

3) 今後の展望について

前年度および今年度において、本研究の柱となる PML の新たな検査技術の開発が完了した。最終年度では、臨床分野における本検査系の応用性を調べる。具体的には、①本検査系が、PML の治療時の脳脊髄液のフォローアップ検査において有用か否かを明らかにする。研究代表者は、脳脊髄液中の JCV ゲノムの変異を経時的にモニターすることで PML の進行をウイルス学的に評価しうることをすでに明らかにしており、その際の検査ツールとしての可能性を調べる。また、②脳脊髄液ではなく、ヒト DNA が多量に含まれる脳組織を検体として本検査を実施し、検出時の変異識別能や非特異的なノイズの有無を調べる。

研究発表

研究代表者

中道 一生

原著論文による発表

欧文

本年度

- 1) Nakamichi K, Tajima S, Lim CK, Saijo M. High-resolution melting analysis for mutation scanning in the non-coding control region of JC polyomavirus from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch. Virol.* (in press)
- 2) Nakamichi, K., Lim, C. K., Saijo, M. Stability of JC virus DNA in cerebrospinal fluid specimens preserved with guanidine lysis buffer for quantitative PCR testing. *Jpn. J. Infect. Dis.* (in press)
- 3) Nukuzuma, S., Nakamichi, K., Kameoka, M., Sugiura, S., Nukuzuma, C., Tasaki, T., Takegami, T. TNF- α stimulates replication of JC virus efficiently in neuroblastoma cells. *J. Med. Virol.* (in press)
- 4) Nakamichi, K., Inoue, N., Shimokawa, T., Kurane, I., Lim, C. K., Saijo, M. Detection of human herpesviruses in the cerebrospinal fluid from patients diagnosed with or suspected of having progressive multifocal leukoencephalopathy. *BMC Neurol.* 13:200 (online journal), 2013.
- 5) Mikita K, Maeda T, Fujikura Y, Kozaki Y, Hara Y, Kanoh S, Kishida S, Saijo M, Nakamichi K, Kawana A. Does anti-JCV therapy improve the prognosis of AIDS-related PML? *Clin. Neurol. Neurosurg.* 115:1853-1854, 2013.
- 6) Nagayama, S., Gondo, Y., Araya, S. I., Minato, N., Fujita-Nakata, M., Kaito, M., Nakanishi, M., Tanaka, K., Yamaya, H., Yokoyama, H., Nakamichi, K., Saijo, M., Okamoto, K., Toyoshima, Y., Kakita, A., Matsui, M. Progressive multifocal leukoencephalopathy developed 26 years after renal transplantation. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 115:1482-1484, 2013.

研究初年度

- 7) Nakamichi, K., Kishida, S., Tanaka, K., Suganuma, A., Sano, Y., Sano, H., Kanda, T., Maeda, N., Kira, J. I., Itoh, A., Kato, N., Tomimoto, H., Kurane, I., Lim, C.K., Mizusawa, H., Saijo, M. Sequential changes in the non-coding control region sequences of JC polyomaviruses from the cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch. Virol.* 158:639-650, 2013.

6. 結論

PMLを引き起こすJCVはウイルスゲノムにランダムな変異を有する。これらの患者レベルの変異をリアルタイムPCR-HRMによって迅速かつ高精度でスキャンするための検査技術を確立した。また、多数の患者の脳脊髄液を用いた検査系のバリデーションを経て、その実用化に成功した。本検査系は、PMLの診断を目的とした脳脊髄液検査において、検出されたウイルスの病原性の有無、ならびに偽陽性の可能性を解析する上で有用である。また、本検査系は、JCVの変異による病原性発現機序を解析する基礎研究分野においても優れた研究ツールになりうる。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし。

- 8) Kobayashi, Z., Akaza, M., Numasawa, Y., Ishihara, S., Tomimitsu, H., Nakamichi, K., Saijo, M., Morio, T., Sanjo, N., Shintani, S., Mizusawa, H. Failure of mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection. *J. Neurol. Sci.* 324:190-194, 2013.
- 9) Nukuzuma, S., Kameoka, M., Sugiura, S., Nakamichi, K., Nukuzuma, C., Takegami, T. Suppressive effect of PARP-1 inhibitor on JC virus replication in vitro. *J. Med. Virol.* 85:132-137, 2013.
- 10) Nakamichi, K., Mizusawa, H., Yamada, M., Kishida, S., Miura, Y., Shimokawa, T., Takasaki, T., Lim, C. K., Kurane, I., Saijo, M. Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol.* 12:121, 2012.
- 11) Nukuzuma S, Kameoka M, Sugiura S, Nakamichi K, Nukuzuma C, Miyoshi I, Takegami T. Exogenous human immunodeficiency virus-1 protein, Tat, enhances replication of JC virus efficiently in neuroblastoma cell lines. *J. Med. Virol.* 84:555-561, 2012.

和文

- 1) 森本彩、上野弘貴、藤井裕樹、松元朋子、中村毅、中道一生、西條政幸、雪竹基弘、山脇健盛、松本昌泰. メフロキン投与後も改善をみとめなかった悪性リンパ腫関連進行性多巣性白質脳症の1例. *臨床神経学.* 53:843-847, 2013.

その他

- 1) 第18回日本神経感染症学会学術集会にて学会賞(最優秀口演賞)を受賞。(対象者：中道一生、研究課題：高解像度融解曲線分析による変異型 JC ウイルスゲノムのスキャニング技術の確立および進行性多巣性白質脳症の検査への応用)

研究分担者 非該当 (研究代表者が単独にて実施する課題であるため)

研究課題：HIV 持続感染成立機構とその防御機序に関する研究

課題番号：H24-エイズ-一般-006

研究代表者：俣野 哲朗（国立感染症研究所エイズ研究センター センター長）

研究分担者：保富 康宏（医薬基盤研究所霊長類医学研究センター センター長）、森川 裕子（北里大学北里生命科学研究所 教授）、高折 晃史（京都大学大学院医学研究科 教授）、吉村 和久（国立感染症研究所エイズ研究センター室長）、寺原 和孝（国立感染症研究所免疫部 主任研究官）

1. 研究目的

HIV 感染症克服には、グローバルな視点での感染拡大抑制が必要であり、早期診断・治療に加え、ワクチン開発が重要課題である。自然治癒のない HIV 感染症に対するワクチン開発は難航しており、HIV 感染免疫動態・防御免疫機序の解明が重要視されている。そこで本研究は、HIV 持続感染成立機構とその防御機序の解明を目的とし、エイズワクチン開発に結びつく科学的論理基盤の構築を目指すこととした。

細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 反応は HIV 感染抑制に中心的役割を担っているが、HIV 自然感染では持続感染成立に至る。これまで我々は優れた CTL 誘導能を有するセンドライウイルス (SeV) ベクターエイズワクチン開発研究を展開し、サル免疫不全ウイルス (SIV) 感染サルエイズモデルにて予防ワクチンによる Gag 特異的 CTL 誘導が持続感染阻止に結びつく可能性を明らかにした。また、Gag・Vif・Nef 蛋白特異的 CTL の高い SIV 複製抑制能を示す結果を得た。一方、受動免疫実験では急性期の中和抗体反応の有効性を示唆する結果を得てきた。そこで本研究では、HIV 持続感染阻止に結びつく有効な CTL および抗体反応のプロファイルとその誘導機序の解明に向け、以下の研究を推進することとした。

(1) HIV 特異的 T 細胞反応に関する研究

(1-1) CTL 反応の解析：H24 年度には我々が樹立した各 MHC-I ハプロタイプ共有サル群の SIV 感染免疫動態の解析を進め、MHC-I ハプロタイプと病態進行の相関を明らかにするとともに、特定の MHC-I に限らず一般的に Gag 特異的 CTL の多くは高い SIV 複製抑制能を有することを示した。H25 年度には、Vif・Nef 特異的 CTL 誘導が SIV 持続感染阻止に結びつく可能性を検討した。

(1-2) CD4 T 細胞反応の解析：HIV 特異的 CD4 T 細胞は HIV 感染標的であり、その誘導は感染増強に結びつく可能性がある。H25 年度にはワクチンで誘導される抗原特異的 CD4 T 細胞の SIV 感受性に関するプロファイルを解析した。

(1-3) 蛋白レベルでの Gag・Vif 抗原に関する研究：各蛋白の発現・分解、変異・構造保存性および抗原発現細胞の CTL 感受性等の解析を進めた。

(2) HIV 特異的抗体反応に関する研究

(2-1) サルエイズモデルでの抗体反応・誘導機序解析：H24 年度は中和抗体誘導群を同定した。H25 年度はこの群の解析を進めるとともに受動免疫実験を行った。

(2-2) HIV Env の中和抗体標的の解析

2. 研究方法

(1-1) MHC-I ハプロタイプ E 共有ビルマ産アカゲサル 6 頭に SIV Vif・Nef を各々発現する DNA および SeV ベクターをワクチンとして接種した後、SIVmac239 感染実験を行った。経時的に、血漿中ウイルス量、末梢血 CD4 T リンパ球数、SIV 特異的 CTL 反応を測定し、非ワクチン接種サルと比較検討した。(俣野・保富)

(1-2) 以前に Gag 発現 SeV ベクターワクチン接種・SIV 感染実験を行ったサルのワクチン接種後および SIV 感染後 1 週目の凍結サンプルを用い、SIV 特異的 CD4 T 細胞の CD107a・MIP-1β・TNF-α・IFN-γ・IL-2 反応を解析した。(寺原・俣野)

(1-3) SIV Gag 蛋白の膜結合に関与する塩基性アミノ酸 K が E に置換される変異体を作製し、発現細胞での分解を解析した。また、Mamu-A1*065:01 拘束性 Gag₂₄₁₋₂₄₉ SW9 CTL エピトープを SIV Vif 蛋白 C 末端に連結した Vif-SW9 と EGFP を発現する SeV ベクターを作製した。この SeV 感染 A1*065:01 発現細胞を標的として、SW9 特異的 CTL 共培養による killing を EGFP を指標に測定し、Gag・EGFP 発現 SeV 感染細胞を標的とする killing と比較検討した。(森川・高折・俣野)

(2-1) 以前に行った SIV 感染急性期のポリクローナル抗 SIV 中和抗体受動免疫実験の対照実験として、感染 1 週目にポリクローナル抗 SIV 非中和抗体受動免疫実験を行った。(俣野)

(2-2) 薬剤耐性 HIV env 変異が中和抗体感受性に及ぼす影響を知る目的で、CCR5 阻害剤耐性誘導により得られた変異 env を pNL43 分子クローンに組込んだ組換えパネルウイルスの抗体 (モノクローナル抗体・患者血清 IgG) 感受性の検討を、H24 年度より継続・推進した。(吉村) (倫理面への配慮)

遺伝子組換え生物等を用いる実験については、実施機関の承認あるいは文部科学大臣の確認を得ている。動物実験については、実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針を遵守し、実施機関の動物実験委員会の承認を得てから開始した。ヒトサンプルを用いる研究については、該当する倫理指針を遵守し、実施機関の倫理委員会の承認を得てから開始した。

3. 研究結果

(1-1) Vif・Nef 発現ワクチン・SIV 感染実験では、6 頭中 3 頭で SIV 持続感染は阻止された。非ワクチン接種 E 共有サルは一般的に、SIV 感染後、優れた Nef 特異的 CTL 反応を示すが、SIV 複製が制御されたワクチン接種サル 3

頭では、感染 1 週目に優位な Vif 特異的 CTL 反応が認められた。一方、持続感染に至った残り 3 頭のワクチン接種サルでは Nef 特異的 CTL 反応が優位であった。過去の Gag 発現ワクチン実験結果も統合することにより、急性期 Gag+Vif 特異的 CTL 頻度とセットポイント期ウイルス量の逆相関が示された。

(1-2) ワクチン後の SIV 特異的 CD4 T 細胞 CD107a・MIP-1 β ・TNF- α ・IFN- γ ・IL-2 反応に有意な差は認められなかった。一方、SIV 感染 1 週目では、CD107a 反応は維持されていたものの、それ以外の 4 つのマーカー反応 (CD107a 陰性反応頻度) は感染 1 週目に有意に低下した。

(1-3) 膜結合領域アミノ酸を置換した (K26・27・28・32E) 変異 SIV Gag 蛋白は、細胞質内の膜小器官に局在し、野生型 Gag 蛋白より効率良くプロテアソーム経路で分解されることが確認された。一方、SW9 特異的 CTL による killing assay では、Vif-SW9 発現細胞は Gag 発現細胞より高い killing 感受性を呈した。

(2-1) 中和抗体と同レベルの粒子結合性および ADCVI (antibody dependent cell mediated viral inhibition) 活性を有する非中和抗体を用いたものの、感染急性期の受動免疫実験では、以前の中和抗体受動免疫実験で認められたような SIV 複製抑制効果は認められなかった。

(2-2) H24 年度には、HIV Env V3 を中心とした複数の変異により、V3 抗体のみならず CD4bs 抗体や CD4i 抗体にも感受性となることが示された。H25 年度は、さらに詳細な解析により、抗体感受性の責任部位決定を推進した。

4. 考察

MHC-I ハプロタイプ E 陽性サルでは、一般に SIV 感染後、E 由来 MHC-I 拘束性 Nef 特異的 CTL 反応が優位となるが、ワクチンでこの Nef 特異的 CTL が急性期により迅速に優位に誘導されても持続感染阻止に至らなかった。しかし、ワクチンで非 E 由来 MHC-I 拘束性と考えられる Vif 特異的 CTL が急性期に優位に誘導されると持続感染は阻止された。ワクチンで急性期の優位な Gag 特異的 CTL 誘導が認められた個体でも SIV 複製は制御された。以上の結果は、Gag 蛋白に加え Vif 蛋白も有効な CTL の標的抗原であることを示すと同時に、HIV 曝露後のブロードな CTL 誘導を介する機序が考えられ、予防ワクチンによるサブドミナント CTL メモリー誘導の有効性を示すものとして重要である。

CD4 T 細胞の解析結果では、CD107a 誘導細胞は SIV 感染に比較的抵抗性であることが明らかとなった。逆に、ワクチン誘導 SIV 特異的 CD4 T 細胞のうち CD107a 陰性分画は、曝露後、SIV 感染標的としてその多くが死滅していると考えられた。

Gag 変異体の抗原提示効率は、Gag 特異的 CTL の有効性に関与する因子として重要である。また、Vif-SW9 発現細胞が SW9 特異的 CTL による killing に高感受性であることを示した結果は、感染細胞における Vif 抗原由来エピトープの抗原提示効率が低いことを意味しており、Vif 特異的 CTL の有効性を支持するものである。

受動免疫実験においては、非中和抗体では中和抗体で示されたような SIV 複製抑制効果が認められなかったことから、以前に示した感染急性期受動免疫による SIV 複製制御には、中和能が必要であることを確認した。一方、CCR5 阻害剤耐性 env 変異の中和感受性への影響の解析は、中和抗体標的に関する情報蓄積に結びつくものとして重要である。

5. 自己評価

1) 達成度について

CTL に関する研究、CD4 T 細胞反応に関する研究、CTL 標的蛋白に関する研究、抗体・Env に関する研究の各々について着実な成果が得られた。特に Vif 特異的 CTL の有効性およびサブドミナント CTL 誘導の有効性を示したことは極めて重要な成果である。また、CD4 T 細胞反応に関して新規知見が得られたことは高く評価できる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

「Vif 特異的 CTL の有効性およびサブドミナント CTL 誘導の有効性を示した結果」ならびに「ワクチン誘導 CD4 T 細胞のうち CD107a 誘導細胞は HIV 感染抵抗性であることを示した結果」は、学術的・国際的にも新規性の高い重要な成果であり、エイズワクチン開発の基盤となる知見として社会的意義も高い。また、CCR5 阻害剤耐性 env 変異の中和感受性への影響について得られている知見も学術的に高い意義を有し、中和抗体誘導に有用な基盤情報として重要である。

3) 今後の展望について

本研究の成果はエイズワクチン開発のための基盤情報となる。今後、Gag・Vif 蛋白の抗原提示については多様性の影響もふまえた詳細な解析を行う。CD4 T 細胞反応に関しては、ワクチンによる HIV 標的増幅の影響を検討するとともに、HIV 抵抗性分画誘導に関する研究を推進する。有効な中和抗体誘導機序解明に向けては、Env の中和抗体標的に関する情報蓄積および中和抗体誘導サル群の解析を推進する。

6. 結論

Gag 蛋白に加え Vif 蛋白も有効な CTL の標的抗原であることを示すと同時に、ワクチンによるサブドミナント CTL メモリー誘導の有効性を示す結果を得た。ワクチン誘導 CD4 T 細胞のうち CD107a 誘導細胞は HIV 感染に抵抗性であることを見出した。本研究成果は、エイズワクチン開発に結びつく基盤情報として極めて重要である。一方、有効な中和抗体誘導機序の解明に向け、Env の中和抗体標的に関する情報蓄積および中和抗体誘導サル群の解析を推進中である。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特に無し。

別紙
研究発表

研究代表者

俣野哲朗

- 1) Naruse, T.K., Akari, H., Matano, T., and Kimura, A. Divergence and diversity of ULBP2 genes in rhesus and cynomolgus macaques. *Immunogenetics*, in press.
- 2) Burwitz, B.J., Wu, H.L., Reed, J.S., Hammond, K.B., Newman, L.P., Bimber, B.N., Nimiyoungskul, F.A., Leon, E.J., Maness, N.J., Friedrich, T.C., Yokoyama, M., Sato, H., Matano, T., O'Connor, D.H., and Sacha, J.B. Tertiary mutations stabilize CD8⁺ T lymphocyte escape-associated compensatory mutations following transmission of simian immunodeficiency virus. *J. Virol.*, in press.
- 3) Iwamoto, N., Takahashi, N., Seki, S., Nomura, T., Yamamoto, H., Inoue, M., Shu, T., Naruse, T.K., Kimura, A., and Matano, T. Control of SIV replication by vaccine-induced Gag- and Vif-specific CD8⁺ T cells. *J. Virol.* 88:425-433, 2013.
- 4) Nishizawa, M., Hattori, J., Shiino, T., Matano, T., Heneine, W., Johnson, J.A., and Sugiura, W. Highly-sensitive allele-specific PCR testing identifies a greater prevalence of transmitted HIV drug resistance in Japan. *PLoS ONE* 8:e83150, 2013.
- 5) Nakane, T., Nomura, T., Shi, S., Nakamura, M., Naruse, T.K., Kimura, A., Matano, T., and Yamamoto, H. Limited impact of passive non-neutralizing antibody immunization in acute SIV infection on viremia control in rhesus macaques. *PLoS ONE* 8:e73453, 2013.
- 6) Shi, S., Seki, S., Matano, T., and Yamamoto, H. IL-21-producer CD4⁺ T cell kinetics during primary simian immunodeficiency virus infection. *Microbes Infect.* 15:697-707, 2013.
- 7) Saito, A., Nomaguchi, M., Kono, K., Iwatani, Y., Yokoyama, M., Yasutomi, Y., Sato, H., Shioda, T., Sugiura, W., Matano, T., Adachi, A., Nakayama, E.E., and Akari, H. *TRIM5* genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1. *J. Gen. Virol.* 94:1318-1324, 2013.
- 8) Kondo, M., Lemey, P., Sano, T., Itoda, I., Yoshimura, Y., Sagara, H., Tachikawa, N., Yamanaka, K., Iwamuro, S., Matano, T., Imai, M., Kato, S., and Takebe, Y. Emergence in Japan of an HIV-1 variant associated with MSM transmission in China: First indication for the international dissemination of the Chinese MSM lineage. *J. Virol.* 87:5351-5361, 2013.

研究分担者

保富康宏

- 1) Watanabe, K., Matsubara, A., Kawano, M., Mizuno, S., Okamura, T., Tsujimura, Y., Inada, H., Nosaka, T., Matsuo, K., and Yasutomi, Y. Recombinant Ag85B vaccine by taking advantage of characteristics of human parainfluenza type 2 virus vector showed Mycobacteria-specific immune responses by intranasal immunization. *Vaccine*, in press.
- 2) Wada, T., Kohara, M., and Yasutomi, Y. DNA vaccine expressing the non-structural proteins of hepatitis C virus diminishes the expression of HCV proteins in a mouse model. *Vaccine* 31:5968-5974, 2013.
- 3) Kitagawa, H., Kawano, M., Yamanaka, K., Kakeda, M., Tsuda, K., Inada, H., Yoneda, M., Sakaguchi, T., Nigi, A., Nishimura, K., Komada, H., Tsurudome, M., Yasutomi, Y., Nosaka, T., and Mizutani, H. Intranasally administered antigen 85B gene vaccine in non-replicating human Parainfluenza type 2 virus vector ameliorates mouse atopic dermatitis. *PLoS One* 8:e66614, 2013.
- 4) Shimozawa, N., Ono, R., Shimada, M., Shibata, H., Takahashi, I., Inada, H., Takada, T., Nosaka, T., and Yasutomi, Y. Cynomolgus monkey induced pluripotent stem cells established by using exogenous genes derived from the same monkey species. *Differentiation* 85:131-139, 2013.
- 5) Tajiri, K., Shimojo, N., Sakai, S., Machino-Ohtsuka, T., Imanaka-Yoshida, K., Hiroe, M., Tsujimura, Y., Kimura, T., Sato, A., Yasutomi, Y., and Aonuma, K. Pitavastatin regulates helper T-cell differentiation and ameliorates autoimmune myocarditis in mice. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 27:413-424, 2013.
- 6) Saito, A., Nomaguchi, M., Kono, K., Iwatani, Y., Yokoyama, M., Yasutomi, Y., Sato, H., Shioda, T., Sugiura, W., Matano, T., Adachi, A., Nakayama, E.E., and Akari, H. *TRIM5* genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1. *J. Gen. Virol.* 94:1318-1324, 2013.

- 7) Yoshida, T., Omatsu, T., Saito, A., Katakai, Y., Iwasaki, Y., Kurosawa, T., Hamano, M., Higashino, A., Nakamura, S., Takasaki, T., Yasutomi, Y., Kurane, I., and Akari, H. Dynamics of cellular immune responses in the acute phase of dengue virus infection. *Arch. Virol.* 158:1209-1220, 2013.
- 8) Tougan, T., Aoshi, T., Coban, C., Katakai, Y., Kai, C., Yasutomi, Y., Ishii, K.J., and Horii, T. TLR9 adjuvants enhance immunogenicity and protective efficacy of the SE36/AHG malaria vaccine in nonhuman primate models. *Hum. Vaccin Immunother.* 9:238-290, 2013.

森川裕子

- 1) Sudo, S., Haraguchi, H., Hirai, Y., Gatanaga, H., Sakuragi, J., Momose, F., and Morikawa, Y. Efavirenz enhances HIV-1 Gag processing at the plasma membrane through Gag-Pol dimerization. *J. Virol.* 87:3348-3360, 2013.
- 2) Tomo, N., Goto, T., and Morikawa, Y. *Trans*-packaging of human immunodeficiency virus type 1 genome into Gag virus-like particles in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microb. Cell Fact.* 12:28, 2013.
- 3) Urano, E., Morikawa, Y., and Komano, J. Novel role of HSP40/DNAJ in the regulation of HIV-1 replication. *J. AIDS* 64:154-162, 2013.
- 4) Ikeno, S., Suzuki, M., Mahmood, M., Ishige, M., Kobayashi, M., Ohno, S., Takeda, M., Nakayama, T., Morikawa, Y., Terahara, K., Okada, S., Takeyama, H., and Tsunetsugu-Yokota, Y. Sensitive detection of measles virus infection in the blood and tissues of humanized mouse by one-step quantitative RT-PCR. *Front. Microbiol.* 4:1-8, 2013.

高折晃史

- 1) Matsui, Y., Shindo, K., Nagata, K., Io, K., Tada, K., Iwai, F., Kobayashi, M., Kadowaki, N., Harris, R., and Takaori-Kondo, A. Defining HIV-1 Vif residues that interact with CBF β by site-directed mutagenesis. *Virology* 449:82-87, 2014.

吉村和久

- 1) Harada, S., Yoshimura, K., Yamaguchi, A., Yusa, K., and Matsushita, S. Impact of antiretroviral pressure on selection of primary HIV-1 envelope sequences in vitro. *J. Gen. Virol.* 94:933-943, 2013.
- 2) Kuwata, T., Takaki, K., Yoshimura, K., Enomoto, I., Wu, F., Ourmanov, K.I., Hirsch, V.M., Yokoyama, M., Sato, H., and Matsushita, S. Conformational Epitope Consisting of the V3 and V4 Loops as a Target for Potent and Broad Neutralization of Simian Immunodeficiency Viruses. *J. Virol.* 87:5424-5346, 2013.
- 3) Narumi, T., Arai, H., Yoshimura, K., Harada, S., Hirota, Y., Ohashi, N., Hashimoto, C., Nomura, W., Matsushita, S., and Tamamura, H. CD4 mimics as HIV entry inhibitors: lead optimization studies of the aromatic substituents. *Bioorg. Med. Chem.* 21:2518-2526, 2013.
- 4) Kuwata, T., Takaki, K., Enomoto, I., Yoshimura, K., and Matsushita, S. Increased infectivity in human cells and resistance to antibody-mediated neutralization by truncation of the SIV gp41 cytoplasmic tail. *Front. Microbiol./Virology* 4:1-7, 2013.
- 5) Hashimoto, C., Narumi, T., Otsuki, H., Hirota, Y., Arai, H., Yoshimura, K., Harada, S., Ohashi, N., Nomura, W., Miura, T., Igarashi, T., Matsushita, S., and Tamamura, H. A CD4 mimic as an HIV entry inhibitor: Pharmacokinetics. *Bioorg. Med. Chem.* 21:7884-7889, 2013.
- 6) Otsuki, H., Hishiki, T., Miura, T., Hashimoto, C., Narumi, T., Tamamura, H., Yoshimura, K., Matsushita, S., and Igarashi, T. Generation of a replication-competent simian-human immunodeficiency virus, the neutralisation sensitivity of which can be enhanced in the presence of a small molecule CD4 mimic. *J. Gen. Virol.* 94:2710-2716, 2013.

寺原和孝

- 1) Ikeno, S., Suzuki, M., Muhsen, M., Ishige, M., Kobayashi, M., Ohno, S., Takeda, M., Nakayama, T., Morikawa, Y., Terahara, K., Okada, S., Takeyama, H., and Tsunetsugu-Yokota, Y. Sensitive detection of measles virus infection in the blood and tissues of humanized mouse by one-step quantitative RT-PCR. *Front. Microbiol.* 4:298, 2013.

研究課題：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

課題番号：H24- エイズ- 指定- 003

研究代表者：江口 晋（長崎大学大学院 移植・消化器外科 教授）

研究分担者：市田 隆文（順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 副院長・教授）、上平 朝子（大阪医療センター 感染症内科 科長）、國土 典宏（東京大学医学部大学院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授）、塚田 訓久（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）、中尾 一彦（長崎大学大学院 消化器内科 教授）、永野 浩昭（大阪大学大学院 消化器外科 准教授）、古川 博之（旭川医科大学 外科学講座 教授）、八橋 弘（長崎医療センター臨床研究センター 臨床研究センター長）、四柳 宏（東京大学大学院 防御感染症学 准教授）

1. 研究目的

本研究の目的は、すでに長崎大学で集積された HIV/HCV 重複感染者の肝検診のデータおよびエイズ診療拠点病院、国立病院機構長崎医療センターにおいて過去に集積された肝機能データを解析し、重複感染患者と HCV 単独感染患者のデータを比較することにより本邦の特に血友病患者での HIV/HCV 重複患者への肝移植適応基準を確立することである。既に本邦で 10 例の HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植術は実施されているものの症例数は少なく、普及した治療であるとはいいがたい。これはおそらく重複感染の病態解明が進んでおらず、通常の HCV 単独感染による肝硬変症例よりも適応の判断が困難であり、また肝臓専門医ではなく感染症専門医のフォローを受けている患者も多く治療のタイミングが遅れているのも一因と思われる。現行の脳死肝移植適応基準では HIV/HCV 重複感染患者は登録することさえ困難であり、肝移植により救命するためには適応基準を別個に確立する必要がある。また、薬害による HIV/HCV 重複感染患者は血友病を有するため肝生検が困難であり、非侵襲的検査を確立することも目的の一つとする。

2. 研究方法

長崎大学病院では、平成 21 年度厚生労働科学研究費エイズ対策事業「HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植のための組織構築」の一環として重複感染患者に対して肝機能をはじめとした検診事業を行い、肝機能以外でも免疫能やウイルス学的検査等、網羅的に多岐にわたるデータを集積している。これらのデータを詳細に解析し、さらにエイズ診療拠点病院の症例を含めて予後調査を行う

ことによって HCV 単独感染による非代償性肝硬変患者との相違を明らかにし、移植適応の判断に必要な検査項目を明らかにする。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、画像収集や血液などの検体採取に際して、インフォームドコンセントのもと、被験者の不利益にならないように万全の対策を立てる。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持する。

3. 研究結果

長崎大学病院で HIV/HCV 重複感染患者に対する肝機能検査を行った症例は 25 年末までに 43 例あり、血液生化学検査では肝機能は保たれているが (Child-A, 93%)、画像検査や肝予備能検査で見かけ以上に門脈圧亢進症の所見が強いことがわかった。また、24 年度には ImmuKnow® (Cylex 社) により T リンパ球機能を、非侵襲的な超音波検査 ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging) により肝硬度を測定し、HCV 単独感染の非代償性肝硬変よりも免疫能は保たれており、肝硬度は Child-A にも関わらず年齢をマッチした正常コントロール (生体肝移植ドナー) より硬度が増しており、また硬度は各種線維化マーカー (ヒアルロン酸、4 型コラーゲン) や予備能検査 (アジアロシンチ) とよく相関し、肝生検に代わる検査となりうる可能性が示唆された。

これらの結果をもとに日本肝移植研究会で脳死肝移植登録ポイントについて議論し、通常緊急度で 3 点 (Child-B)・6 点・8 点 (Child-C)・10 点 (劇症肝不全などの超緊急症例) とされているポイントを、薬害による HIV/HCV 重複感染患者は一段ランクアップし、Child-A でも門脈圧亢進の所見があれば登録できるようにすべき、として 3 点 (Child-A)、6 点・8 点 (Child-B/C) で登録することを提言した。これが平成 25 年 2 月に脳死肝移植適応評価委員会に承認され、全国施設へ通知された。この緊急度ア

ップ以降全国で4例が登録され、現在脳死肝移植を待機している状況である。

25年度はさらに、より簡便な線維化マーカーとされるAPRI (AST値と血小板値より算出、 $(AST/AST \text{ 正常上限 [U/L]}/血小板数 [x10^9/L]) \times 100$) を用いてこれとARFIやFibroscanなどの肝硬度測定値とに相関があるかを検討した。長崎大学においてはARFI (30例)を、国立国際医療研究センターではFibroscan (16例)を用いていたため、それぞれとの関連を検討したところ、いずれもAPRIと有意な相関を認めた。そこで、国立国際医療研究センターにて肝不全で死亡した9例と長崎医療センターで背景をマッチさせたHCV単独感染27例の間でAPRIの推移を後方視的に比較した。すると、重複感染患者は3年間の観察期間で3倍の速度で線維化が進行することが推測された (APRI変動率, HCV単独112% vs 重複314%)。やはり重複感染患者はより早期に脳死肝移植へ登録すべき、とすることの妥当性が再確認された。

4. 考察

24年度までのImmuKnowによる免疫能評価やARFIによる肝硬度評価の研究結果により、①免疫能は保たれているため、非代償性肝硬変に陥る前に肝移植を施行すれば従来問題となっている周術期感染症を減らすことができ、かつ免疫抑制療法の程度は通常どおりでよい、②HIV/HCV重複感染患者ではHCV単独感染による肝硬変とは異なるメカニズムで肝の硬度が増し、急激に肝不全に到る一因である、ということが推測された。従来、海外より報告があるようにHIV/HCV重複感染者では肝移植の適応をHCV単独感染患者よりも早めに考慮する必要があると思われた。今回、さらに簡便で全国どの施設でも施行可能なAPRIが重複感染患者において肝硬度と有意に相関し、線維化の有用なマーカーであることを明らかにした。また、APRIの推移をHCV単独感染患者と比較すると、重複感染患者では約3倍の速度で線維化が進むことが推測され、やはりChild-Aの早期肝硬変の時点で脳死移植へ登録すべきと思われた。この意義は極めて大きく、現在4例が新基準により登録し待機中である。

5. 自己評価

1) 達成度について

本研究の目的は、HIV/HCV患者に対しHCV単独感染による肝硬変患者とは別個の肝移植適応基準を確立して、肝不全に陥る前に登録できるようにすることにあり、研究結果から実際に脳死肝移植への早期登録が可能になった。本年度の研究の目的はほぼ達成されたと考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV・HCV重複感染者の肝不全に対する肝移植医療の確立および症例の解析は、当然ながら患者の救命を第一の目的とするものであるが、得られたデータは多角的なものであるため、HIV・HCVのさらなる病態解明につながる可能性があり、学術的にも有意義である。肝移植適応が確立され移植医療が定着すれば、肝不全患者の救命によりHIV患者の社会への参画がより積極的になることが期待され、HIV疾患への理解が深まり、同時により多くの研究者の本分野への参加が期待される。また、移植医療に関しても社会の関心や理解がより深まるものと期待される。

3) 今後の展望について

今後は、今回承認された登録基準を満たして肝移植を希望する患者の脳死登録を補助し、実際に脳死肝移植を施行する施設へのサポートを行いつつ結果をフィードバックしていく必要がある。

6. 結論

本年度の研究結果より、重複感染患者は肝硬度 (線維化) の進行がHCV単独感染患者よりも早く、致死的となることが明らかとなった。これらのデータをもとに日本肝移植研究会で議論し、Child-BやCの患者はもちろん、Child-Aの患者でも門亢症の所見があれば、脳死肝移植登録が可能となるように脳死肝移植適応評価委員会で承認され、全国へ通知された。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし

研究発表

研究代表者

江口 晋

- Matsushima H, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Muraoka I, Kuroki T, Eguchi S. : The Outcomes of Patients with Severe Hyperbilirubinemia Following Living Donor Liver Transplantation. *Dig Dis Sci.* 58(5) 1410-4 2013
- Kanetaka K, Ito S, Susumu S, Yoneda A, Fujita F, Takatsuki M, Kuroki T, Eguchi S. : Clinical significance of carcinoembryonic antigen in peritoneal lavage from patients with gastric cancer. *Surgery* 563-72 2013
- Matsuzaki T, Ichikawa T, Otani M, Akiyama M, Ozawa E, Miura S, Miyaaki H, Taura N, Hayashi T, Okudaira S, Takatsuki M, Isomoto H, Takeshima F, Eguchi S, Nakao K. : The significance of hepatitis B virus core-related antigen and covalently closed circular DNA levels as markers of HBV re-infection after liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013
- Minami S, Sakimura C, Hayashida N, Yamanouchi K, Kuroki T, Eguchi S. : Timing of drainage tube removal after thyroid surgery: a retrospective study. *Surg Today.* 2013
- Muraoka I, Takatsuki M, Sakai Y, Tomonaga T, Soyama A, Hidaka M, Hishikawa Y, Koji T, Utoh R, Ohashi K, Okano T, Kanematsu T, Eguchi S. : Transplanted fibroblast cell sheets promote migration of hepatic progenitor cells in the incised host liver in allogeneic rat model. *J Tissue Eng Regen.* 2013
- Tanaka T, Kuroki T, Adachi T, Ono S, Hirabaru M, Soyama A, Kitasato A, Takatsuki M, Hayashi T, Eguchi S. : Evaluation of SOX9 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma and intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreas* 42(3) 488-93 2013
- Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Torashima Y, Tsuji A, Kuroki T. : False positivity for the human immunodeficiency virus antibody after influenza vaccination in a living. *Liver Transpl.* 19(6) 666 2013
- Takatsuki M, Soyama A, Eguchi S. : Liver transplantation for HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *Hepatol Res.* 2013
- Eguchi S. : Is low central venous pressure effective for postoperative care after liver transplantation? 43(7) 828-9 2013
- Sakimura C, Minami S, Hayashida N, Uga T, Inokuchi N, Eguchi S. : Can the use of intraoperative intact parathyroid hormone monitoring be abandoned in patients with hyperparathyroidism? *The American Journal of Surgery.* 2013
- Egawa H, Nakanuma Y, Maehara Y, Uemoto S, Eguchi S, Sato Y, Shirabe K, Takatsuki M, Mori A, Yamamoto M, Tsubouchi H. : Disease recurrence plays a minor role as a cause for retransplantation after living-donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: A multicenter study in Japan. *Hepatol Res.* 43(5) 502-7 2013
- Miyazaki K, Yamanouchi K, Sakai Y, Yamaguchi I, Takatsuki M, Kuroki T, Guha C, Eguchi S. : Construction of liver tissue in vivo with preparative partial hepatic irradiation and growth stimulus: investigations of less invasive techniques and progenitor cells. *Journal of surgical research.* 1-7 2013
- Kuroki T, Kitasato A, Adachi T, Ono S, Tanaka T, Hirabaru M, Takatsuki M, Eguchi S. : Combined Resection for Multifocal Lesions of the Pancreas. *Hepatogastroenterology.* 60(126) 2013
- Sakai Y, Koike M, Hasegawa H, Yamanouchi K, Soyama A, Takatsuki M, Kuroki T, Ohashi K, Okano T, Eguchi S. : Rapid fabricating technique for multi-layered human hepatic cell sheets by forceful contraction of the fibroblast monolayer. *PLoS One.* 8(7) 2013
- Muraoka I, Soyama A, Takatsuki M, Tomonaga T, Hidaka M, Kanematsu T, Eguchi S. : Transition of Serum Alkaline Phosphatase Isoenzymes during Liver Regeneration in Humans. *Hepatogastroenterology.* 60(126) 1476-8 2013
- Tanaka T, Takatsuki M, Hidaka M, Hara T, Muraoka I, Soyama A, Adachi T, Kuroki T, Eguchi S. : Is a fluorescence navigation system with indocyanine green effective enough to detect liver malignancies. *J hepatobiliary pancreat sci.* 43(7) 715-9 2013
- Matsuzaki T, Tatsuki I, Otani M, Akiyama M, Ozawa E, Miura S, Miyaaki H, Taura N, Hayashi T, Okudaira S, Takatsuki M, Isomoto H, Takeshima F, Eguchi S, Nakao K. : Significance of hepatitis B virus core-related antigen and covalently closed circular DNA levels as markers of hepatitis B virus re-infection after liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 28(7) 1217-22 2013
- Weng J, Soyama A, Takatsuki M, Muraoka I, Hara T, Yamaguchi I, Tanaka T, Kinoshita A, Adachi T, Fujita F, Kuroki T, Eguchi S. : Existence of microscopic residual viable lesions in patients with colorectal liver metastases after chemotherapy. *Hepatogastroenterology.* 60(126) 1328-32 2013
- Kuroki T, Tanaka T, Kitasato A, Adachi T, Ono S, Hirabaru M, Takatsuki M, Eguchi S. : Decreased Expression of SOX9 in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Bile Duct. *Hepatogastroenterology.* 60(127) 2013
- Tanaka T, Takatsuki M, Soyama A, Torashima Y, Kinoshita A, Yamaguchi I, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. : Evaluation of immune function under conversion from Prograf to Advagraf in living donor liver transplantation. *Ann transplant* 2013
- Soyama A, Takatsuki M, Adachi T, Kitasato A, Torashima Y, Natsuda K, Tanaka T, Yamaguchi I, Tanaka S, Kinoshita A, Kuroki T, Eguchi S. : A hybrid method of laparoscopic-assisted open liver resection through a short upper midline laparotomy can be applied for all types of hepatectomies. *Surg Endosc.* 2013
- Hamasaki K, Eguchi S, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Fujita F, Kanetaka K, Minami S, Kuroki T. : Chronological changes in the liver after temporary partial portal venous occlusion. *World Journal of Gastroenterology* 19(34) 5700-5 2013
- Hidaka M, Takatsuki M, Okudaira S, Soyama A, Muraoka I, Tanaka T, Yamaguchi I, Hara T, Miyaaki H, Ichikawa T, Hayashi T, Sakamoto I, Nakao K, Kuroki T, Kanematsu T, Eguchi S. : The expression of transporter OATP2/OATP8 decreases in undetectable hepatocellular carcinoma by Gd-EOB-MRI in the explanted cirrhotic liver. *Hepatol Int.* 7 655-61 2013
- Tanaka T, Kuroki T, Adachi T, Ono S, Kitasato A, Hirabaru M, Takatsuki M, Eguchi S. : Development of a novel rat model with pancreatic fistula and the prevention of this complication using tissue-engineered myoblast sheets. *J Gastroenterol.* 48(9) 1081-9 2013
- Yamanouchi K, Minami S, Hayashida N, Sakimura C, Hayashi T, Kinoshita N, Ueki I, Kuroki T, Eguchi S. : Carcinomas in the remnant thyroid after thyroidectomy for Graves' disease: report of a case. *Acta Medica Nagasakiensia.* 58(2) 63-6 2013
- 日高匡章、高槻光寿、曾山明彦、足立智彦、北里周、黒木保、江口晋、Liver, Pancreas, Biliary Tract Cancer 肝・胆・膵 癌一肝細胞癌の新展開一癌と化学療法40(10) 1297-1300 2013
- 江口晋、肝不全・肝移植、平成25年度教育講演会テキスト51-63 2013
- 今村一歩、曾山明彦、高槻光寿、村岡いつみ、原貴信、山口泉、田中貴之、木下綾華、黒木保、江口晋、異時性に切除を行い長期生存が得られている原発性肝癌の頭蓋骨転移、肋骨転移の1例、日本消化器外科学会雑誌、46(1) 58-63 2013
- 曾山明彦、高槻光寿、虎島泰洋、北里周、足立智彦、黒木保、江口晋、肝細胞癌に対する外科的治療、コンセンサス癌治療、12(2) 83-6 2013
- 研究分担者
市田隆文
- Sato A, Sata M, Ikeda K, Kumada T, Izumi N, Asahina Y, Osaki Y, Chayama K, Kaneko S, Sakai A, Onji M, Hiasa Y, Omura T, Ozeki I, Yokosuka O, Shiina S, Itsubo M, Nishiguchi S, Hirano K, Ide T, Sakisaka S, Yamasaki T, Hidaka I, Tanaka M, Kim SR, Ichida T. Clinical Characteristics of Patients who Developed Hepatocellular Carcinoma after Hepatitis C Virus Eradication with Interferon Therapy: Current Status in Japan. *Intern Med.* 2013; 52(24): 2701-6.
- 市田隆文、玄田拓哉、平野克治。肝移植の適応-HBV関連慢性肝不全の適応と成績。Hepatology Practice B型肝炎の診療を極める、田中栄司、竹原徹郎、痔田智編集、文光堂、東京121-126頁
- 市田隆文：わが国における肝細胞癌に対する肝移植の現状。The Liver Cancer Journal 2013; 9 5(3): 190-195.
- Narita Y, Genda T, Tsurura H, Sato S, Kanemitsu Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Hirano K, Iijima K, Wada R, Ichida T. Liver stiffness predicts hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients on interferon-based anti-viral therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 ;29(1): 137-43.
- 市田隆文、玄田拓哉、平野克治： 脳死肝移植(2)今後の展望、臨床消化器内科2013; 28(9): 1233-1239.
- Tsurura H, Genda T, Sato S, Hirano K, Kanemitsu Y, Narita Y, Kikuchi T, Iijima K, Wada R, Ichida T. Association of visceral obesity with high viral load and histological findings in elderly patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Intern Med.* 2013;52(15):1665-73.
- Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Sata M, Tanaka E, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. : Waiting-list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system. *J Gastroenterol* 2013 March
- 玄田拓哉、市田隆文；脳死肝移植待機リストにおける劇症肝炎患者の現状。急性肝不全、監修上本伸二、編集海道利実、アークメディア、東京、2013年、17-20頁。
- 玄田拓哉、市田隆文：原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植。日本消化器病学会誌2013; 110(1): 22-28.
- 上平朝子
- 矢倉裕輝、坂根貞嗣、榎田宏幸、吉野宗宏、上平朝子、三田英治、白阪琢磨：Etravirineの肝代謝酵素誘導作用によりTelaprevirの血中濃度低下が疑われた1例。第27回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013年11月
- 笠井大介、廣田和之、伊藤素子、小川吉彦、矢嶋敏史郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：大阪医療センターにおけるHIV/HCV重複感染凝固異常患者の解析。第27回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013年11月
- 國土典宏

- Waki K, Sugawara Y, Mizuta K, Taniguchi M, Ozawa M, Hirata M, Nozawa M, Kaneko J, Takahashi K, Kadowaki T, Terasaki PI, Kokudo N. Predicting operational tolerance in pediatric living-donor liver transplantation by absence of HLA antibodies. *Transplantation* 2013 Jan 15;95(1):177-183.
- Nishi H, Shibagaki Y, Kido R, Tamura S, Nangaku M, Sugawara Y, Fujita T. Chronic renal outcome after living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2013 Jan-Feb;27(1):90-7.
- Togashi J, Sugawara Y, Akamatsu N, Aoki T, Ijichi M, Tanabe M, Kusaka K, Shibasaki M, Tadami T, Sakou M, Takazoe M, Bandai Y, Kokudo N. Resection of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* liver abscess in a patient with Crohn's disease under infliximab treatment: a case report. *J Med Case Rep* 2013 Feb 1;7(1):36.
- Tamura S, Sugawara Y, Kokudo N. Small-for-size syndrome and transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Liver Transpl* 2013 Feb;19(2):238.
- Shindoh J, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Yamashiki N, Aoki T, Hasegawa K, Sakamoto Y, Kokudo N. Living donor liver transplantation for patients immunized against human leukocyte antigen. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013 Mar;20(3):279-85.
- Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Yamashiki N, Kokudo N. De novo malignancies after adult-to-adult living-donor liver transplantation with a malignancy surveillance program: comparison with a Japanese population-based study. *Transplantation* 2013 May 15;95(9):1142-7.
- Togashi J, Sugawara Y, Akamatsu N, Tamura S, Yamashiki N, Kaneko J, Sakamoto Y, Aoki T, Hasegawa K, Kokudo N. Quality of life after adult living donor liver transplantation: A longitudinal prospective follow-up study. *Hepatol Res* 2013 Oct;43(10):1052-63.
- Kokudo T, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Pitfall of right lateral sector graft procurement: supraportal right posterior hepatic artery. *Transplantation* 2013 Dec 27;96(12):e89-91.
- 塚田訓久
 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
 石金正裕, 上村 悠, 杉原 淳, 柳川泰昭, 的野多加志, 山元 佳, 水島大輔, 西島 健, 青木孝弘, 渡辺恒二, 木内 英, 本田元人 矢崎博久, 田沼順子, 塚田訓久, 瀧永博之, 照屋勝治, 菊池 嘉, 岡 慎一. 当院の HIV 感染者に合併した急性 C 型肝炎 32 例の臨床的検討. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2013
 中尾一彦
 Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Honda T, Shibata H, Akashi T, Yamamichi S, Turuta S, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Okudaira S, Eguchi S, Nakashima O, Kage M, Nakao K. Two difficulty diagnosis cases of severe veno-occlusive disease. *Am J Case Rep*. 2013 Mar 29;14:86-90.
 Matsuzaki T, Tatsuki I, Otani M, Akiyama M, Ozawa E, Miura S, Miyaaki H, Taura N, Hayashi T, Okudaira S, Takatsuki M, Isomoto H, Takeshima F, Eguchi S, Nakao K. Significance of hepatitis B virus core-related antigen and covalently closed circular DNA levels as markers of hepatitis B virus re-infection after liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul;28(7):1217-22.
Nakao K, Ichikawa T. Recent topics on α -fetoprotein. *Hepatol Res*. 2013 Aug;43(8):820-5.
 Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Ozawa E, Tsutsumi T, Tsuruta S, Kato Y, Goto T, Kinoshita N, Fukushima M, Kato H, Ohata K, Ohba K, Masuda J, Hamasaki K, Yatsuhashi H, Nakao K. Frequency of elevated biomarkers in patients with cryptogenic hepatocellular carcinoma. *Med Sci Monit*. 2013 Sep 6;19:742-50.
 Miyaaki H, Ichikawa T, Kamo Y, Taura N, Honda T, Shibata H, Milazzo M, Fornari F, Gramantieri L, Bolondi L, Nakao K. Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2013 Dec 7.
- 永野浩昭
 Morooka Y, Umeshita K, Taketomi A, Shirabe K, Maehara Y, Yamamoto M, Shimamura T, Oshita A, Kanno K, Ohdan H, Kawagishi N, Satomi S, Ogawa K, Hagiwara K, Nagano H. Reliability and validity of a new living liver donor quality of life scale. *Surg Today*. 2013; 43(7): 732-740.
 Marubashi S, Kobayashi S, Wada H, Kawamoto K, Eguchi H, Doki Y, Mori M, Nagano H. Hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation: risk factor analysis of complication and a role of MDCT scan for detecting anastomotic stricture. *World J Surg*. 2013; 37(9): 2202-2210.
 Marubashi S, Wada H, Kawamoto K, Kobayashi S, Eguchi H, Doki Y, Mori M, Nagano H. Laparoscopy-Assisted Hybrid Left-Side Donor Hepatectomy: Rationale for Performing LADH. *World J Surg*. 2013; 37(9): 2202-2210.
 Kobayashi S, Wada H, Hama N, Akita H, Kawamoto K, Eguchi H, Umeshita K, Doki Y, Mori M, Nagano H. Evaluation of safety parameters and changes in serum concentration in liver transplant recipients treated with doxorubicin during the anhepatic period. *Cancer Chemother Pharmacol*. (in press)
 Marubashi S, Wada H, Kawamoto K, Kobayashi S, Eguchi H, Doki Y, Mori M, Nagano H. Laparoscopy-Assisted Hybrid Left-Side Donor Hepatectomy: Rationale for Performing LADH. *World J Surg*. (in press)
- 古川博之
 Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry. *Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Pediatr Surg Int*. 2013;29(10):1065-70.
 Immunological detection of large oxidized lipoproteins in hypertriglyceridemic serum. *Sakurai T, Wada N, Takahashi Y, Ichikawa A, Ikuta A, Furumaki H, Hui SP, Jin S, Takeda S, Fuda H, Fujikawa M, Shimizu C, Nagasaka H, Furukawa H, Kobayashi S, Chiba H. Ann Clin Biochem*. 2013;50(Pt 5):465-72.
 Waiting list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system. *Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Sata M, Tanaka E, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. J Gastroenterol*. 2013 Mar 12. [Epub ahead of print], 術後早期に再発した肝外胆管原発腫瘍扁平上皮癌の1例, 今井浩二, 唐崎秀則, 石崎彰, 谷口雅彦, 古川博之, 臨床外科, 2013;68(9):1119-1126,
 【肝移植-現状と展望】欧米・アジアの移植の現状, 内田浩一郎, 谷口雅彦, 今井浩二, 永生高広, 渡邊賢二, 宮本正之, 松坂俊, 鈴木和香子, 古川博之, 臨床消化器内科. 2013;28(9):1217-1226,
 側方拡大型腫瘍として長期経過観察後に切除した十二指腸癌の1例, 藤原康博, 唐崎秀則, 鈴木茂貴, 松坂俊, 今井浩二, 古川博之, 日本臨床外科学会雑誌. 2013;74(2):405-410,
 消化器外科手術アトラス 門脈・肝静脈腫瘍栓を伴う巨大肝癌に対する右三区域切除, 谷口雅彦, 今井浩二, 永生高広, 渡邊賢二, 内田浩一郎, 唐崎秀則, 古川博之, 消化器外科. 2013;36(1):1-12.
- 八橋弘
 Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, Yatsuhashi H, Murakami S, Iijima S, Iio E, Sugiyama M, Shimada T, Kakuni M, Kohara M, Mizokami M: Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon- α in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. *Gut*. 2012 Nov 7. (in press)
 Ueda T, Tsuchiya K, Hashimoto S, Inoue T, Inao M, Tanaka A, Kaito M, Imazaki F, Nishiguchi S, Mochida S, Yokosuka O, Yatsuhashi H, Izumi N, Kudo M, for the RETHY Study Group. Retreatment with Peginterferon α -2a+Ribavirin in Patients Who Failed Previous Peginterferon α -2b+Ribavirin Combination Therapy. *Dig Dis* 30: 554-560, 2012.
- 四柳宏
 Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H. Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B. *Hepatol Res*. 2013;43:596-604.
Yotsuyanagi H, Ito K, Yamada N et al. High levels of hepatitis B virus after the onset of disease lead to chronic infection in patients with acute hepatitis B. *Clin Infect Dis*. 2013;57:935-42.
 Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsuhashi H, et al. Risk factors for Long-term Persistence of Serum Hepatitis B Surface Antigen Following Acute Hepatitis B Virus Infection in Japanese Adults Hepatology. 2013 Jul 29. doi: 10.1002/hep.26635.
- 四柳宏 HIVと肝炎ウイルスの重複感染症の治療法 化学療法領域 2013;29:1893-1901.
- 高槻光寿
 Matsushima H, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Muraoka I, Kuroki T, Eguchi S. : The Outcomes of Patients with Severe Hyperbilirubinemia Following Living Donor Liver Transplantation. *Dig Dis Sci*. 58(5) 1410-4. 2013
 Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Torashima Y, Tsuji A, Kuroki T. : False positivity for the human immunodeficiency virus antibody after influenza Vaccination in a living. *Liver Transpl*. 19(6) 666. 2013
Takatsuki M, Soyama A, Eguchi S. : Liver transplantation for HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *Hepatol Res*. 44: 17- 21 2014
 Tanaka T, Takatsuki M, Soyama A, Torashima Y, Kinoshita A, Yamaguchi I, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S. : Evaluation of immune function under conversion from Prograf to Advagraf in living donor liver transplantation. 18: 293-8 2013
 原著論文による発表
 欧文
 Stamatats, L., Werner, A., and Cheng-mayer, C. Differential regulation of cellular tropism and sensitivity to sCD4 neutralization by the envelope gp120 of human immunodeficiency virus type1. *J. Virol*. 68: 4973-4979, 1994.
 和文
 侯野哲朗. AIDS ワクチンの動物モデル. 治療学. 35:224-227, 2000.

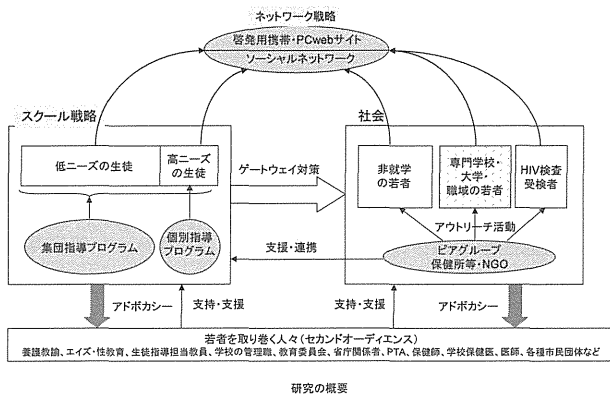
研究課題：複合予防戦略による多様な若者を対象とした予防啓発手法の開発・普及に関する社会疫学的研究
 課題番号:H24-エイズ一般-011

主任研究者：木原 雅子（京都大学大学院医学研究科 准教授）
 分担研究者：鬼塚 哲郎（京都産業大学文化学部 教授）

1.研究目的

本研究では、社会疫学的手法（注：質的・量的手法の併用、ソーシャルマーケティング、行動理論、教育理論、社会実験法等）を方法論的基礎とし、複合予防戦略に基づく、包括的 HIV 予防啓発手法を開発・評価する。急速に拡大する IT ネットワークを場とする予防戦略（サイバー戦略）と学校を場とする予防戦略（スクール戦略）とを車の両輪として、多様な若者を対象とした全国規模で持続性のある予防モデルを確立することを目的とする。

具体的には、①サイバー戦略：予防支援ニーズが高いにもかかわらず、アプローチが困難な多様性のある若者（セクシャルマイリティー若者、性行動の活発な非就学・就労の若者）に対して、効果的経済的な予防サイトの開発普及を行うこと、②スクール戦略：主任研究者が以前開発した学校集団指導プログラムの普及阻害要因を減少させ、プログラムを改善普及させると同時に、学校個別指導プログラム等を用いたセクシャルマイリティー生徒向けの啓発/支援方法の開発普及を行うことを目的とする（下図参照）。



2. 研究方法と 3 研究結果

(1) サイバー戦略を用いた予防介入研究 (web-based intervention)

2 年度は、中学生・高校生のセクシャルマイリティー生徒向けサイトの開発と改善のために以下の研究を実施した。

(2)セクシャルマイリティー生徒のためのサイト開発:初年度に実施した多数の先進国および日本のセクシャルマイリティー向けサイトの帰納的内容分析及び2件のネットページの結果を基にピア（セクシャルマイリティー当事者、高校生当事者）と協働で、中学生・高校生が安心してアクセスできるようなWebサイトの開発を行った。初年度調査した日本の既存サイトは、ほとんどが思春期若者のみを対象としているわけではないこと、現在の文部科学省の学習指導要領にはセクシャルマイリティーに関しての集団指導が明記されていないことを考慮し、自身のセクシャリティーに揺らぐ児童生徒も入りやすく、かつセクシャルマイリティーに対する学校全体の受容的雰囲気 (school climate) を高めるために、セクシャリティーに関わらず多くの中学生や高校生の生徒が抵抗感

なく自然な形でアクセスしやすいサイトの構築を企画した。したがって、多くの生徒が興味を持つように、セクシャルだけに限定せず、いじめや自傷行為、自殺を含むメンタルヘルスの情報も含め、さらにセクシャリティーに関しては内容が堅苦しくならないように海外のユーチューブのあるCMも動画で掲載するなど様々な工夫をした。また、サイトの普及を考慮し、PCサイトを開発した。主要コンテンツは、①このウェブは何？、②セクシャルヘルスについて、③セクシャリティーについて、④メンタルヘルスについて、⑤居心地のいい空間を作ろう、⑥面白い情報（海外の動画等）、⑦ちょっと退屈だけど科学的データ、⑧よくある質問、⑨その他（助けてほしいときは！、我々の活動、お問い合わせ先）であり、上記内容を日本語、英語両方で掲載した。

(2)開発したサイトについての調査：【方法】某社の登録webモニター1,134,633人のうち包含基準（既婚者を除く18～19歳男女）を満たす10,348人（男性5,597人、女性4,751人）を対象に性に関するKAP調査（ネットページ）を実施した。質問は30項目で、最後の質問に当研究班で開発したサイトについて閲覧後の感想を記入してもらった（自由記載）。【結果】感想を記載した合計1,030人（男性515人、女性515人）の記載内容を分析対象とし、本サイトへの感想について帰納的内容分析を実施した。その結果、肯定的意見は626人（61%）、否定的意見は190人（18%）で、全般的に肯定的であった。肯定的意見としては、(1)見やすい・分かりやすい（220人、21%）、(2)勉強になった・役に立った・ためになった（149人、14%）、(3)良いと思う（97人、9%）、(4)デザインがいい。（66人、6%）、(5)もっと知らせるべき（59人、6%）、(6)興味深い・必要性を感じた（35人、3%）、否定的意見としては、(1)サイト構成上の不便さ・改善の要望（53人、5%）、(2)サイトの見た目への批判（44人、4%）、(3)興味が持てない・見たくない（37人、4%）、(4)ニーズがない・見る人がいるか疑問（22人、2%）、(5)何のサイトかわからない（17人、2%）、(6)難しい・わかりづらい（17人、2%）であり、今後は特に否定的意見を参考に現在のサイト改善を実施する予定である。

(3)サイトへのアクセス解析：【方法】学校、保健所で上記URLを紹介するQRコード（注：申請者が開発した、配布場所・配布者を標識でき、かつ転送を追跡できるQRコード）を配布し、その効果（アクセスの広がり」と深さと波及効果）を、アクセス解析（①単位期間内アクセス数、②アクセス当たりの平均滞在時間、③アクセス内容、④アクセスの地理的分布）とリレーション解析（URLの転送回数）で測定した。【結果】WYSH教育の全国ネットワークを用いて、23都道府県の59高校を選んで3762枚を配布したが、アクセス数は僅か38件（アクセス効率1%）で、平均ページビュー数は7.34、平均滞在時間は5.47分、直帰率は31.6%であった。一方保健所では、

19 府県 49 ヶ所に配布した 1470 部のうち、178 枚が設置ボックスからピックアップ、もしくは手渡しされ、33 件 (19%) のアクセスがあった。平均ページビュー数は 7.58、平均滞在時間 7.24 分、直帰率 4.2% であり、どちらもニーズの高いユーザーによる訪問であることが示された。しかし高校におけるアクセス効率が、携帯電話の時代の若者に比べ、著しく低下していたことから、次年度はその背景を探る必要性が示された。

(2) スクール戦略を用いた予防介入研究 (school-based intervention)

申請者が開発したエイズ予防教育 (WYSH 教育) を、最新の青少年の現状に即して改善するために、**青少年の性に関する KAP 調査を実施した。**【方法】前述の某社の登録 web モーター調査 (18~19 歳男性 5,597 人、女性 4,751 人) において、性に関する KAP 調査 (ネット調査) を実施した。質問は 30 項目で、①エイズ関連知識 (9 問)、②性行動 (9 問)、③性意識、④性的指向、⑤HIV/性感染症の感染リスク認知、⑥HIV/性感染症関連情報の必要性、⑦学校のエイズ教育の役立ち感、⑧HIV/STI 検査の経験の有無、⑨STI 既往、⑩予防サービスの感想 (前述) を尋ねた。

【結果】性経験率は、男性では 18 歳 23%、19 歳 26%、女性では 18 歳 29%、19 歳 37% で女性の方が 10% 前後高く、初交年齢は男女とも平均 17 歳 (中央値: 男性 18 歳、女性 17 歳) で、これまでの相手数の平均値は、男性 3.4 人、女性 2.8 人 (中央値: 男性 1 人、女性 1.5 人)、同時期に複数の相手と性関係にあった人は、男性 15%、女性 19%、直近のコンドーム使用率は男性 82%、女性 74%、過去 6 か月のコンドーム毎回使用率は、男性 51%、女性 45%、売買春経験率は、男性 7%、女性 7%、1 か月の平均セックス頻度は、男性 4.2 回、女性 3.7 回 (中央値: 男性 2 回、女性 2 回) であった。パートナー数とコンドーム使用率との関係は、男女とも相手の数が多い人ほどコンドーム使用率は低下し、男性では相手が 1 人の場合 81%、5 人以上で 73%、女性では 1 人の場合 82%、5 人以上で 57% で、女性における低下が顕著で、本調査の対象の 18-19 歳では女性の方が性行動が活発でかつ無防備な状況が示された。性的指向は、男性で、同性愛 2%、両性愛 6%、非性愛 asexual 3%、Questioning youth [QY] 2%)、女では同性愛 1%、両性愛 11%、非性愛 5%、QY 6% であった。HIV 検査経験率は、男性 2%、女性 1% に留まった。

(倫理面での配慮) 疫学研究に関する倫理指針に則り、プライバシーの保護、差別・偏見の問題について十分な配慮を行った。

4. 考察

これまで、主任研究者が社会疫学的手法に基づいて開発した、就学生徒を対象とした予防モデル (WYSH モデル) は、科学性と社会的文化的適切性の面で高く評価され、厚生労働省、文部科学省の公式の支援を得るに至り、わが国最大の予防教育プロジェクトに発展した。この実績を基に、本研究では、さらに、セクシャルマイリティー若者 (SMY) や性行動の活発で支援ニーズの高い若者等、これまでアクセスが困難であった若者への予防介入研究

を実施した。2 年度は初年度の調査結果を基にさらに研究を進展させ、**サイバ戦略では、SMY 向けサービスのプロトタイプ**の開発を行い、学校と保健所でサービス誘導カードを配布された人たちに対してのアクセス解析を実施したが、その結果、学校における配布では、アクセス率が携帯電話の時代 (2011 年) から予想から大幅に下回る結果となった。この背景としては、配布時の教員の不適切な説明も考えられるが、2011 年から 2013 年にかけて、携帯使用率は >95% から 15% に一挙に激減、スマホが激増したため、中高生向けスマホのデフォルトのフィルタリング機能がアクセス阻害の原因の 1 つである可能性も示唆されている。これは、**イタ初啓発一般に係る問題であるため、原因究明のための研究を次年度実施し、その問題点を改善する必要がある**と考えられた。一方、**スクール戦略では、我々が開発した系統的予防教育プログラム (WYSH 教育) は過去 10 年、文科省の研修会でも紹介推薦され、研究代表者独自の研修事業で数千校での実施実績があり、性教育担当者の半数以上で認知されているが、今年度の青少年の性行動調査の結果から、特に若年女性の性行動が活発で無防備化している可能性が示されたことから、その現状に即した予防啓発モデルの改善の必要性が示唆された。**また、**学校現場の現状 (文部科学省の学習指導要領にはセクシャルマイリティーについての情報の記載がない) に鑑み、前述のサイバ戦略を取り入れながら、学校関係者にも抵抗なく、生徒に情報が提供できる方法を開発することが必要である**と考えられた。

5. 自己評価

1) **達成度について:** サイバ戦略、スクール戦略を両輪として、これまでニーズが高いにもかかわらずアプローチが困難であったセクシャルマイリティー中学生・高校生に対する予防サービスのプロトタイプの開発、および改善のための調査を行い、当初の予定通り、今後の予防啓発モデル構築の基礎研究を行った。

2) **研究成果の社会的意義について:** 本研究は多様な若者 (セクシャルマイリティー、性行動の活発な生徒等) の社会文化に適した科学的予防モデルの創出と普及という重要な課題に取り組み、また近年急速に発達している IT を用いた費用対効果の面で応用性の高い予防介入の可能性を示そうとしているという意味で社会的意義が高い。

3) **今後の展望について:** セクシャルマイリティーの中高生等アクセスが困難な高ニーズ層の若者や最新の青少年の性行動の現状に対する研究結果を基に、現在のわが国で実施可能性があり、かつ効果的な青少年予防啓発モデルの開発を継続する予定である。その際 MSM 対策と青少年対策の有機的連携は喫緊の課題であると考えられる。

6. 結論

多様な若者 (セクシャルマイリティー、活発で無防備な性行動をとる若者) (就学・非就学) に適した科学的予防介入モデルの開発の基礎研究実施という当初の目標を予定通り達成した。

7. 知的所有権の出願・取得状況 : 特になし

研究発表（下線=主任研究者）（平成 25 年度）

[原著論文・総説]

1. Suguimoto S§, Techasrivichien T, Musumari PM, El-saaidi C, Lukhele BW, Ono-Kihara M, Kihara M. Changing patterns of HIV epidemic in 30 years in East Asia. Current HIV/AIDS Report (Invited review, 2014, in press)
2. Ghimire PB, Suguimoto SP, Zamani S, Ono-Kihara M, Kihara M. Vulnerability to HIV infection among female drug users in Kathmandu Valley, Nepal: a cross-sectional study. BMC Public Health (Accepted on Dec.18, 2013)
3. Musumari PM, Piot P, Kayembe P, Wouters E, Kiumbu, MbikayiS, Ono-Kihara M, Kihara M. Food insecurity is associated with increased risk of non-adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected adults in the Democratic Republic of Congo: a cross-sectional study. PLoS ONE 2013 (Accepted on Nov.26, 2013).
4. Musumari PM, Feldman MD, Techasrivichien T, Wouters E, Ono-Kihara M, Kihara M. If I have nothing to eat, I get angry and push the pills bottle away from me": A qualitative study of patient determinants of adherence to antiretroviral therapy in the Democratic Republic of Congo. AIDS Care. 2013 Feb 6. [Epub ahead of print]
5. Ma Q, Pan X, Cai G, Yan J, Xu Y, Ono-Kihara M, Kihara M. Unintended pregnancy and its correlates among female attendees of sexually transmitted disease clinics in Eastern China. Biomed Res Int. 2013;2013:349174. doi: 10.1155/2013/349174. Epub 2013 Jun 13.
6. Ma Q, Pan X, Cai G, Yan J, Xu Y, Ono-Kihara M, Kihara M. The characteristics of heterosexual STD clinic attendees who practice oral sex in Zhejiang Province, China. PLoS One. 2013 Jun 25;8(6):e67092. doi: 10.1371/journal.pone.0067092. Print 2013.
7. Ma Q, Pan X, Cai G, Yan J, Ono-Kihara M, Kihara M. HIV antibody testing and its correlates among heterosexual attendees of sexually transmitted disease clinics in China. BMC Public Health. 2013 Jan 17;13:44. doi: 10.1186/1471-2458-13-44.

[著書等]

1. 木原雅子. WYSH 教育事例集 1、『性教育、いじめ教育、いのちの教育、やる気アップ教育のモデル紹介』～健康教育・道徳教育・キャリア教育・情報教育・人権教育・生徒指導・教育相談の現場で使える事例集～、一般財団法人日本こども財団、京都、2013
2. 木原雅子. ソーシャルマーケティングの研究への導入. ヘルスリサーチの方法論（井上洋士編集）、放送大学出版会、2013 年
3. 木原雅子、木原正博. 医学的介入の研究デザインと統計：ランダム化／非ランダム化研究から傾向スコア、操作変数法まで。メディカルサイエンスインターナショナル、東京、2013（原著：Katz MH. Evaluating Clinical and Public Health intervention. Cambridge University Press. 2010）

研究課題：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

課題番号：H24-エイズ一般-003

研究代表者：安岡 彰（市立大村市民病院 副院長）

研究分担者：照屋 勝治（国立国際医療研究センター 医長）、片野 晴隆（国立感染症研究所感染病理部 室長）、山本 政弘（国立病院機構九州医療センター 部長）、古西 満（奈良県立医科大学 臨床教授）、永井 英明（国立病院機構東京病院 部長）

1.研究目的

本研究は抗 HIV 療法 (Anti-retroviral Therapy; ART) がより早期に導入され、また ART 治療中の患者が長期にわたって治療を受けるようになってきた近年の日和見合併症の特徴を明らかにするとともに、非指標悪性腫瘍など関連する疾患の特徴や頻度を明らかにし、最新の診断・治療についても検討する事を目的としている。具体的には疫学調査とともに HIV 合併結核、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、非結核抗酸菌症など主要な疾患の診断治療法、特に免疫再構築症候群 (IRIS) との関連と対処法について発症早期からの ART 導入の是非や対処法との関連を含めて検討を行っている。また、重篤でない合併症を契機とした HIV 感染者の早期診断法についてもあわせて研究した。

2.研究方法

2013 年度の研究は次の点を中心として行った。

1) 日和見合併症の動向調査**(1) 全国調査**

2012 年分の日和見感染症の発生动向を調査して 1995 年以降の集積データとともに解析を行った。HIV 感染者に見られる非指標悪性腫瘍のデータも収集し、疾患頻度や罹患率等について比較検討を行った。さらに本年度は HIV 診療における業務内容の比重の変化についてのアンケートも行った。(安岡)

(2) 剖検例調査

エイズ剖検例における日和見感染症および腫瘍の実態を明らかにする目的で、東京および大阪のエイズ拠点病院主要 4 施設の 225 例のエイズ剖検例を対象に調査・解析を行った。(片野)

2) 日和見感染症の診断・治療法の開発

(1) HIV 合併 MAC 症の血清学的診断について：キャピリア MAC 抗体 ELISA の HIV 合併 MAC 症に関する有用性を検討した。(照屋)(永井)

(2) HIV 感染者の *Helicobacter pylori* 感染について：HIV 感染者 358 例の追跡調査を継続した。(照屋)

(3) HIV 患者におけるアメーバ性虫垂炎の頻度：HIV 患者の虫垂炎で赤痢アメーバがどの程度関与しているかを検討した。(照屋)

(4) HIV 感染者における潜在性結核感染 (LTBI) の早期発見および治療についての研究：新しい結核診断法である IGRAs が陽転した HIV 感染者への対応について検討した。(永井)

3) 免疫再構築症候群の適切な対応

(1) IRIS の症例の集積：特発性血小板減少症、Graves 病の事例を新たに集積した。(古西)

(2) IRIS の発症率の検討：ART 開始 178 回における発症率を明らかにした。(古西)

(3) Th1/Th2 バランスの意義：IRIS の発症における Th1/Th2 バランスの意義について検討した。(古西)

4) 病院における HIV 検査の推進のための日和見合併症の特徴

(1) 新規 HIV 感染者の感染判明契機の解析：九州医療センターにおける新規 HIV 感染者のうち、感染判明契機としての STD を調査した。(山本)

(2) STD 診療施設へのアンケート調査：STD 診療施設での HIV 検査の実施状況について調査した。(山本) (倫理面への配慮)

HIV 感染症ではプライバシー漏洩が重大な人権侵害につながることから、患者のプライバシー保護には特段の注意を払い、必要な研究では研究者の施設での倫理審査を経て実施した。

3.研究成果**1) 日和見合併症の動向調査****(1) 全国調査**

2011 年のデータでは症例経験病院は 96 施設 (36.9%) で総症例数は 451 例、総エピソード数は 601 回であり、2010 年から横ばいであった。抗 HIV 療法を受けていない群がもっとも多く、中断中を含めると 92.0% が無治療例であった。発症疾患はニューモシスチス肺炎 (PCP) が最多であり (44.1%)、次にサイトメガロウイルス感染症 (16.0%)、カンジダ症 (10.4%)、カポジ肉腫 (5.8%)、活動性結核 (5.3%) と続き、これまで上位 4 疾患を感染症が占めていたものが 4 位に悪性腫瘍が入る結果となった。非指標悪性腫瘍の年齢調整罹患率は 377.8/10 万となり、一般人口の罹患率の 1.17 倍であった。疾患では肺癌、胃癌、肝臓癌、大腸癌、白血病の順となり、肺癌が最頻でかつ急増が目立った。2012 年データおよび業務内容の比重の変化アンケートは現在集計中である。

(2) 剖検例調査

本年度は特に ART との関連を調査した。最頻のサイトメガロウイルス感染症 (63%) は、ART 未使用者で 71% で ART 使用者では 38% に減少していた。ニューモシチス肺炎は 32% から 17% へ減少し、この 2 つの疾患は ART 導入により著しく減少していた。非ホジキンリンパ腫は ART 導入により、30.1% から 37.9% へ増加しており、カポジ肉腫は 16.2% から 15.2% と変化がなか

った。肝癌や肺癌など、エイズ指標疾患に含まれない癌が ART 導入後に増加しており、ART 導入によるエイズ患者の長期生存との関連が示唆される。

2) 日和見感染症の診断・治療法の開発

(1) HIV合併 MAC 症の血清学的診断について

外来通院中の HIV 感染者 32 例に対して同抗体検査を行った。25 例は約 1 年の間をあけて 2 回行った。すべての検査結果は陰性であり、現時点では MAC 感染者を認めなかった。(永井)

MAC 感染症 46 例のうち播種性 MAC 症の 4.1% (1/24)、免疫再構築症候群発症例の 0% (0/21)、肺 MAC 症の 100% (1/1) で陽性であった。HIV 合併 MAC 症の診断において本検査の有用性はないと考えられた。(照屋)

(2) HIV感染者の Helicobacter pylori 感染について

3 年の追跡期間中にリクルート時に非感染であった 234 例から 4 例の新規感染が判明した (罹患率 0.56/100person-year)。また除菌成功者 35 例から 2 例で再発・再感染を認めた (1.9/100person-year)。除菌治療は 62 例に行われ、一次除菌 59% (35/59)、二次除菌 84% (16/19)、三次除菌 50% (1/2) の成功率だった。陽性例 83 例中 71 例で内視鏡検査が実施され 4 例で早期胃癌が発見された (胃癌発症率 5.6%, 2.2/100person-year)。以上より、HIV 合併ピロリ感染患者の低い除菌成功率と高い胃癌発生率が示唆された。

(3) HIV患者におけるアメーバ性虫垂炎の頻度

対象は虫垂切除術を受けた 45 例。7 例 (15.5%) がアメーバ性虫垂炎であった。このうち、6 例で術後に MTNZ による治療が行われていた。PCR は虫垂炎症例 6 例でのみ実施されており、うち 3 例で陽性であったことから、HIV 患者の虫垂炎の多くで赤痢アメーバが関連している可能性が示唆された。

(4) HIV 感染者における潜在性結核感染 (LTBI) の早期発見および治療についての研究

結核の既往がない症例で初回 IGRAs が陽性であった 6 例では、3~5 年間経過を追っているが、結核発病者はいない。結核の既往がない症例で経過中に IGRAs が陽性となった 4 例では、2 例に INH の予防投与を行い、IGRAs の陰転化を認めた。他の 2 例では未治療で経過観察している間に IGRAs は陰転化した。4 例とも陽転してから 3~4 年が経過するが結核を発病していない。IGRAs 陽性者に一律の INH の投与には慎重にならざるをえない。

3) 免疫再構築症候群の適切な対応

(1) IRIS の症例の集積

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の 1 例: 症例は 40 歳代・男性。ART 前の血小板数 $10.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、CD4+ 数 $145/\mu\text{L}$ で、TDF/FTC+RAL を開始したが 1 ヶ月後に血小板数が $4.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ に減少し ART の継続で血小板数は回復した。HIV 感染症でみられる ITP 様病態が IRIS で悪化する可能性があることがわかった。

Graves 病: ART 後に甲状腺機能亢進症を認め、TSH 受容体抗体 (TRAb) も陽性となった 1 例が認められた。

(2) IRIS の発症率の検討:

ART 実施は HIV 感染者 148 名 178 回 (副作用による変更は除く) であった。IRIS は 21 名 25 エピソードを経験した。ART 回数に対する発症率は 25/178 (14.0%)、AIDS では 17/81 (21.0%)、CD4+ 数 $50/\mu\text{L}$ 未満の症例では 14/70 (20.0%) であった。

(3) Th1/Th2 バランスの意義

Th1/Th2 バランスは、帯状疱疹、ITP、Graves 病では cART 開始時と発症時で大きな変化はなかったが、NTM 症と結核症では増加していた。抗酸菌による IRIS では発症時に Th1 の活性化が示唆された。

4) 病院における HIV 検査の推進のための日和見合併症の特徴

(1) 新規 HIV 感染者の感染判明契機の解析

新規 HIV 感染者のうち STD を契機に感染が判明した例数は 22% であった。内訳として、非淋菌性尿道炎 6 例、梅毒 2 例および赤痢アメーバ症、尖圭コンジローマ、淋菌性尿道炎、B 型肝炎がそれぞれ 1 例ずつであった。

(2) STD 診療施設へのアンケート調査: 回答施設は 15 施設で、年間総受診者数は約 2400 名であった。HIV 検査を勧めた人数は 144 名で検査を受けた人数は 146 名であり、うち 93 人は風俗業の定期健診であった。HIV 検査陽性者は 1 名であった。前回同様 STD を契機として HIV 検査を勧める傾向は少ない。HIV 検査を勧めにくい理由としては、同意取得困難と査定が過半数であった。

4. 考 察

日和見感染症や悪性腫瘍の動向が明らかになるとともに、個別の疾患・診断と治療について有益な情報が収集できた。年度末に向けて、さらにデータの解析を勧めているところである。

5. 自己評価

1) 達成度について

2 年目の研究で、初年度の研究にデータを蓄積して解析結果が得られており、当初予定していた研究を達成できる見込みである。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

諸外国と異なる日本の日和見感染症の特徴を明らかにでき、臨床医への貴重な情報となるとともに、海外との比較が可能な日本の日和見合併症の全体像を示すことができている。

3) 今後の展望について

最終年度では、研究成果を集積し ART の現状に合わせた日和見感染症の対処方法についての提言をまとめていきたい。

6. 結 論

日本における HIV 関連日和見合併症と悪性腫瘍の動向及び新しい診断と治療、合併感染症を端緒とする HIV 感染者の発見についてのデータを ART の現状と比較しながら解析した。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特記事項なし。

研究発表

研究代表者

安岡 彰

1. Yamada K, Yanagihara K, Kaku N, Harada Y, Migiyama Y, Nagaoka K, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Kakeya H, Hasegawa H, Yasuoka A, Kohno S. In vivo efficacy of biapenem with ME1071, a novel metallo- β -lactamase (MBL) inhibitor, in a murine model mimicking ventilator-associated pneumonia caused by MBL-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 ;42(3):238-43.
2. 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. *J Med Virol*. 2013 Jun;85(6):1046-52. doi: 10.1002/jmv.23558.
3. Yamamoto Y, Izumikawa K, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yanagihara K, Yasuoka A, Kohno S. Prospective randomized comparison study of piperacillin/tazobactam and meropenem for healthcare-associated pneumonia in Japan. *J Infect Chemother*. 2013 19:291-8.

研究分担者

照屋勝治

1. Watanabe K, Gatanaga H, Escueta-de Cadiz A. et al. Amebiasis in HIV-1-infected Japanese men: clinical features and response to therapy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Sep;5:e1318..

片野晴隆

1. Ota Y, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Moritani S, Oyaizu N, Mine S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Hagiwara S, Yajima K, Koizumi Y, Shirasaka T, Kojima Y, Nagai H, Yokomaku Y, Shiozawa Y, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Katano H: *Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition*. **Cancer Med** 2014. 3:(in press).
2. Kariya R, Taura M, Suzu S, Kai H, Katano H, Okada S: *HIV protease inhibitor Lopinavir induces apoptosis of primary effusion lymphoma cells via suppression of NF-kappaB pathway*. **Cancer Lett** 2014. 342:52-59.
3. Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M: *The First Identification and Retrospective Study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan*. **J Infect Dis** 2013. (in press).
4. Nakajima N, Van Tin N, Sato Y, Thach HN, Katano H, Diep PH, Kumasaka T, Thuy NT, Hasegawa H, San LT, Kawachi S, Liem NT, Suzuki K, Sata T: *Pathological study of archival lung tissues from five fatal cases of avian H5N1 influenza in Vietnam*. **Mod Pathol** 2013. 26:357-369.
5. 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*. **J Med Virol** 2013. 85:1046-1052.
6. Ishikawa C, Tanaka J, Katano H, Senba M, Mori N: *Hippuristanol reduces the viability of primary effusion lymphoma cells both in vitro and in vivo*. **Mar Drugs** 2013. 11:3410-3424.
7. Hashimoto K, Yamada S, Katano H, Fukuchi S, Sato Y, Kato M, Yamaguchi T, Moriishi K, Inoue N: *Effects of immunization of pregnant guinea pigs with guinea pig cytomegalovirus glycoprotein B on viral spread in the placenta*. **Vaccine** 2013. 31:3199-3205.
8. Goto H, Matsuda K, Srikoon P, Kariya R, Hattori S, Taura M, Katano H, Okada S: *Potent antitumor activity of zoledronic acid-induced Vgamma9Vdelta2 T cells against primary effusion lymphoma*. **Cancer Lett** 2013. 331:174-182.
9. Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Katano H: *Frequent detection of Merkel cell polyomavirus DNA in sera of HIV-1-positive patients*. **Virol J** 2013. 10:84.

山本 政弘

1. 須貝恵、鈴木智子、センチノ田村恵子、辻典子、井内亜紀子、濱本京子、吉用緑、山本政弘. 活用状況を考慮した「拠点病院診療案内」のあり方についての検討- 拠点病院診療案内の活用に関するアンケート調査より- 日本エイズ学会雑誌 15:199-200, 2013

2. 須貝恵、辻典子、吉用緑、センチノ田村恵子、鈴木智子、井内亜紀子、濱本京子、山本政弘. 拠点病院の患者紹介現状から考える医療体制の課題—拠点病院から拠点病院以外の医療機関への患者紹介実績調査より— 日本エイズ学会雑誌 15:201-203, 2013
3. 南留美、高濱宗一郎、中嶋恵理子、山本政弘. 十二指腸乳頭部腫瘍が疑われた HIV 感染症合併 CMV 感染症の一例 感染症学会雑誌 87:441-445, 2013
4. 末廣 久美子, 江内田 寛, 久富 智朗, 山本 政弘, 南 留美, 石橋 達朗 HIV 感染患者に対するサイトメガロウイルス感染症の治療. 臨床眼科 67:1763-1768, 2013.

古西 満

1. 古西 満, 三笠桂一: 小川培地には生えない抗酸菌 *M.genavense*. 肺 MAC 症診療 Up to Date—非結核性抗酸菌症のすべて— (倉島篤行、小川賢二編集) 211-212、南江堂、東京、2013.
2. 古西 満、宇野健司、善本英一郎、治田匡平、松島紫乃、小川 拓、米川真輔、笠原 敬、前田光一、三笠桂一: HIV 感染者の推算糸球体濾過量 (eGFR) に関連する臨床的因子—ペントラキシン3の有用性—. 日本エイズ学会誌、15: 164-168, 2013.
3. 米川真輔、古西 満、善本英一郎、宇野健司、三笠桂一: 肝細胞癌の筋肉内転移を認めた HIV・HCV 重複感染の1剖検例. 内科、110: 791-793, 2013.

永井英明

1. 永井英明 【忘れるな!皮膚結核-真正結核・結核疹・BCG 副反応を中心に】 (Part4.) 日本の結核の現状(総説 02) HIV と結核 Visual Dermatology 12:964-967, 2013
2. 永井英明 「結核—古くて新しい感染症—」新しい診断法: HIV 合併結核と IGRA 最新医学 68:2467-2471, 2013
3. 永井英明 【呼吸器感染症の实地診療 最近の臨床上の進歩と課題の克服】 实地医家が遭遇する治療上の課題の克服の実際 結核 標準治療の実際と特定治療のすすめかた Medical Practice 30:783-1787, 2013
4. 永井英明, 押谷洋平 非結核性抗酸菌症 呼吸と循環 61:769-773, 2013
5. 永井英明 肺炎球菌ワクチン接種時期と再接種の安全性(Q&A) 日本醫事新報 4663:74-75, 2013
6. Oshitani Y, Nagai H, Matsui H, Aoshima M Reevaluation of the Japanese guideline for healthcare-associated pneumonia in a medium-sized community hospital in Japan. J Infect Chemother 19:579-587, 2013
7. 井上恵理, 妹尾真実, 長山直弘, 益田公彦, 松井弘稔, 田村厚久, 永井英明, 赤川志のぶ, 豊田恵美子, 大田健 *Mycobacterium kansasii* 症と肺結核症における「拡がり1」の画像の比較・検討. 結核 88: 619-623, 2013
8. 島田昌裕, 益田公彦, 田村厚久, 檜垣直子, 佐藤亮太, 赤司俊介, 川島正裕, 大島信治, 山根章, 永井英明, 赤川志のぶ, 大田健 難治性気胸に対し、局所麻酔下胸腔鏡を用いたフィブリン糊散布が有用であった2例. 気管支学 35:198-204, 2013

研究課題：安全かつ効果的な抗 HIV 療法開発のための研究

課題番号：H23-エイズ一般-001

研究代表者：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 治療開発室医長）

研究分担者：太田 康男（帝京大学医学部内科学講座 教授）、杉浦 亙（国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 部長）、吉村 和久（国立感染症研究所エイズ研究センター第一室 室長）、川村 龍吉（山梨大学医学部皮膚科講師）、児玉 栄一（東北大学医学部内科 助教）、横幕 能行（国立病院機構名古屋医療センターエイズ治療開発センター 医長）、本田 元人（国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター 医師）、塚田 訓久（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 医療情報室医長）

1. 研究目的

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

2. 研究方法

「柱 1：副作用回避のための研究」日本人感染者における副作用の解析・毒性回避法の探索のために、抗 HIV 薬による腎毒性の解析（瀧永）、抗 HIV 薬の骨代謝への毒性メカニズムの解明（太田）、プロテアーゼ阻害薬およびアバカビルの心血管系への影響の評価（本田）、副作用回避のために新規薬剤に治療変更した症例の解析（塚田）に課題を分割して遂行した。

「柱 2：薬剤耐性克服のための研究」感染個体内の進化に伴う薬剤感受性変化の解析（瀧永）、インテグラーゼ阻害薬などの新規薬剤に対する薬剤耐性の解析（杉浦）、マラビロクなどの侵入阻害薬に対する薬剤耐性の解析（吉村）、多剤耐性症例に対する実際の治療戦略の開発（横幕）、耐性 HIV を克服する新薬の開発（児玉）に課題を分割して遂行した。

「柱 3：抗 HIV 薬の感染予防効果の解析」日本にお

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

（倫理面への配慮）

国立国際医療研究センター、国立病院機構名古屋医療センター、帝京大学医学部付属病院の患者の臨床経過や HIV を解析した。いずれも、それぞれの施設で倫理委員会の承認を得た。患者の理解と協力を得るため、研究の必要性と意義について十分に説明し、それぞれの施設の倫理規定に従い同意書に自筆のサインを得た。サインされた同意文書はカルテに綴じ込み保存した。また、研究への参加の同意・不同意に関わらず、診療上の不利益は被らないように配慮した。個人情報を守るため、個人を特定できるような情報は外部には出さないこととした。HIV 感染実験のための健常者からの表皮水疱蓋の採取については、山梨大学の倫理委員会で承認を得た。表皮を提供する健常者の理解と協力を得るため、研究の必要性と意義について十分に説明し、山梨大学の倫理規定に従い同意書に自筆のサインを得た。

3. 研究結果

「柱 1：副作用回避のための研究」テノホビルの腎毒性の解析については、低体重がリスク因子として重要であることを明らかにし、アバカビル投与群と比較し有意に eGFR が低下することを報告した（研究発表：瀧永 12）。更に、低体重とは独立した因子として、尿細管トランスポーター遺伝子の SNP が関与している可能性を示した（研究発表：瀧永 10）。テノホビルのみならず、アタザナビルは、腎結石を生じやすいため、腎障害を起こしやすいことを示した（研究発表：瀧永 9）。日本人 HIV 感染者の約 50% が骨減少症、約 10% が骨粗鬆症であり、10 年を超える抗 HIV 療法が骨密度低下のリスクであることを示した（研究発表：太田 1）。ワーファリン投与患者において、ラルテグラビルが抗 HIV 療法のキードラッグとして安全に使用

できることを報告した(研究発表：本田 1)。

「柱 2：薬剤耐性克服のための研究」マラビロク感受性を決定する tropism について、CCR5-tropic から CXCR4-tropic へと変化する際の Env V3 領域に高頻度に見られる変異のパターンを同定した(研究発表：瀧永 6)。T-20 に耐性の HIV-1 に対しても有効な fusion inhibitor を開発し、それらに対する耐性メカニズムを解析した(研究発表：児玉 1,2)。

「柱 3：抗 HIV 薬の感染予防効果の解析」HSV2 は LL-37 を介して HIV のランゲルハンス細胞への感染を促進することを示した(研究発表：川村 1)。HIV に対する感染予防効果については、maraviroc を内服した健常ボランティアより得た表皮水疱蓋を HIV に曝露したところ感染阻止効果が認められた(研究発表：川村 2)。HBV に対する感染予防効果については、HBV 血清学的マーカーがすべて陰性の HIV 感染男性同性愛患者 354 人のうち 43 人で外来フォロー中に陽転化を確認し、抗 HBV 作用を有する薬剤を含んだ抗 HIV 療法中の患者には有意に HBV の感染頻度が低いことを見出した(研究発表：瀧永 8)。

4. 考察

体格の小さい日本人は、テノホビルによる腎障害が起きやすく、注意して投与すべきと思われる。アタザナビルは以前から腎障害を引き起こすことが知られていたが、そのメカニズムとして腎結石を生じることによることが明らかになった。

外来フォロー中に驚くほど多くの患者(12%)が HBV の重複感染を起こしており、不顕性感染が多いことが示された。CD4 が低く HB ワクチンの効果が十分に期待できないときには、抗 HBV 作用を有する抗 HIV 療法を優先して行い、免疫能が回復してから HB ワクチンを行うとよいと考えられる。

5. 自己評価

1) 達成度について

いずれの柱も3年間の目標を達成しており、論文発表も順調に行われている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

欧米人と日本人で、抗 HIV 薬の副作用出現頻度が大きく異なることが徐々に明らかになりつつある。欧米で提唱されている治療ガイドラインをそのまま日本人に適用することは困難であり、エビデンスに基づいた日本人のための治療ガイドラインの作成が急務である。本研究の目的とするところは、日本人に起こり得る副作用の頻度、その回

避法、薬剤耐性症例の治療法開発など、日本人のための治療ガイドラインを作成する際の基になるデータ・エビデンスを提供することである。日本人のための安全で効果的な抗 HIV 療法が開発され実践可能となれば、日本における HIV の治療成績が向上し、感染者の服薬アドヒアランスが向上することが期待される。それに伴って、多くの感染者で血中 HIV 量を検出限界以下にコントロールすることが可能となり、その感染者から新たに感染する確率を著しく低くし、結果として日本における HIV 感染者の著しい増加傾向に歯止めをかけることが期待される。また本研究では、抗 HIV 薬の有効性に関する研究の一つとして、その HIV と HBV の感染予防効果の解析も行った。抗 HIV 薬の内服による HIV 感染予防が可能になれば、直接的に新たな感染の防止が期待できる。HBV に関しては、HBV 感染予防効果のある治療法を積極的に投与することにより、現在問題となっている HIV・HBV の重複感染症例数を減少させることが期待できる。

3) 今後の展望について

「柱 1：副作用回避のための研究」今までの研究で明らかとなったテノホビルによる腎機能障害のリスク因子保持者へは、テノホビルの投与を控え、個々の症例に対する治療薬の選択に応用し、副作用出現頻度の減少が実際に得られる可能性が高い。今後は、骨密度の低下をもたらす原因となる抗 HIV 薬を同定し、そのメカニズムの解明を目指す。

「柱 2：薬剤耐性克服のための研究」マラビロクが無効となる CXCR4-tropic HIV-1 が出現しやすい感染者の特性を同定し、注意すべき感染者を明らかにする。

「柱 3：抗 HIV 薬の感染予防効果の解析」HIV に対する感染予防効果については、マラビロク内服が有効であることが示されたが、今後は新規薬剤である EFdA の塗布による感染予防効果を ex vivo にて解析する。抗 HIV 療法の HBV 感染予防効果については、副作用などにより抗 HBV 作用のある抗 HIV 薬を中断した後に、新規の HBV 感染の頻度が増加しているか否かを解析する。

6. 結論

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

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

なし。