

向性が判定し得た50クローン中、4検体由来36クローン(72%)がR5、2検体由来14クローン(28%)がR5/X4と判定された(図6)。

### 3. MVCを用いた治療のウイルス学的治療失敗の機序解明

まず、治療失敗2症例の治療前後に採取した血漿中のHIV-1 RNAからそれぞれ6クローンずつ、合計24クローンの組換えHIVを作製した。CXCR4およびCCR5発現NP-2 cellを用いてMNC法により指向性を判定したところ、判定可能なクローンは全てCCR5指向性であった。MVCの感受性試験を行ったところ、検討したクローンは全てreferenceとして用いたJRFLと同等のIC<sub>50</sub>を示し、plateau effectも認め

られなかった。CXCR4およびCCR5以外の指向性を検討したところ、両症例、治療前後でCCR3指向性も認めた。

次に、治療が奏功した3症例の治療前に採取された血漿からそれぞれ6クローンずつ、合計18クローンの組換えHIVを作製しCCR3を含む指向性の解析を行ったところ、判定可能なクローンは全てCCR5のみの指向性を示した。MVCへの感受性はJRFLと同等であった。作製したクローンのenv全長の塩基配列をもとに系統樹解析を行ったところ、ウイルス学的治療失敗した2症例の治療前後で指向性を比較すると、MVCをkey drugとして行った治療の後に、R3/R5指向性を有するウイルスが優位になっていることが示された(図7-a, b)。

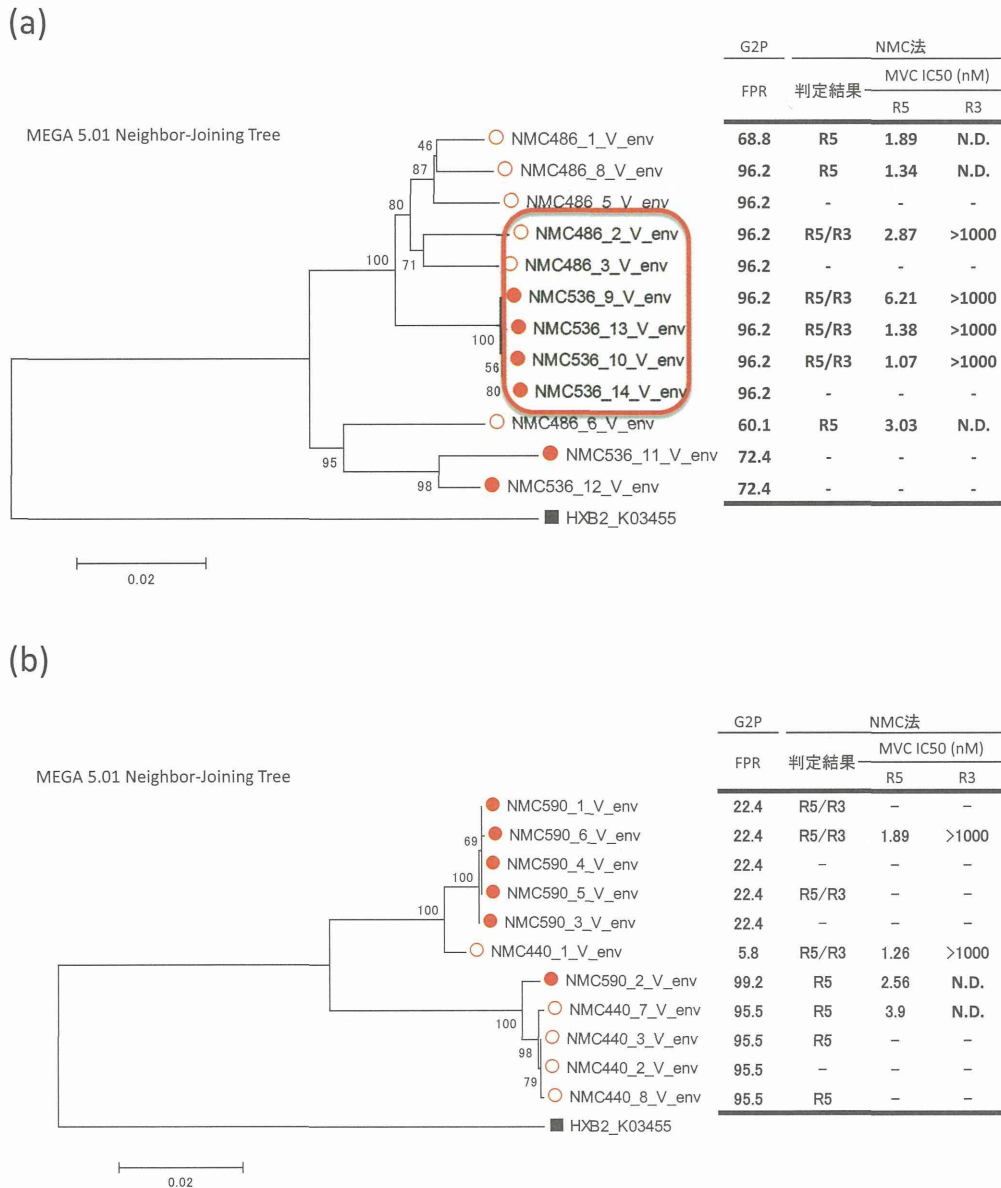


図7 MVCをkey drugとする初回治療でウイルス学的治療失敗に至った2症例の指向性の検討

(a)に症例1、(b)に症例2の結果を示す。それぞれ治療前後の検体から6クローンの組換えHIV-1を作成し、指向性の遺伝子型および表現型検査を行った。また、MVCの感受性試験とenv全長を用いた系統樹解析も実施した。両症例とも治療開始前にCCR3/CCR5両指向性HIV-1が存在し、治療後に優位になっていた。治療前後でMVCのCCR5発現細胞におけるIC<sub>50</sub>に有意な差を認めなかった。

## D. 考察

### 1. non-subtype B HIV-1のプロテアーゼ阻害剤感受性評価に対するvirus like particle (VLP) ELISA法の有用性について

VLP ELISA法は、これまで薬剤耐性関連変異が高度に蓄積したsubtype B HIV-1感染症例で有用性を検討してきたが、今回の検討で、subtype C HIV-1プロテアーゼ活性評価にも利用可能であることが示された。現在、多剤耐性HIV-1感染者への治療は、インテグラーゼ阻害剤をkey drugとして用いるが、salvage療法を成功させるにはインテグラーゼ阻害剤のgenetic barrierの低さを補うために感受性のあるプロテアーゼ阻害剤を併用する事が重要である。評価が困難な薬剤耐性関連変異高度蓄積プロテアーゼや知見の乏しいnon-subtype B HIV-1の感受性の評価を簡便に行うことができるVLP ELISA法は、薬剤耐性症例の治療再構築時に、プロテアーゼ阻害剤の適切選択に有用な情報を提供すると考えられる。

### 2. MVC適応症例決定に対するMNC法の有用性の検討

臨床現場ではG2Pによる指向性遺伝子型検査の結果をもとにMVCの適応を考慮する。今回の5検体由来60クローンのMNC法による検討の結果、G2PでFPR低値の場合もMVCの有効性を期待できる場合があることも示された。本検討ではCD4のみを発現するNP-2 cellの10倍以上のRluc活性を示す場合に感染性ありと判定した。しかしながら、指向性はあくまで傾向にすぎないためthresholdを設定して指向性を決定することは治療によって選択されるかもしれない“低い”CCR5以外の指向性を見逃す可能性がある。そこで、現在は、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤存在下で感染性が阻害されるか確認することにより、指向性の判定を行っている。

### 3. MVCを用いた治療のウイルス学的治療失敗の機序解明

名古屋医療センターでMVCのみをkey drugとして初回治療を行いウイルス学的治療失敗に至った2症例の解析の結果、その主な原因として治療開始時点で存在していたCCR3、CCR5両指向性HIV-1の存在の可能性が示された。現在、日本ではコスト、簡便性の問題から指向性検査としては主に遺伝子型検査であるG2Pが用いられている。現在、指向性としてはCXCR4とCCR5のみを検査しており、CCR3をはじめとする他のco-receptorについては検討がなされ

ていない。今後、MVCは新しいクラスとして薬剤耐性症例のsalvage療法やNRTI sparing regimenで使用される頻度が多くなる可能性があるが、今後、CCR3指向性HIV-1の頻度などを検討し、その結果によってはMVC使用前にCXCR4およびCCR5に加えてCCR3指向性がないことを確認する必要がある。表現型検査は実臨床上現実的ではないため、症例の蓄積によりCCR3指向性の基礎的理解が得られ遺伝子型検査が確立されることが臨まれる。

## E. 結論

1. HIV-1 protease活性評価法であるVLP ELISA法は、薬剤耐性変異高度蓄積プロテアーゼに加え、耐性変異の知見に乏しいnon-subtype B HIV-1プロテアーゼに関してもプロテアーゼ阻害剤の評価が可能であった。薬剤耐性HIV-1のみならず知見の乏しいHIV-1感染症の治療に対する薬剤選択に重要な情報を提供することができるシステムと考えられる。
2. HIV-1の指向性表現型検査であるMNC法により、G2PでFPR10%未満であった4検体から60クローンを分離し指向性を検討したところ、指向性を評価可能な50クローン中、4検体由来36クローン(72%)がR5、2検体由来14クローン(28%)がR5/X4と判定された。薬剤耐性症例にMVCを用いる場合、FPR低値であっても有効性が期待できる場合もあるが、X4指向性のminor cloneの存在などに十分留意して治療レジメンを構築する必要がある。
3. MNC法によりMVCのみをkey drugとした治療でウイルス学的治療失敗に至った場合、治療開始前から存在するCCR3/CCR5両指向性HIV-1が治療失敗の主な原因であることが強く示唆された。初回治療及びsalvage療法にMVCを適切に使用するためには、HIVのco-receptor usageに関する基礎的検討とそれをenvの塩基配列から予測するシステムの構築が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nishijima T, Takano M, Ishisaka M, Komatsu H, Gatanaga H, Kikuchi Y, Endo T, Horiba M, Kaneda S, Uchiyama 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, Mitsuya H, Oka S. Abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine

- with atazanavir/ritonavir for treatment-naïve Japanese patients with HIV-1 infection: a randomized multicenter trial. *Intern Med.* 52(7):735-744. 2013.
- 2) Shibata M, Takahashi M, Yoshino M, Kuwahara T, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W. Development and application of a simple LC-MS method for the determination of plasma rilpivirine (TMC-278) concentrations. *The journal of medical investigation : JMI.* 60(1-2):35-40. 2013.
  - 3) Katano H, Yokomaku Y, Fukumoto H, Kanno T, Nakayama T, Shingae A, Sugiura W, Ichikawa S, Yasuoka A. Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus among men who have sex with men in Japan. *Journal of medical virology.* 85(6):1046-1052. 2013.
  - 4) 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 gastroenterology.* 109(7):1186-1196. 2012.
  - 5) 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 $\alpha$ . *PloS one.* 7(10):e47757. 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) 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 research and human retroviruses.* 28(8):776-779. 2012.
  - 8) Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W. Outbreak of infections by hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in patients coinfecting with HIV-1 in Japan. *Journal of clinical microbiology.* 49(3):1017-1024. 2011.
  - 9) Uzu T, Yokoyama H, Itoh H, Koya D, Nakagawa A, Nishizawa M, Maegawa H, Yokomaku Y, Araki S, Abiko A, and Haneda M. Elevated serum levels of interleukin-18 in patients with overt diabetic nephropathy: effects of miglitol. *Clinical and experimental nephrology* 15:58-63. 2011.
- ## 2. 学会発表
- 1) Shiino T, Sadamasu K, Nagashima M, Hattori J, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W. Nationwide HIV-1 transmission dynamics estimated by molecular evolutionary analysis in Japan. 8th International Workshop on HIV Transmission-Principles of Intervention. Barcelona, Spain, Oct 4-5, 2013.
  - 2) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, & Iwatani Y. Crystal structure of human APOBEC3C and HIV-1 Vif-binding interface American Crystallographic Association Annual Meeting. Hawaii, USA, July 20-24, 2013.
  - 3) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, & Iwatani Y. Crystal structure of human APOBEC3C and HIV-1 Vif-binding interface American Crystallographic Association Annual Meeting. Hawaii, USA, July 20-24, 2013.
  - 4) Imahashi M, Izumi T, Imamura J, Matsuoka K, Koyanagi Y, Takaori-Kondo A, Yokomaku Y, Naoe T, Sugiura W, Iwatani Y. A population-based matched-cohort study on insertion/deletion polymorphism of the APOBEC3B gene and risk of HIV-1. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Kuala Lumpur, Malaysia, June 30-July 3, 2013.
  - 5) Hattori J, Gatanaga H, Kondo M, Sadamasu K, Kato S, Mori H, Minami R, Uchida K, Yokomaku Y, Sugiura W. Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Comparison of patient characteristics and trends of transmitted drug resistant HIV between recent and long-term infection among treatment-naïve HIV-1-infected populations in Japan. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Kuala Lumpur, Malaysia, June 30-July 3, 2013.
  - 6) Shiino T, Sadamasu K, Hattori J, Nagashima M, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W. Molecular phylogenetic analysis of drug resistance transmissions in HIV-1 subtype B in Japan. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies. Toronto, Canada, June 4-8, 2013.
  - 7) Matsuoka K, Tanabe F, Shigemi U, Hattori J, Ode H, Masaoka T, Morishita R, Sawasaki T, Yokomaku Y, Iwatani Y, Sugiura W. Complexity of cross-resistance mutation patterns in diarylpurine non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors rilpivirine and etravirine in clinical isolates. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug

- Resistance and Curative Strategies. Toronto, Canada, June 4-8, 2013.
- 8) 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 crystal structure of APOBEC3C including HIV-1 Vif-binding interface 4th International Symposium on Diffraction Structural Biology. Nagoya, Japan, May 26-29, 2013.
  - 9) 根本理子、伊部史朗、今橋真弓、今村淳治、岩谷靖雅、横幕能行、味澤篤、杉浦 互. 本邦における HIV-2 感染疑い症例の実情と問題点. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013年11月.
  - 10) 中島雅晶、北村紳悟、黒沢哲平、大出裕高、河村高志、真野由有、今橋真弓、長縄由里子、横幕能行、渡邊信久、杉浦 互、岩谷靖雅. APOBEC3F タンパク質上の HIV-1 Vif 結合領域の同定と構造学的解析. 第36回日本分子生物学会、神戸、2013年12月3-6日.
  - 11) 保坂真澄、藤崎誠一郎、服部純子、椎野禎一郎、松田昌和、蜂谷敦子、重見麗、岡崎玲子、岩谷靖雅、濱口元洋、横幕能行、杉浦 互. 東海地域で見いだされた新たな CRF01\_AE/B リコンビナント HIV-1 株. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013年11月20-22日.
  - 12) 中島雅晶、北村紳悟、大出裕高、河村高志、今橋真弓、長縄由里子、黒沢哲平、横幕能行、渡邊信久、杉浦 互、岩谷靖雅. APOBEC3F C 末端側ドメインの構造解析と HIV-1 Vif 結合インターフェイス. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013年11月20-22日.
  - 13) 大出裕高、松岡和弘、松田昌和、根本理子、蜂谷敦子、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互. 次世代シーケンサー Illumina MiSeq による HIV ゲノム配列の網羅的解析システムの構築. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013年11月20-22日.
  - 14) 重見麗、服部純子、蜂谷敦子、湯永博之、渡邊大、長島真美、貞升健志、近藤真規子、南留美、吉田繁、森治代、内田和江、椎野禎一郎、加藤真吾、千葉仁志、伊藤俊広、古賀道子、岩本愛吉、西澤雅子、岡慎一、松田昌和、林田庸総、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、白阪琢磨、小島洋子、藤井輝久、高田昇、高田清式、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦 互. 新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の動向. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013年11月20-22日.
  - 15) 北村紳悟、中島雅晶、黒沢哲平、大出裕高、河村高志、今橋真弓、長縄由里子、真野由有、横幕能行、渡邊信久、杉浦 互、岩谷靖雅. 抗 HIV-1 宿主因子 APOBEC3F の Vif 結合領域に関する構造学的解析. 第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013年11月10-12日.
  - 16) 大出裕高、松岡和弘、松田昌和、根本理子、蜂谷敦子、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互. 次世代シーケンサー Illumina MiSeq による 微少集族薬剤耐性 HIV の網羅的検出システムの構築. 第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013年11月10-12日.
  - 17) 今橋真弓、泉泰輔、渡邊大、今村淳治、松岡和弘、正岡崇志、佐藤桂、金子典代、市川誠一、小柳義夫、高折晃史、内海眞、横幕能行、白阪琢磨、直江知樹、杉浦 互、岩谷靖雅. 宿主防御因子 APOBEC3B の遺伝子欠損による HIV-1 感染伝播・病勢への影響に関する研究. 第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013年11月10-12日.
  - 18) 今橋真弓、泉泰輔、渡邊大、今村淳治、松岡和弘、佐藤桂、金子典代、市川誠一、小柳義夫、高折晃史、内海眞、横幕能行、白阪琢磨、直江知樹、岩谷靖雅、杉浦 互. HIV-1 感染伝播・病勢に対する APOBEC3B 遺伝子型の影響に関する解析. 第67回国立病院総合医学会、金沢、2013年11月8-9日.
  - 19) Ode H, Sugiura W, Yokomaku Y. Molecular dynamics simulations of HIV-1 protease-inhibitor complex with modified charges for catalytic aspartate. 第51回日本生物物理学会年会、京都、2013年10月28-30日.
  - 20) 今橋真弓、泉泰輔、渡邊大、今村淳治、松岡和弘、佐藤桂、小柳義夫、高折晃史、横幕能行、白阪琢磨、杉浦 互、岩谷靖雅、直江知樹. HIV-1 感染伝播・病勢に対する APOBEC3B 遺伝子型の影響に関する解析. 第15回白馬シンポジウム、名古屋、2013年7月19-20日.
  - 21) 大出裕高、松岡和弘、松田昌和、根本理子、蜂谷敦子、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互. 次世代シーケンサー Illumina MiSeq による HIV ゲノム解析系の構築. 第15回白馬シンポジウム、名古屋、2013年7月19-20日.
  - 22) 松岡和弘、重見麗、大出裕高、蜂谷敦子、服部純子、森下了、澤崎達也、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互. HIV-1 臨床分離株を用いた Rilpivirine 及び Etravirine に対する交差耐性変異に関する酵素学的な解析. 第15回白馬シンポジウム、名古屋、2013年7月19-20日.
  - 23) 中島雅晶、北村紳悟、黒沢哲平、大出裕高、河村高志、今橋真弓、長縄由里子、横幕能行、渡邊信久、杉浦 互、岩谷靖雅. HIV-1 Vif 結合領域を持つ APOBEC3F C 末端側ドメインの構造解析. 第15回白馬シンポジウム、名古屋、2013年7月19-20日.
  - 24) 北村紳悟、大出裕高、中島雅晶、今橋真弓、長縄由里子、黒沢哲平、横幕能行、山根隆、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦 互、岩谷靖雅. ヒト抗レトロウイルス因子 APOBEC3 ファミリー間における HIV-1 Vif 結合インターフェイスの構造比較. 第13回日本蛋白質科学会年会、鳥取、2013年6月12-14日.
  - 25) J. Hattori, U. Shigemi, M. Hosaka, R. Okazaki, Y.

- Iwatani, Y. Yokomaku, W. Sugiura. Socio-demographic analysis of treatment-naïve HIV-1-POSITIVE POPULATIONS WITH RECENT OR LONG-TERM INFECTION ESTIMATED BY BED assay in Japan. XIX International AIDS Conference, Seattle, Washington, USA, Jul 22-27, 2012.
- 26) K Suzuki, H Ode, M Fujino, T Masaoka J, Hattori, Y Yokomaku, Y Iwatani, A Suzuki, N Watanabe, W Sugiura. Molecular and Structural analysis of darunavirresistant HIV-1 protease. International Workshop on HIV&Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies, Sitges, Spain, Jun 5-9, 2012.
- 27) S. Kitamura, H. Ode, M. Nakashima, M. Imahashi, Y. Naganawa, Y. Yokomaku, A. Suzuki, N. Watanabe, W. Sugiura aYI. The APOBEC3C Crystal Structure and the Interface for HIV-1 Vif Interaction. Cold Spring Harbor Laboratory Meetings - Retroviruses, New York, USA, May 21-26, 2012.
- 28) 松岡和弘、田邊史子、重見麗、服部純子、正岡崇志、森下了、澤崎達也、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互。コムギ無細胞蛋白質合成系を利用したHIV-1逆転写酵素の*in vitro*薬剤感受性解析法の開発。第26回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2012年11月24-26日。
- 29) 服部純子、瀧永博之、渡邊大、長島真美、貞升健志、近藤真規子、南留美、吉田繁、森治代、内田和江、椎野禎一郎、加藤真吾、千葉仁志、佐藤典宏、伊藤俊広、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、古賀道子、岩本愛吉、西澤雅子、岡慎一、伊部史朗、松田昌和、林田庸総、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、白阪琢磨、小島洋子、藤井輝久、高田昇、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦 互。新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの動向。第26回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2012年11月24-26日。
- 30) 伊部史朗、横幕能行、前島雅美、松岡和弘、正岡崇、岩谷靖雅、杉浦 互。薬剤感受性プロファイレインに裏づけされた新規HIV-2組換え流行株CRF01\_AB感染例の良好な治療経過。第26回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2012年11月24-26日。
- 31) 今橋真弓、泉泰輔、今村淳治、松岡和弘、金子典代、市川誠一、高折晃史、内海真、横幕能行、直江知樹、杉浦 互、岩谷靖雅。HIV-1感染伝播・病勢に対するAPOBEC3B遺伝子型の影響に関する解析。第26回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2012年11月24-26日。
- 32) 松田昌和、服部純子、今村淳治、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互。Plasma RNAとProviral DNAによるHIV指向性遺伝子型の比較解析。第26回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2012年11月24-26日。
- 33) 鬼頭優美子、松田昌和、服部純子、伊部史朗、大出裕高、松岡和弘、今村淳治、岩谷靖雅、杉浦 互、横幕能行。臨床検体由来env全長組み換えHIV-1による指向性検査法の確立。第26回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2012年11月24-26日。
- 34) 羽柴知恵子、福山由美、伊藤明日美、長谷川真奈美、渡邊智子、藤谷和美、小川恵子、杉浦 互、横幕能行。HIV陽性者への外来トリアージの必要性に向けて。第66回国立病院総合医学会、神戸、2012年11月16-17日。
- 35) 福山由美、大林由美子、杉浦 互、横幕能行。医療機関からみる愛知県内HIV陽性判明の動向～いきなりエイズ減少に向けて～。第66回国立病院総合医学会、神戸、2012年11月16-17日。
- 36) 渡邊英恵、福山由美、羽柴知恵子、伊藤明日美、長谷川真奈美、渡邊智子、藤谷和美、小川恵子、杉浦 互、横幕能行。HIV陽性女性が安心して将来の妊娠について考えられる外来看護支援に向けて。第66回国立病院総合医学会、神戸、2012年11月16-17日。
- 37) 永見芳子、塚本弥生、杉本香織、杉浦 互、福山由美、横幕能行。長期に療養が必要となったHIV感染症患者への支援体制の現状と課題。第66回国立病院総合医学会、神戸、2012年11月16-17日。
- 38) 榊原美穂、福山由美、羽柴知恵子、長谷川真奈美、伊藤明日美、渡邊智子、藤谷和美、小川恵子、杉浦 互、横幕能行。外来看護師によるHIV陽性者受診継続のための看護介入判断基準の標準化に向けて。第66回国立病院総合医学会、神戸、2012年11月16-17日。
- 39) 丸山笑里佳、羽柴知恵子、福山由美、杉浦 互、横幕能行。違法薬物使用歴を持つHIV陽性者に対する内科外来での心理的支援の検討。第66回国立病院総合医学会、神戸、2012年11月16-17日。
- 40) 岩谷靖雅、前島雅美、北村紳悟、大出裕高、中島雅晶、今橋真弓、長縄由里子、黒沢哲平、伊部史朗、横幕能行、杉浦 互。APOBEC3Gの酵素活性非依存的な抗HIV-1作用メカニズム。第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012年11月13-15日。
- 41) 大出裕高、鈴木康二、藤野真之、前島雅美、木村雄貴、正岡崇志、服部純子、横幕能行、鈴木淳巨、渡邊信久、岩谷靖雅、杉浦 互。高度ダルナビル耐性HIV-1の分子機序の解明。第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012年11月13-15日。
- 42) 北村紳悟、大出裕高、中島雅晶、今橋真弓、長縄由里子、黒沢哲平、横幕能行、山根隆、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦 互、岩谷靖雅。APOBEC3Cの構造解析とHIV-1 Vif結合インターフェイスの同定。第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012年11月13-15日。
- 43) 中島雅晶、北村紳悟、大出裕高、今橋真弓、長

- 縄由里子、黒沢哲平、横幕能行、山根 隆、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦 互、岩谷靖雅. APOBEC3間における HIV-1 Vif結合インターフェイスの違い. 第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012年11月13-15日.
- 44) 北村紳悟、大出裕高、中島雅晶、今橋真弓、長縄由里子、横幕能行、鈴木淳巨、渡邊信久、杉浦 互、岩谷靖雅. APOBEC3C の結晶構造解析と HIV-1 Vif 結合インターフェイスの同定. 第12回日本蛋白質科学会年会、名古屋、2012年6月20-22日.
- 45) 伊部史朗、横幕能行、前島雅美、松岡和弘、正岡 宗、岩谷靖雅、杉浦 互. 新規 HIV-2 組換え流行株 CRF01\_AB 感染例の治療経過と薬剤感受性ポロファイリング. 第14回白馬シンポジウム in 京都、京都、2012年6月7-8日.
- 46) 伊部史朗、近藤真規子、今村淳治、横幕能行、杉浦 互. HIV-1/ HIV-2 重複感染疑い例における血清学および遺伝子学的精査解析. 第86回日本感染症学会総会、長崎、2012年4月25-26日.
- 47) 松田昌和、服部純子、今村淳治、横幕能行、杉浦 互. 遺伝子配列解析による HIV-1 指向性の判定とその動向. 第86回日本感染症学会総会、長崎、2012年4月25-26日.
- 48) 今村淳治、横幕能行、片野晴隆、安岡 彰、杉浦 互. 名古屋医療センターにおけるカポジ肉腫発症エイズ患者数の動向. 第86回日本感染症学会総会、長崎、2012年4月25-26日.
- 49) 今村淳治、横幕能行、服部純子、伊部史朗、天羽清子、塩見正司、杉浦 互. enofovir+Darunavir /r+Etravirine によるサルベージ療法が著効した多剤耐性 HIV 感染児の一例. 第86回日本感染症学会総会、長崎、2012年4月25-26日.

## G. 知的財産権の出願・登録（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

## 抗HIV薬の心血管系への影響の解析

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

### 研究要旨

日本人HIV感染者における動脈硬化症の実態を解明すべく①HIV感染者における虚血性心疾患の検討、②頸動脈超音波検査および炎症マーカーを用いたHIV感染者の動脈硬化の評価、を行った。古典的な心血管危険因子よりもHIV感染が冠動脈疾患において、より強い予測因子を示した。また日本人HIV感染者においては、古典的な心血管危険因子のほか、CD4数低値 (nadir CD4 < 200) が動脈硬化のリスク因子となり得ることが示唆された。

## HIV感染者における虚血性心疾患の検討

### A. 研究目的

HIV感染者はHIV感染そのものや抗HIV薬の副作用等により動脈硬化や虚血性心疾患の発症割合が高いとされる。当院でのHIV患者とnon-HIV患者の冠動脈疾患につき、比較検討を行った。

### B. 研究方法

2010年4月1日から2012年3月31日まで当院にて待機的初回冠動脈造影検査 (CAG) を施行された151例 (HIV患者: 9例 non-HIV患者: 142例) とし、急性冠症候群は除外した。CAGの結果、心血管危険因子等のデータは診療録より後ろ向きにデータを抽出した。なおCAGで75%以上の狭窄を冠動脈疾患と定義した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は後ろ向き研究である。データを抽出する際には個人を特定できないように実施した。

### C. 研究結果

患者背景を表1に示す。HIV群の冠動脈疾患有病率は88.9%でnon-HIV群 (48.6%) と比較し、

p=0.019と有意な差を認めた。また冠動脈疾患を有する患者の平均年齢はHIV群60.37歳、non-HIV群70.36歳 (P=0.03) とHIV群の方が若年であった。心疾患イベントのリスクとなる項目について多変量解析を行ったところ、年齢/性別/糖尿病/脂質代謝異常症/HIVが冠動脈病変のリスクとなる結果となった。中でも、HIV感染のOdds ratioは14.8倍と高く、他の年齢・性別・糖尿病・脂質代謝異常症の因子と比較しても高い結果であった (表2)。

### D. 考察

HIV群とnon-HIV群の冠動脈疾患有病率については、HIV群では冠動脈CTや運動負荷心筋シンチなどの非観血的検査にてCAGを施行する患者を絞るなど観血的検査であるCAGを施行する患者の選択に違いがあると考えられた。本検討は単施設で少数での検討であるため今後もさらなる検討が必要である。

### E. 結論

今回の検討では、HIV感染患者はnon-HIV感染患者に比べ冠動脈疾患を有する年齢が低く、冠動脈疾患の有病率が有意に高かった。多変量解析の結果、classicalなrisk factorよりも、HIV感染が冠動脈疾患において、より強い予測因子を示した。

表1 患者背景

Variable	HIV (n=9)	non-HIV (n=142)	p-value
Age (year)	58±13	68±12	0.02
Male (%)	100	70.4	0.06
Diabetes mellitus (%)	44.4	39.4	0.77
Hypertension (%)	66.7	66.9	0.99
Dislipidemia (%)	22.2	40.1	0.29
Total cholesterol (mg/dl)	193±23	191±37	0.88
High density low cholesterol (mg/dl)	50±13	53±16	0.67
Low density low cholesterol (mg/dl)	111±19	111±33	0.98
Triglyceride (mg/dl)	167±84	134±64	0.14
HbA1c (%)	5.9±1.3	6.0±1.3	0.80
Glucose (mg/dl)	135±60	126±47	0.59
Creatinine (mg/dl)	1.11±0.33	1.19±1.34	0.87

表2 心疾患リスクの多変量解析

Variable	Multivariate		
	Odds ratio	95%CI	p-value
Age	1.06	1.02-1.10	0.002
Male	4.32	1.79-10.44	0.001
Diabetes mellitus	2.84	1.30-6.21	0.009
Hypertension	0.88	0.39-2.02	0.770
Dislipidemia	2.33	1.06-5.14	0.035
Creatinine	1.07	0.79-1.44	0.669
HIV infection	14.80	1.41-156.50	0.025

## 頸動脈超音波検査および炎症マーカーを用いた HIV感染者の動脈硬化の評価

### A. 研究目的

抗HIV薬の進歩はHIV感染者の予後を大幅に改善したが、その一方で各種の副作用が問題となっている。特にプロテアーゼ阻害薬による脂質異常症は大きな課題で、PI投与により心筋梗塞のリスクが上昇するとの報告が存在する。今後はHIV感染者における動脈硬化症の改善、すなわち心・脳血管リスクを軽減させ、イベントを回避することがHIV感染者の長期療養上で非常に重要な課題となると考えられる。本研究は日本人HIV感染者における動脈硬化症の実態を明らかにすることを目的として実施した。

### B. 研究方法

頸動脈超音波検査および高感度CRP (hs-CRP)、血中ICMA-1、VCAM-1、HIV関連項目、心脳血管危険因子といったデータを横断的に収集した。動脈硬化の評価として頸動脈超音波検査により両総頸動脈の内膜中膜複合体厚 (carotid intima media thickness (IMT)) のうち最大IMT (max-IMT) とプラークの有無、高感度CRP (hs-CRP)、血中ICMA-1、VCAM-1を検討した。本研究では頸動脈超音波検査の精度向上と検査者によるバイアスを避けることを目的としてmax-IMTは頸動脈超音波検査画像解析ソフトIntimaScopeにより計測した。

実施にあたっては国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施した。



### C. 研究結果及びD. 考察

日本人 HIV 感染者 412 名（男性 405 名、女性 7 名 20-75 歳 平均年齢 45.1 歳）が対象となった。動脈硬化の有病率は 36.4% であり、その割合は年齢とともに増加傾向であった（図 1）。また有する動脈硬化危険因子数の増加により max-IMT の肥厚がみられた（図 2）。抗 HIV 薬と max-IMT の関連はみられなかつ

た。max-IMT と炎症マーカーの相関は高感度 CRP ( $r=0.208$   $p<0.05$ ) でみられ、ICAM-1 ( $r=0.040$   $p=0.415$ )、VCAM-1 ( $r=0.057$   $p=0.249$ ) ではみられなかった。動脈硬化リスク項目のロジスティック回帰分析では（図 3）年齢、高血圧、糖尿病、喫煙といった古典的な心血管危険因子のほか、CD4 数低値 ( $nadir$   $CD4 < 200$ ) が動脈硬化のリスク因子となり得ることが示唆された。

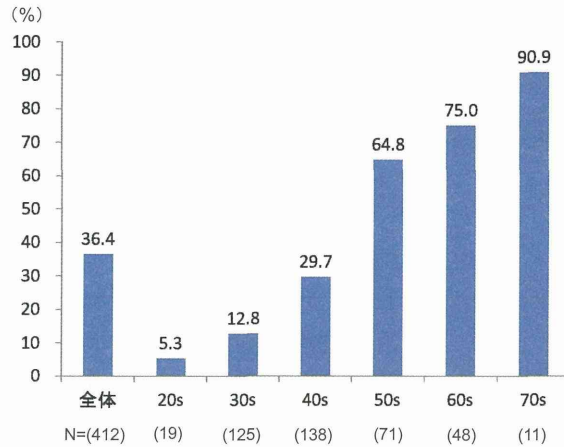


図 1 年代別動脈硬化症の有病率

Risk factor 数*	n	max-cIMT 平均 (mm)	平均年齢
0	39	0.78 ± 0.22	37.9 ± 1.2
1	134	0.85 ± 0.12	40.8 ± 0.7
2	125	0.90 ± 0.17	45.6 ± 0.9
3	61	0.97 ± 0.46	47.6 ± 1.1
4	37	1.08 ± 0.30	55.4 ± 1.8
5	14	1.20 ± 0.50	62.0 ± 2.7
6	2	1.04 ± 0.05	52.0 ± 15.0

\*高血圧、脂質異常症、糖尿病、CKD、喫煙、肥満、血管病の既往歴、年齢(65歳以上)

図 2 動脈硬化のrisk factor数とmax-cIMT

	オッズ比	有意確率	95% 信頼区間 下限	95% 信頼区間 上限
年齢(65歳以上)	8.468	.001	2.344	30.593
高血圧	3.396	.000	2.000	5.767
肥満(BMI>25)	.436	.004	.248	.767
脂質異常症	1.332	.226	.837	2.118
糖尿病	3.211	.012	1.286	8.015
喫煙 BI*>600	2.880	.001	1.540	5.385
ART暴露	.881	.753	.399	1.946
nadir CD4数 <200	1.946	.009	1.181	3.207

\* BI: Brinkman INDEX

図 3 動脈硬化リスク項目のロジスティック回帰分析

## E. 結論

日本人HIV感染者においては、古典的な心血管危険因子のほか、CD4数低値が動脈硬化のリスク因子となり得ることが示唆された。日本人HIV感染者の動脈硬化の対策としては、古典的な心血管危険因子のコントロールの他、重度の免疫不全状態にならないよう早期に抗HIV薬を開始することが挙げられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Honda H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Yazaki H, Tanuma J, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Raltegravir can be used safely in HIV-1-infected patients treated with warfarin. *Int J STD AIDS* 23:903-4, 2012.

### 2. 学会発表

- 1) 本田元人. HIV感染者における虚血性心疾患. 第26回日本エイズ学会、2012、横浜.
- 2) 本田元人. HIV感染者における動脈硬化症と炎症マーカー. 第27回日本エイズ学会、2013、熊本.

## G. 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

## 新規薬剤の臨床効果の解析

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

### 研究要旨

新規抗HIV薬、およびこれを用いた新しい治療戦略の日本人における有効性・安全性を明らかにするため、後方視的解析を行った。変更時点で良好なHIV抑制が得られており、変更後に使用する薬剤と同一クラスの薬剤による治療失敗歴のない症例においては、ラルテグラビルとダルナビルの併用による核酸系逆転写酵素阻害薬回避レジメン、リルピビリン、エルビテグラビル/コビシタット/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩配合錠のいずれも良好なHIV抑制効果を維持し、変更前の治療に関連した有害事象の軽減を得られることが確認された。

### A. 研究目的

新規抗HIV薬、およびこれを用いた新しい治療戦略に関する臨床試験のほとんどが海外で行われており、日本人における有効性・安全性のデータは少ない。本研究は、新規抗HIV薬の日本人における有効性・安全性の検証を目的として行った。

### B. 研究方法

国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センターに通院中のHIV感染者を対象として、診療録を用いた後方視的解析を行った。各年度の研究内容は以下のとおり。

#### <2011年度>

ラルテグラビル (RAL) とリトナビルにより増強したダルナビル (DRVr) の併用による核酸系逆転写酵素阻害薬回避 (NRTI sparing) レジメンの長期有効性に関する検討を行った。

#### <2012年度>

2012年に本邦で発売されたリルピビリン (RPV) について、当センターで本剤を含む多剤併用療法を

行ったHIV感染者における使用成績と有害事象を解析した。

#### <2013年度>

2013年に本邦で発売されたエルビテグラビル/コビシタット/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩配合錠 (スタリビルド® 配合錠: 以下STB) について、当センターで本剤の投与を開始したHIV感染者における使用成績と有害事象を解析した。

#### (倫理面への配慮)

研究結果の公表にあたっては個人を特定できる情報を含めない。

### C. 結果

#### <2011年度>

2009年1月の第1例以降、当院でRAL+DRVrの併用療法 (他の薬剤を含まない) を開始され24週以上経過観察可能であったのは、解析時点 (2012年2月) で23例 (男性21例、女性2例) であった (臨床試験参加例・計画的治療中断例は除く)。うち7例はこの組み合わせによる治療が開始された時点で良好な

HIV抑制 (<100 copies/mL) を達成していない症例であり、16例は良好なHIV抑制を達成した状態での変更例であった。RAL+DRVrが選択された主な理由は、腎障害、NRTIの長期毒性、NRTIと関連した重篤な有害事象（アレルギー等）であった。

変更時点で良好なHIV抑制を達成していなかった7例の観察期間は140週～46週であった。観察期間中に明らかな治療失敗や薬剤耐性変異出現は認められなかったが、200 copies/mL未満の低力価のHIV血症が5例で観察された。

良好なHIV抑制が得られた状態に変更された16例の観察期間は144週～33週であった。通院自己中断1例、RALアレルギーによる治療中断1例が治療中止に至った。残る14例のうち8例で少なくとも1回のHIV血症が確認され、1例で200 copies/mLを超えるHIV血症とともに新規のRAL関連変異の出現が確認された。

テノホビルを含む組み合わせからの変更例のうち、変更前後で腎尿細管マーカー（尿中 $\beta$ 2マイクログロブリン）が測定されていた4症例においては、変更後に測定値の改善が認められた。

#### <2012年度>

2013年1月時点で当センターからRPVが処方されていた日本人55症例のうち、54症例は抗HIV療法歴を有していた。初回治療例1例および中断後の治療再開の際にRPVを選択した2例を除く52例で、変更時点でのHIV-RNA量は100 copies/mL未満（48例では検出感度未満）と良好に抑制されていた。変更の際には、多くの例でNRTI backboneは変更せずKey DrugのみがRPVに変更されていた。主な変更理由は脂質異常症、EFV内服に伴う精神神経症状、服用錠剤数・錠剤サイズの問題、1日1回内服希望であった。RPV内服開始後の観察期間は21-210日（中央値105日）であった。精神神経症状（倦怠感・ふらつき・異夢等）が9例で、ALT上昇（Grade 1-3）が6例でみられ、それぞれ1例が投与中止に至った。投与に伴う新たな心電図異常は確認されなかった。6例でRPV投与が中止されていたが、初回抗HIV療法開始前のウイルス量が $10^5$  copies/mL以上であった26例を含めても、ウイルス学的失敗による中止例はなかった。

#### <2013年度>

2013年12月末日までに当センターでSTB内服を開始した症例は68例（男性67、女性1）であった。治療既往による内訳では、28症例が初回治療、40例が他剤からの変更であった。他剤からの変更例におけるSTB投与開始時点のHIV-RNA量は、全例200

copies/mL以下（うち31例では20 copies/mL未満）であった。

他剤からの変更例における主な変更理由は「1日1回1錠の薬剤への変更希望」であり、その他の主な理由は担当医判断（脂質異常症の改善への期待、消化器症状軽減、EFV内服と関連した精神神経症状、ATVと関連した黄疸、骨粗鬆症）であった。STB内服開始後の観察期間は119.6 $\pm$ 60.8日（範囲3-238日、中央値111日）であった。

初回治療例、他剤からの変更例のいずれにおいても、治療成績は良好であった。初回治療例の血中HIV-RNA量は、治療開始後4週以内に全例で400 copies/mL未満となり、さらに24週時点で全例で20 copies/mL未満となった。有害事象に関しては、腹部膨満感や頭痛の訴えが一部でみられたが、おおむね軽微であった。プロテアーゼ阻害薬を含む組み合わせで下痢症状が見られていた例の多くで、症状の改善がみられた。

腎障害に関しては、初回治療例ではSTB投与開始2～4週のe-GFRが有意に（ $p<0.001$ ）低下したが、以後の進行はみられなかった。テノホビルとプロテアーゼ阻害薬（TDF+PI）の組み合わせからの変更例においても変更後2～4週で同様にe-GFRが有意に低下した（ $p<0.01$ ）が、低下の度合いはnaïve例より小さかった（ $p<0.01$ ）。

投与中止例は2例であり、中止理由は「嘔気・胸が痛くなる感じ（ $n=1$ , day 152）」「嘔吐・下痢（ $n=1$ , day 3）」であった。ウイルス学的失敗による中止例は観察期間内にはみられなかった。

#### D. 考察

1996年以降行われるようになった多剤併用戦略（非常に強力な抗レトロウイルス療法 Highly Active Antiretroviral Therapy; HAART）により、HIV感染症はコントロール可能な慢性疾患となった。HAARTの長期にわたる強力なHIV抑制効果は、その後15年以上にわたる実臨床成績により証明されている。しかし抗HIV療法は生涯にわたり継続する必要がある、個々の症例の服薬長期化に伴い、薬剤耐性の蓄積や抗HIV薬の長期毒性が問題となっている。また、感染者自身の高齢化に伴う身体機能の低下により、抗HIV薬の変更を余儀なくされる例も増加してきた。治療で安定している症例においても、より服薬が簡便で有害事象の少ない薬剤への変更希望は普遍的にみられる。

現代の抗HIV療法は、新しい世代の抗HIV薬の登場により初期のものと比較して服薬の簡便性、副作用の頻度・程度とも劇的に改善しているが、1剤の

「キードラッグ」(NNRTI、PIあるいはインテグラーゼ阻害薬INI)と2剤の「バックボーン」(NRTI)から構成されるという基本戦略は変わっていない。前述のようにNRTIの長期毒性や副作用による不耐、蓄積耐性のため適切な2剤のNRTIを選択できない症例において、NRTIを含まない(NRTI sparing)治療戦略の有効性と安全性に関しては情報が限られている。初年度の検討対象としたRALとDRVrの併用レジメンに関しては、初回治療例を対象とした前向き試験が海外で行われ、治療前のHIV-RNA量が高い( $10^5$  copies/mL以上の)症例においてRAL耐性変異が出現する可能性が示唆されたが、本研究においては、良好なHIV抑制が得られた状態でRAL+DRVrに変更された症例の多くで、良好なHIV抑制を長期にわたり維持できることが示された。RALを含むNRTI sparingレジメンの併用薬としては、今回の検討対象としたDRVr以外に、NNRTIであるETRやCCR5受容体アンタゴニストMVCを用いる組み合わせの報告もみられているが、どの組み合わせについても標準的な組み合わせに対する優位性が確立する状況には至っていない。NRTIを選択できない症例においてRALを含むNRTI sparingレジメンは有用な選択肢となりうるが、RAL耐性が次世代治療薬の使用に制限をもたらすことも考慮し、引き続き慎重な態度で望むことが必要と考えられる。

RPVやSTBのような新規抗HIV薬は、まず治療経験のない初回治療症例を対象に承認されるのが通例である。しかし、HIV感染者の生命予後が改善し、抗HIV薬の長期毒性や服薬に伴う生活の質(QOL)の低下が問題とされる現在、新規薬剤の優れた副作用プロファイル(特に脂質代謝異常を惹起しないこと、自覚的な有害事象の少なさ)や服薬負荷の軽減(錠剤サイズの小ささ、服用すべき錠剤数の減少)は、むしろ既存治療による有害事象や服薬の煩雑さが問題となっている症例において、より大きな利益をもたらすものと考えられる。

RPVに関しては、今回の検討と同時期に、海外でも多剤併用療法で安定した状態にある症例を対象として治療薬をプロテアーゼ阻害薬(PI)からRPVに変更する臨床研究(SPIRIT試験)など類似の研究が行われ、48週時点の時点でウイルス学的効果を維持しつつ、脂質値が改善したことが報告されている。またRPVは治療開始前のHIV-RNA量が高い症例でウイルス学的失敗とそれに引き続く薬剤耐性変異獲得が多いことが示されたが、我々の検討においては、HIV-RNAが抑制された状態での変更例であれば、初回治療開始前のHIV-RNA量が高値の症例であっても変更後良好な治療効果を維持可能であることが

示された。有害事象に関してはおおむね軽微であったが、軽度のものも含め精神神経症状が比較的多く見られたことは特記すべきである。同じNNRTIであるEfavirenzの精神神経症状も海外より日本で目立つ印象があり、引き続き慎重な経過観察が必要であると考えられる。その他の有害事象としてGrade3の肝障害による中止例を経験したため、副作用報告を行った。

STBは「1日1回1錠」で治療可能な抗HIV薬として、日本では初めて承認された薬剤である。STBは現時点では初回治療症例のみを対象に承認されているが、既に治療中の症例においても、服用錠剤数の軽減に加え、糖脂質代謝異常や下痢症状を惹起しにくい特性から、プロテアーゼ阻害薬による治療を受けている症例において変更の利益が大きいと予想された。STBの成分として含まれるテノホビルは腎障害を惹起する薬剤であり、添付文書には「投与開始時にクレアチンクリアランスが70 mL/min以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチンクリアランスが50 mL/min未満に低下した場合には本剤の投与を中止すること」が明記されているが、もともとテノホビルを含む抗HIV薬の組み合わせからSTBへの変更により腎障害がさらに進行するかは不明であった。今回の検討により、プロテアーゼ阻害薬からの変更により下痢症状が改善する例が多いこと、テノホビルとプロテアーゼ阻害薬を含む抗HIV薬の組み合わせからSTBに変更した際にも変更初期に血清クレアチニン値のわずかな上昇がみられるが、その程度は初回治療例より小さく、また(症例数は少なく24週と短い観察期間ではあるが)経時的な進行もみられないことが確認された。プロテアーゼ阻害薬とテノホビルを含む抗HIV療法を受けている例ではクレアチンクリアランスが70 mL/minを下回っている場合も稀ではないが、このような例でも治療上の必要性に応じたSTBへの変更は必ずしも不可能ではないと考えられた。

## E. 結論

3年間の研究を通じて、新規抗HIV薬を用いた治療戦略の安全性と有効性を確認することができた。新しい抗HIV薬はまず初回治療例を対象に、標準的な組み合わせを念頭に承認されるのが通常であるが、過去に同一クラスの薬剤による治療失敗歴のない症例においては、適切な新規抗HIV薬への変更により治療効果を維持したまま有害事象を軽減できる可能性があり、個別の経過を踏まえ検討する価値があると考えられた。

ただしこれまでも、NRTIの長期毒性や初回治療時のRAL+DRVr併用におけるRAL耐性獲得リスクのように、当初知られていなかった問題点がのちに明らかとなる事例があった。新規抗HIV薬、およびこれを用いた新しい治療戦略の採用にあたっては、未知の問題が生じる可能性を常に念頭におき、厳密な管理を行う必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) Tsukada, K., Nishijima, T., Gatanaga, H., and Oka, S. Efficacy of NRTI-sparing regimen of raltegravir plus boosted darunavir in NRTI intolerant patients. 6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 17-20, 2011, Roma, Italy.
- 2) 塚田訓久. 成人HIV感染者に対するRaltegravirとboosted Darunavirの併用によるNRTI sparing regimenの臨床効果. 第21回抗ウイルス療法研究会、2011、金沢.
- 3) 塚田訓久、西島健、叶谷文秀、林田庸総、土屋亮人、瀧永博之、菊池嘉、岡慎一. Raltegravir / boosted Darunavir併用によるNRTI sparing regimenの臨床成績(第2報). 日本エイズ学会、2011、東京.
- 4) 塚田訓久、橋本亜希、矢崎博久、水島大輔、西島健、小林泰一郎、青木孝弘、渡辺恒二、木内英、本田元人、田沼順子、照屋勝治、瀧永博之、菊池嘉、岡慎一. 当センターにおいて初回抗HIV療法の際に選択された抗HIV薬の変遷. 日本エイズ学会、2012年11月、横浜.
- 5) 塚田訓久、瀧永博之、水島大輔、西島健、青木孝弘、木内英、本田元人、矢崎博久、田沼順子、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一. 当センターにおけるRalpivirineの使用成績. 第87回日本感染症学会学術講演会、2013年6月、横浜.
- 6) 塚田訓久. HIV感染症治療の長期化と診療上の問題点. 第87回日本感染症学会学術講演会、2013年6月、横浜.
- 7) 塚田訓久、水島大輔、西島健、青木孝弘、木内英、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、照屋勝治、瀧永博之、菊池嘉、岡慎一. 当センターにおける初回抗HIV療法の動向. 日本エイズ学会、2013年11月、熊本.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

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

## 刊行物一覽

## 平成 23-25 年度 研究業績リスト

研究代表者 瀧永 博之 (研究分担者 塚田 訓久、本田 元人含む)

1. Watanabe K, **Gatanaga H**, Escueta-de Cadiz A, Tanuma J, Nozaki T, and Oka S. Amebiasis in HIV-1-infected Japanese men: clinical features and response to therapy. *PLoS Negl Trop Dis* 5: e1318, 2011.
2. Nishijima T, Komatsu H, **Gatanaga H**, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, **Honda H**, Tanuma J, Yazaki H, **Tsukada K**, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, and Oka S. Impact of small body weight on Tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: A retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One* 6: e22661, 2011.
3. Nakamura H, Teruya K, Takano M, **Tsukada K**, Tanuma J, Yazaki H, **Honda H**, Honda M, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, and Oka S. Clinical symptoms and courses of primary HIV-1 infection in recent years in Japan. *Intern Med* 50: 95-101, 2011.
4. 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 cytotoxic T lymphocytes recognizing wild-type and/or escape mutant epitopes. *J Virol* 86 : 1971-1981, 2012
5. 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* 26: 649-651, 2012.
6. Hayashida T, **Gatanaga H**, Takahashi Y, Negishi F, Kikuchi Y, and 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
7. 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
8. Hasan Z, Carlson JM, **Gatanaga H**, Le AQ, Brumme CJ, Oka S, Brumme ZL, and 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.
9. Naruto T, **Gatanaga H**, Nelson G, Sakai K, Carrington M, Oka S, and 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 alleles are absent. *J Virol* 86 : 10870-10872, 2012.
10. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, **Tsukada K**, Teruya K, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, and 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* 55: 1262-1269, 2012
11. Nishijima T, Komatsu H, Higasa K, Takano M, Tsuchiya K, Hayashida T, Oka S, and **Gatanaga H**. Single nucleotide polymorphisms in ABCC2 associated with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 55: 1558-1567, 2012.



12. Matthews PC, Koyanagi M, Klooverpris HN, Harndahl M, Stryhn A, Akahoshi T, **Gatanaga H**, Oka S, Juarez Molina C, Valenzuela Ponce H, 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, and Gpulder PJ. Differential clade-specific HLA-B\*3501 association with HIV-1 disease outcome is linked to immunogenicity of a single Gag epitope. *J Virol* 86: 12643-12654, 2012.
13. Nishijima T, Yazaki H, Hinoshita F, Tasato D, Hoshimoto K, Teruya K, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, and Oka S. Drug-induced acute interstitial nephritis mimicking acute tubular necrosis after initiation of tenofovir-containing antiretroviral therapy in patient with HIV-1 infection. *Intern Med* 51: 2469-2471, 2012.
14. Kinai E, Hosokawa S, Gomibuchi H, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, and Oka S. Blunted fetal growth by tenofovir in late pregnancy. *AIDS* 26: 2119-2120, 2012.
15. **Honda H**, **Gatanaga H**, Aoki T, Watanabe K, Yazaki H, Tanuma J, **Tsukada K**, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, and Oka S. Raltegravir can be used safely in HIV-1-infected patients treated with warfarin. *International Int J STD AIDS* 23: 903-904, 2012
16. Hamada Y, Nagata N, **Honda H**, Teruya K, **Gatanaga H**, Kikuchi K, and Oka S. Idiopathic oropharyngeal and esophageal ulcers related to HIV infection successfully treated with antiretroviral therapy alone. *Intern Med* 52: 393-395, 2013.
17. Sudo S, Haraguchi H, Hirai Y, **Gatanaga H**, Sakuragi JI, Momose F, and Morikawa Y. Efavirenz enhances HIV-1 Gag processing at the plasma membrane through Gag-Pol dimerization. *J Virol* 2013 (in press)
18. Nishijima T, **Gatanaga H**, Komatsu H, Takano M, Ogane M, Ikeda K, and Oka S. High Prevalence of Illicit Drug Use in Men Who Have Sex with Men with HIV-1 Infection in Japan. *PLoS One* 8(12): e81960, 2013.
19. Mizushima D, Tanuma J, Kanaya F, Nishijima T, **Gatanaga H**, Lam NT, Dung NT, Kinh NV, Kikuchi Y, and Oka S. WHO antiretroviral therapy guidelines 2010 and impact of tenofovir on chronic kidney disease in Vietnamese HIV-infected patients. *PLoS One* 8 (11): e79885, 2013.
20. Nishijima T, Hamada Y, Watanabe K, Komatsu H, Kinai E, **Tsukada K**, Teruya K, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, and Oka S. Ritonavir-boosted darunavir is rarely associated with nephrolithiasis compared with ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *PLoS One* 8(10): e77268, 2013.
21. Watanabe K, Murakoshi H, Tamura Y, Koyanagi M, Chikata T, **Gatanaga H**, Oka S, and Takiguchi M. Identification of cross-clade CTL epitopes in HIV-1 clade A/E-infected individuals by using the clade B overlapping peptides. *Microbes Infect* 15(13): 874-886, 2013.
22. Nishijima T, **Gatanaga H**, Shimbo T, Komatsu H, Endo T, Horiba M, Koga M, Naito T, Itoda I, Tei M, Fujii T, Takada K, Yamamoto M, Miyakawa T, Tanabe Y, Mitsuya H, and Oka S; SPARE study team. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PLoS One* 8(8): e73639, 2013.

23. Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Takano M, Ogane M, Ikeda K, and Oka S. Illicit drug use is a significant risk factor for loss to follow up in patients with HIV-1 infection at a large urban HIV clinic in Tokyo. *PLoS One* 8(8): e72310, 2013.
24. Tanuma J, Sano K, Teruya K, Watanabe K, Aoki T, Honda H, Yazaki H, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Pharmacokinetics of rifabutin in Japanese HIV-infected patients with or without antiretroviral therapy. *PLoS One* 8(8): e70611, 2013.
25. Tsuchiya K, Ode H, Hayashida T, Kakizawa J, Sato H, Oka S, and Gatanaga H. Arginine insertion and loss of N-linked glycosylation site in HIV-1 envelope V3 region confer CXCR4-tropism. *Sci Rep* 3: 2389, 2013.
26. Iijima K, Okudaira N, Tamura M, Doi A, Saito Y, Shimura M, Goto M, Matsunaga A, Kawamura YI, Otsubo T, Dohi T, Hoshino S, Kano S, Hagiwara S, Tanuma J, Gatanaga H, Baba M, Iguchi T, Yanagita M, Oka S, Okamura T, and Ishizaka Y. Viral protein R of human immunodeficiency virus type-1 induces retrotransposition of long interspersed element-1. *Retrovirology* 10: 83, 2013.
27. Hamada Y, Nagata N, Shimbo T, Igari T, Nakashima R, Asayama N, Nishimura S, Yazaki H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Akiyama J, Ohmagari N, Uemura N, and Oka S. Assessment of antigenemia assay for the diagnosis of cytomegalovirus gastrointestinal diseases in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 27(7): 387-391, 2013.
28. Motozono C, Miles JJ, Hasan Z, Gatanaga H, Meribe SC, Price DA, Oka S, Sewell AK, and Ueno T. CD8(+) T cell cross-reactivity profiles and HIV-1 immune escape towards an HLA-B35-restricted immunodominant Nef epitope. *PLoS One* 8(6): e66152, 2013.
29. Gatanaga H, Murakoshi H, Hachiya A, Hayashida T, Chikata T, Ode H, Tsuchiya K, Sugiura W, Takiguchi M, and Oka S. Naturally selected rilpivirine-resistant HIV-1 variants by host cellular immunity. *Clin Infect Dis* 57(7): 1051-1055, 2013.
30. Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, and Oka S. Preemptive therapy prevents cytomegalovirus end-organ disease in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 infection in the HAART era. *PLoS One* 8(5): e65348, 2013.
31. Nishijima T, Komatsu H, Teruya K, Tanuma J, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Once-daily darunavir/ritonavir and abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve patients with a baseline viral load of more than 100000copies/ml. *AIDS* 27(5): 839-842, 2013.
32. Yanagisawa K, Tanuma J, Hagiwara S, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Epstein-Barr viral load in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker of central nervous system involvement of AIDS-related lymphoma. *Intern Med* 52(9): 955-959, 2013.

33. Nishijima T, Takano M, Ishisaka M, Komatsu 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, Mitsuya H, and Oka S; Epzicom-Truvada study team. Abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine with atazanavir/ritonavir for treatment-naïve Japanese patients with HIV-1 infection: a randomized multicenter trial. *Intern Med* 52(7): 735-744, 2013.
34. Shindo T, Nishijima T, Teruya K, Mizushima D, Gatanaga H, and Oka S. Combination of high-dose dexamethasone and antiretroviral therapy rapidly improved and induced long-term remission of HIV-related thrombocytopenic purpura. *J Infect Chemother* 19(6): 1170-1172, 2013.
35. Gatanaga H, Hayashida T, Tanuma J, and Oka S. Prophylactic effect of antiretroviral therapy on hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis* 56(12): 1812-1819, 2013.
36. Lee JH, Hachiya A, Shin SK, Lee J, Gatanaga H, Oka S, Kirby KA, Ong YT, Sarafianos SG, Folk WR, Yoo W, Hong SP, and Kim SO. Restriction fragment mass polymorphism (RFMP) analysis based on MALDI-TOF mass spectrometry for detecting antiretroviral resistance in HIV-1 infected patients. *Clin Microbiol Infect* 19(6): E263-270, 2013.
37. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Takano M, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Urinary beta-2 microglobulin and alpha-1 microglobulin are useful screening markers for tenofovir-induced kidney tubulopathy in patients with HIV-1 infection: a diagnostic accuracy study. *J Infect Chemother* 19(5): 850-857, 2013.
38. Hamada Y, Nagata N, Honda H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Idiopathic oropharyngeal and esophageal ulcers related to HIV infection successfully treated with antiretroviral therapy alone. *Intern Med* 52(3): 393-395, 2013.
39. Yagita Y, Kuse N, Kuroki K, Gatanaga H, Carlson JM, Chikata T, Brumme ZL, Murakoshi H, Akahoshi T, Pfeifer N, Mallal S, John M, Ose T, Matsubara H, Kanda R, Fukunaga Y, Honda K, Kawashima Y, Ariumi Y, Oka S, Maenaka K, and Takiguchi M. Distinct HIV-1 escape patterns selected by cytotoxic T cells with identical epitope specificity. *J Virol* 87(4): 2253-2263, 2013.

#### 研究分担者

太田 康男

1. Kogure H, Tsujino T, Yamamoto K, Mizuno S, Yashima Y, Yagioka H, Kawakubo K, Sasaki T, Nakai Y, Hirano K, Sasahira N, Isayama H, Tada M, Kawabe T, Omata M, Harada S, Ota Y, and Koike K. Fever-based antibiotic therapy for acute cholangitis following successful endoscopic biliary drainage. *J Gastroenterol Dec* 46(12): 1411-1417, 2011.
2. Yoshino Y, Kitazawa T, Ikeda M, Tatsuno K, Yanagimoto S, Okugawa S, Ota Y, and Yotsuyanagi H. Clinical features of Bacteroides bacteremia and their association with colorectal carcinoma. *Infection* 2011 (published on line on Jul 20).

3. Atsukawa Y, Kawakami S, Asahara M, Ishigaki S, Tanaka T, Ono Y, Nishiya H, Fujisaki R, Koga I, Ota Y, and Miyazawa Y. The usefulness of changing focus during examination using Gram staining as initial diagnostic clue for infective tuberculosis. *Infect Chemother* 17: 571-574, 2011.
4. Yoshino Y, Kitazawa T, Kamimura M, Tatsuno K, Ota Y, and Yotsuyanagi H. Pseudomonas putida bacteremia in adult patients: five case reports and a review of the literature. *J Infect Chemother* 17: 278-282, 2011.
5. Nagai R, Saito R, Koyano S, Okamura N, Yokota H, Kitazawa T, Moriya K. Evaluation of multiplex PCR using dual-priming oligonucleotide for the detection of vanA and vanB in vancomycin-resistant enterococci. *Clin Chem Lab Med* 49: 751-752, 2011.
6. Yoshino Y, Kitazawa T, Ikeda M, Tatsuno K, Yanagimoto S, Okugawa S, Ota Y, and Yotsuyanagi H. Clinical features of Bacteroides bacteremia and their association with colorectal carcinoma. *Infection* 40: 63-67, 2012.
7. Yoshino Y, Seo K, Koga I, Matsunaga N, Kitazawa T, Takamori Y, and Ota Y. Liver abscess with a markedly high level of carbohydrate antigen 19-29. *Gastroenterol Res* 5: 205-207, 2012.
8. Kitazawa T, Yanagimoto S, Tatsuno K, Fukushima A, Okugawa S, and Ota Y. Serum Cholesterol Levels at the Onset of Bloodstream Infection Have Prognostic Value. *Advances Infect Dis* 2: 100-105, 2012.
9. Yoshino Y, Okugawa S, Kitazawa T, Koga I, Kimura S, Makita E, Seo K, Matsunaga N, and Ota Y. Infective endocarditis due to Enterobacter cloacae resistant to third- and fourth-generation cephalosporins. *J Microbiol Immunol Infect* S16847-1182, 2012.
10. Koga I, Yoshino Y, Kitazawa T, Kurahashi I, and Ota Y. Prevalence and risk factors for loss of bone mineral density in male Japanese patients with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 62: e25-27, 2013.
11. Abe K, Yamamoto T, Ishii T, Kuyama Y, Koga I, and Ota Y. Duodenal Mycobacterium genavense infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Endoscopy* 45 S2 : e27-28, 2013.
12. Yoshino Y, Kitazawa T, Ikeda M, Tatsuno K, Yanagimoto S, Okugawa S, Yotsuyanagi H, and Ota Y. Clostridium difficile flagellin stimulates toll-like receptor 5, and toxin B promotes flagellin-induced chemokine production via TLR5. *Life Sci* 92: 211-217, 2013.
13. Kitazawa T, Yoshino Y, Tatsuno K, Ota Y, and Yotsuyanagi H. Changes in the mean platelet volume levels after bloodstream infection have prognostic value. *Intern Med* 52: 1487-1493, 2013.
14. Kitazawa T, Yoshino Y, Koga I, Isono A, Yamamoto T, Kuyama Y, and Ota Y. Incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in patients using proton pump inhibitors: A Japanese study. *Open J Gastroenterol* 3: 276-280, 2013.