

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策政策研究事業

HIV感染血友病に対する悪性腫瘍スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立のための研究  
(22HB1003)

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡辺 恒二

令和5(2023)年3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
HIV感染血友病に対する悪性腫瘍スクリーニング法 と非侵襲的治療法の確立のための研究 渡辺 恒二	----- 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 渡辺 恒二	----- 5
2. 肝細胞癌に対する重粒子線治療に関する研究 大野 達也	----- 7
3. NADMに対する内視鏡に関する研究 永田 尚義	----- 10
4. NADMに対する化学療法と分子標的薬に関する 研究 下村 昭彦	----- 13
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 15

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

HIV感染血友病に対する悪性腫瘍スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立のための研究

研究代表者 渡辺恒二

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・専門外来医長

研究要旨 血友病 HIV 患者に発症する非エイズ関連悪性腫瘍（NADM）の早期発見と非侵襲的治療法の研究と診療体制整備のための研究を行う。HIV 感染症、放射線治療、消化器内視鏡治療、抗癌剤治療の専門家による研究班を形成し、悪性腫瘍スクリーニング法と非侵襲的治療確立を目指す。

分担1：渡辺恒二・国立国際医療研究センター・医長

分担2：大野達也・群馬大学・教授

分担3：永田尚義・東京医科大学・准教授

分担4：下村昭彦・国立国際医療研究センター・医長

#### A. 研究目的

本研究班の目的は、『血友病HIV患者に発生する悪性腫瘍の早期発見、および、最適な治療法を提供すること』である。その目的を達成するためのデータを創出する。

HIVおよび血友病に対する治療の進歩により、血友病HIV感染者の予後は、劇的に改善された。一方で、患者の高齢化に伴う問題が表面化した。特に、非エイズ関連悪性腫瘍（NADM）が、血友病 HIV 感染者の大きな課題となっている。このような背景を受け、申請者らは、肝細胞癌を含む NADM に対するスクリーニング方法に関する先行研究を行ってきた。その結果、血友病HIV感染者の非エイズ関連悪性腫瘍（NADM）の有病率5.2%、罹患率 2.2 / 100 人年と非常に高率であり、肝細胞癌だけでなく、多様な NADM を発症することが明らかとなった。すなわち、血友病HIV患者における悪性腫瘍の早期発見が重要であり、前研究班では、癌スクリーニング方法を確立してきた。新規研究班では、『NADM に対する最適な治療法の創出』に重点を置いた研究を実施するため、HIV治療、放射線治療、内視鏡治療、抗癌剤治療の専門家による研究班を形成する。以下の4項目について、分担者が研究を行い、全員が協力して課題解決に挑む。

#### B. 研究方法

##### 分担1（渡辺）. 血友病HIV感染者の癌スクリーニングと癌の早期発見に関する研究

先行研究で確立した血友病HIV患者に対する癌スクリーニングを実施する。対象は、国立国際医療研究センター・エイズ治療・研究開発センターに通院する血友病HIV患者 56名とする。1クールの検査で、甲状腺・前立腺を含んだ胸腹部造影CT、上部消化管

内視鏡検査、便潜血、腫瘍マーカーの測定を行う。3年間に2クールの検査を行い、罹患率と年次推移を解析する。

##### 分担2（大野）. 肝細胞癌に対する重粒子線治療に関する研究

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、1回15.0Gy(RBE)、合計4回、総線量60.0Gy(RBE)にて炭素イオン線照射を行う。また、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、1回5.0Gy(RBE)、合計12回、総線量60.0Gy(RBE)の線量分割を用いることも許容する。3年間での予定登録症例数は6例とする。本研究は、継続研究であり、群馬大学倫理委員会にてH29年5月24日承認を得ている。本研究では、先行研究班で重粒子線治療を実施した症例の安全性・有効性の追跡を継続するとともに、当該研究で開発された新規非侵襲的癌治療法を標準化させるため、重粒子線治療専門施設へ、実施施設を拡大する。具体的には、九州医療センターおよび大阪医療センターのブロック拠点病院で、HIV および血友病に関する内科的管理を行い、群馬大学以外の重粒子線治療施設（九州国際重粒子線がんセンターおよび大阪重粒子線センターの2協力施設を予定）で、肝細胞癌に対する重粒子線治療を行い、安全性と有効性を検証する。

##### 分担3（永田）. NADMに対する内視鏡治療に関する研究

先行研究において、我々は、HIV感染者では、胃癌や大腸癌などの消化管に発生する悪性腫瘍の頻度が高いことを、示してきた。非血友病患者においては、これらの悪性腫瘍に対する内視鏡検査による診断や内視鏡的粘膜切除術などの内視鏡的治療は一般的であるが、血友病患者での報告は極めて少ない。具体的には、癌の診断では内視鏡的生検法による病理診断が確定診断となるが、血友病患者は生検による出血リスクがあるものの、偶発症はどのくらいか、どのような方法が安全に行えるのか（術前の血液製剤は有効か）などの知見はない。内視鏡治療においても出血リスクや術後感染リスクがあるが、安全性のデータは皆無である。さらに、治療時間や治療後の再発や予後など治療効果に関するデータも皆無である。本研究では、血友病HIV患者に合併する消

化管悪性腫瘍に対する安全かつ有効な内視鏡的治療法の確立と標準化を目指す。研究期間3年間の具体的な目標は、血友病HIV患者の内視鏡的処置（生検、粘膜切除術切除、粘膜下層剥離術など）の安全性・有効性に関わるデータを構築し、さらに申請者が構築してきた非血友病のHIV患者、非HIV患者とのデータを比較解析することで血友病患者の安全性・有効性の特徴を明らかにする。

#### 分担4（下村）． NADM に対する化学療法と分子標的薬に関する研究

先行研究において、HIV感染者では NADM の頻度が高いことや、血友病HIV患者に対する癌スクリーニングにおいて、肝細胞癌以外の NADM が診断されている。しかし、これまでに NADM の予後や治療成績に関する国内からの報告は、極めて限られている。本研究では、血友病HIV患者に発生する NADM に対する最適な治療選択を創出するため、血友病を含むHIV患者の NADM の治療成績と予後を包括的に解析する。3年度目までにデータ解析を完了し、血友病HIV患者で NADM が診断された場合の非侵襲的治療の実施に必要なデータを供出する。

（倫理面への配慮）

全ての研究は、最新の倫理指針に従って、遂行される。各研究は、それぞれの分担研究者が所属する研究施設の倫理審査委員会の審査を受け、承認された上で行われる。

### C. 研究結果

分担1（渡辺）． 2022年度は、3年間の研究体制を構築するため、プロトコル作成、倫理委員会の承認、および臨床研究登録を行った。同年9月には、倫理委員会での研究承認を得て、10月26日より被験者の登録を、開始した。2022年末現在、50名を研究登録し、順次検査を開始している。今後、本スクリーニングにより、悪性腫瘍と診断された症例については、班員で協議し、治療方針を検討する予定である。また、前年度までの業績を元に、『血友病 HIV/HCV 感染者に対する癌スクリーニングの手引き』を作成し、エイズ治療・研究開発センター・救済医療室のホームページへ、QRコードと共に、公開し、全国の医療施設からアクセスできるようにした。

#### 分担2（大野）．

今年度は、追加の協力研究機関である九州国際重粒子線がんセンターと大阪重粒子線センターにおいて、患者受け入れの準備を進めた。また、今年度に新たに2例が群馬大学にて重粒子線治療を受けた。いずれも、治療期間中の重篤な有害事象の発生はなく、予定の治療を完遂した。また照射部位の腫瘍制御も得られている。これまで重粒子線治療を実施した5症例と合わせて3年間の安全性・有効性の追跡を継続している。

分担3（永田）． 2022年度は、国際医療センターにおける血友病患者の内視鏡データベースを構築した。具体的には、59例（血友病A 47例、B 12例）の血友病患者が181件の上部消化管内視鏡検査を受けた。内視鏡に伴う消化管出血偶発症は4例（2.2%）に認め、癌診断のための組織採取（生検）後の出血が2例、食道静脈瘤治療後が2例であった。出血は追加の内視鏡止血処置、血友病製剤の保存治療で止血可能であった。一方、34例（血友病A 23例、B 11例）の血友病患者が81件の下部消化管内視鏡検査を受けた。消化管出血偶発症は3例（3.7%）に認め、すべて前癌病変および早期大腸癌病変の切除に伴う

発性の消化管出血であった。追加の内視鏡的止血処置、保存治療で止血可能であった。上部消化管、下部消化管内視鏡ともに、内視鏡検査に伴う重篤な偶発症（消化管穿孔、循環動態悪化、感染症など）は1例も認めなかった。

分担4（下村）． 2011年から2022年までに国立国際医療研究センターで癌と診断されたHIV患者の臨床情報を収集した。237例が癌と診断され、225例が男性であった。102例（43.1%）がエイズ関連悪性腫瘍（ADM）と診断され、135例（56.9%）が非エイズ関連悪性腫瘍（NADM）であった。ADMで多かったがん種は非ホジキンリンパ腫（53.9%）、カポジ肉腫（43.1%）、子宮頸がん（3%）であり、NADMで多かったがん種は結腸直腸がん（14.1%）、肛門管がん（11.1%）であった。

### D. 考察

分担1（渡辺）． 当初の計画通り、血友病 HIV 感染者の癌スクリーニングのためのプロトコル作成・倫理委員会での承認を経て、被験者の登録を開始した。また、血友病 HIV 感染者の癌スクリーニングに関する手引書を作成し、研究班の結果を広く公開するに至った。

分担2（大野）． これまでに重粒子線治療を受けた症例では、治療に関連した重篤な有害事象は認められず、一定の安全性と有効性が確認されている。また群馬大学で確立された受入れ手順をとりまとめることも出来た。今年度、九州や大阪の重粒子線治療施設で患者受け入れが可能となるように準備を進めているが、重粒子線治療施設とエイズ拠点病院の連携体制（地域間連携）、エイズ治療研究・開発センターや群馬大学との連携についても具体的な手順書化を検討している。放射線治療の単科で入院設備を有さないなど、群馬大学と異なる重粒子線治療施設の環境を考慮し、安全で有効な治療が実施出来る体制を目指している。

分担3（永田）． 日本で初めて血友病患者の内視鏡処置に伴う偶発症データを明らかにした。重篤な偶発症（消化管穿孔、循環動態変動、感染症）は1例も認めず、すべて内視鏡処置に伴う消化管出血であった。出血症例の内訳は癌治療、前がん病変治療、その診断に伴うものがあつたが、静脈瘤（食道静脈瘤や内痔核）処置後出血も見られた。血友病患者ではHCV、HBV、HIVとの混合感染による肝硬変を有する者が多くそれに伴う合併症と考えられた。また、下部消化管内視鏡は上部と比較し出血リスクが高いと判明し（世界初の知見）、内視鏡の際は十分な説明が必要であると判明した。

分担4（下村）． 癌と診断されたHIV患者の60%近くがNADMであり、標準治療が適切に実施されているか、予後が非HIV患者と比較してどうかといった解析が必要と考えられる。また、HIVの管理状況に応じた個別の治療開発が重要と考えられる。

### E. 結論

2022年度は、研究初年度であった。『血友病HIV患者に発生する悪性腫瘍の早期発見、および、最適な治療法を提供すること』を目標に、それぞれの分担研究者が、研究を順調にスタートさせている。初年度に構築した研究体制および承認されたプロトコルを元に、次年度以降、血友病 HIV 患者に発生する悪性腫瘍の診断と治療に資する研究成果を挙げていく予定である。

### F. 健康危険情報

『血友病 HIV/HCV 感染者に対する癌スクリーニングの手引き』の公開

G. 研究発表

各分担研究報告を参照

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

該当なし

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（実施研究課題名）

研究分担者 渡辺 恒二  
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・外来医長

研究要旨 血友病 HIV 感染者に発生する悪性腫瘍の有病率と罹患率を明らかにするため、体幹部 CT 検査を含む、定期的な癌スクリーニングを行う。悪性腫瘍の疫学データと共に、スクリーニングの有用性を検証し、全国の医療機関が参照できる手引を作成し、公開する。

A. 研究目的

抗ウイルス薬の開発により、HIV感染者は、長期生存が可能となった。一方、長期生存に伴い、HIV感染による免疫不全とは関連の無い悪性腫瘍（non-AIDS defining malignancy: NADM）の頻度が高いことが分かってきた。特に血液凝固因子製剤でHIV感染した薬害被害者では、HCVの共感染による肝細胞癌の頻度が著しく高い。本研究は、このような背景を持つ、血友病HIV患者を対象とし、NADMの早期発見やその機序の解明に資する研究を行うことを目的とする。

B. 研究方法

国立国際医療研究センター・エイズ治療・研究開発センターに通院中の血友病HIV患者を対象として被験者の登録を行い、3年間の研究期間中に2回の癌スクリーニング検査を行う。具体的には、1回の癌スクリーニングにつき、頸部及び骨盤部を含む造影CT、上部消化管内視鏡検査、便潜血検査（2日連続）、腫瘍マーカーの検査を行う。研究期間中に診断される悪性腫瘍の頻度から、血友病HIV患者におけるNADMの有病率と罹患率、ならびに、悪性腫瘍の種類を調査する。また、癌スクリーニング検査で見付けられずに診断されたNADMの有無についても調査し、癌スクリーニング検査の頻度や項目について、再考の必要があるか、検討する。以上の検証を、ホームページ上で公開し、全国の医療施設に情報公開する。（倫理面への配慮）

本研究は、国立国際医療研究センターの倫理審査委員会で承認されたうえで、実施されている。

C. 研究結果

本課題のために、新たな研究計画書を作成し、倫理委員会の承認を受け、2022年10月より、被験者の登録を開始した。令和5年3月末時点で、69名へ研究説明を行い、59名が本研究に登録され、13名で1回目の癌スクリーニング検査を完了した。現時点で、新たな悪性腫瘍の発症は、確認されていないが、登録患者の1名では、肝細胞癌の術後フォローアップ中に、再発が認められた。今後、70例の登録数を目標に、被験者のリクルートを継続するとともに、登録された被験者の癌スクリーニング検査を実施する予定である。なお、1例の肝細胞癌再発患者は、分担研究2『肝細胞癌に対する重粒子線治療に関する研究』により、重粒子線治療を実施する予定である。

D. 考察

初年度は、予定通り、研究を開始することが出来た。また、肝細胞癌再発例については、分担研究者と連携し、研究班として、治療に結び付けることが出来た。今後も、研究データを収集するとともに、分担研究者との連携を強化して、研究を継続する予定である。

E. 結論

研究初年度は、予定通り、研究を開始することが出来た。今後、研究データを収集し、疫学的な解析を元に、手引きの更新を行う。

F. 健康危険情報

『血友病 HIV/HCV 感染者に対する癌スクリーニングの手引き』の公開

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mizushima D, Takano M, Aoki T, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Effect of tenofovir-based HIV pre-exposure prophylaxis against HBV infection in men who have sex with men. *Hepatology*. 2023 Mar 27. Doi: 10.1097/HEP.000000000000384. Online ahead of print.
- 2) Kawashima A, Trung HT, Watanabe K ※, Takano M, Deguchi Y, Kinoshita M, Uemura H, Yanagawa Y, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Tsuchiya K. Pharmacokinetics of Bictegra vir in Older Japanese People Living with HIV-1. *Microbiol Spectr*. 2023 Feb 21:e0507922. doi: 10.1128/spectrum.05079-22. Online ahead of print.
- 3) Ando N, Mizushima D, Takano M, Kitamura H, Shiojiri D, Nakamoto T, Aoki T, Watanabe K, Uemura H, Gatanaga H, Oka S. Electrocavutery ablation therapy for anal intraepithelial carcinoma: A study protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 23;101(51):e32297.
- 4) Yanagawa Y, Izumiyama S, Saito-Nakano Y, Nakada-Tsukui K, Kobayashi S, Yoshida N, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S, Nozaki T, W

- atanabe K ※. Gene expression of axenically-isolated clinical *Entamoeba histolytica* strains and its impact on disease severity of amebiasis. *PLoS Pathog.* 2022 Sep 30;18(9):e1010880. doi: 10.1371/journal.ppat.1010880.
- 5) Hirata K, Watanabe K ※, Sasaki T, Yoshimasu T, Shimomura A, Ando N, Yanagawa Y, Mizushima D, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Tsukada K. Unmasking latent extrapulmonary tuberculosis with newly diagnosed HIV-1 infection in a COVID-19 patient with prolonged fever. *Oxf Med Case Reports.* 2022 Jul 26;2022(7):omac079. doi: 10.1093/omcr/omac079.
- 6) Yanagawa Y, Shimogawara R, Takano M, Aoki T, Mizushima D, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Yagita K, Watanabe K ※. Identification of asymptomatic *Entamoeba histolytica* infection by a serological screening test: A cross-sectional study of an HIV-negative men who have sex with men cohort in Japan. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022 Apr 25;16(4):e0009793. doi: 10.1371/journal.pntd.0009793.
- 7) Mizushima D, Takano M, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Watanabe K, Ishizuka N, Oka S. A four-year observation of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men before and during pre-exposure prophylaxis in Tokyo. *J Infect Chemother.* 2022 Jun;28(6):762-766. doi: 10.1016/j.jiac.2022.02.013.
2. 学会発表  
該当なし
- (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
- 該当なし

肝細胞癌に対する重粒子線治療に関する研究（実施研究課題名）

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・安全性試験」のプロトコルにのべ6名が登録され、8病変が治療対象となった。治療に伴う早期のグレード3以上の非血液毒性や肝機能低下は認められず、全例で照射部位の病変は制御されている。また、大阪地区や九州地区における重粒子線治療提供体制を整備した。

### 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死亡原因の一つとして課題となってきた。切除非適応例に対し根治性と低侵襲性を兼ね備えた局所療法はこれまで満足できるものとは言えず、新たな治療法の確立が求められてきた。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負担の少ない治療である。本研究では、これまで群馬大学のみで実施されてきた血友病/HIV/HCV共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療を国内広域ネットワークとして整備し、その有効性と安全性を多施設共同臨床試験にて評価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」のプロトコルに則り適格性を確認し、従来通り群馬大学にて治療を実施した。重粒子線治療は、医用重粒子加速器および照射装置を用いて、1日1回、1回15.0 Gy (RBE)、合計4回、総線量60.0 Gy (RBE)にて炭素イオン線照射を行った。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、1回5.0 Gy (RBE)、合計12回、総線量60.0 Gy (RBE)の線量分割を用いた。

また、群馬大学で確立された本プロトコルを国内多施設で実施可能とするために、エイズ治療・研究開発センター救済医療室、大阪地区と九州地区の重粒子線治療施設やエイズ拠点病院の代表者らとweb会議システムを活用し広域ネットワークの体制整備について協議した。

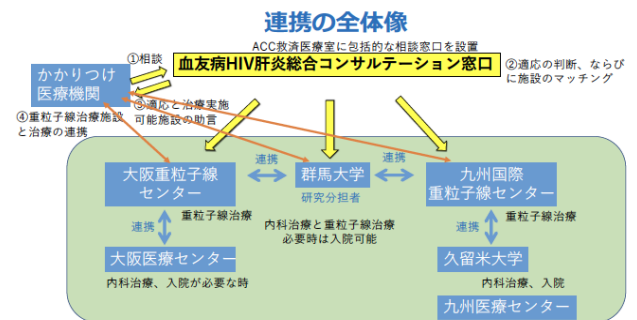
（倫理面への配慮）

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

これまでプロトコルにはのべ6名が登録され、8病変が治療対象となった。治療に伴う早期のグレード3以上の非血液毒性や肝機能低下は認められず、全例で照射部位の病変は制御されている。重粒子線治療の広域ネットワーク体制整備については、のべ6回のweb会議を開催した。大阪地区では、大阪重粒子線センターと大阪医療センター、九州地区では、九州国際重粒子線がん治療センター、久留米大学、九州医療センターの代表者が参加した。会議では、群馬大学における重粒子線治療患者の受入れ体制を参照しながら、大阪地区や九州地区の受入れ体制の課題と対応策を議論するとともに、重粒子線治療期間中に肝細胞癌以外の内科的治療や入院管理が必要となった場合の医療機関どうしの連携体制を確認した。特に、重粒子線治療の適応判断や治療施設の確定までは、エイズ治療・研究開発センター救済医療室を中心とするコンサルテーション窓口を構築し、群馬大学とともに積極的に関与・支援する体制とした。



### D. 考察

群馬大学で重粒子線治療を受けた患者の経過は問題無く、試験の継続に加えて、今後は多施設臨床試験を実施するためのプロトコル改定を予定している。重粒子線治療の広域ネットワーク体制整備については、血友病やHIVなどの内科的管理、肝炎・肝硬変・肝癌といった肝疾患の管理、そして肝細胞癌



に対する重粒子線治療の管理と、3分野の担当医や医療施設が異なるため、診療科間、施設間の連携体制を大阪地区や九州地区の実情に合わせて整備することが重要と考えられた。特に、各診療科の専門性が高く、これまで血友病やHIV担当医と重粒子線治療担当医の間で連携の経験が乏しかったため、今後は地区内の勉強会など相互理解を深める必要があるだろう。

大阪と九州の重粒子線治療施設は、入院ベッドを持たない放射線科単独の医療機関であるため、群馬大学病院の運用をそのまま適用することはできないと考えられた。大阪と九州の重粒子線治療施設では、血友病やHIVの併存がない肝細胞癌患者をこれまで多数受入れており、その運用をベースに今回目的とする体制を整備できるか協議を重ねた。幸い、本プロトコルで重粒子線治療を受けた患者の有害反応が少ないことから、自宅もしくは近隣宿泊施設を利用した通院治療を主体とすることになった。また、通院困難な場合には群馬大学病院での受入れも可能とすることなど、柔軟な体制も設けた。今後は実際の治療経験を積み重ねる中で改善を図る予定である。

#### E. 結論

これまでプロトコル治療を6名8病変に対して行い、試験の継続に影響する重大な有害事象は認められていない。また、大阪地区や九州地区における血友病/HIV/HCV共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療の広域ネットワークの体制を整備した。今後は、これらの地域でも患者受入れを開始し、本治療の有効性と安全性を多施設研究にて確認する予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Tomizawa K, Shibuya K, Shiba S, Okazaki S, Miyasaka Y, Oishi M, Okamoto M, Ohno T. Repeated Carbon-Ion Radiation Therapy for Intrahepatic Recurrent Hepatocellular Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. In press 2023 PMID: 36870514.

2) Takakusagi S, Tanaka H, Naganuma A, Kakizaki S, Shibuya K, Ohno T, Takagi H, Uraoka T. Two cases of hepatocellular carcinoma successfully treated by carbon ion radiotherapy after atezolizumab plus bevacizumab treatment. Clin J Gastroenterol. In press 2023. PMID: 36750524.

3) Ohtaka T, Shiba S, Shibuya K, Okazaki S, Miyasaka Y, Tomizawa K, Okamoto M, Ohno T. Long-term survivor of hepatocellular carcinoma treated with repeated carbon ion radiotherapy and transarterial chemoembolization: a case report. Clin J Gastroenterol. 15:771-775, 2022.

4) Oike T, Kakoti S, Sakai M, Matsumura A, Ohno T, Shibata A. Analysis of the relationship between LET,  $\gamma$ H2AX foci volume and cell killing effect of carbon ions using high-resolution imaging technology. J Radiat Res. 64:335-344, 2023.

##### 2. 学会発表

渋谷圭, 若月 優, 寺嶋 千貴, 戸山 真吾, 加藤 弘之, 鈴木 修, 辻 比呂志, 大野 達也, 肝内胆管癌に対する重粒子線治療:多施設共同全例登録データの解析, 第58回 日本肝癌研究会, 虎ノ門ヒルズフォーラム, 東京, 2022/5/13発表

#### 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

研究要旨 上部・下部消化管内視鏡検査の偶発症を調べ検査後の消化管出血を4%以下で認めたが消化管穿孔や敗血症は認めなかった。出血は内視鏡止血術と血友病製剤の投与による内科治療で対処可能であった。血友病患者へ安全な知見を提供することで内視鏡受診増加につながり、癌の早期発見・治療に寄与し死亡率減少が期待できる。

#### A. 研究目的

先行研究において申請者は「HIV感染者では、胃癌や大腸癌などの消化管に発生する悪性腫瘍の頻度が高いこと」を示してきた。非血友病患者においては、これらの悪性腫瘍に対する内視鏡検査による診断や内視鏡的粘膜切除術などの内視鏡的治療は一般的であるが、血友病患者での報告は極めて少ない。具体的には、癌の診断では内視鏡的生検法による病理診断が確定診断となるが、血友病患者は生検による出血リスクがあるものの、偶発症はどのくらいか、どのような方法が安全に行えるのか（術前の血液製剤は有効か）などの知見はない。内視鏡治療においても出血リスクや術後感染リスクがあるが、安全性のデータは皆無である。さらに、治療時間や治療後の再発や予後など治療効果に関するデータも皆無である。本研究では、血友病HIV患者に合併する消化管悪性腫瘍に対する偶発症とその対処法のデータを明らかにし、安全かつ有効な内視鏡的治療法の確立と標準化を目指す。

#### B. 研究方法

研究期間3年間の具体的な目標は、血友病HIV患者の内視鏡治療（生検、粘膜切除術切除、粘膜下層剥離術など）の偶発症とその対処法に関わるデータを構築する。さらに申請者らが構築してきた非血友病のHIV患者、非HIV患者とのデータを比較することで血友病患者の偶発症の特徴を明らかにすることができる。国立国際医療センターにおいてデータを構築し、2年目以降は他施設共同研究をおこないデータの拡充を目指す。

（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う。

#### C. 研究結果

国際医療センターにおける血友病患者の内視鏡データベースを構築した。具体的には、59例（血友病A 47例、B 12例）の血友病患者が181件の上部消化管内視鏡検査を受けた。内視鏡に伴う消化管出血偶発症は4例（2.2%）に認め、癌診断のための組織採取（生検）後の出血が2例、食道静脈瘤治療後が2例であった。出血は追加の内視鏡止血処置、血友病製

剤の保存治療で止血可能であった。一方、34例（血友病A 23例、B 11例）の血友病患者が81件の下部消化管内視鏡検査を受けた。消化管出血偶発症は3例（3.7%）に認め、すべて前がん病変および早期大腸癌病変の切除に伴う遅発性の消化管出血であった。追加の内視鏡的止血処置、保存治療で止血可能であった。上部消化管、下部消化管内視鏡ともに、内視鏡検査に伴う重篤な偶発症（消化管穿孔、循環動態悪化、感染症など）は1例も認めなかった。

#### D. 考察

日本で初めて血友病患者の内視鏡処置に伴う偶発症データを明らかにした。重篤な偶発症（消化管穿孔、循環動態変動、敗血症）は1例も認めず、すべて内視鏡処置に伴う消化管出血であった。出血症例の内訳は癌治療、前癌病変治療、その診断に伴うもの病理生検であったが、静脈瘤（食道静脈瘤や内痔核）治療後出血も見られた。血友病患者ではHCV、HBV、HIVとの混合感染による肝硬変を有する者が多くそれに伴う合併症と考えられた。また、下部消化管内視鏡は上部と比較し出血リスクが高いと判明し（世界初の知見）、内視鏡の際は十分な説明が必要であると判明した。

#### E. 結論

血友病患者の癌診断のための内視鏡検査は、安全に実施できることを見出した。今後、多施設共同研究や非血友病HIV患者、非HIV患者のデータ構築へ展開し、内視鏡データを拡充する。他の集団と比較することで血友病患者の内視鏡検査・治療に伴う偶発症の特徴が可能となり、安全性の提唱を行える。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

- 1) Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, et al. Human Gut Microbiota and Its Metabolites Impact Immune Responses in COVID-19 and Its Complications. *Gastroenterology*. 2022 Sep 23:S0016-5085(22)01081-2. doi: 10.1053/j.gastro.2022.09.024. Online ahead of print.
- 2) Nishijima S, Nagata N, Kiguchi Y, et al. Extensive gut virome variation and its associations with host and environmental factors in

a population-level cohort. Nat Commun. 2022 Sep 6;13(1):5252.

3) Nagata N, Nishijima S, Miyoshi-Akiyama T, et al. Population-level Metagenomics Uncovers Distinct Effects of Multiple Medications on the Human Gut Microbiome. Gastroenterology. 2022 Oct;163(4):1038-1052.

4. Nagata N, Nishijima S, Kojima Y, et al. Metagenomic Identification of Microbial Signatures Predicting Pancreatic Cancer From a

Multinational Study. Gastroenterology. 2022 Jul;163(1):222-238.

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

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

NADM に対する化学療法と分子標的薬に関する研究（実施研究課題名）

研究分担者 下村昭彦  
国立国際医療研究センター  
乳腺・腫瘍内科/医師 兼 がん総合内科/医長

研究要旨 本研究では国立国際医療研究センターで診断・治療を受けた悪性腫瘍を発症した HIV 患者を対象に、その臨床病理学的特徴を検討した。HIV 感染者のうち、悪性疾患と診断された患者は合計 237 例であった。男性患者は 225 例であった。ADM と診断された症例は 102 例（43.1%）、NADM と診断された患者は 135 例（56.9%）であった。HIV 感染が悪性疾患の治療に与える影響を明らかにするためには、さらなる解析が必要である。

#### A. 研究目的

HIV (human immunodeficiency virus) 感染者は非 HIV 感染者と比較して悪性腫瘍の標準化発病率が高い傾向にあることが欧米で報告されているが、本邦の HIV 感染者を対象とした調査結果の報告は乏しい。また、HIV 感染者に対して癌治療を施行した際の忍容性および生命予後に関する報告は乏しく、その実態は明らかでない。本研究では 2011 年から 2020 年の期間、国立国際医療研究センターで診断・治療を受けた HIV 患者を対象に、その臨床病理学的特徴、癌治療の内容・忍容性・予後等を検討する。

#### B. 研究方法

臨床情報および検体情報を収集し、腫瘍診断から死亡・最終追跡日までの期間を考慮した統計解析から累積死亡率を算出し、予後リスク因子を同定する。また、悪性腫瘍の診断・治療効果と関連する因子を同定する。さらに、診断・治療に伴う有害事象率を算出し、その関連因子も同定する。

（倫理面への配慮）

国立国際医療研究センター倫理審査委員会承認済み（承認番号：NCGM-S-004317-01）。

#### C. 研究結果

HIV 感染者のうち、悪性疾患と診断された患者は合計 237 例であった。男性患者は 225 例であった。ADM と診断された症例は 102 例（43.1%）、NADM と診断された患者は 135 例（56.9%）であった。ADM と診断された患者のうち、非ホジキンリンパ腫 55 人（53.9%）、カポジ肉腫 44 人（43.1%）、浸潤性子宮頸癌 3 人（3%）である。NADM で最も多い癌種は大腸癌（1

4.1%）、次いで肛門管癌（11.1%）であった。201

1 年から 2021 年にかけて ADM の割合が減少するという明らかな傾向がみられた。2020 年から 2021 年に診断された悪性腫瘍の約 70% が NADM であった。

#### D. 考察

症例のほとんどは男性で、2011 年から 2021 年にかけて NADM の割合が増加した。増加傾向は海外の先行研究と同様であった。NADM の中で最も多い癌種は大腸癌であった。また、NADM は ADM に比べ、CD4 細胞数が多く、HIV RNA コピー数が少なく、高齢で診断されることが多かった。胃癌の頻度（10%）は諸外国の報告より高く、日本の非 HIV 感染者集団と同じ傾向であった。

#### E. 結論

HIV 感染者における悪性腫瘍は年次推移とともに ADM が減少し、NADM が増加した。症例のほとんどは男性であった。NADM の中で最も多い癌種は大腸癌であった。HIV 感染が悪性疾患の治療に与える影響を明らかにするためには、さらなる解析が必要である。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

ESMO Asia Congress Dec/2<sup>nd</sup>/2022, Singapore (Poster presentation 441P)

（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

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mizushima D, Takano M, Aoki T, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, <b>Watanabe K</b> , Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S	Effect of tenofovir-based HIV pre-exposure prophylaxis against HBV infection in men who have sex with men.	Hepatology	23	Doi: 10.1097/HEP.0000000000000384	Online ahead of print.
Kawashima A, Trung HT, <b>Watanabe K</b> , Takano M, Deguchi Y, Kinoshita M, Uemura H, Yanagawa Y, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Tsuchiya K	Pharmacokinetics of Bictegravir in Older Japanese People Living with HIV-1.	Microbiology Spectr	050792	doi: 10.1128/spectrum.05079-22. Online ahead of print	2023
Ando N, Mizushima D, Takano M, Kitamura H, Shiojiri D, Nakamoto T, Aoki T, <b>Watanabe K</b> , Uemura H, Gatanaga H, Oka S	Electrocautery ablation therapy for anal intraepithelial neoplasia: A study protocol.	Medicine (Baltimore)	101(51)	e32297	2023
Yanagawa Y, Izumiyama S, Saito-Nakano Y, Nakada-Tsukui K, Kobayashi S, Yoshida N, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S, Nozaki T, <b>Watanabe K</b>	Gene expression of axenically-isolated clinical Entamoeba histolytica strains and its impact on disease severity of amebiasis.	PLoS Pathogens	2022 Sep (9)	1010880. doi: 10.1371/journal.ppat.1010880	2022

<p>Hirata K, <b>Watanabe K</b> ✂, Sasaki T, Yoshimasu T, Shimomura A, Ando N, Yanagawa Y, Mizushima D, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Tsukada K</p>	<p>Unmasking latent extrapulmonary tuberculosis with newly diagnosed HIV-1 infection in a COVID-19 patient with prolonged fever.</p>	<p>Oxf Med Cas Rep</p>	<p>2022 Jul 26;2022(7):omac079</p>	<p>doi: 10.1093/oxmcr/omac079</p>	<p>2022</p>
<p>Yanagawa Y, Shimogawara R, Takano M, Aoki T, Mizushima D, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Yagita K, <b>Watanabe K</b> ✂</p>	<p>Identification of asymptomatic Entamoeba histolytica infection by a serological screening test: A cross-sectional study of an HIV-negative men who have sex with men cohort in Japan.</p>	<p>PLoS Negl Trop Dis</p>	<p>2022 Apr 25;16(4):e0009793</p>	<p>doi: 10.1371/journal.pntd.0009793</p>	<p>2022</p>
<p>Mizushima D, Takanoto M, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, <b>Watanabe K</b>, Ishizuka N, Oka S</p>	<p>A four-year observation of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men before and during pre-exposure prophylaxis in Tokyo.</p>	<p>J Infect Chemother</p>	<p>2022 Jun;28(6)</p>	<p>762-766. doi: 10.1016/j.jiac</p>	<p>2022</p>
<p>Katsura M, Okuhama A, Koizumi Y, Ando N, Yanagawa Y, Mizushima D, Aoki T, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, <b>Watanabe K</b></p>	<p>Progressive Cytopenia Developing during Treatment of Cryptococcosis in a Patient with HIV Infection and Bone Marrow Cryptococcal Infection.</p>	<p>Intern Med</p>		<p>doi: 10.2169/internalmedicine.7282-21</p>	<p>Online ahead of print. 2021</p>

Yanagawa Y, Nagata N, Yagita K, Watanabe K, Okubo H, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S, <b>Watanabe K</b> ※	Clinical features and gut microbiome of asymptomatic Entamoeba histolytica infection.	Clin Infect Dis	73(9)	e3163-e3171. doi: 10.1093/cid/ciaa820	2021
Shiojiri D, Mizushima D, Takano M, <b>Watanabe K</b> , Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S	Anal human papillomavirus infection and its relationship with abnormal anal cytology among MSM with or without HIV infection in Japan.	Sci Rep	11(1):19257	doi: 10.1038/s41598-021-98720-3	2021
Aoki T, Mizushima D, Takano M, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, <b>Watanabe K</b> , Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S	Efficacy of 1 g Ceftriaxone Monotherapy Compared to Dual Therapy With Azithromycin or Doxycycline for Treating Extragenital Gonorrhea Among Men Who Have Sex With Men.	Clin Infect Dis	20;73(8)	1452-1458. doi: 10.1093/cid/ciab455	2021
Kobayashi M, Chinen M, Hirano A, Hayashida T, <b>Watanabe K</b> , Masuda J	Successful treatment by doxycycline with cobicistat-boosted darunavir for end-stage renal failure under chronic haemodialysis.	J Antimicrob Chemother	3(2):dlab091	doi: 10.1093/jac/dkab001	2021
<b>Watanabe K</b> ※, Yanagawa Y, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S	Performance of an enzyme-linked immunosorbent-based serological assay for Entamoeba histolytica: Comparison with an indirect immunofluorescence assay using stored frozen samples.	J Infect Chemother	27(5):736-739	doi: 10.1016/j.jiac.2020.12.026	2021

<p>Kawano-Sugaya T, Izumiya S, Yanagawa Y, Saito-Nakano Y, <b>Watanabe K</b>, Kobayashi S, Nakada-Tsunuki K, Nozaki T</p>	<p>Near-chromosome level genome assembly reveals ploidy diversity and plasticity in the intestinal protozoan parasite <i>Entamoeba histolytica</i>.</p>	<p>BMC Genomics</p>	<p>21(1):813</p>	<p>doi: 10.1186/s12864-020-07167-9</p>	<p>2022</p>
<p>Mizushima D, Takanashi M, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, <b>Watanabe K</b>, Gatanaoka H, Kikuchi Y, Oka S</p>	<p>Effectiveness 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.</p>	<p>J Antimicrob Chemother</p>	<p>2021 Jan 19;76(2):</p>	<p>495-498</p>	<p>2021</p>
<p>Ando N, Mizushima D, <b>Watanabe K</b>, Takano M, Shiojiri D, Uemura H, Aoki T, Yanagawa Y, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaoka H</p>	<p>Modified self-obtained pooled sampling to screen for <i>Chlamydia trachomatis</i> and <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in men who have sex with men.</p>	<p>Sex Transm Infect</p>	<p>97(5)</p>	<p>324-328 doi: 10.1136/sextrans-2020-054666</p>	<p>2021</p>



<p>Yanagawa Y, Shimogawara R, Endo T, Fukushima R, Gatanaga H, Hayasaka K, Kikuchi Y, Kobayashi T, Koga M, Koibuchi T, Miyagawa T, Nagata N, Nakata H, Oka S, Otsuka R, Sakai K, Shibuya M, Shingyochi H, Tsuchihashi E, <b>Watanabe K</b> ✖, Yagita K</p>	<p>Seroprevalence of Entamoeba histolytica at a Voluntary Counselling and Testing Centre in Tokyo: A Cross-Sectional Study.</p>	<p>B M J Open.</p>	<p>10(2)</p>	<p>e031605</p>	<p>2020</p>
<p>Burgess SL, Leslie JL, Uddin J, Oakland DN, Gilchrist C, Moreau GB, <b>Watanabe K</b>, Saleh M, Simpson M, Thompson BA, Auble DT, Turner SD, Giallourou N, Swann J, Pu Z, Ma JZ, Haque R, Petri WA Jr</p>	<p>Gut microbiome communication with bone marrow regulates susceptibility to amebiasis.</p>	<p>J Clin Invest</p>	<p>130(8)</p>	<p>:4019-4024</p>	<p>2020</p>
<p>Yamamoto K, Yanagawa Y, Oka S, <b>Watanabe K</b> ✖</p>	<p>Two cases of endoscopically diagnosed amebic colitis treated with paromomycin monotherapy.</p>	<p>PLoS Negl Trop Dis</p>	<p>14(3)</p>	<p>e008013</p>	<p>2020</p>
<p>Yanagawa Y, Nagashima M, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Yokoyama K, Shinkai T, Sadamasu K, <b>Watanabe K</b> ✖</p>	<p>Seroprevalence of Entamoeba histolytica at a Voluntary Counselling and Testing Centre in Tokyo: A Cross-Sectional Study.</p>	<p>B M J Open</p>	<p>10(2)</p>	<p>:e031605</p>	<p>2020</p>

Farr L, Ghosh S, Jiang N, <b>Watanabe K</b> , Parlak M, Bucala R, Moonah S	CD74 Signaling Links Inflammation to Intestinal Epithelial Cell Regeneration and Promotes Mucosal Healing.	Cell Mol Gastroenterol Hepatol	10(1)	101-112	2020
Mizushima D, Takano M, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, <b>Watanabe K</b> , Gatanao H, Kikuchi Y, Okada S	High Prevalence and Incidence of Rectal Chlamydia Infection Among Men Who Have Sex With Men in Japan.	LoS One	14(12)	e0220072	2020
Tomizawa K, Shibuya K, Shiba S, Okazaki S, Miyasaka Y, Oishi M, Okamoto M, <b>Ohno T</b>	Repeated Carbon-Ion Radiation Therapy for Intrahepatic Recurrent Hepatocellular Carcinoma.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	In press	PMID: 36870514	2023
Takakusagi S, Tanaka H, Naganuma A, Kurakizaki S, Shibuya K, <b>Ohno T</b> , Takagi H, Uraoka T	Two cases of hepatocellular carcinoma successfully treated by carbon ion radiotherapy after atezolizumab plus bevacizumab treatment.	Clin J Gastroenterol	In press	PMID: 36750524	2023
Ohtaka T, Shiba S, Shibuya K, Okazaki S, Miyasaka Y, Tomizawa K, Okamoto M, <b>Ohno T</b>	Long-term survivor of hepatocellular carcinoma treated with repeated carbon ion radiotherapy and transarterial chemoembolization: a case report.	Clin J Gastroenterol	15	771-775	2022

Oike T, Kakoti S, Sakai M, Matsumura A, <b>Ohno T</b> , Shibata A	Analysis of the relationship between LET, $\gamma$ H2AX foci volume and cell killing effect of carbon ions using high-resolution imaging technology.	J Radiat Res	64	335-344	2023
<b>Nagata N</b> , Takeuchi T, Masuoka H, Aoki R, Ishikane M, Iwamoto N, Sugiyama M, Suda W, Nakanishi Y, Terada-Hirashima J, Kimura M, Nishijima T, Inooka H, Miyoshi-Akiyama T, Kojima Y, Shimokawa C, Hisaeda H, Zhang F, Yeoh YK, Ng SC, Uemura N, Itoi T, Mizokami M, Kawai T, Sugiyama H, Ohmagari N, Ohno H	Human Gut Microbiota and Its Metabolites Impact Immune Responses in COVID-19 and Its Complications. Gastroenterology.	Gastroenterology	2022 Sep 23	S0016-5085(2022)01081-2 doi: 10.1053/j	2022
Nishijima S, <b>Nagata N</b> (Equally first author and Corresponding author), Kiguchi Y, Kojima Y, Miyoshi-Akiyama T, Kimura M, Ohsugi M, Ueki K, Oka S, Mizokami M, Itoi T, Kawai T, Uemura N, Hattori M	Extensive gut virome variation and its associations with host and environmental factors in a population-level cohort.	Nat Commun	2022 Sep 6	13(1):5252	2022
<b>Nagata N</b> , Nishijima S, Miyoshi-Akiyama T, Kojima Y, Kimura M, Aoki R, Ohsugi M, Ueki K, Miki K, Iwata E, Hayakawa K, Ohmagari N, Oka S, Mizokami M, Itoi T, Kawai T, Uemura N, Hattori M	Population-level Metagenomics Uncovers Distinct Effects of Multiple Medications on the Human Gut Microbiome.	Gastroenterology	163(4)	1038-1052	2022 Oct

<p><b>Nagata N</b>, Nishijima S, Kojima Y, Hisada Y, Imbe K, Miyoshi-Akiyama T, Suda W, Kimura M, Aoki R, Sekine K, Ohsugi M, Miki K, Osawa T, Ueki K, Oka S, Mizokami M, Kartal E, Schmidt TSB, Molina-Montes E, Estudillo L, Malats N, Trebbick J, Kersting S, Langheinrich M, Bork P, Uemura N, Itoi T, Kawai T</p>	<p>Metagenomic Identification of Microbial Signatures Predicting Pancreatic Cancer From a Multinational Study.</p>	<p>Gastroenterology</p>	<p>163(1)</p>	<p>222-238</p>	<p>2022 Jul</p>
<p><b>Shimomura A</b>, Yoshida M, Kubo T, Yamashita S, Noguchi E, Nagayama A, Hanamura T, Okazaki M, Mukohara T, Tsuruga A, Tanaka K, Kawamura Y, Higuchi T, Takahashi Y, Kurozumi S, Hayashida T, Ichikawa H, Ushijima T, Suto A</p>	<p>Clinicopathological features, genetic alterations, and BRCA1 promoter methylation in Japanese male patients with breast cancer.</p>	<p>Breast Cancer Research Treatment</p>	<p>2022 Dec 9.</p>	<p>doi: 10.1007/s10549-022-06822-x</p>	<p>2022</p>
<p><b>Matsuzaki J</b>, Kato K, Oono K, Tsuchiya N, Sudo K, Shimomura A, Tamura K, Shiino S, Kinoshita T, Daiko H, Wada T, Katai H, Ochiai H, Kanemitsu Y, Takamaru H, Abe S, Saito Y, Boku N, Kondo S, Ueno H, Okusaka T, Shimada K, Ohe Y, Asakura K, Yoshida Y, Watanabe SI, Asano N, Kawai A, Ohno M, Narita Y, Ishikawa M, Kato T, Fujimoto H, Niida S, Sakamoto H, Takizawa S, Akiba T, Okanohara D, Shiraiishi K, Kohno T, Takeshita F, Nakagama H, Ota N, Ochiya T</p>	<p>Project Team for Development and Diagnostic Technology for Detection of miRNA in Body Fluids. Prediction of tissue-of-origin of early-stage cancers using serum miRNomes.</p>	<p>JNCI Cancer Spectroscopy</p>	<p>2022 Nov 25;pkac080</p>	<p>doi: 10.1093/jncics/pkac080</p>	<p>2022</p>

Kitano S, Fujiwara Y, Shimizu T, Iwasa S, Yonemori K, Kondo S, <u>Shimomura A</u> , Koyama T, Ebata T, Ikezawa H, Hayata N, Minoshima Y, Miura T, Kubota T, Yamamoto N	A feasibility study of lenvatinib plus pembrolizumab in Japanese patients with advanced solid tumors.	Cancer Pharmacol Ther	2022 Dec; 90(6)	:523-529	2022
Mimura K, <u>Shimomura A</u> , Gota T, Ando K, Kawamura Y, Taniyama T, Oishi H, Shimizu C	Response to lenvatinib and pembrolizumab combination therapy in pembrolizumab-pretreated relapsed endometrial cancer.	Gynecol Oncol Rep	2022 Oct 12;44:101084	doi: 10.1016/j.gore.2022.101084	2022
Iwasa S, Koyama T, Nishino M, Kondono S, Sudo K, Yonemori K, Yoshida T, Tamura K, Shimizu T, Fujiwara Y, Kitano S, <u>Shimomura A</u> , Sato J, Yokoyama F, Iida H, Kondo M, Yamamoto N	First-in-human study of ONO-4578, an antagonist of prostaglandin E2 receptor 4, alone and with nivolumab in solid tumors.	Cancer Sci	2022 Sep 9.	doi: 10.1111/cas.15574	2022
Ohtsu H, <u>Shimomura A</u> , Miyazaki S, Yonemoto N, Ueda S, Shimizu C, Sasaki K.	Cardiotoxicity of adjuvant chemotherapy with trastuzumab: a Japanese clinical-trial-based data analysis.	Open Heart	2022 Aug;9(2)	e002053	2022
Komatsu Y, Shimokawa T, Akiyoshi K, Karayama M, <u>Shimomura A</u> , Kawamoto Y, Yuki S, Tambo Y, Kasahara K.	An open-label, crossover study to compare different formulations and evaluate effect of food on pharmacokinetics of pemetosipib in patients with advanced solid tumors.	Invest New Drugs	2022 Oct;40(5)	1011-1020	2022

Hirata K, Watanabe K, Sasaki T, Yoshimasu T, Shimomura A, Ando N, Yanagawa Y, Mizushima D, Teruya K, Kitakuchi Y, Oka S, Tsukada K.	Unmasking latent extrapulmonary tuberculosis with newly diagnosed HIV-1 infection in a COVID-19 patient with prolonged fever.	Oxf Med Case Report	2022 Jul 26;2022(7)	10.1093/oxfordjournals/medcase.a079	2022
Shimomura A, Nagahashi M, Kumamaru H, Aogi K, Asagawa S, Hayashi N, Iijima K, Kadoya T, Kojima Y, Kubo M, Miyashita M, Miyata H, Niikura N, Ogino E, Tamura K, Tanakura K, Yoshida M, Yamamoto Y, Imoto S, Jinno H.	Clinicopathological features of male patients with high breast cancer based on a nationwide registry database in Japan.	Breast Cancer	2022 Jun 22	doi: 10.1007/s12282-022-01378-6	2022
Sawaki M, Shimomura A, Shien T, Iwata	H. Management of breast cancer in older patients.	Jpn Jpn Clin Oncol	2022 Jul 8;52(7)	:674-681	2022
Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F, Ohno S, Saji S, Masuda N, Shimomura A, Sato N, Takao S, Ohsumi S, Tokuda Y, Inaji H, Watanabe T.	Validation of a nuclear grading system for resected stage I-III A, high-risk, node-negative invasive breast carcinoma in the N-SAS-BC 01 trial.	Breast Cancer	2022 Jul;29(4)	720-729	2022

Kojima Y, Shimoi T, Seo T, Yazaki S, Okuya T, Ohtake Y, Okuma HS, Shimomura A, Nishikawa T, Tanioka M, Sudo K, Noguchi E, Tamura K, Yoshida A, Iwata S, Kobayashi E, Kawai A, Fujiwara Y, Yonemori K.	Poor Treatment Outcomes with Second-Line Chemotherapy in Advanced Synovial Sarcoma.:	Oncology	2022;100(7)	370-375	2022
Kurozumi A, Sakamoto K, Nakagawa T, Matsunaga F, Shimomura A, Shimizu C, Hara H, Hiroi Y.	Atherosclerotic Progression Is Related to Immune-Related Adverse Events.	Int Heart J	63(2)	293-298	2022
Suzuki K, Igata H, Abe M, Yamamoto Y; <u>small RNA based cancer classification project.</u>	Multiple cancer type classification by small RNA expression profiles with plasma samples from multiple facilities.	Cancer Sci	2022 Jun;113(6)	2144-2166	2022
Sato J, Shimizu T, Koyama T, Iwasa S, Shimomura A, Kondo S, Kitano S, Yonemori K, Fujiwara Y, Tamura K, Suzuki T, Takase T, Nagai R, Yamaguchi K, Semba T, Zhao ZM, Ren M, Yamamoto N.	Phase 1 Dose Escalation Study of the Liposomal Formulation of Eribulin (E7389-LF) in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors.	Clin Cancer Res	2022 May 2;28(9)	1783-1791	2022
Morita M, Shimomura A, Tokuda E, Horimoto Y, Kawamura Y, Ishizuka Y, Sekine K, Obayashi S, Kojima Y, Uemura Y, Higuchi T.	Is adjuvant chemotherapy necessary in older patients with breast cancer?	Breast Cancer	2022 May;29(3):	498-506	2022

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4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 HIV感染血友病に対する悪性腫瘍スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) エイズ治療・研究開発センター・外来医長  
(氏名・フリガナ) 渡辺 恒二・ワタナベ コウジ

#### 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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  
—(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 石崎 泰樹

次の職員の令和4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 HIV感染血友病に対する悪性腫瘍スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	群馬大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4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 HIV 感染血友病に対する悪性腫瘍スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 消化器内視鏡学分野 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)
人を対象とする生命科学・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	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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  
~~(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4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 HIV感染血友病に対する悪性腫瘍スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 乳腺・腫瘍内科/医師 兼 がん総合内科 医長  
(氏名・フリガナ) 下村 昭彦・シモムラ アキヒコ
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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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。