

HIV 感染症に対する新しい治療法開発に関する研究 (SPARE 試験)

研究分担者： 岡 慎一 (独) 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター
 研究協力者： 西島 健 (独) 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター
 高野 操 (独) 公益財団法人 エイズ予防財団
 石坂美千代 (独) 公益財団法人 エイズ予防財団
 小形 幹子 (独) 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター
 中野 彰子 (独) 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

研究要旨

核酸系逆転写酵素阻害薬を使用しない NRTI sparing レジメンの有効性と安全性を 96 週にわたり検討した多施設オープンラベルランダム化比較試験 (SPARE 試験) の最終結果を報告する。HIV ウイルスが抑制された例において、Raltegravir と Darunavir/ritonavir による NRTI sparing レジメンは従来の標準治療と同様に有用な治療法であることが示された。また、期待された核酸系逆転写酵素阻害薬 tenofovir の中止による腎機能の改善はみられなかった。

A. 研究目的

HIV 感染症における治療は大きな進歩を遂げ、現在先進国における HIV 感染症例の予後は良好となった。そのため抗 HIV 薬の内服は長期にわたり、治療薬の副作用をいかに少なく抑えるかが喫緊の課題となっている。HIV 感染症の標準的な治療はバックボーンと呼ばれる核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) 2 剤とキードラッグと呼ばれる 1 剤の計 3 剤にて構成される。しかしながら、NRTI を長期にわたって内服すると、貧血、リポジストロフィー (脂肪分布の変化による体型の変化)、腎機能障害などの副作用が起こることが知られている。当研究は、これら NRTI を含まない薬剤の組合せによる抗 HIV 療法の有効性と安全性、特に頻用される NRTI である tenofovir の代表的有害事象である腎機能障害の可逆性に焦点をあてて検討することを目的とする。

B. 研究方法

日本における多施設オープンラベルランダム化比較試験。標準治療 (プロテアーゼ阻害薬 lopinavir/

ritonavir と NRTI(tenofovir/emtricitabine)内服により HIV ウイルスが抑制された治療経験症例を、インテグラーゼ阻害薬 raltegravir とプロテアーゼ阻害薬 darunavir/ritonavir による逆転写酵素阻害薬を含まない治療群 (NRTI Sparing) と標準治療の継続群に無作為に割付け、96 週観察した。主要エンドポイントは 48 週時における試験開始時と比較した腎機能の 10% 以上の改善とし、さらに 96 週までのウイルス学的有効性、安全性について検討した。

(倫理面への配慮)

全参加施設において適切な倫理委員会の承認を受け、試験参加者より同意書への署名を得た。

C. 研究結果

ランダム割付けされ治療を開始した 58 例を解析した (NRTI Spare 群 28 例、標準治療群 30 例)。組入症例の 96 週までの経過を図 1 に示す。10% 以上の eGFR の回復は NRTI Spare 群で 24 例中 6 例 (25%)、標準治療群で 28 例中 3 例 (11%)で見られ、

両群に差はなかった ($p=0.272$)。他の3つの腎機能推算式を用いて計算しても同様の結果が示された。96週まで割付レジメンを継続できたのは NRTI Spare 群 23(79%)例、標準治療群 26(87%)例で、NRTI Spare 群で割付レジメンの有害事象に関わる薬剤中断は1例(下肢の脱力感)のみであった。96週時の尿細管マーカーのベースラインからの変化の比較を図2に示す。

96週時の尿 $\beta 2$ ミクログロブリンは NRTI Spare 群において、標準治療群と比較しベースラインより有意に改善した ($\beta 2$ microglobulin: -345 versus $38\mu\text{g/g Cr}$, $p=0.001$)。Per protocol 解析で両群の全例が48週時に HIV RNA $<50\text{copies/mL}$ を達成し、96週時は NRTI Spare 群 22/23(96%)例、標準治療群

25/26(96%)例が HIV RNA $<50\text{copies/mL}$ を達成した。

D. 考察

tenofovir を中止し NRTI sparing レジメンに変更しても eGFR の回復はみられなかった。尿細管マーカーの尿 $\beta 2$ ミクログロブリンが NRTI sparing レジメンへの変更で改善を示したが、この臨床的な意義は今のところ不明である。当試験の組入症例は tenofovir を長期に使用し、かつ eGFR が保たれた例が多く、このことが試験結果に影響した可能性がある。NRTI sparing 群は per protocol 解析で標準治療群と同様に良好な抗ウイルス効果を示した。

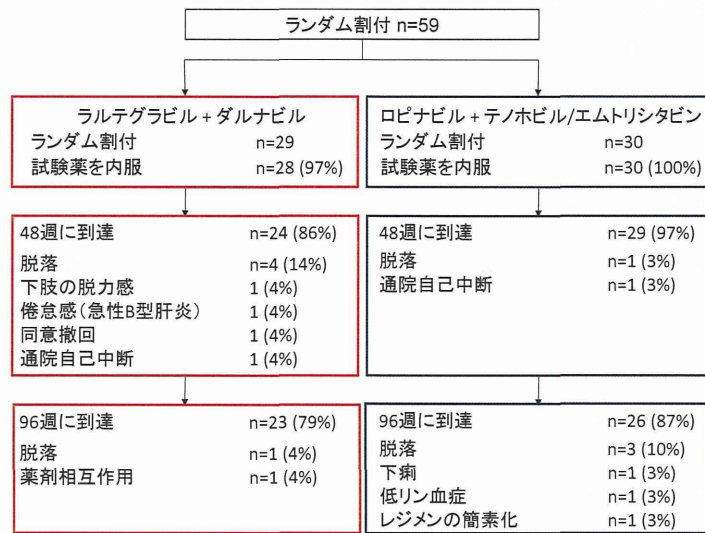


図1

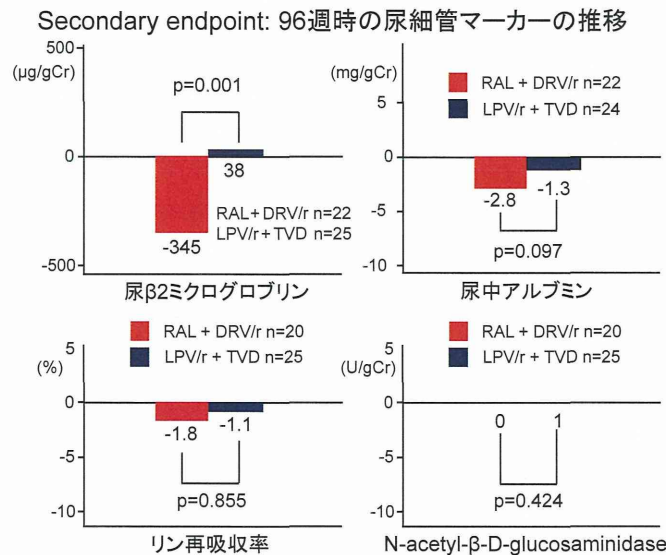


図2

E. 結論

Raltegravir と darunavir/ritonavir による NRTI sparing レジメンは HIV-1 ウイルスが抑制された症例において有用なレジメンである可能性が示唆された。

F. 研究発表

- 1) Nishijima T, Takano M, Ishisaka M, Komastu H, Gatanaga H, Kikuchi Y, Endo T, Horiba M, Kaneda S, Uchiyama H, Koibuchi T, Naito T, Yoshida M, Tachikawa N, Ueda M, Yokomaku Y, Fujii T, Higasa S, Takada K, Yamamoto M, Matsushita S, Tateyama M, Tanabe Y, Mistuya H, and **Oka S** on behalf of the Epzicom-Truvada study team. Abacavir/Lamivudine versus Tenofovir/Emtricitabine with Atazanavir/ Ritonavir for treatment naïve HIV-infected Japanese: a randomized multisite trial. *Intern Med* 52: 735-744, 2013.
- 2) Gatanaga H, Hayashida T, Tanuma J, and **Oka S**. Protective effect of antiretroviral treatment for HIV infection against HBV infection. *Clin Infect Dis* 56 (12): 1812-1819, 2013.
- 3) Hamada Y, Nagata N, Shimbo T, Igari T, Nakashima R, Asayama N, Nishimura S, Yazaki H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Akiyama J, Ohmagari N, Uemura N and **Oka S**. Assessment of the antigenemia assay for the diagnosis of cytomegalovirus gastrointestinal diseases in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STD* 27 (7) 387-391, 2013.
- 4) Tanuma J, Sano K, Teruya K, Watanabe K, Aoki T, Honda H, Yazaki H, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and **Oka S**. Pharmacokinetics of rifabutin in Japanese HIV-infected patients with or without antiretroviral therapy. *PLOS One* 8 (8): e70611, 2013.
- 5) Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, and **Oka S**. Preemptive therapy prevents cytomegalovirus end-organ disease in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 Infection in the HAART era. *PLOS One* 8 (5): e65348, 2013.
- 6) Tsuchiya K, Ode H, Hayashida T, Kakizawa J, Sato H, **Oka S**, and Gatanaga H. Arginine Insertion at Position 11 and Loss of N-linked Glycosylation Site in HIV-1 Env V3 Region Confer CXCR4-tropism. *Scientific Report* 3: 2389, 2013
- 7) Gatanaga H, Murakoshi H, Hachiya A, Hayashida T, Ode H, Sugiura W, Takiguchi M, and **Oka S**. Rilpivirine-Resistant HIV-1 Naturally Selected by Host Cellular Immunity. *Clin Infect Dis* 57 (7) 1051-1055, 2013.
- 8) Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and **Oka S**. Does ritonavir-boosted atazanavir increase the risk of complicated cholelithiasis compared to other protease inhibitors? *PLOS One* 8 (7): e69845, 2013.
- 9) Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Takano M, Ogane M, Ikeda K, and **Oka S**. Illicit drug use is a significant risk factor for loss to follow up in patients with HIV-1 infection at a large urban HIV clinic in Tokyo. *PLOS One* 8 (8): e72310, 2013.
- 10) Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Ishisaka M, Tsukada K, Endo T, Horiba M, Koga M, Naito T, Itoda I, Tei M, Fujii T, Takada K, Yamamoto M, Miyakawa T, Tanabe Y, Mitsuya H, and **Oka S** on behalf of the SPARE study team. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus darunavir/r in patients with suppressed viral load does not result in recovery of renal function but could sustain viral suppression: A randomized multicenter trial. *PLOS One* 8 (8): e73639, 2013.
- 11) Watanabe K, Murakoshi H, Tamura Y, Koyanagi M, Chikata T, Gatanaga H, **Oka S**, and Takiguchi M. Identification of cross-clade CTL epitopes in HIV-1 clade A/E-infected individuals by using the clade B overlapping peptides. *Microb Infect* 15: 874-886, 2013.
- 12) 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 (12) e81960, 2013.
- 13) Mizushima D, Tanuma J, Kanaya F, Watanabe K, Nishijima T, Gatanaga H, Lam NT, Dung NTH, Kinh NV, and **Oka S**. WHO antiretroviral therapy guidelines 2010 and impact of tenofovir on chronic kidney disease in Vietnamese HIV-infected patients. *PLOS One* 8 (11) e79885, 2013.
- 14) Nishijima T, Hamada Y, Watanabe K, Komatsu H, Kinai E, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and **Oka S**. Ritonavir-boosted darunavir is rarely associated with nephrolithiasis compared with ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *PLOS One* 8 (10) e77268, 2013.
- 15) Nishijima T, Shimbo T, Komastu H, Hamada Y, Gatanaga H, and **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. *JAIDS (Brief Report)* 65 (2): 213-217, 2014.
- 16) Nishijima T, Gatanaga H, and **Oka S**. Traditional but not HIV-related factors are associated with non-

- alcoholic fatty liver disease in Asian patients with HIV-1 infection. *PLOS One* 9 (1) e87596, 2014.
- 17) Hamada Y, Nagata N, Nishijima T, Shinbo T, Asayama N, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Aoki T, Watanabe K, Akiyama J, Igari T, Mizokami M, Uemura N, and **Oka S**. Impact of HIV Infection on Colorectal Tumors, Prospective Colonoscopic Study in Asia. *JAIDS* 65 (3): 312-317, 2014.
- 18) Matsunaga A, Hishima T, Tanaka N, Yamazaki M, Mochizuki M, Tanuma J, **Oka S**, Ishizaka Y, Shimura M and Hagiwara S. DNA methylation profiling can classify HIV-associated lymphomas. *AIDS* 28(4):503-510, 2014.
- 19) Suzuki Y, Tachikawa N, Gatanaga H, and **Oka S**. Slow turnover of HIV-1 receptors on quiescent CD4⁺ T cells causes prolonged surface retention of gp120 immune complexes in vivo. *PLOS One* 9 (2): e86479, 2014.
- 20) Watanabe K, Aoki T, Nagata N, Tanuma J, Kikuchi Y, **Oka S** and Gatanaga H. Clinical significance of high anti-Entamoeba histolytica antibody titer in asymptomatic HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis* 2013, Dec 13. [Epub ahead of print]
- 21) Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, and **Oka S**. Cumulative exposure of ritonavir-boosted atazanavir is associated with cholelithiasis formation in patients with HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 2013 Dec 29. [Epub ahead of print]
- 22) Kinai E, Nishijima T, Mizushima D, Watanabe K, Aoki T, Honda H, Yazaki H, Genka I, Tanuma J, Teruya K, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and **Oka S**. Prevalence and risk factors of bone mineral density abnormalities in Japanese HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retrovirol* (in press)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

HIV/HCV 重複感染者の肝硬変に対する自己骨髄を用いた肝再生療法

研究分担者： 瀧永 博之（独）国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター
治療開発室医長

研究要旨

HIV 感染合併肝硬変症例に対する自己骨髄細胞投与量法の有効性と安全性を検討するため、計 5 例に対して処置を行った。現時点で本療法の有効性を確認するには至っていないが、処置に関連する重篤な有害事象はみられていない。有効性を明らかにするため、さらに症例を集積して検討する必要がある。

A. 研究目的

他に有効な治療法の存在しない HIV 感染合併肝硬変症例において、自己骨髄細胞投与療法により、安全に肝機能および肝線維化の改善が得られるかを検討する

B. 研究方法

Child-Pugh スコア 7 点以上の HIV 感染合併肝硬変症例を対象とする。自己骨髄細胞採取は、血液内科領域で行われている骨髄移植と同様の方法で行う。全身麻酔下に両腸骨より骨髄液約 400mL を採取し、ボーンマロウコレクションシステムを用いて骨片等の除去を行った後、血球分離装置を用いて閉鎖回路内で単核球分離を行い、得られた細胞分画を経静脈的に投与する。血友病症例においては、術中から術翌朝にかけて必要量の凝固因子製剤補充を行う。プロトロンビン活性低下例では、必要に応じ新鮮凍結血漿も投与する。処置後 1 週間は入院下で経過観察し、以後 48 週までの規定の時期に経過観察を行う。一次エンドポイントは処置後 24 週間時点での有効性とし、主に Child-Pugh スコアを用いて判定する。

研究実施に先立って「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に従い、厚生労働省再生医療委員会の承認と厚生労働大臣の研究実施許可を取得する。安全性を最優先としつつ、研究期間を通じて 10 例の処置を行うことを目標とする。

(倫理面への配慮)

研究結果の公表にあたっては個人を特定できる情報を含めない。

C. 研究結果

2011 年 1 月に厚生労働大臣の研究実施許可を得て自己骨髄細胞投与研究を開始した。2011 年 3 月の第 1 例以降、2012 年度末までに 4 例に対して自己骨髄細胞採取・投与を施行していた。2013 年度は、参加基準を満たした新規 1 例に対して自己骨髄細胞採取・投与を行った。前年度までに処置を行った症例の経過観察も継続した。5 例はいずれも血友病例であった。

自己骨髄細胞投与療法の有効性について

自己骨髄細胞投与療法を行った 5 例の Child-Pugh スコア (図 1)、血清アルブミン (図 2)、プロトロンビン活性 (図 3)、ファイブロスキャン値 (図 4) の推移を示す。いずれの項目においても、24 週の時点で明らかな改善あるいは悪化は確認されていない (ファイブロスキャン値は、腹水腸管ガスの影響で測定できない例が複数あった)。

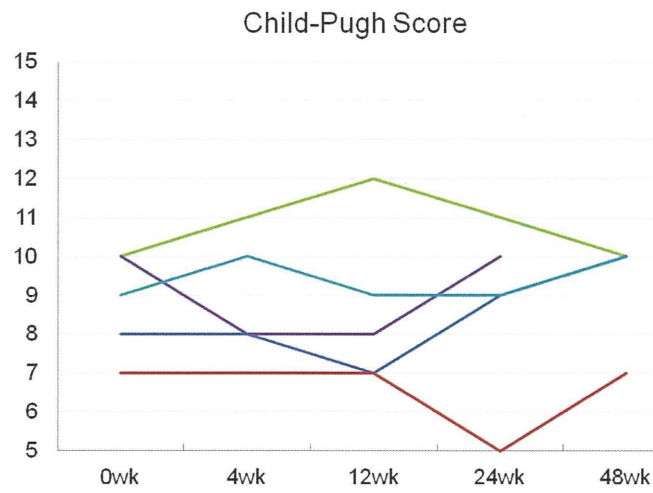


図1 Child-Pugh スコアの推移

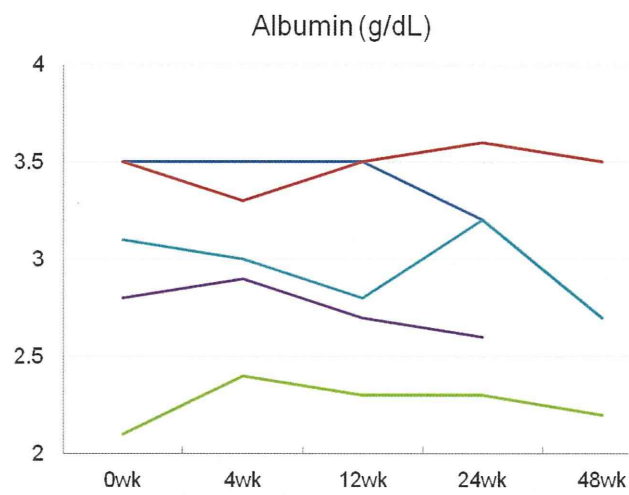


図2 血清アルブミンの推移

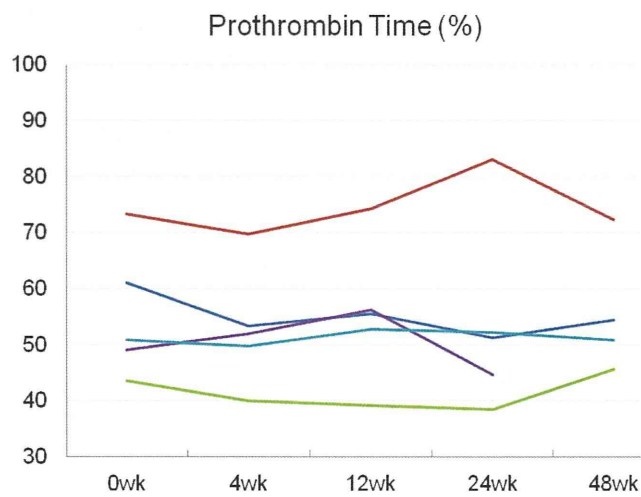


図3 プロトロンビン活性の推移

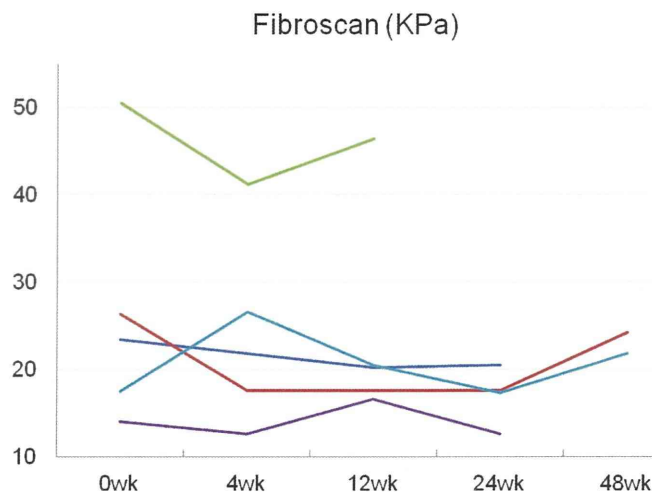


図4 ファイブロスキャン値の推移

自己骨髄細胞投与療法の安全性について

本年度処置を行った1例についても、2012年度までの4例と同様、周術期に問題となるような合併症は生じなかった。

観察期間中に生じた有害事象は以下のとおり。周術期の新鮮凍結血漿輸血に関連する皮疹を除き、いずれも本研究参加との関連はないものと判断された。

- ・ 大腿部蜂窩織炎 (week 17, Grade II)
- ・ 血友病性消化管出血 (week 47, Grade III)
- ・ 冠動脈狭窄 (week 30, Grade III)
- ・ 胆石嵌頓発作 (week 6, Grade III)
- ・ 胆嚢摘出術後の播種性血管内凝固 (week 15, Grade III)
- ・ 慢性硬膜下血腫 (week 19, Grade II)
- ・ 痙攣発作 (week 19, Grade II)
- ・ 転倒・後頭部表皮剥離 (Grade I)
- ・ 過量服薬 (week 30, Grade IV)

幹細胞研究であることに鑑み、本研究においてはプロトコルに規定された48週の観察期間を終了した後も、同様の嚴重な経過観察を続けている。第3例が観察期間終了後(54週)に腸炎症状に引き続き敗血症・呼吸不全のため死亡したが、経過から本研究参加との関係はないものと判断された。

D. 考察

第5例までの経過観察を終了した時点で、一次エンドポイントである24週時点での明らかな有効性を確認するには至っていない。Child-Pughスコアには変動がみられるが、その一部はスコアを構成する各項目がスコア境界値付近でわずかに変動した影響を受けており、アルブミンやプロトロンビン時間など個別の項目については24週まで維持されているような印象もある。5症例それぞれの治療歴や全身状態には大きなばらつきがあり、症例数を増やしてのさらなる検討が必要である。

非HIV感染者を対象とした山口大学消化器内科の先行研究においては有効と考えられる症例がみられており、当施設との間に成績差が存在すると考えられる場合には、これが合併するHIV感染症に関連するもの(C型肝炎に伴う肝線維化の進行促進、長期にわたる核酸系逆転写酵素阻害薬の細胞毒性など)か、他の要因によるものかを明らかにする必要がある。

E. 結論

血友病合併例においても事前の嚴重な評価と綿密な出血管理により自己骨髄細胞採取・投与処置自体を安全に行えることは確認できた。有効性に関しては、今後さらに症例を集積して検討する必要がある。

F. 研究発表

- 1) Nishijima T, Takano M, Ishisaka M, Komastu H, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, Endo T, Horiba M, Kaneda S, Uchiumi H, Koibuchi T, Naito T, Yoshida M, Tachikawa N, Ueda M, Yokomaku Y, Fujii T, Higasa S, Takada K, Yamamoto M, Matsushita S, Tateyama M, Tanabe Y, Mistuya H, and Oka S on behalf of the Epzicom-Truvada study team. Abacavir/Lamivudine versus Tenofovir/Emtricitabine with Atazanavir/Ritonavir for treatment naïve HIV-infected Japanese: a randomized multisite trial. *Intern Med* 52: 735-744, 2013.
- 2) **Gatanaga H**, Hayashida T, Tanuma J, and Oka S. Protective effect of antiretroviral treatment for HIV infection against HBV infection. *Clin Infect Dis* 56 (12): 1812-1819, 2013.
- 3) Hamada Y, Nagata N, Shimbo T, Igari T, Nakashima R, Asayama N, Nishimura S, Yazaki H, Teruya K, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, Akiyama J, Ohmagari N, Uemura N and Oka S. Assessment of the antigenemia assay for the diagnosis of cytomegalovirus gastrointestinal diseases in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STD* 27 (7) 387-391, 2013.
- 4) Tanuma J, Sano K, Teruya K, Watanabe K, Aoki T, Honda H, Yazaki H, Tsukada K, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, and Oka S. Pharmacokinetics of rifabutin in Japanese HIV-infected patients with or without antiretroviral therapy. *PLOS One* 8 (8): e70611, 2013.
- 5) Mizushima D, Nishijima T, **Gatanaga H**, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, and Oka S. Preemptive therapy prevents cytomegalovirus end-organ disease in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 Infection in the HAART era. *PLOS One* 8 (5): e65348, 2013.
- 6) Tsuchiya K, Ode H, Hayashida T, Kakizawa J, Sato H, Oka S, and **Gatanaga H**. Arginine Insertion at Position 11 and Loss of N-linked Glycosylation Site in HIV-1 Env V3 Region Confer CXCR4-tropism. *Scientific Report* 3: 2389, 2013
- 7) **Gatanaga H**, Murakoshi H, Hachiya A, Hayashida T, Ode H, Sugiura W, Takiguchi M, and Oka S. Rilpivirine-Resistant HIV-1 Naturally Selected by Host Cellular Immunity. *Clin Infect Dis* 57 (7) 1051-1055, 2013.
- 8) Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Teruya K, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, and Oka S. Does ritonavir-boosted atazanavir increase the risk of complicated cholelithiasis compared to other protease inhibitors? *PLOS One* 8 (7): e69845, 2013.
- 9) Nishijima T, **Gatanaga H**, Komatsu H, Takano M, Ogane M, Ikeda K, and Oka S. Illicit drug use is a significant risk factor for loss to follow up in patients with HIV-1 infection at a large urban HIV clinic in Tokyo. *PLOS One* 8 (8): e72310, 2013.
- 10) Nishijima T, **Gatanaga H**, Shimbo T, Komatsu H, Ishisaka M, Tsukada K, Endo T, Horiba M, Koga M, Naito T, Itoda I, Tei M, Fujii T, Takada K, Yamamoto M, Miyakawa T, Tanabe Y, Mitsuya H, and Oka S on behalf of the SPARE study team. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus darunavir/r in patients with suppressed viral load does not result in recovery of renal function but could sustain viral suppression: A randomized multicenter trial. *PLOS One* 8 (8): e73639, 2013.
- 11) Watanabe K, Murakoshi H, Tamura Y, Koyanagi M, Chikata T, **Gatanaga H**, Oka S, and Takiguchi M. Identification of cross-clade CTL epitopes in HIV-1 clade A/E-infected individuals by using the clade B overlapping peptides. *Microb Infect* 15: 874-886, 2013.
- 12) 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 (12) e81960, 2013.
- 13) Mizushima D, Tanuma J, Kanaya F, Watanabe K, Nishijima T, **Gatanaga H**, Lam NT, Dung NTH, Kinh NV, and Oka S. WHO antiretroviral therapy guidelines 2010 and impact of tenofovir on chronic kidney disease in Vietnamese HIV-infected patients. *PLOS One* 8 (11) e79885, 2013.
- 14) Nishijima T, Hamada Y, Watanabe K, Komatsu H, Kinai E, Tsukada K, Teruya K, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, and Oka S. Ritonavir-boosted darunavir is rarely associated with nephrolithiasis compared with ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *PLOS One* 8 (10) e77268, 2013.
- 15) Nishijima T, Shimbo T, Komastu H, Hamada Y, **Gatanaga H**, and 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. *JAIDS (Brief Report)* 65 (2): 213-217, 2014.
- 16) Nishijima T, **Gatanaga H**, and Oka S. Traditional but not HIV-related factors are associated with non-alcoholic fatty liver disease in Asian patients with HIV-1 infection. *PLOS One* 9 (1) e87596, 2014.
- 17) Suzuki Y, Tachikawa N, Gatanaga H, and Oka S. Slow turnover of HIV-1 receptors on quiescent CD4⁺ T cells causes prolonged surface retention of gp120 immune complexes *in vivo*. *PLOS One* 9 (2): e86479, 2014.

- 18) Watanabe K, Aoki T, Nagata N, Tanuma J, Kikuchi Y, Oka S and **Gatanaga H**. Clinical significance of high anti-Entamoeba histolytica antibody titer in asymptomatic HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis* 2013, Dec 13. [Epub ahead of print]
- 19) Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, **Gatanaga H**, and Oka S. Cumulative exposure of ritonavir-boosted atazanavir is associated with cholelithiasis formation in patients with HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 2013 Dec 29. [Epub ahead of print]
- 20) Kinai E, Nishijima T, Mizushima D, Watanabe K, Aoki T, Honda H, Yazaki H, Genka I, Tanuma J, Teruya K, Tsukada K, **Gatanaga H**, Kikuchi Y, and Oka S. Prevalence and risk factors of bone mineral density abnormalities in Japanese HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retrovirol* (in press)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

