

201448001A

厚生労働科学研究委託費  
エイズ対策実用化研究事業

# 適正な抗HIV療法開発のための研究

平成26年度 委託業務成果報告書



平成27(2015)年3月

業務主任者 湯永 博之

独立行政法人 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

厚生労働科学研究委託費  
エイズ対策実用化研究事業

## 適正な抗HIV療法開発のための研究

－平成26年度 委託業務成果報告書－

## 適正な抗HIV療法開発のための研究

	責任者名	所属	職名
業務主任者	潟永 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
担当責任者	太田 康男	帝京大学医学部内科学講座	教授
担当責任者	本田 元人	(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	医師
担当責任者	杉浦 互	(独) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター感染・免疫研究部	部長
担当責任者	児玉 栄一	東北大学大学院医学系研究科宮城地域医療支援寄附講座	講師
担当責任者	川村 龍吉	山梨大学医学部附属病院皮膚科	准教授

## 目 次

### I. 委託業務成果報告（総括）

適正な抗HIV療法開発のための研究.....	2
渦永 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	

### II. 委託業務成果報告（業務項目）

#### 安全な治療法開発のための研究

a. 抗HIV療法の適正化のための研究.....	6
渦永 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	
b. 抗HIV薬による有害事象の解析.....	12
太田 康男 帝京大学医学部内科学講座教授	
c. 抗HIV療法の循環器系への影響の解析.....	16
本田 元人 （独）国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター医師	

#### 効果的な治療法開発のための研究

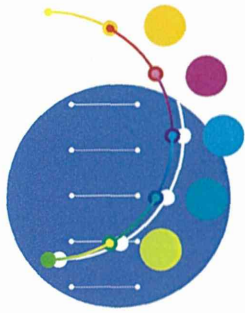
a. 抗HIV薬の感受性評価の研究.....	18
杉浦 互 （独）国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター感染・免疫研究部部長	
b. 新規抗HIV薬の開発.....	24
児玉 栄一 東北大学大学院医学系研究科宮城地域医療支援寄附講座講師	

感染予防法開発のための研究.....	28
川村 龍吉 山梨大学医学部附属病院皮膚科准教授	

### III. 学会等発表実績.....33

### IV. 研究成果の刊行物・別刷.....47

# I. 委託業務成果報告（総括）



## 適正な抗HIV療法開発のための研究

業務主任者

潟永 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

日本人に対する抗HIV療法の適正化を目指して、安全かつ効果的な治療法開発のための研究、更に、感染予防法開発のための研究を行った。小柄な日本人を中心とするコホート研究で、テノホビル長期使用による腎機能への影響が明らかになった。ラルテグラビルは髄液移行性がよいとされているが、髄液で検出できない症例も存在し、注意が必要である。CRF01\_AEの指向性は、Geno2Pheno Co-receptorをそのまま用いるのではなく、他のアルゴリズムを取り入れると改良せざる可能性がある。Epigenomic modulatorを応用して得られた化合物から、抗HIV活性のあるものを見いだした。EFdAとラルテグラビルは、感染阻止効果を示した。

抗HIV療法の適正化のための研究

潟永博之・国立国際医療研究センター室医長

抗HIV薬による有害事象の解析

太田康男・帝京大学医学部内科教授

抗HIV薬の感受性評価の研究

杉浦亙・名古屋医療センター部長

感染予防法開発のための研究

川村龍吉・山梨大学医学部皮膚科准教授

新規抗HIV薬の開発

児玉栄一・東北大学大学院医学系研究科講師

抗HIV療法の循環器系への影響の解析

本田元人・国立国際医療研究センター医師

## A. 研究目的

現在の日本の抗HIV療法は、欧米で行われた臨床試験に基づいた治療ガイドラインを参考にしており、体格差・人種差による副作用の発現頻度の違いは無視した状態にある。日本人感染者に対して適正な治療法を開発するためには、多数の症例の詳細な解析が必要である。本研究は、日本人症例における副作用症例・併用困難薬投与例・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・適正な治療法を開発し、日本人に適した抗HIV療法を実践可能にすることを目的とする。この目的を達成するため、国内有数の臨床経験を有するHIV専門医、薬剤耐性を専門とする研究者、新規抗HIV薬の開発者からなる研究班を組織し、臨床医学と基礎医学の融合を目指し、「柱1：安全な治療法開発のための研究」、「柱2：効果的な治療法開発のための研究」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向的増加に歯止めをかけるため、「柱3：感染予防法開発のための研究」を行った。柱1の内容は、「抗HIV療法の適正化のための研究」、「抗HIV薬による有害事象の解析」、「抗HIV療法の循環器系への影響の解析」の3つの課題とし、柱2は、「抗HIV薬の感受性評価の研究」と「新規抗HIV薬の開発」の2つの課題からなり、柱3は、「抗HIV薬の感染予防効果の解析」を課題とした。

## B. 研究方法

### 「柱1：安全な治療法開発のための研究」

テノホビル長期投与の腎臓への影響を解析するため、792人のHIV-1感染患者を対象とした、観察期間10年の単施設後方視的観察研究を行い、テノホビル投与群422人の糸球体濾過率に対し、アバカビル投与群の370人を対照として比較した。ラルテグラビル髄液移行性を解析するために、血漿中・髄液中のラルテグラビルの濃度を測定し、トランスポーター遺伝子SNPと関連を調べた。抗HIV療法の骨密度への影響を調べるため、感染者の腰椎および大腿骨頸部を経時的に測定した。また、抗HIV薬の骨芽細胞への影響を調べた。HIV感染者における動脈硬化症の発症機序の解明を目的に、頸動脈超音波検査を施行し、炎症マーカーを測定した。

### 「柱2：効果的な治療法開発のための研究」

MaravirocなどのCCR5阻害薬の感受性を調べるため指向性検査が必要であるが、subtype Bを基準にしてアルゴリズムが作られており、日本で2番目に多いCRF01\_AEについてそのまま適用できるかどうか

を検討した。新規抗HIV薬の開発のため、東北大で分離・精製された化合物ライブラリーより抗HIV活性のあるものをスクリーニングした。また、epigenome modulatorを応用して新規天然物を分離・精製し、その抗HIV活性を検討した。

### 「柱3：感染予防法開発のための研究」

性行為におけるHIV感染は、主に粘膜・皮膚上皮内ランゲルハンス細胞の感染を介して成立するが、その*ex vivo*モデルとして、健常ボランティアの末梢血から得た単球をGM-CSF/IL-4/TGF- $\beta$ 存在下で一週間培養することにより単球由来ランゲルハンス細胞を作成し使用した。このHIV感染系において、各薬剤の感染阻止効果を調べた。

### （倫理面への配慮）

患者検体・臨床情報を使用する場合には、各施設の倫理委員会において承認を得た。患者の理解と協力を得るため、研究の必要性和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。個人情報保護のため、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。

## C. 研究結果

### 「柱1：安全な治療法開発のための研究」

テノホビル使用群の糸球体濾過率は、対照群と比較して、1年後に3.8ml/min per 1.73m<sup>2</sup>、2年後に3.6ml/min per 1.73m<sup>2</sup>、3年後に5.5ml/min per 1.73m<sup>2</sup>、4年後に6.6ml/min per 1.73m<sup>2</sup>、5年後に10.3ml/min per 1.73m<sup>2</sup>ほど平均して低下しており、長期に亘る経時的な腎機能の低下が示された。ラルテグラビル常用量を内服中の31人の血漿と14人の髄液のラルテグラビル濃度を測定し、ABCB1とABCB2の遺伝子のSNPとの相関を調べたところ、血漿中濃度はいずれのSNPとも関連はなかったが、髄液中濃度は、ABCG2遺伝子の421 C>Aと関連していた。抗HIV療法導入後、腰椎と大腿骨頸部の両方で骨密度の低下が認められ、大腿骨頸部での骨密度の低下がより顕著であった。Ritonavirを添加した骨芽細胞では、分化抑制が示された。血中HIV-RNA陽性で動脈硬化がある症例では、炎症マーカーであるANGPTL2値が高かった。非HIV感染者と異なりANGPTL2と肥満の相関は見られなかった。

### 「柱2：効果的な治療法開発のための研究」

最も広く使用されているアルゴリズムであるGeno2Pheno Co-receptorと、新しい評価アルゴリズムであるNGS-SangerでCRF01\_AEである356例の分

離株を解析したところ、X4指向性と判断される比率はそれぞれ53.9%と13.8%であった。Epigenomic modulatorを応用して得られた約70の化合物をスクリーニングしたところ、そのうちの一つに抗HIV活性があった。

#### 「柱3：感染予防法開発のための研究」

単球由来ランゲルハンス細胞のHIV感染系で、新規逆転写酵素阻害薬であるEFdAとインテグラーゼ阻害薬であるラルテグラビルは、感染阻止効果を示した。

## D. 考察

テノホビルの腎臓に対する長期毒性が明らかになった。ラルテグラビルは、髄液移行のよい薬剤とされているが、ABCG2のSNPによっては、髄液中濃度が検出限界以下となることもあり、注意が必要である。抗HIV療法による骨密度の低下は、ritonavirによる骨芽細胞の分化抑制が一つの原因である可能性がある。HIV感染者では、ANGPTL2と肥満に相関がなく、非感染者と異なり、脂肪組織以外の場所に炎症の主座があり、HIVによる慢性炎症によると思われる。Geno2Pheno Co-receptorはCRF01\_AEでよりR5指向性に判断されやすいと言われていたおり、プログラムの改変が必要である可能性がある。新たな抗HIV薬に結びつく、新規化合物を見いだした可能性がある。EFdAとラルテグラビルは、性行為HIV感染におけるPEPに有用と思われる。

## E. 結論

小柄な日本人を中心とする我々のコホート研究で、テノホビルの長期使用による腎機能への影響が明らかになった。ラルテグラビルは髄液移行性がよいとされているが、髄液で検出できない症例も存在し、注意が必要である。CRF01\_AEの指向性は、Geno2Pheno Co-receptorをそのまま用いるのではなく、他のアルゴリズムを取り入れると改良せきる可能性がある。Epigenomic modulatorを応用して得られた化合物から、抗HIV活性のあるものを見いだした。EFdAとラルテグラビルは、感染阻止効果を示した。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

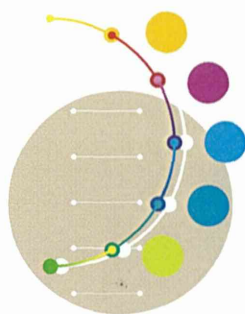
担当責任者の頁参照

## H. 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



## II. 委託業務成果報告（業務項目）



## 安全な治療法開発のための研究

### 抗HIV療法の適正化のための研究

担当責任者

潟永 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

抗HIV療法の適正化を目指して、テノホビルの長期投与による腎障害の解析と、ラルテグラビルの髄液移行に関する研究を行った。テノホビルの長期投与による腎障害の解析では、コントロール群であるアバカビル投与群に比べて、糸球体濾過率が有意に低下することが明らかとなった。ラルテグラビルの髄液移行に関する研究では、脈絡叢上皮の髄液側に存在するadenosine triphosphate-binding cassette transporter G2 (ABCG2) 遺伝子の421番目の核酸のSNPがラルテグラビルの髄液濃度に関連し、このSNPをhomozygoteで持つ患者では髄液中のラルテグラビルが検出できなかった。いずれも重要な治験であり、抗HIV療法の適正化に役立つと思われる。

#### A. 研究目的

抗HIV療法の適正化を目指して、以下の二つの研究を行った。

1) テノホビルは世界中で最もよく使用されている核酸アナログの一つであるが、有害事象として腎障害を引き起こしうることが知られている。現在のところ、テノホビルによる腎障害は軽度あるいは許容できる範囲と認識されており、腎機能のモニタリングができない場合にもテノホビルの使用を制限すべきでないとするメタ解析論文もある。更には、データが不十分にも関わらず、テノホビルによる腎障害のほとんどは投与開始初期に起こると考えられている。テノホビルの腎毒性に関する研究の大部分は比較的短い観察期間でなされており、長期の腎機能の予後に関してはほとんどデータが存在しない。抗HIV療法は生涯に亘るため、長期腎毒性の長期観察データは不可欠である。そこで、我々の施設におけるテノホビルの長期腎毒性に関して解析した。

2) 薬剤が十分に到達しない解剖学的な聖域は、HIVの駆逐を困難なものにし、薬剤耐性HIVを発生させる場所にもなり得るため、古くから研究対象となっている。特に脳は、おそらく最も大きい聖域であり、HIVによる脳炎や認知症などを起こし得るため、特に注目を浴びている。解剖学的に血液脳関門

は、脳室の脈絡叢上皮とそのタイトジャンクションからなる。Adenosine triphosphate-binding cassette transporter B1 (ABCB1) と adenosine triphosphate-binding cassette transporter G2 (ABCG2) は、脈絡叢上皮の髄液側に存在し、更には、腸管上皮にも存在することが報告された。また、ラルテグラビルが両者の基質となり輸送されることが近年報告された。そこで、ABCB1とABCG2の遺伝子のSNPと血中・髄液中ラルテグラビル濃度の関連を調べることにした。

#### B. 研究方法

1) 国立国際医療研究センターに定期受診をしている792人のHIV-1感染患者を対象とした、観察期間10年の単施設後方視的観察研究を行った。テノホビルによる治療を受けた422人の糸球体濾過率に対し、370人のアバカビルによる治療を受けた患者の糸球体濾過率を対照群として比較した。糸球体濾過率の10ml/min per 1.73m<sup>2</sup>以上の低下、糸球体濾過率の25%以上の低下、糸球体濾過率の60ml/min per 1.73m<sup>2</sup>以下への低下、の3つをエンドポイントとして解析した。

2) 国立国際医療研究センターを受診したHIV-1感染者でラルテグラビルを常用量(400mgを1日二