

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業
平成28年度総括・分担研究報告書

HIV感染症の合併症に関する研究

平成29(2017)年3月

研究代表者 岡 慎一

国立研究開発法人 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

HIV感染症の合併症に関する研究

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業

平成28年度総括・分担研究報告書

岡 慎一

研究代表者 岡 慎一 国立研究開発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
センター長

研究分担者 吉村浩太郎 自治医科大学形成外科 教授

南本 亮吾 国立研究開発法人国立国際医療研究センター
放射線核医学科 科長

目次

総括研究報告書

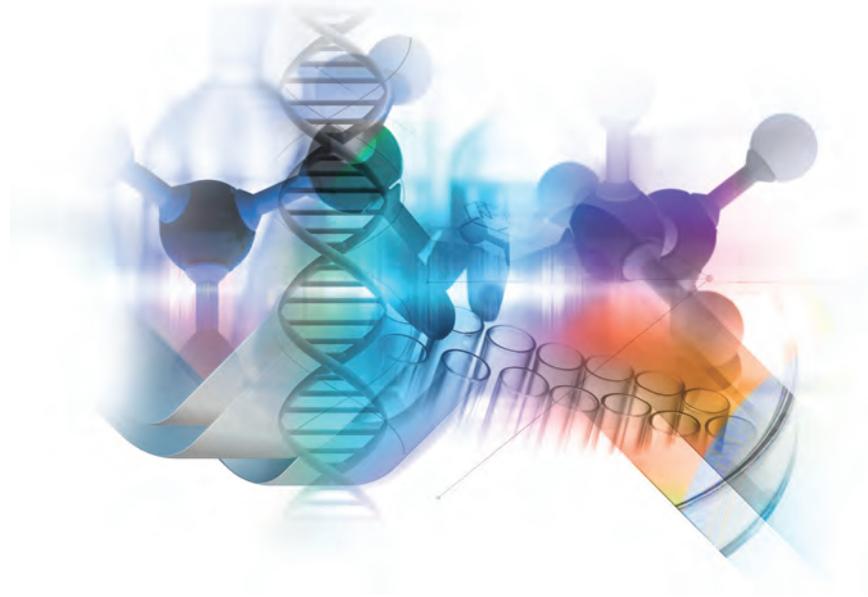
HIV 感染症の合併症に関する研究.....	2
研究代表者： 岡 慎一	
国立研究開発法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター センター長	

分担研究報告書

aging に伴う認知症の罹患率に関する研究.....	8
研究代表者： 岡 慎一	
国立研究開発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 センター長	
リポジストロフィーに対する治療法の検討	12
研究分担者： 吉村 浩太郎	
自治医科大学形成外科 教授	
aging に伴う悪性腫瘍の早期発見に関する研究.....	16
研究分担者： 南本 亮吾	
国立研究開発法人国立国際医療研究センター放射線核医学科 科長	

研究成果の刊行に関する一覧.....	19
--------------------	----

1. 総括研究報告書



HIV 感染症の合併症に関する研究

研究代表者： 岡 慎一 国立研究開発法人 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 センター長

研究分担者： 吉村浩太郎 自治医科大学形成外科 教授

南本 亮吾 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター
放射線核医学科 科長

研究協力者： 中野 彰子 国立研究開発法人 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

研究要旨

血友病/HIV 感染者は、感染から 30 年という長い経過をもつという特徴がある。90 年代には、d-drug を服用した時期もあり、リポジストロフィーで苦しむ患者も多い一方、今後 aging に伴うエイズに関連しない悪性腫瘍や認知症などの発症が、HIV 感染症の経過の長さゆえ、他の HIV 感染者に比べ多くなる可能性も危惧される。本研究では、血友病/HIV 感染者のこれら問題点を解決する目的で、リポジストロフィーに対する治療法の検討（分担 1）と悪性腫瘍（分担 2）及び認知症（分担 3）のスクリーニングを行っている。

A. 研究目的

血友病/HIV 感染者は、感染から 30 年という長い経過をもつという特徴がある。90 年代には、d-drug を服用した時期もあり、リポジストロフィーで苦しむ患者も多い一方、今後 aging に伴うエイズに関連しない悪性腫瘍や認知症などの発症が、HIV 感染症の経過の長さゆえ、他の HIV 感染者に比べ多くなる可能性も危惧される。本研究では、血友病/HIV 感染者のこれら問題点を解決する目的で、リポジストロフィーに対する治療法の検討（分担 1）と悪性腫瘍（分担 2）及び認知症（分担 3）のスクリーニングを行う。分担 1 の研究は、原告団患者からの要請に基づくものである。

B. 研究方法

本研究班は、以下の 3 つの柱で研究を実施する。

分担 1：リポジストロフィーに対する治療法の検討

BMI>20 の患者においては、大腿部、腰背部、腹部より、脂肪吸引法により皮下脂肪を採取し、顔面の脂肪萎縮部位に注入移植術を行う。

BMI<20 の患者においては、脂肪採取に危険が伴うため、局所麻酔下に架橋ヒアルロン酸注射剤（Restylane®）注入術を行う。

2 つの方法合計の目標症例数を最低 10 例とするが、H27 年度末までにすでに 6 例実施している。採取した脂肪組織の一部を研究目的に使用する。治療成績は、術前と術後で、写真、ビデオ、CT（もしくは MRI）を用いた 3 次元画像解析により、12 か月後に最終評価する。必要に応じて、組織生検を行う。実際の手技は、脂肪移植術に精通した分担研究者吉村(形成外科医)が行う。

分担 2：aging に伴う悪性腫瘍の早期発見に関する研究

分担 3：aging に伴う認知症の罹患率に関する研究

分担 2 および分担 3 の研究のフローを図に示す。

分担 2 では、早期発見に適したスクリーニング法を開発する目的で、FDG-PET と部位特異的な検査を組み合わせた検査を実施する。対象患者数は、当院に主として通院している血友病患者約 50 名とす

る。当院のデータでは、エイズに関連しない悪性腫瘍として消化管の癌および肺癌が多いため、FDGF-PET に上部・下部消化管精査と胸部 CT を追加する。主要評価項目は、悪性腫瘍の早期発見ができるかどうかとする。実施は、分担研究者南本（放射線専門医）が、担当する。上部・下部消化管精査は、消化器科の協力を得る。

分担3では、認知症スクリーニング目的で、FDG-PET を実施する。この部分は、分担2と共通部分である。対象患者数も同じである。本研究では、認知症として HAND に限定せず aging に関連するアルツハイマー型認知症などもカバーする。また、血管障害をカバーするために一部の症例においては MRI も実施する。平行して実施中の J-HAND 研究では、HIV 感染者の HAND の罹患率は 25 % 程度であるが、本研究の主要評価項目は、認知症全般の罹患率とする。FDG-PET の判定は、研究協力者諸岡（放射線科医）が行い、認知症の診断については、研究協力者今井（精神科医）の補助も得ることとする。また、神経心理検査が必要な場合には、臨床心理士の補助を受ける。分担2と合わせ、週1から2例のスクリーニングを目標とし、H 30 年末までに 50 例を達成する。

(倫理面への配慮)

分担研究1は、倫理委員会の承認を得ている。
 H28 年 3 月 14 日延長承認。
 倫理委員会受付番号： NCGM-G-1598-04
 H26 年 4 月 14 日（研究計画書 Ver 1.41）
 課題名「HIV 関連顔面脂肪萎縮に対する形成外科的手法を用いた修復術の安全性と有効性に関する研究」

分担研究2と3の研究も、倫理審査委員会の承認のもと実施している。

倫理委員会受付番号： NCGM-G-2065

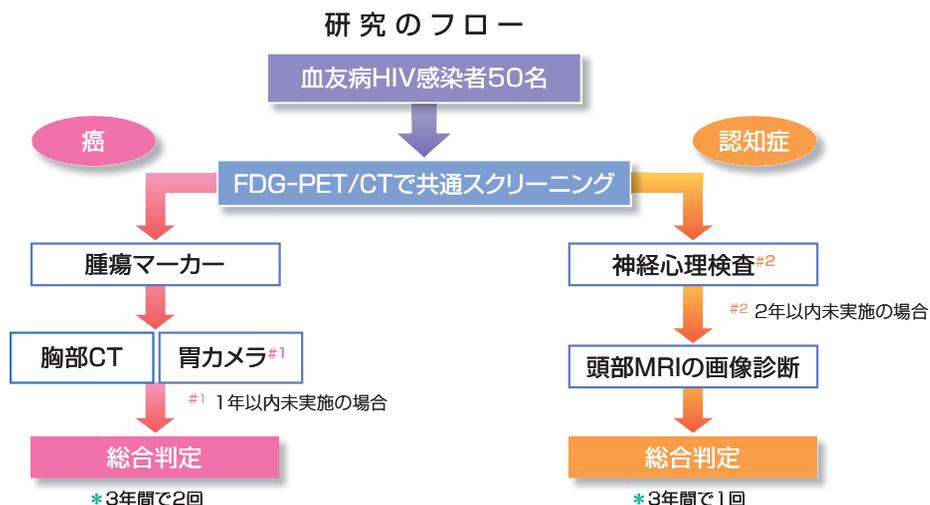
課題名「HIV 感染者の aging に伴う合併症スクリーニングに関する研究」

NCGM-G-2065-00 H28 年 9 月 12 日開催 承認

C. 研究結果

分担研究1では、昨年度の1例を含めると、これまでに顔面脂肪萎縮症の計4例において脂肪移植術を、2例においてヒアルロン酸注入術を行った。現在までに、6例を、12か月まで経時的に観察した。残りの予定症例（4例）においても、今後に行う予定である。すでに顔面脂肪萎縮症患者5名より、皮膚皮下組織、吸引脂肪のサンプルを採取した。および健常患者2名より、正常組織を採取した。それぞれの吸引脂肪組織から酵素処理により血管間質細胞群を採取し、フローサイトメトリ（FACS）にて細胞成分の組成について分析する（昨年度）とともに、包埋組織切片の組織学的分析、RNA の抽出を行い、分析を行った。さらに臨床所見についての分析も行った。結果の繊細に関しては、分担研究報告書に譲る。

分担研究2と3では、H28 年度本研究班が採択後、癌スクリーニングを行う放射線科と協力者である消化器の医師などとプロトコールに関する打ち合わせを数回行い、本研究のプロトコールを作成、倫理委員会の承認を9月21日に得た。その後、実質的な与薬方法などの打ち合わせを経て、12月に研究がスタートとなった。H29 年 3 月 16 日現在 10 例実施、次年度に向けての予約が 16 例入っている。



図

D. 考察

分担研究 1 の脂肪萎縮症に対する治療法の開発に関する臨床研究では、脂肪移植、HA 注入ともに、12 か月の評価で、個人差はあるものの、全般的には良好な改善が見られている。脂肪移植とヒアルロン酸注射では、CT 上それぞれの特徴的な改善所見がみられるが、ともに長期的に有効性を維持している。また問題点としては、脂肪移植については患者が痩せているために期待するほど移植のための十分な脂肪組織が得られないことがあること、HA 注入の場合には頬部中心部の改善効果が得られないこと、があげられる。

組織の解析結果からは、HIV 脂肪萎縮症の患者においては、脂肪細胞の形態や機能の異常を示唆する所見は認めないが、感染や慢性炎症に対する適応反応によると思われる萎縮、変性の結果と思われる変化が認められた。

分担 2 と 3 の研究では、血友病感染者は、HIV 感染から 30 年が過ぎ、年齢も中央値で 45 歳となっている。HIV 感染者の癌年齢は、一般より 10 歳早く 50 代から始まることが知られるようになり、血友病感染者における癌・認知症スクリーニングへの関心は高く、大多数の通院患者から研究参加への同意を得ている。今後、この研究により認知症が発見された場合の治療法・対処法をどうするかなど、今後の課題となって来ると思われる。

E. 結論

分担研究 1 の脂肪萎縮症に対する治療法の開発に関する臨床研究では、脂肪移植、HA 注入ともに、短期的には良好な改善が見られている。今後は、残りの追加症例を待って、最終的な評価を行う予定である。分担 2 と 3 の研究では、血友病感染者に対する癌・認知症スクリーニング研究が順調に開始された。本年度は、準備期間があり開始までに時間がかかったが、次年度以降順調に予約も入っており、予定症例数を実施することが可能と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

研究代表者

岡 慎一

1. Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, **Oka S**, and Gatanaga H. High peak level of plasma raltegravir concentration in patients with ABCB1 and ABCG2 genetic variants. *J AIDS* (Brief Report)72: 11-14, 2016.
2. Ondondo B, Clutton G, Abdul-Jawad S, Wee E, McMichael AJ, Murakoshi H, Gatanaga H, **Oka S**, Takiguchi M, Korber B and Hanke T. Novel conserved-region T-cell mosaic vaccine with high global HIV coverage is recognized by protective responses in untreated infection. *Molecular Therapy* 24(4):832-842, 2016.
3. Tran GV, Chikata T, Carlson J, Murakoshi H, Nguyen DH, Tamura Y, Akahoshi T, Kuse N, Sakai K, Koyanagi M, Sakai S, Cobarrubias K, Nguyen DT, Dang BT, Nguyen HTN, Nguyen TV, **Oka S**, Brumme Z, Nguyen KV, and Takiguchi M. A strong association of HLA-associated Pol and Gag mutations with clinical parameters in HIV-1 subtype A/E infection. *AIDS* 30(5):681-689, 2016.
4. Boonchawalit S, Harada S, Shirai N, Gatanaga H, **Oka S**, Matsushita S, Yoshimura K. Impact of maraviroc-resistant mutation M434I in the C4 region of gp120 on sensitivity to antibody-mediated neutralization. *Jap J Infect Dis* 69: 236-243, 2016.
5. Tanuma J, Lee KH, Haneuse S, Matsumoto S, Dung NT, Dung NTH, Cuong DD, Thuy PTT, Kinh NV, and Oka S. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections and Mortality during Antiretroviral Therapy in a Cohort of Adult HIV-Infected Individuals in Hanoi 2007-2014. *PLOS One* 11(3): e015078, 2016.
6. Chen M, Wong WW, Law M, Kiertiburanakul S, Yuniastuti E, Merati TP, Lim PL, Chaiwarith R, Phanuphak P, Lee MP, Kumarasamy N, Saphonn V, Ditangco R, Sim B, Nguyen KV, Pujari S, Kamarulzaman A, Zhang F, Pham TT, Choi JY, **Oka S**, Kantipong P, Mustafa M, Ratanasuwana W, Durier N, Chen YMA. Hepatitis B and C co-infection in HIV patients from the Treat Asia HIV Observational Database: Analysis of Risk Factors and Survival. *PLOS One* 11(3): e0150512, 2016.
7. Kobayashi T, Nishijima T, Teruya K, Kikuchi Y, **Oka S**, and Gatanaga H. High mortality of disseminated non-tuberculous mycobacterial infection in HIV-infected patients in the antiretroviral therapy era. *PLOS One* 11(3): e0151682, 2016.

8. Sun X, Shi Yi, Akahoshi T, Fujiwara M, Gatanaga H, Schonbach C, Kuse N, Appay V, Gao GF, **Oka S**, and Takiguchi M. Effects of single escape mutation on T cell and HIV-1 co-adaptation. *Cell Reports* 15(10): 2279-2291, 2016.
9. Yanagawa Y, Nagata N, Watanabe K, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Akiyama J, Uemura N, and **Oka S**. Increases in Entamoeba histolytica-antibody-positive rates in HIV-infected and non-infected patients in Japan: A 10-year hospital-based study of 3514 patients. *Am J Trop Med Hyg* 95 (3); 604-609, 2016.
10. Hayashida T, Hachiya A, Ode H, Nishijima T, Tsuchiya K, Sugiura W, Takiguchi M, **Oka S**, and Gatanaga H. Rilpivirine resistance mutation E138K in HIV-1 reverse transcriptase predisposed by prevalent polymorphic mutations. *J Antimicrob Chemther* 71(10); 2760-2766, 2016.
11. Lin Z, Kuroki K, Kuse N, Sun X, Akahoshi T, Qi Y, Chikata T, Naruto T, Koyanagi M, Murakoshi H, Gatanaga H, **Oka S**, Carrington M, Maenaka K, and Takiguchi M. Control of HIV-1 replication by NK cells via reduced interaction between KIR2DL2 and HLA-C*12:02/C*14:03. *Cell Reports* 17(9): 2210-2220, 2016.
12. Tsuboi M, Nishijima T, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and **Oka S**. Cerebral syphilitic gumma which developed within 5 months of syphilis infection in a HIV-infected patient. *Emer Infect Dis (letter)* 22(10): 1846-1848, 2016.
13. Ahn JY, Boettiger D, Kiertiburanakul S, Merati TP, Huy BV, Wong WW, Ditangco R, Lee MP, **Oka S**, Durier N, Choi JY; Treat Asia HIV Observational Database. Incidence of syphilis seroconversion among HIV-infected persons in Asia: results from the TREAT Asia HIV Observational Database. *J Int AIDS Soc* 19(1): 20965, 2016.
14. Ku NS, Jiamsakul A, Ng OT, Yunihastuti E, Cuong DD, Lee MP, Sim BL, Phanuphak P, Wong WW, Kamarulzaman A, Zhang F, Pujari S, Chaiwarith R, **Oka S**, Mustafa M, Kumarasamy N, Van Nguyen K, Ditangco R, Kiertiburanakul S, Merati TP, Durier N, Choi JY; TREAT Asia HIV Observational Databases (TAHOD). Elevated CD8 T-cell counts and virological failure in HIV-infected patients after combination antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 95(32): e4570, 2016.
15. Nishijima T, Teruya K, Sgubata S, Yanagawa Y, Kobayashi T, Mizushima D, Aoki T, Kinai E, Yazaki H, Tsukada K, Genka I, Kikuchi Y, **Oka S**, and Gatanaga H. Incidence and risk factors for incident syphilis among HIV-1-infected men who have sex with men in a large urban HIV clinic in Tokyo. *PLOS One* 11 (12): e0168642, 2016.

研究分担者

吉村浩太郎

1. Pu LL, Yoshimura K. The Fourth World Congress of the International Society of Plastic Regenerative Surgeons: Another Successful Scientific Forum for Regenerative Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4: e830, 2016.
2. Mashiko T, Minabe T, Yamakawa T, Araki J, Sano H, Yoshimura K. Platelet-derived Factor Concentrates with Hyaluronic Acid Scaffolds for Treatment of Deep Burn Wounds. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4: e1089, 2016.
3. Uda H, Tomioka YK, Sarukawa S, Sunaga A, Kamochi H, Sugawara Y, Yoshimura K. Abdominal morbidity after single- versus double-pedicled deep inferior epigastric perforator flap use. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 69: 1178-1183, 2016.
4. Nishimura A, Kumagai T, Nakatani M, Yoshimura K. Method for selective quantification of adipose-derived stromal/stem cells in tissue. *J Biol Methods* 3: e58, 2016.
5. Mashiko T, Wu S, Feng J, Kanayama K, Kinoshita K, Sunaga A, Narushima M, Yoshimura K. Mechanical micronization of lipoaspirates: squeeze and emulsification techniques. *Plast Reconstr Surg* 139: 79-90, 2016.
6. Kamochi H, Sugawara Y, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, Yoshimura K. A novel technique that protects lips during orthognathic surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4: e1116, 2016.
7. Uda H, Yoshimura K, Asahi R, Sarukawa S, Sunaga A, Kamochi H, Sugawara Y. Vertically set sombrero-shaped abdominal flap for Asian breast reconstruction after skin-sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4: e1123, 2016.

H. 知的財産権の出願・取得状況（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. 分担研究報告書



aging に伴う認知症の罹患率に関する研究

研究代表者： 岡 慎一 国立研究開発法人 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 センター長

研究要旨

H29 年度 12 月に開始。Aging に伴う認知症を FDG-PET を用いスクリーニング、MRI を追加し、種々の認知症の診断と罹患率を検討している。画像的に認知症が疑われる場合には、心理士による心理検査を追加する。

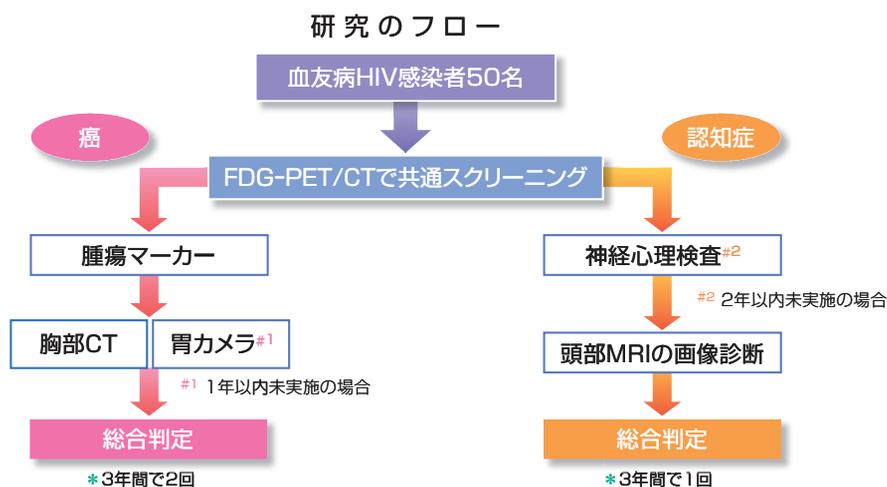
A. 研究目的

aging に伴う認知症の研究である。近年、HIV に関連した神経認知障害（HAND）が注目されているが、HIV 感染者の aging に伴う認知症は、単純に HAND だけの診断ではない複雑さがある。したがって、本研究では、HAND にとどまらず、すべての認知症をスクリーニングする検査法を開発すると共にその罹患率を検討し、長期療養を含めた今後のエイズ施策立案のためのデータ収集を目的とする。

B. 研究方法

本研究では、認知症スクリーニング目的で、FDG-PET を実施する。この部分は、分担 2 と共通部分である。対象患者数も同じで、当院に主として

通院している血友病患者約 50 名とする。本研究では、認知症として HAND に限定せず aging に関連するアルツハイマー型認知症などもカバーする。平行して実施中の J-HAND 研究では、HIV 感染者の HAND の罹患率は 25 % 程度であるが、本研究の主要評価項目は、認知症全般の罹患率とする。FDG-PET の判定は、放射線科医が行い、認知症の診断については、研究協力者今井（精神科医）の補助も得ることとする。また、神経心理検査が必要な場合には、臨床心理士の補助を受ける。分担 2 と合わせ、週 1 例のスクリーニングを目標とし、H30 年末までに 50 例を達成する。研究のフローを下図に示す。



図

(倫理面への配慮)

本研究は、研究プロトコルを倫理審査委員会に諮り承認のもと実施している。

倫理委員会受付番号：NCGM-G-2065

課題名「HIV 感染者の aging に伴う合併症スクリーニングに関する研究」

NCGM-G-2065-00 H28 年 9 月 12 日開催 承認

C. 研究結果

H28 年度本研究班が採択後、癌スクリーニングを行う放射線科と協力者である消化器の医師などとプロトコルに関する打ち合わせを数回行い、本研究のプロトコルを作成、倫理委員会の承認を 9 月 21 日に得た。その後、実質的な与薬方法などの打ち合わせを経て、12 月に研究がスタートとなった。H29 年 3 月 16 日現在 10 例実施、次年度に向けての予約が 16 例入っている。

D. 考察

血友病感染者は、HIV 感染から 30 年が過ぎ、年齢も中央値で 45 歳となっている。HIV 感染者の癌年齢は、一般より 10 歳早く 50 代から始まることが知られるようになり、血友病感染者における癌・認知症スクリーニングへの関心は高く、大多数の通院患者から研究参加への同意を得ている。今後、この研究により認知症が発見された場合の治療法・対処法をどうするかなど、今後の課題となって来ると思われる。

E. 結論

血友病感染者に対する癌・認知症スクリーニング研究が順調に開始された。本年度は、準備期間があり開始までに時間がかかったが、次年度以降順調に予約も入っており、予定症例数を実施することが可能と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, **Oka S**, and Gatanaga H. High peak level of plasma raltegravir concentration in patients with ABCB1 and ABCG2

genetic variants. *J AIDS* (Brief Report)72: 11-14, 2016.

2. Ondondo B, Clutton G, Abdul-Jawad S, Wee E, McMichael AJ, Murakoshi H, Gatanaga H, **Oka S**, Takiguchi M, Korber B and Hanke T. Novel conserved-region T-cell mosaic vaccine with high global HIV coverage is recognized by protective responses in untreated infection. *Molecular Therapy* 24(4):832-842, 2016.
3. Tran GV, Chikata T, Carlson J, Murakoshi H, Nguyen DH, Tamura Y, Akahoshi T, Kuse N, Sakai K, Koyanagi M, Sakai S, Cobarrubias K, Nguyen DT, Dang BT, Nguyen HTN, Nguyen TV, **Oka S**, Brumme Z, Nguyen KV, and Takiguchi M. A strong association of HLA-associated Pol and Gag mutations with clinical parameters in HIV-1 subtype A/E infection. *AIDS* 30(5):681-689, 2016.
4. Boonchawalit S, Harada S, Shirai N, Gatanaga H, **Oka S**, Matsushita S, Yoshimura K. Impact of maraviroc-resistant mutation M434I in the C4 region of gp120 on sensitivity to antibody-mediated neutralization. *Jap J Infect Dis* 69: 236-243, 2016.
5. Tanuma J, Lee KH, Haneuse S, Matsumoto S, Dung NT, Dung NTH, Cuong DD, Thuy PTT, Kinh NV, and **Oka S**. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections and Mortality during Antiretroviral Therapy in a Cohort of Adult HIV-Infected Individuals in Hanoi 2007-2014. *PLOS One* 11(3): e015078, 2016.
6. Chen M, Wong WW, Law M, Kiertiburanakul S, Yunihastuti E, Merati TP, Lim PL, Chaiwarith R, Phanuphak P, Lee MP, Kumarasamy N, Saphonn V, Ditangco R, Sim B, Nguyen KV, Pujari S, Kamarulzaman A, Zhang F, Pham TT, Choi JY, **Oka S**, Kantipong P, Mustafa M, Ratanasuwan W, Durier N, Chen YMA. Hepatitis B and C co-infection in HIV patients from the Treat Asia HIV Observational Database: Analysis of Risk Factors and Survival. *PLOS One* 11(3): e0150512, 2016.
7. Kobayashi T, Nishijima T, Teruya K, Kikuchi Y, **Oka S**, and Gatanaga H. High mortality of disseminated non-tuberculous mycobacterial infection in HIV-infected patients in the antiretroviral therapy era. *PLOS One* 11(3): e0151682, 2016.
8. Sun X, Shi Yi, Akahoshi T, Fujiwara M, Gatanaga H, Schonbach C, Kuse N, Appay V, Gao GF, **Oka S**, and Takiguchi M. Effects of single escape mutation on T cell and HIV-1 co-adaptation. *Cell Reports* 15(10): 2279-2291, 2016.
9. Yanagawa Y, Nagata N, Watanabe K, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Akiyama J, Uemura N, and **Oka S**. Increases in Entamoeba his-

- | | |
|---|-----------------------------------|
| <p>tolytica-antibody-positive rates in HIV-infected and non-infected patients in Japan: A 10-year hospital-based study of 3514 patients. <i>Am J Trop Med Hyg</i> 95 (3); 604-609, 2016.</p> <p>10. Hayashida T, Hachiya A, Ode H, Nishijima T, Tsuchiya K, Sugiura W, Takiguchi M, Oka S, and Gatanaga H. Rilpivirine resistance mutation E138K in HIV-1 reverse transcriptase predisposed by prevalent polymorphic mutations. <i>J Antimicrob Chemther</i> 71(10); 2760-2766, 2016.</p> <p>11. Lin Z, Kuroki K, Kuse N, Sun X, Akahoshi T, Qi Y, Chikata T, Naruto T, Koyanagi M, Murakoshi H, Gatanaga H, Oka S, Carrington M, Maenaka K, and Takiguchi M. Control of HIV-1 replication by NK cells via reduced interaction between KIR2DL2 and HLA-C*12:02/C*14:03. <i>Cell Reports</i> 17(9): 2210-2220, 2016.</p> <p>12. Tsuboi M, Nishijima T, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and Oka S. Cerebral syphilitic gumma which developed within 5 months of syphilis infection in a HIV-infected patient. <i>Emer Infect Dis</i> (letter) 22(10): 1846-1848, 2016.</p> <p>13. Ahn JY, Boettiger D, Kiertiburanakul S, Merati TP, Huy BV, Wong WW, Ditangco R, Lee MP, Oka S, Durier N, Choi JY; Treat Asia HIV Observational Database. Incidence of syphilis seroconversion among HIV-infected persons in Asia: results from the TREAT Asia HIV Observational Database. <i>J Int AIDS Soc</i> 19(1): 20965, 2016.</p> <p>14. Ku NS, Jiamsakul A, Ng OT, Yunihastuti E, Cuong DD, Lee MP, Sim BL, Phanuphak P, Wong WW, Kamarulzaman A, Zhang F, Pujari S, Chaiwarith R, Oka S, Mustafa M, Kumarasamy N, Van Nguyen K, Ditangco R, Kiertiburanakul S, Merati TP, Durier N, Choi JY; TREAT Asia HIV Observational Databases (TAHOD). Elevated CD8 T-cell counts and virological failure in HIV-infected patients after combination antiretroviral therapy. <i>Medicine (Baltimore)</i> 95(32): e4570, 2016.</p> <p>15. Nishijima T, Teruya K, Sgubata S, Yanagawa Y, Kobayashi T, Mizushima D, Aoki T, Kinai E, Yazaki H, Tsukada K, Genka I, Kikuchi Y, Oka S, and Gatanaga H. Incidence and risk factors for incident syphilis among HIV-1-infected men who have sex with men in a large urban HIV clinic in Tokyo. <i>PLOS One</i> 11 (12): e0168642, 2016.</p> | <p>なし</p> <p>3. その他</p> <p>なし</p> |
|---|-----------------------------------|

H. 知的財産権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録

リポジストロフィーに対する治療法の検討

研究分担者：吉村浩太郎 自治医科大学形成外科 教授

研究要旨

内服治療の副作用としての顔面脂肪萎縮症に対する臨床研究をこれまでに6例に対して行った。内訳は、脂肪移植4例、ヒアルロン酸注入2例である。1年の経過をして、現在は最終的な評価を行っているとともに、追加する症例を検討中である。前年度には、患者から採取した脂肪組織試料の分析では、FACSや免疫染色による質的な評価を行い、一定の所見を得た。本年度は、①脂肪組織試料から遺伝子発現解析、②HE組織染色、免疫染色、③臨床所見の臨床写真、CT、およびMRI評価、などを行った。

A. 研究目的

HIV 感染症とその合併症に対する新規治療法の開発を目的として、d4T を含んだ治療の副作用としての顔面の脂肪萎縮症 (Facial Lipoatrophy) に対する治療法の開発。

B. 研究方法

脂肪萎縮症に対する治療法の開発は、HIV 関連顔面脂肪萎縮に対する形成外科的手法を用いた修復術の安全性と有効性を検索するための、非対照、探索的研究である。対象者から同意を取得したのち、腹部、腰背部、大腿部などの自家脂肪が利用できる症例 (一般的には BMI = 20 以上) においては、全身麻酔下に自家脂肪移植術を行う (A 群)。それ以外の症例においては、局所麻酔下に架橋ヒアルロン酸注射剤 (レスチレンリド®) 注入術を行う (B 群)。いずれの群においても、処置は日本形成外科学会専門医の資格を有する医師が行う。血友病症例が対象となる場合には、周術期に適切な凝固因子製剤投与を行う。予定登録数は 10 例で、治療後約 48 週間を観察期間とし、安全性と有効性を検討する。治療成績は、術前と術後で、写真、CT (もしくは MRI) を用いた 3 次元画像解析により、12 か月後に最終評

価する。同意があれば、手術時に組織生検を行い、HIV 脂肪萎縮症患者の脂肪組織特性の分析を行う。患者から採取した吸引脂肪組織、生検組織を、健康患者のサンプルと比較し、分析する。包埋切片の組織染色 (幹細胞数や炎症所見)、採取した間質血管細胞群に含まれる細胞組成分析、などを比較検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。なお、臨床研究の国立国際医療研究センターにおける倫理委員会の承認番号は、NCGM-G-1598 である。サンプル、個人情報、および解析結果は、匿名化して厳重に保管している。結果や学術論文や学会の報告で、顔の写真を出す場合にも患者のプライバシー保護に十分注意する。

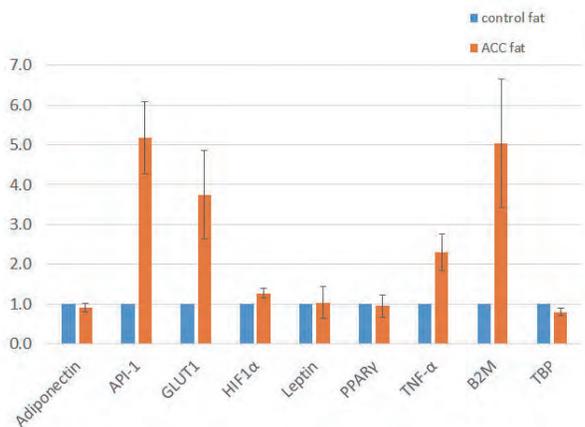
C. 研究結果

昨年度の 1 例を含めると、これまでに顔面脂肪萎縮症の計 4 例において脂肪移植術を、2 例においてヒアルロン酸注入術を行った。現在までに、6 例を、12 か月まで経時的に観察した。残りの予定症例 (4 例) においても、今後に行う予定である。

すでに顔面脂肪萎縮症患者5名より、皮膚皮下組織、吸引脂肪のサンプルを採取した。および健常患者2名より、正常組織を採取した。それぞれの吸引脂肪組織から酵素処理により血管間質細胞群を採取し、フローサイトメトリ (FACS) にて細胞成分の組成について分析する (昨年度) とともに、包埋組織切片の組織学的分析、RNA の抽出を行い、分析を行った。さらに臨床所見についての分析も行った。

1) 遺伝子発現

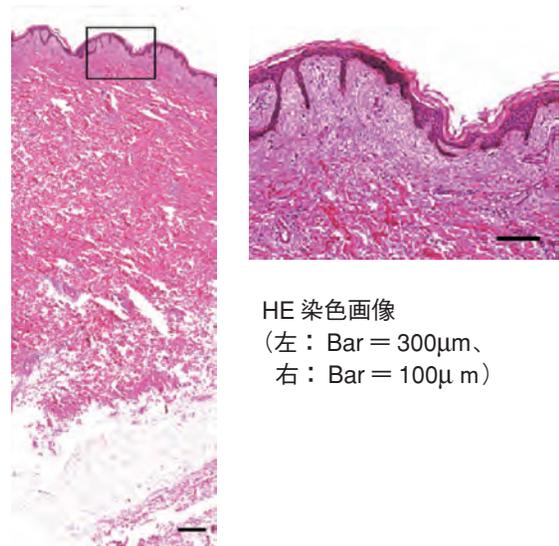
顔面萎縮症患者の脂肪組織の状態を調べるために、脂肪組織で主に発現することが知られている遺伝子を含め、炎症にかかわる遺伝子などいくつかの遺伝子について発現解析を行った。これまでに採取した計3例の脂肪組織から RNA を抽出し、PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), Adiponectin, Leptin, HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α), GLUT1 (glucose transporter 1), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), TNF- α (tumor necrosis factor- α), B2M (β -2 microglobulin) についてリアルタイム PCR による解析を行った。コントロールとして正常脂肪組織1例から同様に RNA 抽出とリアルタイム PCR を行い、GAPDH (glyceraldehyde-3 phosphate dehydrogenase) を内部スタンダードとして各遺伝子の相対発現量を調べた。その結果、PPAR γ , Adiponectin, Leptin でコントロールに比べわずかに発現量の減少が認められ、HIF-1 α , GLUT1, PAI-1, TNF- α , B2M で増加が認められた。



PCR からは、脂肪細胞の機能に関する因子は正常に近く、炎症や感染の影響を示唆する所見が得られている。

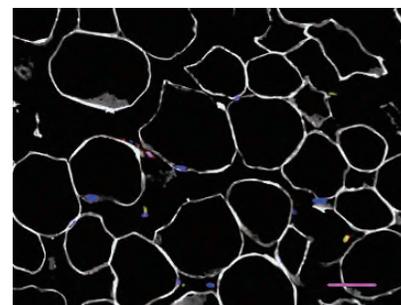
2) 組織学的評価

顔面脂肪萎縮症患者の鼠径部から皮膚および皮下組織を採取し、これまでに計5例の組織を IHC Zinc Fixative (BD Bioscience) にて固定後切片を作成し HE 染色を行った。そのうち4例について表皮および真皮の厚さを測定した。平均値は、表皮が $71 \pm 5\mu\text{m}$ 、真皮が $2,937 \pm 410\mu\text{m}$ であった。表皮と真皮厚さの比はおよそ 1:41 であった。



HE 染色画像
(左: Bar = 300 μm 、
右: Bar = 100 μm)

さらに昨年度につづき、組織切片を用いて、ペリリピン (白)、Mac2 (赤)、CD34 (緑)、核 (青) に対し蛍光抗体法による免疫染色を行った。



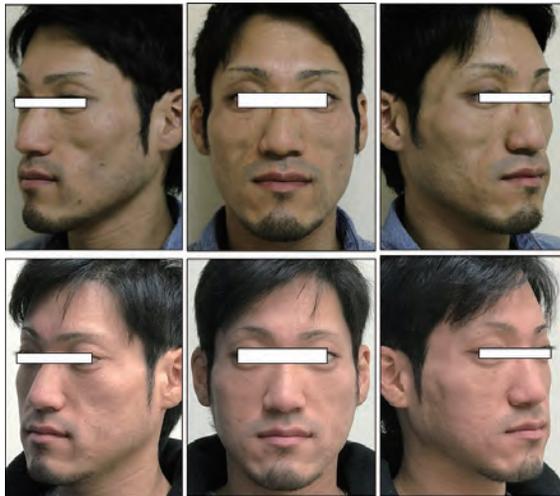
CD34 陽性マクロファージが散見されたが、CD34 陽性の ASC は数が少ないと思われた。脂肪細胞の形態の異常は認められない。

3) 臨床効果の検討

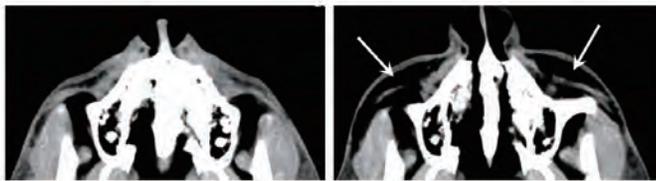
i) 脂肪移植

これまでに4例に行い、12か月の経過観察を行った。改善効果の個人差はあるものの、全4例において有効性が認められた。脂肪組織の採取部に癬痕を認めるものの、採取部、治療部ともに、有害事象や後遺症は認められていない。代表的症例の臨床写真

と CT の所見を下記に示す。



治療前（上）と治療 1 年後（下）



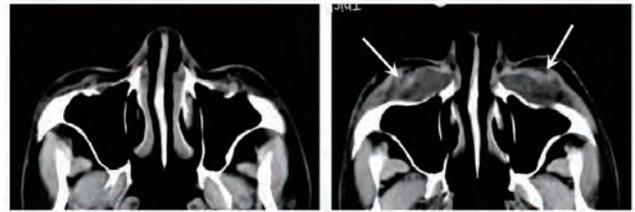
治療前（左）と治療 1 年後（右）の CT
白矢印は、組織の増量に寄与した移植脂肪（低エコーで、脂肪組織であることが示唆される）。

ii) ヒアルロン酸治療

これまでに 2 例に行い、12 か月の経過観察を行った。改善効果の個人差はあるものの、全 2 例において有効性が認められた。治療部に有害事象や後遺症は認められていない。代表的症例の臨床写真と CT の所見を下記に示す。



治療前（上）と治療 1 年後（下）



治療前（左）と治療 1 年後（右）の CT
白矢印は、組織の増量に寄与した HA によって誘導されたと考えられる組織である（中等度エコーであり、ヒアルロン酸のカプセル化とともに線維化が誘導されていることが示唆される）。

D. 考察

脂肪萎縮症に対する治療法の開発に関する臨床研究では、脂肪移植、HA 注入ともに、12 か月の評価で、個人差はあるものの、全般的には良好な改善が見られている。脂肪移植とヒアルロン酸注射では、CT 上それぞれの特徴的な改善所見がみられるが、ともに長期的に有効性を維持している。また問題点としては、脂肪移植については患者が痩せているために期待するほど移植のための十分量の脂肪組織が得られないことがあること、HA 注入の場合には頬部中心部の改善効果が得られないこと、があげられる。

組織の解析結果からは、HIV 脂肪萎縮症の患者においては、脂肪細胞の形態や機能の異常を示唆する所見は認めないが、感染や慢性炎症に対する適応反応によると思われる萎縮、変性の結果と思われる変化が認められた。

E. 結論

脂肪萎縮症に対する治療法の開発に関する臨床研究では、脂肪移植、HA 注入ともに、短期的には良好な改善が見られている。今後は、残りの追加症例を待って、最終的な評価を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Pu LL, [Yoshimura K](#). The Fourth World Congress of the International Society of Plastic Regenerative Surgeons: Another Successful Scientific Forum for Regenerative Surgery. **Plast Reconstr Surg Glob Open** 4: e830, 2016.
- 2) Mashiko T, Minabe T, Yamakawa T, Araki J, Sano H, [Yoshimura K](#). Platelet-derived Factor Concentrates with Hyaluronic Acid Scaffolds for

- Treatment of Deep Burn Wounds. **Plast Reconstr Surg Glob Open** 4: e1089, 2016.
- 3) Uda H, Tomioka YK, Sarukawa S, Sunaga A, Kamochi H, Sugawara Y, Yoshimura K. Abdominal morbidity after single- versus double-pedicled deep inferior epigastric perforator flap use. **J Plast Reconstr Aesthet Surg** 69: 1178-1183, 2016.
 - 4) Nishimura A, Kumagai T, Nakatani M, Yoshimura K. Method for selective quantification of adipose-derived stromal/stem cells in tissue. **J Biol Methods** 3: e58, 2016.
 - 5) Mashiko T, Wu S, Feng J, Kanayama K, Kinoshita K, Sunaga A, Narushima M, Yoshimura K. Mechanical micronization of lipoaspirates: squeeze and emulsification techniques. **Plast Reconstr Surg** 139: 79-90, 2016.
 - 6) Kamochi H, Sugawara Y, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, Yoshimura K. A novel technique that protects lips during orthognathic surgery. **Plast Reconstr Surg Glob Open** 4: e1116, 2016.
 - 7) Uda H, Yoshimura K, Asahi R, Sarukawa S, Sunaga A, Kamochi H, Sugawara Y. Vertically set sombrero-shaped abdominal flap for Asian breast reconstruction after skin-sparing mastectomy. **Plast Reconstr Surg Glob Open** 4: e1123, 2016.

2. 学会発表

なし

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

aging に伴う悪性腫瘍の早期発見に関する研究

研究分担者： 南本 亮吾 国立研究開発法人国立国際医療研究センター
放射線核医学科 科長

研究要旨

本研究では、HIV 感染者の aging に伴う合併症の中でも、特に、悪性腫瘍の早期発見を行う目的で、FDG-PET/CT 検と補助検査を組み合わせ、早期発見が可能かどうか検討する。

A. 研究目的

本研究では、HIV 感染者の aging に伴う合併症の中でも、特に、悪性腫瘍の早期発見を行う目的で、FDG-PET/CT 検査と補助検査を組み合わせ、早期発見が可能かどうか検討する。

B. 研究方法

血友病 HIV 感染者にどのくらいの悪性腫瘍が存在しているかを調べるために、FDG-PET/CT 検査および胸部 CT、頭部 MRI 検査、上部消化管内視鏡検査、血液腫瘍マーカー、血液一般/生化学検査、尿検査、便潜血検査を実施する。

(倫理面への配慮)

本研究に関係するすべての研究者は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って本研究を実施する。

C. 研究結果

本年度は研究開始のための準備を経て、実際に研究を開始した。研究開始のための準備として、研究プロトコルの作成、被験者リクルート方法の確立、画像撮影における撮影条件の設定を行った。その後、国立国際医療研究センター倫理委員会に本研究を申請し、2016 年 11 月に承認された。被験者の検査は 2016 年 12 月より開始した。現在は被験者の登録し、順次プロトコルに基づいて検査を遂行している。

2 月末現在、9 例の検査が終了した。

D. 考察

血友病例においても自己骨髄細胞採取・投与処置自体を安全に行うことが可能であることは確認されたが、非 HIV 感染例で報告されているような有効性を証明するには至らなかった。この有効性の差の原因として、骨髄中の単核球分離手技の相違、HIV 感染症自体の影響、抗 HIV 薬の影響、長期にわたる抗 HIV 療法の影響など様々な要因が考えられたが、本年度も新規登録症例はなく、検証には至らなかった。

今後、奏効率が非常に高く有害事象の少ない抗 HCV 療法の普及により、HCV による線維化進行が問題となる症例数は減少すると予想される。しかし血友病例では肝炎罹患期間が全般に長く、骨髄細胞投与により既に進行した線維化を改善させることができれば恩恵を受ける症例は多い。また、過去に使用された抗 HIV 薬の一部による門脈圧亢進症を合併している症例が存在するが、本症に対して確立した治療はなく、骨髄細胞投与がこれに奏功するかどうかは興味深い課題である。

今回の 5 症例において問題となるような周術期合併症がみられなかったとはいえ、全身麻酔下での骨髄採取と同日中の単回投与は侵襲が比較的大きく、繰り返しの処置には馴染まない。将来的に局所麻酔下での少量骨髄採取と体外での培養を組み合わせることにより少ない侵襲による繰り返しの投与が可能

となった暁には、全身麻酔に耐えられないような進行例を対象に加え、さらなる検討を行いたい。

E. 結論

本研究は倫理委員会で承認され、研究を開始した。

F. 研究発表

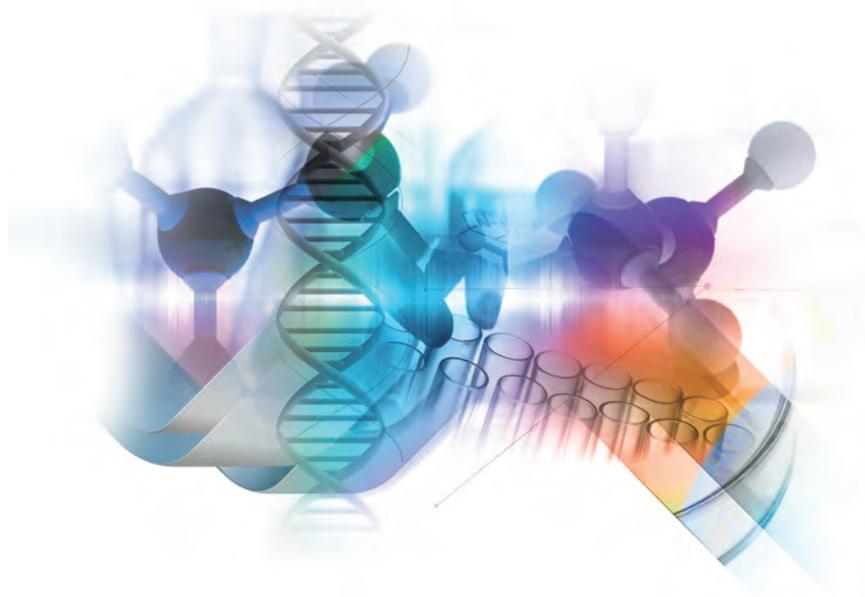
1. 論文発表
2. 学会発表

当該研究班では該当なし

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

研究成果の刊行に関する一覧



研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, Oka S , and Gatanaga H.	High peak level of plasma raltegravir concentration in patients with ABCB1 and ABCG2 genetic variants.	<i>J AIDS</i> (Brief Report)	72	11-14	2016
Ondondo B, Clutton G, Abdul-Jawad S, Wee E, McMichael AJ, Murakoshi H, Gatanaga H, Oka S , Takiguchi M, Korber B and Hanke T.	Novel Conserved-region T-cell Mosaic Vaccine With High Global HIV-1 Coverage Is Recognized by Protective Responses in Untreated Infection.	<i>Molecular Therapy</i>	24(4)	832-842	2016
Tran GV, Chikata T, Carlson J, Murakoshi H, Nguyen DH, Tamura Y, Akahoshi T, Kuse N, Sakai K, Koyanagi M, Sakai S, Cobarrubias K, Nguyen DT, Dang BT, Nguyen HTN, Nguyen TV, Oka S , Brumme Z, Nguyen KV, and Takiguchi M.	A strong association of human leukocyte antigen-associated Pol and Gag mutations with clinical parameters in HIV-1 subtype A/E infection.	<i>AIDS</i>	30(5)	681-689	2016
Boonchawalit S, Harada S, Shirai N, Gatanaga H, Oka S , Matsushita S, Yoshimura K.	Impact of maraviroc-resistant mutation M434I in the C4 region of gp120 on sensitivity to antibody-mediated neutralization.	<i>Jap J Infect Dis</i>	69	236-243	2016
Tanuma J, Lee KH, Haneuse S, Matsumoto S, Dung NT, Dung NTH, Cuong DD, Thuy PTT, Kinh NV, and Oka S .	Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections and Mortality during Antiretroviral Therapy in a Cohort of Adult HIV-Infected Individuals in Hanoi 2007-2014.	<i>PLOS One</i>	11(3)	e015078	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chen M, Wong WW, Law M, Kiertiburanakul S, Yunihastuti E, Merati TP, Lim PL, Chaiwarith R, Phanuphak P, Lee MP, Kumaramy N, Saphonn V, Ditangco R, Sim B, Nguyen KV, Pujari S, Kamarulzaman A, Zhang F, Pham TT, Choi JY, Oka S , Kantipong P, Mustafa M, Ratanasuwan W, Durier N, Chen YMA.	Hepatitis B and C Co-Infection in HIV patients from the Treat Asia HIV Observational Database: Analysis of Risk Factors and Survival.	<i>PLOS One</i>	11(3)	e0150512	2016
Kobayashi T, Nishijima T, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S , and Gatanaga H.	High mortality of disseminated non-tuberculous mycobacterial infection in HIV-infected patients in the antiretroviral therapy era.	<i>PLOS One</i>	11(3)	e0151682	2016
Sun X, Shi Yi, Akahoshi T, Fujiwara M, Gatanaga H, Schonbach C, Kuse N, Appay V, Gao GF, Oka S , and Takiguchi M.	Effects of single escape mutation on T cell and HIV-1 co-adaptation.	<i>Cell Reports</i>	15(10)	2279-2291	2016
Yanagawa Y, Nagata N, Watanabe K, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Akiyama J, Uemura N, and Oka S .	Increases in Entamoeba histolytica Antibody-Positive Rates in Human Immunodeficiency Virus-Infected and Noninfected Patients in Japan: A 10-Year Hospital-Based Study of 3,514 Patients.	<i>Am J Trop Med Hyg</i>	95 (3)	604-609	2015
Hayashida T, Hachiya A, Ode H, Nishijima T, Tsuchiya K, Sugiura W, Takiguchi M, Oka S , and Gatanaga H.	Rilpivirine resistance mutation E138K in HIV-1 reverse transcriptase predisposed by prevalent polymorphic mutations.	<i>J Antimicrob Chemther</i>	71(10)	2760-2766	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Lin Z, Kuroki K, Kuse N, Sun X, Akahoshi T, Qi Y, Chikata T, Naruto T, Koyanagi M, Murakoshi H, Gatana ga H, Oka S , Carrington M, Manaka K, and Takiguchi M.	HIV-1 control by NK cells via reduced interaction between KIR2DL2 and HLA-C*12:02/C*14:03.	Cell Reports	17(9)	2210-2220	2016
Tsuboi M, Nishijima T, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and Oka S .	Cerebral Syphilitic Gumma within 5 Months of Syphilis in HIV-Infected Patient.	Emer Infect Dis (letter)	22(10)	1846-1848	2016
Ahn JY, Boettiger D, Kiertiburanakul S, Merati TP, Huy BV, Wong WW, Ditangco R, Lee MP, Oka S , Durier N, Choi JY; Treat Asia HIV Observational Database.	Incidence of syphilis seroconversion among HIV-infected persons in Asia: results from the TREAT Asia HIV Observational Database.	J Int AIDS Soc	19(1)	20965	2016
Ku NS, Jiamsakul A, Ng OT, Yunihastuti E, Cui DD, Lee MP, Sim BL, Phanuphak P, Wong WW, Kamarulzaman A, Zhang F, Pujari S, Chaiwarith R, Oka S , Mustafa M, Kumarasamy N, Van Nguyen K, Ditangco R, Kiertiburanakul S, Merati TP, Durier N, Choi JY; TREAT Asia HIV Observational Databases (TAHOD).	Elevated CD8 T-cell counts and virological failure in HIV-infected patients after combination antiretroviral therapy.	Medicine (Baltimore)	95(32)	e4570	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishijima T, Teruya K, Sgubata S, Yanagawa Y, Kobayashi T, Mizushima D, Aoki T, Kinai E, Yazaki H, Tsukada K, Genka I, Kikuchi Y. Oka S , and Gatanaga H.	Incidence and Risk Factors for Incident Syphilis among HIV-1-Infected Men Who Have Sex with Men in a Large Urban HIV Clinic in Tokyo, 2008–2015.	PLOS One	11(12)	e0168642	2016
Pu LL, and Yoshimura K.	The Fourth World Congress of the International Society of Plastic Regenerative Surgeons: Another Successful Scientific Forum for Regenerative Surgery.	Reconstr Surg Glob Open	4	e830	2016
Mashiko T, Minabe T, Yamakawa T, Araki J, Sano H, and Yoshimura K.	Platelet-derived Factor Concentrates with Hyaluronic Acid Scaffolds for Treatment of Deep Burn Wounds.	Reconstr Surg Glob Open	4	e1089	2016
Uda H, Tomioka YK, Sarukawa S, Sunaga A, Kamochi H, Sugawara Y, and Yoshimura K.	Abdominal morbidity after single- versus double-pedicled deep inferior epigastric perforator flap use.	J Plast Reconstr Aesthet Surg	69	1178-1183	2016
Nishimura A, Kumagai T, Nakatani M, and Yoshimura K.	Method for selective quantification of adipose-derived stromal/stem cells in tissue.	J Biol Methods	3	e58	2016
Mashiko T, Wu S, Feng J, Kanayama K, Kinoshita K, Sunaga A, Narushima M, and Yoshimura K.	Mechanical micronization of lipoaspirates: squeeze and emulsification techniques.	Plast Reconstr Surg	139	79-90	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kamochi H, Sugawara Y, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, and Yoshimura K.	A novel technique that protects lips during orthognathic surgery.	Plast Reconstr Surg Glob Open	4	e1116	2016
Uda H, Yoshimura K, Asahi R, Sarukawa S, Sunaga A, Kamochi H, and Sugawara Y.	Vertically set sombbrero-shaped abdominal flap for Asian breast reconstruction after skin-sparing mastectomy.	Plast Reconstr Surg Glob Open	4	e1123	2016