

研究発表

研究代表者

瀧永 博之

- 1) Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Takano M, Ogane M, Ikeda K, Oka S. High prevalence of illicit drug use in men who have sex with men with HIV-1 infection in Japan. *PLoS One* 8: e81960, 2013.
- 2) Watanabe K, Aoki T, Nagata N, Tanuma J, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H. Clinical significance of high anti-*Entamoeba histolytica* antibody titer in asymptomatic HIV-1-infected individuals. *J. Infect. Dis.* (in press)
- 3) Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, Oka S. Incidence and risk factors for incident hepatitis C infection among men who have sex with men with HIV-1 infection in a large urban HIV clinic in Tokyo. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* (in press)
- 4) Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Endo T, Horiba M, Koga M, Naito T, Itoda I, Tei M, Fujii T, Takada K, Yamamoto M, Miyakawa T, Tanabe Y, Mitsuya H, Oka S; APARE study team. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PLoS One* 8: e73639, 2013.
- 5) Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tanakano M, Ogane M, Ikeda K, Oka S. Illicit drug use is a significant risk factor for loss to follow up in patients with HIV-1 infection at a large urban HIV clinic in Tokyo. *PLoS One* 8: e72310, 2013
- 6) Tsuchiya K, Ode H, Hayashida T, Kakizawa J, Sato H, Oka S, Gatanaga H. Arginine insertion and loss of N-linked glycosylation site in HIV-1 envelope V3 region confer CXCR4-tropism. *Sci. Rep.* 3: 2389, 2013.
- 7) Gatanaga H, Murakoshi H, Hachiya A, Hayashida T, Chikata T, Ode H, Tsuchiya K, Sugiura W, Takiguchi M, Oka S. Naturally selected rilpivirine-resistant HIV-1 variants by host cellular immunity. *Clin. Infect. Dis.* 57: 1051-1055, 2013.
- 8) Gatanaga H, Hayashida T, Tanuma J, Oka S. Prophylactic effect of antiretroviral therapy on hepatitis B virus infection. *Clin. Infect. Dis.* 56: 1812-1819, 2013.
- 9) Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 56: 10870-10872, 2012.
- 10) Nishijima T, Komatsu H, Higasa K, Takano M, Tsuchiya K, Hayashida T, Oka S, Gatanaga H. Single nucleotide polymorphisms in *ABCC2* associate with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study. *Clin. Infect. Dis.* 55: 1558-1567, 2012.
- 11) Naruto T, Gatanaga H, Nelson G, Sakai K, Carrington M, Oka S, Takiguchi M. HLA class I-mediated control of HIV-1 in the Japanese population, in which the protective HLA-B*57 and HLA-B*27 alleles are absent. *J. Virol.* 86:10870-10872, 2012.
- 12) Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tsukada K, Shimbo T, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Honda M, Teruya K, Kikuchi K, Oka S. Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection. *PLoS One* 7: e29977, 2012.

研究分担者

太田 康男

- 1) Koga I, Yoshino Y, Kitazawa T, Kurahashi K, Ota Y. Prevalence and risk factors for loss of bone mineral density in male Japanese patients with HIV. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 62: e25-27, 2013.

杉浦 互

- 1) Hirano A, Ikemura K, Takahashi M, Shibata M, Amioka K, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W. Lack of Correlation Between UGT1A1*6, *28 Genotypes, and Plasma Raltegravir Concentrations in Japanese HIV Type 1-Infected Patients. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 28: 776-779, 2012.
- 2) Bunupuradah T, Imahashi M, Iampornsin T, Matsuoka K, Iwatani Y, Puthanakit T, Ananworanich J, Sophonphan J, Mahanontharit A, Naoe T, Vonthanak S, Phanuphak P, Sugiura W. Association of APOBEC3G genotypes and CD4 decline in Thai and Cambodian HIV-infected children with moderate immune deficiency. *AIDS Res. Ther.* 9: 34, 2012.

吉村 和久

- 1) Harada S, Yoshimura K, Yamaguchi A, Yusa K, Matsushita S. Impact of antiretroviral pressure on selection of primary HIV-1 envelope sequences in vitro. *J. Gen. Virol.* 94: 933-943, 2013.

川村 龍吉

- 1) Ogawa Y, Kawamura T, Matsuzawa T, Aoki R, Gee P, Yamashita A, Moriishi K, Yamasaki K, Koyanagi Y, Blauvelt A, Shimada S. Antimicrobial peptide LL-37 produced by HSV-2-infected keratinocytes enhances HIV infection of Langerhans cells. *Cell Host Microbe.* 16: 77-86, 2013.
- 2) Matsuzawa T, Kawamura T, Ogawa Y, Takahashi M, Aoki R, Moriishi K, Koyanagi Y, Gatanaga H, Blauvelt A, Shimada S. Oral administration of the CCR5 inhibitor, maraviroc, blocks HIV ex vivo infection of Langerhans cells within the epithelium. *J. Invest. Dermatol.* 133: 2803-2805, 2013.

児玉 栄一

- 1) Shimane K, Kawaji K, Miyamoto F, Oishi S, Watanabe K, Sakagami Y, Fujii N, Shimura K, Matsuoka M, Kaku M, Sarafianos SG, Kodama EN. HIV-1 resistance mechanism to an electrostatically constrained peptide fusion inhibitor that is active against T-20-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 4035-4038, 2013.
- 2) Izumi K, Kawaji K, Miyamoto F, Shimane K, Shimura K, Sakagami Y, Hattori T, Watanabe K, Oishi S, Fujii N, Matsuoka M, Kaku M, Sarafianos SG, Kodama EN. Mechanism of resistance to S138A substituted enfuvirtide and its application to peptide design. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 45: 908915, 2013.

横幕 能行

- 1) Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W. Outbreak of infections by hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in patients coinfecting with HIV-1 in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 49: 1017-1024, 2011.

本田 元人

- 1) Honda H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Yazaki H, Yanuma J, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Raltegravir can be used safely in HIV-1-infected patients treated with warfarin. *Int. J. STD AIDS* 23: 903-904, 2012.

塚田 訓久

- 1) Nishijima T, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi K, Oka S. Efficacy and safety of once-daily ritonavir-boosted darunavir and abacavir/lamivudine for treatment-naïve patients: a pilot study. *AIDS* 26:645-651, 2012.

研究課題: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

課題番号: H23-エイズ-一般-002

研究代表者: 片野 晴隆 (国立感染症研究所感染病理部 室長)

研究分担者: 上田啓次(大阪大学大学院医学系研究科ウイルス学 教授)、藤室雅弘(京都薬科大学薬学部細胞生物学分野教授)、今村顕史(がん・感染症センター東京都立駒込病院感染症科 医長)、照屋勝治(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 病棟医長)、上平朝子(国立病院機構大阪医療センター感染症内科 科長)

1. 研究目的

カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(Kaposi's sarcoma associated herpesvirus, KSHV, または Human herpesvirus 8, HHV-8)はカポジ肉腫、多巣性キャッスルマン病(MCD)や一部のリンパ腫の原因ウイルスであり、これら KSHV 関連疾患は MSM にほぼ限局して発症している。日本の新規 HIV 感染者の 7 割が男性同性間の性的接触による感染であり、この数年で KSHV 関連疾患は増加傾向にあることから、KSHV 関連疾患への対策は急務である。肺や消化管などの深部臓器に発症したカポジ肉腫は治療困難である。カポジ肉腫に対する治療は抗レトロウイルス療法 (ART) に化学療法 (ドキシル、一般名リポゾーマルドキソルビジン) を併用する方法が標準化されつつあるが、現在のところ、ART を考慮した病期分類や治療ガイドラインがない。また、KSHV には有効なワクチンや確実な発症予測法は開発されていない。カポジ肉腫は危険因子がはっきりしており (MSM)、早期治療が功を奏する疾患であるだけに、効果的な新規予防・治療法の開発が望まれる。本研究では以下のアプローチにより日本のカポジ肉腫減少を目指す。

(1) KSHV 関連疾患の発症機構の解明: KSHV の潜伏感染機構の解析から分子標的を絞る (上田、片野)。

(2) ワクチンを含めたカポジ肉腫の新規予防・発症予知法の開発: 粘膜ワクチン開発と分子標的を定めた新規治療薬、発症予測法を確立する (片野、藤室)。

(3) カポジ肉腫・KSHV 感染症の現状把握: 発症部位、治療法、ART 導入との関連などを把握し、治療上の問題点を明らかにする (今村、照屋、上平)。

(4) 治療ガイドラインの作成: ART を考慮した臨床的病期分類、ART の開始時期とリポゾーマルドキソルビジン (ドキシル) の併用を考慮に入れた治療ガイドラインの作成を行う (今村、照屋、上平)。

日本以外の先進国ではカポジ肉腫は減少傾向にあり、ART を考慮した病期分類や治療ガイドラインは現在のところ存在しない。KSHV の感染、発癌機構はいまだに不明で、KSHV 感染、発癌機構の解明ではウイルス発癌共通の知見が発見される可能性がある。

2. 研究方法

KSHV 感染細胞として、TY-1, BCBL-1 を用いた。ウイルスは GFP または RFP 発現組換え KSHV を用いた。血清中 HHV-8 抗体検査は ELISA により検出した。その他、分子生物学的方法を各分担研究の中で目的に応じて使用した。アンケート調査は全国のエイズ拠点病院を対象に書面、またはインターネット(web)上で行なった。

(倫理面への配慮)

遺伝子組換え等の実験に関しては当該研究施設の遺伝子組換え実験倫理委員会の承認を得た上で実験を行った。蛍光色素を発現するウイルスは DNA 組換えウイルスであり、使用に当たり、大臣確認を得た。ヒト検体を用いた研究は当該施設の研究倫理委員会の承認を得て行われた。

3. 研究結果

(1) KSHV 関連疾患の発症機構の解明: 潜伏感染タンパク LANA が KSHV 複製には核マトリックスに局在することが重要であることを示した。また Angiopoietin-1 が KSHV 潜伏感染で高発現することを示し、その制御領域を同定した (上田)。次世代シーケンサーにより KSHV 感染臨床検体を解析し、キーとなるウイルス miRNA として miRK3 を同定、その機能を解析した。また KSHV 感染で高発現する宿主 miRNA を同定した (片野)。

(2) ワクチンを含めたカポジ肉腫の新規予防・発症予知法の開発: GFP 発現組換え KSHV を用いた cell to cell 感染 (細胞間) 実験系を立ち上げ、細胞接触により KSHV が活性化すること、EphA2 が細胞間感染に重要な受容体であることを明らかにした。また、ワクチン候補分子 (K8.1) の有効性の確認を行った (片野)。MG132、Lactacystin、PSI は IκB のプロテアソームによる分解を、HSP90 阻害剤 (GA、17AAG、Radicicol) は IKK による IκB のリン酸化を阻害することで共に NF-κB シグナルを阻害することで PEL 細胞にアポトーシスを誘導した。Sangivamycin は Akt と Erk を阻害し、ピロリジニウム型フラレンは Akt によるカスパーゼ 9 のリン酸化阻害により PEL 特異的な殺細胞活性を発揮した。(藤室)。

(3) カポジ肉腫・KSHV感染症の現状把握: 全国の拠点病院を対象としたアンケート調査を実施し、KS患者の2割およびMCD患者の4割が死亡していること、KSでは消化管病変の合併率が35.4%と高率であることを明らかにした(照屋、今村、上平)。ARTにリポゾーマルドキソルピシンを併用しても増悪する難治例においては、パクリタキセルによる治療効果が期待できることも示された(今村、照屋)。また、ドキシル中止時期の検討を行った。KSとKSHVの抗体保有率、MCDと血中KSHV量の検討を行ない、HHV-8 関連血球貪食症候群やPEL死亡例では高ウイルス量が検出されていた。(上平)。

(4) 治療ガイドラインの作成: 上記アンケート調査、症例解析の結果を参考に、感染症科、消化器科、皮膚科、病理などの専門家による、ARTを考慮した臨床的病期分類、ARTの開始時期とドキシルの併用、化学療法開始基準や終了時期などを考慮に入れた「AIDSに合併するカポジ肉腫等のHHV-8 関連疾患における診断と治療の手引き」の作成を行ない、H25年3月に全国の拠点病院に配布した(今村、照屋、上平、片野)。その要約はH26年にエイズ学会誌に掲載予定であり、さらに手引きの第2版を難治例の解説を加え、H26年3月に配布する。

4. 考察

KSHV 関連疾患は、日本の新規 HIV 感染者の7割以上がMSMであることを考慮すると、今後確実に増加する疾患であり、本格的な対策が望まれる。カポジ肉腫患者でも血清中のKSHVは検出されることが多く、感染B細胞からのcell to cell感染が血管内皮細胞への主たる感染経路と考えられる。本研究でのGFPを用いたKSHV cell to cell実験系は、現在、KSHV感染の適切な動物モデルがない中で、最もヒト感染に近い感染モデルであると考えられる。実験結果から、cell to cell独自の感染機構があり、KSHV受容体の生体内での役割が明らかになることが期待される。また、ワクチン候補であるK8.1分子の感染阻害作用も示され、この系は感染阻害薬のスクリーニングにも有効である。多くの新たなPEL細胞の細胞死を誘導する薬剤が同定され、PEL細胞内では、NF- κ B、Akt、Erkシグナルの阻害化合物がPELに対する選択的抗がん剤のリード化合物になりえることが示された。KSHV感染症におけるウイルスおよびヒトmiRNAの動態、Angiopoietin-1発現は新たな知見であり、潜伏感染維持の機構や発癌機構の解明につながる可能性を持つ。

臨床研究では、症例の解析と全国アンケート調査から、日本におけるKSHV関連疾患の現状が明らかにされた。これらの結果を基に「診断と治療の手引き」が作成された。

ARTを考慮した本手引きは、一定の診断、治療指針を示すものであり、とくに、症例数の少ない臨床医には有用な情報となることが期待される。抗体検査、MCDの病態と血中HHV-8核酸定量検査の有用性が確認されたことは、カポジ肉腫、MCDの発症予知法としてこれらの検査の有用性を示すものであり、臨床的にも意義深い。

5. 自己評価

1) 達成度について

PELの細胞死を誘導する薬剤が多数同定され、PEL発症の分子機構に迫る知見が得られた点は評価される。GFPを用いた安定したcell to cell実験系の確立は、主要レセプターの同定やワクチン候補分子の評価を可能とする大きな進歩である。臨床的には、アンケート調査、実態調査により、KSHV感染症の現状把握がなされ、「診断と治療の手引き」の作成、配布まで完了し、さらに難治例集を加えた第2版も出すことができたことで、研究計画はきわめて順調に遂行された。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

Cell to cellでの主要受容体の同定は国際的にも意義深い。ドキシルの使用、ARTを考慮したカポジ肉腫の診断、治療の手引きは国際的にも他に例がなく、日本における治療の標準を示すことで、広く患者の利益となることが期待される。

3) 今後の展望について

ワクチン開発まで、まだ相当な距離があり、KSHV cell to cell実験系を用い、細胞間感染のメカニズムを明らかにしていくとともに、この系を使ったワクチン候補の選定を行う。新たな薬剤はマウスなどの動物実験によりその安全性と効果の判定を行う。「診断と治療の手引き」は継続的に改訂を行い、up-to-dateな情報にしていく必要がある。一方で、手引きに記載した治療法につき、ガイドライン等の作成を視野に入れ、科学的なエビデンスの集積が必要である。また、KSHV感染症の相談窓口の開設と周知をはかる。

6. 結論

PEL細胞の細胞死を誘導する薬剤を多数同定した。KSHV細胞間感染実験系を開発し、細胞間感染のメカニズムに迫った。KSHV感染疾患の全国調査を行い、実態を把握すると共に、「診断と治療の手引き」を作成した。

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

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* 3: (in press), 2014
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* 342: 52-59, 2014
3. Katano H, Yokomaku Y, Fukumoto H, Kanno T, Nakayama T, Shingae A, Sugiura W, Ichikawa S, Yasuoka A. Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus among men who have sex with men in Japan. *J Med Virol* 85: 1046-1052, 2013
4. 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* 11: 3410-3424, 2013
5. 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* 331: 174-182, 2013
6. Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Katano H. Frequent detection of Merkel cell polyomavirus DNA in sera of HIV-1-positive patients. *Virology* 425:95-102, 2012. (*equal contribution)
7. Nakano K*, Katano H*, Tadagaki K, Sato Y, Ohsaki E, Mori Y, Yamanishi K, Ueda K: Novel monoclonal antibodies for identification of multicentric Castleman's disease; Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded vMIP-I and vMIP-II. *Virology* 425:95-102, 2012. (*equal contribution)
8. Goto H, Kariya R, Shimamoto M, Kudo E, Taura M, Katano H, Okada S. Antitumor effect of berberine against primary effusion lymphoma via inhibition of NF-kappaB pathway. *Cancer Sci* 103: 775-781, 2012
9. Yamamoto K, Ishikawa C, Katano H, Yasumoto T, Mori N. Fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol, induce apoptosis of primary effusion lymphomas. *Cancer Lett* 300: 225-234, 2011
10. Katano H, Kano M, Nakamura T, Kanno T, Asanuma H, Sata T. A novel real-time PCR system for simultaneous detection of human viruses in clinical samples from patients with uncertain diagnoses. *J Med Virol* 83: 322-330, 2011
11. Fukumoto H, Kanno T, Hasegawa H, Katano H. Pathology of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection. *Front Microbiol* 2: 175, 2011

研究分担者

上田啓次

1. Ueda K, Ito E, Karayama M, Ohsaki E, Nakano K, and Watanabe S. Kaposi's sarcoma-associated virus governs gene expression profiles toward B cell transformation. In *Herpesviruses*, Magel DG and Tyring S, ed., In-Tech pp93-104, 2012.
2. Ohsaki E. and Ueda K. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Genome Replication, Partition and Maintenance in the Latency. *Frontiers in Virology*. 3:7-19, 2012.
3. Nakano K*, Katano H*, Tadagaki K, Sato Y, Ohsaki E, Mori Y, Yamanishi K, Ueda K: Novel monoclonal antibodies for identification of multicentric Castleman's disease; Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded vMIP-I and vMIP-II. *Virology* 425:95-102, 2012. (*equal contribution)
4. Ueda K. For the future studies of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. An Editorial. *Frontiers in Virology* 3: 1-2, 2012.
5. Ueda K. Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus Induced Tumorigenesis; how viral oncogenic Insights are Evaded. *J. Blood and Lymph* 2:3, 2012.
6. Ueda K, Ohsaki E, Nakano K, and Zheng X. Characterization of Kaposi's sarcoma-associated virus-associated lymphomas by DNA array analysis. In *Leukemia Research and Diagnosis in the Era of High-throughput Genome Analysis (LRD)*. *Leukemia Research and Treatment*. doi:10.4061 /2011/726964

藤室雅弘

1. Wakao K, Watanabe T, Takadama T, Uia S, Shigemi Z, Kagawa H, Higashi C, Ohga R, Taira T, and Fujimuro M. Sangivamycin induces apoptosis by suppressing Erk signaling in primary effusion lymphoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. In press
2. Wakabayashi N, Skoko JJ, Chartoumpekis DV, Kimura S, Slocum SL, Noda K, Palliyaguru DL, Fujimuro M, Boley PA, Tanaka Y, Shigemura N, Biswal S, Yamamoto M, and Kensler TW. Notch-Nrf2 axis: Regulation of Nrf2 gene expression and cytoprotection by Notch signaling. *Mol. Cell. Biol.* 2013. In press
3. Yamanokuchi R, Imada K, Miyazaki M, Kato H, Watanabe T, Fujimuro M, Saeki Y, Yoshinaga S, Terasawa H, Iwasaki N, Rotinsulu H, Losung F, Mangindaan E. P. R, Namikoshi M, Voogd J de Nicole, Yokosawa H, Tsukamoto S. Hyrtioreticulins A-E, Indole alkaloids inhibiting the ubiquitin-activating enzyme from the marine sponge *Hyrtios reticulatus*. *Bioorg Med Chem*, 20, 4437-4442, 2012
4. Nakazawa T, Ohmae T, Fujimuro M, Ito M, Nishinaga T, Iyoda M, Syntheses, molecular structures, and antiviral activities of 1- and 2-(20-deoxy-D-ribofuranosyl)cyclohepta[d][1,2,3]triazol-6(1H)-ones and 1-(20-deoxy-D-ribofuranosyl)cyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one. *Tetrahedron*, 68, 5368-5374, 2012
5. Higashi C, Saji C, Yamada K, Kagawa H, Ohga R, Taira T, Fujimuro M. The effects of heat shock protein 90 inhibitors on apoptosis and viral replication in primary effusion lymphoma cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 35, 725-730, 2012
6. Ashizawa A, Higashi C, Masuda K, Ohga R, Taira T and Fujimuro M. The ubiquitin system and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Frontiers in Virology* 3, 66, 2012
7. Saji C, Higashi C, Niinaka Y, Yamada K, Noguchi K, and Fujimuro M. Proteasome inhibitors induce apoptosis and reduce viral replication in primary effusion lymphoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 415: 573-578, 2011.
8. Nishiya T, Matsumoto K, Maekawa S, Kajita E, Horinouchi T, Fujimuro M, Ogasawara K, Uehara T, and Miwa S. Regulation of inducible nitric-oxide synthase by the SPRY domain- and SOCS box-containing proteins. *J Biol Chem* 286:9009-9019, 2011.

今村顕史

1. 加藤博史、柳沢如樹、菅沼明彦、今村顕史、味沢 篤：難治性エイズ関連カポジ肉腫に対してパクリタキセルが奏効した1例, *感染症誌* 86:287-290, 2012

照屋勝治

1. Nagata N, Sekine K, Igari T, Hamada Y, Yazaki H, Ohmagari N, Akiyama J, Shimbo T, Teruya K, Oka S, and Uemura N. False-Negative Results of Endoscopic Biopsy in the Diagnosis of Gastrointestinal Kaposi's Sarcoma in HIV-Infected Patients. *Pathol Res Int* 2012:854146, 2012.
2. Nagata N, Shimbo T, Yazaki H, Asayama N, Akiyama J, Teruya K, Igari T, Ohmagari N, Oka S, Uemura N. Predictive Clinical Factors in the Diagnosis of Gastrointestinal Kaposi's Sarcoma and Its Endoscopic Severity. *PLoS ONE* 7:e46967, 2012.

上平朝子

1. Watanabe D, Otani N, Suzuki S, Dohi H, Hirota K, Yonemoto H, Koizumi Y, Otera H, Yajima K, Nishida Y, Uehira T, Shima M, Shirasaka T, Okuno T. Evaluation of VZV-specific cell-mediated immunity in adults infected with HIV-1 by using a simple IFN- γ release assay. *J Med Virol.* 2013;85:1313-20.
2. Watanabe D, Koizumi Y, Yajima K, Uehira T, Shirasaka T. Diagnosis and Treatment of AIDS-Related Primary Central Nervous Lymphoma. *J Blood Disord Transfus.* 2012;S1-001.
3. Watanabe D, Yoshino M, Yagura H, Hirota K, Yonemoto H, Bando H, Yajima K, Koizumi Y, Otera H, Tominari S, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, and Shirasaka T. Increase in Serum Mitochondrial Creatine Kinase Levels Induced by Tenofovir Administration. *J Infect Chemother* 2012, 18:675-82.
4. Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T. Assessing recovery of renal function after tenofovir isoproxil fumarate discontinuation, *J Infect Chemother* 2012, 18:169-74.

研究課題：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
課題番号：H23・エイズ・一般・003

研究代表者：明里 宏文（京都大学霊長類研究所 教授）

研究分担者：足立 昭夫（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授）

高折 晃史（京都大学医学研究科 教授）

中山 英美（大阪大学微生物病研究所 准教授）

松岡 佐織（国立感染症研究所エイズ研究センター 研究員）

1. 研究目的

新規抗 HIV-1 薬やワクチン開発、有効性評価研究において、実験用サル類を用いた前臨床試験は今や不可欠である。しかし HIV-1 は実験用サル類に感染発症しないことから、これまで SIV および SHIV/マカクザル感染発症モデルが汎用されてきた。一方 HIV-1 特異的で SIV, SHIV モデルでは評価困難な新規薬剤や予防治療ワクチンの前臨床評価研究を目的として、実用的な HIV-1 感染霊長類モデルの開発が求められてきた。当該研究課題では、サル類における HIV-1 感染および病態発現の制御に寄与する宿主内因性及び獲得免疫の基礎的解析に基づき、HIV-1 感染霊長類モデルを確立し急性・慢性 HIV-1 感染霊長類モデルの前臨床評価システムとしての最適化を目指すものである。

2. 研究方法

- ・MN4Rh-3 は X4 指向性第 3 世代 HIV-1mt であり、vif 領域が SIVmac 由来に置換されている他、capsid 及び integrase, env 領域において数カ所の置換/点変異を有する MN4-8S(第 2 世代 HIV-1mt)をベースに、さらに capsid Q110D 変異を導入されている。MN5Rh-3 は、MN4Rh-3 の env 領域を R5 指向性 SF162 のものに置換したクローンである。他方、サル個体で病原性を獲得した R5 指向性 SHIV-MK38 株 (SHIV-89.6 の Env V3 領域へのアミノ酸置換変異により R5 指向性を導入したクローン由来再分離株：京大ウイルス研・三浦先生より分与) より env 領域を PCR 増幅し、MN4Rh-3 バックボーンに細胞内相同組換え法にて挿入することにより HIV-1mt MN38 株を得た。

- ・MN5Rh-3 及び MN38 それぞれ 10ng p24CA 相当のウイルスをカニクイザル (各 3 頭) に経静脈接種し、経時的に血中ウイルス量の推移を検討した。

- ・国内外から入手したカニクイザル数百頭分のゲノム DNA より TRIM5 遺伝子のタイピングを行った。この結果を基に、HIV-1mt の感受性を比較した。

- ・宿主免疫因子の機能ドメインや制御機構について分子細胞遺伝学的解析を進めるとともに、その結果を基に、サル細胞株や PBMC における増殖能を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究では改正動愛法に基づいた動物福祉規程に則り実験動物の飼育・実験・解剖作業を行うとともに、実験実施機関において実験動物委員会による承認を得た。また用いた組換え生物等については、第二種使用等拡散防止措置確認申請承認 (大臣確認) 済みである。

3. 研究結果

HIV-1mt の改良とサル細胞・個体での評価実験

第 3 世代 (X4 指向性) HIV-1mt である MN4Rh-3 は、vif 領域が SIVmac 由来に置換されている他、capsid 及び integrase, env 領域に数カ所の置換/点変異を導入された分子クローンである。MN4Rh-3 の増殖能について検討したところ、カニクイザル個体において第 2 世代 HIV-1mt と比較して 10 倍程度高いウイルス増殖能を示した (ピーク時のウイルスロードは 10^5 copies/ml)。またウイルス増殖に伴い、一過性ではあるが顕著な CD4 陽性 T 細胞の減少が確認された。しかしながら、ウイルス血症はウイルス接種後 6 週で検出限界以下となり、セットポイントは確立できなかった。そこで、ウイルス接種後 17 週の時点で CD8 陽性 T 細胞除去を行なったところ、HIV-1mt 再活性化が生じウイルス RNA が検出された。従って MN4Rh-3 はカニクイザルにおいて長期持続感染すること、細胞性免疫応答からの回避能が不十分であることが示された (Saito et al., 2011, 2013; Nomaguchi et al., 2013)。

そこで、より増殖能の高い R5 指向性 HIV-1mt の樹立を目指し、HIV-1mt MN38 株を得た。MN38 は、カニクイザル PBMC において MN5Rh-3 と比較し優れた増殖能を示した。次にカニクイザル個体 (TRIMCyp homozygote; 詳細は後述) における R5 指向性 HIV-1mt 接種実験を行った結果、MN38 感染における血中ウイルス量のピーク値は MN5Rh-3 と比べ 6 倍程度高い値 (4×10^4 copies/ml) を示した。一方、どちらのウイルス感染ザルにおいても感染後 8 週で血中ウイルス RNA は検出限界以下となった。そこで、MN38 感染個体への CD8 特異抗体を投与し、誘導された再活性化ウイルスの個体間継代を行った。初代継代個体 (P1) では、血中ウイルス量が 2×10^5 copies/ml を示すとともに、感染後約 6 ヶ月時点でもなお血中ウイルスが観察されカニクイザル個体への馴化が示唆されたため、さらに新たな個体への継代を行った。2 代継代個体 (P2) ではその馴化が進み、血中ウイルス量が 1.1×10^6 copies/ml に及ぶとともに P1 個体よりも高いウイルスロードが維持され、セットポイントを確立できたものと考えられた。以上の結果より、カニクイザル個体で継続的に増殖可能な R5 指向性 HIV-1mt 感染系の確立に初めて成功した。現在、引き続きこれらの感染個体における経過観察を行っているところである。

他方、アカゲザルにおけるウイルス増殖効率の向上を念頭に、HIV-1mt クローンの更なる改良を行なった。細胞馴化およびホモロジーモデリング法による構造解析の情

報も加味した遺伝子工学的手法による部位特異的変異導入により、MN4Rh-3 に capsid 領域のアミノ酸置換変異および SIVgsn Vpu の TM 領域を挿入した MN4/LSDQ を作製した。MN4/LSDQgtu はこれまでの HIV-1mt クローンの中で、特にアカゲザル PBMC において最も効率良く増殖した (Nomaguchi et al., 2013)。

抗 HIV-1 宿主内因性因子に関する解析

カニクイザル PBMC における HIV-1mt 増殖動態を比較したところ、サル個体によって顕著な違いが見られること、TRIM5 遺伝子アレルがその主な規定要因であることを見出した。そこで HIV-1mt 感染における個体レベルでの TRIM5 遺伝子多型の影響を検討したところ、TRIMCyp (TRIM5 α の一部領域に cyclophilin A の一部が挿入された変異型アレル) homozygote では野生型である TRIM5 α homozygote と比較して、HIV-1mt 感染における血中ウイルス量が約 50 倍高いことを見出した。興味深いことに、TRIM5 α □TRIMCyp 頻度はカニクイザルの原産地によって大きく異なり、フィリピン由来個体群における TRIMCyp アレル頻度 (92%) はインドネシア及びマレーシア由来個体群 (42%、49%)、およびベトナム、中国由来個体群 (24%、19%) のアレル頻度と比較して顕著に高いものであった。この地理的多様性は、複数の国内カニクイザル繁殖飼育施設の個体および野生由来個体でも同様であったことから、カニクイザルの TRIMCyp アレル頻度における地理的多様性が実証された。以上の結果より、一部の HIV-1mt 抵抗性カニクイザル個体をその原産地情報と簡便な PCR 法により選別し実験群から除外することにより、再現性および信頼性の高い HIV-1mt 感染霊長類モデルを構築することが初めて可能となった (Saito et al., 2012a, b, 2013, 2014)。

4. 考察

本研究課題の最終目標は、HIV-1 自体を標的としたワクチンや新規抗 HIV 薬の有効性評価が可能となる実用的な HIV-1 感染霊長類モデルの開発である。そのための基盤として、HIV-1 感受性に関するカニクイザル個体差を TRIM5 遺伝子型が専ら規定していることを *in vitro* のみならず *in vivo* でも初めて明らかにしたことは特筆すべき成果である。今後は TRIM5 遺伝子型を HIV-1 感受性選択マーカーとすることで、より信頼性・再現性の高い霊長類モデルが構築可能となった。実際、R5 指向性 HIV-1mt 感染継代実験において、安定かつ再現性の高いウイルス動態データが得られていることは我々の結論を支持するものである。

本研究により、R5 指向性 HIV-1mt によるカニクイザル持続感染モデルを世界で初めて確立することに成功した。特に、MN38/P2 感染実験サルにおいては、血中ウイルス量が HIV-1 感染者における急性期のそれとほぼ遜色ない 10^6 copies/ml を超えたこと、さらにセットポイントを確立できたことは特筆すべき点である。このことは、MN38/P2 が基本的にカニクイザルでの感染増殖において

ほぼ最適化出来たことを表しており、当初の目標が達成されたものと考えている。これは、これまでの X4 指向性 HIV-1mt クローン改良の成果に加え、カニクイザル感染実験での知見やノウハウの蓄積 (特に TRIMCyp に関する情報)、そして病原性を獲得した R5 指向性 SHIV 由来 Env を組み込んだ HIV-1mt MN38 株の個体間継代による馴化における優位性、など分子から個体までの一貫した研究が全て相まって到達できたことであろう。

MN38/P0 から P1, P2 と継代を重ねるにつれて、ウイルスのサル個体への馴化、最適化が進んだものと予想される。この点を明らかにする目的で、現在次世代シーケンサーによるウイルスゲノム変異解析を進めているところである。予備的な結果では、P1 のセットポイント期以降において、限定的な数カ所の領域で点変異もしくは欠失変異が生じ、さらに P2 においても同様の変異が維持されていることから、これらの変異がサル個体への馴化に寄与したものと考えられる。今後、これらの変異についてさらに解析を進め、その機能的意義について検証していきたい。

5. 自己評価

1) 達成度について

ウイルス側の遺伝子改変と個体間継代による最適化、および宿主であるカニクイザルの遺伝的背景に基づく HIV 感受性に関する個体差の決定要因の同定という両面からのアプローチにより、R5 指向性 HIV-1mt によるカニクイザル持続感染モデルを世界で初めて確立することに成功した。当初の目標をおおむね達成できたものと考えている。今後、さらに個体間継代により得られた HIV-1mt の病原性について解析を進めていきたい。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本邦での入手が容易なカニクイザルをモデル動物とする HIV-1mt 感染システムの樹立に成功し、特に R5 指向性 HIV-1mt によるカニクイザル持続感染モデルを世界で初めて確立出来たことは学術的に特筆すべき成果である。さらに抗 HIV-1 薬剤開発における臨床試験への「橋渡し研究」迅速化に向け更なる発展が大いに期待できることから、社会的にもその意義は高い。

3) 今後の展望について

病原性を伴う持続感染 HIV-1mt クローン作出を目指すとともに、今回樹立した HIV-1 感染霊長類モデルを用いて、ウイルスフリーのための新たな治療法開発に向けた基盤・応用研究を推進していきたい。

6. 結論

本研究班におけるサル個体側およびウイルス側の最適化に関する研究成果に基づき、R5 指向性 HIV-1mt によるカニクイザル持続感染モデルを世界で初めて確立することに成功した。今後の HIV フリーを目指した橋渡し研究推進において大きな一助とな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

研究発表

研究代表者

明里宏文

- 1) Kooriyama T, Okamoto M, Yoshida T, Nishida T, Tsubota T, Saito A, Tomonaga M, Matsuzawa T, Akari H, Nishimura H, Miyabe-Nishiwaki T: Epidemiological study of zoonoses derived from humans in captive chimpanzees. *Primates* 54, 89-98, 2013.
- 2) Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Saito A, Akari H, Yasutomi Y, Matano T, Sato H, Adachi A: Gag-CA Q110D mutation elicits TRIM5-independent enhancement of HIV-1mt replication in macaque cells. *Microbes and Infection* 15, 56-65, 2013.
- 3) Nomaguchi M, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Nakayama EE, Shioda T, Yokoyama M, Sato H, Adachi A: Systemic biological analysis of the mutations in two distinct HIV-1mt genomes occurred during replication in macaque cells. *Microbes and Infection* 15, 319-328, 2013.
- 4) Yoshida T, Omatsu T, Saito A, Katakai Y, Iwasaki Y, Kurosawa T, Hamano M, Higashino A, Nakamura S, Takasaki T, Yasutomi Y, Kurane I, Akari H: Dynamics of cellular immune responses in the acute phase of dengue virus infection. *Archives of Virology* 158, 1209-1220, 2013.
- 5) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, Nakayama EE, Akari H: *TRIM5* genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1. *Journal of General Virology* 94, 1318-1324, 2013.
- 6) Moi ML, Omatsu T, Hirayama T, Nakamura S, Katakai Y, Yoshida T, Saito A, Tajima S, Ito M, Takasaki T, Akari H, Kurane I: Presence of viral genome in urine and development of hematuria and pathological changes in kidneys in common marmoset (*Callithrix jacchus*) after inoculation with dengue virus. *Pathogens* 2, 357-363, 2013.
- 7) Saito A, Akari H: Macaque-tropic human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1mt): Break out of the host factors. *Frontiers in Microbiology* 4, 187, 2013.
- 8) Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Miyakawa K, Ryo A, Ode H, Iwatani Y, Miura T, Igarashi T, Sato H, Adachi A: Generation of rhesus macaque-tropic HIV-1clones that are resistant to major anti-HIV-1 restriction factors. *Journal of Virology* 87, 11447-11461, 2013.
- 9) Yoshida T, Suzuki S, Iwasaki Y, Kaneko A, Saito A, Enomoto Y, Higashino A, Watanabe A, Suzuki J, Inoue K, Kuroda T, Takada M, Ito R, Ito M, Akari H: Efficient *in vivo* depletion of CD8⁺ T lymphocytes in common marmosets by novel CD8 monoclonal antibody administration. *Immunology Letters* 154, 12-17, 2013.
- 10) Miura M, Yasunaga J, Tanabe J, Sugata K, Zhao T, Ma G, Miyazato P, Ohshima K, Kaneko A, Watanabe A, Saito A, Akari H, Matsuoka M: Characterization of simian T-cell leukemia virus type 1 in naturally infected Japanese macaques as a model of HTLV-1 infection. *Retrovirology* 10, 118, 2013.
- 11) Moi ML, Takasaki T, Omatsu T, Nakamura S, Katakai Y, Ami Y, Yuriko S, Saijo M, Akari H, Kurane I: Demonstration of marmosets (*Callithrix jacchus*) as a non-human primate model for secondary dengue virus infection: high levels of viremia and serotype cross-reactive antibody responses consistent with secondary infection of humans. *Journal of General Virology*, in press. doi: 10.1099/vir.0.060384-0.

研究分担者

足立昭夫

- 1) Miyake A, Fujita M, Fujino H, Koga R, Kawamura S, Otsuka M, Ode H, Iwatani Y, Sakai Y, Doi N, Nomaguchi M, Adachi A, Miyazaki Y: Poly-proline motif in HIV-2 Vpx is critical for its efficient translation. *Journal of General Virology* 95, 179-189, 2014.
- 2) Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Miyakawa K, Ryo A, Ode H, Iwatani Y, Miura T, Igarashi T, Sato H, Adachi A: Generation of rhesus macaque-tropic HIV-1 clones that are resistant to major anti-HIV-1 restriction factors. *Journal of Virology* 87, 11447-11461, 2013.
- 3) Doi N, Okubo A, Yamane M, Sakai Y, Adachi A, Nomaguchi M: Growth potentials of CCR5-tropic /CXCR4-tropic HIV-1mt clones in macaque cells. *Frontiers in Microbiology* 4, 218, 2013.
- 4) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, Nakayama EE, Akari H: TRIM5 genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1. *Journal of General Virology* 94, 1318-1324, 2013.
- 5) Nomaguchi M, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Nakayama EE, Shioda T, Yokoyama M, Sato H, Adachi A: Systemic biological analysis of the mutations in two distinct HIV-1mt genomes occurred during replication in macaque cells. *Microbes and Infection* 15, 319-328, 2013.

高折晃史

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

中山英美

- 1) Nakayama EE, Nakajima T, Kaur G, Mimaya JI, Terunuma H, Mehra N, Kimura A, Shioda T: A naturally occurring single amino acid substitution in human TRIM5 α linker region affects its anti-HIV-1 activity and susceptibility to HIV-1 infection. *AIDS Research and Human Retroviruses* 29, 919-924, 2013.
- 2) Nomaguchi M, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Nakayama EE, Shioda T, Yokoyama M, Sato H, Adachi A: Systemic biological analysis of the mutations in two distinct HIV-1mt genomes occurred during replication in macaque cells. *Microbes and Infection* 15, 319-328, 2013.
- 3) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, Nakayama EE, Akari H: TRIM5 genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1. *Journal of General Virology* 94, 1318-1324, 2013.
- 4) Kono K, Takeda E, Tsutsui H, Kuroishi A, Hulme AE, Hope TJ, Nakayama EE, Shioda T: Slower Uncoating Is Associated with Impaired Replicative Capability of Simian-Tropic HIV-1. *PLoS One* 8, e72531, 2013.
- 5) Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Miyakawa K, Ryo A, Ode H, Iwatani Y, Miura T, Igarashi T, Sato H, Adachi A: Generation of rhesus macaque-tropic HIV-1 clones that are resistant to major anti-HIV-1 restriction factors. *Journal of Virology* 87, 11447-11461, 2013.

研究課題：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

課題番号：H23-エイズ-一般-004

研究代表者：宮澤 正顯（近畿大学医学部 教授）

研究分担者：高折 晃史（京都大学大学院医学研究科 教授）、伊藤 暢聡（東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授）、有吉 紅也（長崎大学熱帯医学研究所 教授）、木村 彰方（東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授）

1. 研究目的

一本鎖 DNA を標的とするシチジンデアミナーゼ APOBEC3 は、逆転写過程に働くと考えられてきたレトロウイルス複製制限因子である。哺乳類による APOBEC3 獲得後に霊長類に感染するようになったレンチウイルスは、Vif によって APOBEC3 の細胞内分解を促進し、複製阻害を回避している。しかし、自然宿主でないマウスの APOBEC3 は、Vif の有無に関わらず HIV-1 複製を阻害出来る。

宮澤らと米国の Greene らは、マウス APOBEC3 に機能的な遺伝子多型があることを同時に報告した。多型の分子基盤を exon 2 欠損の有無とした Greene らの報告に再現性はない。一方我々は、抵抗性対立遺伝子産物は高発現で exon 5 を欠くのに対し、感受性対立遺伝子産物は低発現で exon 5 を含むこと、両遺伝子産物はアミノ酸配列が異なり、N-末端側が活性を決めること、抵抗性遺伝子産物による複製抑制はデアミナーゼ非依存的であることを示し、Greene らもこれを追認した。マウス APOBEC3 とヒト APOBEC3G の N-末端側 Z2 ドメインは相同であるから、我々の見出した配列多型と exon 5 の作用機構を解明することで、ヒト APOBEC3G に Vif による阻害を受けない HIV-1 複製抑制能を付与する分子設計の基盤が築けると期待される。

本研究は、マウス APOBEC3 Z2 ドメインを大量発現させ、結晶化を試みるとともに、ウイルス及び細胞タンパク質との相互作用を解析、その機能に対する exon 5 の役割を解明し、Z2 ドメインの示すデアミナーゼ非依存性複製抑制の分子基盤を明らかにすることを目的とした。

2. 研究方法

1) マウス APOBEC3 exon 5 の機能解析（宮澤）：APOBEC3 mRNA 発現量とタンパク質発現量の関係を Western blot 法で、exon 5 の有無がタンパク質の安定性に与える影響を *in vitro* 転写翻訳系で検討し、ゲノム DNA クローンへの変異導入により、exon 5 発現を制御する遺伝子多型を同定することを試みた。

2) APOBEC3 と相互作用する因子の解析（宮澤、高折）：構造遺伝子に改変を加えたレトロウイルス分子クローンを活用し、APOBEC3 対立遺伝子産物及び変異体と結合するマウスレトロウイルス及び HIV-1 構成分子、ならびに細胞

側標的分子の同定を試みた。また、APOBEC3 発現細胞から出芽したウイルス粒子を精製し、電子顕微鏡で観察した。

3) タンパク質相互作用の直接解析（宮澤）：GST 標識を加えたマウス APOBEC3 対立遺伝子産物を、コムギ胚芽系で大量に発現させて精製、pull-down 法によりマウスレトロウイルス遺伝子産物との相互作用を直接解析した。

4) APOBEC3 Z2 ドメイン及びウイルスプロテアーゼの大量発現（宮澤・伊藤）：マウス APOBEC3 各対立遺伝子 cDNA を大腸菌発現ベクターに移植、同様にマウスレトロウイルスプロテアーゼの発現系も構築した。得られたタンパク質間の相互作用を、表面プラズモン分光法で解析した。

5) ヒト APOBEC3G 発現量及び遺伝子多型が HIV-1 感染病態に与える影響の検討（有吉、木村、宮澤）：ランパンコホートの HIV-1 曝露非感染者及び感染者の凍結末梢血単核球を用い、a) APOBEC3G タンパク質発現量を Western blot で、b) APOBEC3 mRNA のスプライシングを RT-PCR で、c) ゲノム多型を塩基配列決定で、それぞれ解析した。

（倫理面への配慮）

ランパン県 HIV-1 感染者・配偶者コホート検体について、タイ保健省医学研究倫理委員会より 2015 年までの研究承認を受けた。コホート参加者には宿主因子解析を行う旨書面で説明、署名による同意を得た。ゲノム塩基配列解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に沿い、各所属機関ゲノム倫理委委員会の許可を得た。

3. 研究結果

1) 宮澤らは、マウス APOBEC3 の抵抗性対立遺伝子産物はタンパク質レベルでも高発現であること、exon 5 の有無はタンパク質分解には影響せず、翻訳効率を変えることを明らかにした。また、intron 4 末端の TCCT 反復と exon 5 内部の G/C 多型がスプライシングを調節していることを解明、exon 5 発現による翻訳効率低下が齧歯類進化過程でごく最近獲得され、広く分布したことを明らかにした。

2) 宮澤らは、マウスレトロウイルスにプロテアーゼ変異体があることを発見、APOBEC3 感受性の変化を解析した。驚くべきことに、マウス APOBEC3 存在下ではウイルス *gag* 遺伝子産物、及び *env* 遺伝子産物 TM 分子のプロセッシングが阻害され、電顕的に未熟粒子が増加した。そこで、

gap-pol 前駆体からのプロテアーゼ切り出しを解析したところ、マウス APOBEC3 存在下ではウイルス粒子中のプロテアーゼが明らかに減少した。同様のプロテアーゼ切り出し阻害は、HIV-1 gag-pol 前駆体にマウス APOBEC3 を共存させた場合にも認められた。また、コムギ胚芽系を用いることで、GST 標識したマウス APOBEC3 とウイルスプロテアーゼの直接結合が証明でき、結合に重要なアミノ酸残基がプロテアーゼの C 末端寄りに存在することが示された。

3) 伊藤らは宮澤と協力して、大腸菌によるマウス APOBEC3 Z2 ドメイン及びマウスレトロウイルスプロテアーゼの発現・精製系を確立、表面プラズモン分光法で、Z2 ドメインがプロテアーゼと結合することを確認した。

4) 高折らはヒト APOBEC3B が細胞ゲノム DNA に変異を導入し、白血病・リンパ腫発症に関与することを発見したが、乳癌との関連はなかった。

5) 木村はヒト APOBEC3G プロモーター領域の新規多型を見出した。有吉らはタイ・ランパンコホートの凍結細胞検体を用い、IFN- α 刺激後の APOBEC3G 発現に個体差を認めた。CD14 陽性細胞における APOBEC3G 発現に、曝露非感染者と感染者で有意差を認めるには至らなかったが、高発現群に HIV 感染者が一人もないことから、APOBEC3G 高発現が HIV-1 感染抵抗性に結び付くことが示唆された。

4. 考察

マウス APOBEC3 によるレトロウイルス複製抑制は主にデアミナーゼ活性非依存性機構によるものと考えられ、ヒト APOBEC3G による HIV-1 複製阻害にもデアミナーゼ活性に依存しない機構があるとされてきた。デアミナーゼ非依存性複製抑制機構として逆転写酵素の阻害が報告されているが、本研究で我々は、マウス APOBEC3 によるウイルスプロテアーゼ活性阻害と粒子成熟抑制という、予想外の新機構を発見した。マウス APOBEC3 によるプロテアーゼ活性抑制は、gag-pol 前駆体からのプロテアーゼ切り出し阻害に基づくと考えられ、両者の直接結合も証明できた。

マウス APOBEC3 は HIV-1 プロテアーゼの切り出しも阻害するから、今後両タンパク質間の結合部位を詳細に解析することにより、APOBEC3 による HIV-1 複製阻害機構を治療薬へと発展させる研究の出発点が確立できると考える。

5. 自己評価

1) 達成度について

APOBEC3 分子 Z2 ドメインの結晶化と X 線構造解析を目指した研究は、可溶性タンパク質の大量発現に成功し、水溶液中での二量体化も検出できたが、結晶化には至らなかった。しかし、本研究の課程で APOBEC3 によるウイルスプ

ロテアーゼ阻害を発見し、APOBEC3 とプロテアーゼの直接結合を検出できた上、HIV-1 プロテアーゼ活性の抑制も示された。既にプロテアーゼ側の接合部位絞り込みも進んでおり、多型のある Z2 ドメインがプロテアーゼへの結合部位を有するとのデータも得ている。従って、当初とはやや異なった方向性ではあったが、マウス APOBEC3 の機能を基礎に新規の HIV-1 複製抑制機構を探るという目標は、予想以上に実用化に近い方向で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

本研究の初期段階で APOBEC3 遺伝子多型の進化論的意義を明らかにしたことは学術的に極めて重要であり、*PLoS Pathog*es 誌で Featured Research に選ばれるなど、国際的にも高く評価された。

2 年度目から最終年度にかけては、マウス APOBEC3 によるレトロウイルスプロテアーゼ活性阻害を発見し、両タンパク質間の相互作用を分子レベルで詳細に解析する実験系をほぼ完成した。今後、この系を駆使することで、哺乳類が進化の過程で獲得した生理的抵抗因子を基礎に、HIV-1 プロテアーゼの切り出しを阻害する薬物の開発に役立つ研究を発展させられると期待され、HIV-1 感染後早期に抗レトロウイルス薬治療を必要とする例が増加している現状に鑑みると、社会的意義も大きいと考える。

3) 今後の展望について

本研究で見出した APOBEC3 によるレトロウイルスプロテアーゼ阻害は、その分子機構を解明することで新たな抗レトロウイルス薬開発の基礎へと応用できると考えられ、既に製薬会社と共同して特許出願を進める準備に入っている。今後、実用化の基礎となる研究へと展開を続けたい。

6. 結論

マウス APOBEC3 はレトロウイルスプロテアーゼと直接結合し、gag-pol 前駆体からのプロテアーゼ切り出しを阻害することで、ウイルス構造タンパク質のプロセッシングを阻害し、粒子成熟を抑制する。これは、これまで実体不明であった APOBEC3 のデアミナーゼ非依存性抗レトロウイルス活性の一機構を明らかにしたものであり、HIV-1 プロテアーゼの抑制効果もあることから、そのタンパク質相互作用の詳細を解明することで、新たな抗レトロウイルス薬開発の基礎を築くことに貢献できると期待される。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

APOBEC3 によるウイルスプロテアーゼ活性阻害を出願予定

研究発表

研究代表者

宮澤正顕

論文による発表

欧文

- 1) Takamura, S., E. Kajiwara, S. Tsuji-Kawahara, T. Masumoto, M. Fujisawa, M. Kato, T. Chikaishi, Y. Kawasaki, S. Kinoshita, M. Itoi, N. Sakaguchi, and M. Miyazawa. Infection of adult thymus with murine retrovirus induces virus-specific central tolerance that prevents functional memory CD8⁺ T cell differentiation. *PLoS Pathogens*, in press, 2014.
- 2) Tsuji-Kawahara, S. and M. Miyazawa. Elimination of Friend retrovirus in the absence of CD8⁺ T cells. *J. Virol.* 88:1854-1855, 2014.
- 3) Tsuji-Kawahara, S., H. Kawabata, H. Matsukuma, S. Kinoshita, T. Chikaishi, M. Sakamoto, Y. Kawasaki, and M. Miyazawa. Differential requirements of cellular and humoral immune responses for *Fv2*-associated resistance to erythroleukemia and for the regulation of retrovirus-induced myeloid leukemia development. *J. Virol.* 87:13760-13774, 2013.
- 4) Tsumiyama K, A. Hashiramoto, M. Takimoto, S. Tsuji-Kawahara, M. Miyazawa, and S. Shiozawa. IFN- γ -producing effector CD8 T lymphocytes cause immune glomerular injury by recognizing antigen presented as immune complex on target tissue. *J. Immunol.* 191: 91-96, 2013.

研究分担者

高折 晃史

- 1) Yoshioka, S., Y. Miura, H. Yao, S. Satake, Y. Hayashi, A. Tamura, T. Hishita, T. Ichinohe, H. Hirai, A. Takaori-Kondo, and T. Maekawa. C/EBP β expressed by bone marrow mesenchymal stromal cells regulates early B-cell lymphopoiesis. *Stem Cells*, in press, 2014.
- 2) Arai, Y., Y. Nishinaka, T. Arai, M. Morita, K. Mizugishi, S. Adachi, A. Takaori-Kondo, T. Watanabe, and K. Yamashita. Uric acid induces NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular trap formation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, in press, 2014.
- 3) Mori, F., T. Ishida, A. Ito, F. Sato, A. Masaki, T. Narita, S. Suzuki, T. Yamada, H. Takino, M. Ri, S. Kusumoto, H. Komatsu, M. Hishizawa, K. Imada, A. Takaori-Kondo, A. Niimi, R. Ueda, H. Inagaki, and S. Iida. Antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human adult T-cell leukemia/lymphoma mouse model. *Eur. J. Haematol.*, in press, 2014.
- 4) Matsui, Y., K. Shindo, K. Nagata, K. Io, K. Tada, F. Iwai, M. Kobayashi, N. Kadowaki, R. Harris, and A. Takaori-Kondo. Defining HIV-1 Vif residues that interact with CBF β by site-directed mutagenesis. *Virology* 449: 82-87, 2014.
- 5) Sato, T., T. Kitawaki, H. Fujita, M. Iwata, T. Iyoda, K. Inaba, T. Ohteki, S. Hasegawa, K. Kawada, Y. Sakai, H. Ikeuchi, H. Nakase, A. Niwa, A. Takaori-Kondo, and N. Kadowaki. Human CD1c⁺ myeloid dendritic cells acquire a high level of retinoic acid-producing capacity in response to vitamin D3. *J. Immunol.* 191: 3152-60, 2013.

伊藤 暢聡

- 1) Nakabayashi, M., Y. Tsukahara, Y. Iwasaki-Miyamoto, M. Mihori-Shimazaki, S. Yamada, S. Inaba, M. Oda, M. Shimizu, M. Makishima, H. Tokiwa, T. Ikura, and N. Ito. Crystal structures of hereditary vitamin D-resistant rickets-associated vitamin D receptor mutants R₂₇₀L and W₂₈₂R bound to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and synthetic ligands. *J. Med. Chem.* 56: 6745-6760, 2013.
- 2) Masuno, H., T. Ikura, D. Morizono, I. Orita, S. Yamada, M. Shimizu, and N. Ito. Crystal structures of complexes of vitamin D receptor ligand-binding domain with lithocholic acid derivatives. *J. Lipid Res.* 54: 2206-2213, 2013.
- 3) Ikura T. and N. Ito. Peptidyl-prolyl isomerase activity of FK506 binding protein 12 prevents tau peptide from aggregating. *Protein Engineering, Design and Selection* 26: 539-546, 2013.
- 4) Higo, K., T. Ikura, M. Oda, H. Morii, J. Takahashi, R. Abe and N. Ito. High resolution crystal structure of the Grb2 SH2 domain with a phosphopeptide derived from CD28. *PLoS ONE* 8: e74482, 2013.

有吉 紅也

- 1) Suzuki, M., A. Camacho, and K. Ariyoshi. Potential effect of virus interference on influenza vaccine effectiveness estimates in test-negative designs. *Epidemiol. Infect.*, in press, 2014.
- 2) Mori, M., N. Wichukchinda, R. Miyahara, A. Rojanawiwat, P. Pathipvanich, T. Maekawa, T. Miura, P. Goulder, M. Yasunami, K. Ariyoshi, and P. Sawanpanyalert. HLA-B*35:05 is a protective allele with a unique structure amongst HIV-1 CRF01_AE-infected Thais, where the B*57 frequency is low. *AIDS*, in press, 2014.
- 3) Miyakawa, M., H. Yoshino, L. M. Yoshida, E. Vynnycky, H. Motomura, L. H. Tho, V. D. Thiem, K. Ariyoshi, D. D. Anh, and H. Moriuchi. Seroprevalence of rubella in the cord blood of pregnant women and congenital rubella incidence in Nha Trang, Vietnam. *Vaccine*. Epub ahead of print 2013 Sep 7. doi:p11: S0264-410X(13)01188-2.10.1016/j.vaccine, 2013.
- 4) Shimazaki, T., S. D. Marte, N. R. Saludar, E. M. Dimaano, E. P. Salva, K. Ariyoshi, J. B. Villarama, and M. Suzuki. Risk factors for death among hospitalised tuberculosis patients in poor urban areas in Manila, The Philippines. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 17:1420-1426, 2013.
- 5) Takahashi, K., M. Suzuki, L. N. Minh, N. H. Anh, L. T. M. Huong, T. V. V. Son, P. T. Long, N. T. T. Ai, L. H. Tho, K. Morimoto, P. E. Kilgore, D. D. Anh, K. Ariyoshi, and L. M. Yoshida. The incidence and aetiology of hospitalised community-acquired pneumonia among Vietnamese adults: A prospective surveillance in central Vietnam. *BMC Infect Dis.* 13: 296, 2013.
- 6) Pathipvanich, P., N. Tsuchiya, A. Rojanawiwat, W.-P. Schmidt, W. Auwanit, P. Sawanpanyalert, and K. Ariyoshi. Changing burden of HIV/AIDS to clinical settings in northern Thailand over fifteen years. *Jpn. J. Infect. Dis.* 66:375-378, 2013.
- 7) Tran, L. A. T., L. M. Yoshida, T. Nakagomi, P. Gauchan, K. Ariyoshi, D. Duc Anh, O. Nakagomi, and V. Dinh Thiem. A high incidence of intussusception revealed by a retrospective hospital-based study in Nha Trang, Vietnam between 2009 and 2011. *Trop. Med. Health* 41:121-127, 2013.
- 8) Yoshida, L.-M., H.-A. Nguyen, K. Watanabe, M. Nhat Le, A. Thi Thuy Nguyen, H. Thi Thu Vu, H. Yoshino, M. Suzuki, K. Takahashi, T. Huu Le, H. Moriuchi, P. E. Kilgore, K. Edmond, K. Mulholland, D.-A. Dang, and K. Ariyoshi. Incidence of radiologically confirmed pneumonia and *Haemophilus influenzae* type b carriage before *Haemophilus influenzae* Type b conjugate vaccine introduction in central Vietnam. *J. Pediatr.* 163: S38-43, 2013.
- 9) Yamashita, Y., Y. Hoshino, M. Oka, S. Matsumoto, H. Ariga, H. Nagai, M. Makino, K. Ariyoshi, and Y. Tsunetsugu-Yokota. Multicolor flow cytometric analyses of CD4⁺ T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*-related latent antigens. *Jpn. J. Infect. Dis.* 66:207-215, 2013.
- 10) Daito, H., M. Suzuki, J. Shihara, P. E. Kilgore, H. Ohtomo, K. Morimoto, M. Ishida, T. Kamigaki, H. Oshitani, M. Hashizume, W. Endo, K. Hagiwara, K. Ariyoshi, and S. Okinaga. Impact of the Tohoku earthquake and tsunami on pneumonia hospitalisations and mortality among adults in northern Miyagi, Japan: a multicentre observational study. *Thorax* 68:544-550, 2013.
- 11) Harada, Y., F. Kinoshita, L. M. Yoshida, L. Nhat Minh, M. Suzuki, K. Morimoto, Y. Toku, K. Tomimasu, H. Moriuchi, and K. Ariyoshi. Does respiratory virus co-infection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? *Pediatr. Infect. Dis. J.* 32:441-445, 2013.
- 12) Sapsutthipas, S., N. Tsuchiya, P. Pathipavanich, K. Ariyoshi, P. Sawanpanyalert, N. Takeda, P. Isarangkura-na-ayuthaya, and M. Kameoka. CRF01_AE-specific neutralizing activity observed in plasma derived from HIV-1-infected Thai patients residing in northern Thailand: comparison of neutralizing breadth and potency between plasma derived from rapid and slow progressors. *PLoS ONE* 8:e53920, 2013.
- 13) Suzuki, M., H. Yoshimine, Y. Harada, N. Tsuchiya, I. Shimada, K. Ariyoshi, and K. Inoue. Estimating the influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza in clinical settings: A hospital-based case-control study with a rapid diagnostic test in Japan. *PLoS ONE* 8:e52103, 2013.

木村 彰方

- 1) Nakayama, E. E., T. Nakajima, G. Kaur, J. Miyama, H. Terunuma, N. K. Mehra, A. Kimura, and T. Shioda. A naturally occurring single amino acid substitution in human TRIM5a linker region affects its anti-HIV-1 activity and susceptibility to HIV-1 infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 29: 919-924, 2013.
- 2) An, J., T. Nakajima, H. Shibata, T. Arimura, M. Yasunami, and A. Kimura. A novel link of HLA locus to the regulation of immunity and infection: NFKBIL1 regulates alternative splicing of human immune-related genes and influenza virus M gene. *J. Autoimmun.* 47: 25-33, 2013.
- 3) An, J., and A. Kimura. IκBL mapped within the HLA region is a novel regulator of alternative splicing involved in the pathogenesis of immune-related diseases. *MHC* 20:191-197, 2013.

研究課題：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

課題番号：H23-エイズ一般-005

研究代表者：日高庸晴（宝塚大学看護学部 准教授）

研究分担者：嶋根卓也（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 室長）、和木明日香（千里金蘭大学看護学部 講師）、古谷野淳子（新潟大学歯学総合病院感染管理部 特任助教）、松高由佳（広島文教女子大学人間科学部 講師）

1. 研究目的

MSM の性行動はインターネット（以下ネット）を介した性的接触など細分化多様化しており、継続した行動モニタリングやマイクロ・マクロ双方の視点から対策が必要である。よって本研究の目的は、1) MSM を対象にネットによるモニタリング調査と予防介入を実施、2) HIV 感染予防行動の阻害要因とされる精神的健康を向上させるため、学齢期早期からの適切な教育・支援体制の構築を目指して、教員・保健師・臨床心理士の教育研修を行うことである。

2. 研究方法

〔研究 1〕インターネットによる MSM の HIV 感染予防に関する行動疫学研究 スマートフォンを活用した「セーフターセックス」「脱法ドラッグ」「HIV 検査」の三編の啓発コンテンツによる介入を行った。コンテンツ閲覧後に Web 上の質問項目の回答を求め、効果評価を実施した。

〔研究 2〕学校教育におけるセクシュアリティ理解と援助スキル開発に関する研究 研究 1～2 年目に実施した教員対象の HIV 予防教育や LGBT 意識調査の結果に基づき、①研究代表者および当事者 NPO である SHIP と連携したうえで、調査協力自治体を中心に教員へ研修機会を提供すると共に、②教員調査の結果をまとめた啓発リーフレットおよび③性的指向理解促進の啓発ポスターを制作した。

〔研究 3〕保健師におけるセクシュアリティ理解と援助スキル開発に関する研究 近畿圏 4 自治体で MSM 理解と HIV 陽性告知時の支援スキル向上を目的に保健師研修を 8 回実施、効果評価は研修実施前後および 1 ヶ月後、3 ヶ月後に質問票を用いた比較群付前後比較により行った。

〔研究 4〕認知行動理論（CBT）による HIV 予防介入研究 認知と行動の関連性の教育、性的場面で自らにリスク行動を容認する認知の自覚化とその修正、セーフターセックスへの行動修正という 3 要素で構成された個別認知行動面接介入（1 セッション）を、対象者を無作為に 2 群化した上で実施した。効果評価は wait-list control 法とし、セーフターセックス自己効力感とリスク行動認知、性行動について介入前・介入直後・実施 2 ヶ月後に Web で実施した。個別面接は臨床心理士が担当した。

〔研究 5〕臨床心理士におけるセクシュアリティ理解と援助スキル開発に関する研究 MSM における HIV 予防と効果的支援の実施に資するために、学生相談担当の臨床心理士のセクシュアリティ理解やスキル向上を目的とした研修を、中四国と近畿地方で 2 回実施、比較群付前後比較試験により効果測定した。

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針を遵守し、研究者所属機関の研究倫理委員会による研究計画の審査と指針に基づいて実施した。

3. 研究結果

〔研究 1〕事前質問に回答した有効回答数は 11,559 人（平均 31 歳、16～85 歳）であり、うち 8,295 人がセーフターセックス編、6,324 人が脱法ドラッグ編、4,990 人が HIV 検査編の事後質問に回答した。全体の 34% に国内 MSM 間 HIV 流行認識がなく、29% はコンドーム使用を促す言葉を思いつかず、62% に脱法ドラッグの知識がなく、10% 弱に検査受検意図がなかった。コンテンツ閲覧後の変化として、「コンドーム使用を促す効果的な台詞を思いつかない」2,041 人のうち 1,132 人（56%）が「思いつく」に変化し、予防行動の準備性が向上した。「脱法ドラッグを知らない」3,060 人のうち 996 人（32.5%）が知識獲得、「HIV 抗体検査受検意図がない」246 人のうち 110 人（45%）が受検を考えるように変化した。

〔研究 2〕教員対象の研修・講演を 35 回（約 2,000 人対象）実施すると共に、5,979 人の有効回答を獲得した教員調査（研究 1～2 年目に実施）の集計結果フィードバックを兼ねた啓発リーフレットを 1.5 万部制作・配布、啓発ポスターは 950 施設（2 自治体の中学校、高校、保健所等）に配布、教育委員会や自治体における人権教育の一環として、HIV 予防と MSM 理解促進の取り組みに活用された。

〔研究 3〕研修前後および 1 ヶ月後の効果評価を実施できた研修参加（介入）群 102 人、対照群 151 人を分析した。MSM の健康課題や現状に関する講義について「大変役に立つ」が 58.0%、陽性者対応時の知識および自信度の上昇、同性愛嫌悪感の減少は介入群にのみ有意な変化が認めら

れ、研修の効果が検証された。

[研究 4] 個別面接による介入前後 3 回の効果評価を完了した介入群 17 人、対照群 17 人を分析対象とした（参加者の 85% が 20～30 歳代であった）。介入群のみリスク行動に関連する認知は高まり、2 ヶ月後にはセイファーセックス自己効力感の上昇、コンドーム不使用のアナルセックス割合は 81%→31%へ 50%減少した（対照群に変化なし）。

[研究 5] 研修参加群 24 人、対照群 25 人を分析に供したところ、セクシュアリティ知識、HIV 知識、支援態度、理解度、意識、支援のための自己効力感の全てで研修直後の効果評価において介入群のみに効果が認められ、さらに 1 ヶ月後においてもそれは維持されていた。

4. 考察

[研究 1] インターネットを用いた予防介入は、比較的低コストであり、MSM 個々人の都合と生活時間に合わせて実施可能かつ全国を網羅する介入手段といえる。MSM 間における出会いや性的機会がスマートフォン等ネットに偏重している現在、介入コンテンツの創意工夫により知識や態度の変化が示唆されたことから、ネットを活用した介入プログラムを継続・発展・普及する必要がある。

[研究 2] 性的指向をはじめとする性の多様性への取り組みに躊躇することが多い学校現場において、人権教育の一環で教員を啓発することにより MSM 支援の重要性について理解を獲得、さらなる取り組みへの基盤が整った。

[研究 3] MSM 支援を目的にした HIV 予防対策研修の実施が自治体単独で困難である場合、本研究で開発した研修プログラムは有益かつ実効的であると考えられる。開発した研修プログラムは保健師の MSM 対応と陽性者支援の知識向上と自信をつける効果があることが検証された。

[研究 4] 個別認知行動面接は 20～30 代の性行動が活発な MSM における、コンドーム不使用のアナルセックスを低減させる効果がある手法であることが示された。研究参加者に不快感を抱かせるような介入手法ではなく、対面型介入の利点を十分反映して参加者の個別性に沿った振り返りを促進し、かつ、セイファーセックス実践の自信やスキルを参加者自身が発見・獲得する一助となった。

[研究 5] HIV 感染予防に寄与するための臨床心理士研修を実施し、卒後の専門家教育として有益な研修プログラムを構築することが出来た。

5. 自己評価

1) 達成度について

MSM ネット調査は 1～2 年目にそれぞれ 1 万人規模の研究参加者を獲得、加えて今年度は介入研究の対象として

1 万人を超える MSM を取り込むことに成功した。さらに、MSM 理解・対策実施のための教育委員会との強固な連携は他に例を見ない。他分担研究も全て計画を達成した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

スマートフォンに特化した MSM 対象の予防介入はわが国で初であり、教育・検査・心理的支援の援助職の実態調査と研修の実施は、MSM の HIV 感染リスク要因への根本的介入として学術的・社会的にも新しい取組とチャレンジである。とりわけ教育委員会と連携の上で MSM の HIV 予防を含めた健康問題とその対策について、調査・研修を通じて教員にそれを周知した意義は極めて大きい。

3) 今後の展望について

[研究 1] MSM を取り巻くネット環境の変化のスピードは著しく早く、時勢に合致したスマートフォンを活用した予防介入に成功した。今後は内容のさらなる改変を目指しながらも、恒常的に提供可能なシステム構築が必要である。ネット調査から、MSM は複数の個別施策層の交差点であることが示されており（例えば薬物依存・乱用者や若年層）継続実施の必要性と研究の独自性が極めて高いと言える。

[研究 2] これまで MSM を課題にした上で教育委員会や教育現場と連携することは困難とされてきたが、本研究班ではこの 3 年間、良好な関係性を構築・維持することが出来た。今後は学校で実施可能な、MSM に配慮した HIV 予防教育の授業展開案を開発することが急務である。

[研究 3] 研究知見を踏まえ、現職保健師対象の教育プログラムとして普及・定着させることや、看護教育への提言を行うことを通じて、研修内容の均てん化を図る。

[研究 4] 多くの MSM にこの対面型介入を提供するために、保健所や委託検査等 HIV 抗体検査場面での応用を視野に入れた積極的展開の可能性を探ることが必要である。

[研究 5] 思春期・青年期保健に関わる学生相談の臨床心理士を対象に、効果が認められた教育プログラムを研修パッケージ化すること、より多くの地域で実施・普及させるための整備やさらなる教育ツールの開発が必要である。

6. 結論

計画を予定通りに進め、MSM の HIV 感染リスク行動のモニタリングを行い、ネット介入を成功させた。また、対面型の個別介入を行い、その効果を検証した。さらに教員・保健師・臨床心理士を対象に、実態調査とその結果に基づく教育研修を実施、教育委員会等関連機関との連携体制の構築を図った。

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

日高 庸晴

原著論文による発表

欧文

- 1) Shimane, T., Hidaka, Y., Wada, K., Funada, M. Ecstasy (3, 4-methylenedioxyamphetamine) use among Japanese rave population. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 67:12-19, 2013.
- 2) Hidaka, Y. Operario, D. Tsuji, H. Takenaka, M. Kimura, H. Kamakura, M. Ichikawa, S. Prevalence of sexual victimization and correlates of forced sex in Japanese men who have sex with men. *Plos One*. (under review), 2013
- 3) Matsutaka, Y. Uchino, T. Kihana, N. Hidaka, Y. Knowledge about sexual orientation among student counselors: a survey in Japan. *International Journal of Psychology and Counseling*. (under review), 2013

和文

- 1) 西村由実子、尾崎晶代、和木明日香、日高庸晴. 近畿圏の保健師における HIV/AIDS 業務の苦手意識と HIV 検査相談の現状に関する研究. *日本公衆衛生雑誌*. (査読中), 2013.
- 2) 古谷野淳子、松高由佳、桑野真澄、早津正博、西川歩美、星野慎二、後藤大輔、町登志雄、日高庸晴. 「その瞬間」に届く予防介入の試み—MSM 対象の PCBC(個別認知行動面接)の検討. *日本エイズ学会誌*. (査読中), 2013.
- 3) 西村由実子、日高庸晴. 日本の就労成人男性における HIV/AIDS 関連意識と行動に関するインターネット調査. *日本エイズ学会誌*. 15:183-193, 2013.
- 4) 松高由佳、古谷野淳子、桑野真澄、橋本充代、本間隆之、山崎浩司、横山葉子、日高庸晴. Men who have Sex with Men (MSM) における HIV 感染予防行動を妨げる認知に関する検討. *日本エイズ学会誌*. 15:134-140, 2013.
- 5) 嶋根卓也、日高庸晴. 薬物使用障害と性的マイノリティ, HIV. 物質使用障害とアディクション. *精神科治療学*. 28 : 289-293, 2013.
- 6) 嶋根卓也、日高庸晴. 性的マイノリティと薬物乱用・依存の関係. *精神科臨床エキスパート依存と嗜癖—どう理解し、どう対処するか—* (和田清=編)、医学書院. 115-126, 2013.
- 7) 日高庸晴. 性的マイノリティの生きづらさ. *兵庫県人権啓発協会、兵庫県人権ジャーナル* 2月号. 6, 2013.

口頭発表

海外

- 1) Shimane, T., Hidaka, Y., Wada, K., Funada, M. Patterns and settings of 3, 4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) use at dance parties in Japan. *CPDD 75th Annual Scientific Meeting*. June, 2013, San Diego, CA(USA)

国内

- 1) 松高由佳、日高庸晴. 学生相談カウンセラーにおける同性愛の相談に対する態度—同性愛の友人・知人の有無とケース対応経験との関連—. *中国四国心理学会第 69 回大会*、2013 年、山口.
- 2) 嶋根卓也、日高庸晴. MSM における脱法ドラッグ使用がコンドーム使用に与える影響—インターネット調査より—. *第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会*、2013 年、熊本.
- 3) 松高由佳、喜花伸子、内野悌司、日高庸晴. カウンセラーの HIV に関する知識と相談対応への態度との関連—MSM を対象とした心理的支援の観点から—. *第 27 回日本エイズ学会学術集会*、2013 年、熊本.
- 4) 嶋根卓也、和田清、日高庸晴、船田正彦. 脱法ドラッグ使用による主観的症候と形状の関係—クラブユーザー調査より—. *一般演題、平成 25 年度アルコール・薬物依存関連学会 合同総会*、2013 年、岡山.
- 5) 嶋根卓也、日高庸晴、和田清、船田正彦. クラブにおける薬物乱用の実態、シンポジウム 8 薬物乱用の動向とその防止策. *平成 25 年度アルコール・薬物依存関連学会 合同総会*、2013 年、岡山.
- 6) 和木明日香、日高庸晴、西村由実子. 多様なセクシュアリティ理解促進にむけて—近畿圏保健師のセクシュアリティ理解の現状・教育プログラム実施の取り組みを基に—. *第 33 回日本看護科学学会学術集会*、2013 年、大阪.

研究分担者

嶋根 卓也

原著論文による発表

欧文

- 1) Wada, K., Funada, M., Matsumoto, T., Shimane, T. Current status of substance abuse and HIV infection in Japan. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2013. (in press).

和文

- 1) 嶋根卓也、日高庸晴. 薬物使用障害と性的マイノリティ, HIV. 物質使用障害とアディクション. *精神科治療学*. 28 : 289-293, 2013.
- 2) 嶋根卓也. ゲートキーパーとしての薬剤師. 医薬品の薬物乱用・依存への対応. *YAKUGAKUZASSHI*. 133:617-630, 2013.
- 3) 嶋根卓也. 薬剤師からみた くすり漬け問題. くすりにたよらない精神医学 (井原裕、松本俊彦=編). *日本評論社*. 35-39, 2013.
- 4) 嶋根卓也、日高庸晴. 性的マイノリティと薬物乱用・依存の関係. *精神科臨床エキスパート依存と嗜癖—どう理解し、どう対処するか—* (和田清=編)、医学書院. 115-126, 2013.

- 5) 嶋根卓也. 一般用医薬品のインターネット販売解禁が及ぼす乱用・依存症の危険性. 大阪保険医雑誌. 41: 13-16, 2013.
- 6) 嶋根卓也. ゲートキーパーとしての薬剤師、うつ病パーフェクトガイド. 「調剤と情報」. 19: 36-37, 2013.
- 7) 嶋根卓也. 薬剤師から見た「処方薬を適切に使えない患者たち」、うつ病パーフェクトガイド. 「調剤と情報」. 19: 126-130, 2013.
- 8) 嶋根卓也. 脱法ドラッグを使う若者たち. 東京都こころの健康だより 107: 6, 2013.

口頭発表

海外

- 1) Shimane, T., Hidaka, Y., Wada, K., Funada, M. Patterns and settings of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) use at dance parties in Japan. CPDD 75th Annual Scientific Meeting. 6.15-20. 2013, San Diego, USA.
- 2) Wada, K., Funada, M., Shimane, T. Current status of substance abuse and HIV in Japan. The 2013 International Conference on Global Health: Prevention and Treatment of Substance Use Disorders and HIV. 4.17-19, 2013, Taipei, Taiwan.

国内

- 1) 嶋根卓也、日高庸晴. MSMにおける脱法ドラッグ使用がコンドーム使用に与える影響—インターネット調査より—. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、2013年、熊本.
- 2) 嶋根卓也、宮野廣美、川崎裕子、膳亀昭三、金子伸行. 過量服薬防止に重点をおいたゲートキーパー研修を通じて薬剤師の職能を考える. 第19回埼玉県薬剤師会学術大会、2013年、埼玉.
- 3) 三田村俊宏、嶋根卓也、阿部真也、吉町昌子、後藤輝明、宮本法子. 薬剤師と自殺予防～“つなぎ”の現状からゲートキーパーとしての薬剤師の役割を考える～. 日本社会薬学会第32年会、2013年、東京.
- 4) 嶋根卓也、日高庸晴、和田清、船田正彦. クラブにおける薬物乱用の実態、シンポジウム8 薬物乱用の動向とその防止策. 平成25年度アルコール・薬物依存関連学会 合同総会、2013年、岡山.
- 5) 嶋根卓也、和田清、日高庸晴、船田正彦. 脱法ドラッグ使用による主観的症状と形状の関係—クラブユーザー調査より—. 平成25年度アルコール・薬物依存関連学会 合同総会、2013年、岡山.
- 6) 和田清、船田正彦、嶋根卓也、松本俊彦. 薬物の乱用・依存・中毒と脱法ドラッグ. 日本法中毒学会第32年会、2013年、千葉.
- 7) 和田清、船田正彦、嶋根卓也、松本俊彦. 脱法ドラッグを含む薬物の乱用・依存・中毒. 北海道薬剤師会学校薬剤師部会、第60回北海道薬学大会、2013年、札幌.

古谷野 淳子

原著論文による発表

和文

- 1) 古谷野淳子、松高由佳、桑野真澄、早津正博、西川歩美、星野慎二、後藤大輔、町登志雄、日高庸晴. 「その瞬間」に届く予防介入の試み—MSM対象のPCBC(個別認知行動面接)の検討. 日本エイズ学会誌. (投稿中)
- 2) 古谷野淳子. セクシュアリティ. がんとエイズの心理臨床. 矢永由里子・小池真規子編、122-128, 創元社、2013.
- 3) 古谷野淳子. HIV感染症とゲイ・バイセクシュアル男性への心理臨床. セクシュアル・マイノリティへの心理的援助. 針間克己・平田俊明編著、岩崎学術出版社. (印刷中)

口頭発表

国内

- 1) 山中京子、古谷野淳子、早津正博、神谷昌枝、石川雅子. ブロック拠点、中核拠点、一般病院別のカウンセリング体制の現状および課題の検討—過去5年間の調査研究結果の総合的分析より—. 日本エイズ学会、2013年、熊本.
- 2) 早津正博、古谷野淳子. 新潟大学医歯学総合病院におけるHIV感染症患者のメンタルヘルスの状況—GHQ30の継続的測定から—. 日本エイズ学会、2013年、熊本.

松高 由佳

原著論文による発表

和文

- 1) 松高由佳. 援助職の「セクシュアリティ」についての価値観がセラピーに及ぼす影響. セクシュアル・マイノリティへの心理的援助. 針間克己・平田俊明編著、岩崎学術出版. (印刷中)

口頭発表

国内

- 1) 松高由佳、日高庸晴. 学生相談カウンセラーにおける同性愛の相談に対する態度—同性愛の友人・知人の有無とケース対応経験との関連—. 中国四国心理学会第69回大会、2013年、山口.
- 2) 松高由佳、喜花伸子、内野悌司、日高庸晴. カウンセラーのHIVに関する知識と相談対応への態度との関連—MSMを対象とした心理的支援の観点から—. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、2013年、熊本.

和木 明日香

口頭発表

国内

- 1) 和木明日香、日高庸晴、西村由実子. 多様なセクシュアリティ理解促進にむけて—近畿圏保健師のセクシュアリティ理解の現状・教育プログラム実施の取り組みを基に—. 第33回日本看護科学学会学術集会、2013年、大阪.

研究課題：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

課題番号：H23-エイズ一般-006

研究代表者：市川誠一(名古屋市立大学看護学部 教授)

研究分担者：金子典代(名古屋市立大学看護学部 准教授)、伊藤俊広(独・国立病院機構仙台医療センター・HIV/AIDS 包括医療センター センター長)、内海 眞(独・国立病院機構東名古屋病院 院長)、鬼塚哲郎(京都産業大学文化学部 教授)、山本政弘(独・国立病院機構九州医療センター・AIDS/HIV 総合治療センター 部長)、健山正男(琉球大学大学院医学研究科 准教授)、本間隆之(山梨県立大学看護学部 講師)

1. 研究目的

本研究は、先行研究で、①MSMのHIV感染者、AIDS患者の推定有病率はMSM以外の男性の96倍、33倍である、②AIDS患者の推定発生率は東京、近畿、東海がほぼ同程度で、他の地域も同値に近づきつつある、③ゲイNGOのコミュニティベースの啓発は受検行動、コンドームの使用行動や購入行動を向上させること等を示した。本研究では、MSMがHIV/AIDSの大半を占め増加していることから、MSMへの早期受検の促進によりAIDS患者発生を減少させ、予防行動の向上によりHIV感染の拡大を抑えることを目標とした。そのため、同性間HIV感染対策事業であるコミュニティセンターのNGOと協働し、MSMネットワークを活用したコミュニティベースの介入とその評価研究を行うと共に、自治体へのMSMのHIV感染対策の導入を図った。

2. 研究方法

1) エイズ予防のための戦略研究の効果評価と政策還元(協力：木村哲、岡慎一、金子典代、塩野徳史、高野操、岩橋恒太、他)：戦略研究の介入効果を分析し、有用な手法のマニュアル化、MSMのHIV感染対策が「ライヴ」改定を行う。
 2) 地域のMSMにおけるHIV感染対策の企画、実施に関する研究(東北地域/伊藤俊広、NGO やろっこ；首都圏/市川誠一、荒木順子(akta)、生島嗣(おれいす東京)他；東海地域/内海眞、Angel Life Nagoya；近畿地域/鬼塚哲郎、MASH大阪；福岡地域/山本政弘、Love Act Fukuoka；沖縄地域/健山正男、nankr；愛媛地域/市川誠一、HaaT えひめ)：6地域のゲイコミュニティセンターのNGOおよび愛媛地域のNGOと協働し、商業施設等を介した啓発介入、自治体・保健所と連携したMSM向け検査情報の広報を行った。
 3) MSMにおける行動科学調査および介入評価研究
 (1) 保健所等の受検者調査(金子典代、塩野徳史、佐々木由理、他)：2012年度までに構築した6地域の保健所等と郵送検査会社において、受検件数調査および受検者質問紙調査を本年9月まで継続し、MSM受検者の動向を評価した。
 (2) MSM集団のインターネットを利用した横断調査および追跡パネル調査(金子典代、塩野徳史、岩橋恒太、他)：2012年度までに構築したMSM集団対象の横断調査と追跡パネル調査(GCQ調査)を用いて、7地域のNGOの啓発プログラム認知、受検行動、予防行動を評価した。
 (3) 啓発プログラムのロジック分析(本間隆之)：NGOの啓発プログラムのプロセスをロジック分析により評価した。
 (4) 層化抽出成人男性におけるMSM人口調査(金子典代、塩野徳史、他)：成人男性を対象に郵送法およびインターネットを介した調査を行い、都道府県別MSM割合(人口推定)、商業施設利用、リスク行動等を把握した(2012年度終了)。
 (5) MSMにおけるHIV/STD感染の動向に関する研究(協力：多田有希、塩野徳史)：感染症発生動向におけるMSMの

HIV/AIDS、性感染症の動向分析を行った(2012年度まで)。

4) 自治体におけるMSMのHIV感染対策構築に関する研究(協力：中澤よう子、川畑拓也、他)：NGOと行政の協働によるMSMの早期検査・治療・支援等の施策構築を図る。(倫理面への配慮)

当事者やNGOと調査内容等を検討し、対象者を含めゲイコミュニティへの倫理性を配慮しつつ研究を進めた。必要に応じて研究者の所属施設の倫理委員会審査を受けた。

3. 研究結果

1) エイズ予防のための戦略研究の効果評価と政策還元
 初年度は戦略研究の成果に関する分析を行いその概要版を作成し公開発表した。2年度には協力施設別の受検件数および受検者層の動向の分析結果を報告書とし、戦略研究成果概要と共に協力施設に還元した。首都圏のMSMへの受検促進の啓発介入は、定点保健所でのMSM割合を2010年末までに増加させ、エイズ患者報告数を推計値より16.1%減少させた。首都圏の保健所等でのMSM対応の研修会を継続し、埼玉県、仙台、愛媛、沖縄、長野市でも実施した。研修会マニュアル作成を進めている。阪神圏ではクリニック検査を大阪府事業としてMASH大阪が戦略研究後も継続し、3年間で849人が受検し3.3%の陽性割合であった。
 2) 地域のMSMにおけるHIV感染対策の企画、実施に関する研究
 (1) 7地域のNGO活動：①各種の商業施設に啓発資料等を配布した。バーへのアウトリーチは6地域で906店舗(東北88%、東京73%、名古屋・栄93%、大阪・キタ83%、博多94%、沖縄100%)にのぼる。②HIV感染のリアリティを向上させるLiving Togetherプログラム、予防行動を促進するSafer sexキャンペーン等が地域の状況に応じて継続実施された。③首都圏では予防啓発や薬物使用防止の啓発に参加する商業施設とネットワークを構築し、その商業施設と検査施設を掲載するヤローページ配布を継続した。④阪神圏ではハッテン場と連携して利用者にクリニック検査を告知し受検を促す取り組みを継続した。
 (2) 自治体・保健所とゲイNGOの連携：MSMのエイズ対策に関する意見交換が7地域で進められた。エイズ担当者対象のMSM対応研修会が全地域で行われ、MSM対象の臨時検査を含めた検査広報が行政/NGO協働により行われた。
 3) MSMにおける行動科学調査および介入評価研究
 (1) 保健所等の受検者調査：2011年に沖縄(3施設、以下同様)、大阪(14)、東京(18)、愛知(16)で、2012年には神奈川県(8)、福岡(2)、千葉(12)、宮城(6)で、また東京都南新宿検査・相談室(以下、南新宿検査)、大阪 chotCAST なんば(以下、chotCAST)も調査を開始した。①南新宿検査とchotCASTを除く各施設の2012年1~12月のHIV抗体検査件数は25,360件でエイズ動向委員会報告の同地域の全検査件数(46,763件)の54.2%、陽性判明件数は198件で同

地域の HIV 感染者報告数の 28.2%であった。また 2013 年 1-9 月調査の検査件数は 19,406 件、陽性判明数は 171 件で、エイズ動向委員会報告の同地域の全検査件数 36,214 件の 53.6%、HIV 感染者数 561 件の 30.5%であった。

②質問紙調査は 2012 年が 28,267 件(回収率 69.4%)、2013 年 25,671 件(72.3%)で、2012 年、2013 年の受検者に占める MSM 割合(%)は、宮城が 10.4、12.3、東京都が 14.3、15.4、南新宿検査が 26.5、26.9、神奈川が 10.7、12.2、千葉が 7.7、6.0、愛知が 13.9、15.6、大阪が 11.0、13.0、chotCAST が 15.0、17.3、福岡が 14.0、14.7、沖縄が 22.2、19.9 であった。③宮城、福岡、沖縄ではコミュニティセンターや NGO 資材の認知率と受検者中の MSM 割合が同調して上昇する傾向があった。④大都市部(東京、愛知、大阪)の保健所で HIV 陽性報告のある施設は、受検者の居住地が他地域であること、MSM 割合が高いことが関連していた。⑤郵送検査受検者の回答から、保健所検査を利用しにくい理由として、「受付時間が限られている」「どんな対応をされるか不安」「検査場所で知り合いにあう可能性がある」が半数近くを占めた。郵送検査受検者中の MSM は 5%程度であるが、MSM 受検者は「周囲に相談できる相手がいない」「相談場所を知らない」の割合が高かった。

(2) インターネット横断調査および追跡パネル調査：

①横断調査から追跡可能な MSM を募集し、継続的に検査行動や予防行動、啓発資材認知等を把握する追跡パネル調査を確立した。②横断調査から、HIV 検査生涯受検経験や過去 1 年の受検経験は首都圏、東海、九州で上昇していた。7 地域の中で中四国は生涯 50%、過去 1 年 23-26%と低い。③コンドーム常用率は 40-48%で変化はなかった。④パネル調査は 7 月と 10 月に 2 回実施した。横断調査有効回答者 3,567 人で、7 月パネル調査 630 人、10 月パネル調査 716 人の参加があった。検査行動、予防行動を追跡することは可能であったが、3 か月の短期間では NGO 啓発活動との接触による変化はほとんど見られなかった。

(3) 啓発プログラムをロジック分析：東京、福岡、大阪地域で一部の啓発プログラムのロジックを分析した。

(4) 層化抽出成人男性 40,120 人インターネット調査：①20~59 歳成人男性 39766 人の内 MSM 割合は 4.6%(95%CI、4.4~4.8%)、②MSM の内ゲイ向け商業施設利用割合は 34.6%で、予防行動が低く性感染症既往歴が高いため商業施設を介した啓発の必要性が示された。③MSM の HIV/AIDS 年次発生率(各 10 万対)を推定し、2011 年の AIDS 発生率は東京、近畿、東海、九州がほぼ同程度になっていた。

(5) MSM における HIV/STD 感染の動向に関する研究：HIV/梅毒等の STI の 2000 年以降の発生動向を MSM と MSM 以外男性に分類し、MSM 人口に基づく有病率、発生率を算出、また出生年代別の推定 HIV 発生率を求めたところ 1980 年代出生の若年層は著しく増加していた(2012 年報告)。

4) 自治体における MSM の HIV 感染対策構築に関する研究 行政エイズ担当者と NGO との連携に関する意見交換、エイズ担当者の研修会などの開催を継続して検討した。

4. 考察

①エイズ予防戦略研究で実施した保健所等の HIV 検査受検者調査を 6 地域にて実施し、受検者に占める MSM 割合、HIV 陽性判明施設の関連要因(MSM 割合が高いなど)、早期検査・早期受診に関連する要因等を明らかにした。3 カ月

毎に協力機関・自治体に結果を還元し検査事業の参考となるようにした。②郵送検査受検者調査から、検査後の相談等の社会的支援の必要性が示された。③MSM 対象の横断調査に続いて実施した追跡パネル調査は資材認知や行動の変化を把握する手法として有用であった。しかし調査を有効にするには参加者を拡大する工夫が必要である。④個別施策層へのエイズ対策は、当事者がおかれている社会状況を理解し、必要としている対策を信頼関係の下に展開することが望まれる。研究班では、これまでの当事者参加型の研究体制に地域のエイズ担当者を加え、保健所等の HIV 検査体制と NGO の広報活動の連動、受検者動向調査や MSM の行動調査等の分析結果を共有する体制の構築を図った。

5. 自己評価

1) 達成度について

保健所等の HIV 検査受検数および受検者質問紙調査は研究 2 年度目に目標の 6 地域で実施が可能となり、NGO 啓発資材や検査広報による MSM の受検動向を把握することが可能となった。しかし、研究費の縮減により調査期間を 6 か月に縮小し年間を通した評価が困難となった。またゲイコミュニティでの横断調査後に継続調査参加者を募るパネル調査を 2 年度目に確立し、本年度は NGO が行う啓発活動と連動させて資材認知や行動の変化を把握する計画とし、横断調査、パネル調査の参加者を増やす予定であったが、予算縮減のため前年度より規模縮小の調査となった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

宮城、首都圏、東海、近畿、愛媛、福岡、沖縄の 7 地域で NGO の啓発活動の企画・実施とその評価を行う研究が、研究者と NGO やゲイコミュニティとの信頼関係の下に行われ、この研究体制に行政担当者を加えた MSM の HIV 感染策の企画、実施、評価の体制整備は、MSM へのエイズ対策を進める上で社会的意義は大きい。MSM 人口を推定し、HIV、AIDS の有病率や発生率の動向を明らかにしたことは地域、出生年代の比較を可能とした。また、保健所等の HIV 検査や郵送検査の受検者を対象にした大規模な調査は戦略研究を経て行われたが、受検者特性や HIV 陽性判明に関連する要因を明らかにした研究は見当たらない。

3) 今後の展望について

横断調査、パネル調査、検査機関等の受検者調査から HIV 感染対策に有用な評価指標を提示する。エイズ担当者の MSM 対応研修マニュアルや MSM の HIV 感染対策ガイドライン改定により MSM の HIV 感染対策の自治体への導入を図る。

6. 結論

①自治体・保健所のエイズ担当者と連携し、保健所等の HIV 検査体制と NGO の普及啓発活動の連動、受検者動向調査や行動調査の分析情報の共有など、地域の MSM へのエイズ対策の構築に取り組んだ。②保健所等や郵送検査の受検者への質問紙調査により、各々の受検者の特性、HIV 陽性判明のある保健所の特性(MSM 割合が高いなど)を明らかにした。③MSM 対象の横断調査の後に間歇的に実施するパネル調査は、MSM の予防行動の追跡評価に有用であった。④MSM の受検行動、予防行動の課題とその対策を示した。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む) なし