

研究の目標と計画

2013

2014

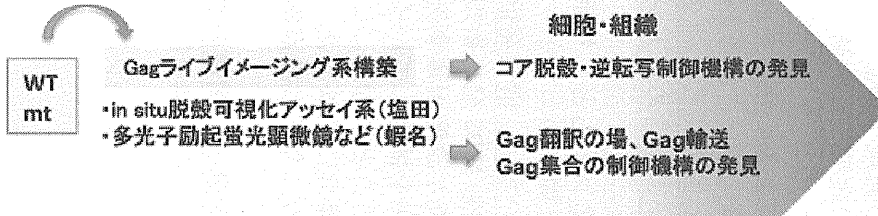
2015

2016

解析系構築・個別の分担研究開始 → 連携しながらデータ収集 → → → 公表 → 到達度検証

柱1. 複製研究

1. 宿主因子 (塩田、梁)
2. コア・粒子内HIV分子
 - ・カプシド(野間口、村上)
 - ・マトリックス(村上)
 - ・インテグラーゼ(増田)
 - ・Vpr(間)
 - ・RNA(櫻木)



機能発現・制御
機構の発見

Gag

柱2. 進化研究

配列、構造

計算科学、理論(佐藤)

- (1) 高次レベルの変化の制約の発見
 - ・分子動力学法
 - ・ランダム行列理論
- (2) 制約を破壊する変異の予測
 - ・ *in silico* mutagenesis

柱1. 機能アッセイ系(班員)
制約部位の生物学的役割の発見

変化の制約・未知
の機能の発見

柱3. 構造研究

柱1. 機能部位の発見
柱2. 制約部位の発見

計算科学(佐藤)

- (1) 動的構造特性の発見
- (2) 表面構造の化学的特性の発見
- (3) 多量体・複合体構造の物性の発見
 - ・分子動力学法など

クロスリンク産物の質量分析(増田)
多量体・複合体内の相互作用部位の検出

蛋白質大量発現系(梁)
構造解析サンプル調製

機能構造の物性と
化学的特性の発見

柱4. 有機化学研究など

柱1. 機能の発見
柱2. 制約・機能の発見
柱3. 機能構造の特性の発見

ケミカルバイオロジー(玉村)

Pharmacophore-based screening

計算科学(佐藤)

柱1. 機能アッセイ系(班員)
抗HIV活性と細胞毒性の評価

機能制圧法の
予備的検討

阻害法開発の実行可能性の検証
機能阻害法の開発基盤の構築

感染の予防・治療標的構造候補の発見

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

山梨学院大学 仲尾 唯治

研究分担者：沢田 貴志（港町診療所）、樽井 正義（慶應義塾大学）

1. 評価委員のコメントに対する取り組み（【疑問点、改善すべき点その他助言等】、【倫理性について改善を要する点】に対してのみ記述。6つの【評価できる点、推進すべき点】は省略。）
 - (1) <直近研究班との関係性や差異は？>：前研究班で得られた知見を元に、新予防指針に盛り込まれた施策をどのように実行に移していけるか検討することが今研究の骨子となる。
 - (2) <過去の研究成果の今研究への活用と、今研究による先行課題の克服？>：第1次研究班において早期受診を促す「新しい外国人 HIV 診療モデル」の抽出ができた。それをもとに、第2次研究班では介入研究や相談事例の分析を通して、診療困難要因の検討を都市部・農村部の比較で行い、提言書の作成とハンドブックの改訂を行った。今第3次研究班では、前研究で得られた知見や外国人をめぐる新たな動向が一般化できるかを、10数カ所の拠点病院での調査を通して検証を行う。また、受療の障害となっている言葉の壁や社会的立場による障壁に対応できるよう、実現可能な方策の検討を行う。そのために、自治体の施策や通訳システム等についての調査を行い、新予防指針に盛り込まれた施策の実現を目指す政策科学的研究を行う。
 - (3) <HIV 陽性者への研究成果の還元が円滑に実施されることを、具体的に確認できるように>：以前より、複数の NGO の相談事業と連携して研究活動を進めており、NGO を通じて医療機関や本人に情報提供がなされることで HIV 陽性者への研究成果の還元がなされると考えている。
 - (4) <中国人コミュニティ、中国の現場レベルでの HIV エイズ対策関係者との交流は？>：一昨年に引き続き、本年開催の ICAAP11 を利用して中国など東アジアを含めたアジア太平洋地域の情報収集と交流を行う。
 - (5) <各研究者のエフォートが 10 ポイントずつ下っているが？>：もとより手を抜くつもりはないが、数値に問題があるとの指摘を受け、前研究班体制時と同率のエフォートに訂正した。
 - (6) <前回は捕捉数も少なく、施策提言へつなぐ目的を達していない。情報発信も貧弱で厚労省の取り組みに貢献していない>：2009-2011 年 3 年間の HIV 陽性/AIDS 発症新規外国人登録数は 359 人である。必ずしも新規登録者とは限らないが、介入調査と診療困難事例調査を合わせるとほぼ同時期の前研究体制 3 年間に 124 人（29+95 人）の事例を捕捉している。日本で報告される外国人 HIV の 3 割を超える情報が研究班で把握されていることになる。こうした情報はサーベイランスには上がってこないものも含まれ、貴重であり提言に反映した。だが、診療困難事例調査では不完全な情報しか得られていない部分もあるため、今回は拠点病院での調査を通して弱点を補う計画をしている。
 - (7) <主任研究者と分担研究者の連携・社会学と臨床現場での活動との関連の強化を>：社会学（保健医療社会学）の特色を活かした調査を実施し、臨床現場との連携をはかる研究を計画している。
 - (8) <倫理委員会は通しているか>：7月に倫理委員会の承認を受けるべく、準備中である。

2. 研究計画の要約

《背景と研究目的》 2003年、タイで抗レトロウイルス剤治療が公的医療に組み込まれてから10年が経過した。この間、わが国における HIV 陽性外国人をめぐる状況にも大きな変化が生じていることを、先行研究が示している。その典型は、1990年代と異なり HIV 陽性外国人の大半が在留資格をもち、定住性が高く、居住地が地方まで拡大していることである。このため、予防指針の実現には各自治体レベルで外国人の HIV 対策が確実に実行できるよう体制を整えることが重要となっている。

また、出身国側の医療体制整備の影響もあり、都市部では初診時 CD4 値が著しく改善している医療機関が報告されている。他方、農村部での受診促進は困難であり、英語圏以外の国や地域の出身者、女性の間でさらに受診が遅れる傾向が見られる。だが、これらは限られた地域での傾向であり、全国的な傾向については知見が不十分である。サーベイランスによる情報についても、この数年は出身地域不明が大半を占め、状況の把握が困難となっている。

これまで、1999年と2002年に、主要な拠点病院を受診した外国人について出身地域などの属性や初診時 CD4 値を問う調査がなされたが、それ以来、同様の調査は行われていない。

そこで、基盤研究として本年度は10年ぶりとなる HIV 陽性外国人の受療動向調査を外国人集住地域を医療圏とする10数ヶ所の拠点病院を中心に実施する。これに基づき、以下の4つの研究を通して外国人へのエイズ予防指針の実効性を高めるための方策を a. 普及・啓発および教育に関する課題 b. 検査・相談体制の充実にに関する課題 c. 医療の提供に関する課題の3つの観点から検討する。

① 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

(a) 主要な10数ヶ所の拠点病院を受診した HIV 陽性外国人に関するレトロスペクティブな調査による、受診に影響する要因分析(1年度)、HIV 陽性外国人を担当する医療従事者への情報提供・支援を行う中での、外国人の受療行動阻害要因についての情報収集と分析(1-3年度)、(b) 医療機関の外国人対応力強化のための研修提供年間2回程度の開催と、医療機関に必要な支援策の分析(1-3年度)、(c) ピアグループによる外国人コミュニティへの効果的な情報提供について検討、ならびに自治体の普及活動への協力(1-3年度)、(d) これらに基づく、外国人の早期受診・受療継続実現のための具体的方法論を検討し、提言を行う(3年度)。

② 外国人 HIV 診療における医療通訳システムの開発に関する検討

通訳をめぐる問題が診療上どのような障害となっているか病院側の課題を聴取、検討し、医療現場への日常業務支援に役立つスキームを提供する。(e) 主要な10数ヶ所の拠点病院での通訳対応の現状や通訳利用による診療への効果についての検討(1-2年度)、(f) 重点自治体と外国人集住地域を管轄する自治体における通訳に関する取り組みの先進例・困難例調査(2-3年度)、(g) 普及可能な通訳提供の方法論を検討し、提言を行う(3年度目)。

③ 外国人に対する自治体のエイズ予防指針対応力強化に関する検討

予防指針の実施主体の多くは地方自治体に委ねられている。そのため、(h) 複数の自治体から予防指針実現上の課題についてヒアリングを実施(質的調査)(1年度)、(i) 重点自治体と外国人集住地域を管轄する自治体への予防指針実現上の課題について調査の実施(数的調査)(2-3年度)、(j) 自治体の予防指針実現に関わるプログラム開発と提言を行う(3年度)。

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

(k) 薬剤や医療機関についてなど、わが国における HIV 陽性外国人の出身国情報についての継続的収集とその刷新、提供(1-3年度)、(l) 国際社会への情報発信と連携(1-3年度)を行う。先行研究班による ICAAP10 での活動に引き続き、本年開催の ICAAP11 における研究発表と Community Forum, Asia-Pacific Village などでの国際社会との交流、情報収集を計画している。

なお、以上、4点についての研究成果は、適宜全国で開催する研修会を通して普及する(1-3年度)。また、最終年度には提言書のほか、『外国人医療相談ハンドブック—HIV 陽性者療養支援のために—』(仮題)の改訂に取りまとめ、ウェブ上にも掲載して広く利用者の便に供する(3年度)。

HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究 (H25・エイズ・指定-001)

研究代表者：国立病院機構仙台医療センター 伊藤俊広

① 評価委員のコメントに対する取り組み：疑問点、改善すべき点その他助言等

- ・東北、北陸ブロックへの研究費配分が他ブロックの数倍になるが、その理由が不明

東北ブロック（研究代表者所属）の経費内訳は 1）例年と同様のブロック経費、2）報告書印刷代、3）委託費、4）班会議開催費、5）診療体制分析研究経費、予備費となっております。研究費配分は各ブロックにおける患者数や研究内容（研修内容や実施回数など）により若干の上下はありますが、基本的に例年と大きな違いはなく、地域ごとの格差もないものと認識しています。

- ・格差のない医療体制の整備は喫緊の課題だが、ブロック、中核、拠点とピラミッド型構図になっていくことでいいのか。

本研究の究極の目的は、格差のない均てん化された HIV 診療を可能とする医療体制の整備であり、命令系統が加味されるようなピラミッド型の診療形態をめざしてはなりません。HIV 感染症というだけで診療を受けにくい現状から HIV 感染症をも含んだ全人的診療ができるような医療体制を構築し、他の疾患と同様、HIV 感染症についても一般診療を基本として必要に応じて専門的診療が行なわれる体制を確立していくことが本研究の達成目標とも言えます。

- ・一般医療機関での診療の拡大をどう図れるかが課題であると思うがそこはどのような戦略をたてるのか。ご指摘の通りと考えます。過去の当研究班の研究結果やその提言により、診療をささえる上で重要な診療報酬の改定（たとえばチーム医療加算、ウイルス疾患指導料加算など）・HIV 抗体検査実施あたりの条件緩和（性感染症確定診断→同疑いで検査可）・針刺し事故の労災認定、また post-exposure-prophylaxis ・感染症についての standard precaution の確立など一般診療は充分可能なレベルまで到達しているにもかかわらず診療圏の拡大が得られていません。背景としてあるのが HIV 感染症に対する差別・偏見、そしてそれに由来する診療経験の少なさであることが以前から指摘されています。現医療体制でそれらを払拭するには医療・介護施設間との積極的な研修会の開催・医療情報の提供と医療者間・医療施設間の信頼関係・連携の確立が今後も重要な戦略となります。

- ・HIV 陽性者の増加と高齢化をみすえた体制構築の実現可能な提言を出してほしい。
- ・エイズ予防指針に基づいた医療提供体制の整備に向けた研究を行うべきである。

治療の進歩により HIV 感染症の予後が改善され、陽性者の増加と高齢化がすすむのは明らかであります。エイズ予防指針に基づき研究を行ない、HIV 感染者の動向をみすえた医療体制の確立をめざして実現可能な提言を出せるよう努力してまいります。

② 研究計画

目的 1) 我が国における HIV 医療体制の現状把握のための基礎資料（各ブロック拠点病院、中核拠点病院、拠点病院の患者数や連携実績など）の収集、目的 2) 継続可能で格差のない HIV 医療体制の構築を図ること。基礎資料を基に、日本全体でみたデータの分析を行い、本邦における課題の抽出を行う。エイズ予防指針を踏まえた幅広く継続可能で格差のない HIV 医療体制の構築を目指して、より HIV 医療体制の裾野を広げる活動を行っていく。

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

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。また各地域の中核拠点病院等との連携を図っていく。エイズ予防指針を踏まえ、ACC・ブロック拠点-中核拠点等における病院連携、各地域内での病病・病診連携を促す。さらにブロック拠点病院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に対し研修会を実施することなどにより、連携を深め、継続可能な格差のない医療体制の構築を行う。また現在の地方医療における医師不足などに対処するため、中四国ブロックを中心として若手医療者育成研究をあわせて行う。

B) 専門職種による横断的なHIV医療体制整備

・医科診療体制整備

ブロック拠点病院におけるHIV診療について収集された基礎資料、ブロック毎の分析及び他の研究班の研究結果等を踏まえて日本全体のHIV医療体制の現状分析を行い、エイズ予防指針を踏まえた横断的な日本の状況を明らかにし、ブロック間で共通する課題を抽出する。

・歯科診療体制整備（前田）

歯科は個人開業医が多く、全国的には歯科診療の連携は十分とはいえない。歯科紹介システムには、いくつかの方法があるが、地域に適合した方法で整備していく。また、感染防止策の実施率の目標値を挙げて改善していく。さらに均てん化に向け中核拠点病院のネットワーク構築への助言・応援のため、都道府県単位で活動支援を行い、HIV感染者の歯科診療の実態調査を実施する。

・HIV医療包括ケア整備（池田、山中、田中、吉野）

コーディネーターナース・カウンセラー・ソーシャルワーカー・薬剤師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、診療報酬との評価を含めてより患者に利用しやすい体制を作っていく。また、患者の就労支援についても調査する。カウンセラー体制については今後のHIV感染者の増加をふまえ、院内カウンセラー等の活用も考慮した均てん化を、また薬害被害者へのカウンセリングについても視点に加え研究を進めていく。

C) HIV医療体制整備の構築支援

・医療経済を含んだHIV医療のあり方と費用対効果に関する研究；HIV早期発見・早期治療の費用対効果分析（小川）

医療経済の面からも理想的な医療を追及していくことはHIV医療においても重要である。たとえばHIV感染症の早期治療が費用対効果におよぼす影響について検討することによりHIV感染症対策に変化が生じる可能性がある。

・HIV診療における全身管理のための研究（湯永）

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、HIV診療現場への情報発信を行う。また、HIV感染症患者の全身管理のためには、院内他科との連携が不可欠であり、全国の中核拠点病院の他科連携状態あるいは準備状況について調査する。

・エイズ診療支援ネットワーク（A-net）構築に関する研究（照屋）

おもに薬害被害者を対象としたネットワーク構築である。本邦で最も早い時期にHIVに感染した人たちが治療経験や合併症などHIV感染症における新知見を最初に経験してきた。現状を把握しネットワークを構築することにより、患者・家族のQOLに寄与することができる。

・HIV感染者の挙児希望にかかるカウンセリング体制整備（山本）

挙児希望のあるHIV感染者等に対して、当事者がHIV感染症の特性を十分に理解したうえで適切な選択をすることができるようブロック拠点病院において挙児希望に関するカウンセリングの体制を整備する。

HIV 母子感染児における神経学的予後についての研究

国立国際医療研究センター 小児科 田中瑞恵

研究計画概要

ヒト免疫不全ウイルス(以後HIV)陽性妊婦からのHIV母子感染率は約30%といわれている。1994年に妊婦への抗HIV療法、選択的帝王切開、出生した児へのジドブジン (AZT) 予防投与からなる母子感染予防プロトコールが確立され、わが国でも母子感染予防法の普及によって、わが国のHIV母子感染率は0.5%と極めて低いレベルに改善した[1]。HIV感染児については長期にわたる抗ウイルス剤の内服により生命予後は劇的に改善されたが、HIVそのものや長期治療による成長・発達における影響はまだ未知な部分も多い。わが国ではエイズ対策研究事業として「HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」班(以後母子班)においてHIV陽性妊婦から出生した児の実態調査を行っている。平成23年度の研究報告では、HIV感染妊婦から出生した児の累計は486例となった。母子感染予防策が確立されて以降、感染例は減少しているが現在までに報告された感染は51例であった。しかし、発育発達についての詳細な調査は現在まで行われていない。

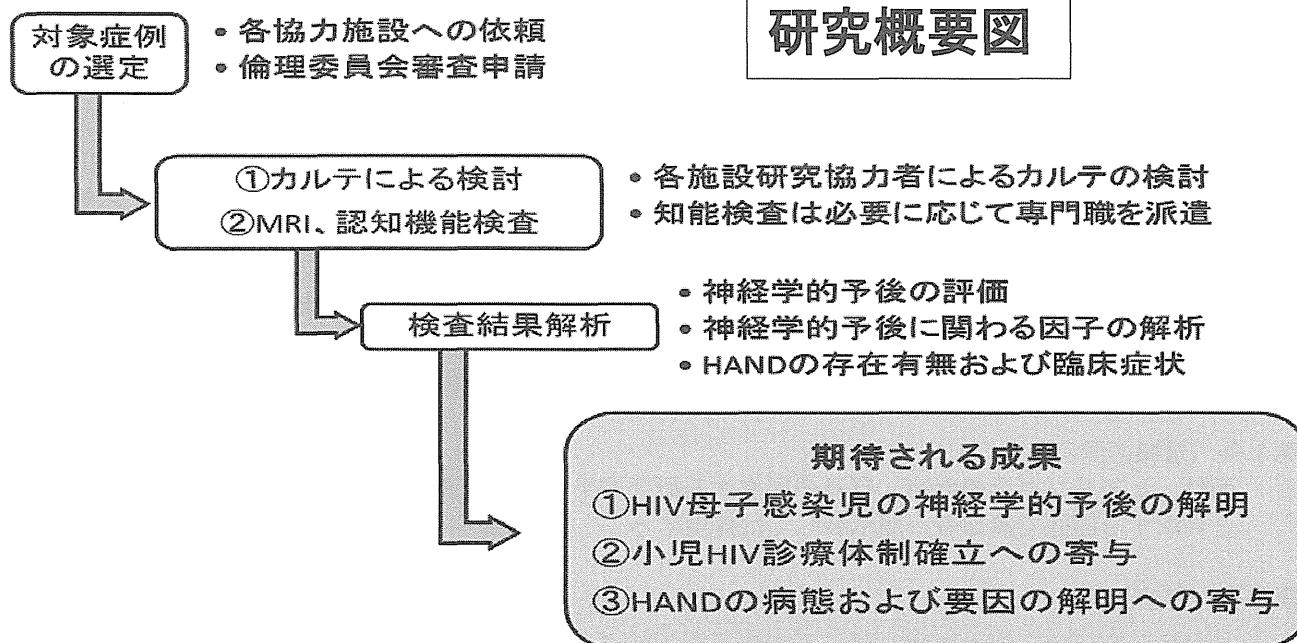
当院では2010年末までにHIV陽性妊婦から出生し、当院で経過観察しているHIV母子感染児が9例と我が国の小児HIV感染症の診療における拠点病院として豊富な臨床経験を有する。HIV母子感染児を対象に1999～2012年10月までの当院カルテを用いて後方視的に成長・発達および神経学的合併症の有無などの神経学的予後について検討したところ以下のような結果となった。感染児の場合、感染のコントロールが不良であると成長・発達に影響を及ぼすが、感染のコントロールが良好となるとともに成長・発達ともキャッチアップすることが示された。また、長期間にわたり感染コントロールが不良である場合は最終の成長にも影響を及ぼす可能性があることも示された。最終的に運動発達に異常を認めた例は認めなかった。IQ検査を施行した7例のうち、4例でIQ80以下の境界～軽度知能低下を認める結果であった。また、詳細をみると、検査例全例ではないが、言語性領域に比べ動作性領域で有意にIQが低い傾向があり、この有意差は治療によりIQ改善した場合でも両領域間での有意差が残ることも明らかとなった。また、MRIではサイトメガロウイルスによる石灰化1例、もやもや病1例、HIV感染による変化と考えられた点状高信号域を認めた1例の合計3例で異常を認めた。MRI異常はいずれも後天性ヒト免疫不全症候群(AIDS)発症例で認める結果となった。

成人HIV患者においてHIV関連認知障害(HAND)は大きな問題となっている。HANDとはHIV感染症に伴う認知機能障害の包括的名称である。皮質下性認知障害に特徴的な認知、運動、行動異常を中核症状とし、進行すると全般性認知症となる病態であるが、病態の詳細は依然として不明である。HANDには画像検査、髄液検査など診断特異的なものはなく、他の疾患の除外とHANDを指示する検査所見から診断する。神経心理学的検査はHAND診断に重要なツールで、言語/発語、注意/作業記憶、抽象化/遂行機能、記憶(学習と想起)、情報処理スピード及び運動スキルなどの認知領域に関する能力を検査する。ANRS CO3 試験ではフランスの一般市民では軽度の認知障害の頻度は6%に対し、HIV感染が良好にコントロールされた患者でも24%と高頻度に認めると報告されている[2]。現在まで小児例での検討はなく、小児HANDの診断基準等は存在しないが、当院の検討で、知能低下例の存在や動作性領域で有意にIQが低い傾向があることは成人のHANDの所見と一致しており、HIV母子感染児でもHANDが存在しうる可能性が示された。しかし、世界的な報告も少なく当院のみの検討では症例数が少ないためより多くの症例蓄積が必要と考えられた。

今回の研究はHIV母子感染児に対しカルテによる後方視的検討および新たにMRI検査・知能検査を施行することでわが国のHIV母子感染児の詳細な神経学的予後を明らかにすることを目的とする。この研究が施行されることでHIV母子感染児の神経学的予後が明らかであるばかりでなく、希少疾患であるため日本独自の診療指針などもなく、整備不十分であった小児HIV感染症の診療体制の確立や、成人を含めたHANDの病態や要因の解明にも寄与するものと考えられる。

3年の研究計画で、初年度に対象の選定をし、2年度に対象に対し調査を実施する。最終年度は解析を行い、わが国のHIV母子感染児の神経学的予後についてまとめる予定である。研究方法としては後ろ向き観察研究で行う。2010年末までに報告されているHIV感染児は51例である。経過観察継続不能例、研究承諾が得られない症例の存在を考え、30例程度を目標とする。具体的には平成25年度に厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」(以下母子班)と協働して対象の選定を行う。母子班より当課題で行う調査に協力可能な該当施設の情報を受け、対象に対して同意および主治医に研究協力者依頼する。研究協力者もしくは研究者による後方視的なカルテの検討および、知能検査・MRIを施行しHIV感染児の神経学的予後について様々な因子を検討・解析する。倫理面への配慮として、本研究は「疫学研究に関する倫理指針：平成20年12月1日一部改正」及びヘルシンキ宣言(2008年改訂)を遵守して実施する。

研究概要図



評価委員からのコメント

【評価できる点、推進すべき点】

- 成人に比べて情報不足の小児例についての神経学的予後調査で、重要と思われる。
- HIV感染児の神経学的な予後について詳細な検討を行うことを目的としており、今後厚生行政に貢献し得る課題である。
- 母子感染については、母、児双方の研究が必要であり、児側の研究としては評価できる。

【疑問点、改善すべき点その他助言等】

- 関連する研究班との情報交換等が必要ではないか。
- 個人からの申請であり、初年度に他研究班と共同で研究の予定とされているが、分担研究者等の構成が記載されていない。
- 申請書にある計画中のアンケート研究や本研究事業の母子感染班との関係が不明確である。
- 他班との関係性を明らかにした上で研究を開始すべきである。

評価委員からの疑問点、改善すべき点その他助言等に対する回答

- ご指摘の通り、申請書では母子感染班との関係について、記載なく混同した内容となっていました。
- 本研究主任研究者は、母子感染班の班員でもあり、母子感染班内で今年度予定している「HIV妊婦から出生した児の全国調査」の調査員であります。
- 本来であるならば、本研究は母子感染班内の調査の一環であるべき内容であるかとは思いますが、母子感染班はアンケート調査等による疫学研究班であり、今回のような追加検査を行う調査は難しく、資金的な面でも母子感染班内では、達成困難と考え、本研究を別の研究として申請しました。
- しかし、その一方で母子感染児を診察した経験のある医療機関の情報など、母子感染班のご協力も本研究を円滑に進める上では、必要不可欠と考えています。
- 本研究を開始するにあたり、母子感染班班長の塚原先生、母子感染班の小児科分担班長の外川先生にご相談させていただき、対象の選定について協働して行っていただくこととしました。また、研究結果については今後の母子感染班の研究にも貢献するものと考え、共有させていただくこととしています。

秘密保持契約書

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（以下「甲」という。）と エイズ対策研究事業 研究代表者_____（以下「乙」という。）とは、甲による平成 25 年度 エイズ対策研究事業研究計画ヒアリング会（以下「ヒアリング会」という。）において、エイズ対策研究事業、各研究代表者（以下「丙」という。）からの研究成果発表会において示される内容の取り扱いについて、以下の通り契約を締結する。

なお、ヒアリング会は各研究の計画を開示し、研究者間の相互理解を深めると共に研究課題間の調整、研究協力の検討などを行うと共に、評価委員による評価のための情報とすることを目的に、厚生労働省 疾病対策課担当官、評価委員、各研究代表者の参加により、甲が開催するものである。

第 1 条（情報の開示）

丙は、ヒアリング会のため、自己の保有する研究成果・研究計画に関する機密情報を、自ら合理的と判断する範囲で参加者へ開示若しくは提供する。

第 2 条（秘密情報）

本契約において、秘密情報とは、本目的のため又はこれに関連して、乙が丙より開示若しくは提供され、又は知得したものの一切の情報をいう。

2. 前項にかかわらず、次の各号のいずれかに該当することを、乙が証明することができる情報は前項の秘密情報の定義からは除く。
 - (1) 丙から開示又は提供を受けた時点において、既に公知であったもの
 - (2) 丙から開示又は提供を受けた後に、自らの責めによらずして公知となったもの
 - (3) 丙から開示又は提供を受けた時点において、既に自ら保有していたもの
 - (4) 丙から開示又は提供を受けた後に、正当な権限を有する第三者から秘密保持義務を伴わず適法に取得したもの
 - (5) 秘密情報を使用又は参照することなく、独自に開発したもの

第 3 条（秘密保持）

乙は、秘密情報を秘密として扱うものとし、丙の事前の書面による承諾なしに、これを第三者に開示、提供又は漏洩してはならない。

2. 前項にかかわらず、乙は、法令、規則又は行政機関、裁判所その他の公的機関若しくは証券取引所により秘密情報を開示することを命令、指示又は要求された場合、当該命令等の範囲内に限って、当該開示を行うことができる。但し、当該開示を行うときは、乙は事前に丙に対してその旨を通知して対応につき協議するとともに、秘密情報の秘密性が可能な限り保持されるよう相当な措置を講じなければならない。

第 4 条（秘密情報の取扱い）

乙は、善良な管理者の注意をもって秘密情報を保管及び管理する。

2. 乙は、自らの研究組織において、秘密情報の開示又は提供を受ける者の範囲を、本目的又は本契約履行のために必要な最小限に限定しなければならない。
3. 乙は、丙の事前の書面による承諾なしに、本目的履行のために必要な範囲を超えて、秘密情報の全部又は一部を複製又は複製してはならない。

第 5 条（目的外使用禁止）

乙は、丙の事前の書面による承諾なしに、本目的履行以外の目的に秘密情報の全部又は一部を用いてはならない。

第 6 条（秘密情報の返還）

乙は、丙から要請があったときは、全ての秘密情報（その複写物及び複製物を含む。）を速やかに甲に返還する。甲は乙から返還された機密情報を丙へ返還する。なお、物理的な返還が不可能な状態で保存されている秘密情報については、復元不可能な態様にて、これが保存された媒体を廃棄するか、これを保存した媒体から消去する。

第7条（無体財産権等）

本契約のもとの秘密情報の開示又は提供は、丙から乙に対する、秘密情報にかかる特許、実用新案、ノウハウその他の無体財産権の譲渡又は実施権の許諾を伴うものではない。

第8条（譲渡禁止）

乙及び丙は、甲の事前の書面による承諾なくして、本契約に基づく権利若しくは義務の全部若しくは一部又は本契約上の地位を第三者に譲渡し、承継させてはならない。

第9条（有効期間）

本契約は、2013年6月15日に発効し、2014年3月31日まで有効とする。但し、本契約終了後といえども、第3条及び第5条は本契約終了後10年間、第6条はその定める義務の履行が完了するまで、第7条、第8条及び第11条は期限を定めることなく、なお有効に存続する。

第10条（規定外事項）

本契約に定めのない事項又は本契約の解釈に疑義が生じた事項については、甲乙丙信義誠実の精神に則り協議し決定する。

第11条（合意管轄）

本契約に関して生じた甲乙丙間の一切の紛争については、東京地方裁判所を第一審の専属的合意管轄裁判所とする。

本契約締結の証として本書2通を作成し、甲乙記名押印（または自署署名）の上各1通を保有するものとする。

2013年 6月13日

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

東京都新宿区西新宿6-7-1

甲： 東京医科大学 臨床検査医学講座
主任教授 福武 勝幸 印

ご住所

乙： ご所属

ご署名

平成25年度 エイズ対策研究事業 研究成果発表会 プログラム

平成26年2月8日(土) 会場 第一研究教育棟 4階 第2講堂

9:20-9:30 開会 福武勝幸 (企画・評価班 研究代表者)
 挨拶 倉田 毅 (企画・評価班 研究協力者)(評価委員会 委員長)
 山本 あや (厚生労働省健康局疾病対策課)

	研究代表者名	課 題 名	研究期間
(1)	9:30-9:45 柳澤 如樹	わが国のHIV感染者における慢性腎臓病の有病率と予後に関する研究	24-26
(2)	9:45-10:00 中道 一生	HIV陽性者における進行性多巣性白質脳症に対する高精度検査技術の開発および診断への応用	24-26
(3)	10:00-10:15 俣野 哲朗	HIV持続感染成立機構とその防御機序に関する研究	24-26
(4)	10:15-10:30 江口 晋	血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者の肝移植適応に関する研究	24-26
(5)	10:30-10:45 木原 雅子	複合予防戦略による多様な若者を対象とした予防啓発手法の開発・普及に関する社会疫学的研究	24-26
(6)	10:45-11:00 安岡 彰	ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究	24-26
11:00-11:10 休憩			
(7)	11:10-11:25 渦永 博之	安全かつ効果的な抗HIV療法開発のための研究	23-25
(8)	11:25-11:40 片野 晴隆	エイズ患者におけるカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスが原因となる疾患の発症機構の解明と予防および治療法に関する研究	23-25
(9)	11:40-11:55 明里 宏文	HIV-1感染・発症霊長類モデル研究:宿主内因性及び獲得免疫解析に基づく前臨床評価システムの最適化	23-25
(10)	11:55-12:10 宮澤 正顯	APOBEC3分子のタンパク質レベルの機能性多型を基礎としたHIV-1複製抑制機構の分子基盤の解明	23-25
12:10-12:40 昼食			
(11)	12:40-12:55 日高 庸晴	HIV感染予防対策の個別施策層を対象にしたインターネットによるモニタリング調査・認知行動理論による予防介入と多職種対人援助職による支援体制構築に関する研究	23-25
(12)	12:55-13:10 市川 誠一	MSMのHIV感染対策の企画、実施、評価の体制整備に関する研究	23-25
(13)	13:10-13:25 塚原 優己	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	24-26
(14)	13:25-13:40 坂田 洋一	血友病とその治療に伴う合併症の克服に関する研究	24-26
(15)	13:40-13:55 足立 昭夫	抗ウイルス宿主因子を基盤とする新規抗HIV戦略の開発・確立に向けた系統的研究	24-26
(16)	13:55-14:10 滝口 雅文	HIV-1の薬剤・免疫耐性変異獲得機序の解明と新規治療法を目指した基盤的研究	24-26
14:10-14:20 休憩			
(17)	14:20-14:35 横田 恭子	HIVの潜伏・再活性化および慢性的免疫活性化を左右する細胞因子・免疫応答の解明とその制御	24-26
(18)	14:35-14:50 加藤 真吾	HIV検査相談の充実と利用機会の促進に関する研究	24-26
(19)	14:50-15:05 木原 正博	高リスク層のHIV感染監視と予防啓発及び内外のHIV関連疫学動向のモニタリングに関する研究	24-26
(20)	15:05-15:20 嶋田 憲司	地方公共団体及びNGO連携による個別施策層を含めたHIV対策に関する研究	24-26
15:20-15:30 休憩			
(21)	15:30-15:45 樽井 正義	地域においてHIV陽性者等のメンタルヘルスを支援する研究	24-26
(22)	15:45-16:00 木村 哲	血液凝固因子製剤によるHIV感染被害者の長期療養体制の整備に関する患者参加型研究	24-26
(23)	16:00-16:15 白阪 琢磨	HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究	24-26
	16:15-16:30 講評	倉田 毅 (企画・評価班 研究協力者) (評価委員会 委員長) 山本 あや (厚生労働省健康局疾病対策課)	
	16:40 閉会	福武勝幸 (企画・評価班 研究代表者)	

※ 一人発表10分、質疑応答 5分 計15分

抄録報告

平成25年度開始課題

厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業
平成25年度 研究成果発表会
プログラム・抄録集

日時) 平成26年2月8日(土) 9:20-16:40

場所) 東京医科大学病院
第一研究教育棟 4階 第2講堂
東京都新宿区西新宿 6-7-1
電話:03(3342)6111

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
TEL: 03-3342-6111 FAX:03-3340-5448
E-mail: fukutake@tokyo-med.ac.jp

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

平成25年度 エイズ対策研究事業 研究成果発表会 抄録集 目次

平成25年度 エイズ対策研究事業 研究成果発表会 プログラム

1

	研究代表者名	課 題 名	ページ
(1)	9:30-9:45 柳澤 如樹	わが国のHIV感染者における慢性腎臓病の有病率と予後に関する研究	2-5
(2)	9:45-10:00 中道 一生	HIV陽性者における進行性多巣性白質脳症に対する高精度検査技術の開発および診断への応用	6-9
(3)	10:00-10:15 俣野 哲朗	HIV持続感染成立機構とその防御機序に関する研究	10-13
(4)	10:15-10:30 江口 晋	血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者の肝移植適応に関する研究	14-17
(5)	10:30-10:45 木原 雅子	複合予防戦略による多様な若者を対象とした予防啓発手法の開発・普及に関する社会疫学的研究	18-21
(6)	10:45-11:00 安岡 彰	ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究	22-25
(7)	11:10-11:25 瀧永 博之	安全かつ効果的な抗HIV療法開発のための研究	26-29
(8)	11:25-11:40 片野 晴隆	エイズ患者におけるカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスが原因となる疾患の発症機構の解明と予防および治療法に関する研究	30-33
(9)	11:40-11:55 明里 宏文	HIV-1感染・発症霊長類モデル研究:宿主内因性及び獲得免疫解析に基づく前臨床評価システムの最適化	34-37
(10)	11:55-12:10 宮澤 正顯	APOBEC3分子のタンパク質レベルの機能性多型を基礎としたHIV-1複製抑制機構の分子基盤の解明	38-41
(11)	12:40-12:55 日高 庸晴	HIV感染予防対策の個別施策層を対象にしたインターネットによるモニタリング調査・認知行動理論による予防介入と多職種対人援助職による支援体制構築に関する研究	42-45
(12)	12:55-13:10 市川 誠一	MSMのHIV感染対策の企画、実施、評価の体制整備に関する研究	46-49
(13)	13:10-13:25 塚原 優己	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	50-53
(14)	13:25-13:40 坂田 洋一	血友病とその治療に伴う合併症の克服に関する研究	54-57
(15)	13:40-13:55 足立 昭夫	抗ウイルス宿主因子を基盤とする新規抗HIV戦略の開発・確立に向けた系統的研究	58-61
(16)	13:55-14:10 滝口 雅文	HIV-1の薬剤・免疫耐性変異獲得機序の解明と新規治療法を目指した基盤的研究	62-65
(17)	14:20-14:35 横田 恭子	HIVの潜伏・再活性化および慢性的免疫活性化を左右する細胞因子・免疫応答の解明とその制御	66-69
(18)	14:35-14:50 加藤 真吾	HIV検査相談の充実と利用機会の促進に関する研究	70-73
(19)	14:50-15:05 木原 正博	高リスク層のHIV感染監視と予防啓発及び内外のHIV関連疫学動向のモニタリングに関する研究	74-77
(20)	15:05-15:20 嶋田 憲司	地方公共団体及びNGO連携による個別施策層を含めたHIV対策に関する研究	78-81
(21)	15:30-15:45 樽井 正義	地域においてHIV陽性者等のメンタルヘルスを支援する研究	82-85
(22)	15:45-16:00 木村 哲	血液凝固因子製剤によるHIV感染被害者の長期療養体制の整備に関する患者参加型研究	86-89
(23)	16:00-16:15 白阪 琢磨	HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究	90-93

※ 一人発表10分、質疑応答 5分 計15分

平成25年度 エイズ対策研究事業 研究成果発表会 プログラム

平成26年2月8日(土) 会場 第一研究教育棟 4階 第2講堂

9:20-9:30 開会 福武勝幸 (企画・評価班 研究代表者)
挨拶 倉田 毅 (企画・評価班 研究協力者)(評価委員会 委員長)
山本 あや (厚生労働省健康局疾病対策課)

	研究代表者名	課 題 名	研究期間
(1)	9:30-9:45 柳澤 如樹	わが国のHIV感染者における慢性腎臓病の有病率と予後に関する研究	24-26
(2)	9:45-10:00 中道 一生	HIV陽性者における進行性多巣性白質脳症に対する高精度検査技術の開発および診断への応用	24-26
(3)	10:00-10:15 俣野 哲朗	HIV持続感染成立機構とその防御機序に関する研究	24-26
(4)	10:15-10:30 江口 晋	血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者の肝移植適応に関する研究	24-26
(5)	10:30-10:45 木原 雅子	複合予防戦略による多様な若者を対象とした予防啓発手法の開発・普及に関する社会疫学的研究	24-26
(6)	10:45-11:00 安岡 彰	ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究	24-26
11:00-11:10 休憩			
(7)	11:10-11:25 渦永 博之	安全かつ効果的な抗HIV療法開発のための研究	23-25
(8)	11:25-11:40 片野 晴隆	エイズ患者におけるカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスが原因となる疾患の発症機構の解明と予防および治療法に関する研究	23-25
(9)	11:40-11:55 明里 宏文	HIV-1感染・発症霊長類モデル研究:宿主内因性及び獲得免疫解析に基づく前臨床評価システムの最適化	23-25
(10)	11:55-12:10 宮澤 正顯	APOBEC3分子のタンパク質レベルの機能性多型を基礎としたHIV-1複製抑制機構の分子基盤の解明	23-25
12:10-12:40 昼食			
(11)	12:40-12:55 日高 庸晴	HIV感染予防対策の個別施策層を対象にしたインターネットによるモニタリング調査・認知行動理論による予防介入と多職種対人援助職による支援体制構築に関する研究	23-25
(12)	12:55-13:10 市川 誠一	MSMのHIV感染対策の企画、実施、評価の体制整備に関する研究	23-25
(13)	13:10-13:25 塚原 優己	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	24-26
(14)	13:25-13:40 坂田 洋一	血友病とその治療に伴う合併症の克服に関する研究	24-26
(15)	13:40-13:55 足立 昭夫	抗ウイルス宿主因子を基盤とする新規抗HIV戦略の開発・確立に向けた系統的研究	24-26
(16)	13:55-14:10 滝口 雅文	HIV-1の薬剤・免疫耐性変異獲得機序の解明と新規治療法を目指した基盤的研究	24-26
14:10-14:20 休憩			
(17)	14:20-14:35 横田 恭子	HIVの潜伏・再活性化および慢性的免疫活性化を左右する細胞因子・免疫応答の解明とその制御	24-26
(18)	14:35-14:50 加藤 真吾	HIV検査相談の充実と利用機会の促進に関する研究	24-26
(19)	14:50-15:05 木原 正博	高リスク層のHIV感染監視と予防啓発及び内外のHIV関連疫学動向のモニタリングに関する研究	24-26
(20)	15:05-15:20 嶋田 憲司	地方公共団体及びNGO連携による個別施策層を含めたHIV対策に関する研究	24-26
15:20-15:30 休憩			
(21)	15:30-15:45 樽井 正義	地域においてHIV陽性者等のメンタルヘルスを支援する研究	24-26
(22)	15:45-16:00 木村 哲	血液凝固因子製剤によるHIV感染被害者の長期療養体制の整備に関する患者参加型研究	24-26
(23)	16:00-16:15 白阪 琢磨	HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究	24-26
	16:15-16:30 講評	倉田 毅 (企画・評価班 研究協力者) (評価委員会 委員長) 山本 あや (厚生労働省健康局疾病対策課)	
	16:40 閉会	福武勝幸 (企画・評価班 研究代表者)	

※ 一人発表10分、質疑応答 5分 計15分

抄録報告

平成25年度開始課題

研究課題：わが国の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率と予後に関する研究

課題番号：H24-エイズ-若手-001

研究代表者：柳澤 如樹（東京都立駒込病院感染症科 医員）

研究分担者：村松 崇（東京医科大学臨床検査医学科 助教）、山元 泰之（東京医科大学臨床検査医学科 准教授）、味澤 篤（東京都立駒込病院感染症科 部長）、安藤 稔（東京都立駒込病院腎臓内科 部長）、新田 孝作（東京女子医科大学腎臓内科 主任教授）

1. 研究目的

抗 HIV 薬による多剤併用療法 (ART) が HIV 感染者の長期生存を可能にしたことにより、日常診療では感染症のコントロールだけでなく、慢性期合併症にも注意が必要である。中でも慢性腎臓病 (CKD) は見落とされやすい合併症であるが、高血圧、貧血、脳心血管障害 (CVD) などの発症と生命予後に密接な関連をもつことが次々に明らかにされた。HIV 感染者の CKD 発症には、患者の高齢化や高血圧、脂質異常症、糖尿病の合併、また代表的 ART 薬であるテノホビルの腎毒性などが複合的に関わっていることから、今後本邦における HIV 感染者の CKD 有病率は、欧米諸国と同様に増加することが十分予想される。従って、HIV 感染者の CKD 研究の必要性と重要性はきわめて高いと考えられる。しかし、本邦における HIV 感染者の CKD に関するデータは乏しく、その有病率と臨床病像の特徴、予後との関連について十分に研究されていない。また、本邦では HIV 陽性透析患者が、必ずしも一般透析クリニックで抵抗なく受け入れられているわけではない。今後この点が社会問題化する可能性がある。そこで、2010 年 11 月に日本透析医会・日本透析医学会が「HIV 感染患者透析医療ガイドライン」を上梓した経緯がある。

上記の点を鑑み、本研究では①HIV 感染者における CKD の有病率を多施設で調査する、②HIV 陽性透析患者の実態を把握する、③HIV 感染者の CKD およびその関連因子が予後に与える影響を検討することを目的とする。

2. 研究方法

①「HIV 感染者における CKD の有病率」

主たる研究機関や協力医療機関からデータを収集する。年齢、血清クレアチニン値、蛋白尿を用いて、本邦における HIV 感染者の CKD 有病率を算出する。加えて、2012 年に本邦で新たに発表された CKD の CGA 分類を用いて有病率を調査し、従来のステージ分類と比較を行う。

②「HIV 陽性透析患者の実態」

全国の一般透析クリニックに対して、アンケート調査を実施する。調査にあたっては、日本透析学会に協力を依頼し、全国の透析施設の名簿を用いて、調査用紙を郵送する。

③HIV 感染者の腎臓障害が予後に与える影響について

CKD のステージ分類と CGA 分類を用いて、それぞれの群に属する患者の複合アウトカム（総原因死亡、腎機能低下、CVD 合併など）を前向きに統計解析する。更に、腎臓障害の指標としてのアルブミン尿や血清シスタチン C の値が予後に及ぼす影響を検討する。

（倫理面への配慮）

血液データの採取、採尿に当たっては研究の方法・意義を十分に説明後、患者情報保護を遵守し、同意を得る。本研究における個人識別情報は当施設において厳重に管理する。他施設からの情報提供は、患者氏名、カルテ番号、生年月日等は伏せ、連結可能匿名化を行う。また、成果の発表に際しても個人が特定されるような情報は一切公表しないなど細心の配慮を行う。

3. 研究結果

①「HIV 感染者における CKD 有病率」

東京都内の 5 施設（東京都立駒込病院、東京医科大学病院、東京大学医科学研究所附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、東京女子医科大学病院）で、HIV 感染者 2135 例を対象とした CKD 有病率の横断的調査を実施した。本研究では、CKD ステージ 1-5 および 3 以上の有病率はそれぞれ 15.8%と 9.6%であった。蛋白尿 ($\geq 1+$) の有病率は 8.9%であった。CGA 分類では緑、黄、橙、赤の各ステージの有病率が、それぞれ 84.2%、12.4%、1.8%、1.6%であった。CGA 分類を用いた場合、従来のステージ分類と比較してハイリスク群 (CGA 分類、橙+赤; ステージ分類、3 以上) の有病率は大幅に減少した (9.6% vs. 3.4%)。また CGA 分類では、重症度の増加に伴い、高血圧、糖尿病、C 型肝炎、脂質異常症など、腎臓障害のリスク因子である疾患の合併率が高くなり、CD4 陽性リンパ球数、ヘモグロビン値、テノホビル使用率は減少することが示された。尿中アルブミン排泄量 $\geq 30\text{mg/g}$ は 14.5% (287/1976) で、血清シスタチン C 値上昇 ($\geq 1.0\text{mg/L}$) は 11.2% (239/1946) で認められた。

② HIV 陽性透析患者の実態調査

日本透析医学会施設会員名簿（2012 年度版）に記載さ

れている全国 3845 の透析施設を対象にアンケート調査を実施した（1951 施設より回収、回収率 50.7%）。維持透析患者 176,839 例中、透析を実施している HIV 感染者は 42 例であった（有病率 0.024%）。また、96 施設（2.9%）が HIV 陽性透析患者の受け入れ経験があり、そのうち 78.1% が今後も受け入れる意向を示した。一方、これまで HIV 陽性者を受け入れたことがない 1851 施設のうち、55.3% が今後も受け入れることが難しいと回答した。受け入れが難しい理由として、「より具体的な HIV 陽性患者に対する透析対応マニュアルが未整備だから」が最も多かった。

③ HIV 感染者の腎臓障害が予後に対する影響について

HIV 感染者 661 例を対象とした 4 年間の前向き研究では、従来の CKD ステージ分類より、CGA 分類が予後予測能に優れていることが示された。加えて、推定糸球体濾過量値（eGFR）の計算には、血清シスタチン C 値を用いることで、予後予測の精度を更に高められる可能性が示唆された。また、アルブミン尿や血清シスタチン C 値の上昇は、それぞれ CVD とがん発生に関連を認めた。

4. 考察

本研究では、CGA 分類を HIV 感染者に適応することで、真にハイリスクと考えられる HIV-CKD 患者を絞り込める可能性があることを示した。また、血清シスタチン C を用いて計算した eGFR 値を用いることで、予後予測の精度を更に高められることが示唆された。シスタチン C は主に腎機能の指標として用いられるが、慢性炎症を反映するバイオマーカーであるという特徴を合わせもつ。慢性炎症はがんや CVD の発生と密接に関連するため、シスタチン C は腎機能の指標以上の臨床的な意味合いをもつ可能性がある。一方、シスタチン C は HIV-RNA 量に影響されることが報告されているため、HIV 感染者におけるその有用性に関しては、今後更なる検証が必要である。

本邦の一般人口 332,174 例（平均年齢 63.6 歳；CKD ステージ 3 以上、14.5%）を対象とした調査では、蛋白尿の有病率は 5.4%であった。一方、本研究で対象となった HIV 感染者は、平均年齢が若く（44.5 歳）、腎障害を有する割合も低かった（ステージ 3 以上、9.6%）にも関わらず、蛋白尿の有病率が 8.9%と、一般人の報告よりも高いことが特徴的であった。この原因として、①HIV 感染者は、同世代の非 HIV 感染者と比較して、糖尿病や高血圧の有病率が高いこと、②HIV 感染そのものが蛋白尿発現のリスクであること、が考えられた。HIV 感染者では蛋白尿の有病率が高いことに鑑みると、早期に腎臓障害を発見するためには、血清のクレアチニンのみで判断するのではなく、蛋白尿の存在を認知することが重要である。

本研究により、本邦における HIV 陽性透析患者の概数と有病率を推定することができた。それは、欧米諸国で報告されている約 1%に比べ、1/50 以下のかかなり低値であった。また、HIV 治療の継続と一般透析クリニックでの患者受け入れ難の問題もあり、HIV 陽性透析患者は東京を中心とした都会に多く生活していた。

5. 自己評価

1) 達成度について

本研究は、HIV 感染者 2135 例を対象とした多施設調査であり、わが国の HIV-CKD の現状を明らかにしたことは医学的にも社会的にも意義深い。また、一般人口と比較して、HIV 感染者の蛋白尿有病率は高いという疫学的な情報が得られたことは、HIV の CKD 診療を担う臨床医にとって貴重な情報と言える。本邦初となる、わが国の維持透析患者における HIV 感染症の有病率を明らかにしたことは評価でき、本研究結果が HIV 感染者の透析医療の社会問題に対応する際の一助になる可能性がある。本研究班の目的を期間内に達成し、それらの研究成果を国内外の学会や論文で報告できたことも成果としてあげられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究により得られた「本邦の多施設共同研究による正確な CKD 有病率」のデータは、厚生労働省疾病対策課が現在必要としている、「今後数年間の HIV 感染透析患者の増加動態」を把握するのに有用なデータを提供するものであり、この分野での厚生労働行政の今後の施策設定にも活用できる可能性を持つ。また、本研究結果に基づき、透析従事者の HIV に関する理解を深め、透析施設における HIV 感染者の受け入れがスムーズに行われ、全国どこでも透析医療が確保できることが期待される。

3) 今後の展望について

HIV 感染者の CKD 合併は、高齢化に伴ってこれまで以上に重要、かつ、深刻な課題になることが予想される。本研究班は今年度で終了するが、引き続きこの課題に取り組む予定である。

6. 結論

わが国の HIV 感染者における CKD の有病率を明らかにした。CGA 分類を適応すると、ハイリスク群に属する HIV-CKD 患者の有病率は低下するものの、予後予測能は高まることが示された。本邦の維持透析患者における HIV 感染症の有病率は推定 0.024%であった。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特になし

研究発表 わが国の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率と予後に関する研究

研究代表者

柳澤 如樹（東京都立駒込病院感染症科 医員）

原著論文による発表

欧文

- 1) Yanagisawa, N., Muramatsu, T., Yamamoto, Y., Tsuchiya, K., Nitta, K., Ajisawa, A., Fukutake, K., Ando, M. Classification of human immunodeficiency virus-infected patients with chronic kidney disease using a combination of proteinuria and estimated glomerular filtration rate. Clin Exp Nephrol. 2013 Aug 17.
- 2) Yanagisawa, N., Ando, M., Tsuchiya, K., Nitta K. Impact of cystatin C elevation and albuminuria on probability of adverse outcomes in HIV-infected men receiving HAART. Clin Nephrol. 2013 May;79(5):362-9.

和文

- 1) 柳澤如樹、味澤篤、安藤稔. HIV 感染者における慢性腎臓病. 日本エイズ学会誌 2013; 15(2):63-70.

口頭発表

海外

- 1) Yanagisawa, N., Ando, M., Tsuchiya, K., and Nitta, K. Clinical usefulness of KDIGO 2012 CKD Classification in an HIV Population: A Multicenter study in Japan. American Society of Nephrology Kidney Week 2013 Annual Meeting. November 7-10, 2013, Atlanta, USA.
- 2) Yanagisawa, N., Muramatsu, T., Koibuchi, T., Inui, A., Ainoda, Y., Naito, T., Yamamoto, Y., Nitta, K., Ajisawa, A., Fukutake, K., Iwamoto, A., Ando, M. Prevalence of chronic kidney disease among HIV-infected individuals in Japan: a multicenter study based on the 2012 KDIGO classification. The Infectious Diseases Society of America ID Week. October 2-6, 2013, San Francisco, USA.
- 3) Yanagisawa, N., Ando, M., Ajisawa, A., Tsuchiya, K., and Nitta, K.. Estimated glomerular filtration rate based on serum cystatin C provides prognostic information beyond its role as an index of kidney function. 50th ERA-EDTA Congress. May 24-27, 2013, Istanbul, Turkey.

国内

- 1) 柳澤如樹、村松崇、鯉渕智彦、乾啓洋、相野田祐介、内藤俊夫、山元泰之、新田孝作、味澤篤、福武勝幸、岩本愛吉、安藤稔. 本邦の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率 -新分類を用いた多施設共同調査-. 第 27 回日本エイズ学会学術集会総会、2013、熊本.
- 2) 柳澤如樹、安藤稔、菅沼明彦、今村顕史、味澤篤. HIV 感染者における血清シスタチン C に基づく推算糸球体濾過量値の有用性. 第 87 回日本感染症学会学術講演会、2013、横浜.

研究分担者

村松 崇（東京医科大学臨床検査医学科 助教）、山元 泰之（東京医科大学臨床検査医学科 准教授）、味澤 篤（東京都立駒込病院感染症科 部長）、安藤 稔（東京都立駒込病院腎臓内科 部長）、新田 孝作（東京女子医科大学腎臓内科 主任教授）

原著論文による発表

和文

- 1) 村松崇、柳澤如樹、近澤悠志、清田育男、四本美保子、大瀧学、尾形享一、萩原剛、鈴木隆史、菅沼明彦、今村顕史、天野景裕、山元泰之、新田孝作、味澤篤、福武勝幸、安藤稔. 本邦の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率 -2 施設での調査結果-. 感染症学雑誌 2013; 87(1):14-21.
- 2) 村松崇、山元泰之. HIV 感染者と骨粗鬆症. 日本エイズ学会誌 2013; 15(2):71-77.

口頭発表

海外

- 1) Ando, M., Yanagisawa, N., Ajisawa, A., Tsuchiya, K., and Nitta, K. Validation of risk category system combining albuminuria and estimated glomerular filtration rate in Japanese HIV-infected patients. World Congress of Nephrology. May 31- June 4, 2013, Hong Kong.

国内

- 1) 安藤稔、柳澤如樹、原正樹、味澤篤、土谷健、新田孝作. HIV 感染者における慢性腎臓病 CGA 分類とその有用性の検証. 第 56 回日本腎臓学会、2013、東京.
- 2) 原正樹、柳澤如樹、菅沼明彦、土谷健、新田孝作、安藤稔. HIV 患者の CKD とアタザナビル間質性腎炎の関連. 第 56 回日本腎臓学会、2013、東京.
- 3) 多賀麻里絵、原正樹、能木場宏彦、森戸卓、原正樹、岩佐悠子、比島恒和、安藤稔. 結晶成分を含む肉芽腫形成が特徴的な尿細管間質性腎炎を呈した HIV 症例. 第 43 回日本腎臓学会東部学術大会、2013、東京.
- 4) 大西舞、能木場宏彦、森戸卓、原正樹、岩佐悠子、比島恒和、安藤稔. HIV 患者に発症した微小変化群ネフローゼに対し LDL 吸着療法が著効した 1 例. 第 43 回日本腎臓学会東部学術大会、2013、東京.
- 5) 関谷綾子、柳澤如樹、菅沼明彦、今村顕史、片柳直子、坂野康昌、味澤篤、久保田憲. HIV 男性患者における骨代謝異常と性腺機能低下症の検討. 第 27 回日本エイズ学会学術集会総会、2013、熊本.
- 6) 村松崇、山元泰之、一木昭人、近澤悠志、備後真登、塩塚美歌、丹羽一貴、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. 高齢 HIV 感染者における骨密度の経時的変化. 第 27 回日本エイズ学会学術集会総会、2013、熊本.
- 7) 村松崇、山元泰之、一木昭人、近澤悠志、備後真登、塩塚美歌、丹羽一貴、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. 当科における HIV 感染者の慢性腎臓病の有病率および腎関連検査の経時的変化. 第 27 回日本エイズ学会学術集会総会、2013、熊本.

研究課題：HIV陽性者における進行性多巣性白質脳症に対する高精度検査技術の開発および診断への応用

課題番号：H24-エイズ-若手-002

研究代表者：中道 一生（国立感染症研究所ウイルス第一部 主任研究官）

研究分担者：なし（研究代表者が単独で実施）

1. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)は、ポリオマウイルス科のJCウイルス(JCV)に起因する脱髄疾患であり、患者の約30~50%をHIV陽性者が占める。JCVは多くの成人に持続感染しており、免疫抑制に伴って変異型ウイルスが出現し、大脳等を破壊する。治療がなされない場合、ほぼ全ての患者が発症から6ヶ月以内に死に至る。PMLの診断では脳脊髄液を用いたJCVゲノムDNAのPCR検査が有効である。また、近年では高感度な定量的リアルタイムPCRを用いた検査系が数多く開発され、PMLの診断技術の主流を占めている。

しかし、この手法では、健常人を含めて幅広く持続感染しているアーキタイプJCVと、PMLにおいて出現する変異型JCVとを判別することが困難である。また、JCV陽性検体から陰性検体へのキャリアオーバーによる偽陽性の可能性をチェックすることも難しい。より確実なPMLの診断や治療のためには、各検体に含まれているJCVのゲノム配列を迅速に識別するための検査系が必要である。

本研究は「JCVのゲノムDNAに生じるランダムな変異を標的として、ウイルスの亜型を迅速に同定するためのスキニング技術を開発し、PMLの高精度診断技術へと応用すること」を目的とする。目的を達成するために、JCVゲノムの配列の相違を検出するための検査系の開発、および参照DNAや臨床検体を用いた検査系の評価を体系的に行う。

研究を開始した平成24年度では、JCVの全長、および同領域を3分割した配列を標的とした合計4系統のリアルタイムPCR-HRM検出系を確立し、持続感染型および変異型のJCV-DNAクローンを用いて検査系の確認を行った。今年度では、PML疑い患者の脳脊髄液を用いた検査系の有用性を評価し、より臨床に即した検査系の至適化を行った。

2. 研究方法

健常人に持続感染しているJCVのゲノム配列は安定しているが、PMLを引き起こすJCVではゲノムの転写調節領域(以後、調節領域)においてランダムな変異が生じる。本検査系は、一對のDNAプライマーを用いたリアルタイム

PCR法によって調節領域を増幅した後、②DNAの二本鎖にインターカレートする色素を用いた高解像度融解曲線分析(High-Resolution Melting analysis, HRM)によって、DNA断片の配列の相違(融解温度の差異)を測定することを原理としている。

JCVの調節領域を対象とした*in silico*解析によって、持続感染型およびPML型の双方において保存されている塩基配列を検索した。得られた配列情報を元に、4セットの候補プライマーを設計した。JCVの実験室株のゲノムDNAおよび上記のプライマー、HRM対応のリアルタイムPCR機器および試薬等(ロッシュ社製)を用いて、検出条件(温度および時間、サイクル数、プライマーの組合せや配列の微調整等)の至適化を行った。JCVのDNAクローン(約100種類)を対象として、上記のリアルタイムPCR-HRMを施し、持続感染型およびPML型のゲノムを判別しうるか否か、様々なPML型JCVの亜型間にみられる変異パターンの相違を検出しうるか否か、を解析した。

次に、PML患者の脳脊髄液中には微量のJCVゲノムしか存在していないことが多いため、リアルタイムPCR-HRMの標的配列の外縁に1対のNestedプライマーDNAを設計し、1時間程度の前増幅(コンベンショナルPCR)を行った。このPCR産物をリアルタイムPCR-HRMの鋳型として用いた。PML疑い患者の脳脊髄液DNA(陽性75検体、陰性453検体)を対象として本リアルタイムPCR-HRMを行い、①PML患者の脳脊髄液中に検出されたJCVのゲノム型(持続感染型、変異型)を判別しうるか否か、②PML患者において個人レベルで生じるJCVのランダムな変異を識別しうるか否か、③JCV陰性の脳脊髄液を検査に用いた場合に非特異的増幅による偽陽性が生じるか否か、を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認を受けた後、適切な配慮のもとに実施された。

3. 研究結果

約100種類のJCV-DNAパネルを用いた解析の結果、JCVゲノムの調節領域の全長を標的とした1系統のリアル

タイムPCR-HRMによって、調節領域の変異の有無や配列の相違をスキャンすることが可能であった。また、調節領域の部分的な配列を標的とした3系統のリアルタイムPCR-HRMを用いることで、変異が生じている部分の位置をより精緻に把握することが可能であった。ただし、JCVの調節領域は一般的にPCRによる増幅効率が高くないため、この検出系のみによって臨床検体中の微量のJCV-DNAを検出することは困難であった。

そのため、標的配列をNestedプライマーによって前増幅した後、リアルタイムPCR-HRMの鋳型として用いることで検出系の感度を向上させた。本検出系の所要時間は合計2時間であり、20コピー/反応の標的配列を検出することが可能であった。また、JCVゲノムDNAの希釈系列を用いた解析の結果、これらの検査系は20~10⁴コピー/反応までの幅広い鋳型濃度において安定して変異を識別しうる事が分かった。そこで、実際のPML疑い患者の脳脊髄液DNAサンプルを用いて、検出系の感度および精度を調べた。この評価においては、JCVの変異解析において一般的に用いられるNested PCR法を比較対象とした。

約530検体(うち75検体がJCV陽性)を用いた解析の結果、調節領域の全配列を増幅する検出系の感度および精度が、ともに100%であった。調節領域を3分割した配列を標的とした3系統の検出系のうち、変異の頻度が少ない配列を標的にした1系統の検出系では、感度および精度は100%であったが、変異の識別能が劣っていた。また、変異が生じやすい配列を標的とした2系統の検出系では、精度こそ100%であったが、プライマー結合部位に変異が入っている場合には標的が増幅されず、感度が約80%であった。

上記の成績を鑑み、調節領域の全配列を標的とした検出系を検査に採用することとした。JCV陽性の脳脊髄液を用いて本検査の変異識別能を調べたところ、DNAの解離温度データを差分法に基づく数理的アルゴリズムによって演算することで、JCVゲノムに生じる変異を患者個人レベルで識別することに成功した。また、各患者の脳脊髄液DNA、および検体から単離されたJCV-DNAを用いた場合、両者が極めて類似した変異パターンを示すことを確認した。

4. 考察

PML患者から採取された脳脊髄液には、複数のJCV変異体が含まれており、ダイレクトシーケンシングによる塩基配列の決定が困難となるケースが多い。そのため、PCR検査において偽陽性が疑われた場合には、ウイルスゲノムの調節領域を大腸菌プラスミドにクローニングした後で、多数の候補クローンの塩基配列を決定し、ランダム

に生じた変異部分を解読する必要がある。これら一連の工程には、煩雑かつ長期間の作業、および大きな経済的コストを要するため、ルーチン検査での実施は困難である。本研究では、研究開始年度(前年度)において調節領域のランダムな変異を迅速にスキャンするためのリアルタイムPCR-HRM検出系を確立し、今年度において臨床検体を対象とした場合の検出系の至適化およびバリデーションを実施した。一般的なリアルタイムPCR検査と異なり、HRMによって変異を比較する場合には、プラトーに達する程度まで標的DNAが多量に増幅される必要がある。しかし、一般的に調節領域はPCRによる増幅効率が低く、その増幅にはNested PCRが用いられている。そこで、本検出系においてもNestedプライマーを用いた前増幅を併用し、その感度を向上させた。また、臨床検体を用いて4系統の検出系の感度と精度、変異識別能を比較したところ、調節領域の全配列を標的とした検出系が最も安定した結果を示した。本検出系を確認検査に用いることで、検出されたJCVが病原性を有する変異型が否かを迅速に同定することが可能となる。また、本検査系は、変異型JCVのゲノムを「患者個人レベル」で識別することが可能であるため、陽性検体が複数認められた場合において患者特有の変異パターンを比較し、偽陽性を排除することが可能である。

5. 自己評価

1) 達成度について

本年度では、前年度において確立した複数のリアルタイムPCR-HRM検出系を対象として、臨床検体を用いた綿密なバリデーションを行った。最終的に選定された検出系では、感度および精度における問題は認められず、ウイルスゲノムに生じた変異の有無やパターンを迅速にスキャンすることが可能であった。また、研究計画時に想定した以上の数の患者検体を用いて検査系のバリデーションを実施した。以上の結果より、本検出系は、すでに臨床検査への実用化にすでに成功しており、計画通りに研究を遂行していると判断した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究において開発した検出系は、患者レベルで陽性検体を識別するほどの高解像度を有する。このようなアプローチは他の病原体においても珍しく、臨床検査学分野での学術的価値を有する。本研究成果は、第18回日本神経感染症学会学術集会において臨床医から高い評価を受け、同学会の学会賞を受賞した。加えて、本検出系はJCVの変異による病原性の獲得に関する基礎研究においても汎用性の高い研究ツールとなることが期待される。