

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策政策研究事業

HIV感染症の合併症に関する研究（H28・エイズ・一般・002）

平成28年度～30年度 総合研究報告書

研究代表者 岡 慎一

平成31（2019）年 3月

目次

I. 総合研究報告	
HIV感染症の合併症に関する研究	----- 3
岡 慎一	
II. 分担研究報告	
1. agingに伴う認知症の罹患率に関する研究	----- 7
岡 慎一	
2. リポジストロフィーに対する治療法の検討	----- 11
吉村浩太郎	
3. agingに伴う悪性腫瘍の早期発見に関する研究	----- 14
南本 亮吾	
4. 血友病/HIV/HCV重感染患者の肝細胞癌に対する	----- 16
重粒子線治療の安全性・有効性試験	
中野 隆史	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 17

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）  
総合総括研究報告書

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・研究開発センター長

研究要旨 本研究では、血友病/HIV感染者の臨床的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た。また、H29年度より（分担4）として、血友病/HIV/HCV重感染患者の肝細胞癌に対する重粒子線治療の安全性・有効性試験を実施した。分担1では、ヒアルロン酸の注入によりリポジストロフィーの改善を認めた。分担2の癌スクリーニングから、prevalence 5.9%, incidence 2.99/100PYの結果を得た。血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニングが推奨される。分担3の認知症スクリーニングとしては、FDG-PETは、感度・特異度とも問題が残った。分担4の重粒子線治療は、2例に対し有効かつ安全に実施できた。

研究分担者

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・研究開発センター長
吉村浩太郎	自治医科大学外科学講座 形成外科学部門教授
南本 亮吾	国立研究開発法人国立国際医療研究センター 放射線核医学科診療科長
中野隆史	群馬大学重粒子線医学研究センター 重粒子線医学研究センター教授

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。分担4では、血友病/HIV/HCV重感染患者における肝臓癌は、進行が速く、通常の肝臓癌の治療だけでは、予後の悪い患者が散見されていることから、通常とは異なる性格を持つ腫瘍である可能性がある。また、血友病患者は、観血的処置による

出血合併症のリスクが高いことから、より侵襲の少ない、非観血的処置による治療方法の確立が期待される。このため、新たな、より侵襲の少ない治療方法として、重粒子線による肝細胞癌治療の安全性及び有効性の確認を先進医療における前向き観察研究として実施する。

B. 研究方法

本研究班は、以下の4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。

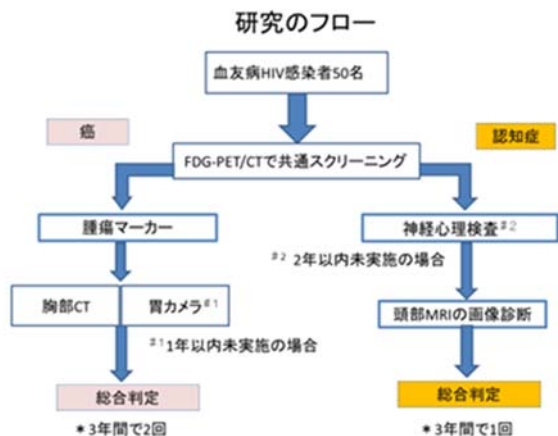
BMI<20の患者においては、脂肪採取に危険が伴うため、局所麻酔下に架橋ヒアルロン酸注射剤（Restylane®）注入術を行う。

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。本年度は、HIV関連顔面脂肪萎縮に対し形成外科的手法を用いた修復術を行った6例のうち、結果がやや不良な2例に対し、治療効果のより高かったヒアルロン酸注入を用いて追加治療を行っ

た。また脂肪組織のサンプルより抽出・保存していた cDNA を用いて、奈良先端科学技術大学院大学の栗崎教授の協力のもと、マイクロアレイによる網羅的な遺伝子解析を行った。

**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 の研究のフローを下図に示す。



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、H I V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、H30 年末までに 50 例を達成する。

**分担 4** : 血友病/HIV/HCV 重感染患者の肝細胞癌に対する重粒子線治療の安全性・有効性試験  
重粒子線治療は、群馬大学重粒子線医学センターに設置された医用重粒子加速器および照射装置を用いて、1日1回、以下の線量分割で炭素イオン線照射を行う。

○ 1回 15.0Gy(RBE)、合計4回、総線量 60.0Gy(RBE) (週4回)

ただし、門脈一次分枝、門脈本幹、消化管の少なくとも1つと主病変との距離が10mm以下の場合には以下の線量分割を用いることも許容する。

○ 1回 5.0Gy(RBE)、合計12回、総線量 60.0Gy(RBE) (週4回)

予定登録症例数は、5例とする。班研究終了後も、安全性・有効性の追跡を3年間行う。

(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」

ヒアルロンサンの追加投与に関しては、H29年12月4日承認。

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  
分担研究4に関し、群馬大学倫理委員会にて H29年5月24日承認を得ている。

## C. 研究結果

**分担 1** : HIV関連顔面脂肪萎縮症の患者6名に対し、脂肪移植またはヒアルロン酸注入による治療を行った。どちらの群でも長期（1年以上）フォローアップにおいて、肉眼的改善および放射線画像上の改善を認めた。両群の比較ではヒアルロン酸の群においてボリューム残存率がより高く、画像からはヒアルロン酸の自己組織化（線維化、石灰化、骨化）が示唆された。さらに、1回目の治療で効果が不十分であった2例に対しヒアルロン酸注入による追加治療を行っ

た。1例は長期 (>1年) フォローアップにおいて整容的改善を認め、もう1例はまだ1年経過していないものの経過は良好である。また、採取した脂肪の免疫染色、FACS、PCR分析では、前炎症状態、線維化亢進、インスリン抵抗性、中性脂肪の合成低下を示唆する結果が得られた。また、脂肪組織のマイクロアレイでは、ウイルスに対する防御反応やIFN- $\gamma$ を介したシグナル経路の亢進、BMPシグナルやECM糖化タンパク質の産生亢進、cAMPシグナルの亢進、インスリンシグナルの低下、CD36やGLUT4の発現低下、lipolysisの低下、PPAR  $\gamma$  の下流遺伝子であるFABP4、perilipin、AQP7の発現低下がみられた。

**分担2**：本試験は、倫理委員会の承認を経て2016年12月に開始し、70例のHIV陽性血友病患者が登録された。このうち68例がPET/CT検査を実施した。登録症例(全て男性)の平均年齢は49 $\pm$ 8.0歳で(40歳代にピーク)。PET/CT検査における要精査率は22%(15/69)であり、PET検診受診者の40歳代における約7%を大幅に上回った。要精査部位は甲状腺、肺、膵臓で、40~50歳代に集中していた。最終的に4例に悪性腫瘍(甲状腺癌3例[うち一例は最終確認中]、膵癌1例)、有病率は5.9%(4/68)であり、全て早期癌(Stage I)であった。PET/CT検査ではこの全例に集積があることが指摘されていた。FDGは炎症細胞にも集積し、また全身のスクリーニングが一度の検査で可能で、CT所見も確認できることから、関節炎の状態も観察が可能であった。さらにはCT所見による肝実質の形態も確認可能であり、慢性肝障害の進行を推測することが可能であった。脳MRIでは悪性病変は認めなかった。腫瘍マーカーは22%(15/68)で陽性で、DUPAN-2、CYFRAが主なマーカーであった。便潜血反応検査は8例(10%、7/67)で陽性であったが、精査で大腸癌は検出されなかった。上部内視鏡では、悪性病変の検出はなく、83%(43/52)で胃粘膜萎縮、食道裂孔ヘルニア等が指摘されている。1回目のスクリーニングを行った68名から、さらに同意の得られた56名に対し2回目のFDG-PETのスクリーニングを行った。2回目でのスクリーニングで膵臓癌1例と肝臓癌1例の2例を新たに発見した。1回目のスクリーニングから1.2年の観察期間で(67.2PY)で、悪性腫瘍のincidenceは、2.99/100PYであった。1回目で得られたPrevalence 5.9%と合わせて考えても、血友病感染者の癌発生率は予想以上の高さであった。

**分担3**：FDG-PETにて、癌と認知症を同時にスクリーニングすることの有用性を検討する目的で68名にFDG-PETが実施された。さらに、頭部MRI(68名)とJ-HAND研究で用いた神経心理検査(61名)

を行い、総合的に認知症の診断を行った。神経心理検査で認知症と診断されたのは27名(44.3%)であり、J-HAND研究での25%に比べ高い数字であった。FDG-PETでは47名(69%)に-2SD以上の集積低下を認めたが、神経心理検査の結果とは相関がなかった。3例に早期のアルツハイマー病疑いが見つかったが、その後の検査で2例は否定された。1例は、その後アルツハイマー予防の治療を行っている。神経心理検査の結果とMRIによる陳旧性出血痕の有無の間に有意な相関が認められた(P<0.05)。以上より、血友病の認知症は、幼少期の頭蓋内出血の影響が示唆された。FDG-PETは、認知症スクリーニングとしては、感度・特異度共に問題が残った。MRIは、陳旧性脳出血の診断に有用であった。

**分担4**：重粒子線治療は線量集中性と生物効果に優れた放射線治療である。血友病/HIV/HCV共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療の有効性と安全性を調べるための研究プロトコールを作成、2例を登録した。治療実施に当たり、あらかじめ、院内の運用を血液内科、重粒子線医学センター、看護部、事務部門でよく確認し、治療用固定具作成、治療計画CT撮影を行った。この2例に対し、重粒子線治療は完遂できた。Grade 3以上の急性期有害反応は認められなかった。

#### D. 考察

分担1の脂肪移植、ヒアルロン酸注入はHIV関連脂肪萎縮に対し共に有効であるが、特に治療効果の高いヒアルロン酸を用いた、改善が乏しい場合の追加治療は非常に効果的であると分かった。

脂肪サンプルの基礎的解析からは、脂肪の前炎症状態、線維化亢進、インスリン抵抗性、中性脂肪の合成低下が示唆された。これらはHIV関連脂肪分布異常症の原因であるとともに結果でもあり、全体的な白色脂肪の減少を含めた、複雑な病態であることが明らかになった。

HIV治療の進歩により、HIV感染者の予後は改善した一方、HIV感染者の加齢に伴う合併症が問題となっている。エイズに関連しない悪性腫瘍(NADM)や認知症は、今後大きな問題となってくる可能性があるが、適切なスクリーニングの時期は明らかでない。本研究では、HIV感染者のagingに伴う合併症の中で、悪性腫瘍と認知症の早期発見を行う目的で、スクリーニングとしてFDG-PET/CT検査を行い、

補助検査を組み合わせ、悪性腫瘍（分担2）や認知症（分担3）が早期に発見が可能かどうか検討した。結果として、1回目のスクリーニングで悪性腫瘍の発生率（prevalence 5.9%）は、実施した平均年齢49歳からすると予想より高率であり、長いHIV罹患期間が関係している可能性がある。さらに、2回目のスクリーニングで、incidence 2.99/100PYの結果を得たが、これも予想より高率であった。これら結果を基に、今後、全国の血友病HIV感染者に対し、癌スクリーニングの実施を推奨していく。ただし、FDG-PETでは、全国の施設に推奨できないので、次年度以降CTを用いたスクリーニングを実施し、一般医療機関でも実施可能な方法でのスクリーニングを推奨していくこととした。認知症のスクリーニングとしては、FDG-PETは、偽陽性率が高すぎ、不向きであると判断した。認知機能と過去の微少出血に相関があったことから、MRIを推奨することとした。分担4で、重粒子線が肝臓癌の治療としてうまくいけば、出血傾向のある血友病患者の安全な新しい治療法としての期待が持てる。出血傾向への配慮など併存疾患含めて、多診療科、多職種による連携が重要と考えられた。

## E. 結論

ヒアルロン酸注入を用いた複数回治療は、HIV関連脂肪萎縮に対し非常に有効である。ヒアルロン酸は、別用途ではあるが薬事承認を受け、国内で入手可能となった。自費診療ではあるが、国内での実施が可能となったことから、本研究は終了とする。FDG-PETを用いた、癌と認知症のスクリーニングでは、癌スクリーニングの重要性が明らかとなったが、認知症に関しては、MRIの方が重要であった。血友病/HIV/HCV共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療の有効性と安全性を調べるための研究では、2例に対しプロトコールに基づく治療を遂行できた。重篤な有害事象はなく、初期の安全性が確認できた。引き続き、症例の集積を続ける予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表のとおり

agingに伴う認知症の罹患率に関する研究

研究分担者 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・研究開発センター長

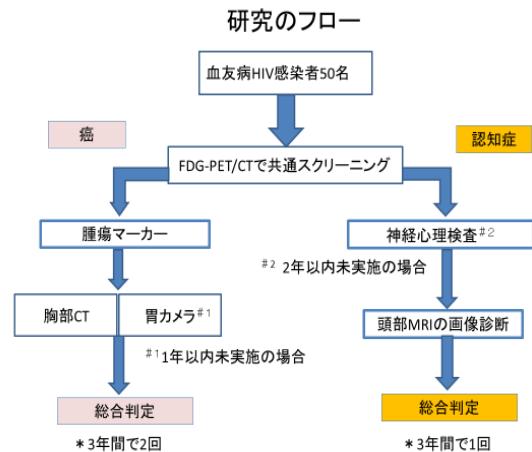
**研究要旨** 血友病 HIV 感染者 68 名に対し、Aging に伴う認知症に対し FDG-PET と頭部 MRI によるスクリーニングを行った。認知症の診断は、J-HAND で用いた神経心理検査で行った。1 例に早期アルツハイマー病を発見したが、認知症と FDG-PET 異常には相関は見られなかったが、MRI による微小出血痕の間に相関が見られた。

### 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。研究のフローを図に示す。



(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

本研究期間に、70 名の登録があったが、実際には 68 名に FDG-PET が実施された。さらに、頭部 MRI (68 名) と J-HAND 研究で用いた神経心理検査 (61 名) を行い、総合的に認知症の診断を行った。神経心理検査で認知症と診断されたのは 27 名 (44.3%) であり、J-HAND 研究での 25% に比べ高い数字であった。FDG-PET では 47 名 (69%) に -2SD 以上の集積低下を認めたと、神経心理検査の結果とは相関が

無かった。3 例に早期のアルツハイマー病疑いが見つかったが、その後の検査で 2 例は否定された。1 例は、その後アルツハイマー予防の治療を行っている。神経心理検査の結果と MRI による陳旧性出血痕の有無の間に有意な相関が認められた ( $P < 0.05$ )。以上より、血友病の認知症は、幼少児の頭蓋内出血の影響が示唆された。FDG-PET は、認知症スクリーニングとしては、感度・特異度共に問題が残った。MRI は、陳旧性脳出血の診断に有用であった。

#### D. 考察

血友病感染者の認知症は、幼少児の頭蓋内出血の影響が示唆された。FDG-PET は、認知症のスクリーニングとしては、感度・特異度共に問題が残った。MRI は、陳旧性脳内出血の診断に有効であり、血友病患者の認知症のスクリーニングとしては、MRI と神経心理検査の組み合わせを推奨したい。

#### E. 結論

血友病 HIV 感染者の認知症スクリーニングとしては、頭部 MRI と神経心理検査の組み合わせを推奨する。

#### F. 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. *JAIDS (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, 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 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 Chemother* 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, Yuniastuti 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.
  16. Kobayashi T, Watanabe K, Yano H, Murata Y, Nakada-Tsukui K, Yagita K, Nozaki T, Kaku M, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and **Oka S**. Underestimated Amoebic Appendicitis among HIV-1-infected Individuals in Japan. *J Clin Microbiol* 55(1): 313-320, 2017.
  17. Gatanaga H, Brumme Z, Adland E, Reyes-Terán G, Avila-Rios S, Mejía-Villatoro CR, Hayashida T, Chikata T, Van Tran G, Van Nguyen K, Meza RI, Palou EY, Valenzuela-Ponce H, Pascale JM, Porrás-Cortés G, Manzanero M, Lee GQ, Martin JN, Carrington MN, John M, Mallal S, Poon AFY, Goulder P, Takiguchi M, and **Oka S**. International HIV Adaptation Collaborative. Potential for immune-driven viral polymorphisms to compromise antiretroviral-based pre-exposure prophylaxis for prevention of HIV-1 infection. *AIDS* 31(14):1935-1943, 2017.
  18. Chikata T, Murakoshi H, Koyanagi M, Honda K, Gatanaga H, **Oka S**, and Takiguchi M. Control of HIV-1 by an HLA-B\*52:01-C\*12:02 protective haplotype. *J Infect Dis* 216: 1415–1424, 2017.
  19. Kinai E, Komatsu K, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Igari H, Takada K, Watanabe A, Takahashi-Nakazato A, Takano M, Kikuchi Y, **Oka S** for HIV-associated neurocognitive disorders in Japanese (J-HAND) study group. Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders: A Japanese nationwide multicenter study. *J Neurovirol* 23(6): 864-874, 2017.
  20. Uemura H, Tsukada K, Mizushima D, Aoki T, Kinai E, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Sugiyama M, Mizokami M, and **Oka S**. Interferon-free therapy with direct acting antivirals for HCV/HIV-1 co-infected Japanese patients with inherited bleeding disorders. *PLOS One* 12 (10): e0186255, 2017.
  21. Nishijima T, Kawasaki Y, Mutoh Y, Tomonari K, Tsukada K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and **Oka S**. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-1-infected Asian patients at a large HIV clinic in Tokyo. *Scientific Report* 7:

- 14565, 2017.
22. Tanuma J, Matsumoto S, Haneuse S, Cuong DD, Tu TV, Pham Thuy TT, Dung NT, Dung NTH, Trung NV, Kinh NV, **Oka S**. Long-term viral suppression and immune recovery during initial antiretroviral therapy: a study of an HIV-infected adult cohort in Hanoi, Vietnam. *JIAS* 20: e25030, 2017.
  23. Matsumoto S, Yamaoka K, Takahashi K, Tanuma J, Mizushima D, Do CD, Nguyen DT, Nguyen HDT, Kinh NV, and **Oka S**. Social support as a key protective factor against depression in HIV-infected patients: report from two large HIV clinics in Hanoi, Vietnam. *Scientific Report* 7: 15489, 2017
  24. Davaalkham J, Hayashida T, Takano M, Gombo E, Setzen Z, Kanayama N, Tsuchiya K, and **Oka S**. The second molecular epidemiological study of HIV infection in Mongolia between 2010 and 2016. *PONE* 12(12): e0189605, 2017.
  25. Mutoh Y, Nishijima T, Inaba Y, Tanaka N, Kikuchi Y, Gatanaga H, and **Oka S**. Incomplete recovery of CD4 count, CD4 percentage, and CD4/CD8 ratio in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy with suppressed viremia. *Clin Infect Dis* 67(6): 927-933, 2018.
  26. Tsuboi M, Nishijima T, Aoki T, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and Oka S. The usefulness of automated latex turbidimetric rapid plasma reagin test for the diagnosis and evaluation of treatment response in syphilis in comparison with manual card test: a prospective cohort study. *J Clin Microbiol* 56(11): e01003-1018, 2018
  27. Takano M, Iwahashi K, Satoh I, Araki J, Kinami T, Sakuma H, Ikushima Y, Fukuhara T, Obinata H, Nakayama Y, Kikuchi Y, **Oka S**, and HIV check study group. Assessment of HIV prevalence among MSM in Tokyo using self-collected dried blood spots delivered through the postal service. *BMC Infect Dis* 18: 627, 2018
  28. Kinoshita M and **Oka S**. Migrants with HIV/AIDS in Japan: Review of factors associated with low retention rate in a leading medical institution in Japan. *PONE* 13(10):e0205184, 2018.
  29. Komatsu K, Kinai E, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Sakata T, Iizuka A, Koyama T, Ogata T, Inui A, and **Oka S**. Various associations of aging and long-term HIV infection with different neurocognitive functions: Detailed analysis of a Japanese nationwide multicenter study. *J Neuro Virol* Mar 11. doi: 10.1007/s13365-018-0704-7, 2019.
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

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  
自治医科大学外科学講座形成外科学部門教授

研究要旨：HIV感染症の合併症としての顔面脂肪萎縮症に対する臨床研究を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。治療の結果は両群ともに良好で、採取脂肪の基礎的な解析では、前炎症状態、線維化亢進、インスリン抵抗性、中性脂肪の合成低下などが示唆された。

### 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を含む治療の副作用としての顔面脂肪萎縮症（Facial Lipoatrophy）に対する治療法の開発。

### B. 研究方法

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。腹部、大腿部の自家脂肪が利用できる症例（BMI>20）では自家脂肪移植術を、それ以外ではヒアルロン酸注入術を行う。処置は日本形成外科学会の認定専門医が行う。治療後1年を観察期間とし、安全性と有効性を検討する。治療成績は、臨床写真とCT、MRIで評価する。さらに病態解析のために、患者から採取した脂肪組織を健常患者のサンプルと比較し、基礎的分析を行う。

（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。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た。学術発表の際、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した。

### C. 研究結果

いずれの群においても、1年後の長期フォローアップにおいて良好な治療効果を認めた。放射線画像の3次元画像解析では、注入物の平均残存率

は脂肪移植群で43.4%、ヒアルロン酸群で89.8%であり、ヒアルロン酸群の方が高かった。放射線画像の質的な解析では、ヒアルロン酸の線維化、石灰化などの自己組織化を認め、長期持続効果の機序と考えられた。脂肪の免疫染色、FACS、PCR、マイクロアレイを用いた基礎的解析では、前炎症状態、線維化亢進、インスリン抵抗性、中性脂肪の合成低下が示唆された。

### D. 考察

脂肪移植、ヒアルロン酸注入はHIV関連脂肪萎縮の治療法として共に有効であった。ヒアルロン酸は組織充填の持続効果がより高く、脂肪採取の必要がないことから非常に有用と考えられたが、脂肪分布異常症であっても脂肪移植が健常者と同等程度の生着率を示したことは注目に値する。脂肪組織の基礎的解析からはウイルスに対する反応としての炎症や線維化と、薬剤に対する反応としての脂肪機能の低下が示唆され、合併症の克服に貢献すると思われる知見が得られた。

### E. 結論

脂肪移植やヒアルロン酸注入といった形成外科的治療法は、HIV関連脂肪萎縮に対する有効な治療法である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Pu LL, and 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, and **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, 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.
  4. 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.
  5. 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.
  6. Uda H, **Yoshimura K**, Asahi R, Sarukawa S, Sunaga A, Kamochi H, and Sugawara Y. Vertically set sombrero-shaped abdominal flap for Asian breast reconstruction after skin-sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4: e1123, 2016.
  7. Kanayama K, Mineda K, Mashiko T, Wu S, Feng J, Kinoshita K, Sunaga A, and **Yoshimura K**. Blood congestion can be rescued by hemodilution in a random-pattern skin flap. *Plast Reconstr Surg* 139: 365-374, 2017.
  8. 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, 2017.
  9. Kamochi H, Sarukawa S, Sunaga A, Uda H, Nishino H, Sugawara Y, and **Yoshimura K**. Orbitomaxillary reconstruction using a combined latissimus dorsi musculocutaneous and scapularangle osseous flap. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 75: 439.e1-439.e6, 2017.
  10. Sunaga A, Kamochi H, Sarukawa S, Uda Hirokazu, Sugawara Y, Asahi R, Chi Daekwan, Nakagawa S, Kanayama K, and **Yoshimura K**. Reconstitution of Human Keloids in Mouse Skin. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 5: e1304, 2017.
  11. Feng J, Mineda K, Wu SH, Mashiko T, Doi K, Kuno S, Kinoshita K, Kanayama K, Asahi R, Sunaga A, and **Yoshimura K**. An injectable non-cross-linked hyaluronic-acid gel containing therapeutic spheroids of human adipose-derived stem cells. *Sci Rep* 7: 1548, 2017.
  12. Mashiko T, Wu SH, Feng J, Kanayama K, and **Yoshimura K**. Reply: Mechanical Micronization of Lipoaspirates: Squeeze and Emulsification Techniques. *Plast Reconstr Surg* 139: 1370e-1372e, 2017.
  13. Mori M, Nagashima H, Akazawa S, Saegusa N, Ichikawa Y, Nakagawa M, and **Yoshimura K**. Takotsubo cardiomyopathy after head and neck reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 5: e1366, 2017.
  14. Tashiro K, Feng J, Wu SH, Mashiko T, Kanayama K, Narushima M, Uda H, Miyamoto S, Koshima I, and **Yoshimura K**. Pathological changes of adipose tissue in secondary lymphoedema. *Br J Dermatol* 177: 158-167, 2017.
  15. Tomioka YK, Uda H, **Yoshimura K**, Sunaga A, Kamochi H, and Sugawara Y. Studying the blood pressures of antegrade and retrograde internal mammary vessels: Do they really work as recipient vessels? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 70: 1391-1396, 2017.
  16. Sarukawa S, Kamochi H, Noguchi T, Sunaga A, Uda H, Mori Y, Nishino H, and **Yoshimura K**. Free-flap surgical correction of facial deformity after anteromedial maxillectomy. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg* 45: 1573-1577, 2017.
  17. Tomioka Y, Enomoto S, Gu J, Kaneko A, Saito I, Inoue Y, Woo T, Koshima I, **Yoshimura K**, Someya T, and Sekino M.

Multipoint Tissue Circulation Monitoring with a Flexible Optical Probe. *Sci Rep* 7: 9643, 2017.

18. Uda H, Kamochi H, Sarukawa S, Sunaga A, Sugawara Y, and **Yoshimura K**. Clinical and quantitative isokinetic comparison of abdominal morbidity and dynamics following DIEP versus muscle-sparing free TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 140, 1101-1109, 2017.
19. Sunaga A, Sugawara Y, Kamochi H, Gomi A, Chi D, Asahi R, Mori M, Sarukawa S, Uda H, and **Yoshimura K**. Multidirectional cranial distraction osteogenesis with simplified modifications for treating sagittal synostosis. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 5: e1536, 2017.
20. Kamochi H, Sunaga A, Chi D, Asahi R, Nakagawa S, Mori M, Uda H, Sarukawa S, Sugawara Y, and **Yoshimura K**. Growth curves for intracranial volume in normal Asian children fortify management of craniosynostosis. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg* 45: 1842-1845, 2017.
21. Mashiko T, Wu SH, Kanayama K, Asahi R, Shirado T, Mori M, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, and **Yoshimura K**. Biological properties and therapeutic value of cryopreserved fat tissue. *Plast Reconstr Surg* 141: 104-115, 2018.
22. Chi D, Kamochi H, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, Nakagawa S, Asahi R, Mori M, and **Yoshimura K**. Tumoral Calcinosi: A Giant Tumoral Mass in the Shoulder Joint of a Dialysis Patient. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 6: e1730, 2018.
23. Mashiko T, Takada H, Wu S, Kanayama K, Feng J, Tashiro K, Asahi R, Sunaga A, Hoshi K, Kurisaki A, Takado T, and **Yoshimura K**. Therapeutic effects of a recombinant human collagen peptide bioscaffold with human adipose-derived stem cells on impaired wound healing after radiotherapy. *J Tissue Eng Regen Med* 12: 1186-1194, 2018.

## 2. 学会発表

増子貴宣, 朝日林太郎, 山本匠, 塚田訓久, 岡慎

一, 吉村浩太郎. HIV関連顔面脂肪萎縮症の病態および治療法に関する研究 . 第61回日本形成外科学会総会・学術集会.

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診療科長

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した。

### 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した。

### 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、便潜血検査を実施した。

（倫理面への配慮）

全ての研究者は、「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した。本研究の開始にあたり、研究実施計画書および説明同意文書の内容について、国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得た。研究協力医師は、患者に対して、倫理委員会で承認された説明文書に従い説明し、その内容を研究対象者が理解していることを確認した上で、本人の自由意思に基づいた同意を文書により得た。本研究に登録された患者全70例において書面による同意をえた。

### C. 研究結果

本試験は、倫理委員会の承認を経て2016年12月に開

始し、70例のHIV陽性血友病患者が登録された。このうち69例がPET/CT検査を実施した。登録症例(全て男性)の平均年齢は49±8.0歳で(40歳代にピーク。PET/CT検査における要精査率は22% (15/69)であり、PET検診受診者の40歳代における約7%を大幅に上回った。要精査部位は甲状腺、肺、膵臓で、40～50歳代に集中していた。最終的に4例に悪性腫瘍(甲状腺癌3例[うち一例は最終確認中]、膵癌1例)、有病率は6% (4/69)であり、全て早期癌(Stage I)であった。PET/CT検査ではこの全例に集積があることが指摘されていた。FDGは炎症細胞にも集積し、また全身のスクリーニングが一度の検査で可能で、CT所見も確認できることから、関節炎の状態も観察が可能であった。さらにはCT所見による肝実質の形態も確認可能であり、慢性肝障害の進行を推測することが可能であった。脳MRIでは悪性病変は認めなかった。腫瘍マーカーは22% (15/68)で陽性で、DUPAN-2、CYFRAが主なマーカーであった。便潜血反応検査は8例(10%、7/67)で陽性であったが、精査で大腸癌は検出されなかった。上部内視鏡では、悪性病変の検出はなく、83% (43/52)で胃粘膜萎縮、食道裂孔ヘルニア等が指摘されている。

### D. 考察

受診年齢層は40歳代をピークとすることからもPETがん検診を受診するピーク層(50-60歳代)

よりも若年が対象であった。要精査部位は甲状腺、肺、脾臓で、厳密に精査した結果 4 例に悪性がみられた。PET/CT は全例で集積を指摘していたが、甲状腺に関しては良性腺腫との鑑別が困難な例もあり、超音波検査を組み合わせることが望ましい。また PET/CT の陽性的中率は 27% であり、これは一般的な PET がん検診と同等だが、補助検査の結果を総合的に判断することで、最終的な陽性的中率は向上させることができる。FDG は炎症細胞にも集積し、関節炎の状態も観察が可能と考えられた。CT 所見で慢性肝障害の進行の推測も可能と考えられる。この他、脳血管障害や治療の必要性が検討される胃病変が高率でみられた。

#### **E. 結論**

HIV感染者のagingに伴う悪性腫瘍の早期発見を行う目的で、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した。厳密に精査した結果、4例に悪性がみられ、全て早期癌であった。有病率は6%であり、高率に悪性腫瘍が検出された。PET/CT検査と補助検査を組み合わせたスクリーニングは悪性腫瘍の検出に有効である可能性がある。  
(本報告書は平成30年度に実施された最終的な総合解析の結果に基づく報告である)

#### **F. 研究発表**

当該研究に関してはなし

#### **G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

血友病／HIV／HCV重感染患者の肝細胞癌に対する重粒子線治療の安全性・有効性試験

研究分担者 中野 隆史  
群馬大学重粒子線医学研究センター教授

研究要旨：血友病／HIV／HCV 共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療の有効性と安全性を調べるためプロトコールを作成した。これまで2例が登録され、プロトコールに則り治療を遂行できた。重篤な有害事象はなく、初期の安全性が確認できた。

#### A. 研究目的

重粒子線治療は線量集中性と生物効果に優れる。そこで、切除やラジオ波困難例で血友病／HIV／HCV共感染の肝細胞癌に対して有効性と安全性を確認する。

#### B. 研究方法

「血友病／HIV／HCV共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療の有効性・安全性試験」の研究計画書を作成した。患者リクルートはエイズ治療・研究開発センターがコーディネートした。

（倫理面への配慮）

本研究は、群馬大学の倫理審査委員会の承認を得て行われている。また、研究担当者は被験者に対して、被験者が本研究に参加する前に説明文書を使用して十分に説明した後、同意文書を用いて研究参加の同意を本人から得ることとした。

#### C. 研究結果

プロトコールの適格性を満たすことを確認し、2例を登録した。あらかじめ、院内の運用を血液内科、重粒子線医学センター、看護部、事務部門でよく確認し、治療用固定具作成、治療計画CT撮影を行った。重粒子線治療は2例ともに予定通り完遂できた。Grade 3以上の急性期有害反応は認められなかった。

#### D. 考察

出血傾向への配慮など併存疾患含めて多診療科、多職種による連携が重要と考えられたが、定形的に通常の重粒子線治療を実施可能であった。

#### E. 結論

血友病／HIV／HCV共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療の有効性と安全性を調べるための研究プロトコールを作成した。これまで2例が登録され、プロトコール治療を遂行できた。重篤な有害事象はなく、初期の安全性が確認できた。引き続き、症例の集積を続ける予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

Shibuya K, Ohno T, Nakano T. et al. A feasibility study of high-dose hypofractionated carbon ion radiation therapy using four fractions for localized hepatocellular carcinoma measuring 3 cm or larger. *Radiother Oncol* 132: 230-235, 2019.



別添 4

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, <b>Oka S</b> , 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, <b>Oka S</b> , 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, <b>Oka S</b> , 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Boonchawalit S, Harada S, Shirai N, Gatanaga H, <b>Oka S</b> , 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 <b>Oka S</b> .	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
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, <b>Oka S</b> , Kantipong P, Mustafa M, Ratanasuwann 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi T, Nishijima T, Teruya K, Kikuchi Y, <b>Oka S</b> , 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, <b>Oka S</b> , 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 <b>Oka S</b> .	Increases in <i>Entamoeba histolytica</i> 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, <b>Oka S</b> , 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
Lin Z, Kuroki K, Kuse N, Sun X, Akahoshi T, Qi Y, Chikata T, Naruto T, Koyanagi M, Murakoshi H, Gatanaga H, <b>Oka S</b> , Carrington M, Maenaka K, and Takiguchi M.	HIV-1 control 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuboi M, Nishijima T, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and <b>Oka S.</b>	Cerebral Syphilitic Gumma within 5 Months of Syphilis in HIV-Infected Patient.	<i>Emer Infect Dis (letter)</i>	22(10)	1846-1848	2016
Ahn JY, Boettiger D, Kiertiburanakul S, Merati TP, Huy BV, Wong WW, Ditangco R, Lee MP, <b>Oka S</b> , 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
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, <b>Oka S</b> , 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

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. <b>Oka S</b> , 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.	<i>PLOS One</i>	11(12)	e0168642	2016
Kobayashi T, Watanabe K, Yano H, Murata Y, Nakada-Tsukui K, Yagita K, Nozaki T, Kaku M, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and <b>Oka S</b> .	Underestimated Amoebic Appendicitis among HIV-1-infected Individuals in Japan.	<i>J Clin Microbiol</i>	55(1)	313-320	2017
Gatanaga H, Brumme Z, Adland E, Reyes-Terán G, Avila-Rios S, Mejía-Villatoro CR, Hayashida T, Chikata T, Van Tran G, Van Nguyen K, Meza RI, Palou EY, Valenzuela-Ponce H, Pascale JM, Porrás-Cortés G, Manzanero M, Lee GQ, Martin JN, Carrington MN, John M, Mallal S, Poon AFY, Goulder P, Takiguchi M, and <b>Oka S</b> .	International HIV Adaptation Collaborative. Potential for immune-driven viral polymorphisms to compromise antiretroviral-based pre-exposure prophylaxis for prevention of HIV-1 infection.	<i>AIDS</i>	31(14)	1935-1943	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chikata T, Murakoshi H, Koyanagi M, Honda K, Gatanaga H, <b>Oka S</b> , and Takiguchi M.	Control of HIV-1 by an HLA-B*52:01-C*12:02 protective haplotype.	<b>J Infect Dis</b>	216	1415–1424	2017
Kinai E, Komatsu K, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Igari H, Takada K, Watanabe A, Takahashi-Nakazato A, Takano M, Kikuchi Y, <b>Oka S</b> for HIV-associated neurocognitive disorders in Japanese (J-HAND) study group.	Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders: A Japanese nationwide multicenter study.	<b>J Neurovirol</b>	23(6)	864-874	2017
Uemura H, Tsukada K, Mizushima D, Aoki T, Kinai E, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Sugiyama M, Mizokami M, and <b>Oka S</b> .	Interferon-free therapy with direct acting antivirals for HCV/HIV-1 co-infected Japanese patients with inherited bleeding disorders.	<b>PLOS One</b>	12 (10)	e0186255	2017
Nishijima T, Kawasaki Y, Mutoh Y, Tomonari K, Tsukada K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and <b>Oka S</b> .	Prevalence and factors associated with chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-1-infected Asian patients at a large HIV clinic in Tokyo.	<b>Scientific Report</b>	7	14565	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanuma J, Matsumoto S, Haneuse S, Cuong DD, Tu TV, Pham Thuy TT, Dung NT, Dung NTH, Trung NV, Kinh NV, <b>Oka S.</b>	Long-term viral suppression and immune recovery during initial antiretroviral therapy: a study of an HIV-infected adult cohort in Hanoi, Vietnam.	<b>JIAS</b>	20	e25030	2017
Matsumoto S, Yamaoka K, Takahashi K, Tanuma J, Mizushima D, Do CD, Nguyen DT, Nguyen HDT, Kinh NV, and <b>Oka S.</b>	Social support as a key protective factor against depression in HIV-infected patients: report from two large HIV clinics in Hanoi, Vietnam.	<b>Scientific Report</b>	7	15489	2017
Davaalkham J, Hayashida T, Takano M, Gombo E, Setzen Z, Kanayama N, Tsuchiya K, and <b>Oka S.</b>	The second molecular epidemiological study of HIV infection in Mongolia between 2010 and 2016.	<b>PONE</b>	12(12)	e0189605	2017
Mutoh Y, Nishijima T, Inaba Y, Tanaka N, Kikuchi Y, Gatanaga H, and <b>Oka S.</b>	Incomplete recovery of CD4 count, CD4 percentage, and CD4/CD8 ratio in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy with suppressed viremia.	<b><i>Clin Infect Dis</i></b>	67(6)	927-933	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuboi M, Nishijima T, Aoki T, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and Oka S.	The usefulness of automated latex turbidimetric rapid plasma reagin test for the diagnosis and evaluation of treatment response in syphilis in comparison with manual card test: a prospective cohort study.	<i>J Clin Microbiol</i>	56(11)	e01003-1018	2018
Takano M, Iwahashi K, Satoh I, Araki J, Kinami T, Sakuma H, Ikushima Y, Fukuhara T, Obinata H, Nakayama Y, Kikuchi Y, <b>Oka S</b> , and HIV check study group.	Assessment of HIV prevalence among MSM in Tokyo using self-collected dried blood spots delivered through the postal service.	<i>BMC Infect Dis</i>	18	627	2018
Kinoshita M and <b>Oka S</b> .	Migrants with HIV/AIDS in Japan: Review of factors associated with low retention rate in a leading medical institution in Japan.	<i>PONE</i>	13(10)	e0205184	2018
Komatsu K, Kinai E, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Sakata T, Iizuka A, Koyama T, Ogata T, Inui A, and <b>Oka S</b> .	Various associations of aging and long-term HIV infection with different neurocognitive functions: Detailed analysis of a Japanese nationwide multicenter study.	<i>J Nuero Virol</i>	Mar 11. doi: 10.1007/ s13365- 018- 0704-7		2019



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Pu LL, and <b>Yoshimura K.</b>	The Fourth World Congress of the International Society of Plastic Regenerative Surgeons: Another Successful Scientific Forum for Regenerative Surgery.	<b>Reconstr Surg Glob Open</b>	4	e830	2016
Mashiko T, Minabe T, Yamakawa T, Araki J, Sano H, and <b>Yoshimura K.</b>	Platelet-derived Factor Concentrates with Hyaluronic Acid Scaffolds for Treatment of Deep Burn Wounds.	<b>Reconstr Surg Glob Open</b>	4	e1089	2016
Uda H, Tomioka YK, Sarukawa S, Sunaga A, Kamochi H, Sugawara Y, and <b>Yoshimura K.</b>	Abdominal morbidity after single- versus double-pedicled deep inferior epigastric perforator flap use.	<b>J Plast Reconstr Aesthet Surg</b>	69	1178-1183	2016
Nishimura A, Kumagai T, Nakatani M, and <b>Yoshimura K.</b>	Method for selective quantification of adipose-derived stromal/stem cells in tissue.	<b>J Biol Methods</b>	3	e58	2016
Kamochi H, Sugawara Y, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, and <b>Yoshimura K.</b>	A novel technique that protects lips during orthognathic surgery.	<b>Plast Reconstr Surg Glob Open</b>	4	e1116	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
Uda H, <b>Yoshimura K</b> , 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.	<b>Plast Reconstr Surg Glob Open</b>	4	e1123	2016
Kanayama K, Mineda K, Mashiko T, Wu S, Feng J, Kinoshita K, Sunaga A, and <b>Yoshimura K</b> .	Blood congestion can be rescued by hemodilution in a random-pattern skin flap.	Plast Reconstr Surg	139	365-374	2017
Mashiko T, Wu S, Feng J, Kanayama K, Kinoshita K, Sunaga A, Narushima M, and <b>Yoshimura K</b> .	Mechanical micronization of lipoaspirates: squeeze and emulsification techniques.	Plast Reconstr Surg	139	79-90	2017
Kamochi H, Sarukawa S, Sunaga A, Uda H, Nishino H, Sugawara Y, and <b>Yoshimura K</b> .	Orbitomaxillary reconstruction using a combined latissimus dorsi musculocutaneous and scapularangle osseous flap.	Int J Oral Maxillofacial Surg	75	439.e1- 439.e6	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sunaga A, Kamochi H, Sarukawa S, Uda Hirokazu, Sugawara Y, Asahi R, Chi Daekwan, Nakagawa S, Kanayama K, and <b>Yoshimura K.</b>	Reconstitution of Human Keloids in Mouse	Plast Reconstr Surg Glob Open	5	e1304	2017
Feng J, Mineda K, Wu SH, Mashiko T, Doi K, Kuno S, Kinoshita K, Kanayama K, Asahi R, Sunaga A, and <b>Yoshimura K.</b>	An injectable non-cross-linked hyaluronic-acid gel containing therapeutic spheroids of human adipose-derived stem cells.	Sci Rep	7	1548	2017
Mashiko T, Wu SH, Feng J, Kanayama K, and <b>Yoshimura K.</b>	Reply: Mechanical Micronization of Lipoaspirates: Squeeze and Emulsification Techniques.	Plast Reconstr Surg	139	1370e-1372e	2017
Mori M, Nagashima H, Akazawa S, Saegusa N, Ichikawa Y, Nakagawa M, and <b>Yoshimura K.</b>	Takotsubo cardiomyopathy after head and neck reconstructive surgery.	Plast Reconstr Surg Glob Open	5	e1366	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tashiro K, Feng J, Wu SH, Mashiko T, Kanayama K, Narushima M, Uda H, Miyamoto S, Koshima I, and <b>Yoshimura K</b>	Pathological changes of adipose tissue in secondary lymphoedema.	Br J Dermatol	177	158-167	2017
Tomioka YK, Uda H, <b>Yoshimura K</b> , Sunaga A, Kamochi H, and Sugawara Y.	Studying the blood pressures of antegrade and retrograde internal mammary vessels: Do they really work as recipient vessels?	J Plast Reconstr Aesthet Surg	70	1391-1396	2017
Sarukawa S, Kamochi H, Noguchi T, Sunaga A, Uda H, Mori Y, Nishino H, and <b>Yoshimura K</b> .	Free-flap surgical correction of facial deformity after anteromedial maxillectomy.	J Cranio-Maxillo-Facial Surg	45	1573-1577	2017
Tomioka Y, Enomoto S, Gu J, Kaneko A, Saito I, Inoue Y, Woo T, Koshima I, <b>Yoshimura K</b> , Someya T, and Sekino M.	Multipoint Tissue Circulation Monitoring with a Flexible Optical Probe.	Sci Rep	7	9643	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Uda H, Kamochi H, Sarukawa S, Sunaga A, Sugawara Y, and <b>Yoshimura K.</b>	Clinical and quantitative isokinetic comparison of abdominal morbidity and dynamics following DIEP versus muscle-sparing free TRAM flap breast reconstruction.	Plast Reconstr Surg	140	1101-1109	2017
Sunaga A, Sugawara Y, Kamochi H, Gomi A, Chi D, Asahi R, Mori M, Sarukawa S, Uda H, and <b>Yoshimura K.</b>	Multidirectional cranial distraction osteogenesis with simplified modifications for treating sagittal synostosis.	Plast Reconstr Surg Glob Open	5	e1536	2017
Kamochi H, Sunaga A, Chi D, Asahi R, Nakagawa S, Mori M, Uda H, Sarukawa S, Sugawara Y, and <b>Yoshimura K.</b>	Growth curves for intracranial volume in normal Asian children fortify management of craniosynostosis.	J Cranio-Maxillo-Facial Surg	45	1842-1845	2017
Mashiko T, Wu SH, Kanayama K, Asahi R, Shirado T, Mori M, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, and <b>Yoshimura K.</b>	Biological properties and therapeutic value of cryopreserved fat tissue.	Plast Reconstr Surg	141	104-115	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chi D, Kamochi H, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, Nakagawa S, Asahi R, Mori M, and <b>Yoshimura K.</b>	Tumoral Calcinosis: A Giant Tumoral Mass in the Shoulder Joint of a Dialysis Patient.	<b>Plast Reconstr Surg Glob Open</b>	6	e1730	2018
Mashiko T, Takada H, Wu S, Kanayama K, Feng J, Tashiro K, Asahi R, Sunaga A, Hoshi K, Kurisaki A, Takado T, and <b>Yoshimura K.</b>	Therapeutic effects of a recombinant human collagen peptide bioscaffold with human adipose-derived stem cells on impaired wound healing after radiotherapy.	<b>J Tissue Eng Regen Med</b>	12	1186-1194	2018
Shibuya K, Ohno T, <b>Nakano T.</b> et al.	A feasibility study of high-dose hypofractionated carbon ion radiation therapy using four fractions for localized hepatocellular carcinoma measuring 3 cm or larger.	<b>Radiother Oncol</b>	132	230-235	2019