

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2年度 総括研究報告書

研究代表者 岡 慎一

令和3(2021)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 ----- 1

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 ----- 7

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 ----- 9

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 ----- 12

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 ----- 15

5. 血友病 HIV 感染者における二重特異性抗体
に対応した新規検査系の開発
木内 英 ----- 19

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 22

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（実施研究課題名）

研究代表者 岡 慎一

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

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 つの分担で研究を行っている。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、分担 5 は、癌治療時に必要となる二重特異抗体に対応した新規凝固検査の開発である。研究 2 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
木内 英	東京医科大学医学部臨床検査医学分野 主任教授

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、血友病患者においては、非観血的かつ非侵襲的治療法

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 5 つの研究を実施する。

分担 1（岡）：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（永田）：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（大野）：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（石坂）：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

分担 5（木内）：血友病 HIV 感染者における二重特異性抗体に対応した新規凝固検査の開発研究

B. 研究方法

癌スクリーニングの有用性を検証する目的で、甲状腺・前立腺を含んだ胸腹部 CT スキャン、上部内視鏡と必要な場合の下部内視鏡を実施する。血友病 HIV 感染者は、癌の有病率が高いことは先行研究で明らかとなったが、さらに、分担 2 では、癌発症と死亡をアウトカムとした長期コホート研究を実施し、癌および死亡の累積発生率を算出した。また、一般人口と比較した HIV 感染者の癌の標準化罹患比（SIR）と標準化死亡比（SMR）を算出した。多変量解析から NDAM のリスク因子も同定した。分担 3 の研究は、先行研究からの継続であるが、血友病患者に対する重粒子線治療の有効性・安全性に関し症例を増やして検証する事を目的とする。分担 4 は、分担研究者の開発した HIV の Vpr を検出する ELISA を用い、血中の Vpr を測定したところ、血中で HIV が検出限界以

下に抑えられていても Vpr が検出できる患者が散見された。血中に存在する Vpr が、長い HIV 罹患期間を持つ血友病患者の易発癌性に関連するのかを明らかにしていく目的で、一般の HIV 患者も含め基礎検討を行う。また、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 5 では、血友病 HIV 感染者の高齢化で急速に普及する二重特異性抗体における、APTT に代わる新規凝固検査系を確立する。これにより、血友病患者の悪性腫瘍の手術治療における止血管理をより確実かつ安全なものとするを目的とする。

(倫理面への配慮)

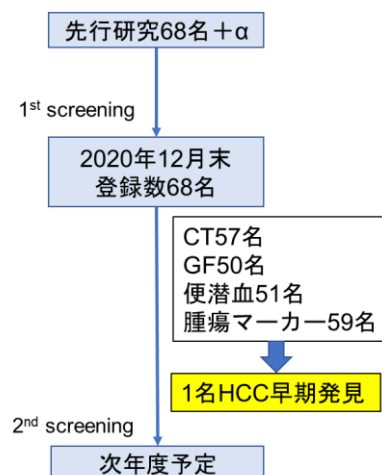
すべての研究において、研究対象者に対する人権に配慮し、不利益・危険性の排除や説明と同意を十分にいき、文書同意を得た上で実施している。倫理委員会承認番号(分担 1 / 2 : NCGM-G-003311、分担 3 : 群馬大学倫理委員会 (GUNMA1701)、分担 4 : NCGM-G-003183)。

C. 研究結果

分担 1 / 2 : 本研究は、先行研究 (PET を中心に 68 名に癌スクリーニングを実施) に続くものであるが、2020 年 12 月末時点で 68 名の登録を終えており、CT57 名、GF50 名、便潜血 51 名、腫瘍マーカー 59 名の検査を終えている。

このうち、CT では有所見者 5 名、GF では生検 2 例、便潜血陽性 7 名、腫瘍マーカー異常値 3 名であった。1 回目のすべての検査を終了しているのは 42 名で、今後 3 月末に向け全例実施予定である。異常所見、異常値のあったものに関しては、追加精査など適宜行っていく。今回のスクリーニングでさらに初期の HCC が発見され、外科的切除を実施でき、経過良好である。また、スクリーニング対象外ではあるが、口腔癌が 1 例発症している。

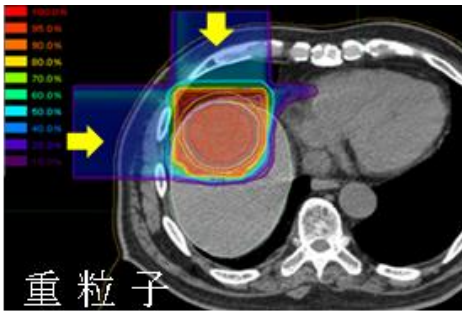
Pts flow of the cancer study



分担 2 では、さらに血友病を含む HIV 感染者 1100 名のコホートを作成し、過去 15 年間の長期データベースから、予後解析を行った。累積 NADM 発生率は 10 年で 6.1%と見積もられた。一般人口と比較し HIV 感染者で高リスクの癌は、胃癌 (SIR 8.4)、大腸癌 (SIR 9.3)、肝臓癌 (SIR 24.3)、肺癌 (SIR 4.9) であった。同観察期間で死亡は 76 例に認め、累積死亡率は 10 年で 7.6%と見積もられた。観察期間に NADM を認めた患者は、その後の死亡リスクが有意に上昇した (HR 3.4, $p < 0.001$)。一般人口と比較した HIV 感染者の標準化死亡比 SMR は 10.1 と有意に高値であり、予後が改善してきているとはいえ、未だ一般人口と同等レベルではないことが判明した。一方、NADM のリスク因子は、年齢増加、喫煙、血液製剤感染、薬物使用、HBV 感染と判明し、CD4、HIV ウイルス量、並存疾患は有意なリスク因子ではなかった。癌発見時に半数の患者が進行癌であり、癌診断時の年齢中央値は 57 歳と若年で、半数が 40 歳台であった。リスク因子を有する癌ハイリスクグループには、積極的なスクリーニング検査を実施する必要があると考えられた。

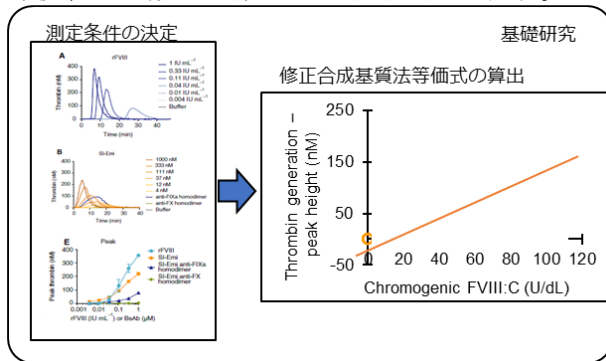
HIV感染者	1,100
Non-AIDS defining cancer (NADC)	61 (6.1%)
消化器癌	31(3.1%)
大腸癌	12
胃癌	11
肝臓癌	9
肺癌	8
ホジキン病	4
肛門管癌、口腔内癌	3
食道癌	3
膵癌、胆管癌、膀胱癌	2
皮膚癌、前立腺癌、甲状腺癌、乳癌	1

分担 3 では、2019 年度までにのべ 4 例が登録された。2020 年度の新規登録はないが、新型コロナウイルス感染症拡大の影響で、長距離の移動が制限されている可能性もあると考えている。引き続き既治療例の経過観察を紹介元の医療機関と連携し行っている。いずれの症例もグレード 3 以上の非血液有害事象はなく、出血傾向のある血友病感染者に対しても安全に実施できている。また、現在までのところ局所再発もみられていない。



分担4では、自身が作成したVpr-ELISAにより、血友病HIV患者と一般のHIV患者のVpr濃度を評価した。血友病HIV感染者末梢血中のVprは、リクルート済の55例中19例(34.5%)で陽性を認めた。これは血友病以外のHIV感染者691例中の陽性率約40%と同等であった。このVpr測定系は末梢血中のフリーのVprを検出しているのみで、HIV感染者の一部に認められる抗Vpr抗体が結合したVprは検出できていない可能性が考えられる。そこで、新たに、抗Vpr抗体を測定可能なELISA系を構築して、血友病以外のHIV感染者60例を測定したところ、23例(38.3%)で陽性が確認された。今後は、血中Vpr濃度の測定と同時に抗Vpr抗体も測定を行うことで、癌陽性者と血中Vprの関連性を検討していきたい。

分担5では、現在は基礎検討としてトロンビン生成試験をリファレンスとした合成基質法によるエミシズマブの凝固能想定のための等価式を算出している。今後、この数式を確立して臨床応用を行う。



D. 考察

2020年現在、血友病HIV患者は、約700名と推定されている。先行研究の結果から推定すると、全国で約40名の未発見の癌患者と、毎年約20名の新規癌患者が発生すると推定される。これは、平均年齢が約50歳である事を考えると極めて高い数字になる。今回既に2例の悪性腫瘍を検出しているが、先行研究における罹患率(2.9/100PY)を、より正確に算出できると期待される。HIV全体のNADMの予後に関する検討からも、NADMを有する患者の予後は、そうでない場合の3.4倍死亡率が高いことが示されている。HIV感染自身の予後は改善されているが、トータルとしての予後改善のためには、癌スクリーニングの重要性が示された。

血友病/HIV/HCV重感染患者における肝臓癌は進行が速く、予後不良の可能性が高い。また、観血的処置による出血合併症のリスクが高いため、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。これらの課題に対し、新たな低侵襲の治療方法として、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行っているが、先進医療としても実施されているものである。

Vprは、患者血中にフリーの形で存在し、非感染細胞内に輸送され、1) DNA二重鎖切断、2) レトロとランスポゾンの活性化や、3) 染色体分離異常といった様々な作用を示す。これらは、癌化のリスク要因として考えられることから、HIV感染者で認められる高い癌化率の誘因の一つになっている可能性が考えられる。

1. 2018年に承認されたエミシズマブは皮下注射型VIII因子類似作用を持つ抗体医薬であり、高齢化した患者において需要が高まっている。しかし、エミシズマブ使用下では従来の凝固検査(APTT)が著しく短縮することから、凝固モニタリングが不可能となる。悪性腫瘍に対する手術時や破たん出血時には、緊急的なFVIII製剤の追加投与が必要となるが、現時点で凝固モニタリングは不可能である。現在、抗エミシズマブ抗体を用いることで、インヒビター測定等の一部の検査は可能となっているが、時間と手間がかかり実用的ではない。エミシズマブ投与時の生体内の凝固機能(エミシズマブ+第VIII因子)を把握できない。そこでトロンビン生成試験をその代用として用い、近似する等価条件の探索を行っているが、ほぼ確立できそうである。これにより、エミシズマブ使用時の観血的手技においても安全に製剤補充が可能となることが期待される。

E. 結論

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は、コロナによる中断はあったが、順調に経過している。

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. 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*. 2019; 1(1):49-54.
2. 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.
3. Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and **Oka S**. Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with general population in Japan. *AIDS* 34; 913-921, 2020.
 4. Orkin C, Arasteh K, Hernández-Mora MG, 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*. 2020 Mar 19;382(12):1124-1135.
 5. 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. *PONE* 15(3): e0230292, 2020.
 6. Yanagawa Y, Shimogawara R, Endo T, Fukushima R, Gatanaga H, Hayasaka K, Kikuchi Y, Kobayashi T, Koga M, Koibuchi T, Miyagawa T, Nagata A, Nakata H, **Oka S**, Otsuka R, Sakai K, Shibuya M, Shingyochi H, Tsuchihashi E, Watanabe K, and Yagita K. Utility of the rapid antigen detection test, E. HISTOLYTICA QUIK CHEK, for the diagnosis of *Entamoeba histolytica* infection in non-endemic situations. *J Clin Microbiol* 58(11); e01991-20, 2020.
 7. Nagai R, Kubota S, Ogata M, Yamamoto M, Tanuma J, Gatanaga H, Hara H, **Oka S**, Hiroi Y. Unexpected high prevalence of severe coronary artery stenosis in Japanese hemophiliacs living with HIV-1. *Global Health and Medicine* 2(6): 367-373, 2020.
 8. Mizushima D, Takano M, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and **Oka S**. Efficacy of doxycycline 100 mg twice daily for 7 days and azithromycin 1 g single dose for the treatment of rectal *Chlamydia trachomatis* infection among men who have sex with men. *J Antimicrob Chemother* 76(2); 4495-498, 2021.
 9. Yanagawa Y, Nagata N, Yagita K, Watanabe K, Okubo E, Kikuchi Y, Gatanaga H, **Oka S**, and Watanabe K. Clinical features and gut microbiome of asymptomatic *Entamoeba histolytica* infection. *Clin Infect Dis* 2020; (in press)
 10. Orkin C, **Oka S**, Philibert P, Brinson C, Bassa A, Gusev D, Degen O, García JG, Morel EB, Tan D, D'Amico R, Dorey D, Math M, Griffith S, Thiagarajah S, Clair MS, Solingen-Ristea RV, Crauwels H, Ford SL, Patel P, Chounta V, Vanveggel S, Cutrell A, Eygen VV, Vandermeulen K, Margolis DA, Smith KY, Spreen WR. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the randomized, open-label, Phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV* 8: e185-196, 2021.
- (研究分担者：永田尚義)
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. Yanagawa Y, Nagata N, Oka S, et al. Clinical features and gut microbiome of asymptomatic *Entamoeba histolytica* infection. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 21;ciaa820. doi: 10.1093/cid/ciaa820
- (研究分担者：大野達也)
1. Okazaki S, Shibuya K, Shiba S, Okamoto M, Miyasaka Y, Osu N, Kawashima M, Kakizaki S, Araki K, Shirabe K, Ohno T. Carbon Ion Radiotherapy for Patients with Hepatocellular Carcinoma in the Caudate Lobe. *Hepatol Res*. 2020 Nov 24. doi: 10.1111/hepr.13606.
 2. Shiba S, Wakatsuki M, Ohno T, Nakano T. Differences in Linear Energy Transfer Affect Cell-killing and Radiosensitizing Effects of Spread-out Carbon-ion Beam. *Anticancer Res*. 2020 Oct;40(10):5497-5502. doi: 10.21873/anticancer.14561.
 3. Shiba S, Shibuya K, Okamoto M, Okazaki S, Komatsu S, Kubota Y, Nakano T, Ohno T. Clinical impact of Hypofractionated carbon ion radiotherapy on locally advanced hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol*. 2020 Aug 4;15(1):195. doi: 10.1186/s13014-020-01634-z.
- (研究分担者：石坂幸人)
1. Ueno M, Matsunaga A, Teratake Y, Ishizaka Y. Retrotransposition and senescence in mouse heart tissue by viral protein R of

human immunodeficiency virus-1. *Exp. Mol Pathol.* 114:104433. 2020.

2021 May;121(5):603-615. doi:
10.1055/s-0040-1721385. Epub 2020 Nov 30.
PMID: 33254277

2. Makoto Inada, Masahiro Ishikane, Mari Terada, Akihiro Matsunaga, Kenji Maeda, Kiyoto Tsuchiya, Kenji Miura, Yu Sairenji, Noriko Kinoshita, Mugen Ujiie, Satoshi Kutsuna, Yukihito Ishizaka, Hiroaki Mitsuya, Norio Ohmagari. Asymptomatic COVID-19 re-infection in a Japanese male by elevated half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) of neutralizing antibodies. *Journal of Infection and Chemotherap*, in press.
3. Kutsuna S, Asai Y, Matsunaga A, Kinoshita N, Terada M, Miyazato Y, Nakamoto T, Suzuki T, Saito S, Endo M, Kanda K, Maeda K, Takasaki J, Hojo M, Ishizaka Y, Norio Ohmagari N. Factors associated with anti-SARS-CoV-2 IgG antibody production in patients convalescing from COVID-19. *J. Infect. Phram.* In press.
4. 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*. Jul;35(7):660-663, 2019.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
なし

(研究分担者 : 木内 英)

1. Chikasawa Y, Kinai E. Safety and blood loss in spinal surgery for haemophiliacs: Case series of Japanese haemophiliacs. *Haemophilia*. 2021 Jan;27(1):e143-e146. doi: 10.1111/hae.14103. Epub 2020 Jul 22.
2. Shinozawa K, Kinai E, Fukutake K. Genetic analysis of carrier status in female members of Japanese hemophilia families. *J Thromb Haemost.* 2021 doi: 10.1111/jth.15301. Online ahead of print.PMID: 33760382
3. Tamura A, Shinozawa K, et al. Early elevation of factor IX level in Japanese brothers with Haemophilia B Leyden who are carrying c. -35 g > a mutations in the promoter region of F9. *Haemophilia*.2021 Jan 11. doi: 10.1111/hae.14248. Online ahead of print. PMID: 33427373 No abstract available.
4. Shinozawa K, Yada K, Kojima T, Nogami K, Taki M, Fukutake K, Yoshioka A, Shirahata A, Shima M; study group on JAPAN HEMOPHILIA INHIBITOR STUDY (J-HIS). Spectrum of F8 Genotype and Genetic Impact on Inhibitor Development in Patients with Hemophilia A from Multicenter Cohort Studies (J-HIS) in Japan. *Thromb Haemost.*

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

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を実施中である。研究 2 年目として、順調に経過している。

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目的で本研究を実施している。

B. 研究方法

癌スクリーニングの有用性を検証する目的で、甲状腺・前立腺を含んだ胸腹部造影 CT スキャン、上部内視鏡と必要な場合の下部内視鏡、CEA、AFP、PSA の腫瘍マーカー 3 種、便潜血 2 回を実施している。造影剤が不可な場合には、甲状腺エコーと感エコーを追加している。これらのスクリーニングで異常がでた場合には、以後は保険診療としての精査を行っている。

（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（NCGM-G-003311）。

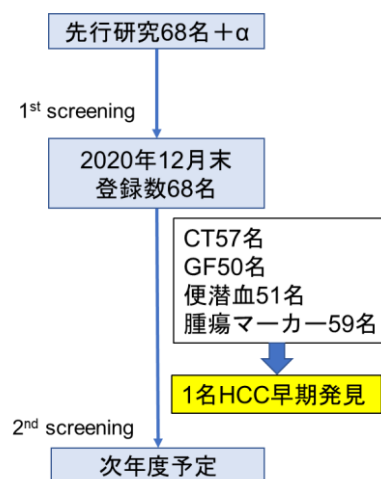
C. 研究結果

分担 1 / 2 : 本研究は、先行研究（PET を中心に 68

名に癌スクリーニングを実施）に続くものであるが、2020 年 12 月末時点で 68 名の登録を終えており、CT57 名、GF50 名、便潜血 51 名、腫瘍マーカー 59 名の検査を終えている。

このうち、CT では有所見者 5 名、GF では生検 2 例、便潜血陽性 7 名、腫瘍マーカー異常値 3 名であった。1 回目のすべての検査を終了しているのは 42 名で、今後 3 月末に向け全例実施予定である。異常所見、異常値のあったものに関しては、追加精査など適宜行っていく。今回のスクリーニングでさらに初期の HCC が発見され、外科的切除を実施でき、経過良好である。また、スクリーニング対象外ではあるが、口腔癌が 1 例発症している。

Pts flow of the cancer study



D. 考察

2020 年現在、血友病 HIV 患者は、約 700 名と推定されている。先行研究の結果から推定すると、全国で約 40 名の未発見の癌患者と、毎年約 20 名の新規癌患者が発生すると推定される。これは、平均年齢

が約 50 歳である事を考えると極めて高い数字になる。先行研究で得られたこれらの結果は、論文 1 に報告し、癌スクリーニングの重要性を提言した。今回は、全国均霑化を目指したどこでの実施可能なスクリーニングを実施中であるが、既に 2 例の悪性腫瘍を検出している。今回の研究が進むことにより、先行研究における罹患率 (2.9/100PY) を、より正確に算出できると期待される。HIV 全体の NADM の予後に関する検討からも、NADM を有する患者の予後は、そうでない場合の 3.4 倍死亡率が高いことが示されている。HIV 感染自身の予後は改善されているが、トータルとしての予後改善のためには、癌スクリーニングの重要性が示された。

E. 結論

血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニング研究は、コロナによる中断はあったが、順調に経過している。

G. 研究発表

1. 論文発表

(研究代表者：岡 慎一)

1. 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*. 2019; 1(1):49-54.

2. Takano M, Jagdagsuren D, Gombo E, Bat-Erdene B, Dorjgotov M, Galsanjams 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.

3. Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and Oka S. Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with general population in Japan. *AIDS* 34; 913-921, 2020.

4. Orkin C, Arasteh K, Hernández-Mora MG, 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*. 2020 Mar 19;382(12):1124-1135.

5. 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. *PONE* 15(3): e0230292, 2020.

6. Yanagawa Y, Shimogawara R, Endo T, Fukushima R, Gatanaga H, Hayasaka K, Kikuchi Y, Kobayashi T, Koga M, Koibuchi T, Miyagawa T, Nagata A, Nakata H, Oka S, Otsuka R, Sakai K, Shibuya M, Shingyochi H, Tsuchihashi E, Watanabe K, and Yagita K. Utility of the rapid antigen detection test, E. HISTOLYTICA QUIK CHEK, for the diagnosis of *Entamoeba histolytica* infection in non-endemic situations. *J Clin Microbiol* 58(11); e01991-20, 2020.

7. Nagai R, Kubota S, Ogata M, Yamamoto M, Tanuma J, Gatanaga H, Hara H, Oka S, Hiroi Y. Unexpected high prevalence of severe coronary artery stenosis in Japanese hemophiliacs living with HIV-1. *Global Health and Medicine* 2(6): 367-373, 2020.

8. Mizushima D, Takano M, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. Efficacy of doxycycline 100 mg twice daily for 7 days and azithromycin 1 g single dose for the treatment of rectal *Chlamydia trachomatis* infection among men who have sex with men. *J Antimicrob Chemother* 76(2); 4495-498, 2021.

9. Yanagawa Y, Nagata N, Yagita K, Watanabe K, Okubo E, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S, and Watanabe K. Clinical features and gut microbiome of asymptomatic *Entamoeba histolytica* infection. *Clin Infect Dis* 2020; (in press)

10. Orkin C, Oka S, Philibert P, Brinson C, Bassa A, Gusev D, Degen O, García JG, Morel EB, Tan D, D'Amico R, Dorey D, Math M, Griffith S, Thiagarajah S, Clair MS, Solingen-Ristea RV, Crauwels H, Ford SL, Patel P, Chounta V, Vanveggel S, Cutrell A, Eygen VV, Vandermeulen K, Margolis DA, Smith KY, Spreen WR. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the randomized, open-label, Phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV* 8: e185-196, 2021.

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、癌のリスクおよび死亡リスク因子を調べた。癌リスクは、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り、死亡リスクは癌患者で高い結果であった。血友病患者は輸血製剤やHBV感染率が高く、重点的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、死亡率の実態、そのリスク因子は不明である。HIV感染者における癌種の特徴やがん発生疫学、および長期予後との関連を明らかにし、スクリーニング体制の確立の基盤となるデータを提供することを目的とする。

B. 研究方法

癌発生および死亡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、死亡のるい席発生率をKaplan-Meier methodを用いて算出した。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

観察期間中央値9年の間に、Non-AIDS defining cancer (NADC)は61例 (6.1%) に認めた。累積NADC発生率は5年で3.7%、10年で6.4%、15年で8.8%と見積もられた。

一般人口と比較した標準化癌罹患率を算出すると、HIV感染者でより有意に発症率が高い癌は、胃癌、大腸癌、肝臓癌、肺癌と判明した。

NADCのリスク因子は、多変量解析で、年齢上昇、喫煙者、血液製剤感染、薬物使用、HBV感染と分かった。CD4やHIVウイルス量、並存疾患は有意な癌リスク因子とはならなかった。

発見時の癌のstageは、約半数 (49.2%) の患者でstage III or IVの進行癌であった。癌診断時の年齢中央値は57歳と若年であり、51%が40歳台であった。癌診断時にすべての患者 (100%) で抗HIV薬がすでに投与されていた。

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。累積死亡率は5年で5.1%、10年で7.6%、15年で11.3%と見積もられた。NADCの存在は、その後の死亡リスクを有意に上昇させた (Hazard ratio 3.4 [95%CI, 2.0-6.0], $p < 0.001$) 。

D. 考察

欧米やアジアのデータでも大腸癌、肝臓癌、肺癌は、HIV感染者がリスクであることが報告されているが、胃癌のデータはこれまでになく、日本の特徴であるといえる。上記4つの癌は、日本の癌罹患率、死亡率の上位データと一致していることから、HIV感染者においても非感染者同様な癌スクリーニング検査を行う必要があると考えられる。日本では、CT、内視鏡、超音波、腫瘍マーカーなどの癌早期発見のための検査が比較的安価で容易に病院で検査可能なため、これらを組み合わせた定期的なスクリーニングプログラムが重要と考えられる。多変量解析の結果から、喫煙者、血液製剤感染者、薬物使用者、HBV感染者は重点的な癌スクリーニングのよい適応となり得る。年齢は40歳が一つの目安になると考えられた。

E. 結論

日本人 HIV感染者の長期癌発症リスクおよび死亡リスクを明らかにした。HIV感染者の癌関連死予防を目指すプログラムの構築が必要であり、内視鏡検査、CT検査を中心としたスクリーニングの体制確立が重要と考えられる。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、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) Yanagawa Y, Nagata N, Oka S, et al. Clinical features and gut microbiome of asymptomatic *Entamoeba histolytica* infection. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 21;ciaa820. doi: 10.1093/cid/ci

aa820

4) 永田尚義, 岡慎一, 渡辺恒二, 西島健, 湯永博之, 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, 2019.

5) 永田尚義, 岡原 昂輝, 島田 高幸, 湯永 博之, 岡 慎一, 岩田 英里, 杉本 光繁, 一宮 匡, 班目明, 福澤 誠克, 糸井 隆夫, 上村 直実, 河合 隆. 潰瘍性大腸炎患者におけるサイトメガロウイルス

感染と粘膜PCR法の有用性. 潰瘍 47巻 Page51-62. 2020.

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

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) Okazaki S, Shibuya K, Shiba S, Okamoto M, Miyasaka Y, Osu N, Kawashima M, Kakizaki S, Araki K, Shirabe K, Ohno T. Carbon Ion Radiotherapy for Patients with Hepatocellular Carcinoma in the Caudate Lobe. *Hepatol Res.* 2020 Nov 24. doi: 10.1111/hepr.13606.

2) Shiba S, Wakatsuki M, Ohno T, Nakano T. Differences in Linear Energy Transfer Affect Cell-killing and Radiosensitizing Effects of Spread-out Carbon-ion Beam. *Anticancer Res.* 2020 Oct;40(10):5497-5502. doi: 10.21873/anticancer.14561.

3) Shiba S, Shibuya K, Okamoto M, Okazaki S, Komatsu S, Kubota Y, Nakano T, Ohno T. Clinical impact of Hypofractionated carbon ion radiotherapy on locally advanced hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol.* 2020 Aug 4;15(1):195. doi: 10.1186/s13014-020-01634-z.

2. 学会発表

1) 渋谷圭、加藤弘之、柴慎太郎、岡崎 祥平、岡本雅

彦、新木 健一郎、柿崎 暁、調 憲、大野 達也。
消化管に近接した肝癌に対する重粒子線治療の安全性。第33回日本放射線腫瘍学会学術大会。2020年10月

- 2) Ohno.T. Advanced cancer therapy with carbon ion beams at Gunma University. Joint Symposium between Indonesia and Japan on Nuclear Applications . Tokyo,Japan. (Web講演) 11thNov,2020.
- 3) Ohno.T. Advanced radiotherapy with carbo

n-ions. AOS 2020 Manila The first Asian Oncology Society Virtual Conference. Manila. (Web講演) 1st Dec,2020.

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 |

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と非侵襲的治療法の確立に関する研究

研究分担者氏名：石坂 幸人

所属機関名・部署・職名：国立研究開発法人 国立国際医療研究センター
難治性疾患研究部・部長

研究要旨 抗ウイルス療法(cART)の普及と共に AID 関連癌の罹患率の大幅な減少など、患者予後は著しく改善したが、一定割合残る AIDS 関連癌に加えて非 AIDS 関連癌罹患が顕在化してきている。我々は、cART コントロール下でも患者末梢血中に存在するウイルス蛋白の一つである Vpr に着目し、その DNA 損傷作業から癌化リスク因子としての可能性を検証した。癌を発症した HIV 患者の、半数以上で Vpr 陽性を認め、癌でない HIV 患者と比較して有意に高いことを見出した。さらに、胃癌や大腸癌、リンパ腫といった癌で高い Vpr 陽性率を認め、特定の種類の癌でのリスク因子の可能性が示唆された。長い HIV 罹患期間を持ち、高い発癌率を示す血友病患者における Vpr 陽性率は、血友病でない HIV 患者と同等であったが、上記の理由から Vpr 陽性を認めた血友病患者のフォロー診療における特定の種類の癌の早期発見・早期治療が重要であると考えられる。

A. 研究目的

HIV に対する cART が奏功し、HIV 感染者の予後は著しく改善され、生存率が大幅に増加した。cART 導入後は、主たる死因であった(AIDS)に関連したカポジ肉腫・非ホジキンリンパ腫・子宮頸癌の罹患率は大幅に減少したが下げ止まり、cART コントロール下においても依然として一定の罹患率を示しているのに加えて、AIDS とは関連しない肺癌・乳癌・大腸癌・前立腺癌などの罹患率が非感染者と比較して高いことが明らかになってきた。HIV 感染者における癌は、非感染者より若年での発症が多く、診断時に進んだ癌のステージであることも特徴となっている。その誘因として、cART によるコントロール下であっても十分な濃度の薬物が到達出来ず局所的にウイルスの複製・感染が起こっている所謂「聖域(Sanctuary)」が形成され、ここで持続的に産生されるウイルス蛋白や

サイトカインが、癌化に関与している可能性が考えられる。我々は、血中に検出されるウイルス蛋白の中でも、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、患者末梢血を解析した。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、血中 Vpr 陽性が長い HIV 罹患期間を持つ血友病患者の高発癌性に関連する可能性の真偽を明らかにすることを目的として、血友病 HIV 患者だけでなく一般の HIV 感染者の血中 Vpr を解析することで、Vpr の癌化リスク因子としての可能性を明らかにする。

B. 研究方法

先行研究において、HIV 感染者の末梢血中にフリーに存在する HIV-1 Vpr を検出定量可能な ELISA システム(Vpr-ELISA)を確立した。この Vpr-ELISA

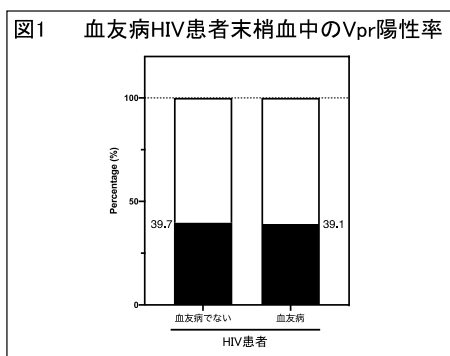
を用いて、血友病 HIV 感染者の Vpr 定量測定を行い、血中 Vpr と癌化との関連性について解析を行う。同時に ACC バイオバンクに保存されている血友病以外の HIV 感染者で癌を発症した患者または癌でない HIV 感染者の血清中の Vpr 定量測定を行い、癌化との関連性について解析を行う。

(倫理面への配慮)

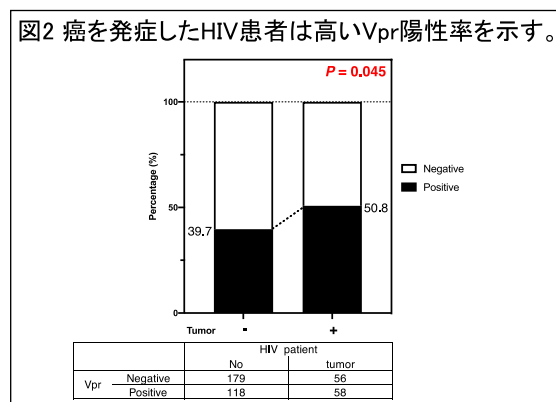
本課題は厚生労働省の定める「医学研究に関する指針」の「ヒト組織を用いた研究開発の在り方」に該当する。解析対象検体の臨床情報の収集を行うにあたって、提供者個人が特定されない情報のみ研究開発に用いている。ACC バイオバンク検体の使用にあたって、バイオバンク検体利用審査の承認、ならびに国立国際医療研究センター患者検体倫理委員会に申請、承認を得ている。人の臨床試料を用いる場合は、インフォームドコンセントなど十分配慮している。HIV 感染検体を用いた実験については、既に大臣確認実験承認（17 国文科振 68 号）を得ており、P3 に対応する高度安全検査室で実験を施行している。

C. 研究結果

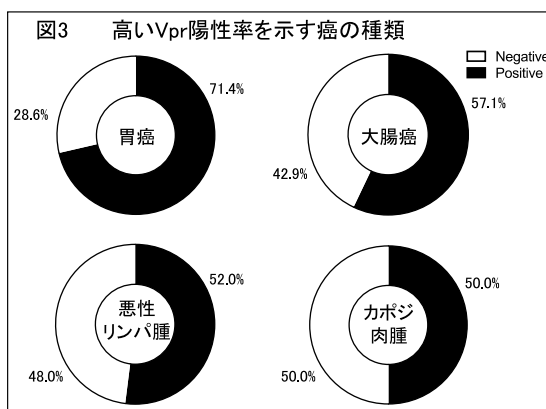
先行研究で確立した Vpr-ELISA の測定手順の最適化を行うことで、37 pg/mL だった検出感度を 15 pg/mL まで上げることが出来た。この測定条件を用いて、HIV 感染者 297 例について末梢血中の Vpr を解析したところ、約 40%で Vpr が検出された(図 1)。現時点でリクルート済の血友病 HIV 感染者の血清を用いて Vpr-ELISA 解析を行ったところ、約 40%で陽性を認め、血友病でない HIV 感染者と同等の陽性率であった(図 1)。



これらの血友病 HIV 感染者 69 名のうち、癌患者は 2 名であり、癌化との関連性解析のためには検体数が不十分である。そこで、ACC バイオバンクに保管されている HIV 感染者(血友病でない)で癌を発症した 114 例に対して Vpr-ELISA 解析を行った。結果は、58 例(50.8%)で Vpr 陽性を認め、癌発症 HIV 感染者では有意に Vpr 陽性が多かった (Fisher exact test $P=0.045$) (図 2)。



癌の種類別に見ると、Vpr 陽性率は胃癌で最も高く 71.4% (7 例中 5 例)、次いで大腸癌(57.1%, 14 例中 8 例)、悪性リンパ腫(52.0%, 25 例中 13 例)、カポジ肉腫(50.0%, 22 例中 11 例)であった(図 3)。



また、症例数は少ないが、咽頭癌(66.7%, 3 例中 2 例)、ホジキンリンパ腫(50.0%, 4 例中 2 例)も高い Vpr 陽性率を示した。一方で、肝臓癌(4 例中 4 例で陰性)や皮膚癌(2 例中 2 例で陰性)では Vpr 陽性 HIV 感染者は確認されなかった。

D. 考察

血友病 HIV 患者の末梢血中 Vpr 陽性率は、血友病でない HIV 感染者と同等であり、血友病 HIV 患者における高発癌率を説明するものでは無かった。一方で、バイオバンクに保存されている癌を発症した HIV 患者末梢血中の Vpr 陽性率は有意に高く、末梢血中の HIV-1 Vpr と癌の関連性を示した。様々な癌の種類の中でも、胃癌・大腸癌・悪性リンパ腫・カポジ肉腫などで Vpr 陽性率が高いことから、癌の種類ごとに異なる可能性が示唆された。このことから、血友病 HIV 患者において、癌の種類を考慮して解析を行う必要が有ると考えられる。一方で、Vpr 陽性をしめした 40%の血友病 HIV 患者に対して、定期的に末梢血中の Vpr 量をモニターするなど、癌化リスクを注視することが重要と考えられる。

E. 結論

HIV 感染者末梢血中の HIV-1 Vpr は、胃癌や大腸癌、リンパ腫といった癌において高い陽性率を示すことから、特定の種類の癌でのリスク因子と考えられる。血友病 HIV 患者全体としては、血友病でない HIV 患者と変わらない Vpr 陽性率であったが、Vpr 陽性をしめした約 40%の患者における、特定の種類の癌を対象とした早期発見・早期治療は重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueno M, Matsunaga A, Teratake Y, Ishizaka Y. Retrotransposition and senescence in mouse heart tissue by viral protein R of human immunodeficiency virus-1. *Exp. Mol Pathol.* 114:104433. 2020.
- 2) Makoto Inada, Masahiro Ishikane, Mari Terada, Akihiro Matsunaga, Kenji Maeda, Kiyoto Tsuchiya, Kenji Miura, Yu Sairenji, Noriko Kinoshita, Mugen Ujiie, Satoshi Kutsuna, Yukihiro Ishizaka, Hiroaki Mitsuya, Norio Ohmagari. Asymptomatic COVID-19 re-infection in a Japanese male by elevated half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) of neutralizing antibodies. *Journal of Infection and Chemotherap*, in press.
- 3) Kutsuna S, Asai Y, Matsunaga A, Kinoshita N, Terada M, Miyazato Y, Nakamoto T, Suzuki T, Saito S, Endo M, Kanda K, Maeda K, Takasaki J, Hojo M, Ishizaka Y, Norio Ohmagari N. Factors associated with anti-SARS-CoV-2 IgG antibody production in patients convalescing from COVID-19. *J. Infect. Phram.* In press.
- 4) 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.* Jul;35(7):660-663, 2019.

2. 学会発表

- 1) 石坂 幸人. Transient suppression of PD-1 by artificial transcription regulators, 石坂幸人, 第 79 回日本がん学会学術総会、2020 年、広島。

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

該当なし

血友病HIV感染者における二重特異性抗体に対応した新規凝固検査の開発研究（実施研究課題名）

研究分担者 木内 英
東京医科大学・臨床検査医学分野・主任教授

研究要旨 血友病 A 治療薬である二重特異性抗体（エミシズマブ）では従来の凝固検査が不正確となるが、代替検査がないため出血時や手術中のモニタリングができず、癌治療の障害となっている。本研究ではエミシズマブに対応した新規検査系を基礎検討・臨床検討の2段階で開発し、高齢化が進む血友病患者における癌治療円滑化に寄与する。

A. 研究目的

血友病A治療は従来第Ⅷ因子製剤の補充が原則だったが、2018年に登場した二重特異性抗体（エミシズマブ）は飛躍的に利便性が向上し、輸注困難な小児や高齢者を中心に使用が急増している。しかし、エミシズマブ投与下ではAPTTが極端に短縮し、凝固モニタリングができない。本研究の目的は、エミシズマブを投与している患者における、適切かつ汎用可能な凝固モニタリング方法の確立し、高齢化が進む血友病HIV合併患者の癌治療に貢献することである。

B. 研究方法

1) 基礎的検討：標準血漿およびⅧ因子欠乏血漿に段階希釈した第Ⅷ因子、エミシズマブをspikeして、凝固一段法、凝固波形解析、合成基質法、トロンビン生成試験、ROTEMを行う。トロンビン生成試験（TGA）を参照値として第Ⅷ因子活性とエミシズマブ濃度の関係を算出し、この関係性に最も近似しかつ再現性に優れた修正合成基質法の試薬条件を決定し、検査方法を確立する。

2) 臨床的検討：基礎的に決定した合成基質法における臨床的な再現性とばらつきを調べるために、血友病患者における第Ⅷ因子活性とエミシズマブ血中濃度の関係を評価する。トロンビン生成量および合成基質生成量を基準に、個々の患者におけるⅧ因子活性とエミシズマブ濃度の関係を割り出し、基礎データとの乖離、臨床的ばらつきを評価する。

（倫理面への配慮）

臨床的検討においては、一部のエミシズマブ新規導入患者において薬物動態試験を行うため、倫理委員会審査を経たのち、インフォームドコンセントを適切に取得する。

C. 研究結果

現在、基礎的検討をほぼ終了し、凝固一段法や凝固波形検査ではいかなる試薬条件でもエミシズマブ特性を反映しないことが示された。一方、合成基質法を数学的に補正することでTGA結果とほぼ合致することが判明し、エミシズマブ350nM（ヒト投与中の安定的血中濃度）における第Ⅷ因子活性はおよそ14%と推定された。しかしエミシズマブ濃度2000nM以上では合成基質法とTGAで乖離が生じ、反応凝固因子量や反応時間・検体希釈を変えても乖離が解消しないことが判明した。また、エミシズマブ存在下で第Ⅷ因子を追加投与すると、ほぼ相加的に効果が

得られることが確認された。

D. 考察

エミシズマブ存在下での凝固モニタリング方法として唯一エビデンスが存在するTGAは、使用できる施設が極めて限定されているうえ、臨床検査としては非常に不安定である。本研究で安定性に優れ保険適応もある合成基質法によって、エミシズマブがTGAとほぼ同等に評価できることが確認された意義は大きい。一方、エミシズマブとⅧ因子を併用した場合の凝固パラメータや、高濃度エミシズマブにおける凝固パラメータが合成基質法とTGAで乖離する場合があります。これらの課題の解決が必要である。さらに、基礎的に確立された合成基質法が、臨床検体においてどの程度ばらつきを持つのか評価していくことで、臨床検査として汎用可能なものとなる。血友病患者の高齢化が進行し、利便性の高いエミシズマブの使用が広がる一方で、発がんにおける手術を安全・円滑に行えることから、発がん治療に貢献すると思われる。

E. 結論

基礎的検討では合成基質法を数学的に補正することで、エミシズマブを適切に評価することが可能と判明した。今後は臨床的検討を通して臨床検査としての標準値・適応範囲を決定し、高齢化が進む血友病患者の癌治療の円滑化に貢献する。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Chikasawa Y, **Kinai E**. Safety and blood loss in spinal surgery for haemophiliacs: Case series of Japanese haemophiliacs. *Haemophilia*. 2021 Jan;27(1):e143-e146. doi: 10.1111/hae.14103. Epub 2020 Jul 22.

2. Shinozawa K, **Kinai E**, Fukutake K. Genetic analysis of carrier status in female members of Japanese hemophilia families. *J Thromb Haemost*. 2021 doi: 10.1111/jth.15301. Online ahead of print. PMID: 33760382

3. Tamura A, Shinozawa K, et al. Early elevation of factor IX level in Japanese brothers with Haemophilia B Leyden who are carrying c.

-35 g > a mutations in the promoter region of F9. Haemophilia.2021 Jan 11. doi: 10.1111/hae.14248. Online ahead of print. PMID: 33427373 No abstract available.

4. Shinozawa K, Yada K, Kojima T, Nogami K, Taki M, Fukutake K, Yoshioka A, Shirahata A, Shima M; study group on JAPAN HEMOPHILIA INHIBITOR STUDY (J-HIS). Spectrum of F8 Genotype and Genetic Impact on Inhibitor Development in Patients with Hemophilia A from Multicenter Cohort Studies (J-HIS) in Japan. Thromb Haemost. 2021 May;121(5):603-615. doi: 10.1055/s-0040-1721385. Epub 2020 Nov 30.

PMID: 33254277

2. 学会発表

1. 山口知子、木内英ほか：エミシズマブ定期投与患者に対し半減期延長凝固第Ⅷ因子血液製剤で止血管理を行った際の合成基質法による凝固能評価についての臨床経験：日本小児血液学会 2020年5月

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

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
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 Hemophilia/HIV Patient Study Group. Non-AIDS-defining malignancies in Japanese hemophiliacs with HIV-1 infection.	Global Health & Medicine	1(1)	49-54.	2019
Takano M, Jagdagasuren 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
Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and Oka S .	Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with general population in Japan.	<i>AIDS</i>	34	913-921	2020
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, StClair 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/NEJMo a1909512.	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
Yanagawa Y, Shimogawara R, Endo T, Fukushima R, Gatanaga H, Hayasaka K, Kikuchi Y, Kobayashi T, Koga M, Koibuchi T, Miyagawa T, Nagata A, Nakata H, Oka S , Otsuka R, Sakai K, Shibuya M, Shingyochi H, Tsuchihashi E, Watanabe K, and Yagita K.	Utility of the rapid antigen detection test, E. HISTOLYTICA QUIK CHEK, for the diagnosis of <i>Entamoeba histolytica</i> infection in non-endemic situations.	<i>J Clin Microbiol</i>	58(11)	e01991-20	2020
Nagai R, Kubota S, Ogata M, Yamamoto M, Tanuma J, Gatanaga H, Hara H, Oka S , Hiroi Y.	Unexpected high prevalence of severe coronary artery stenosis in Japanese hemophiliacs living with HIV-1.	<i>Global Health and Medicine</i>	2(6)	367-373	2020
Mizushima D, Takano M, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S .	Efficacy of doxycycline 100 mg twice daily for 7 days and azithromycin 1 g single dose for the treatment of rectal <i>Chlamydia trachomatis</i> infection among men who have sex with men.	<i>J Antimicrob Chemother</i>	76(2)	4495-498	2021
Yanagawa Y, Nagata N, Yagita K, Watanabe K, Okubo E, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S , and Watanabe K.	Clinical features and gut microbiome of asymptomatic <i>Entamoeba histolytica</i> infection.	<i>Clin Infect Dis</i>	In press		2020

Orkin C, Oka S , Philibert P, Brinson C, Bassa A, Gusev D, Dege n O, García JG, Morel EB, Tan D, D'Amico R, Dorey D, Math M. Griffith S, Thiagarajah S, Clair MS, Solingen-Ristea RV, Crauwels H, Ford SL, Patel P, Chounta V, Vanveggel S, Cutrell A, E ygen VV, Vandemeulen K, Margolis DA, Smith KY, Spreen WR.	Long-acting cabotegravir + rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the randomized, open-label, Phase 3 FLAIR study.	<i>Lancet HIV</i>	8	e185-196	2019
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
Okazaki S, Shibuya K, Shiba S, Okamoto M, Miyasaka Y, Osu N, Kawahima M, Kakizaki S, Araki K, Shirabe K, Ohno T .	Carbon Ion Radiotherapy for Patients with Hepatocellular Carcinoma in the Caudate Lobe.	Hepatol Res		doi: 10.1111/hepr.13606	2020
Shiba S, Wakatsuki M, Ohno T , Nakano T.	Differences in Linear Energy Transfer Affect Cell-killing and Radiosensitizing Effects of Spread-out Carbon-ion Beam.	Anticancer Res	40(10)	5497-5502 doi: 10.21873/anticancerres.14561	2020
Shiba S, Shibuya K, Okamoto M, Okazaki S, Komatsu S, Kubota Y, Nakano T, Ohno T .	Clinical impact of Hypofractionated carbon ion radiotherapy on locally advanced hepatocellular carcinoma.	Radiat Oncol	15(1)	195 doi: 10.1186/s13014-020-01634-z	2020
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

Makoto Inada, Masahiro Ishikane, Mari Terada, Akihiro Matsunaga, Kenji Maeda, Kiyoto Tsuchiya, Kenji Miura, Yu Sai renji, Noriko Kinoshita, Muge n Ujiie, Satoshi Kutsuna, Yukihito Ishizaka, Hiroaki Mitsuy a, Norio Ohmagari.	Asymptomatic COVID-19 re-infection in a Japanese male by elevated half-maximal inhibitory concentration (IC ₅₀) of neutralizing antibodies.	Journal of Infection and Chemotherap	In pres s		2021
Kutsuna S, Asai Y, Matsunaga A, Kinoshita N, Terada M, Miyazato Y, Nakamoto T, Suzuki T, Saito S, Endo M, Kanda K, Maeda K, Takasaki J, Hojo M, Ishizaka Y , Norio Ohmagari N.	Factors associated with anti-SARS-CoV-2 IgG antibody production in patients convalescing from COVID-19.	J. Infect. Phram	In press		2021
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.	<i>AIDS Res Hum Retroviruses</i>	35(7)	660-663	2019
Chikasawa Y, Amano K, Endo K, Kinai E .	Safety and blood loss in spinal surgery for haemophiliacs: Case series of Japanese haemophiliacs.	Haemophilia	27(1)	e143-e146 doi: 10.1111/hae.14103	2021
Shinozawa K, Kinai E , Fukutake K.	Genetic analysis of carrier status in female members of Japanese hemophilia families.	J Thromb Haemost		doi: 10.1111/jth.15301	2021
Tamura A, Shinozawa K, et al.	Early elevation of factor IX level in Japanese brothers with Haemophilia B Leyden who are carrying c. -35 g > a mutations in the promoter region of F9.	Haemophilia		doi: 10.1111/hae.14248	2021

<p>Shinozawa K, Yada K, Kojima T, Nogami K, Taki M, Fukutake K, Yoshioka A, Shira-hata A, Shimamura M; study group on JAPAN HEMOPHILIA INHIBITOR STUDY (J-HIS).</p>	<p>Spectrum of F8 Genotype and Genetic Impact on Inhibitor Development in Patients with Hemophilia A from Multicenter Cohort Studies (J-HIS) in Japan.</p>	<p>Thromb Haemost</p>	<p>121(5)</p>	<p>603-615 doi: 10.1055/s-0040-1721385</p>	<p>2021</p>
---	--	-----------------------	---------------	--	-------------

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

次の職員の令和2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3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

次の職員の令和2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) 医学部消化器内視鏡学・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。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和3年2月18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

次の職員の(元号) 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) 群馬大学医学系研究科 ・ 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。

2021年 3月 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

次の職員の令和2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。

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

次の職員の令和2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) 臨床検査医学・主任教授
(氏名・フリガナ) 木内 英・キナイ エイ

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 type="checkbox"/>	東京医科大学 審査中	<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。