

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策政策研究事業

血友病HIV感染者に対する癌スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立に関する研究
(19HB1003)

令和元年度 総括研究報告書

研究代表者 岡 慎一

令和2(2020)年3月

目 次

I. 総括研究報告

| | | |
|---|-------|---|
| 血友病HIV感染者に対する癌スクリーニング法と 非侵襲的治療法の確立に関する研究 岡 慎一 | ----- | 2 |
|---|-------|---|

II. 分担研究報告

| | | |
|---|-------|----|
| 1. 血友病HIV感染者に対する癌スクリーニ ング法の確立に関する研究 岡 慎一 | ----- | 5 |
| 2. 血友病HIV感染者に対する消化管の癌スク リーニングと治療に関する研究 永田 尚義 | ----- | 8 |
| 3. 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 大野 達也 | ----- | 10 |
| 4. HIVに関連する液性因子による血友病HIV感 染者の癌スクリーニングの研究 石坂 幸人 | ----- | 12 |

| | | |
|---------------------|-------|----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 14 |
|---------------------|-------|----|

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
総括研究報告書

血友病HIV感染者に対する癌スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立に関する研究

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

血友病 HIV 感染者は、感染から 30 年という長い経過を持ち、現在の生存患者は約 700 名で、平均年齢は 50 歳に近づきつつある。治療の進歩により、HIV 感染者の予後は劇的に改善し、加齢に伴う合併症が問題となるなか、エイズに関連しない悪性腫瘍（NADM：Non AIDS-Defining Malignancies）が、現在の HIV 感染者の死因の主要原因となっている。この問題点を克服するために血友病 HIV 感染者の癌スクリーニングと出血傾向のある患者に対する非侵襲的な治療法の確立を目指し 4 つの分担で行っている。分担 1 と 2 は、癌スクリーニング、分担 3 は、重粒子線治療、分担 4 は、HIV タンパクを用いた血液検査によるスクリーニングである。研究 1 年目として、順調に経過している。

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 |
| 永田尚義 | 東京医科大学医学部消化器内視鏡学分野 准教授 |
| 大野達也 | 群馬大学大学院医学系研究科 教授 |
| 石坂幸人 | 国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所 難治性疾患研究部 部長 |

においては、非観血的かつ非侵襲的は治療法を確立する必要性も高い。本研究では、従来の研究で明らかになってきたこれらの課題を克服する目的で、以下の 4 つの研究を実施する。

分担 1：血友病HIV感染者に対する癌スクリーニング法の確立に関する研究

分担 2：血友病HIV感染者に対する消化管の癌スクリーニングと治療に関する研究

分担 3：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

分担 4：HIVに関連する液性因子による血友病HIV感染者の癌スクリーニングの研究

A. 研究目的

血友病HIV感染者は、HIVに感染してから30年以上の長い経過を持つ点において、一般のHIV感染者とは一線を画す特徴を持つ。現在の生存者は700名前後であるが、平均年齢は50歳に近づきつつある。このため、HIV自体はコントロールできていても癌患者が散見されるようになってきている。平成28年度～30年度までに実施したFDG-PETを用いた癌スクリーニング研究でも、2年間で68例中6例に癌（腫瘍）が見つかり（有病率5.9%）、罹患率は2.9/100PYと予想以上に高率であった。この結果は、血友病HIV感染者に対する癌スクリーニングの重要性を示唆した。しかし、FDG-PETを用いたスクリーニングでは、全国施設への均霑化はできないため、一般施設でも実施可能なスクリーニング法の有用性を検討する課題が残った。一方、C型肝炎はほぼ全員治癒したものの、既に肝硬変に進行した患者は少なくなく、その中から今後肝臓癌の発生が危惧されている。特に、血友病患者に

B. 研究方法

分担 1：以下の 1-4 の検査結果から incidence を算出する前向き縦断研究である。1 年以上の間隔を置いて 2 回実施する。

1. 甲状腺から前立腺をカバーする胸腹部造影 CT 検査

2. 上部消化管内視鏡検査

3. 便潜血検査（免疫法/2 日法）

4. 腫瘍マーカー（AFP, CEA, PSA）

本研究で実施する CT 検査日より遡って 6 か月以内に、一般診療の中で上部消化管内視鏡検査が行われている場合には、その検査所見を本研究のデータとして使用する。

血友病 HIV 感染者における癌の incidence の算出には、先行研究で実施した癌スクリーニングのデータも利用する。また、複数の癌の発生も考えられるため、

先行研究にて癌の見つかった患者、癌治療中の患者も排除しない。なお、非観血的かつ非侵襲的治療法の確立として、分担3のみならず分担1においても、新たな治療法を模索する。

分担2：分担1と共通部分の消化管の癌スクリーニングに加え、観察研究も行う。観察研究では、死亡をアウトカムとした長期コホート研究を行い、死亡の累積発生率をKaplan-Meier methodを用いて算出した。さらに、一般人口と比較したHIV感染者の死亡リスクを算出するため、人口動態統計データベースを使用し、年齢、性別を調整した標準化死亡比(Standardized Mortality Rate: SMR)を算出した。さらに、HIV感染者における死亡リスク因子を同定するため、発癌物質(喫煙、アルコール)、肝炎ウイルス、sexual behavior、免疫状態(nadir CD4)、抗ウイルス薬使用、並存疾患などとの関与をhazard ratio(HR)で算出した。

分担3：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回法)

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、以下の線量分割を用いることも許容する。

○ 1回15.0Gy(RBE)、合計12回、総線量60.0Gy(RBE)(週4回法)

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。

分担4：分担研究者は、血中に検出されるウイルス蛋白質の中でも、特にゲノムDNA二重鎖切断活性を示すViral protein R(以下Vpr)に着目し、その検出系をELISA法で確立し、患者血液を解析した。その結果、血中ウイルス価が検出限界以下の症例においても、およそ22%にVprが検出されることが分かった。そこで、本課題では、HIV感染者の血中Vprをモニターすることで、Vprのがん化リスク因子としての可能性を明らかにする。分担1および2で実施される癌スクリーニングで癌が見つかった患者および、今まで血友病以外のHIV患者で癌の発生した患者の血中Vprを調べ、癌ではない患者と比較することにより発癌に対するVprの関与があるかどうかを検討する。

(倫理面への配慮)

すべての研究において、研究対象者に対する人権に配慮し、不利益・危険性の排除や説明と同意を十分にいき、文書同意を得た上で実施している。倫理

委員会承認番号(分担1/2: NCGM-G-003311、分担4: NCGM-G-003183)。分担3: 群馬大学倫理委員会(GUNMA1701)。

C. 研究結果

1年目として、4つの分担とも研究計画に沿い順調に経過している。それぞれの研究結果は、以下の通りである。

分担1：先行研究を改良した新規研究として癌スクリーニング新たに開始した。先行研究のFDG-PETを用いた癌スクリーニング研究では、2年間で68例中6例に癌(腫瘍)が見つかった。この結果は、血友病HIV感染者に対する癌スクリーニングの重要性を示唆した。しかし、偽陽性率も高く、検出感度、特異度とも高い検査の重要性が示唆され、今年度はスクリーニング方法を改良している。既に53名の登録を行い、CT28例、胃カメラ14名便潜血23名、腫瘍マーカー25名の検査を終え、プロトコールに沿ったスクリーニングの1回目をすべて終了したのは14名であった。現在までに癌が確定された例は無い。

分担2：日本人HIV感染者の長期follow-upデータを構築し、一般人口と比べ胃癌、大腸癌、肝臓癌、肺癌のリスクが高いことが判明した。これらの癌の発症および癌関連死を予防するプログラムの構築が必要であり、内視鏡検査およびCT検査を中心としたスクリーニングの体制確立が必要である。

分担3：「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」のプロトコールに則り、のべ10例の有効性と安全性を確認する予定である。重粒子線治療については現在先進医療Aとして実施されている統一治療方針に則り4回または12回照射のプロトコールを用いている。現在まで、のべ4例の有効性と安全性を確認した。これまでに重篤な有害事象はなく、照射部位の腫瘍再発も認められていない。

分担4：血友病HIV感染者におけるHIVウイルス蛋白質VprのELISA解析を行ったところ、55例中26例(47%)で陽性を認め、血友病以外のHIV感染者と比較(36%)して、高い割合でVprが検出された。

D. 考察

分担1/2：平成28年度~30年度に実施したFDG-PETを用いた癌スクリーニング研究でも、2年間で68例中6例に癌(腫瘍)が見つかり(有病率5.9%)、罹患率は2.9/100PYと高率であった。このことから、HIV感染者に対する癌スクリーニングの重要性は明らかであり、少なくとも血友病HIV感染者に対しては、癌スクリーニングを推奨すべきとの結

論に達した。しかし、FDG-PET を用いた癌スクリーニングでは、全国施設への均霑化はできないため、一般施設でも実施可能な癌スクリーニング法の有用性を検討する課題が残った。今回の検討では、偽陽性が少なく、全国どこでも実施可能な頸部から骨盤までをカバーしたCTと胃カメラを検査の柱とした。患者組み入れも順調であり、今後の成果が期待できる。前回の研究と合わせ長期の経過観察にて、より正確な癌の Incidence が明らかとなり、一般と比較した考察が可能になると思われる。

分担3：患者受け入れ前には放射線専門医、血液・感染症専門医、医事担当者、専門看護師を含む多職種カンファランスを行い、重粒子線治療中の凝固因子製剤および抗 HIV 治療（ART）の確実な継続・管理方法についても運用を確立することができた。

分担4：Vpr-ELISA 解析を行なった 230 例中 202 例は抗ウイルス薬投与により末梢血中ウイルス価が検出限界以下例で、そのうち 72 例（36%）で Vpr 陽性を認めた。これは潜伏感染細胞由来と考えられ、複製は抗ウイルス薬により阻害されているがウイルスタンパク質は産生可能な状態であることを示唆している。分泌された Vpr は非感染細胞に対しても作用し、ゲノム DNA 二重鎖切断や染色体異常、内在性

レトロエレメントの活性化といったがん化形質を示すことから、血中に検出される Vpr は、抗ウイルス療法下におけるがん化リスク因子の一つと考えられる。

E. 結論

血友病 HIV 感染者を対象とした癌スクリーニングと非侵襲的な治療法の確立に関する研究を行っている。現在までに新たな癌の確定例は無いが、今後もスクリーニングを継続し、正確な incidence の算出を目指す。また、それらの成果を癌スクリーニングの指針としてまとめる予定である。

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（別紙4）のとおり

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

血友病HIV感染者に対する癌スクリーニング法の確立に関する研究

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

先行研究でも3年間で癌スクリーニングを2回実施したが、今回より血友病 HIV 感染者に対する正確な癌の incidence を算出し、全国規模でのスクリーニング実施に向けた指針作成の目的で研究を実施している。1年目であるが、既に53名の登録を行い順調に進行している。

A. 研究目的

平成28年度～30年度までに実施したFDG-PETを用いた癌スクリーニング研究でも、2年間で68例中6例に癌（腫瘍）が見つかり（有病率5.9%）、罹患率は2.9/100PYと予想以上に高率であった。この結果は、血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニングの重要性を示唆した。一方で、疑陽性も12例あり、特異度に問題も残った。また、FDG-PETを用いたスクリーニングでは、全国施設への均霑化はできないため、一般施設でも実施可能なスクリーニング法の有用性を検討する課題が残った。そこで今回は、全国施設への均霑化も視野に広げ、より感度、特異度の高い方法の確立を目指して研究を実施することとなった。

B. 研究方法

以下の1-4の検査結果から incidence を算出する前向き縦断研究である。1年以上の間隔を置いて2回実施する。

1. 甲状腺から前立腺をカバーする胸腹部造影CT検査

2. 上部消化管内視鏡検査

3. 便潜血検査（免疫法/2日法）

4. 腫瘍マーカー（AFP, CEA, PSA）

本研究で実施するCT検査日より遡って6か月以内に、一般診療の中で上部消化管内視鏡検査が行われている場合には、その検査所見を本研究のデータとして使用する。

血友病 HIV 感染者における癌の incidence の算出には、先行研究で実施した癌スクリーニングのデータも利用する。また、複数の癌の発生も考えられるため、先行研究にて癌の見つかった患者、癌治療中の患者も排除しない。なお、非観血的かつ非侵襲的治療法の確立として、分担3のみならず分

担1においても、新たな治療法を模索する。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する人権に配慮し、不利益・危険性の排除や説明と同意を十分に行い、文書同意を得た上で実施している。倫理委員会承認番号（分担1/2：NCGM-G-003311）

C. 研究結果

初年度の今年は、研究プロトコルの作成、臨床研究登録（UMIN CTR ID：000038231）を行い、11月より患者リクルートを開始した。2020年3月末現在で、53名の登録を行った。このうち、CT終了者28名、胃カメラ14名、便潜血23名、腫瘍マーカー25名であり、すべての検査が終了しているのは14名である。今回も、70例程度のリクルートを予定しており、2020年前半で1回目のスクリーニングを終える予定である。現在まで癌の確定している症例はないが、CTで有症状4名おり、うち1名は以前なかった膵臓のIPMNが見つかっており、今後の膵臓癌への進展が危惧される。また、1名において肝の早期濃染があり、やはりフォローが必要である。便潜血も4例で陽性であり、今後大腸ファイバーを予定する。PSAは、2例で上昇しており、うち1例は上昇率が高く、今後前立腺癌の性差が必要である。また、前回の癌スクリーニングで膵臓癌が見つかった1例の術後再発に対し、非侵襲的な治療として癌免疫療法を試みている。

D. 考察

今回の癌スクリーニングも順調に実施されている。今回の検討では、偽陽性が少なく、全国どこでも実施可能な頸部から骨盤までをカバーしたCTと胃カメラを検査の柱とした。まだ途中経過であるが、疑い例は見つかっており、今後の精査の結果

が重要となる。HCV 治癒後の HCC は、以前からいわれており、注目すべき癌の一つではあるが、前回のスクリーニングから、膵臓の腫瘍が予想より多い。今回も膵臓癌の前癌状態といえる IPMN が見つかっており、早期診断の価値が高まる可能性がある。また、前回の研究と合わせ長期の経過観察にて、より正確な癌の Incidence が明らかとなり、一般と比較した考察が可能になると思われる。

E. 結論

2 期目の癌スクリーニングは、順調に経過している。以前無かった膵臓の IPMN が発見されており、今後のフォローが重要である。今回は、全国どこでも実施可能な胸腹部 CT と胃カメラを主体としており、血友病 HIV 感染者の癌スクリーニングの全国への一般化が可能となる。

F. 研究発表

- 1) Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Yu Z, Chikata T, Borghan M, Gatanaga H, Oka S, Sakai K, and Takiguchi M. Broad recognition of circulating HIV-1 by HIV-1-specific CTLs with strong ability to suppress HIV-1 replication. *J Virol* 93 (1). pii: e01480-18, 2019.
- 2) Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Tsuchiya K, Kikuchi Y, Mizokami M, Oka S, and Gatanaga H. Full-genome analysis of hepatitis C virus in Japanese and non-Japanese patients coinfecting with HIV-1 in Tokyo. *JAIDS* 80 (3): 350-357, 2019
- 3) 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 NeuroVirol* doi: 10.1007/s13365-018-0704-7, 2019.
- 4) Zou C, Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Hanke T, Takiguchi M. Effective Suppression of HIV-1 Replication by Cytotoxic T Lymphocytes Specific for Pol Epitopes in Conserved Mosaic Vaccine Immunogens. *J Virol* 93 (7): e02142-18, 2019.
- 5) Sun HY, Uemura H, Wong NS, Chan DPC, Wong BCK, Lin PH, Su LH, Hung CC, Oka S, Chang SY, and Lee SS. Molecular epidemiology of acute HCV infection in HIV-positive patients from Hong Kong, Taipei, Tokyo. *Liver Int* 19 (1): 65, 2019.
- 6) Matsunaga A, Oka M, Iijima K, Shimura M, Gatanaga H, Oka S, Ishizaka Y. A quantitative system for monitoring blood-circulating viral protein R of human immunodeficiency virus-1 detected a possible link with pathogenic indices.

- AIDS Res Hum Retroviruses. doi: 10.1089/AID.2019.0016. 2019.
- 7) Kulkarni S, Lied A, Kulkarni V, Rucevic M, Martin MP, Walker-Sperling V, Anderson SK, Ewy R, Singh S, Nguyen H, McLaren PJ, Viard M, Naranbhai V, Zou C, Lin Z, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M, Thio CL, Margolick J, Kirk GD, Goedert JJ, Hoots WK, Deeks SG, Haas DW, Michael N, Walker B, Gall SL, Chawdhury F, Yu XG, Carrington M. CCR5A S IncRNA variation differentially regulates CCR5, influencing HIV disease outcome. *Nat Immunol* 20(7) :824-834, 2019.
 - 8) Shiojiri D, Kinai E, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Combination of Clindamycin and Azithromycin as Alternative Treatment for Toxoplasma gondii Encephalitis. *Emerg Infect Dis* 25(4):841-843. 2019.
 - 9) Chikata T, Paes W, Akahoshi T, Partridge T, Murakoshi H, Gatanaga H, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Identification of Immunodominant HIV-1 Epitopes Presented by HLA-C*12:02, a Protective Allele, Using an Immunopeptidomics Approach. *J Virol*. 93(17). pii: e00634-19. 2019.
 - 10) Paes W, Leonov P, Partridge T, Chikata T, Murakoshi H, Frangou A, Brackenridge S, Nicastri A, Smith AG, Learn I, Li Y, Parker R, Oka S, Pellegrino P, Williams I, Haynes BF, McMichael AJ, Shaw GM, Hahn BH, Takiguchi M, Ternette N, and Borrow P. Contribution of proteasome-catalyzed peptide cis-splicing to viral targeting by CD8+ T cells in HIV-1 infection. *PNAS* 116(49): 24748-24759. doi: 10.1073/pnas.1911622116.
 - 11) Oka S, Ogata M, Takano M, Minamimoto R, Hotta M, Tajima T, Nagata N, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, the Cancer Screening in Hemophiliac/HIV Patient Study Group. Non-AIDS-defining malignancies in Japanese hemophiliacs with HIV-1 infection. *Global Health & Medicine* 1(1):49-54. 2019.
 - 12) Mizushima D, Takano M, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. High prevalence and incidence of rectal Chlamydia infection among men who have sex with men in Japan. *PLoS One* 14(12): e0220072. doi: 10.1371/journal.pone.0220072. 2019.
 - 13) Matsumoto S, Nguyen HDT, Nguyen DT, Van Tran G, Tanuma J, Mizushima D, Van Nguyen K, Oka S. The patient voice: a survey of worries and anxieties during health system transition in HIV services in Vietnam. *BMC Int Health Hum Rights* 20(1):1. doi: 10.1186/s12914-019-0221-7. 2020.
 - 14) Yanagawa Y, Nagashima M, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Yokoyama K, Shinkai T, Sadamasu K, Watanabe K. Seroprevalence of Entamoeba histolytica at a voluntary counselling and t

- esting centre in Tokyo: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 25;10(2):e031605. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031605. 2020.
- 15)Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, Oka S, Walmsley S, Bettacchi C, Brinson C, Philibert P, Lombaard J, St Clair M, Crauwels H, Ford SL, Patel P, Chounta V, D'Amico R, Vanveggel S, Dorey D, Cutrell A, Griffith S, Margolis DA, Williams PE, Parys W, Smith KY, Spreen WR. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 382(12):1124-1135. doi: 10.1056/NEJMoa1909512. 2020.
- 16)Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Uemura H, Tsuchiya K, Kikuchi Y, Mizokami M, Oka S, Gatanaga H. Full-genome analysis of hepatitis C virus in HIV-coinfected hemophiliac Japanese patients. *Hepato Res*. doi: 10.1111/hepr.13498. 2020.
- 17)Imai K, Kimura S, Kiryu Y, Watanabe A, Kinai E, Oka S, Kikuchi Y, Kimura S, Ogata M, Takano M, Minamimoto R, Hotta M, Yokoyama K, Noguchi T, Komatsu K. Neurocognitive dysfunction and brain FDG-PET/CT findings in HIV-infected hemophilia patients and HIV-infected non-hemophilia patients. *PLoS One* 15(3):e0230292. doi: 10.1371/journal.pone.0230292. 2020.
- 18)Oka S, Ikeda K, Takano M, Ogane M, Tanuma J, Tsukada K, and Gatanaga H. Pathogenesis, clinical course, and recent issues in HIV-1-infected Japanese hemophiliacs: a three-decade follow-up. *Global Health & Medicine*. 2 (1); 9-17, 2020.
- 19)Mizushima D, Dung NTH, Dung NT, Matsumoto S, Tanuma J, Gatanaga H, Trung NV, Kinh NV, Oka S. Dyslipidemia and cardiovascular disease in Vietnamese people with HIV on antiretroviral therapy. *Global Health & Medicine*. 2 (1); 39-43, 2020.
- 20)Takano M, Jagdagsuren D, Gombo E, Bat-Erdene B, Dorjgotov M, Galsanjamts N, Zayasaikhan S, Takaku M, Sugiyama M, Mizokami M, Ichikawa S, Oka S. Prevalence and incidence of HIV-1 infection in a community-based men who have sex with men (MSM) cohort in Ulaanbaatar, Mongolia. *Global Health & Medicine*. 2 (1); 33-38, 2020.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

血友病HIV感染者に対する消化管の癌スクリーニングと治療に関する研究

研究分担者 永田尚義
東京医科大学・医学部消化器内視鏡学分野・准教授

研究要旨 HIV感染者の10年間のfollow-upデータを構築し、癌のリスク因子を調べたところ、年齢、喫煙、輸血製剤感染、薬物使用者、HBV感染が独立したリスク因子であった。輸血製剤およびHBV感染がリスクであることから、血友病の患者の重点的な癌スクリーニングの重要性が再認識された。

A. 研究目的

日本人HIV感染者および血友病患者の癌発生率の実態、そのリスク因子は不明であるため明らかにする。

B. 研究方法

癌発生をアウトカムとした長期コホート研究を行い、癌の累積発生率をKaplan-Meier methodを用いて算出した。HIV感染者における癌のリスク因子を同定するため、発癌物質（喫煙、アルコール）、肝炎ウイルス、sexual behavior、免疫状態（nadir CD4）、抗ウイルス薬使用、並存疾患などとの関与をhazard ratio（HR）で算出した。

（倫理面への配慮）

本研究は、非侵襲性の観察研究である。データ収集および統計解析は倫理委員会の承認を得てから行っている。

C. 研究結果

1,001例のHIV感染者が解析対象。観察期間中央値8.5年の間に、NADCは61例（6%）であった。累積NADC発生率は5年で3.7%、10年で6.1%と見積もられた。一方、観察期間中央値9.1年のうち、死亡は76例（7.6%）に認めた。全死亡率は5年で5.9%、10年で7.5%と見積もられた。HIV感染者の標準化NADC罹患率は、胃癌（SIR 8.4）、大腸癌（SIR 9.3）、肝臓癌（SIR 24.3）、肺癌（SIR 4.9）において有意に増加していた。また、HIV感染者の標準化死亡率（SMR 21.2）、標準化癌関連死亡率（SMR 12.5）も共に有意に増加していた。

NADCの存在は、総死亡リスクを有意に上昇させた（age and sex adjusted HR 5.6 [95%CI, 3.3-9.4], $p < 0.001$ ）。

D. 考察

現在、日本人のHIV感染者における大規模長期予後データは存在しない。今回のデータは、今後、HIV感染者が高齢化していく中で、癌や併存疾患の早期発見と治療の重要性が再認識された結果であった。本研究の成果は、HIV感染者が長期的に健康で生活するための対策の基盤データなり得るだろう。また、本知見は、学術論文や診療ガイドライン作成の引用されること予想される。

E. 結論

日本人HIV感染者は、一般人口と比べ胃癌、大腸癌、肝臓癌、肺癌のリスクが高い。これらの癌の発症および癌関連死を予防するプログラムの構築が必要であり、内視鏡検査およびCT検査を中心としたスクリーニングの体制確立が必要である。昨年度よりこれらの検査体制が妥当であるかを前向きに検証中であり、今後知見を創出する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oka S, Ogata M, Takano M, Minamimoto R, Hotta M, Tajima T, Nagata N, sukada K, Katsuji Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, the Cancer Screening in Hemophiliac/HIV Patient Study Group. Non-AIDS-defining malignancies in Japanese hemophiliacs with HIV-1 infection. *Global Health & Medicine* 1(1):49-54, 2019.
- 2) Endo G, Nagata N. Corticosteroid-induced Kaposi's Sarcoma Revealed by Severe Anemia: A Case Report and Literature Review. *Intern Med* 59(5):625-631. doi: 10.2169/internalmedicine.3394-19, 2020.
- 3) 永田尚義, 岡慎一, 渡辺恒二, 西島健, 瀧永博之, 菊池嘉, 猪狩亨, 大久保栄高, 渡辺一弘, 横井千寿, 秋山純一, 山下裕之, 早川佳代子, 大曲貴夫, 木内英, 上村直実, 糸井隆夫, 河合隆. 免疫不全における消化管感染症. 消化器内視鏡 31巻増刊号, 31-50.

2. 学会発表

なし

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

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 大野達也
群馬大学大学院・医学系研究科・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の研究プロトコールを作成した。これまで4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

現在HIV及びHCV感染症は抗ウイルス治療の劇的な進歩により制御が可能となっている。一方1980年代に非加熱凝固因子製剤でHIV/HCV共感染に至った血友病患者においては、非代償性肝硬変を経て発症した肝細胞癌が今なお主要な死亡原因の一つとして問題となっている。とりわけ、切除非適応例に対する有効かつ低侵襲な治療は十分に確立されていない。重粒子線治療は従来のX線に比べ標的に対する生物効果に優れ、周囲の正常組織に対しても負担の少ない治療であり、現在は先進医療として実施されている。本研究では、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確認すること、また、低侵襲重粒子線治療照射法を確立することを目的としている。

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」のプロトコールに則り適格性を確認し、治療した。

（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

今年度は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。患者受け入れ前には放射線専門医、血液・感染症専門医、医事担当者、専門看護師を含む多職種カンファランスを行い、①治療中の凝固因子製剤および抗HIV治療（ART）の確実な継続・管理方法、②特定疾病と都道府県給付事業か

らなる複雑な算定方法などにつき、厚労省エイズ対策推進室とも綿密に協議しながら準備を行った。治療用固定具作成、治療計画CT撮影は問題なく実施可能で、重粒子線治療は予定医通り完遂できた。Grade 3以上の急性期有害反応は認められなかった。これまで治療部位からの再発は認められない。

D. 考察

これまでの登録者数は、のべ4例となり、治療の安全性に問題はないと考えられた。今後薬害血友病患者の長期生存・高齢化に伴い、肝細胞癌に限らず悪性腫瘍の診断と加療の機会は増えていくものと予想される。本症例は、薬害血友病患者であっても、入念な準備と専門的管理の下で安全に重粒子線治療を完遂可能であることを示すものである。

血友病/HIV/HCV共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療の臨床研究は世界で唯一、群馬大学にて実施されている。これは、大学に設置された重粒子線治療施設が未だドイツのハイデルベルグ大学、マールブルグ大学と群馬大学の3施設しかなく、血友病/HIVの治療と重粒子線治療を並列で行う実施体制がそもそも十分でないためと推測される。実施体制の確立についても力を入れて取り組む必要がある。

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のべ4例にて確認した。引き続き症例を積み重ねていく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shiba S, Shibuya K, Kawashima M, Okano N, Kaminuma T, Okamoto M, Kubota Y, Nakano T, Ohno T. Comparison of dose distributions when using carbon ion radiotherapy versus intensity-modulated radiotherapy for hepatocellular carcinoma with macroscopic

vascular invasion: A retrospective analysis. *Anticancer Res.* 40: 459-464, 2020.

- 2) Shiba S, Shibuya K, Katoh H, Kaminuma T, Miyazaki M, Kakizaki S, Shirabe K, Ohno T, Nakano T. A comparison of carbon ion radiotherapy and transarterial chemoembolization treatment outcomes for single hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study. *Radiat Oncol.* 14: 137, 2019.
- 3) Kubota Y, Katoh H, Shibuya K, Shiba S, Abe S, Sakai M, Yuasa D, Tsuda K, Ohno T, Nakano T. Comparison between bone matching and marker matching for evaluation of intra- and inter-fractional changes in accumulated dose of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol.* 37: 77-82, 2019.

2. 学会発表

- 1) 柳澤邦雄、渋谷圭、柴慎太郎、小川孔幸、石崎

芳美、北田陽子、伊藤敏広、松下修三、岡慎一、半田寛、大野達也。薬害HIV/HCV共感染血友病患者の肝細胞癌に対する重粒子線治療。

第33回エイズ学会(2019年11月27-29日、熊本)

- 2) 柴慎太郎、渋谷圭、柳澤邦雄、岡本雅彦、岡崎祥平、小松秀一郎、小川孔幸、半田寛、中野隆史、大野達也。血友病患者のHIV・HCV共感染で発症した肝細胞癌に対する重粒子線治療の初期経験。第32回日本放射線腫瘍学会(2019年11月21-23日、名古屋)

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

HIVに関連する液性因子による血友病HIV感染者の癌スクリーニングに関する研究

研究分担者 石坂 幸人
国立研究開発法人 国立国際医療研究センター・研究所難治性疾患研究部・部長

研究要旨 cART コントロール下でも局所的なウイルス複製領域（所謂、聖域 (sanctuary)）における持続的ウイルス蛋白質やサイトカインの産生が、HIV 感染者のがん化に関与している可能性が考えられる。HIV 感染者のうち、血友病と血友病以外の患者において末梢血中に存在するウイルス蛋白質 Vpr を測定することで、がん化リスク因子としても可能性を検証する。

A. 研究目的

血友病HIV感染者は、HIV感染から30年以上の経過とともに高齢となってがん患者が散見されるようになってきている。このHIV感染にともなうがん化のリスク因子を同定し、モニターすることで、がんを早期に発見し適切な治療を行うことが重要である。研究分担者は、HIV感染にともなう液性因子に着目した。HIVのアクセサリー蛋白質であるViral protein R（以下、Vpr）は、感染細胞により産生された後、分泌されて感染者末梢血中に存在し、非感染細胞においてもゲノムDNA二重鎖切断活性や内在性レトロエレメントの活性化や細胞周期異常といったがん化リスクを高める性質を示すことが明らかになっている。本研究では、血友病HIV感染者の末梢血中のVprをモニターすることで、がん化リスク因子としてのVprの可能性を検証することを目的とする。

B. 研究方法

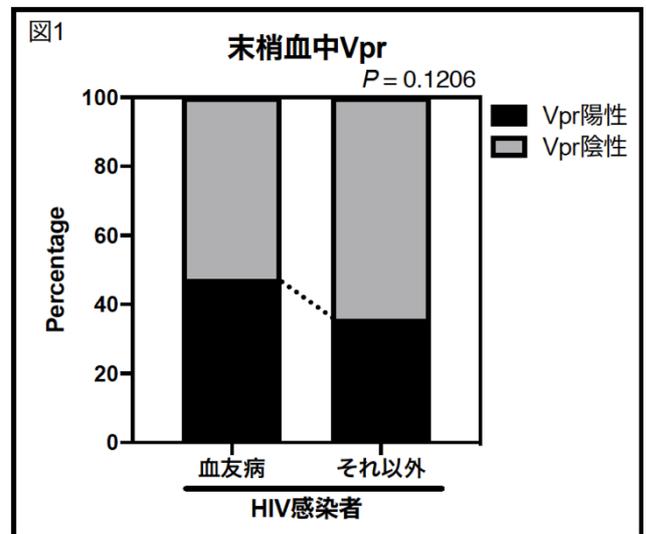
分担研究者は、先行研究において、HIV Vprに特異的なモノクローナル抗体の作出を行い、Vprに対するポリクローナル抗体との組み合わせで、HIV感染者末梢血中に分泌・循環しているVprを定量解析できるEnzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 系を確立した(Vpr-ELISA)。このシステムを用いて、血友病HIV感染者末梢血中のVprの有無をモニターし、血友病以外のHIV感染者と比較を行う。

（倫理面への配慮）

HIV感染者末梢血から分離された血清または血漿を用いて研究を行うが、研究用IDを付して匿名化を行った後、研究を行なっている。また、個人を特定できるような臨床上的の情報も保有していない。

C. 研究結果

先行して、血友病以外のHIV感染者末梢血における



Vpr-ELISA assayを行った。抗ウイルス療法 (cART) により血中ウイルス価が検出限界以下の202例中72例 (36%) でVpr陽性を認めた。これは潜伏感染細胞や局所的ウイルス複製領域由来であると考えられ、cARTコントロール下においてもウイルス蛋白質の産生は持続していることを示唆している。本研究にリクルートして同意が得られた55名の血友病HIV感染者についても、同様にVpr-ELISA解析を行った。その結果、26名(47%)でVpr陽性を認め、有意ではないが(Fisher exact test $P=0.1206$)血友病HIV感染者でVpr陽性率が高い傾向を示した(図1)。

D. 考察

リクルートした血友病HIV感染者の47%の患者末梢血中にウイルス蛋白質の一つであるVprがに検出されたことから、長期にわたる抗ウイルス療法でも感染ウイルスは潜伏状態または局所的複製状態で体内に残っていると考えられる。本研究で解析したVprは非感染細胞においてもゲノム二重鎖切断といったがん化形質を示すことから、抗ウイルス療法下

におけるがん化リスク因子の一つと考えられる。

E. 結論

血友病HIV感染者では血友病以外のHIV感染者と比較して、同等または高い割合で持続的なウイルス蛋白質Vprの産生が認められた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ueno M., Matsunaga A., Teratake Y., Ishizaka T. Retrotransposition and senescence in mouse heart tissue induced by vira protein R of human immunodeficiency virus-1. *Exp. Mol. Pathol.*, (2020), 114:104433.
2. Matsunaga A., Oka M., Iijima K., Shimura M.,

Gatanaga H., Oka S., Ishizaka Y. A quantitative system for monitoring blood-circulating viral protein R of human immunodeficiency virus-1 detected a possible link with pathogenic indices. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 35(7):660-663. 2019.

2. 学会発表

第42回 日本分子生物学会年会、福岡国際会議場・マリンメッセ福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし
3. その他：該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|---------------------------|--------|--------------------------------|-------|
| Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Yu Z, Chikata T, Borghan M, Gatanaga H, Oka S , Sakai K, Takiguchi M. | Broad recognition of circulating HIV-1 by HIV-1-specific CTLs with strong ability to suppress HIV-1 replication. | J Virol | 93 (1) | e01480-18. | 2019 |
| Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Tsuchiya K, Kikuchi Y, Mizokami M, Oka S , and Gatanaga H. | Full-genome analysis of hepatitis C virus in Japanese and non-Japanese patients coinfecting with HIV-1 in Tokyo. | JAIDS | 80 (3) | 350-357. | 2019 |
| 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 NeuroVirol | | doi: 10.1007/s13365-018-0704-7 | 2019 |
| Zou C, Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S , Hange T, Takiguchi M. | Effective Suppression of HIV-1 Replication by Cytotoxic T Lymphocytes Specific for Pol Epitopes in Conserved Mosaic Vaccine Immunogens. | J Virol | 93 (7) | e02142-18. | 2019. |
| Sun HY, Uemura H, Wong NS, Chan DPC, Wong BCK, Lin PH, Su LH, Hung C C, Oka S , Chang SY, and Lee S S. | Molecular epidemiology of acute HCV infection in HIV-positive patients from Hong Kong, Taipei, Tokyo. | Liver Int | 19 (1) | 65 | 2019. |
| Matsunaga A, Oka M, Iijima K, Shimura M, Gatanaga H, Oka S , Ishizaka Y. | A quantitative system for monitoring blood-circulating viral protein R of human immunodeficiency virus-1 detected a possible link with pathogenic indices. | AIDS Res Hum Retroviruses | | doi: 10.1089/AID.2019.0016. | 2019 |

| | | | | | |
|---|---|------------------|----------|---|-------|
| Kulkarni S, Lied A, Kulkarni V, Rucevic M, Martin MP, Walker-Sperling V, Anderson SK, Ewy R, Singh S, Nguyen H, McLaren P J, Viard M, Narabhai V, Zou C, Lin Z, Gatana H, Oka S , Takiguchi M, Thio CL, Margolick J, Kirk GD, Goedert JJ, Hoots WK, Deeks SG, Haas DW, Michael N, Walker B, Gall SL, Chawdhury F, Yu XG, Carrington M. | CCR5AS lncRNA variation differentially regulates CCR5, influencing HIV disease outcome. | Nat Immunol | 20 (7) | 824-834 | 2019. |
| Shiojiri D, Kinai E, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S . | Combination of Clindamycin and Azithromycin as Alternative Treatment for Toxoplasma gondii Encephalitis. | Emerg Infect Dis | 25 (4) | 841-843 | 2019 |
| Chikata T, Paes W, Akahoshi T, Partridge T, Murakoshi H, Gatana H, Ternette N, Oka S , Borrow P, Takiguchi M. | Identification of Immunodominant HIV-1 Epitopes Presented by HLA-C*12:02, a Protective Allele, Using an Immunopeptidomics Approach. | J Virol. | 93 (17) | e00634-19. | 2019 |
| Paes W, Leonov P, Partridge T, Chikata T, Murakoshi H, Frangou A, Brackenridge S, Nicastrì A, Smith AG, Learn I, Li Y, Parker R, Oka S , Pellegrino P, Williams I, Haynes BF, McMichael AJ, Shaw GM, Hahn BH, Takiguchi M, Ternette N, and Borrow P. | Contribution of proteasome-catalyzed peptide cis-splicing to viral targeting by CD8 ⁺ T cells in HIV-1 infection. | PNAS | 116 (49) | 24748-24759. doi: 10.1073/pnas.1911622116. | 2019 |

| | | | | | |
|---|--|-------------------------------------|------------------|---|-------------|
| <p>Oka S, Ogata M, Takano M, Minamimoto R, Hotta M, Tajima T, Nagata N, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H.</p> | <p>the Cancer Screening in Hemophilia/HIV Patient Study Group. Non-AIDS-defining malignancies in Japanese hemophiliacs with HIV-1 infection.</p> | <p>Global Health & Medicine</p> | <p>1(1)</p> | <p>49-54.</p> | <p>2019</p> |
| <p>Mizushima D, Takano M, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S.</p> | <p>High prevalence and incidence of rectal Chlamydia infection among men who have sex with men in Japan.</p> | <p>PLoS One</p> | <p>e0220072.</p> | <p>doi: 10.1371/journal.pone.0220072.</p> | <p>2019</p> |
| <p>Matsumoto S, Nguyen HDT, Nguyen DT, Tran G, Tanuma J, Mizushima D, Van Nguyen K, Oka S.</p> | <p>The patient voice: a survey of worries and anxieties during health system transition in HIV services in Vietnam.</p> | <p>BMC Int Health Hum Rights</p> | <p>20(1):1.</p> | <p>doi: 10.1186/s12914-019-0221-7.</p> | <p>2020</p> |
| <p>Yanagawa Y, Nagashima M, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Yokoyama K, Shinkai T, Sadamasu K, Watanabe K.</p> | <p>Seroprevalence of Entamoeba histolytica at a voluntary counselling and testing centre in Tokyo: a cross-sectional study.</p> | <p>BMJ Open.</p> | <p>10(2)</p> | <p>e031605. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031605.</p> | <p>2020</p> |
| <p>Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, Oka S, Walmsley S, Bettacchi C, Brinson C, Philibert P, Lombaard J, St Clair M, Crauwels H, Ford SL, Patel P, Chounta V, D'Amico R, Vanveggel S, Dorey D, Cutrell A, Griffith S, Margolis DA, Williams PE, Parys W, Smith KY, Spreen WR.</p> | <p>Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection.</p> | <p>N Engl J Med.</p> | <p>382 (12)</p> | <p>1124-1135. doi: 10.1056/NEJMoA1909512.</p> | <p>2020</p> |

| | | | | | |
|---|--|---------------------------|--------|--|------|
| Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Uemura H, Tsuchiya K, Kikuchi Y, Mizokami M, Oka S , Gatanaga H. | Full-genome analysis of hepatitis C virus in HIV-coinfected hemophiliac Japanese patients. | Hepato Res. | | doi: 10.1111/hepr.13498. | 2020 |
| Imai K, Kimura S, Kiryu Y, Watanabe A, Kinai E, Oka S , Kikuchi Y, Kimura S, Ogata M, Takano M, Minamimoto R, Hotta M, Yokoyama K, Noguchi T, Komatsu K. | Neurocognitive dysfunction and brain FDG-PET/CT findings in HIV-infected hemophilia patients and HIV-infected non-hemophilia patients. | PLoS One. | 15 (3) | e0230292. doi: 10.1371/journal.pone.0230292. | 2020 |
| Oka S , Ikeda K, Takano M, Oganuma M, Tanuma J, Tsukada K, and Gatanaga H. | Pathogenesis, clinical course, and recent issues in HIV-1-infected Japanese hemophiliacs: a three-decade follow-up. | Global Health & Medicine. | 2 (1) | 9-17. | 2020 |
| Mizushima D, Dung NTH, Dung NT, Matsumoto S, Tanuma J, Gatanaga H, Trung NV, Kinh NV, Oka S . | Dyslipidemia and cardiovascular disease in Vietnamese people with HIV on antiretroviral therapy. | Global Health & Medicine. | 2 (1) | 39-43. | 2020 |
| Takano M, Jagdagsuren D, Gombo E, Bat-Erdene B, Dorjgotov M, Galsanjamts N, Zayasaikhan S, Takaku M, Sugiyama M, Mizokami M, Ichikawa S, Oka S . | Prevalence and incidence of HIV-1 infection in a community-based men who have sex with men (MSM) cohort in Ulaanbaatar, Mongolia. | Global Health & Medicine. | 2 (1) | 33-38. | 2020 |
| Endo G, Nagata N . | Corticosteroid-induced Kaposi's Sarcoma Revealed by Severe Anemia: A Case Report and Literature Review | Intern Med | 59(5) | 625-631 doi: 10.2169/internalmedicine.3394-19 | 2020 |

| | | | | | |
|---|--|---------------------------|-------|---------|------|
| Shiba S, Shibuya K, Kawashima M, Okano N, Kaminuma T, Okamoto M, Kubota Y, Nakano T, Ohno T. | Comparison of dose distributions when using carbon ion radiotherapy versus intensity-modulated radiotherapy for hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: A retrospective analysis. | Anticancer Res | 40 | 459-464 | 2020 |
| Shiba S, Shibuya K, Katoh H, Kaminuma T, Miyazaki M, Kakizaki S, Shirabe K, Ohno T , Nakano T. | A comparison of carbon ion radiotherapy and transarterial chemembolization treatment outcomes for single hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study. | Radiat Oncol | 14 | 137 | 2019 |
| Kubota Y, Katoh H, Shibuya K, Shiba S, Abe S, Sakai M, Yuasa D, Tsuda K, Ohno T , Nakano T. | Comparison between bone matching and marker matching for evaluation of intra- and inter-fractional changes in accumulated dose of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma. | Radiother Oncol | 37 | 77-82 | 2019 |
| Ueno M., Matsunaga A., Teratake Y., Ishizaka T. | Retrotransposition and senescence in mouse heart tissue induced by vira protein R of human immunodeficiency virus-1. | Exp. Mol. Pathol. | 114 | 104433 | 2020 |
| Matsunaga A., Oka M., Iijima K., Shimura M., Gatanaga H., Oka S., Ishizaka Y. | A quantitative system for monitoring blood-circulating viral protein R of human immunodeficiency virus-1 detected a possible link with pathogenic indices. | AIDS Res Hum Retroviruses | 35(7) | 660-663 | 2019 |

令和2年 3 月 3 1 日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 國土 典宏



次の職員の平成31（令和元）年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) エイズ治療・研究開発センター・エイズ治療・研究開発センター長
(氏名・フリガナ) 岡 慎一・オカ シンイチ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立国際医療研究センター | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 林 由起子 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 永田 尚義・ナガタ ナオヨシ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 国際医療研究センター病院 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3 月 3 1 日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 国立大学法人群馬大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 平塚 浩士 印



次の職員の平成31（令和元）年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業
2. 研究課題名 血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立に関する研究 (19HB1003)
3. 研究者名 (所属部局・職名) 重粒子線医学推進機構 教授
(氏名・フリガナ) 大野 達也・オオノ タツヤ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立大学法人群馬大学 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月31日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 國土 典宏



次の職員の平成31（令和元）年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 エイズ対策政策研究事業

2. 研究課題名 血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 難治性疾患研究部・部長
(氏名・フリガナ) 石坂 幸人・イシザカ ユキヒト

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立国際医療研究センター | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。