大きく資することが期待される。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

各研究分担者の頁参照

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



## II. 分担研究報告書

## 抗HIV薬の効果と毒性の解析

研究分担者

潟永 博之 (独) 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター  
治療開発室 医長

### 研究要旨

安全で効果的な日本人のための抗HIV療法を開発し実践可能にすることを目的とし、「テノホビルによる腎障害」、「アタザナビル内服に伴う腎結石の頻度の解析」、「マラビロク感受性変化の解析」、「抗HIV薬によるB型肝炎ウイルス（HBV）感染予防効果の解析」を行った。「テノホビルによる腎障害」については、503人の日本人感染者の抗HIV療法導入後の腎機能を後方視的に解析し、低体重がリスク因子として重要であることを明らかにし、アバカビル投与群と比較し有意にeGFRが低下することを示した。また、テノホビルによる腎障害早期発見のためのマーカーとしては、b2Mとa1Mであると考えられた。「アタザナビル内服に伴う腎結石の頻度の解析」については、アタザナビルは、他のプロテアーゼ阻害薬に比べて約10倍のハザード比で腎結石を生じやすいため、腎障害を起こしやすいことを示した。「マラビロク感受性変化の解析」については、血友病のslow progressorの一例を解析し、CCR5-tropicからCXCR4-tropicへとフェノタイプのシフトを伴うユニークなEnv V3領域の変化を同定した。「抗HIV薬によるHBV感染予防効果の解析」では、1434人のHBVワクチンを受けていないMSMのHIV感染者の保存血清を血清学的に解析することにより、抗HBV作用のあるラミブジンやテノホビルを含む抗HIV療法は、新たなHBV感染を防ぐ作用があると考えられた。ただし、ラミブジンによるHBV感染予防作用は、ラミブジン耐性変異を持つHBVに対しては無効であると思われた。

### A. 研究目的

抗HIV療法は様々な新規薬剤の登場により複雑化している。感染者一人一人のHIVの薬剤感受性状況に基づいて抗HIV効果を予測し、生じ得る副作用・併用薬との相互作用などを考慮しながら、最適と思われる組み合わせを選び出すこととなる。複数存在する治療ガイドラインは、主に欧米で行われた臨床試験の結果に基づいており、小柄な日本人にそのまま当てはめられるものではない。本研究の目的は、日本人における副作用症例・薬剤耐性症例などの臨床症例を解析し、その原因となる機序の解明・新たな治療法を開発し、安全で効果的な日本人のための抗HIV療法を開発し実践可能にすることである。この目的を達成するため、「テノホビルによる腎障害」、「アタザナビル内服に伴う腎結石の頻度の解析」、

「マラビロク感受性変化の解析」、「抗HIV薬によるHBV感染予防効果の解析」を行った。

### B. 研究方法

#### 「テノホビルによる腎障害」

日本人感染者の抗HIV療法導入後の腎機能を後方視的に解析し、ベースラインからeGFRが25%低下する比率について調べた。また、テノホビルの尿細管障害のリスク因子として尿細管トランスポーター遺伝子ABCC2のSNPの影響について解析した。更に、テノホビルによる腎障害早期発見のためのマーカー検索として、尿中β2ミクログロブリン（b2M）、尿中α1ミクログロブリン（a1M）、尿中NアセチルβDグルコサミナーゼ（NAG）、尿中リン排泄率（FEip）、尿中尿酸排泄率（FEua）をテノホビル内服