

2013/9007A

平成25年度

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究
総括研究報告書

2014年3月

研究代表者 福 武 勝 幸
東京医科大学 臨床検査医学講座 主任教授

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者

福武 勝幸

東京医科大学臨床検査医学講座 主任教授

平成26(2014)年3月

平成 25 年度 エイズ対策研究事業

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

研究代表者

福武 勝幸

東京医科大学 臨床検査医学講座 主任教授
同 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座 兼任教授

研究協力者（学術顧問）

池上千壽子

特定非営利活動法人ふれいす東京・理事

今村 知明

奈良県立医科大学・教授

岩本 愛吉

東京大学医科学研究所・教授

小野寺 昭一

富士市立中央病院・院長

倉田 毅

国際医療福祉大学塩谷病院・教授

相楽 裕子

横浜市立市民病院 感染症部・前部長

宮田 一雄

エイズ予防財団・理事

鎌倉 光宏

慶應義塾大学・教授

高松 純樹

日本赤十字社東海北陸ブロック血液センター・所長

満屋 裕明

熊本大学医学部・教授

目 次

I. 総括研究報告

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究 - - - - - 1

福武 勝幸

II. 資料 1 エイズ対策研究事業研究代表者会議

(ヒアリング会)

プログラム - - - - - 7

抄録集 - - - - - 9

III. 資料 2 エイズ対策研究事業研究成果発表会

プログラム - - - - - 29

抄録集 - - - - - 31

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

研究代表者 福武 勝幸 東京医科大学 主任教授

研究要旨

本研究においては、エイズ対策研究事業が適正かつ円滑に実施されることを目的とし、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業として我が国で必要とされる事業と研究課題などにつき検討し提案すると共に、現在、エイズ対策研究事業として行われている研究の評価の支援と調整を行い、エイズ対策研究事業の適正かつ円滑な実施を図る。

エイズ研究の方向性については、我が国のみならず世界的視野から把握する必要がある、そのためエイズ対策研究事業の企画・立案に当たっては広く基礎的、臨床的、疫学的研究のみならず、社会医学的立場までふまえて検討し、適切に行う必要がある。そのために国内および海外の有識者や研究代表者との意見交換を活発に行い、立案、評価に還元する。また、今年度も6月頃に「エイズ対策研究事業研究代表者会議」(ヒアリング会)を開催し、評価委員のコメントに対する対応を協議すると共に、研究者が計画を発表し、研究者同士の情報と意見の交換をする場とする。このことは研究の重複や間隙の発生防止につながり有益である。更に、評価委員会と連携して年度末の2月頃に「研究成果発表会」を企画し、各研究代表者からの研究成果報告を聴取し、必要な助言・支援と意見調整を行う。

エイズ対策研究事業による研究課題は約50課題に及ぶ。これまで「ヒアリング会」、「研究成果発表会」ともに全課題を2日間で議論してきたが、課題数が多いため、一題一題に十分な時間を割くことができなかった。この欠点を是正するため、「ヒアリング会」は1年目の研究班のみを対象とし、「研究成果発表会」は2年目、3年目の研究班のみを対象とし、1日の日程で円滑に対応する。更に事前評価、中間・事後評価に係わる作業の効率化を図るため電子化データによる評価方法にて実施する。評価委員の負担軽減を検討する。

このように本研究は一般の研究班と異なり、研究班間の調整、評価の支援、新規研究の方向性の呈示などを検討・実践するものであり、独創的な研究である。併せて、各研究班の倫理性についても監視する。

A. 研究目的

本研究においては、エイズ対策研究事業が適正かつ円滑に実施されることを目的とし、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業として我が国で必要とされる事業と研究課題などにつき検討し提案すると共に、現在、エイズ対策研究事業として行われている研究の評価

の支援と調整を行い、エイズ対策研究事業の適正かつ円滑な実施を図る。

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業の適正かつ円滑な実施を図る上で最も重要なことは、研究の方向性が適正であり、研究費の配分と研究成果の評価が公正に行われることである。この点は研究費の有効活用のため

にも重要なことである。時代や医療現場のニーズ、世界の状況に即応した研究課題の設定と、その遂行の支援、調整、評価は極めて重要な意義を持つ。本研究を通じて、そのための適切な方法論を確立することは重要な使命である。

B. 研究方法

エイズ対策研究事業による研究課題は約 50 課題に及ぶ。これまで「ヒアリング会」、「研究成果発表会」ともに全課題を 2 日間で議論してきたが、課題数が多いため、一題一題に十分な時間を割くことができなかった。この欠点を是正するため、「ヒアリング会」は 1 年目の研究班のみを対象とし、「研究成果発表会」は 2 年目、3 年目の研究班のみを対象とする方式が前研究代表者の木村哲先生により導入されており、この体制を引き継ぐことにした。更には事前評価、中間・事後評価に係わる作業の効率化を図るため電子化データにより受領する評価方法を行い、当班の事務処理と評価委員の負担を軽減するよう努める。

本研究代表者は HIV 感染症とエイズの臨床と基礎研究の経験を生かし、事前、中間・事後評価委員会の 2 委員会からなる専門委員会と常に連携し、また国内外の有識者の意見を聴取し、以下の項目について検討し提言する。(図 1)

- ①世界の HIV 研究の動向や、有識者の意見を参考に日本における研究の方向性、施策の方向性を検討し、提言する、
- ②前記①で得られた方向性に基づき次年度の新規課題等につき提案する、
- ③研究班間における研究の重複や欠落部分を吟味し、必要に応じアドバイスする。
- ④研究成果の評価の在り方の検討と評価の支援を行う。

前記③を実践するために、年度初めの 6 月頃にエイズ対策研究事業研究代表者会議(ヒアリング会)を開き各研究代表者間の意見交換を行い、各研究課題の相補性を高め、各研究班の研究の範囲と方向性を吟味し、エイズ対策研究事業の総合的発展を目指す。併せて、各研究班に関する評価委員のコメントに対する研究代表者の対応策を確認する。また、前記④を実践するために、年度末の 2 月頃に研究成果発表会を聞き評価委員による評価の取りまとめを支援する。研究成果発表会に際しては全研究班の成果の抄録集を作成し配布する。

当研究には研究協力者として学術顧問を置

く。平成 25 年度は、事前・中間・事後の各評価委員を務める、池上千寿子(ぶれいす東京)、今村知明(奈良県立医科大学健康政策医学講座)、岩本愛吉(東京大学医科学研究所)、小野寺 昭一(富士市立中央病院(東京慈恵会医科大学客員教授))、倉田毅(国際医療福祉大学塩谷病院)、相楽裕子(横浜市民病院感染症部前部長)、高松純樹(愛知県赤十字血液センター)、橋本修二(藤田保健衛生大学医学部衛生学)、宮田一雄(エイズ予防財団理事(ぶれいす東京理事・産経新聞編集委員))の各氏に加え昨年の評価委員長であった満屋裕明氏(熊本大学医学部)とした。

年間スケジュール

①4月-10月；前年度の研究成果を分析すると共に、日常的な情報交換を通じ、国内外のエイズ対策研究の動向の把握に努め、また、有識者の意見を聴取して、今後の推進の方向性を考察する。

②6月；研究代表者が計画を発表し、研究者同士の情報・意見交換をする場として、エイズ対策研究事業研究代表者会議(ヒアリング会)を開催する。併せて、評価委員のコメントに対する対応を確認する。「ヒアリング会」には主として 1 年目の研究班を対象として実施する。

③ 2月；研究成果発表会を行う。主として 2 年目、3 年目の研究班を対象として実施し、中間・事後評価に資する。

②及び③の会議はクローズド出行い、開催に当り、参加する研究代表者とその随員とは秘密保持契約を交わして行うことにした。

(倫理面への配慮)

各研究の企画と計画において、臨床研究はヘルシンキ宣言に則り、患者の人権を尊重し患者に不利益が及ぶことの無い様に十分な配慮を行うものとし、下記の遵守すべき指針等に則り、厳格に個人のプライバシーが保護される形で実施されるよう監視し、指導・支援する。

C. 研究結果

a. エイズ対策研究事業研究代表者会議(ヒアリング会)開催

1 年目の研究班を対象として、研究代表者が計画を発表し、研究者同士の情報・意見交換並びに専門家の意見を聞いて研究計画を調整する場として計画した。今年度は、平成 25 年 6 月 15 日(土) 13:00-15:50 に東京西新宿の新

宿オークタワー会議室 Room 1 で実施し、8 課題の研究の代表者、随員、本研究の学術顧問および厚生労働省疾病対策課が参加した。

年度初めに評価委員会からフィードバックされたコメントに対して、各研究代表者の対応等の発表に対して、学術顧問から意見が述べられ、取り入れが困難な指摘事項などについて双方向に意見交換が行われた。（資料 1）

d. 研究成果発表会

研究成果発表会は 2 年目、3 年目の研究班を対象として実施し、中間・事後評価に資するために行われた。今年度は平成 26 年 2 月 8 日（土）9:20—16:40 に東京西新宿の東京医科大学病院第 1 教育研究棟 4 階第 2 講堂で開催した。23 課題の研究の代表者、随員、本研究の学術顧問および厚生労働省疾病対策課が参加した。（資料 2）

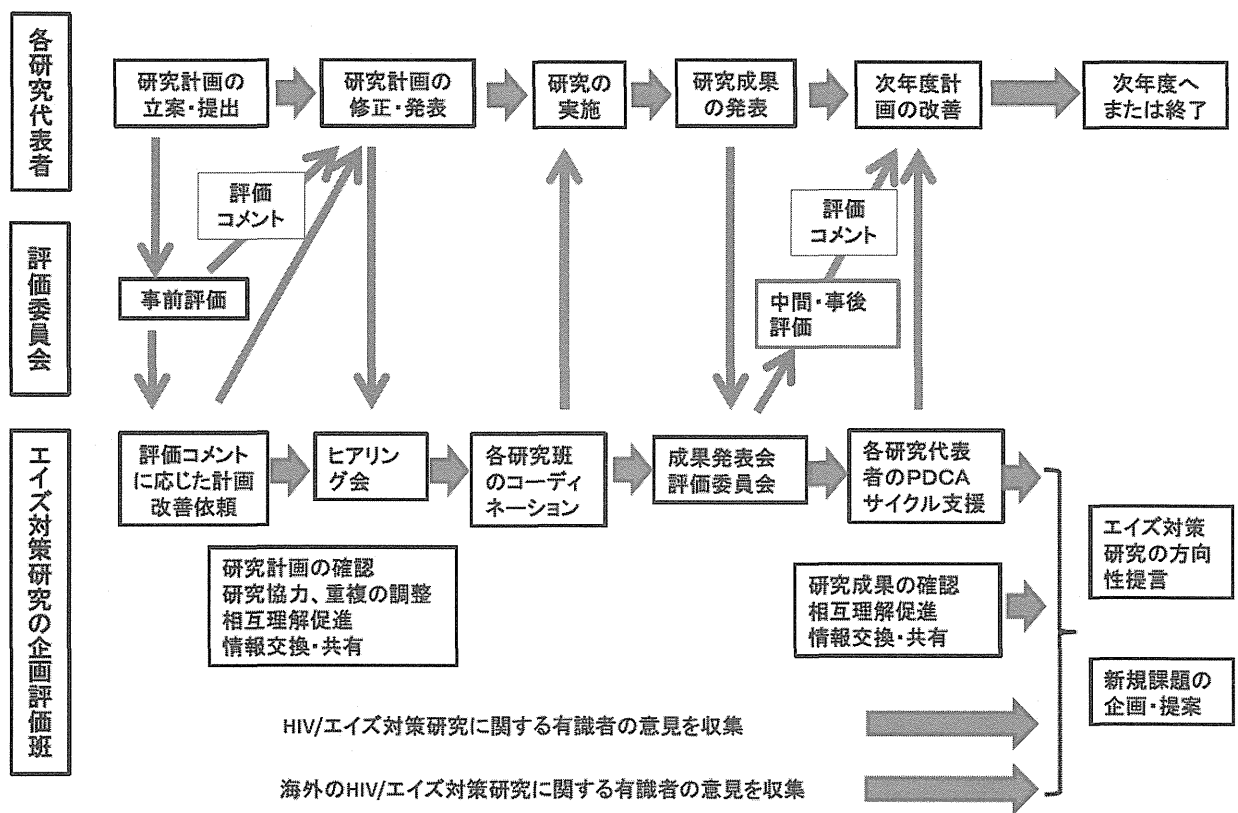


図 1 企画・評価研究班のフロー

D. 考察

エイズ対策研究事業の今後の研究の方向性およびその成果の評価方法に関する意見を広く基礎的、臨床的、疫学的並びに社会医学的立場を踏まえて、有識者、HIV 感染症研究者等から収集した。

これらの意見を参考に、エイズ対策研究事業の研究を行う研究者へ示唆的な情報提供を行うことが出来た。この分野は広い領域の研究者の協力のもとに研究を進める必要があり、実行のあがる効果的な研究計画の策定に、1 年目の研究に対するヒアリング会と 2 年 3 年目の研究

に対する成果発表会の実施は、有効に働いている。

E. 結論

本研究においては、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業の適性かつ円滑な実施を図るために、その企画と評価に関する検討を行った。平成 25 年 6 月には、エイズ対策研究事業研究代表者会議（ヒアリング会）を開催し、研究者間の情報・意見交換を行い、また、当研究班の学術顧問としての評価委員会委員及び厚生労働省疾病対策課の意見を研究計画に織り込むことで、個々の研究の方向性を明確にし

た。更に、平成 26 年 2 月には研究成果発表会を行い、2 年目、3 年目の研究について討論し、研究の進捗状態の確認とともに、学術顧問からの示唆を得て研究内容の調整を図る援助を行った。1 年目の研究については抄録集による誌上発表としたが、前年のヒアリング会の討議を受けて進行中の研究成果を確認した。

F. 健康危険情報 特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. A. Shirahata*, K. Fukutake, J. Mimaya*, J. Takamatsu*, M. Shima*, H. Hanabusa*, H. Takedani*, Y. Takashima*, T. Matsushita*, A. Tawa*, S. Higasa*, N. Takata*, M. Sakai*, K. Kawakami*, Y. Ohashi*, H. Saito* Clinical pharmacological study of a plasma-derived factor VIIa and factor X mixture (MC710) in haemophilia patients with inhibitors - Phase I trial *Haemophilia* 18(1):94-101, 2012
2. Takashi Suzuki, Yasuyuki Yamamoto, Manabu Otaki, Ikuo Seita, Takeshi Hagiwara, Kagehiro Amano, Katsuyuki Fukutake Acute alveolar haemorrhage in a patient with haemophilia B *Haemophilia* (Online Letters) 18:e29-e31, 2012
3. Hiroshi Inaba, Keiko Shinozawa*, Takeshi Hagiwara. Takashi Suzuki, Yasuyuki Yamamoto, Kagehiro Amano, Katsuyuki Fukutake Factor VIII haplotypes of Japanese population show Similarity to those of Caucasian populations *Haemophilia* (Online Letters) 18:e43-e44, 2012
4. Mihoko Yotsumoto, Shotaro Hagiwara*, Atsushi Ajisawa*, Junko Tanuma*, Tomoko Uehira*, Hirokazu Nagai*, Yuko Fujikawa*, Shunichi Maeda*, Kiyoshi Kitano*, Nobuyoshi Arima*, Kenji Uno*, Toshiki Iwai*, Igen Hongo*, Yasunori Ota*, Katsuyuki Fukutake, Seiji Okada* Clinical characteristics of human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma patients in Japan *International Journal of Hematology* 96(2):247-253, 2012
5. 福武 勝幸 低レベル HIV ウイルス血症の評価と検査方法の変遷 HIV 感染症と AIDS の治療 3(2):47-53, 2012
6. 清田 育男, 福武 勝幸 HIV 感染症・エイズ MEDICAL TECHNOLOGY 40(3):267-271, 2012
7. 白阪 琢磨*, 岡 慎一*, 川戸 美由紀*, 橋本 修二*, 日笠 聡*, 福武 勝幸, 吉崎 和幸* エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究 平成 22 年度報告書 2012
8. 杉浦 互*, 石ヶ坪 良明*, 伊藤 俊広*, 上田 幹夫*, 上野 貴将*, 近藤 真規子*, 貞升 健志*, 佐藤 武幸*, 佐藤 典宏*, 巽 正志*, 健山 正男*, 田中 靖人*, 田邊 嘉也*, 西澤 雅子*, 福武 勝幸, 藤井 毅*, 椎野 禎一郎*, 白阪 琢磨*, 巽 正志*, 健山 正男*, 田中 靖人*, 田邊 嘉也*, 西澤 雅子*, 福武 勝幸, 藤井 毅*, 松下 修三*, 南 留美*, 森 治代* 国内で流行する HIV 遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 国内で流行する HIV 遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究 平成 23 年度総括・分担研究報告書 2-9, 2012
9. 福武 勝幸, 四本 美保子, 篠澤 圭子*, 山元 泰之, 清田 育男, 大瀧 学, 鈴木 隆史, 天野 景裕, 萩原 剛, 村松 崇 東京医大における薬剤耐性 HIV の動向調査研究~HIV-1 感染者の濃厚存在地域における最新の診療状況の把握と治療体制の確立に関する研究~ 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 国内で流行する HIV 遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究 平成 23 年度総括・分担研究報告書 116-119, 2012
10. 福武 勝幸, 青木 眞, 味澤 篤*, 岩本 愛吉*, 菊地 嘉*, 白阪 琢磨*, 篠澤 圭子*, 藤井 輝久*, 花房 秀次*, 三間屋 純一*, 山元 泰之, 国内未承認エイズ治療薬等を用いた HIV 感染症治療薬及び HIV 感染症至適治療法の開発に係る応用研究 厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業:政策創薬総合研究事業 平成 23 年度総括・分担研究報告書 2012

学会発表

1. Katsuyuki Fukutake, Hideji Hanabusa*, Masashi Taki*, Tadashi Matsushita*, Midori Shima*, Akira Shirahata*, The

- Advate PASS study group* A Prospective Post-Authorization Safety Surveillance (J-PASS) Evaluating Clinical Experience in Japanese PTPs with Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/ Albumin-Free Method (rAHF-PFM) The XXX Congress of the World Federation of Hemophilia Paris, France H24. 7. 11
2. Keiko Shinozawa*, Hiroshi Inaba, Manabu Otaki, Takeshi Hagiwara, Manabu Otaki, Takeshi Hagiwara, Takashi Suzuki, Kagehiro Amano, Katsuyuki Fukutake Genetic analysis of antithrombin deficient patients with deep vein thrombosis 第 74 回日本血液学会学術集会 京都市, H24. 10. 19 臨床血液 53(9):1279, 2012
 3. Takashi Suzuki, Katsuyuki Fukutake, Kagehiro Amano, Hideji Hanabusa*, Masaki Taki*, Tadashi Matsushita*, Midori Shima*, Michio Sakai*, Masahiro Iizuka*, Yoshiyuki Shibasaki* Evaluation of the Safety, Efficacy of Recombinant Factor IX (nonacog alfa) in Japanese Patients with Hemophilia B -Interim Result of Post Marketing Surveillance Study- 54th American Society of Hematology Annual Meeting Atlanta, USA H24. 12. 10
 4. 村松 崇, 天野 景裕, 四本 美保子, 大瀧 学, 四本 美保子, 大瀧 学, 尾形 享一, 萩原 剛, 福武 勝幸 テノホビルからアバカビルを含むレジメンに変更した HIV 症例の検討 第 86 回日本感染症学会総会 長崎市, H24. 4. 26
 5. 福武勝幸 HIV 感染症と検査戦略 -HIV 感染者の早期診断と HIV 検査の諸問題- 第 61 回日本医学検査学会 (ランチョンセミナー) 津市, H24. 6. 10
 6. 福武 勝幸, 篠澤 圭子*, 味澤 篤*, 岩本 愛吉*, 菊池 嘉*, 白阪 琢磨*, 藤井 輝久*, 花房 秀次*, 三間屋 純一*, 関根 祐介*, 山元 泰之 エイズ治療薬研究班の活動 (1996 年から 2011 年) 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会 横浜市, H24. 11. 24
 7. 四本 美保子, 篠澤 圭子*, 山元 泰之, 青木 眞, 関根 祐介*, 味澤 篤*, 岩本 愛吉*, 菊池 嘉*, 白阪 琢磨*, 藤井 輝久*, 花房 秀次*, 福武 勝幸 本邦における HIV 感染症患者のアドバコン使用状況と副作用 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会 横浜市, H24. 11. 24
 8. 村松 崇, 山元 泰之, 近澤 悠志, 備後 真登, 塩塚 美歌, 清田 育男, 四本 美保子, 大瀧 学, 尾形 享一, 萩原 剛, 鈴木 隆史, 天野 景裕, 福武 勝幸 若年で認知機能低下を来し ART により改善した 2 例 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会 横浜市, H24. 11. 24
- H. 知的財産の出願・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

平成25年度 エイズ対策研究事業 研究計画ヒアリング会 プログラム

12:30 開場

平成25年6月15日(土) 会場：新宿オークタワー1F Room 1

13:00-13:10 挨拶
熊本大学医学部 満屋 裕明
厚生労働省健康局疾病対策課 課長補佐 山本 あや

発表・質疑	研究代表者	研究課題	研究期間
(1) 13:10-13:25 一般公募型	岡田 誠治	HIV感染者の長期予後を規定するエイズリンパ腫の全国規模多施設共同臨床試験の展開と包括的医療体制の確立	25-27
(2) 13:25-13:40 一般公募型	岡 慎一	HIV感染症とその合併症に対する新規治療法の開発に関する研究	25-27
(3) 13:40-13:55 一般公募型	杉浦 互	国内で流行するHIVとその薬剤耐性株の動向把握に関する研究	25-27
(4) 14:55-14:10 一般公募型	吉村 和久	HIVエンベロープの治療標的構造に関する研究	25-27
14:10-14:30 休憩			
(5) 14:30-14:45 一般公募型	佐藤 裕徳	HIV Gag蛋白質と関連因子の治療標的構造の解明に向けた統合的研究	25-27
(6) 14:45-15:00 一般公募型	仲尾 唯治	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	25-27
(7) 15:00-15:15 指定型	伊藤 俊広	HIV感染症の医療体制の整備に関する研究	25-27
(8) 15:15-15:30 若手育成型	田中 瑞恵	HIV母子感染児における神経学的予後についての研究	25-27

15:30-15:40 総評
熊本大学医学部 満屋 裕明
厚生労働省健康局疾病対策課 課長補佐 山本 あや

15:40-15:50 事務連絡 企画・評価班 研究代表者 東京医科大学 福武 勝幸

15:50-16:30 評価委員打ち合わせ

※ 発表10分、質疑応答 5分

平成 25 年度 エイズ対策研究事業
研究計画ヒアリング会

抄録集

取り扱い注意

日時：平成 25 年 6 月 15 日（土）13:00—15:50

場所：新宿オークタワー会議室 Room 1

〒163-6001

東京都新宿区西新宿 6-8-1

住友不動産新宿オークタワー1F

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

研究代表者 福武 勝幸

事務局

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

東京医科大学病院 臨床検査医学講座 主任教授 福武 勝幸

TEL : 03-3342-6111 FAX : 03-3340-5448

E-mail : fukutake@tokyo-med. ac. jp

HIV感染者の長期予後を規定するエイズリンパ腫の全国規模多施設共同臨床試験の展開と包括的医療体制の確立

研究代表者：熊本大学エイズ学研究センター 岡田誠治

【研究計画の要約】

(研究概要) 本研究の目的は、エイズ患者の長期予後を最も脅かすエイズ関連悪性リンパ腫の病態解析に基づいた予防と根治療法の開発と日本人に最適化したエイズリンパ腫の包括的医療体制を確立である。ART 導入後エイズが慢性疾患化した現在、エイズリンパ腫はエイズ患者の 5-20%に合併し、死因の 10%を占めるようになり、HIV-1 感染者の長期予後を規定する最重要因子のひとつとなった。エイズリンパ腫は難治性であり、標準的治療法は確立していない。また、エイズリンパ腫の様相は年と共に変化している。本邦においては HIV-1 感染者は増加の一途を辿っていることからエイズリンパ腫の予防・治療法の確立は急務である。本研究においては、エイズと悪性リンパ腫治療の最前線に立つ臨床医・病理研究者と基礎研究者が有機的な研究ネットワークを構築し、エイズリンパ腫の克服を目指す。

(研究計画)

柱1 日本人エイズリンパ腫治療最適化に関する研究

#1. エイズリンパ腫全国規模多施設共同臨床試験：①エイズリンパ腫で最も多いび慢性 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL)、②2番目に多く悪性度の強いバーキットリンパ腫、③難治・再発例に対する自己末梢血幹細胞移植を伴う治療、についての全国規模多施設共同臨床試験を軸に、本邦におけるエビデンスに基づく治療法の確立を目指す。

①DLBCL (田沼)：エイズ関連非ホジキンリンパ腫の後方視的な解析を行い、最適な治療プロトコール開発への道を探る。また、病理学的解析により、DLBCLの中でも特に immunoblastic型は予後不良であることが判明したため、新たに日本人の治療に適したプロトコールを開発する。

②バーキットリンパ腫 (永井)：エイズの慢性疾患化に伴い、バーキットリンパ腫とホジキンリンパ腫の合併が増加している。特に予後不良のバーキットリンパ腫に、現時点で最適と思われるRituximab併用dmCODOX-M/IVAC療法の多施設臨床試験を行う。5年間で26例以上を登録目標とする。(平成25年6月より開始)

③難治性および再発性HIV関連悪性リンパ腫に対するHAART併用自己末梢血幹細胞移植療法 (萩原)：難治性・再発性エイズ関連悪性リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植の安全性・有効性を検証する。平成21-25年度で18例以上を登録目標とし、平成27年度に解析を行う。(10症例登録済み)

#2. エイズリンパ腫治療の手引きの改定 (味澤)：前研究班において作成・公開した「エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き」を漸次改定し、Up-to-dateな情報提供を行う。

#3. エイズリンパ腫患者のメンタルケア (永井・矢永)：エイズリンパ腫の治療には、患者のメンタルケアが不可欠である。名古屋医療センターの支援チーム(医師・専門看護師・専門薬剤師・臨床心理士等)及び臨床心理士を中心としたチームにより、エイズリンパ腫の治療や終末期医療における問題点を洗い出し、患者ケアと援助システムを構築する。

#4. エイズリンパ腫とエイズに合併する他の悪性腫瘍の実態調査 (岡田)：エイズリンパ腫と共に増加しているエイズ合併悪性腫瘍の実態調査や病理学的検索を行い、その予防と早期治療への道を探る。【研究協力：大熊裕介、比島恒和 (駒込)】

柱2 エイズリンパ腫の診断と病因の探索

#1. エイズリンパ腫病理診断コンサルティングシステムの構築（片野）：エイズリンパ腫多彩な炎症を伴うため、病理診断が極めて困難な場合が多い。そのため、分子生物学的解析・特殊染色を含めた統一的な病理診断法を確立し、病理診断フローチャートを作成した。フローチャートに従い、新規症例の診断を行い、臨床像・治療効果との関連を検討する。また、全国に散発するエイズ腫症例のコンサルテーションシステムを確立する。【研究協力：大田康徳（虎ノ門）、比島恒和（駒込）、峰宗太郎（国際医療セ）、児玉良典（大阪医療セ）】

#2. エイズリンパ腫の新規バイオマーカーの探索新規病因の探索（上平・渡邊・藤原・岡田）：マイクロアレイにより症例ごとのmiRNAの発現プロファイルを明らかにし、miRNA発現による新たな病型分類を行い、リンパ腫の発症機構の解明につなげる。また、エイズリンパ腫発症者の発症前後の血清を用いてEBV関連蛋白、miRNA及び様々なバイオマーカー（可溶性IL-2R, CD30, free light chain等）を解析し、高リスクグループの同定を試みる。

#3. エイズリンパ腫発症モデルを用いた病態解析（藤原・岡田）：エイズリンパ腫発症マウスモデルを用いて、病因解明と発症予防法開発の糸口をつかむ。前班において転写因子NF- κ Bとエイズリンパ腫発症の関連を検証しているため、NF- κ Bの制御によるエイズリンパ腫発症予防と新規治療薬の可能性を探る。また、EBV及びHHV-8の制御によるエイズリンパ腫発症予防のマウスモデルを樹立する。

[評価委員のコメントに対する取り組み]

【評価できる点・推進すべき点】

1) エイズ関連悪性リンパ腫の治療法の開発と有効性・安全性の評価はエイズ患者の長期予後の改善に資する。2) エイズリンパ腫のマウスモデルは疾患の病態解析や新薬の開発にもつながる可能性がある。3) 基礎・臨床・コメディカルがネットワークを形成、エイズ関連悪性リンパ腫の病態解析、日本人に最適な治療法の確立に取り組み、結果を出している。

回答：ご評価いただきありがとうございます。エイズリンパ腫克服に向けて、更なる成果をあげられるように鋭意努力致します。

【疑問点・改善すべき点その他助言等】

1) 治療法の評価については、可能な限り症例を集積・評価し、早期に臨床にフィードバックできるような結果を示す事が望まれる。

回答：これまでに、本邦における症例の病理学的解析及び後方視的解析を行い、ほぼ終了しています。これらの結果を元に現在多施設共同臨床研究が行われており、平成27年度までにはある程度の症例が蓄積されることが期待されます。エイズリンパ腫の症例数は、それほど多い物ではありませんので、短期間での症例の蓄積は困難であることをご理解下さい。

2) エイズ関連悪性リンパ腫からリンパ腫へ焦点が拡大・拡散している。

回答：非エイズリンパ腫とエイズリンパ腫の相異を明確にするためには、比較のためにはある程度非エイズリンパ腫症例の解析も必要になります。しかしながら、本研究班の目的は、本邦におけるエイズ関連悪性リンパ腫の克服であり、そのための努力をしています。

HIV 感染症とその合併症に対する新規治療法の開発に関する研究

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長 岡 慎一

本研究は、

- A. HIV感染症に対する新しい治療法開発に関する研究（SPARE試験）
 - B. HIV/HCV重複感染者の肝硬変に対する自己骨髄を用いた肝再生療法
 - C. d4Tを含んだ治療の副作用としての顔面のやせ（Facial Lipoatrophy: FL）に対する治療法開発
- の3つの研究からなる。

A.は、逆転写酵素阻害薬を使わない新しい治療法の開発を目指すものであり、既に経過観察中でH26年度には終了、腎機能を保持した長期治療法の確立が期待される。

B.に関しては、HCV重複感染は、重大な問題であり、その対策として3年前より計画、H23年度組み入れ開始、現在4例終了、さらに2例スクリーニング中である。H27年度までに予定していた10例の組み入れを終了したい。HCV新薬がそろそろまでの治療として、特に、血友病患者に対する救済治療として期待できる。

C.のFLに対する治療は今回新規の立ち上げになる。FLがd4T中止後も改善はなく、顔であるため美容的に目立ち患者QoL低下の大きな問題となっている。現在FLに対する治療は、米国では充填物を局所に直接注射する方法と、自己の脂肪組織を採取し、脂肪由来幹細胞を注入する2つの方法が主流である。充填物では、先日FDAがpoly-L-Lactic Acid (PLLA)をHIV患者に対するFL治療法として認可した。しかし、日本の一般美容整形ではヒアルロン酸注入が主流である。したがって、この研究では、まずH25年度にPLLAとヒアルロン酸の治療法をRCTで比較し、H26年度の途中から治療効果の有効なものを自己脂肪細胞注入療法とRCTを行う2段階の臨床研究とした。FLに対する、治療法が確立されると、多くの感染者にとって朗報となる。C.の研究は、それぞれの方法がパイロットとしては数多くされているが、RCTでそれらを比較する研究は今回が初めてである。

コメント1. 経過観察に入っている研究や他の研究費のフォローアップが中心

AとBの研究は、経過観察や他研究費のフォローであり、この点を指摘されているが、臨床研究は時間がかかり3年では終了できないことの方が多い。このため、研究費による医師主導臨床試験においては、どうしても研究費をまたいで実施せざるを得ない場合がある。

コメント2. 顔のやせについては疑問が残る。既に使用されていない薬剤の副作用に関するものであり、厚労科研の研究としては妥当ではない。

FLに対する研究の是非を指摘されているが、FLは非可逆的な副作用であり何もしなければ今後も回復する可能性はほとんど無い。また、かつてd4Tを使用しFLを呈している患者数は、国内でも千人単位になると推定されることから重要な研究である。

研究課題：国内で流行する HIV とその薬剤耐性株の動向把握に関する研究

研究代表者：杉浦互(名古屋医療センター臨床研究センター)

研究分担者：吉野宗宏(大阪医療センター薬剤科)、渡邊綱正(名古屋市立大学大学院医学研究科)、豊嶋崇徳(北海道大学医学研究科)、貞升健志(東京都健康安全研究センター)、近藤真規子(神奈川県衛生研究所微生物部)、南留美(九州医療センター免疫感染症科)、古賀道子(東京大学医科学研究所先端医療研究センター)、松下修三(熊本大学エイズ学研究センター)、健山正男(琉球大学大学院医学研究科)、石ヶ坪良明(横浜市立大学大学院医学研究科)、瀧永博之(国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター)、渡邊大(大阪医療センター臨床研究センター)、加藤真吾(慶應義塾大学医学部)、西澤雅子(国立感染症研究所エイズ研究センター)、椎野 禎一郎(国立感染症研究所感染症情報センター)、森治代(大阪府立公衆衛生研究所)、太田康男(帝京大学医学部)、田邊嘉也(新潟大学歯学総合病院)、伊藤俊広(仙台医療センター血液内科)、内田和江(埼玉県衛生研究所)、藤井輝久(広島大学病院)、山元泰之(東京医科大学医学部)、上田幹夫(石川県立中央病院)、高田清式(愛媛大学医学部附属病院)

(背景)

複数の抗 HIV 薬を組み合わせた Antiviral therapy (ART) の導入から 15 年を経た今日、HIV 感染症の治療は飛躍的に進化している。新たな薬剤クラス(インテグラーゼ阻害剤、CCR5 阻害剤等)の実用化、各クラスの薬剤の種類が増加しただけでなく、新たに登場した薬剤では体内動態の改善(半減期の長い薬剤の開発)や薬剤耐性を獲得しにくい特性が与えられ、その結果として薬剤耐性の獲得による ART の失敗症例は減少した。2009 年に我々が実施した 9000 人の患者を対象とした調査では薬剤耐性 HIV の獲得による治療困難症例は全体の 2%以下であった。しかし、頻度としては低くとも、実数として 100~200 名の HIV 感染者が薬剤耐性 HIV の為に治療困難に陥っているという現実があり、そのような症例の状況把握と救済は重要である。更に、ART の導入以降世界各国で薬剤耐性 HIV による新たな感染事例が報告されており、先進諸国では 10%前後、途上国でも 5%の新規 HIV 診断症例が診断時に何らかの薬剤耐性変異を獲得した HIV 株に感染している。我が国では 2003 年より本研究班の前身となる研究班において新規 HIV/AIDS 診断症例を対象とした調査が開始され、過去 10 年間で薬剤耐性 HIV により感染した症例が倍増し、現在では約 10%の新規診断症例が何らかの薬剤耐性変異株を保有している事実等をこれらの症例の疫学的背景とともに明らかにしてきた。

近年、抗 HIV 薬を活用した感染予防戦略(暴露前予防投与あるいは早期治療等：treatment as prevention：TASP)が諸外国において実験的、限局的ではあるが推進されつつあり、その結果今以上に広く抗 HIV が使用される様になると推測される。この様な感染予防戦略を進めるにあたっては標的集団における薬剤耐性 HIV 株の拡散はその成否に影響するとされるが、反対に感染予防戦略により抗 HIV 薬に暴露する集団が拡大し薬剤耐性 HIV の発生・伝播の動向に直接的、間接的に影響が及んでくる事も危惧される。我が国において TASP 実施の是非はさておき、国外からの侵淫もあることから新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の動向には十分な監視を続ける事が必要である。

(目的)

全国を網羅する調査ネットワークを活用して、新規 HIV/AIDS 診断症例を対象に日本国内に流行する HIV 株および薬剤耐性の動向を把握する。調査で収集した遺伝子配列情報や症例の臨床情報を分析する事により我が国における HIV 感染症の疫学的動向や感染ネットワークを理解する。至適治療支援のための情報を提供する。国内における薬剤耐性遺伝子検査の外部精度管理を行う。

(研究計画)

以下 3 つの研究を行う。

1) 分子疫学調査研究：

調査参加施設において新規に診断される HIV/AIDS 症例を対象として薬剤耐性検査(プロテアーゼ領域、逆転写酵素領域、インテグラーゼ領域)、指向性検査(*env* C2V3 領域)、サブタイピング(*env* C2V3 領域、*gag* p17 領域)、遺伝子配列の質的担保のための外部精度管理、次世代シーケンサー等を用いた微少薬剤耐性集属の検出、B型肝炎等の合併する感染症の調査等に取り組む。年間700症例以上の登録を目標とする。

2) 薬剤血中濃度モニタリング研究：

抗 HIV 薬の血中濃度を指標にした至適治療を実現するために、血中濃度測定検査の提供、迅速審査で承認された新薬の日本人における薬物動態解析研究、新薬の血中濃度測定システムの開発を行なう。年間900検体の測定を目標とする。

3) 情報分析研究：

収集した HIV 遺伝子配列と疫学データを統合し分析することにより HIV 感染症動向を正確に把握し、感染予防策や新薬開発に有益な情報の抽出を目指す。遺伝子配列管理のためにデータベースの設置、遺伝子配列データの公的データベースへの登録と段階的な公開。ペイズ理論に基づく HIV 感染ネットワークの構造を探索、HP を介しての情報提供に取り組んでいく。

(本研究に関連する今までの実績)

(1) 我が国の薬剤耐性 HIV 動向：今までに構築してきた調査ネットワークではエイズ動向委員会で報告される新規 HIV/AIDS 症例の約 4 割を捉えている。本研究はと類似の薬剤耐性 HIV の調査は各国で活発に行われているが、捕捉率が一国家の新規感染者の 40% に達する調査は他にはない。2003 年来収集して来た新規 HIV/AIDS 診断症例の遺伝子情報は平成 (H) H15:273 例、H16:306 例、H17:429 例、H18:457 例、H19:482 例、H20:626 例、H21:635 例、H22:656 例、H23:672 例、H24:692 例、総計 5228 例になる。これらの情報は DBJ での公開作業を進めている。薬剤耐性 HIV の動向を見ると H15:5.9%、H16:5.2%、H17:7.9%、H18:6.9%、H19:9.8%、H20:8.1%、H21:8.7%、

H22:11.9%、H23:9.1%、24:8.2%とH22年を境にやや下がりつつ有る。これはHIV感染者集団において治療の導入が早まっていることと、最近の強力な抗HIV薬剤の導入によりある程度の耐性変異を持っている場合でもウイルスの複製が十分抑えられていることの影響が現れていると推測される。尚2007年に登場したIN阻害剤(INSTI)耐性変異を有する症例は1例も認められていない。個別の耐性変異をみるとAZT耐性変異のT215X(2.8-3.9%)、3TC耐性変異のM184V(0.2-0.4%)、PI耐性変異のM46I/L(2.1-3.5%)、そしてNNRTI耐性変異のK103N(0.6-2.0%)等は毎年必ず検出されており、既に流行株として定着していると推測される。

(2) 外部精度管理の実施: 本研究班に参加している施設のうち薬剤耐性検査を自施設で実施している施設および民間検査会社に対して外部精度管理を実施し、いずれも精度の高い薬剤耐性遺伝子検査を実施している事を確認した。

(3) 血中濃度測定研究: 抗HIV薬剤の種類増加に伴い、薬剤間の相互作用が複雑になっていることから、至適治療支援として薬剤相互作用情報の提供および血中濃度測定検査の実施をしているが、HPアクセス数: 累積14948回、パスワード取得者: 累積235名、測定検数: 累積9983例と臨床現場では良く活用されている。

(5) 情報統合・分析研究: 国内におけるHIV感染ネットワークを遺伝子配列の系統樹分析より明らかにした。Subtype B症例678例の解析ではscale-free networkを形成している事が明確であり、84の遺伝的に有意な感染クラスターが同定された。これらのクラスターには地域特異性、薬剤耐性特異性がある事が明らかになった。CRF01_AE症例244例の解析では国内におけるAEはheterosexualが主体のネットワークであり、且つクラスターの中心にIVDU症例が存在し、heterosexualとIVDUのあいだに強い繋がりがあつたことを明らかにした。

(期待される成果)

本研究班では分担研究者各施設の診療実績から毎年700症例以上の新規HIV/AIDS感染者のHIV遺伝子情報情報の収集が可能と推測され、我が国で流行するHIV株および薬剤耐性HIVの正確な動向把握が期待される。また情報分析研究からはバイオインフォマティクス的手法によるHIV遺伝子配列の分析により、HIV感染ネットワークが明らかにされ、その情報を予防・啓発活動等に活用していく事が期待される。収集したHIV遺伝子情報については、段階的に公的データベースへの登録・公開を考えており、これにより研究班で収集したHIV遺伝子情報はより多くの研究者に活用されると期待される。長期的に見た場合、このような調査を継続していく事は、現在主流となりつつある治療の早期開始などの治療戦略の変化、あるいは欧米で進むTASP戦略の実施が、今後どのように我が国の流行株や薬剤耐性株の伝播に影響を及ぼしてくるか見極める事が期待される。また調査研究の中で実施される薬剤耐性検査の外部精度管理からは検査の質の担保と検査の需要に不足無く対応する検査体制の維持が期待される。薬剤血中濃度モニタリング研究では迅速審査で承認された抗HIV薬の日本人における体内薬物動態の把握と、薬物相互作用を考慮した至適抗HIV療法の支援を臨床現場に提供できると期待される。

(コメントへの対応)

平成24年事後評価での疑問点、その他助言等

(コメント) 収集された情報量が多いことから、より詳細な分析などが望まれる。

(回答) バイオインフォマティクス研究グループ、海外の研究グループ(DRP/NCI)との共同研究を進めている。

平成25年度事前評価での疑問点、改善すべき点その他助言等

(コメント) 分子疫学を研究から分け、名古屋医療センターか感染研で事業化すべきである。

(回答) 本研究で取り組んでいる収集し配列情報を用いた分子疫学、ネットワーク研究は近年研究が最も活発に行われている分野であり、この批判はあたらないと考える。後半は回答できない。

(コメント) 同一人が長期研究代表を勤めるのも若手育成の点から望ましくない

(回答) このコメントには当事者は回答できない。

(コメント) 若手の育成を視野に入れた研究を実施されたい。

(回答) 若手の育成には留意して進めてきたつもりであるが、より一層留意したい。

(コメント) 薬剤耐性検査が保険適用となっていることも踏まえ、今後、科研のみならず、別の方法によりデータ収集の基軸を構成することを検討すべきである。

(回答) 本コメントに賛成はするが、現実には相当に厳しいと考える。本主任研究者は薬剤耐性検査の保険償還後、指摘されている「別の方法」を数年間にわたり模索し、「相当」な努力をして治療を受けている症例の薬剤耐性HIVの遺伝子情報の収集を試みたが、企業コンプライアンスの壁、多忙な医師の協力には限界があり、最終的には断念した経緯がある。そのため保険償還後はその対象である治療中患者の薬剤耐性HIVに関しては極めた限られた情報しか収集できていない。本コメントに従い改めて手段を検討し治療中患者における薬剤耐性HIVの遺伝子情報の収集も挑戦したいと考える。

尚、本研究班で実施している新規診断症例の耐性検査に関しては保険対象外であることと、新規診断というタイミングで情報を収集する以外に国内のHIV感染の動向を正確に把握することは出来ない。このことは本調査が立ち上がる2003年以前以後の我が国のHIV遺伝子の情報量を比較して見れば明らかである。これはまた本研究班に参加協力している共同研究者の先生方の多大な努力と貢献の成果であり、この場をかりて御礼を申し上げたい。

H25年度 エイズ対策研究事業 研究計画ヒアリング会

研究課題名 (課題番号) :

HIVエンベロープの治療標的構造に関する研究 (H25-エイズ一般-006)

研究代表者: 吉村和久

研究計画

本研究では、HIV の感染初期過程におけるエンベロープ(Env)の構造変化に関して、基礎的なアプローチを行い、新たに治療標的となりうる構造及び因子を明らかにすることを、主たる目的とする。申請者(吉村)と鳴海はこれまで厚労省科研費研究で新規の侵入阻害剤の開発を行って来ており、候補化合物を多数準備している。横山の Env 構造シミュレーションは既に実用段階にあり、多くの論文に使われている。桑田の抗体低分子化技術は既に確立されており、現在既存の抗体を様々な用途に改変中である。細谷の phenotype アッセイは、実験室株での確認は終了している。また武内の系により既にいくつかの有望な因子の候補は見つかっており、今後はそれぞれの確認作業へと進められる。

1. 変異 Env の立体構造変化と薬剤及び抗体感受性の関係の研究: 結合阻害剤、中和抗体、受容体と Env の関係をそれぞれの耐性変異から解析を行う(吉村、桑田)。これらの研究結果から、コンピュータシミュレーションにより、様々な状況での Env 三量体の立体構造予測を行う(横山)。どのような構造の Env が薬剤や抗体に感受性で、それは受容体との結合の整合性を立体的にどのように保っていくのかなど、具体的に実験結果と構造の予測の間との関係性をみながら実証して行く。

2. 変異 Env と受容体に関する研究: Env は受容体との結合後、立体構造を大きく変化させる。この、いわば三量体構造を一旦解体する方向へ導く動きは、劇的な変化をエンベロープに要求するため、この間は HIV にとっては脆弱な部分をさらけ出さざるを得なくなる。しかも、いまだ未知の部分が多い領域でもある。そこで、結合前のエンベロープの構造が結合後の過程にどのような影響を与えるのかを様々な変異 Env による侵入効率の違いを調べることで検討する(細谷、井上)。また、侵入時に膜融合効率を低下させる細胞膜内因子を機能遺伝子発現抑制 T 細胞ライブラリーから同定し、Env の構造との活性相関を検討する(武内)。受容体の質的、量的な違いがエンベロープの結合、侵入に与える影響を、ヘテロダイマーやレセプターに変異をいれたライブラリーを用いて検索する(細谷)。これらにより得られる情報は、前期課程の治療薬のより有効な組み合わせを決定する上において、重要な知見となるだけでなく、新たな薬剤の候補を発見する可能性も高い(鳴海)。

平成 25-26 年度: 新規侵入阻害剤からの逃避ウイルス誘導及び Env 変異部位の同定を行う(吉村)。HIV Env gp120 の分子動力学シミュレーションを用い立体構造および動的性質を解析する(横山)。分割タンパク質を用いた迅速な phenotype 試験による細胞指向性決定系を構築し、新規融合阻害剤や抗体のスクリーニングを変異 Env や CCR5 発現細胞を用いて行う(細谷)。各種変異 Env を高効率で発現するベクターを作製し、抗体誘導抗原蛋白の作製および精製を行う(井上)。新規 Env 三量体構造変化惹起型化合物及びその誘導体を開発する(鳴海)。HIV 吸着・侵入過程を制御する宿主因子群のスクリーニング、絞り込み及びその機能解析を行う(武内)。Env の立体構造変化を認識する新規抗 Env 抗体の作製と Fab、scFv 化によるモノクローナル抗体の高収率システムを構築する(桑田)。

平成27年度：それぞれの過程で有望な Env の構造上の脆弱部が解明されれば治療ターゲットとしての評価を行い、新たに開発した抗体、低分子化合物による単独及び複合的な使用による治療効果の検討と総括を行う。

～評価委員コメントおよび、それに対する回答～

[評価できる点、推進すべき点]

- 近年 CCR5 や HIV エンベロップへの結合により奏効する新たな治療薬が導入された。この研究では Env 構造解明による、新規治療薬開発の基礎的研究を行う。
→複数の Env の構造変化を誘起する新規 entry 阻害剤のリードコンパウンドを現在開発中であり、それらの組み合わせによる広範囲 HIV 感染抑制をめざす。
- HIV エンベロップの治療標的構造に関する研究で成果を挙げてきており、新規治療法の開発に直接的なデータを発表してきており、期待して良い。
→これまでの試みから、Env の抗体や薬剤に対する感受性と構造の関連性がかなりの部分で判明してきている。これからは、活性-構造相関のデータをより細かく蓄積し、効果的な薬剤の新しい組み合わせを見つけていきたい。また、横山が進めている Env 三量体の立体構造シミュレーションのためのデータとしても役立てていく。

[疑問点、改善すべき点その他助言等]

- それぞれのメンバーの役割が有機的に組み合わせる様に、それぞれのゴールが明確になる様に図って、良い結果を出して欲しい。
→吉村、鳴海による薬剤の合成と改良のフィードバックはこれまで数年にわたる経験がある。現在より広いウイルスに対応できる阻害剤の開発のため、gp120と阻害剤の結合様式の決定を、横山の構造シミュレーションを用いて解析中である。井上および桑田によるgp120合成とそれに反応する中和抗体の作製は、現在吉村が検討中の中和抗体感受性Envの同定が終わり次第進めることにしている。また、細谷がすでに構築している細胞融合の系を用いて、吉村の同定した各種薬剤や中和抗体感受性の異なるEnvが細胞融合時に何らかの差を生じるかを検討する。また、武内はすでにいくつかの膜内HIV阻害因子の候補を得ているため、それらが特定のEnvの構造に依存的かどうかを、この班で性格付けしていく各種Envで試していく。最終的にEnvの構造と結合から融合侵入までの過程における各ステップでの、最良の阻害ポイントと組み合わせを探っていきたいと考えている。

平成 25 年度エイズ対策研究事業 研究計画ヒアリング会資料 2013. 6. 10

HIV Gag 蛋白質と関連因子の治療標的構造の解明に向けた統合的研究（3年計画の1年目）

佐藤裕徳（国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 室長）

1. 評価委員会のコメントに対する取り組み

【評価できる点、推進すべき点】

- ・ 新しい治療標的として Gag を選択した基礎的研究のひとつである。
- ・ 申請者は申請者のプロジェクトの成果を新しい治療薬やワクチン抗原の設計に結びつけることを目指すとしているのは大変良いが、「かけ声」だけではなく、実際的な方向へ向かって欲しい。論文を丁寧に発表しているのは評価される。

(回答)

研究の柱 4 を設定し、主に有機化学と計算科学の手法を用いて Gag 機能制圧法の予備的検討を実施致します（下記研究計画要約参照）。これにより、本研究で得られる基礎ウイルス学知見（Gag の機能、構造、変化能）を薬剤開発等につなげるプラットフォームを構築したいと考えています。

【疑問点、改善すべき点その他助言等】

- ・ ウイルス学基礎研究としてレベルの高い研究申請をしてほしい。
- ・ 「統合的研究」などと不明瞭なゴールとせず具体的なゴールを設定すべきである。

(回答) (下記計画参照)

- (1) ライブイメージング技術を取り入れて、生細胞内での Gag の動態と機能の解明を試みます。また、計算科学や理論を基に、Gag の変化の制限（Gag の進化的弱点）の発見をめざします。順調に進めば、HIV の複製、構造、進化の研究へのインパクトは大きいと考えています。
- (2) 本研究の最終目標を「HIV 感染の予防・治療標的構造候補の発見」としました。目標達成に必要な研究の柱を 4 つ設定し、それぞれの柱の個別目標を設定しました。

2. 研究計画要約（流れ図参照）

（全体の計画）研究の柱 1（複製研究）、柱 2（進化研究）、柱 3（構造研究）、柱 4（機能制圧法の予備的検討）を設定し、HIV 感染の予防・治療標的構造候補の発見をめざす。柱ごとに個別の目標を設定する。個別研究の連携のハブとなる解析系を構築し、有機的に結びついて分担しながらゴールを目指す。

（柱の計画）

1. 柱 1 では、HIV Gag の機能を研究する。主に分子・細胞生物学的手法を用いて生細胞内での Gag の機能の発見をめざす。感染細胞内で Gag と共存する分子の機能を解析する（H25 開始）。感染細胞内の Gag の動態を定量的に追跡するライブイメージング系の構築を進める（H25 開始）。メーキング系が確立すれば、これをハブとして、分担研究で得られた HIV 変異体（複製能に変調をきたすもの）や細胞因子について、感染細胞や感染組織でのコア脱殻、Gag 翻訳・輸送・集合への影響を調べる（H26/27～）。成果は柱 4 に提供する。
2. 柱 2 では、HIV Gag の変化能を研究する。計算科学や物理理論の手法を用いて Gag の変化の制限の発見をめざす。Gag で高次レベルの変化の制約が働く部位を予測する（H25 開始）。変異導入解析等により予測した部位が HIV の弱点となりうることを示す（H26～）。成果は柱 4 に提供する。
3. 柱 3 では、HIV Gag の構造特性を研究する。主に計算科学と有機化学の手法により機能部位の物性や化学特性の発見をめざす（H25 開始）。成果は柱 4 に提供する。
4. 柱 4 では、柱 1 & 2 & 3 の成果を取り入れながら、機能制圧法の予備的検討を行う。主に有機化学と計算科学の手法を用いて、Gag の機能を阻害する物質を探索・設計・合成し、抗 HIV 活性と細胞毒性の評価を進める（H25 開始）。成果は柱 1-3 に提供する。
5. 計算科学によるアプローチをハブとして全体（柱 1-4）をとりまとめる。