

厚生労働行政推進調査事業費補助金

エイズ対策政策研究事業

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

令和4年度 総括研究報告書

研究代表者 天野 景裕  
研究分担者 菊池 嘉  
研究分担者 福武 勝幸

令和5年（2023）年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告書

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

東京医科大学 医学部 臨床検査医学分野 天野 景裕

資料

・エイズ対策研究事業 厚生労働省・AMED合同 初年度研究ヒアリング会  
目次・抄録集

・エイズ対策研究事業 厚生労働省・AMED合同 研究成果発表会  
目次・抄録集

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

## III. 倫理審査等報告書の写し

## エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

研究代表者 天野 景裕 東京医科大学 臨床検査医学分野 教授  
研究分担者 菊池 嘉 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター臨床研究開発部長  
研究分担者 福武 勝幸 東京医科大学 臨床検査医学分野 特任教授

### 研究要旨

本研究は、エイズ対策関連研究事業（厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業と日本医療研究開発機構のエイズ対策実用化研究事業）が適正かつ円滑に実施されることを目的とし、各研究課題について実施状況を評価・検討し、全研究課題が一体的に発展するよう調整することを目指した。同時に、エイズ対策関連研究の評価を行なうための支援と調整を行い、エイズ対策関連研究事業の適正かつ円滑な実施を図った。エイズ研究は我が国のみならず世界的視野から把握する必要があるため、エイズ対策関連研究事業の企画・立案に当たっては広く基礎的、臨床的、疫学的研究のみならず、社会医学的立場までふまえて検討し適切な評価の基に行う必要がある。そのために本研究は有識者や研究代表者との意見交換を活発に行い、企画、評価のために寄与できる体制を検討し構築した。

方法は両研究事業の事務局及び評価委員会と連携して、6月頃に1年目の研究課題についてエイズ対策関連研究の研究代表者会議（ヒアリング会）を開催し、研究者が採択時の評価委員のコメントに対する対応を含めた研究計画を発表し、評価委員、研究班学術顧問から助言し、研究者同士の情報と意見の交換をする場とした。このことは研究の重複や間隙の発生防止につながり有益であった。更に、8月頃に2年目、3年目の研究代表者による研究成果発表会を開催し、各研究代表者からの研究成果報告を聴取し、評価委員会としての状況把握、研究班学術顧問からの必要な助言・支援と意見調整を行うとともに、研究者間の情報と意見の交換を行なう場とした。併せて、各研究班の進捗状況や倫理性についても相互に監視する場とした。

今年度は新型コロナウイルス感染症の対策からヒアリング会、研究成果発表会ともに集合形式での会議は行わず、研究班のWEBポータルサイトの研究開発管理システムを利用して抄録とスライドを登録し、厚生労働省健康局結核感染症課の担当官、日本医療研究開発機構（AMED）の担当者、各評価委員および当研究の研究者が閲覧する形式を昨年度と同様に継続したうえで、オンライン会議による情報共有と討論を行った。

エイズ対策関連研究事業の事前評価、中間・事後評価に係わる作業の効率化を図るため電子化データによる評価方法を開発し、研究者と評価者・事務担当者の負担を軽減する合理的な方法を開発した。研究班のWEBサイトに各研究代表者がIDとパスワードを設定し、研究報告書や報告会の発表スライドなどを登録するシステムとし、最新情報を扱うために高いセキュリティを確保し、迅速に必要な情報を収集出来るよう配慮した。使用するインターネットサーバーは、研究代表者が施設内のサーバー室で厳重に管理し、専門業者による遠隔管理を行う事で、安定な作動を維持した。また、厚生労働科学研究とAMED研究の取り扱いを区分して、それぞれの系統だけのアクセス権、両者へのアクセス件の設定により、両者の事務局が独立して利用可能にすると共に当研究班は全体へのアクセス件を持つ形で情報管理することを可能にした。研究者からの情報収集状況を管理者の画面にて簡単に把握することが出来るようになり、当研究班と各研究代表者が共に情報収集の業務削減と簡略化が容易に行えるようになった。

本研究は一般の研究班と異なり、研究班間の調整、評価の支援、新規研究の方向性の提示などを検討・実践するものであり、広く基礎的、臨床的、疫学的研究のみならず、社会医学的立場まで相互の関連性を踏まえた検討が必要なエイズ対策関連研究にとって重要な意味を持つ独創的な研究である。エイズ対策関連研究は厚生労働省の研究と日本医療研究開発機構の研究に分かれて実施されているが、当研究の目的に鑑み両者が合同でヒアリング会と研究成果発表会を実施することにより、国内で公的補助金により実施されるエイズ対策関連研究間での情報共有により研究者の一体化も維持することが出来た。各研究代表者から研究成果等の発表に対して、評価委員との質疑応答や学術顧問からの意見を受けて双方向に意見交換を行うことは有用で有り、限られた経済的、物的資源を有効に利用して研究の質の向上に役立つものである。また、この研究に導入したエイズ対策研究評価システムをさらに充実することにより、各研究代表者、当研究、評価委員会と厚生労働省が円滑に情報共有することで研究成果のいっそうの向上が期待できる。これらの成果を踏まえて、今後重点的に推進すべき研究領域・研究テーマの優先順位の設定、短期的・中長期的に取り組むべき課題等を効率的に検討することが可能となった。

## 1. 研究目的

世界では新たにHIVに感染した患者数は毎年低下し、HIVに感染して暮らしている患者総数は頭打ちになりつつある。しかし、日本国内ではHIV感染者とエイズ発症者の新規登録数は増加から横這いに転じたものの、一定の状態を続けており、総数の増加が続いていることから医学的にも社会的にも大きな問題である。HIV感染症とエイズを克服し、また新たな感染を防止することは医学研究者の使命である。このためには、基礎医学、臨床医学、更には社会医学の立場から幅広い分野において研究を行い、限られた研究リソースを有効に使い成果を挙げることが必要である。本研究は幅広い立場からエイズ対策研究のあり方と方向性を検討し、成果を評価し、エイズ対策関連研究が有効、適正かつ円滑に実施されるように支援することを目的とする。個別研究課題に止まらず、研究事業の枠組みと方向性も検討することで、我が国のエイズ対策全般の推進に寄与していく。また、国際的情勢も十分に調査し、日本の研究の方向性を決めるための参考に資するものとする。

エイズ対策関連研究の適正かつ円滑な実施を図る上で最も重要なことは、研究の方向性が適正であり、研究費の配分と研究成果の評価が公正に行われることである。この点は研究費の有効活用のためにも重要なことである。時代や医療現場のニーズ、世界の状況に即応した研究課題の設定と、その遂行の支援、調整、評価は極めて重要な意義を持つ。本研究を通じて、そのための適切な方法論を確立することは重要な使命である。

エイズに対応する基礎研究は言うに及ばず、臨床医学、社会医学からワクチン開発までをカバーする研究が一貫して、総合的に推進されるようコーディネートする本研究はユニークであり、独自の成果が期待できる。エイズ対策関連研究が厚生労働省と日本医療研究開発機構の研究に分かれて実施されているが、当研究課題の目的に鑑み両者が合同でヒアリング会と研究成果発表会を実施することにより、国内で公的補助により実施されるエイズ対策関連研究の情報共有による一体化を図ることを目的とする。

## 2. 研究方法

本研究代表者はHIV感染症とエイズの臨床と基礎研究の経験を生かし、事前、中間・事後評価委員会の2委員会からなる専門委員会と常に連携し、また国内外の有識者の意見を聴取し、以下の項目について検討し提言する。

- 1) 世界のHIV研究の動向や、有識者の意見を参考に日本における研究の方向性、施策の方向性を検討し提言する。
- 2) 前記1) で得られた方向性に基づき次年度の新規課題等につき提案する。
- 3) 研究班間における研究の重複や欠落部分を吟味し、必要に応じアドバイスする。
- 4) 研究成果の評価の在り方の検討と評価の支援を行う。

前記3) を実践するために、例年は年度初めの6-7月頃に1年目の研究を対象にエイズ対策関連研究の新規研究代表者会議(ヒアリング会)を開き各研究代表者間の意見交換を行い、各研究課題の相補性を高め、各研究班の研究の範囲と方向性を吟味し、エイズ対策関連研究の総合的発展を目指した。併せて、各研究班に関する評価委員のコメントに対する研究代表者の対応策を確認してきた。今年度はCOVID-19対策のため、抄録と10分程度で閲覧できるパワーポイントによるスライドを作成し、研究開発管理システムを利用しWEBで登録し、評価者が閲覧できるようにした。また、前記4) を実践するために、例年8-9月

頃に2、3年目の研究を対象に研究成果発表会を開き、意見交換を行うと共に評価委員による進捗状況の把握を支援したが、今年度はヒアリング会と同様の対応とした。新型コロナウイルス感染症対策から、集会对面形式を取りやめ、ヒアリング会と研究成果発表会は共にオンライン会議システムを用いてヒアリング会は7月3日に研究成果発表会は9月23日と9月25日に実施した。

研究開発管理システムを改良し、厚生労働省と日本医療研究開発機構の研究の両者についての事前評価、中間・事後評価に係わる作業の効率化を図るため、電子化データによる評価システムを導入し、各研究代表者、評価委員および当研究班の負担を軽減した。

### [年間スケジュール]

(4月~3月) 前年度の研究成果を分析すると共に、日常的な情報交換を通じ、国内外のエイズ対策研究の動向の把握に努め、また、有識者の意見を聴取して、今後の推進の方向性を考察した。

(6-7月) 通常1年目の研究を対象に抄録とスライドを登録し、ヒアリング会で討議してきたが、今年度は7月3日にオンライン会議を実施した。

(8-9月) 通常2、3年目の研究を対象に抄録とスライドを登録し、研究成果発表会で討議してきたが、今年度は9月23日と9月25日にオンライン会議を実施した。

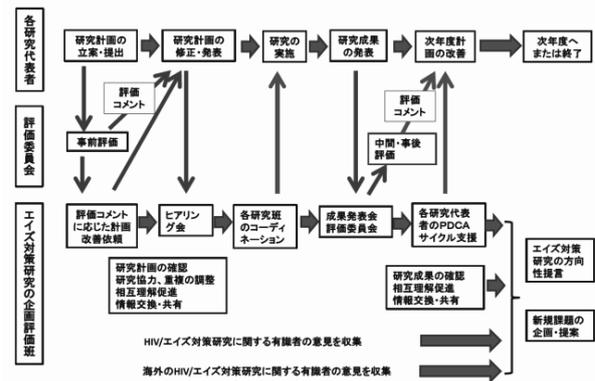


図1 企画・評価研究班のフロー

### (倫理面への配慮)

各研究の企画と計画において、臨床研究はヘルシンキ宣言に則り、患者の人権を尊重し患者に不利益が及ぶことの無い様に十分な配慮を行うものとし、下記の遵守すべき指針等に則り、厳格に個人のプライバシーが保護される形で実施されるよう監視し、指導・支援した。

## 3. 研究結果

### a. 1年目の研究を対象に抄録とスライドのWEB評価

1年目の研究班を対象として、COVID-19対策のため、抄録と10分程度で閲覧できるパワーポイントによるスライドを作成し、研究開発管理システムを利用し、WEBで登録し、評価者が閲覧できるようにした。令和4年7月3日にオンライン会議にて、AMEDの9課題、厚生労働省の6課題の計15課題の研究について、ヒアリング会の発表と質疑を行った。年度初めに評価委員会からフィードバックされたコメントに対して、各研究代表者の対応等の確認が行われた。

### b. 2、3年目の研究を対象に抄録とスライドのWEB評価 研究成果発表会は2年目、3年目の研究班を対象として

実施し、COVID-19 対策のため、抄録と 10 分程度で閲覧できるパワーポイントによるスライドを作成し、研究開発管理システムを利用し WEB で登録し、中間・事後評価として評価者が閲覧できるようにした。令和 4 年 9 月 23 日にオンライン会議にて、AMED の 12 課題、厚生労働省の 15 課題の計 27 課題の研究について、2 年目研究者の研究発表と質疑を行った。そして、令和 4 年 9 月 25 日にオンライン会議にて、AMED の 2 課題、厚生労働省の 8 課題の計 10 課題の研究について、3 年目研究者の研究発表と質疑を行った。研究代表者、分担研究者、学術顧問である AMED と厚生労働省エイズ対策政策研究事業の評価者、AMED と健康局結核感染症課エイズ対策推進室の担当官が参加した。

### c. 研究開発管理システムの運用

各研究代表者に仮 ID と仮パスワードを配布しておき、研究班のホームページにログインして WEB 上から各自が ID とパスワードを再設定し、それを使って研究報告書や報告会の発表スライドなどを登録するシステムを運用した。最新情報を扱うために高いセキュリティを確保し、迅速に必要な情報を収集出来るよう配慮した。使用するインターネットサーバーは、研究代表者が管理し施設内のサーバー室で厳重に管理し、専門業者による遠隔管理を行う事で、安定な作動を維持した。更に細かい機能を搭載して基本的な管理が WEB 上にて出来るようにした。また、厚生労働科学研究と AMED 研究の取り扱いを区分して、それぞれの系統だけのアクセス権、両者へのアクセス件の設定により、両者の事務局が独立して利用可能にすると共に当研究班は全体へのアクセス件を持つ形で情報管理することを可能にした。研究者からの情報収集状況を管理者の画面にて簡単に把握することが出来るようになり、当研究班と各研究代表者が共に情報収集の業務削減と簡略化が容易に行えるようになった。また、研究者間での情報共有の活性化を図るために、当研究班のサイトにログイン権限を持つ研究者の間のみで情報共有を促進するため、研究報告書、通知・お知らせ、共有データ、その他の 4 分類で共有データのアップロードを受け付けるシステムを継続運用した。



図 2 研究班のログイン画面



図 3 共有情報のアップロード画面

### 4. 考察

本研究は、厚生労働行政推進事業費補助金エイズ対策

政策研究事業と日本医療研究開発機構のエイズ対策実用化研究事業の核研究を合同して研究計画やその成果を発表し、相互の関係の調整や協力体制の確立、そして研究者のインセンティブとなる環境の醸成の場として、両組織の評価委員会からの支持を受けてきた。エイズ研究の方向性については、我が国のみならず世界的視野から把握する必要があり、そのためエイズ対策関連研究事業の企画・立案に当たっては広く基礎的、臨床的、疫学的研究のみならず、社会医学的立場までふまえて検討し、適切に行う必要があることから、この分野に関わりの深い有識者や研究代表者との意見交換を行い、立案、評価に還元する仕組みを構築した。今年度は COVID-19 対策のため、抄録と 10 分程度で閲覧できるパワーポイントによるスライドを作成し、研究開発管理システムを利用し WEB で登録し、評価者等が閲覧する形を踏襲した。さらに、オンライン会議システムを導入して、討議の機会を作ることが出来た。今後は、オンライン会議システムを用いて行っていく予定である。また、エイズ対策研究評価システムの存在はコロナ禍においても各研究者をインターネット上で結び、ホームページから情報を提供するとともに、抄録や発表スライドの登録や修正が 24 時間いつでもできる環境として機能した。

### 5. 自己評価

#### 1) 達成度について

今年度の目標は新型コロナウイルス感染症対策により大きく変更したが、研究開発管理システムが役立ち、全てをリモートで行ったが、研究者との対話が出来なかった点が今後の課題である。次年度もリモートで行う場合は、ネット上でのバーチャルミーティングを企画したい。この研究は毎年繰り返して、研究の成熟と成長のバランスを保ち続けることが重要である。

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は一般の研究班と異なり、研究班間の調整、評価の支援、新規研究の方向性の提示などを検討・実践するものであり、独創的な研究である。併せて、各研究班の倫理性についても監視・指導・支援するものであり、研究資源の有効な利用を推進することも含めて社会的な意義が高いと考える。

#### 3) 今後の展望について

今後、AMED 研究では中間評価を省略して研究者の負担を減らす方向性が示されており、これまでの、事前評価、中間・事後評価に係わる作業の見直し、さらなる効率化を図るのに加えて、抄録集の発行も再検討が必要となる。研究者相互の情報交換の推進が必要な研究領域であり、更なる合理化 IT 化により各研究者と一いつそう緊密な連携をとることを可能とするために、研究情報を共有できる場を WEB 上に提供するなど、新しい環境のなかで、研究資源の更なる有効な利用を図ることで研究の発展につながるための有効な方策を構築する必要があると考える。

### 6. 結論

本研究においては、厚生労働省のエイズ対策政策研究事業と日本医療研究開発機構のエイズ対策実用化研究事業の適性かつ円滑な実施を図るために、その企画と評価に関する検討を行った。今年度はオンライン会議システムを用いることによって双方向の討議の機会を作ることが出来、有意義な情報交換をすることができた。

### 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特になし。

## 研究発表

### 研究代表者

#### 天野 景裕

- 1) Hiroshi Inaba, Satomi Nishikawa, Keiko Shinozawa, Sho Shinohara, Fumie Nakazawa, Kagehiro Amano, Ei Kinai. Coagulation assay discrepancies in Japanese patients with non-severe hemophilia A. *International Journal of Hematology* 115:173-187, 2022
- 2) Kenichi Ogiwara, Masashi Taki, Takashi Suzuki, Hideyuki Takedani, Tadashi Matsushita, Kagehiro Amano, Masanori Matsumoto, Kenji Nishio, Midori Shima, Masato Kasahara, Keiji Nogami. Assessment of global coagulation function under treatment with emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ Open*:first published as 10.1136/bmjopen-2021-056922 on 17 February 2022.
- 3) Yushi Chikasawa, Takeshi Hagiwara, Masato Bingo, Kagehiro Amano, Shigeru Kikuchi, Ayano Mitsuhashi, Keiko Shinozawa, Katsuyuki Fukutake, Ei Kinai. Combination therapy with von Willebrand factor concentrate plus recombinant factor VIII during cesarean section in a patient with type 3 von Willebrand disease and a low inhibitor titer: a case report. *International Journal of Hematology* 2022 May 9. doi: 10.1007/s12185-022-03372-2
- 4) Ryui Miyashita, Keiko Shinozawa, Hiroshi Inaba, Kagehiro Amano, Ei Kinai. Prolonged  $\alpha$ -thrombin-related activation and delayed active protein C-associated degradation confer mild phenotype in a patient with severe hemophilia A with F8 p.H118R. *International Journal of Hematology* 2022 May19. doi: 10.1007/s12185-022-03381-1
- 5) Ryoko Sekiya, Takashi Muramatsu, Akito Ichiki, Yushi Chikasawa, Masato Bingo, Mihoko Yotsumoto, Takeshi Hagiwara, Kagehiro Amano, Ei Kinai. Young age is a key determinant of body weight gain after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in Japanese people living with HIV. *Journal of Infection and Chemotherapy*, in press, 2022

- 3) 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
- 4) Wakimoto Y, Otsuka N, Yanagawa Y, Koide K, Kamachi K, Shibayama K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. The First Reported Case of Bordetella pertussis Bacteremia in a Patient With Human Immunodeficiency Virus Infection *Open Forum Infect Dis* 2022 Feb 7;9(3):ofac020.
- 5) Katsura M, Okuhama A, Koizumi Y, Ando N, Yanagawa Y, Mizushima D, Aoki T, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Watanabe K. Progressive Cytopenia Developing during Treatment of Cryptococcosis in a Patient with HIV Infection and Bone Marrow Cryptococcal Infection *Intern Med* 2022 Jan 15;61(2):257-261.

#### 福武 勝幸

- 1) Chikasawa Y, Hagiwara T, Bingo M, Amano K, Kikuchi S, Mitsuhashi A, Shinozawa K, Fukutake K, Kinai. Combination therapy with von Willebrand factor concentrate plus recombinant factor VIII during cesarean section in a patient with type 3 von Willebrand disease and a low inhibitor titer: a case report. *E.Int J Hematol.* 2022 Oct;116(4):622-629. doi: 10.1007/s12185-022-03372-2. Epub 2022 May 9. PMID: 35532874
- 2) Nogami K, Taki M, Matsushita T, Kojima T, Oka T, Ohga S, Kawakami K, Sakai M, Suzuki T, Higasa S, Horikoshi Y, Shinozawa K, Tamura S, Yada K, Imaizumi M, Ohtsuka Y, Iwasaki F, Kobayashi M, Takamatsu J, Takedani H, Nakadate H, Matsuo Y, Matsumoto T, Fujii T, Fukutake K, Shirahata A, Yoshioka A, Shima M ; J-HIS2 study group. Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2). *Haemophilia.* 2022 Sep;28(5):745-759. doi: 10.1111/hae.14602. Epub 2022 Jun 11. PMID: 35689832

## 研究分担者

#### 菊池 嘉

- 1) Yanagawa Y, Izumiyama S, Saito-Nakano Y, Nakada-Tsukui K, Kobayashi S, Yoshida N, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S, Nozaki T, Watanabe 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.
- 2) 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.



2022（令和4）年度 エイズ関連研究 厚生労働省（MHLW）・日本医療研究開発機構（AMED）

2022（令和4）年7月3日（日） Zoom開催

8:50 開会挨拶 厚生労働省エイズ対策推進室、AMED代表者

登録済み音声入力パワーポイントスライド（10分以内）を視聴後、質疑5分

	開始時刻	類型	課題番号	研究開始年度	研究終了年	研究者	研究課題名	頁
1	9:00	AMED	22fk0410051h0001	2022	2024	永田 尚義	ヒト微生物叢を介した腸管免疫応答から紐解くHIV感染者の非AIDS関連がんの発症機序	1
2	9:15	AMED	22fk0410047h0001	2022	2024	齊藤 暁	新規抗HIV-1宿主因子の抗ウイルス作用メカニズム解明と動物モデル開発への応用	5
3	9:30	AMED	22fk0410048j0001	2022	2024	小谷 治	Gag前駆体Pr55Gag disordered 領域の構造生物学と創薬	9
4	9:45	AMED	22fk0410049h0001	2022	2024	木村 公則	血友病合併HIV/HCV重複感染に起因する肝硬変に対する抗線維化治療薬の開発	13
5	10:00	AMED	22fk0410050j0001	2022	2024	菊地 正	国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究	17
6	10:15	AMED	22fk0410052h0001	2022	2024	佐藤 賢文	革新的核酸解析技術によるHIV潜伏感染機序の解明と克服のための研究	21
7	10:30	AMED	22fk0410053h0001	2022	2024	近田 貴敬	イムノペプチドミクス解析を用いたHIV-1完治療法を目指した研究	25
8	10:45	AMED	22fk0410054h0001	2022	2024	松下 修三	中和抗体によるHIV感染症の治療を目指した研究開発	29
9	11:00	AMED	22fk0410055h0001	2022	2024	勝田 陽介	Staple核酸を用いたHIV感染症の新たな治療法に関する研究基盤の創出	33
11:15 休憩15分								
10	11:30	MHLW	22HB1001	2022	2024	今橋 真弓	iTesting チャンネルによる HIV 検査体制の構築と確立のための研究	37
11	11:45	MHLW	22HB1002	2022	2024	今村 顕史	HIV検査体制の改善と効果的な受検勧奨のための研究	41
12	12:00	MHLW	22HB1003	2022	2024	渡辺 恒二	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	45
13	12:15	MHLW	22HB1004	2022	2024	木内 英	HIV感染者を含む血友病患者の高齢化に伴う新たな合併症に関する研究	49
14	12:30	MHLW	22HB1005	2022	2024	日笠 聡	HIV感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究	53
15	12:45	MHLW	22HB1006	2022	2024	北島 勉	在留外国人に対するHIV検査や医療提供の体制構築に資する研究	57



### 3. 研究方法

#### 【計画1】 HIV 感染および HAART 使用によるヒト腸管免疫応答の特徴を明らかにする研究

デザイン：HIV 感染者をケースとし、年齢、性別、併存疾患（糖尿病、心疾患など）、薬剤使用（抗生剤や PPI など）をプロペンシティブスコアでマッチしたコントロールを用いて背景因子を揃えて解析する。健常者だけでなく、免疫応答異常と関連する疾患患者（炎症性腸疾患、膠原病）をコントロールして比較することで腸 MB や免疫応答の違いを詳細に評価する（2022-24 年度）。

目標症例：HIV 感染者 130 例、炎症性腸疾患 130 例、関節リウマチを含む膠原病 110 例とする。すでに HIV 感染者 120 例のサンプルと一部臨床情報は収集が済み済みであり、コントロールは全て収集を終了している。

評価方法：前向きに収集した膨大な臨床情報に加え、HIV 感染者では、感染経路、行動様式、CD4、RNA、HAART の使用歴なども評価する。腸管免疫の評価項目は、腸内細菌、真菌、ファージ、菌の機能代謝遺伝子などの腸 MB、腸代謝物質、血液サイトカイン・ケモカインを同定する。腸 MB はショットガンシーケンス、腸代謝物質はメタボローム解析で同定する。サイトカインの定量はマルチプレックス解析を行う。網羅的解析から関連マーカーを同定するが、中でも免疫応答と関連が深い酢酸、プロピオン、酪酸などの短鎖脂肪酸、トリプトファンなどのアミノ酸、胆汁酸、それら代謝物質を産生する菌種と菌の機能遺伝子の関係性にも注目する。また、これらマーカーが全身免疫の IFN、IL、CXCL、CCL 等のサイトカイン変動とどのように関連するのかにも注目し、腸管と全身免疫との関係性を調べる。さらに、網羅的生体情報からランダムフォレスト等の人工知能アルゴリズムを用いて、HIV 感染者とコントロールを区別する AUC を算出し、モデルに含まれるバイオマーカーも同定する。

#### 【計画2】 NADC 特異的免疫シグナルを同定し HIV 感染者において癌シグナルが顕著に同定されるかを検証する。

注目する癌種は、腸 MB と関連のある大腸癌と肝臓癌、さらに日本人 HIV 感染者で特徴であった胃癌とする。計画1の対象患者で前癌病変を評価し前癌病変と免疫シグナルとの関連も評価するが、症例数が少なく有意な関連を見いだせない可能性があり、計画1とは異なるコホートも用いる。既に構築した大規模データベースから、大腸癌、肝臓癌、胃癌を各 150 例、それぞれの前癌病変である大腸腺腫、肝硬変、胃腸上皮化生を有する患者各 150 例、計 900 例、非癌コントロール 900 例を選出する。

すでに腸 MB 同定は取得済みであり、メタボローム解析を

追加し、癌および前癌病変特異的な腸管免疫シグナルを同定する（2022-24 年度）。胃癌に関しては、ピロリ菌感染と関連する腸管免疫の特徴も同定する。NADC や前癌病変に特異的な免疫シグナルが、計画1で判明した HIV 感染者、免疫応答異常疾患患者、健常者のシグナルとの一致性を相関解析から同定し、HIV 感染者がより顕著に癌シグナルが同定されるのかを検証する。

#### 【研究方法の特色】

過去の研究から、HIV 感染者は非感染者と比較し腸 MB 構成が異なることが示されているが、菌種変動については一貫した知見が得られていない（FrontImmun2013）。その理由として各群の症例が 100 例以下と少なく、群間での患者背景を調整していないことが挙げられる。本研究では、100 例以上の感染者と腸 MB との交絡因子の影響（例、併存疾患や抗生剤など）をマッチしたコントロールを用いて、患者背景を揃えた解析を行う点が特色である。

HIV 感染者の腸 MB 研究はすべて 16S rRNA 菌叢解析で実施されている（FrontImmun2013）。本研究では、微生物遺伝子の全ゲノム（ショットガンメタゲノム）解析を行うことで、16S 解析では同定困難な、種レベルの細菌、真菌、ファージウイルスの同定に加え、微生物が有する機能・代謝（LPS、鞭毛、アミノ酸代謝など）の同定ができる。また、MB だけでなく、MB 産生する短鎖脂肪酸、トリプトファンなどの免疫応答代謝物質（メタボローム）解析、全身免疫評価として血漿中のサイトカイン/ケモカイン解析も行う。癌発症の病態を解明するためには、進行癌ではなく「早期癌や前癌病変」を対象とする必要がある。本研究では日本の診療体制を生かした内視鏡や CT をもちいて早期癌や前癌病変、その部位、大きさなどを詳細に評価できる点に特色がある。



(倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の主旨を遵守して実施し、個人の人権の擁護を厳守するようにした。研究で収集した個人情報・個人データを取扱うのは本研究に参加する研究者のみとし、本研究以外の目的には使用しない。研究者は、個人情報・個人データの取扱いに十分注意し、研究代表者は適切な取扱いがなされるよう必要な対応を行う。

#### 4. 予想される成果

1. HIV 感染者に特徴的な腸 MB や代謝物質などの膨大な生体情報が取得可能であり、これは過去の腸管免疫マーカーと比べはるかに多い。具体的には、1,500 種類以上の腸内細菌腫、10,000 以上の腸内細菌の有する機能・代謝遺伝子、4,500 以上の腸内バクテリオファージ、80 以上の腸内真菌、170 以上の腸内代謝物質(短鎖脂肪酸、アミノ酸、脂質、神経伝達物質、ビタミン、など)、70 以上のサイトカイン・ケモカインである。
2. 癌患者に特徴的な腸 MB や代謝物質の膨大な生体情報
3. 癌を明瞭に予測する非侵襲的なバイオマーカー
4. 癌関連菌種を宿主とするバクテリオファージ
3. 癌以外の HIV 長期合併症である動脈硬化性疾患と腸 MB と代謝物質との関連
4. 免疫応答異常疾患 (IBD や RA など) と HIV 感染症の腸管免疫応答の違いと相当性。

#### 5. 達成までの課題

##### 1) 達成の見通し

1 年度目 (令和 4 年度)

計画 1 : HIV 感染者、炎症性腸疾患患者、関節リウマチ患者を含む膠原病、COVID-19 感染者の腸 MB 解析、メタボローム解析、バイオインフォマティクス解析、統計解析を行う。すでに HIV 感染者 120 例のサンプルと一部臨床情報は収集が済んでおり、追加収集を行う。コントロールは全て収集を終了している。

計画 2 : 癌患者のメタボローム解析のための糞便選出と処理を開始する。

2 年度目 (令和 5 年度)

計画 1 : HIV 感染者の腸 MB と代謝物質、サイトカイン解

析が終了し、コントロールを含めた統合データを構築する。統計解析から HIV 感染者の腸管免疫機構の特徴を明らかにする。さらに、人工知能を用いて HIV 感染者とコントロールを明瞭に区別できる予測モデルを構築し、HIV 感染者の免疫応答マーカーを同定する。

計画 2 : 癌患者、および前癌病変を有する患者のメタボローム解析を開始する。

3 年度目 (令和 6 年度)

計画 2 : 癌患者、および前癌病変を有する患者の腸内 MB と腸内代謝物質を同定し、データ統合をおこなったのち統計解析から癌患者に特徴的な腸内 MB と腸内代謝物質の変動(シグナル)を同定する。さらに、人工知能を用いて NADC 予測モデルを構築し、予測モデルに含まれるバイオマーカーを同定する。NADC 関連シグナルと、計画 1 で判明した腸管免疫シグナルとの一致度を検証し、HIV 感染者において免疫疾患群や健常者よりも高い一致度を呈するのかを検証する。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

1. HIV 感染者特有の腸 MB や代謝物質を介した腸管免疫と癌発生との関連が解明できれば、癌発症を予防する MB 制御薬の開発研究に発展できる。さらに、HAART の治療効果や副反応にも MB を介した腸管免疫が関与している可能性があり、腸 MB および代謝物質の制御は重要な治療オプションとなる可能性が高い。
2. 癌バイオマーカーの同定は、癌の早期発見や癌死予防につながり HIV 感染者の予後改善が期待できる。

##### 3) 今後の発展性について

1. HIV 感染者の合併症の一つである動脈硬化性疾患も腸 MB や MB 産生代謝物と関与していることが示唆されており (Immunity2013)、本研究の知見は長期 HIV 感染で起こる癌以外の合併症対策にも発展できる。
2. 申請者は大規模データから 4,709 種のバクテリオファージを同定しており、本研究で判明した癌関連菌種を宿主とするファージを独自に検索することができる。抗生剤治療ではない新しい菌種制御治療である「ファージセラピー」による癌予防や癌予後改善を研究する貴重な基盤データを提供できる。

#### 6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

永田尚義

1) なし

研究分担者

小島康志

1) なし

## 6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

1) 評価者コメント：HIV 感染者の免疫状態は一樣ではなく、HIV 感染あるなしで分類するだけでよいのか？

取り組み：CD4 値や HIV-RNA 値によるカテゴリー別に腸内 MB、代謝物質、サイトカインのサブグループ解析をおこなう。また HARRT の種類による腸内免疫応答の違いも検証する。

2) 評価者コメント：癌発症や HIV 再活性化のリスク低減可能な微生物叢（MB）に変容できる薬剤の同定は？

取り組み：我々は、薬剤 790 種類をすでにプロファイルしており、どの薬剤を使用するとどのような腸 MB 変動顔コルの課のカタログを作成している。HIV 感染者や癌患者に特徴的な腸 MB が同定された場合、我々の有するカタログから MB を制御できる医薬品を同定できる可能性がある。例えば、便秘患者に特徴的な *Methanobrevibacter smithii* という菌種は、スタチン製剤で制御されることが過去の欧米の研究から分かっており、我々のデータベースでも同様であった。このように既存の医薬品（HAART 含む）が特定の疾患関連菌種群の制御効果を有している可能性があり、是非検証してみたい。

## 研究課題：新規抗 HIV-1 宿主因子の抗ウイルス作用メカニズム解明と動物モデル開発への応用

課題番号： 22fk0410047h0001

研究代表者：齊藤 暁（宮崎大学農学部 准教授）

研究分担者：吉村 成弘（大学院生命科学研究科 准教授）、岡村 智崇（医薬基盤・健康・栄養 研究所 霊長類医科学研究センター 主任研究員）

### 1. 研究概要

本研究開発課題では、最近私たちが世界に先駆けて見出した新規抗 HIV-1 宿主因子である ZCCHC3 について、その作用メカニズム解明を進めることで新たな HIV/エイズ制御戦略の立案に貢献する。さらに、ZCCHC3 の遺伝子多型によるサル指向性 HIV-1 感受性への影響を解明することで、HIV-1 サル感染モデル最適化への応用を目的とする。私たちはこれまでに、バイオイメージングや近位依存性ビオチン化 (BioID) 法等を用いて、HIV-1 の出芽に関与する宿主タンパク質の網羅的な同定・解析に取り組んでおり、有力な候補タンパク質として、Zn フィンガーモチーフを持つタンパク質である Zinc Finger CCHC-Type Containing 3 (ZCCHC3) を同定している。ZCCHC3 の顕著な特徴として、①産生された HIV-1 ウイルス粒子内に取り込まれ、極めて強い抗ウイルス作用を持つこと、②作用機序が既知の抗 HIV-1 宿主因子のいずれとも異なること、③サル免疫不全ウイルス (SIV) や、マウス白血病ウイルス (MLV) などの他のレトロウイルスにも同等の阻害効果を持つこと、を世界に先駆けて見出している。これらの結果は、ZCCHC3 がレトロウイルスに普遍的な阻害効果を持つ重要な宿主因子であることを示している。また、ZCCHC3 は幅広い哺乳類で保存されており、両生類にも類似した遺伝子が存在することから、進化生物学的にも重要な機能を持つことが推測される。一方で、どのようにして抗ウイルス効果を発揮しているのかについては現時点で不明な点が多く、今後の解明が必要である。そこで、本研究では、分子ウイルス学、生化学、細胞生物学、霊長類学を融合させることで、ZCCHC3 による抗 HIV-1 作用の分子メカニズムを明らかにする。これにより、感染者からの HIV-1 の完全な排除（根治）に向けた治療戦略立案に貢献していく。

### 2. 研究目的

HIV 感染症に対しては、高い効果を示す薬剤の発展により、適切な治療によりコントロール可能な疾患になりつつある。一方で、未だとして感染者からの完全なウイルスの排除(根治)は容易ではなく、新規治療法の開発が求められている。これまでに複数の HIV 感染阻害宿主因子が同

定され、この中には APOBEC3 や Tetherin などが含まれる。これらの宿主因子はある特定の状況では高い抗ウイルス効果を示すが、HIV はアクセサリタンパク質を用いることでこれらの作用に拮抗する。このことから、HIV によって拮抗されず、複数の作用点を持つ新規ウイルスタンパク質の同定とその機能解析は今後も重要な課題である。私たちはこれまでに BioID という網羅的手法により、HIV の出芽のステップに作用する宿主因子の同定に取り組んできた。最近私たちが同定した Zinc Finger CCHC-Type Containing 3 (ZCCHC3) は、N 末端側から非構造領域、middle fold ドメイン、3つの Zn フィンガーモチーフを持つ特徴的なタンパク質である。これまでに、ZCCHC3 存在下で作製したウイルスの感染価がコントロールの 2%程度まで低下することを見出している。また、HIV Gag と相互作用することでウイルス粒子に取り込まれ、逆転写の過程を阻害するという予備の結果を得ている。一方で、新規治療法の開発に向けて、ZCCHC3 の詳細な作用メカニズムや、HIV が ZCCHC3 による感染阻害を回避しようのかという点については解明が必要であり、本研究課題の主要テーマとして取り組む。

さらに、ZCCHC3 の知見を発展させたテーマとして、研究開発代表者・齊藤が長年取り組んでいる HIV-1 サル感染モデルへの積極的応用を図る。サルで増殖可能なサル指向性 HIV-1 (macaque-tropic HIV-1: HIV-1mt) をカニクイザルに接種すると、一定レベルのウイルス増殖が認められるものの、HIV-1mt 感受性を規定する主要な宿主因子 TRIM5 の遺伝子型だけでは説明できないほど感受性における個体差が認められ、動物モデルとしてその最適化が強く求められている。そこで、カニクイザル ZCCHC3 の遺伝子多型が HIV-1mt 感受性に与える影響を評価することで、HIV-1 サル感染モデルの最適化に取り組む。

### 3. 研究方法

#### (1) ZCCHC3 の作用メカニズムの解明

私たちのこれまでの予備的データでは、ZCCHC3 の作用メカニズムとして、1) HIV-1 ウイルス粒子産生量を減少させること、2) 産生されたウイルスの逆転写の過程をブロックすることが示唆されている。また、私たちは、

HIV-1 の一部の transmitted founder virus が ZCCHC3 に抵抗性を示すことを見出している。このことから、ヒト集団での進化の上で、ZCCHC3 を回避する方向に選択圧が作用した可能性が考えられる。ZCCHC3 に対して抵抗性もしくは感受性を示す複数の HIV-1 株間で Gag アミノ酸配列、LTR 配列・構造等を比較するとともに、構造学的知見を統合することで、ZCCHC3 の抗 HIV-1 機能の分子基盤を明らかにする。さらに、ZCCHC3 持続発現細胞で HIV-1 を馴化させることで、ZCCHC3 耐性ウイルスを獲得し、ウイルスゲノムの NGS 解析により、ZCCHC3 からの回避に重要な領域、アミノ酸変異を同定する。また、根治が難しい HIV-1 に対する遺伝子治療法として、強力な抗 HIV-1 作用を持つサル由来 TRIM5α をヒト細胞に発現させる方法が提案されているが、異種由来のタンパク質を発現させることに対して安全性、倫理上の懸念がある。一方、私たちが対象とする ZCCHC3 は強力な抗 HIV-1 活性を備えた内因性タンパク質であり、この懸念を回避できる。本研究では、HIV-1 持続感染細胞において、本研究開発課題で獲得を目指す”hyper ZCCHC3”を発現させることで、持続感染ウイルスの排除についても検討する。

#### (2) ZCCHC3 の遺伝的、機能的多様性の解明

ヒト遺伝子変異データベースによると、ZCCHC3 には多数のミスセンス変異が存在するが、それらが抗ウイルス機能に与える影響については全く解明されていない。そこで本研究では、各人種で多く見られる遺伝子型について、抗 HIV-1 効果を検証する。また、抗ウイルス作用に違いが認められた遺伝子型については、キメラ分子を作成し、抗ウイルス作用を規定するドメイン、アミノ酸の同定に取り組む。さらに、そのドメインが相互作用するウイルス RNA もしくはタンパク質の同定を進める。また、カンクイザルにおいて大規模な遺伝学的解析を展開する。数百頭のカンクイザル ZCCHC3 配列を決定した上で、発現ベクターを構築し、HIV-1 ならびに HIV-1mt への抗ウイルス作用を評価する。並行して、過去に SIV もしくは HIV-1mt を接種したカンクイザルの保存検体を用いて ZCCHC3 遺伝子型を決定し、ZCCHC3 遺伝子型と in vivo でのウイルス増殖レベルの相関を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本研究では遺伝子組換え実験を行うことから、病原体取扱規程を厳守して実験遂行者の安全管理に配慮するとともに、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づいた承認(大臣確認)を得ている。

#### 4. 予想される成果

現時点では ZCCHC3 がどのようなメカニズムで HIV-1

増殖を阻害しているか明らかとなっていない。ZCCHC3 による増殖阻害メカニズムを解明することで、新たな HIV/エイズ制御法の開発につなげたい。さらに、本研究開発課題では、ZCCHC3 に関する知見を医学界、科学界に還元していく。これまで、根治が難しい HIV-1 に対する遺伝子治療法として、強力な抗 HIV-1 作用を持つサル由来 TRIM5α をヒト細胞に発現させる方法が検討されているが、異種由来のタンパク質を発現させることに対して安全性、倫理上の懸念がある。一方、本研究開発課題で対象とする ZCCHC3 は強力な抗 HIV-1 活性を備えた内因性タンパク質であり、この懸念を回避できる。また、私たちは今回、抗ウイルス作用を著しく高めた”hyper ZCCHC3”の獲得を目指しており、”hyper ZCCHC3”による持続感染ウイルスの排除についても検討する。さらに、遺伝子治療で汎用されるレンチウイルスベクターはミエロイド系細胞など一部の細胞における感染効率が著しく低いことがわかっている。本研究開発課題では ZCCHC3 耐性 HIV-1 の獲得も目指しており、レンチウイルスベクターによる高効率な遺伝子治療法の確立に発展させていきたい。

また、研究開発代表者・齊藤が長年取り組んでいる HIV-1 サル感染モデル開発においては、個体間の感受性の差が大きいケースが見られ、モデル動物としての改良が求められてきた。ヒトでは ZCCHC3 の遺伝子多型が存在することから、同様の遺伝的多様性がカンクイザルに存在する可能性が高い。そこで、本研究開発課題では、研究開発分担者・岡村が所属する霊長類医学科学研究センターで飼育中のカンクイザル数百頭について ZCCHC3 の遺伝的、機能的多様性を明らかにする。これにより、より個体差による影響を最小化した HIV-1 サル感染モデルの開発に寄与できる。

#### 5. 達成までの課題

##### 1) 達成の見通し

##### <1> ZCCHC3 の抗ウイルス作用メカニズムの解明

##### 1 年度目 (R4 年度)

- ウイルス産生細胞での Gag 発現量の測定
- 感染細胞での逆転写量の測定、ZCCHC3 持続発現細胞の作成

##### 2 年度目 (R5 年度)

- 1 年度目に引き続き、感染細胞において ZCCHC3 がどの増殖ステップを阻害しているかを調べる
- ZCCHC3 持続発現細胞における HIV-1 の馴化実験の開始
- ZCCHC3 持続発現細胞において馴化したウイルスのゲノム配列を解析する

### 3年度目 (R6年度)

- 2年度目に引き続き、ZCCHC3とウイルス相互作用を解明する
- 馴化ウイルスに出現するどの変異がZCCHC3回避に重要なかを解明する

#### <2> ZCCHC3の遺伝的、機能的多様性の解明

### 1年度目 (令和4年度)

- ヒトZCCHC3遺伝的多様性の抽出

### 2年度目 (令和5年度)

- ヒトZCCHC3の抗ウイルス機能の評価

### 3年度目 (令和6年度)

- カニクイザルZCCHC3の抗ウイルス機能の評価。

## 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究開発課題では、新規抗HIV-1宿主因子であるZCCHC3について作用メカニズムの解明に取り組む。また、ヒトにおいてはZCCHC3の遺伝子多型が報告されているが、HIV-1感受性への影響については全く解明されていないため、本研究開発課題では遺伝子多型によるHIV-1感受性への影響を調べる。また、研究開発代表者・齊藤が長年取り組んでいるHIV-1サル感染モデル開発において、その解明が求められているウイルス感染感受性における個体差について、ZCCHC3による影響を解明する。私たちはこれまでに、ZCCHC3がHIV-1粒子産生を阻害すること、また、産生されたウイルスの感染価を低下させることを見出している。ZCCHC3と相同性の高いタンパク質

## 6. これまでの関連研究発表等

### 研究代表者

齊藤 暁

- 1) Meng B<sup>#</sup>, Abdullahi A<sup>#</sup>, Ferreira IATM<sup>#</sup>, Goonawardane N<sup>#</sup>, **Saito A<sup>#</sup>**, Kimura I<sup>#</sup>, Yamasoba D<sup>#</sup>, Other 48 authors, Sato K<sup>\*</sup>, Gupta RK<sup>\*</sup>. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature*. 2022 Mar;603(7902):706-714.
- 2) **Saito A<sup>#</sup>**, Irie T<sup>#</sup>, Suzuki R<sup>#</sup>, Maemura T<sup>#</sup>, Nasser H<sup>#</sup>, Uriu K<sup>#</sup>, Kosugi Y<sup>\*</sup>, Other 43 authors, Tanaka S<sup>\*</sup>, Nakagawa S<sup>\*</sup>, Ikeda T<sup>\*</sup>, Fukuhara T<sup>\*</sup>, Kawaoka Y<sup>\*</sup>, Sato K<sup>\*</sup>. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. *Nature*. 2022 Feb;602(7896):300-306.

### 研究分担者

吉村 成弘

- 1) Yamazaki H, Takagi M, Kosako H, Hirano T and **\*Yoshimura, SH**. Cell cycle-specific phase separation regulated by protein charge blockiness. *Nat. Cell Biol.* 2022 May; 24(5):625-632.

### 研究分担者

は両生類や魚類にも存在することから、ZCCHC3は脊椎動物の進化において高度に保存されてきたことが推測される。私たちはこれまでに、動物種によってZCCHC3の抗ウイルス作用に違いがあることを見出している。また、ZCCHC3はHIV-1のみならず、他のレンチウイルス、レトロウイルスに対しても強力な作用を持つ。このことから、ZCCHC3の機能を解明することは、HIV/エイズ制御において重要な情報を提供すると確信している。私たちがこれまでに得ている、ZCCHC3が複数の作用点を持つという現象をヒントに、ZCCHC3がどのようにHIV-1増殖を阻害するのかを分子ウイルス、生物物理学的解析により解明していく。

### 3) 今後の発展性について

本研究では、わたしたちが世界に先駆けて見出しているZCCHC3についてその分子メカニズムの解明に取り組む。これにより、未だ根治が困難であるHIV感染症の克服に貢献したい。また、現在、さまざまな疾患を対象としてレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療の取り組みが進んでいるが、ターゲット細胞によっては十分な効率が得られないケースがある。そこで、本研究開発課題で取り組むZCCHC3抵抗性HIVの獲得に基づき、ZCCHC3存在下でも高い遺伝子導入効率を持つレンチウイルスベクターの開発に取り組む。

さらに、本研究開発課題では大規模なカニクイザルについてZCCHC3の遺伝的多様性の解明に取り組むことから、より質の高い動物モデル構築に貢献できると考えている。

岡村 智崇

- 1) **Okamura T**, Shimizu Y, Asaka MN, Kanuma T, Tsujimura Y, Yamamoto T, Matsuo K, Yasutomi Y. Long-term protective immunity induced by an adjuvant-containing live-attenuated AIDS virus. *NPJ Vaccines*. 2021 Oct 22;6(1):124.
- 2) Urano E, **Okamura T**, Ono C, Ueno S, Nagata S, Kamada H, Higuchi M, Furukawa M, Kamitani W, Matsuura Y, Kawaoka Y, Yasutomi Y. COVID-19 cynomolgus macaque model reflecting human COVID-19 pathological conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Oct 26;118(43):e2104847118.

## 6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 「ZCCHC3 をどのようにして HIV 感染症の克服に応用するかという道筋が明確でない点が懸念される」というご意見への回答  
これまで強力な抗 HIV 活性を持つアカゲザル TRIM5α を感染者由来細胞に過剰発現させ、自家移植するという治療法のアイデアが提唱されているが、異種由来タンパク質を発現させる点について倫理的な問題や安全性の懸念がある。その一方、ZCCHC3 は強力な抗 HIV 活性を持つヒトの内在性宿主因子であり、そのような懸念は排除できることから、本研究で得られた成果を将来的な新規治療法の開発につなげていきたい。また、本研究では、ZCCHC3 の遺伝子多型による HIV 感受性を検討することから、ZCCHC3 の遺伝子型と感染しているウイルスの配列を解析することで、予後予測に応用できないかを検討する。
- 2) 「研究開始にあたっては、研究成果をどのように医療現場での実用化に繋げるのか計画を立てた上で研究を進めていただきたい」というご意見への回答  
上記1) の項目に加え、さまざまな疾患を対象として遺伝子治療で用いられるレンチウイルスベクターについて、ZCCHC3 耐性を賦与することでより高い効率の遺伝子治療法開発に貢献したいと考えている。

## 研究課題：Gag 前駆体 Pr55<sup>Gag</sup> disordered 領域の構造生物学と創薬

課題番号：22fk0410048j0001

研究代表者：小谷 治（国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 主任研究官）

研究分担者：片平 正人（京都大学 エネルギー理工学研究所 教授）、野間口 雅子（徳島大学 大学院医歯薬学研究部 教授）

### 1. 研究概要

本研究では、相補的な2つの研究（Disordered 領域の構造生物学研究、Disordered 領域の創薬研究）により HIV 基礎・開発研究の新展開を目指す。

その目的のため、HIV 粒子形成過程の主要タンパク質である Gag 前駆体タンパク質（Pr55<sup>Gag</sup>）disordered 領域に着目し、その構造機能を計算科学/NMR/ウイルス学の連携基盤を活用して解析する。粒子形成過程は素過程（Pr55<sup>Gag</sup> 翻訳、折り畳み、細胞膜への結合、多量体化、出芽、放出、成熟化）が順序だてて進む。しかし、これまで Pr55<sup>Gag</sup> の全長構造が分かっていないため、これらの秩序を形成する構造基盤はほとんど分かっていない。代表者らは、これまでにこの構造基盤を解明するために、細胞内の Pr55<sup>Gag</sup> の構造・機能を解析する *in silico* 構造解析/*in-cell* NMR/ウイルス学の連携基盤を構築した。その基盤を活用して、HIV 分子の disordered 領域のシス・アロステリック制御機能を発見した。さらに細胞内の Pr55<sup>Gag</sup> 構造を得る *in-cell* NMR 解析基盤の開発を進めている。

本研究では、この連携基盤を活用し、細胞内の HIV-1 Gag disordered 領域の構造機能を解明する。その過程で、この基盤強化のため、人工知能（AI）駆動型構造予測法の導入や液-液相分離（LLPS）の概念を取り入れる。近年、タンパク質の構造予測として急速に進展する AI 駆動型構造予測プログラムと細胞内の生体分子重合の反応場である液-液相分離の概念を連携基盤に取り入れ、Pr55<sup>Gag</sup> disordered 領域の新たな構造生物学知見を創出する。さらに disordered 領域を標的としたリード化合物の同定も行う。本研究で得られる成果により、HIV 粒子形成の秩序を司る Pr55<sup>Gag</sup> の構造生物学研究と創薬研究の進展が加速することが期待される。

### 2. 研究目的

本研究では、相補的な2つの研究（HIV Pr55<sup>Gag</sup> disordered 領域の構造生物学研究、HIV Pr55<sup>Gag</sup> を標的とする新規 HIV 複製阻害剤の創出）により、HIV 基礎・開発研究の新展開を目指す。

*In silico* 構造解析を軸に、*in-cell* NMR と HIV 複製研究が連携した基盤を活用し、以下の4項目を本研究の達成目

標とする。

- (I) Pr55<sup>Gag</sup> disordered 領域の機能発現機構の解明
- (II) 細胞内 Pr55<sup>Gag</sup> の折り畳み様式の新知見の創出
- (III) HIV 粒子形成の動的秩序発現機構の新知見の創出
- (IV) Pr55<sup>Gag</sup> を標的とした抗 HIV リード化合物の創出

### 3. 研究方法

本研究では、（柱1）Pr55<sup>Gag</sup> disordered 領域の構造生物学研究と（柱2）Pr55<sup>Gag</sup> disordered 領域の創薬研究の2つの柱を設定する。研究代表者は、*in silico* 構造解析をハブとして、各柱と分担研究の連携を主導する。これにより、これまで謎だった細胞内の Pr55<sup>Gag</sup> の構造機能の解明および Pr55<sup>Gag</sup> を標的とするリード化合物の同定を試みる。変異導入解析と創薬は、disordered 領域に重点を置く。

#### 【柱1】Pr55<sup>Gag</sup> の新たな構造生物学知見の創出

##### （1）HIV 粒子形成機構の新知見創出

Pr55<sup>Gag</sup> の *cis/trans* 制御機構と HIV 粒子形成の動的秩序発現機構の研究を以下の手順で進める。

1. 蛋白質構造予測精密評価 CASP において歴史的高得点を得た深層学習駆動型構造予測プログラム（AlphaFold2: Nature 2021,596:583–589）の使用環境を整備し、すでに我々が分子動力学法により構築した溶液中の Pr55<sup>Gag</sup> 全構造モデルの精密化を進める。Disordered 領域を起点とするアミノ酸残基の共振現象と相互作用ネットワーク形成を明らかにする（小谷）。
2. HIV 粒子形成の途上で生じる細胞内 Pr55<sup>Gag</sup> 複合体中の *trans* 作用因子の種類と機能を包括的に調べる。また Pr55<sup>Gag</sup> の非膜性顆粒形成能を調べる細胞評価系を構築する（野間口）。
3. Pr55<sup>Gag</sup> 精密化モデル、及び *trans* 制御因子候補との複合体モデルを用いた *in silico* 実験の変異導入解析を行い、Pr55<sup>Gag</sup> の動的性質、相互作用能、相互作用ネットワーク、複製中間体形成能、LLPS 誘導能、複製中間体形成の場と順番、感染性粒子形成能などへの影響を調べる。これにより、Pr55<sup>Gag</sup> の *cis/trans*

制御の構造基盤と生物学的意義、並びに HIV 粒子形成の動的秩序発現機構に関する新知見を創出する（小谷<sup>2</sup> 野間口<sup>2</sup>）。

#### 4. In-cell NMR の結果との整合性を評価する（小谷<sup>2</sup> 野間口<sup>2</sup> 片平）。

##### （2）Pr55<sup>Gag</sup> 細胞内折畳み様式の実態解明研究

細胞内の Pr55<sup>Gag</sup> の折畳み様式の研究を以下の手順で進める。

1. 測定条件等を最適化する事で、in-cell NMR 解析系の改良を進める（片平）。
2. Pr55<sup>Gag</sup> 精密化モデル、溶液 NMR、及び in-cell NMR により得た Pr55<sup>Gag</sup> 折畳み様式を比較する。また変異、及び *trans* 作用因子による Pr55<sup>Gag</sup> の細胞内構造の変化を明らかにし、*in silico* 解析の結果と比較する（片平<sup>2</sup> 小谷<sup>2</sup> 野間口<sup>2</sup>）。

#### 【柱 2】 HIV Pr55<sup>Gag</sup> 標的型 HIV 複製阻害剤の創出

Pr55<sup>Gag</sup> を標的とする HIV 複製阻害剤を以下の手順で同定する。マイクロモルオーダーの IC<sub>50</sub> を持つリード化合物の創出を目指す。

1. *In silico* 解析により、disordered 領域の構造・機能特性を直接・間接的に破綻させる物質を選別する。候補物質は FDA 承認薬や購入可能なものを優先する（小谷<sup>2</sup> 野間口<sup>2</sup> 片平）。
2. 柱 1 の研究により構築した粒子形成過程の種々の評価系、及び構造解析系を用いて、候補物質が Pr55<sup>Gag</sup> の細胞内機能や感染性粒子形成、及び Pr55<sup>Gag</sup> 溶液・細胞内構造に及ぼす影響を評価する。成果はリード化合物改変、及び HIV 複製機構研究に還元する（小谷<sup>2</sup> 野間口<sup>2</sup> 片平）。

（倫理面への配慮）

本研究の分担研究課題の一部は、細胞レベルの遺伝子組換え実験を伴う。このため、当該研究代表者及び研究分担者が所属する研究機関の承認を受けた上で、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」を遵守して実験を行う。

#### 4. 予想される成果

本研究の実施により、以下の成果が考えられる。

- ① Pr55<sup>Gag</sup> disordered 領域の機能、及び機能発現機構の新知見創出
- ② 細胞内 Pr55<sup>Gag</sup> の折畳み様式の新知見創出
- ③ HIV 粒子形成の動的秩序発現機構の新知見創出
- ④ Pr55<sup>Gag</sup> を標的とし、新たな作用点を持つ抗 HIV リード化合物の創出

#### ⑤ 論文または特許出願による新たな知的財産の創出

この研究班で得られた研究成果は今後の基礎ウイルス学研究並びに創薬シーズ探索研究の進展につながる。

#### 5. 達成までの課題

##### 1) 達成の見通し

上記「2.研究目的」に掲げた目標の達成は以下の先行研究及びその優位性から十分に実現できると考えられる。

◆ HIV 分子の disordered 領域の cis 制御機能の発見：研究代表者らは、*in silico* 構造解析と実験により、HIV カプシド分子 disordered 領域が、分子の立体構造と機能のアロステリック調節、及び適切な HIV 感染性粒子形成の進行を担うことを世界に先駆けて立証した (Koma T, Kotani O, *et al.*, JVI, 2019)。また、HIV LTR *psi* disordered 領域によるアロステリック調節に原子間相互作用のネットワークが関与する可能性を示唆した (Sakuragi S, Kotani O *et al.*, IJMS, 2021)。

◆ HIV 分子のトランス制御機能研究の進展：研究代表者らは、Pr55<sup>Gag</sup> 細胞膜輸送の調節機能を持つ tRNA について、Pr55<sup>Gag</sup> マトリックス領域との結合様式、及び tRNA の機能発現を担う責任部位を明らかにした (Sumner C, Kotani O, *et al.*, JMB, 2022)。また、野間口分担研究者らは、シヨ糖密度勾配遠心法、質量分析法、siRNA による機能解析を組み合わせ、HIV 粒子形成の途上で生じる細胞内 Pr55<sup>Gag</sup> 複合体中の *trans* 作用因子の種類と機能を包括的に調べる解析系を作り、複数の *trans* 制御因子候補を同定した。

◆ In-cell NMR 解析基盤の開発：片平分担研究者らは、NMR 試料管内の細胞に新鮮培地を連続的に供給して細胞の生存能を保つ「バイオリクターシステム」を in-cell NMR 法に導入し、ヒト生細胞内で 3 重鎖核酸構造が形成される事を、初めて直接的に示す事に成功した (片平ら Chem. Commun., 57: 6364-6367, 2021)。このシステムを用いて、HeLa 細胞における Pr55<sup>Gag</sup> MA-CA 領域の in-cell NMR スペクトルの観測に成功した。現時点ではスペクトルの質は十分ではないが、今後測定条件等を最適化する事で、生細胞中における Gag の構造・相互作用に関する情報を取得できる可能性が示された。

◆ 学際連携研究基盤の構築：研究代表者らは、分子動力学法を用いることで、実験結果による部分構造をよく反映する Pr55<sup>Gag</sup> 全構造モデルを構築した。このモデルを基盤に HIV 基盤・開発の新しい連携研究

基盤の創成に取り組んだ(「HIV複製と創薬研究を推進する革新的な構造生物学研究基盤の創成」エイズ対策実用化研究事業 研究開発代表者：小谷治)。その結果、*in silico* 構造解析研究をハブとして *in-cell* NMR 研究とウイルス学研究が連携し、HIV複製研究と創薬研究を相補的に推進する新しい研究プラットフォームが生まれつつある。

## 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

**学術的意義**：既存の抗 HIV 薬は、主に酵素を標的と開発されてきた。次世代型抗 HIV 薬の開発には、酵素以外の分子を創薬標的とする必要がある。HIV 構造蛋白質 Pr55<sup>Gag</sup> は、その保存性と機能上の重要性から有力な創薬標的となりうる。しかし、Pr55<sup>Gag</sup> の全構造情報が欠如しているため、この分子の構造生物学研究とこれに連動する創薬研究はほとんど進んでいない。Pr55<sup>Gag</sup> 標的型の抗 HIV 薬の開発には、Pr55<sup>Gag</sup> 構造生物学の新展開が不可欠である。計算科学、*in-cell* NMR、複製研究の連携研究基盤の強化は、HIV/AIDS 対策研究のみならず広く病原体の学術・応用研究の推進と新展開に貢献する。

**国際的意義**：本研究で得られた成果を学会や論文を通じて公表することで、グローバルな感染症対策を推進するための基盤情報を世界で共有するのに貢献する。

**社会的意義**：3,700 万人に達する世界の感染者の QOL の

向上、並びに HIV 感染症拡大の抑制には、新規作用点を持つ抗 HIV 薬の開発が不可欠である。本研究の科学的成果及び新規創薬標的の同定は、間接的に日本国の知的財産・研究基盤の推進・強化に貢献できる。

## 3) 今後の発展性について

本研究の成果により、以下の発展が期待される。

★HIV-1 *disordered* 領域の構造生物学研究基盤：本研究で Pr55<sup>Gag</sup> 構造生物学に 3 つの先端分野の科学の導入 (*disordered* 領域の科学、アロステリック調節の科学、及び液 - 液相分離の科学) 並びに 2 つの先端技術の導入 (AI 技術と *in-cell* NMR) により、これまでに構築した計算科学/NMR/ウイルス学研究の連携体制が強化される。本連携体制を活用することにより、溶液中や細胞内における HIV 由来タンパク質の構造、並びに増殖制御因子との相互作用を分子レベルで理解することができるようになる。

★HIV-1 *disordered* 領域を標的とする抗 HIV リード化合物の開発：細胞内の Pr55<sup>Gag</sup> *disordered* 領域の構造機能の理解を深めることにより、論理的により適切な創薬シーズを同定することができるようになる。さらに、本研究基盤の強化は「細胞内」における抗 HIV シーズの動態などを評価する次世代の構造ベース医薬品開発研究につながる。

## 6. これまでの関連研究発表等

### 研究代表者

小谷 治

- 1) Sumner, C., Kotani, O., Liu, S., Musier-Forsyth, K., Sato, H., and Ono, A.. Molecular Determinants in tRNA D-arm Required for Inhibition of HIV-1 Gag Membrane Binding. *J Mol Biol*, 2022;434:167390, doi: 10.1016/j.jmb.2021.167390.
- 2) Sakuragi, S., Kotani, O., Yokoyama, M., Shioda, T., Sato, H., and Sakuragi, JI. Identification of a Novel Cis-Acting Regulator of HIV-1 Genome Packaging. *Int J Mol Sci*, 22:3435, 2021.
- 3) Kobayakawa, T., Yokoyama, M., Tsuji, K., Fujino, M., Kurakami, M., Boku, S., Nakayama, M., Kaneko, M., Ohashi, N., Kotani, O., Murakami, T., Sato, H., and Tamamura, H. Small-Molecule Anti-HIV-1 Agents Based on HIV-1 Capsid Proteins. *Biomolecules*, 11:208, 2021.

### 研究分担者

片平 正人

- 1) Sakamoto, T., Yamaoki, Y., Nagata, T. and Katahira, M. Detection of parallel and antiparallel DNA triplex structures in living human cells using *in-cell* NMR. *Chem. Commun*, 57:6364-6367, 2021. (selected as a HOT article and an inside front cover)

- 2) Hamad, N., Yoneda, Y., So, M., Kurokawa, R., Nagata, T. and Katahira, M. Non-coding RNA suppresses FUS aggregation caused by mechanistic shear stress on pipetting in a sequence-dependent manner. *Sci. Rep.* 11: 9523, 2021.

#### 野間口 雅子

- 1) Koma, T., Yokoyama, M., Kotani, O., Doi, N., Nakanishi, N., Okubo, H., Adachi, S., Adachi, A., Sato, H., and Nomaguchi, M. Species-specific valid ternary interactions of HIV-1 Env-gp120, CD4, and CCR5 as revealed by an adaptive single-amino acid substitution at the V3 loop tip. *J. Virol.* 95:e0217720, 2021.
- 2) Doi, N., Koma, T., Adachi, A., and Nomaguchi, M. Role for Gag-CA interdomain linker in primate lentiviral replication. *Front. Microbiol.* 2019, 10:1831.

#### 6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

##### 1) 「評価委員のコメント」

新たな作用点を持つ抗 HIV 薬の基礎研究となりうる点、新規性、独創性を有する“ウイルス研究、*in silico* 構造解析、*in-cell* NMR 構造研究を連携させた新しい研究基盤”を確立している点が評価できます。

##### 「取り組み」

本研究班の基本構想を評価していただき感謝いたします。これまで、我々は *in silico* 構造解析で構築した Pr55<sup>Gag</sup> 全長構造モデルを基盤に、計算科学と *in-cell* NMR とウイルス学研究が連携する研究基盤の創成に取り組みました。その結果、「細胞内」の Pr55<sup>Gag</sup> の構造機能を解析する新しい研究プラットフォームが生まれつつあります。さらに Pr55<sup>Gag</sup> 上の *disordered* 領域が構造と機能のアロステリック調節並びに適切な HIV 感染性粒子形成の進行を担うことを立証しました。本研究では、引き続き *in silico* と *in-cell* NMR の技術をウイルス学研究に取り入れ、より生理的な環境下での HIV-1Pr55<sup>Gag</sup> 分子構造の取得や機能発現機構の解明を目指します。

##### 2) 「評価委員のコメント」

研究成果を創薬にどう繋げるか、計画の具体性に欠ける点が懸念されます。研究を開始するにあたっては、研究成果を創薬にどう繋げるのかしっかりと計画を立てた上で研究を進めていただきたい。

##### 「取り組み」

大変貴重なご意見をいただき感謝いたします。本研究では、二次構造を取らない *disordered* 領域を標的とする創薬研究を行います。*Disordered* 領域は多様な構造をとるため、従来の *Structure-based-drug design* の解析手法を改良する必要があると考えています。改良する点として、(1) 分子動力学シミュレーションおよび NMR 解析から *disordered* 領域の取りやすい二次構造を抽出し、その構造に結合しやすい化合物の探索、あるいは (2) *disordered* 領域とその周囲の二次構造を形成する領域に結合する化合物の探索を考えています。今後の発表において、創薬研究の計画を紹介したいと思えます。

## 研究課題：血友病合併 HIV/HCV 重複感染に起因する肝硬変に対する抗線維化治療薬の開発

課題番号： 22fk0410049h0001

研究代表者：木村 公則（東京都立駒込病院 肝臓内科 部長）

研究分担者： 鴻永 博之（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 科長）、四柳 宏（国立大学法人東京大学医科学研究所 教授）、四本 美保子（学校法人東京医科大学 臨床検査医学分野 講師）、遠藤 知之（国立大学法人北海道大学 北海道大学病院 血液内科 診療准教授）

### 1. 研究概要

HIV に対する抗レトロウイルス療法の進歩により、HIV 感染例の死亡者数は減少した一方で、最近の HIV 感染症の死亡例は HCV 感染などによる肝疾患に起因する症例が増加している。血友病合併 HIV/HCV 重複感染患者の半数以上が肝硬変と診断され、一部は非代償性肝硬変まで進行していると報告されている（Exp Ther Med. 2018）。また HIV に重複感染した C 型慢性肝炎例は HCV 単独感染例に比べ線維化の進行が急速であり（Hepatology 1999）、さらに HIV/HCV 重複感染患者では、HCV に対する抗ウイルス薬による HCV 排除後も肝硬度に改善傾向が見られないとの報告もある（PLoS One 2017）。研究開発代表者らは、Wnt シグナル伝達を阻害し、 $\beta$ -カテニンと CREB-binding protein の蛋白相互作用を選択的に阻害できる低分子化合物、PRI-724（OP-724）が肝線維化マウスモデルに対して抗線維化作用を有することを見出した（EBioMedicine 2015, Hep Commun 2018）。これらの非臨床試験の結果をもとに、ヒト C 型肝硬変患者に対する OP-724 の安全性と忍容性を検討する第 I 相臨床試験と追跡評価試験（PRI-724-1101 & 1102 試験）を実施し、OP-724 のヒト C 型肝硬変に対する抗線維化作用の POC が得られた（EBioMedicine 2017）ため、次に“C 型または B 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者を対象とした Phase I/IIa 試験”（PRI-724-2101 試験）を実施した結果、一部の患者の肝組織の改善や FibroScan による肝硬度の低下を認めており（EBioMedicine 2022）、現在実用化されていない抗線維化治療薬としての可能性が示唆されている。本研究課題ではエイズ対策実用化研究事業の支援を得て、治療薬のない血友病合併 HIV/HCV 重複感染に起因する肝硬変に対する抗線維化治療薬の開発を行う。現在進行中の OP-724 の血友病合併 HIV/HCV 肝硬変患者に対する安全性を検討する Phase I 試験を終了し、有効性を検討する Phase II 試験へと進み、データ固定、統計解析、治験総括報告書の作成まで行うことを目的とする。

### 2. 研究目的

血友病合併 HIV/HCV 重複感染患者は国内で 625 人が存在し（血液凝固異常症全国調査・令和 2 年度報告書）、肝硬変まで進行している患者は 54 人である。HIV は抗 HIV 治療薬開発により予後が著明に改善した一方で、肝硬変の抗線維化治療薬は現在実用化されておらず、HCV の抗ウイルス薬の進歩により今後益々ウイルス排除後及び非代償性肝硬変に対する治療薬の開発が望まれる。

本研究では血友病合併 HIV/HCV 肝硬変患者に対する OP-724 の安全性を検討する継続中の医師主導治験（OP-724-H101 試験：jRCT2031200266/NCT04688034）（Phase I 試験）を完了して、血友病合併 HIV/HCV 重複感染に起因する肝硬変に対する OP-724 の安全性・有効性を検討する医師主導治験（Phase II 試験）へと進み、データ固定、統計解析、治験総括報告書の作成まで行うことで、薬事承認に向けた治療薬開発を進めることを目的とする。PRI-724-H101 試験の臨床データ、PK データをもって、令和 4 年度末もしくは令和 5 年度に PMDA との対面助言を実施し、令和 5 年 9 月頃から Phase II 試験を開始する計画で、選択/除外基準に一致した血友病合併 HIV/HCV 肝硬変の患者に対して、治験実施施設にて被験者登録を開始する。現時点では目標症例数 8 例とし、治験開始を令和 5 年 9 月頃、治験実施期間は 15 ヶ月間を予定している。被験者登録の状況により変更はありうるが令和 6 年 12 月頃までに被験者の観察を終了し、データ固定、統計解析、治験総括報告書作成までを本研究の到達目標とする。

### 3. 研究方法

【項目 1.】 血友病合併 HIV/HCV 重複感染に起因する肝硬変に対する OP-724 の安全性・忍容性の検討；<Phase I 試験の実施>

・実施中の医師主導治験（Phase I）の観察終了と結果まとめ

現在実施中の医師主導治験（Phase I）（OP-724-H101 試験：jRCT2031200266/NCT04688034）の試験を継続して、令和 4 年度には登録症例全数の観察を終了させ、データ固定、統計解析、治験総括報告書を作成する。

【項目 2.】 血友病合併 HIV/HCV 重複感染に起因する肝硬変に対する OP-724 の安全性・有効性の検討；  
<Phase II 試験への準備>

・次相医師主導治験（Phase II）への準備

Phase II 試験の治験実施体制を構築する。Phase I 試験の結果を踏まえて PMDA との RS 戦略相談を実施し、治験目的、登録症例の選択/除外基準、目標症例数等を決定する。治験実施計画書を完成させて、治験実施施設の治験審査委員会（IRB）承認後に治験計画届を提出する。

【項目 3.】 血友病合併 HIV/HCV 重複感染に起因する肝硬変に対する OP-724 の安全性・有効性の検討；  
<Phase II 試験の実施>

・次相医師主導治験（Phase II）の実施

治験実施施設にて登録を開始し、治験薬 OP-724 の投与を開始する。令和 6 年 12 月までに被験者の観察を終了し、データ固定、統計解析、治験総括報告書作成までを目標とする。

（倫理面への配慮）

「世界医師会ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」に従う。治験責任医師及び治験分担医師は、被験者が本臨床試験に参加する前に、被験者に対して説明同意文書を用いて十分に口頭で説明し、本臨床試験の参加について自由意思による同意を被験者から文書により得る。

#### 4. 予想される成果

現在 HCV 肝硬変患者の線維化に対して直接作用する抗線維化治療薬は実用化されておらず、肝硬変に対して抗ウイルス治療や合併症に対する対症療法のみが行われている。現在、ウイルス学的著効（SVR）後の非代償性肝硬変への進行あるいは肝がんの発症などが新たな課題となっており、肝硬変の原因である線維化を改善する治療薬が切望されている。HIV/HCV 重複感染は単独感染よりも肝線維化の進行が早く（AIDS 2007）、肝機能が比較的保たれている段階でも、肝予備能の低下や門脈圧亢進症を生じている症例も多い。そこで本剤により肝線維化を改善させることにより肝予備能が改善できれば、非代償性肝硬変への進行を抑制でき肝がんの発症を予防することが期待される。さらに非代償性肝硬変に進行している場合でも、本剤により蛋白質合成能などの肝機能を改善することが出来れば、合併症を軽減することが可能となり、予後の延長が期待出来る。有効な治療薬がない血友病合併 HIV/HCV

肝硬変患者にとって新たな治療の選択肢の一つとして加わる可能性がある。

#### 5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

・1年度目（令和 4 年度）

1～4Q：【項目 1.】

- a) 被験者登録～観察終了
- b) データ固定～統計解析
- c) 治験総括報告書の作成

4Q：【項目 2.】

- a) 治験実施体制の構築、
- b) PMDA RS 戦略相談（事前面談）の実施
- c) 治験実施計画書（案）の作成

・2年度目（令和 5 年度）

1～2Q：【項目 2.】

- a) PMDA RS 戦略相談（対面助言）の実施
- b) 治験実施計画書の完成
- c) IRB 申請資料準備
- d) 治験計画届の提出

3～4Q：【項目 3.】

- a) 被験者登録～観察終了

・3年度目（令和 6 年度）

1～4Q：【項目 3.】

- a) 被験者登録～観察終了（2年度目（令和 5 年度）からの継続）
- b) データ固定～統計解析
- c) 治験総括報告書の作成

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究の成果により現在実用化されていない肝硬変に対する有効な抗線維化治療薬の開発が実現すれば、肝硬変に伴う様々な合併症も改善され、肝がんの発症も予防出来、血友病合併 HIV/HCV 重複感染による肝硬変患者を救済するだけでなく、医療経済的にも寄与する事が期待される。さらに Wnt/ $\beta$ -catenin 阻害剤の抗線維化作用の観点から、肺線維症、腎硬化症など他臓器の線維症にも治療効果が期待出来ると考える。また本研究には、HBV、HCV などのウイルス肝炎や HIVなどを専門に臨床・研究に従事している若手医師が多数参加する予定であり、今後の肝炎やエイズ感染症の対策推進に貢献する人材が育成されることが期待される。

### 3) 今後の発展性について

肝硬変の本質である線維化を直接改善する治療法あるいは明確な作用を示す抗線維化薬は国内外にないことから、欧米を中心に開発競争は激しくなっている。OP-724による肝硬変治療は、OP-724のCBP/ $\beta$ -catenin阻害に基づく転写スイッチによる多様な作用によってなされていると考えられ、メカニズムについては解析中であるが、海外で開発中の抗線維化薬がコラーゲン産生抑制に作用を求めているのに対して、OP-724はコラーゲン産生抑制のみではなく、線維分解系を亢進させる特徴に優位性があり、

Phase I試験(PRI-724-1101試験)での3か月という短期間投与での明確な線維化の改善作用に繋がったと考えている。また、海外で開発中の抗線維化薬は抗体医薬、核酸医薬あるいは組換えタンパク製剤とバイオ製品であることから製造コストが高いと予想されるが、OP-724は分子量659の低分子化合物で価格面での優位性もOP-724にあると期待している。さらにWnt阻害剤の抗線維化作用の観点から、肺線維症、腎硬化症など他臓器の線維症にも治療効果が期待出来ると考える。

## 6. これまでの関連研究発表等

### 研究代表者

木村 公則

原著論文による発表

- 1) ●[Kimura K](#), Kanto T, Shimoda S, Harada K, Kimura M, Nishikawa K, Imamura J, Ogawa E, Saio M, Ikura Y, Okusaka T, Inoue K, Ishikawa T, Ieiri I, Kishimoto J, Todaka K, Kamisawa T. Safety, tolerability, and anti-fibrotic efficacy of the CBP/ $\beta$ -catenin inhibitor PRI-724 in patients with hepatitis C and B virus-induced liver cirrhosis: An investigator-initiated, open-label, non-randomised, multicentre, phase 1/2a study. *EBioMedicine*. 2022 Jun;80:104069. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104069.
- 2) ●Gabata R, Harada K, Mizutani Y, Ouchi H, Yoshimura K, Sato Y, Kitao A, [Kimura K](#), Kouji H, Miyashita T, Tajima H, Ohta T. Anti-tumor Activity of the Small Molecule Inhibitor PRI-724 Against  $\beta$ -Catenin-activated Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res*. 2020 Sep;40(9):5211-5219. doi: 10.21873/anticancer.14524.

### 研究分担者

瀧永 博之

原著論文による発表

- 1) Yoshikawa S, Yoshio S, Yoshida Y, Tsutsui Y, Kawai H, Yamazoe T, Mori T, Osawa Y, Sugiyama M, Iwamoto M, Watashi K, Kawaguchi T, Akita T, Tanaka J, Kikuchi Y, Mizokami M, Oka S, Kanto T, [Gatanaga H](#). Impact of immune reconstitution-induced hepatic flare on HBsAg loss in HBV/HIV-1-coinfected patients. *J Infect Dis*. 2021 Jun 15;223(12):2080-2089.
- 2) Okamoto K, Yamada N, Suzuki T, Muramatsu T, Uemura H, [Gatanaga H](#), Kato T, Hatakeyama S. Emergence of hepatitis C virus genotype 2c infection among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men in Tokyo, Japan. *Sex Transm Dis*. (in press)

### 四柳 宏

原著論文による発表

- 1) Eguchi S, Egawa H, Eguchi H, Uehira T, Endo T, Genda T, Shinoda M, Hasegawa K, Shimamura T, Tsukada K, Hara T, Nakao K, Yatsuhashi H, [Yotsuyanagi H](#), Natsuda K, Soyama A, Hidaka M, Hara T, Takatsuki M. Indications and Waiting List Priority for Deceased Donor Liver Transplantation in HIV/HCV co-infected Hemophilic Patients in Japan through Contaminated Blood Product. *Hepatol Res*. 2021 Jun 16. doi: 10.1111/hepr.13686. Online ahead of print
- 2) Okushin K, Suzuki R, Tsutsumi T, Okamoto K, Ikeuchi K, Kado A, Minatsuki C, Minami-Kobayashi Y, Satoh N,

Ikeda M, Harada S, Enooku K, Fujinaga H, Yotsuyanagi H, Koike K, Moriya K. Change in hepatitis C virus positivity among needle-stick injury source patients: a 10-year experience in a Japanese tertiary hospital. BMC Infect Dis. 2021 Apr 30;21(1):399. doi: 10.1186/s12879-021-06117-4

#### 四本 美保子

原著論文による発表

- 1) 近澤悠志, 天野景裕, 備後真登, 篠澤圭子, 稲葉浩, 三橋彩乃, 原田侑子, 宮下竜伊, 山口知子, 上久保淑子, 一木昭人, 関谷綾子, 村松崇, 四本美保子, 萩原剛, 木内英. 周術期止血管理に ROTEM が有用な可能性を示唆した先天性異常 Fibrinogen 血症の 1 例 日本血栓止血学会誌. 2021 (0915-7441) 32(2) : 181
- 2) 増田純一, 渡邊大, 横幕能行, 四本美保子. 主要 AIDS 治療拠点病院での HIV 感染症治療の実際。HIV 感染症と AIDS の治療. 2020 年、11 月号 (Vol.11 No.1)、78-85 ページ

#### 遠藤 知之

原著論文による発表

- 1) Eguchi S, Egawa H, Eguchi H, Uehira T, Endo T, Genda T, Shinoda M, Hasegawa K, Shimamura T, Tsukada K, Hara T, Nakao K, Yatsushashi H, Yotsuyanagi H, Natsuda K, Soyama A, Hidaka M, Hara T, Takatsuki M. Indications and waiting list priority for deceased donor liver transplantation in HIV/HCV co-infected hemophilic patients in Japan through contaminated blood product. Hepatol Res. 2021 51: 909-914
- 2) 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, Yagita K. Utility of the Rapid Antigen Detection Test E. histolytica Quik Chek for the Diagnosis of Entamoeba histolytica Infection in Nonendemic Situations. J Clin Microbiol. 2020 58: e01991-20

#### 6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

課題評価委員会からは、「血友病 HIV 患者の予後を改善できることは事業趣旨、目標、国の方針に合致しており、抗線維化治療薬として期待できる点が評価できる。提案に記載された予定に従い、最終年度までには Phase II が終了できるように計画を立てて進め、抗線維化治療薬として早く世に出せることを期待している。」旨のコメントを頂いた。

研究開発代表者らも、現在蓄積されつつある臨床試験の知見から OP-724 の抗線維化治療薬としての役割に大きな期待を寄せている。まずは現在継続中の Phase I 試験を終了させ、結果を踏まえて PMDA との RS 戦略相談に臨みたい。また早々に次の Phase II 試験のための実施体制を確立し、治験薬提供者や研究開発分担者と十分に情報共有して協同しながら、今回立案した計画の予定スケジュールに沿った着実な遂行を心掛けたい。OP-724 の開発は研究開発協力者/治験薬提供者である大原薬品工業を中心とした企業治験に移行してゆき、大原薬品工業が薬事承認申請を行うことを予定しているが、治験の品質面に関しても申請対応に耐えうる確実な品質の確保が必要で、この点に関しても十分に留意して進めるように心がける次第である。

## 研究課題：国内流行 HIV 及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究

課題番号： 22fk0410050j0001

研究代表者：菊地正（国立感染症研究所 エイズ研究センター主任研究官）

研究分担者：西澤雅子(国立感染症研究所エイズ研究センター)、椎野禎一郎(国立国際医療研究センター臨床研究センター)、増田純一(国立国際医療研究センター病院薬剤部)、豊嶋崇徳(北海道大学血液内科学)、吉田繁(北海道医療大学新学部設置準備室)、古賀道子(東京大学医科学研究所附属病院抗体・ワクチンセンター)、渡邊大(大阪医療センター臨床研究センター)、近藤真規子(神奈川県衛生研究所微生物部)、仲村秀太(琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学)、中島秀明(横浜市立大学医学部血液・免疫・感染症内科学)、森治代(大阪健康安全基盤研究所微生物部)、吉野友祐(帝京大学医学部微生物学講座)、茂呂寛(新潟大学医歯学総合病院感染管理部)、南留美(九州医療センター免疫感染症内科)、松下修三(熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター)、伊藤俊広(仙台医療センター血液内科)、藤井輝久(広島大学病院輸血部)、高田清式(愛媛大学医学部附属病院地域医療支援センター)、渡邊珠代(石川県立中央病院免疫感染症科)、猪狩英俊(千葉大学医学部附属病院感染症内科・感染制御部)、上野貴将(熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター)、堀場昌英(東埼玉病院総括診療部)、宇野俊介(慶応義塾大学医学部感染症学)、今橋真弓(国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター) 貞升健志(東京都健康安全研究センター微生物部)

### 1. 研究概要

本邦の近年のエイズ発生動向の特徴として、日本国籍男性の MSM の新規報告が大半を占める中で、診断時 AIDS 率の高さ、外国国籍男性の増加傾向、新型コロナウイルス流行下での検査機会減少等が挙げられ、その詳細の把握に基づいた対策が喫緊の課題である。診断されていない HIV 感染者への検査・診断機会の提供、キーポピュレーションへの予防と検査のパッケージの提供、および陽性者の早期治療・治療継続・ウイルス抑制が対策の鍵である。そのためには流行動向の詳細な把握と、薬剤耐性動向の把握、薬剤耐性や副作用のリスクを最小化する至適服薬の継続が不可欠である。本研究チームは HIV 薬剤耐性サーベイランスから始まり、2003 年から全国で新規に診断された HIV 感染者・AIDS 患者の臨床情報と HIV 塩基配列情報を収集しデータベース化しており、その数は 2003 年から 2021 年の間に 10838 例であり、この期間のエイズ発生動向調査の新規報告数を分母とすると 42%に相当する。HIV 塩基配列は HIV 薬剤耐性遺伝子検査に伴うプロテアーゼ・逆転写酵素領域、インテグラーゼ領域であり、一部では *env*, *gag* やその他の領域を含んだ塩基配列を臨床情報と共に収集している。

HIV の薬剤耐性遺伝子検査に伴うウイルスゲノムの解析は米国等で疫学サーベイランスの一つに組み込まれており、伝播ネットワーク解析・分子サーベイランスによるアウトブレイクの同定や伝播クラスタへの早期介入等の有用性が明らかになりつつある。本研究では長期的なデータの蓄積を基礎に、臨床情報と HIV 遺伝子情報を解析し、HIV

流行状況の詳細と HIV 薬剤耐性動向を明らかにし、これらのデータを活用することで HIV 感染対策と適切な治療継続に資することを目的とする。そのために、分子疫学調査研究、情報分析研究、抗 HIV 薬が薬剤耐性に与える影響についての研究の 3 つを柱として研究開発を行う。

### 2. 研究目的

【柱1 分子疫学調査研究】 全国の協力医療機関で診断された HIV 陽性者の臨床・疫学情報と HIV 遺伝子配列を収集・解析する。新規診断例の臨床・疫学動向、HIV-1 サブタイプ、伝播性薬剤耐性の動向を明らかにする。また、HIV 遺伝子検査の質的担保のための外部精度管理を行う。さらに、全国の分子疫学調査ネットワークを活用した HIV 陽性者の病態研究を行う。

【柱2 情報分析研究】 柱1 で得られた情報に基づき 2003 年から蓄積している臨床・疫学情報と HIV 遺伝子配列情報のデータベース、伝播クラスタ解析ツールを継続運用し発展させるとともに、HIV 感染対策に資する情報として活用する。臨床・疫学情報と合わせた HIV 遺伝子配列の伝播クラスタ解析により、急増クラスタ(アウトブレイク)の同定、地域別・属性別の分子疫学動向、孤発例の動向、海外株との関連など流行動向の詳細を明らかにする。

【柱3 抗 HIV 薬が薬剤耐性に与える影響についての研究】抗 HIV 薬導入後の治療困難例やアドヒアランス不良例などで薬剤耐性のリスクは高く、その現状の把握と、薬剤耐性と副作用のリスクを最小化し治療を適切に継続するために、薬物血中濃度測定は不可欠である。抗 HIV 薬の薬

物血中濃度測定系の確立および日本人における抗 HIV 薬薬物動態について調査・解析を行う。

### 3. 研究方法

【柱 1】 分子疫学調査研究 (R4-6)

●臨床・疫学情報、薬剤耐性検査・HIV 遺伝子配列解析(菊地、他 21名)

全国の調査参加施設で診断された HIV 陽性者を対象とし、臨床・疫学情報(性別、年齢、生年月、国籍、推定感染経路、採血日、CD4 数、HIV RNA 量、投与薬剤歴、抗体陽性確認年月日、推定感染時期、推定感染場所、HCV 抗体、HBV 抗原・抗体検査結果、合併症、HIV 抗体検査結果、医療機関名等)を収集するとともに、プロテアーゼ・逆転写酵素領域、インテグラーゼ領域、一部では env, gag やその他の領域も含んだ塩基配列解析を実施する。本研究班で検査したもの以外にも、HIV 薬剤耐性検査のために検査会社で解析した HIV 遺伝子配列情報を、患者の同意のもと全国の医療機関から臨床情報とともに収集する。原則としてサンガー法に基づいた塩基配列解析を行うが、一部は次世代シーケンシングを用いた deep sequence も行う。

●薬剤耐性検査の外部精度管理 (吉田)

HIV 遺伝子配列検査の質的担保のために薬剤耐性検査実施施設に試験サンプルを送付し、各施設における検査法の確認と検査精度の評価を行う。また、標準的検査方法についてマニュアルを作成する。

●全国の分子疫学調査ネットワークを活用した COVID-19 時代における HIV 病態研究(上野)

分子疫学調査ネットワークを HIV 病態研究に活用し、HIV 陽性者の新型コロナワクチン接種者における液性・細胞性免疫応答の解析を行う。

【柱 2】 情報分析研究 (椎野、菊地)

2003 年から長期間継続的に蓄積した臨床・疫学情報と HIV 遺伝子配列情報を合わせて分析する。

●データベース構築・運用：柱 1 で得られた臨床・疫学情報と HIV 遺伝子配列情報を感染研で一元化して管理し、必要に応じて他機関からのデータあるいは解析結果の利用を促進する。

●伝播クラスタ解析：伝播クラスタ解析ツールを開発・活用し、HIV 遺伝子配列情報に基づく伝播ネットワーク解析を行い、アウトブレイクに伴うクラスタ、成長が鈍化したクラスタ、孤発例等の特徴を明らかにする。海外の HIV 遺伝子データベースも照合し海外株との関連も明らかにする。

●リアルタイムに近い流行動向の把握：上記の分子疫学調査結果を定期的にレポートとして一部公開、一部を予防対

策に関わる関係者間で共有し、予防対策に活用する

●HP を介しての情報提供：本研究班の調査結果をホームページ上で随時公開する。

【柱 3】 抗 HIV 薬が薬剤耐性に与える影響についての研究：(増田)

●薬物血中濃度測定系の確立と運用、薬物動態の解析：抗 HIV 薬の薬物血中濃度測定系を確立し、全国の病院の依頼を受け臨床的に至適血中濃度でないことが疑われる治療困難例等の症例を対象に薬物血中濃度測定を行う。また日本人における薬物動態を解析する。

(倫理面への配慮)

本研究における人の試料・情報を用いた研究は当該施設及び国立感染症研究所の倫理委員会の承認を得て行われる。

### 4. 予想される成果

本研究班では長期間継続的に全国の多数の医療機関の HIV 陽性者に協力頂いており、本研究班での HIV 薬剤耐性遺伝子検査、および検査会社での検査結果を本人の同意のもとで医療機関経由で入手する HIV 遺伝子配列を含めると、本邦の HIV 感染者・AIDS 患者新規報告数のうち約 40% の新規診断例の HIV 遺伝子情報と臨床・疫学情報の収集が見込まれる。またこれまで蓄積してきたデータベースと、伝播クラスタ解析ツールの活用により、長期的な流行動向の中で近年の流行動向の特徴を位置づけることができ、分子疫学的なアウトブレイクの同定、長期間診断されていない孤発例や海外と関連のある株の同定、地域や属性別の詳細な分子疫学的動向を明らかにすることが期待される。また伝播性薬剤耐性の動向は初回推奨抗 HIV 薬の選択や予防投与の選択に必要な基礎情報となる。血中濃度測定・薬物動態解析も至適内服とウイルス抑制率の向上に資することが期待される。

### 5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

伝播クラスタ解析については、椎野らにより開発された伝播クラスタ解析ツール(SPHNCS)が利用可能であり、このツールを発展させ、その他の既存のツールも併用し、海外登録株も併せて大規模に伝播クラスタ解析、系統樹解析を行う基盤ができています。またリアルタイム性という点でも半年に 1 回の各施設からの臨床情報・塩基配列情報の収集を継続し、データ解析もその都度行う体制が整備されつつあり、半年に 1 回の本邦の分子サーベイランスデータを報告することが可能となっている。薬物血中濃度測定については、現在のガイドライン推奨の抗 HIV 薬のほとんどを測定できる系を確立しており、この検査を臨床的に必要な症

例に提供し、至適服薬に役立てることができる。

## 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

約20年にわたり国内の HIV 遺伝子配列と臨床情報を耐性変異の面から収集しており、このような詳細かつ長期にわたるデータの蓄積は他の国では見られない貴重なものである。国内の流行は、一部海外とのつながりを持ちながら、国内独自の伝播クラスタを作り広がっていることが明らかになっており、流行初期からのデータに基づいた日本の HIV 感染流行の特徴を伝播クラスタ解析の面から明らかにすることは学術的にも重要である。特に、アジアにおいて遺伝子配列情報の捕捉率は日本が特に高く、今までも中国やフィリピンで流行している系統の日本国内での流行が同定されるなど、アジアにおける分子疫学の詳細を明らかにすることにもつながっている。また、伝播性薬剤耐

性サーベイランスは全世界で行う必要があり、臨床的に重要な伝播性薬剤耐性株を世界的に監視するシステムの一つとしての役割も期待される。

## 3) 今後の発展性について

北米のように分子サーベイランスに基づいて個別にパートナーサービス強化等の予防介入を行うことは日本では難しいが、特定の地域や特定のキーポピュレーション、あるいはより広い範囲での流行状況の詳細を把握し、stigmaの強化につながらないように配慮した上で、広い範囲の予防対策強化のための基礎情報とすることは可能と考えられる。定期的に分子サーベイランス情報を予防対策に関わる関係者間で共有し、その地域やキーポピュレーションに応じた対策を検討し評価するために活用できるように進めていく。

## 6. これまでの関連研究発表等

### 研究開発代表者

#### 菊地 正

- 1) 菊地正, 2020年の日本の伝播性薬剤耐性 HIV の動向, 病原微生物検出情報月報 (IASR), 2021年10月, Vol. 42, No10 (500) 221-222
- 2) Otani M, Shiino T, Kondo M, Hachiya A, Nishizawa M, Kikuchi T, Matano T, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Phylodynamic analysis reveals changing transmission dynamics of HIV-1 CRF01\_AE in Japan from heterosexuals to men who have sex with men. *Int J Infect Dis*, 2021, 108, 397-405

### 研究開発分担者

#### 権野 禎一郎

- 1) Shiino T, Hachiya A., Hattori J., Sugiura W., Yoshimura K. Nation-wide viral sequence analysis of HIV-1 subtype B epidemic in 2003-2012 revealed a contribution of men who have sex with men to the transmission cluster formation and growth in Japan. *Front. Reprod. Health*. 2020, 2:531212.

#### 西澤 雅子

- 1) Kanno Y, Hau TTT, Kurokawa R, Nomura T, Nishizawa M, Matano T, Yamamoto H. Late-phase dominance of a single epitope-specific CD8+ T-cell response in passive neutralizing antibody-infused SIV controllers. *AIDS*. 2021 Jul 1.

#### 増田 純一

- 1) Mizuki Kobayashi, Miria Chinen, Atsushi Hirano, Tsunefusa Hayashida, Koji Watanabe, Junichi Masuda. Successful treatment by doravirine with cobicistat-boosted darunavir for end-stage renal failure under chronic haemodialysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021, 76:1370- 1372.

#### 豊嶋 崇徳

- 1) Isao Yokota, Peter Y Shane, Kazufumi Okada, Yoko Unoki, Yichi Yang, Sumio Iwasaki, Shinichi Fujisawa, Mutsumi Nishida, Takanori Teshima, A novel strategy for SARS-CoV-2 mass-screening using quantitative antigen testing of saliva: a diagnostic accuracy study. *Lancet Microbes* 2021; 2: e397- 404

#### 吉田 繁

- 1) 石黒 晶子, 上野 一郎, 奥山 虎之, 大星 航, 長田 誠, 柿島 裕樹, 郡司 昌治, 佐藤 悦子, 佐藤 謙一, 柴田 典子, 鈴木 翔太, 園山 政行, 高橋 裕之, 南木 融, 福塚 勝弘, 藤澤 真一, 藤巻 慎一, 吉田 繁, 若井 進, 染色体遺伝子検査の品質保証のための指針, 日本染色体遺伝子検査学会, 2021, 39(1), 80-123

#### 上野 貴将

- 1) Motozono, C., Toyoda, M., Zahradnik, J., Saito, A., Nasser, H., Tan, T.S., Ngare, I., Kimura, I., Uriu, K., Kosugi, Y., Yue, Y., Shimizu, R., Ito, J., Torii, S., Yonekawa, A., Shimono, N., Nagasaki, Y., Minami, R., Toya, T., Sekiya, N., Fukuhara, T., Matsuura, Y., Schreiber, G., The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, \*Ikeda, T., \*Nakagawa, S., \*Ueno, T., \*Sato, K. (\*co-corresponding authors) SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. *Cell Host Microbe* 29(7):1124-1136, 2021

#### 松下 修三

- 1) Zahid HM, Kuwata T, Takahama S. Kaku Y, Biswas S, Matsumoto K, Tamamura K, Matsushita S. Functional analysis of a monoclonal antibody reactive against the C1C2 of Env obtained from a patient infected with HIV-1 CRF02\_AG, *Retrovirology*, 2021 Aug 21;18(1):23

#### 古賀 道子

- 1) Tsuda H, Koga M, Nojima M, Senkoji T, Kubota M, Kikuchi T, Adachi E, Ikeuchi K, Tsutsumi T, Koibuchi T, Yotsuyanagi H, Changes in survival and causes of death among people living with HIV: Three decades of surveys from Tokyo, one of the Asian metropolitan cities. *J Infect Chemother*, 2021, 27(7). 949-956

#### 渡邊 大

- 1) Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K, Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study. *J Epidemiol*, 2021, Online ahead of print.

#### 近藤 真規子

- 1) Yoshimura Y, Horiuti K, Miyata Y, Kondo M, Tachikawa N, Hepatitis A virus infection in an HIV positive man with previously confirmed immunity against hepatitis A virus, *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2020, <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01102>

#### 中島 秀明

- 1) Kato H, Samukawa S, Takahashi H, Nakajima H. : Diagnosis and treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected or non-HIV-infected patients- difficulties in diagnosis and adverse effects of trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Infect Chemother*. 2019 Nov;25(11):920-924.

#### 森 治代

- 1) Shinohara K, Furubayashi K, Kojima Y, Mori H, Komano J, Kawahata T. Clinical perspectives of *Treponema pallidum* subsp. endemicum infection in adults, particularly men who have sex with men in the Kansai area, Japan: A case series, *J Infect Chemother*. 2022. 28(3). 444-450

#### 南 留美

- 1) Minami R, Takahama S, Yamamoto M. Correlates of telomere length shortening in peripheral leukocytes of HIV-infected individuals and association with leukoaraiosis. *PLoS One*. 2019 Jun 27;14(6):e0218996. doi: 10.1371/journal.pone.0218996. eCollection 2019

#### 吉野 友祐

- 1) Yoshino Y, Koga I, Kitazawa T, Oba H, Furui S, Matsuda H, Ota Y. Magneticresonance imaging changes in Asian people living with HIV. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Feb;53(2):89-93.

#### 藤井輝久

- 1) Shintani T, Iwata T, Okada M, Nakaoka M, Yamasaki N, Fujii T, Shiba H. Clinical Outcomes of Post-exposure Prophylaxis following Occupational Exposure to Human Immunodeficiency Virus at Dental Departments of Hiroshima University Hospital. *Curr HIV Res*. 2020, 18(6), 475-479.

#### 茂呂 寛

- 1) Yamada E, Takagi R, Moro H, Sudo K, Kato S, Saliva as a potential matrix for evaluating pharmacologically active dolutegravir concentration in plasma, *PLoS One*. 2021 Feb 18;16(2):e0246994.

#### 伊藤 俊広

- 1) Kensuke Abe, Taku Obara, Satomi Kamio, Asahi Kondo, Junji Imamura, Tatsuya Goto, Toshihiro Ito, Hiroshi Sato, Nobuyuki Takahashi, Renal function in Japanese HIV-1-positive patients who switch to tenofovir alafenamide fumarate after long-term tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Res Ther*. 2021 Dec 7;18(1):94

#### 猪狩英俊

- 1) Shionoya Yu, Taniguchi T, Kasai H, Sakuma N, Imai S, Shikano K, Takayanagi S, Yahaba Misuzu, Nakada T, Igari H, Sakao S, Suzuki Takuji. Possibility of deterioration of respiratory status when steroids precede antiviral drugs in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study. *PLoS One*. 2021;16:e0256977.

#### 高田 清式

- 1) Nakao A, Yamanouchi J, Takenaka K, Takada K. The Iowa Gambling Task on HIV-infected subjects. *J Infect Chemother*, 2020, 26(3), 240-244

#### 今橋 真弓

2. Imahashi M, Ode H, Kobayashi A, Nemoto M, Matsuda M, Hashiba C, Hamano A, Nakata Y, Mori M, Seko K, Nakahata M, Kogure A, Tanaka Y, Sugiura W, Yokomaku Y, Iwatani Y. Impact of long-term antiretroviral therapy on gut and oral microbiotas in HIV-1-infected patients. *Scientific reports*. 2021;11(1):960.

#### 宇野 俊介

- 1) Uno S, Nishimura T, Nishio K, Kohsaka A, Tamizu E, Nakano Y, Kagyo J, Nakajima Y, Arai R, Hasegawa H, Arakawa K, Kashimura S, Ishii R, Miyazaki N, Uwamino Y, Hasegawa N. Potential biomarker enhancing the activity of tuberculosis, hsa-miR-346. *Tuberculosis*. 129:102101, 2021. doi: 10.1016/j.tube.2021.102101.

#### 貞升健志

- 1) Nagashima M, Kawakami M, Hayashi M, Kumagai R, Kasuya F, Yoshida I, Kashihara N, Morita K, Yamada K, Fujiwara T, Kitamura K, Yoshida H, Chiba T, Sadamasu K: RNA detection by RT-qPCR and non-isolation of SARS-CoV-2 in concentrated wastewater (June- August 2020, Tokyo), *JJID*(in press)

## 6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 基盤となるデータの部分においても、検査、データ収集、情報システム構築と維持、データ解析、精度管理等で費用面と人的負担があり、できる限りの効率化を進めています。検査会社で得られる結果の活用もその一つです。長期間継続的に行う研究のため年々変化する研究環境に柔軟に対応する必要もあり、状況に合わせた柔軟さがあり、かつ効率的な方法を模索しています。

**研究課題：**革新的核酸解析技術による HIV 潜伏感染機序の解明と克服のための研究

課題番号： 22fk0410052h0001

研究代表者：佐藤賢文（熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター 教授）

研究分担者：岩見真吾（名古屋大学・大学院理学研究科・生命理学専攻 教授）、山本拓也（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 免疫老化プロジェクト プロジェクトリーダー）、土屋亮人（国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター 治療開発専門職）、武内寛明（国立大学法人 東京医科歯科大学（TMDU） 医歯学総合研究科 ウイルス制御学分野 准教授）、門出和精（熊本大学院生命科学研究部 微生物学 助教）

## 1. 研究概要

これまでの抗ウイルス薬の目覚ましい進歩により、HIV 感染症はコントロール可能な慢性感染症になってきた。しかしながら、感染者体内からウイルスを完全に排除する事は極めて難しい現状にあり、HIV 治癒を目指す研究の重要性・必要性が高まり、世界的に多くの研究が行われているものの、治癒に至る道筋がいまだに明確とされない現状にある。HIV 治癒に向け山積している未解決課題を、一つ一つ克服していくことが必要である。未解決な重要課題の1つに、ウイルスリザーバ細胞がどのようにして生まれ、さらにそれが抗ウイルス薬の存在下で長期にわたり維持される仕組みについて、十分な解明がなされていない事があげられる。

HIV のウイルス reservoir には、active reservoir と latent reservoir の2つに大別される (Nature Med 2020)。active reservoir は微量ながらウイルス複製が継続しているものをさす。一方 latent reservoir は、ウイルス産生能を維持したまま、プロウイルス発現が停止している、潜伏感染細胞のことをさしている。この2つのリザーバの総和がその感染個体のリザーバ総量とする考えが、最近の世界のコンセンサスである (Nature Med 2020)。潜伏感染メカニズム研究には感染細胞内におけるウイルス抗原発現制御に主眼を置いた細胞レベルの研究と感染者検体や動物モデルを用いた感染個体レベルの研究に大別される。本研究は、ウイルス学、免疫学、分子生物学、数理生物学、感染症内科学の専門家からなる分野横断的研究班を作り、各専門性を集結させた上で、最新技術を活用した革新的研究アプローチを展開する事で、従来型研究では特定不可能であった HIV 潜伏感染に関するブレークスルーとなる新知見を創出し、HIV 潜伏感染機序の解明と克服のための研究を行う。

## 2. 研究目的

本研究課題の前身である「高精細核酸解析技術と先駆的

ウイルス動態解析技術との融合による HIV 潜伏感染克服へ向けた新規治療標的創出研究」班では、細胞レベルでのプロウイルス発現制御メカニズム解明つまり latent reservoir の問題に主に取り組んできた。2期目を目指す本研究申請は、1期目の研究進捗を基盤として、latent reservoir に加え active reservoir の問題も含めて、感染者個体におけるリザーバ全体像を明らかにするための発展的研究を行う。つまり先行研究班で得られた研究基盤を活用して、さらに個体レベルでのウイルス潜伏感染のメカニズム解析に重点を移していくことで、実際の感染者における潜伏感染メカニズム解明を行うことを目的とする。

## 3. 研究方法

本研究課題では前身研究課題を継続・発展させる方向性で、下記研究を行う予定である。

- ・ in vitro および in vivo (ヒト化マウス) HIV-timer 感染プライマリー CD4+T 細胞の多層的シングルセル解析 (トランスクリプトーム、エピゲノム、プロウイルス) による潜伏化に関わる因子の特定
  - ・ 潜伏感染成立動態を定式化する多階層数理モデル構築、感染細胞の運命決定 (活性化 or 潜伏化) に強い関連性を有する遺伝子の特定
  - ・ 潜伏促進薬剤 (LPA) の候補分子について、先行研究班で樹立した HIV-timer 感染クローンをを用いることで、潜伏促進効果を評価する。
  - ・ SIV-timer の作製、in vitro の作動確認、実際のサル個体への感染チャレンジ、潜伏感染動態解析
  - ・ HIV 感染者検体の HIV-flow によるシングルセル解析による潜伏感染成立・維持機序解明
  - ・ shRNA ライブラリーによる潜伏感染維持因子の機能解析、創薬へ向けた候補薬剤の探索
- 具体的には、以下の研究を計画している。

- ① 潜伏感染細胞形成メカニズム解明研究 (担当：佐藤・岩見・山本・門出)

#### 1) タイマー蛍光タンパク搭載 HIV 感染細胞の潜伏感染動態解析

細胞内遺伝子発現の時間動態を 1 細胞レベルで解明するためのレポーター技術 Tocky (Timer of Cell Kinetics and Activity) を研究協力者: 小野昌弘博士が開発した (J Cell Biol 2018)。タイマー蛍光タンパク組み換え HIV は既に先行研究班で作成が完了し、1 細胞レベルのウイルス遺伝子発現の時間動態モニタリングが可能となっている。標的細胞として Jurkat T 細胞、THP1 細胞、Primary T 細胞への感染を行い(先行研究班で完了)、ヒト化マウス個体内での感染 CD4+T 細胞の *in vivo* 動態解析が現在進行中であり、本研究班が採択となれば、更に継続発展させる予定。

#### 2) 異なる潜伏感染状態の感染細胞の分取、シングルセル解像度の多層的データ取得

タイマー蛍光タンパクの色の違いにより、ウイルス感染細胞を①潜伏感染細胞②ウイルス発現直後細胞③ウイルス持続発現細胞④ウイルス発現欠失直後細胞の 4 つに分類する事が出来る (別紙 2 概要図参照)。それぞれの分画から細胞をソーティングする。各分画から 2,500 個の細胞を分取し、10x Chromium システムによるデータ取得 (single cell RNA-seq (scRNA-seq)、scATAC-seq) を行う。同解析手技に関しては、既に研究代表: 佐藤の研究室で運用中である (HTLV 感染 CD4T 細胞解析、JCI 2021 *in press*)。シングルセルの解像度で Transcriptome, Epigenome, ウイルス組み込み部位などの多層的情報が取得される事となり、感染細胞がウイルス産生細胞になるか潜伏感染細胞になるかの運命決定メカニズムを明らかにする。

3) scRNA-seq データを活用した擬似的時間動態解析, RNA velocity 解析による感染細胞運命決定因子解明  
取得したシングルセル解析データを用いて、複数の細胞から得たトランスクリプトームデータをつなぎ合わせて擬似的な時系列データを再構成する Pseudotime 解析: Monocle 法: (Nature Biotech 2014) を行う。感染細胞集団の一部から潜伏感染細胞が生まれる過程を連続時間的に捉えることが可能となる。同法は既に確立済み (JCI *in press* 2021)。RNA velocity 解析と AI を用いた情報科学解析で細胞運命決定因子の解析方法を本研究課題に応用する (岩見、研究協力者: 島村徹平教授)

#### 4) 潜伏感染成立動態を定式化する多階層数理モデル構築

上記解析で取得された高解像度データを用いて、感染細胞内の内部状態を変数とした“多階層数理モデル”を開発する。例えば、潜伏感染が成立するまでの時間分布を詳細に定量できることが期待され、そこで動いている遺伝子群を特定することで、潜伏感染細胞が生まれる段階を阻止する、

新しい作用機序の薬剤標的創出につなげる。

#### 5) タイマー蛍光タンパク搭載 HIV 感染細胞の潜伏感染動態解析

*In vivo* での潜伏感染細胞形成メカニズム解析のために組み換え SIV-Timer ウイルスを作製し、*in vitro* および *in vivo* への感染実験も行う。リンパ節など active reservoir での感染細胞動態についての新知見を取得する。

#### ② 潜伏感染維持メカニズム解明研究 (担当: 武内・佐藤)

1) 潜伏感染維持に関わる宿主細胞因子の網羅的探索  
先行研究班で潜伏維持に関わる宿主因子候補が複数特定された。(DNA damage repair factor (DRF)、T elomere binding factor (TBF)、MAP キナーゼ関連キナーゼなど)

2) 潜伏感染維持関連宿主細胞因子の候補分子についての機能的解析

上記特定された候補分子の機能解析、阻害時のウイルス発現および宿主遺伝子発現に与える影響の検討を行い、ウイルス特異性が高い分子標的かどうかを判定する。

2) 候補分子に関して細胞内局在、酵素活性の有無など薬剤標的としての適性を評価

候補薬剤を選定し先行研究班で樹立した新規 *in vitro* モデルを活用して (WIPE assay, Cell Reports Methods *in press*、前田賢次博士との共同研究)。

#### ③ 臨床検体における潜伏感染メカニズム解析 (担当: 土屋・佐藤・岩見)

先行研究班で特定した感染者検体大規模バイオバンクにおけるリザーバ研究至適サンプルについて、RNA-FISH-flow 法を活用して、末梢血中の HIV 感染細胞を分取して、ハイパラメーターフローサイトメーター解析、シングルセルデータ取得を行い、上記 HIV-timer と SIV-timer の知見と照合する。

(倫理面への配慮)

臨床検体の解析については、熊本大学、国立国際医療センターの医の倫理委員会へ申請し、承認を受けておこなっている。遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律および動物実験等の実施に関する基本指針を遵守して研究を行う。

#### 4. 予想される成果

- 本研究推進により以下の成果が得られると予想される
- ・HIV-timer、SIV-timer を用いた感染細胞潜伏動態可視化システム構築
- ・シングルセルデータによる潜伏感染動態を定式化する多階層数理モデル構築
- ・ウイルス潜伏化関連因子特定、治療分子標的として評価

(本研究班保有 HIV-timer クローンで実施)

- ・潜伏維持関連宿主細胞因子に関して、ウイルス潜伏化における機能解析
- ・特定された新規 LRA 候補分子について機能および構造から創薬的視点での候補分子選定

## 5. 達成までの課題

### 1) 達成の見通し

前身の研究班で HIV-timer による感染細胞潜伏動態可視化システムが既に構築済みであり、想定通りの結果が得られている。SIV-timer ウイルスについては、その作成が完了しており、293T 細胞では timer 蛍光タンパクの発現が確認されている。

human Primary CD4+ T 細胞にタイマー-HIV を感染させ、潜伏動態別の細胞をソーティングした後に、シングルセル解析を行う実験が、既に完了し、現在詳細なデータ解析を進めているところであり、興味深い予備的データが得られている。

shRNA ライブラリーによるウイルス潜伏維持関連宿主細胞因子に関して、複数の候補分子が特定されており、ウイルス潜伏化における機能解析や薬剤標的として妥当性評価、候補低分子化合物の探索などが進行中であり、実際に具体的な候補が特定させており、順調に研究が進捗している。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

タイマー蛍光タンパクという特殊な蛍光タンパクで HIV ウイルス遺伝子発現動態を解析する試みについては、世界的にも先行研究は存在せず、本研究班の独自アプローチである。タイマー蛍光タンパクを時間的なダイナミズムを持つ生物現象に応用した先行研究として、T 細胞受容体シグナルを可視化した研究を報告した Imperial 大学小野博士と密な共同研究を進めており、タイマー蛍光タンパクの測定についても、強みを持っている。

## 6. これまでの関連研究発表等

### 研究開発代表者

佐藤賢文

- 1) Alam RS, Ogi Y, Hossain MB, Tanaka E, Kawaguchi T, Satou Y\*. A SARS-CoV-2 Delta variant containing mutation in the probe binding region used for qRT-PCR test in Japan exhibited atypical PCR amplification and might induce false negative result. *Journal of Infection and Chemotherapy* 28(5):669-677, 2022.

以下に、本研究代表者および研究分担者らがこれまでに確立してきた各分野のエキスパートとして、本研究課題に関する専門知識・経験を以下に列挙する。

- ①次世代シーケンスを活用した高精細プロウイルス解析技術
- ②ウイルス遺伝子発現の活性化および潜伏化動態を可視化するためのタイマー蛍光タンパク搭載 HIV とシングル細胞解析技術
- ③潜伏感染細胞を用いた潜伏維持関連宿主因子探索技術、および既特定の宿主因子リスト
- ④ウイルス感染に関する各パラメータデータを定式化してウイルス感染動態の定量化を可能とする数理的専門的知識と経験
- ⑤ タイマー蛍光タンパク搭載組み換えレンチウイルス作製に関する専門知識と経験
- ⑥ SIV 感染霊長類動物モデルに関する専門知識と経験
- ⑦感染者検体大規模バイオバンクとリザーバ研究至適サンプルに関するデータ蓄積

上記本研究班の、強みを生かしたオリジナルな研究は国際的にもインパクトの高い研究成果を創出できると期待される。その結果、HIV の持続潜伏感染という世界的未解決医学課題について、ブレイクスルーとなる成果を創出して、より良い HIV 感染者の治療コントロール、さらには、HIV 治癒に資する研究成果を提供する事が実現すれば、社会的意義は極めて大きくなる。

### 3) 今後の発展性について

HIV-timer, SIV-timer による HIV 感染細胞の潜伏感染動態解析システム構築により、in vitro, in vivo のウイルス潜伏感染動態評価系が確立されることとなり、今後の HIV リザーバに関する様々なメカニズム研究、創薬研究において、オリジナルかつ標準的なツールとして活用される可能性が高いと考える。

- 2) Katsuya H, Cook L, Rowan AG, Melamed A, Turpin J, Ito J, Islam S, Miyazato P, Tan B, Matsuo M, Miyakawa T, Nakata H, Matsushita S, Taylor GP, Bangham CRM, Kimura S, Satou Y\*. Clonality of HIV-1 and HTLV-1 infected cells in naturally coinfecting individuals. *The Journal of Infectious Diseases* 225(2):317-326, 2022.
- 3) Matsuda K, Islam S, Tsuchiya K, Hattori S, Tan B, Katsuya H, Miyazato P, Matsuo M, Sugata K, Nicole S. Delino1, Gatanaga H, Oka S, Kazuhisa Y, Matsushita S, Mitsuya H, Satou Y\*, and Maeda K\*. A widely distributed HIV-1 provirus elimination assay to evaluate latency-reversing agents in vitro. *Cell Reports Methods* 1:8, 100122, 2021.

#### 研究開発分担者

##### 武内寛明

- 1) Deletsu SD\*, Kitamura H\*, Ishida T, Gohda J, Yamaoka S., and Takeuchi H\*§. Identification and characterization of Stathmin 1 as a host factor involved in HIV-1 latency. *Biochem Biophys Res Commun.* 567: 106-111. 2021.

##### 山本拓也

- 1) Nogimori, T., Sugawara, Y., Higashiguchi, M., Murakami, H., Akita, H., Takahama, S., Tanaka, S., and Yamamoto, T. OMIP 078: A 31-parameter panel for comprehensive immunophenotyping of multiple immune cells in human peripheral blood mononuclear cells. *Cytometry Part A.* 06 August, 2021.

##### 土屋亮人

- 1) Matsuda K, Kobayakawa T, Kariya R, Tsuchiya K, Ryu S, Tsuji K, Ishii T, Gatanaga H, Yoshimura K, Okada S, Hamada A, Mitsuya H, Tamamura H, Maeda K. A Therapeutic Strategy to Combat HIV-1 Latently Infected Cells With a Combination of Latency-Reversing Agents Containing DAG-Lactone PKC Activators. *Front Microbiol* 12: 636276, 2021.

##### 岩見真吾

- 1) K. S. Kim†, S. Iwanami†, T. Oda, Y. Fujita, K. Kuba, T. Miyazaki, K. Ejima‡, S. Iwami‡. Incomplete viral treatment may induce longer durations of viral shedding during SARS-CoV-2 infection, Life Science Alliance, accepted (2021). (†,‡Equal contribution)
- 2) Y. D. Jeong†, K. Ejima†, K. S. Kim†, S. Iwanami, A. I. Bento, Y. Fujita, I. H. Jung, K. Aihara, K. Watashi, T. Miyazaki, T. Wakita, S. Iwami, M. Ajelli. Revisiting the guidelines for ending isolation for COVID-19 patients, *eLife*, 10:e69340 (2021). (†Equal contribution)
- 3) S. Iwanami†, K. Ejima†, K.S. Kim, K. Noshita, Y. Fujita, T. Miyazaki, S. Kohno, Y. Miyazaki, S. Morimoto, S. Nakaoka, Y. Koizumi, Y. Asai, K. Aihara, K. Watashi, R. N. Thompson, K. Shibuya, K. Fujiu, A.S. Perelson‡, S. Iwami‡, T. Wakita. Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: a modeling study combined with clinical data, *PLOS Medicine*, 18(7):e1003660 (2021). (†,‡Equal contribution)

##### 門出和精

- 1) Ciftci H, Tateishi H, Koiwai K, Koga R, Anraku K, Monde K, et al, Structural insight into host plasma membrane association and assembly of HIV-1 matrix protein, *Scientific Reports*, 11(1):15819, 2021.

#### 6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 治療標的分子がまだ同定されていない

MAP 経路に関わる分子がウイルス選択性の高い LRA 候補分子として同定されており、リード化合物の選定が進行中です。

- 2) 感染固体レベルでの成果を出せるような研究を進める必要性

SIV-timer ウイルスを用いた動物モデル検体と感染者検体という 2 つの個体レベル解析を併せて行う計画です。

## 研究課題：イムノペプチドミクス解析を用いた HIV-1 完治療法を目指した研究

課題番号：22fk0410053h0001

研究代表者：近田 貴敬（熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター 特任講師）

研究分担者：久世 望（国立感染症研究所 エイズ研究センター 主任研究官）

### 1. 研究概要

HIV 感染症において獲得／自然それぞれの免疫の役割を明確に理解することは、HIV-1 感染細胞の排除を目的とした治療に非常に有用な知見を与える。HIV-1 潜伏感染細胞排除を目指した治療ワクチン開発において、免疫原性が高く、かつ非常に強い HIV-1 増殖抑制能を有するエピトープ、すなわち T 細胞が認識する Protective epitope を同定することが求められている。しかし、多くの日本人感染者を対象とした治療ワクチンを開発するためには、まだ解析がされていない様々な HLA 型に拘束される Protective epitope を同定する必要がある。一方で、自然免疫においては、NK 細胞の killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) による HLA 分子を介した HIV-1 感染細胞の認識が、その排除に重要であると考えられている。しかし主要な KIR リガンドは HLA-C であることが知られているものの、既報の KIR エピトープはわずかであり、NK 細胞の役割を解析するためには多くの KIR エピトープを探す必要がある。

我々は先の研究において、LC-MS/MS によって免疫原性の高いエピトープを網羅的に同定する方法を開発し、HLA-C\*12:02 や C\*14:02/C\*14:03 の HLA 結合ペプチドを評価することで、合計 7 種の新規の免疫原性の高い HIV-1 エピトープを同定することができた (Chikata T, et al., J Virol, 2019 & 2022)。本研究では、引き続き我々の開発した方法を用いて、HIV-1 感染単一 HLA 発現細胞に提示されるペプチドを同定し、HLA 結合能や感染者における CTL 反応を調べ、さらに樹立した特異的 CTL のウイルス抑制能を評価することで、新規 Protective epitope を同定する。一方で、同時に HLA-C 結合 HIV-1 ペプチドを同定し、特定の KIR が発現している NK 細胞が認識するペプチドを解析することで、KIR エピトープおよび対応する KIR 分子を同定する。さらにそれら NK 細胞のウイルス抑制能を評価することで、HIV-1 感染細胞の排除に重要な新規 KIR エピトープを同定する。本研究で得られる成果により、日本人感染者に有効な T 細胞誘導型治療ワクチンの開発に繋げることが可能であり、さらに NK 細胞の HIV-1 感染細胞排除に対する役割を明確にすることができ、完治療法に NK 細胞を利用することも選択肢として期待される。

### 2. 研究目的

HIV-1 治療ワクチン開発において、Protective epitope を認識する細胞傷害性 T 細胞をできるだけ多く同定することが求められている。我々は先の研究において、HIV-1 感染者の病態遅延に寄与する HLA 型に注目し、LC-MS/MS によって免疫原性の高い HIV-1 エピトープを網羅的に同定する方法を採用し検討を行なった。その結果、簡便かつ確実に有用なエピトープを同定できる基盤技術の確立することができた。しかしながら、100%に近い日本人感染者で HIV-1 増殖抑制能を有する CTL を誘導させることのできる治療ワクチンを開発するためには、まだ解析がされていない様々な HLA 型に拘束される Protective epitope を同定する必要がある。

一方で T 細胞や B 細胞に比べ、HIV-1 感染細胞の排除における NK 細胞の役割に対する理解は乏しいものの、KIR による HLA 分子を介した HIV-1 感染細胞の認識が重要であると考えられてきた。例えば活性化受容体 KIR3DS1 と HLA-Bw4 I1e80 を同時に持つ感染者では、エイズ発症が遅延することが報告されており (Martin MP et al., Nat Genet., 2002)、さらに我々は、抑制性受容体 KIR2DL2 と HLA-C\*12:02/C\*14:03 を同時に持つ感染者では有意にウイルス量が低いことを明らかにした (Lin Z et al., Cell reports., 2016)。一方で、KIR が認識することのできる HLA 分子は主に HLA-C であることが知られているが、報告されている KIR エピトープはわずかであり、NK 細胞の役割を解析するためには多くの KIR エピトープを探す必要がある。

以上のような背景をふまえ、本研究では申請者グループの先の研究開発において成果が確認された LC-MS/MS によるエピトープ同定法を用いて、引き続き単一 HLA 発現 HIV-1 感染細胞に提示される HLA 結合ペプチドを網羅的に同定し、続いて新規エピトープかどうかを評価し、治療ワクチンに応用することのできる Protective epitope であるかどうかを確かめるため、感染者の病態との相関性や特異的 T 細胞の機能を中心に解析を行う。さらに、様々な HLA-C 発現 HIV-1 感染細胞に提示される HLA 結合ペプチドを網羅的に同定し、NK 細胞の機能を制御する KIR のエピトープの同定を試みる。以上の一連の研究により、様々な HLA 型に拘束される T 細胞の Protective epitope と NK 細胞

胞の KIR エピトープを同定し、HIV の増殖抑制に関与する T 細胞と NK 細胞を明らかにすることを目的とする。本研究は HIV-1 治療ワクチンの開発に寄与し、また HIV-1 感染症における獲得・自然免疫への理解がより深まることで HIV-1 感染細胞排除の機序解明に繋がるものと期待される。

### 3. 研究方法

#### 1) LC-MS/MS を用いた HLA 結合ペプチドの解析

先の研究開発で解析していない、病態進行遅延との関連関係が比較的強い A\*33:03、B\*15:01 および B\*44:03、さらに以前 Protective HLA として報告した HLA-B\*52:01、B\*67:01 を解析対象として選択する（1年目）。一方で、日本人で高頻度にみられる HLA-C\*01:02 や C\*03:04 は、その HIV-1 エピトープ上のアミノ酸変異が KIR2DL2/3 を介する NK 細胞の認識能への影響が報告されていることから (Fadda L., et al., Plos Pathog. 2012, Ziegler MC., et al., AIDS 2020)、これらも解析対象とする（2年目）。721. 221 細胞に CD4 遺伝子と HLA 遺伝子を導入し、さらに HIV-1 NL4-3 実験株を感染させたのち、抗 HLA 抗体によって免疫沈降し溶出したペプチドを LC-MS/MS にてアミノ酸配列を決定し、感染細胞表面に提示された HIV-1 NL4-3 由来のペプチドを明らかにする。ペプチド溶出までを国内で行い、LC-MS/MS の解析を英国・オックスフォード大学 Persephone Borrow 教授の協力の下、オックスフォード大学の施設で行う。

#### 2) LC-MS/MS により同定された HLA 結合ペプチドの評価

LC-MS/MS によって検出されたペプチドが、実際に免疫原性の高い HIV-1 エピトープであるかどうかを明らかにする。まずは各種 HLA 遺伝子を導入した TAP-2 欠損細胞株 RMA-S 細胞を用いて、HLA stabilization assay を行い、ペプチドの HLA 分子結合能を確認する。続いて、瀧永博之医師（国立国際医療研究センター）の協力の下、対象の HLA 型を持つ日本人 HIV-1 感染者の血液検体を収集し、HLA 分子結合能が認められたペプチドを対象として、IFN- $\gamma$  ELISPOT assay によってペプチド特異的な T 細胞を検出する。また、特異的な T 細胞が誘導されている人の頻度を調べ、免疫原性の高いエピトープであるか明らかにする。

#### 3) Protective epitope の評価および特異的 T 細胞の機能解析

まず特異的 T 細胞の誘導の有無で感染者のウイルス量などの臨床パラメータを比較し、特異的 CTL が HIV-1 感染のコントロールに寄与しているかどうか明らかにする。こ

れにより、Protective epitope であるかを明らかにする。続いて、コントロールに寄与すると認められたエピトープに反応を示した HIV-1 感染者より特異的 CTL の誘導を試み。それらの HIV-1 感染 721. 221-CD4 陽性細胞株に対する認識能を解析し、さらに HIV-1 増殖抑制能の解析を行い、T 細胞の増殖抑制能を明らかにする。

#### 4) HIV-1 の増殖抑制に関与する NK 細胞エピトープの同定

まず先行研究により既に得られている HLA-C\*12:02 および C14\*03 結合ペプチドの中から新規 NK 細胞エピトープを同定する（1年目）。対象となる KIR を持つ検体より NK 細胞を分取し、対象となる HLA が発現する RMA-S 細胞を用いてペプチド認識能を確認する。さらに HIV-1 感染ヒト CD4 陽性細胞に対する HIV-1 増殖抑制能の解析を行う。続いて上述の LC-MS/MS の解析で得られる HLA-C\*01:02 および C\*03:04 結合ペプチドの中から新規 NK 細胞エピトープを同定する（2-3年目）。認識能/増殖抑制能が認められることで、HIV-1 増殖抑制に関与する新規 NK 細胞エピトープであると評価することができる。

（倫理面への配慮）

国立国際医療研究センターの患者の血液を用いる分に関しては、対象患者に対して、免疫学的解析・ウイルス学的解析・臨床経過解析を行うことを説明し、国立国際医療研究センター倫理委員会で承認された同意文書に署名してもらう。また、対象研究に関連する内容に関しては、既に熊本大学および国立国際医療研究センター倫理委員会での承認を得ている。

### 4. 予想される成果

本研究は、獲得免疫および自然免疫による HIV-1 感染細胞排除のメカニズムの理解を目指し、先の研究開発の成果により構築された LC-MS/MS を使用したエピトープ同定法を用いて、新たな Protective (T 細胞) epitope および NK 細胞の KIR エピトープの同定を試みるものである。今後、本研究で得られたエピトープの知見を基に、日本人感染者に有効な治療ワクチン（例えばペプチド型ワクチン等）の開発に繋げることが可能である。一方で KIR エピトープの同定により、HIV-1 感染細胞排除に対する NK 細胞の役割を明確にすることができ、根治療法に NK 細胞を利用することも選択肢として考えられるようになる。

### 5. 達成までの課題

#### 1) 達成の見通し

本研究の基盤となる液体クロマトグラフィー質量分析

装置 (LC-MS/MS) によるエピトープ同定法は、既に先の研究開発において研究代表者および共同研究者 (英国・オックスフォード大学 Persephone Borrow 教授ら) によって確立済みであり、実際に HIV-1 感染 HLA-C\*12 および C\*14 発現細胞に提示されるペプチドを解析し、免疫原性の高いエピトープを同定することに成功している。また、我々のラボにて、すでにペプチド抽出までの実験設備を整えており、スムーズに実施できると考えている。さらに、我々のグループはこれまでに、T 細胞および NK 細胞を用いた様々な実験系を行ってきた実績があり、十分に体制が整っている。したがって、今後様々な HLA 型に拘束される T 細胞の Protective epitope と NK 細胞の KIR エピトープを同定することは、研究期間内に十分達成可能と考えられる。

## 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 感染症において獲得免疫および自然免疫の役割を明確に理解することは、HIV-1 感染細胞の排除を目的とした治療に非常に有用な知見を与えることと考えられる。一方で、100%に近い感染者で HIV-1 増殖抑制能を有する CTL を誘導させることのできる治療ワクチンを開発するためには、まだ解析がされていない様々な HLA 型に拘束される Protective epitope を同定する必要がある。また HIV-1 感染細胞の排除に中心的な役割を持っていると考えられ

ている Natural killer (NK) 細胞においては、その研究自体が乏しく、報告されている KIR エピトープはわずかであり、NK 細胞の役割を解析するためには多くの KIR エピトープを探す必要がある。我々が開発した独創的な方法を用いて T 細胞や NK 細胞のエピトープを同定していくことは、HIV 根治療法やワクチン開発へ貢献することができ、日本ばかりでなく世界の免疫・感染症研究、治療・予防に大きく貢献し、また大きなインパクトを与えると思われる。

## 3) 今後の発展性について

新規の T 細胞の Protective epitope と NK 細胞の KIR エピトープを多数同定することで、より多くの感染者をカバーできる完治療法を目指した治療ワクチン (ペプチドワクチン、ベクターワクチン等) の開発に寄与することができ、また、HIV-1 感染細胞排除に対する NK 細胞の役割を明確にすることができ、根治療法やワクチンに NK 細胞を利用することも選択肢として考えられるようになると思われる。また、本研究の成果は、HIV 以外の感染症やがんのエピトープ同定、およびそれらの機能解析にも応用できると期待され、様々な疾患のワクチン開発や治療法に重要な知見を提供し、貢献できると考えられる。

## 6. これまでの関連研究発表等

### 研究代表者

近田 貴敬

原著論文による発表

- 1) **Chikata T**, Paes W, Kuse N, Partridge T, Gatanaga H, Zhang Y, Kuroki K, Maenaka K, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Impact of Micropolymorphism Outside the Peptide Binding Groove in the Clinically Relevant Allele HLA-C\*14 on T Cell Responses in HIV-1 Infection. *Journal of Virology* 96: e0043222, 2022
- 2) Zhang Y, Kuse N, Akahoshi T, **Chikata T**, Gatanaga H, Oka S, Murakoshi H, Takiguchi M. Role of Escape Mutant-Specific T Cells in Suppression of HIV-1 Replication and Coevolution with HIV-1. *Journal of Virology* 94: e01151-20, 2020
- 3) Paes W, Leonov G, Partridge T, **Chikata T**, Murakoshi H, Frangou A, Brackenridge S, Nicastri A, Smith AG, Learn GH, Li Y, Parker R, Oka S, Pellegrino P, Williams I, Haynes BF, McMichael AJ, Shaw GM, Hahn BH, Takiguchi M, Ternette N, Borrow P. Contribution of proteasome-catalyzed peptide cis-splicing to viral targeting by CD8+ T cells in HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 116:49 24748-24759, 2019
- 4) **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. *Journal of Virology* 93: e00634-19, 2019
- 5) Murakoshi H\*, Kuse N\*, Akahoshi T, Yu Z, **Chikata T**, Borghan MA, 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. Journal of Virology 93: e01480-18, 2018 (\* equal contribution)

- 6) **Chikata T\***, Tran GV\*, Murakoshi H, Akahoshi T, Qi Y, Naranbhai V, Kuse N, Tamura Y, Koyanagi M, Sakai S, Nguyen DH, Nguyen DT, Nguyen HT, Nguyen TV, Oka S, Martin MP, Carrington M, Sakai K, Nguyen KV, Takiguchi M. HLA Class I-Mediated HIV-1 Control in Vietnamese Infected with HIV-1 Subtype A/E. Journal of Virology 92: e01749-17, 2018 (\* equal contribution)
- 7) **Chikata T\***, Murakoshi H\*, Koyanagi M, Honda K, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Control of HIV-1 by an HLA-B\*52:01-C\*12:02 Protective Haplotype. The Journal of Infectious Diseases 216: 1415-1424, 2017 (\* equal contribution)

## 研究分担者

### 久世 望

原著論文による発表

- 1) Zhang Y, **Kuse N**, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Murakoshi H, Takiguchi M. Role of Escape Mutant-Specific T Cells in Suppression of HIV-1 Replication and Coevolution with HIV-1. Journal of Virology 94: e01151-20, 2020
- 2) Murakoshi H\*, **Kuse N\***, Akahoshi T, Yu Z, Chikata T, Borghan MA, 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. Journal of Virology 93: e01480-18, 2018 (\* equal contribution)

## 6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 「HIV-1 感染細胞排除に対する NK 細胞の役割を探索する興味深い研究であり、事業趣旨と目標に合致していると思われます。また申請者らが確立したエピトープ同定法を用いて NK 細胞の KIR エピトープの同定に挑戦する点は独創的であり、新規性の高い T 細胞や NK 細胞のエピトープを同定できる可能性が高い点が評価できます。」

回答：本研究を評価していただきありがとうございます。先の研究開発に引き続き多くのエピトープを同定し、その評価を行なっていきたいと考えております。

- 2) 「KIR エピトープを同定することのエイズ対策への貢献が今ひとつ不明瞭であると思われます。本方法による解析が、単にエピトープの同定に有用ということに止まらず、CTL 誘導型ワクチンの実用化に有用な知見の獲得に繋がるよう研究を進めていただきたい。」

回答：貴重なコメントをいただきありがとうございます。エピトープの同定だけでなく、それが HIV-1 のコントロールに寄与するかどうかにも詳細に解析する予定であり、実際に CTL 誘導型ワクチンに活用されるような Protective epitope を同定していきたいと考えております。一方で、HIV-1 感染細胞排除における NK 細胞の役割は、未だ十分に理解されておりません。近年メモリーNK 細胞に関する報告が発表されており、獲得免疫系である T 細胞と同様に、二次刺激時にウイルス感染細胞を排除できる特徴を備えていると考えられています。また、報告されている NK 細胞のエピトープは非常にわずかです。本研究によって新規のエピトープを同定していくことで、未知の部分が多い NK 細胞の研究が進み、上述のようなワクチンに応用することができるような NK 細胞の性質が解明されていく可能性を期待しております。

## 研究課題：中和抗体による HIV 感染症の治癒を目指した研究開発

課題番号： 22fk0410054h0001

研究代表者：松下修三（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター・特任教授）

研究分担者：玉村啓和（東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授）、三浦智行（京都大学・医生物学研究所 准教授）、保富康宏（医薬基盤・健康・栄養研究所・霊長類医科学研究センター・センター長）、上野貴将（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター・教授）

### 1. 研究概要

本研究の目的は、中和抗体を用いた HIV 感染症の「治癒」を目指した治療法の開発である。新たな「治癒」の目標として、ART を要しない HIV 感染コントロール状態、すなわち「HIV 寛解 (HIV remission)」が想定されている。我々は、中和単クローン抗体 1C10 をカイコの発現系によって大量調整し (1C10SW)、非ヒト霊長類 (NHP) での POC 試験を行った。SHIV 感染 NHP に 1C10SW を投与すると 7 頭中 6 頭でウイルスを制御し、長期間の「HIV 寛解」と言える完全なウイルス増殖コントロールが得られた。「HIV 寛解」個体では、ウイルス増殖をコントロールできる有効な細胞性免疫が誘導されたと考えられた。本研究では、中和抗体存在下で「HIV 寛解」をもたらす細胞性免疫の誘導機序を解明し、多くの症例で長期間の「HIV 寛解」が得られるような免疫誘導法を目指す。また、臨床試験を想定した血中濃度測定、細胞性免疫のモニタリングなどを行う。

我々は、中和抗体の効果を飛躍的に増強する CD4 mimic 小分子 (CD4mc) である YIR-821 を見出し、その長半減期化誘導体 (TKB-002) を作出した。CD4mc は、中和抵抗性の自己のウイルスを中和感受性に変える。感染症例にすでに誘導されている抗体が自己のウイルスを中和すれば、中和抗体の受動免疫と同等となり、残存する持続感染細胞の排除が期待できる。本研究では、臨床試験に準じた NHP モデルでの有効性評価のための POC 試験を実施する。CD4mc の *in vivo* での効果の検証は、慢性進行症例に「HIV 寛解」を誘導する治療法開発につながる。さらに、臨床検体や非サブタイプ B ウイルスを用い、臨床応用の基礎データを蓄積するとともに、より多くのウイルス株をカバーする新規 CD4mc を創生する。

### 2. 研究目的

HIV 感染の「治癒」を目指した治療法の目標として、ART を要しない HIV 感染コントロール状態、すなわち「HIV 寛解 (HIV remission)」が想定されている。本研究では、「HIV 寛解」を誘導する治療法として、中和抗体 (1C10) と CD4mc (YIR-821/TKB-002) の非臨床開発を

行う。我々は、昨年度までに、広範囲のウイルスを中和する単クローン抗体 1C10 を分離し、CURED 社や免疫生物研究所との共同研究により、非ヒト霊長類 (NHP) で POC 試験が可能な量の抗体を、カイコの発現系を用いて作成した (1C10SW)。SHIV 感染 NHP に 1C10SW を投与すると 7 頭中 6 頭で長期間の「HIV 寛解」が得られた。「HIV 寛解」となった個体では、ウイルス増殖をコントロールできる有効な細胞性免疫が誘導された。中和抗体が誘導する細胞性免疫は、これまでも注目されてきたが「HIV 寛解」のメカニズムは明らかになっていない。本研究では、中和抗体投与によるウイルスコントロールの機序を明らかにし、多くの症例で長期間の「HIV 寛解」が得られるような免疫誘導法を開発する。臨床試験を想定し、抗ウイルス薬 (ART) 治療下におけるプロトコールを作製し、1C10SW 第 2 段階の POC 試験を行う。一方、1C10SW は開発コストの高騰から、担当会社が事業化を断念したため、FUT8 欠損 CHO を用いた抗体 (1C10mu) での医薬品開発を並行して行うことになった。1C10mu は 1C10SW より低コストで高機能であるという基礎データが得られており、1C10SW で得られた成果の橋渡し研究を行う。

CD4mc は中和抵抗性のウイルスを中和感受性に変えることから、HIV 感染症例にすでに誘導されている非中和抗体が、CD4mc 投与によって自己のウイルスを中和する抗体となる。CD4mc の効果で残存する持続感染細胞を排除し、慢性感染症例を「HIV 寛解」例にする治療法として開発を進めている。これまでの研究により、我々の開発した CD4mc は、YIR-821 は体内半減期が短いことが問題であったが、PEG 修飾した TKB002 は体内動態が大幅に改善された。TKB002 などの有用な化合物については NHP モデルを用いて POC 試験を行って *in vivo* のウイルス抑止効果を検証する。また、臨床応用に向けた研究の一環として、日本やタンザニアで構築した HIV 陽性コホートを基に、臨床検体を用いて CD4mc の有効性を評価する。引き続き、体内動態改善、抗 HIV 活性向上を目指し、新たな CD4mc を創製する。

### 3. 研究方法

#### 1. NHP モデルを用いた 1C10 投与効果の評価

カニクイザルに SHIV を接種し、中和抗体 1C10 を投与して、その薬効評価を行う。第二段階の POC 試験として、国際基準に準じたプロトコルを用いて SHIV 感染 NHP に ART 治療を行い、中和抗体投与による「HIV 寛解」導入効果を判定する。効果のモニタリングとして、高感度のウイルス量測定はもとより、抗体の血中濃度測定は、従来の V3 ペプチドを用いた方法に加え、抗イディオタイプ抗体を用いた特異的方法を用いる。1C10 投与 NHP に抗薬剤抗体 (anti-drug antibody : ADA) が誘導されたかどうかは、ピアコアを用いて測定する。さらに、「HIV 寛解」導入メカニズムの解明のため、ウイルスを制御した個体については、抗 CD8 抗体の投与や SIV 再接種によるウイルス増殖の解析や、リンパ節の single cell RNaseq 解析などの解析を行う。中和単クローン抗体 1C10mu は、CURED 社と医薬品として共同開発するための活動を並行して進める。

#### 2. CD4mc の開発と NHP モデルを用いた POC 試験

PEG 修飾により半減期が向上した TKB002 について、SHIV 感染サルにおけるウイルス増殖抑制効果を検証し、in vivo POC を取得する。CD4mc の臨床応用の道筋を開くために、日本から 31 名、タンザニアから 52 名の HIV 感染者 (未治療) の血液サンプルを集め、同一のドナー由来のウイルスと血漿抗体で CD4mc の効果を解析する。また、YIR-821/TKB002 に抵抗性を示すウイルスを同定し、これらに対して有効な活性を持つ新規 CD4mc 誘導体を創生する。

(倫理面への配慮)

本研究班では、感染者の末梢血を用いる研究や動物実験等が含まれるため、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、動物実験等の実施に関する基本指針などの倫理指針に準拠し、それぞれの研究者が該当研究施設において倫理審査を受けた研究計画に従って研究を行っている。

#### 4. 予想される成果

これまでの in vivo の研究成果では、中和抗体 1C10SW 投与によって NHP 感染モデルで「HIV 寛解」誘導が観察されている。有効な細胞性免疫が長期間の「HIV 寛解」に重要であることを示唆する結果を得ているが、その機序の詳細は不明なままである。「HIV 寛解」機序を明らかにして「HIV 寛解」を効率的に誘導することが可能となれば、より多くの症例で ART の中断が可能となる。結果的に治療期間を短縮し、長期毒性の回避や薬剤耐性の阻止が得られるばかりでなく、HIV 感染症治療にかかわる医療

費の削減が可能になる。一方、CD4mc は、中和から逃避している自己のウイルスを中和感受性に変える。すでに、感染者に誘導されている抗体が、自己のウイルスを中和すれば、中和抗体の受動免疫と同等の効果が期待でき、残存する持続感染細胞の排除が期待できる。CD4mc の in vivo 効果の検証は、慢性進行症例を「HIV 寛解」状態にする治療法開発につながる。新規予防・治療法の臨床開発には多くのハードルが存在するが、適切な NHP モデルでの検証を経て、ヒトにおける臨床試験が可能となる。体内に誘導されている抗体の応用による、安価で確実な感染予防や機能的治癒をもたらす新規治療戦略が現実のものになれば、我が国ばかりか、世界の保険、医療、福祉の向上に役立つ成果が期待できる。

### 5. 達成までの課題

#### 1) 達成の見通し

1C10SW に関して、第一段階の POC 試験で良好なデータが得られ、ART 治療中の症例を想定した第 2 段階の POC 試験を計画している。一方、治療用抗体として、FUT8 欠損 CHO を用いた抗体 (1C10mu) を医薬品として開発する活動を進める (橋渡しプログラム PreF)。1C10SW で得られた所見をブリッジング試験を通じて 1C10mu でも獲得し、臨床試験につなげる。一方、CD4mc (TKB002) に関しては、in vivo POC にて有効性を確認して、臨床試験の対象としてどのような症例が適切かを検討し、臨床開発を推進する。

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

「HIV 寛解」機序を明らかにして「HIV 寛解」を効率的に誘導することが可能となれば、より多くの症例で ART の中断が可能となる。これによって治療期間を短縮し、長期毒性の回避や薬剤耐性の阻止が得られるばかりでなく、HIV 感染症治療にかかわる医療費の削減が可能になる。一方、CD4mc は、中和抵抗性の自己のウイルスを中和感受性に変える。すでに、感染者に誘導されている抗体が、自己のウイルスを中和すれば、中和抗体の受動免疫と同等の効果が期待でき、残存する持続感染細胞の排除が期待できる。中和抗体による、機能的治癒をもたらす新規治療戦略が現実のものになれば、我が国ばかりか、世界の保険、医療、福祉の向上に役立つ成果が期待できる。

#### 3) 今後の発展性について

中和抗体 1C10 投与によって、被験 NHP 個体に「HIV

寛解」が誘導されることを確認した。ウイルス制御は長期間に及び、細胞性免疫主体の防御機構が大きな役割を果たしていると考えられた。今後は、リンパ節の RNAseq 解析や、フローサイトメーターによる細胞群の解析等によって、「HIV 寛解」の機序を解明する。一方、CD4mc は、

NHP モデルを用いた POC 評価を行なうが、現在解析中の YIR-821 に抵抗性の分離株の特徴を解析し、より多くのウイルス株をカバーする新規 CD4mc のデザインを行なう。

## 6. これまでの関連研究発表等

### 研究代表者

松下修三

- 1) Tsuji K, Kobayakawa T, Konno K, Masuda A, Takahashi K, Ohashi N, Yoshimura K, Kuwata T, Matsushita S, Harada S, Tamamura H. Exploratory studies on soluble small molecule CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 56:116616, 2022.
- 2) Matsuda K, Islam S, Takada T, Tsuchiya K, Tan BJY, Hattori S, Katsuya H, Kitagawa K, Kim KS, Matsuo M, Sugata K, Delino NS, Gatanaga H, Yoshimura K, Matsushita S, Mitsuya H, Iwami S, Satou Y, Maeda K. A widely distributed HIV-1 provirus elimination assay to evaluate latency-reversing agents in vitro. *Cell Reports Methods* 1, 100122, 2021.
- 3) Md Zahid H, Kuwata T, Takahama S, Kaku Y, Biswas S, Matsumoto K, Tamamura H, Matsushita S. Functional analysis of a monoclonal antibody reactive against the C1C2 of Env obtained from a patient infected with HIV-1 CRF02\_AG. *Retrovirology.* 18 :23.
- 4) Kaku Y, Kuwata T, Zahid HM, Hashiguchi T, Noda T, Kuramoto N, Biswas S, Matsumoto K, Shimizu M, Kawanami Y, Shimura K, Onishi C, Muramoto Y, Suzuki T, Sasaki J, Nagasaki Y, Minami R, Motozono C, Toyoda M, Takahashi H, Kishi H, Fujii K, Tatsuke T, Ikeda T, Maeda Y, Ueno T, Koyanagi Y, Iwagoe H, Matsushita S. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by antibodies induced in convalescent patients with COVID-19. *Cell Rep.* 36(2):109385. 2021.

### 研究分担者

玉村啓和

- 1) Tsuji K, Kobayakawa T, Konno K, Masuda A, Takahashi K, Ohashi N, Yoshimura K, Kuwata T, Matsushita S, Harada S, Tamamura H. Exploratory Studies on Soluble Small Molecule CD4 Mimics as HIV Entry Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 56, 116616, 2022.
- 2) Kobayakawa T, Tsuji K, Konno K, Himeno A, Masuda A, Yang T, Takahashi K, Ishida Y, Ohashi N, Kuwata T, Matsumoto K, Yoshimura K, Sakawaki H, Miura T, Harada S, Matsushita S, Tamamura H. Hybrids of Small-Molecule CD4 Mimics with Polyethylene Glycol Units as HIV Entry Inhibitors. *J. Med. Chem.* 64, 1481-1496. 2021.

### 三浦智行

- 1) Matsuoka, S., Kuwata, T., Ishii, H., Sekizuka, T., Kuroda, M., Sano, M., Okazaki, M., Yamamoto, H., Shimizu, M., Matsushita, S., Seki, Y., Saito, A., Sakawaki, H., Hirsch, V. M., Miura, T., Akari, H., Matano, T. A Potent anti-Simian Immunodeficiency Virus Neutralizing Antibody Induction Associated with a Germline Immunoglobulin Gene Polymorphism in Rhesus Macaques. *J Virol.* 95, e02455-20, 2021.
- 2) Pisil, Y., Yazici, Z., Shida, H., Matsushita, S., and Miura, T. Specific substitutions in region V2 of gp120 env confer SHIV neutralisation resistance. *Pathogens.* 9, 181, 2020.

保富康宏

- 1) Okamura T, Shimizu Y, Asaka MN, Kanuma T, Tsujimura Y, Yamamoto T, Matsuo K, Yasutomi Y. Long-term protective immunity induced by an adjuvant-containing live-attenuated AIDS virus. NPJ Vaccines. 6:124, 2021.
- 2) Kato S, Shida H, Okamura T, Zhang X, Miura T, Mukai T, Inoue M, Shu T, Naruse TK, Kimura A, Yasutomi Y, Matsuo K. CD8 T Cells Show Protection against Highly Pathogenic Simian Immunodeficiency Virus (SIV) after Vaccination with SIV Gene-Expressing BCG Prime and Vaccinia Virus/Sendai Virus Vector Boosts. J Virol.: JVI.01718-20, 2021.

#### 上野貴将

- 1) Motozono, C., Toyoda, M., Zahradnik, J., Saito, A., Nasser, H., Tan, T.S., Ngare, I., Kimura, I., Uriu, K., Kosugi, Y., Yue, Y., Shimizu, R., Ito, J., Torii, S., Yonekawa, A., Shimono, N., Nagasaki, Y., Minami, R., Toya, T., Sekiya, N., Fukuhara, T., Matsuura, Y., Schreiber, G., The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, \*Ikeda, T., \*Nakagawa, S., \*Ueno, T., \*Sato, K. (\*co-corresponding authors) SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. Cell Host Microbe 29:1124-1136, 2021.
- 2) Tan, T.S., Toyoda, M., Tokunaga, K., Ueno, T. Aromatic side chain at position 412 of SERINC5 exerts restriction activity toward HIV-1 and other retroviruses. J Virol, JVI.00634-21 2021.
- 3) Judicate, G., Barabona, G., Kamori, D., Mahiti, M., Tan, T.S., Ozono, S., Shaban Mgunya, A., Kuwata, T., Matsushita, S., Sunguya, B., Lyamuya, E., Tokunaga, K., Ueno T. Phenotypic and genotypic co-receptor tropism testing in HIV-1 epidemic region of Tanzania where multiple non-B subtypes co-circulate. Frontiers in Microbiology, 12:703041, 2021.
- 4) Toyoda, M., Kamori D., Tan, T.S. Goebuchi, K., Ohashi, J., Carlson, J., Kawana-Tachikawa, A., Gatanaga, H., Oka, S., Pizzato, M., Ueno T. Impaired ability of Nef to counteract SERINC5 is associated with reduced plasma viremia in HIV-infected individuals. Sci Rep 10:19416, 2020.

#### 6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) **公募採択時のコメント**：HIV 感染症における中和抗体に焦点を当てた ART 以外の治療法の確立を目指した研究であり、事業趣旨と目標に合致していると思われまます。中和抵抗性のウイルスを中和感受性に変える CD4mimic の開発は、より多くのウイルスへの応用が期待でき、臨床試験への展開が期待できることも評価できます。一方で先行研究からどれほど精度が上がったのかが不明確です。研究開始にあたっては、研究内容を絞り込み、最終目標に向かってスピードアップを図ることで、本研究機関（2022～2024 年度）の次はないとの覚悟をもって研究に臨んでいただきたいと思います。

**公募採択時のコメントに対する取組**：暖かい励ましのコメントありがとうございます。1C10SW は予想に反して医薬品としての開発費用が大きくなり、共同開発企業が開発を断念した経緯があります。一方、FUT8 欠損 CHO を用いて作成した抗体（1C10mu）が、低コストで高機能であるという基礎データが得られています。1C10mu の医薬品としての開発を、橋渡し preF 研究で並行して行うことになりました。本研究班では、1C10SW を用いて、臨床試験を意識したプロトコールでの第 2 弾の POC 試験を行い、臨床試験に準じた血中濃度測定やモニタリングを行うと共に、有効なプロトコール開発につながる細胞性免疫誘導の機序に関する詳細な基礎研究を行います。CD4mc は長年の開発の末、NHP で POC 試験が可能な TKB002 に到達しました。POC を進めるとともに、多数の臨床サンプルを用いた in vitro 試験を行い、有効性が考えられる症例の同定を行いたいと思います。この過程は、臨床試験における対象症例の組み入れ基準に結び付くものです。一方、TKB-002（YIR-821）の効果が得られないウイルスについて新たな CD4mc の創生を計画しています。

## 研究課題：Staple 核酸を用いた HIV 感染症の新たな治療法に関する研究基盤の創出

課題番号：22582804

研究代表者：勝田 陽介（熊本大学大学院先端科学研究部 助教）

研究分担者：池田 輝政（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター研究所 准教授）

### 1. 研究概要

HIV-1 に関してはリザーバー細胞の出現などにより、現在もその治療薬開発は終焉していない。生涯に渡り薬を服用し続けることで対応されているものの、医療費負担の蓄積など解決すべき問題は残っている。

近年における医療の超高度化に伴い、HIV-1 の根本治療を可能とし世界から HIV-1 を根絶する技術開発の必要性に疑問の余地はないと考えられる。そこで、研究代表者である勝田が開発した Staple 核酸を使い Multi-Role-Drug という概念を確立し、単会投与により HIV-1 の根本治療が可能な医薬品の開発を目指す。Staple 核酸は既存の核酸医薬の機序とは全く異なる機構で作動する核酸医薬であり、HIV-1 に関する研究を長年に渡り展開してきた池田と連携することで常識にとらわれない治療法の開発を行う。1 年度目（R4 年度）：勝田は HIV-1 遺伝子を標的とした Staple 核酸を設計する。そして、設計した Staple 核酸をレンチウイルスや合成核酸を用いて HEK293T 細胞や CD4 陽性 T 細胞株に導入し、細胞毒性の評価や、Staple 核酸の安定性の評価を行う。また、研究開発分担者池田による抗ウイルス活性評価に基づいて、より抗ウイルス活性を持つ Staple 核酸を作製する。2 年度目（R5 年度）：1 年度目に引き続き Staple 核酸の設計と最適化を行い、抗ウイルス活性の高い Staple 核酸の作製を目指す。抗ウイルス活性の高い Staple 核酸が得られた後は、その最適化した Staple 核酸をヒト初代 CD4 陽性 T 細胞へ効率よく導入する方法の構築を目指す。池田は Staple 核酸耐性ウイルス誘導実験を行い、耐性ウイルスが誘導できた場合は、その耐性獲得機序の解明を行う。3 年度目（R6 年度）：2 年度目に引き続き、Staple 核酸をヒト初代 CD4 陽性 T 細胞へ効率よく導入し最適な効果を発揮する条件等の検討を行う。

### 2. 研究目的

ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）は、ヒト免疫において重要な役割を果たしている CD4 陽性 T 細胞に感染することでヒトの免疫系を破壊し、最終的に後天性免疫不全症候群（AIDS）を引き起こす。抗レトロウイルス療法の開発により、HIV-1 の増殖を抑制し、AIDS の発症を抑える事が可能になった。しかし、この治療法では HIV-1 潜伏感染細胞を完全に排除できず、HIV-1 感染者は生涯にわたり抗ウ

イルス薬を飲み続ける必要があるため、薬剤耐性ウイルスの出現に対する対応や HIV-1 の根治を目指した今までにない抜本的に新しい治療薬開発が必要であると考えられる。

核酸医薬品は標的遺伝子配列の情報が解明されれば即座にシーズの開発が可能となり、薬剤耐性ウイルスや高頻度で変異が導入されるウイルスへの画期的な治療薬になる可能性を大いに秘めている。しかし実際に上市されている核酸医薬の数はほんの数種類で、特に抗ウイルス薬として承認されたものは皆無である。この原因は、①広義（肝・腎毒性）・狭義（標的外結合に起因する副作用）のオフターゲット効果の回避が困難である、②核酸医薬として必要な人工修飾核酸の大量合成を試みると莫大な費用がかかるなどが挙げられる。さらに核酸医薬の市場性に関しても、関連基本特許は海外企業 2 社の寡占状態で国内独自での開発は困難で、我が国が世界にさきがける核酸医薬大国へと進化することは非常に難しい状況にある。

そこで本申請において多機能型核酸医薬（Multi-Role-Drug：MRD）という 1 種類の核酸医薬がウイルスのゲノム複製・転写・翻訳・逆転写というウイルス複製に重要な複数の過程を阻害する新しい概念を確立し（Fig. 1、別紙 2A）、HIV-1 の根本治療を可能とする新規核酸医薬の開発を目指す。

### 3. 研究方法

#### 1. Staple 核酸の設計と最適化（1～2 年目）

研究開発代表である勝田は、HIV-1 遺伝子を標的とした Staple 核酸を設計する。そして、設計した Staple 核酸を HEK293T 細胞や CD4 陽性 T 細胞株にレンチウイルスベクターを用いて発現させ、細胞毒性の評価や、Staple 核酸の安定性の評価を行う。また、下記の抗ウイルス活性評価に基づいて、より抗ウイルス活性を持つ Staple 核酸を作製する。細胞毒性が低く、抗ウイルス活性の高い Staple 核酸を同定した後は、標的指向性を有するリガンドを付加した人工修飾核酸を用いて、HEK293T 細胞や CD4 陽性 T 細胞株へのデリバリーシステムの構築も目指す。

#### 2. Staple 核酸の抗ウイルス活性評価（1～2 年目）

研究開発分担者である池田は、HEK293T 細胞や CD4 陽性 T 細胞株を用いて、Staple 核酸の抗 HIV-1 活性の評価を

行い、Staple 核酸の抗 HIV-1 作用機序の解明を行う。逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤などの既存の薬剤との相乗効果や、複数の Staple 核酸を使った場合の効果も検証する。また、HIV-1 潜伏感染モデル細胞株を用いて、Staple 核酸の HIV-1 潜伏感染細胞に対する増殖抑制効果、および HIV-1 潜伏感染細胞における HIV-1 再活性化への効果も検証する。

### 3. Staple 核酸耐性ウイルス誘導実験 (2~3 年目)

研究開発分担者である池田は、最適化した Staple 核酸に対する耐性ウイルスの誘導を試みる。もし耐性ウイルスが誘導できた場合、その耐性獲得機序の解明を行う。

### 4. ヒト初代 T 細胞への導入法の開発と評価 (2~3 年目)

研究開発代表である勝田は、ヒト初代 CD4 陽性 T 細胞への Staple 核酸導入法の構築と最適化を行う。まずは、最適化した Staple 核酸をレンチウイルスベクターや標的指向性を有するリガンドを付加した人工修飾核酸を用いたデリバリーシステムの構築を目指す。研究開発分担者である池田は、ヒト初代 CD4 陽性 T 細胞における Staple 核酸の抗ウイルス活性評価を行い、本研究支援期間終了時には動物実験へとステップアップするために必要な知見の取得を目指す。

(倫理面への配慮)

<人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針>

健康人 PBMC を使った実験に関しては倫理承認が必要であるが、この実験に関する倫理申請は、すでに熊本大学の倫理委員会の承認を得ている (倫理第 2248 号)。

<その他の指針>

本研究は、遺伝子組換えレンチウイルス、遺伝子組み換え HIV を使った実験を用いるため、P2 および P3 レベルの封じ込めが必要な機関承認実験、あるいは大臣確認実験に該当する。これらの実験は現在申請中、あるいは申請を行い、すでに承認されている。

Staple 核酸発現レンチウイルスベクター：現在、機関承認実験として、熊本大学に申請中である。

遺伝子組み換え HIV：急性感染期、慢性感染期および実験室で分離された HIV-1 分子クローンのウイルス学的性状の解析 (承認番号 2-021)、HIV-1 ゲノム上の遺伝子多型と APOBEC3 ファミリータンパク質に対する感受性の関係の解析 (2 受文科振第 859 号)。

### 4. 予想される成果

本提案における MRD 治療は HIV-1 の感染・増殖に関連する複数のプロセスを遮断することから大きな治療効果が期待できる。さらに現在抗ウイルス療法に使用されてい

る抗ウイルス薬と併用することで大きな治療効果が期待できる。また、HIV-1 潜伏感染細胞における HIV-1 の再活性化に対しても、Staple 核酸の安定性を向上させ体内に長期滞留をさせることで、HIV-1 を封じ込める戦略が可能となる。これは、現在 HIV-1 潜伏感染細胞の減少・駆逐を目指す目的として使用されている潜伏感染再活性化剤との相加あるいは相乗効果も期待できる。本研究目標を達成することにより得られる成果は、HIV 感染症領域における新たな知見の創出を目指した、独創性、発展性に富む基盤研究の推進を目標としたエイズ対策実用化研究事業の目的と一致している。

## 5. 達成までの課題

### 1) 達成の見通し

本申請書の研究代表である勝田は数多くの Staple 核酸を設計しマウスを利用した動物実験を成功させている。これらの研究結果はいずれもリボソームのアミノ酸伸長反応を阻害する機序で作用するもので、希少疾患である肺動脈性高血圧症治療薬としても非常に良好な結果を得ることに成功している。今回の提案は上記機序に加え、転写阻害など複数の機序を同時に発動するものになっているが、すでにいずれの技術においても特許の取得が完了しており、基礎技術は確立していると考えている。

抗ウイルス活性評価の経験が豊かである池田らは勝田らが設計した Staple 核酸を順次評価することで効率的に抗 HIV-1 Staple 核酸の機能評価が展開できると考えている。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

現在の抗 HIV-1 治療薬は生涯服用し続けることが必要である。つまり発展途上国など十分な医療費を確保することが困難な国においては、未だ HIV は不治の病と言える。今回我々が提供を目指す抗 HIV-1 Staple 核酸が確立すれば単回投与で一生涯の治療効果が期待できる。全世界の患者が服用できる治療薬を開発することで、世界的な HIV の根絶も可能になると考えられ、国際的な意義が大きいことは明らかである。

### 3) 今後の発展性について

抗 HIV-1 治療薬開発に成功することで、一般的な新興感染症治療薬にも応用することが可能であると考えられる。COVID-19 など未だ効果的な治療薬が存在していないことから、抗ウイルス核酸医薬開発が加速するのではないかと考えている。

## 6. これまでの関連研究発表等

## 研究代表者

勝田陽介

## 原著論文

1. Y. Katsuda, S. Sato, M. Inoue, H. Tsugawa, T. Kamura, T. Kida, R. Matsumoto, S. Asamitsu, N. Shioda, S. Shiroto, Y. Osawatsu, K. Yatsuzuka, Y. Kitamura, M. Hagihara, T. Ihara, M. Uesugi., Small Molecule-Based Detection of Non-Canonical RNA G-Quadruplex Structures That Modulate Protein Translation., *Nucleic Acids Res.*, 2022, in press.
2. K. Natsuga, Y. Furuta, S. Takashima, T. Nohara, H. Y. Huang, S. Shinkuma, H. Nakamura, Y. Katsuda, H. Higashi, C. Hsu, S. Fukushima, H. Ujii., Cas9-Guided Haplotyping of Three Truncation Variants in Autosomal Recessive Disease., *Human Mutation*, 2022, in press.
3. K. Pe, K. Yatsuzuka, H. Hakariya, T. Kida, Y. Katsuda, M. Fukuda, S. Sato., RNA-based Cooperative Protein Labeling That Permits Direct Monitoring of the Intracellular Concentration Change of an Endogenous Protein., *Nucl. Acids Res.*, 56, 1765-1770, 2020.
4. T. Kamura, Y. Katsuda, Y. Kitamura, T. Ihara, G-quadruplexes in mRNA: A key structure for biological function, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2020, 526, 261-266
5. Y. Kitamura, T. Taniguchi, M. Tsutsumi, L. Nurdiwijayanto, T. Matsuo A, Y. Katsuda, T. Ihara, A RuO<sub>2</sub> Nanosheet as a Novel Quencher-free Platform for the Detection of Nucleic Acids in a Homogeneous Solution., *Anal. Sci.*, 2020, 36, 397-400
6. Y. Kitamura, Y. Azuma, Y. Katsuda, T. Ihara, Catalytic formation of luminescent lanthanide complexes using an entropy-driven DNA circuit. *Chem. Commun.*, 2020, 56, 3863-3866
7. Y. Kitamura, K. Nagai, T. Furuzono, Y. Katsuda, T. Ihara, Cooperative recognition of a repetitive sequence through consecutive formation of triplex and duplex structures., *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.*, 2020, 39, 97-108
8. H. Shimada, Y. Kiyozumi, Y. Koga, Y. Ogata, Y. Katsuda, Y. Kitamura, M. Iwatsuki, K. Nishiyama, H. Baba, T. Ihara, A novel cholinesterase assay for the evaluation of neurotoxin poisoning based on the electron-transfer promotion effect of thiocholine on an Au electrode, *Sens. Actuators B Chem.*, 2019, 298, 126893-126893
9. Y. Kitamura, A. Nozaki, R. Ozaki, Y. Katsuda, T. Ihara, Catalytic Formation of Luminescent Complex Clusters Based on Autonomous Strand Exchange Reaction of DNA, *ACS Appl. Bio Mater.*, 2019, 2, 2988-2993
10. I. Takashima, K. Kusamori, H. Hakariya, M. Takashima, T. H. Vu, Y. Mizukami, N. Noda, Y. Takayama, Y. Katsuda, S. Sato, Y. Takakura, M. Nishikawa, M. Uesugi, Multifunctionalization of Cells with a Self-Assembling Molecule to Enhance Cell Engraftment, *ACS Chem. Biol.*, 2019, 14, 775-783
11. K. Yatsuzuka, S. Sato, K. B. Pe, Y. Katsuda, I. Takashima, M. Watanabe, M. Uesugi, Live-cell imaging of multiple endogenous mRNAs permits the direct observation of RNA granule dynamics, *Chem. Commun.*, 2018, 54, 7151-7154
12. S. Sato, K. Yatsuzuka, Y. Katsuda, M. Uesugi, Method for Imaging Live-Cell RNA Using an RNA Aptamer and a Fluorescent Probe, *Methods Mol. Biol.*, 2018, 305-318
13. D. Mao, S. Ando, S. Sato, Y. Qin, N. Hirata, Y. Katsuda, E. Kawase, T. F. Kuo, I. Minami, Y. Shiba, K. Ueda, N. Nakatsuji, M. Uesugi, A Synthetic Hybrid Molecule for the Selective Removal of Human Pluripotent Stem Cells from Cell Mixtures, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, 56, 1765-1770

## 特許

出願番号：特願 2020-552638、US17/287563（米国）、201980070388.3（中国）、19875072.1（欧）

発明者：勝田陽介、佐藤慎一、萩原正規、井原敏博、北村裕介

発明の名称：Staple 核酸を利用したタンパク質翻訳反応の抑制法

出願人：熊本大学、弘前大学

出願日：2019年10月25日

## 研究分担者

池田輝政

1. A. Saito, T. Irie, R. Suzuki, T. Maemura, H. Nasser, K. Uriu, Y. Kosugi, K. Shirakawa, K. Sadamasu, I. Kimura, J. Ito, J. Wu, K. Iwatsuki-Horimoto, M. Ito, S. Yamayoshi, S. Loeber, M. Tsuda, L. Wang, S. Ozono, E. P. Butlertanaka, Y. Tanaka, R. Shimizu, K. Shimizu, K. Yoshimatsu, R. Kawabata, T. Sakaguchi, K. Tokunaga, I. Yoshida, H. Asakura, M. Nagashima, Y. Kazuma, R. Nomura, Y. Horisawa, K. Yoshimura, A. Takaori-Kondo, M. Imai. The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, S. Tanaka S\*, S. Nakagawa S\*, T. Ikeda\*, T. Fukuhara\*, Y. Kawaoka\*, K. Sato\* (\*equal correspondence). Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. *Nature*. 2021. *In press*.
2. M. Fukuda#, M. S. Islam# (#equal contribution), R. Shimizu, H. Nasser, N. N. Rabin, Y. Takahashi, Y. Sekine, L. F. Lindoy, T. Fukuda\*, T. Ikeda\*, S. Hayami\* (\*equal correspondence). Lethal interactions of SARS-CoV-2 with graphene oxide: Implications for COVID-19 treatment. *ACS Appl Nano Mater*. 2021. *In press*.
3. T. Abe, T. Ikeda, Y. Tokuda, J. Ito, Y. Suzuki, C. Narahara, H. Iriyama, K. Sato. A patient infected with SARS-CoV-2 over 100 days. *QJM: An International Journal of Medicine*. 114, 47-49. 2021.
4. C. Motozono, M. Toyoda, J. Zahradnik, A. Saito, H. Nasser, T. S. Tan, I. Ngare, I. Kimura, K. Uriu, Y. Kosugi, Y. Yue, R. Shimizu, J. Ito, S. Torii, A. Yonekawa, N. Shimono, Y. Nagasaki, R. Minami, T. Toya, N. Sekiya, T. Fukuhara, Y. Matsuura, G. Schreiber, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) consortium, T. Ikeda\*, S. Nakagawa\*, T. Ueno\*, K. Sato\* (\*equal correspondence). SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. *Cell Host Microbe*. 29, 1124-1136.e11, 2021.
5. Y. Kaku, T. Kuwata, H. M. Zahid, T. Hashiguchi, T. Noda, N. Kuramoto, S. Biswas, K. Matsumoto, M. Shimizu, Y. Kawanami, K. Shimura, C. Onishi, Y. Muramoto, T. Suzuki, J. Sasaki, Y. Nagasaki, R. Minami, C. Motozono, M. Toyoda, H. Takahashi, H. Kishi, K. Fujii, T. Tatsuke, T. Ikeda, Y. Maeda, T. Ueno, Y. Koyanagi, H. Iwagoe, S. Matsushita. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by antibodies induced in convalescent patients with COVID-19. *Cell Rep*. 36, 109385, 2021.

## 6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

1) HIV-1 を標的とする多機能型核酸医薬の開発を目指した基礎研究であり、事業趣旨と目的に合致していると思われます。また申請者が開発した Staple 核酸の作成技術から多機能型核酸医薬を開発する、極めて独創的な研究であり、HIV の増殖を抑制する新しいアプローチであることが高く評価できます。一方で Staple 核酸の抗ウイルス活性、安定性、特異性など、不明な点が多いことが念されます。研究開始にあたっては、新規薬剤につなげられるよう、しっかりとした計画を立てた上で研究を進めていただきたい。

### ● Staple 核酸の抗ウイルス活性を評価する

すでに p24 を標的とした Staple 核酸の設計が終了している。8 月までには 4~5 種類の Staple 核酸を設計し、池田が得意とする抗ウイルス活性の評価を開始することを予定している。

### ● Staple 核酸の安定性を評価する

siRNA やアンチセンス核酸といった既存の核酸医薬技術は機序を発動するために酵素認識を必要とすることから全塩基を人工修飾核酸に置換し、Staple 核酸の安定性そのものを向上させることが可能となる。実際に心臓疾患を標的とした全塩基人工核酸型 Staple 核酸を尾静脈から投与したところ、DDS などの改善処置を施していないにもかかわらず、大きな遺伝子発現抑制効果を確認することに成功している。HIV-1 標的型 Staple 核酸も同様の効果を期待して評価を行うことを予定している。

### ● Staple 核酸の特異性を評価する

プロテオーム解析等を利用した評価法は既に確立している。HIV-1 標的型 Staple 核酸によるオフ・ターゲット効果を慎重に評価し、特異性の高い薬剤開発を目指す。

**研究課題：**iTesting チャンネルによる HIV 検査体制の構築と確立のための研究

課題番号：22HB0101

研究代表者：今橋 真弓（名古屋医療センター臨床研究センター感染・免疫研究部 感染症研究室長）

研究分担者：椎野 禎一郎（国立国際医療研究センター臨床研究センター データサイエンス部長）、金子典代（名古屋市立大学看護学部 助教授）、野口 靖之（愛知医科大学産婦人科 准教授）、吉田 理加（愛知県立大学 外国語学部 ヨーロッパ学科スペイン語圏専攻 准教授）

## 1. 研究概要

従来 HIV 検査における中心的役割を果たしてきた保健所での検査はコロナ禍で激減し、結果として HIV/AIDS 新規未治療患者の保健所からの紹介も減少した。よって今後公衆衛生的緊急事態が発生した際でも維持できる HIV 検査の仕組みおよび従来の個別個別施策層のみならず多くの受検者にアクセスしやすい多彩な HIV 検査体制の構築と評価が必要である。

本研究班は取り組みの結果（陽性受検者の受診）が名古屋医療センターで把握できる愛知県・名古屋市を研究対象地域とし、iTesting チャンネルとして4つの検査手法で HIV スクリーニング検査を実施する。最終的には検査実施マニュアルを作成し、検査施行者の育成にもつなげる。

本研究班は3つのグループに分けて、下記の研究内容を初年度は行う。1)疫学グループ：「国内伝播クラスタの検索プログラム（SPHNCS）」で東海地方の伝播性クラスタ（dTC）の動向をモニタリングし、クラスタに未所属症例を研究班に随時還元する。2)アウトリーチグループ：検査ホームページや啓発資材の多言語化を行う。3)検査・診察グループ：既存の検査体制（iTesting@Aichi&NMC および iTesting@Nagoya）を継続して行う一方で、新たに皮膚科・産婦人科・泌尿器科クリニックを中心として性感染症の検査を行う機会のあるクリニック・健診機関で HIV 検査を行う医療機関を開拓する。

多彩な HIV 検査体制を構築することで、受検者・医療従事者双方の HIV 感染症への疾病知識の向上と正しい理解が進むことが期待される。検査へのハードルが下がることで、より検査施行件数が多くなれば、AIDS 発症で診断される患者の減少も期待できる。

## 2. 研究目的

<背景>

2021年3月に HIV スクリーニング検査の結果告知方法について変更の通知が出され、スクリーニング検査については必ずしも医師による告知を必要としなくなった。よってスクリーニング検査の結果告知を外委託することができるようになった。コロナ禍における保健所業務の急増の

ため、従来 HIV 検査の中心を担ってきた保健所での HIV 検査が2019年～2020年にかけておよそ14万件から7万件弱へと半減した。（エイズ動向委員会調べ）また HIV/AIDS 新規未治療患者の紹介元がおおよそ例年保健所からが23%程度を占めていたが、13%程度まで低下した。実際に2021年の名古屋医療センターにおける新規未治療患者のうち AIDS 発症例は33%と大都市圏である東京（20%）・大阪（23%）と比較して高く、愛知県・名古屋市での検査体制の脆弱さ、コロナ禍での HIV 検査の復旧の遅れによる影響が考えられる。

先行研究ではクラスタに属さない HIV 陽性者層が52%いることが明らかになっている。これらの層はクラスタに所属する層よりも従来の啓発が届きにくく、結果として検査へのアクセスが遅くなり診断への遅れにつながる可能性が危惧される。

以上より、今後公衆衛生的な緊急事態が発生しても HIV 検査提供が維持でき、従来の個別施策層のみならず多くの受検者にアクセスしやすい多彩な HIV 検査体制の構築と評価が求められている。

<本研究の目的>

本研究は現行の HIV 検査体制に加えて様々な異なる形態の HIV 検査を実践し、より受検者にとっても医療従事者にとっても受検/施行可能な検査の導入を進めるための基礎資料（マニュアル）を作成することを目的とする。

## 3. 研究方法

研究対象地域は本研究の取り組みの結果（陽性受検者の受診）が名古屋医療センターで把握できる愛知県・名古屋市とする。iTesting チャンネルとして4つの検査手法を3年間通じて行う。受検者および検査従事者にアンケート調査を行い、抽出された問題点を通して、PDCA サイクルを回し、検査施行マニュアルを作成する。初年度は以下の内容を行う。

1)疫学グループ：「国内伝播クラスタの検索プログラム（SPHNCS）」は、各地方で最近解析・報告されたウイルスの情報とネットワーク構造解析の結果から、地域でのアウトブレイクが示唆される dTC や、報告感染者以外の感

染例がないと説明のつかないネットワーク構造を持つ東海地方の dTC の動向をモニタリングするとともに、dTC 未所属例のリストを研究班に還元する。

2)アウトリーチグループ：HIV 検査の重要性を説明した啓発資材の作成および設置、検査の広報（SNS での発信・動画配信・多言語対応）、検査を評価するためのアンケートの作成（多言語対応）・解析、検査施行可能な場の模索、各コミュニティでの啓発活動、多言語対応した iTesting ウェブサイトの作成を行う。

3)検査・診療グループ：新たに iTesting 方式で HIV 検査を行う性感染症診療を行っている診療所/クリニック・健診機関を開拓する。また行政と連携し、定期的および常設の検査を展開する。

（倫理面への配慮）

検査は予約からすべて匿名検査で行っている。またアンケート調査も匿名検査で行い、名古屋医療センターまたは名古屋市立大学の研究倫理審査を受けて行う。

#### 4. 予想される成果

本研究では以下の3点が期待される。

- ① さまざまなチャンネルのHIV 検査機会の提供により、受検者の検査のハードルの低下、受検を控えてきた層への検査機会提供につながるかが明確化する。
- ② 受検機会提供の増加に伴い、提供する側である医療従事者のHIV 検査の経験値の上昇。
- ③ 検査体制構築のマニュアル作成によって、他地域での検査体制構築の利便性の共有。

結果として受検者・医療従事者双方のHIV 感染症への疾病知識の上昇と正しい理解が進むことが期待される。検査へのハードルが下がることで、より検査施行件数が多くなれば、AIDS 発症で診断される患者の減少も期待できる。診断数が増加すれば、HIV ケアカスケード（UNAIDS）で提唱されている95-95-95のうち、日本が唯一達成できていない1st 95（感染者の95%が自分のHIV感染状況を知

る。）の達成につながる可能性がある。

#### 5. 達成までの課題

##### 1) 達成の見通し

疫学グループについては当院に新規未治療患者が受診した際には薬剤耐性検査をほぼ全例に行って塩基配列を取得している。よって定期的に患者データが蓄積していくため、東海地方の発生動向をモニタリングすることが可能である。アウトリーチグループはすでに iTesting ウェブサイトの多言語化に着手している。本年度中に当院定期通院中の患者の母国語で多い、英語・ポルトガル語・スペイン語に翻訳したウェブサイトの作成を行い、外国籍患者への検査の機会を提供していく。検査・診療グループは行政と連携した検査会および検査事業は引き続き行っていくことが可能である。産婦人科、泌尿器科、皮膚科の医師と連携し、性感染症と紐づけた HIV 検査機会を提供することが可能である。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

この研究の社会的意義は従来個別施策層として重点が置かれていた MSM（Men who have Sex with Men）の他に広く様々な方法で検査機会を提供することで、HIV 検査を「誰か特別な人が受ける」検査ではなく、「健康チェックの一つ」の検査として一般的にすることができることである。また HIV スクリーニング検査陽性後のフォローも行える体制を整えているため、東海地方の動向を分子疫学的観点から追跡することも可能である。

##### 3) 今後の発展性について

3年間の研究計画のうち、1年目は検査を受ける側の機会を増やすことに集中していくことになるが、2年目以降は検査を行う側へのノウハウ共有を行っていききたい。つまり、検査を行う側の育成を行っていききたい。

#### 6. これまでの関連研究発表等

##### 研究代表者

今橋真弓

- 1) Lisa Kawatsu, Kazuhiro Uchimura, Noriyo Kaneko, ○Mayumi Imahashi: Epidemiology of tuberculosis and HIV/AIDS co-infection in Japan: TB and HIV/AIDS in Japan. Western Pacific Surveillance and Response. (Accepted in October, 2021)
- 2) Hashiba, C., ○Imahashi, M., Imamura, J., Nakahata, M., Kogure, A., Takahashi, H., & Yokomaku, Y. Factors Associated with Attrition: Analysis of an HIV Clinic in Japan. J Immigr Minor Health, 23(2), 250-256,

2021.

#### 研究分担者

##### 権野禎一郎

- 1) Otani M., Shiino T., Kondo M., Hachiya A., Nishizawa M., Kikuchi T., Matano T.. Phylodynamic analysis reveals changing transmission dynamics of HIV-1 CRF01\_AE in Japan from heterosexuals to men who have sex with men. *International Journal of Infectious Diseases*. S1201-9712(21)00469-0. doi:10.1016/j.ijid.2021.05.066. 2021
- 2) Shiino T., Hachiya A., Hattori J., Sugiura W., Yoshimura K.. Nation-wide viral sequence analysis of HIV-1 subtype B epidemic in 2003-2012 revealed a contribution of men who have sex with men to the transmission cluster formation and growth in Japan. *Front. Reprod. Health* doi: 10.3389/frph.2020.531212. 2020.
- 3) Adusei-Poku M.A., Matsuoka S., Bonney E.Y., Abana C.Z., Duker E.O., Nii-Trebi N.I., Ofori S.B., Mizutani T., Ishizaka A., Shiino T., Kawana-Tachikawa A., Ishikawa K., Ampofo W.K., Matano T.. Human Leukocyte Antigen-Associated HIV-1 CRF02\_AG gag and vif Polymorphisms in Ghana. *Jpn J Infect Dis*. Nov 21;72(6):374-380, 2019. doi: 10.7883/yoken.JJID.2019.201. Epub 2019 Jun 28.

##### 金子典代

- 1) Lisa Kawatsu, Kazuhiro Uchimura, Noriyo Kaneko, Mayumi Imahashi: Epidemiology of tuberculosis and HIV/AIDS co-infection in Japan: TB and HIV/AIDS in Japan. *Western Pacific Surveillance and Response*. (Accepted in October, 2021)
- 2) Hill A.O., Bavinton B.R., Kaneko N, Lafferty L, Lyons A, Gilmour S, Armstrong G.: Associations between social capital and HIV risk-taking behaviours among men who have sex with men in Japan. *Arch Sex Behav*. Oct;50(7):3103-3113, 2021. doi: 10.1007/s10508-021-02097-3.
- 3) 金子典代, 塩野徳史: コミュニティセンターに来場するゲイ・バイセクシュアル男性のHIV・エイズの最新情報の認知度とHIV検査経験, コンドーム使用との関連. *日本エイズ学会誌*, 23(2), 78-86, 2021.
- 4) Noriyo Kaneko, Satoshi Shiono, Adam O. Hill, Takayuki Homma, Kohta Iwahashi, Masao Tateyama, Seiichi Ichikawa: Correlates of lifetime and past one-year HIV-testing experience among men who have sex with men in Japan, *AIDS Care*, 2020. DOI: 10.1080/09540121.2020.1837339
- 5) 宮田りりい, 塩野徳史, 金子典代: MSM (Men who have sex with men) に割り当てられるトランスジェンダーを対象とするHIV/AIDS予防啓発に向けた一考察-ハッテン場利用経験のある女装者2名の事例から. *日本エイズ学会誌*, 23(1), 18-25, 2021.

##### 野口靖之

- 1) 野口靖之. 【生殖医療の基礎知識アップデート-患者説明に役立つ最新エビデンス・最新データ】一般不妊治療不妊症に対する一般的な検査・治療クラミジア感染症の検査. *臨床婦人科産科*.75(1):49-52, 2021.
- 2) 杉山冴子, 守田紀子, 上野大樹, 松下宏, 野口靖之, 若槻明彦. 腹腔内異物が疑われた子宮卵管造影後の造影剤遺残の1例. *産婦人科の実際*.70(3):357-61, 2021.
- 3) Sakurada T, Matsushita H, Noguchi Y, Shinohara K, Watanabe K, Wakatsuki A. Effects of androgenic properties of progestin combined with ethinyl estradiol on vascular endothelial reactivity, plasmalipids and free radical production in women with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 47(3):941-8, 2021.

##### 吉田理加

- 1) Carl, M. (2021). *Explorations in Empirical Translation Process Research*: Springer, Cham.
- 2) ○吉田理加,福永由佳,庄司博史,顕在化する多言語社会～多言語状況の的確な把握と理解のために～第II部第5章「法廷通訳と異文化コミュニケーション：正確な通訳と異文化を訳すこと」三元社2020年12月
- 3) ○吉田理加「通訳を介した法廷談話実践を通して構築されるアイデンティティ：社会言語学的考察」愛知県立大学通訳翻訳研究所『ことばの世界』2020年3月（P.13-P.28）

## 6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

### 1) 民間検査会社を1つくらい入れて、iTesting と比較してはどうか。

比較対象を民間検査会社が提供する郵送検査とすると、iTesting と優劣を比較して優劣を決める研究になってしまう恐れがあります。またある民間検査会社を対象として組み込む時点で、選択バイアスが働いてしまう可能性があります。本研究はあくまでいろいろな検査システムが稼働可能かどうか、そして最終的には検査の間口を広げることができたかどうかを検証する研究のため、比較対象を設置していません。

### 2) iTesting という名前で何か新しいものが生まれるように装う広告代理店的発想は、短期的には効果があるように見えても内実を欠くことになりがちである。言葉に踊らされないようにしてほしい。

本研究で提供している検査の一部は既存の枠組みを利用したものであり、事業化しているものもあります。多言語化については翻訳して終了ではなく、研究班終了後も継続可能なように、ホームページ等アウトリーチに使う資料で更新すべき情報をマニュアル化して誰でも対応できる体制を整えていきたいと思えます。

### 3) MSM および外国人に加え、Target Population として学生があげられている。MSM 以外の学生層において何らかの感染の拡大傾向を認めたいうえでの判断なのだろうか。

Target population として学生を挙げたのは、梅毒をはじめとした性感染症の拡大が 20 代前半の若年層に認められるため、HIV も性感染症の一つとしてチェックする受検行動につながることを期待しています。また本研究では HIV 検査を身近な健康チェックの 1 つの検査としてとらえられるように普及啓発を行うことも研究内容に含めているので、普及啓発の Target population として学生を挙げました。

## 研究開発課題名：HIV検査体制の改善と効果的な受検勧奨のための研究

課題管理番号：R04-エイズ一般-22HB1002

研究代表者：今村 顕史（東京都立駒込病院感染症科 部長）

研究分担者：西浦 博（京都大学大学院医学研究科 教授）、土屋 菜歩（東北大学東北メディカル・メガバンク機構 非常勤講師）、本間 隆之（山梨県立大学看護学部 准教授）、佐野 貴子（神奈川県衛生研究所微生物部 主任研究員）、加藤 真吾（株式会社ハナ・メディテック 代表取締役社長）

### 1. 研究概要

本研究班においては、まず、我が国における HIV 検査体制を「疫学的な現状評価」、「検査と予防の普及啓発」、「HIV 診断・検査法」という 3 つの分担研究に分け、保健所・医療機関の検査や民間郵送検査における現状把握と疫学的分析、90-90-90(95-95-95)の達成につながるハイリスク層への検査普及と予防啓発、そして HIV 診断・検査法に関する基礎的研究や新たな検査法の普及を行う。

研究代表者が担当する「戦略研究」の分担研究では、3 つの分担研究で得られた成果を集約し、COVID-19 流行による保健所検査等への影響分析と保健所検査対策の立案、健康危機発生時も持続可能な検査体制の検討、ハイリスク層に適した新たな検査手法の実証研究、郵送検査等、地域に適した検査モデルの構築・試行・評価、各種検査ガイドライン等の策定などを行っていく。そして、HIV 検査に関わる各分野の代表者が議論を重ね、COVID-19 流行後に向けた新たな方向性の検討を行い、より効果的かつ持続可能な HIV 検査体制の構築を目指す。このように、本研究班においては、各分担研究相互及び戦略研究と連携させることで、より効果的な受検勧奨を総合的に検討できる体制となっている。さらに、各分野の専門家に加えて、エイズ対策の行政担当とも情報共有を行いながら、より迅速に日本における HIV 検査の今後の方向性についての政策提言を行い、我が国の現状に合った質の高い検査体制の整備へつなげていく。

### 2. 研究目的

HIV 感染症の早期治療が、患者の予後改善だけでなく、二次感染の予防となることも示され、これまで以上の早期診断が求められている。しかし、我が国における診断

の遅れは深刻な状況が続き、さらに COVID-19 流行が保健所等での無料匿名検査、医療現場での早期診断など、これまでに培った我が国のエイズ対策にも大きな影響を与えており、HIV 検査体制の再構築が喫緊の課題となっている。

本研究では、疫学的な現状評価、検査と予防の普及啓発、HIV 診断検査の充実を図り、その成果を戦略研究に集約することで実効性を高めていく。90-90-90(95-95-95)の最初の 90 の達成に向けた質の高い検査を拡充しつつ、COVID-19 の流行後の新たな HIV 検査戦略の方向性を政策提言し、より効果的かつ持続可能な検査体制を構築することを目標とする。

### 3. 研究方法

本研究では、エイズ治療拠点病院、民間クリニック、支援団体、行政担当者等 HIV に関わる各分野の代表者が、研究協力者として分担研究に横断的に参加し、総合的な検討を進めていく。

主な研究協力者：井戸田一朗（しらかば診療所）、貞升健志（東京都健康安全研究センター）、川畑拓也（大阪健康安全基盤研究所）、日高庸晴（宝塚大学）、城所敏英（東京都新宿東口検査相談室）、伊藤俊広（仙台医療センター）、渡邊珠代（石川県立中央病院）、生島嗣（特定非営利活動法人 ぷれいす東京）、岩橋恒太（特定非営利活動法人 akta）、星野慎二（特定非営利活動法人 SHIP）、須藤弘二（株式会社ハナ・メディテック）、

#### HIV 検査体制の改善に向けた戦略研究（今村）

本分担研究では、他の 3 つの分担研究で得られた成果を集約し、各種対策の検討、検査手法の実証研究を行っていく。具体的な検討には、各分野の代表者が参画する戦略研

研究会をテーマにより開催し進めていく。

初年度は、COVID-19 流行による保健所検査等への影響分析に基づき、保健所検査対策を検討する。また、ハイリスク層への実証研究として、前研究で実施した北陸、北東北での完全インターネット空間を活用した郵送検査を、九州等他地域でも実施し、さらに効果分析を行う。また、適用検体種に、従来の血清・血漿に加えて、全血（乾燥血液ろ紙）が追加された。ルミパルス® HIV Ag/Ab を利用した自己採血等ろ紙血による検査の検討を進める。

次年以降は、上記に加え、健康危機発生時にも持続可能な検査体制の検討、複数の検査手法から各地域に適した検査モデルの構築・試行・評価を行い、各種検査ガイドライン等を策定し、これまで十分に受検勧奨が届いていないハイリスク層への受検勧奨モデルを構築していく。さらに、今後の HIV 検査体制についての政策提言をとりまとめる。

本分担研究によって、90-90-90（95-95-95）の達成につながる質の高い検査体制の拡充を計りながら、COVID-19 流行後に向けた新たな方向性も提言することで、より効果的かつ持続可能な検査体制の構築を目指す。

#### **HIV 検査・相談における疫学的な現状評価にかかる研究（その1：西浦・その2（保健所調査等）：土屋）**

初年度は、COVID-19 流行下での HIV 感染症や梅毒への影響評価を行いつつ、COVID-19 後の地域別、年齢別診断を行っていく。また、全国保健所等アンケート調査で COVID-19 による HIV・梅毒の検査・相談の影響に関する、検査担当者を対象とした質的調査を行い、影響分析を行う。さらに民間クリニックでの検査実施状況・陽性時対応にかかる調査を行うとともに、民間郵送検査会社の現状調査を行い、課題分析を行う。

次年度以降は、各調査を継続実施するとともに、ハイリスク層の検査のアクセス分析及び医療機関・クリニックのデータ分析から 90-90-90(95-95-95)の達成状況の分析、保健所・医療機関等での各検査の陽性率の推定に取り組み、陽性者がどのような経緯で発見されているか、各種検査の実態を分析する。

#### **効果的な HIV 検査受検勧奨に係る普及啓発の研究（ハイ**

#### **リスク層：本間・インターネットサイト：佐野）**

初年度は、MSM 向け検査受検の意識等にかかるアンケート調査を基に支援団体と協力して検査環境改善のための方策を検討する。また、繁華街のナイトクラブで若者の性行動の実態や HIV/STI 検査に関する知識と受検行動について横断調査を行う。

さらにインターネットサイト（HIV 検査・相談マップ）の外国語情報、性感染症検査、郵送検査のページ等のコンテンツの充実、研究班協力民間クリニックの HIV 検査情報等の掲載を行うとともに、サイト稼働状況のモニタリング及びアクセス数や離脱率等の指標を用いた効果分析を行う。

次年度以降は、引き続き、アンケート調査、ネットサイトの効果分析を行うとともに、地方の担当者や関係機関と課題共有を図り、検査普及と予防啓発の具体的な対策を検討していく。

#### **HIV 診断・検査法にかかる研究（加藤）**

初年度から、民間郵送検査の研究的評価を行うとともに、自己採血、ろ紙血及び唾液を用いた簡易検査法と新規 HIV-1/2 核酸検査法の評価を行う。また、安全な唾液採取法の検討と評価を行う。

さらに、HIV 確認検査法(WB 法)試薬の販売終了が 6 月に迫っている。そのため、前研究班でガイドラインを作成した新たな HIV-1/2 核酸検査法の普及が重要な課題となっており、地方衛生研究所への研修会等により現場への拡大を図っていく。このように、各検査の分析や評価を行うことによって、新たな検査手法の検討を進める。

（倫理面への配慮）

文科省・厚労省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って全ての研究を行う。また、エイズ患者・HIV 感染者・HIV 検査相談希望者に対する対応に当たっては、特にプライバシーの保護に配慮するとともに、偏見差別のない接遇に心がける。検査結果に関しては、そのプライバシーの保護に努めるとともに、エイズ患者・HIV 感染者・HIV 検査相談希望者への迅速な還元にも努める。

#### 4. 予想される効果

本研究班においては、「疫学的な現状評価」、「検査と予防の普及啓発」、「HIV 診断・検査法」の3つの分担研究によって、我が国における検査や啓発のさらなる充実を図っていく。そして「戦略研究」では、これらの分担研究の成果を集約しつつ、これまでの受検勸奨が届きにくかったハイリスク層にも有効な質の高い検査を 90-90-90(95-95-95)の達成へ向けて拡充していく。さらに各分野の代表者が議論を重ねることで COVID-19 流行後に向けた新たな方向性も提言し、より効果的かつ持続可能な検査体制の構築を目指す。

本研究班によって構築されていく各種検査体制は、長期的な戦略としても、我が国における HIV 早期診断に直接的な影響を与えていくことが予想される。その結果として、エイズ発症者を減少、早期治療による長期合併症予防、さらに感染拡大を防ぐという、我が国のエイズ対策における大きな目標にも貢献する社会的意義の高いものであると考えられる。また、検査の機会は、HIV 感染症の正しい知識を与え、その後の感染予防を促すという、重要な役割も担っている。したがって本研究班の活動は、検査拡大をすすめると同時に、HIV 感染症の社会啓発に寄与することも期待される。

#### 5. 達成までの課題

##### 1) 達成の見通し

本研究では、各分担者による研究過程を戦略研究分担研究に反映させ、実効性をもつ事業を構築できるように組み立てられている。これによって、HIV 感染症の早期診断に、直接的な影響を与えていくことを目標としている。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究班の活動は、我が国のエイズ対策政策においても、HIV 感染者の早期診断、感染者の減少、そして HIV 感染症の社会的な啓発という大きな目標に貢献する、社会的意義の高いものであると考えられる。また、本研究内で行われる疫学的な調査・分析は、学術的にも価値のある成果が期待される。

##### 3) 今後の発展性について

COVID-19 流行後の保健所検査の「量」から「質」への転換、対象者に合った検査・啓発法の開発、地方での受検勸奨、診療所や病院における検査推進などを目指した研究を進めていく。また、世界における HIV 検査体制では、自己検査の拡大が推奨されるようになっている。当班においても、郵送検査の信頼度向上と新たな利用法の開発、郵送検査・自己採血等の自己検査の「プレ検査」としての有用性の検討をさらに進めていく。

#### 6. これまでの関連研究発表等（分担研究者数が多く抄録のページ制限があるため以下は一部抜粋のみ）

##### 研究代表者

##### 今村顕史

- 1) 今村顕史、生島嗣 岩橋恒太、本間隆之、渡邊珠代、彼谷裕康、鄭瑞雄、堅多敦子 郵送 HIV 検査実施のための web サイトの開発と北陸における実証研究 日本エイズ学会 2021 年、東京
- 2) 今村顕史. MSM における A 型肝炎の流行への対策と効果についての検討 日本エイズ学会 2019 年熊本
- 3) Fukushima K, Yamada Y, Fujiwara S, Tanaka M, Kobayashi K, Yajima K, Tanaka K, Sekiya N, Imamura A. Development of a risk prediction score to identify high-risk groups for the critical coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2021. 74(4):344-351.

## 研究分担者

### 西浦 博

- 1) Saito R, Imamura A, Nishiura H. Assessing countermeasures during a hepatitis A virus outbreak among men who have sex with men. *Theor Biol Med Model.* 2021 Oct 11;18(1):19.
- 2) Echigoya Y, Yamaguchi T, Imamura A, Nishiura H. Estimating the syphilis incidence and diagnosis rate in Japan: a mathematical modelling study. *Sex Transm Infect.* 2020 Jan 27.
- 3) Shimizu K, Nishiura H, Imamura A. Investigation of the Proportion of Diagnosed People Living with HIV/AIDS among Foreign Residents in Japan. *J Clin Med.* 2019 Jun 5;8(6).

### 土屋 菜歩

- 1) 土屋菜歩：COVID-19 が保健所・検査所における HIV 検査・相談体制に与えた影響. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、「COVID-19 と HIV 検査提供への影響、郵送検査による検査の拡充と課題」2021 年 11 月 東京
- 2) 土屋菜歩、佐野貴子、カエベタ亜矢、城所敏英、関なおみ、根岸潤、堅多敦子、川畑拓也、貞升健志、須藤弘二、加藤真吾、大木幸子、生島嗣、今井光信、今村顕史：「保健所・検査所における HIV 検査・相談体制と実施状況および課題に関するアンケート調査」. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 年 11 月 東京
- 3) Imamura T, Ko YK, Furuse Y, Imamura T, Jindai K, Miyahara R, Sando E, Yasuda I, Tsuchiya N; Field Epidemiology Training Program, Japan (FETP-J), The National COVID-19 Cluster Response Taskforce, Saito M, Suzuki M, Oshitani H. Epidemiological factors associated with COVID-19 clusters in medical and social welfare facilities. *Jpn J Infect Dis.* 2021 Oct 29.

### 本間 隆之

- 1) 堀内愛, 本間隆之, 平尾百合子助産師の分娩介助時における血液・体液曝露予防の実態と個人用防護具使用への影響要因, 山梨県立大学看護学部・看護学研究科研究ジャーナル 7 (1) ,P54-62, 2021.
- 2) Kaneko N, Shiono S, Hill AO, Homma T, Iwahashi K, Tateyama M, Ichikawa S. Correlates of lifetime and past one-year HIV-testing experience among men who have sex with men in Japan. *AIDS Care.* 2020 Nov 2;1-8.
- 3) 金子 典代, 塩野 徳史, 本間 隆之, 岩橋 恒太, 健山 正男, 市川 誠一. 地方都市在住の MSM(Men who have sex with men)における調査時点までと過去 1 年の HIV 検査経験と関連要因. *日本エイズ学会誌*, 21 (1), 34-44, 2019.

### 佐野 貴子

- 1) 佐野貴子、近藤真規子、櫻木淳一、中澤よう子. 神奈川県および全国の HIV 検査動向と COVID-19 パンデミックの影響について. *病原微生物検出情報*, 42、10、217-218、2021
- 2) 石田倫也、白井宏幸、白井宏直、土岐平、野々田豊、岩崎俊之、石倉健司、野々山勝人、佐野貴子. 流行性筋痛症とヒトパレコウイルス. *小児科*, 60 : 1395-1400,2019
- 3) 佐野貴子、近藤真規子、土屋菜歩、井戸田一朗、堅多敦子、須藤弘二、星野慎二、清水茂徳、生島嗣、岩橋恒太、今井光信、加藤真吾、市川誠一、白阪琢磨、櫻木淳一、今村顕史. COVID-19 流行下におけるウェブサイト「HIV 検査・相談マップ」のサイト利用状況と公的 HIV 検査縮小による影響. 第 35 回日本エイズ学会 2021 年 11 月 東京

### 加藤 真吾

- 1) Yamada E, Takagi R, Moro H, Sudo K, Kato S. (2021) Saliva as a potential matrix for evaluating pharmacologically active dolutegravir concentration in plasma. *PLoS One.* Feb 18;16(2):e0246994.
- 2) 加藤真吾.(2021)新型コロナウイルス流行に関する疫学的考察. *BIO EX-press*秋号. 1-4.
- 3) 加藤真吾.(2020) 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に有効な消毒法. *医学のあゆみ*. 274(3).

## 7. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 各分担研究は、相互に連携しながら取り組んでいく。分担研究者は戦略的分担研究に参加することはもとより、その他の分担研究にも必要に応じて参加していく。

さらに、研究協力者として、エイズ治療拠点病院、民間クリニック、支援団体、行政担当者等 HIV に関わる各分野の代表者が、研究協力者として分担研究に横断的に参加し、総合的な検討を進めていく。

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

課題番号：22HB1003

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）

研究分担者：大野 達也（群馬大学大学院・医学系研究科 教授）、永田 尚義（東京医科大学・消化器内視鏡学 准教授）、下村 昭彦（国立国際医療研究センター・がん総合内科 医長）

## 1. 研究概要

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、患者の高齢化に伴う問題が表面化し、非エイズ関連悪性腫瘍（NADM）も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、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、抗がん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。

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

分担 2. 肝細胞癌に対する重粒子線治療に関する研究（大野）

分担 3. NADM に対する内視鏡治療に関する研究（永田）

分担 4. NADM に対する化学療法と分子標的薬に関する研究（下村）

分担 1. において、血友病 HIV 患者の癌スクリーニングを継続するとともに、前研究班から先進的な非侵襲的治療を創出してきた分担 2. の重粒子線治療を全国に拡大する。また、重粒子線治療のほかに適応可能な非侵襲的治療のために、分担 3. 分担 4. による内視鏡的治療や化学療法・分子標的薬による治療の可能性を評価する。

## 2. 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。

## 3. 研究方法

分担 1. 血友病 HIV 感染者の癌スクリーニングとがんの早

### 期発見に関する研究

全体計画 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（免疫法）、腫瘍マーカー（AFP, CEA, PSA）の測定を行う。3 年間に 2 クールの検査を行い、先行研究の結果と併せて、罹患率と年次推移を解析する。

当該年度計画 1 年目である今年度は、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い、年度後期には、1 クール目の癌スクリーニングを開始する。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。

### 分担 2. 肝細胞癌に対する重粒子線治療に関する研究

全体計画 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 以下の場合は、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がん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。

当該年度計画 1 年目である今年度は、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、倫理的な審査を実施し、患者受け入れの準備を進める。また、先行研究で重粒子線治療を実施し

た5症例に対する、3年間の安全性・有効性の追跡を継続する。また、当該年度に重粒子線治療適応の血友病 HIV患者に肝細胞癌が発生した場合には、群馬大学または協力施設での重粒子線治療を実施する。

### 分担3. NADMに対する内視鏡治療に関する研究

*全体計画* 先行研究において、我々は、HIV感染者では、胃癌や大腸がん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、偶発症ほどのくらいか、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。

*当該年度計画* 1年目である今年度は、後方視的研究の研究計画書を作成し、倫理審査を実施し、データ解析を開始する。対象は、国立国際医療研究センターにおいて、先行研究の癌スクリーニングでの生検、粘膜切除、粘膜下層剥離術などの内視鏡的処置が行われた血友病 HIV患者の出血を含めた安全性と有効性に関するデータ構築と解析を開始する。

### 分担4. NADMに対する化学療法と分子標的薬に関する研究

*全体計画* 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、肝細胞がん以外の 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。

*当該年度計画* 1年目である今年度は、後方視的研究の研究計画書を作成し、倫理審査を実施し、データ解析を開始する。対象は、国立国際医療研究センターにおいて、悪性腫瘍の診断を受け、治療を実施した HIV感染者とし、その治療内容と予後に関するデータを収集する。それぞれの治療に関する安全性と治療成績を解析するとともに、予後規定因子について解析する。サブグループ解析として、血友病 HIV患者とそれ以外の群で、これらの解析項目に違いがないか、解析を行う予定である。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って実施される。本研究に関係する全ての研究者は、上記の倫理基準を遵守する責務を負う。倫理審査は、主任研究者の施設で倫理審査を受け、研究が承認された後、協力研究機関でも厳正なる倫理委員会審査を受け、当該施設の検体取扱い規約に従う。

## 4. 予想される成果

分担1. 申請者らが行った前研究班では、主に、血友病 HIV患者に対する癌スクリーニング方法の開発を行い、CT検査と内視鏡検査を組み合わせたスクリーニング方法を確立した。しかし、研究期間が短いため、統計学的には限られた疫学データである。本研究では、確立されたスクリーニングを継続することにより、血友病 HIV患者に合併する NADMの疫学を強固にさせるだけでなく、スクリーニングにより診断される NADMに対する先進的な治療を導入することで、その治療法に関する新たな治験を創出する。これらの結果が、政策のみならず、論文や学術会議等を通じて広く公表されることで、全国の薬害 HIV患者の健康問題が解決に導かれる効果が期待できる。

分担2. 前研究班では、切除不能な肝細胞癌に対する重粒子線治療を群馬大学で実施したが、本研究班では、それを他施設に拡大することで、薬害 HIV患者の健康問題解決に不可欠な研究成果を生み出すことが期待される。

分担3, 4. 国内の NADMの治療について、包括的にまとめた論文報告はなく、本研究班で解析される、内視鏡治療や抗がん剤治療、分子標的薬による治療成績を解析し、論文報告することは、学術的に高い価値を生み出すことが期待される。更に、本研究成果は、薬害 HIVのみならず、今後の HIV感染者の悪性腫瘍に対する治療を標準化させ、新たな治療法を創出する上で、非常に有用なデータが創出されることが期待される。

## 5. 達成までの課題

### 1) 達成の見通し

本研究は、4名の研究者が、それぞれの課題に対して研究を行う。分担1.については、前研究班から行ってきた研究活動を継続するため、達成に向けて、大きな障壁は無いと考えられる。速やかに研究を開始し、血友病 HIV 患者の癌疫学に関するデータを積み重ねていくことが期待できる。分担2.について、前研究班の研究期間中に、肝細胞癌に対する重粒子線治療のプロトコルは確立されているものの、これまでは、群馬大学附属病院血液内科等との協力体制で、血友病・HIV 診療を行いつつ、重粒子線治療を行ってきた。一方、大阪と九州への実施施設拡大に際しては、重粒子線センターでの治療を計画しており、血友病・HIV 診療を含めた全身管理を、どのように行っていくか、その研究・診療体制の構築が、課題達成には不可欠である。分担3. および 4. については、まず、これまでに集積された症例を解析することにより、血友病 HIV 患者に発症した NADM に対する非侵襲的治療法の課題と将来的な展望を洗い出すことを目標としている。初年度、前半には倫理審査を完了し、後半から解析を開始する。達成に向けて、特に障壁となる懸念点はないと考えられる。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

血友病・薬害 HIV 患者様の救済医療として、現在から未来に向けて、大きな問題となっている非エイズ関連悪性腫瘍に対する実効的な対策を、検討する本研究の社会的意義は、極めて高い。また、薬害 HIV 患者の悪性腫瘍疫学、非侵襲的治療法の創出を行うことは、海外を含めて報告は稀有であり、本研究成果を論文報告することは、学術的・国際的に高い価値が見込まれる。

### 3) 今後の発展性について

本研究課題の先にある目標は、『薬害 HIV 患者様が、国内のどの地域に居住していても、どのような悪性腫瘍を新

規発症したとしても、最適な治療を提供できる医療体制を構築すること』にある。特に、血友病による出血傾向を抱える患者では、非侵襲的な治療法の選択肢（最適治療）を提示できることが、求められている。本研究分担3. 4. では、研究期間中に過去の症例経験を解析し、最適治療の選択への課題を明らかにする。また、スクリーニング研究（分担1.）により新規に診断された NADM に対しては、分担3. 4. で、解析された内容を最大限に活用し、最適治療を提供しつつ、新たなデータとして蓄積し、研究内容を発展させる。一方、固形腫瘍に対する分子標的薬や消化管に対する新しい仕様の治療など、悪性腫瘍に対する治療技術の向上は、日進月歩である。本研究班は、各領域の専門家で構成、薬害 HIV 患者様へ、最適かつ最新のがん治療の知見を提供し、その安全性と有効性を検証し、その結果を常に update させる意味で、発展性の高い研究成果が期待できる。また、血友病 HIV 患者様において、最も高頻度かつ生命予後を脅かす悪性腫瘍である肝細胞癌に対しては、前研究班終了までに、重粒子線治療を導入・プロトコルを確立し、その安全性と有効性を示した。本研究班では、確立されたプロトコルを、群馬大学以外へ拡大する、医療体制の均てん化を、目標にしている。特に、本研究班で診療体制の構築を目指している施設は、重粒子線治療センターであり、総合病院の機能は持たない。このような施設でも、周辺医療機関との協力体制の元、重粒子線治療を行う実績を作ることは、今後の国内医療体制の均てん化において、課題となる病院と特殊医療施設の協力体制のモデルを構築する意味において、将来的には、様々な疾患に対し、特殊な医療機器を必要とする治療法を、薬害 HIV 患者様に提供するための課題とその解決方法の解析が可能となる。多様化する治療法を薬害 HIV 患者様へどのように適応していくか、近い将来に起こり得る課題の解決方法へと昇華される、発展性の高い研究である。

## 6. これまでの関連研究発表等

### 研究代表者

渡辺恒二

該当なし

### 研究分担者

大野達也

1. Okzaki S, Shibuya K, Shiba S, Osu N, Miyasaka Y, Okamoto M, Kakizaki S, Araki K, Shirabe K, **Ohno T**. Carbon-ion radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma arising in the caudate lobe. *Hepatology Res.* 2020. In press.
2. 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 14;15(1):195. doi: 10.1186/s13014-020-01634-z.

永田尚義

1. Tonozuka R, Itoi T, **Nagata N**, Kojima H, Sofuni A, Tsuchiya T, Ishii K, Tanaka R, Nagakawa Y, Mukai S. Deep learning analysis for the detection of pancreatic cancer on endosonographic images: a pilot study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2020 Sep 10. doi: 10.1002/jhbp.825.

下村昭彦

1. Masuda N, Tamura K, Yasojima H, **Shimomura A**, Sawaki M, Lee MJ, Yuno A, Trepel J, Kimura R, Nishimura Y, Saji S, Iwata H. Phase I trial of entinostat as monotherapy and combined with exemestane in Japanese patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *BMC Cancer.* 2021 Nov 24;21(1):1269.
2. Shimoi T, Hashimoto J, Sudo K, **Shimomura A**, Noguchi E, Shimizu C, Yunokawa M, Yonemori K, Yoshida H, Yoshida M, Kato T, Kinoshita T, Fukuda T, Fujiwara Y, Tamura K. Hotspot mutation profiles of AKT1 in Asian women with breast and endometrial cancers. *BMC Cancer.* 2021 Oct 21;21(1):1131.
3. Sato F, **Shimomura A**, Nakayama K, Kawamura Y, Hashimoto K, Ishibashi Y, Shimizu C, Kitagawa D. Breast Cancer Treatment in a Patient with Decubitus Ulcer Infection Secondary to Spina Bifida: Surgical Resection versus Neoadjuvant Chemotherapy. *Case Rep Oncol.* 2021 Jun 18;14(2):944-949. (corresponding)

## 6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 全研究からの継続で、スクリーニングの腫瘍マーカーを AFP, CEA, PSA の3種としているが、他の幾つかの代表的腫瘍マーカーを追加することを検討して欲しい。経費の増加は多くはないと考えられる。

コメントを頂き、誠に有難うございます。腫瘍マーカーは、特異度の低い補助的診断手法であるため、CTや内視鏡検査等の画像検査を行わない場合には、有用である可能性はあるものの、全ての被権者を対象に、胸腹部骨盤CT検査と上部消化管内視鏡検査を行う本研究では、多くの腫瘍マーカーを測定する意義は薄いと考えております。一方、画像検査で見落とす可能性のある、前立腺癌をスクリーニングするための PSA、これまでに、大腸がんや肝細胞癌の治療歴のある方々での再発を見落とさないようにするための CEA, AFP は採取する予定です。

- 2) 血友病 HIV/HCV 混合感染症例の肝細胞癌に対する重粒子線治療は、群馬大学のみで行われている治療と理解している。症例数を考慮した場合、本治療法を全国に拡大する意義はどの程度あるのか検討して欲しい。

コメントを頂き、有難うございます。薬害 HIV 感染者の多くは、HCV 共感染しております。DAA により、HCV 排除が行われた後も、肝細胞癌を発症する例が、頻発しております。既に、関東圏以外からの重粒子線治療依頼が殺到しており、この度の研究計画で、重粒子線治療の全国展開を計画しております。何卒、御理解頂けますと幸いです。

## 研究課題：HIV 感染者を含む血友病患者の高齢化に伴う新たな合併症に関する研究

課題番号： 22HB1004

研究代表者：木内 英（東京医科大学 臨床検査医学分野 主任教授）

研究分担者：竹谷 英之（東京大学医科学研究所病院 整形外科 講師・科長）、藤井 輝久（広島大学病院 輸血部 准教授）

### 1. 研究概要

（800 字）近年の治療の進歩により、血友病における HIV 感染の多くの課題が解決された結果、被害患者の高齢化が進行し、患者の高齢化に伴い新たな合併症が増えている。HIV 合併血友病患者は高血圧・高脂血症・糖尿病など成人病のハイリスク集団である。また止血治療の進歩で凝固因子活性レベルが底上げされた結果、かつて血友病では見られなかった心筋梗塞・脳梗塞などの血栓性障害が散見されている。また、フレイルの進行・筋力低下に伴い、関節症が進行する患者が増え、ADL 低下から骨密度が低下し、骨折リスクも高まっている。本研究では高齢化に伴う新たな合併症に関する疫学データの構築とリスク因子の解明を目的とし、以下の3つの研究を実施する。

分担1：血友病の心血管疾患に関する全国多施設共同疫学研究

分担2：血友病患者の関節症進行予防のための止血治療最適化に関する研究

分担3：血友病患者における骨密度低下に関する疫学研究

分担1：日本人血友病患者における虚血性心疾患の有病率は、アンケート調査では 0.3%だが、国立国際医療研究センターの介入的調査では 25%と大きな相違があり、介入検査の必要性が示唆された。本研究では冠動脈 CT、頭部 MRI、脈波検査、吹田スコア、炎症マーカーについて調査し、冠動脈病変や頭部虚血性変化の有病率と関連リスク因子を抽出する。

分担2：血友病患者の高齢化に伴い、関節症が進行し必要な止血レベルが変化している。血友病患者の関節状態や活動性と出血回数、止血治療を調査し、関節症進行を予防するための止血治療の最適化条件を確立する。

（分担3）近年、血友病患者の整形外科的手術は、重度血友病性関節症に対する人工関節置換術から、転倒や外傷による骨折に対する整復術も増えてきている。一方で、小児期より骨粗鬆症の有病率が高いとする報告もある。そのため我が国における、血友病患者の骨粗鬆症の実態を明らかにし、必要なケアの介入方法を模索する。

### 2. 研究目的

本研究の目的は HIV を含む血友病患者の高齢化に伴う新たな合併症に関する疫学データの構築とリスク因子の解明である。具体的には、血友病における心血管疾患、関節症進行、骨密度低下を対象として、以下の3つの分担研究班で構成される。

分担1：血友病の心血管疾患に関する全国多施設共同疫学研究。日本人血友病患者における心血管疾患の有病率とリスク因子を、イベントベースではなく検査値で評価する。具体的には冠動脈 CT カルシウムスコアと頭部 MRI の虚血性変化の Grade 分類で有病率を評価し、吹田スコアや血液製剤使用量などとの関連を調べる。

分担2：血友病患者の関節症進行予防のための止血治療最適化に関する研究。血友病患者の関節状態、活動強度、使用止血剤および使用量を調査し、関節症進行を予防するための止血治療の最適化条件を確立する。

（分担3）近年の治療の進歩により、血友病患者の寿命は延長し、非血友病者と同等となっている。それに伴い、高齢患者の増加が見られる。患者は多くは血友病性関節症を有しているため、ロコモティブ症候群、フレイルやサルコペニアに陥りやすい。本研究では、血友病患者における骨密度に関する疫学データ（骨塩定量、関連血清マーカー）を構築すると共に、骨折やサルコペニア等に対するリスク因子を明らかにする。

### 3. 研究方法

分担1：本研究では冠動脈・脳血管系の血栓リスクを包括的に評価する前向き多施設共同研究を行う。対象は 30 歳以上の血友病 200 人（HIV 感染 50 人、非感染 150 人）とし、調査項目は、血友病関連情報、合併症、HIV/HCV 感染、吹田スコアを診療録より収集し、頭部 MRI、冠動脈 CT、頸動脈エコー、血管炎症マーカー検査（D-dimer, VWF など）を実施する。初年度は研究責任者施設で医学倫理審査を通過、1 年目は東京医大で 50 人を目標に調査する。この間に研究協力施設で倫理審査を進める。2 年目は研究協力施設でさらに 50 人を目標に調査し、3 年目は 100 人を目標に調査するとともに、カルシウムスコア（CACS）101 点以上の有病率、頭部 MRI で側脳室周囲病変（PVH）/深部皮質下白質病変（DSWMH）Grade 3 以上の有病率、カルシ

ウムスコアを関連リスク因子の関係や、頭部 MRI グレードとリスク因子の関連を解析する。

分担2：直近1年の状態を研究協力者に通院する成人血友病患者を対象に次の項目について前向きに調査する：1) 治療状況：製剤名、投与量、投与レジメ、体重など、2) 患者の病態（A/B、程度、インヒビターなど、3) 輸注記録表を基にしたアドヒアランスと破綻出血回数など、4) 国際標準化身体活動質問表（IPAQ）を用いた活動量、行ったスポーツの種類と頻度など、5) 運動に対する意識調査と疼痛に対する意識調査など、6) 関節の状態と手術既往など、7) 関節以外の手術や治療状況などを収集する。初年度は研究協力者の選定と後向き研究調査票と研究計画書の作成を行い、研究代表者施設倫理中央審査申請と承認を得たのち、研究を開始する。2年目は患者リクルートとデータ収集を継続し、目標症例数の半分以上を完了する。3年目は患者リクルートとデータ収集を終了。統計的解析を行い前向き研究の検討を開始する。

分担3：血友病患者を多く診療している施設に対して、倫理委員会承認を得た研究協力者の施設に通院する成人血友病患者（目標症例数300名）を対象に匿名でアンケート調査を行い、現在の治療状況、喫煙、飲酒などの生活歴、糖・脂質代謝、腎機能障害など合併症、ステロイドや免疫抑制剤の使用歴などを収集する。また同じ患者において、各施設で骨塩定量検査（部位：腰椎側面、両大腿骨頸部）及び骨代謝マーカーの検査（P1NP、TRACP-5b など）を行い、それらと骨密度データとの関連を解析する。また既に骨粗鬆症と診断されている被験者に対しては、施設で治療を開始して、最終年までの骨塩の変化量の検討も行う。具体的進行スケジュールとしては、初年度に研究協力施設の選定及び各施設における倫理委員会の承認、調査票の作成および配布を行う。2年目に調査票回収及び主施設におけるデータ解析を行い、データ解析に基づいてアンケート調査内容の再吟味を行う。3年目に調査票回収及び令和6年度分の調査票配布、2年度分の調査票を主施設にてデータ解析する。

（倫理面への配慮）

分担研究はそれぞれ「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に準拠して、各施設における倫理委員会の承認を得る。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する。

#### 4. 予想される成果

分担1では、成人血友病患者における冠動脈石灰化や脳白質における虚血性変化保有者の有病率、特に無症状患者

における冠動脈病変の潜在率が推定される。また、関連するリスク因子、特にHIVなど感染因子、止血治療（止血製剤とその年間使用量）、および生活習慣病等合併症のうち、どれが重要な因子であるかが判明すると期待される。この結果、ハイリスク集団の同定とそれに対する早期介入が可能となる。また脈波検査など簡易検査を併せて実施するため、冠動脈CTなどの負担の大きい検査に代わるスクリーニング検査の有用性についても評価可能となる。

分担2では、関節症進行を予防するための止血治療の最適化条件が明確になり、さらに血友病患者が現在受けている治療環境下での現状生活における破綻出血のリスクが推測される。また現状を維持するための止血治療の方法、逆に現在の治療で許容される活動量についても推測することができるため、血友病患者それぞれの生活や治療に合わせた破綻出血防止策の創出につながる。

（分担3）血友病患者の骨粗鬆症の有病率は非血友病患者と比べて高い。また腰椎よりは大腿骨頸部で、より強い骨塩低下が予想される。リスク因子としては、年齢、下肢（膝、足首）の血友病性関節症の進行のほかに、日常の活動量、喫煙やアルコールなどの生活習慣、生活習慣病などの合併症（糖代謝異常、高血圧など）との関連が明らかとなり、適切かつ効率的なケアとリスク管理を早期に行うことができる。

#### 5. 達成までの課題

##### 1) 達成の見通し

研究班全体で目標を達成する見通しは十分ある。

分担1は時間を要する前向き研究であるが、既に研究責任者施設において先行研究が開始されており、目標50例に対して30例が登録済みである。多施設研究に進む段階でも、主施設での倫理審査が終了していることから円滑な進捗が期待される。

分担2では後ろ向き調査から調査が開始されるため、倫理審査が短期間で承認され、データも速やかに蓄積されると見込まれる。

分担3も、まずは後ろ向き調査として患者調査票をもとに骨密度など既存の関連データを収集し、その後前向きデータを収集する形をとっており、円滑な進捗のために配慮したデザインとなっている。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

血友病患者の高齢化は世界中で進行しており、特に本研究テーマ（心血管疾患、関節症の進行、骨密度）に関する関心は高い。特に、イベントベースで補足されていない多くの潜在的な心血管患者を発見する可能性を秘めており、学

術的なインパクトはもちろん、社会的意義が極めて大きい。また、現在の血液製剤使用ガイドラインは青年・壮年期の関節出血データが基盤であり、支持筋力や創傷治癒力が低下した高齢者のエビデンスは存在しない。高齢化が最も進行している本邦のデータは国際的にも関心が高い。骨密度は加齢とともに急速に増える骨折に対応する、喫緊の課題である。血友病患者と骨粗鬆症の報告は多くされているが、そのリスク因子や環境因子との関連を解析した報告はない。さらに日本での実態を調査することで、今後どういったケアを施すべきか対策を講じることができる。

### 3) 今後の発展性について

本研究は血友病患者の高齢化に伴う課題に関する本邦初の疫学的データの構築を目指しており、課題解決のための基盤データを提供する。今後は本研究のデータをもとに、リスク因子の更なる同定や、疾患発生のメカニズムの解明、さらには治療法の開発や実用化に向けた臨床研究などの、より具体的解決方法の解明に向けた研究に発展させるこ

とが可能である。また、本研究でのデータをベースラインとして、今後の有病率の変化やリスク因子の変遷を追跡し比較検討することが可能となる。分担1の横断的研究をさらに発展させ、HIVや止血治療製剤の種類、消費量、生活習慣病を踏まえた時系列的観察研究により、経時的な罹患率の推定が可能となる。特に止血製剤別の長期間観察研究を行うことで、将来的な止血製剤選択に大きな影響を与えることが想定される。分担2も横断的研究であり、止血治療と関節の状態を横断的解析にとどまる。今後はこれを時系列に追跡することで、止血治療薬との運動量や関節状態の変化を解明することができる。分担3では、同定されたリスク因子を踏まえたケアを早期に行うことにより、将来の骨折リスクの低下、及び寝たきり状態の予防にもつながる。それにより、患者のQOLの向上と、将来投じられる医療費の節減に貢献的である。

## 6. これまでの関連研究発表等

### 研究代表者

#### <木内 英>

1. Shinozawa K, Amano K, Hagiwara T, Bingo M, Chikasawa Y, Inaba H, 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
2. Kinai E, Nguyen HDT, Do HQ, Matsumoto S, Nagai M, Tanuma J, Nguyen KV, Pham TN, Oka S. Influence of maternal use of tenofovir disoproxil fumarate or zidovudine in Vietnamese pregnant women with HIV on infant growth, renal function, and bone health. *PLoS One.* 2021 ;16(4):e0250828. doi: 10.1371/journal.pone.0250828. eCollection 2021.1
3. Inaba H, Nishikawa S, Shinozawa K, Shinohara S, Nakazawa F, Amano K, Kinai E. Coagulation assay discrepancies in Japanese patients with non-severe hemophilia A. *Int J Hematol.* 2021 Nov 9. doi: 10.1007/s12185-021-03256-x. Online ahead of print.
4. 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.* 2020 Mar 19;15(3):e0230292.
5. Yotsumoto M, Hachiya A, Ichiki A, Amano K, Kinai E. Second-generation integrase strand inhibitors can be effective against elvitegravir-derived multiple integrase gene substitutions. *AIDS* 2020;34:2155-2157.
6. Chikasawa Y, Amano K, Endo K, Kinai E. Safety and blood loss in spinal surgery for haemophiliacs: Case series of Japanese haemophiliacs. *Haemophilia.* 2021; :27(1):e143-e146. doi: 10.1111/hae.14103. Epub 2020 Jul 22.
7. Komatsu K, Kinai E, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Sakata T, Iizuka A, Koyama T, Ogata T, Inui A, Oka S; HIV-Associated Neurocognitive Disorders in Japanese (J-HAND) Study Group (The J-HAND Study Group). Various associations of aging and long-term HIV infection with different neurocognitive functions: detailed analysis of a Japanese nationwide multicenter study. *J Neurovirol.* 2019; 25:208-20

### 研究分担者

### <竹谷英之>

1. Ono K\*, Takedani H. Surgical treatment of haemophilic pseudotumor with severe bone destruction: a case report. *Mod. Rheumatol. Case Rep.* 5: 414-420, 2021.
2. Ono K\*, Takedani H. Risk of deep venous thrombosis after total knee arthroplasty in patients with haemophilia A. *Haemophilia.* 26: 867-872, 2020.
3. Fujii T\*, Takedani H. Long-term impact of haemarthrosis on arthropathy and activities of daily living in Japanese persons with haemophilia. *Haemophilia.* 26: e124-e127, 2020.
4. Shirayama R, Takedani H, et al. Perioperative safety and haematostatic efficacy of a new bypassing agent pd-FVIIa/FX (Byclot) in haemophilia patients with high-responding type inhibitors. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 30: 385-392, 2019.
5. Nagao A, Takedani H. Ischaemic events are rare, and the prevalence of hypertension is not high in Japanese adults with haemophilia: First multicentre study in Asia. *Haemophilia.* 25: e223-30, 2019.
6. Kearney S, Takedani H. Health-related quality-of-life and treatment satisfaction of individuals with hemophilia A treated with turoctocog alfa pegol (N8-GP): a new recombinant extended half-life FVIII. *Patient Prefer Adherence.* 13: 497-513, 2019.

### <藤井輝久>

欧文

1. Fujii T, Kidoguchi Y, Takahashi N et al. Budget impact analysis of Jivi® (damoctocog alfa pegol, BAY 94-9027) in severe Hemophilia A in Japan. *J Med Econom* 24: 218-225, 2021.
2. Fujii T, Yamasaki N, Saito S, et al. Weather changes leading to bleeding in arthropathic joints among individuals with haemophilia: symptoms of meteoropathy? *Haemophilia* 26: e346-348, 2020.
3. Fujii T, Fujii T, Takedani H. Long-term impact of haemarthrosis on arthropathy and activities of daily living in Japanese persons with haemophilia. *Haemophilia* 26: e124-127, 2020.
4. Fujii T, Fujii T, Miyakoshi Y. Mothers' intentions and behaviours regarding providing risk communication to their daughters about their possibility of being haemophilia carriers: A qualitative study. *Haemophilia* 25:1059-1065, 2019.
5. Nagao A, Takedani H, Fujii T, et al. Ischaemic events are rare, and the prevalence of hypertension is not high in Japanese adults with haemophilia: First multicentre study in Asia. *Haemophilia* 25:e223-230, 2019.

和文

1. 山崎尚也, 藤井輝久, 齊藤誠司ら. 広島大学病院における HIV 感染者の骨代謝異常症の現状と原因の検討. *日本エイズ学会誌.* 19:32-36, 2017.

### 6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) HIV 治療の進歩により長期生存に伴う課題に直面しているのは血友病患者だけではない。感染経路に関わりなく HIV 陽性者全体の長期療養課題に対応できるようなかたちで研究成果を積み上げてほしい。○○○○○○○○○○  
HIV 陽性者全体の長期合併症（発がん、心血管疾患など）を対象とした研究班は既に多く開始されており、研究内容の重複を避ける必要があります。一方で、本研究のような介入的検査や生活強度に関する質問はまだ行われたことがないため、本研究での成果を見ながら、同様の検査や質問を HIV 感染者にも応用できるのか検証を進めていきたいと思えます。
- 2) 一般論の調査ではなく、血友病 HIV 感染者での特有の問題をクローズアップしたものにしていただきたい。  
本研究班は成人血友病患者全体を対象とした研究を予定していますが、心血管障害・骨密度などは HIV 感染者では以前から指摘されてきたものであり、長期感染に伴う慢性炎症や抗 HIV 薬の毒性などの強い影響が懸念されています。本研究はこうした HIV 感染者全体に懸念されている諸問題が血友病 HIV 感染者ではより顕著と予想し、その解明を目的としています。

## 研究課題：HIV 感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究

課題番号： 22HB0401

研究代表者：日笠 聡（兵庫医科大学医学部 呼吸器・血液内科 講師）

研究分担者：酒井 道生（宗像水光会総合病院 小児科 部長）天野 景裕（東京医科大学 臨床検査医学分野 教授）、松本 剛史（三重大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部 講師）、鈴木 圭（三重大学 感染症内科・救命救急・総合集中治療センター 准教授）

### 1. 研究概要

血友病やフォン・ヴィレブランド病等の止血機能異常症は、治療薬の進歩により予後が改善し、平均寿命が健常者と同等になりつつある。このため、様々な生活習慣病・加齢疾患を合併する頻度は増加しており、これに伴って心疾患、脳血管疾患、外傷といった救急搬送を必要とする合併症を発症する患者も増加している。

止血機能異常症は、通常出血症状以外の症状に乏しいため、日常的な治療は診療所や小規模の病院で加療されている患者も多いが、これらの施設では重篤な合併症の治療は不可能である。一方、搬送先の救急医療機関において、止血機能異常症の出血治療や手術・処置時の出血予防に必要な凝固因子製剤を常備し、使用しているは非常に限られる。

また、止血機能異常症の多くは希少疾患の範疇に含まれるため、多くの医師は、これらの疾患の知識が不十分になりがちであり、適切な治療法にたどり着くまで時間がかかる。

このような背景により、実際に救急搬送された止血機能異常症の患者が、搬送先で適切な治療ができなかった事例がこれまでも報告されている。

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）の「エイズ予防指針に基づく対策の評価と推進のための研究」では、止血機能異常症の救急診療をより適切に実施するための解決策の一つとして、患者の病状・治療を搬送施設に提示する緊急時患者カードを開発・作成し、患者および診療医に配布した。

本研究はこれをさらに進め、止血機能異常症の救急診療の各段階（救急搬送・救急医療施設での初時・止血治療製剤の供給・専門施設・患者団体との連携など）における問題点を抽出し、改善策を講じるための基礎資料を作成するとともに、緊急時患者カードのより有効な利用方法を患者や医療機関に向けて提案する。さらに、高度な止血治療が行えない場合でも、救急現場でより適切な初療が可能となるよう、手軽に参照できる「止血機能異常症のある患者の救急対応ガイド」を作成することによって、重篤な合併症を発症した止血機能異常症の患者の救急診療を、さらに改善させることを目標とする。

### 2. 研究目的

本研究の目的は、重篤な合併症を発症した止血機能異常症の患者の治療が、初療を行う救急医療機関でより早く、より適切に実施でき、かつ止血治療の専門施設と連携し、出血の治療・防止も十分かつ適切に実施できることを目標とし、現状の課題の抽出と解決のための対策を考えることである。

### 3. 研究方法

1) 止血機能異常症の救急診療の各段階における問題点の抽出

#### ①救急搬送時

緊急時患者カードは、救急隊がカードを見れば搬送先や問い合わせ先がわかるように作成したが、「救急隊員は、患者の意思疎通ができない状態の場合、患者の所持品をチェックするのか？」については、各自治体によって対応が異なることが一部の調査で判明している。本研究では、この点について各自治体の消防本部に対してアンケート調査を行い、現状を把握する。

また、本カードを救急隊員が確認した場合、実際に搬送先を変更したり、記載されている施設に問い合わせる事が可能かについて調査する。

#### ②救急医療施設での初療時

救急医療機関に対し、搬送された患者が止血機能異常症と判明した場合、その病院に治療薬があるのか、同病院に相談できる医師がいるか、これまでに診療経験がある疾患はどれか、実際その病院で止血機能異常症をどの程度まで治療可能か、止血治療が可能な紹介先があるか、患者のHIVが判明した場合の対応はどうか、等、初療に関するアンケート調査を実施する。

#### ③凝固因子製剤の供給時

止血機能異常症の治療薬は、一部の製薬メーカーに限り24時間体制で配送を受け付けているが、本研究では、それ以外のメーカーが迅速に薬剤を供給するための方法について調査する。

搬送先にこれらの薬剤がない場合には、患者に処方されて

いる在宅自己注射用の薬剤使用できれば、より迅速な止血治療が可能となるが、他院で処方された注射薬を救急医療機関で使用するについては、様々な問題があるため、本研究ではこの点について問題点を整理し、改善策を考案する。

#### ④血友病診療施設・患者団体との連携時

救急医療機関から止血機能異常症の診療施設や患者団体に対して患者の紹介・依頼があった場合、どのような協力が可能か、相互の連絡を円滑に進めるための課題は何か等を調査し、改善策を考案する。

#### 2) 「止血機能異常症のある患者の救急対応ガイド」の作成

止血機能異常症には先天性のものも後天性のものも多数の種類がある。先天性疾患は小児科において診断されることが多く、救急搬送される事があるとすれば、重篤な外傷や合併症を発症した場合が主となる。これらの疾患の大部分は患者頻度が少ない希少疾患であることから、救急医療機関に搬送される機会も非常に少ない。一方、後天性の止血機能異常症の中にも、救急医療現場で診断される疾患がある。

そこで、①救急医療機関における止血機能検査で異常が認められた場合の鑑別診断方法②患者頻度は多くはないが救急医療機関で診断される場合がある疾患の診断と治療③既に診断がついている止血機能異常症の出血に対する対処方法④止血機能異常症患者に発生した重篤な合併症治療における注意点をまとめて概説した診療ガイドがあれば、救急医療機関における止血機能異常症の診断、治療がより早く適切に実施できると考えられる。

そのために本研究では、上記①～④を網羅的に記載した「止血機能異常症のある患者の救急対応ガイド」を作成し、主立った救急医療機関に配布するとともに、救急隊や救急医療機関に対する教育プログラムを考案する。。

## 6. これまでの関連研究発表等

### 研究代表者

#### 日笠 聡

原著論文による発表

- 1) 日笠 聡, 渥美 達也, 石黒 精, 金子 誠, 高橋 芳右, 野上 恵嗣, 藤井 輝久, 堀内 久徳, 松井 太衛, 毛利 博, 森下 英理子, 松下 正, 朝比奈 俊彦, 天野 景裕, 上田 恭典, 岡本 好司, 小亀 浩市, 佐道 俊幸, 瀧 正志, 長尾 梓, 西尾 健治, 西田 恭治, 西野 正人, 藤村 吉博, 松本 雅則, 宮川 義隆, 八木 秀男, 和田 英夫(2021年版 von Willebrand 病の診療ガイドライン作成委員会). von Willebrand 病の診療ガイドライン 日本血栓止血学会誌 2021, 32 巻 4 号 Page413-481

(倫理面への配慮

患者を対象とした研究ではなく、主に医療体制についての調査研究であるため、倫理面に問題はなく、倫理審査は不要。

## 4. 予想される成果

救急医療機関でより早く、より適切な初療が実施可能となるとともに、止血治療の専門施設と連携して出血の治療・防止も十分可能になることによって、患者の救命率の上昇や後遺障害の減少が期待される。

## 5. 達成までの課題

### 1) 達成の見通し

止血機能異常症の救急診療の各段階における問題点の抽出は、本年度にアンケート調査を実施することにより達成可能と思われる。「止血機能異常症のある患者の救急対応ガイド」の作成についても、各専門家に執筆を依頼し、編集の上発行が可能と思われる。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は、止血異常症の救急診療の向上を目的としており、その成果が患者の救命率の上昇や後遺障害の減少に寄与するのであれば、その社会的意義は大きいと考えられる。

### 3) 今後の発展性について

本研究は、救急医療機関では日常あまり診療されていない止血機能異常症の救急診療を改善させることを目的としているが、他の希少疾患の患者が元病以外の疾病、外傷などにより救急搬送された場合にも、疾患に詳しい医師がいないことや、搬送先に治療薬が常備されていないことによって、適切な治療ができていない可能性がある。

したがって本研究は、様々な希少疾患の救急診療の改善にも役立つ可能性がある。

- 2) 徳川 多津子, 石黒 精, 大平 勝美, 岡本 好司, 酒井 道生, 鈴木 隆史, 竹谷 英之, 長江 千愛, 野上 恵嗣, 藤井 輝久, 天野 景裕, 岡 敏明, 小倉 妙美, 嶋 緑倫, 白幡 聡, 瀧 正志, 西田 恭治, 日笠 聡, 福武 勝幸, 堀越 泰雄, 松下 正, 松本 剛史, 窓岩 清治, 血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会, 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会. 日本血栓止血学会 血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2019年補遺版 ヘムライブラ(エミシズマブ)使用について 日本血栓止血学会誌 2020, 31 巻 1 号 Page93-104.
- 3) Ischaemic events are rare, and the prevalence of hypertension is not high in Japanese adults with haemophilia: First multicentre study in Asia. Nagao A, Suzuki N, Takedani H, Yamasaki N, Chikasawa Y, Sawada A, Kanematsu T, Nojima M, Higasa S, Amano K, Fukutake K, Fujii T, Matsushita T, Suzuki T. Haemophilia. 2019 Jul;25(4):e223-e230.

## 研究分担者

### 酒井 道生

原著論文による発表

- 1) 徳川多津子, 石黒 精, 大平勝美, 岡本好司, 酒井道生, 鈴木隆史, 竹谷英之, 長江千愛, 野上恵嗣, 藤井輝久: 血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2019 年補遺版ヘムライブラ® (エミシズマブ) 使用について. 日本血栓止血学会誌 31 : 93-104, 2020.
- 2) Hitoshi Ueda, Misato Toyoda, Morio Arai, Michio Sakai. Convenience Comparison Study of Reconstitution Devices for the Blood Coagulation Factor VIII Products Rurioctocog Alfa Pegol and Antihemophilic Factor (Recombinant). International Journal of General Medicine 13: 1469-1476, 2020.
- 3) 酒井道生: 血友病治療の最新知見. 日本病院薬剤師会雑誌 55 : 1426 - 1430. 2019.

### 天野景裕

- 1) 稲葉 浩, 篠澤 圭子, 天野 景裕, 木内 英. 血友病 A 患者にみられる抗ポリエチレングリコール IgG 抗体. 日本血栓止血学会誌 32 (3) : 330-338, 2021
- 2) Shinozawa K, Amano K, Hagiwara T, Bingo M, Chikasawa Y, Inaba H, Kinai E, Fukutake K. Genetic analysis of carrier status in female members of Japanese hemophilia families . J Thromb Haemost. 19 (6) : 1493-1505, 2021
- 3) Shima M, Nagao A, Taki M, Matsushita T, Oshida K, Amano K, Nagami S, Okada N, Maisawa S, Nogami K. Long-term safety and efficacy of emicizumab for up to 5.8 years and patients' perceptions of symptoms and daily life: A phase 1/2 study in patients with severe haemophilia A. Haemophilia. 27 (1) : 81-89, 2021

### 松本剛史

原著論文による発表

- 1) Wada H, Ichikawa Y, Ezaki M, Shiraki K, Moritani I, Yamashita Y, Matsumoto T, Masuya M, Tawara I, Shimpo H, Shimaoka M. Clot Waveform Analysis Demonstrates Low Blood Coagulation Ability in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. J Clin Med. 2021 Dec 20;10(24):5987.
- 2) Wada H, Shiraki K, Matsumoto T, Ohishi K, Shimpo H, Sakano Y, Nishii H, Shimaoka M. The Evaluation of APTT Reagents in Reference Plasma, Recombinant FVIII Products; Kovaltry® and Jivi® Using CWA, Including sTF/FIX Assay. Clin Appl Thromb Hemost. 2021 Jan-Dec;27:1076029620976913.
- 3) Kageyama Y, Matsumoto T, Tawara I, Wada H, Katayama N. Life-Threatening Tongue and Retropharyngeal Hemorrhage in a Patient with Hemophilia A with Inhibitors. Am J Case Rep. 2019 Jul 15;20:1022-1026.

### 鈴木圭

- 1) Kawasugi K, Wada H, Honda G, Kawano N, Uchiyama T, Madoiwa S, Takazako N, Suzuki K, Yoshinobu S, Ikezoe T, Iba T, Okamoto K. Hypofibrinogenemia is associated with a high degree of risk in infectious diseases: a

post-hoc analysis of post-marketing surveillance of patients with disseminated intravascular coagulation treated with thrombomodulin alfa. *Thromb J.* 2021;19: 12. doi: 10.1186/s12959-021-00264-z.

- 2) Suzuki K, Ikejiri K, Ishikura K, Imai H. Use and effectiveness of a two-level initiation strategy for fixed-dose prothrombin complex concentrate according to the initial international normalization ratio in an emergency department in Japan. *Acute Med Surg.* 2021;8:e669.
- 3) Ito A, Iwashita Y, Esumi R, Sasaki K, Yukimitsu M, Kato T, Kawamoto E, Suzuki K, Imai H. Acquired factor XIII deficiency in two patients with bleeding events during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation treatment. *J Artif Organs.* 2020;23:283-287.

## 6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

### コメント

- 1) 救急医療現場で HIV 感染症の有無により治療に何らかの差が生じるかについて意見を求めたい。  
救急医療施設に対するアンケート調査において、HIV 感染が判明した場合の対応に関する質問項目を追記し、非感染の場合と何らかの差があるようなら、その原因について精査し、対策を提案する。また「止血機能異常症のある患者の救急対応ガイド」においても、HIV 感染が判明した場合の対応策・注意事項についての項を追記する。
- 2) 緊急時患者カードに過不足なく記載がなされ、治療上の注意等の内容が搬送先に正確に伝えられる仕組みを提案してほしい。  
緊急時患者カードは配布されたばかりであるが、実際に止血機能異常症の患者が搬送された場合、追加で必要な情報はないか、不要な情報がないかを調査し、さらに利用しやすい緊急時患者カードの作成のための基礎資料とする。

## 研究課題：在留外国人に対する HIV 検査や医療提供の体制構築に資する研究

課題番号： 22HB1006

研究代表者：北島 勉（杏林大学総合政策学部 教授）

研究分担者：沢田貴志（港町診療所 所長）、宮首 弘子（杏林大学外国語学部 教授）、 Tran Thi Hue（神戸女子大学文学部 講師）

### 1. 研究概要

日本国内の新規 HIV 感染者数は減少傾向にあるが、外国籍の感染者数については横ばいで、AIDS 発症により HIV 感染が判明した割合は上昇傾向にある。

2021 年 6 月現在、在留外国人約 282 万人のうち、中国やベトナム等のアジア諸国出身者が約 7 割を占めていた。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）による入国規制が緩和されつつあることから、今後、アジア諸国から多くの技能実習生や留学生が来日することが予想される。彼らの多くは 20 代から 30 代の性的に活動的な年齢層であり、母国とは異なる生活及び医療環境等から、HIV 感染リスクが高くなる可能性がある。

HIV 感染予防と早期発見早期治療を促進するには、保健所や NPO 等と連携し、アジア諸国の言語による検査や医療提供体制の構築が急務である。その際、HIV 検査や医療の現場における通訳を対面だけでなくオンラインでも提供する仕組みを構築することは重要である。また、多言語による郵送 HIV 検査が在留外国人の HIV 検査へのアクセス改善に寄与する可能性がある。これらの点を踏まえ、本研究では、自治体や NPO 等と連携して、在留外国人の HIV 検査や医療へのアクセスを改善するためのサービス提供モデルを構築することを目的とする。

本研究では、上述した目的を達成するために、①留学生や技能実習生等を対象に、HIV 検査受検阻害要因や HIV 郵送検査の実行可能性に関する調査、②保健所や NPO 等と連携をして、在留外国人を対象とした多言語 HIV 検査会の開催とその有効性の検証、③HIV に対応可能な医療通訳者の効果的な育成と活用方法の検討、④保健所やエイズ診療拠点病院等における多言語対応の実態と課題に関する調査、⑤諸外国の HIV の流行状況、HIV 検査や診療における多言語対応に関する実態調査等、を行う。

これらの研究活動を NPO、保健所、医療機関等と連携をとりながら実施することにより、多言語対応可能な HIV 検査や医療提供モデルを構築し、在留外国人の HIV 検査や医療へのアクセス向上に寄与することが期待できる。

### 2. 研究目的

国内の新規 HIV 感染者数は減少傾向にあるが、外国籍の感染者数については横ばいで推移している、また、AIDS 発症により HIV 感染が判明した割合は上昇傾向にあり、2021 年では 32%であった。

2021 年 6 月現在、在留外国人は約 282 万人であるが、そのうち、中国やベトナム等のアジア諸国出身者が約 7 割を占めていた。COVID-19 による入国規制が緩和されつつあることから、今後、アジア諸国を中心に、多くの技能実習生や留学生が来日することが予想される。彼らの多くは 20 歳代から 30 歳代の性的に活動的な年齢層であり、母国とは異なる生活及び医療環境等から、HIV 感染リスクが高くなる可能性がある。

在留外国人の HIV 感染予防と早期発見早期治療を促進するには、保健所や NPO 等と連携し、英語だけではなく、アジア諸国の言語による検査や医療提供体制の構築が急務である。その際、HIV 検査や医療の現場における通訳を対面だけでなくオンラインでも提供することや、在留外国人も郵送 HIV 検査を利用できる仕組みのあり方について検討することも重要である。本研究では、自治体や NPO 等と連携して、在留外国人の HIV 検査や医療へのアクセスを改善するためのサービス提供モデルを構築することを目的とする。

### 3. 研究方法

本研究では、以下の 5 つの研究活動を行う。①中国、ベトナム、ネパール出身の留学生や技能実習生等を対象に、保健行動、主観的 HIV 感染リスク、HIV 検査受検阻害要因、対面検査と郵送検査に関する意識調査を行う。まず、20 人を対象として半構造化インタビューを行い、調査項目に関するヒヤリングを行う。特に、HIV の対面検査と郵送検査の選択をする際に重要な要件について聞く。得られた情報をもとに質問票を作成し、Web 調査を実施する。対象者は国内の在留外国人コミュニティの協力を得て募集し、各国籍 100 人、合計 300 人を予定している。②保健所、新宿東口検査相談室、NPO 等と連携をして、多言語 HIV 検査会を開催し、検査会に関する多言語での告知、多言語アプリと医療通訳研修で養成した通訳者を活用し、それぞれの有用性を検証する。また、この検査会で保健所等の HIV

検査担当職員と医療通訳研修参加者への研修を提供し、各保健所で HIV 検査を多言語で提供するための要件について検討する。③NPO の協力を得て、オンラインで HIV や結核に関する医療通訳の研修を行い、HIV 検査・治療に活用できる医療通訳の育成と活用方法を検討する。また、NPO に研修参加者を医療通訳として派遣する調整役をお願いし、その有効性についても検証する。④全国の保健所を対象に多言語対応の実態と課題、エイズ診療拠点病院等を対象に COVID-19 流行により治療継続が困難になった事例の有無とその対応について調査を行う。⑤主に文献から、UNAIDS、欧米、豪州、中国、ベトナム等の HIV 検査、医療体制の指針や仕組みについて情報収集を行う。COVID-19 の流行が落ち着いていけばベトナムを訪問し、HIV 検査に関する取り組みと留学生や技能実習生を対象とした感染症対策の状況について調査する。

(倫理面への配慮)

本研究を実施するにあたり、研究代表者が所属する杏林大学の国際協力研究科研究倫理委員会から研究活動に関する承認を得る。また、調査対象者には調査の目的等を説明し、同意を得た上で調査を行う。

#### 4. 予想される成果

本研究活動により、以下の成果を得られることが予想される。①留学生や技能実習生、その他の在留外国人労働者の HIV 検査へのアクセス改善や郵送 HIV 検査の提供のあり方について検討するための情報を得ることができる。②在留外国人を対象とした HIV 検査会の実施のあり方について知見を得るとともに、保健所等における HIV 検査の多言語化に貢献できる。③HIV や結核に対応できる医療通訳者を育成し、保健所や医療機関等での検査結果の告知や治療方法の説明の際の多言語対応に貢献できる。④保健所等における多言語対応の実態と課題を明らかにすることで、多言語対応を可能にするための支援や医療通訳の育成のあり方を検討することができる。また、COVID-19 により治療継続が困難になった事例に関する情報を収集し共有することで、今後同様の感染症の流行が起こった際の HIV 診療の継続のあり方について検討できる。⑤近隣諸国等の HIV 感染症の動向や対策、欧米諸国における外国人への HIV 検査や関連する医療サービス提供の現状に関する情報収集を通して、厚生労働行政の課題に対して貢献することが期待できる。

#### 5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

#### 6. これまでの関連研究発表等

複数の在留外国人コミュニティ、保健所、東京都新宿区東口検査相談室、医療通訳を育成/派遣している NPO 等から研究への協力をいただけることになっている。6 月 26 日に今年度第 1 回目の外国語 HIV 検査会を都内の保健所において実施する。現在、第 2 回目の外国語 HIV 検査会を計画している。都内の保健所による HIV 検査会の多言語対応の部分について研究班が協力することになった。同様の保健所を増やしていきたい。また、琉球大学の研究者と沖縄県での外国語 HIV 検査会を計画している。医療通訳の研修については、運営を委託する NPO 法人と研究日時と内容について概ね合意した。在留外国人を対象とした調査、保健所とエイズ診療拠点病院を対象とした調査については、研究倫理委員会に提出する申請書を準備中である。諸外国の HIV 対策については、ベトナム、中国、台湾の NGO 等からのヒヤリングをオンラインで実施する予定である。ベトナムは COVID-19 に関連した入国規制を撤廃したため、感染状況に大きな変化がない場合、ベトナムのハノイとホーチミンにおける HIV 検査や診療の状況について現地調査を実施する予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

在留外国人の HIV 検査や医療へのアクセスを改善するための情報やサービスの適切な提供方法に関する知見は限られており、多くの先進国において共通の課題であると考えられる。言語や文化が異なる在留外国人に対し、通訳を育成し派遣することや、外国語に対応する HIV 検査会を開催することは、彼らが健康的に生活するための機会の提供に寄与する。また、日本国内の HIV に関連する医療サービスの国際化に寄与するという点で社会的意義は大きい。更に、今後、アジア近隣諸国からの留学生や技能実習生が増加することが予想されることから、それらの国々の HIV の流行状況や対応に関する情報を収集することや、研究活動を通して各国で活動している HIV 対策関連の NGO 等とのネットワークを構築することは、厚生労働行政の課題解決に寄与するとともに、出入国する HIV 陽性外国人のケアの継続にも貢献すると考えられる。

3) 今後の発展性について

主に首都圏での実施する多言語 HIV 検査会や保健所等における HIV 検査の多言語対応の取り組みを、在留外国人コミュニティがある、またはできつつある地域においても、当該地域の自治体や NPO との協働のもと拡大していきける可能性がある。医療通訳の研修はオンライン開催であるため、全国から参加者を集めることが可能であることから、各地で HIV 検査の多言語化を進める際に、研修参加者に通訳として参加してもらう可能性が出てくる。

## 研究代表者

北島 勉

欧文

- 1) Shakaya P, Sawada T, Zhang H, Kitajima T. Factors associated with access to HIV testing among international students in Japanese language schools in Tokyo. PLOS ONE 15(7):e0235659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235659>.

和文

- 1) 北島 勉 新型コロナウイルス感染症拡大の HIV 感染症対策への影響 杏林社会科学 2020 年 36 巻 85-92.

学会発表

- 1) Kitajima T, Shakya P, Sawada T, Miyakubi H. Sexual behaviors and associated factors among international students at Japanese language schools in Japan. A poster presented at 51<sup>st</sup> APACPH conference, Bangkok, November 20-22, 2019.

## 研究分担者

沢田 貴志

欧文

- 1) Yasukawa K, Sawada T, Hashimoto H, Jimba M. Health-care disparities for foreign residents in Japan. Lancet 2019, 393:873-874.

和文

- 2) 沢田貴志, 山本裕子, 塚田訓久, 横幕能行, 岩室紳也, 樽井正義, 仲尾唯治. 日本における HIV 陽性外国人の受療を阻害する要因に関する研究. 日本エイズ学会誌 2020, 22:172-181.

学会発表

- 1) 沢田貴志. コロナ禍で見えてきた在日外国人の医療アクセスの課題. シンポジウム “スティグマとの闘いについて” (Eliminating HIV and Intersectional Stigma and Discrimination as the Achilles’ Heel to Achieving 90-90-90) 第 1 回 First-Track Cities Workshop Japan、2021 年、東京.

## 宮首 弘子

和文

- 1) 張弘 (宮首弘子) 音声翻訳機の医療通訳における有用性Ⅱ 杏林大学外国学部紀要 2022 年 第 34 号 第 34 号 111-142: 2022.
- 2) 張弘 (宮首弘子) 医療通訳研修におけるロールプレイの定量的評価の試みⅢ 杏林大学外国学部紀要 2020 年 第 32 号 111-130.

## Tran Thi Hue

学会発表

- 1) Tran, TH., Kitajima, T, Sawada T., and Miyakubi H. Mental health and associated factors for Vietnamese migrants in Japan during the COVID-19 pandemic: a comparative analysis on resident status. 日本公衆衛生学会、2021 年、東京.

## 6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 留学生、技能実習生の入国に関しては今後の国内の COVID-19 流行状況が大きな影響を与え、十分な対象者数を確保できない可能性がある。この点を考慮した計画の組み方が必要である。

現在、入国規制の緩和が続いているため、留学生や技能実習生が来日しており、今後、この状況が継続することを願いたい。仮に入国規制が再度強化された場合でも、東京都、福岡県、沖縄県等のベトナム人コミュニティ、ネパール人コミュニティ、技能実習生管理団体より研究への協力していただけることになっているため、十分な対象者数を確保できるものと考えている。

- 2) 半構造化インタビューについては、予定している対象者が少ないので標本の抽出基準を明確にしておく必要がある。

今年度は、中国、ベトナム、ネパールの3か国出身者で、20代～30代、各国6～7人、HIV陰性または不明、半分はHIV検査受検経験者、男女比は3:2で、それぞれの在留外国人コミュニティやその関係者に対象者の選出を依頼し、インタビューしたいと考える。

- 3) 海外調査については、日本の医療制度と比較してどこが違うかを網羅的にわかるようにしておく必要がある。

HIV検査の様式や提供方法、PEP、PrEP、ARTの提供方法、ARTに使われる薬剤の種類、費用負担について調べる予定である。文献研究を行い、他に調べるべき項目があるかを確認する。統一のフォーマットを作り、情報収集をするようにしたいと考える。

2022（令和4）年度 エイズ関連研究 厚生労働省（MHLW）・日本医療研究開発機構（AMED）  
研究成果発表会 2年目研究者 プログラム 午前

2022（令和4）年9月23日（金） Zoom開催

8:50 開会挨拶 厚生労働省エイズ対策推進室、AMED代表者

登録済み音声入力パワーポイントスライド（10分以内）を視聴後、質疑5分

	開始時刻	類型	課題番号	研究開始年	研究終了年	研究者	研究課題名	頁
1	9:00	MHLW	21HB1009	2021	2023	田沼 順子	オリンピック・パラリンピック・万博等の外国人の流入を伴うイベントの開催に伴う性感染症のまん延を防ぐための介入方法の確立と国際協力に関する研究	1
2	9:15	AMED	22fk041003 5j0002	2021	2023	俣野 哲朗	HIV粘膜感染防御ワクチンに関する研究開発	5
3	9:30	AMED	22fk041003 6j0002	2021	2023	立川 愛	HIV根治に向けた新規免疫細胞療法に関する研究	9
4	9:45	AMED	22fk041003 7h0002	2021	2023	大森 司	HIV関連病態である血友病の豊かな未来を目指した画期的治療法・診断法の創出	13
5	10:00	AMED	22fk041003 8h0002	2021	2023	照屋 勝治	ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究	17
6	10:15	AMED	22fk041003 9h0002	2021	2023	佐藤 佳	HIV感染症の根治治療に資する多階層基礎研究基盤の創出	21
7	10:30	AMED	22fk041004 0h0002	2021	2023	山本 拓也	免疫学的リンパ組織解析に基づくHIV感染症治療戦略の構築	25
10:45~10:55						休憩10分		
8	10:55	AMED	22fk041004 1h0002	2021	2023	増田 貴夫	HIV多機能分子が制御する新規感染機構の根幹構造の解明	29
9	11:10	AMED	22fk041004 2j0002	2021	2023	横山 勝	HIV-1エンベロープ蛋白質の進化的脆弱部位の構造・機能の解明と創薬シーズ探索	33
10	11:25	AMED	22fk041004 3h0002	2021	2023	辻 耕平	CD4 mimic分子によるgp120構造変化を起点とする新規抗HIV剤の創製研究	37
11	11:40	AMED	22fk041004 4j0002	2021	2023	久世 望	完治療法に有効な細胞性免疫の解析とその誘導法の開発	41
12	11:55	AMED	22fk041004 5h0002	2021	2023	高橋 尚史	HIV潜伏感染ミクログリアモデルの作製と応用	45
13	12:10	AMED	22fk041004 6h0002	2021	2023	本園 千尋	HIV感染細胞の異常を感知する新たなヒト自然免疫型T細胞の同定	49
12:25~13:15						休憩50分		

## 2022（令和4）年度 エイズ関連研究 厚生労働省（MHLW）・日本医療研究開発機構（AMED）

研究成果発表会 2年目研究者 プログラム 午後

2022（令和4）年9月23日（金） Zoom開催

登録済み音声入力パワーポイントスライド（10分以内）を視聴後、質疑5分

	開始時刻	類型	課題番号	研究開始年	研究終了年	研究者	研究課題名	頁
14	13:15	MHLW	21HB1001	2021	2023	松下 修三	エイズ予防指針に基づく対策の推進のための研究	53
15	13:30	MHLW	21HB1002	2021	2023	白阪 琢磨	エイズ予防指針に基づく対策の評価と推進のための研究	57
16	13:45	MHLW	21HB1003	2021	2023	谷口 俊文	HIV・エイズの早期治療実現に向けての研究	61
17	14:00	MHLW	21HB1004	2021	2023	樽井 正義	地域におけるMSMのHIV感染・薬物使用予防策と支援策の研究	65
18	14:15	MHLW	21HB1005	2021	2023	内藤 俊夫	HIV感染症診療の提供体制の評価及び改善のための研究	69
19	14:30	MHLW	21HB1006	2021	2023	猪狩 英俊	拠点病院集中型のHIV診療から、地域分散型のHIV患者の医療・介護体制の構築	73
20	14:45	MHLW	21HB1007	2021	2023	高田 清式	ブロック拠点病院のない自治体における中核拠点病院の機能評価と体制整備のための研究～オール四国の体制の整備～	77
15:00~15:15						休憩15分		
21	15:15	MHLW	21HB1008	2021	2023	喜多 恒和	HIV感染者の妊娠・出産・予後に関するコホート調査を含む疫学研究と情報の普及啓発方法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究	81
22	15:30	MHLW	21HB1010	2021	2023	池田 学	HIV陽性者に対する精神・心理的支援のための身体科主治医と精神科専門職の連携体制構築に資する研究	85
23	15:45	MHLW	21HB2002	2021	2023	江口 晋	血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究	89
24	16:00	MHLW	21HB2003	2021	2023	渡邊 大	HIV感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究	93
25	16:15	MHLW	21HB2004	2021	2023	藤谷 順子	非加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染血友病等患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究	97
26	16:30	MHLW	21HB2005	2021	2023	四柳 宏	非加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染血友病等患者に合併する腫瘍への包括的対策に関する研究	101
27	16:45	MHLW	21HB2006	2021	2023	天野 景裕	国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究	105

研究課題名:オリンピック・パラリンピック・万博等の外国人の流入を伴うイベントの開催に伴う性感染症のまん延を防ぐための介入方法の確立と国際協力に関する研究

課題番号: 21HB1009

研究代表者: 田沼 順子 (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 医療情報室長)

研究分担者: Stuart Gilmour (聖路加国際大学生物統計学 教授)、杉浦 康夫 (国立国際医療研究センター国際診療部 部長)

## 1. 研究目的

感染症は人の交流によって国境を越えて伝播することから、対策においては国際的な連携が不可欠である。COVID-19 のみならず、肝炎、結核、薬剤耐性菌など多くの感染症で国際連携の枠組みが作られ、行動計画 (action plan) が策定されている。5年に一度のエイズに関する国連総会ハイレベル会合は、HIV 対策の世界的な方向性を決める節目と位置づけられ、毎回それに先立ち国連合同エイズ計画 (UNAIDS) のプログラム調整委員会が5か年計画を採択する。2021年6月に国連総会ハイレベル会合が開催され、それに先立ち2021年3月にUNAIDS「世界エイズ戦略 2021-2026」が発表された。日本においても世界戦略に準じた政策とその評価を行うことが求められている。

Fast-Track Cities Initiative は、2014年の世界エイズデーに、27都市の市長(首長)が署名し提唱された「パリ宣言」をもとに、パリ市、国際エイズケア提供者協会(以下 IAPAC)、UNAIDS、国連人間居住計画の4つの団体を中心に、都市レベルでのエイズ対策を推進する国際的パートナーシップである。持続的な開発目標 (Sustainable Development Goals, 以下 SDGs) 3.3: 2030年までのHIV感染症、結核、HBV・HCVの流行終結と、それら感染者への差別偏見撤廃に向けて取り組むことを共通の目標として掲げ、2022年8月末までに300以上の都市が加盟している。地域保健政策について責任を負う都市の首長らに”Fast-Track=迅速な対応”を促し、地域の特性に応じた実効性と実行性のあるプログラムを立案・実行させるのがねらいである。日本では、感染対策において地方自治体の裁量が大きいことから、Fast-Track Cities Initiative のような都市レベルの施策推進も必要と考えられる。

一方、オリンピック・パラリンピック競技大会(以下オリンピック)や万国博覧会(以下万博)のような国際的イベントは、性感染症を含む様々な感染症拡大のリスクと考

えられている(WHO. Communicable disease alert and response for mass gatherings. 2008; Abubakar I, Lancet Infect Dis 2012)。COVID-19流行により観光目的で訪日する外国人の数が一時的に減っているとはいえ、留学・就業目的で長期滞在している外国人は増えており、セクシャル・ヘルスの分野においても、多言語による対応力を高めておくことは必要である。また、性感染症の予防啓発事業には複数の学問領域にわたる多角的アプローチが必要である。2012年ロンドンオリンピックではセクシャル・ヘルス関連の人的交流がさかんに行われ、同市のHIV対策に大きく貢献し2018年までの5年間で男性同性間の新規HIV感染者は40%も減少した(Lorenc A, J Public Health. 2015; Public Health England. Progress towards ending the HIV epidemic in the United Kingdom. 2018)。国際的イベントを人的交流促進かつ社会の関心を惹起する好機ととらえ、HIV・性感染症対策を強化することは、極めて重要である。

これらの背景をふまえ、本研究では、1. エイズ対策の国際的な連携の推進、2. 国際的戦略に沿った日本の政策評価と提言、3. 国際的大規模イベント時のHIV・性感染症対策のあり方の検討、の3点を目的とする。

## 2. 研究方法

本研究は、1)領域横断的な性感染症対策に関する研究、2)エイズ対策に関する政策評価に関する研究、3)訪日外国人へのセクシャル・ヘルス関連情報の提供に関する研究、3つの課題から構成される。

### 1) 領域横断的な性感染症対策に関する研究

エイズ対策の国際的な戦略および海外で行われた、過去の国際的大規模イベント開催時を含む、領域横断的な性感染症対策について情報収集と分析を行い、我が国で取り組むべき施策を提案することを目的とする。

2021年度における計画は以下のとおりである。

・ Global AIDS Monitoring への日本からの安定的な報告に関して、学術文献・公的機関の報告書などの公的データがどの程度活用できるか調べ、課題・論点を整理し、日本が優先的に報告すべき項目の選択と報告プロセスの提案を行う。

・複数の stake holder からヒアリングを行い、日本の HIV 対策における制度上の課題を抽出する。また、日本における複合的予防策の疫学上のインパクトについて数理モデルを行って評価する。

#### 2) エイズ対策に関する政策評価に関する研究

・ Global AIDS Monitoring における疫学指標を、実際に学術文献・公的機関の報告書など公的データから収集する。

・ UNAIDS の Spectrum®を用いた 95-95-95 のケアカスケード達成度などの推計方法について、日本で最適な方法を検討する。

#### 3) 訪日外国人へのセクシャル・ヘルス関連情報の提供に関する研究

東京 2020 公認プログラムとして作成したセクシャル・ヘルス関連の情報発信サイト Tokyo Sexual Health (<http://www.tsh.ncgm.go.jp/en/index.html>) の多言語化をはかり、そのアクセス情報を解析する。視聴者の属性と性感染症に関する知識の理解度、閲覧者が日本で受けた医療や性感染症に関する知識の理解度を調べ、グローバル時代の効果的な性感染症予防啓発の手法の開発に貢献する。  
(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則り、厚生労働省・文部科学省が定めた「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。研究において使用する研究計画書その他の資料は、国立国際医療研究センターの倫理審査委員会で審議・承認を得て研究を実施する。

### 3. 研究結果

#### 1) 領域横断的な性感染症対策に関する研究 (分担研究者: 田沼順子)

・ UNAIDS Global AIDS Monitoring の疫学指標を精査し、日本からの報告のあり方について検討を行った。Global AIDS Monitoring は、① HIV 罹患率やケアカスケード達成率 (いわゆる 95-95-95 指標) に関する疫学推計、② 各種国別指標 (Country Indicators)、③ 政策に関する質問 (National Commitments and Policy Instrument)、④ 薬剤と検査に関する質問 (ARV Medicines and laboratory technologies)、⑤ その他記述報告 (Narrative reports) に大別される。そのうち、①の疫学指標について、日本で収集可能、かつ優先度が高いと考えられる 18 項目を抜粋

し、厚生労働省エイズ動向委員会で報告した。また、日本からの報告のあり方を検討するため、UNAIDS と共同して The 1<sup>st</sup> UANIDS Global AIDS Monitoring Workshop Japan を 2021 年 12 月 7 日に開催した。UNAIDS の疫学室長 Mary Mahy 氏含め、ニュージーランドから 2 名と日本から 3 名の数理モデル研究者が登壇し、95-95-95 の疫学推計の様々な方法について議論がなされ、その内容は論点と課題整理に役立てられた。

・ 日本エイズ学会と国際エイズケア提供者協会(IAPAC) と合同で Fast Track Cities Workshop Japan をオンラインで開催し、国内外から様々な分野の演者らと日本の HIV 政策上の課題について情報共有・議論を行った。Workshop では、以下の点が現状の課題として挙げられた。

(検査拡大) HIV 検査の阻害・促進要因として市民団体の役割は極めて重要である。従来の保健所での無料匿名検査やイベント検査のみならず選択肢を増やす必要がある。民間医療や郵送検査を活用した検査も重要である。

(早期治療) 早期 ART 開始実現のためには、自立支援医療の申請要件の変更のみならず、専門医への紹介の流れにも期間を短縮する工夫が必要である。

(曝露前予防) 日本で承認されない中、医療機関ではなくインターネットを経由して購入している者が増えている。副作用・薬剤耐性出現リスクや効果の得られない服用法に関する懸念が高まっている。予防方法に幅広い選択肢が必要である。

(差別解消) 無料定額診療施設の離脱が続き、かつ COVID-19 流行により在日外国人の医療困窮が顕在化している。外国人急病人未払い医療費補填制度が国公立病院にも適応すべきである。HIV 診療以外の医療機関に HIV 感染を告げずに通院している者が半数近く存在する。

次年度は、これらの論点をもとに、日本の医療政策上の課題とそれに対する施策提言をまとめる予定である。

・ Workshop での議論を踏まえ、U=U や PrEP のみならずコンドーム使用などの行動変容による複合的予防策の HIV 疫学上のインパクトについて数理モデルで評価し、結果を医学誌で発表した(Wang Y, et al. Lancet Reg Health West Pac. 2022 May 10;23:100467)。同報告では、現在の新規感染者数はピークに達しているように見えるが、特に施策なければ流行は収束しないこと、一方、若干の行動変容改善と検査率と早期治療の実現で 2030 年までの流行収束が実現可能であることを示した。

#### 2) エイズ対策に関する政策評価に関する研究 (分担研究者: Stuart Gilmour)

国連合同エイズ計画の Global AIDS Monitoring (以下 GAM) 報告書には、HIV 感染者総数など、各種 HIV 疫学

推計値が含まれる。それらの疫学推計値は、UNAIDS が開発したソフトウェア Spectrum®に搭載されたツールを用いて算出される。2021 年度は、日本での Spectrum®を用いた推計法について検討を行った。

UNAIDS の疫学推計担当者と議論と協議を重ねた結果、日本は The Case Surveillance and Vital Registration (以下 CSAVR) と呼ばれる統計的推定ツールを用いることを勧められた。CSAVR は観測値から回帰分析によりエイズ関連死、新規 HIV 感染者数、診断時の CD4 数中央値を推計するツールで、サーベイランスで得られるデータの内容が限られていても、HIV 感染の新規診断報告やエイズ死亡者数のデータが得られる国に適している。

事前の検討では、CSAVR を日本の状況に最適化する場合、①エイズ関連死亡者数、②ART 中の人数の 2 つの要素が推計値に大きな影響を与えることが分かっていたため、それぞれ詳しい検討を行った。

エイズ関連死亡者数については、UNAIDS が提供する The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) に登録されている日本の死亡原因(1990-2019 年)、厚生労働省人口動態統計(以下 VS-MHLW) (1990-2019 年) 厚生労働省エイズ動向委員会病変報告(1990-2020 年) の 3 つがある。IHME は、エイズ関連死の過少報告や誤報があることを想定したモデルである。UNAIDS は IHME データの使用を推奨しているが、IHME データを使用すると死亡率が過剰に推定される可能性があり、最終推定値に影響を与える可能性があることから使用しないこととした。最終的に 1989 年から 1994 年は厚生労働省エイズ動向委員会の公表資料に記載されている値を用い、1995 年以降は厚生労働省人口動態統計から得られた値を用いることとした。また、ART を受けている人数に関するデータは極めて限られているため、2018 年と 2020 年の厚生労働省エイズ動向委員会 NDB データと医療体制班のデータを用い、一定の手法で欠測値補完を行った。すなわち、2020 年の ART 実施者の割合のロジット変換値を線形回帰モデルに投入し、1996 年、2001 年、2018 年、2020 年の値を求め、初期の ART 拡大速度が緩やかであったことを考慮し 1998 年までは得られた値の半数とした。その後、疫学的な男女比に基づいて性別毎の人数を割り出した。

外国籍の HIV 感染者を移民として設定した場合、推定生存 HIV 感染者数は 2020 年末で 31,523-33,383 人、2021 年末で 31,874-34,249 人、推定 HIV 感染診断後人数は 2020 年末で 29,284-30,007 人、2021 年末で 29,476-31,114 人であった。最も Akaike Information Criterion (AIC) が低い Double Logistic という fitting 法を選択した場合、第 1 の 95 は 2020 年末で 86%、2021 年末で 87%、第 2 の

95 は 2020 年末で 91%、2021 年末で 90%であった。

第 2 の 95 は、ART 実施者数の推計値によって変動するため、より正確な ART 実施者数の推計方法を見出す更なる努力が必要と考えられた。

3) 訪日外国人へのセクシャル・ヘルス関連情報の提供に関する研究 (分担研究者: 杉浦康夫)

日本語と英語のみであったウェブサイト Tokyo Sexual Health (<http://www.tsh.ncgm.go.jp/en/index.html>) のコンテンツについて、中国語 (繁体字・簡体字)・ベトナム語・タイ語への翻訳など多言語化を進めた。この Tokyo Sexual Health ウェブサイトは、2020 年 6 月 1 日に東京 2020 公認プログラムとしての認証を受けて実施された。(事業名 Tokyo Sexual Health 2020, 事業番号 C0005801, 事業完了 2021 年 9 月 5 日)

また、セクシャル・ヘルスに関する公的・民間の取り組みを積極的に取材し記事にした。記事の追加によるコンテンツ増加に伴い、ウェブサイトのリニューアルも行った。

2022 年度以降、ウェブサイトのアクセス解析を行う。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

すべての分担課題において、計画どおり、または計画した以上の進展があった。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

UNAIDS や IAPAC との連携を進め、また SDGs 3.3 や UNAIDS 95-95-95 の推計法など、Global AIDS Monitoring への日本からの最適な報告法の確立に貢献した。

### 3) 今後の展望について

上記の計画どおりに研究活動を進め、2022 年度末までには 95-95-95 の推計法を確立し、日本から UNAIDS への報告を支援する。

## 6. 結論

2030 年のエイズ流行終結と感染者への差別根絶が世界共通の目標である。日本においても HIV 検査提供体制や HIV 感染予防の多様化は不可欠である。これらを実現するための政策提言や、政策達成度の評価は、国際連携のもと、その戦略や基準に沿って行うべきである。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特になし。

別紙

**研究発表** (太字)

**研究開発代表者** (太字)

**田沼 順子**

原著論文による発表

- 1) Han WM, Law MG, Choi JY, Ditangco R, Kumarasamy N, Chaiwarith R, Ly PS, Khusuwan S, Merati TP, Do CD, Yunihastuti E, Azwa I, Lee MP, Pham TN, Chan YJ, Kiertiburanakul S, Ng OT, Tanuma J, Pujari S, Zhang F, Gani Y, Mave V, Ross J, Avihingsanon A; TREAT Asia HIV Observational Database of IeDEA Asia-Pacific. Weight changes, metabolic syndrome and all-cause mortality among Asian adults living with HIV. *HIV Med.* 2022 Mar; 23(3):274-286.
- 2) Shiojiri D, Mizushima D, Takano M, Watanabe K, 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.* 2021 Sep 28;11(1):19257.
- 3) Matsumoto S, Nagai M, Luong DAD, Nguyen HDT, Nguyen DT, Van Dinh T, Van Tran G, Tanuma J, Pham TN, Oka S. Evaluation of SARS-CoV-2 Antibodies and the Impact of COVID-19 on the HIV Care Continuum, Economic Security, Risky Health Behaviors, and Mental Health Among HIV-Infected Individuals in Vietnam. *AIDS Behav.* 2021 27:1-15.
- 4) Kinai E, Nguyen HDT, Do HQ, Matsumoto S, Nagai M, Tanuma J, Nguyen KV, Pham TN, Oka S. Influence of maternal use of tenofovir disoproxil fumarate or zidovudine in Vietnamese pregnant women with HIV on infant growth, renal function, and bone health. *PLoS One.* 2021; 16: e0250828.
- 5) Brazier E, Tymejczyk O, Zaniewski E, Egger M, Wools-Kaloustian K, Yiannoutsos CT, Jaquet A, Althoff KN, Lee JS, Caro-Vega Y, Luz PM, Tanuma J, Niyongabo T, Nash D. Effects of National Adoption of Treat-All Guidelines on Pre-Antiretroviral Therapy (ART) CD4 Testing and Viral Load Monitoring After ART initiation: A Regression Discontinuity Analysis. *Clin Infect Dis.* 2021 15; 73: e1273-e1281.

**研究開発分担者**

**Stuart Gilmour**

原著論文による発表

- 1) Hill AO, Bavinton BR, Kaneko N, Lafferty L, Lyons A, Gilmour S, Armstrong G. Associations Between Social Capital and HIV Risk-Taking Behaviors Among Men Who Have Sex with Men in Japan. *Arch Sex Behav.* 2021 Oct; 50(7):3103-3113.
- 2) You X, Gilmour S, Cao W, Lau JT, Hao C, Gu J, Le PM, Peng L, Wei D, Deng Y, Wang X, Zou H, Li J, Hao Y, Li J. HIV incidence and sexual behavioral correlates among 4578 men who have sex with men (MSM) in Chengdu, China: a retrospective cohort study. *BMC Public Health.* 2021 Apr 26; 21(1):802.
- 3) Le PM, Nguyen PT, Nguyen HV, Bui DH, Vo SH, Nguyen NV, Nguyen TV, Tran AT, Le AD, Ha NM, Dao AT, Gilmour S. Adherence to highly active antiretroviral therapy among people living with HIV and associated high-risk behaviours and clinical characteristics: A cross-sectional survey in Vietnam. *Int J STD AIDS.* 2021 Sep; 32(10):911-918. Epub 2021 Apr 16.
- 4) Nguyen PT, Gilmour S, Le PM, Onishi K, Kato K, Nguyen HV. Progress toward HIV elimination goals: trends in and projections of annual HIV testing and condom use in Africa *AIDS.* 2021 Jul 1; 35(8):1253-1262.
- 5) Wang Y, Tanuma J, Li J, Iwahashi K, Peng L, Chen C, Hao Y, Gilmour S. Elimination of HIV transmission in Japanese MSM with combination interventions. *Lancet Reg Health West Pac.* 2022 May 10; 23:100467.

## 令和4年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

### 研究開発課題名：HIV 粘膜感染防御ワクチンに関する研究開発

課題管理番号： 22fk0410035j0002

研究開発代表者：俣野 哲朗（国立感染症研究所 副所長）

研究開発分担者：田畑 寿晃（株式会社 ID ファーマ研究開発センター 副センター長）、三浦 智行（京都大学医生物学研究所 准教授）、保富 康宏（医薬基盤・健康・栄養研究所 所長 類医科学研究センター センター長）、近田 貴敬（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 特任講師）

### 1. 研究目的

HIV 感染症制圧は国際的重要課題であり、予防ワクチン開発が切望されている。感染拡大抑制には、早期診断・治療促進だけでは不十分で、有効性 50-70%のワクチンでも導入効果が期待しうることが試算されている。我々は、センダイウイルス (SeV) ベクターを用いた CD8 陽性 T 細胞誘導ワクチン開発を進め、国際共同臨床試験第 1 相にて安全性・免疫原性を確認した。さらに、HIV の優先的標的となる HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導せずに Gag CA・Vif 特異的 CD8 陽性 T 細胞を誘導する新規 TC11 抗原 (CaV11) を設計して CaV11 発現 SeV を構築し、ワクチン評価系として、サル低用量 SIV 経直腸接種モデルで感染防御効果を示す結果を得た。本研究は、粘膜感染防御効果を有する予防 HIV ワクチン開発研究として、TC11 発現 SeV を基盤とするワクチンの粘膜感染防御効果の精査・検証を進めるとともに、実用化に向けたプロトコル至適化、誘導免疫持続性強化ならびに感染防御効果向上を目指し、抗原至適化、デリバリー系至適化、抗体誘導ワクチン併用、評価基盤情報収集等を推進することとした。

### 2. 研究方法

CaV11 抗原を発現する DNA と SeV ベクターを用いたワクチン (DNA/SeV-CaV11) のアカゲサルモデルにおける粘膜感染防御効果の精査・検証を行った。

その結果に基づき、まず、抗原至適化として、Vif を除き CA に絞った TC11 抗原 (Ca11) を構築した。

さらに、誘導免疫増強および持続性強化を目指し、ブーストに用いる SeV ベクターと併用するプライム用のデリバリー系として、これまで用いてきた DNA ワクチンではなく、VSV ベクターワクチンあるいは mRNA ワクチンの併用を検討することとし、その構築を進めた。

将来的な抗体誘導ワクチン併用の可能性をふまえ、これまで開発を進めてきた SeV-EnvF および NVP-EnvF を用いた抗体誘導ワクチンについて、ウサギへの接種実験にて、

HIV-1 Env tier 2 に対する中和抗体誘導の可能性を検討した。

サルモデル評価系整備として、SIV・SHIV 感染実験のデータ蓄積を推進した。これまでに得られたサル中和抗体誘導モデルを用い、中和抗体誘導機序解明に向けた研究を進めた。

臨床試験に向けた基盤情報解析としては、ガーナの HIV-1 感染者の検体を用いて、基盤情報収集を推進した。また、ベトナムの HIV-1 感染者の検体を用いて、ウイルス特異的 B 細胞および T 細胞反応の解析を進めた。

(倫理面への配慮)

遺伝子組換え生物等を用いる実験については、実施機関の承認あるいは文部科学大臣の確認を得た。動物実験については、動物実験等の実施に関する基本指針を遵守し、動物実験委員会の承認を得てから開始した。ヒトサンプルを用いる研究については、該当する倫理指針を遵守し倫理委員会の承認を得てから開始した。

### 3. 研究結果

2 週間隔での 8 回の SIVmac239 (200TCID<sub>50</sub>) 経直腸チャレンジ実験で、非ワクチン接種サルでは 7 頭中 6 頭で感染が成立したが、DNA/SeV-CaV11 ワクチン接種サルでは 12 頭中 8 頭で感染が防御され、Kaplan-Meier 解析で有意な感染防御効果が示された。ワクチン誘導免疫を感染防御サル 8 頭と感染成立サル 4 頭とで比較したところ、前者において有意に高い Gag 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応が誘導されていたことが判明し、Gag 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応の感染防御効果が示唆された。ワクチン誘導 Vif 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応レベルは、両者間で有意差は認められなかった。感染成立ワクチン接種サルの感染急性期の血漿ウイルス量は、非ワクチン接種サルと比較して有意に低値を示した。

抗原至適化に向けては、標的として Vif を除き Gag CA に絞った Ca11 抗原をコードする cDNA を作製し、Ca11

発現 SeV ベクターを構築した。

デリバリー系の至適化に向けては、ブーストに用いる SeV ベクターと併用するプライム用のデリバリー系として、Ca11 発現 VSV ベクター構築を進めた。また、mRNA ワクチン設計を進めた。

SeV-EnvF および NVP-EnvF を用いたワクチンの抗体誘導に関する研究では、マウスでの中和抗体誘導能を確認後、ウサギ実験にて HIV-1 tier 2 の一つである BG505 に対する中和抗体誘導能を示した。我々が同定した特定の germ-line 抗体遺伝子型を有するサル群を用いた解析では、中和感受性株 SIVsmH635FC 感染だけでなく、中和抵抗性株 SIVsmE543-3 感染によっても広域交差性 B404 型抗 SIV 中和抗体が誘導されることが明らかとなった。また、CCR5 指向性 SHIV 感染サルモデルの中和抗体反応および T 細胞反応の解析も進展した。

臨床試験に向けた基盤情報解析としては、ガーナの HIV-1 感染者の検体を用いて、CD4 値、血漿ウイルス量、ウイルスゲノム塩基配列、ヒト HLA 遺伝子型、糞便マイクロバイオーム等の基盤情報収集を推進した。特に NGS を用いた HLA タイピング法を導入し、精度の高い HLA 遺伝子型データを得た。また、血清学的解析によって、ガーナにおける早期診断率が極めて低いことを示した。ベトナムにおける HIV 感染者の検体を用いた解析では、Env 特異的 B 細胞反応に関するデータを蓄積した。また、Gag・Nef・Pol 抗原特異的 T 細胞反応を解析した。特に、新規 B\*15:02 拘束性 T 細胞エピトープを 6 種類同定した。

#### 4. 考察

本研究により、ワクチン評価の Gold Standard モデルである SIV 経直腸チャレンジ実験での有意な粘膜感染防御効果を検証・確認できた。これまで、本モデルで部分的でも有効性を示したワクチンはごくわずかであり、さらにそれらはいずれも Env 抗原を用いているため、ヒトへの応用時に多様性の高い HIV Env への交差性が疑問視されている。本研究のワクチンは、多様性の高い Env 抗原を用いずに初めて粘膜感染防御効果を示したものであり、本結果は臨床応用への道筋を示すものとして極めて貴重な成果である。本研究で進めている抗原およびデリバリー系の至適化は、実用化に向けたプロトコール至適化として重要である。

HIV ワクチンの実用化に向けては、流行地域における国際共同臨床試験を想定していることから、ガーナおよび

ベトナムで収集しているデータは、基盤情報として重要である。ガーナにおける低い早期診断率が示された結果は、あらためてワクチンの必要性を示すものである。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

DNA/SeV-CaV11 ワクチンの本モデルでの粘膜感染防御効果を検証・確認できたことは、非常に重要な成果である。プロトコール至適化に向けた Ca11 抗原の構築、VSV・mRNA の構築も進展している。評価基盤情報収集についても、着実にデータが蓄積されてきている。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

TC11 発現 SeV を基盤とするワクチンは独創性も高く、サル Gold Standard モデルで初めて多様性の高い Env 抗原を用いずに感染防御効果を示したことから、学術的・国際的意義は極めて高い。粘膜感染防御機序の解明や、ガーナ・ベトナムのデータ収集についても、学術的・国際的意義は高い。本研究の成果は HIV 感染防御ワクチン開発に結びつくものとして社会的意義も大きい。予防 HIV ワクチン実用化は、世界の HIV 感染拡大抑制を介して本邦の HIV 流行抑制にも貢献するものである。

##### 3) 今後の展望について

本研究の抗原改変および新規デリバリー系併用によって、プロトコール至適化およびワクチン効果持続性強化に結びつくと考えられ、実用化に向けて、Partnership・Funding の進展に基づく臨床試験への発展が期待される。また、TC11 設計は、他のグループ設計の HIVconsV や HTI 抗原への導入も期待されることから連携を模索している。

#### 6. 結論

サルモデルにて、我々が設計した CaV11 抗原発現ワクチンの経直腸感染防御効果を証明し報告した。本研究成果は、多様性の高い Env 抗原を用いずに、初めて HIV 粘膜感染防御効果を示した HIV ワクチンとして有望であり、プロトコール至適化を経て実用化への進展が期待される。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし。

## 研究代表者

侯野哲朗

- 1) Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Kawana-Tachikawa A, Runtuwene LR, Seki S, Abana CZ, Kushitor D, Bonney EY, Ofori SB, Uematsu S, Imoto S, Kimura Y, Kiyono H, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Dysbiotic Fecal Microbiome in HIV-1 Infected Individuals in Ghana. *Front Cell Infect Microbiol*, 11: 646467, 2021.
- 2) Otani M, Shiino T, Kondo M, Hachiya A, Nishizawa M, Kikuchi T, Matano T; Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Phylodynamic analysis reveals changing transmission dynamics of HIV-1 CRF01\_AE in Japan from heterosexuals to men who have sex with men. *Int J Infect Dis*, 108: 397-405, 2021.
- 3) Nomura Y, Matsuoka S, Okazaki M, Kuwata T, Matano T, Ishii H. Neutralizing Antibody Induction Associated with a Germline Immunoglobulin Gene Polymorphism in Neutralization-Resistant SIVsmE543-3 Infection. *Viruses*, 13: 1181, 2021.
- 4) Kanno Y, Hau TTT, Kurokawa R, Nomura T, Nishizawa M, Matano T, Yamamoto H. Late-phase dominance of a single epitope-specific CD8<sup>+</sup> T-cell response in passive neutralizing antibody-infused simian immunodeficiency virus controllers. *AIDS*, 35: 2281-2288, 2021.
- 5) Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Ishii H, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Iida S, Katano H, Suzuki T, Park ES, Maeda K, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8<sup>+</sup> T cells in cynomolgus macaques. *PLoS Pathog*, 17: e1009668, 2021.
- 6) Hau TTT, Kanno Y, Nishizawa M, Nomura T, Matano T, Yamamoto H. Nef-specific CD107a<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T-cell responses in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*) showing partial simian immunodeficiency virus control following passive neutralizing antibody infusion. *J Med Primatol*, 51: 56-61, 2022.
- 7) Matsuoka S, Adusei-Poku MA, Abana CZ, Duker EO, Bonney EY, Ofori SB, Parbie PK, Okazaki M, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Assessment of the proportion of recent HIV-1 infections in newly-diagnosed cases in Ghana. *Jpn J Infect Dis*, 24(1):42-47, 2021.
- 8) Ishii H, Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Thu Hau TT, Harada S, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Suzuki T, Park ES, Ken M, Onodera T, Takahashi Y, Kusano K, Shimazaki R, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Neutralizing-antibody-independent SARS-CoV-2 control correlated with intranasal-vaccine-induced CD8<sup>+</sup> T cell responses. *Cell Rep Med*, 3: 100520, 2022.
- 9) Ishii H, Terahara K, Nomura T, Okazaki M, Yamamoto H, Shu T, Sakawaki H, Miura T, Watkins DI, Matano T. Env-independent protection of intrarectal SIV challenge by vaccine induction of Gag/Vif-specific CD8<sup>+</sup> T cells but not CD4<sup>+</sup> T cells. *Mol Ther*, 30: 2048-2057, 2022.
- 10) Ishii H, Nakamura-Hoshi M, Shu T, Matano T. Sendai virus particles carrying target virus glycoproteins for antibody induction. *Vaccine*, 16: 2420-2431, 2022.
- 11) Ntim NAA, Ishii H, Jomori M, Yamamoto H, Matano T, Nomura T. Hierarchy of multiple viral CD8<sup>+</sup> T-cell epitope mutations in sequential selection in simian immunodeficiency infection. *Biochem Biophys Res Commun*, 607: 124-130, 2022.
- 12) Nii-Trebi NI, Matsuoka S, Kawana-Tachikawa A, Bonney EY, Abana CZ, Ofori SB, Mizutani T, Ishizaka A, Shiino T, Ohashi J, Naruse TK, Kimura A, Kiyono H, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Super high-resolution single-molecule sequence-based typing of HLA class I alleles in HIV-1 infected individuals in Ghana. *PLoS One*, 17: e0269390, 2022.

- 13) Hau TTT, Nishizawa M, Harada S, Phan MH, Kanno Y, Nomura T, Matsuoka S, Kawana-Tachikawa A, Hall WW, Matano T, Nguyen LAT, Yamamoto H. Association of envelope-specific B-cell differentiation and viral selective pressure signatures in HIV-1 CRF01\_AE infection. *AIDS*, 36: 1629-1641, 2022.
- 14) Parbie PK, Abana CZ-Y, Kushitor D, Asigbee TW, Ntim NAA, Addo-Tetebo G, Ansong MRD, Ofori SB, Mizutani T, Runtuwene LR, Nishizawa M, Ishikawa K, Kiyono H, Ampofo WK, Matano T, Bonney EY, Kikuchi T. High-level resistance to non-nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor based first-line antiretroviral therapy in Ghana: A 2017 study. *Front Microbiol*, 13: 973771, 2022.

#### 研究分担者

##### 三浦智行

- 1) Kobayakawa T, Tsuji K, Konno K, Himeno A, Masuda A, Yang T, Takahashi K, Ishida Y, Ohashi N, Kuwata T, Matsumoto K, Yoshimura K, Sakawaki H, Miura T, Harada S, Matsushita S, Tamamura H. Hybrids of Small-Molecule CD4 Mimics with Polyethylene Glycol Units as HIV Entry Inhibitors. *J Med Chem*, 64: 1481-1496, 2021.
- 2) Iwamoto Y, Seki Y, Taya K, Tanaka M, Iriguchi S, Miyake Y, Nakayama EE, Miura T, Shioda T, Akari H, Takaori-Kondo A, Kaneko S. Generation of macrophages with altered viral sensitivity from genome-edited rhesus macaque iPSCs to model human disease. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 21: 262-273, 2021.
- 3) Ishii H, Terahara K, Nomura T, Okazaki M, Yamamoto H, Shu T, Sakawaki H, Miura T, Watkins DI, Matano T. Env-independent protection of intrarectal SIV challenge by vaccine induction of Gag/Vif-specific CD8<sup>+</sup> T cells but not CD4<sup>+</sup> T cells. *Mol Ther*, 30: 2048-2057, 2022.
- 4) Ode H, Saito A, Washizaki A, Seki Y, Yoshida T, Harada S, Ishii H, Shioda T, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari H, Iwatani Y. Development of Novel Macaque-Tropic HIV-1 Adapted to Cynomolgus Macaques. *J Gen Virol*, in press.

##### 保富康宏

- 1) Okamura T, Shimizu Y, Asaka MN, Kanuma T, Tsujimura Y, Yamamoto T, Matsuo K, Yasutomi Y. Long-term protective immunity induced by an adjuvant-containing live-attenuated AIDS virus. *NPJ Vaccines*, 6: 124, 2021.
- 2) Urano E, Okamura T, Kamitani W, Kawaoka Y, Yasutomi Y. Comparison of young and elderly COVID-19 cynomolgus macaque models reflecting human COVID-19 pathological conditions. *J Translational and Regulatory Science (TRS)*, 4: 20-24, 2022.
- 3) Nagatake T, Kishino S, Urano E, Murakami H, Kitamura N, Konishi K, Ohno H, Tiwari P, Morimoto S, Node E, Adachi J, Abe Y, Isoyama J, Sawane K, Honda T, Inoue A, Uwamizu A, Matsuzaka T, Miyamoto Y, Hirata SI, Saika A, Shibata Y, Hosomi K, Matsunaga A, Shimano H, Arita M, Aoki J, Oka M, Matsutani A, Tomonaga T, Kabashima K, Miyachi M, Yasutomi Y, Ogawa J, Kunisawa J. Intestinal microbe-dependent  $\omega$ 3 lipid metabolite  $\alpha$ KetoA prevents inflammatory diseases in mice and cynomolgus macaques. *Mucosal Immunol*, 15: 289-300, 2022.
- 4) Shimosawa N, Iwata T, Yasutomi Y. A controlled ovarian stimulation procedure suitable for cynomolgus macaques. *Exp Anim*, in press.

##### 近田貴敬

- 1) Chikata T, Paes W, Kuse N, Partridge T, Gatanaga H, Zhang Y, Kuroki K, Maenaka K, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Impact of Micropolymorphism Outside the Peptide Binding Groove in the Clinically Relevant Allele HLA-C\*14 on T Cell Responses in HIV-1 Infection. *J Virol*, 96: e0043222, 2022.

## 令和4年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

### 研究開発課題名：HIV 根治に向けた新規免疫細胞療法に関する研究

課題管理番号：22fk0410036j0002

研究開発代表者：立川 愛（国立感染症研究所エイズ研究センター 室長）

研究開発分担者：金子 新（京都大学 iPS 細胞研究所 教授）、三浦 智行（京都大学ウイルス・再生医科学研究所 准教授）、石井 洋（国立感染症研究所エイズ研究センター 研究員）、山下 和男（KOTAI バイオテクノロジー株式会社 研究開発部長）、鹿島 幸恵（東京大学新領域創成科学研究科 特任助教）

### 1. 研究目的

HIV 感染症根治に向けて、潜伏感染細胞排除を目的とする様々な治療戦略の開発が行われているが、未だ有効な手段は見出されていない。cART 下で潜伏感染細胞を再活性化し、細胞死を誘導することによって排除することを目的とした”Kick and Kill”戦略はその一つであり、”kick”のための潜伏感染再活性化誘導剤（Latency-reversing agent, LRA）については、様々な作用機序を標的とした開発が欧米諸国で精力的に進められており、臨床試験も実施されている。一方、感染細胞排除に最も重要な”Kill”については、活性化による細胞死では十分ではなく積極的感染細胞排除を行うエフェクターが必要である、との見解に至りつつあるが、その有効な手段は見出されていない。

細胞傷害性 T 細胞（CTL）は、宿主免疫監視機構として本来備わっているウイルス感染細胞排除のエフェクターであるため、Kick and Kill 戦略におけるエフェクターとして期待される。しかしながら、HIV 感染では免疫老化が促進されることが明らかとなっており、慢性感染期では CTL についても持続的活性化/疲弊状態にあり、細胞傷害活性や増殖能の低下といった不可逆的な機能低下に陥っている。そのため、ワクチン等通常の免疫賦活化法では”Kill”の達成は困難であることが予想される。実際に、LRA と従来のワクチン併用による臨床試験が実施されたが、reservoir の減少には至っていない。高機能性を有し、ウイルス複製抑制に寄与できる HIV 特異的 CTL を準備できれば、再活性化潜伏感染細胞を傷害する効果的なエフェクターになり得る。本研究では iPS 細胞技術により作製した T 細胞（iPS-T）を用いて、再活性化潜伏感染細胞排除を目指した新規免疫細胞療法の開発を目指す。

本研究グループでは、先行事業において、高いサイトカイン産性能・細胞傷害活性・増殖能を有するヒト iPS 細胞

由来 HIV 特異的 CTL の作製に成功しており、本研究においても引き続きその作製法の改良を進めている。また、HIV 感染症においては、CTL のウイルス複製抑制効果は抗原特異性により大きく異なるため、免疫細胞療法を考える際、ウイルス複製抑制に寄与する抗原特異性を有する CTL を用いる必要がある。そのため、本グループでは、抗原特異性決定分子である T 細胞受容体（TCR）に注目し、ウイルス複製抑制に寄与する HIV 特異的 TCR 遺伝子情報の収集を目的として、AI を用いた TCR レパトア解析のプラットフォームの構築を行ってきた。

また、サルエイズモデルを用いた動物実験を実施し、iPS 細胞由来 T 細胞の安全性・有効性の検証を行った。さらに、急性感染期 SIV 感染アカゲザルへ、SIV-Gag 特異的 T 細胞受容体（TCR）を導入した iPS 細胞由来 SIV 特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞（SIV-iPS-T）の他家移植を実施し、対照群と比してピークウイルス量の低下が見られ、SIV-iPS-T が *in vivo* でウイルス複製抑制効果を有することを示唆するデータを得た。本研究では、これまでの成果を基盤とし、以下の 2 点について、さらに研究開発を推進する。

【1】サルエイズモデルを用いた SIV-iPS-T による HIV 根治に向けての新規免疫療法の概念実証実験の実施

【2】臨床応用を考慮した高品質な iPS 細胞由来 HIV 特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞(HIV-iPS-T)創出に向けた基盤情報の収集

### 2. 研究方法

【1】サルエイズモデルを用いた SIV-iPS-T による HIV 根治に向けての新規免疫療法の概念実証実験の実施  
<SIV-iPS-T に対するアロ反応性の確認>

先行研究にて実施した感染急性期での他家 SIV-iPS-T 移植において、急性感染期でのウイルス複製抑制効果が確認された。慢性期での SIV-iPS-T による効果を確認するた

め、同一個体に対して複数回の SIV-iPS-T 移植を実施したところ、移植後一過性に血中ウイルス量の増加が認められた。また、移植細胞は、末梢血中で検出されず、個体での生着が確認されなかった。他家細胞である SIV-iPS-T に対する免疫応答が惹起された可能性を考え、移植個体血漿中の SIV-iPS-T に対する抗体応答を測定した。

#### <LRA 投与と SIV-iPS-T 移植併用療法の検討>

Kick & Kill 戦略の概念実証実験を実施するため、LRA 投与と SIV-iPS-T 移植の併用療法について、実験計画を策定、サル個体への感染実験を開始した。移植細胞として使用する SIV-iPS-T の性状・機能解析を実施し、また移植に向けての拡大培養を実施した。

#### 【2】臨床応用を考慮した高品質な HIV-iPS-T 作製に向けた基盤情報の収集

先行研究にて確立した、可変領域アミノ酸配列の類似性に基づいた、AI 予測による TCR クラスタリング解析技術を用いて、HIV 感染者体内での HIV 特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞動態について解析を行った。10 年以上の経過を追跡可能な 2 名の HLA-A\*24:02 陽性 HIV 感染者を対象とし、末梢血単核球より CD8<sup>+</sup>T 細胞を分取した。5'-RACE 法により TCRβ 遺伝子可変領域を網羅的に増幅し、NGS にて TCR 遺伝子情報を入手した。クラスタリング解析の reference として、14 名の HIV 感染者から得られた 2 種類の HLA-A\*24:02 拘束性 HIV-CTL エピトープに特異的な TCR 遺伝子情報を使用した。2 名の経時的な検体から得られた TCR 情報と reference TCR を入力情報として、AI によるクラスタリング解析を実施した。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を用いる場合は、各所属機関等の倫理委員会にて承認を得た後、対象者に研究目的や不利益、危険性など必要事項に関して文書を用いて説明し、書面でインフォームドコンセントを得た。また、動物実験については各所属機関等の動物実験委員会の承認を得た後に実験を開始し、適正な飼養と科学上の利用を行った。研究の遂行にあたっては、関連する全ての法規を遵守する。

### 3. 研究結果

#### 【1】サルエイズモデルを用いた SIV-iPS-T による HIV 根治に向けての新規免疫療法の概念実証実験の実施

##### <SIV-iPS-T に対するアロ反応性の確認>

他家由来 SIV-iPS-T を移植された個体において、初回移植 1 週間後に、SIV-iPS-T 反応性の IgM, IgG 抗体の上昇が認められた。SIV-iPS-T 反応性抗体はその後減少したが、再移植を実施したところ、移植後速やかに抗体価が上昇した。また、T 細胞応答においても、再移植 3 日後に非特異

的な IFN $\gamma$  産生が一過性に増加しており、血中ウイルス量も一過性の増加が認められた。これらの結果は、初回移植で誘導された SIV-iPS-T に対するアロ反応のメモリー応答が、再移植後速やかに惹起されたことを示唆している。SIV-iPS-T に対するアロ反応により移植細胞が速やかに排除され、またアロ反応による免疫活性化により、非特異的な T 細胞応答、SIV 感染細胞の一過性の活性化が誘導されたと考えられる。

##### <LRA 投与と SIV-iPS-T 移植併用療法の検討>

さまざまな作用機序の LRA が開発され、その効果が検証されているが、本実験では、非古典的 NF- $\kappa$ B 経路を活性化する SMAC mimetic である AZD5582 を使用することとした。SMAC mimetic による T 細胞活性化は、古典的 NF- $\kappa$ B 経路の活性化に比して、活性化により発現が変動する細胞側遺伝子が限定的である一方、組織においても HIV reservoir を再活性化させることが明らかとなっている。また、アカゲザルへの投与実験、解析も行われていることから、本実験で LRA として用いることとした。移植細胞は、SIV コントロールへの寄与が明らかとなっている Gag<sub>241-9</sub> 特異的 TCR を導入した SIV-iPS-T を使用する。作製した SIV-iPS-T は、高い増殖能と Gag<sub>241-9</sub> 特異的な細胞傷害活性を有していた。さらに、IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$  に加えて、通常刺激培養により増殖した CTL では産生が見られない IL-2 を産生する能力を有しており、multi-functionality を有する SIV-iPS-T の作製に成功した。この SIV-iPS-T を拡大培養し、移植実験に用いる。本実験では、SIV-iPS-T と全ハプロタイプ一致の他家サル個体を用いる。SIV<sub>mac239</sub> を感染させ、TDF/FTC/DTG による cART を実施し、ウイルス複製を抑制した後、cART 下で LRA 単独投与、LRA 投与+SIV-iPS-T 移植、を行う。経過を通して、血中ウイルス量、cell-associated DNA/RNA、T 細胞活性化状態についてモニタリングを行う。LRA 投与、SIV-iPS-T 移植後、cART を中止し、血中ウイルス量の推移を評価する。本実験は既に開始されており、現在進行中である。

#### 【2】臨床応用を考慮した高品質な HIV-iPS-T 作製に向けた基盤情報の収集

10 年以上にわたる 2 名の HLA-A\*24:02 陽性 HIV 感染者の経時検体(各感染者で 8 タイムポイント以上の検体を使用) から得られた全 CD8<sup>+</sup>T 細胞の TCR 遺伝子情報について、2 種類の HLA-A\*24:02 拘束性 HIV-CTL エピトープ特異的 reference TCR と共にクラスタリング解析を実施したところ、reference TCR とクラスターを形成する TCR は、全 CD8<sup>+</sup>T 細胞の 0.1~0.4% 程度であった。reference TCR を含む大きなクラスター(10 種類以上の

TCR からなるクラスター)は、すべて2名の感染者由来の TCR から形成されていた。

いずれの感染者においても、各タイムポイントにおいて多数のクラスターが検出されており、1つのエピトープに対して、複数の異なる抗原性の TCR からなる CTL が存在していることが明らかとなった。また、経過を通して存在するクラスターが多数を占めていたが、その割合はタイムポイント毎に異なっていた。

#### 4. 考察

片ハプロタイプ一致他家移植では、初回移植にてアロ反応が誘導され、再移植時にはアロ反応活性化により移植細胞が排除されることが示唆された。本治療戦略では、自家の HIV-iPS-T 移植が前提と考えるが、主のアロ反応抗原である不一致 HLA 抗原の低減を目的とした技術開発も進められている。LRA と SIV-iPS-T の併用療法については、高機能性を有する SIV-iPS-T の準備が整っており、実験計画に沿ってサルへの移植実験を進めている。

TCR クラスター解析では、reference として用いた HIV 特異的 TCR とのクラスター形成により、HIV 特異的 TCR を抽出することが可能であることが示唆された。主な TCR クラスターは感染者間で共有されており、また感染者体内で長期間維持されていることも明らかとなった。AI 予測による TCR クラスター解析技術を用いて、横断的・縦断的に HIV 特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞の動態解析が可能であることを示すことができたと考える。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

サル個体を用いた検討では、高機能を有する SIV-iPS-T の作製に成功し、Kick & Kill 治療戦略の概念実証となる感染実験を既に開始しており、概ね当初の目標を達成できたと考える。HIV 特異的 TCR 情報の収集についても、実検体を使ってのクラスター解析で、横断的・縦断的な解析が可能であることを示すことができ、順調に進んでい

る。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

Kick & Kill 治療戦略でのエフェクター強化は、未だ有効な手段がないため、本研究により iPS-T の有効性が示せれば、HIV 根治に向けた有効な治療法を提示できる可能性がある。また、iPS 細胞技術を用いた免疫細胞療法については、がん領域を中心に開発が進められているが、大型動物を用いての効果検証についてはほとんど行われていないため、本研究成果は有用な知見を提供できる。

また、AI による TCR クラスター解析技術を用いた抗原特異的 TCR レパトア解析技術は発展途上であり、機械学習に用いるデータの蓄積が技術向上につながるため、本研究で得られる情報も有効活用されることが期待される。

##### 3) 今後の展望について

サル個体での検討において、現在全ハプロタイプ完全一致個体での移植実験を実施しているが、来年度は自家での移植を計画している。HIV 特異的 TCR 情報の収集については、引き続き感染者検体の解析を進める予定である。

#### 6. 結論

iPS 細胞由来 T 細胞移植におけるアロ反応性について検討を行い、Kick & Kill 治療戦略の概念実証として、サルエイズモデルを用いた LRA と SIV-iPS-T 移植併用実験を進めた。実臨床検体を用いて、AI 予測による TCR クラスター解析を実施し、その有用性を示した。本技術を用いて、多様な臨床的背景を持つ HIV 感染者検体での HIV 特異的 TCR の解析を行うことで、HIV 感染症における HIV 特異的 T 細胞の挙動を明らかにし、また HIV 複製抑制に寄与する TCR 情報の蓄積を進める。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし

別紙

研究発表

研究開発代表者

立川 愛

1. Kashima Y, Kaneko K, Reteng P, Yoshitake N, Runtuwene LR, Nagasawa S, Onishi M, Seki M, Suzuki A, Sugano S, Sakata-Yanagimoto M, Imai Y, Nakayama-Hosoya K, [Kawana-Tachikawa A](#), Mizutani T, Suzuki Y. Intensive single-cell analysis reveals immune-cell diversity among healthy individuals. *Life Sci Alliance*. 2022, 5, e202201398.

2. Miki S, Kawai Y, Nakayama-Hosoya K, Iwabuchi R, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Koga M, Matano T, Kaneko S, [Kawana-Tachikawa A](#). Sustainable Antiviral Efficacy of Rejuvenated HIV-Specific Cytotoxic T Lymphocytes Generated from Induced Pluripotent Stem Cells. *J Virol*. 2022, 96, e0221721.
3. Kawai Y, [Kawana-Tachikawa A](#), Kitayama S, Ueda T, Miki S, Watanabe A, Kaneko S. Generation of highly proliferative rejuvenated cytotoxic T cell clones through pluripotency reprogramming for adoptive immunotherapy. *Mol Ther*. 2021, 29, 3027-3041. d

#### 研究開発分担者

##### 金子新

1. Miki S, Kawai Y, Nakayama-Hosoya K, Iwabuchi R, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Koga M, Matano T, [Kaneko S](#), Kawana-Tachikawa A. Sustainable Antiviral Efficacy of Rejuvenated HIV-Specific Cytotoxic T Lymphocytes Generated from Induced Pluripotent Stem Cells. *J Virol*. 2022, 96, e0221721.
2. Wang B, Iriguchi S, Waseda M, Ueda N, Ueda T, Xu H, Minagawa A, Ishikawa A, Yano H, Ishi T, Ito R, Goto M, Takahashi R, Uemura Y, Hotta A, [Kaneko S](#). Generation of hypoinmunogenic T cells from genetically engineered allogeneic human induced pluripotent stem cells. *Nature Biomedical Engineering*. 2021, 5, 429-440.
3. Kawai Y, Kawana-Tachikawa A, Kitayama S, Ueda T, Miki S, Watanabe A, [Kaneko S](#). Generation of highly proliferative rejuvenated cytotoxic T cell clones through pluripotency reprogramming for adoptive immunotherapy. *Molecular Therapy*, 2021, 29, 3027-3041.
4. Ito T, Kawai Y, Yasui Y, Iriguchi S, Minagawa A, Ishii T, Miyoshi H, Taketo M. M, Kawada K, Obama K, Sakai Y, [Kaneko S](#). The therapeutic potential of multiclonal tumoricidal T cells derived from tumor infiltrating lymphocyte derived iPS cells. *Communications Biology*, 2021, 4, 694.

#### 研究開発分担者

##### 三浦 智行

1. Matsuoka, S., Kuwata, T., Ishii, H., Sekizuka, T., Kuroda, M., Sano, M., Okazaki, M., Yamamoto, H., Shimizu, M., Matsushita, S., Seki, Y., Saito, A., Sakawaki, H., Hirsch, V. M., [Miura, T.](#), Akari, H., Matano, T. A Potent anti-Simian Immunodeficiency Virus Neutralizing Antibody Induction Associated with a Germline Immunoglobulin Gene Polymorphism in Rhesus Macaques. *J Virol*. 2021, 95, e02455-20.
2. Kato, S., Shida, H., Okamura, T., Zhang, X., [Miura, T.](#), Mukai, T., Inoue, M., Shu, T., Naruse, T. K., Kimura, A., Yasutomi, Y., Matsuo, K. CD8 T Cells Show Protection against Highly Pathogenic Simian Immunodeficiency Virus (SIV) after Vaccination with SIV Gene-Expressing BCG Prime and Vaccinia Virus/Sendai Virus Vector Boosts. *J Virol*. 2021, 95, e01718-20.
3. Iwamoto, Y., Seki, Y., Taya, K., Tanaka, M., Iriguchi, S., Miyake, Y., Emi E. Nakayama, E. E., [Miura, T.](#), Shioda, T., Akari, H., Takaori-Kondo, A., Kaneko, S. Generation of macrophages with altered viral sensitivity from genome-edited rhesus macaque iPSCs to model human disease. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. 2021, 21, 262-273.

#### 研究開発分担者

##### 石井 洋

1. Ntim NAA, [Ishii H](#), Jomori M, Yamamoto H, Matano T, Nomura T. Hierarchy of multiple viral CD8<sup>+</sup> T-cell epitope mutations in sequential selection in simian immunodeficiency infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022, 607, 124-130.
2. [Ishii H](#), Terahara K, Nomura T, Okazaki M, Yamamoto H, Shu T, Sakawaki H, Miura T, Watkins DI, Matano T. Env-independent protection of intrarectal SIV challenge by vaccine induction of Gag/Vif-specific CD8<sup>+</sup> T cells but not CD4<sup>+</sup> T cells. *Mol Ther*. 2022, 30, 2048-2057.

#### 研究開発分担者

##### 鹿島 幸恵

1. [Kashima Y](#), Kaneko K, Reteng P, Yoshitake N, Runtuwene LR, Nagasawa S, Onishi M, Seki M, Suzuki A, Sugano S, Sakata-Yanagimoto M, Imai Y, Nakayama-Hosoya K, Kawana-Tachikawa A, Mizutani T, Suzuki Y. Intensive single-cell analysis reveals immune-cell diversity among healthy individuals. *Life Sci Alliance*. 2022, 5, e202201398.

## 令和4年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

### 研究開発課題名：HIV 関連病態である血友病の豊かな未来を目指した画期的治療法・診断法の創出

課題番号：22fk0410037h0002

研究代表者：大森 司（自治医科大学 医学部 教授）

研究分担者：野上 恵嗣（奈良県立医科大学 医学部 教授）、濡木 理（東京大学大学院理学系研究科 教授）、野坂（篠澤）圭子（東京医科大学 講師）、松本 剛史（三重大学医学部附属病院 講師）、柿沼 章子（はばたき福祉事業団 事務局長）

#### 1. 研究目的

本研究の目的は、薬害 HIV 感染被害者の願いである“血友病患者とその家族の未来を明るく豊かなものにする”ことである。非加熱凝固因子製剤によって HIV に感染した被害者やその家族は健康被害、偏見による差別を受け、大きな悲劇を生んだ。その後、薬害エイズ訴訟の歴史的な和解により、国による薬害 HIV 感染被害者に対する恒久対策、及び HIV 医療体制の整備が約束された。薬害 HIV 感染被害者の願いは、自身の健康状態回復も然ることながら、薬害を繰り返さないこと、血友病患者やその家族の未来を明るく豊かなものにするにすることである。よって、国の恒久的保証には、血友病診療体制の構築や疾患の治癒を目指した治療法の開発も重要な意味を持つ。

血友病に対する止血療法が進歩し、患者の生命予後や出血コントロールは劇的に改善した。しかし、血友病患者の QOL は健常人よりも低く、HIV 感染が QOL 低下に拍車をかける。さらには遺伝の問題が、低就労率や未婚率の高さに繋がる。血友病患者の抱える問題点を総合的に理解し、それを患者・家族と共に解決することが必要である。以上より、本研究では HIV 感染の原因となった凝固因子製剤に頼らない血友病の根治を目指す。さらに、将来の血友病診療に求められる予後評価のためのデータベースの構築や保因者診断ツール、軽症・中等症血友病の関節障害の予測法を確立し、血友病診療体制の構築に役立てる。

#### 2. 研究方法

- 1) 画期的遺伝子治療法の開発（大森）：高活性型 FVIII 搭載 AAV ベクターを作製し、小胞体ストレス評価、血友病 A マウスでの効果とインヒビター発生を評価し、最終的にサルでの非臨床 POC を得る。AAV ベクターライブラリー、AAV 修飾技術、核酸送達技術を新たに構築し、最終的に *ex vivo*、マウス実験により既存の AAV ベクターとの優位性を示す。
- 2) 高機能型凝固因子の開発と血友病に対する多面的アウトカム評価の創出（野上）：凝固因子を基礎的な生化学・分子生物学的解析、患者情報の両側面から解析し、高機能獲得型凝固因子を開発し、機能を評価する。血友病治療の新規アウトカム評価 J-HOS 研究について、全国の主要血友病治療専門施設でも前向きに患者登録を開始し、データベースの充実を図る。
- 3) 立体構造に基づく新規血液凝固因子及びゲノム編集ツールの創出（濡木）：高機能型凝固因子・患者由来凝固因子の立体構造をクライオ電顕で解析し、機能に必要な部位を同定する。また、安定的に mRNA 発現可能な短縮形 Cas を開発、提供する。

- 4) 血友病の保因者予測ツールの開発（篠澤）：血友病家族女性の出血症状の調査、凝固因子活性・包括的な凝固能測定、遺伝子解析と古典的及びデジタル PCR を用いた DNA メチル化試験を行う。それぞれの関連性を示し、最終的に保因者予測ツールを開発する。
- 5) 軽症・中等症血友病患者に対する関節症予測診断法の開発（松本）：軽症・中等症血友病患者の関節症を予測しうるスコアリングを抽出する。被験者を登録し、解析結果を国内外に発信する。関連学会に情報提供し、診療指針などに反映させる。
- 6) 患者支援からみた研究ニーズの抽出と研究成果の還元（柿沼）：双方向性 WEB の解析から潜在層の悩みやニーズを検討し相談支援に繋げる。より多くの患者・家族に最新情報を届ける。研究成果を共有する市民向け公開講座を開催する。

（倫理面への配慮）

遺伝子組換え実験は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」にもとづき研究を進める。動物実験は、倫理面（動物愛護上の十分な配慮など）を含め、実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針、及び各大学の動物実験指針規定に沿って行う。臨床研究の施行には「人を対象とする生命科学・医学研究に関する倫理指針」を遵守する。

#### 3. 研究結果

- 1) 大森班：これまでに構築した FVIII 変異体は *in vitro* で小胞体ストレスが少なく、新生仔マウスのゲノム編集でも野生型よりも遥かに治療効果が高かった。更にアミノ酸変異を絞り込み、合成基質法の活性化には 4 アミノ酸変異、凝固一段法では 12 アミノ酸変異が重要であることを見出した。以上の特定のアミノ酸変異が活性を変化させる機序が立体構造解析から推測できた。新たに構築した *Clec1b-Cre* マウスを用いて、類洞 CLEC-2 発現内皮細胞が FVIII 産生細胞であることを直接証明した。この FVIII 産生細胞へ特異的に遺伝子を発現しうるベクターを構築した。改変型新規 AAV ベクターにおいて PXB マウス（ヒト肝臓をもつマウス）で遺伝子導入効率が高い変異体を得た。
- 2) 野上班：FVIII の K1813A 変異は、*in vitro* での凝固活性が野生型の 2 倍、血友病 A マウスでの止血能は約 4 倍に増強した。その機序として、活性化後の A2 ドメインの乖離が緩やかであることを明らかとした。10 年以上にわたり新規血友病患者 417 名を前向きに解析したデータベース研究 J-HIS で、インヒビターが 83 症例に生じ、頭蓋内出血やヌル変異が危険因子

であることを報告した。J-HIS から移行している新たなアウトカム評価を行う J-HOS 研究は 149 症例 (目標 300 症例) からの同意を得た。

- 3) 濡木班: ビタミン K 依存性凝固因子の成熟に必要な  $\gamma$  グルタミルカルボキシラーゼのクライオ電子顕微鏡による解析を開始し、初期像を取得した。また複数の小型 Cas の構造解析を行い、ゲノム編集治療に有望な可能性がある改変型候補配列を同定し、大森班と共有した。
- 4) 篠澤班: これまで血友病女性家族 112 例の保因者診断を実施し、遺伝子解析により 74 例を保因者と診断した。2021 年 4 月からは新たに、21 家系 28 例の女性家系の遺伝子検査を行った。凝固因子活性測定は正常でも保因者を否定できなかった。保因者の凝固因子活性に影響する X 染色体不活性化評価のための簡易法を樹立した。
- 5) 松本班: 三重大学附属病院に通院中の血友病患者を対象に関節症の自覚症状に関する検討を行った。患者が関節症を自覚している部位は足関節が 41.3%と最も多く、年間出血回数が多いことが影響した。一方、股関節や肩関節は出血が少なくとも関節症が進行する傾向を認めた。
- 6) 柿沼班: 研究班と患者・家族とをつなげる観点で、現状の薬害 HIV、血友病患者さんの抱える課題について抽出作業、情報発信を行っている。WEB ページは患者・家族からの質問に回答する Q and A を順次更新し、順調にアウトリーチの拡大を達成している (現在 33,651 件/年、ユーザー数 13,826 名)。ホームページに寄せられた質問事項としては、生活、治療、遺伝に関する相談が多い。昨年の市民公開講座では、3,434 名の視聴があった。

#### 4. 考察

これまで継続してきた高活性 FVIII の *in silico* 構造解析や網羅的変異挿入によって、重要なアミノ酸を数種類にまで絞り込むことができた。変異数の絞り込みによる数の減少はタンパク質の抗原性低下に結びつき、臨床に使用しやすい配列に近づいた。実際に血友病マウスの遺伝子治療やゲノム編集においても、野生型よりも遥かに効率の良い効果が得られた。また、新たなキメラ FVIII 配列もインヒビターを回避することが見出された。現在、血友病 A 遺伝子治療は、その効果、及び持続時間が安定しておらず、未だ治療効果が不確定である。また、実際のゲノム編集において、小型 Cas は 1 つのベクターに搭載することができ、その治療応用が容易となる。これらの高機能 FVIII の開発や小型 Cas の開発は、遺伝子治療やゲノム編集開発に一石を投じるものである。多くの新規血友病患者を前向きに登録した J-HIS 研究は、世界にも類を見ないデータベースとなり、インヒビター発症要因や遺伝子変異の割合が明らかになった。血友病のインヒビター発症や表現型、保因者診断に重要な遺伝子診断法の手順化、ならびに関節症の発症部位と出血との関係を考察できたことも含め、我々の成果は、我が国の血友病治療に大きな進歩となっている。この数年、コロナ禍のため研究班と患者・家族とのコミュニケーションの構築が危ぶまれた。我々は、これをチャンスとして捉え、双方向性 WEB サイトや市民公開講

座の配信を推進した。これにより、支援の行き届かない潜在層への情報発信が可能となり、多くの患者・家族からの疑問点やニーズを拾い上げることが可能になった。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

血友病 A 遺伝子治療・ゲノム編集治療においては、R4 年度の予定であるマウスでの POC 取得は、ほぼ終了し、現在タンパク質の生化学的解析のための安定細胞株を樹立している。野上班で開発された点変異挿入による改変 FVIII は論文投稿済みである。立体構造解析からの考察も機能改変の機序の推察に寄与した。臨床研究では、J-HOS 研究への施設や患者登録も予定通り順調に進行している。保因者診断は、凝固因子活性に関わる X 染色体不活性化の簡易法を樹立し、対象者をリクルートするための臨床研究の倫理審査を終了した。今後、実際に患者検体の評価を行う段階である。軽症・中等症の関節出血発症予測に関しては出血回数と関節障害部位に乖離を認めることを明らかにした。WEB サイトや市民公開講座は、当初の予想予想よりも、はるか多くの患者に情報発信ができています。以上より、研究は順調に進行し、R4 年度の目標のマイルストーンを達成できる見込みである。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

我々はこれまで厚労省・AMED の支援を受け、国内での血友病遺伝子治療の基盤整備、国内の血友病患者データベースの構築、QOL 調査による患者の潜在的ニーズの抽出を行った。これらの取り組みは世界血友病機構の機関誌の総説に本年度も掲載された。J-HIS データベースや保因者診断の結果も、国際学術誌にも掲載され高い評価を得ている。本研究で目指す血友病 A 遺伝子治療、より根治に近いゲノム編集治療は、幅広い患者へ治療を目指す点で意義がある。血友病治療が、薬害の根底にある市場主義から脱皮するためにも、このようなアカデミア主体の研究開発が重要である。また、新たな患者アウトカムを評価しうるデータベースの基盤形成は、身体的、心理的な予後や次世代の血友病治療の課題が明らかになる。さらに、保因者診断や関節症進行の予測ツールの開発が、血友病患者の診療体制の整備に結びつく。本研究は、研究者と患者・家族との双方向性を常に担保することで、国民の理解を得ながら研究を進めることができています。

##### 3) 今後の展望について

高機能型 FVIII、新規ベクター等、は最終年度に向けて、更に大動物を用いた疾患 POC の獲得、改変型凝固因子・関連タンパク質の構造解析をさらに進める。すでに、高機能型 FVIII は弁理士との相談の元、特許獲得に必要な追加実験を行っており、年度内の出願を目指している。知財化にあわせて、MEDISO や AMED 事業を利用して企業導出を目指す。国の研究開発でも遺伝子治療に関する国際競争力の強化が謳われる中、本事業における研究開発は国内バイオ産業の活性化にも繋がるのが期待される。J-HIS に続く新たな血友病アウトカム評価研究 J-HOS は更に患者登録をすすめ調査票の配布・記載を行い中間解析をまとめていく。保因者の X 染色体不活性化測定を開始し、凝固因子との関連を検討することで、保因者の予測精

度が上がることが期待される。また中等症・軽症血友病患者の関節症に関しては更に観察関節数を増やし、年度内に中間報告をまとめる。これらのデータベース構築、保因者予測や関節症発症の予測ツールは国内ガイドラインに反映させることで、血友病診療の改善をもたらす。本研究班の活動をさらに周知するために、Twitterによる情報発信を開始する準備をしている。本研究事業により、次世代研究者や医師を育成することで、薬害 HIV 患者を含めた血友病患者・家族に対する持続的な環境改善にも繋がること期待される。

## 6. 結論

血友病の根治を目指した、特に改変型 FVIII の開発によ

る血友病 A 遺伝子治療・ゲノム編集治療を開発した。新たな患者予後を評価するデータベースとして J-HOS 研究への患者登録を順調に推進している。また保因者の予測法、軽症・中等症血友病患者の関節症予測因子の同定を行った。これら研究班の取り組みについて、患者・家族へのアウトリーチ活動・及び患者・家族からのニーズ抽出を行った。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

出願番号：未定

出願日：未定

発明の名称：高活性型ヒト第 VIII 因子

出願人名：大森 司、柏倉裕志

別紙

研究発表

### 研究開発代表者

大森 司

- 1) Kashiwakura, Y., Ohmori, T. Genome editing of murine hepatocytes by AAV vector-mediated expression of Cas9 *in vivo*. *Methods in Molecular Biology*. 2022 (in press).
- 2) Ishikawa, H., Hayakawa, M., Baatartsogt, N., Kakizawa, N., Ohto-Ozaki, H., Maruyama, T., Miura, K., Suzuki, K., Rikiyama, T., Ohmori, T. IκBζ regulates the development of nonalcoholic fatty liver disease through the attenuation of hepatic steatosis in mice. *Sci Rep.* 12(1):11634, 2022.
- 3) Reiss, UM., Mahlangu, J., Ohmori, T., Ozalo, MC., Srivastava, A., Zhang, L. Hemophilia gene therapy – Update on New country initiatives. *Haemophilia. Suppl* 4:61-67, 2022.
- 4) Hayakawa, M., Sakata, A., Hayakawa, H., Matsumoto, H., Hiramoto, T., Kashiwakura, Y., Baatartsogt, N., Fukushima, N., Sakata, Y., Suzuki-Inoue, K., Ohmori, T. Characterization and visualization of murine coagulation factor VIII-producing cells *in vivo*. *Sci Rep.* 11(1):14824, 2021.
- 5) Baatartsogt, N., Kashiwakura, Y., Hayakawa, M., Kamoshita, N., Hiramoto, T., Mizukami, H., Ohmori, T. Development of a sensitive and reproducible cell-based assay via secNanoLuc to detect neutralizing antibody against adeno-associated virus vector capsid. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 22:162-172, 2021.
- 6) Byambaa, S., Uosaki, H., Ohmori, T., Hara, H., Endo, H., Nureki, O., Hanazono, Y. Non-viral *ex vivo* genome-editing in mouse bona fide hematopoietic stem cells with CRISPR/Cas9. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 20:451-462, 2021.
- 7) Reiss, UM., Zhang, L., Ohmori, T. Hemophilia gene therapy – New country initiatives. *Haemophilia. Suppl* 3:132-141, 2021.

### 研究開発分担者

野上 恵嗣

- 1) Nogami, K., Taki, M., Matsushita, T., Kojima, T., Oka, T., Ohga, S., Kawakami, K., Sakai, M., Suzuki, T., Higasa, S., Horikoshi, Y., Shinozawa, K., Tamura, S., Yada, K., Imaizumi, M., Ohtsuka, Y., Iwasaki, F., Kobayashi, M., Takamatsu, J., Takedani, H., Nakadate, H., Matsuo, Y., Matsumoto, T., Fujii, T., Fukutake, K., Shirahata, A., Yoshioka, A., Shima, M. Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2). *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2022 (in press).
- 2) Yoshimura, T., Furukawa, S., Oda, A., Matsumoto, T., Sasai, K., Shima, M., Nogami, K. Longitudinal profiling of anti-factor VIII antibodies in Japanese patients with congenital hemophilia A during factor VIII replacement and immune-tolerance induction therapy. *Int J Hematol.* 116: 423-433, 2022.
- 3) Ogiwara, K., Taki, M., Suzuki, T., Takedani, H., Matsushita, T., Amano, K., Matsumoto, M., Nishio, K., Shima, M., Kasahara, M., Nogami, K. Assessment of global coagulation function under treatment with emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ Open.* 12: e056922, 2022.
- 4) Matsushita, T., Suzuki, N., Nagao, A., Nagae, C., Yamaguchi-Suita, H., Kyogoku, Y., Ioka, A., Nogami, K. AKATSUKI study: a prospective, multicentre, phase IV study evaluating the safety of emicizumab under and immediately after immune tolerance induction therapy in persons with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors. *BMJ Open.* 12: e057018, 2022.
- 5) Nakajima, Y., Takami, E., Nakano, H., Nogami, K. In vitro evaluation of global coagulation potentials in the

co-presence of plasma-derived factors Viia/X products (Byclot®) and emicizumab in patients with haemophilia A and inhibitors and acquired haemophilia A: A pilot study. *Haemophilia*. 2022(in press).

- 6) Nogami, K., Shima, M. Current and future therapies for haemophilia-Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol*. 2022 (in press).
- 7) Yamasaki-Morita, M., Arai, Y., Ishihara, T., Onishi, T., Shimo, H., Nakanishi, K., Nishiyama, Y., Jo, T., Hiramatsu, H., Mitsuyoshi, T., Mizumoto, C., Kanda, J., Nishikori, M., Kitawaki, T., Nogami, K., Takaori-Kondo, A., Nagao, M., Adachi, S. Relative hypercoagulation induced by suppressed fibrinolysis after tisagenlecleucel infusion in malignant lymphoma. *Blood Adv*. 6:4216-4223, 2022.

#### 瀨木 理

- 1) Kato, T., Kusakizako, T., Jin, C., Zhou, X., Ohgaki, R., Quan, L., Xu, M., Okuda, S., Kobayashi, K., Yamashita, K., Nishizawa, T., Kanai, Y., Nureki, O. Structural insights into inhibitory mechanism of human excitatory amino acid transporter EAAT2. *Nat Commun*. 13:4714, 2022.
- 2) Kobayashi, K., Kawakami, K., Kusakizako, T., Miyauchi, H., Tomita, A., Kobayashi, K., Shihoya, W., Yamashita, K., Nishizawa, T., Kato, H. E., Inoue, A., Nureki, O. Endogenous ligand recognition and structural transition of a human PTH receptor. *Mol Cell*. 2022 (in press).
- 3) Hagino, T., Kato, T., Kasuya, G., Kobayashi, K., Kusakizako, T., Hamamoto, S., Sobajima, T., Fujiwara, Y., Yamashita, K., Kawasaki, H., Maturana, A. D., Nishizawa, T., Nureki, O. Cryo-EM structures of thylakoid-located voltage-dependent chloride channel VCCN1. *Nature Commun*. 13: 2505, 2022.
- 4) Kurihara, N., Nakagawa, R., Hirano, H., Okazaki, S., Tomita, A., Kobayashi, K., Kusakizako, T., Nishizawa, T., Yamashita, K., Scott, D. A., Nishimasu, H., Nureki, O. Structure of the type V-C CRISPR-Cas effector enzyme. *Molecular Cell*. 82:1865-1877, 2022.
- 5) Yamaguchi, S., Naganuma, M., Nishizawa, T., Kusakizako, T., Tomari, Y., Nishimasu, H., Nureki, O. Structure of the Dicer-2-R2D2 heterodimer bound to a small RNA duplex. *Nature*. 607:393-398, 2022.

#### 野坂 (篠澤) 圭子

- 1) Inaba, H., Nishikawa, S., Shinozawa, K., Shinohara, S., Nakazawa, F., Amano, K., Kinai, E. Coagulation assay discrepancies in Japanese patients with non-severe hemophilia A. *Int J Hematol*. 115:173-187, 2022.
- 2) Miyashita, R., Shinozawa, K., Inaba, H., Amano, K., Kinai, E. Prolonged  $\alpha$ -thrombin-related activation and delayed active protein C-associated degradation confer mild phenotype in a patient with severe hemophilia A with *F8*p.H118R. *Int J Hematol*. 2022 (in press).
- 3) Shinozawa, K., Amano, K., Hagiwara, T., Bingo, M., Chikasawa, Y., Inaba, H., Kinai, E., Fukutake, K. Genetic analysis of carrier status in female members of Japanese hemophilia families. *J Thromb Haemost*. 19:1493-1505, 2021.
- 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*. 121(5):603-615, 2021.

#### 松本 剛史

- 1) Wada, H., Shiraki, K., Matsumoto, T., Ohishi, K., Shimpo, H., Sakano, Y., Nishii, H., Shimaoka, M. The Evaluation of APTT Reagents in Reference Plasma, Recombinant FVIII Products: Kovaltry® and Jivi® Using CWA, Including sTF/7FIX Assay. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 27, 2021.
- 2) Maeda, K., Wada, H., Shinkai, T., Tanemura, A., Matsumoto, T., Mizuno, S. Evaluation of hemostatic abnormalities in patients who underwent major hepatobiliary pancreatic surgery using activated partial thromboplastin time-clot waveform analysis. *Thrombosis Research*. 154-160, 2021.
- 3) Wada, H., Ichikawa, Y., Ezaki, M., Matsumoto, T., Yamashita, Y., Shiraki, K., Shimaoka, M., Shimpo, H. The Reevaluation of Thrombin Time Using a Clot Waveform Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 10(21), 2021.
- 4) Wada, H., Ichikawa, Y., Ezaki, M., Shiraki, K., Moritani, I., Yamashita, Y., Matsumoto, T., Masuya, M., Tawara, I., Shimpo, H., Shimaoka, M. Clot Waveform Analysis Demonstrates Low Blood Coagulation Ability in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Journal of Clinical Medicine*. 10(24), 2021.

#### 柿沼 章子

- 1) 久地井 寿哉, 柿沼 章子, 岩野 友里, 武田 飛呂城. 薬害 HIV 感染被害患者における長期療養への支援提言(第 9 報)健康状態と被害病態性フレイルとの関連. *保健医療社会学論集*. 33 特別: 53, 2022.
- 2) 久地井 寿哉, 柿沼 章子, 岩野 友里, 後藤 智己, 武田 飛呂城. 薬害 HIV 感染被害患者における長期療養への支援提言(第 6 報)コロナ禍におけるネット利用実態、健診等受診歴に関する分析. *日本エイズ学会誌*. 23(4): 465, 2021.
- 3) 柿沼 章子, 久地井 寿哉, 岩野 友里, 後藤 智己, 武田 飛呂城. 薬害 HIV 感染被害患者における長期療養への支援提言(第 5 報)0 次予防の推進と必要性. *日本エイズ学会誌*. 23(4): 391, 2021.

## 令和4年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

### 研究開発課題名：ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究

課題管理番号：22fk0410038h0002

研究開発代表者：照屋勝治（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 ACC 科医長）

研究開発分担者：泉川 公一（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座 臨床感染症学分野 教授）、

片野 晴隆（国立感染症研究所感染病理部 室長）、

高濱 宗一郎（国立病院機構九州医療センター 免疫感染症科 医師）、

古西 満（奈良県立医科大学健康管理センター センター長）、

永井 英明（国立病院機構東京病院呼吸器科 外来診療部長）

### 1. 研究目的

#### 日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

・本研究では 1995 年より HIV 感染症に伴う日和見合併症の動向を調査している。日本の HIV 感染者に見られる日和見感染症の合併と指標悪性腫瘍の罹患率と年次推移を明らかにし、HIV 感染症対策の基礎資料とする。

#### 日和見疾患の診断および治療法

・エイズ患者に発症する悪性腫瘍について、剖検例において日和見感染症とともにその実態を調査するとともに、原因ウイルスである KSHV、EBV が関連する悪性腫瘍の発症機構に基づいた新規診断、治療法の開発とワクチンを含めた新規予防法を開発することを目的とする。

・非 AIDS 悪性腫瘍(NADM)の詳細な臨床像を明らかにする目的で単施設において臨床データを抽出した臨床的検討を行い、予後因子を含めた具体的問題点を抽出する。増加が予想される HHV-8 関連疾患についても、アンケートによる全国実態調査を実施し、経時的变化を踏まえた実態把握を行う。

・HIV 感染者における活動性結核と LTBI の鑑別に有用なバイオマーカーの同定を目指す。出発点として HIV 感染者の CD4/8 陽性細胞数が QFT-plus の mitogen 応答性サイトカイン産生に及ぼす影響を検討する。

#### IRIS（免疫再構築症候群）の適切なマネジメント

・臨床的・基礎的アプローチで免疫再構築症候群の実態・病態を明らかにし、臨床現場への情報提供を行なう。

#### 早期診断のための医療機関における検査促進

・診断されていない HIV 感染者の早期発見による感染拡大の抑制およびいきなりエイズ発症者の対策を検討する。

### 2. 研究方法

#### 日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

・全国の拠点病院を対象とした郵送によるアンケート調査を行い、HIV 感染者における日和見感染症と非指標悪性腫瘍の発生頻度について調査を行う

（倫理面への配慮）

アンケート調査は、個人情報が含まれない形で、収集、解析を行う。

#### 日和見疾患の診断および治療法

・エイズ剖検例の感染症、腫瘍の調査は 2019 年までに日本病理学会剖検輯報に記載されている 1000 例のエイズ剖検例について行った。vIL-6 抗体の研究では、多くの vIL-6 合成ペプチドを作成し、vIL-6 抗体の標的の検討を行った。

・2011 年から 2021 年の間に、国立国際医療研究センターのエイズ治療・研究開発センターを受診した HIV 感染者で、悪性腫瘍を発症した患者を対象に、診療録より臨床情報を収集し解析を行う。HHV-8 関連疾患についてはアンケートを全国の拠点病院に送付し、疫学および治療成績に関する実態把握を行う。

・HIV 感染者 110 例および非感染者の QFT-Plus 残血漿を用いて、mitogen 応答性サイトカイン産生と CD4/8 陽性リンパ球数の相関を解析した。Multiplex cytokine array を用いて 13 種類のサイトカインを測定した。

（倫理面への配慮）

本研究は東京病院および国立国際医療研究センターの臨床研究倫理審査委員会により承認されている。

#### IRIS（免疫再構築症候群）の適切なマネジメント

・「IRIS 症例集」を作成し、拠点病院に配布する。IRIS マウスモデルに対してクラリスロマイシン、エリスロマイシンを経口投与し、その効果を検討する。

（倫理面への配慮）

臨床的検討は奈良県立医科大学医の倫理審査委員会にて承認を受け、基礎的検討は動物実験計画承認を受けた後

に実施する。

#### 早期診断のための医療機関における検査促進

・九州医療センター初診 HIV 患者における、感染判明の契機等の解析。また福岡市の各保健所における HIV 無料・匿名検査受検者へのアンケート調査を行った。

### 3. 研究結果

#### 日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

・全国の HIV 診療拠点 379 病院に日和見感染症調査票を送付し、回答率 54.0%であった。総症例数は 274 例、総エピソード数は 379 回であり、2012 年から減少傾向が続いている。6 ヶ月以上治療していた群での発症疾患は累積でサイトメガロウイルス感染症 19.6%、ニューモシスチス肺炎 12.7%、カンジダ症 11.0%、非ホジキンリンパ腫 9.9%、非結核性抗酸菌症 8.8%、活動性結核 7.7%、カポジ肉腫 5.8%の順で多く見られた。2020 年単年もニューモシスチス肺炎 (PCP) が最多 (44.7%) で、次にカンジダ症が 13.0%、サイトメガロウイルス感染症が 13.3%と続いた。以下はやや変動があり、活動性結核 (3.2%)、カポジ肉腫 (2.7%)、非ホジキンリンパ腫 (6.6%)、HIV 脳症 (1.6%)、進行性多巣性白質脳症 (1.9%) となっている。全体の死亡率は 2017 年、2018 年は 3.6%、3.7%となり過去最低であった。2019 年は 4.8%、2020 年には 9.2%であった。疾患ごとの累積死亡率では悪性腫瘍と中枢神経疾患で死亡率が高い傾向は変わっていない。全体では日和見合併症診断後、同時～14 日以内に ART を導入した群で死亡する例が有意に多かった。またニューモシスチス肺炎およびサイトメガロウイルス感染症でも同様の傾向であった。HIV 患者のエイズ非指標悪性腫瘍アンケートを HIV 診療拠点病院を対象 (379 施設) に送付した。回答率は 38.7%であった。2020 年に診断された悪性腫瘍は 65 例であった。これまでの累積で疾患の頻度を見てみると肺癌、大腸癌、胃癌、肝臓癌、その他の血液腫瘍、肛門部腫瘍、その他の泌尿器腫瘍、頭頸部腫瘍、白血病の順となり、肺癌が最多であった。腫瘍発症年齢は 60 歳台が最多であった。腫瘍発生時期では約 3/4 は HIV 診断後 1 年以上経過後に見られていた。治療後の完全寛解/部分寛解率は 61%であった。

#### 日和見疾患の診断および治療法

・2019 年までの日本のエイズ剖検例 1000 例で、サイトメガロウイルス感染症 (36%)、ニューモシスチス肺炎 (22%)、カンジダ症 (6%) などの発症率を明らかにした。また、腫瘍性疾患ではリンパ腫が 18.5%、カポジ肉腫が 10%であり、この 10 年 (2010-2019) ではリンパ腫とカポジ肉腫、肺癌が顕著に増加し、サイトメガロウイルス感染症とニューモシスチス肺炎は減少していた。

・カポジ肉腫の原因ウイルスである KSHV の病原性の主要な因子の一つである viral IL-6 (vIL-6) に関し、われわれが近年開発した抗 vIL-6 モノクローナル抗体について標的タンパクのエピトープマッピングを行ったところ、ヒト IL-6 受容体である gp130 の結合部位の近傍に抗原エピトープがあることを見出した。現在、本抗体の KSHV 感染での感染防御能や病態への作用の検討を行っている。

・非 AIDS 悪性腫瘍 (NADM) について NCGM の合計 237 例 (男性 225 例、女性 12 例) を対象として検討した。ADM は 102 例 (43.1%)、NADM は 135 例 (56.9%) だった。ADM では 55 例 (53.9%) が非ホジキンリンパ腫、44 例 (43.1%) がカポジ肉腫、3 例 (3%) が子宮頸がんであった。一方、NADM としては、19 例 (14.1%) が結腸・直腸がん、15 例 (11.1%) が肛門管がん、14 例 (10.4%) が肝細胞がん、13 例 (9.6%) が胃がんだった。ADM と NADM の割合について、2011 年から 2021 年にかけて NADM の割合が増加した。HHV-8 関連疾患のアンケート調査は新型コロナウイルス感染症第 7 波による医療機関の負担を配慮し、調査準備はできているが現時点で実施を見合わせている。流行が鎮静したタイミングで年度内には実施する予定である。

・QFT-plus は HIV 感染者において、Mitogen 応答による IFN- $\gamma$ 、IL-1RA/-6/-8、CCL5/RANTES は CD4 陽性細胞数と、IFN- $\gamma$ 、IL-6、IP-10 は CD8 陽性細胞数と有意に相関した。また、HIV 感染白血球は非感染白血球と比較し、無刺激の IL-1RA/-8、IP-10、PDGF、RANTES 産生が有意に高かった。IRIS (免疫再構築症候群) の適切なマネジメント

・「IRIS 症例集」は 1 ページに 1 症例を記載するとともに、既報の症例報告を紹介する。クラリスロマイシン投与で IRIS マウスモデルの肺での炎症が顕著に軽減している。

#### 早期診断のための医療機関における検査促進

・受検の契機として自発的検査は約 4 割程度であった。COVID-19 の影響もあり保健所からの初診紹介率も低下傾向であった。また福岡市の各保健所での HIV 検査は単純計算すると 1 万人に 6 人程度であった。

### 4. 考察

#### 日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

・HIV にみられる日和見合併症の全国拠点病院調査を継続し、その頻度分布や経時変化を解析した。この数年の HIV 感染症および AIDS 患者数の新規の発生頻度は世界的に見るとゆるやかながら減少傾向に転じているが、わが国では増加し続けていた中で、やや減少傾向とも見える状況である。初発疾患としてのニューモシスチス肺炎の重要性や ART の早期導入が必ずしも予後を改善させるとは限らない可能性があることを明らかにした。ART の導入によって

HIV 感染者の予後が長期的に安定するようになり、HIV 感染者の悪性腫瘍の発生が問題となり、本研究が開始された。日本においても HIV 感染者での非指標悪性腫瘍は年々増加してきていることが明らかとなった。HIV 感染による影響は HIV に罹患してからある程度の期間を経て明らかになってくるものであり、長期的な推移を見ていく必要があると考えられる。発生腫瘍の分布は明らかに日本人の一般的な腫瘍頻度と異なっており、肺癌、肝臓癌、白血病、頭頸部癌、咽喉頭部腫瘍、肛門部癌、精巣・睾丸腫瘍が特徴的であった。肝臓癌は合併感染する C 型肝炎や B 型肝炎の影響が、肛門部癌などはヒトパピローマウイルスとの関連が示唆されているが、肺癌ではウイルス感染との関連は明らかになっていない。特に日本では白血病の罹患率が高いことが特徴であった。主要 8 疾患の年次別発生数で肺癌の急増が目立ってきていた。明確なデータはないが、HIV 感染者では喫煙などの肺癌の発生要因が高い可能性があり、今後 HIV 感染者の禁煙の促進は重要な課題になるものと思われる。また大腸癌は増加傾向で推移しており、今後の動向が重要と考えられた。一方で血液製剤による感染者の C 型肝炎ウイルス共感染によると推定される肝臓癌は、2009 年までは最頻疾患であったが、その後減少した。これについても今後の動向を見る必要があると考えられた。年齢を見ると 40 歳以上の年齢が高い患者での発症が主となっていた。また、悪性腫瘍の発見は HIV 患者診療が 1 年以上経過して発生することが大半であった。今後の HIV 診療では、抗ウイルス療法のコントロールや代謝系合併症などの注意にくわえて、悪性腫瘍の早期発見のための定期的なスクリーニングの実施が、一般の中高年者の外来以上に求められていくものと考えられた。

#### 日和見疾患の診断および治療法

・エイズ剖検例の解析結果は、この 10 年で CMV などの感染症の減少と、リンパ腫、カポジ肉腫、肺癌の増加が見られ、ART の時代においては悪性腫瘍の発症が予後に関連する重要な疾患であることが示唆された。

新たに開発した vIL6 抗体は IL6 受容体のリガンド部位に結合することで、IL6 過剰生産の効果を抑制し、HHV-8 関連 MCD の新たな治療薬の候補になりうる。

・非 AIDS 悪性腫瘍 (NADM) の検討では対象の大多数の症例が男性 (MSM) である点が limitation である。NADM として最も多い悪性腫瘍は結腸・直腸がんであった。施行された治療の詳細や生存率についての解析を現在行っているところである。

・HIV 患者における QFT-plus 培養上清の検討では、CD4/8 陽性細胞数に依存せず、無刺激下の産生が HIV 感染者と非感染者で同等なサイトカインが潜伏/活動性結核の鑑別に

有用であることが期待されるが、本研究結果からは、IL-2/5、MCP-1 の有用性が期待されるものだった。

#### IRIS (免疫再構築症候群) の適切なマネジメント

・「IRIS 症例集」は臨床現場で役立つ可能性がある。マクロライド系抗菌薬は、過剰な炎症反応を制御できること示唆された。

#### 早期診断のための医療機関における検査促進

・COVID-19 の影響により保健所での検査制限下での、STI 増加は今後注視していく必要があり、STI に起因した、HIV 検査の促進が重要になると考えられる。また保健所での HIV 検査率低下に伴い、幅広い啓発を行っていく必要があるとも考えられた。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

#### 日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

・1995 年より同様のアンケート調査を拠点病院に対して行っており、協力体制は構築されており、データは収集可能である。

#### 日和見疾患の診断および治療法

・剖検例調査、vIL6 抗体の解析など当初目的としていた研究成果が得られた。

・非 AIDS 悪性腫瘍に関して、237 人という比較的大規模の臨床的検討を開始できた。発生する癌種が多彩であり、非 HIV 患者とは異なる事を日本国内データとしても確認できた。

・QFT-plus に関する本研究成果は今年度に英文誌に掲載され、次なる研究計画である結核患者の CD4/8 陽性リンパ球数と QFT-Plus 残血漿中のサイトカイン値の解析も進んでいることから、研究計画は概ね順調に達成している。

#### IRIS (免疫再構築症候群) の適切なマネジメント

・「IRIS 症例集」を作成、配布の準備ができた。IRIS マウスモデルにおいてマクロライド系抗菌薬の効果が示せたことから計画を順調に遂行できている。

#### 早期診断のための医療機関における検査促進

・STI を端緒とする早期発見:受診判明契機を探ることで、どのようなことを念頭に置いていくかを考察するきっかけとなっている。また COVID-19 流行の保健所で低下により郵送検査等を推進するきっかけとなった。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

#### 日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

・これまでに、国レベルでの実態調査でかつ 20 年以上にわたる推移を検証した研究は世界的に行われていない。国際的、社会的にも非常に意義がある

### 日和見疾患の診断および治療法

・新たな vIL-6 抗体の開発はまだ多くの課題はあるものの、治療困難な希少疾患である HHV8 関連 MCD の新規治療薬になる可能性がある成果といえる。

・非 AIDS 悪性腫瘍は患者の高齢化に伴い急増する事が予想される。想定すべき癌種を明らかにする事は、今後のスクリーニング計画等を策定する上での重要なデータとなると考える。

・これまでに IFN- $\gamma$  以外のバイオマーカーで HIV 感染結核患者の診断に臨床応用されているものは見当たらない。そのため、本研究で新規のバイオマーカーおよびその結核病態におよぼす影響が明らかにされれば、HIV 結核診療に有益である。

### IRIS (免疫再構築症候群) の適切なマネジメント

・診療現場に IRIS の情報を提供できている。マクロライド系抗菌薬による IRIS 病態制御への応用へとつながる。

### 早期診断のための医療機関における検査促進

・未診断である HIV 感染者の早期発見に寄与し、感染拡大およびエイズ発症者を抑制する。

### 3) 今後の展望について

#### 日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

・研究結果を基に、HIV 感染症患者における日和見感染症や非指標悪性腫瘍のマネジメントにつながる。さらに、日本独自の特徴についても、世界に発信し、貢献することが可能となる。

#### 日和見疾患の診断および治療法

・引き続き、病理検体において、日和見感染症、悪性腫瘍の調査を行う。また、新たに開発した vIL6 抗体について、IL6 シグナルの抑制効果などを検討する。

・癌研究の結果を元に、今後の HIV 患者における癌スクリーニング法のマニュアル案の作成を目指したい。

・QFT-plus に関する次年度検討として、結核患者のリンパ球数とサイトカインの関係を明らかにすると同時に、そのサイトカインの結核肺病変における発現レベルと局在を明らかにする予定である。

#### IRIS (免疫再構築症候群) の適切なマネジメント

・今後も継続的に情報を診療現場へ提供する。マクロライド系抗菌薬による IRIS 病態制御の分子機序解明が期待される。

### 早期診断のための医療機関における検査促進

・HIV 感染と関連した STI からの早期発見、及び保健所検査の推進や郵送検査等の推進により HIV 早期診断へ寄与することができる。

## 6. 結論

### 日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

・1995 年から継続されている本邦で唯一の長期アンケートサーベイランスによる HIV 感染症に伴う日和見合併症・悪性腫瘍の全国調査である。蓄積されたデータにより、日本におけるエイズ日和見感染症の動向が明らかになっている。また、エイズ非指標悪性腫瘍の動向も同様に明らかになっており、日本に特有の頻度推移を示す癌腫の頻度も提示された。ART 治療の改善および HIV 感染症の予後改善に伴い、一般の高齢者医療に共通する社会的な問題も出てきている。また、悪性腫瘍においては日本人の生活スタイル・食事様式の変化（特に欧米化）により、癌腫によってはその発生頻度に変化してくる可能性もあり、継続的な長期調査が今後も強く望まれる。そのような観点からは本研究の本邦での位置づけは非常に重要なものである。

### 日和見疾患の診断および治療法

・エイズ剖検例において、日和見感染症、悪性腫瘍の頻度を明らかにした。また、新規 KSHV vIL6 抗体の標的エピトープを同定し、治療薬開発につながる成果を得た。

・非 AIDS 悪性腫瘍の内訳およびその臨床情報の収集を行った。最も多い悪性腫瘍は結腸・直腸がんであった。

・HIV 感染を含む免疫抑制状態で、結核診断に有用なバイオマーカーの候補として、QFT-plus 上清中の IL-2/5、MCP-1 が挙げられた。

### IRIS (免疫再構築症候群) の適切なマネジメント

・「IRIS 症例集」を作成、配布の準備が整った。マクロライド系抗菌薬は IRIS マウスモデルの病態制御に有効であることが明らかとなった。

### 早期診断のための医療機関における検査促進

・保健所での受検率および紹介率の低下を考慮すると、より一層の啓発活動および郵送検査を推し進めていく必要があると考えられた。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし

## 令和4年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

### 研究開発課題名：HIV感染症の根治治療に資する多階層基礎研究基盤の創出

課題管理番号：21fk0410039h0001

研究開発代表者：佐藤 佳（東京大学医科学研究所 教授）

研究開発分担者：竹内 理（京都大学医学研究科 教授）、宮川 敬（横浜市立大学医学部医学科 准教授）、白川 康太郎（京都大学医学研究科 助教）

#### 1. 研究目的

多剤併用療法（cART）の導入以降、HIV-1感染症の治療成績は改善したが、根治療法は未だ確立されていない。その主因は、(1) HIV-1感染を動物モデルで再現することが困難である；(2) 生体内における感染細胞の運命決定（ウイルスを持続産生するのか、潜伏感染化するのか、どのように再活性化するのか）を規定する要因と原理が不明である、の2点に集約される。申請者は、HIV-1感染ヒト化マウスという新規の感染動物モデルを作出し、主因(1)を解決した。HIV-1感染ヒト化マウスを用いた最先端のマルチオミクス解析の結果、生体内におけるHIV-1感染CD4T細胞は、ウイルス産生状態がヘテロな亜集団の集合であり、それぞれの感染細胞の運命・状態が異なることを見出した（Aso et al, Cell Reports, 2020\*）。さらに、cART治療HIV-1感染ヒト化マウスモデルの作出にも成功している。すなわち、上述の主因(2)を解析するための研究環境はすでに整っており、このモデル系を用いることにより、生体内におけるHIV-1の潜伏感染と再活性化の原理を解明することが可能であることを意味する。本研究では、ヒト化マウス、臨床検体、培養細胞系というさまざまな階層における先端研究に加え、大規模データのバイオインフォマティクス解析を融合させた学際的かつ多階層な研究体系により、HIV-1の複製、潜伏感染、再活性化、感染病態に関連する因子を多角的に描出・同定し、それを他の階層に敷衍させて発展的に展開し、HIV-1感染症の根治治療に資する基礎研究を展開することを目的とする。これまでのHIV-1/エイズ研究では、培養細胞系における宿主因子の研究、臨床検体から得られる知見、ヒト化マウスをはじめとした動物モデルから得られた知見は、それぞれ独立した研究体系で完結しており、HIV-1/エイズを多角的に捉える試みが乏しかった。本研究では、それぞれの分野の専門家が結集し、知見を融合し、培養細胞系から見出されたミクロな知見を

より高次的な階層で検証すること、また逆に、ヒト化マウスなどの動物モデルで見出されたマクロな知見を培養細胞系で解明することにより、それぞれの研究体系を融合させ、多階層かつ頑健な次世代のHIV-1/エイズ研究の基盤創出が成されることが期待できる。

#### 2. 研究方法

##### 研究開発項目1：動物モデルを用いたHIV-1の再活性化・潜伏感染と感染病態の解析

HIV-1感染ヒト化マウスで見出している、HIV-1産生レベルの不均一性を規定する宿主因子を、1細胞RNA-Seq解析によって同定する。また、HIV-1産生レベルの不均一性がウイルス側の要因で規定される可能性を検証するために、プロウイルスの挿入部位と全長配列を同時に解析することができるMIP-Seq解析を実施する。さらに、cART治療HIV-1感染マウス、および、cART治療を停止し、リバウンドした感染マウスより検体を取得し、先行研究（Aso et al, Cell Rep, 2020\*）と同様のマルチオミクス解析を実施し、生体内におけるHIV-1の再活性化と潜伏感染に関連する宿主因子とウイルス側の要因を解析する。ヒト化マウスの知見を、臨床検体を用いて検証し、見出した事象がHIV-1の再活性化や潜伏感染に与える影響を検証する（研究開発項目1-2：白川）。また、培養細胞系を用いて解析し、ヒト化マウスで見出した事象を再構築し、その分子メカニズムを解明する（研究開発項目1-3：竹内、宮川）。

##### 研究開発項目2：大規模ウイルス配列を用いた、ウイルスの流行動態と多様性の解析

公共データベースや、臨床検体から新規に取得されたウイルスの配列情報、ヒト遺伝子発現情報などを統合した独自のデータベースを構築する。流行株や薬剤耐性株のウイルス配列やヒト遺伝子発現情報から見出された事象を、ヒト化マウス（研究開発項目1）、培養細胞系（研究開発項目

3-6)、臨床検体(研究開発項目7)を用いて展開するそれぞれの研究にフィードバックする。また、逆に、それぞれの研究開発項目から見出された事象を、作成したデータベースに照らし合わせて検証し、見出した知見のウイルス学的意義の解釈の向上に努める。また、ここで構築したデータベースは、「エイズ対策実用化研究事業」の他の研究班と共有し、エイズ対策実用化研究全体の効率化・円滑化・活性化を図る。

### 研究開発項目 3-6 : HIV-1 の複製、再活性化、潜伏感染に関連する宿主因子の探索と機能解析

研究開発項目3(竹内)では、ヒトのRNA結合タンパク質のスクリーニングを、研究開発項目4(宮川)では、ウイルス・宿主タンパク質の複合体を対象としたスクリーニングを実施し、HIV-1の複製、再活性化、潜伏感染に関連する宿主因子を同定し、その因子の機能を解明する。研究開発項目5(佐藤)では、HIV-1の複製に関連する宿主因子とウイルス因子の機能解析を実施する。培養細胞系で得られた知見について、ヒト化マウスを用いた検証実験を実施し、同定した新規宿主因子が生体内におけるHIV-1の複製や再活性化、潜伏感染、感染病態発現に与える影響を評価する(研究開発項目6-1:佐藤、小柳)。また、臨床検体を用いて解析し、同定した因子がHIV-1の再活性化や潜伏感染に与える影響を検証する(研究開発項目6-2:白川)。

### 研究開発項目 7 : 臨床検体を用いた HIV-1 の再活性化・潜伏感染の解析

臨床検体を用い、未治療(viremic)、cART治療中、エリートコントローラーのHIV-1感染者よりCD4T細胞を単離し、再活性化刺激の有無の条件でRNA-Seq解析を実施し、潜伏感染、再活性化、cART治療での抑制、エリートコントロールに関連するヒト遺伝子の発現変動を網羅的に描出する。臨床検体のRNA-Seq解析で顕著な関連が見られた遺伝子、および、「2重蛍光レポーターHIV-1」の実験で同定した遺伝子が、生体内におけるHIV-1の潜伏感染や再活性化に関わる可能性について、ヒト化マウスを用いて解析し、見出した事象が、生体内におけるHIV-1の複製や、再活性化、潜伏感染、感染病態発現に与える影響を評価する(研究開発項目7-2:佐藤、小柳)。また、培養細胞系を用いて解析し、臨床検体で見出した事象を再構築し、その分子メカニズムを解明する(研究開発項目7-3:竹内、宮川)。

(倫理面への配慮)

＜人を対象とする医学系研究に関する倫理指針＞

本研究では、HIV感染者の臨床検体を用いるが、これらの検体は、京都大学病院へ検査目的で送付された検体の残余を用いる予定であり、被験者に対して研究によって新た

に危険が生ずることはない。これらの検体の研究への使用については、倫理審査委員会の承認をすでに得ている[課題名「造血管疾患における遺伝子異常・エピジェネティクス異常の網羅的解析研究」令和2年11月4日付で更新申請承認済み(承認番号G0697-16)]。

＜ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針＞

本研究は、ヒト遺伝子を対象とした次世代シーケンズ技術を駆使した解析を含むため、「個人識別符号」に該当する情報を取り扱う。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。なお、ヒト末梢血単核球の取得、および、本研究への使用については、東京大学医科学研究所倫理審査委員会の承認をすでに得ている(承認番号2019-55-0116「ウイルス感染にตอบสนองして発現するヒト遺伝子のトランスクリプトーム解析」)。

＜動物実験等の実施に関する基本指針＞

本研究では、ヒト化マウスモデルを用いた動物実験を実施する。遺伝子組換えマウスであるNOGマウス(ヒト化マウス作成のためのレシピエントマウス)の使用に際しては、カルタヘナ条約を遵守し、動物愛護法および3R(Replacement[代替], Reduction[削減], Refinement[改善])の精神に基づき、京都大学動物実験委員会の承認を得て実施する。NOGマウスの使用について、京都大学動物実験委員会の承認はすでに得ている(承認番号A16-3-3「HIV感染による細胞死とウイルス増殖メカニズムの解明」)。

ヒト化マウス作成のために使用するヒト胎児肝臓由来造血幹細胞は、研究協力者であるDong Sung An教授(米国・カリフォルニア大学ロサンゼルス校)より購入する。また、本試料は米国で提供者の同意のもと提供され、個人情報はずべて米国内で匿名化されている。そのため、ヘルシンキ宣言(ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則)の対象研究とはならない。本試料(ヒト化マウス作成のために使用するヒト胎児肝臓由来造血幹細胞)の使用について、京都大学倫理委員会の承認は既に得ている(承認番号第R0778-1号「免疫不全マウスへのヒト胎児由来血液幹細胞移植実験」)。

### 3. 研究結果

代表者・佐藤と分担者・小柳、竹内は、これまでに新規宿主因子であるRNA結合タンパク質N4BP1が、HIV-1の複製を強力に抑制することを明らかにしている(Yamasoba et al, Nat Microbiol, 2019)。この研究成果は、RNA結合タンパク質がHIV-1のRNAを標的とし、ウイルスの再活性化を阻害する役割を持つことを明らかにした世界初の成果

である。代表者・佐藤と分担者・小柳は、GFP 発現 HIV-1 感染ヒト化マウスに cART を持続投与することにより、潜伏感染状態を再現するための条件検討を進めている。分担者・竹内は、引き続き RNA 結合タンパク質に着目し、HIV-1 の複製を抑制するタンパク質の一群 (A1-A4 のファミリーを形成している) を見出した。その中でも因子 A1 が特に強く HIV-1 の複製を強力に抑制すること、同じ実験系においては N4BP1 よりもさらに強い機能を示すことを発見した。機能解析を進めた結果、因子 A1 の RNA 結合部位が HIV-1 の複製抑制効果に必須であることが明らかとなり、結合に寄与するアミノ酸部位を同定した。また、因子 A1 が HIV-1 のウイルス RNA に直接結合することも分かった。現在、A1 が結合するウイルス RNA の配列の同定、結合後に HIV-1 の複製を抑制する機序の解析を進めており、手がかりを得つつある。

分担者・宮川は、ウイルス-宿主タンパク質相互作用解析法の新規開発および HIV 複製環における候補因子の機能解析を行った。今年度は AlphaScreen 法や BRET 法を用いて宿主リン酸化酵素 TBK1 や膜タンパク質 MAL が内因性免疫応答の一部として働くことで HIV-1 複製を制御する新規メカニズムを明らかにした。

分担者・白川は、2 重蛍光レポーター HIV-1 を感染させた Jurkat 細胞から潜伏感染細胞を分離し CRISPR スクリーニングを行った。FDR 0.05 未満となった 4 遺伝子のノックアウトにより GFP の検出およびウイルス蛋白の発現を確認でき、そのメカニズムの検討、および、関連する低分子化合物の再活性化能の確認を進めている。

また、本年度は、代表者・佐藤が教授に、分担者・宮川が准教授にそれぞれ昇進した。また、若手研究者枠で登用していた伊東が、東京大学医科学研究所助教に着任・昇進した。

#### 4. 考察

分担者・竹内は、HIV-1 の複製を抑制する新規の宿主 RNA 結合タンパク質 A1 を同定している。この RNA 結合タンパク質 A1 によるウイルス複製制御の機序が明らかになれば、A1 の発現上昇誘導、あるいは、この A1 が結合するウイルス RNA 配列に対して核酸医薬などを用いて直接的に modify することで新規の HIV-1 治療薬につながると期待できる。また、予想される機序からは HIV-1 以外のウイルスにおいても複製を抑制する可能性があり、引き続き解析を進める。次年度は、上記のメカニズムの解明をさらに進めるとともに、同様の RNA 結合部位をもつ RNA 結合タンパク質を含め、HIV-1 複製抑制に寄与する他の RNA 結合タンパク質の検索を行う。HIV-1 感染ヒト末梢血検体において

因子 A1 の発現量と臨床経過との相関の検討も加える。

分担者・宮川は、AlphaScreen 法や BRET 法を用いたウイルス-宿主タンパク質相互作用解析法の新規開発および HIV 複製環における候補因子の機能解析によって、宿主リン酸化酵素 TBK1 や膜タンパク質 MAL が、内因性免疫応答の一部として働くことで HIV-1 複製を制御する新規メカニズムを明らかにした。これらのタンパク質の発現制御が可能な薬剤を探索・同定することにより、新たな HIV-1 複製制御法の開発に繋がる可能性があると考ええる。

分担者・白川は、HIV-1 の潜伏化に関与する 4 つの新規宿主遺伝子・タンパク質の同定に成功した。これらのタンパク質の発現や機能を制御することが可能な薬剤を探索・同定することにより、新たな HIV-1 感染症治療法の開発に繋がる可能性があると考ええる。

以上のように、HIV-1 の複製や潜伏化、再活性化に関与する可能性がある因子が複数同定されつつある。臨床的意義を考慮するためにも、cART 治療患者の CD4T 細胞におけるこれらの遺伝子の発現レベルの情報は重要になると考え、現在、代表者・佐藤は、分担者・白川が収集を進める臨床検体を用いた RNA-sequencing 解析の準備を進めている。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

2 年度目の中途ではあるが、すでに一定の成果がでており、また、HIV-1 の複製や潜伏化、再活性化に関与する可能性がある因子が複数同定されつつある。当初の計画に沿って、概ね順調に進行している。また、8 月 23 日には、京都において、オンサイトでの研究班会議を開催した。それぞれのプロジェクトの相互理解、および、班内共同研究も活発に進行している。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV-1 の複製や潜伏化、再活性化に関わる可能性がある宿主因子が複数同定されつつあり、そのうちの一部はすでに学術論文として発表している。また、分担者・白川は、成果の一部について特許申請も進めている。これらの成果は、学術的および社会的観点からも、国際的に価値のある研究成果となると考えられる。

##### 3) 今後の展望について

8 月 23 日に京都で開催した研究班会議により、班内連携が加速化した。今後はより連携を深め、HIV-1 の複製や潜伏化、再活性化に関わる原理の解明を通し、エイズ根治に資する研究を進める。

## 6. 結論

それぞれの班員によって、HIV-1 の複製や潜伏化、再活性化に関わる可能性がある宿主因子が複数同定されつつあり、そのうちの一部はすでに学術論文として発表している。また、今後の研究の基礎となる情報として、cART 治療患者の CD4T 細胞における遺伝子情報の取得の準備も進めて

いる。円滑かつ有効な融合研究の展開によって、エイズ根治に資する研究を進めていく。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）（太字）

分担者・白川は、成果の一部（新規に同定した、HIV-1 の潜伏化を制御しうる遺伝子群）について、特許の申請も進めている。

別紙

## 研究発表

### 研究開発代表者

#### 佐藤 佳

- 1) Kei Sato\*. The true nature of viruses elucidated by Systems Virology. *Front. Virol.* in press. doi: 10.3389/fviro.2021.808865
- 2) Characteristics of HIV-1-infected cells in a humanized mouse model. Kei Sato. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京 (品川) /オンライン (ハイブリッド開催), 2021 年 11 月 21 日. 国内, 口頭.

### 研究開発分担者

#### 竹内 理

- 1) Antiviral innate immunity targeting RNA. Osamu Takeuchi, *European Congress Immunology (ECI) 2021*, 2021/9/1, 海外 (Online), 口頭.
- 2) mRNA 分解による免疫制御と疾患. 竹内理. 第 36 回 Wako ワークショップ, 2021/11/16, 国内, 口頭
- 3) Manipulation of Regnase-1 mRNA stability by antisense oligonucleotides alleviates inflammatory responses in pulmonary and autoimmune diseases, Ka Man Tse, Xiaotong Cui, Alexis Vandenbon, Keiko Yasuda, Takuya Uehata, Ayuko Sato, Tohru Tsujimura, Masanori Yoshinaga, Tatsusada Okuno, Yoshinari Nakatsuka, Osamu Takeuchi, *KAI International Meeting 2021*, 2021/6/4, 海外(Online), 口頭.

#### 宮川 敬

- 1) Miyakawa K, Nishi M, Jeremiah SS, Morikawa Y and Ryo A. MAL Inhibits the Production of HIV-1 Particles by Sequestering Gag to Intracellular Endosomal Compartments. *Front.Virol.* 2022, 2, 836125. doi: 10.3389/fviro.2022.836125
- 2) Jeremiah SS, Miyakawa K, Matsunaga S, Nishi M, Kudoh A, Takaoka A, Sawasaki T and Ryo A. Cleavage of TANK-Binding Kinase 1 by HIV-1 Protease Triggers Viral Innate Immune Evasion. *Front. Microbiol.* 2021, 12, 643407. doi: 10.3389/fmicb.2021.643407
- 3) ウイルス-宿主タンパク質相互作用解析とその応用. 宮川敬, 梁明秀, 第 35 回日本エイズ学会学術集会, 2021/11/22, 国内, 口頭.

#### 白川 康太郎

- 1) Molecular Mechanisms How HIV-1 Latency is Established and Maintained. Kotaro Shirakawa. 第 22 回熊本エイズセミナー, 2021/10/19, 国内, 口頭.
- 2) HIV-1 潜伏感染の成立と維持に関する分子機構. 白川康太郎. 第 35 回日本エイズ学会総会・学術集会, 2021/11/22, 国内, 口頭.

## 令和4年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

### 研究開発課題名：免疫学的リンパ組織解析に基づく HIV 感染症治癒戦略の構築

課題管理番号：21fk0410040h0001

研究開発代表者：山本 拓也（医薬基盤・健康・栄養研究所 免疫老化プロジェクト プロジェクトリーダー）

研究開発分担者：滝口 雅文（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター シニア教授）、佐藤 賢文（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 教授）

#### 1. 研究目的

HIV-1 感染者に対する多剤併用療法(cART)の確立により、HIV-1 感染症は慢性疾患のひとつとなったが、cART 治療のみでは治癒に至っていない。HIV-1 治癒実現のためには潜伏感染細胞を再活性化させ、細胞変性効果(CPE)による感染細胞死を誘導すること、抗 HIV-1 免疫反応の強力な活性化を誘導することのそれぞれの重要性が示唆されている(Nat Rev Immunol.2020 Aug;20(8):471-482.)。しかし現行の治療法のみでは、両者を同時に誘導することは難しい状況である。

潜伏感染細胞排除に向けたこれまでの多くの研究は血液を用いた研究であったが、実際 cART 治療下で潜伏感染細胞が局在していると考えられているのはリンパ組織である。つまり、このような組織におけるウイルス感染細胞-宿主免疫細胞間の相互関係を理解することが、cART 治療下におけるウイルス潜伏感染細胞の排除に繋がるような新たな知見が得られる可能性が高いと考えられる。

その上で本研究班は、近年ヒト及びサル由来リンパ組織解析を通じて、胚中心 Germinal Center に存在する CD8T 細胞のうち、特に CXCR5 陽性 CCR7 陰性濾胞 CD8T 細胞(fCD8 T 細胞)の慢性期における蓄積増加が、ウイルス制御に重要である可能性が示されたことに特に着目している(Sci Transl Med.2017 9(373); J Clin Invest.2018 128(5),2089-2103.)。これら研究をきっかけとして、世界的にみても改めて組織レベルでの CD8 T 細胞機能解析の重要性に注目が集まっているが、未だにこの fCD8 T 細胞の量的、質的な違いが、潜伏感染細胞制御、あるいは cART 中断後の血中ウイルス量変化に影響しているか否かの直接的証明はなされていない。

そこで本研究では、我々が世界に先駆けて確立した SIV 慢性感染カニクイザルの血中 SIV 量を検出限界以下で長期間制御する cART プロトコルを用いて、SIV 慢性感染 cART モデルにおける組織レベルでのウイルス感染細胞-

宿主免疫細胞間の相互解析を行い、潜伏感染細胞排除につながる組織中抗原特異的 fCD8 T 細胞反応の全容を明らかにすることを目的とする。さらには、これら fCD8 T 細胞反応を血液中でモニタリングできる特定の細胞集団(ここでは便宜的に peripheral fCD8 T 細胞(pfCD8 T 細胞)とする)を見出し、pfCD8 T 細胞機能解析に基づく臨床応用可能な血中免疫サロゲートマーカーの同定することを目指す。

#### 2. 研究方法

まず初めに、リンパ組織における抗原特異的 fCD8 T 細胞とウイルス感染細胞制御との関連性を明らかにするために、SIV 慢性感染期に cART 治療を開始したサル由来リンパ節を用いて実験を行った(治療期間は全体で約 27 週間となっている)。感染前、慢性感染期 cART 治療前、cART 治療下、cART 中断後の 4 つのタイムポイントからそれぞれ採材したリンパ節より細胞を調製し、SIV Gag タンパク質に対するオーバーラッピングペプチドにより刺激した後、ハイパラメーターフローサイトメーターにより SIV Gag 抗原特異的 fCD8 T 細胞並びに CXCR5 陰性の SIV Gag 抗原特異的 non-fCD8 T 細胞それぞれの頻度を調べた。加えてそれら細胞をそれぞれセルソーターにより分取して、Single cell RNAseq(scRNAseq)解析用サンプルとして調製した。

また、リンパ節中の CXCR5 陽性濾胞性 T 細胞(Tfh 細胞)、CXCR5 陰性 non-Tfh 細胞をそれぞれ分取し、DNA/RNA の抽出を行った。RNA を用いた解析に関しては、qRT-PCR による SIV gag RNA 量の定量を行った。DNA を用いた解析に関しては、SIV プロウイルスを測定する予定であるが、本年度はまずその定量法の確立を進めており、方法論が確立した時点で順次解析を進めていく。

最後に fCD8 T 細胞動態を血中でモニタリング可能なバ

バイオマーカーを探索するため、まず非感染サルよりリンパ組織と血液を採取した。これらサンプルから CXCR5 陽性細胞をそれぞれ分取し、血液・組織間で同様の表現系を示す細胞集団を同定する目的で scRNA 解析による RNA 発現プロファイルを行った。これらサルで得られた結果を最終的にヒト検体でも検証する予定のため、本年度は並行してヒト臨床検体の採取を進めている。

(倫理面への配慮)

遵守すべき研究に関係する指針を遵守し、計画を進めている。試料提供者には、研究実施機関の倫理審査委員会で承認された手順に従い、研究内容を説明した後で同意を得た場合にのみ、試料の提供を得ている。国立国際医療研究センターの患者の血液を用いる分に関しては、対象患者に対して、免疫学的解析・ウイルス学的解析・臨床経過解析を行うことを説明し、国立国際医療研究センター倫理委員会で承認された同意文書に署名していただいている。

### 3. 研究結果

SIV 感染後の経時的な解析より、リンパ節中の Tfh 細胞は慢性感染期に蓄積し、cART 治療により減少した。さらに cART 治療下において、これら Tfh 細胞における SIV gag RNA 量は、その他細胞集団と比較して有意に高かった。この結果はこれまでにヒト臨床検体やアカゲザル SIV 感染モデルでの報告と類似しており、我々のカニクイザルを用いたモデルにおいても同様の結果となることを改めて示すことができた。

次に cART 治療下の Tfh 細胞における SIV gag RNA 量が、cART 治療中断後の血中ウイルス量と相関するか否かについて検証したが、結果として相関関係を見出すことはできなかった。一方で、cART 治療中断後の血中ウイルス量は、cART 治療前の血中ウイルス量と相関していた。

SIV 潜伏感染細胞数の定量に関しては、まず実験系を確立するための予備的検討として、未治療のサル個体で低ウイルス血症を示すエリートコントローラー個体のリンパ節を用いて CD4 T 細胞をソーティングし、Tfh 細胞とそれ以外の記憶 CD4 T 細胞に分けて解析を行った。それらサンプルを用いて、量的評価をデジタル PCR、質的評価を sgPCR とウイルス全長シーケンズ法で解析し、Tfh 細胞において完全長プロウイルスが多く存在する事が示された。

次に cART 治療下の SIV Gag 抗原特異的 fCD8 T 細胞と Tfh 細胞中の SIV gag RNA 量の関係性を検討した。結果として、SIV Gag 抗原特異的 fCD8 T 細胞の頻度が多いほど、Tfh 細胞中の SIV gag RNA 量が低く抑えられて

いることが見出された。このことから、SIV Gag 抗原特異的 fCD8 T 細胞が潜伏感染細胞制御に寄与することが示唆された。

他方、fCD8 T 細胞の血中バイオマーカーの探索研究に関して、まず最小限共通に用いることの出来るマーカーとして CXCR5 を選択し、血液、リンパ節からそれぞれ CXCR5 陽性細胞分画を分取し、scRNAseq 解析を行った。RNA 発現プロファイルの結果を元に、さらに機械学習的手法をも用いてクラスタリング解析を行い、リンパ組織中 fCD8 T 細胞と血中 CXCR5 陽性 fCD8 T 細胞で共通して発現が上昇する遺伝子を探し、結果として 14 種類の候補遺伝子を選択した。この 14 候補遺伝子それぞれの細胞集団をつなぐより詳細なバイオマーカー候補であるとして、現在フローサイトメトリーによるタンパク質レベルでの発現解析を行い、最終的な pfCD8 T 細胞の同定を試みる。

またサル実験と並行して行なっているヒト臨床検体の採取状況に関しては、cART 治療患者 (2 年間以上治療している患者で、治療中 pVL の検出が認められない) 111 名の内、protective epitope に対して治療前後のいずれかで ELISPOT アッセイで特異的 T 細胞の反応がみられた 78 名を解析した。17 種類の protective epitope のうち、cART 治療後に 1 つ以上のエピトープに陽性反応を示した患者は 65 名 (83%) であった。これらのサンプルは、今後 pfCD8 T 細胞研究の対象になる予定である。

### 4. 考察

我々のグループを含めた先行研究では、cART 治療下においてリンパ組織中の Tfh 細胞が主要な潜伏感染細胞集団であることが明らかになっている。今回、約 27 週間の cART 治療のみでは血中ウイルス量は検出限界以下に抑えられるものの、Tfh 細胞における RNA 量を検出限界以下まで下げることができた個体は存在しなかった。

その上で本研究では、新たに cART 治療下における Tfh 細胞の SIV gag RNA 量と cART 治療中断後の血中ウイルス量の相関を解析し、両者に相関関係が見えなかったことを示した。一方で cART 中断後の血中ウイルス量は、cART 治療前と同等のレベルまでリバウンドして上昇することが明らかになった。このことは、ウイルスが潜伏感染した Tfh 細胞をリンパ組織中で完全に排除することができない場合、結果的に cART 治療前の状態に戻ってしまうということだと理解できる。

ただ重要なこととして、cART 治療下において SIV Gag 抗原特異的 fCD8 T 細胞の頻度と Tfh 中の SIV gag RNA

量に逆相関の関係性が見出されたことが挙げられる。つまりより強力な fCD8 T 細胞反応を誘導することができれば、リンパ組織における潜伏感染細胞排除への道が開ける可能性は少なからずあると考えられる。ただし、SIV Gag 抗原特異的 fCD8 T 細胞反応の大小に関わらず、全ての個体で cART 治療下で SIV *gag* RNA が Tfh 細胞中で検出されたことから、約 27 週間の cART 治療のみでは CD4 count は改善されるものの、元々個体が持つ免疫応答能まで改善することは難しいことを示唆しているかもしれない。つまり、リンパ組織においてより効率的に潜伏感染 Tfh 細胞を排除するためには、cART 治療に加えて SIV Gag 抗原特異的 fCD8 T 細胞反応をより強力に誘導する新しい治療法が必要があると考えられる。そのためにも、本研究班では今後も fCD8 T 細胞による免疫反応と潜伏感染細胞排除機構に関わる、より詳細な分子メカニズムの解明を進めたいと考えている。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

これまでプロジェクトは計画通りに進行している。

本研究における柱のひとつである SIV 慢性感染サルへの cART 治療に伴う経時的な検体採取と、それらを用いた SIV Gag 抗原特異的 fCD8 T 細胞のソーティングは既に終了しており、現在は scRNAseq 解析の段階に進んでいる。また Tfh 細胞、non-Tfh 細胞におけるデジタル PCR を用いた潜伏感染細胞の量的評価、並びに sgPCR とウイルス全長シーケンスによる質的評価系も整ったため、実際の検体を用いて解析を開始したところである。

これら両者の結果を合わせることで、今後 fCD8 T 細胞の分子レベルでの機能制御機構と潜伏感染排除機構の関連性を見出ししていきたい。

並行して fCD8 T 細胞の血中バイオマーカー探索についても既にバイオマーカー候補となり得る遺伝子をピックアップしており、今後はハイパラメーターフローサイトメーターによる解析を順次進めていく予定である。

以上、当初の計画通りにプロジェクトは良好に進行していると考えている。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

cART 治療下では、特にリンパ組織中の Tfh 細胞領域に潜伏感染細胞は集積するという報告を踏まえると、これら組織中のウイルス感染細胞-宿主免疫細胞間の相互関係を解明することが、HIV の治癒には重要であると考えられる。

ただ世界的にみても、これまで組織レベルでの解析で中

心となってきたのは、潜伏感染細胞の同定を目的とするウイルス感染細胞側の解析であったと考えられる。実際、申請者もこれまでに、HIV/SIV/SHIV 感染下における Tfh 細胞解析を軸として血中、組織中潜伏感染細胞の評価を行ってきた。(Yamamoto, et al, Sci Transl Med.2015; Hataye, et al. Cell Host Microbe.2019.)。一方、宿主免疫細胞側の組織レベルでの解析に関しては、前述の通り例えば抗原特異的 fCD8 T 細胞の量的、質的な違いが、潜伏感染細胞制御、あるいは cART 中断後の血中ウイルス量変化に影響しているか否かの直接的証明は未だなされていなかった。

これら背景を踏まえて、本研究班では、独自に確立した SIV 慢性感染 cART 治療モデルを用いて、リンパ組織中の fCD8 T 細胞を軸とする免疫応答とそれに伴う潜伏感染細胞排除機構を経時的に検証していくことを目的としている。このような研究を行えるグループは世界的にみても稀有であることは明らかであり、本研究班で得られる研究成果の意義は非常に高いものであると考えている。

### 3) 今後の展望について

現在までのところ、SIV Gag 抗原特異的 fCD8 T 細胞が、cART 治療下においてウイルス潜伏感染細胞の制御に寄与していることを示す結果が得られつつある。さらに今後の解析により、ウイルス潜伏感染制御に寄与する遺伝子プロファイルが明らかになっていくことで、fCD8 T 細胞の潜伏感染細胞排除における役割についての直接的証明の手がかりが得られるかもしれない。その上で本研究班で見出される知見から、将来的にどのような免疫反応を誘導できれば HIV の治癒に近づくのかという、新しい免疫療法の方向性を見出す一助となることを期待している。

加えてリンパ組織の解析により新しい免疫療法の手がかりを得られたのちに、実際にヒトへの臨床応用を考えた場合、新たな治療の効果を検証するために毎回リンパ組織を採取して解析を行うことは現実的であるとは考えられない。そのためリンパ組織中の fCD8 T 細胞反応を血液中でモニタリングできるような免疫サロゲートマーカーの同定はやはり必須であると考えられる。引き続き pfCD8T 細胞の探索研究も進めていく。

以上、本研究班では今後もサルモデルを用いた「免疫学的リンパ組織解析」を発展させていく。ウイルス感染細胞-宿主免疫細胞間の相互関係を明らかにし、その成果をもとにヒトでの HIV 感染症治癒戦略を構築することができれば、全く新しいエイズ根治療法の創出へと繋がる基盤的研究となることが期待される。

## 6. 結論

本研究により、SIV Gag 特異的 fCD8 T 細胞がウイルス潜伏感染細胞制御に寄与していることが示唆された。また fCD8 T 細胞反応を血液で評価するための pfCD8T 細胞集団の同定に向けた免疫サロゲートマーカー候補遺伝子別紙

### 研究発表

#### 研究開発代表者

##### 山本拓也

原著論文による発表

欧文

- 1) Tomiyama T, Yamamoto T\*, Takahama S, Toshima T, Itoh S, Harada N, Shimokawa M, Okuzaki D, Mori M, Yoshizumi T. Up-regulated LRRN2 expression as a marker for graft quality in living donor liver transplantation. *Hepatology Commun.* 2022 Jul 27.
- 2) Nogimori, T., Sugawara, Y., Higashiguchi, M., Murakami, H., Akita, H., Takahama, S., Tanaka, S., and Yamamoto T\*. A 31-parameter panel for comprehensive immunophenotyping of multiple immune cells in human peripheral blood mononuclear cells. *Cytometry A.* 99(9):893-898, 2021 Aug 6.
- 3) Okamura T, Shimizu Y, Asaka MN, Kanuma T, Tsujimura Y, Yamamoto T, Matsuo K, Yasutomi Y. Long-term protective immunity induced by an adjuvant-containing live-attenuated AIDS virus. *NPJ Vaccines.* 2021 Oct 22;6(1):124.

#### 研究開発分担者

##### 滝口 雅文

特になし

##### 佐藤 賢文

原著論文による発表

欧文

- 1) Katsuya, H., Cook, L., Rowan, AG., Melamed, A., Turpin, J., Ito, J., Islam, S., Miyazato, P., Tan, B., Matsuo, M., Miyakawa, T., Nakata, H., Matsushita, S., Taylor, GP., Bangham, CRM., Kimura, S., and Satou, Y\*, Clonality of HIV-1 and HTLV-1 infected cells in naturally coinfecting individuals. *J. Infect. Dis.* 225(2):317-326, 2022.
- 2) Matsuda, K., Islam, S., Tsuchiya, K., Hattori, S., Tan, B., Katsuya, H., Miyazato, P., Matsuo, M., Sugata, K., Nicole, S., Delino1, Gatanaga, H., Oka, S., Kazuhisa, Y., Matsushita, S., Mitsuya, H., Satou, Y\*, and Maeda K\*. A widely distributed HIV-1 provirus elimination assay to evaluate latency-reversing agents in vitro. *Cell Reports Methods.* 1(8):100122, 2021

14 種類を選定した。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）（太字）

知的所有権の出願・取得は現在のところ予定していない。

## 令和4年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

### 研究開発課題名：HIV 多機能分子が制御する新規感染機構の根幹構造の解明

課題管理番号：21fk0410041h0002

研究開発代表者：増田 貴夫（東京医科歯科大学医学部 准教授）

研究開発分担者：小谷 治（国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター 主任研究官）、鈴木 陽一（大阪医科薬科大学医学部 講師）、河合 剛太（千葉工業大先進工学部 教授）、芳田 剛（国立感染症研究所安全実験管理部 主任研究官）

#### 1. 研究目的

HIV の体内からの完全排除を困難にしているのは、持続・潜伏感染細胞集団の存在であり、逆転写酵素（RT）とインテグラーゼ（IN）による HIV ゲノムの「逆転写」と染色体「組み込み」が起点となり形成される。「逆転写」と「組み込み」を効果的に阻止する新たな阻害標的の探索・同定は、この細胞集団の形成を阻止し、AIDS 発症阻止や機能的治癒・根治法を開発するための必須課題の一つと考える。本研究では、HIV 多機能分子として IN の前駆体である Pol 前駆体タンパク質と転写開始点近傍の RNA（5'UTR）機能・構造研究を展開し、HIV ゲノムの転写、翻訳、逆転写、組み込みといった一連の複製機構に関する新規コンセプトの提示と創薬研究展開に向けた分子構造基盤情報の取得を目的とする。

#### 2. 研究方法

##### [柱 1] HIV Pol 前駆体の分子・構造生物学研究

(i) 増田は、RT と IN 融合したタンパク質(RT-IN)の発現と精製及び機能解析する。Pol 前駆体の機能制御部位を同定するためのリコンビナント蛋白質 (RT-IN) 発現・精製・活性測定系を構築し、小谷の提供する Pol 前駆体相互作用部位予測情報を取り入れて、代表者らが独自に確立した無細胞アッセイ系と変異導入解析を用いて IN 未知機能制御部位を同定すると共に、クライオ電顕構造解析（研究協力者：藤吉好則、東京医科歯科大）を進める。(ii) 小谷は RT-IN モデルの精度を向上させるために、AI 駆動型タンパク質構造予プログラム Alphafold2 を用いて、RT と RT-IN モデルを構築する。さらに溶液中の準安定構造を構築するために、それらのモデルを用いて分子動力学 (MD) シミュレーションを実施する。(iii) 鈴木は、HIV-1 感染細胞において RyDEN を介在して Gag-Pol フレームシフトとウイルス複製を制御する因子を質量分析とウイルス学的手法により同定を試み、フレームシフト制御因子が認識する RNA モチーフを決定し、フレームシフト阻害

複合体の構造基盤情報を得る。また、フレームシフトを阻害する化合物の探索を進め、それらの抗 HIV 活性を見るときともに、既存の抗 HIV 薬との併用効果を *in vitro* で調べる。

##### [柱 2] HIV 5'UTR の分子・構造生物学研究

(i) 河合は、5'末端にキャップ構造の骨格をもつ 3 種類の 5'UTR RNA を調製し、NMR 法による立体構造解析および Tm 値の測定などを行い、5'末端の G 残基数と 5'UTR の構造・機能との関係を明らかにする。また、ゲノム RNA の 5'UTR 領域に対応する RNA 断片およびそれに相補的な DNA 断片と逆転写酵素 (RT) との複合体を調製し、その状態での RNA の立体構造を NMR 法によって明らかにする。(ii) 芳田は、HIV 転写開始点領域の変異体を作成し、レンチウイルスベクター発現系を用いたリバースジェネティック解析を遂行し、細胞内で発現されるウイルス RNA の転写開始点の違いによるウイルス RNA の機能的分業を調べる実験系を確立する。また、CRISPR/Cas9 ライブラリーによる RNA 機能分業に関与する宿主因子の探索スクリーニング系を確立し、ウイルス RNA の機能的分業化に関与する新規宿主因子の同定を試みる。

(倫理面への配慮)

該当なし。

#### 3. 研究結果

[柱 1] HIV Pol 前駆体の分子・構造生物学研究の成果：HIV Pol 前駆体の分子構造生物学研究の基盤構築を目的とし、研究開発代表の増田は、Pol 前駆体の構造・機能活性を評価するための研究基盤を構築した。大腸菌発現系によるリコンビナント蛋白質 (RT-IN) を用いた機能活性解析結果より、インテグラーゼ (IN) との融合による逆転写酵素 (RT) の低濃度 dNTP での逆転写酵素活性の優位な増強効果を確認した。また、IN 融合による逆転写酵素阻害剤に対する抵抗性が優位に変化する結果を得た。以

上、Pol 前駆体を介した IN の逆転写過程での直接的機能を示す新規知見と考えられる。分担研究者の小谷は AlphaFold2 と MD シミュレーションを併用して構築した RT と RT-IN 準安定構造を比較した。その結果、RT-IN は、RT-finger と thumb ドメイン間に新たに水素結合を形成した。さらに IN 融合状態下では RT の酵素活性機能部位の構造ゆらぎの変化を確認した。分担研究者の鈴木は、HIV-1 Gag-Pol 発現の際に起こるリボソームフレームシフト (Programmed -1 ribosomal frameshift ; -1PRF) の効率を定量的に検出できる細胞系を樹立した。そして、RyDEN 変異体のトランスフェクション実験によって -1PRF の阻害に必要な RyDEN の領域を決定した。また、その細胞株を用いて、フレームシフトに影響を及ぼす低分子化合物のスクリーニング解析をおこない、Hsp90 阻害剤ならびに STAT3 阻害剤がそれぞれ -1PRF 効率を低下または促進することを見出した。

[柱 2] HIV 5'UTR の分子・構造生物学研究の成果 : 5'UTR 分子構造生物学研究では、分担研究者の河合は増田と共同で、HIV-1 の転写開始点の違いが 5'UTR 構造に及ぼす構造学的影響についての研究成果を論文発表した。また、キャップアナログ存在下での転写反応によって GpppG 構造を持つ RNA を合成し、その熱融解を UV 吸収によって観測することによって、5'末端が GpppG および GpG である RNA の融解温度がほぼ同じであること、および GpppGG および GGG である RNA の融解温度がほぼ同じであることを示すデータを得た。また、増田により調製された逆転写酵素を用いてモデル系による予備実験を行い、DNA の伸長が起こることを確認した。分担研究者の芳田はリバースジェネティクス法を用い、HIV-1 の転写開始点として高度に保存されている GGG 配列が「ゲノムのパッケージング」と「逆転写」に与える影響を解析した。結果、転写開始点の 3 番目の G から転写された RNA が、1・2 番目の G から転写された RNA よりも優先的にウイルス粒子にパッケージングされることを見いだした。さらに GGG 配列を AAA に置換した場合も感染性を有し、感染後のプロウイルス配列が GAA、GGA に変化している物があることを見いだした。本事実実は 5'LTR (AAA : 置換) と 3'LTR (GGG : 野生型) の配列が、逆転写を経て混在する可能性を示唆している。

#### 4. 考察

[柱 1] HIV Pol 前駆体の分子・構造生物学研究

HIV の RT-IN が示す RDDP 活性は、活性化 T 細胞内環境の dNTP 濃度 (1 ~ 10 $\mu$ M) でその優位性が顕著とな

ることから生理学的意義を有するものと考えられる。また、RT-IN のインシリコ構造解析結果からも IN との融合状態が RT の酵素活性中心および dNTP 結合部位近傍の構造変化をもたらすことも確認された。以上より、IN が融合することによる RT の機能構造相関が示され、IN の逆転写過程での関与としてシスアロステリック効果を確認することができたと考える。Pol 前駆体の細胞内発現制御に関しては、HIV-1 のフレームシフト阻害を引き起こす RyDEN の領域は、他の細胞性因子が会合する領域であると考えられることから、RyDEN による -1PRF 機構の阻害は、別の因子との相互作用によって発揮される可能性が示された。また、化合物スクリーニングで、Hsp90 や STAT3 の阻害剤が -1PRF に影響を及ぼすことが明らかとなり、Pol 前駆体細胞内発現制御における役割について調べていく必要があるが、HIV 持続感染細胞の新たな HIV 制御法への展開が期待される。

[柱 2] HIV 5'UTR の分子・構造生物学研究

5'末端のキャップ構造 (m<sup>7</sup>GpppG) を G 残基に置き換えた RNA によって G の数の違いが構造に与える影響を解析し、HIV の転写開始点とその後のウイルス RNA の運命を規定する仲介分子としての構造基盤を得た。さらに、これまでの予備的な解析により、キャップ構造を持つ RNA でも同じ性質を持つことが示唆された。細胞内ウイルス複製解析から、HIV RNA の転写開始点により制御される 5'末端の塩基が G 1 個の RNA が優先的にパッケージングされることを確認した。本研究成果は、5'UTR 構造解析結果と合わせて機能構造相関を示唆する。一方で逆転写過程でのファーストストランドトランスファー後に伸長点のミスマッチを許容する結果も得られ、このメカニズム解明は「HIV の易変異性」の解明へとつながる可能性があると考えられた。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

HIV Pol 前駆体および 5'UTR の各分担課題いずれも順調に研究基盤が構築され、新たな知見が得られている。また、分担研究者間での研究協力体制も強化されており、本研究の目的は、概ね計画通り達成されている。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 複製におけるウイルスゲノム変換機構を Pol 前駆体と転写開始点に着目し展開する研究は HIV 感染機構に関するこれまでに類を見ない新たなコンセプトを形成し、国際的に独創性が高く、学術的貢献が期待される。さら

に RT-IN と 5'UTR の多機能発現を規定する根幹構造は、現行の抗 HIV 創薬のアンメットニーズに応えるべく、単剤で高い耐性変異バリアを有し、持続・潜伏感染細胞の拡大阻止と消滅に貢献する新薬開発研究への展開の基盤構築は、社会的意義も高い。

### 3) 今後の展望について

HIV IN の逆転写過程での役割と 5'UTR の構造がウイルスゲノムのパッケージングを規定する分子構造基盤を提示することができたが、今後は HIV ゲノム複製の根幹をなす逆転写過程での意義と分子・構造基盤の解明に向け、本研究班の[柱 1]と[柱 2]の各分担課題の円滑な遂行と両者の有機的連携をさらに強化する。HIV の複製機構を核酸とタンパク質の両サイドからの個々のアプローチに加え、両者の複合体としての機能と根幹構造の決定にむけ

新たな展開が期待される。

## 6. 結論

HIV の逆転写過程において Pol 前駆体 (RT-IN) を介し RT 酵素活性と相関する構造変化 (シスアロステリック効果) を確認した。Pol 前駆体発現制御に関しては、Gag-Pol フレームシフト機構を阻害する RyDEN の領域を決定し、さらにフレームシフトに影響を及ぼす低分子化合物を同定した。HIV RNA の 5'UTR 構造は転写開始点の違いにより大きく異なる。転写開始点として高度に保存されている GGG 配列がゲノムパッケージングにおいて果たす役割を解明し、その重要性を確認した。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

該当なし

## 研究発表

### 研究開発代表者

#### 増田貴夫

- 1) Obayashi C M, Shinohara Y, Masuda T, Kawai G. Influence of the 5'-terminal sequences on the 5'-UTR structure of HIV-1 genomic RNA. *Sci. Rep.* 2021, 11: 10920, doi. 10.1038/s41598-021-90427-9.
- 2) Kondo N, Nagano Y, Hasegawa A, Ishizawa M, Katagiri K, Yoneda T, Masuda T, Kannagi M. Involvement of EZH2 inhibition in lenalidomide and pomalidomide-mediated growth suppression in HTLV-1-infected cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2021, 574, 104-109, doi. 10.1016/j.bbrc.2021.08.051
- 3) Ishizawa M, Ganbaatar U, Hasegawa A, Takatsuka N, Kondo N, Yoneda T, Katagiri K, Masuda T, Utsunomiya A, Kannagi M. Short-term cultured autologous peripheral blood mononuclear cells as a potential immunogen to activate Tax-specific CTL response in adult T-cell leukemia patients. *Cancer Sci.* 2021, 03; 112(3); 1161-1172, doi.10.1111/cas.14800

### 研究開発分担者

#### 小谷治

- 1) Sumner C, Kotani O, Liu S, Musier-Forsyth K, Sato H, Ono A. Molecular determinants in tRNA D-arm required for inhibition of HIV-1 Gag membrane binding. *JMB*, 2022, 434:167390.
- 2) Koma T, Yokoyama M, Kotani O, Doi N, Nakanishi N, Okubo H, Adachi S, Adachi A, Sato H, Nomaguchi M. Species-Specific Valid Ternary Interactions of HIV-1 Env-gp120, CD4, and CCR5 as Revealed by an Adaptive Single-Amino Acid Substitution at the V3 Loop Tip. *J Virol*, 2021, 95:e0217720.

#### 鈴木陽一

- 1) Iwaisako Y, Watanabe T, Futo M, Okabe R, Sekine Y, Suzuki Y, Nakano T, Fujimuro M. The contribution of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus ORF7 and its zinc-finger motif to viral genome cleavage and capsid formation. *Journal of Virology* (in press).

- 2) Sakaguchi S, Urayama S, Takaki Y, Hirosuna K, Wu H, Suzuki Y, Nunoura T, Nakano T, Nakagawa, S. NeoRdRp: A Comprehensive Dataset for Identifying RNA-dependent RNA Polymerases of Various RNA Viruses from Metatranscriptomic Data. *Microbes Environment* 2022, 37: ME22001.
- 3) Tanaka A, Suzuki Y. Genome-Wide approaches to unravel the host factors involved in Chikungunya virus replication. *Frontiers in Microbiology* 2022, 13: 866271.
- 4) Wu H, Fujioka Y, Sakaguchi S, Suzuki Y, Nakano T. Three-dimensional reconstruction by electron tomography for the application to ultrastructural analysis of SARS-CoV-2 particles. *Medical Molecular Morphology* 2021, 55: 1–8.
- 5) Minami K, Masutani R, Suzuki Y, Kubota M, Osaka N, Nakanishi T, Nakano T, Ukimura A. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA quantification by RT-LAMP compared to RT-qPCR. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2021, 27:1068–1071.
- 6) Tsurumi S, Watanabe T, Iwaisako Y, Suzuki Y, Nakano T, Fujimuro M. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus ORF17 plays a key role in capsid maturation. *Virology* 2021, 558:76–85.
- 7) Morita E, Suzuki Y. Membrane-Associated Flavivirus Replication Complex - Its Organization and Regulation. *Viruses* 2021, 13:1060.
- 8) Suzuki Y, Hishiki T, Emi A, Sakaguchi S, Itamura R, Yamamoto R, Matsuzawa T, Shimotohno K, Mizokami M, Nakano T, Yamamoto N. Strong alkaline electrolyzed water efficiently inactivates SARS-CoV-2, other viruses, and Gram-negative bacteria. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2021, 575:36-41.
- 9) Tsurumi S, Watanabe T, Iwaisako Y, Suzuki Y, Nakano T, Fujimuro M. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus ORF17 plays a key role in capsid maturation. *Virology* 2021, 558: 76-85.
- 10) Suzuki Y, Tanaka A, Maeda Y, Emi A, Fujioka Y, Sakaguchi S, Vasudevan SG, Kobayashi T, Lim CK, Takasaki T, Wu H, Nakano T. Construction and characterization of an infectious clone generated from Chikungunya virus SL11131 strain. *Virology* 2021, 552:52-62.

#### 河合剛太

- 1) Obayashi C M, Shinohara Y, Masuda T, Kawai G. Influence of the 5'-terminal sequences on the 5'-UTR structure of HIV-1 genomic RNA. *Sci. Rep.* 2021, 11: 10920, doi: 10.1038/s41598-021-90427-9

#### 芳田剛

- 1) Ode H, Saito A, Washizaki A, Seki Y, Yoshida T, Harada S, Ishii H, Shioda T, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari H, Iwatani Y. Development of a Novel Macaque-Tropic HIV-1 Adapted to Cynomolgus Macaques, *Journal of General Virology*. 2022 *in press*.
- 2) Yao W, Strebel K, Yamaoka S, Yoshida T. Simian Immunodeficiency Virus SIVgsn-99CM71 Vpu Employs Different Amino Acids To Antagonize Human and Greater Spot-Nosed Monkey BST-2, *Journal of Virology*, 2022 96(4). e01527-21, doi: 10.1128/JVI.01527-21.

## 令和4年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

### 研究開発課題名：HIV-1 エンベロープ蛋白質の進化的脆弱部位の構造・機能の解明と創薬シーズ探索

課題管理番号：22fk0410042j0002

研究開発代表者：横山 勝（国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター 主任研究官）

研究開発分担者：野間口 雅子（徳島大学大学院医歯薬学研究所 教授）、原田 恵嘉（国立感染症研究所エイズ研究センター 室長）、小早川 拓也（東京医科歯科大学生体材料工学研究所 助教）

#### 1. 研究目的

本研究では、これまで我々がヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）エンベロープ（Env）蛋白質に見出した、高度に保存された進化的脆弱部位のウイルス複製における意義・役割を明らかにすることを目的とする。HIV-1は易変異性ウイルスであり、感染者の薬剤治療効果に大きな影響を及ぼす。また、ワクチン開発にも大きな影響を与える。変異を許容しない脆弱部位は、ウイルスにとって致死的な感染予防治療標的となる。

我々は、HIV-1 Envの変異を許容しない脆弱部位を推定するために、数理科学による手法を用いて Env 全長のアミノ酸配列の解析を行った。Env-gp41に、高度にアミノ酸残基が保存されたセクターを見出した。（科学研究費補助金・新学術領域研究「RNAウイルスの進化的脆弱性に関する研究」（H25～H26）、基盤研究（C）「ランダム行列理論による HIV-1 Env 三量体の構造セクターと進化セクターの推定」（H28～H30））ここでセクターとは、機能的あるいは構造的に強い変化の制約が働き単独変異を許容しないアミノ酸残基のセットのことである。このセクターを構成するアミノ酸残基に変異導入解析を行うと、ウイルス粒子が産生しているにも関わらず、ウイルスの感染性が消失することを明らかにした。（第33回日本エイズ学会学術集会・総会、第42回日本分子生物学会年会で発表）

この Env-gp41 の脆弱部位のウイルス複製における意義・役割は明らかでない。Env 複製における脆弱部位の意義・役割が明らかになれば、HIV-1のみならず、ウイルスのエンベロープ蛋白質の三量体形成の制御に関する普遍的な知見を提供することが期待される。さらに、脆弱部位は変異を許容することができないことから、脆弱部位の構造解析により、耐性変異の生じにくい医薬品のデザインが可能となる。

#### 2. 研究方法

Env 生合成初期では、Env は gp160 単量体として存在す

る。Env 生合成初期における、脆弱部位への変異の影響を知るために、変異導入した Env-gp160 単量体の分子動力学計算を行った。得られたデータをもとに、構造比較や脆弱部位およびその周辺のアミノ酸残基の揺らぎの解析等を行った。Env-gp41 の six-helix bundle 構造を用いて、脆弱部位を標的とする six-helix bundle 構造形成を阻害する化合物のデザインを行った。

Env-gp41 変異プロウイルスクローンを用いて、細胞・粒子での発現量や Endo H などの酵素により Env の糖鎖修飾を調べた。シクロヘキシミドを用い、細胞内での Env 発現の安定性を解析した。

新規コンセプトを基盤にして *in silico* スクリーニングによって得られた高活性候補化合物群について、有機合成の実行可能性・有機合成経路の合理性を検討する。これらの精査された化合物について順次合成を行い、抗 HIV 活性評価と再分子設計を繰り返す。

計算科学から見出した脆弱部位を標的とし、設計・合成された低分子化合物およびペプチドミミック等の各種候補化合物群に対する、抗 HIV 活性評価は、侵入・融合過程を含むウイルス複製前期過程の阻害効果を検出する T2M-b1 リポーター標的細胞および各種ウイルスパネルを用いた薬剤感受性試験で評価した。

（倫理面への配慮）

本研究における遺伝子組み換え生物等を用いる実験は、当該研究機関の承認を得た上で行われた。

#### 3. 研究結果

野生株および脆弱部位変異株の Env-gp160 単量体の分子動力学計算を行った。Cleavage site の構造に変化が見られた。さらに、構造の変化をそれぞれの株間の Root-mean-square deviation (RMSD) で評価した。それぞれの株間で RMSD に約 4Å～約 8Å の差が見られた。

Env-gp41 変異体は、Env-gp120/gp41 切断が起きず、細胞内での発現は野生型に比べて高いものの、粒子上の Env

発現量や糖鎖修飾は野生型と変わらなかった。細胞内での発現量の差は、野生型 Env の分解は急速に起こりターンオーバーが速いのに対し、変異体では分解が進まず細胞内に蓄積していくことが要因であることが分かった。

HIV-1 gp41 の six helix bundle 形成を阻害する化合物（特に HIV-1 Env の脆弱部位の 1 つである W612 と疎水性結合する化合物）を in silico screening し、その中から結合親和性 (GBVI/WSA dG) の強いものを選定し、さらにその中から 10 個ピックアップし、その内の 1 つの化合物に対し、有機合成スキームを考案し、合成をスタートした。ピックアップした 2 種類の化合物については合成法を見出し、抗 HIV 活性評価にもっていきける段階まで成功した。

今回は、CXCR4 指向性研究室株である NL4-3 株、およびCCR5 指向性研臨床分離株である KP-5mvr 株に対して、2 つの先行誘導体に対して薬剤感受性試験を行なったが、2 つの先行誘導体は強力な抗 HIV 効果は示されなかった。また、細胞毒性試験において、誘導体の 1 つにやや細胞毒性が認められる結果となった。同時に難溶性であることも示された。そこで、既に、疎水性パラメーター等の考慮も含めた再設計・合成を既に開始した。

#### 4. 考察

脆弱部位変異株の Env-gp160 単量体に、Cleavage site の構造の変化が見られた。Cleavage site は Protomer の境界に位置すること、それぞれの株間の RMSD に約 4Å~約 8Å の差が見られたことから、脆弱部位変異は、Env-gp120/gp41 三量体形成に影響を与えると考えられる。

Gp41 変異 Env はゴルジ体を通しているが、gp120/gp41 切断が起きておらず粒子に取り込まれていた。5 つの Env-gp41 変異は、Env-gp120/gp41 三量体生成のための Env 構造体形成に必須の残基であると考えられる。

ピックアップした 2 種類の化合物群については合成法を見出した。一方で、得られてくる化合物の収量等に課題を残しているため、多様な類縁体合成を見据えて、合成戦略のブラッシュアップを行う必要がある。ピックアップした 2 種類の化合物群については合成法を見出した。一方で、得られてくる化合物の収量等に課題を残しているため、多様な類縁体合成を見据えて、合成戦略のブラッシュアップを行う必要がある。

活性向上および毒性改善を目的に、疎水性パラメーター等の考慮も含めた再設計を既に開始し、これらの再設計候補化合物の有効性評価を展開することにより、「six-helix

bundle 構造形成阻害」を主軸とする有用シーズの提案を目指していく。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

野生株および脆弱部位変異株の Env-gp160 単量体の分子動力学計算を行い、Cleavage site の構造の変化およびそれぞれの株間で RMSD に約 4Å~約 8Å の差が見られることを明らかにした。概ね予定通りに進んでいる。

5 つの gp41 変異のウイルス学的意義を解明するため、変異体の生化学的な解析を行った。仮説の検証と実証するための実験は順調に進んでいる。

In silico screening によって得られた化合物群の中から、有機合成化学の観点から実行可能性のある分子を抽出し、実際の合成を行った。その結果、2 種類の化合物群を合成できる方法論を見出すことに成功していることから、達成度は 80%である。

設計・合成した先行誘導体は強力な抗 HIV 効果は示されず、再設計・合成を進める必要が生じているが、原因・理由等も考察しながら設計に着手しており、本年度第三・四半期で進展が期待されるため、概ね予定通りと考えられる。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

Env-gp160 単量体の分子動力学計算により、脆弱部位変異は、Env-gp120/gp41 三量体形成に影響を与えると考えられる。これは、我々が HIV-1 Env に見出した高度に保存された進化的脆弱部位の、ウイルス複製における意義・役割の理解につながることから、学術的・国際的・社会的意義は高いと考えられる。

本研究により、ゴルジ体での Env-gp120/gp41 切断が起こる前に、“真の” Env 三量体が形成されておくべきであること、5 つの gp41 残基はその形成に必須であることが明らかになった。HIV-1 Env 生成に関する新たな知見として特筆すべき点である。

In silico スクリーニングの結果から、HIV-1 gp41 の six helix bundle 形成を阻害できると示唆される化合物（特に HIV-1 Env の脆弱部位の 1 つである W612 と疎水性結合する化合物）の選定およびその分子の合成法を見出すことに成功している。これは世界に先駆けたものであり、今後の抗 HIV 活性試験の展開によっては大きな影響力を与えるものである。

本研究により、HIV-1 Env 脆弱部位を標的とする医薬品シーズを探索された場合、非常に独創的な研究開発が可能であり、学術的・国際的・社会的意義は高い。この Env 脆弱部位阻害剤は、世界規模の「ワクチン開発」、「機能的

治癒戦略」、「予防戦略」、および「次期抗 HIV 薬の備え」、に対する包括的かつ独創的なアプローチとして、重要な役割を担うことが期待できる。

### 3) 今後の展望について

HIV-1 Env 生合成における、高度に保存された未報告の脆弱部位の構造的意義および HIV 複製における役割の新見取得を通じた知的財産の創出を目指す。

Env-gp41 変異体と野生型とのターンオーバーを含む生合成経路や粒子への取り込み制御を比較することにより、未解明な点の多い HIV-1 Env の生合成と粒子への取り込み機構の解明を目指す。

各候補化合物に対する活性評価を積極的に展開し、実用化に向けて、確実に推進させる。

ピックアップした 2 種類の化合物群の合成法のブラッシュアップに加えて、さらに選定した化合物の実際の合成に着手し、本プロジェクトの基盤となる分子群の創製を目

指す。また、抗 HIV 活性試験の結果と併用しながら分子の修飾を行っていき、効果的な新規の阻害剤創製を行う。

## 6. 結論

脆弱部位の変異により構造が崩れることが、三量体形成に影響すると推測された。このことは、5つの脆弱部位の残基は、Env-gp120/gp41 三量体形成に必須であることと一致する。Env-gp41 の six helix bundle 構造を用いて、脆弱部位を標的とする化合物のデザインを行い、化合物の合成に成功した。しかし、2つの先行誘導体は強力な抗 HIV 効果は示されなかった。また、誘導体の 1つにやや細胞毒性が認められ、同時に難溶性であった。活性向上および毒性改善を目的に、疎水性パラメーター等の考慮も含めた再設計を既に開始し、既に合成を進めている。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）（太字）

該当なし。

別紙

**研究発表**（太字）

**研究開発代表者**（太字）

**横山 勝**（太字）

- 1) Koma, T., Yokoyama, M., Kotani, O., Doi, N., Nakanishi, N., Okubo, H., Adachi, S., Adachi, A., Sato, H., Nomaguchi M. Species-Specific Valid Ternary Interactions of HIV-1 Env-gp120, CD4, and CCR5 as Revealed by an Adaptive Single-Amino Acid Substitution at the V3 Loop Tip. *J Virol*, 95:e02177-20, 2021.
- 2) Kotani, O., Suzuki, Y., Saito, S., Ainai, A., Ueno, A., Hemmi, T., Sano, K., Tabata, K., Yokoyama, M., Suzuki, T., Hasegawa H, Sato H. Structure-Guided Creation of an Anti-HA Stalk Antibody F11 Derivative That Neutralizes Both F11-Sensitive and -Resistant Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses. 2021, *Viruses*, 13, 1733.

**研究開発分担者**（太字）

**野間口 雅子**（太字）

- 1) Koma T, Doi N, Takemoto M, Watanabe K, Yamamoto H, Nakashima S, Adachi A, Nomaguchi M. The Expression Level of HIV-1 Vif Is Optimized by Nucleotide Changes in the Genomic SAID2prox Region during the Viral Adaptation Process. *Viruses* 13: 2079, 2021.
- 2) Koma T, Yokoyama M, Kotani O, Doi N, Nakanishi N, Okubo H, Adachi S, Adachi A, Sato H, Nomaguchi M. Species-Specific Valid Ternary Interactions of HIV-1 Env-gp120, CD4, and CCR5 as Revealed by an Adaptive Single-Amino Acid Substitution at the V3 Loop Tip. *J. Virol.* 95: e0217720, 2021.

**原田 恵嘉**（太字）

- 1) Hau, T. T. T., Nishizawa, M., Harada, S., Phan, M. H., Kanno, Y., Nomura, T., Matsuoka, S., Kawana-Tachikawa, A., Hall, W. W., Matano, T., Nguyen, L. A. T., and Yamamoto, H. Association of envelope-specific B-cell differentiation and viral selective pressure signatures in HIV-1 CRF01\_AE infection. *AIDS*. 2022. in press.
- 2) Takeuchi, R., Ogihara, K., Fujimoto, J., Sato, K., Mase, N., Yoshimura, K., Harada, S. \*\*, and Narumi, T. \*\*. Design,

- synthesis, and bio-evaluation of novel triterpenoid derivatives as anti-HIV-1 compounds. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2022. in press. \*\*Equal contribution
- 3) Tsuji, K., Kobayakawa, T., Konno, K., Masuda, A., Takahashi, K., Ohashi, N., Yoshimura, K., Kuwata, T., Matsushita, S., Harada, S.\*\*, and Tamamura, H\*\*. Exploratory studies on soluble small molecule CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* 56: 116616, 2022. \*\*Equal contribution
  - 4) Ishii, H., Nomura, T., Yamamoto, H., Nishizawa, M., Hau, T. T. T., Harada, S., Seki, S., Nakamura-Hoshi, M., Okazaki, M., Daigen, S., Kawana-Tachikawa, A., Nagata, N., Iwata-Yoshikawa, N., Shiwa, N., Suzuki, T., Park, E. S., Ken, M., Onodera, T., Takahashi, Y., Kusano, K., Shimazaki, R., Suzaki, Y., Ami, Y., and Matano, T. Neutralizing-antibody-independent SARS-CoV-2 control correlated with intranasal-vaccine-induced CD8+ T cell responses. *Cell Rep. Med.* 2022. in press.
  - 5) Yamada, S., Fukushi, S., Kinoshita, H., Ohnishi, M., Suzuki, T., Fujimoto, T., Saijo, M., Maeda, K., and Virus Diagnosis Group (NIID Toyama) Assessment of SARS-CoV-2 infectivity of upper respiratory specimens from COVID-19 patients by virus isolation using VeroE6/TMPRSS2 cells. *BMJ Open Respir. Res.* 8:e000830, 2021.
  - 6) Nomura, T., Yamamoto, H., Nishizawa, M., Hau, T. T. T., Harada, S., Ishii, H., Seki, S., Nakamura-Hoshi, M., Okazaki, M., Daigen, S., Kawana-Tachikawa, A., Nagata, N., Iwata-Yoshikawa, N., Shiwa, N., Iida, S., Katano, H., Suzuki, T., Park, E. S., Maeda, K., Suzaki, Y., Ami, Y., and Matano, T. Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8+ T cells in cynomolgus macaques. *PLoS Pathog.* 17(7):e1009668, 2021.
  - 7) Kobayakawa, T., Tsuji, K., Konno, K., Himeno, A., Masuda, A., Yang, T., Takahashi, K., Ishida, Y., Ohashi, N., Kuwata, T., Matsumoto, K., Yoshimura, K., Sakawaki, H., Miura, T., Harada, S., Matsushita, S., and Tamamura, H. Hybrids of small-molecule CD4 mimics with polyethylene glycol units as HIV entry inhibitors. *J. Med. Chem.* 64: 1481-1496, 2021.

#### 小早川 拓也 (太字)

- 1) Kobayakawa, T. and Tamamura, H. Chloroalkene dipeptide isosteres as peptidomimetics. *Methods in enzymology* 656: 191-239, 2021.
- 2) Matsuda, K., Kobayakawa, T., Kariya R., Tsuchiya, K., Tsuji, K., Ishii, T., Gatanaga, H. Yoshimura, K. Okada, S. Mitsuya, H., Tamamura, H. and Maeda, K. A Therapeutic Strategy to Combat HIV-1 Latently Infected Cells With a Combination of Latency-Reversing Agents Containing DAG-Lactone PKC Activators. *Front. Microbiol.* 12: 636276, 2021.
- 3) Kobayakawa, T., Tsuji, K., Konno, K., Himeno, A., Masuda, A., Yang, T., Takahashi, K., Ishida, Y., Ohashi, N., Kuwata, T., Matsumoto, K., Yoshimura, K., Sakawaki, H., Miura, T., Harada, S., Matsushita, S. and Tamamura H. *J. Med. Chem.* 64: 1481-1496, 2021.
- 4) Kobayakawa, T., Yokoyama, M., Tsuji, K., Fujino, M., Kurakami, M., Boku, S., Nakayama, M., Kaneko, M., Ohashi, N., Kotani, O., Murakami, T., Sato, H. and Tamamura, H. Small-Molecule Anti-HIV-1 Agents Based on HIV-1 Capsid Proteins. *Biomolecules* 11: 208, 2021.
- 5) Kobayakawa, T., Azuma, C., Watanabe, Y., Sawamura, S., Taniguchi, A., Hayashi, Y., Tsuji, K. and Tamamura H. Development of Methods for Convergent Synthesis of Chloroalkene Dipeptide Isosteres and Its Application. *J. Org. Chem.* 86: 5091-5101, 2021.
- 6) Tsuji, K., Ishii, T., Kobayakawa, T., Ohashi, N., Nomura, W. and Tamamura, H. Fluorescence resonance energy transfer-based screening for protein kinase C ligands using 6-methoxynaphthalene-labeled 1,2-diacylglycerol-lactones. *Org. Biomol. Chem.* 19: 8264-8271, 2021.
- 7) Tsuji, K., Kobayakawa, T., Konno, K., Masuda, A., Takahashi, K., Ohashi, N., Yoshimura, K., Kuwata, T., Matsushita, S., Harada, S. and Tamamura, H. Exploratory studies on soluble small molecule CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 56: 116616, 2022.

研究開発課題名：CD4 mimic 分子による gp120 構造変化を起点とする新規抗 HIV 剤の創製研究

課題管理番号：21fk0410043h0001

研究開発代表者：辻 耕平（東京医科歯科大学生体材料工学研究所 准教授）

研究開発分担者：なし

1. 研究目的

本研究は我々が開発した CD4 mimic 分子を基盤とした新規抗 HIV 剤の創製を目的とする。本研究では HIV の宿主細胞への侵入過程に着目した新規 HIV 侵入阻害剤の開発に挑戦する。現在までに HIV の HIV 受容体 (CD4) への結合により C34 や T20 といった Heptad Repeat (HR) 2 由来膜融合阻害ペプチドの活性が向上することが報告されている。これらは gp120 が CD4 に結合し、構造変化した後に露出する HR1 領域を標的としたペプチドである。さらに我々の研究成果として、CD4 mimic 分子存在下で gp120 の V3 loop を認識する中和抗体 KD-247 の活性向上を報告している。V3 loop は gp120 が CD4 に結合し、構造変化した後に露出する領域である (図 1)。

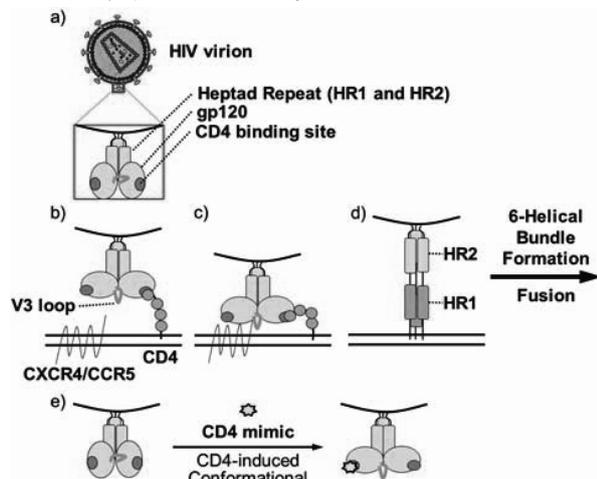


図 1. HIV の宿主細胞への侵入機構および CD4 mimic 分子による gp120 構造変化概略. (a) HIV ウイルスおよびスパイクタンパク質概略図; (b) HIV の CD4 への結合および gp120 の構造変化; (c) HIV の第二受容体への結合; (d) HR1 の露出および宿主細胞膜への結合; (e) CD4 mimic 分子による gp120 構造変化の惹起。

そこで申請者はこれらペプチド、抗体と CD4 mimic 分子とのコンジュゲート分子の開発により、HIV-1 gp120 タンパク質の構造変化を惹起する CD4 mimic 分子を足掛

かりとする高活性な膜融合阻害ペプチドおよび中和抗体の創製を試みることにした。さらに、我々が開発した CD4 mimic 分子はいずれも高い疎水性を有しており、難溶性、組織移行性などの欠点を持っている。そのため、本研究において開発されるペプチドや抗体とのコンジュゲート分子はその物性、薬物動態の課題を解決する一助になりうると考えられる。

2. 研究方法

我々が開発した CD4 mimic 分子と①膜融合阻害ペプチド SC34 とのコンジュゲート分子および②抗 HIV-1 中和抗体 KD-247 とのコンジュゲート分子 (antibody-drug conjugate, ADC) の開発を試みる。既に報告されている gp120 の open 構造モデル (PDB: 3J70) および KD-247 の構造情報 (PDB: 3NTC) を基に種々の長さのリンカーを用いる。コンジュゲート分子①ではペプチド固相合成法により (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)<sub>n</sub> を 1 単位とする繰り返し配列を用いてリンカー長の最適化を図る (図 2、Segment 2)。合成したリンカーを用いた CD4 mimic 分子と別途合成した SC34 誘導体との連結によりリンカー長の異なる種々の CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子を合成し、その抗 HIV 活性を評価していただく (図 2)。

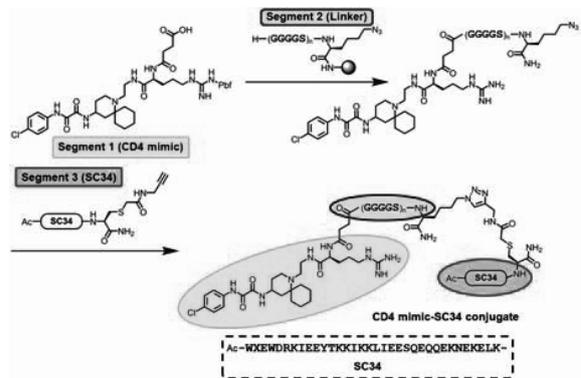


図 2. CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子①の合成概略。

ADC②の合成について、本研究における ADC 合成では

ヒト IgG の特定の Lys 残基を標的とした選択的抗体修飾法の開発を試みる。具体的な方法については本研究において開発予定の位置選択的抗体修飾法の特許性を考慮し、本抄録では記載を控えさせていただく。合成に必要な中和抗体 KD-247 は既に熊本大学松下修三教授より提供していただいている。合成した CD4 mimic-KD-247 ADC の活性評価をしていただき、その結果を基に CD4 mimic-KD-247 間のリンカー長の最適化を行う。

合成したコンジュゲート分子①については国立感染症研究所の村上努博士、原田恵嘉博士に、ADC②については熊本大学松下修三教授にそれぞれ抗 HIV 活性の評価を協力研究者として依頼する。

(倫理面への配慮)

本研究は化合物の合成と試験管・細胞での作用試験を遂行するものであり、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究など法令等に基づく手続が必要な研究、個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査、提供を受けた試料の使用、ヒト遺伝子解析研究、遺伝子組換え実験、動物実験など、研究機関内外の倫理委員会等における承認手続が必要となる調査・研究・実験などが含まれていないので、該当しない。

### 3. 研究結果

[1] 水溶性の向上を指向した CD4 mimic の開発を行った (図 3, Tsuji, K. et al. Bioorg. Med. Chem. 56: 116616, 2022.)。本研究において開発された **22a** は親化合物 YIR-821 に比し、わずかに抗 HIV-1 活性が低下するものの、その合成において YIR-821 から 8 工程短縮することに成功した。

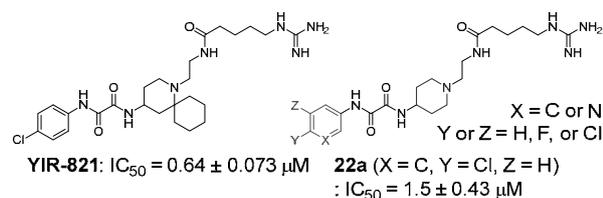


図 3. 水溶性向上を指向して開発した新規 CD4 mimic 分子の構造。

そこで、**22a** を用いて CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子の合成、最適化を行うこととした。最適化された構造、リンカー長を用いて YIR-821-SC34 コンジュゲート分子の合成を行う予定である。

[2] **22a** を用いた CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子の合成、活性評価を行った (図 4、表 1)。図 2 に示した合成法を用いてコンジュゲート **1-3** を合成した。

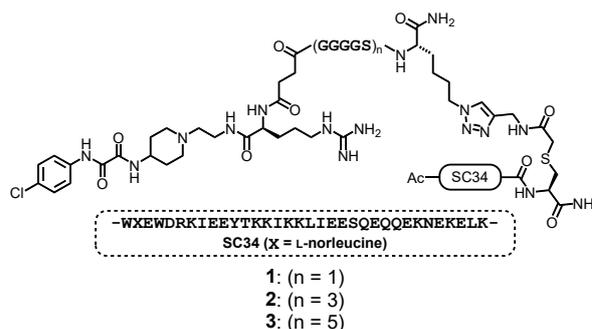


図 4. **22a** を用いた CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子 **1-3**。

表 1. コンジュゲート分子 **1-3** の抗 HIV-1 活性評価。

Compound	IC <sub>50</sub> (nM)
	KP-5mVcR
<b>1</b>	5.5 ± 0.98
<b>2</b>	22 ± 5.5
<b>3</b>	13 ± 1.7
<b>22a</b>	145 ± 130
SC34	6.5 ± 1.1
<b>22a</b> + SC34 (1:1)	6.1 ± 0.76
Efavirenz	11 ± 5.4
Enfuvirtide (T-20)	32 ± 17

活性評価の結果、いずれのコンジュゲート分子においても親化合物である SC34 と同程度もしくはわずかに弱い抗 HIV-1 活性を示した。これらの抗 HIV-1 活性評価は国立感染症研究所の原田恵嘉博士に行っていただいた。

[3] CD4 mimic-KD-247 ADC の合成検討を行った。研究内容の特許性を鑑み、本抄録では詳細を割愛させていただくが、現在、CD4 mimic-KD-247 ADC を合成するための CD4 mimic の合成検討を行っている。また、本研究で開発予定である位置選択的抗体修飾法の比較対象として、非特異的な ADC の合成、AJICAP™法 (Yamada, K., et al. Angew. Chem. Int. Ed. 58: 5592-5597, 2019)、CCAP 法 (Kishimoto, S. et al. Bioconjugate Chem. 30: 698, 2019.) などの既知法を用いた ADC の合成も併せて進める。これら ADC の合成に際しては KD-247 に加え、ヒト IgG 抗体製剤であるトラスツヅマブも比較対象として用いる予定である。

### 4. 考察

新規抗 HIV 剤の創製のため、本研究では我々が開発した CD4 mimic 分子による gp120 の構造変化惹起作用に着目した新規 HIV 侵入阻害剤の開発を行っている。HIV の HIV 受容体 CD4 への結合により HR 2 由来膜融合阻害ペ

プチドの活性が向上することに着目し、CD4 mimic-SC34 コンジュゲートの合成、抗 HIV-1 活性評価を行ったところ、当該のコンジュゲート分子 **1-3** においては有為な活性の向上は認められなかった。これは、本アッセイ系において親化合物である SC34 が単独で非常に強力な阻害活性を有していたためだと考えられる。今回の KP-5mveR 株を用いたアッセイ系とは別のアッセイ系を検討する必要があると思われる。また、本合成法を用いたコンジュゲート分子の合成には収率に課題があったため、その改善を指向した別の結合方法による CD4 mimic-SC34 コンジュゲート誘導体を種々合成中である。

CD4 mimic-KD-247 ADC に関しては、これまでに我々が報告している CD4 mimic と KD-247 の相乗作用に着目し、CD4 mimic-KD-247 ADC の合成に着手することとした。現在、抗体への導入に必要な官能基を有する CD4 mimic を合成中であり、当該 ADC が合成でき次第、熊本大学の松下修三教授に活性評価をしていただく予定である。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

初年度は親化合物 YIR-821 から合成過程を 8 工程短縮した **22a** の開発に成功した。さらに、本化合物を用いた CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子についてリンカー長の異なる 3 種のコンジュゲート分子の合成、活性評価を行った。期待する活性の向上は見られなかったが、現在、結合方法を変更した、より効率的なコンジュゲート分子の合成法を開発中であり、初年度に予定していた CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子の合成研究は概ね計画的に進行していると判断される。CD4 mimic-KD-247 ADC の合成に関しては、現在、ADC 合成に必要な官能基を有する CD4 mimic を合成中であり、当初の計画からはわずかに遅れているが、「**3. 研究結果**」に述べたように、本 CD4 mimic を用いることで、種々の方法での CD4 mimic-KD-247 ADC が合成可能となり、当初の予定通りに計画を進行できると考えられる。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 感染者の根治治療はいまだほとんどなされておらず、その罹患者は一生に渡り服薬する必要がある。そのため、Quality of Life (QOL) は低下し、さらに長期間の投与による医療費の負担、薬剤耐性株の出現、副作用の重篤化などが問題となる。すなわち、HIV 感染症に対する化学療法においては、新規抗 HIV 剤の創出による抗 HIV 剤レパートリーの拡充や根治治療、副作用の低減が期待さ

れる高活性な中和抗体の開発が望まれている。そこで、本研究で開発する抗 HIV 活性低分子化合物 CD4 mimic 分子を基盤とした HIV の宿主細胞への侵入過程に着目した新規 HIV 侵入阻害剤の開発に挑戦することとした。

### 3) 今後の展望について

CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子①については、現在合成中である。ペプチド自動合成機の導入により、より多くの誘導体合成が可能になると思われる。また、最近の報告として Gaffny, A.らは HIV-1 gp41 Membrane Proximal External Region (MPER) 由来のペプチド (Trp3) への CD4 mimic 分子 (BNM-III-170) のコンジュゲーションによる阻害活性の向上を報告している (Gaffny, A. et al. ACS Chem. Biol. 16: 193-204, 2021.)。このように CD4 mimic 分子と fusion inhibitor のコンジュゲート分子の開発は盛んに行われており、本研究課題である CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子①についても開発を急ぐ必要があると思われる。CD4 mimic-KD-247 ADC②については、現在までに多くの部位特異的な抗体修飾法が開発されており、これらに対して優位性のある抗体修飾法を開発を行う必要がある。抗体表面に露出したアミノ酸残基を指向した非特異的な抗体修飾は簡便ではあるが、均一に修飾された抗体を作製することが困難であり、さらには抗原認識部位の直接的な修飾による活性の低下なども懸念される。KD-247 でも用いられているヒト IgG 抗体はトラスツズマブ (商品名: ハーセプチン®) などに代表される抗体医薬品にも用いられているクラスの抗体であり、本研究で開発される抗体修飾法はこれらに共通の Fc 領域選択的な修飾方法であるため、HIV 感染症のみならず、他の疾患治療薬開発にも応用展開可能な基盤技術であり、創薬研究領域での幅広い貢献が期待される。

## 6. 結論

HIV の宿主細胞への侵入過程に着目した新規 HIV 侵入阻害剤の開発を目的として、HIV の第一受容体である CD4 を模倣した低分子阻害剤 CD4 mimic と HR2 領域由来膜融合阻害ペプチド SC34 のコンジュゲート分子の設計・合成・活性評価を行った。また、同じく侵入過程に作用する中和抗体 KD-247 と CD4 mimic との ADC の開発を指向した CD4 mimic の合成研究を行った。これらの研究から得られる成果は、今後の HIV 侵入阻害剤の開発研究において、重要な基礎的知見を与えるものと思われる。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

東京医科歯科大学知的財産本部と特許出願要否について相談する予定である。

別紙

研究発表 (太字)

研究開発代表者

辻 耕平

原著論文

国際誌

- 1) Hymel, D., Tsuji, K., Grant, R. A., Chingle, R. M., Kunciw, D. L., Yaffe, M. B., Burke, T. R. Jr. Design and Synthesis of a New Orthogonally Protected Glutamic Acid Analog and Its Use in the Preparation of High Affinity Polo-like Kinase 1 Polo-box Domain – binding Peptide Macrocycles. *Org. Biomol. Chem.* 19: 7843-7854, 2021. (Front Cover Picture)
- 2) Tsuji, K., Ishii, T., Kobayakawa, T., Ohashi, N., Nomura, W., Tamamura, H. Fluorescence Resonance Energy Transfer-based Screening for Protein Kinase C Ligands Using 6-Methoxynaphthalene-labeled 1,2-Diacylglycerol-lactones. *Org. Biomol. Chem.* 19: 8264-8271, 2021. (Inside Front Cover)
- 3) Tsuji, K., Kobayakawa, T., Konno, K., Masuda, A., Takahashi, K., Ohashi, N., Yoshimura, K., Kuwata, T., Matsushita, S., Harada, S., Tamamura, H. Exploratory Studies on Soluble Small Molecule CD4 Mimics as HIV Entry Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 56: 116616, 2022. (Front Cover Picture)

著書

- 1) 小早川拓也、辻耕平、玉村啓和、「第 10 章 ウイルス疾患に対するワクチン・抗体・阻害剤開発 第 2 節「種々の作用点をターゲットとした抗 HIV 剤の創製」」、創薬研究者がこれだけは知っておきたい最新のウイルス学 (株式会社技術情報協会 東京)、440-451、2021 年 8 月 31 日

学会発表

国際学会

- 1) Tsuji, K., Wang, R., Owusu, K. B.-A., Kobayakawa, T., Murakami, T., Tamamura, H., Explorative study in development of anti-HIV-1 peptides based on HIV-1 capsid protein segments. The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021), 2021 年 12 月 15-20 日, Hawaii, USA (online), ポスター.

国内学会

- 1) 辻 耕平, Owusu, K. B.-A., 王 容義, 小早川拓也, 村上 努, 玉村啓和, HIV-1 カプシドタンパク質由来の抗 HIV-1 ペプチドの創製研究, 日本薬学会第 142 年会, 2022 年 3 月 25-28 日, 名古屋 (online), 口頭.
- 2) Tsuji, K., Kobayakawa, T., Ebihara, K., Kawada, T., Fujino, M., Honda, Y., Ohashi, N., Murakami, T., Tamamura, H., 第 58 回ペプチド討論会, 2021 年 10 月 20-22 日, 東京 (online), 口頭 (英語).
- 3) Tsuji, K., Ishii, T., Kobayakawa, T., Ohashi, N., Nomura, W., Tamamura, H., A FRET-BASED ASSAY SYSTEM FOR PROTEIN KINASE C LIGAND SCREENING USING 1,2-DIACYLGLYCEROL-LACTONE DERIVATIVE, 第 58 回ペプチド討論会, 2021 年 10 月 20-22 日, 東京 (online), ポスター.

研究開発分担者

なし

## 令和4年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

### 研究開発課題名：完治療法に有効な細胞性免疫の解析とその誘導法の開発

課題管理番号：22fk0410044j0002

研究開発代表者：久世 望（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 特任講師、国立感染症研究所エイズ研究センター 主任研究官）

研究開発分担者：近田 貴敬（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 特任講師）

#### 1. 研究目的

多剤併用療法(cART)によって長期的に HIV-1 感染者の体内のウイルス量を低く抑制できるようになったが、潜伏ウイルスまでは体内から完全に排除することができない。そのため再活性化させた HIV-1 を HIV-1 特異的 T 細胞や NK など排除するという戦略がエイズ完治療法の一つとして提案されている。CTL を用いた方法では、HIV-1 感染者でウイルスを排除できる機能を十分に持った HIV-1 特異的 CTL を誘導することが必要であるが、長期間 cART を受けている HIV-1 感染者ではエフェクターT細胞の消失、メモリーT細胞の減少が見られる。またメモリーT細胞から再誘導された CTL には機能の低下が見られるとの報告もある。さらに CTL の認識部位の HIV-1 逃避変異の蓄積によって CTL が誘導できないことや感染細胞に対する認識能が低下するなどの問題が生じ、HIV-1 潜伏感染細胞を排除できないことが考えられる。これらの課題を解決するためにウイルスの変異性が少ない conserved 領域を認識でき、強いエフェクター機能を有した HIV-1 特異的 CTL をナイーブ T 細胞から新たに誘導するか、メモリーT細胞としてまだ残っている CTL の機能を活性化させて再誘導する新たな技術が完治療法にとって必要になってくる。我々はこれまでに HIV-1 感染者体内で HIV-1 抑制に効果を示し、治療や予防ワクチンに有効な多くの protective CTL エピトープを同定してきた。また研究代表者は先行研究で、高機能を有している protective エピトープ特異的 CTL を、HIV-1 非感染者のナイーブ T 細胞から STING リガンドを用いて誘導できることを明らかにしている。一方で非感染者のナイーブ T 細胞からの CTL の誘導法に成功したが、慢性 HIV-1 感染者ではナイーブ T 細胞の頻度が減少するため、長期 cART 治療患者から CTL の誘導が可能か明らかにすることが必要である。そこで本研究では、長期 cART 治療患者のナイーブ T 細胞から機能を有する conserved/protective エピトープ特異的 CTL の誘導が可能か明らかにする。さらにメモリーT細胞として残っている conserved/protective エ

ピトープ特異的 T 細胞から、STING リガンドを用いて高機能を有したエフェクターT細胞の再誘導が可能か検討を行う。これらの解析により治療に応用できる特異的 T 細胞の誘導が長期治療患者で可能かを明らかにする。

#### 2. 研究方法

##### 1. CTL の誘導法の改良

これまでの研究で cGAMP が機能を有する HIV-1 特異的 T 細胞を非感染者のナイーブ T 細胞から誘導できることを示したが、HIV-1 感染者で誘導されている CTL(活性化したエフェクター細胞)に比べるとウイルス増殖抑制能は 8 割程度だった。そこで T 細胞の機能・分化促進への関与が報告されているサイトカインを誘導時に組み合わせることによって、機能を強化した CTL がナイーブ T 細胞から誘導できる方法をさらに検討した。HIV-1 非感染者の末梢血リンパ球(PBMC)をエピトープペプチドと cGAMP およびサイトカイン存在化で CTL のプライミングを行う。以前の方法で誘導された CTL と T 細胞の誘導効率および機能の強さを比較し、どの誘導法が最適か明らかにする。

##### 2. 長期治療患者で検出されるメモリーT細胞の解析

長期間治療を受けている患者でもメモリーT細胞として残っているエピトープ特異的 CTL を明らかにする。2年以上治療を受けウイルスが検出できない HIV-1 感染者の PBMC を用いて、エピトープ特異的 T 細胞の反応を、ELISpot およびテトラマーを用いて検出する。

##### 3. 長期治療患者のナイーブ T 細胞およびメモリーT細胞からの CTL の誘導

新たに改良した誘導法を用いて治療に有効な可能性が示唆されている conserved/protective エピトープ特異的 CTL を 2 年以上治療を受けウイルス量が検出できない HIV-1 感染者のナイーブ T 細胞から誘導し、機能を持った CTL の誘導が可能なエピトープを明らかにする。また

エピトープ特異的 T 細胞の応答が検出できた治療患者の PBMC を用いて、メモリー T 細胞をペプチドや STING リガンドで活性化し CTL の再誘導を試みる。ナイーブ T 細胞から新規誘導できた CTL およびメモリー T 細胞から再活性化できた CTL の機能を詳細に解析し、治療に有効な機能を持った CTL が誘導できているかを評価する。

(倫理面への配慮)

国立国際医療研究センターの患者の血液を用いる分に関しては、対象患者に対して免疫学的解析・ウイルス学的解析・臨床経過解析を行うことを説明し、国立国際医療研究センター倫理委員会で承認された同意文書に署名してもらう。また、対象研究に関連する内容に関しては既に所属機関等の倫理委員会での承認を得ている。

### 3. 研究結果

#### 1. CTL の誘導法の改良

CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性の促進、分化への関与が報告されているサイトカイン (IL-2, IL-7, IL-15, IL-21) をそれぞれ cGAMP と組み合わせて非感染者のナイーブ T 細胞から日本人に高頻度に検出される HLA-A2402 拘束性 NefRF10 特異的 T 細胞のプライミングを行った。その結果、IL-2 を加えると加えない場合に比べて特異的 T 細胞内のパーフォリンの発現が有意に高くなり、グランザイムについては発現が高い傾向が見られた。さらに IL-2 を加えて誘導した T 細胞のパーフォリンの発現量は感染者から樹立した活性化している CTL と同レベルであることが分かった。一方でテトラマー陽性 CD8T 細胞の頻度は差が見られなかったことから CTL の誘導効率には大きな影響はないことが示された。またその他の 5 つの protective/conserved エピトープについても IL-2 を加えると誘導された特異的 T 細胞のグランザイムやパーフォリンの発現量は加えない場合に比べて全体的に上がることが確かめられ、また感染者から樹立した活性化している CTL と同レベルであることが分かった。

#### 2. 長期治療患者で検出されるメモリー T 細胞の解析

HIV-1 サブタイプ B に感染し、慢性期または AIDS の段階で治療を開始した 90 名の治療患者の PBMC を収集した。無治療の日本人 HIV-1 慢性感染者で 20%以上の頻度で検出される 63 種類の CTL エピトープ (17 種類のプロテクティブエピトープを含む) を選択し、90 名の治療患者でこれらのエピトープ特異的 T 細胞の反応を治療前と治療後で比較した。ELISPOT 解析の結果、治療後も 56 種類のエピトープ特異的 T 細胞 (15 種類のプロテクティブエピトープを含む) が検出された。治療前に比べると

長期治療によってエピトープ特異的 T 細胞の反応の magnitude は全体的に 25%程度まで減少することが分かったが、80%程度の治療患者で少なくとも 1 つ以上のエピトープ特異的 T 細胞の反応がまだ残っていることが分かった。

#### 3. 長期治療患者のナイーブ T 細胞およびメモリー T 細胞からの CTL の誘導

上記 1. 2 で得られた CTL 誘導法・データをもとに現在解析を進めている。

### 4. 考察

cGAMP のみで誘導した CTL は HIV-1 感染者から誘導された CTL(活性化したエフェクター T 細胞)に比べると perforin の発現量とウイルス抑制能が 8 割程度であった。今回、IL-2 をプライミング初期に加えることによってパーフォリンやグランザイムの発現がより高い T 細胞が誘導でき、感染者由来の活性化された CTL と比べても同程度がそれ以上の機能があることが示唆された。以前、誘導された T 細胞のパーフォリンの発現量と HIV-1 増殖抑制能には相関があったことから、IL-2 を組み合わせて誘導した CTL はパーフォリンの発現量とともに HIV-1 増殖抑制能も高くなっていると考えられる。一方で、その他のサイトカインでは大きな差が見られなかったことからナイーブ T 細胞の分化の過程では大きく影響していないことが示唆される。これらの結果から、今回改良できた CTL の誘導法を用いて治療患者からの CTL のプライミングを試みるのが重要と考えられた。

長期治療患者で検出されるエピトープ特異的 T 細胞の反応を解析したことによって、治療前に比べると T 細胞の magnitude は大きく低下するものの治療後もメモリー T 細胞として残っているエピトープ特異的 T 細胞が存在することが分かった。このことから多くの治療患者で残存するメモリー T 細胞から活性化した CTL を再誘導できる可能性が示唆された。これらのデータをもとに治療に入ってもメモリー T 細胞として残っているエピトープ特異的 T 細胞を cGAMP と IL2 を用いてエフェクター T 細胞への分化と活性化をおこない、感染細胞の排除に有効な機能を持った CTL の誘導を試みる。

### 5. 自己評価

#### 1) 達成度について

これまでのナイーブ T 細胞からの CTL の誘導法を改良することによってよりエフェクター機能の高い HIV-1 特異的 CTL を誘導できる *in vitro* 誘導系を確立できた。こ

れまでの方法で誘導できた CTL は感染者で誘導されている活性化された HIV-1 特異的 T 細胞に比べて機能が低かったため、実際に感染者の体内でウイルス排除に機能するかが問題として残っていたが、今回の方法でこの問題を解決できる成果が得られた。更に protective/conserved を含む多数のエピトープ特異的 T 細胞での高機能を有する CTL の誘導が可能となったことは、今後の研究の展開に重要な成果となったと言える

現在、長期治療患者のナイーブ T 細胞および残存しているメモリー T 細胞から protective/conserved 特異的 CTL が機能を有して誘導可能かどうか解析を行っている。これらのことから本研究は順調に達成できていると考える。

## 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

エイズの完治療法の戦略の一つに、「再活性化させた潜伏感染細胞を、体内で誘導した HIV-1 特異的 CTL で排除する」ことが考えられる。しかし、どのようにして HIV-1 感染者から感染細胞を排除できるだけの機能を持った CTL を誘導できるのかが課題の一つであり、本研究は完治療法を進展させるために学術的にも社会的に強く求められている研究分野である。本研究により、エイズ完治療法やワクチン開発に貢献することにより、日本ばかりでなく世界の感染症研究、感染症医療、治療・予防に貢献がで

き、国際的に大きなインパクトを与えると思われる。

## 3) 今後の展望について

本研究での成果が得られることによって、実際の完治療法で、感染細胞を排除できる CTL の誘導が困難な cART 治療患者において、潜伏感染細胞の排除に効果的な CTL を誘導できる治療法の基盤技術の確立ができる。STING リガンドは癌治療分野で臨床試験でも使われ、生体内での安全性も評価されている。そこで conserved/protective エピトープを組み込んだ抗原あるいはこの抗原を発現するウイルスベクターワクチンと STING リガンドを用いて、長期 cART 治療患者に対する完治療法の確立が期待される。

## 6. 結論

STING リガンド cGAMP と IL-2 を用いて、高機能を有する HIV-1 特異的 CTL をナイーブ T 細胞から誘導できる方法を確立できた。また治療前に見られたエピトープ特異的 T 細胞の約 8 割程度は長期治療後も T 細胞の応答が検出できたので、これらのエピトープ特異的 T 細胞を長期治療患者で活性化させ再誘導できる可能性が示唆された。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし

別紙

研究発表

研究開発代表者

久世 望

- 1) Chikata T, Paes W, Kuse N, Partridge T, Gatanaga H, Zhang Y, Kuroki K, Maenaka K, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Impact of Micropolymorphism Outside the Peptide Binding Groove in the Clinically Relevant Allele HLA-C\*14 on T Cell Responses in HIV-1 Infection. *J. Virol.* 96: e0043222, 2022.
- 2) Kuse N, Murakoshi H, Akahoshi T, Chikata T, James KL, Gatanaga H, Rowland-Jones SL, Oka S, Takiguchi M. Collaboration of a Detrimental HLA-B\*35:01 Allele with HLA-A\*24:02 in Coevolution of HIV-1 with T Cells Leading to Poorer Clinical Outcomes. *J. Virol.* 95: e0125921, 2021.
- 3) Kuse N, Akahoshi T, Takiguchi M. STING Ligand-Mediated Priming of Functional CD8+ T Cells Specific for HIV-1-Protective Epitopes from Naive T Cells. *J. Virol.* 95: e0069921. 2021.

研究開発分担者

近田 貴敬

- 1) Chikata T, Paes W, Kuse N, Partridge T, Gatanaga H, Zhang Y, Kuroki K, Maenaka K, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Impact of Micropolymorphism Outside the Peptide Binding Groove in the Clinically Relevant Allele HLA-C\*14 on T Cell Responses in HIV-1 Infection. *J. Virol.* 96: e0043222, 2022.
- 2) Kuse N, Murakoshi H, Akahoshi T, Chikata T, James KL, Gatanaga H, Rowland-Jones SL, Oka S, Takiguchi M. Collaboration of a Detrimental HLA-B\*35:01 Allele with HLA-A\*24:02 in Coevolution of HIV-1 with T Cells Leading to Poorer Clinical Outcomes. *J. Virol.* 95: e0125921, 2021.

## 令和4年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

### 研究開発課題名：HIV 潜伏感染ミクログリアモデルの作製と応用

課題管理番号：22fk0410045h0002

研究開発代表者：高橋 尚史（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 助教）

研究開発分担者：岡田 誠治（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 教授）

#### 1. 研究目的

抗ウイルス療法（ART）の劇的な進歩により、HIV に感染しても薬を服用し続ける限り、ウイルスの抑制が可能で予後も大幅に改善した。しかし完全には排除されていないため、服薬中断によりウイルスはリバウンドする。これは ART 下でも体内のどこかに HIV 潜伏感染細胞が存在しているからであり、このウイルスリザーバーの排除が重要となっている。静止期にある CD4+ T 細胞が代表的なリザーバーとして知られ、潜伏感染機構の解明やウイルス遺伝子の転写を再活性化する薬剤（LRA）の探索が進んでいるが、完全排除までの道のりは未だ遠いのが現状である。一方、マクロファージは CD4+ T 細胞と並び HIV の主要標的であり、有力なリザーバー候補とされてきた。ただ T 細胞が末梢血からでも解析可能なのに対し、マクロファージの解析には組織が必要で、長期治療感染者からの採取は倫理面のハードルも高く、T 細胞に比べて研究は大きく遅れている。マクロファージの中でもリザーバーとしての可能性が特に高いと予想されるのが脳のミクログリアであるが、脳の組織は採取が特に難しく、解析が限られる。そこで本研究では、自己増殖するミクログリアを誘導し、HIV を感染させ、クローンレベルで培養し、HIV 潜伏感染ミクログリアモデルを作製する。さらに、その潜伏感染機構などの性状解析と同時に、ヒト化マウスの脳に移植して HIV 脳潜伏感染マウスモデルの作製も試みる。

#### 2. 研究方法

##### ・初代ミクログリア細胞の性状解析

米国 Accegen 社より購入したヒト初代ミクログリアを M-CSF 存在化で長期培養し、細胞表面マーカー発現解析を行った。

##### ・iPS-由来ミエロイド細胞（iPS-ML）の性状解析

上記の細胞と並行して、ヒト iPS 細胞由来ミエロイド/マクロファージ細胞に MYC と BMI1 を導入して確立され

た iPS-ML (Haruta et al., Gene therapy, 2013) は、M-CSF および GM-CSF 存在下で長期に自己増殖できる性質を持つ。本研究ではまず、この iPS-ML のマクロファージとしての性状解析を行った。

##### ・iPS-ML の HIV-1 感染動態解析

*in vitro*における HIV-1 感染時の iPS-ML の動態を解析した。HIV-1 感染に関連する細胞表面マーカー発現や HIV-1 感染後のウイルス産生量を解析した。

##### ・ミクログリア様細胞としての iPS-ML の検討

一般的なミクログリア培養用培地には、通常の細胞培養で用いる血清の代わりに、動物由来成分を除いた代替品のサプリメントが用いられることが多い。そこでミクログリア培養用無血清培地で iPS-ML の培養を行い、細胞表面マーカー発現の経時的な変化を解析した。

##### ・iPS-ML における TNT 形成の評価

HIV-1 や HTLV-1 の細胞間伝播においては細胞膜間ナノチューブ (tunneling nanotube: TNT) の関与が知られており、宿主細胞にある M-Sec という分子がこの形成因子である。iPS-ML においても HIV-1 感染を行い、TNT 形成を評価した。

##### ・マウスへの細胞移植系の検討

本年度は予備検討として、ヒトリンパ腫細胞を免疫不全マウスの脳へ移植して数週間飼育した後、ルシフェラーゼ活性測定により細胞の定着とその位置を確認することでこの移植法の有用性を確認した。

(倫理面への配慮)

マウスへの細胞移植実験は熊本大学動物実験委員会の承認のもと行われ、外科的処置の際は麻酔を行った。

#### 3. 研究結果

##### ・初代ミクログリア細胞の性状解析

購入したヒト初代ミクログリアを培養し、*in vitro*において M-CSF 存在下で培養を続けたところ継続的な細胞増

殖は認められたが、大部分の細胞で細胞マーカー発現は陰性であった。培養条件も検討したが主要なミクログリアマーカーである P2RY12 や TMEM119 などの陽性細胞の割合は常に数%であり、ミクログリア以外の細胞が大量に増殖をしている可能性が示唆された。

#### ・iPS-ML の性状解析

本研究で用いられた iPS-ML は、ヒト iPS 細胞由来ミエロイド細胞に cMYC と BMI1 を導入して確立された細胞株であり、M-CSF および GM-CSF 存在下で長期に増殖することが確認された。一般的な単球・マクロファージマーカーである CD14 の発現レベルは、末梢血単球由来マクロファージ (MDM) とほぼ同等であった。また、ファゴサイトーシス・マクロピノサイトーシス活性についても、MDM とほぼ同等の能力があることが示された。LPS 刺激後の IL-6 産生も認められた。以上からこの iPS-ML はマクロファージ様の性質を持つと考えられた。

#### ・iPS-ML の HIV-1 感染動態

*in vitro* における HIV-1 感染時の iPS-ML の動態を解析した。HIV-1 感染に関与する細胞表面マーカーである CD4 や CCR5、CXCR4 については、いずれも MDM より比較的高いレベルで発現していた。また、CCR5 指向性 HIV-1 株である NL-AD8 を加えて培養したところ、細胞内および培養上清で HIV Gag p24 タンパクが検出され、感染細胞上の CD4 と MHC-I 分子発現が減少した。以上から iPS-ML の、HIV-1 感染モデル細胞としての有用性が示された。

#### ・ミクログリア様細胞としての iPS-ML の培養条件検討

無血清培地で iPS-ML の培養を行ったところ、従来の血清含有培地と比較して、ミクログリア特有マーカーである TMEM119 や R2PY12 の発現が上昇し、少なくとも約 1 ヶ月間維持された。

#### ・iPS-ML における TNT 形成の評価

定常状態における iPS-ML の M-Sec 発現は、これまで報告してきた MDM における発現レベルとほぼ同等であった。共焦点蛍光顕微鏡による解析により、iPS-ML にも細胞間を架橋する形で、F-actin を内包する TNT の形成が確認された。

非感染状態で iPS-ML の形態は大部分が丸型であったが、HIV-1 感染後は突起が伸長した細胞の数が多くなり、その突起も非感染の場合より長くなっていた。

#### ・マウスへの細胞移植系の検討

ヒトリンパ腫細胞  $2 \times 10^5$  個を PBS に懸濁し、免疫不全マウスの右頭蓋深さ 4.5mm に位置する大脳白質部に投与した。細胞移植後 3 週間の時点でも細胞の生存と定着を確認でき、この移植系は有用と考えられる。

## 4. 考察

本研究で用いた iPS-ML は、自己増殖するマクロファージ株として有用であると考えられる。また、HIV-1 感染も成立するため、HIV-1 感染のモデル細胞としての有用性が示された。

さらに無血清培地による培養で、よりミクログリア様の性状に近づくと考えられた。

一方で、初代ミクログリア培養では細胞増殖は見られたものの、その大部分で細胞マーカー発現が陰性であり、実際に何の細胞が増殖しているのかが不明確であったため、これを利用するにはさらなる検討が必要である。ただし、培養を継続しても一定割合は存在するため、わずかなマーカー陽性の分画も増殖を続けていると考えられる。

また、マウスへの細胞移植系の検討については、脳への細胞移植系が成立することから、iPS-ML の移植も同様に可能と予想される。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

初代ミクログリア細胞培養からの細胞クローン構築には多くの検討課題があるものの、iPS-ML が HIV 感染ミクログリア細胞モデルとして有用であると確認でき、今後の研究は主に iPS-ML を用いて進めていく。HIV-1 潜伏感染細胞クローンの確立や、LRA の有効性評価には至っておらず、今後早急に進めていく予定である。

マウスへの細胞移植実験については、予備検討により脳への移植系は確認できたため、現在ヒト化マウスを用いた実験の準備を進めている。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV-1 感染に用いられるマクロファージ細胞株としては THP-1 や U937 などがあるが、いずれも白血病細胞由来である。今回用いられた iPS-ML はそれらとは違った由来を持つため、新たな HIV-1 感染マクロファージモデルを提供できることが期待される。

治療感染者においてもしばしば HIV 関連神経認知障害が認められることなどから、ミクログリアの中に HIV が潜伏する可能性は以前から指摘されてきた。近年、ミクログリアの寿命が極めて長いことも新たに分かり、リザーバーとしての解析の重要性が増しているため、本研究のモデルが活用されると期待される。海外グループが近年 iPS 細胞誘導ミクログリアを用いた HIV 感染実験を報告しているが、潜伏感染モデルや、それを用いたマウスモデルの作製には踏み込んでいない。本研究では LRA による再活性化を評価するモデルを作製予定で、将来的に Shock

and kill の併用療法へと発展する可能性も期待される。血液脳関門により抗 HIV 薬剤が脳内に到達しにくいことから、感染者のミクログリアは厳密な意味では潜伏感染ではなく、低レベルの持続感染の状態であることも考えられる。その場合、ヒト化マウスの脳に移植し、末梢や各臓器へ感染が拡大するか解析することで、HIV 脳持続感染モデルとしての活用が期待される。

### 3) 今後の展望について

この iPS-ML を主として利用し、HIV-1 潜伏感染ミクログリアモデルを構築する。HIV-1 感染後長期に培養を行い、ウイルス陽性細胞ソーティングなどにより純化し、最終的にクローン化を目指す。完全長プロウイルスが保存されているか、ウイルス再生産が起こるかを解析することで異なる感染動体のクローンを選別し、潜伏感染に関連する可能性のある宿主遺伝子を抽出する。また、プロウイルスが defective で細胞からウイルス産生がみられなくても、ウイルス抗原は産生される場合があるので、慢性炎症モデルとして解析ができる可能性もある。

特に、無血清培地で培養するとミクログリア特有マーカーの発現が上昇することから、この培養条件での HIV-1 感染動態解析と潜伏感染クローン樹立も試み、従来の培養条件との違いも調べる。

また、HIV-1 感染細胞をヒト化マウスに移植し、脳 HIV 潜伏感染モデルの樹立を目指す。樹立クローンを脳に移植後、樹立クローンは脳から外に出ることはないので、末梢血や組織を採取し、ウイルスが体内を循環するか解析する。

## 研究発表

### 研究開発代表者

高橋 尚史

- 1) Nasser H, Takahashi N, Eltalkhawy YM, Reda O, Lotfi S, Nasu K, Sakuragi J, Suzu S. Inhibitory and stimulatory effects of IL-32 on HIV-1 infection. *J. Immunol.* 209:970-978, 2022.
- 2) Hiyoshi M, Takahashi N, Eltalkhawy YM, Noyori O, Lotfi S, Panaampon J, Okada S, Tanaka Y, Ueno T, Fujisawa JI, Sato Y, Suzuki T, Hasegawa H, Tokunaga M, Satou Y, Yasunaga JI, Matsuoka M, Utsunomiya A, Suzu S. M-Sec induced by HTLV-1 mediates an efficient viral transmission. *PLoS Pathog.* 17:e1010126, 2021

### 研究開発分担者

岡田 誠治

iPS-ML においても TNT 形成が HIV-1 感染で促進されることが示唆されたことから、HIV 潜伏感染細胞クローン樹立の際にはその形成因子である M-Sec の感染伝播への寄与を評価する。

## 6. 結論

HIV 潜伏・持続感染ミクログリアモデル構築のため、自己増殖型マクロファージ細胞株である iPS-ML の性状解析を行った。従来研究に使用されてきた単球由来マクロファージとほぼ同等の性状や機能を持ち、HIV-1 感染が成立することが確認された。さらに HIV-1 感染による TNT 形成促進も示唆された。

さらに、無血清培地を用いた iPS-ML 培養では、従来用いていた血清含有培地と比較して、ミクログリア特有の細胞マーカー発現が上昇し、よりミクログリアに近い形の自己増殖型細胞モデルの構築が期待できる。

一方、初代ミクログリアの継続培養においても、細胞増殖は認められたが、大部分が主要な細胞表面マーカー陰性であったため、これを利用するにはさらなる検討が必要であると考えられた。

また、免疫不全マウスを用いた予備実験で、脳への細胞移植系が成立することが示唆された。これらの結果をもとに、HIV 感染ミクログリアモデル細胞とそれを利用した HIV 脳潜伏感染モデルマウスの樹立も進めていく。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし。

- 1) Suppramote O, Prasopporn S, Aroonpruksakul S, Ponvilawan B, Makjaroen J, Suntiparpluacha M, Korphaisarn K, Charngkaew K, Chanwat R, Pisitkun T, Okada S, Sampattavanich S, Jirawatnotai S. The Acquired Vulnerability Caused by CDK4/6 Inhibition Promotes Drug Synergism Between Oxaliplatin and Palbociclib in Cholangiocarcinoma. *Front Oncol.* 17:877194, 2022.
- 2) Ueno M, Kariya R, Gunya S, Cheevapruck K, Okada S. Midkine inhibitor (iMDK) induces apoptosis of primary effusion lymphoma via G2/M cell cycle arrest. *Leuk Res.* 116:106826, 2022.
- 3) Panaampon J, Kariya R, Okada S. Elotuzumab, a potential therapeutic humanized anti-SLAMF7 monoclonal antibody, enhances natural killer cell-mediated killing of primary effusion lymphoma cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2022
- 4) Dana P, Kariya R, Lert-Itthiporn W, Seubwai W, Saisomboon S, Wongkham C, Okada S, Wongkham S, Vaeteewoottacharn K. Homophilic Interaction of CD147 Promotes IL-6-Mediated Cholangiocarcinoma Invasion via the NF- $\kappa$ B-Dependent Pathway. *Int J Mol Sci.* 22:13496, 2021
- 5) Yangngam S, Thongchot S, Vaeteewoottacharn K, Thuwajit P, Hermoso MA, Okada S, Thuwajit C. Intracellular IL-33 Attenuates Extracellular IL-33-induced Cholangiocarcinoma Cell Proliferation and Invasion *via* NF- $\kappa$ B and GSK-3 $\beta$  Pathways. *Anticancer Res.* 41:4917-4928, 2021
- 6) Panaampon J, Sasamoto K, Kariya R, Okada S. Establishment of Nude Mice Lacking NK Cells and Their Application for Human Tumor Xenografts. *Asian Pac J Cancer Prev.* 22:1069-1074, 2021.

## 令和4年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

研究開発課題名：HIV 感染細胞の異常を感知する新たなヒト自然免疫型 T 細胞の同定

課題管理番号：22fk0410046h0002

研究開発代表者：本園 千尋（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 講師）

研究開発分担者：石川 勇人（千葉大学大学院薬学研究院 教授）

（2行空ける）

### 1. 研究目的（太字）

HIV (Human immunodeficiency virus)感染症は未だ不治の病である。近年の抗レトロウイルス療法の進歩により HIV 感染症の治療効果は劇的に改善したが、治療中の HIV 感染者における生活習慣病などの様々な長期合併症が大きな問題となっている。その要因の一つとして、HIV 感染者で生じる慢性炎症があるが、その分子機序は依然として不明である。本研究では、パターン認識に近い自然免疫様の応答を示す自然免疫型 T 細胞が HIV 感染細胞の認識を介して炎症惹起に関与している可能性を提案する。特に、ウイルスの暴露、もしくは、抗 HIV 薬投与によって変化が生じる HIV 感染細胞内の非ペプチド成分（代謝産物など）を生体に異常を知らせるリガンドとして捉え、その微細な変化を感知する自然免疫型 T 細胞サブセットとそのリガンドの同定することにより、HIV 感染者で生じる慢性炎症に関わる分子機序の一端を解明することを目的とする。

（1行空ける）

### 2. 研究方法（太字）

1) HIV 感染細胞を用いた非ペプチド抗原特異的 T 細胞誘導法の樹立

細胞株 (T 細胞もしくはミエロイド細胞) に MR1 分子を欠損ならびに高発現させた HIV 感染細胞を作製する。それらを抗原提示細胞として用い、HIV 感染者由来の末梢血単核球を刺激することにより、MR1 依存的に活性化・増殖する T 細胞の同定を行う。活性化マーカーもしくは細胞増殖を指標としてフローサイトメトリーで抗原特異的 T 細胞のシングルセルソーティングを行い、TCR 遺伝子ペアをシングルセルレベルで同定する。これにより HIV 感染細胞由来の非ペプチド成分を認識する TCR レパトアを同定する。

2) 迅速 TCR 再構築系を用いた非ペプチド抗原特異的 TCR の同定

同定した TCR ペアを TCR 欠損の NFAT-Luciferase レポーター細胞 (Jurkat 細胞株) を作製し、MR1 を高発現した HIV

感染細胞と共培養を行い、ルシフェラーゼの発光を指標としてウイルス感染細胞を認識する TCR を選別する。またすでに同定済みである MAIT TCR に加えて、腫瘍特異的な MR1 拘束性 TCR についても HIV 感染細胞を認識するか否か調べる。その後、それらの TCR が、HIV 感染者由来のプライマリー HIV 感染細胞を認識するか、ウイルス量の低い HIV 潜伏感染細胞を認識出来るか否かについて明らかにする。

3) Ex vivo ならびに in vitro における HIV 感染者由来の自然免疫型 T 細胞の機能解析

HIV 感染者由来の末梢血単核球についてシングルセル RNA seq と TCR 解析を同時に行い、上記で同定した TCR を指標として、HIV 感染者末梢血中に含まれる自然免疫型 T 細胞を同定する。それらの遺伝子発現プロファイルを解明することにより HIV 感染者における炎症応答との関連を明らかにする。自然免疫型 T 細胞はヒトで高く保存されているため、遺伝的背景が異なる日本人ならびにアフリカ人 HIV 感染者で検証する。

4) 非ペプチド抗原の同定と改変リガンドの創出

HIV 感染細胞由来成分を有機化学的手法で精製した後、MR1 拘束性 TCR 導入レポーター細胞の活性を指標として活性画分の絞り込みを行う。それらと MR1 タンパク質の In vitro 巻き戻し法を用いて、MR1 タンパク質に結合するリガンド成分を捕捉し、その分子構造を決定する。同定した構造を基にアナログ化合物を合成し、薬剤開発に向けたアゴニストならびにアンタゴニスト化合物の創出を行う。

（倫理面への配慮）

ヒト由来の検体に関しては、ヒトゲノムならびに臨床研究に関する倫理指針を遵守し、熊本大学、九州医療センター、ムンビリ大学 (タンザニア) 等、当該研究機関における倫理委員会において承認を得た上で研究を行う。研究対象者に対して個人の不利益・危険性が伴わないように配慮し、また研究の目的、個人の不利益、危険性に対しては十分に説明し、当研究機関の倫理委員会により承認された

インフォームドコンセントにサインあるいは捺印を得た上で研究を行う。遺伝子組換え体の取扱いおよびバイオハザードの取扱いに関する安全性の確保を厳重に行う。組換え体使用実験において「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用に当たって執るべき拡散防止措置等を定める法令」に即し、該当研究機関の組換え DNA 実験安全委員会の承認後、実験を行う。また、必要な実験に際しては、文部科学大臣確認の承認後、実験を行う。バイオハザード取扱いに関しては、バイオセーフティー規則のレベルに準じた研究室で実験を行う。

(1行空ける)

### 3. 研究結果 (太字)

1) HIV 感染細胞を用いた非ペプチド抗原特異的 T 細胞誘導法の樹立

実験系の樹立を目的として、新型コロナウイルスをモデルとして、COVID-19 回復者ならびにワクチン接種者由来の末梢血単核球を抗原ペプチド刺激し、活性化マーカーを指標として抗原特異的 T 細胞の *in vitro* 誘導法を樹立した。またフローサイトメトリーで抗原特異的 T 細胞のシングルセルソーティングを行い、TCR 遺伝子ペアをシングルセルレベルで同定することにも成功した。HIV 感染細胞に特異的な非ペプチド抗原特異的 T 細胞の同定のため、HIV 感染細胞として用いる Jurkat 細胞の MR1 欠損ならびに高発現細胞を作成した。それらを用いて *in vitro* での HIV 感染細胞刺激における MR1 拘束性 T 細胞の誘導とその TCR について同定を行う予定である。HIV 感染者検体を用いた解析において、典型的な非ペプチド抗原特異的 T 細胞である MAIT 細胞の頻度を調べたところ、健康人と比べて顕著な差がなかった (n=8)。今後は検体数の追加と HIV 感染者における免疫サブセットにおける MR1 分子の発現レベルについて解析予定である。また非ペプチド抗原特異的な MAIT 細胞について細胞増殖を指標とした検出法も樹立した。

2) 迅速 TCR 再構築系を用いた非ペプチド抗原特異的 TCR の同定

本研究では、HIV 感染者からの非ペプチド抗原特異的 T 細胞の同定に加えて、「がん細胞を特異的に認識するヒト自然免疫型 T 細胞がウイルス感染細胞を異常な自己として認識するか」という問いを設定している。研究協力者である富山大学の岸裕幸 教授らはがん細胞を MR1 依存的に認識する TCR の同定に成功している (Eur J Immunol, 51(9):2306-2316, 2021)。まずこの TCR を発現させた NFAT-Luciferase レポーター細胞を作製した。それらを用いて HIV 感染細胞と共培養を行い、ルシフェラーゼの発光を指標としてウイルス感染細胞に対する認識を解析した。

その結果、がん特異的な MR1 拘束性 TCR が HIV 感染細胞を特異的に認識することを見出した。今後、それらの TCR が、HIV 感染者由来のプライマリーの HIV 感染細胞を認識するか HIV 潜伏感染細胞株 (J-Lat 細胞) を認識出来るか否かについて明らかにする。

3) Ex vivo ならびに *in vitro* における HIV 感染者由来の自然免疫型 T 細胞の機能解析

実験系の樹立を目的として、まず新型コロナウイルスに特異な T 細胞応答についてシングルセル RNA seq と TCR のデータを取得し、現在解析を進めている。今後、この方法を用いて非ペプチド抗原特異的な MR1 拘束性 T 細胞について同様に解析を進める予定である。また遺伝子発現プロファイルを解明することにより HIV 感染者における炎症応答との関連を明らかにする。

4) 非ペプチド抗原の同定と改変リガンドの創出

がん細胞を MR1 依存的に認識する TCR をモデルとして、細胞抽出液から有機化学的手法を用いてリガンド成分の分離を行った。研究分担者の石川らによってがん細胞を有機化学的手法で大きく 3 つの画分に分離したところ、TCR レポーター細胞が活性化する画分を同定した。この方法をさらに最適化し、HIV 感染細胞からリガンド画分の抽出ならびにスクリーニングを行うことでリガンドの同定を進める予定である。

### 4. 考察 (太字)

がんならびに新型コロナウイルスをモデルとして、HIV 感染細胞由来の非ペプチド抗原を特異的に認識する MR1 拘束性 T 細胞を同定するための方法並びに細胞株を樹立することが出来た。その過程で、大変興味深いことに、がん細胞を特異的に認識する MR1 拘束性 TCR が HIV 感染細胞をも認識することが示唆された。このことは、本提案で設定した「腫瘍細胞を特異的に認識するヒト自然免疫型 T 細胞がウイルス感染細胞を異常な自己として認識するか」という仮説を支持するもので、慢性炎症への関与も示唆される。今後は HIV 患者検体を用いて、HIV 感染細胞を特異的に認識する TCR としてそのリガンド同定を進めていくと同時に、この TCR を持つ T 細胞が HIV 感染者の生体内で認められるか否かについて最新のシングルセル解析や 24 パラメーターでの解析可能なフローサイトメトリーを用いた解析によって、非ペプチド抗原特異的 T 細胞の機能についても明らかにしていく予定である。

(1行空ける)

### 5. 自己評価 (太字)

1) 達成度について

これまでにおいて、HIV 感染細胞を特異的に認識する T 細胞の誘導・同定法ならびに細胞株について樹立することが

でき、計画通りに進行している。今後、これらを用いて HIV 感染者から非ペプチド抗原特異的 T 細胞の誘導に特に注力する予定であり、今年度中に達成予定である。またリガンド同定に関しても、細胞から代謝産物の有機化学的な精製法ならびにそれらのスクリーニング方法は樹立しており、今後はその最適化を目指す。また HIV 感染者生体内での解析については、シングルセル解析技術の導入と患者検体は取得済みであり（日本人 50 名、タンザニア人 100 名程度）、今後の HIV 感染者検体を用いた解析の準備は整っている。

（1 行空ける）

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について  
本研究によって HIV 感染細胞の認識を介した自然免疫型 T 細胞の炎症増悪への関与が明らかになれば、自然免疫型 T 細胞を標的とした慢性炎症を抑制する新たな治療法の開発に繋がる。この臨床応用に向けた最大のメリットは、自然免疫型 T 細胞の抗原提示分子 (MR1) は、通常型 T 細胞の MHC class I ならびに MHC class II 分子とは異なり多型性がない点である。即ち、すべてのヒトが同一の抗原提示分子を有する。本研究では日本人だけでなくアフリカ人 (タンザニア人) の HIV 感染者の検体も用いて検証を行う予定であり、本研究の成果は、特に HIV 感染者の多い発展途上国を含むすべての HIV 感染者の慢性炎症を制御するユニバーサルな治療法の開発に直結すると期待される。

3) 今後の展望について

別紙

研究発表 (太字)

(2 行空ける)

研究開発代表者 (太字)

本園 千尋 (太字)

1. Motozono, C., Toyoda, M., Tan, TS., Hamana, H., Aritsu, A., Miyashita, Y., Oshiumi, H., Nakamura, K., Okada, S., Udaka, K., Kitamatsu, M., Kishi, H., Ueno, T\*. The SARS-CoV-2 Omicron BA.1 spike G446S mutation potentiates antiviral T cell recognition. Nature Communications, In press, 2022. \*Corresponding equally
2. Kimura, I., Kosugi, Y., Wu, J., Zahradnik, J., Yamasoba, D., Butlertanaka, E., Tanaka, Y., Uriu, K., Liu, Y., Morizako, N., Shirakawa, K., Kazuma, Y., Nomura, R., Horisawa, Y., Tokunaga, K., Ueno, T., Takaori-Kondo, A., Schreiber, G., Arase, H., The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Motozono, C., Saito, A., Nakagawa, S., Sato, K.. The SARS-CoV-2 Lambda variant exhibits enhanced infectivity and immune resistance. Cell Reports, 38(2):110218, 2022.
3. Kaku, Y., Kuwata\*, T., Zahid, HM., Hashiguchi, T., Noda, T., Kuramoto, N., Biswas, S., Matsumoto, K., Shimizu, M., Kawanami, Y., Shimura, K., Onishi, C., Muramoto, Y., Suzuki, T., Sasaki, J., Nagasaki, Y., Minami, R., Motozono, C., Toyoda, M., Takahashi, H., Kishi, H., Fujii, K., Tatsuke, T., Ikeda, T., Maeda, Y., Ueno, T., Koyanagi, Y., Iwagoe, H., Matsushita, S\*. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by antibodies induced in convalescent patients with COVID-19. Cell Reports, 36(2):109385, 2021.

HIV 感染細胞を特異的に認識する非ペプチド抗原に特異的な T 細胞の誘導・同定法ならびに細胞株について樹立出来たため、これらを用いて HIV 感染者の末梢血から T 細胞の誘導を試み、その TCR 遺伝子を同定する予定である。またリガンドの同定についても、HIV 感染細胞の有機化学的な精製と迅速な TCR レポーター細胞を用いた迅速なスクリーニング法を用いてリガンド画分の絞り込みを行い、その化学構造についての同定を行う予定である。

(1 行空ける)

## 6. 結論 (太字)

HIV 感染細胞を特異的に認識する T 細胞の誘導・同定法ならびに細胞株について樹立することが出来た。また、がん細胞に特異的な MR1 拘束性 TCR が HIV 感染細胞を特異的に認識することがわかった。このことは、自然免疫型 T 細胞のサブセットの一部が HIV 感染細胞を自己の代謝産物をリガンドとして異常な細胞として感知する可能性を示唆している。今後、これらの方法や材料を活かし、HIV 感染者検体を用いた自然免疫型 T 細胞の同定とそのリガンド同定を行っていく予定であり、HIV 感染者の慢性炎症と非ペプチド抗原特異的 T 細胞の関連を明らかにする。

(1 行空ける)

## 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む) (太字)

MR1 分子に提示される代謝産物リガンドを同定した場合には、知的所有権の出願を行う予定である。また同様に改変化合物についても出願する予定である。

4. Motozono, C., Toyoda, M, Zahradnik, J., Saito, A., Nasser, H., Tan, TS., Ngare, I., Kimura, I., Uriu, K., Kosugi, Y., Yue, Y, Shimizu., R, Ito, J., Torii, S., Yonekawa, A., Shimono, N., Nagasaki, Y., Minami, R., Toya, T., Sekiya, N., Fukuhara, T., Matsuura, Y., Schreiber, G., Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Ikeda, T\*, Nakagawa, S\*, Ueno, T\*, Sato, K\*. SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. *Cell Host & Microbe* 29(7):1124-1136.e11., 2021.
5. Lynch, AT., Motozono, C., Foster, AJ., Kodar, K., Dangerfield, EM., Yamasaki, S., Wedlock, DN., Timmer, MSM., Stocker, BL. Trehalose diamide glycolipids augment antigen-specific antibody responses in a Mincle-dependent manner. *Bioorg Chem.* 110:104747, 2021.
6. Matsuoka, T., Motozono, C., Hattori, A., Kakeya, H., Yamasaki, S., Oishi, S., Ohno, H., Inuki, S\*. The effects of 5-OP-RU stereochemistry on its stability and MAIT-MR1 axis. *Chembiochem.* 22(4):672-678, 2021.

(1行空ける)

研究開発分担者 (太字)

石川 勇人 (太字)

1. Asymmetric Total Synthesis of Mitragynine, Speciogynine, and 7-Hydroxymitragynine, J. Sakamoto, M. Kitajima, H. Ishikawa\*, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 70, 662–668 (2022).
2. Borocyclic Radicals Prepared from Orthoquinone-Containing Polycyclic Aromatics by Photoirradiation, K. Urakawa, Y. Yatsuoka, Y. Kawabata, H. Masu, M. Matsuda\*, H. Ishikawa\*, *The Journal of Organic Chemistry*, 87, 3747–3751 (2022).
3. Asymmetric Total Synthesis and Structure Elucidation of Huperzine H, S. Shiomi, K. Wilailak, W. Soutome, H. Takayama, M. Kitajima, H. Ishikawa\*, *The Journal of Organic Chemistry*, 87, 3730–3735 (2022). Selected “Cover Picture”.
4. Secorubinine, a Monoterpenoid Indole Alkaloid Glycoside from *Adina rubescens*: Isolation, Structure Elucidation, and Enantioselective Total Synthesis, N. Nakashima, J. Sakamoto, K. Rakumitsu, M. Kitajima, L. D. Juliawaty, H. Ishikawa\*, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 70, 187–191(2022).
5. Bioinspired Transformations Using Strictosidine Aglycones: Divergent Total Syntheses of Monoterpenoid Indole Alkaloids in the Early Stage of Biosynthesis, J. Sakamoto, H. Ishikawa\*, *Chemistry A European Journal*, 28, e2021104052 (2022). Selected “Inside Cover Picture”.
6. Amakusamine from a *Psammocinia* sp. Sponge: Isolation, Synthesis, and SAR Study on the Inhibition of RANKL-Induced Formation of Multinuclear Osteoclasts, Y. Maeyama, Y. Nakashima, H. Kato, Y. Hitora, K. Maki, N. Inada, S. Murakami, T. Inazumi, Y. Ise, Y. Sugimoto, H. Ishikawa, S. Tsukamoto\*, *Journal of Natural Products*, 84, 2738–2743 (2021).
7. Root-Knot Nematode Chemotaxis is Positively Regulated by L-Galactose Sidechains of Mucilage Carbohydrate Rhamnogalacturonan-I, A. Y.-L. Tsai, Y. Iwamoto, Y. Tsumuraya, M. Oota, T. Konishi, S. Ito, T. Kotake, H. Ishikawa, S. Sawa\*, *Science Advances*, 7, eabh4182, (2021).
8. Calcium Sulfate and Calcium Carbonate as Root-Knot-Nematode Attractants and Possible Trap Materials to Protect Crop Plants, S. Toyoda, M. Oota, H. Ishikawa, S. Sawa\*, *Plant Biotechnology*, 38, 157–159 (2021).
9. Discovery, Characterization and Functional Improvement of Kumamonamide as Novel Plant Growth Inhibitor that Disturb Plant Microtubules, T. Ishida\*, H. Yoshimura, M. Takekawa, T. Higaki, T. Ideue, M. Hatano, M. Igarashi, T. Tani, S. Sawa, H. Ishikawa\*, *Scientific Reports*, 11, 6077 (2021).
10. Epoxyquinophomopsins A and B from Endophytic Fungus Phomopsis sp. and Their Activity against Tyrosine Kinase, E. Hermawati\*, S. D. Ellita, L. D. Juliawaty, E. H. Hakim, Y. M. Syah, H. Ishikawa, *Journal of Natural Medicine*, 75, 217–222 (2021).

**研究課題名：エイズ予防指針に基づく対策の推進のための研究**

課題番号：21HB1001

研究代表者：松下 修三（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター・特任教授）

研究分担者：椎野 禎一郎（国立国際医療研究センター・臨床研究センター・データサイエンス部長）、  
塚田 訓久（独立行政法人国立病院機構東埼玉病院. 臨床研究部長）、  
塩野 徳史（大阪青山大学・健康科学部看護学科・准教授）

**1. 研究目的**

わが国のエイズ対策は、後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針（エイズ予防指針）に沿って展開されてきた。本研究は、平成30年1月にHIV/AIDS領域の世界的進歩に対応した改定されたエイズ予防指針に基づき、陽性者を取り巻く課題に対する各種施策の効果を経年的に評価するとともに、一元的に進捗状況を把握し、課題抽出を行い、次期改訂のための探索を行うことを目的とする。これまでの取り組みの中から優先順位が高い課題として、1) 早期診断・治療のための仕組み作り、2) エイズ発症例を含むLate Presenterに対する対策、3) PrEP導入を踏まえた日本におけるコンビネーションHIV予防の3課題が注目された。我々はまず、コロナ禍によって再構築を余儀なくされているエイズ予防指針に基づく施策の実施状況に関して、都道府県を対象としたモニタリング調査を行った。また、我が国におけるエイズ施策の状況を把握し、予防啓発の浸透を比較評価するために、一般成人を対象として、先行研究で個別施策層向けに行われている調査項目と内容を一致させた経年的なアンケート調査を実施した。その結果をもとに、HIV陽性者やMSM、セックスワーカー、薬物使用者を対象にした他の調査の結果や当事者および支援団体と、PrEP導入を踏まえた日本におけるコンビネーションHIV予防の普及に関して、性感染症やサル痘対策等も考慮し、ウイズコロナ時代に対応した取り組みを討議する。一方、近年多様化が著しく、把握の困難な層が多数存在するMSMの中で、エイズ発症例を含むLate Presenterを理解し、HIV感染の当事者が置かれている現状や心理的状况を踏まえて評価するための基盤的データを得るため、AMED HIV薬剤耐性動向班で解析した伝播クラスタの再解析を行い、こうした感染から診断まで長期間かかっていると思われる感染者層の集積を塩基配列から推定できるかどうかを検討した。

**2. 研究方法**

エイズ発症例を含むLate Presenterがどのような属性を持っているかを検討するため、AMED HIV薬剤耐性動向班で解析した伝播クラスタの再解析を行い、こうした層が集積する伝播クラスタを塩基配列から推定できるかどうかを検討した。また、Late Presenterに対する理解のためには、検査が遅れがちな陽性者の特徴を示す一般的なパーソナリティ変数を自由文形式のアンケート調査とその構文解析を用いて分析する手法を検討し、臨床研究計画書を作成した。エイズ予防指針に定められた各種施策の進捗状況把握のため、自治体（都道府県）を対象として、平成30年度から令和2年度にかけての3年間の施策実施状況に関するモニタリング調査を行った。一般成人調査は、先行研究で個別施策層向けに行われている調査項目を検討し、日本のインターネットサイトを運営するA社が保有するアンケートモニター登録者を対象に、居住地と年齢階級の二段層化抽出法を用いて質問紙調査を実施する。本調査はエイズ対策モニタリングの一環として3年間実施する。初年度は調査を実施し、分析を進めた。今年度はコロナやサル痘の状況をふまえ、同様の方法で調査を実施する。次年度以降、研究成果を踏まえ、HIV陽性者やMSM、セックスワーカー、薬物使用者を対象にした他の調査の結果を踏まえて、次期の予防指針につながる提言をまとめる。

（倫理面への配慮）

伝播クラスタ解析は、完全に匿名化された患者背景情報を用い、一部の直接伝播の蓋然性が高い検体は、個別解析の対象から外した。NGOへのヒアリングに際し、事前に伝播クラスタ解析を実施中であること、解析は匿名化されたデータのみを扱うことを説明し同意を確認した。臨床研究に際しては、ヒトを対象とする生命科学・医学的研究に関する倫理指針（令和3年7月1日公布）で定めた倫理規定等を遵守した研究計画書を作成し、国立感染症研究所および熊本大学の倫理委員会の承認を得ることを目標とした。都道府県のモニタリング調査項目には個人を特定できる情報を含めぬよう配慮した。また結果の報告に際しては、

回答自治体や回答者を特定できる情報を含めよう配慮した。一般成人調査研究は大阪青山大学研究倫理審査委員会より承認を得て実施した。

### 3. 研究結果

エイズ予防指針に基づく施策に関して、都道府県を対象としたモニタリング調査を行った。全 47 自治体中の 38 自治体より回答を得た。新型コロナウイルス感染症の流行により、多くの自治体において検査・啓発イベントの中止、保健所の業務逼迫に伴う検査体制の縮小、領域横断的な協議会の中止などの影響がみられていたが、一般医療機関への検査業務委託、郵送検査の促進、会議等の Web への移行など、従来の枠組みを超えた取り組みがなされていた。

国内の HIV-1 の伝播クラスターの伝播傾向はコロナ禍のもとで大きなクラスターの検出例が減少したが、地域によってはアウトブレイク例や late presenter の多いクラスターでの新規感染例が報告されており、検査で見つけ出される感染者の数に地域による差異が大きかったことが示唆された。また、中高年が主流で検査行動が促進されず病状が進行してから感染が発覚する層が集積すると思われる 2 つの伝播クラスターを、ネットワークの構造解析を行うことで同定した。これを踏まえ、過去 5 年以内に HIV 検査陽性で医療機関に来院し、現在も診療が継続している感染者に対して、再診時または初診時に東大式エゴグラム (TEG-3) による心理検査を実施するとともに、社会制度と医療への信頼・嗜好性・社会性・恐怖心と願望に関連する 3 つの質問を行い、回答を文章で得る形で、自由文形式のアンケート調査の研究計画書を作成した。

先行研究より質問項目を抽出し、一般成人を対象に行った本調査の有効回答は 2,000 人であり、男性 1,011 人、女性 989 人であった。このうち、同性と性交経験のある男性 (MSM) は 4.2%、セックスワーカーは 9.4%であった。HIV 陽性であると回答した人は 0.3%で全て男性であった。U=U の認知割合は 27.2% (2020) と 27.9% (2022) であり著変はみられなかった。PrEP の認知割合は 12.0% (2020) と 17.5% (2022) であり微増していた。服薬意図がある人は 26.1% (2020) と 19.5% (2022) であり著変はみられなかった。これまでの使用経験は 1.3% (2020) と 3.5% (2022) であり微増していた。

分析では HIV 陽性であると回答した 0.3%を除き「U=U」の認知および「U=U」の信頼度によって 4 群間にわけてクロス集計を行った。また、PrEP の認知および「PrEP」使用に対する認識によって 4 群間にわけてクロス集計を行った。比較のために「経口避妊薬」でも同様の集計を行った。「U=U」に関して 4 群に分けて、認知や受け入れ状況を

明らかにした。全体で「U=U」を知らないかつ信用していない人は 41.7%、「U=U」を知らないかつ信用している人は 30.4%、「U=U」を知っているかつ信用していない人は 11.5%、「U=U」を知っているかつ信用している 16.4%であり、信用している人の割合は、信用していない人の割合よりも低いことが示された。また、PrEP の認知および「PrEP」使用に対する認識では、全体で「PrEP」を知らないかつ一般的に使用は悪いと回答した人は 44.6%、「PrEP」を知らないかつ一般的に使用は良いと回答した人は 37.9%、「PrEP」を知っているかつ一般的に使用は悪いと回答した人は 4.6%、「PrEP」を知っているかつ一般的に使用は良いと回答した人は 12.9%であり、『経口避妊薬』の場合と比べると認知は低いが、4 群間の属性では同様の傾向を示していた。

### 4. 考察 (太字)

これまで HIV 領域の対策は自治体の感染症専門部署や拠点病院を中心に行われてきたが、HIV 領域を担当するスタッフが他の感染症対応も担っており、他の感染症の大規模流行時に HIV 領域に大きな影響が及ぶとの懸念が、コロナ禍によって現実化した。各自自治体の負担軽減のためには、業務の外部委託や対面から Web への移行に加え、先行する成功事例に関する情報共有や、自治体の枠を超えた連携体制の構築が有用であるものと思われた。

ウイルス遺伝子配列による伝播クラスター解析は、コロナ禍の新規症例の HIV 伝播動向に質的な変化があったことを示唆した。定常的に感染伝播が検出されていた大きなクラスターの減衰は、コロナ禍における検査の脆弱さが原因と考えられるが、クラスターの増加が検出できた地域にばらつきがあることは、検査体制が打撃を受けた地域と検査機会が維持されている地域があることを反映した可能性がある。一方、Late Presenter が含まれる 2 つの伝播ネットワークの同定は、hard-to-reach 層をクラスター解析によって対象化し、対策を集中できる可能性を示した。彼らの検査忌避行動の本質は、啓発の不備というよりスティグマの克服や無関心にあることが過去の研究で示されているが、実際に彼らを検査に誘導するために必要な情報は得られていない。今回計画書が作成された HIV 感染者へのフリーテキストによるマーケティング調査研究は、こうした人々を理解し、早期診断・早期治療開始を可能にする施策の立案につなげるための一つのアプローチであり、彼らの心の問題を明らかにして検査行動に向けた心理的支援などの可能性を探ることができれば、学術的のみならず社会的な意義は極めて大きいと考えられる。

「U=U」について信頼していると回答している人の割合や

「PrEP」の使用に対して一般的に良いと感じている人では、過去1年間のHIVやエイズについての対話経験がある人やHIVに関わるイベント等の経験がある人の割合が高く、日本の予防啓発は差別や偏見を抑えながら浸透している可能性がある。しかし、認知の割合は低いため、これまでのキャンペーンや予防啓発活動をより活発に行っている体制が必要である。ウイズコロナ、ウイズエイズを前提としたコンビネーション HIV 予防の枠組みには、当事者を含む社会のボトムアップから構築することが必要であり、本調査の結果を当事者に還元、意見交換を行うことで、我が国が進むべきエイズ対策の方向性を明らかにし、次世代のエイズ予防指針の政策形成に貢献する。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

2020年時点での本邦のHIV伝播クラスタを速やかに同定できたことは、リアルタイムの伝播状況を今後予防対策当局に提供できる可能性を示し、評価できる。一方、HIV感染者の書く文章を用いたテキスト解析研究は、新型コロナウイルス感染症の全国的な流行とともに、対象医療機関がHIV感染者への研究事業を行うために人的資源を割くことができなくなってしまったことと、臨床心理士による被検者への質問という行為自体が、SARS-CoV2の感染リスクとなることから、実行できていない。COVID-19の流行が収束し次第、この研究を行うべく準備を進めていきたい。一般成人を対象とした調査は、先行研究より調査項目の抽出し、実施した。調査結果をもとにした当事者および支援団体との検討中である。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

基礎研究分野の研究成果のimplementation scienceへの応用は、以前より国際的に望まれていたが不十分であった部分であり、今回の解析法は意義深い。多様性の高いMSMグループの実際の特徴や、それらを個別に検査等に誘導するために必要な対策の方向性について知ることができるフリーテキスト解析研究は、国際的にみてもユニークな試みであり、社会的なインパクトも大きい。一般成人を対象とした本研究によって、これまで比較対象の少なかった一般成人の汎用性の高いデータを得ることができ、学術的な意義は高い。また、当事者を含む社会のボトムアップから構築するHIV予防の枠組みは、これまでより持続性の高いものになると期待でき、戦略的な視点を創出し効果的

なエイズ対策となるため、社会的意義もある。

### 3) 今後の展望について

薬剤耐性検査で得られた塩基配列を迅速に伝播クラスタ解析につなげることで、地域ごと、リスクグループごとに最適な「テラーメイド」予防対策の策定が可能となる。こうした対策の策定のために、何が必要でどういった障害があるかを検討していくべきである。フリーテキスト解析研究は、コロナ禍の終息後に速やかに実施し、Late Presenterのパーソナリティ変数を突き止め、背景にある検査時期に関わる因子の解明を目指したい。コロナ禍によって、感染症と偏見が再度課題となっており、HIV感染症でもU=U普及といった、社会に根付いた偏見から内在化するスティグマに対応する手段が浸透しつつあるが、日本における現状の評価となるデータは少ない。コロナ禍で対面での意見交換が難しく、当事者や支援者の予防啓発活動も困難を極めていると思われるが、本研究の手法や得られる成果は、モニタリング手法として確立することが可能であり、社会が取り扱うべき感染症へのアプローチにつながると考えられる。

## 6. 結論

2020年の我が国のHIV-1伝播クラスタは、コロナ禍の影響を受けてこれまでとは違う傾向を見せた。拡大していた大きなクラスタの減少は、検査控えの症例の存在を危惧させた。一方、地域によってはアウトブレイク例やlate presenterの多いクラスタでの新規検出例が見いだされており、地域による差異が大きいことが示唆された。Late presenterの多いクラスタの特徴を、迅速なネットワーク解析で見いだせたことは、従来の予防対策による把握が困難なhard-to-reach層を見出す鍵となる。こうした層へ検査機会をどのように提供するかについて、マーケティング手法を応用して手がかりを得るための研究手法を検討した。社会医学系の分野では、PrEP導入を踏まえた日本におけるコンビネーションHIV予防の普及が課題であり、コンドーム使用や梅毒等、他の性感染症も含め、セクシュアルヘルスの向上を目指す体制を構築していくことが必要である。本研究は、モニタリング手法として確立可能であり、調査結果の解析は、次期の予防指針につながる。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特になし。

別紙

研究発表

## 研究開発代表者

### 松下修三

- 1) Zahid HM, Kuwata T, Takahama S, Kaku Y, Biswas S, Matsumoto K, Tamamura H, Matsushita S. Functional analysis of a monoclonal antibody reactive against the C1C2 of Env obtained from a patient infected with HIV-1 CRF02\_AG, *Retrovirology*, 18(1):23, 2021.
- 2) Kaku Y, Kuwata T, Zahid HM, Hashiguchi T, Noda T, Kuramoto N, Biswas S, Matsumoto K, Shimizu M, Kawanami Y, Shimura K, Onishi C, Muramoto Y, Suzuki T, Sasaki J, Nagasaki Y, Minami R, Motozono C, Toyoda M, Takahashi H, Kishi H, Fujii K, Tatsuke T, Ikeda T, Maeda Y, Ueno T, Koyanagi Y, Iwagoe H, Matsushita S. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by antibodies induced in convalescent COVID-19 patients, *Cell Reports*. 36(2): 109385, 2021.
- 3) Matsuoka S, Kuwata T, Ishii H, Sekizuka T, Kuroda M, Sano M, Okazaki M, Yamamoto Y, Shimizu M, Matsushita S, Seki Y, Saito A, Sakawaki H, Hirsch V, Miura T, Akari H, Matano T. A potent anti-simian immunodeficiency virus neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in rhesus macaques. *J Virol.*, 95(7): e02455-20, 2021.

## 研究開発分担者

### 椎野禎一郎

原著論文による発表

- 1) Otani M., Shiino T., Kondo M., Hachiya A., Nishizawa M., Kikuchi T., Matano T.. Phylodynamic analysis reveals changing transmission dynamics of HIV-1 CRF01\_AE in Japan from heterosexuals to men who have sex with men. *International Journal of Infectious Diseases*. S1201-9712(21)00469-0. doi:10.1016/j.ijid.2021.05.066. 2021

口頭発表

海外

- 1) Shiino T, Otani M, Kikuchi T, Yoshimura K, and Sugiura W, Japanese HIV Drug Resistance Surveillance Network. Viral Sequence-based Near Real-time Cluster Monitoring of HIV-1 Reveals the Impact of the COVID-19 Pandemic on HIV testing in Japan. The 24th International AIDS Conference. 29 July-2 Augst 2022. Montreal, Canada, and virtually

国内

- 1) 椎野禎一郎、大谷眞智子、中村麻子、南 留美、今橋真弓、吉村和久、菊地 正、日本薬剤耐性 HIV 調査研究グループ. 国内 HIV-1 伝播クラスター動向 (SPHNCS 分析) 年報 - 2020 年. 第 35 回日本エイズ学会学術集会総会. 2021 年 11 月. 東京
- 2) 椎野禎一郎, 日本における HIV 伝播ネットワークの動向と予防介入の可能性. 第 35 回日本エイズ学会学術集会総会. 2021 年 11 月. 東京

### 塚田訓久

口頭発表

- 1) 塚田 訓久. 感染予防の観点からの医療体制の課題. 第 35 回日本エイズ学会学術集会総会. 2021 年 11 月

### 塩野徳史

- 1) 金子典代, 塩野徳史. コミュニティセンターに来場するゲイ・バイセクシュアル男性の HIV・エイズの最新情報の認知度と HIV 検査経験, コンドーム使用との関連. *日本エイズ学会誌*, 23(2):78-86, 2021.
- 2) 宮田りりい, 塩野徳史, 金子典代. MSM (Men who have sex with men) に割り当てられるトランスジェンダーを対象とする HIV/AIDS 予防啓発に向けた一考察-ハッテン場利用経験のある女装者 2 名の事例から. *日本エイズ学会誌*, 23(1):18-25, 2021.
- 3) 金子典代, 塩野徳史. MSM を対象にした当事者主体の HIV 検査の取り組みと意義. *日本エイズ学会誌*, 22(3):136-146, 2021.

## 令和4年度 厚生労働省 エイズ対策政策研究事業『研究成果概要』

### 研究課題名：エイズ予防指針に基づく対策の評価と推進のための研究

課題番号：21HB1002

研究代表者：白阪 琢磨（国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター長）

研究分担者：四本 美保子（東京医科大学臨床検査医学分野 講師）、西浦 博（京都大学大学院医学研究科 教授）、大北 全俊（東北大学大学院医学系研究科 准教授）、江口 有一郎（医療法人ロコモディカル総合研究所 所長）、渡部 健二（大阪大学大学院医学系研究科 教授）、栗原 健（大阪医科薬科大学薬学部 特任教授）

#### 1. 研究目的

研究1（四本）平成30年改定エイズ予防指針に基づく各種施策の検討をHIV陽性者を取り巻く課題ごとに行い、その効果を評価し、進捗状況の把握と課題抽出を行なう。研究2（西浦）日本におけるケアカスケードの推定に関する疫学研究で、わが国全体の推定値に関する現状を把握する。特にCOVID-19のパンデミックを経たHIV/AIDSの疫学的変化について十分に理解する。研究3（大北）医療従事者等へのHIV陽性者の診療の手引き作成などに資するべく、HIV対策の倫理的な課題を明確化し、望ましい取り組みの方向性を提示する。WHO、UNAIDSなどのガイドラインや人権ファクトシートで使用されているenabler（仮訳：目標達成要因）概念について理解し、日本の予防指針改訂への参照の可能性について検討する。研究4（江口）先行研究でHIV感染症の感染リスクの高い青年層等個別施策層がTwitterの利用層と近接しており、Twitterを用いた情報提供や啓発は予防や受検促進に有用な手段と考えられ、技術の急速な進歩とCOVID-19禍によるMSMのSNSの利用状況の変化の有無を検証する。研究5（渡部）大阪大学の医学教育に効果的なHIV教育プログラムを導入することにより、HIV知識の定着およびHIV診療への意識変容を導くことを目的とする。研究6（栗原）大学での薬学教育および卒後の薬剤師養成課程におけるHIV感染症認定・専門薬剤師育成プログラムと、その評価方法の開発を目的とする。研究7（白阪）高校生世代に向けた啓発を実施するとともに、高校での授業で利用される、あるいは授業を補完するeラーニングサイトを開発、公開し、エイズ予防指針に示された教育機関等での普及啓発に資する。研究8（白阪）診療所勤務医師のHIV診療調査を実施し、実態と関心などを知り、今後のHIV感染症に関する病診連携につき検討する。

#### 2. 研究方法

研究1 令和3年度と令和4年度はエイズ予防指針を構

成する各分野(青少年・MSM、予防啓発、検査、臨床、倫理、HIV陽性者、倫理、行政など)の各専門家から成る委員会を設置し、現エイズ予防指針の章ごとに4段表を用い、課題の洗い出し・課題ごとの評価を行なう。委員会は2021年度は3回、2022年度は1回開催し、9月に開催を予定している。次年度に指針改訂に資する資料をまとめる。研究2 流行対策の策定支援に資する基盤的データを提供するために、疫学研究データを基に研究を実施できる推定手法の改善を図り、あわせて献血者における感染リスクなど別途の推定手法とデータ分析体制の構築に努める。研究3 記述倫理的研究（国内報道記事見出し調査）を実施した。一般医師の倫理的論点に関する意識調査は、オンラインによる質問紙調査を、HIV診療を専門としない医師（歯科医師は除く）対象に実施した。規範倫理的研究として、守秘義務等の患者医師関係に関する倫理的課題やU=U及びenabler(仮訳：目標達成要因)概念に関する文献研究を行った。研究4 MSM対象のWEBアンケートを20歳代から50歳代以降の4群で各100名を対象に実施し、日常の接触メディアやHIV検査を受けるに至った要因を調査する。研究5 1年次では啓発を目的として医学の進歩が感染症を克服した経緯の講義を行う。4年次ではHIV診療に関する最新の知識を伝授する講義を行う。6年次では実際のHIV診療における問題点を抽出する症例検討形式の演習を行う。授業前後でアンケート調査を行い、HIV知識の定着およびHIV診療への意識変容を調べる。研究6 昨年度作成した教育プログラム(案)を今年度全国のエイズ拠点病院と関連する連携薬局に配布し、アンケート調査を実施する。研究協力者の所属施設において教育プログラム(案)を試行し、その有用性と問題点等について検討を行うと共に、昨年度作成した教育資料の検証と追加が必要な教育資料について検討する。研究7 eラーニングサイト開発にあたり高校保健教育教諭にアンケート調査を行い、結果を反映させる。コンテンツ作成の際、併せて啓発動画を作成し、YouTubeで配信を試み

る。研究 8 大阪府医師会員に大阪府内各医師会を通じてアンケート回答用 WEB フォームを周知し、WEB を通じて各機関から直接回答を得た（令和 4 年 6 月 16 日～令和 4 年 7 月 31 日。1 機関は 1 回答まで）。結果を集計し分析する。

（倫理面への配慮）

HIV 陽性者へのアンケート調査などでは、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。

### 3. 研究結果

研究 1 4 回の委員会での主な意見として、①前文に U=U を明記する必要がある、②HIV 感染症対策のためには差別に対する対策が不可欠である、③学校教育で同性間も含めた知識・予防行動の教育を行なう必要がある、④コンドーム予防（コンドーム装着推進だけでは無い）を記すべき、⑤PrEP について諸外国からの情報収集と本邦での実施を検討する必要性の指摘などがあった。研究 2 わが国でのいわゆるケアカスケード 90-90-90（あるいは 95-95-95）のうち、感染者内の診断に係る割合の推定を更新し、かかる推定値の地域差や年齢特異性を明らかにした。COVID-19 の流行を通じての診断率の減少や診断された HIV 感染者数の割合の推定では、年次診断確率は COVID-19 中に低下した（2019 年まで 16.6%/年が 2020-21 年は 14.0%）。ただし、それは保健所における相談件数や検査件数の低下ほどの減少ではなかった。診断された HIV 感染者数/AIDS 患者数は 2021 年度末で約 86.9%（2017 年度末：83.1%、2019 年度末：85.7%）研究 3 記述倫理的研究として、過去の国内報道記事の傾向性（主に 1990 年代前半）の析出を実施した。一般医師の倫理的論点に関する意識調査については、223 名の参加を得、除外対象 10 名を除く 213 名（平均年齢：53 歳）を分析対象とし分析中である。規範倫理的研究として、enabler（仮訳：目標達成要因）概念及び U=U に関する国内外の調査研究について現時点で一定の知見を得ることができた。研究 4 WEB アンケートを HIV への関心が高まると予想される世界エイズデーの 12 月に実施し、調査結果から HIV 検査を知ることや受けることのきっかけを分析することで、MSM が使うメディア・PF は現在どのようなものなのかを明らかにできると考える。研究 5 今年度も 1 年次対象の医学序説講義を行った。講義前アンケートでは 42%の学生がエイズは死に至る病であると考えていたが（意識調査）、講義後は 94%の学生が不治の特別な病ではないと思うと変化した（理解度調査）。HIV 感染者の診療への参加意欲を有する学生は講義前アンケートで 41%であったところが講義後は 72%に上昇し、本

系統的講義によって学生の HIV 診療への意識変容を導いた可能性が示唆された。研究 6 令和 4 年 7 月にアンケート調査を実施し、43 施設から回答を得た。薬学生に対する講義は約半数の施設で行われていた。後任スタッフの育成は自主学習や外部研修を行う施設が多かった。95%以上の施設から、研究班が作成した教育プログラム（案）は参考になり、教育資材が提供されれば使いたいとの回答があった。研究 7 中学・高校の保健体育科学習指導要領及び教科書、教師用指導書等の内容を確認するとともに、eラーニングシステムに関する情報を収集した。学習内容の整理、項目立てを行った。研究 8 WEB アンケートの回答件数は 290 件であった。HIV 感染症の治療効果の把握状況では、「ある程度理解している」と「あまり理解していない」が同数であった、回答者の約 3 割は「術前、もしくは内視鏡等の検査前の感染症の検査」を実施していた。回答者の約 8 割が、「日常診療で、HIV 診療の経験が無い（直近 3 年間）」との結果であった。全体の約 3 割が、今後の HIV の診療対応を「可能」あるいは「検討する」と回答した。

### 4. 考察

研究 1 コロナ禍で世界的に HIV 対策が影響を受けている中で、日本のケアカスケードの 1 番目と 2 番目のゴール達成のために焦点を当てるべき点を HIV 陽性者の視点を生かして抽出していくことが重要である。研究 2 パンデミック中、年間の診断確率は 16%台から 14%台へ低下した。しかし、HIV 感染者の診断割合は上昇を続けており、2021 年度末で 86%台程度と考えられた。研究 3 一般医師を対象とする調査については、HIV 診療への積極性や倫理的論点に関する意識の傾向及び相関する変数などの重要な知見が得られ、手引き作成に有益と考えられる。また、国際的なポリシーの位置付けから、enabler 概念は、予防指針の改訂でも検討すべきと考える。研究 4 頭在層は、SNS など現実世界と近いメディアに接触しているのではないかと、潜在層は、掲示板など匿名性が高いメディアに接触しているのではないかと考察する。研究 5 大阪大学医学部 1 年次学生に対する医学序説の講義は、HIV 知識の定着および HIV 診療への意識変容をもたらした可能性が示唆された。研究 6 薬学生に対する教育は行っているものの、担当者が少ない施設で後任の薬剤師を組織的に教育することは難しい現状が伺われた。HIV 感染症を担当する薬剤師を育成するためのプログラムや教育資材についてはニーズがあり、本研究によって HIV 感染症診療で重要な服薬支援の均てん化に資することができると思われた。研究 7 これまで作成・

公開した YouTube 啓発動画が中学・高校の授業で視聴されるなど需要が確認された。対象に合った HIV 予防に関する教育システム、教育動画の開発が必要である。研究 8 HIV 陽性者の受入を行う際に必要な事項等に関しては、拠点病院や専門病院との連携体制の構築、各種マニュアル作成や研修会参加を挙げた回答者が多く、今後の取り組みが必要と考えられた。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

研究 1 各分野の専門家と他の研究班の専門家の意見をもとに、現状に即したエイズ予防指針の検討を行なった。研究 2 疫学データを基に実施可能な推定について、必須と想定している研究成果が得られはじめた。研究 3 当初の予定通りに調査等実施できており進捗は順調と考えている。研究 4 調査を 2022 年 12 月実施に向け計画を進めている。研究 5 プログラムは予定通り進行している。期待される成果である HIV 知識の定着および HIV 診療への意識変容については、すでに実施された一部のプログラムで期待通りの成果が挙げられている。研究 6 当初の計画どおり達成できている。研究 7 ラーニングサイトの開発に向け一定の情報収集ができ、高校保健教育教諭等へのアンケート調査及び具体的な開発に着手したところである。研究 8 アンケートを計画通りに実施した。現在、結果の分析を進めている。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

研究 1 各専門家の目から見た 5 年間の変化に対応した内容を盛り込む。研究 2 得られた推定値は HIV/AIDS の予防に直結する点で理論疫学研究の実装可能性が極めて高い。研究 3 科学的に妥当な方法論に基づき、かつ国際的な議論を参照しながら国内の状況について調査・検討を行っている。また一般医師の意識や国際ガイドラインの enabler 概念を理解することは、今後の日本の対策を検討するにあたり重要な知見となると考えられる。研究 4 将来実施する啓発手段の再考につながる。研究 5 医学部学生のエイズに対する意識、講義による理解、診療への意識変容について正しい知見が得られる。大阪大学医学部の医学生が卒業して医師免許証を取得した後は、HIV 感染者を適切に診療することが出来ることが期待される。研究 6 大学や卒後教育において現在、HIV 感染症認定・専門薬剤師育成プログラムは存在しないことから、本研究の意義は大きい。薬局薬剤師については厚労省の「患者のための薬局ビジョン」で HIV 感染症患者に対する高度薬

学管理機能が提言されるなど社会的意義は大きい。研究 7 HIV 低流行国では感染予防教育の重要性が軽んじられる恐れがあり、e ラーニングシステムを利用した HIV 感染症予防教育は費用対効果の高いものとなるを考える。研究 8 医師会での調査は少なく、今後の HIV 診療の病診連携を進める上で、本研究の意義は高い。

### 3) 今後の展望について

研究 1 新型コロナウイルス感染症の影響に対応した郵送検査の活用や普及啓発・研修などについて議論の必要がある。PrEP についての現状に即した記載について検討する。研究 2 新型コロナウイルス感染症の流行が中盤を過ぎる中での接触増の影響を十分に定量化すること、異なるデータを利用した推定を拡充することを予定している。研究 3 一般医師調査の結果分析及び enabler 概念の検討を通して、手引きの作成及び予防指針改訂に向けて倫理的観点より提言を行う。研究 4 MSM の SNS 等の情報収集を明らかにすることで効果的な啓発が可能となる。研究 5 6 年次に対する授業は 7 月に終えて、アンケート結果を分析中である。4 年次に対する授業は 12 月に実施予定である。3 学年の研究結果を比較検討し、学会などで発表を行う予定である。令和 5 年度以降も同様の授業を続け、アンケートによる分析を行う予定である。研究 6 教育プログラムや教育資料に対してニーズのあることがわかった。今年度、教育プログラム（案）の試行によって、有用性と問題点等について検討を行うと共に、教育資料の検証等を実施する。研究 7 COVID-19 の流行により感染症全般に関する正確な情報が必要とされていると考える。対象に応じた効果的な教育・情報提供システムの開発と啓発のさらなる検討が必要である。研究 8 各種研修会への参加率も低い現状があり、医師会員への周知方法を含め対応策を検討し、不安や疑問点の解消が、行政および医師会等関連団体の役割と考える。

## 6. 結論

今回エイズ予防指針の改訂に向け、各分担研究で、およそ予定通りの研究が進められており、最終年度である来年度には各研究の成果を集約、整理し、エイズ予防指針改訂に資する資料を作成できると考える。エイズ対策においても、啓発、教育は重要な柱であるが、本研究から今後の積極的取り組みがまだ必要と考えられた。研究によっては、次年度に行政への提言を行う。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特になし。

別紙

## 研究発表

### 研究開発代表者

#### 白阪琢磨

- 1) Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K, Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study. *J Epidemiol.* 2021 Sep 11. Online ahead of print.
- 2) 白阪琢磨：エイズ「死の病」脱し 完治へ研究、朝日新聞、2021年12月22日
- 3) Shinichi Oka, Vicki Holohan, Takuma Shirasaka, JunYong Choi, Yeon-Sook Kim, Nadine Chamay, Parul Patel, Joseph W. Polli, Louise Garside, Ronald D'Amico, Christine Talarico, Bryan Baugh, Jean van Wyk: Asian phase 3/3b experience with long-acting cabotegravir and rilpivirine: efficacy, safety and virologic outcomes through week 96. Asia-Pacific AIDS & Co-Infections Conference (APACC) 2022, 16-18 June 2022, virtual program.
- 4) 白阪琢磨：HIV陽性者の人権課題－HIV、AIDS等の現状と課題。大阪府人権総合講座（前期）人権問題科目、大阪、2022年8月31日

### 研究開発分担者

#### 四本美保子

- 1) 四本美保子：HIV陽性者の生活習慣について。第70回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第68回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、2021年10月、東京

#### 西浦 博

- 1) Nishiura H. Estimating the incidence and diagnosed proportion of HIV infections in Japan: a statistical modeling study. *PeerJ.* 2019 Jan 15;7:e6275.

#### 大北全俊

- 1) 大北全俊、井上洋士、山口正純、白阪琢磨：Undetectable=Untransmittable (U=U) とは何か：「ゼロ」の論理について、日本エイズ学会誌 22 (1)、pp.19-27、2020
- 2) 大北全俊、景山千愛、横田恵子、稲元洋輔、田中祐理子、花井十伍：HIV/AIDSに関する国内報道記事の傾向に関する調査、第35回日本エイズ学会学術集会、2021年11月、ハイブリッド開催（東京・オンライン）。
- 3) 景山千愛、横田恵子、花井十伍、大北全俊：HIV・AIDS報道における1992年の位置：報道見出しの急増期に着目して、フォーラム現代社会学 21、pp3-15、2022

#### 江口有一郎

- 1) Kitajima Y, Takahashi H, Akiyama T, Murayama K, Iwane S, Kuwashiro T, Tanaka K, Kawazoe S, Ono N, Eguchi T, Anzai K, Eguchi Y. Supplementation with branched-chain amino acids ameliorates hypoalbuminemia, prevents sarcopenia, and reduces fat accumulation in the skeletal muscles of patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2017 Jul 24. doi: 10.1007/s00535-017-1370-x.

#### 渡部健二

- 1) 渡部 健二、河盛 段、木村 公一、和佐 勝史：大阪大学におけるMD研究者育成プログラム10年の成果、日本生理学雑誌 82、pp.12-16、2020

#### 栗原 健

- 1) 栗原健、薬事衛生研究会：薬事関係法規・制度解説 2020-21年版、薬事日報社、2020年4月1日

**研究開発課題名：HIV・エイズの早期治療実現に向けての研究**

課題管理番号：21HB1003

研究代表者：谷口 俊文（千葉大学医学部附属病院 准教授）

研究分担者：尾又 一実（国際医療研究センター データサイエンス部 数理疫学研究室長）、野田 龍也（奈良県立医科大学 公衆衛生学講座 准教授）、今橋 真弓（名古屋医療センター 臨床研究センター感染免疫研究部 感染症研究室長）

**1. 研究目的**

世界各国では国連が提唱している 90-90-90 を達成するために HIV 感染者の治療を CD4 細胞数の値に関わらず、すべての感染者を対象に開始することを提言している。岩本らが 2017 年に発表した日本の 90- 90- 90 を推計した論文では HIV 感染者の 86% が診断されており、またその中の 83% が ART (anti-retroviral therapy) による治療中であるとしている。そして治療中の 99% の感染者はウイルス抑制を達成している。ナショナルデータベース (NDB) を用いた抗 HIV 薬の解析では約 25, 500 人が ART で治療を受けている。そこから逆算すると、約 5, 000 人が診断されておらず、約 5, 400 人が診断されているが ART による治療を受けていないことになる。すなわち、約 10, 400 人のプールから新規 HIV 感染者が生まれていることが想定される。

新規 HIV 感染者を減らすためには、HIV 感染者の診断を増やすこと（検査体制）、HIV と診断された感染者をなるべく多く ART で治療すること（治療体制）が重要であるとされる。本研究では HIV 感染者をなるべく多く ART で治療する治療体制の構築のために、Rapid ART の効果について基礎資料を作成する。

Rapid ART とは HIV 診断後、早期（通常 1 週間以内）に治療を開始することである。Rapid ART を実践する国々では①患者通院維持率の増加（ドロップアウトの減少）、② HIV ウイルスが抑制されるまでの時間が短縮、③ HIV ウイルスの抑制率（検出感度以下）の増加、④ HIV 感染者における死亡率の低下などの効果が報告されている。

そこで日本における Rapid ART の導入を検証するための基礎資料として、1) Rapid ART により新規感染者やエイズ発症症例がどの程度減少するのかをシミュレーション・モデルにて検証、2) NDB から得られるデータに基づいた医療経済的な効果の算出、を作成する。

**2. 研究方法**

1) Rapid ART により新規感染者やエイズ発症症例がどの程度減少するのかをシミュレーション・モデルにて検証  
HIV 感染症に対する早期治療 (Rapid ART) の効果として HIV が診断されているが ART による治療を受けていない感染者に対する新規感染者減少を推測する。

従来の HIV 感染者の診断から治療までの経過を①早い治療、②遅い治療、③極めて遅くエイズ発症してから治療の 3 段階に割り振り、国立国際医療センターにおけるデータを基に条件設定を行いつつ、これら感染者からの二次感染者数を推定、診断と同時に治療した際の二次感染者数との比較を行うことで感染を回避できる人数に関する数理モデルを組む。新規 HIV 感染者の背景として、(A) エイズ動向委員会から発表される新規 HIV 感染者とエイズ発症者の人数、性別、年齢層、感染経路、(B) レセプト情報・特定健診等情報 (NDB) を用いた HIV 感染者の性別、年齢別分布、また入院情報・主傷病名等の集計を通してエイズ指標疾患の有無を解析する。また、この 2 つのデータ (A, B) の差分を取ることで、「新規エイズ患者」+「HIV を診断されたが、ART が開始されずにエイズを発症してしまった患者」を推計する。NDB やエイズ動向委員会から得られた感染者数などを数理モデルの前提条件などに当てはめてキャリブレーションを行う。そして Rapid ART により新規感染者やエイズ発症症例がどの程度減少するのか報告する。

2) NDB から得られるデータに基づいた医療経済的な効果の算出

NDB から得られる HIV 感染者のコホートで一人あたりの年間の総医療費などを算出する。また NDB 上の HIV 感染者のうち、エイズ指標疾患を発症している患者のコホート化する。エイズ発症に伴う入院医療費などを計算する。

その後、1) の数理モデルより得られた Rapid ART により回避できた新規 HIV 感染者およびエイズ発症例の予測モデルと前年度までに算出した医療費により、Rapid ART による医療経済効果を推計する。

3) Rapid ART 実現のための経済的実態調査

本分担研究では Rapid ART 実現による健康や水平感染のリスクの実態調査を行う

①海外での情報収集 (国毎に保険は異なるものの、Rapid ART を行っていない国はあるのか、行っている場合にはどのような費用の助成をしているのか)

②具体的な目標として以下の実態調査と推計を行う

- ・ HIV と診断されてから、治療開始までにかかる期間
- ・ Rapid ART を導入した場合、治療開始までにかかる治療費用
- ・ 自費診療や助成制度利用のない保険診療などを利用して治療している感染者数の推計、(i) これら感染者が治療している場合に負担している費用の実態把握、(ii) 治療していない感染者数と感染させるリスクの推計
- ・ 海外で治療を受けていたが日本では治療を受けていないあるいは自費診療や助成制度利用のない保険診療などで治療している人の数の推計、(i) どうやって治療をしているのか実態調査 (治療中断・自己輸入など)、(ii) 日本で治療している場合に負担する費用の実態把握 (倫理面への配慮)

本研究では HIV 感染症という希少疾患を扱うため、個人情報保護法、文部科学省・厚生労働省・経済産業省：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、文部科学省・厚生労働省：疫学研究に関する倫理指針、厚生労働省：臨床研究に関する倫理指針、経済産業省：情報システムの信頼性向上に関するガイドライン、民間部門における電子計算機処理に係る個人情報の保護に関するガイドラインなどを順守して研究計画の立案・遂行を行う。調査・研究の実施に際しては、各施設の倫理委員会に諮り、許可を申請する。

3. 研究結果

①数理モデルの作成: 日本の HIV 感染者数の推計に逆算法 (Back Calculation) を使用した。逆算法を利用する推計法はケンブリッジ法を使用している。

逆算法を利用する推計法(ケンブリッジ法)

尤度関数

$$L = L_1 L_2$$

報告数

$$L_1 \sim (\mu^H)^{H_j} \exp(-\mu^H) (\mu^A)^{A_j} \exp(-\mu^A)$$

where  $H_j$  and  $A_j$  denote the reported number of new HIV and AIDS diagnoses, respectively, which occurred in the interval  $(t_{j-1}, t_j]$ . This function can be derived from

初診時CD4数

$$L_2 \sim \prod_{k=1}^4 C_{k,j}^{C_{k,j}}$$

where  $C_{k,j}$  represents the reported number of HIV diagnoses in the interval  $(t_{j-1}, t_j]$  that fall into the  $k^{th}$  CD4 group [33, 34]. The third contribution,  $L_3$ , is the age-at-diagnosis  
Birell, Chadborn, Gill, Delpech, De Angelis (2012) Stat. Comm. Infect. Dis. 4 Article 6.

初診時年齢

$$L_3 \sim \prod_{i=1}^8 G_{i,j}^{G_{i,j}}$$

where  $G$  represents an operator which classifies the number of diagnoses into age groups, and  $G_{i,j}$  represents the reported number in the interval  $(t_{j-1}, t_j]$  that fall into the  $i^{th}$  age-at-diagnosis group.

このモデルで「年-1」は前年度までにいた累計の検査を受けていない人、検査を受けていない人が今年の新規感染に

関与しているとす。また検査により診断された新規感染者数を、その年の推計累計数と報告数の比例、最近数年間の平均値を捕捉率とした。検査による捕捉率は現状のままとして 90-90-90 の 2,3 番目の 90 を変動させて推計した。加療率が 0.81 の場合には現状と同程度、もしくは増加傾向であるが、Rapid ART を導入して 0.9 に増えた場合には減少に転じる。すべての HIV 感染者を即治療導入とした加療率 1 の場合、大きく減少に転じるが、捕捉率が 70~80% であるため、0 とはならない。

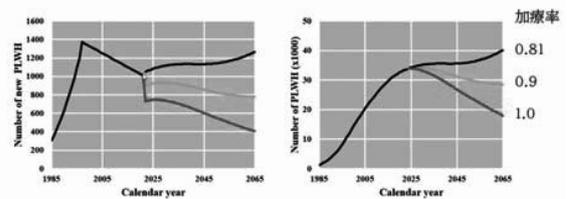
逆算法(Back Calculation)による推計法

$$\beta \text{率} = \frac{\text{モデル推計新規(年)}}{(\text{モデル推計累計(年-1)} - \text{加療率} \times \text{報告累計(年-1)})}$$

$$\text{検査捕捉率} = \left( \frac{\text{報告累計(年)}}{\text{推計累計(年)}} \right)_{AV}$$

$$\text{モデル推計新規(年)} = \beta \text{率} \times ((\text{モデル推計累計(年-1)} - \text{余命累計(年-1)}) \times (1 - \text{検査捕捉率} \times \text{加療率}))$$

逆算法による推計の preliminary な計算結果



検査による捕捉率は現状のままとした。

次にコンパートメント・モデルによる推測モデルも作成した。

コンパートメント・モデルによる推計法

Susceptible

↓

infectious

↓

AIDS

↓

Treated

ART

↓

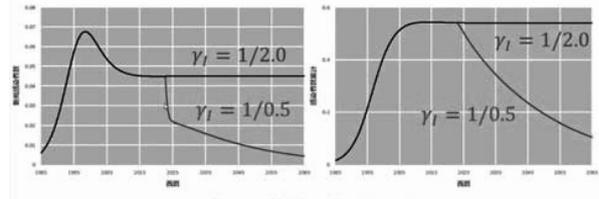
$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(I + A) + \mu N - \delta_S S$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta S(I + A) - \sigma I - \gamma_I I - \delta_I I$$

$$\frac{dA}{dt} = \sigma I - \gamma_A A - \delta_A A$$

$$\frac{dT}{dt} = \gamma_I I + \gamma_A A - \delta_T T$$

コンパートメント・モデルの preliminary な計算結果



検査による捕捉率は現状のままとした。

$\gamma_I$  が 2 では ART が遅れてウイルス量が検出感度以下になるまで 2 年かかり、0.5 では早期 ART 開始により半年で検出感度以下になるという推計。2023 年に実行したとして新規感染者数、感染者数累計ともに大きく減少する。

②NDB データからエイズ発症者の解析：傷病名で抽出を試みているが完了していない。また validation を取れるように治療などと突合させている。エイズに伴う医療費を計算する。抗 HIV 薬治療前後における医療費を計算して、エイズ発症者と非エイズ発症者における医療費の差分の傾向を解析する。

③Rapid ART 実現のための経済的実態調査：名古屋医療センターに初診未治療で受診した患者 434 名を分析した。治療導入は 401 名、未治療は 33 名。ART 導入までの日数の中央値は 42 日、90%の患者は 161 日、半年未満で治療が開始されている。未治療 33 名では受診中断が 9 名、CD4 値もしくは HIV-RNA 量で基準を満たさずに 4 級が取得できない人が 8 名、3 級要件待ちが 11 名などであった。結論として 4 級が取得不可で治療ができない患者は 1.8% という結果であった。

#### 4. 考察

Preliminary の数理モデルから導き出される早期 ART を導入することによる新規感染者の減少、そして累計感染者数の減少に対するインパクトは大きい。無論、捕捉率（どれだけ検査を進めることができるか）が重要な因子であり、加療率とともに今後のエイズ政策の課題となると考えられる。NDB におけるエイズ指標疾患の抽出には時間がかかっているが、傷病名や治療内容から捕捉は可能であると考えており、まずは妥当性評価、そして医療費の計算を行いたいと考えている。現行の公費による治療の基準が当てはまらずに ART を開始できないのが 1.8% と実態調査で明らかになった。また ART 開始までの日数の中央値が 42 日であり、160 日以内に 90% が ART を開始できていたが、この期間をベースに数理モデルで将来的な新規感染者数の推計を行いたいと考えている。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

数理モデルの作成に関しては、妥当性の評価などの必要も想定され、これからさらに詳細を詰める予定である。NDB を用いた解析に関しては COVID-19 の流行に伴い、エイズ指標疾患の抽出作業は令和 4 年度上半期までには確立させて、抽出が完了する見込みがあった。その上で医療費の推計を出せる体制を整える。公費を利用して HIV の治療ができるまでの期間、何らかの理由で公費を受けられていない感染者の推計や実態調査に関しては、かなり進んでいる。令和 4 年度は早期 ART を実現させるための海外における医療費助成制度の調査などを行っており、概ね順調に研究は進んでいる。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

Rapid ART は HIV 終焉のために必要であると世界的に導入されている治療戦略である。日本では HIV 感染症の治療に対する医療制度などの問題があり実現できていないが、本研究により早期 (Rapid) ART による感染者減少や医療経済的な優位性を示すことできる。

##### 3) 今後の展望について

本研究では現行の HIV 医療体制に Rapid ART の導入を検証するための基礎資料を作成する。そのためにはエイズ動向委員会資料および NDB データ (HIV 感染者コホート) を利用して日本における Rapid ART で回避できる新規感染者およびエイズ発症者数の推定をシミュレートする。これらには感染数理疫学モデルを作成する。これらの推測モデルをもとに Rapid ART による医療経済的な解析を行う。令和 4 度は治療開始を 4 週間早めて 1 回の検査で開始できることの優位性をシミュレートしている。

本研究では以下の 3 点が期待される。

①Rapid ART の新規 HIV 感染者数およびエイズ発症者の減少に関する推測の提示、②Rapid ART による医療経済的インパクトに関する推測の提示、③Rapid ART 実現のための経済的実態調査

Rapid ART に関して、新規 HIV 感染者数やエイズ発症者数の減少などを示し、また医療経済的な効果を示すことができれば、Rapid ART の導入を検証するための基礎資料として使用されることが期待される。Rapid ART が導入されれば、新規 HIV 感染者治療開始基準が海外と同等となること、90-90-90 の 2 番目の 90 (診断されてから ART による治療されている患者の割合) が改善される、などの効果が期待される。

#### 6. 結論

Rapid ART を導入することにより、加療率を向上させることができれば、新規感染者数が減少に転じることが数理モデルにより示された。HIV 感染者の捕獲率 (検査体制) の向上によりさらなる効果が期待できる。エイズ発症者に関しては医療費が非エイズ発症者より多いことが見込まれる。これに関しては NDB のデータ解析を進める。公費の基準を満たさないために約 1.8% の患者が治療を受けられない状況が判明した。これらの患者が感染者数や医療経済にどのような影響を与えるのか今後、解析していく。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特になし。

別紙

## 研究発表

### 研究開発代表者

#### 谷口俊文

原著論文による発表 欧文

- 1) Shionoya Y, **Taniguchi T**, Kasai H, Sakuma N, Imai S, Shikano K, Takayanagi S, Yahaba M, Nakada T, Igari H, Sakao S, Suzuki T. Possibility of deterioration of respiratory status when steroids precede antiviral drugs in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study. PLOS ONE. 2021 Sep 2;16(9):e0256977.

口頭発表 国内

- 1) **谷口 俊文**. 日本における PrEP の現状および将来像(民間および地方での展開を中心に) 千葉大学における MSM コホートの取り組み. 第 34 回日本エイズ学会学術集会、2020 年、千葉.

### 研究開発分担者

#### 尾又一実

原著論文による発表 欧文

- 1) Takamatsu Y, Imai M, Maeda K, Nakajima N, Higashi-Kuwata N, Iwatsuki-Horimoto K, Ito M, Kiso M, Maemura T, Takeda Y, **Omata K**, Suzuki T, Kawaoka Y, Mitsuya H. Highly neutralizing COVID-19 convalescent plasmas potently block SARS-CoV-2 replication and pneumonia in Syrian hamsters. J. Virol. 2021;JVI0155121.
- 2) Igai K, Kitade O, Fu J, **Omata K**, Yonezawa T, Ohkuma M, Hongoh Y. Fine-scale genetic diversity and putative ecotypes of oxymonad protists coinhabiting the hindgut of Reticulitermes speratus. Mol Ecol. 2021.

### 研究開発分担者

#### 野田龍也

原著論文による発表 欧文

- 1) Yasuhiro Nakanishi, Yukio Tsugihashi, Manabu Akahane, **Tatsuya Noda**, Yuichi Nishioka, Tomoya Myojin, Shinichiro Kubo, Tsuneyuki Higashino, Naoko Okuda, Jean-Marie Robine, Tomoaki Imamura. Comparison of Japanese Centenarians' and Noncentenarians' Medical Expenditures in the Last Year of Life. JAMA Network Open. 2021 Nov;4 (11) :e2131884.
- 2) Hirohito Kuwata, Yuichi Nishioka, **Tatsuya Noda**, Shinichiro Kubo, Tomoya Myojin, Tsuneyuki Higashino, Yutaka Takahashi, Hitoshi Ishii, Tomoaki Imamura. Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and increased risk for bullous pemphigoid within 3 months from first use: A 5-year Population-Based Cohort Study Using the Japanese National Database. Journal of Diabetes Investigation. 2021 Sep;4 (11) :e2131884.

### 研究開発分担者

#### 今橋真弓

原著論文による発表 欧文

- 1) Kasahara T, Imahashi M, Hashiba C, Mori M, Kogure A, Yokomaku Y, Hashimoto N, Iwatani Y, Hasegawa Y. Retrospective Analysis of the Efficacy of Early Antiretroviral Therapy in HIV-1-Infected Patients Coinfected with Pneumocystis jirovecii. AIDS research and human retroviruses. 2021;37(10):754-60.
- 2) Imahashi M, Ode H, Kobayashi A, Nemoto M, Matsuda M, Hashiba C, Hamano A, Nakata Y, Mori M, Seko K, Nakahata M, Kogure A, Tanaka Y, Sugiura W, Yokomaku Y, Iwatani Y. Impact of long-term antiretroviral therapy on gut and oral microbiotas in HIV-1-infected patients. Scientific reports. 2021;11(1):960.

## 令和4年度 厚生労働省 エイズ対策政策研究事業『研究成果概要』

研究課題：地域における MSM の HIV 感染・薬物使用予防策と支援策の研究

課題番号：21HB10004

研究代表者：樽井 正義（特定非営利活動法人ふれいす東京 理事）

研究分担者：生島 嗣（特定非営利活動法人ふれいす東京 代表）、大木 幸子（杏林大学保健学部 教授）、  
野坂 祐子（大阪大学大学院人間科学研究科 准教授）塩野 徳史（大阪青山大学健康科学部 准教授）

### 1. 研究目的

MSM の HIV 感染と薬物使用の予防策と支援策を、5 つの研究により策定する。

(1) MSM を対象としたメンタルヘルスと性行動に関する web 調査（生島嗣） 2016 年実施の LASH 調査を拡充してウェブによる質問紙調査を行い、MSM の性行動と薬物使用、背景をなすコミュニケーション、メンタルヘルス、トラウマ経験等の現状を、全国の地域毎に明らかにする。HIV 感染と薬物使用の予防啓発情報の、とくに若年（10～20 代）に有効な発信の方策を検討する。

(2) ゲイコミュニティにおける性行動および予防啓発に関する動向の把握と効果評価（塩野徳史） 全国 6 カ所のコミュニティセンター利用者における HIV 感染予防啓発活動（対面、印刷物、web 等）の予防意識・行動への効果を評価し、センターのない地域や非利用者の MSM と比較する。東京と大阪のセンターにおいて、若年層と薬物使用者に対面による感染・薬物使用予防介入を行い、効果を評価する。

(3) MSM を対象とした健康のためのコミュニケーション支援ツールの開発と評価（野坂祐子） MSM の HIV 感染と薬物使用を予防する上で、リスク行動を避け健康に生活するコミュニケーションスキルの向上が求められるが、とくに adverse experiences により感情表出や調整、安定した対人関係構築が苦手な傾向をもつ若年 MSM に考慮し、オンラインでセルフスタディが可能な支援ツールを開発し評価を行う。

(4) 薬物使用の問題を抱える HIV 陽性者への支援のための精神保健福祉センターとのネットワークモデルの検討（大木幸子） 薬物使用の問題を抱える HIV 陽性者への支援にあたって、HIV 診療機関や陽性者支援組織と精神保健福祉センターとの連携方策を明らかにし、ネットワークモデルを提示する。同センター職員調査では、HIV 陽性者から相談を受けた経験は少なく、陽性者、性的少数者への対応への抵抗感も認められた

(5) HIV 陽性者と薬物使用者への支援策と感染・薬物使用予防策の検討（樽井正義） 薬物使用に関わる生活上、医療上の問題を明らかにし、関係者の連携による HIV 陽性者への支援策と薬物使用者の感染予防策を検討する。薬物使用経験をもつ HIV 陽性者、拠点病院、陽性者支援組織、依存回復支援施設の支援者への面接調査と先行研究調査により問題の所在と対処の可能性を探る。

### 2. 研究方法

(1) MSM の性行動と薬物使用等に関する質問紙を、1 年目に MSM インフルエンサーなどの助言を受けて作成した。新型コロナウイルスの感染拡大による出会いの場やツールの変化、MSM の意識や行動、メンタル面への影響が明らかになるよう配慮し、コミュニティセンターが存在しない地域からも回答者を得るために、MSM が利用する SNS や出会い系サイトの選定をした。2 年目にはウェブ調査を実施し（7000 人）、調査結果の集計と分析を行う。3 年目に、とくに若年 MSM に向けた HIV 感染と薬物使用の予防啓発メッセージを作成する。前研究班から運営を継続しているウェブサイト「Stay Healthy」の活用、コミュニティセンターやメディアとの連携により、情報発信と効果測定を行う。

(2) コミュニティセンターにおける HIV 感染予防啓発活動の効果測定の指標として、利用者の予防意識・行動（コンドーム使用、PrEP、U=U、検査行動等）を調査する質問紙を 1 年目に作成し、全国 6 カ所のセンターとセンターのない 3 地域を基点に実施した（1500 人）。この調査は新型コロナウイルス感染症流行の影響に注視し、3 年間毎年行う。3 年目には、東京と大阪で若年層と薬物使用者に対する対面による予防介入を実施し、効果を測定する（200 人）。3 年間の利用者調査結果を分析して他地域の調査結果と比較し、コミュニティセンター事業の意義と改善策を検討する。

(3) コミュニケーションスキルの向上を図る自己学習ツ-

ルを開発するために、1年目は若年MSMの協力を得て、「アサーション・トレーニング」「ストレス・マネジメント講座」を実施し、コミュニケーションの実際と課題を抽出した。これに基づき2年目に、自己学習ツールを4本作成し、MSM及びコミュニティ支援者を対象としたプログラム試行と評価の後に、自己学習に供する。内容は、①コミュニケーションのタイプ、②感情の理解、③境界線（自他の距離感）、④アサーション（自己主張のためのIメッセージの使い方）とする。自分の感情と表出の傾向を自覚し、アサーティブなコミュニケーションについて理解することを目標とする。

(4) 精神保健福祉センターの薬物相談担当者（5名）から1年目にインタビューを行い、精神保健福祉センターにおけるMSMの薬物相談機能の分析を行った。2年目にはこれを、センターの薬物相談プログラム利用者へのインタビューにより行う。またセンターとHIV診療機関、陽性者支援組織、保健所の相談担当者による事例検討会を実施し、これら機関の間でどのような連携が求められるか、また可能であるか、その方策を検討する。

(5) HIV陽性者と薬物使用者の先行研究を1年目に調査し、生涯薬物使用経験をもつ国民は2.5%だが、ほとんどは直ぐに止め、過去1年以内の経験者は20万人ほど、使用を続けたい、減らしたい、止めたいに三分されると推量された。HIV陽性、MSM、薬物使用、いずれかの当事者、拠点病院、陽性者支援組織、依存回復施設の支援者等への面接調査を2年目も継続し、薬物使用と感染症に関する基礎情報を提供するパンフレットを製作する。

（倫理面への配慮）

各研究分担者が所属する機関の倫理委員会に審査を申請する。質問紙調査は無記名であり、回答をもって参加への同意とみなす。面接調査に際しては、説明の上同意書を取得し、個人情報保護を徹底する。

### 3. 研究成果

(1) MSMの予防行動については、逆境経験と薬物使用経験、薬物使用経験と予防なしの性行動が相関しているとされるが、ACE研究などの先行研究等で着目されている周囲の人間関係などのポジティブな環境要因にも注目して調査項目に加え、若年層への支援に役立つ成果を得ることを目指している。

(2) コミュニティセンターの認知度は、所在地域では2010年と比べ45.5%と増加している。HIV抗体検査受検行動は、全国では28.9%と横這いだったが、3割を超えた地域もあった。コロナの影響は引き続き注視する。

過去6ヶ月間のコンドーム使用状況が、2010年以降、全国的に低下傾向にあることが示された。

(3) 文献調査からは、MSMのリスクのある性行動の背景にある逆境体験に着目する必要性が明らかにされた。プログラム参加者からは、まずは自分の気持ちや感情を自覚することの重要性が確認された。

(4) 精神保健福祉センターの薬物相談担当者へのインタビューの分析により、支援の姿勢、継続的相談関係、地域との連携、支援体制に関わる13の概念が抽出された。

(5) 薬物使用者にもchemsexと注射使用に関連する感染症の情報が求められることが確認された。使用者へのアプローチを可能にするには、刑事施設や回復支援施設との協力関係の形成が求められる。

### 4. 考察

MSMの調査ではコンドームの使用率の低下が著しい。2010/11年では40-50%台であったのが、10年後の21年には20%前後である。新規感染確認数に減少が見られようとも、感染予防が求められることに変わりはない。多年にわたる予防運動の経験の中からは、いずれかではなく包括的対応が推奨される。検査、PrEPも無論重要であり、それらはコンドーム不使用の理由のひとつともされている。しかしコンドームは、性の健康に広範な意義をもつ。それがとくに若い世代で使用されなくなっているならば、感染予防ということの意味を、性の健康と人権の観点から改めて考えることが求められるだろう。

### 5. 自己評価

1) 達成度について

計画に沿い進捗している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIVおよびHCV感染予防と薬物使用予防の促進に資することに務める。

3) 今後の展望について

行政と関連組織による予防支援活動の推進に有意義な資料の作成を目指す。

### 6. 結論

MSMのHIV感染と薬物使用に関わる現状の調査と予防策の策定と提供の作業を進めている。

### 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

## 研究発表

### 研究代表者

#### 樽井正義

##### 論文

- 1) Koto, G., Tarui, M., Kamioka, H., Hayashi, K.: Drug use, regulations and policy in Japan. Japan Advocacy Network for Drug Policy. April 2020. [http://fileserver.idpc.net/library/Drug\\_use\\_regulations\\_policy\\_Japan.pdf](http://fileserver.idpc.net/library/Drug_use_regulations_policy_Japan.pdf)

##### 学会発表

- 1) 樽井正義、生島嗣、徐淑子、山本大. ダルクにおける性的少数者および HIV 陽性者への薬物依存回復支援の現状. 日本エイズ学会、2020 年.

### 研究分担者

#### 生島嗣

##### 論文

- 1) 生島嗣. ゲイ・バイセクシュアル男性のネットワークと相談行動—HIV・薬物使用との関連を中心に. 松本俊彦編, 「助けて」が言えない SOS を出さない人に支援者は何ができるか. 日本評論社. 218-230, 2019.
- 2) 生島嗣. ゲイ・バイセクシュアル男性のネットワークと相談行動—HIV・薬物使用との関連を中心に. こころの科学. 202: 76-80, 2018.
- 3) 大槻知子, 生島嗣, 三輪岳史, 池上千寿子, 樽井正義. ゲイ向け GPS 機能付き出会い系アプリを利用するトランスジェンダーの性の健康に関する調査. GID (性同一性障害) 学会雑誌. 11(1): 91-95, 2018.

##### 学会発表

- 1) Miwa, T., Yamaguchi, M., Ohtsuki, T., Wakabayashi, C., Nosaka, S., Ikushima, Y., and Tarui, M. Associations of recreational drug use with HIV-related sexual risk behaviours among men who have sex with men in Japan: results from the cross-sectional LASH study. The 23rd International AIDS Conference. July 6-10, 2020, Oakland, U.S.A.

### 大木幸子

##### 学会発表

- 1) 大木幸子、生島嗣、樽井正義. 精神保健福祉センターにおける HIV 陽性者への薬物相談対応の現状. 日本エイズ学会、2020 年.
- 2) 大木幸子、若林チヒロ、斎藤可夏子、生島嗣. 40 歳以上の HIV 陽性者の将来の介護希望場所と関連要因—「HIV 陽性者の健康と生活に関する全国調査」の結果から—. 日本エイズ学会、2020 年.
- 3) 大木幸子. 高齢期の備えと関連要因—「HIV 陽性者の健康と生活に関する全国調査」の結果から (第 3 報) . 日本公衆衛生学会総会、2020 年.

### 野坂 祐子

##### 論文

- 1) 野坂祐子. 闘争後の闘争—トラウマティックな関係性の再演と回復. 栗本英世, モハーチ ゲルゲイ, 山田一憲編, 争う. 大阪大学出版会. 163-184, 2022.
- 2) 野坂祐子. 司法矯正領域におけるトラウマインフォームドケア—対象者・支援者・組織の再トラウマを防ぐアプローチ. 刑政. 132(11): 12-25, 2021.

### 塩野徳史

##### 論文

- 1) 金子典代, 塩野徳史. コミュニティセンターに来場するゲイ・バイセクシュアル男性の HIV・エイズの最新情報の認知度と HIV 検査経験, コンドーム使用との関連. 日本エイズ学会誌. 23(2): 78-86, 2021.
- 2) 宮田りりい, 塩野徳史, 金子典代. MSM (Men who have sex with men) に割り当てられるトランスジェンダーを対象とする HIV/AIDS 予防啓発に向けた一考察-ハッテン場利用経験のある女装者 2 名の事例から. 日本エイズ学会誌. 23(1): 18-25, 2021.
- 3) 金子典代, 塩野徳史. MSM を対象にした当事者主体の HIV 検査の取り組みと意義. 日本エイズ学会誌. 22(3): 136-146, 2021.
- 4) Kaneko, N., Shiono, S., Hill, A. O., Homma, T., Iwahashi, K., Tateyama, M., and Ichikawa, S. Correlates of lifetime and past one-year HIV-testing experience among men who have sex with men in Japan. *AIDS care*: 1-8, 2020.
- 5) 金子典代, 塩野徳史, 本間隆之, 岩橋恒太, 健山正男, 市川誠一. 地方都市在住の MSM (Men who have sex with men) における調査時点までと過去 1 年の HIV 検査経験と関連要因. 日本エイズ学会誌. 21(1): 34-44, 2019.

## 研究課題：HIV 感染症診療の提供体制の評価及び改善のための研究

課題番号：21HB1005

研究代表者：内藤 俊夫（順天堂大学 教授）

研究分担者：大塚 文男（岡山大学 教授）、鈴木 麻衣（順天堂大学 准教授）、森 博威（順天堂大学 准教授）、塚田 訓久（独立行政法人国立病院機構東埼玉病院）

### 1. 研究目的

本邦では HIV 感染症が専任医によって拠点病院で集中して診療されており、地域のクリニックや一般病院における「早期診断」や「慢性期の管理」は適切に行われていない。地域に密着した医師（非専任医）も HIV 診療に参加することが不可欠であるが、総合診療医/プライマリケア医の HIV 感染症の知識は不十分であり、その教育のための基盤データも整備されていない。また、特に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行下では情報通信技術（ICT）を用いた革新的で効率的な介入が必要である。

このため我々は、①ナショナルデータベース（NDB）を用いた、早期診断・長期管理を行うための基盤データ整備と、非専任医に対する教育システムへの活用、②性感染症啓発アプリケーションのデータ解析と非専任医向けアプリの開発、③Web システムを用いた日常診療での知識普及、課題の抽出、④早期発見のため電子カルテへの HIV アラートシステムの導入、⑤人工知能（AI）を用いた非専任医の HIV 感染症診療サポート、⑥LINE を用いて 1 日 1 問の問題を配信する教育システム、⑦ビッグデータを用いた「COVID-19 流行が HIV 感染症診療に及ぼす影響」の解析、⑧上記の教育・研究結果による各地域での医療提供体制の評価・課題の抽出、得られた教育効果の分析、フィードバック、成果発表、からなる 3 カ年の計画をした。

本研究ではこれまでの実績を生かし、NDB や iPhone アプリ、LINE から得られた解析結果を、非専任医の教育コンテンツとして活用し、最新の HIV 感染症の知識を定期的に供給する。また、非専任医の知識が不足している部分を解析し、「非専任医が HIV 診療を敬遠している理由」を明らかにする。さらには、電子カルテアラートシステムや AI による診断支援を研究・普及させ、非専任医の HIV 診療をサポートする体制を構築する。

また、COVID-19 による受診控えが様々な疾患で世界的に大きな問題になっているが、本邦での HIV 感染者の受診状況は不明である。このため、ビッグデータを用いてパンデミックが日本の HIV 感染症診療に及ぼす影響を解

析し、高年齢化する HIV 感染者の診療において長期の予後や医療費との関連を明らかにする。

### 2. 研究方法

本研究では、2021～2023 年度の 3 年間で、NDB やアプリ、LINE により得られたデータを解析し、早期診断や慢性期の管理のために HIV 非専任医が注力すべき点を明らかにする。これらの情報から、総合診療医/プライマリケア医師、皮膚科医、泌尿器科医など、全国幅広い地域の非専任医を対象とした研修プログラムの構築や地域ごとの医療連携体制に必要な基盤整備を行う。

①NDB を用いて抽出した 2009 年から 2019 年までに治療開始された本邦のほぼ全ての HIV 感染者（28,089 名）のデータについて、併存症や投薬状況などを詳細に解析し、非専任医が診療する際の留意事項を整理した基盤資料を作成する。

②我々は 2021 年度に Apple 社の性感染症啓発アプリを作成しリリースした。全国から瞬時に大量のデータを収集できるアプリを用いた研究である。携帯情報端末のアプリを用いた性感染症診療情報データ収集の報告はなく、世界の先駆けとなる研究となる。

③COVID-19 流行下でも日本病院総合診療医学会（896 施設、2,100 名）のネットワークで非専任医への教育を行えるよう、Web 上で HIV に関する質問に答え、その正誤の結果に合致した動画解説を行うシステムを構築し、解答結果を解析する。

④2021 年度に「性感染症や帯状疱疹の既往があると HIV 検査を促すアラート画面を電子カルテ上に表示するシステム」を導入し、22,264 名のうち 2 名の HIV 感染が診断された。現在は、本システムによる早期診断への効果データを蓄積・解析・改良を行っており、今後は一般病院への普及を行う。

⑤2021 年度までにタブレット端末で利用可能な AI 問診支援システムを順天堂医院に導入した。COVID-19 の早期診断に重点を置いた改変も行われているが、HIV 感

感染症の診断における有効性を評価した研究はなく、HIV 感染症診断における AI 問診システムの有用性と妥当性を検証する。

⑥我々は 2021 年度までに、地域や大学を超え日本全国を対象に教育を行うため、携帯端末の LINE によるシステムの運用を開始している。1 日 1 問の問題を解く形式となっており、理解度はプレテスト、ポストテストを使用して評価を行う。現在 1,000 名以上が登録しており、20 歳代、30 歳代を中心に幅広い年齢層が参加している。非専任医に HIV 感染症の教育を行うと同時に、解答により「非専任医が HIV 感染症の診療において苦手としていること」「どのような病歴の時に HIV 感染症が見逃されているか」等を解析し、診療体制の改善に役立てる。

⑦COVID-19 流行により本邦で治療中の HIV 感染者にどのような影響が起きているかの報告はない。2022 年度に、本邦の全 HIV 感染者の約 10%に当たる 3,000 名のデータベースを利用した解析を行う。

ビックデータや ICT を用いた大規模な研究であることから、参加者の医療施設規模、地域別（都市部・地方など）の問題意識・改善希望点を統計学的に分析することができる。2023 年度までに現在の医療提供体制における地域ごとの問題点、医療機関の背景による課題の違い、専任医と非専任医による体制の差異などを検討し、現行の医療体制の問題点の解決策を見出す。

（倫理面への配慮）

本研究は、順天堂大学医学部倫理委員会で審査を受け、承認を得たうえで実施する。対象者には研究の趣旨説明文書を配布し、研究の目的・プログラム内容の説明・調査は匿名で行い、個人情報には厳重に保護され、研究への参加は自由意志に基づき不参加によって何も不利益はないことを伝え、同意を得て研究に参加していただく。

### 3. 研究結果

NDB 解析により、本邦の HIV 感染者に対するキードラックは NNRTI: 325 名 (19.8%)、PI: 564 名 (35.0%)、INSTI: 723 名 (44.8%) の処方割合であった。2011 年から 2019 年の間に、キードラックとしては、NNRTI が 18% から 1%、PI が 52% から 4% へと減少していた。これに対し、INSTI の処方率は 30% から 95% に増加していた。

バックボーンに関しては、2011 年から 2016 年までは TDF の処方が 80% から 50% と最も多く、ABC が 14% から 38% で続いていた。しかしながら 2017 年からは TAF の使用が増加しており、2019 年には 70% に達している。ABC は約 30% のまま推移している。

研究期間中に 3,108 名 (19.3%) にキードラックの変更が

あった。薬剤変更の率は年々増加し、特に NNRTI (95%CI: 14.9-65.5%) と PI (13.2-67.7%) では 8 年間増加が続いたが、INSTI では低い割合でしか認めなかった (3.0-7.6%)。

NDB を利用し、2016 年に新規に HIV 感染症と診断された 1,521 名 (男性 93.2%) の梅毒の感染状況について検討した。646 名 (42.5%) が 2011 年から 2018 年の間に梅毒に罹患していた。HIV 感染症の診断後も、全国で年間 50 名以上が梅毒に罹患していた (2017, n = 65 (4.3%); 2018, n = 58 (3.8%))。

100 名は HIV 感染症の診断前に梅毒と診断されていたが、その中で HIV 感染症の検査が実施されていたのはわずかに 17 名 (17.0%) であった。

性感染症啓発アプリは全国で 530 名の利用があり、男性 280 名 (52.8%)、女性 250 名 (47.2%) であった。性交歴は 81.3%、アナルセックスの経験は 16.0% に認めた。

「性教育を受けたことがある」との回答は 81.3% であった。

アプリの使用により、530 名のうち 155 名 (29.2%) に行動変容が得られた。40 歳以上のアプリ使用者は「検査を受ける」という行動変容が有意に少なかった。「感染歴あり」や「性教育を受けたことがある」使用者では、コンドームをつける行動変容を起こしやすかった。25 歳～30 歳は、「アプリの使用の友人への推奨」という行動が有意に多かった。

### 4. 考察

我々は現在までに「高齢化する HIV 感染者の診療において、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病が重要であること」を示している。HIV 診療医はこれらの生活習慣病の診療に関する正しい知識を持つとともに、この状況下でも継続可能な抗 HIV 薬について理解する必要がある。

今回の 28,089 名を対象としたビックデータ解析により、INSTI が抗 HIV 薬のキードラックの中で、最も長い期間変更されにくいものだと明らかになった。この結果は、AIDS 指標疾患やバックボンドラックの違いに関わらず同じ結果であった。また、変更の内訳としては NNRTI や PI から INSTI へとという症例が最も多かった。

HIV 感染症の早期発見は重要であるが、NDB 研究からも本邦では梅毒患者の多くが HIV 感染の合併を見逃されていることが明らかになり、非専任医による早期発見が重要であることが再度示された。早期発見と早期の治療開始により、2 次感染の予防と治療費の削減が見込まれる。この結果は今後、皮膚科医や泌尿器科医も含め、非 HIV 専任医に広く周知を行う必要がある。HIV 感染症の診断後も梅毒に罹患する患者は多く、HIV 感染症診断時の患者

教育も大切である。

中年男性ではアプリを利用しても「検査を受ける」という行動変容が起きないことが今後の課題として明らかになった。また、過去に性教育を受けたことがある集団ではアプリの利用により「コンドームを使用する」という行動変容が起きており、従来の性教育を継続する必要性も示された。アプリインストール理由が「心配/不安」の場合、アプリ使用後に行動変容が起きやすい傾向にあることも興味深い。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

NDB を用いた日本人 HIV 感染者の併存症・併存薬についての解析は *HIV Medicine* 誌(英国エイズ協会)、抗 HIV 薬の処方割合についての報告は *Scientific Report* 誌、梅毒患者における HIV 検査の施行率についての研究と MDV を用いた抗 HIV 薬の継続率の研究は *Journal of Infection and Chemotherapy* 誌(日本感染症学会)にそれぞれ掲載された。この他に複数の英文論文を投稿中である。

性感染症啓発のための携帯アプリケーションについては、一般女性雑誌に取り上げられたこともあり、性別・年齢を問わず 500 名以上に利用がされ、データ解析を開始した。

LINE を用いた感染症教育システムは 2021 年 10 月に登録開始を行い、プレス発表を済ませている。現在 1,000 名以上が登録しており、20 歳代、30 歳代を中心に幅広い年齢層が参加している。ポストテストの結果の解析中であり、従来の教育方法と比較・解析し、英文論文を報告予定である。本結果による教育・啓発の改善方法を、HIV 非専任の診療体制の改善に役立てる。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

米国総合診療学会においては、HIV 診療における総合診療医の在り方が議論されており、本研究の成果はアジアからの発信として有用なものとなる。特に HIV 感染者の高年齢化については世界的にも注目の高い問題であり、本邦初のビックデータ研究は重要である。啓発活動の実践は日本病院総合診療医学会等の学会ホームページにも掲載され、広く一般市民に公開される。

この活動を元に、日本医師会・東京都医師会・プライマリケア連合学会などや、皮膚科医や泌尿器科医等も含め教育・啓発する対象者を拡大する。さらに本研究で得られた知識・教育手法は、2018 年から育成が開始された今後の

プライマリケアを担う日本専門医機構認定・総合診療専門医の教育への応用が期待できる。

### 3) 今後の展望について

NDB や MDV を用いたビックデータ解析として、特に近年話題となっている 2 剤療法(ドルテグラビル/ラミブジン)の処方対象患者や治療継続率を調査し、従来の 3 剤療法との違いを評価する。2 剤療法は特に非 HIV 専任医が利用しやすい治療法である可能性があり、本解析の結果は非専任医の治療選択において、治療の指標を作る基盤のデータとなる。

COVID-19 のパンデミックが HIV 診療に与えた影響については、予備研究として順天堂医院の 300 症例について治療・検査継続率、オンライン診療の利用等について検討する。この結果を元に、ビックデータを使用し全国での影響を解析する予定である。本研究は COVID-19 のみならず今後のパンデミック時の対応の指標となり、HIV 感染症診療における問題点を明らかにし、医療政策に役立つ。

Web 教育システムやアプリ、LINE では幅広い年代・地域の非専任医を対象とし、「HIV 診療の経験がない医療者」の実情を知ることができるため、モデル地域特有の課題の抽出だけでなく、他の地域の医療体制を改善し連携を構築することが可能となる。さらに、非専任医が HIV 感染症を理解することやアラートシステム・AI 診断サポートを用いることにより、早期発見に繋がり 2 次感染の予防と治療費の削減が見込まれる。

## 6. 結論

NDB 研究の結果から、INSTI は最も継続しやすい抗 HIV 薬であるとの可能性が示された。HIV 感染者数の増加や高年齢化により併存症が増えることにより、今後日本では HIV 診療専任医だけでなく総合診療/プライマリケア医が処方する機会が増えることが予想される。今回の研究の結果は、総合診療/プライマリケア医が利用しやすい抗 HIV 薬についてのビックデータ解析による有用な情報である。

スマートフォンアプリを用いることにより、性感染症に関する意識や効率的な行動変容の促し方について、重要な知見を得ることができた。医師は単に外来で HIV 感染予防を唱えるだけでなく、ICT を効率的に利用し、効果的な啓発活動を実践すべきである。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

特になし。

## 研究発表

### 研究開発代表者

内藤俊夫

1. Naito T, Mori H, Fujibayashi K, Fukushima S, Yuda M, Fukui N, et al. Analysis of antiretroviral therapy switch rate and switching pattern for people living with HIV from a national database in Japan. *Sci Rep.* 2022;12(1):1732.
2. Naito T, Suzuki M, Fukushima S, Yuda M, Fukui N, Tsukamoto S, et al. Comorbidities and co-mediations among 28 089 people living with HIV: A nationwide cohort study from 2009 to 2019 in Japan. *HIV Med.* 2022;23(5):485-93.
3. Naito T, Fujibayashi K, Mori H, Fukushima S, Yuda M, Fukui N, et al. Delayed diagnosis of human immunodeficiency virus infection in people diagnosed with syphilis: A nationwide cohort study from 2011 to 2018 in Japan. *J Infect Chemother.* 2022;28(2):333-5.
4. Naito T, Mori H, Fujibayashi K, Fukushima S, Yuda M, Fukui N, et al. Syphilis in people living with HIV does not account for the syphilis resurgence in Japan. *J Infect Chemother.* 2022.
5. Naito T. Will the Introduction of the Hospitalist System Save Japan? *Intern Med.* 2022.
6. Naito T, Yan Y, Tabe Y, Seyama K, Deshpande GA. Real-world evidence for the effectiveness and breakthrough of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine at a medical center in Japan. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):1-2.
7. Naito T, Tsuchida N, Kusunoki S, Kaneko Y, Tobita M, Hori S, et al. Reactogenicity and immunogenicity of BNT162b2 or mRNA-1273 COVID-19 booster vaccinations after two doses of BNT162b2 among healthcare workers in Japan: a prospective observational study. *Expert Rev Vaccines.* 2022:1-11.
8. Yan Y, Tomooka K, Naito T, Tanigawa T. Decreased number of inpatients with community-acquired pneumonia during the COVID-19 pandemic: A large multicenter study in Japan. *J Infect Chemother.* 2022;28(5):709-13.
9. Yan Y, Naito T, Tabe Y, Ito K, Nojiri S, Deshpande GA, et al. Increased delta variant SARS-CoV-2 infections in a highly vaccinated medical center in Japan. *Vaccine.* 2022;40(23):3103-8.
10. Prasertbun R, Mori H, Mahittikorn A, Siri S, Naito T. Pneumonia, influenza, and dengue cases decreased after the COVID-19 pandemic in Thailand. *Trop Med Health.* 2022;50(1):27.
11. Wang X, Schmerold L, Naito T. Real-world medication persistence among HIV-1 patients initiating integrase inhibitor-based antiretroviral therapy in Japan. *J Infect Chemother.* 2022.
12. Mori H, Naito T. A rapid increase in the COVID-19 vaccination rate during the Olympic and Paralympic Games 2021 in Japan. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):2010440.
13. Saita M, Yan Y, Ito K, Sasano H, Seyama K, Naito T. Reactogenicity following two doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: Real-world evidence from healthcare workers in Japan. *J Infect Chemother.* 2022;28(1):116-9.
14. Takahashi M, Ai T, Sinozuka K, Baba Y, Igawa G, Nojiri S, et al. Activation of SARS-CoV-2 neutralizing antibody is slower than elevation of spike-specific IgG, IgM, and nucleocapsid-specific IgG antibodies. *Sci Rep.* 2022;12(1):14909.
15. Tsuchiya K, Yamamoto N, Hosaka Y, Wakita M, Hiki M, Matsushita Y, et al. Molecular characterization of SARS-CoV-2 detected in Tokyo, Japan during five waves: Identification of the amino acid substitutions associated with transmissibility and severity. *Front Microbiol.* 2022;13:912061.
16. Namkoong H, Edahiro R, Takano T, Nishihara H, Shirai Y, Sonehara K, et al. DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19. *Nature.* 2022.
17. Komori A, Mori H, Naito T. The impact of the COVID-19 pandemic on other infections differs by their route of transmission: A retrospective, observational study in Japan. *J Infect Chemother.* 2022.
18. Wang QS, Edahiro R, Namkoong H, Hasegawa T, Shirai Y, Sonehara K, et al. The whole blood transcriptional regulation landscape in 465 COVID-19 infected samples from Japan COVID-19 Task Force. *Nat Commun.* 2022;13(1):4830.

**研究課題名：拠点病院集中型の HIV 診療から、地域分散型の HIV 患者の医療・介護体制の構築**

課題番号：21HB1006

研究代表者：猪狩 英俊（千葉大学医学部附属病院 感染制御部長 教授）

研究分担者：谷口 俊文（千葉大学医学部附属病院 准教授）、坂本 洋右（千葉大学医学部附属病院 講師）、  
塚田 弘樹（東京慈恵会医科大学附属柏病院 教授）、鈴木 明子（城西国際大学看護学部 教授）、  
鈴木 貴明（千葉大学医学部附属病院 准教授）、葛田 衣重（千葉大学医学部附属病院 特任研究員）  
矢幅 美鈴（千葉大学医学部附属病院 助教）

## 1. 研究目的

抗 HIV 薬の開発によって、HIV 患者の予後は改善し、長期生存が可能になった。非 HIV 患者と同様に、悪性腫瘍・心臓血管疾患・慢性腎臓病・透析などの併存疾患の医療を要する患者も増加している。認知機能低下、一人暮らし世帯の増加など、生活支援を要する患者が増加する。その延長には、介護・看取りなどの終末期医療がある。このように HIV 患者の長期療養に込えられる医療体制を整備することが重要になってきた。

エイズ予防指針では、拠点病院と地域の医療機関の診療連携を重要視してきた。2021 年に厚生労働省は、終末期医療も見据えて、厚生労働省は「後天性免疫不全症候群に関する長期療養体制構築事業の手引き」を策定した。

本研究の第 1 目的は、HIV 患者の長期療養体制の課題抽出を行い、行政(千葉県健康福祉部疾病対策課)と協働する。モデルケースを設定し、効果的な制度運営に結びつけていくことを目的とする。

第 2 の目的は、HIV 患者の動向を自治体別・医療圏別・年齢別に分析し、長期療養体制に向けた基礎的資料とする。

第 3 の目的は、職種別活動を通して、長期療養体制構築に寄与する。千葉県 HIV 拠点病院会議は、千葉県の委託事業であり、医師・歯科医師・看護師・薬剤師・カウンセラー・医療ソーシャルワーカーによる多職種連携組織である。①看護師部会では長期療養体制にむけた患者の社会的背景調査、②薬剤師部会では保険薬局の教育啓発、③歯科医師部会では地域分担型の歯科診療移行の課題分析を行う。

## 2. 研究方法

### 1 HIV 患者の長期療養体制の構築

「後天性免疫不全症候群に関する長期療養体制構築事業の手引き Ver.1.1」(厚生労働省)に基づき進める。千葉県からの委託事業「千葉県 HIV 拠点病院会議」(事務局：千

葉大学、県内 10 拠点病院による多職種連携会議)を、長期療養体制構築会議に位置づける。

①自立支援医療の制度の課題、②教育・啓発活動、③ ACP(アドバンス・ケア・プランニング)と告知、④地域の医療インフラストラクチャーの可視化を優先順位の高い課題とした。

自立支援医療は、2021 年末の厚生労働省通知により、複数医療機関を指定することが可能になった。拠点病院と地域の診療所、または介護施設の後方病院との連携も可能になった。モデルケースを設定し、制度の効果的柔軟な運用に努めていく。

教育・啓発活動は、千葉県の健康福祉部疾病対策課の支援をうけて、訪問看護ステーション、居宅介護支援事業所をターゲットに展開する。

ACP は、長期療養体制のコアと考えている。カウンセラーの役割を重視している。千葉大学病院に通院する 60 歳台患者 10 名を対象に、高齢 HIV 患者が早期からの長期療養に対する心構えや意思決定支援を行うにあたっての支援のあり方について検討する。

県内拠点病院では、介護サービス事業所、訪問看護ステーション等を独自に開拓してきた。これらの社会資源を可視化し、社会資源 マップ(仮称)として共有できるようにする。

症例検討会を開催し、長期療養体制を構築する上での課題を抽出し、行政等に提言し、PDCA サイクルを回す。

### 2 HIV 患者の動向分析。

1) 千葉県庁が公表している身体障害者手帳(免疫機能障害 ほぼ HIV 患者と一致)を基に、①市町村別の患者分布、②年齢層の変化(65 歳以上に患者数)を明らかにする。

2) 千葉県疾病対策課と千葉市障害者センターへ協力を依頼し、千葉県内都市部(千葉市・船橋市・市川市・松戸市・柏市・浦安市)の HIV 患者の年齢分布と受診行動を経年的に明らかにする。

3) 千葉市障害者センターへ協力を依頼し、千葉市内の HIV 患者の受診行動と服薬状況を明らかにする。

### 3 歯科診療施設での个人防护具の役割調査

HIV 感染症患者の歯科診療において、个人防护具の役割、特に、フェースシールドの役割について検討する。

4 HIV 患者が地域の保険薬局を選択した時に対応できるシステム構築

1) 保険薬局を対象とする講習会を開催し、HIV 感染症に対する基礎知識の調査と服薬指導に関する課題について質問紙調査を実施する。

5 HIV 患者の長期療養に必要な地域看護力の向上

1)長期療養に必要な文献的研究と 2)地域の介護事業所の担当者を対象に意見交換会を開催し、教育啓発活動を行う。

6 地域のエイズ拠点病院での診療体制の構築

1)千葉県の東葛地域のエイズ診療拠点病院である東京慈恵会医科大学附属柏病院にて、地域完結型の医療介護体制の確立について実践的研究を行う。

7 地域病院への HIV 感染者診療の連携

1)病院感染防止加算 1 と 2 を対象とした聞き取り調査を行う。

8 HIV 感染症の透析医療に関する研究

1)千葉県透析医会との連携し、千葉県 HIV 透析ネットワークを設置した。この組織の活動を継続させるために、教育啓発活動と実際の症例をもとに検討会を開催し、HIV 感染症患者の透析を実施する上での課題を共有する。

9 HIV 患者の長期療養における医療ソーシャルワーカーの役割についての研究

この研究は 1 と重複するもので共同で行うものである。(倫理面への配慮)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針令和 3 年 3 月 23 日 (令和 4 年 3 月 10 日一部改正) 文部科学省、厚生労働省、経済産業省を遵守することとする。必要に応じて研究計画書を倫理審査委員会に提出し、承認をえることとする。

## 3. 研究結果

### 1 HIV 患者の長期療養体制の構築

千葉大学医学部附属病院を受診する症例を使用して検討会を開催した。(長期療養体制構築会議) 慢性心疾患、脳血管疾患を有し、介護を要する症例を扱った。

長期療養体制を構築する上で、35 項目の課題が抽出された。①自立支援医療の制度の課題、②教育・啓発活動、③ACP(アドバンス・ケア・プランニング)と告知、④地域の医療インフラストラクチャーの可視化を優先順位の高い課題とした。

HIV 感染症患者の長期療養に ACP を導入するにあたって、患者の意思決定をいかに支援するかが課題である。カウンセラーの役割を重視することとした。

千葉大学では 60 歳台の患者を対象に、導入に向けた予備調査を実施している。

### 2 HIV 感染症患者の動向分析

千葉県内の HIV 患者は年々増加している。2021 年末の集計では 14667 人、昨年より 74 人増であった。

都市部に限定した調査ではあるが、50 歳以上の患者割合は、千葉市、船橋市、松戸市では 40%を超過し、この傾向が続いている。

HIV 患者の受診動向をみると、船橋市、千葉市、柏市、浦安市では、70%を超える患者は東京都内の医療機関を受診している。千葉市だけは、29%の留まり、地域内での診療が完結していた。しかし、年齢別に層別化すると、60 歳以上の高齢者では地元志向であり、60 歳未満では東京都内の医療機関を受診する傾向にあった。

HIV 患者の高齢化を想定した場合、都市部においても、その他の地域においても医療資源の適正配置そのもの課題があることがわかった。

千葉市の HIV 感染症患者をみると、高齢化の進行は顕著であるが、地域完結型の受診をしており、長期療養体制を構築しやすいことがわかった。

HIV 感染症患者の高齢化が確実に進行している。長期療養体制を構築する場合、①HIV 感染症患者の地域分布、②HIV 感染症患者を診療する拠点病院、③HIV 感染症患者の受診行動など多角的な対策を検討する必要がある。

### 3 歯科診療施設での个人防护具の役割調査

千葉県では、千葉大学医学部附属病院の歯科口腔外科の関連病院を中心とする診療体制を構築してきた。6 施設・過去 5 年間で当該科を受診した HIV 感染患者数は合計 89 名であり、全施設で HIV 感染患者の歯科治療を行っていた。歯科治療全般については、特別な感染防御対策は不要であり、一般歯科診療所で十分対応可能であると考えている。これを促進するために、个人防护具の役割について検討を行っている。

4 HIV 感染症患者が地域の保険薬局を選択した時に対応できるシステムの構築

地域の保険薬局の薬剤師に対する HIV 感染症に関するセミナーは、薬剤師の理解を促進する効果があり、継続的に実施していくことが重要である。

5 HIV 感染症患者の長期療養に必要な地域看護力の向上

国内外の文献検討を実施し、HIV 患者の長期療養に関する状況と課題、効果的な支援の方略について検討した。

HIV 陽性者受け入れ困難の理由として、感染対策の知識不足、医師の不在、拠点病院との関係、受け入れの経験がないことが挙げられた。講義ベースで行われた教育では、HIV/AIDS に関する歴史、文化、法律も十分必要であり、参加者同士が学び合うこと、当事者の声を学ぶという内容を入れることが支援者自身のスティグマを軽減するために重要であった。

今年も 9 月 25 日に地域の医療従事者、特に介護事業者を対象におこなってきた意見交換会を開催する。

#### 6 地域のエイズ拠点病院での診療体制の構築

東京慈恵会医科大学附属柏病院では、情報の共有、地域へ情報発信と診療支援を推進するためにキーとなる看護師・および診療チームを院内に確立できた。

#### 7 地域病院への HIV 感染者診療の連携

感染対策向上加算 1 を取得する医療機関での HIV 感染症診療を検討している。

#### 8 HIV 感染症の透析医療に関する研究

千葉県透析医会と連携をし、千葉県透析ネットワークを構築した。今年もこのネットワークの活動を展開している。

#### 9 HIV 患者の長期療養における医療ソーシャルワーカーの役割についての研究

HIV 感染症診療に積極的な介護サービス事業所、訪問看護ステーション等を、社会資源 マップ（仮称）として共有できるようにしている。

### 5. 自己評価

#### 1) 達成度について

長期療養体制にむけて、「後天性免疫不全症候群に関する長期療養体制構築事業の手引き（原案） Ver.1.1」に基づき研究を進めてきた。

長期療養体制を構築する場合、1)HIV 感染症患者の地域分布、2)HIV 感染症患者を診療する拠点病院、3)HIV 感染症患者の受診行動、4)HIV 感染症患者の服薬と地域の保険薬局の役割、5)地域の医療資源など多角的な対策を検討する必要がある。これまでの診療は、エイズ診療拠点病院への集中であった。今後想定される長期療法体制を確立するためには、地域の医療機関との連携が必要になる。

症例検討を通して、①自立支援医療の制度の課題、②教育・啓発活動、③ACP(アドバンス・ケア・プランニング)と告知、④地域の医療インフラストラクチャーの可視化を推進することを優先課題として取り組むこととした。この成果をもとに PDCA サイクルを回す。

特に、ACP の導入は本研究の核心である。ACP は、一般医療において定着している。これを、HIV 患者に対しても応用することを最優先課題として取り組みたい。この

目的のため、医師、歯科医師、薬剤師、看護師、医療ソーシャルワーカー、カウンセラーが参加する多職種連携がこれらの活動を支援することになる。

特に ACP、告知などを通して、患者自身が主体的になって判断をする場面が発生する。このような場面で、医療ソーシャルワーカーとカウンセラーの役割が大きくなると考えている。今後は、この 2 職種の役割を明確化していくことが重要になる。

また、この研究の途中で、厚生労働省から、自立支援医療の柔軟運用についての通知がでた。(2021 年 12 月 23 日)自立支援医療の指定医療機関を複数指定することを可能にするものである。地域連携を促進することを可能とする文書であった。この制度変更を有効に利用するモデル作りが求められる。

歯科診療と透析医療については、診療の障壁をとり除くため、継続的な活動が必要である。歯科医師からは、通常の診療体制で HIV 患者の診療が可能とする結論がでたことは大きい。今後、一般歯科診療施設での診療を普及させる目的で、個人防護具の役割についてデータを示す。

千葉県 HIV 透析ネットワークが作られたことは大きい。今後は、この組織が、実動的な組織であり続けるための努力が必要になる。

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

学術的意義は、ACP の導入成果を明らかにできれば、長期療養体制の基盤になると考えている。

また、地域保健の実践的内容を記述し、他地域でのモデルとして提案することにある。

HIV 感染症の受け入れには、適切な科学的根拠に基づく感染対策が求められる。長期療養体制を構築するには、診療に参加する医療従事者に対する、啓発教育活動が重要になってくる。HIV 感染症に関する最新の情報提供を行い、適正な医療を提供できる体制を作ることも重要である。

国際的意義は、高齢化社会の HIV 診療の実践を提示することである。日本は世界一の高齢化社会となっている。その中で、日本型の保健医療政策の成否は世界中が注目している。HIV 診療においても同様である。

社会的意義は、私たちが最も重視するところである。HIV 感染症に限定した保健医療リソースを追求するものではない。既存のリソースを有効に活用し、HIV 感染症の長期療養体制を構築するところに一番の意義を感じている。

#### 3) 今後の展望について

HIV 感染症患者の長期療養体制は、全国的な課題になってくる。現在の患者は、40-50 歳の頻度が多くなってい

る。この10年後には、50-60歳台へのピークシフトが進み、70歳以上の高齢者への医療介入の機会は常態化することが予想される。

基本は、既存の医療リソースを利用した療養体制を整備することになり、HIV感染症に限定したのリソースを準備することは想定していない。

そのためには、HIV感染症独自の課題を抽出し、医療リソースに適合させることである。

多くは、医療従事者の偏見・差別・理解不足といったこれまでの課題があがってくる。このような課題は、新型コロナウイルス感染症の流行でも起こったことである。

しかし、新型コロナウイルス感染症にても、科学的根拠に基づく感染対策を提示することによって、多くの国民や医療従事者の理解を得ることができ、感染対策が進んだ経緯がある。HIV感染症についても、同様のプロセスを踏んでいくことを考えている。

地域の保健医療体制が大きく影響する研究内容になっている。しかし、特殊性に拘泥するのではなく、同じ保健医療リソースを使用して、全国展開できる普遍的なものを持って行きたいと考えている。

別紙

## 研究発表

### 研究開発代表者

猪狩 英俊

口頭発表

- 1) 猪狩英俊 令和3年度第2回中国・四国ブロックエイズ治療拠点病院等連絡協議会 拠点病院集中型から地域連携を重視したHIV診療体制構築を目標にした研究 HIV陽性者の在宅療養を地域で支えていくために  
2022年01月28日 Web開催
- 2) 猪狩英俊、柴田幸治他 「高齢者福祉施設等職員のHIV感染者受け入れに関する調査結果 ～HIVに関するバイアスの無い対象者に対し～」日本エイズ学会、2020年、千葉

### 研究開発分担者

谷口俊文

- 1) 谷口俊文. ジェネラリストのためのLGBT講座(第17回) LGBTにおける性感染症について. 治療 (0022-5207)103巻 8号 Page1036-1039(2021.08)  
口頭発表
- 2) 谷口俊文 「日本におけるPrEPの現状 千葉大学におけるMSMコホートの取り組み」日本エイズ学会 シンポジウム、2020年、千葉
- 3) 谷口俊文 「新型コロナ重点医療機関の役割とHIV診療への影響」日本エイズ学会 シンポジウム、2020年、千葉

鈴木明子

- 1) 感染制御の視点で取り組んだ職域接種—ALL JIUでの成果と課題—・大学時報・2022 (in press)

## 6. 結論

長期療養体制を構築する上で、HIV感染症患者の現況と、課題の抽出を行い、HIV感染症診療にACPを導入することを検討した。

長期療養体制の構築には、地域連携が不可欠である。拠点病院と地域の医療機関や介護関連事業所との連携が必要になる。厚生労働省から、自立支援医療機関を複数指定することが可能、とする文書が発出されたことで、これらの課題解決が促進される可能性がでてきた。モデルケースを選定して行くことが次のステップになると考えられる。症例検討を通して、①行政の関与(千葉県疾病対策課の支援要請)、②教育啓発活動、③ACP(アドバンストケアプランニング)、④社会資源の可視化を推進する。

特に、ACPは患者の意思決定を促す上で、最重要課題になると考えている。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

ありません。

研究課題名：ブロック拠点病院のない自治体における中核拠点病院の機能評価と体制整備のための研究  
～オール四国の体制の整備～

課題番号：21HB1007

研究代表者：高田 清式（愛媛大学医学部 教授）

研究分担者：末盛 浩一郎（愛媛大学医学部 准教授）、武内 世生（高知大学医学部 准教授）、窪田 良次（香川大学医学部 教授）、尾崎 修治（徳島県立中央病院 医療局次長）、井門 敬子（愛媛大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長）、若松 綾（愛媛大学医学部附属病院総合診療サポートセンター 看護師）、中村 美保（高知大学医学部附属病院総合診療部 看護師）、小野 恵子（愛媛大学医学部附属病院総合診療サポートセンター ソーシャルワーカー）

## 1. 研究目的

ブロック拠点病院が近辺にない四国は近年 HIV・エイズ患者の増加が著しく、かつ高齢化率が各県 31.5～34.8% であり、都市に比べ高齢者の HIV・エイズ患者が多く、HIV 感染および合併症が進行し日常生活に差し障りが著しく自宅以外での長期療養が必要な例も少なくない。また、高齢などの事由で帰郷される患者も少なくない。本研究は、高齢化と患者数の増加にて同様の背景がある四国 4 県全域の拠点病院も研究対象として活動していく計画である。四国各県内の病院・施設との連携整備、さらには県・市の保健行政との連携も踏まえ、HIV 感染者・エイズ患者に対する診療体制を整備し充実を図りたいと考えている。各県の研究分担者と連携し、【オール四国の体制整備】を念頭に置き、ブロック拠点病院が存在しない四国地区全体の HIV・エイズ診療体制の充実に努めることを、主たる目的としたい。

本研究の特色及び独創的な点は、(1)拠点病院から介護療養施設に至るまで幅広く診療体制の充実を試みること、(2)HIV 感染者・エイズ患者の増加および全国的な高齢化の進行のため病診連携や療養介護は近未来においてどの地域でも必要な問題であり今回の研究が全国のモデルとなり得ること、(3)ブロック拠点病院のない四国全体の診療体制の充実が図れること、である。

## 2. 研究方法

【研究 1】拠点病院を中心とした教育講演、意見交換、研修教材の作製

四国全体の各拠点病院の HIV に関する啓蒙、意見交換を図るために、各県の行政の協力を得て HIV 診療ネットワーク会議（各県全域の拠点病院が参加）や各病院にて講演会を開催し、かつ情報収集のため意見交換を行う。また、四国地区で使用可能な研修教材の作製に着手する。四国全体で合同の看護師研修会、症例検討会を行う（コメンテ-

ーターとして国立国際医療研究センター医師も参加）。

【研究 2】四国の高齢者施設における HIV 感染症等に関する研修会の開催および実態調査

各県の行政の協力のもと高齢者施設から現場の福祉・介護担当者に参加してもらい、HIV 感染症等に関する研修会を開催する。特に高齢の HIV 感染者が多い実情や今後介護の面で問題になると考えられる HIV 関連認知機能障害（HAND）、最新の知見（治療が良好なら感染しない U=U）についても啓蒙する。知識啓蒙とともに参加者各自に HIV 感染者を支援することの自覚を促すことを目的に、研修会の終了時に HIV 感染者の福祉・介護についてアンケートを行う（参加者 100 名前後の予定）。

【研究 3】福祉療養施設への出張研修、意見交換

積極的に HIV 感染者の介護・受け入れを推進するために地域の療養型病院および福祉施設へ直接出張講義を年に数施設単位（各参加者 30～100 名程度）で行う。当院から医師・看護師・薬剤師・MSW の HIV 診療チームとして出向して講義をし、かつ各出張講義の終了時に全参加者に HIV 感染者の福祉・介護についてアンケートを行う。またこの講義の理解度・感想も確認する。

【研究 4】地域で実践的なポケット版小冊子の作製

四国地方で HIV・エイズ患者を積極的に介護施設で分け隔てなく介護をしてもらうための試みとして、介護時の HIV 感染予防対策なども折り込んだ、各地区で実用的な（最新の四国の現況や感染予防内服薬を配備している病院名など具体的に刷り入れた）HIV に関するポケット冊子（18x10cm 大程度の予定）を作製し四国の主だった HIV 診療施設に配布する。

【研究 5】在宅介護職員の実施研修

HIV 患者の介護に直接あたってもらうことが差し迫った事情であることを踏まえ、愛媛県内の在宅介護職の看護師に各々 3 日間、当院の HIV 患者の実施研修（外来、病棟）と講義・討議を年に数回行う。診療に不慣れである拠

点病院からの実施研修も併せて募集する。

(倫理面への配慮)

患者および関係者に対する人権の保護に配慮して行い、調査に協力できない場合も不利益にならないようにする。

### 3. 研究結果

#### 【研究 1】

愛媛県の各拠点病院の HIV に関する啓蒙、意見交換を図るために、県の行政の協力を得て HIV 診療ネットワーク会議（県全域の拠点病院が参加し討論）を令和 4 年 2 月 22 日に WEB 会議にて開催し、県の行政（衛生研究所）から現在の HIV 感染者の現況報告、各拠点病院のアンケート集計と討議、当大学病院の HIV 診療の現況、LGBT に関する学校教育の話題（ほこいし医院からの報告）、中四国内の HIV 関連認知機能障害の現況などの話題提供・討議を行った。さらに高知県では「高知県 HIV 感染症研修会」がオンデマンド形式にて 84 名の参加による研修が行われた（令和 4 年 2 月 1 日～28 日の期間に視聴）。また、四国内の拠点病院の意見交換目的で、令和 4 年 1 月 30 日に四国地区エイズ診療中核拠点病院 HIV 担当看護師連絡会を WEB 会議にて行い 4 県 12 名の看護師（他に医師 2 名）が参加し、各病院の実情や行政との連携に関して討議を行った。さらに同日午後には四国地区エイズ診療中核拠点病院 HIV 診療医師研修会を開催し四国各地区から計 3 例（抗酸菌症例、梅毒合併例など）を提示し、コメンテーターとして照屋勝治先生（国立国際医療研究センター）にも参加していただき、四国の医師 7 名と他に看護師（午前から継続参加）、薬剤師、MSW も参加のもと合同で各症例の討議を行った。また討議の中で、徳島県においては、血液製剤による感染者（血友病）も多く診療されており、その高齢化も深刻な課題であることを共有できた。

介護をするうえで必要になる抗 HIV 薬などの薬の紹介と内服法の冊子「在宅介護に役立つ薬の情報～抗 HIV 薬の基礎知識～」を作製し、県内の各介護施設および全国の中核拠点病院に広く配布した。

また、今年度の注目点として、愛媛県歯科医師会との連携のもと、HIV 感染者の円滑な歯科診療を目的に、現時点で HIV 感染者の治療の受け入れが可能かどうか県内の歯科医院にアンケートを行い 97 医院が受け入れに賛同され、感染症の知識を深めるために令和 4 年 2 月 6 日に「HIV を中心とした歯科における感染症」について講演を行った（演者：高田清式）。目下、歯科医院との紹介状などの様式の統一など具体的な連携・整備を実施しつつある。

#### 【研究 2】

県内の高齢者施設から現場の介護・福祉担当者に参加し

てもらい、HIV 感染症等に関する研修会を令和 4 年 1 月に開催予定であったが、新型コロナウイルス蔓延にて開催できず、令和 3 年度としての試みとして、（講演できない面を補足する）講演すべき内容を判りやすく冊子として作製し各高齢者施設に配布した。

#### 【研究 3】

HIV 感染者の増加に対応するため積極的に HIV 感染者の介護・受け入れを推進するために愛媛県内の地域の療養型病院および福祉施設へ直接出張講義を行う予定であったが、新型コロナウイルス蔓延にて今年度は実施しなかった。なお、高知県では今年度の出張講義は 1 医療機関で実施し 20 名の医療スタッフが研修に参加した（訪問看護師による在宅療養支援を行っていたが、認知機能の悪化により、地域医療施設への入所になった患者の連携も兼ねて）。研修内容は、HIV 感染症の基礎知識、HIV 感染症の治療、感染予防策・血液曝露後の対応、高知県の現状などであり、患者紹介とともに大学病院と地方の医療施設との円滑な連携が図れた。

#### 【研究 4】

介護時の HIV 感染予防対策なども折り込んだ、愛媛および四国での実用的な（最新の愛媛や四国の現況や針刺し事故時の感染予防内服薬を配備している病院名など具体的に刷り入れた）HIV に関するポケット冊子（ポケットに入れ携帯できるように 18 x 10cm 大で三つ折り）を作製し県内および四国の主な HIV 診療施設に配布した。令和 3 年度は最新の情報として、令和 3 年現在の国内外の感染状況、針刺し事故後の感染確率や ART の進歩で 25 歳時から治療を開始すれば平均寿命が 73.9 歳にまで改善していることなどの話題も挿入し、安心して介護できるような工夫を行った。

さらに、地域の各施設への円滑な受け入れ対策の一環として、高知大学医学部附属病院が中心となり「HIV 陽性者受け入れ Q&A 集」のポケット冊子を作製し、感染管理、自施設での研修会、中核拠点病院（高知大学医学部附属病院等）との連携法、抗 HIV 薬についてなど、受け入れに難渋しそうな問題点に関し具体的な対処法を提示した。

#### 【研究 5】

県内の在宅介護職の看護師に各々 3 日ずつ当院の HIV 患者の実施研修（外来、病棟）と講義・討議を 1 回実施した（3 回の計画が新型コロナウイルス蔓延で 1 回のみ実施）。

### 4. 考察

HIV 感染者・エイズ患者が全国的に増加する傾向にあるが、四国も例外ではなく、愛媛県においても新たに毎年 10 名以上の新規感染者・患者が報告されているが高齢の HIV・エイズ患者が比較的多く令和 4 年 3 月現在 50 歳以

上の8割は発見時にエイズ患者であるという現実があり、各拠点病院と長期療養患者を受け入れ得る介護・福祉施設間の連携はまさに喫緊の課題である。四国全体でも初診時に進行したエイズの状態が4割以上を占め、また年配の四国への帰郷者も少なからずあり（昨年も当院へ80歳代のHIV感染者が帰郷）、そのため高齢のHIV感染者が多く見られ、この観点からもHIV診療の充実は早急に迫りつつある課題であると考えられる。

なお、高齢化の進んだ地方においては、薬剤の改良・開発が年々進んでいるものの、今後高齢化とともに薬剤の副作用を考慮した内服継続・薬剤の減量なども重要な観点として検討していく必要があると思われ、今後の1課題と考えのもとに、まず四国地区に応じた実践的な（針刺し事故時の対応および配備薬剤の具体的内容を含め）抗HIV薬および併用薬に関する資料を作製した。

本研究の成果を通じ期待される効果として、具体的には、(1)地域での診療経験のないあるいは不十分な知識・経験しかない多くの拠点病院での診療体制の充実が図られ、さらに本研究により介護療養施設までも含めて充実を図ることで、比較的重症で喫緊に綿密な介護・療養が必要な場合においても、円滑で十分なHIV感染者・エイズ患者の受け入れを行うことが推進される。

(2) 地域における福祉連携のモデル構築という観点からも、当地域での研究成果は学会活動や講演を通じて公表し、全国的な診療体制の向上の面でも十分に期待される。

(3) ブロック拠点病院との連携が不足している四国全体の診療体制の充実が図れる。

(4) 医療・保健対策に関して行政との連携がさらに綿密になり、また独自で活動しつつあるNGOの活性と効果的な連携が促進される効果がある。

(5) 個々の拠点病院等で医師、看護師、薬剤師、ソーシャルワーカー、臨床心理士などを含めた包括的なHIV診療チームの充実の促進が期待される。

(6) 四国各県の連携が円滑になり、各県での問題点を共有でき、国立国際医療研究センターの照屋勝治先生も研究協力者として助言・連携してもらいHIV診療の充実がさらに図れる、などの点が挙げられる。

いずれにしてもHIV患者の早期発見を目的として、HIV感染に対する予防啓発とともに、現実の感染者に対して四国地方の各地域・病院においてHIV診療の向上と福祉の連携体制の充実を図ることは重要な課題であり、今後もさらに指導・教育および現況を把握するための調査研究に努めたいと考える。特に、帰郷される高齢の感染者も増加しており、充足した生活が1人では十分には送れないHIV感染患者に対し、拠点病院および介護福祉間の連携

が円滑にできるよう努めていく必要があると考えられる。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

当初の目標である、四国のようにブロック拠点病院が近辺になく、地方の比較的医療過疎である地区にHIV診療の充実や均てん化を促すために様々な研究活動を実践し、計画は順調に進捗している。また、今年度はこの研究を通じて、四国全体で福祉連携体制などについて十分討議・連携ができた（令和4年1月30日）ことは四国地方全体を考える上でも有意義であった。地域のHIV診療体制の向上とともに、これらの研究成果は日本エイズ学会での公表・報告をはじめ、学術論文で国内外に発信している。

今回注目すべき1つとして、厚生労働省の健康局結核感染症課から直接アドバイスをいただき、受け入れに難渋する症例などを今後蓄積し検討していくことも踏まえ、いわゆる長期療養体制構築事業として、①長期療養体制会議（中核拠点病院・拠点病院・介護施設・介護員・本人・家族などの現場の会議）と②政策を行うエイズ対策推進会議（行政主体の開催で、拠点病院医療従事者と行政職員、介護支援専門員などの政策会議）の2つの会議を立ち上げ円滑な受け入れのシステムを整備しつつある。このシステムの整備が全国的にHIV診療体制のモデルとして、発信できればさらに意義深いと考える。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV感染者の高齢化にあたり、HIV診療および福祉連携のあり方についてさらに充実し、高齢化率の高い愛媛県のような四国地方において、その介護福祉連携のモデル地域として今後も研究・報告を当地区から全国に発信していきたいと考える。

### 3) 今後の展望について

高齢者のHIV・エイズ患者および、HIV感染および合併症が進行し日常生活に差し障りが著しく自宅以外での長期療養が必要な例に対し、当地区での福利厚生としても意義が高いが、さらに全国的なモデル地区としての発信は発展性の面で四国のみならず他府県にも有意義である。

## 6. 結論

ブロック拠点病院がない四国地域において、HIV診療体制整備のために高齢介護施設の介護・福祉担当者への啓蒙、さらに積極的に治療指導や講義・資料配布、ポケット版小冊子の配布などを行い、具体的な問題を整理し知識・経験を共有できた。高齢化社会を迎え介護・療養が必要なHIV感染・エイズの増加に対応するために、HIV診療体

制の整備は、特に地方においては拠点病院間のみならず介護・福祉施設との福祉連携の充実が不可欠であり研究を継続し地方のモデルの立場からもさらに向上に努めたい。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

### 研究発表

#### 研究開発代表者

##### 高田清式

- 1) 中村美保、前田英武、岡崎雅史、西田拓洋、朝霧正、四國友理、笹岡優衣、高田清式、武内世生、HIV 陽性者の就労状況調査-10年前と比較して-。日本エイズ学会誌, 24(3):99-103,2022
- 2) 末盛浩一郎、田中景子、石川明子、小野恵子、芝田佳香、武田玲子、若松綾、宮崎雅美、中尾綾、乗松真大、木村博史、山岡多恵、井門敬子、竹中克斗、高田清式、愛媛県の各医療機関における HIV/AIDS 研修会後のアンケート調査を紹介した比較検討。日本エイズ学会誌, 23(1):26-32,2021
- 3) 高田清式、臨床検査を使いこなす。EB ウイルス、サイトメガロウイルス。日本医師会雑誌生涯教育シリーズ 150 巻特別号：290-293,2021
- 4) 高田清式、サイトメガロウイルス核酸定量について。モダンメディア 67 巻 7 号：14-17,2021

#### 研究開発分担者

##### 末盛浩一郎、井門敬子、若松綾、小野恵子

- 1) 末盛浩一郎、田中景子、石川明子、小野恵子、芝田佳香、武田玲子、若松綾、宮崎雅美、中尾綾、乗松真大、木村博史、山岡多恵、井門敬子、竹中克斗、高田清式、愛媛県の各医療機関における HIV/AIDS 研修会後のアンケート調査を紹介した比較検討。日本エイズ学会誌, 23(1):26-32,2021

#### 武内世生、中村美保

- 1) 中村美保、前田英武、岡崎雅史、西田拓洋、朝霧正、四國友理、笹岡優衣、高田清式、武内世生、HIV 陽性者の就労状況調査-10年前と比較して-。日本エイズ学会誌, 24(3):99-103,2022

#### 口頭発表

##### 高田清式、末盛浩一郎、武内世生、尾崎修治、窪田良次、井門敬子、若松綾、中村美保、小野恵子、

- 1) 中尾綾、レイシー清美、末盛浩一郎、河邊憲太郎、山之内純、竹中克斗、高田清式、HIV 感染者の気分状態と関連因子の検討。日本エイズ学会、2021 年、WEB 開催。
- 2) 菊池正、西澤雅子、小島潮子、大谷眞智子、椎野禎一郎、程野哲朗、佐藤かおり、高田清式、杉浦互、吉村和久他。国内新規診断未治療 HIV 感染者・AIDS 患者における薬剤耐性 HIV-1 の動向。日本エイズ学会、2021 年、WEB 開催。
- 3) 西田拓洋、中尾綾、臼井麻子、吉川由香、海面敬、赤松祐美、谷英俊、池谷千恵、中村美保、川田通子、武内世生、佐藤穰、窪田良次、尾崎修治、和田秀穂、千酌浩樹、河邊憲太郎、山之内純、高田清式、中国四国地方における HIV 関連神経認知。日本エイズ学会、2021 年、WEB 開催。
- 4) 井門敬子、乗松真大、木村博史、中川進平、川上幸伸、若松綾、本園薫、中尾綾、末盛浩一郎、飛鷹範明、田中守、高田清式、HIV 在宅介護研修における薬剤師の活動。日本エイズ学会、2021 年、WEB 開催。
- 5) 中川進平、井門敬子、乗松真大、木村博史、川上幸伸、末盛浩一郎、中尾綾、若松綾、高田清式、飛鷹範明、田中守。介護ケアセンター職員向けに作成した抗 HIV 薬に関する冊子の評価（第 2 報）。日本エイズ学会、2021 年、WEB 開催。
- 6) 若松綾、本園薫、越智俊元、木原久文、末盛浩一郎、井門敬子、小野恵子、中尾綾、山岡多恵、竹中克斗、高田清式。イスラム教徒の妊婦を多職種で支援した一例。日本エイズ学会、2021 年、WEB 開催。
- 7) 武内世生。臨床から具体的なワクチン例および接種状況、SCB シンポジウム 3、HIV 感染者のワクチン接種。日本エイズ学会、2021 年、WEB 開催。

## 令和4年度 厚生労働省 エイズ対策政策研究事業『研究成果概要』

**研究課題名：HIV 感染者の妊娠・出産・予後に関するコホート調査を含む疫学研究と情報の普及啓発方法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究**

課題番号：21HB1008

研究代表者：喜多 恒和（奈良県総合医療センター周産期母子医療センター兼産婦人科 センター長兼統括部長）

研究分担者：高野 政志（防衛医科大学校産婦人科講座 教授）、出口雅士（神戸大学大学院医学研究科地域社会医学健康科学講座地域医療ネットワーク学分野 特命教授）、吉野 直人（岩手医科大学微生物学講座 准教授）、杉浦 敦（奈良県総合医療センター産婦人科 副部長）、田中 瑞恵（国立国際医療研究センター病院小児科 医員）、山田 里佳（JA愛知厚生連海南病院産婦人科 外来部長）、北島浩二（国立国際医療研究センター臨床研究センターデータサイエンス部主任研究員）

（2行空ける）

### 1. 研究目的（太字）

HIV 感染者の妊娠・出産・予後に関する全国調査により発生状況を把握し、コホート調査により抗 HIV 治療の母子への長期的影響を検討する。HIV 等の性感染症と妊娠に関する国民向けリーフレットや小冊子を妊娠初期妊婦や若者に配布し、知識の向上効果を検証する。「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン」と「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の改訂により、わが国独自の HIV 感染妊娠の診療体制を整備し均てん化する。

（1行空ける）

### 2. 研究方法（太字）

1) HIV 感染妊娠に関する研究の統括とこれまでの研究成果の評価と課題の抽出（喜多分担班）

①研究分担者相互による研究計画評価会議や研究協力者も加えた全体班会議を行い、研究の進捗状況と成績を相互評価し研究計画の修正を行う。

②平成6年から始まった厚労科研費による HIV 母子感染に関する研究成果をまとめ、冊子として令和4年度に刊行し、今後の研究計画の立案に資する。

2) 国民への HIV 感染妊娠に関する情報の普及啓発（高野分担班）

①研究班ホームページおよびツイッター上で研究成果や HIV 感染妊娠に関する国内外の情報を適時公開し、HIV 感染妊娠に関わる国民の知識向上を図る。

②HIV をはじめとする性感染症と妊娠に関する情報を普及啓発するために、リーフレットや小冊子を用いた妊婦へのアンケート調査や出前講座を行い、効果を検証する。

③高校生・大学生・SNS 専門家などの研究協力者の立案により、より実効的な普及啓発方法を開発する。

3) 医療従事者への HIV 感染妊娠に関する情報の普及啓発と診療体制の整備と均てん化（出口分担班）

①HIV 感染妊婦の分娩が受け入れ可能としている 109 施設に対して、経膈分娩の適応条件と安全性に関する情報を提供し、実態調査から経膈分娩導入を検討する。調査結果はマニュアルやガイドラインの改訂、適切で実行可能な HIV 感染妊婦の診療体制の整備と均てん化に寄与する。

4) HIV 感染妊婦とその出生児の発生動向および妊婦 HIV スクリーニング検査等に関する全国調査（吉野分担班）

①HIV 感染妊婦とその出生児の発生動向や妊婦の HIV スクリーニング検査実施率などを、全国の産科病院約 1100 か所と小児科施設約 2300 か所を対象に毎年調査する。

②毎年 HIV 母子感染全国調査報告書を作成し、全国の産科小児科施設や地方自治体などに配布し、診療体制や医療行政の改善に寄与する。

5) HIV 感染妊娠に関する臨床情報の集積と解析およびデータベースの更新（杉浦分担班）

①HIV 感染妊婦の診療施設に対し、毎年産科二次調査をウェブと郵送の併用回答にて行い、臨床情報を集積する。

②随時 HIV 感染妊婦および出生児の臨床情報を照合し、産婦人科小児科統合データベースの更新と解析を行い、HIV 感染妊娠の発生動向を把握する。

6) HIV 感染女性と出生児の臨床情報の集積と解析およびウェブ登録によるコホート調査の全国展開（田中分担班）

①出生児の診療施設に対する小児科二次調査を、ウェブと郵送の併用回答にて毎年行い、臨床情報を集積する。

②HIV 感染女性と児の予後に関するコホート調査のためのウェブ登録システムには、国際医療研究センターはじめ 4 施設から 33 例が登録済みで、今後定期的な情報入力と登録症例の蓄積を行う。さらに登録施設を全国展開する。

7) 「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン」と「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の改訂（山田分担班）

①「HIV 母子感染予防対策マニュアル」第9版は令和4

年3月に発刊した。主な改訂点は抗HIV治療薬やその投与方法、分娩様式の選択などに関する部分である。これを医療従事者へ広く周知する。

②「HIV感染妊娠に関する診療ガイドライン」は、令和4年度におけるわが国の医療事情や医療施設の診療能力に関する実態調査の結果を踏まえて、令和5年度に第3版に改訂する。主な改訂点はわが国の診療体制の実態に則した分娩様式の推奨である。

8) HIV感染妊娠に関する全国調査とデータベース管理のIT化およびコホート調査のシステム支援（北島分担班）

①産科・小児科2次調査の回答方法は、令和4年度まではウェブ登録と郵送回答の併用であるが、令和5年度にはウェブ登録への一本化を目指す。さらにデータベース管理の精度も検証する。令和4年度にはHIV感染妊娠の発生に関する全国一次調査回答のウェブ化についても検討し、令和5年度の実行を目指す。

②HIV感染女性と児のコホート調査のシステム支援も継続的に行う。

（倫理面への配慮）

当班の研究は、HIV感染に関わる産科医療と小児医療および社会医学の中で行われることから、基本的に「倫理面への配慮」は必須である。調査研究においては、文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守しプライバシーの保護に努める。個人の識別は本研究における通し番号を用いるため、個人情報の漏洩はなく、個人を特定することも不可能である。対象の個人情報を求める調査であることから、研究計画は研究代表者並びに研究分担者が所属する施設の倫理審査委員会の承認を得ることとし、調査結果を公表する場合は個人情報の保護を第一義とする。

（1行空ける）

### 3. 研究結果（太字）

研究方法の1)から8)に沿って結果を示す。

1) 令和3年度には、研究計画評価会議と全体班会議を各2回行い、研究を確実に実施できた。「日本におけるHIV母子感染に関する研究のあゆみ（仮題）」刊行のための資料を集積中である。

2) 研究班ホームページをスマートフォンにも対応可能とし、研究報告書、リーフレットや小冊子などの資料を掲載した。小冊子を電子書籍化し、リーフレットのクイズをウェブ化して閲覧者の関心向上を図った。ツイッター上でHIVに関する情報を毎週発信した。ホームページ閲覧のアクセス数解析と、掲載情報PDFのダウンロード数解析を行った。ガイドライン・マニュアル・リーフレットのページの閲覧が増加傾向で、PDFへのアクセス数は、小冊

子・リーフレット・Q&Aなどの啓発資料やガイドライン・マニュアルおよび研究報告書で多かった。妊娠初期妊婦へのアンケート調査は、全国定点と奈良市内有床診療所の各4施設で483例を回収した。約80%は配布したリーフレットや小冊子を読んでおり、その97%は内容の50%以上を理解していた。HIVスクリーニング検査の結果が陽性でも、その95%は偽陽性であることを知っていたのはたった6.9%であったが、配布資料により58%がさらに知ることとなった。資料の配布とアンケート調査によりHIV感染についての知識が増えたと回答したのは96.6%に上り、配布資料を読むことで各質問に対して「読んで知った」と回答したのは26.4%～58.0%におよんだ。自治体、保健所、学校などから教育啓発資料の提供依頼があり、リーフレットは4,030部、小冊子は8,490部を提供した。さらに令和4年度は市町村からの提供依頼が増加している。SNSにおけるインフルエンサーにフェイスブックでの投稿を依頼し、性感染症に関する小冊子の周知拡散を期待した。投稿後4日間での小冊子閲覧数は1,390回であった。

3) 医療従事者への情報の普及啓発と診療体制の整備と均てん化を目的とした医療機関への第3次アンケート調査では、HIV感染妊婦との対応時間が長い順、すなわち産科担当の看護職と医師、次いで新生児担当の看護職と医師、そして対応時間が短い感染症担当医師・看護職の3群の順で、経膈分娩導入への抵抗感が高い傾向にあった。

4) 全国の妊婦HIVスクリーニング検査実施率は99.9%であった。2021年調査では、2020年の出生数840,835人のうち、539,855人の妊婦を把握でき、約6割(64.2%)にあたる。妊婦に対する他の感染症検査実施率は、病院調査ではクラミジア97.5%、C型肝炎ウイルス(HCV)97.3%、ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)97.6%、B群溶血性連鎖球菌(GBS)97.5%、トキソプラズマ47.9%、サイトメガロウイルス(CMV)13.6%、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)51.8%であった。2020年に未受診妊婦の分娩を行った病院は全国で263病院、735例で、未受診妊婦の頻度は0.22%であった。

5) HIV感染妊娠に関する恒久的なデータベース構築を目標に、産婦人科・小児科二次調査のElectronic Data Capture (EDC)化を進めた。2020年12月までのHIV感染妊娠の報告数は1,128例となった。年次別報告数は2000年以降31～52例で減少傾向は明らかではない。2020年は17例であったが、調査期間の一時的短縮によるものであった。分娩10万件あたりのHIV感染妊娠数も、1995年以降2.0～4.8件で減少傾向は明らかではない。

6) HIV感染女性とその児のコホート調査は、開始から5年が経過し、パイロット調査(JWCICS)は多施設コホート

調査(JWCICS II)に移行した。2022年2月14日現在、計33例が登録されている。子供はいずれも健康であったが、成長発達に関しては、ダウン症候群1例、多動性発達障害1例、言語発達遅滞2例が報告されている。

7) 「HIV 母子感染予防対策マニュアル」第9版を2022年3月に刊行した。改訂箇所を赤字とし、明確にした。経腔分娩を選択する場合の症例基準と施設基準および準備項目についても記載した。

8) HIV 感染妊娠に関する産婦人科・小児科の全国二次調査のウェブ化が完成し、統合データベース管理のIT化およびコホート調査のシステム支援を行った。

#### 4. 考察 (太字)

1) 研究計画評価会議や研究班全体会議がウェブ上での開催となり、十分な討議ができなかったが、当初の研究計画はほぼ達成されたと考える。

2) ホームページの運営では、スマートフォン対応を追加、リーフレットのクイズのウェブ化や小冊子の電子書籍化など掲載資料の追加に加えて機能性の向上を図ったが、それらの効果を数値化することはできていない。ツイッターでのコンテンツの増加効果についても同様である。ホームページの閲覧数やツイッターのフォロワー数の増加により、拡散効果を推測できるものの、この3年間で大きな増加は認められない。しかしながらインフルエンサーのフェイスブックでの投稿は、短期間での情報拡散能力を持つことが確認された。これらのSNSの運営においては、新しい情報の掲載を継続するとともに、閲覧数の動向を経時的に把握することが重要である。

妊婦へのアンケート調査から、HIV 感染や他の性感染症に関する知識レベルは低いままであることが判明した。しかし、妊娠初期妊婦へのリーフレットや小冊子の配布が、HIV や性感染症の知識向上に有効であることが確認された。妊婦健診、学校での出前講座、イベントや市民公開講座など種々の機会を利用してリーフレットや小冊子を配布することで、国民の性感染症に関する知識の向上に寄与できると考えられる。またSNSを通じて情報を拡散させることは大変有効であるが、情報を如何に多く閲覧してもらえるかが重要な課題である。それには多くの分野におけるインフルエンサーの協力が有効であると示唆された。

AIDS 文化フォーラム in 横浜は、ウェブ開催ではあったが、令和3年度唯一の公開講座であった。HIV 感染妊娠に加えて、新型コロナウイルス感染妊娠やHPV感染による子宮頸がんについて情報提供を行い、100名以上の参加者を得たことは有意義であったと考える。

3) 医療従事者への第3次アンケート調査では、HIV 感染

妊婦との対応時間が長い順、すなわち産科担当看護職と医師、次いで新生児担当看護職と医師、そして分娩前後での対応時間が短い感染症担当医師・看護職の3群の順で、経腔分娩の導入への抵抗感が高い傾向にあり、職種間で経腔分娩への受容程度が異なると推測された。母子感染予防や水平感染などの医療安全管理に関して、理論上の理解と実臨床での対応との間に乖離が生じていることから、現状ではガイドラインで経腔分娩を強く推奨することは困難であることが示唆された。

4) 母子感染予防や児への早期治療が可能である母体のトキソプラズマやCMVへの感染に関しては、自治体の公費負担によるスクリーニング検査率の向上を期待する。2020年分娩例の未受診妊婦は、全国の病院で妊婦の0.22%で、これまでの調査と大きな変動はない。

5) HIV 感染妊娠の報告数は毎年31例以上で減少傾向はみられない。年間分娩数は減少傾向であるが、分娩10万件あたりのHIV 感染妊娠症例数は、最近10年間は3.1~4.8とほぼ変化なく推移している。近年妊娠初期・中期に感染が判明した例から母子感染は生じていないことから、可能な限り早期にHIV 感染を診断し、cARTを開始することが、母子感染予防対策として最も重要である。

6) HIV 感染女性とその児のコホート研究では、女性および児の長期的動向を明らかにできる。本研究でも、短期間ではあるものの女性の経年による変化や、治療選択のトレンド、児の成長・発達の過程が検討できた。コホート研究においては症例数増加により研究精度が上がることから、近年報告の多い施設に対し積極的に参加を依頼する。わが国のHIV 感染女性および児に関する調査は、本研究班が唯一であることから、今後も精度の高いデータの蓄積と管理のためのシステム改良を行う。

7) HIV 感染妊娠に対しては、産婦人科医師、小児科医師、感染症科医師、助産師、看護師、メディカルコーディネーター、メディカルソーシャルワーカー、臨床検査技師、看護助手に至るまで、多くの医療従事者がきめ細やかな医療を行う必要がある。「HIV 母子感染予防対策マニュアル」第9版では、医療を提供する上で様々な職種にも対応すべくその記載に心がけた。また医療従事者への第3次アンケート結果を参考にして、わが国の医療体制と医療経済事情および国民性をも考慮したわが国独自の「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン」第3版を刊行する予定である。

8) 全国一次調査で集計したエクセルデータを小児科、産科それぞれに最新のファイルをアップロードし、メール等で連絡することでファイルの共有が迅速に行っている。二次調査については、同じREDCap内の項目とはいえ、異なる2つの研究で収集している項目であるため、マッピン

グにより統合する必要がある。

(1行空ける)

## 5. 自己評価 (太字)

### 1) 達成度について

多くの分担研究課題を擁するが、研究は当初の計画通り達成されている。ただ、HIV 感染妊娠に関わる国民の知識向上を図る上で、妊婦健診や市民公開講座などの種々の機会を利用してリーフレットや小冊子を配布することや、SNS を通じて情報を拡散させることは大変有効ではあるが、これらの情報を如何にして多くの国民に届け、理解してもらえるかが大きな課題である。種々の分野におけるインフルエンサーの協力が必要であると考え。また、妊婦へのアンケート調査から、HIV 感染や他の性感染症に関する知識レベルは低いままであり、教育啓発活動の浸透は不十分である。

(1行空ける)

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 感染妊娠の発生動向と出生児の予後に関して臨床疫学的全国調査を行い、エイズ拠点病院や周産期センターを中心に HIV 感染妊娠に対する診療体制の整備を行うことにより、わが国独自の HIV 感染妊娠に関する診療体制を構築することができる。さらに研究成果や教育啓発資料の作成とこれを周知することにより、国民の HIV 感染に関する認識と知識が向上し、HIV 感染妊娠の減少や母子感染の防止に多大な効果をもたらす。また HIV 感染妊婦からの出生児の成長発達に関するコホート調査は、妊婦に対する抗 HIV 治療の安全性の検証と改善につながる可能性がある。HIV 感染妊娠の報告が年間 30 例程度と少ないわが国においては、選択的帝王切開か経膈分娩かを選択するにあたって、欧米と異なる医療レベルや医療保険制度お別紙

## 研究発表 (太字)

(2行空ける)

## 研究開発代表者 (太字)

### 喜多恒和

- 1) 喜多恒和 : E. 女性医学 6.感染症 5) STI (5) HIV. 産婦人科専門医のための必修知識 2020 年度版 (編集・監修 公益社団法人日本産科婦人科学会) 株式会社杏林舎 東京 ppE88-E90, 2020
- 2) 山田里佳、白野倫徳、谷口晴記、喜多恒和 : HIV 母体管理—分娩管理を含めて. 小児内科 52 : 96-100, 2020

(1行空ける)

## 研究開発分担者 (太字)

### 吉野直人

- 1) 吉野直人、田中瑞恵、岩動ちず子、伊藤由子、大里和広、小山理恵、杉浦敦、喜多恒和. HIV 感染児の診療に関する全国調査. 日本エイズ学会誌 23 : 33-38, 2021

よび医療機関の診療体制の現状を考慮した本邦独自の推奨を提案すべきである。

### 3) 今後の展望について

HIV 感染妊娠の発生動向の把握と感染女性とその児のコホート研究の全国展開およびガイドラインやマニュアルの改訂は、継続必要な研究と考える。わが国の医療状況に適した独自の医療体制を整備したい。さらに教育啓発資料の作成と拡散はより実効的なものとすべきで、その効果を検証する必要もある。SNS を活用した適切な情報の拡散方法の開発を推進したい。

(1行空ける)

## 6. 結論 (太字)

HIV 感染妊娠に関する全国調査により、1,128 例の詳細な情報が蓄積された。近年の報告数の減少傾向は明らかではなく、分娩 10 万対でみても減少傾向とは言えない。HIV 感染や梅毒をはじめとする性感染症に関する国民の知識レベルは低いままであるため、教育啓発資料の作成と周知拡散方法の開発は重要な課題である。研究班のホームページやツイッターの運営では、資料や情報を蓄積してきたが、如何にして閲覧者を拡大できるかが重要な課題である。SNS におけるインフルエンサーの協力が有効であることが示唆され、若者を中心として広く国民の興味を高めうる動画や資料を作成するという方向性を見いだすことができた。一般国民向けとともに、医療従事者向けにも正確な情報提供を行い、経膈分娩を含めた HIV 感染妊娠の最適な診療体制を、わが国独自のものとして構築することを目指したい。

(1行空ける)

## 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む) (太字)

なし

## HIV 陽性者に対する精神・心理的支援のための身体科主治医と 精神科専門職の連携体制構築に資する研究

抄録

大阪府内の精神科医を対象とした HIV の啓発教育に基づく診療ネットワーク拡充の効果検証

研究代表者：池田 学

精神科医を対象に、HIV に関する知識・理解を深める啓発研修を行うことで、HIV 陽性者の受診できる医療機関を拡充できるかを検証する。令和 3 年 12 月 12 日に精神科医向けの HIV 研修を分担研究者にも参加してもらい実施した。結果：37 名の申込みがあり、アンケートは 27 名から回収され、そのうち精神科医 20 名から研究協力が得られた。所属施設は診療所 7 名、総合病院 6 名、大学病院 6 名、精神保健福祉センター 1 名であった。HIV 診療をしている医師は 12 名（60%）であった。HIV 研修会への参加は 17 名が初参加であった。HIV 診療への不安や抵抗感は 14 名が持っていた。研修会後には、診療可能が 13 名、準備が必要 5 名、わからないが 1 名であった。

HIV 陽性者の精神科受診およびカウンセリング利用に関する研究

研究分担者：白阪琢磨

【背景】HIV 陽性者は多くのストレス因子を抱えている（中西ら、2011）一方で、精神症状や心理的悩みがあっても専門家への相談は必ずしもなされていない（池田ら、2020）。

【目的】HIV 陽性者の精神的・心理的健康状態、精神科受診・カウンセリング利用のニーズと阻害要因を明らかにし、HIV 陽性者に対する精神医学的ならびに臨床心理学的な援助を促進するための方法を検討すること。

【方法】対象は、大阪医療センター外来通院中の HIV 陽性者 500 名である。調査項目は、基本属性、身体状況、ソーシャルサポート、精神症状と自傷行為の有無、精神的・心理的問題への対処行動、短縮版自己評価感情尺度（原田ら、2014）などである。倫理面への配慮として、当院の倫理委員会に承認を得た（整理番号 21096）。

【結果・進捗状況・今後の予定】昨年度までに調査票 500 部の配布を完了し、354 部（71%）を回収済みである。今年度中に集計と分析を行い、次年度には当研究班で作成するハンドブックの資料としてまとめると同時に、学会発表を行う。

## HIV 関連神経認知障害（HAND）の実態把握と治療連携構築に関する研究

研究分担者：橋本 衛

HIV 患者では、その 20-30%に認知機能障害を伴うとされ、これらは HIV 関連神経認知障害（HAND）と称されている。しかし一般精神科医における HAND の認知度は低く、診断やマネジメント方法についてもほとんど知られていない。そこで本研究では、本邦における HAND の実態を明らかにし、一般精神科医に向けた HAND の診療マニュアルの作成を目的とする。本年度は HAND に関する先行研究 8 編をレビューし、HAND の病態、診断、治療の現状について調査した。結果は、HAND 患者の大半は、軽度認知障害～無症候の患者であり、詳細な認知機能検査が可能な医療機関でなければ診断は困難であることが明らかになった。また本邦の HAND 患者は視空間認知障害が強く、欧米とは異なる障害パターンを示していた。HAND 治療は ART 薬の調整が原則であり、HIV の専門医療機関で実施での実施が望ましいと考えられた。HIV 患者の高齢化と、加齢が HAND のリスクであること等の理由により、今後認知症を持つ HIV 陽性高齢者の増加が予想された。これらの結果から、HAND 診療には、HAND のスクリーニングを実施する一般精神科医、HAND の評価・診断を実施する高次脳機能障害の専門医療機関、HIV の治療を行う専門医療機関の連携が必要であり、その連携体制の構築が次年度の課題である。一般精神科医が実施可能な HAND のスクリーニング検査としては、軽微な認知機能を包括的にかつ簡易に評価することができる ACE-III、MoCA-J が推奨される。HIV 陽性高齢者における HAND の実態を明らかにすることが、今後の高齢者対策に必要である。

## HIV 医療と精神科医療の連携に関与する看護・福祉・心理職の技術共有とネットワーク構築に関する研究

研究分担者：仲倉高広

### 2021 年度の経過

研究 I：連携に必要な MSW の機能の明確化を図るため調査の実施を試みたが、実務としての連携にばらつきがみられたため、経験豊富と考えられる MSW に実態とあるべき姿を聴取することとした。

方法 ブロック拠点病院勤務で同意の得られた MSW（6 施設 8 名）とのフォーカスグループを行った。

経過 21 年度は 5 回実施し、①連携とは他施設精神科も含めたチームを構成すること、②空間的連携（横のつながり）、③時間的連携（経過に応じた連携）、④セクシュアル・マイノリティ

や社会的孤立などアドボケイトも含むこと、⑤MSW の経験年数や所属機関の状況により機能もさまざまであること、⑥査定、仲介、組織化、関係のなかで機能することがわかった。

よって、精神科との連携先がない中でも MSW が有効に機能できるよう支援することが重要であることが確認され、22 年度は連携に必要な MSW の機能の一覧を作成に取り組むこととした。別途、全国の MSW 有志による情報交換会を三か月に一度実施し、MSW の横のつながりを維持している

研究Ⅱ：カウンセリングの効果評価指標を抽出することを目的とする。

方法 京都市立病院と連携し、試行カウンセリング調査 25 回のカウンセリング・3 回のインタビュー面接・心理テストを行う。

経過 21 年度はコロナ感染症の緊急事態宣言を受け、面接室や外部の出入りの問題などで実施できず。そのため試行カウンセリング終了 1 事例・中断 1 事例の面接データ分析、心理検査の分析を行った。気分や自尊感情などカウンセリングの効果が見られたが、対象関係などの変化に関しては定量的な知見を得ることが難しかった。一体感の希求など対象関係、HIV イメージと他者イメージの重なりがみられ、カウンセラーとの関係をめぐる問題が抽出された。22 年度は調査再開と集積した事例の分析を行う。

研究Ⅲ：世界エイズデー・メモリアル・サービスを通し、HIV/AIDS による喪失体験者へのケアのあり方を提言すること。特に集団や小社会でのグリーフケアのあり方を検討することを目的とする。

経過 有志によるグループディスカッションにてオンラインと対面によるメモリアル・サービスの比較検討を行った結果、オンラインのメリットは会場との距離が関係なく参加しやすい、デメリットとして独りでの参加のようになり、日常との区別がつきにくいなど、両者との定式的な進行・内容が安心感につながり、個別な物思いにふけることを助けている点が挙げられた。

計画 22 年度のメモリアル・サービスの出席者のなかから任意の人数名に、出席前、出席中、出席後の体験をインタビューし、どのような体験をしているのか KJ 法で抽出し、メモリアル・サービスでの体験の過程の抽出を試みる。

以上



**研究開発課題名：血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究**

課題管理番号：21HB2002

研究開発代表者：江口 晋（長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授）

研究開発分担者：江川 裕人（東京女子医科大学 消化器外科 教授）、江口 英利（大阪大学大学院 消化器外科 教授）、

上平 朝子（大阪医療センター 感染症内科 科長）、遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）、玄田 拓哉（順天堂大学 医学部付属静岡病院 消化器内科 教授）、嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 部長）、高槻 光寿（琉球大学 医学研究科 教授）、塚田 訓久（国立国際医療研究センター エイズ治療・開発センター）、中尾 一彦（長崎大学 大学院医 歯薬学総合研究科 教授）、原 哲也（長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授）、長谷川 潔（東京大学医学部附属病院 教授）、長谷川 康（慶應義塾大学医学部（一般・消化器）外科 専任講師）八橋 弘（長崎医療センター副院長）、四柳 宏（東京大学大学院 先端医療研究センター 感染症分野 教授）

**1. 研究目的**

HIV/HCV 重複感染者（以下重複感染者）は近年 HIV による関連死は激減、HCV による肝疾患死が問題となっていた。重複感染者は HCV 単独と比較して門脈圧亢進症が強く、急激に肝不全に陥ることが明らかとなり、脳死肝移植登録ポイントのランクアップが認められた。2021 年までに全国で 5 例脳死肝移植を行い良好な結果を得ている。2019 年 5 月 MELD スコア基準のスコア加点も実施されており、脳死肝移植適応について、重複感染者での MELD スコアの妥当性を検証する。また C 型肝硬変に多く合併する肝細胞癌（HCC）について、重複感染者の実態を調査した結果、門脈圧亢進症が軽度な Child-Pugh A でも HCC 発症、以後再発を繰り返している患者も多数存在した。当該患者は徐々に高齢化しており、様々な悪性腫瘍を発症している。背景として血友病が存在するため、標準的な治療を受けられていない可能性がある。我々が行った全国調査（血友病患者に対する肝胆膵外科手術）では、肝切除に関して切除範囲が狭められ、積極的な治療が控えられている可能性が示唆された。各ブロック拠点病院と連携、当該患者における悪性腫瘍に対して適切な治療が行われるよう情報提供を行っていく。コロナ禍で重複感染者は受診の頻度が低下、各ブロック拠点病院と連携、オンライン診療、面接の推進を図り肝不全へ陥る前に肝移植適応を診断、適切に対処していく。肝移植の適応基準と周術期の最適・最新プロトコルを確立、ACC 救済医療室と連携し患者情報を共有し、適切なタイミングでの移植医療の提示を行うことを大きな目的とする。また血友病合併の重複感染者に対する適切な外科治療の提供と治療ハンドブック作成は薬害患者救命のために急務であり、独創性も極めて高い。

**2. 研究方法**

**① 重複感染者（血友病）における悪性腫瘍等に対する外科診療、治療ガイドライン（ハンドブック）作成：**

重複感染者の高齢化に伴い、肝細胞癌以外の様々な悪性腫瘍の罹患が散見される。血友病という背景疾患のため、標準治療が施行されていない領域も見受けられる（HCC 全国調査より）。そのため同様の疾患でも非感染者との予後より低下していく可能性がある。凝固因子（第 8、9 因子等）が低下する重複感染者（血友病）や一般手術における術中凝固のモニタリングをトロンボエラストグラムにて施行し、ガイドライン作成の一助とする。今後、エイズ拠点病院、四柳班と連携、実態調査を行うとともに、血友病を有する重複感染者に対する外科診療、治療ガイドラインの作成を、本研究班の目標の一つとする。

**② HIV/HCV 重複感染者における肝移植周術期プロトコルの改訂：**前年度までに脳死肝移植を施行した 3 施設（長崎大学、北海道大学、慶應大学）5 症例については、研究者

間での情報交換を密に行い、免疫抑制療法、HIV 治療、HCV 治療に関してほぼ同一のプロトコルで良好な成績を得られた。血友病を伴う末期肝硬変症例では、血小板低値、凝固能低下の状態であるため術中大量出血を来す症例を経験してきた。第 8、第 9 因子補充をモニタリングしながら行っているが、リアルタイムにモニタリングが必要である。今年度、リアルタイムに血液凝固能と凝固因子の測定が可能な Rotem を導入、肝移植におけるモニタリングを行い、術中大量出血を防ぎ、安全に肝移植が行えるようなデータを解析、蓄積していき周術期管理、中、長期管理を含めた適切なプロトコル確立を検討する行う。

**③ HIV/HCV 重複感染者における肝細胞癌(HCC)に対する肝移植（脳死、生体）の検討：**肝細胞癌に対する肝移植の適応は、その大きさと個数および脈管浸潤の有無で規定されたいわゆるミラノ基準（単発 5 cm、3 個まで最大径 3 cm）が golden standard であり、保険適用の基準にもなっている。2019 年より肝細胞癌の脳死肝移植適応基準は、腫瘍径 5cm、腫瘍個数 5 個、AFP500 以下へ更新された。現在までに本邦での血友病を背景とした症例のデータはなく、重複感染者の HCC 合併例の特徴を明らかにし、従来のミラノ基準を適用するのが妥当か否かを明らかにし、新規基準が必要であれば策定する。研究班で重複感染者の HCC 症例の全国調査を行ったが、門脈圧亢進症が軽度な Child-Pugh A の状態で HCC を発症、再発を繰り返している患者も多数存在していた。脳死肝移植では臓器は公共財産であり他患者との競合があるため、現況のシステムでの配分が適応されるが、生体肝移植では臓器は personal gift と考え諸外国では肝移植適応を広げることが多い。今回、重複感染者の肝予備能 Child-Pugh A の状態に発生した HCC の本邦での生体肝移植適応を検討するため、HIV/HCV 重複感染者の肝細胞癌に対する適切な肝移植時期、腫瘍条件を検討し、生体肝移植ドナー候補の妥当性も含め、その可能性を探索したい。今後、日本肝癌研究会の全国調査での HIV 陽性患者における HCC の治療成績を調査する予定である。

**④ エイズ診療拠点病院との連携（オンライン診察、面談の施行・実証研究）：**国内最大の拠点病院である国際国立医療研究センター/エイズ治療・研究開発センター（ACC）における「救済医療室」内に『C 型肝炎に対する治療（肝検査・肝移植相談）』の相談窓口が開設されており（[http://kyusai.acc.go.jp/aboutus/hepatitis\\_c/](http://kyusai.acc.go.jp/aboutus/hepatitis_c/)）、加えてエイズ診療拠点病院で、患者から直接の肝移植に関するコンサルトに対しても、連携して対応していく。研究代表者 江口 晋が ACC の診療登録医となっている。現在のコロナ禍状況を鑑み、今後、拠点病院と連携し、オンライン診察・面談を検討し、問題点を抽出する。

**⑤ 肝移植適応基準の検証・改訂：**これまでの研究に基づき重複感染者における脳死登録ポイントのランクアップを行い、2019 年からは MELD スコアへ移行したが、MELD スコ

ア加点の制度を導入した。2021年1月まで5例の脳死肝移植を行い良好な結果を得ることができた。現在、5名の脳死待機患者がいるため、今後症例の蓄積、データ解析を行い、改訂された適応基準が適切であるかを検証、適宜見直し、改訂案を検討する。また、これまで重複感染者に対して施行された肝移植(脳死、生体)症例(約20例)の成績を検証する。

⑥ **重複感染者の肝機能検査データの蓄積と解析**：長崎大学病院および研究班関連施設加えてブロック拠点病院では、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業『非加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染血友病患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究』(藤谷班)と連携し、肝機能検査(血算、凝固能、生化学検査、ICG15分値、アジアロ肝シンチ)、腫瘍マーカー(AFP、PIVKA-II)、腹部造影CT、上部消化管内視鏡検査、等を行い、データを多角的かつ網羅的に集積してきた。今後もこれらのデータの蓄積と解析を継続し、ブロック拠点病院での肝移植適応の判断および患者本人の診療に寄与するべく還元する。今年度、FIB4アプリを導入、全国ブロック拠点病院へ周知、重複感染患者がアクセス、自分で肝硬度を測定し、高値であれば、かかりつけ医へ相談することを促した。また今後、DAA後の肝機能変化、肝発癌調査を開始する予定である。

(倫理面への配慮)

長崎大学倫理委員会に承認を得ており、個々の症例からはインフォームド・コンセントによる同意を書面で得る。得られたデータはすべて匿名化し、情報は長崎大学 移植・消化器外科内の管理された特定部署内で管理するとともに個々のデータの秘匿性を保持する。上記は個人が特定されないよう十分に配慮された状態で患者団体や厚生労働省及び関連学会のもと、透明性の高い研究として報告する。

### 3. 研究結果

① 分担研究者と協力し、外科診療ハンドブック作成へ向け、テーマを決定した。令和4年以降、各テーマに沿って調査(文献調査など)を進め、令和5年ハンドブック策定を目指している。

② 本年度、肝機能悪化した重複感染者の相談を受け、現在、慶応大学での脳死肝移植登録を行うべく検査を進め、脳死登録の準備を進めている。また、大阪医療センターより肝機能低下症例の脳死肝移植登録について相談を受け、現在、適切な施設での脳死肝移植登録へ向けて準備を進めている。令和3年度、5名の脳死肝移植待機患者がおられ、各施設にて治療、管理されている。令和4年以降、他の肝機能不良症例に対しても、速やかに脳死登録を行っていく。

③ 肝細胞癌に対する肝移植の検討に関して、生体肝移植の可能性を検討しており、現在、北海道大学にて準備を進めている。また重複感染者におけるHCC合併例に関する全国調査を行った。現在まで全国24症例を集積、Child A 15例、Child B9例、腫瘍最大径21mm、単発11例、多発13例に対して、選択された治療はTACE11例、RFA6例、脳死肝移植1例であった。特に単発11例に焦点を絞ると、Child A 6例認め、全例TACEもしくはRFAが選択されていた。予後は、3例再発死亡、2例無再発生存、1例不明であった。肝細胞癌に対する重複感染者の調査をまとめ、論文発表を行った。令和4年以降、①での診療ハンドブック作成へつなげていく予定である。また日本肝癌研究会の全国調査にてHIV陽性者におけるHCC治療成績調査を開始する予定である。

④ ACCと連携し、長崎大学で肝移植を行った患者と主治医含め、定期的にオンラインでの面談、診察を継続してきた。前述の大阪医療センターとオンラインで相談を受け、今後の肝移植登録へつなげていく。令和4年以降、肝移植が必要な患者がおられたら、拠点病院と連携し、オンラインでの面談を進めていく。

⑤ これまで全国で施行された肝移植症例(生体、脳死)について、倫理委員会の承認を得た後、各施設へ調査票を配布した。令和3年12月までにすべての施設から調査票を回収した。脳死肝移植5例、生体肝移植12例であった。年齢は生体35歳(中央値)、脳死48歳と有意に脳死が高齢であった。術前Child-Pugh脳死11点、生体11.5、MELD脳死19、生体22.5と差は認めなかった。成績は、5年生存率脳死100%に対して、生体50%と有意に生体肝移植で低下していた。生体肝移植症例で半年以内に死亡した症例は4例であり内訳は感染症1、TMA1、グラフト不全1、HCV再燃1であった。1年以上経過した症例でSVRを得られなかった症例3例中、2例(15か月、50か月)でグラフト不全となっていた。DAAによってSVRを得られた5症例は全員5年生存していた。

⑥ 令和3年コロナ禍による移動制限のため、全国の重複感染者は、長崎大学への受診が出来なかった。ブロック拠点病院での肝機能検査を依頼して、肝機能フォローを行って頂いている。令和4年以降、全国の移動が許せば、長崎大学病院にて肝機能検査を遂行していく。ブロック拠点病院へ周知したFIB4アプリには、これまで181回のアクセスがあり、肝硬度が高値の患者さんはかかりつけ医と相談するようブロック拠点病院へ促した。今後、HCVに対するDAA治療後の肝機能変化、悪性腫瘍の発生頻度について研究を行う予定である。

### 4. 考察

2021年までに本邦では脳死肝移植5例、生体肝移植12例がHIV/HCV重複感染者に施行されている。脳死肝移植は全例生存で短期的には概ね良好な成績あるが、生体肝移植後短期死亡4例認め、生体肝移植症例は5年生存率50%であった。生体肝移植後SVRを得られなかった症例での成績は悪く、DAAによって近年の症例は長期予後が得られている。近年脳死重複感染症例においてもその有効性が報告されており(Navarro et al. J Antimicrob Chemother. 2017)、今後SVR後も肝予備能が改善しないのか、検討を進める必要がある。そのうえで、重複感染患者は肝機能低下、肝硬変の進行を来しやすいか、全国のブロック拠点病院へFIB4アプリを紹介、患者さんに入力してもらい主治医と連携を密にし、DAAによるSVR後の肝機能変化の調査へつなげていきたい。HCC治療に関して全国調査を行ったが、単発、Child Aという比較的肝機能が保たれている症例に対しても局所療法(TACE, RFA)のみが選択されており、背景に血友病もあるためか、標準手術、治療が施行されていない可能性が示唆された。専門施設での肝胆膵手術は比較的安全に施行されていることが示唆されたが、今後、HIV陽性患者における日本肝癌全国登録を用いた後向き研究を予定している。また、重複感染患者は長期生存が望める時代になっており、肝癌以外の悪性腫瘍の罹患も報告されてきている。今後2年間をかけて、血友病症例の悪性腫瘍に対する外科診療、治療ハンドブックを作成していく予定である。

### 5. 自己評価

#### 1) 達成度について

国立国際医療センター(ACC)の救済医療室との連携、各ブロック拠点病院へのFIB4アプリの活用により、重複感染者における肝移植候補をいち早く拾い上げるシステムが稼働している。本研究班の医師が現地に赴き肝移植の説明を行うことにより、詳細な説明、質疑応答が可能となり、現在までに6例脳死肝移植を遂行している。現在、6名が脳死登録している。肝移植後の成績や、その他の調査研究に

関しても概ね計画通りに進めてきた。今後、現在の調査で明らかになった問題点を、今後の課題として新たな研究として行っていく。

## 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV・HCV 重複感染者の肝不全に対する肝移植医療の確立および症例の解析は、当然ながら患者の救命を第一の目的とするものであるが、本研究により得られたデータを多角的に解析することにより HIV・HCV 感染のさらなる病態解明につながる可能性がある。また、肝移植は血友病の治療としての側面も併せ持ち、同疾患に対する根治療法のオプションとして定着する可能性もある。AIDS の治療が確立されたことにより、HIV は長期的治療疾患ととらえられる。薬害患者の現時点の問題点は HCV による肝不全および肝癌による死亡、さらに他の癌による死亡である。また、肝移植や血友病に対する外科治療を確立することで感染被害者救済という厚生労働行政に大きく貢献できる。血友病を背景とした重複感染者の悪性腫瘍（肝臓以外）に対する外科治療ハンドブック作成、腹腔鏡手術の適応、肝移植適応、治療プロトコル策定は薬害患者救命のために急務であり、独創性も極めて高い。

## 3) 今後の展望について

別紙

## 研究発表

## 研究代表者

### 江口 晋

- 1) Eguchi S, Egawa H, Eguchi H, Uehira T, Endo T, Genda T, Shinoda M, Hasegawa K, Shimamura T, Tsukada K, Hara T, Nakao K, Yatsushashi H, Yotsuyanagi H, Natsuda K, Soyama A, Hidaka M, Hara T, Takatsuki M. Indications and waiting list priority for deceased donor liver transplantation in HIV/HCV co-infected hemophilic patients in Japan through contaminated blood product. *Hepato Res.* 51(8):914-919. 2021

## 研究分担者

### 江川 裕人

- 1) Akamatsu, Hasegawa K, Sakamoto S, Ohdan H, Nakagawa K, Egawa H. Rituximab Desensitization in Liver Transplant Recipients With Preformed Donor-specific HLA Antibodies: A Japanese Nationwide Survey *Transplantation Direct* 2021.

### 江口 英利

- 1) Fang W, Noda M, Noda T, Eguchi H, et al. Fatty liver disease in living liver donors: a single-institute experience of 220 donors. *Transpl Int.* Nov;34(11):2238-2246. 2021.

### 上平 朝子

- 1) Yamagishi, T., Matsui, M., Sekizuka, T., Ito, H., Fukusumi, M., Uehira, T., Tsubokura, M., Ogawa, Y., Miyamoto, A., Nakamori, S., Tawa, A., Yoshimura, T., Yoshida, H., Hirokawa, H., Suzuki, S., Matsui, T., Shibayama, K., Kuroda, M., and Oishi, K. A prolonged multispecies outbreak of IMP-6 carbapenemase-producing Enterobacterales due to horizontal transmission of the IncN plasmid. *Sci Rep.* 10(1): 4139. 2020

### 遠藤 知之

- 1) 遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、高橋承吾、米田和樹、橋本大吾、橋野聡、豊嶋崇徳: HIV 関連悪性リンパ腫の臨床的特徴 *日本エイズ学会誌* 24, 2022.

### 玄田 拓哉

- 1) Sato S, Amano N, Sato S, Kita Y, Ikeda Y, Kabemura D, Murata A, Yatagai N, Tsuzura H, Shimada Y, Genda T. Elevated serum tyrosine concentration is associated with a poor prognosis among patients with liver cirrhosis. *Hepato Res.* 51: 786-795. 2021.

現在 COVID-19 の全国的感染拡大により人の移動が規制されたため、今後、患者参加型の肝機能検査やエイズ診療拠点病院との連携により肝移植が必要な患者へ訪問、説明を行う事が難しくなっている。重複感染者が COVID 時代、通院を控えることなどが生じると必要な治療が遅れる可能性がある。そのため、今後オンライン診療などにより肝移植が必要な方に対する診察、面談を進めていく。また最終的には血友病患者に対する肝移植を含めた外科治療ハンドブック策定を予定している。

## 6. 結論

今後も各研究項目についてデータ収集、解析を行い、発表、報告を行っていく。班研究の進捗を社会に発信していくことを今後も継続していく。

HIV は長期的治療疾患であり、四柳班、藤谷班との連携を十分に行い、肝不全の予防、啓発活動、血友病に対する外科治療の標準化を追求していく。また COVID-19 感染拡大の現状でも救済が必要な方を的確に拾い上げ、必要な治療を行っていくことを継続した。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし。

#### 嶋村 剛

- 1) Goto R, Kosai-Fujimoto Y, Yagi S, Kobayashi T, Akamatsu N, Shimamura T, Imura S, Ogiso S, Mizuno S, Takatsuki M, Fukuhara T, Kanto T, Eguchi S, Yanaga K, Ogura Y, Fukumoto T, Shimada M, Hasegawa K, Ohdan H, Uemoto S, Soejima Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Taketomi A, Maehara Y: De novo hepatocellular carcinoma developing in the living donor liver grafts: A Japanese multicenter experience. *Hepatology research*. 50: 1365-1374. 2020.

#### 高槻 光寿

- 1) Takatsuki M, Natsuda K, Hidaka M, Sawada K, Shindo M, Endo T, Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Koibuchi T, Tsukada K, Uemura H, Hayashi K, Uehira T, Mita E, Yamamoto M, Takahama S, Eguchi S. The treatment choices and outcome of hepatocellular carcinoma in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus (HIV/HCV) coinfection due to contaminated blood products in Japan. *J Gastrointest Oncol*. 12:2952-2959. 2021.

#### 塚田 訓久

- 1) Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with the general population in Japan. *AIDS*. 34(6):913-921. 2020.

#### 原 哲也

- 1) 松本聡治朗、原 哲也：肝硬変を有する患者の術後集中治療。 *ICU と CCU* 45:803-9, 2021

#### 長谷川 潔

- 1) Allard MA, Akamatsu N, Kokudo T, Kobayashi K, Kaneko J, Ishizawa T, Arita J, Hasegawa K. Clinical Significance of Spontaneous Portosystemic Shunts in Living Donor Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 27(1):77-87. 2021.

#### 長谷川 康

- 1) Hasegawa Y, Nitta H, Takahara T, Katagiri H, Kanno S, Umemura A, Akiyama Y, Iwaya T, Otsuka K, Sasaki A. Surgical outcomes of 118 complex laparoscopic liver resections: a single-center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2020.

#### 中尾 一彦

- 1) Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, Motoyoshi Y, Yamashima M, Yamamichi S, Koike M, Nakano Y, Honda T, Yajima H, Uehara R, Miyazaki O, Kuribayashi Y, Kira K, Taura N, Nakao K: Comparison of calculated body muscle mass and SARC-F as methods of screening for sarcopenia in patients with chronic liver disease. *Biomed Rep* 14(4): 34, 2021

#### 八橋 弘

- 1) Takatsuki M, Yamasaki K, Natsuda K, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Yatsunashi H, Eguchi S. Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein as a predictive marker of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatol Res*. 50(4): 419-425, 2020

#### 四柳 宏

- 1) Ikeuchi K, Adachi E, Sasaki T, Suzuki M, Lim LA, Saito M, Koga M, Tsutsumi T, Kido Y, Uehara Y, Yotsuyanagi H. An outbreak of USA300 MRSA among people with HIV in Japan. *J Infect Dis*. 2020

#### 6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- ・血友病患者に対する肝切除の技法について得られた知見もまとめてほしい。→ 血友病患者の肝胆膵外科の全国調査からの知見をまとめ、班員はエキスパートが多く、ハンドブック内にも記載する予定です。

**研究課題名：HIV 感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究**

課題番号：21HB2003

研究代表者：渡邊 大（独立行政法人国立病院機構大阪医療センターエイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室長）  
研究分担者：四本 美保子（東京医科大学臨床検査医学分野 講師）、矢田 弘史（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター血友病科 科長）、野上 恵嗣（奈良県立医科大学小児科 教授）、松本 剛史（三重大学医学部附属病院輸血・細胞治療部 講師）、木村 宏之（名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 准教授）、安尾 利彦（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター臨床心理室 主任心理療法士）、矢倉 裕輝（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤部 研究教育主任）、東 政美（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター看護部 副看護師長）

**1. 研究目的**

HIV 感染者・血友病患者ともに治療環境の向上によって、ライフスタイルの変化や高齢化がみられている。そのため、包括的なチーム医療が極めて重要になってきている。HIV 感染症および血友病にはそれぞれの課題が残されており、ことに非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の医療の質の改善に対しては、HIV 感染症と血友病の両者の医療水準の向上が必要になってくる。本研究では下記のテーマに注目して、チーム医療の構築と医療水準の向上を目指す。

【抗 HIV 療法ガイドラインに関する研究】以下、ガイドライン研究とする。抗 HIV 治療ガイドラインを作成し研究班の HP 上で広く公開することにより、日本の HIV 診療水準の向上に寄与することを目的とする。

【抗 HIV 療法および HIV 診療のチーム医療に関する研究】以下、抗 HIV 療法とチーム医療研究とする。研究分担者は、薬物代謝酵素と抗 HIV 薬の血中濃度との関連、神経性神経有害事象との関連を明らかにしてきた。本研究では抗 HIV 薬に関わる薬物トランスポーターの遺伝子多型にも注目し、抗ウイルス効果および有害事象などの関連を明らかにする。また、HIV 診療のチーム医療のためのマニュアルをならびに抗 HIV 薬に関する情報を纏めたマニュアルの改定を行う。

【HIV 領域のコンサルテーション・リエゾン精神医学診療体制の調査・開発】以下、CLP 研究とする。身体疾患の患者に併存する精神医学的問題を解決するコンサルテーション・リエゾン精神医学は患者ケアに効果があるにもかかわらず、HIV 感染者の併存精神疾患について、HIV 診療チームと精神医療チームの連携体制の構築が十分とは言えない現状がある。シームレスな精神医療の提供を目指すた

め、医療者への半構造化面接等を用いて阻害要因について探索し、啓発することを目的とする。

【受診中断の心理的要因および心理面に対するコロナ禍の影響に関する研究】以下、心理研究とする。HIV 感染者の受診中断の心理的背景と、受診継続のための介入方法ならびに新型コロナウイルス感染症が HIV 感染者に対してどのような心理的影響を及ぼしているのかを明らかにする。

【血友病患者の凝固機能及び血友病診療の包括的チーム医療に関する研究】以下、血友病研究とする。血友病患者の受診動向やコメディカルが血友病診療で直面している困難点について検討し、血友病チーム医療のモデルを構築すること、血友病患者の包括的凝固機能や F8 または F9 の遺伝子変異を調べることにより、より詳細な病態解析を行うことを目的とする。

【地域医療連携に関する研究】以下、地域医療連携研究とする。効果的な地域医療連携における HIV 感染血友病患者を含む感染者への支援の充実と地域連携の課題の検討を目的とする。

**2. 研究方法**

【ガイドライン研究】ガイドライン改訂委員により国内外の学会や論文などから最新の抗 HIV 治療の情報をレビューし、ガイドラインの改訂を行う。

【抗 HIV 療法とチーム医療研究】ラルテグラビル (RAL)、ドルテグラビル (DTG)、ビクテグラビル (BIC) を内服中の治療経験者を対象に、薬物トランスポーター・薬物代謝酵素 (UGT1A1・CYP3A5・ABCG2・OCT2・MATE-1) の遺伝子多型を決定し、血漿中薬物濃度測定を行う。遺伝子多型と血漿中薬物濃度に関連する因子を探索する。

【CLP 研究】拠点病院に勤務する心理士ならびに比較対照群として総合病院に勤務する心理士を対象に「HIV 感染者の併存精神疾患について、HIV 診療チームと精神医療チームの連携体制」を阻害する要因について半構造化面接を行う。面接内容についてグラウンデッド・セオリー・アプローチを用いてカテゴリー化し、Delphi 法により阻害要因を明確化する。

【心理研究】大阪医療センター通院中の HIV 感染者のうち、受診中断経験がある群（中断群）と、年齢・治療状況等をマッチングさせた受診継続している群（継続群）を抽出する。P-F スタディを実施し、その結果を両群間および標準と比較する。HIV 感染者 300 名を対象に、新型コロナウイルス恐怖尺度、HADS 一般外来患者用不安抑うつテスト等から構成される調査票を配布する。それぞれの心理尺度得点を算出し、コロナ禍での経験等について比較する。

【血友病研究】血友病患者の受診動向については、大阪医療センター・奈良県立医大・三重大学に受診歴のある先天性血友病 A または B 患者を対象に、診療録から血友病の治療歴を含めた情報を抽出し解析する。

【地域医療連携研究】実際の患者支援に関連した研修会の開催や、疾病の情報など情報提供、精神面・社会面を含めた患者支援を通じて、近畿ブロックにおける地域医療連携の課題やあり方、患者支援状況の評価と課題を検討する。

（倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針、個人情報保護に関する法律等に準拠し、研究実施施設における倫理申請承認のもとで研究を実施する。

### 3. 研究結果

【ガイドライン研究】ガイドライン改訂委員の推奨薬についての議論を行い DTG/ラミブジン・ドラビリン・RAL のエビデンスならびに推奨度について重点をおいて検討を行った。2022 年 3 月時点の状況を踏まえた推奨薬および推奨度を決定した。また、2022 年 6 月に承認された抗 HIV 療法における初の持効性注射薬の推奨度を決定し、2022 年 7 月 8 日付でホームページ上に公開した。

【抗 HIV 療法とチーム医療研究】同意を取得した 174 名から検体を採取した。BIC を内服中の 37 例では、OCT2 808G>T 多型を保有した症例で BIC 内服後の血清クレアチン上昇が統計学的有意に高かった ( $p=0.016$ )。

【CLP 研究】拠点病院勤務の心理士 11 名、総合病院勤務の心理士 28 名から収集を行い、両群を比較した。QOL の尺度・健康と労働パフォーマンスに関する尺度は両群に差を認めなかった。拠点病院勤務の心理士は総合病院勤務の

心理士よりも、精神科医療以外で困難場面を感じる事が少ない一方で、医師との相性を重視する可能性が示唆された。

【心理研究】中断群 ( $n=13$ ) と継続群 ( $n=12$ ) を比較したところ、中断群は自我防衛型反応 ( $t=3.133$ ,  $p<0.05$ )、中でも自罰反応 ( $t=2.379$ ,  $p<0.05$ )、および無罰反応 ( $t=3.214$ ,  $p<0.01$ ) が高い結果であった。心理面に対するコロナ禍の影響に関する研究では、「自分が感染する危険があった」(38.0%)、「家族・パートナーが感染する危険があった」(23.9%)、「自粛で経済的に厳しくなった」(23.9%)、「アルコールの摂取量が増えた」(11.4%) など一定の割合で恐怖や経済面の悪化、飲酒量の増加などメンタルヘルス上の問題点が認められた。HADS の不安症状あり群 (62 例) はなし群 (122 例) と比較し、「感染の危険から独りで家にいた」「自粛で職を失う危険があった」「パートナー以外との性的接触が増えた」などの体験が多く、一方で「自粛でゆっくりと休むことができた」という体験が少なく、新型コロナウイルス感染症のワクチン接種率も低値であった (58.1%vs74.6%,  $p=0.0283$ )。新型コロナウイルス恐怖尺度の平均は 16.7 点であり、一般人口に対して実施した過去の結果 (16.7 点：筑波大学、2021 年) と同様であり、ワクチン接種率との関連性を認めなかった。

【血友病研究】受診動向については大阪医療センター148 例・奈良県立医大 120 例・三重大学 67 例が対象となった。今年度は大阪医療センターの血友病 A 患者 (121 例) について検討した。年齢の中央値は 45 歳であり、関節症を有する症例 (81 例) の 86%が重症血友病 A であった。関節症を有する症例は無い症例より高齢であった (中央値 45 歳 vs23 歳)。30 歳未満の重症血友病 A 患者においては、関節症のある症例で定期補充療法開始前の関節内出血率が高かった。有意差を認めなかったものの、関節症あり群でスポーツ活動の高い実施率を認めた。一方で、定期補充療法導入後の製剤投与直前の凝固因子活性 (中央値) は、関節症なし群 (2.0IU/dL)、関節症あり群 (1.4IU/dL) とともに差を認めなかった。

【地域医療連携研究】2021 年度は 1500 件の地域支援活動を行い、そのうち HIV 感染血友病患者に関連する支援は 126 件であった。支援内容の内訳は、医療機関の受診支援が最も多く 101 件であった。HIV 感染血友病患者においても、歯科 (4 件)・精神科 (1 件)・整形外科 (1 件) の受診支援を行った。HIV 感染血友病患者の支援に限ると、新型コロナウイルス感染症に関すること (60 件) に加え、薬害エイズ遺族健診の調整 (22 件)、長期療養に伴う支援 (20 件)、医療費関連 (8 件) とさまざまな支援を要した。

### 4. 考察

【ガイドライン研究】抗 HIV 療法のエビデンスの蓄積により、本年度もガイドラインの推奨薬に変更が必要であった。持効性注射薬の登場により、最新情報を掲載したガイドラインの発行は継続していく必要がある。

【抗 HIV 療法とチーム医療研究】OCT2 の遺伝子多型と BIC 投与後の血清クレアチン上昇に関連を認め、BIC の OCT2 阻害の影響が示唆された。持効性注射薬の登場により、今後は HIV 診療のチーム医療のためのマニュアルをならびに抗 HIV 薬に関する情報を纏めたマニュアルの改定を進めていく。

【CLP 研究】拠点病院勤務の心理士 11 名、総合病院勤務の心理士 28 名から情報収集を行った。拠点病院勤務の心理士は HIV 診療医との関係性が近い可能性が示唆された。パワーアナリシスから目標症例数は拠点病院勤務の心理士 25 名、総合病院勤務の心理士 51 名と算出された。今年度中に目標症例数の情報収集を行う。また、ソフトウェアを用いた客観的なカテゴリー化や、複数の調査者が無記名で複数回投票する方法を用いて、エビデンスの精度も向上させていく。

【心理研究】HIV 感染者の受診中断の心理的背景に関する研究では、中断群は欲求不満状態に陥ると、自分を責めやすく他者に対しては許容的になる傾向があることが推察された。また、不満を軽視することが出来ない一方で、別の方法で解決したりすることも難しいことが窺われた。これらの心理力動が受診行動と関連する可能性が示唆された。新型コロナウイルス感染症が HIV 感染者に及ぼす心理的影響については、HIV 感染者では一定の割合でメンタルヘルス上の問題が認められた。特に、不安の高い HIV 感染者でメンタルヘルスが悪化する体験が多く観察された。さらに、飲酒量の増加・性的接触の増加・低いワクチン接種率など、身体への健康への影響も考慮された。

【血友病研究】受診動向の調査で、改めて一次定期補充療法の重要性が示唆されたとともに、患者の活動性に応じた治療の選択やさらなるレジメンおよびアドヒアランスの改善の必要性が示された。今後は、Rotational thromboelastometry (ROTEM) による全血凝固機能の測定や遺伝子解析を行い、病態との関連性について検討を行う予定である。また、アドヒアランスの改善の解決策の 1 つとしてチーム医療の構築が想定される。複雑な背景を持つ血友病患者との対話にあたり必要な考え方やコミュニケーションスキルについては、コメディカルスタッフが直面している困難点について議論を行い、その解決策について検討したい。

【地域医療研究】歯科診療ネットワーク形成など HIV 感染症の分野での地域医療連携については、進歩は見られてい

るものの、現在も地域医療連携には課題は多く残されている。HIV 感染血友病患者においては、血友病の病態や医療制度についても支援が必要であり、中核拠点病院を含めた継続的な連携や支援が重要であると考えられた。

## 5. 自己評価 (太字)

### 1) 達成度について

各研究の進捗状況は異なるが、概ね目標を達成している。まだ、結果が得られていない研究はあるが、研究体制の構築・プロトコルの作成・倫理申請はほぼ終了させ、データ収集が可能な状態となっている。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

【ガイドライン研究】わが国では公的な抗 HIV 治療ガイドラインは本ガイドラインのみである。信頼性の高い情報リソースとして社会的意義は大きい。

【抗 HIV 療法とチーム医療研究】日本人固有の複合的な遺伝的要因から抗 HIV 薬の副作用および薬物動態に及ぼす影響について明らかにすることで、副作用の回避、投与量の減量、用法の変更などの最適な薬物治療の提供に繋げることが可能となる。ガイドラインを補佐する意味でチーム医療マニュアルの改訂も意義は大きい。

【CLP 研究】HIV 診療とコンサルテーション・リエゾン精神医療の連携モデルが構築され、HIV 診療の医療水準の向上が期待される。

【心理研究】コロナ禍の HIV 感染者の心理的特徴について量的に明らかにする調査はほかに行われていないと思われ、学術的・社会的意義を有すると考える。

【血友病研究】血友病研究で得られた知見を学術集会や学術論文で広く公知することにより、血友病医療の発展に寄与するとともに、医療資源の適切な使用に貢献する。

### 3) 今後の展望について

各研究について研究計画に沿った研究をすすめ、データの蓄積と解析を行っていく。ガイドラインおよび各種マニュアルの改定を順次行う。

## 6. 結論

初年度は研究体制の整備、プロトコルの作成、倫理審査を中心に行った。次年度以降にデータの集積と結果の解析を行い、ガイドライン・抗 HIV 療法とチーム医療・心理・血友病・地域医療連携の各分野の融合を行いたい。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

該当なし。

別紙

#### 研究開発代表者

渡邊 大

- 1) Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K, Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study. *J Epidemiol.* 2021 Sep 11. doi: 10.2188/jea.JE20210150. Online ahead of print.

#### 研究開発分担者

四本 美保子

- 1) 四本美保子. HIV 陽性者の生活習慣について. 第 70 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 68 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、2021 年、東京.

矢田 弘史

- 1) Nakajima Y, Mizumachi K, Shimonishi N, Furukawa S, Yada K, Ogiwara K, Takeyama M, Shima M, Nogami K. Comparisons of global coagulation potential and bleeding episodes in emicizumab-treated hemophilia A patients and mild hemophilia A patients. *Int J Hematol.* 2022 Apr;115(4):489-498.
- 2) 矢田弘史、西田恭治. 大阪医療センターにおける血友病A患者の関節症の実態と関節症発生関連因子に関する検討. 第 44 回日本血栓止血学会学術集会、2022 年、仙台.

野上 恵嗣

- 1) Nogami K, Shima M. Current and future therapies for haemophilia-Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol.* 2022 Jul 23. doi: 10.1111/bjh.18379.

松本 剛史

- 1) Nogami K, Taki M, Matsushita T, Kojima T, Oka T, Ohga S, Kawakami K, Sakai M, Suzuki T, Higasa S, Horikoshi Y, Shinozawa K, Tamura S, Yada K, Imaizumi M, Ohtsuka Y, Iwasaki F, Kobayashi M, Takamatsu J, Takedani H, Nakadate H, Matsuo Y, Matsumoto T, Fujii T, Fukutake K, Shirahata A, Yoshioka A, Shima M: J-HIS2 study group. Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2). *Haemophilia.* 2022 Jun 11. doi: 10.1111/hae.14602.

木村 宏之

- 1) Ito M, Tokura T, Miyauchi T, Sato Boku A, Kimura H, Tsuchihashi H, Katayama Y. Collaboration of perioperative management in an adult patient with 22 q 11.2 deletion syndrome: A case report. *Clin Case Rep.* 2022 Feb 18;10(2):e05489.

矢倉 裕輝

- 1) 佐倉彩佳音、矢倉裕輝、藤原綾乃、松本絵梨奈、駒野 淳、渡邊 大、白阪琢磨. 日本人 HIV-1 感染症患者におけるビクテグラビル投与に伴う、代謝酵素及び腎尿細管トランスポーターの遺伝子多型と臨床検査値の変化との関連性. 第 35 回近畿エイズ研究会学術集会、2022 年、奈良.

研究開発課題名：非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究  
 課題管理番号：21HB2004

研究代表者：藤谷順子（国立研究開発法人国立国際医療研究センター リハビリテーション科 医長）

研究分担者：田沼順子（国立研究開発法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター 医療情報室長）、大金美和（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 患者支援調整職）、遠藤知之（北海道大学血液内科 講師）、茂呂 寛（新潟大学医歯学総合病院 感染管理部 准教授）、南留美（NHO 九州医療センター・免疫感染症内科・医長）木村聡太（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 心理療法士）、柿沼章子（社会福祉法人はばたき福祉事業団 事務局長）、長江千愛（聖マリアンナ医科大学 小児科 講師）、石原美和（神奈川県立保健福祉大学実践教育センター・センター長）

（2行空ける）

## 1. 研究目的（太字）

本研究は、非加熱血液製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養上の問題点の実態を多くの側面から調査し、支援するとともに、適切な医療・ケア・支援を長期にわたり地域格差なく提供できる体制の構築に貢献する事が目的である。

サブテーマ1の医学的管理・医療連携・受療支援としては、多彩な合併症の管理、医療連携、医療介護福祉の連携のための支援について検討する。さらに、広い地域に患者が分散している北海道地区と北関東・甲信越地域において、地域特性を踏まえたうえでの長期療養体制の構築の実証研究を行う。

サブテーマ2では運動機能・ADLの低下予防を目的としてリハビリ検診を実施しリハビリテーションの手法について検討する。

サブテーマ3では、これまでの非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の精神健康、メンタルヘルスに関する調査研究のレビューを行い、今後の精神健康に関する研究の方向性を検討した。

サブテーマ4では、変わりゆく現状の患者実態と課題を明らかにし、個別支援の取り組みの成果をまとめ、今後必要となる医療福祉環境と連携、支援方針を提言することを目的とする。

サブテーマ5では、HIV/AIDS患者のQOLの実態と変遷を明らかにする。

（1行空ける）

## 2. 研究方法（太字）

サブテーマ1：鴻永（田沼に交代）は、2017年4月から2021年12月までにACC救済医療室が病病連携を行った症例の検討を行った。遠藤は、北海道大学にて個別リハビリ検診およびアンケート調査、検診事業として冠動脈CTを施行した。また北海道内の3つのブロック拠点病院において薬害被害者の問題点などを共有する体制を構築した。茂呂は、新潟を中心とした甲信越地区における連携体制の構築を図った。

サブテーマ2：国立国際医療研究センターを含む5施設にてリハビリ検診を実施し、運動機能およびADLのデータを収集した。評価に基づく運動指導を行うとともに運動指導動画を製作してスマホ・PCで確認できるようにした。生活習慣病をテーマにしたオンラインイベントを開催し、そこの運動指導についてもWEB公開した。

サブテーマ3：文献検索データベースをもとに HIV 感染血友病等患者の精神健康、メンタルヘルスに関する文献を以下の専門用語をキーワードに調査した。海外雑誌においては Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)をもとに「HIV」「AIDS」「Hemophilia」「Mental」「Psychology」「Psychiatry」のワードを組み合わせて検索を行った。国内雑誌においては医中誌 (<https://search.jamas.or.jp/>)をもとに「HIV」「エイズ」「血友病」「薬害」「精神」「心理」

のワードを組み合わせて検索を行った。また、文献検索データベースでは検索できない研究報告書も調査対象とした。国内の文献についてレビューを行った。

サブテーマ4：病態進行の警戒レベルを踏まえた、生活圏と医療圏の問題の抽出と支援として、手法 a) 今後オンラインによる相談や受診、その他ネットを利用した支援を行うにあたり、患者のインターネット利用環境調査を実施した。また、安否確認を行うためのアプリを活用して、患者の健康や生活実態を把握し、情報提供を行った。手法 b) 地域の訪問看護師が月 1 回継続的に健康訪問相談を行った。手法 c) 患者自身が健康状態と生活状況の入力を行うことで自己管理を行い、その入力内容を相談員が把握して電話等による助言や 3 ヶ月に 1 度レポート送付を行う双方向の個別支援を実施した。また、コロナ禍における影響を評価した。手法 d) リハ科スタッフによる関節可動域や運動機能の測定・評価する検診を行い、参加した患者の満足度を把握するためのアンケートを実施した。従来型の検診会形式のほか、コロナ禍のために、スタッフと個別形式での検診も行った。手法 e) エイズ治療・研究開発センター近隣に転居してきた独居の被害者 2 名に対し、転居前後の健康状態、家計の状況等を把握し、さらに電話や対面でのインタビューをもとに、必要なサービス等を評価し、患者の思いについてもまとめた。手法 f) 被害者が生きがいを持って生きていくために、在宅就労支援により就労を実現し、社会とのつながりを持つことができるような支援を行った。大金は、40 歳～49 歳の薬害 HIV 感染血友病等患者 40 名のうち、就労経験のある（就労継続中、就労中断含む）27 名中、研究参加同意を得た 20 名について、電子カルテからの患者の基本情報を収集し、続いてインタビューガイドを用いたインタビュー調査を行った。

サブテーマ5：長江は、QOL 評価のために、全国規模のウェブアンケートによる QOL 調査を計画した。血友病患者の QOL を低下させている血友病性関節症の実態と、COVID-19 感染流行の影響を調査すべく質問内容を委員会で検討し、研究計画書の作成と生命倫理委員会への申請を行った。石原は、半構成的インタビュー調査にて、HIV/AIDS 患者自身による 25 年間の療養経験に関する振り返りをオンラインで実施した。

（倫理面への配慮）

各分担研究において、必要な倫理審査は受けて研究を実施した。データの収集に際して、インフォームド Consent のもと、被検者の不利益にならないように万全の対策を立てた。データ解析の際には匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

（1行空ける）

## 3. 研究結果（太字）

サブテーマ1：（田沼←鴻永）：2017年4月から2021年12月までにACC救済医療室が病病連携を行った135症例の相談内容の内訳は、血友病関連内科系が19例、血

友病性関節症が 22 例、抗 HIV 療法関連が 15 例、肝炎・肝硬変・肝疾患その他 14 件であった。肝移植適応検討症例は 10 例で、そのうち脳死肝移植実施が 2 例、登録が 2 例、登録準備が 1 例、適応外が 5 例だった。肝細胞癌への重粒子線治療の適応を検討した症例が 7 例、うち 6 例が治療を受け、適応外が 1 例であった。虚血性疾患のスクリーニング研究には 66 名が登録、循環器科の判断で 8 名に冠動脈造影 CT が推奨され 6 名が実施、3 名に高度狭窄が指摘され、うち 2 名には PCI が実施された。

(遠藤) : 1. 個別リハビリ検診には 16 名の参加があり、うち 3 名は初めての参加であった。運動器不安定症の機能評価基準ではレベル C 以下の転倒危険群が 75% を占めた。2. 冠動脈 CT は 17 名に施行し 5 名に高度狭窄、2 名に中等度狭窄が認められた。一方、コントロールとして施行した非 HIV 感染血友病患者 6 名においては狭窄がみられた症例は 1 例もいなかった。3. 北海道内の 3 つのブロック拠点病院において、「北海道被害者支援プロジェクト」を立ち上げた。

(茂呂) 新潟大学を中心とした情報発信や研修活動および血友病診療連携と感染症診療連携を利用した連携体制を構築した。

サブテーマ 2 : 仙台地区では感染対策に配慮した小規模でのリハビリ県士会、そのほかの 4 地区では個別リハ検診となり、計 92 名が参加した。関節可動域、筋力、歩行速度において同年代の健常者と比して低下が認められた。特に肘関節・膝関節・足関節の周囲の可動域および筋力の低下が顕著だった。

日常生活活動活動の調査では、72 名 (全体の 80.0%) が ADL 尺度における何らかの動作が不能であった。痛みのある関節を有しているものは 91 名中 79 名 (86.8%) だった。自分でできる運動 38 種の中から個別に運動を指導、運動指導動画の復習動画を WEB で提供した。

サブテーマ 3 : 1981 年から 2020 年までの海外雑誌において、最も多く該当したワードは「HIV」「Hemophilia」「Psychology」の組み合わせで、145 件であった。一方、国内雑誌においては、最も多く該当したワードは「HIV」「血友病」「精神」で、18 件であった。海外雑誌においては、1991-2000 にもっとも文献が多く、その後は減少していた。国内雑誌においては、全体的に文献数は多くないものの、この 10 年 (2011-2020 年) も数件報告されていた。国内の報告では、HIV 感染血友病等患者を対象に GHQ-12、GHQ-28、HADS、精神疾患簡易構造化面接法などを行い、精神健康について調査しており、精神健康に何らかの問題がある者は半数以上であることや、一般住民よりも精神健康上の問題を有している可能性があることが指摘されていた。また、認知機能障害の有病率は 48% で、その関連要因として無症候性の認知機能障害は教育歴 (大学以上)、有症状の認知機能障害は血友病性関節症、脳血管障害の既往であったことが報告されていた。また、同年代の一般集団よりも、血液製剤による HIV 感染者は日常生活の悩みやストレスを有しており、その原因としては「家族との人間関係」「家族以外との人間関係」「恋愛・性に関すること」「結婚」「離婚」「生きがいに関すること」「収入・家計・借金等」「自分の病気や介護」「家族の病気や介護」「住まいや生活環境」が同年代の一般集団と比較して 2 倍以上該当していた

サブテーマ 4 : 手法 a) インターネット利用調査では、219 名から回答を得た。86.8% が利用可と回答し、zoom 等のオンラインビデオ通話は 62.6% が利用可と回答があった。また、安否確認のために開発したアプリは、安否確認だけではなく、情報提供を簡易かつ一斉に行うことができ有用であった。今後は新たな利用者を増やすために、積

極的に広報をしていくとともに、現在利用していない被害者に対する支援も行っていきたい。手法 b) コロナ禍で受診の間隔が空く中、医療や生活の貴重な相談機会となった。被害者も高齢化してきているが、それに合わせた助言も受けられ、安心感につながった。また、同居している家族と常に一緒にいることで家族関係が悪化し、軋轢が生じることがあるが、訪問看護師が定期的に訪問することで家族間の緩衝役になり、関係悪化を防ぐ役割も担った。さらに家族が医療福祉サービスを受けることにもつながり、患者・家族を包括する支援となった。手法 c) コロナ禍により外出自粛など活動制限を余儀なくされたことで、体重増や高血圧がみられた。また、クレアチニンの数値が上昇している患者に対して専門医療機関への受診を助言しているが、実現していない。自分の病気に向き合えず、治療に結び付かない患者の受診行動を変えていくことが必要である。手法 d) 北海道、東北、東京、東海、九州の 5 地区で実施。参加者は昨年より 7 名増え 92 名だった。参加者アンケートからは、患者同士の交流や情報交換をしたいという感想が多く、検診会形式の再開を望む声があった一方、少数ではあったが個別検診を希望する者もいた。今後は検診会と個別のハイブリッド形式での開催が望まれる。手法 e) ACC 近隣に住むことで体調悪化時にはすぐに ACC に受診できる安心感を得られることは大きかった。より良い住環境を求めて転居を希望したが、関節障害があっても不安や不便がなく暮らせる部屋がなく、また保証人を立てる際にも費用がかかる。今後より良い長期療養を送るためには、手厚い転居支援が求められる。手法 f) 4 生きがいを見いだせない被害者に、在宅就労支援により就労し、社会とのつながりを取り戻し、生きがいを持って暮らせる支援を 2 名に行った。

(大金) 20 名の平均年齢は 45.3 ± 2.5 歳であり、高校卒業 (中退含) が 7 名、大学・大学院卒業 (中退含) 11 名、専門学校卒業が 2 名であった。雇用状況としては、正社員雇用が 15 名であり、障害者雇用は正社員・契約・派遣を合わせると 8 名であった。勤続年数は中央値で 8 年、転職回数は中央値で 1 回だった。就労に影響する課題として、身体的な課題、心理的な課題ともに多数挙げられていた。

サブテーマ 5 : インタビュー可能であった症例では、抑うつ傾向は前回調査より半数以上が低くなっていたが、半数は「正常」に至っておらず、1 名は重症であった。生活満足度は、10 名中 7 名は上昇していた。CD4 は全員 200 μL 以上であったが、身体症状は増加していた。インタビュー結果より、「偏見差別の時代」、「HIV = 死の時代」、「ART 奏功の時代」、「肝炎暗黒の時代」、「加齢による変化の時代」の共通する 5 つの時代が明らかになった。

(1 行空ける)

#### 4. 考察 (太字)

病病連携事業の解析からも、肝疾患への対応が依然として大きな課題であることがわかり、引き続き病病連携への支援が必要であることがわかった。NCGM でも北大でも虚血性心疾患の発見率が高く、今後も冠動脈狭窄の評価はが薬害血友病患者には推奨されると考えられた。

リハビリ検診の利用者はコロナ禍にもかかわらず昨年より増加し、その中には運動機能の改善を認めた症例もあったことから、リハビリ検診は患者ニーズに適合しており、かつ運動機能の自己管理に効果があるものと考えられた。

報告された年代問わず、HIV 感染血友病等患者の精神健康は良好ではなく、一般集団よりも悪化している可能性があること、悩みやストレスを抱えている割合も多く、その原因としては人間関係や恋愛、生きがいといった心理社会的問題も一因となっていることが示唆された。引き続き生きがいについての実態調査研究を計画している。

サブテーマ4の結果からは、(1)将来計画や準備性支援の必要性として、従来からの受診と受診の間の医療や福祉、生活相談、緊急時対応への懸念が高齢化により、将来不安(住居・施設)になりつつあり、その点への支援ニーズがあることが示された。体調の悪化や受診機会の増加に伴い、転居支援、生活費の確保、転居後の生活支援など多彩なサポートが必要であろう。また、新たに行った生きがい支援は、スパイラルアップ型の支援となっており、ソーシャルスキルトレーニングと、相談対応、さらに患者の気づきの共有が実現した。今後、コロナ禍や今後の通院困難を見込み、ネットを通じた相談の普及、オンライン診療への患者支援を進める必要がある。

40歳代の就労率は本研究では67.5%で令和2年度のPMDA調査での179/258名(69.4%)と近かった。就労が継続で来ている対象者では、体調コントロールの良好さがあり、本人たちは、習慣、気持ちの持ち方、物事の受け止め、現状の受容などを要因として挙げ、次いで、職場の良好な人間関係、家族の支援が挙げられていた。

25年間で、抑うつ傾向は少なくなっていたが正常値に戻っていない者が半数いる現状であり、精神的ダメージは大きかった様子が伺える。生活満足度は上昇していたが過去と比べて相対的に現在を肯定していた。病状やCD4も安定していたが、加齢に伴う健康障害が発症していた。25年の変遷をみると、ARTの奏功、肝炎の治療薬の開発により、病状は大きく改善する一方で、先の見通しが立てられない「uncertainty」の状態が続いていた。就職前にHIV陽性が判明した人の中には、就労できず、社会参加が困難なケースもあった。現在では、親の介護や看取りなど加齢に応じた新たな問題も生じていた。

(1行空ける)

## 5. 自己評価 (太字)

### 1) 達成度について

病病連携支援の実施、冠動脈検診の実施、リハビリ検診の実施、iPADによる支援、訪問看護師による訪問支援などが継続されており、いずれも満足感が高く、機能維持にも一定の成果を上げている。また、就労困難な患者の支援のために、就労継続を可能とする患者目線の視点を明らかにしたことで、今後の支援のあり方、医療者の役割を含め検討することができた。分担研究者間の連携により、就労支援プログラムも開始している。コロナ禍及び高齢化を踏まえ、インターネットを利用できる被害者数とその環境を把握し、利用できる患者増を今後図ることや、インターネットを通じた支援の種類を増やす計画等につながった。QOL調査の全国アンケートは順調に準備中である。25年の歴史を踏まえた縦断調査については、来年度の終了予定である。

(1行空ける)

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

薬害被害血友病患者が、HIV感染症と肝炎ウイルスに対する医学的治療の進歩の恩恵をうけて中高年に達している現在は、人類にとって未体験の状態であり、血友病・HIVを併せ持ち、かつさまざまな治療薬の経験による合併症の可能性もある患者群に、いかに長期療養の支援を効果的に行うかを検討することは学術的にも、国際的にも、社会的にも意義が大きい。

冠動脈疾患のリスクについては重要な知見であり、今後ス

クリーニングテストの普及が望まれる課題である。また、個々の治療行為ではなく、病病連携などを研究課題とするということも、多病時代を迎える本邦において意義のある研究である。リハビリテーションを、「受ける」ものとのみみなさず、自己管理そしてセルフエフィカシーの面から支援するリハビリ検診がこれだけ喜ばれ継続参加者が増えていることも、今後の医療サービスの在り方として、示唆に富むものである。

(1行空ける)

### 3) 今後の展望について

医学的安定の達成には、単に提供できる医療の手段が用意されているだけでなく、生活自体が安定していること、医療へのアクセスが心理的にも距離的にも容易に行えることなどが必要であり、心理社会的問題だけでなく、経済的要因・地理的要因もまた長期療養体制の確保には重要であることは、前研究班から継続してわかってきたことである。本研究班ではその視点をさらに継続し、各分担研究者の視点で研究を行うとともに、相互連携も重要視しており、班研究として、全体の研究の質の向上を目指したい。

次年度以降もさらに研究と実践を進捗させるための準備を初年度の1年間に実施しており、特に、北海道地域、北関東甲信越地域、九州地域(令和4年度より参画)で、地域の現況に合わせた連携体制を構築することが期待できる。

(1行空ける)

## 6. 結論 (太字)

多病化の進む長期療養においては、病病連携が重要であり、病病連携への支援が必要である。医療だけでなく、医療福祉介護の連携とその支援が必要である。

生活の安定は長期療養の基礎となる要因であり、その大きな要素となる就労継続は、同年代に比し少ない。今回、就労継続に必要な要因は、患者自身の疾患コントロールや就労へのモチベーションであることがわかり、2年度以降の支援につなげる。

HIV感染血友病患者等の精神健康は良好ではなく、一般集団よりも悪化している可能性があること、悩みやストレスを抱えている割合も多いことが示唆された。また、その原因として、経済的問題や生活環境、身体的問題や介護といった現実的な問題だけでなく、人間関係や恋愛、生きがいといった心理社会的問題も一因となっており、そのような問題に関しても調査を行い、支援に役立てていく必要があると考えられた。

長期療養体制の構築のためには、必要な支援メニューの検討と用意、そしてその支援メニューを、患者が利用できるような支援が必要である。支援に結びつかない要因には各段階があり、医療者側からのコーディネート支援だけでなく、訪問支援、インターネットなどへのアクセス環境の改善、心理社会的安定の達成、経済面の安定、就労や生きがいの支援、支援を利用する意思決定への支援等が重要となってくる。

地域の特性を理解し、各地域での療養体制の構築が必要である。

(1行空ける)

## 7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)(太字) なし

(2行空ける)

## 研究開発代表者：藤谷順子

- 1) Kikuchi K, Komachi T, Honma Y, Endo T, Watabe K, Yokomaku Y, Hashiba C, Yamamoto M, Nagayo Y, Ito T, Imamura J, Suzuki T, **Fujitani J**. Survey of motor function and activities of daily living in hemophilia patients with HIV. *Global Health and Medicine Open* "2021" doi: 10.35772/ghmopen.2021.01007116.015147.
- 2) Kikuchi K, Komachi K, Honma Y, **Fujitani J**. Benefits of physical therapy for people living with hemophilia. *Global Health & Medicine* 2021 doi.org/10.35772/ghm.2021.01026
- 3) Yagi M, Yasunaga H, Matsui H, Morita K, Fushimi K, Fujimoto M, Koyama T, **Fujitani J**. Impact of Rehabilitation on Outcomes in Patients With Ischemic Stroke: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Japan. *Stroke*. 2017 Mar;48(3):740-746. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015147.
- 4) Kimura Y, Ueha R, Furukawa T, Oshima F, **Fujitani J**, Nakajima J, Kaneoka A, Aoyama H, Fujimoto Y, Umezaki T. Society of swallowing and dysphagia of Japan: Position statement on dysphagia management during the COVID-19 outbreak. *Auris Nasus Larynx*. 2020 Oct;47(5):715-726. doi: 10.1016/j.anl.2020.07.009.
- 5) Yagi M, Morita K, Matsui H, Michihata N, Fushimi K, Koyama T, **Fujitani J**, Yasunaga H. Outcomes After Intensive Rehabilitation for Mechanically Ventilated Patients: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021 Feb;102(2):280-289. doi: 10.1016/j.apmr.

(1行空ける)

## 研究開発分担者：田沼順子

- 1) Han WM, Law MG, Choi JY, Ditangco R, Kumarasamy N, Chaiwarith R, Ly PS, Khusuwan S, Merati TP, Do CD, Yunihastuti E, Azwa I, Lee MP, Pham TN, Chan YJ, Kiertiburanakul S, Ng OT, Tanuma J, Pujari S, Zhang F, Gani Y, Mave V, Ross J, Avihingsanon A. Weight changes, metabolic syndrome and all-cause mortality among Asian adults living with HIV. *HIV Med*. 2021 Nov 23
- 2) Brazier E, Tymejczyk O, Zaniewski E, Egger M, Wools-Kaloustian K, Yiannoutsos CT, Jaquet A, Althoff KN, Lee JS, Caro-Vega A, Luz PM, Tanuma J, Niyongabo T, Nash D. Effects of National Adoption of Treat-All Guidelines on Pre-Antiretroviral Therapy (ART) CD4 Testing and Viral Load Monitoring After ART initiation: A Regression Discontinuity Analysis. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 15;73(6):e1273-e1281.
- 3) Nguyen PT, Gilmour S, Le PM, Nguyen TT, Tanuma J, Nguyen HV. Factors associated with high-risk behaviors of people newly diagnosed with HIV/AIDS: results from a cross-sectional study in Vietnam. *AIDS Care*. 2021 May;33(5):607-615.

(1行空ける)

## 研究開発分担者：南 留美

- 1) Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by antibodies induced in convalescent patients with COVID-19. Yu Kaku, Takeo Kuwata, Hasan Md Zahid, Takao Hashiguchi, Takeshi Noda, Noriko Kuramoto, Shashwata Biswas, Kaho Matsumoto, Mikiko Shimizu, Yoko Kawanami, Kazuya Shimura, Chiho Onishi, Yukiko Muramoto, Tateki Suzuki, Jiei Sasaki, Yoji Nagasaki, **Rumi Minami**, Chihiro Motozono, Mako Toyoda, Hiroshi Takahashi, Hiroto Kishi, Kazuhiko Fujii, Tsuneyuki Tatsuoka, Terumasa Ikeda, Yosuke Maeda, Takamasa Ueno, Yoshio Koyanagi, Hajime Iwagoe, Shuzo Matsushita, *Cell Rep*. 2021 Jul 13; 36(2): 109385.
- 2) SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. Chihiro Motozono, Mako Toyoda, Jiri Zahradnik, Akatsuki Saito, Hesham Nasser, Toong Seng Tan, Isaac Ngare, Izumi Kimura, Keiya Uriu, Yusuke Kosugi, Yuan Yue, Ryo Shimizu, Jumpei Ito, Shiho Torii, Akiko Yonekawa, Nobuyuki Shimono, Yoji Nagasaki, **Rumi Minami**, Takashi Toya, Noritaka Sekiya, Takasuke Fukuhara, Yoshiharu Matsuura, Gideon Schreiber, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Terumasa Ikeda, So Nakagawa, Takamasa Ueno, Kei Sato. *Cell Host Microbe*. 2021 Jul 14; 29(7): 1124-1136.e11.

(1行空ける)

## 研究開発分担者：木村聡太

- 1) Kensuke Komatsu, **Sota Kimura**, Yoko Kiryu, Shinichi Oka, Hidehiko Takahashi, Eisuke Matsushima, Takashi Takeuchi. Detailed analysis of social support and proactive coping with depressive symptoms in Japanese HIV-infected individuals. *AIDS Care*, Jun 4:1-9, 2021.
- 2) 小松賢亮, 木村聡太, 霧生瑠子, 加藤 温, 岡慎一, 藤谷順子. HIV 感染血友病等患者のメンタルヘルスに関する文献レビュー. *日本エイズ学会誌*: 25 巻 1 号. 2022. impress.
- 3) 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, 2020.

(1行空ける)

## 研究開発分担者：大金美和

- 1) **大金美和**, 大杉福子, 岩田まゆみ, 栗田あさみ, 鈴木ひとみ, 谷口紅, 杉野祐子, 霧生瑠子, 木村聡太, 小松賢亮, 池田和子, 上村悠, 田沼順子, 瀧永博之, 菊池嘉, 岡慎一, 藤谷順子. 薬害 HIV 感染血友病等患者への外来における HIV コーディネーターナース(CN)の活動調査. *日本エイズ学会*, 2021 年, 東京.

(1行空ける)

## 研究開発分担者：柿沼章子

- 1) **柿沼章子**, 久地井寿哉, 岩野友里, 後藤智己, 武田飛呂城. 薬害 HIV 感染被害患者における長期療養への支援提言 (第 5 報) ～0 次予防の推進と必要性. *日本エイズ学会*, 2021 年, 東京.

(1行空ける)

## 研究開発分担者：長江千愛

- 1) **長江千愛**, 近澤悠志, 稲垣有佐, 後藤美和, 牧野健一郎, 小島賢一, 村上由則, 野島正寛, 瀧 正志, 竹谷英之. 我が国の血友病患者の QOL. 第 63 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2021 年, WEB 開催.

(1行空ける)

## 研究開発分担者：石原美和

- 1) **石原美和**, 島田恵, 大金美和, 松永早苗, 八鍬類子, 佐藤直子, 池田和子, 柿沼章子, 武田飛呂城. 薬害 HIV/AIDS 患者の精神健康・身体症状・生活満足度に関する 25 年間の縦断調査と患者との振り返り (中間報告). 第 35 回 日本エイズ学会学術集会, 2021 年. 東京

**研究課題：非加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染血友病等患者に合併する腫瘍への包括的対策に関する研究**

課題番号：21HB2005

研究代表者：四柳 宏（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 教授）

研究分担者：江口 晋（長崎大学医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授）、渡邊 大（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センターエイズ先端医療研究部 HIV感染制御研究室長）、遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）、照屋 勝治（国立国際医療センター病院 エイズ治療・研究開発センター ACC科医長）、南 留美（国立病院機構九州医療センター 免疫感染症内科 医長）、木内 英（東京医科大学 臨床検査医学分野 主任教授）、三田 英治（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 副院長）、高橋 俊二（がん研究会有明病院 総合腫瘍科 部長）、古賀 道子（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症分野 特任講師）

## 1. 研究目的

HIV感染者の予後は抗ウイルス療法の進歩で大きく改善してきた。新たな感染者に対しては早期からの治療導入が可能になり、健常人と生命予後に大きな変わりがなくなってきた。しかしながら加齢とともに様々な生活習慣、さらに悪性腫瘍の合併が問題になってきている。

血液凝固因子製剤による感染者の場合これまでHCV感染に起因する肝細胞癌が圧倒的に多かったが患者の高齢化に伴いその他の悪性腫瘍が問題となってきている。その実態解明、対策は十分とは言えない。

HIV感染者が悪性腫瘍に罹患した場合、非感染者に比べて抗腫瘍免疫が十分に働かないことが想定される。従って早期診断・治療が大切であるが身体障害、精神的負担などから検診を受検している感染者はごく一部であり、特に血液凝固因子製剤による感染者における健康診断の方法を見直す必要がある。

また、血液凝固因子製剤による感染者は血液凝固異常の治療・関節内出血に伴う身体の不自由・HIV感染症に罹患したことによる精神的苦痛など数多くの障害を抱えている。悪性腫瘍を合併した場合、適切な医療機関を受診することが困難である場合もある。また多くの精神的苦痛に対する対応も難しい場合もある。

以上のようにHIV感染者、ことに血液製剤による感染者に対しては健康診断の受検、適切な医療への紹介、精神的サポートなどの課題がある。こうした課題に包括的に取り組むための制度構築と実践が本研究班の目的である。

## 2. 研究方法（太字）

### 1. 対象者における悪性腫瘍の実態の把握

- 感染者に多い悪性腫瘍について調査を行う。
- 感染者の罹患した悪性腫瘍に関する情報を収集する。

- 頻度の高い消化器系腫瘍に関して詳しく調査を行う。
- ### 2. 被害者に対する検診の実態・問題点の把握
- 各ブロック拠点施設での検診プログラム・受検実態に関して調査を行う
  - 検診受診についての問題点を拾い上げる。
- ### 3. 悪性腫瘍診断時・診断後の診療支援
- 感染者が悪性腫瘍に罹患した際の受診・受診後の問題点に関して情報を収集する。
  - 特に感染者の精神的サポートに必要な情報を収集し、必要な体制を整える。
- ### 4. 支援・疾患に関する広報
- 患者支援体制の構築に関する情報を取りまとめ、感染者に提供する情報をまとめ、発信を開始する。

（倫理面への配慮）

3、4 に関しては倫理面での配慮が必要である。ウェブサイトを通じての面接に関する申請は 2021 年 12 月に医科学研究所の倫理審査を通過している（2021-71-1216）。

## 3. 研究結果（太字）

### 1. 対象者における悪性腫瘍の実態の把握

感染者に多い悪性腫瘍について4ブロック拠点での調査を行った。2017年度から2021年度の5年間で北大（対象者27名）から1名（結腸癌）、国立国際医療研究センター（対象者78名）から9名（甲状腺癌3名、肝細胞癌3名、膵癌2名、頬粘膜癌1名）、大阪医療センター（対象者36名）から5名（肝細胞癌4件、悪性リンパ腫1件）、九州医療センター（対象者27名）から舌癌1名の報告があった。合計では対象者168名から16（9.5%）名の報告があり、年平均1.9%が悪性腫瘍を発症していることがわかった。

肝細胞癌に関しては江口班における結果もふまえて今後特に HCV 排除後の予後を調査する予定である。

## 2. 被害者に対する検診の実態・問題点の把握

各ブロック拠点施設での検診プログラム、受検実態に関して調査を行った。研究班の4拠点に独自の検診プログラムがそれぞれある。内容は一定のものを継続的に行っている場合、対象者の希望も入れ臨機応変に組んでいる場合の双方が認められた。また外来・入院両方の形が見られた。

## 3. 悪性腫瘍診断時・診断後の診療支援

患者団体からの紹介で保坂研究協力者が患者2名に対してインタビューを行った。

血液凝固因子製剤による感染者が悪性腫瘍に罹患した際には HIV の診断の際ほどの衝撃はないものの、主治医への依存が強い場合には精神的動揺もあるということが指摘された。この結果を受け、患者に対する支援のための動画を作成した。

## 4. 支援・疾患に関する広報

研究班のホームページ案を作成し、患者支援体制の構築に関する情報を掲載する体制を整えた。

研究班から患者、患者の通院する医療機関に送付するニュースレターを作成し、前述のホームページに掲載すると同時に、患者団体の協力を得て患者用・主治医用のリーフレットを PMDA からの資料送付時に同封してもらい形に対象者全員に郵送した。

## 4. 考察（太字）

今回の検討では年率1.9%の割合で新たに癌にかかる感染者がいることが判明した。HIV 患者の高齢化が問題になっているがその影響は特に血液凝固因子製剤による感染者で大きい。これまではHCVの重複感染である肝細胞癌が主な原因であったが、今回の調査では他の消化器癌、甲状腺癌、口腔内癌などの発生が問題になった。こうした癌の多い理由に関しては今後検討が必要であるが、喫煙がリスク因子である癌が認められることから禁煙指導が大切である。

各ブロック拠点では既に検診の導入を行っている。その方法は各施設により異なっているものの、施設の状況や通院する患者の状況が異なることを反映してのものと思われる。外来での対応が中心の場合もあり多様な対応が必要である。

感染者の精神的状況は個人により様々であるが、社会的支援が十分に届いていない人もいることから専門家による精神的サポートが必要である。今回パイロット的にウェブを用いた面談を行った。今後こうした機会を増やし、動画による情報提供を行い、サポート体制を強化していく必

要がある。また、そうした事業を展開していることを周知する必要がある。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

現在までのところほぼ事前に立てた計画に沿って研究を進めることができています。診断後の支援、ブロック拠点が限られている問題などがあり、令和4年度は全ブロック拠点施設に加わってもらい、研究を行う予定である。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

血液凝固因子製剤による HIV 感染者の実態をきちんと把握、対策を立てている報告は世界的にもほとんどない。ことに悪性腫瘍の実態や精神的影響に関する研究は少なく、本研究班の成果は学術的・社会的意義が大きい。

### 3) 今後の展望について

患者・家族支援のためには様々な対策を連携させて発展していく必要がある。来年度は検診制度のブラッシュアップ、悪性腫瘍の追加調査などを行いつつ、患者・家族・通院機関に対する情報提供を行っていく。

## 6. 結論（太字）

1. 被害者の悪性腫瘍の発生は年率 1.9%であり、その対策を考える必要がある。
2. 拠点病院には独自の検診プログラムがそれぞれある。その共有とよりよい内容の検討を今後も行うことが望ましい。
3. 血液凝固因子製剤による感染者が悪性腫瘍に罹患した際には主治医への依存が強い場合には精神的動揺もあり、患者に対する支援が必要である。
4. 研究班のホームページを作成した。ニュースレターを掲載し、対象者全員に郵送した。また、対象者の精神的支援のための動画を作成し、ホームページ上に載せた。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当するものなし。

別紙

## 研究発表

### 研究開発代表者

四柳 宏

- 1) Tsuda H, Koga M, Nojima M, Senkoji T, Kubota M, Kikuchi T, Adachi E, Ikeuchi K, Tsutsumi T, Koibuchi T, Yotsuyanagi H. Changes in survival and causes of death among people living with HIV: Three decades of surveys from Tokyo, one of the Asian metropolitan cities J Infect Chemother 2021;27:949-956. doi: 10.1016/j.jiac.2021.02.003.
- 2) I shizaka A, Koga M, Mizutani T, et al. Unique gut microbiome in HIV patients on antiretroviral therapy (ART) suggests association with chronic inflammation. Microbiol Spectr. 2021 Sep 3;9(1):e0070821. doi: 10.1128/Spectrum.00708-21.

### 研究開発分担者

江口 晋

- 1) Bulfoni M, Pravisani R, Eguchi S, et al. miRNA expression profiles in liver grafts of HCV and HIV/HCV infected recipients, six months after liver transplantation. J Medical Virol 93: 4992-5000, 2021
- 2) Eguchi S, Egawa H, Eguchi H, et al. Indications and waiting list priority for deceased donor liver transplantation in HIV/HCV co-infected hemophilic patients in Japan through contaminated blood product. Hepatol Res 51(8): 909-914, 2021
- 3) Takatuski M, Natsuda K, Eguchi S, et al. The treatment choices and outcome of hepatocellular carcinoma in hemophilic patients with human immunodeficiency virus / hepatitis C virus (HIV/HCV) coinfection due to contaminated blood products in Japan. J Gastrointestinal Oncol in press, 2021

渡邊 大

- 1) Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, et al. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study. J Epidemiol. 2021 Sep 11. doi: 10.2188/jea. JE20210150. Online ahead of print.

遠藤 知之

- 1) Kikuchi K, Komachi T, Endo T, et al. Survey of motor function and activities of daily living in hemophilia patients with HIV. GHM Open - Advance Publication DOI: 10.35772/ghmopen.2021.01007.

照屋 勝治

- 1) Shiojiri D, Mizushima D, Teruya K, et al. Anal human papillomavirus infection and its relationship with abnormal anal cytology among MSM with or without HIV infection in Japan. Sci Rep. 2021 Sep 28;11(1):19257. doi: 10.1038/s41598-021-98720-3. PMID: 34584174; PMCID: PMC8479121.
- 2) 照屋勝治、60歳代以降の合併症、シンポジウム「各年代において注目したい合併症」、第35回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、11月、2021年

南 留美

- 1) HIV感染症のoverview～診断から治療、長期合併症について～「HIV感染症における長期合併症」南留美、第91回日本感染症学会西日本地方会学術集会、第64回日本感染症学会中日本地方会学術集会、第69回日本化学療法学会西日本支部総会 合同学会 2021年11月5日 Hybrid 岐阜。

### 木内 英

- 1) Kinai E, Nguyen HDT, Do HQ, et al. Influence of maternal use of tenofovir disoproxil fumarate or zidovudine in Vietnamese pregnant women with HIV on infant growth, renal function, and bone health. *PLoS One*. 2021 ;16(4):e0250828. doi: 10.1371/journal.pone.0250828.

### 三田 英治

- 1) Myojin Y, Hikita H, Mita E, et al. Serum growth differentiation factor 15 predicts hepatocellular carcinoma occurrence after hepatitis C virus elimination. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Nov 23. doi: 10.1111/apt.16691.
- 2) 田畑優貴、阪森亮太郎、萩原秀紀ら DAA 治療による SVR 後の肝予備能改善が生命予後に与える影響 多施設共同研究. 第 25 回日本肝臓学会大会、2021 年 11 月、神戸.

### 高橋 俊二

- 1) Okano S, Homma A, Takahashi S, et al. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 Dec 9:hyaa220. doi: 10.1093/jjco/hyaa220. Epub ahead of print.

### 古賀 道子

- 1) Tanaka T, Koga M, Hosaka T, et al. Mental health of people living with HIV during the COVID-19 epidemic in Tokyo. *J Infect Dis Ther*. 2022 in press
- 2) Miki S, Kawai Y, Nakayama-Hosoya K, Iwabuchi R, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Koga M, Matano T, Kaneko S, Kawana-Tachikawa A. Sustainable antiviral efficacy of rejuvenated HIV-specific cytotoxic T lymphocytes generated from induced pluripotent stem cells. *A. J Virol*. 2022 Feb 2:jvi0221721. doi: 10.1128/jvi.02217-21. Online ahead of print

## 令和4年度 厚生労働省 エイズ対策政策研究事業『研究成果概要』

研究課題名：国内未承認エイズ治療薬等を用いた HIV 感染症治療薬及び HIV 感染症至適治療法の開発に係る応用研究

課題番号：21HB2006

研究代表者：天野 景裕（東京医科大学 臨床検査医学分野 教授）

研究分担者：福武 勝幸（東京医科大学 臨床検査医学分野 特任教授）、木内 英（東京医科大学 臨床検査医学分野 主任教授）、萩原 剛（東京医科大学 臨床検査医学分野 講師）、野坂 圭子（東京医科大学 臨床検査医学分野 講師）、関根 祐介（東京医科大学病院 薬剤部 薬剤師）、菊地 嘉（国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 部長）、渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター エイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室長）、藤井 輝久（広島大学病院 輸血部 准教授）、四柳 宏（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野 教授）

### 1. 研究目的

HIV 感染者の中には血液製剤を通して HIV 感染した血友病患者が、現在も数パーセント程度を占めている。これらの患者は感染から長期間が経過しているために免疫機能低下の進行した症例が多く、慢性肝炎などの合併症も深刻である。海外で有効性が認められ承認されている HIV 感染症とその随伴症状としての各種日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療薬の情報を収集するとともに薬剤を迅速に導入して、血液製剤による感染者およびその他の病状の進行が早い感染者等で国内の承認薬だけでは治療が難しい患者の治療を行うことは重要な意味を持つ。また、血液凝固因子製剤により HCV に感染した血友病患者等の肝炎はウイルス量が多く難治性であり、HIV 感染症との合併により進行が早く肝癌の発生も多かったため、研究班では早くから強力な治療法の導入に努力した。HIV 感染症の治療を充実させるため国内未承認薬の使用も含めて医療機関が対応できるよう必要な薬剤を迅速に使用できる体制を作り、至適治療法を患者に届けることが本研究の目的である。

この研究は 1996 年度に当時の厚生省薬務局研究開発振興課との協力により、HIV 感染症およびエイズとその随伴症状として日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療法を迅速に導入するための一つの方策として開始された。最新の情報技術を活用しながら、患者への人道的配慮と倫理的配慮を行いつつ、適切な治療が行えるよう現場の臨床医の個人輸入にかかる負担を軽減し、公的研究費により薬剤を研究代表者の医師個人輸入により輸入・備蓄しておき必要時に提供して、患者の生命を保護しようとするものである。

### 2. 研究方法

国内未承認薬を研究班（研究代表者の医師個人輸入）として輸入備蓄し、HIV 感染症の診療拠点病院等において、未承認薬による治療が必要な患者の治療を行うために、患者の同意のもとに患者の要望に沿った研究班の薬剤を提供し、主治医が治療を行える環境を作り、維持していく。抗 HIV 薬、HIV 感染症に発生する日和見感染症、腫瘍の治療に必要な薬剤など研究対象薬品について継続的に提供を続ける。新規の治療薬の開発に着目して研究対象を吟味するため分担研究者の意見を聞き、対象薬剤や疾患の検討を行う。インターネットサーバー、データベースサーバーなどのデータ管理を厳格に行い、専門家の監視のもとに最新のセキュリティを維持する。老朽化により新規機器の導入が必要である場合は適宜更新する。情報機器はセキュリティを確保し、廃棄時にデータ破壊を確実にするため、全ての情報機器は買い取りを行う。

（倫理面への配慮）

患者の人権を尊重し患者に不利益が及ぶことの無い様に十分な配慮を行うものとする。提供する治療薬は米国あるいは EU で既に承認されている薬剤であり、承認内容に沿って用いることとしており、国内未承認薬ではあるが他に有効な治療がなく入手が困難である薬剤を人道的配慮により提供し、治療を受ける患者にとって不利益が起らないよう配慮する。日本人についての臨床経験がない薬剤であり、有効性や有害事象についての成績は海外の成績しかないことを患者に十分に説明し同意を得てから使うこととしている。また、万一の重篤な副作用の発生に対しての患者への保証を確保するために、医師賠償責任保険を用

意して、実際の治療に当たる研究協力者に対して加入を推奨している。患者の個人情報の保護には万全を期しており、同意書以外には氏名が記載されることは無く、委託業者も同一のCROを継続して使い、個人情報の管理を厳重に行う計画である。薬剤の利用情報等、情報処理は研究班専用の機器を用い、研究班のサーバー内のデータベースには患者の個人情報を持たない設計にし、かつ暗号化して保管しており、セキュリティ対策を充実して安全を確保する。

### 3. 研究結果

この研究は1996年度に当時の厚生省薬務局研究開発振興課との協力により、HIV感染症およびエイズとその随伴症状として日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療法を迅速に導入するための一つの方策として開始された。国内のHIV感染者には、多くの血液製剤により感染した血友病患者が含まれており、これらの患者は感染から長期間が経過しているために免疫機能低下の進行した症例も多く、慢性肝炎などの合併症もあり特に深刻である。この研究は行政機構との協力により、治療に必要な国内未承認薬で治療し、患者の生命を守る人道的な見地に立ちながら、貴重な臨床経験を収集して全てのHIV感染者の治療に有用な治療薬の開発に貢献してきた。研究班の発足当時、AIDSによる死亡者が急激に増加していた中で、新規多剤併用抗HIV療法の治療薬を導入し、死亡者の減少を米国と比べて1年以内の遅れに収めたことなど、人道的救命に寄与してきた。その後も、多くの国内未承認の日和見感染症治療薬や母子感染予防薬、乳幼児のための抗HIV薬などを継続的に供給している。2021年はダラプリム、スルファジアジン、静注用レトロビル、小児用エビビル、小児用レトロビル、小児用ビラミューン、小児用テビケイを供給した。

### 4. 考察

1996年にエイズ治療薬の今後の取り扱いについての方針(厚生省薬務局の文書)が示され、①迅速審査の実施 ②拡大治験の実施 ③治験の対象とすることが困難な治療薬の提供(研究班の仕組み)が開始された。その施策の一つとして、本研究は1996年10月に当時の厚生省薬務局研究開発振興課との協力により、国内に承認薬がないHIV感染症およびエイズとその随伴症状としての日和見感染症・腫瘍・ウイルス性肝炎等に国外の承認薬による適切な治療法を迅速に導入するための方策として開始された。当初より通称名は「厚生労働省エイズ治療薬研究班」(厚生科学研究費補助金)と呼ばれ、新規多剤併用療法に必要な抗HIV薬の輸入・供給と随伴疾患に対する国内での希少薬剤の臨床開発を促進する活動を開始し、26年にわたり継

続している。本研究が毎年継続的に実施されていることが、HIV感染症の治療環境を整えており、重要な役割を果たしている。

### 5. 自己評価

#### 1) 達成度について

1996年10月4日から2022年3月31日までに、全薬剤の送付回数は10,735回、延症例数は4,369症例であった。準備薬は40薬剤49剤型で、そのうち抗HIV薬は18薬剤、31剤型であった。

研究班からの薬剤による治療を要した疾患と患者数

	1996 - 2021	患者数
①	ニューモシスチス肺炎	921
②	HIV感染症	834
③	母子感染予防	632
④	トキソプラズマ症	615
⑤	HIV感染症合併結核	198
⑥	非定形抗酸菌症	193
⑦	カポジ肉腫	87
⑧	CMV感染症	70
⑨	MAC予防	65
⑩	カンジダ症	12

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

研究代表者と研究分担者として参加しているHIV感染症専門医が、早急に日本への導入が必要と判断した海外での承認薬、国際的に第一選択薬でありながら国内未承認で入手できない薬剤や国内承認薬のみでは治療が困難な患者のための海外承認薬を確保して、これらの治療に必要な未承認薬を人道的見地から緊急提供し、海外の既存の治療プロトコールによる治療を各施設で行ってきた。

また、情報公開のためインターネット上に研究班のホームページを開設することで、薬剤の情報を患者と医療者双方へ迅速に提供すると共に、最新の治療情報の提供や新規導入薬の情報を提供し医療水準の向上に寄与している。研究班のホームページへのアクセス数は2022年9月12日時点で71万7836件である。

(<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrughlw//portal>)

The screenshot shows the website interface for the AIDS Drug Hotline. It features a prominent 'Web Medication' banner with an HIV logo. Below the banner, there is a detailed notice regarding the availability of drugs and the research team's commitment to providing them. At the bottom, contact information for the research team is provided, including the name 'HIV/AIDS Drug Hotline', the address 'Tokyo Medical University, Institute of Clinical Pharmacy and Therapeutics', and phone/fax numbers.

### 3) 今後の展望について

日本の HIV 感染者の数は欧米と比較すると非常に少ないものの、感染者総数は今なお増加を続けており、この状況には引き続き強い危機意識をもって臨まなければならない。また、本研究の根底には、日本では本疾患の発生当初には血液凝固因子製剤による感染者が多数を占めていたなど、わが国では特殊な環境にある疾患であったことが重要な問題として存在している。HIV 感染の病態は放置すれば進行性であり、治療が遅れると様々な合併症が出現して、今でも予後は不良となる。また、治療薬はまだ未成熟なものがあり、アドヒアランスの改善や耐性獲得の防止、副作用の軽減などの重大な問題も多く残っている。幸い、匿名無償検査の普及と治療薬の進歩により適切な時期から治療を行うことにより、予後は劇的に改善し非感染者と

同等な生活ができるコントロールは可能の疾患となったが、治癒するには至っておらず、さらなる治療法の改良が必要である。

### 6. 結論

新たに開発された HIV 感染症の治療薬の導入は、今後も感染者の生命を守るために迅速でなければならない。また、その使用は適切でなくてはならない。本研究は今後とも HIV 感染症に係る適切な治療の発展のために重要であり、継続的な活動が必要である。

### 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特になし。

## 研究発表

### 研究代表者

#### 天野 景裕

- 1) Yotsumoto M, Hachiya A, Ichiki A, Amano K, Kinai E. Second-generation integrase strand inhibitors can be effective against elvitegravir-derived multiple integrase gene substitutions. *AIDS* 34(14):2155-2175, 2020
- 2) 萩原 剛, 横田 和久, 宮下 竜伊, 上久保 淑子, 一木 昭人, 近澤 悠志, 備後 真登, 関谷 綾子, 村松 崇, 金子 誠, 四本 美保子, 天野 景裕, 福武 勝幸. HIV 感染者における 2018 年に日本でアウトブレイクした A 型急性肝炎の病態解析 日本エイズ学会誌 22(3):165-171, 2020
- 3) Yokota K, Yotsumoto M, Muramatsu T, Saito M, Kamikubo Y, Ichiki A, Chikasawa Y, Bingo M, Hagiwara T, Amano K, Fukutake K. Long-term administration of pegylated liposomal doxorubicin at almost twice the recommended lifetime dose in 10 years without cardiotoxicity in a Japanese patient with HIV-associated Kaposi sarcoma. *Journal of Infection and Chemotherapy (J Infect Chemother)* 26(2):289-291, 2020 Feb
- 4) Muramatsu T, Amano K, Chikasawa Y, Bingo M, Yotsumoto M, Otaki M, Hagiwara T, Fukutake K. Chronic kidney disease is related to femoral neck bone loss among HIV-1-infected patients: a retrospective study. *東京医科大学雑誌 (東医大誌)* 77(1):11-22, 2019
- 5) 備後 真登, 上久保 淑子, 一木 昭人, 近澤 悠志, 村松 崇, 横田 和久, 四本 美保子, 萩原 剛, 天野 景裕, 福武 勝幸. アタザナビルからドルテグラビルへ変更し約 1 年後にアタザナビルによる尿路結石を再発した 1 例 日本エイズ学会誌 21(2):90-94, 2019
- 6) 関谷 綾子, 城川 泰司郎, 宮下 竜伊, 一木 昭人, 近澤 悠志, 備後 真登, 村松 崇, 横田 和久, 四本 美保子, 萩原 剛, 天野 景裕, 福武 勝幸. 水痘・帯状疱疹ウイルスによる免疫再構築症候群で多発脳神経麻痺を来した HIV 感染者の 1 例. *感染症学雑誌* 93(6):775-779, 2019

### 研究分担者

#### 福武 勝幸

- 1) Fukutake K, Kobayashi T, Sommer JM, Hirakata T. Recombinant FIX Fc fusion protein activity assessment with the one-stage clotting assay: A multicenter, assessor-blinded, prospective study in Japan (J-Field Study). *International Journal of Laboratory Hematology (Int J Lab Hematol.)* 42(2):162-169, 2020

- 2) Fukutake K, Taki M, Matsushita T, Sakai M, Takata A, Yamaguchi H, Karumori T. Postmarketing safety and effectiveness of recombinant factor IX (nonacog alfa) in Japanese patients with haemophilia B. *Haemophilia*. 2019 Jul;25(4):e247-e256. doi: 10.1111
- 3) Fukutake K, Taki M, Matsushita T, Nogami K, Shima M, Yoshioka A, Takamatsu J, Uchikawa H, Takagi H, Arai M, Engl W, Shirahata A. Inhibitor development, safety and efficacy of Advate® among previously treated patients with hemophilia A in a postmarketing surveillance in Japan. *Int J Hematol*. 2019 Jan 2. doi: 10.1007/s12185-018-02574-x

#### 萩原 剛

- 1) Takatsuki M, Natsuda K, Hidaka M, Sawada K, Shindo M, Endo T, Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Koibuchi T, Tsukada K, Uemura H, Hayashi K, Uehira H, Mita E, Yamamoto M, Takahama S, Eguchi S. The treatment choices and outcome of hepatocellular carcinoma in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus (HIV/HCV) coinfection due to contaminated blood products in Japan. *J Gastrointest Oncol* 2021 | <https://dx.doi.org/10.21037/jgo-21-157>
- 2) 萩原 剛, 横田 和久, 宮下 竜伊, 上久保 淑子, 一木 昭人, 近澤 悠志, 備後 真登, 関谷 綾子, 村松 崇, 金子 誠, 四本 美保子, 天野 景裕, 福武 勝幸. HIV 感染者における 2018 年に日本でアウトブレイクした A 型急性肝炎の病態解析. *日本エイズ学会誌* 22(3):165-171, 2020
- 3) 木暮 香織, 鈴木 尚子, 上道 文昭, 萩原 剛, 田中 ひとみ. 第 4 世代 HIV スクリーニング試薬「エクルーシス試薬 HIV Duo」の性能評価. *医学と薬学* 76(1):24-31, 2019

#### 菊池 嘉

- 1) Yanagawa Y, Nagata N, Yagita K, Watanabe K, Okubo H, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S, Watanabe K. Clinical Features and Gut Microbiome of Asymptomatic *Entamoeba histolytica* Infection. *lin Infect Dis*. 2021 Nov 2;73(9):e3163-e3171.
- 2) Aoki T, Mizushima D, Takano M, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Efficacy of 1 g Ceftriaxone Monotherapy Compared to Dual Therapy With Azithromycin or Doxycycline for Treating Extragenital Gonorrhoea Among Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 20;73(8):1452-1458.
- 3) Shiojiri D, Mizushima D, Takano M, Watanabe K, 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*. 2021 Sep 28;11(1):19257.
- 4) Ando N, Nishijima T, Mizushima D, Inaba Y, Kawasaki Y, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H. Long-term weight gain after initiating combination antiretroviral therapy in treatment-naïve Asian people living with human immunodeficiency virus. *Int J Infect Dis*. 2021 Sep;110:21-28.
- 5) Ando N, Mizushima D, Watanabe K, Takano M, Shiojiri D, Uemura H, Aoki T, Yanagawa Y, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H. Modified self-obtained pooled sampling to screen for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in men who have sex with men. *Sex Transm Infect*. 2021 Aug;97(5):324-328.
- 6) Katsura M, Okuhama A, Koizumi Y, Ando N, Yanagawa Y, Mizushima D, Aoki T, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Watanabe K. Progressive Cytopenia Developing during Treatment of Cryptococcosis in a Patient with HIV Infection and Bone Marrow Cryptococcal Infection. *Intern Med*. 2021 Jul 30. doi: 10.2169/internalmedicine.7282-21.



2022（令和4）年度 エイズ関連研究 厚生労働省（MHLW）・日本医療研究開発機構（AMED）  
研究成果発表会 3年目研究者 プログラム

2022（令和4）年9月25日（日） Zoom開催

13:00 開会挨拶 厚生労働省エイズ対策推進室、AMED代表者

登録済み音声入力パワーポイントスライド（10分以内）を視聴後、質疑5分

	開始時刻	類型	課題番号	研究開始年	研究終了年	研究者	研究課題名	頁
1	13:10	AMED	22fk041003 3h0003	2020	2022	明里 宏文	HIV感染霊長類モデルを用いたHIV根治療法の有効性評価に関する研究	1
2	13:25	AMED	22fk041003 4h0003	2020	2022	高折 晃史	アルパカVHH抗体技術を用いたHIV-1感染症の抗体製剤及びCAR-T療法の開発	5
3	13:40	MHLW	20HB1001	2020	2022	野田 龍也	H I V感染症及びその併存疾患や関連医療費の実態把握のための研究	8
4	13:55	MHLW	20HB1002	2020	2022	松岡 佐織	日本におけるH I V感染症の発生動向に関する研究	12
5	14:10	MHLW	20HB1003	2020	2022	川畑 拓也	健診施設を活用したH I V検査体制を構築し検査機会の拡大と知識の普及に挑む研究	16
14:25~14:40 休憩15分								
6	14:40	MHLW	20HB1004	2020	2022	横幕 能行	職域での健診機会を利用した検査機会拡大のための新たなHIV検査体制の構築に向けた研究	20
7	14:55	MHLW	20HB1005	2020	2022	今村 顕史	HIV受検勧奨のための性産業従事者や事業者等に対する効果的な介入に向けた研究	24
8	15:10	MHLW	20HB1006	2020	2022	塩野 徳史	MSMに対する有効なHIV検査提供とハイリスク層への介入に関する研究	28
9	15:25	MHLW	20HB1007	2020	2022	水島 大輔	HIV感染症の曝露前及び曝露後の予防投薬の提供体制の整備に資する研究	32
10	15:40	MHLW	20HB2001	2020	2022	横幕 能行	H I V感染症の医療体制の整備に関する研究	36

## 令和4年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

研究開発課題名：HIV感染霊長類モデルを用いたHIV根治療法の有効性評価に関する研究

課題管理番号：22fk0410033h0003

研究開発代表者：明里 宏文（京都大学 ヒト行動進化研究センター 教授）

研究開発分担者：岩谷 靖雅（国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 部長）、原田 恵嘉（国立感染症研究所 エイズ研究センター 室長）、石井 洋（国立感染症研究所 エイズ研究センター 主任研究官）、齊藤 暁（宮崎大学農学部 准教授）

### 1. 研究目的

HIV感染症は適切な抗HIV療法（ART）により、AIDSに至ることなく日常生活を送ることが可能な慢性疾患となった。しかし、ART中断によりHIVリバウンドが生じるため、今もなお終生のART治療が必要となっている。そのためHIV感染者は、治療の長期化に伴う様々な非感染性・感染性合併症への高い発症リスクに加え、経済・社会・精神面での負担を伴う。こうした状況を鑑み、HIV感染症の根治を実現するため、新たな根治療法の開発・実用化を目指した具体的な試みが求められている。

HIV根治に向けた新时期療法開発に際し、ART治療により血漿中ウイルスRNA（PVL）が検出限界以下となっている健常HIV感染者（ARTコントローラー）を対象とする臨床試験は容易ではない。すなわち、介入試験におけるリンパ節等の生検を伴うリザーバーサイズの評価は倫理的、技術的に非常に困難を伴い、信頼性、再現性と実用性の高い定量法がまだ確立されていない。そのため、ART中断（Analytical treatment interruption: ATI）によるHIVリバウンドで評価されており、被験者にとってのリスクを伴う。

我々はこれまでにカニクイザルHIV潜伏感染霊長類モデルを確立した。このモデルを用いて、リザーバーサイズの定量法確立を初めとする一連のHIV根治療法評価システムを構築した。そこで本研究では、この霊長類モデルを用いて、HIV感染症の根治療法創出に向けた前臨床評価研究を実施する。すなわち、独自に開発したHIV活性化薬とARTを組み合わせたshock and kill療法を中心とした新たなHIV根治療法の有効性について、新規霊長類評価システムにより評価する。

### 2. 研究方法

#### 1) Shock and kill療法に関する前臨床評価研究

**基本戦略：**ART治療により長期間PVLが検出限界以下となっているHIVキャリア（ARTコントローラー）では、リンパ組織等での新規de novo感染が強力に抑制される結果、

ウイルス抗原発現低下によるHIV特異的免疫応答が減弱することが知られている。従って、ARTコントローラーへのshock and kill療法には、latency-reversing agent（LRA）によるHIV再活性化よりも前段階でのワクチン接種によるCTL活性誘導が望ましい。しかし、ワクチン+ART+LRAの正確な有効性評価には多くの課題克服が必要である。すなわち、①ワクチンにより十分なCTL誘導能やHIV制御効果が得られるか、②LRAがactive reservoir/de novo感染細胞へ作用することで感染拡大に繋がるリスクを考慮し、ARTにより強力なde novo感染阻害効果が得られるか、③LRAによりlatent reservoirの十分なHIV再活性化が生じるか、等の定量評価が必要である。しかし個体差が大きい霊長類モデルを用いてこのような多数のパラメーターを同時に検討することは事実上不可能である。この点で、我々の樹立したHIV潜伏感染カニクイザルでは細胞性・液性獲得免疫の両者がHIVを機能的に制御していることを見出した（後述；Harada et al. 論文作成中）。従って、①に関しては本霊長類モデルを用いることで、まずは自発的な抗HIV細胞性免疫応答を前提とした②、③に関する検証及び最適化を図ることとした。

**LRA:** PKC活性化薬であるアプリアトキシンの新規誘導体である10MA-1（京都大学・入江教授との共同研究）は、プリオスタチンと比べ低毒性かつ大量合成が容易である。10MA-1をBET阻害薬と併用することによるHIV再活性化効果や炎症応答について検討する。サル個体への10MA-1投与による薬物動態、リンパ球活性化効果、安全性に関して検討する。より良好な薬物動態を示す10MA-1誘導体の作出を試みる。LRA評価モデルとしての予備実証試験として、現時点で最も信頼性のあるLRAの一つであるvesatolimod（TLR7 agonist）をHIV潜伏感染ザルに投与しHIV再活性化効果を検討する。

**ART:** サルへのARTとしてドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン合剤（トリーメク）の投与を行う。薬物動態試験における血中トラフ濃度等の情報を基に、最適化された経口投与プロトコルを作成する。HIV感染ザルに6週間の

ART投与を行い、PVLやリンパ節細胞におけるウイルスRNA (cell-associated vRNA: CA-vRNA)、proviral DNAの変動を指標に、ART/ATIによるreservoir sizeへの効果を解析する。

2) HIV潜伏感染におけるリザーバーの組織分布・比較定量および潜伏化に寄与する宿主側・ウイルス側要因の解析： HIV潜伏感染霊長類モデルのリンパ節におけるCA-vRNA, proviral DNA, 及びその比 (R/D比) を指標として、感染細胞あたりのウイルス活性化評価方法を確立する。リザーバーの組織分布やその細胞特性・定量解析を行うとともに、宿主側・ウイルス側要因について解析する。

(倫理面への配慮)

本研究では動物実験を行うことから、動物愛護法に基づいた動物福祉規程に則り、実験動物の飼育・実験・解剖作業を行う。既に実際に動物実験を行う医薬基盤・健康・栄養研究所および京都大学において実験動物委員会による研究計画の承認を得ている。

### 3. 研究結果

1) Shock and kill療法に関する前臨床評価研究

・LRA/10MA-1 : in vitro での良好な結果を踏まえ、サル個体への投薬による薬効評価試験、安全性試験を行った。漸次容量増加し (3.5 $\mu$ g-3.5mg/head) カニクイザル皮下に投与したところ、最大量である 3.5mg/head 投与 8 時間後に CD4<sup>+</sup> T リンパ球における CD69, CD25 陽性細胞が投与前の 10 倍程度増加し、24 時間後には投与前のレベルに低下した。この投与量においてサル個体の食欲低下が見られたが、投与 24 時間後徐々に回復した。なお、より低容量での投与試験ではリンパ球活性化は認められなかった。従って、10MA-1 はサル個体投与により CD4<sup>+</sup> T リンパ球の一過性活性化効果は見られるものの、その活性は in vitro での結果と比較してかなり低いと考えられた。

この問題の克服に向け、10MA-1 の水溶性向上とともにプロドラッグ化を目標にリン酸化誘導体 (18P-10MA) を作成した。想定通り、18P-10MA は水溶性が格段に向上するとともに PKC 結合能が顕著に低下した。そこでマウスにて薬物動態試験を行ったところ、18P-10MA 投与後短時間で 10MA-1 が血中に検出された。実際、in vitro 培養系において 18P-10MA 添加により LRA としての活性を示すことや、その活性が 10MA-1 に比べやや遅延して上昇することから、不活性型 18P-10MA が活性型 10MA-1 に代謝されて LRA 活性を示したものと考えられた。以上より、18P-10MA は有望な LRA として期待される。

・ART/リザーバー縮減効果： HIV 潜伏感染ザルは PVL 陰性であるが、リンパ節細胞においては proviral DNA のみならず CA-vRNA 陽性であり、特に濾胞ヘルパー T 細胞が主たる active reservoir となる。この HIV 潜伏感染ザルに 6 週間の ART (トリーメク：ドルテグラビル・アバ

カビル・ラミブジン合剤) 経口投与を行った。その結果、リンパ節細胞における proviral DNA, CA-vRNA が低下し、特に proviral DNA に比べ CA-vRNA が顕著に低下した。さらに ATI により proviral DNA, CA-vRNA ともにリバウンドし概ね ART 以前のレベルに戻った。HIV 潜伏感染ザルリンパ節細胞における CA-vRNA レベルと感染性ウイルス産生量に高い相関があることから、ART 短期投与により強力に active reservoir (de novo 感染細胞を含む) を抑制することが示された。このことは、①比較的短期間の ART (CD8<sup>+</sup> T 細胞による CTL 活性を減弱しないと想定) により、②active reservoir を顕著に低減させるため、③LRA が latent reservoir を主たる標的として HIV リバウンドを生じさせようことを意味し、④結果として CTL が HIV 抗原発現を除去する、といった Shock and kill 療法の実現に向けいくつかの課題を克服できたものと考えられる。

・HIV潜伏感染カニクイザル/LRA評価モデルとしての proof-of-concept試験： HIV潜伏感染カニクイザルがLRA評価モデルとして、有効なLRA投与により実際にリバウンドが生じるかどうかを予備検証する。そのため、現時点で最も信頼性のあるLRAの一つである vesatolimod (TLR7 agonist)を候補薬として選抜し、サルPBMCにおける活性化効果を確認した。現在、サル投与に向け準備を進めているところである。

2) HIV潜伏感染におけるリザーバーの組織分布・比較定量および潜伏化に寄与する宿主側・ウイルス側要因：

・HIV 潜伏感染カニクイザルでは、CTL および中和抗体の協調的応答により HIV を機能的に制御していることを見出した (Harada et al. 論文作成中)。

・潜伏感染期における active reservoir のレベルを表す R/D 比が、持続感染状態への移行を反映する指標となることを初めて見出した。このことは、エリートコントローラー (EC) における loss of control のハイリスク判定や ART 開始の指標として有用と考えられた (Washizaki et al. 論文作成中)。

・機能的根治状態が維持されている (EC に相当する) HIV 潜伏感染から持続感染状態への移行に際して、リザーバーにおける CTL エスケープに寄与する HIV ゲノム変異の詳細解析を行うため、ナノポア技術を応用した HIV ゲノム網羅的解析法を確立した (Mori et al. 2022)。

・腸管リンパ組織におけるリザーバーを評価する目的で、安定して繰り返し採取が可能であり、かつサル個体への侵襲が最低限となる直腸生検法を確立した。そこで腸管リンパ組織と表在リンパ節におけるリザーバー比較解析を行った。その結果、SIV 感染ザルでの報告とは異なり、腸管リンパ組織におけるリザーバーサイズはリンパ節と比較して必ずしも高くなく、同等もしくは低レベルであった。この解析結果を踏まえ、上述の HIV 根治療法によるリザ

ーバーサイズへの効果判定はリンパ節を対象とするのが適当であると判断された (Kovba et al. 論文作成中)。

・サル個体間 HIV 継代により、HIV 増殖能向上が見られた。この際見られた Vif- $\Delta$ 15 変異は、3'側の Vpr 発現向上を規定していることが明らかとなり、HIV 由来である Vpr 発現がサル個体での HIV 増殖に重要な役割を担うことが示された (Ode et al. 2022)。

#### 4. 考察

・shock and kill 療法の実用化研究は多くの研究者が想像していたよりも遙かに難しく、in vitro では有効な LRA, ART を in vivo で組み合わせてもリザーバー縮減に繋がらない。この問題克服には、評価システムとしての霊長類モデルにおける免疫応答やリザーバーの性状・定量解析、およびそれらの LRA, ART 投与前後における正確な比較動態に関する知見が不可欠と考えられた。この克服を念頭に、本研究では第一に、免疫学的な HIV 制御により機能的根治状態になる HIV 潜伏感染カニクイザルモデルを確立した。次に、表在リンパ節のリザーバーサイズの経時的な定量評価系を構築し実証した。これを基礎として、HIV 潜伏感染状態であっても ART により active reservoir を顕著に低減可能であること、また ATI によるリバウンド現象から ART 抵抗性リザーバーが存在することを示した。さらに、水溶性向上とともにプロドラッグ化により LRA としての有用性、実効性を高めた PKC 活性化剤である 18P-10MA の開発に成功した (Maki et al. 論文準備中)。これらの成果を踏まえ、今後は HIV 潜伏感染ザルへの 18P-10MA 投薬試験にて LRA 活性を確認するとともに、ART+18P-10MA 組み合わせ投薬によるリザーバーサイズ縮減効果を検討したい。

・iPS 技術とゲノム編集技術を応用した CCR5 $\Delta$ 32 造血幹細胞の移植療法：本研究において、樹立したサル iPS 細胞から造血幹細胞やリンパ球、マクロファージへの分化誘導を可能とする新たな手法を確立した (Iwamoto et al. 2021)。また、ゲノム編集技術を応用して CCR5 の機能欠損変異 (ACCR5) およびマーカー遺伝子をサル iPS 細胞へ導入し  $\Delta$ CCR5 導入 iPS 細胞由来造血幹細胞 ( $\Delta$ R5-iHSC) を樹立した。そこでサル個体への  $\Delta$ R5-iHSC 自家移植パイロット実験を実施した。残念ながらこれまでの解析にて、 $\Delta$ R5-iHSC 自家移植 1-6 カ月後に骨髓細胞への  $\Delta$ R5-iHSC の定着および CD4+T 細胞等への分化誘導は確認されていない。この原因として、 $\Delta$ R5-iHSC の生体内における骨髓定着性や分化誘導能の問題、 $\Delta$ R5-iHSC の免疫認識による影響等が考えられた。本研究事業での予算研究規模を踏まえ熟考した結果、最終年度では  $\Delta$ R5-iHSC 自家移植実験を断念した。しかし将来的に有望な研究企画であり、 $\Delta$ R5-iHSC 自家移植による定着が今後の展開における要点と考えられる。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

コロナ禍の影響でサル実験実施がしばしば中断せざるを得ない状況であったが、分担・協力研究者の尽力により結果としては概ね計画通りの進捗が得られた。特に、shock and kill 療法に関連して潜伏感染ザルの長期フォローアップにおける連続リンパ節生検により経時的・量的リザーバー動態を明らかにするとともに、その知見に基づく ART 投与におけるリザーバー動態解析や EC における loss of control 指標などに関する新知見は、今後の根治研究において非常に重要な成果である。さらに、LRA としての有用性、実効性を有する PKC 活性化剤 18P-10MA の開発に成功したことを鑑み、3 年間で想定以上の進捗が得られた。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

欧米諸国においては、HIV リザーバーの排除に向けた根治への試みが精力的に進められている。Shock and kill 療法に関しては、様々な LRA が開発され、その一部は臨床試験が実施されているが、まだリザーバーサイズ縮減を可能とする方法論の確立には至っていない。本研究の成果は、Shock and kill 療法の実現に向け重要な知見と考えられた。また本研究ではリザーバーや機能的根治に関するウイルス学・免疫学的な多くの学術的成果が得られた。

##### 3) 今後の展望について

HIV 根治療法のゴールは病原性 HIV が対象であるが、HIV 根治にはリザーバー制御 (活性化) 技術と抗 HIV 免疫の付与、増強という 2 つのタスクを同時に達成する必要がある。この点において、免疫学的に HIV が制御され、EC に相当する HIV 潜伏感染霊長類モデルを用いたリザーバー制御/活性化評価モデルは大きな優位点があると考えられる。今後は HIV 潜伏感染ザルへの 18P-10MA 投薬試験にて LRA 活性を確認するとともに、ART+18P-10MA 組み合わせ投薬によりリザーバーサイズ縮減効果が得られるか検討したい。

#### 6. 結論

本研究では、長期潜伏・持続感染霊長類モデルを用いてリザーバーサイズやその経時的動態を明らかにした。これにより HIV 根治療法の評価システム完成に至った。他方、我々が独自に開発した HIV 活性化薬と ART を組み合わせた shock and kill 療法開発研究を精力的に進めた。今後、新たな HIV 根治療法の有効性を実証することにより、HIV 感染者への臨床応用が可能な根治療法の創出を実現したいと願っている。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし

研究開発代表者

明里宏文

1. Ode H, Saito A, Washizaki A, Seki Y, Yoshida T, Harada S, Ishii H, Shioda T, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari H\*, Iwatani Y\*. Development of a novel macaque-tropic HIV-1 adapted to cynomolgus macaques. *J Gen Virol*, in press.
2. Washizaki A, Murayama A, Murata M, Kiyohara T, Yato K, Yamada N, Aly H, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Goh Y, Ishii K, Yotsuyanagi H, Muramatsu M, Ishii K, Takahashi Y, Suzuki R, Akari H\*, Kato T\*. Neutralization of hepatitis B virus with vaccine-escape mutations by hepatitis B vaccine with large-HBs antigen. *Nature Communications* 13, 5207, 2022.
3. Washizaki A, Murata M, Seki Y, Kikumori M, Tang Y, Tan W, Wardani NP, Irie K, Akari H. The Novel PKC Activator 10-Methyl-Aplog-1 Combined with JQ1 Induced Strong and Synergistic HIV Reactivation with Tolerable Global T Cell Activation. *Viruses* 13, 2037, 2021.
4. Iwamoto Y, Seki Y, Taya K, Tanaka M, Iriguchi S, Miyake Y, Nakayama EE, Miura T, Shioda T, Akari H, Takaori-Kondo A, Kaneko S. Generation of macrophages with altered viral sensitivity from genome-edited rhesus macaque iPSCs to model human disease. *Mol Ther Methods Clin Dev* 21, 262-273, 2021.
5. Izaki M, Yasunaga J-i, Nosaka K, Sugata K, Utsunomiya H, Suehiro Y, Shichijo T, Yamada A, Sugawara Y, Hibi T, Inomata Y, Akari H, Melamed A, Bangham C, Matsuoka M: In vivo dynamics and adaptation of HTLV-1-infected clones under different clinical conditions. *PLoS Pathog* 17: e1009271, 2021.
6. Matsuoka S, Kuwata T, Ishii H, Sekizuka T, Kuroda M, Sano M, Takeda A, Okazaki M, Yamamoto H, Shimizu M, Matsushita S, Seki Y, Saito A, Sakawaki H, Hirsch MV, Miura T, Akari H, Matano T: A potent anti-simian immunodeficiency virus neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in rhesus macaques. *J Virol* 95, e02455-20, 2021.

研究開発分担者

岩谷 靖雅

1. Ode H, Saito A, Washizaki A, Seki Y, Yoshida T, Harada S, Ishii H, Shioda T, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari H\*, Iwatani Y\*. Development of a novel macaque-tropic HIV-1 adapted to cynomolgus macaques. *J Gen Virol.*, in press.
2. Mori M, Ode H, Kubota M, Nakata Y, Kasahara T, Shigemi U, Okazaki R, Matsuda M, Matsuoka K, Sugimoto A, Hachiya A, Imahashi M, Yokomaku Y, Iwatani Y: Nanopore sequencing for characterization of HIV-1 recombinant forms. *Microbiol Spectr* 10, e0150722, 2022.
3. Ozono S, Zhang Y, Ode H, Sano K, Tan TS, Imai K, Miyoshi K, Kishigami S, Ueno T, Iwatani Y, Suzuki T, Tokunaga K. SARS-CoV-2 D614G spike mutation increases entry efficiency with enhanced ACE2-binding affinity. *Nature Communications* 12, 848, 2021.
4. Imahashi M, Ode H, Kobayashi A, Nemoto M, Matsuda M, Hashiba C, Hamano A, Nakata Y, Mori M, Seko K, Nakahata M, Kogure A, Tanaka Y, Sugiura W, Yokomaku Y, Iwatani Y. Impact of long-term antiretroviral therapy on gut and oral microbiotas in HIV-1-infected patients. *Sci Rep.* 11, 910, 2021.

石井 洋

1. Ishii H, Terahara K, Nomura T, Okazaki M, Yamamoto H, Shu T, Sakawaki H, Miura T, Watkins DI, Matano T. Env-independent protection of intrarectal SIV challenge by vaccine induction of Gag/Vif-specific CD8<sup>+</sup> T cells but not CD4<sup>+</sup> T cells. *Mol Ther.* 30, 2048-2057, 2022.
2. Nakamura-Hoshi M, Takahara Y, Matsuoka S, Ishii H, Seki S, Nomura T, Yamamoto H, Sakawaki H, Miura T, Tokusumi T, Shu T, Matano T: Therapeutic vaccine-mediated Gag-specific CD8<sup>+</sup> T-cell induction under anti-retroviral therapy augments anti-virus efficacy of CD8<sup>+</sup> cells in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Sci Rep.* 10, 11394, 2020.
3. Ishii H, Terahara K, Nomura T, Takeda A, Okazaki M, Yamamoto H, Tokusumi T, Shu T, Matano T: A Novel Immunogen Selectively Eliciting CD8<sup>+</sup> T Cells but Not CD4<sup>+</sup> T Cells Targeting Immunodeficiency Virus Antigens. *J Virol.* 94, e01876-19, 2020.

齊藤 暁

1. Saito A, Irie T, Suzuki R, et al. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 delta P681R mutation. *Nature* 602, 300-306, 2022.
2. Saito A, Yamashita M. HIV-1 capsid variability: viral exploitation and evasion of capsid-binding molecules. *Retrovirology* 18, 32, 2021.
3. Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, Saito A, et al. SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. *Cell Host Microbe* 29, 1124-1136, 2021.

原田 恵嘉

1. Takeuchi R, Ogihara K, Fujimoto J, Sato K, Mase N, Yoshimura K, Harada S, Narumi T. Design, synthesis, and bio-evaluation of novel triterpenoid derivatives as anti-HIV-1 compounds. *Bioorg Med Chem Lett* 69, 128768, 2022.
2. Hau TTT, Nishizawa M, Harada S, Phan MH, Kanno Y, Nomura T, Matsuoka S, Kawana-Tachikawa A, Hall WW, Matano T, Nguyen LAT, Yamamoto H. Association of envelope-specific B-cell differentiation and viral selective pressure signatures in HIV-1 CRF01\_AE infection. *AIDS* 36, 1629-1641, 2022.

## 令和4年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

研究開発課題名：アルパカ VHH 抗体技術を用いた HIV-1 感染症の抗体製剤及び CAR-T 療法の開発

課題管理番号：22fk0410034h0003

研究開発代表者：高折 晃史（京都大学医学研究科 教授）

研究開発分担者：白川 康太郎（京都大学医学研究科 助教）、原田恵嘉（国立感染症研究所 エイズ研究センター 室長）

### 1. 研究目的

長期的な抗 HIV-1 薬投与を終結させるには、治療を中止してもウイルス血症のない状態を維持できる寛解状態 (HIV Remission) を目指した治療の開発が必要である。これまでの広域中和抗体 (broadly neutralizing antibodies: bNAb) の研究から bNAb 投与により抗 HIV-1 薬投与なしで長期寛解が得られる可能性が報告されている (Borducchi, Nature 563:360, 2018)。さらに白血病などの血液腫瘍を対象としてキメラ抗原受容体 T 細胞 (Chimeric antigen receptor T cell: CAR-T) 療法が開発されており、抗体を修飾改変し T 細胞に導入することにより従来の抗体療法よりはるかに強力に標的細胞を殺傷することができる。血液疾患領域において臨床的にも目覚ましい成果をあげており、HIV-1 を含む難治性感染症領域でもその応用が期待されている。本研究ではこの VHH 抗体作製技術を基盤として HIV-1 中和抗体の皮下注射製剤開発を進めるとともに、この技術を CAR-T 療法へ応用し、寛解状態さらには治癒を目指すための新規 HIV-1 免疫療法の基盤技術開発を行う。

### 2. 研究方法

アルパカを免疫して、すでに樹立した HIV-1 Env に対する 8 万の VHH 抗体ライブラリの次世代シーケンス結果から 50 クラスターに分類し、その代表配列を用いて HIV-1 中和活性を持つ候補 VHH クローンを得ている。TZM B1 アッセイにより NL4-3 の中和試験を行うとともに、HIV パネルへの広域中和活性を分担研究者の国立感染症研究所原田恵嘉室長が検討する。すべての抗 HIV-1 Env VHH 抗体に対して HIV-1 Env 発現細胞と既存の中和抗体 (VRC01, PG121 等) を用いたエピトープ解析、生体分子間相互作用解析システム Octet red96 を用いた SPR 解析によるカイネティクス、結合親和性の解析を行う。以上のデータから広域中和活性を持つ、または中和活性はなくても高い結合能を有する抗体を選抜しリンカーでつなぐことで、より高効率に HIV-1 に対する中和活性を示す抗 HIV-1 Env マルチドメイン抗体を開発する。抗 HIV-1 Env マルチドメイン抗体の

bi/multi-specific 化、PEG 化、ヒト IgG Fc との結合、Fc 領域の改変、アルブミンやフェリチンとの結合等により半減期延長型に改変しヒト化マウスモデルでの検証を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は遺伝子組換え HIV ウイルスを用いるため P2 及び P3 レベルの封じ込めが必要な機関承認実験並びに一部は大臣確認実験であり、「組換えヒト免疫不全ウイルスを用いたエイズ発症機構の解明と抗 HIV 宿主因子 APOBEC3 ファミリー蛋白によるウイルスの感染性抑制機構の解明に関する研究 (第二期)」として大臣確認及び京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部付属病院、医の倫理委員会の審査、承認を受けている (令和 2 年 12 月 24 日、承認番号 994、第 2 種使用等拡散防止措置確認済み)。

### 3. 研究結果

VHH 抗体ライブラリ 50 クラスターから最終的に 105 の VHH monomer を人工合成した。うち 12 クローンはタンパク精製できず、最終的に 93 クローンの中和活性を NL4-3 Env で pseudotype した HIV-1 を用いた TZM-b1 アッセイで検討した。クローン 134 が IC<sub>50</sub> 7.4 μg/mL で唯一中和活性を示した。同時にクローン 134 を含む 60 クローンの VHH を 20 アミノ酸のリンカー配列でつなぎ homodimer を人工合成した。20 クローンで精製タンパクが得られなかったが、40 クローンで精製タンパクが得られ、同様に TZM-b1 アッセイで中和活性を検討した。134 以外の homodimer は中和活性が検出できず、134-134 dimer (D134) は IC<sub>50</sub> 1.08 μg/mL の中和活性を示した。クローン 134 はクラスター 42 に属しており、同じクラスターに唯一属するクローン 527 の monomer および dimer を合成した。527-527 dimer (D527) は IC<sub>50</sub> 0.45 μg/mL で中和活性を示し、クローン 527 でより強い中和活性が見られた。さらに trimer をそれぞれ作製し 134-134-134 (T134) が IC<sub>50</sub> 0.15 μg/mL、527-527-527 (T527) が IC<sub>50</sub> 0.11 μg/mL でより強い中和活性を示した。

VHH および既知の中和抗体をパニングする前に Env に先

に結合させた上でパニングし次世代シーケンスすることで欠落する配列から、エピトープの推測をすることができ、VHH 134 は CD4 結合領域にエピトープを持つ VRC01、V1/V2 領域にエピトープを持つ CH01 および CH04、さらに V3 領域にエピトープを持つ PGT126 と競合することが予測されている。これら VHH の各種 HIV 臨床分離株 HIV パネルへの中和活性検討は、順調に検討数を伸ばし、これまでに 18 株での検討を行った。当初、クローン 134 と 527 は Tier 1B だけでなく Tier 2 の THR04156.18 や CAP210.2.00.E8 を IC50 0.01  $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満で抑制し、Clade C ウイルスを含む Tier 2 ウイルスに対しても既存の中和抗体より強い中和活性を示した。その後の検討で、D527 は、一部の Clade C ウイルスに有効であるが、多くの Clade C, AE に無効であった一方 D134 は、検討したすべての Clade に対し、また Tier にかかわらず、中和活性を示し、**広域中和活性を有する**と考えられた。

これら VHH 抗体の認識エピトープに関しては、大阪大難波啓一教授のグループとの共同研究によりクライオ電顕による構造決定を試行中である。

これらの VHH 抗体を応用した CAR-T 療法の開発に関して高い広域中和活性を示した 134 および 527、さらに Flowcytometry で高い Env 結合能を示した 9996 などの抗 HIV-1 Env VHH を組み込んだ CAR ベクターを作製した。また NL4-3 Env、および YU2 Env を安定発現する K562 細胞を作製しこれらを標的細胞としてその細胞障害活性を解析中である。

#### 4. 考察

既存の多くの中和抗体のエピトープは CD4 結合領域、V1/V2 領域、V3 領域、gp120/gp41 境界領域、膜近傍領域大きく 5 つに分類される。それぞれの中和抗体が認識できる部位は Env 三量体のコンフォーメーションによりエピトープが異なる。CD4 に結合するまで三つのコンフォーメーションを取ると考えられている (Herschorn *mBio* 2016)。本研究では各 5 領域をカバーする既存の中和抗体 5 種 (PG16:V2 apex、2G12:V3 high mannose patch、b12:CD4 結合領域、2F5:膜近傍領域、447-52D:V3 領域) と比較しどの中和抗体に対しても強い抑制効果を示した。これらの抗体が中和活性を示さない Clade C, AE や Tier 2 のウイルスの抑制に成功している。中和抗体を結合させた Env のパニング実験からクラスター42 の VHH のエピトープはともに CD4 結合領域、V1/V2 領域、V3 領域に重なって広がる領域である可能性がある。VHH は分子量で IgG の 10 分の 1 程度と小さく、これまで中和抗体 IgG では到達できない領域に結合している可能性があり構造学的な評価が必

要である。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

ライブラリのスクリーニングを TZM B1 アッセイでやり直したため時間がかかったが、報告クローン(134)ンを選択し、その周辺配列から、新たなクローン(527)を選択できた。HIV パネルを用いた試験により、既存の中和抗体ではカバーできない Clade C, AE, Tier 2, 3 に対しても中和活性を示し、より広域な中和活性をもつことを示した。VHH は分子量が小さく血中半減期が短すぎるため、抗体製剤としてのエンジニアリングが必須となる。また、*in vitro* の評価しか本研究期間中にはできていなかったが、動物を用いた感染実験系での評価が待たれる。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究はアルパカ VHH ライブラリを用いて短期間で既知のエピトープを標的とする VHH を選抜するのに必要なアルゴリズムの開発に貢献している。HIV-1 感染症だけでなくエボラウイルス感染症や COVID-19 など新興感染症に対する中和抗体療法の迅速な開発に貢献できる基盤技術となると考えられる。

##### 3) 今後の展望について

有望な VHH シーズを選択できており、さらにウイルスパネルを増やし広域中和活性を持つことを確認する。クライオ電子顕微鏡による構造学的な評価を行い、そのエピトープを同定する。活性を上げるためのリンカー長の変更による影響の検討、hetero dimer 化、hetero trimer 化した場合の中和活性を評価する。PEG 化、ヒト IgG Fc との結合、Fc 領域の改変、アルブミンやフェリチンとの結合等により半減期の延長化をするためエンジニアリングを予定している。

#### 6. 結論

アルパカ VHH 抗体技術を用いてこれまでとエピトープが異なることが予想される HIV-1 Env に対する VHH 抗体を 2 クローン選抜した。既存の中和抗体より高い中和活性が得られており、その修飾により更なる活性の強化、対象ウイルスの広域化が期待され、新たな HIV-1 感染症の治療薬となる可能性があり、CAR-T 療法への応用など HIV-1 感染症の根治療法となる基盤技術になることを期待する。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む) (太字)

クラスター42 のエピトープ情報および VHH の配列情報

から物質特許と用途特許を取得予定である。

別紙

研究発表 (太字)

#### 研究開発代表者

高折 晃史

- 1) Iwamoto Y, Seki Y, Taya K, Tanaka M, Iriguchi S, Miyake Y, Nakayama EE, Miura T, Shioda T, Akari H, **Takaori-Kondo A**, Kaneko S. Generation of macrophages with altered viral sensitivity from genome-edited rhesus macaque iPSCs to model human disease. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021 Mar 17;21:262-273. doi: 10.1016/j.omtm.2021.03.008. eCollection 2021 Jun 11
- 2) Matsui H, Shirakawa K, Konishi Y, Hirabayashi S, Sarca AD, Fukuda H, Nomura R, Stanford E, Horisawa Y, Kazuma Y, Matsumoto T, Yamazaki H, Murakawa Y, Battivelli E, Verdin E, Koyanagi Y, **Takaori-Kondo A**. CAGE-seq reveals that HIV-1 latent infection does not trigger unique cellular responses in a Jurkat T cell model. *J Virol*. 2021 Jan 27;95(8):e02394-20. doi: 10.1128/JVI.02394-20. Online ahead of print. PMID: 33504604
- 3) Sarca AD, Sardo L, Fukuda H, Matsui H, Shirakawa K, Horikawa K, **Takaori-Kondo A**, Izumi T. FRET-Based Detection and Quantification of HIV-1 Virion Maturation. *Front Microbiol*. 2021 Mar 9;12:647452. doi: 10.3389/fmicb.2021.647452. eCollection 2021. PMID: 33767685

#### 研究開発分担者

白川 康太郎

- 1) Matsui H, **Shirakawa K**, Konishi Y, Hirabayashi S, Sarca AD, Fukuda H, Nomura R, Stanford E, Horisawa Y, Kazuma Y, Matsumoto T, Yamazaki H, Murakawa Y, Battivelli E, Verdin E, Koyanagi Y, Takaori-Kondo A. CAGE-seq reveals that HIV-1 latent infection does not trigger unique cellular responses in a Jurkat T cell model. *J Virol*. 2021 Jan 27;95(8):e02394-20. doi: 10.1128/JVI.02394-20. Online ahead of print. PMID: 33504604
- 2) Sarca AD, Sardo L, Fukuda H, Matsui H, **Shirakawa K**, Horikawa K, Takaori-Kondo A, Izumi T. FRET-Based Detection and Quantification of HIV-1 Virion Maturation. *Front Microbiol*. 2021 Mar 9;12:647452. doi: 10.3389/fmicb.2021.647452. eCollection 2021. PMID: 33767685

**研究課題名： HIV 感染症及びその併存疾患や関連医療費の実態把握のための研究**

課題番号：20HB1001

研究開発代表者：野田 龍也（奈良県立医科大学 公衆衛生学講座 准教授）

研究開発分担者：谷口 俊文（千葉大学・医学部附属病院 准教授）

研究開発分担者：佐藤 大介（千葉大学・医学部附属病院 特任准教授）

研究開発分担者：横幕 能行（名古屋医療センター 感染症内科、エイズ治療開発センター エイズ総合診療部長、エイズ治療開発センター センター長）

研究開発分担者：今橋 真弓（名古屋医療センター 臨床研究センター 感染・免疫研究部 感染症研究室 室長）

研究開発分担者：西岡 祐一（奈良県立医科大学 公衆衛生学講座 助教）

研究開発分担者：町田 宗仁（国立保健医療科学院 国際協力研究部 部長）

研究開発分担者：明神 大也（奈良県立医科大学 公衆衛生学講座 助教）

**1. 研究目的**

本研究の目的は、わが国の保険診療の全数（悉皆）データであるレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を活用し、HIV 感染症及びその併存疾患の「医療状況」と「医療費」の実態を把握することである。

今年度は、医療状況の把握として、従来行ってきた抗 HIV 薬を処方されている受診者数や新規処方開始者数、死亡数等の把握に加え、HIV 医療体制班（横幕班）との共同で、抗 HIV 薬処方の全国均てん化の程度を定量的に把握することを目指した。併存疾患としてはがんを対象とした。また、医療費の実態把握としては、分担研究である谷口・佐藤班にて、HIV 治療に関する前提をより精緻化した上での医療経済評価をさらに進めることを目的とした。

さらに、令和4年度後半の達成を目指す研究目的として、死亡者のNDB 個票データから HIV 感染者の死因を解明することを目指している。

**2. 研究方法**

本研究は、NDB を活用し、HIV 感染症及びその併存疾患の医療状況と医療費を全国悉皆的に分析する。今年度は3年間計画の3年目である。

（研究の準備状況と対象年・データ）

NDB の分析基盤は完成しており、今年度は新規に2019, 2020 年度の NDB データが追加され、2013~2020 年度までの8年分全国データを利用中である。

以下、令和4年度（最終年度）の研究方法を示す：

（1）HIV 感染症及びその併存疾患の医療状況【野田班】

HIV 感染症の主要な疫学指標（罹患、有病、死亡）について NDB を用いて全国の集計値を算出した。一部の指標に

ついては都道府県別・年齢階級別にも集計した。

また、HIV 感染症の併存疾患としてがんを対象とし、2013年4月1日~2021年3月31日の8年間にNDB 上で死亡が確認された抗 HIV 薬被処方者823人を対象に、死亡時のレセプトの主傷病病名にエイズ指標疾患としてのがん（非ホジキンリンパ腫、浸潤性子宮頸がん、カボジ肉腫）を選定。浸潤性子宮頸がんはレセプトに一致する病名がないため、子宮頸がんで代替が記載されていた患者について、死亡時の年齢の分布を示した。

（2）HIV 感染者の死因分析【横幕・今橋・谷口・野田】

抗 HIV 薬の治療を受ける中で2013~2020 年度に何らかの要因での死亡が確認された患者を対象に、性・年齢・死亡時のレセプトに付与されていた確定診断傷病名すべての情報を含む個票を取得し、HIV 医療に従事する医師の専門家意見を統合することにより、死亡時レセプトから各患者の死因を特定する作業を行っているところである。

（3）抗 HIV 薬処方の全国均てん化の定量的把握

【横幕・今橋・野田分担班】

2016~2020 年の10~12 月を対象期間とし、全国で処方された抗 HIV 薬の組み合わせ（レジメン）を対象として、年ごと・レジメンごとの被処方人数を NDB を用いて算出した（レジメンの「処方ランキング」を作成した）。各年の上位10 位までの処方（Top10 処方）を集計した。

次に、治療中（On treatment）患者全体に対する Top10 処方が行われた患者の割合（以下、Top10 処方患者割合）を都道府県別・年別に算出した。

（4）HIV 治療に関する医療経済評価分析

【谷口・佐藤分担班】

ART による3 剤併用療法から2 剤併用療法（DTG+3TC）へ

切り替えた場合の予算影響分析モデルを作成し、影響を検討した。分析モデルで検討した変数は 1) 治療開始時のアドヒアランス、2) 新規 HIV 患者数、3) 治療開始時の年齢分布、4) ウイルス抑制率、5) 各治療ラインに用いる HIV 治療薬、6) 治療開始時の CD4 数の 6 つである。ART により HIV ウイルスの抑制に成功した状態とウイルスが抑制できなかった状態の組み合わせを、初回治療とその後の治療ラインのそれぞれにおいて考慮した。ART のアドヒアランスは抗 HIV 治療の成否を分ける重要な因子であり、本分析モデルではアドヒアランス (良好/不良) によって ART の治療効果が異なると仮定した。3 剤併用療法のアバカビルにおいては心血管疾患のリスク因子であることが報告されているため、イベントとして心筋梗塞についても考慮した。(倫理面への配慮)

本研究では完全に匿名化された個票を用い、個人情報や動物愛護に関わる調査・実験は行わない。研究の遂行に当たっては、各種法令や「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」等の各種倫理指針の遵守に努める。また、厚生労働省保険局を始めとする関係各所の定めた規定・指針等を遵守し、必要な申請を行っている。なお、NDB の個票を用いた研究の実施に対して、奈良県立医科大学医の倫理委員会の承認 (受付番号 2142。2019 年 2 月) を得ている。

### 3. 研究結果

令和 4 年 9 月時点での成果を記載する。

#### (1) HIV 感染症及びその併存疾患の医療状況

NDB を用いて以下の患者数等を推計し、本研究成果は第 158 回及び 159 回のエイズ動向委員会で報告された：

#### 1. 抗 HIV 薬処方患者数 (現在継続的に投薬を受けている患者数) (年齢階級別) (都道府県別)

2020 年 12 月～2021 年 3 月の 4 ヶ月間で、継続的に抗 HIV 薬の処方を受けた HIV 感染者は、全国で 24631 人 (男性 22977 人、女性 1654 人) であった。年齢階級別では全体、性別ともに 45～49 歳が最多であり、都道府県別では東京都の 9708 人が最多、大阪府の 3057 人がそれに次いだ。

#### 2. 新規に投薬を開始された患者数 (2020 年) (都道府県別)

2020 年 1～12 月に、新規に抗 HIV 薬の処方が開始された新規患者は 1862 人であり、感染症法による届出数 1095 人に比べ、1.7 倍であった。都道府県別では東京都の 683 人が最多で、大阪府の 189 人が続いた。

#### 3. HIV 感染者+エイズ患者 (累積患者数)

2013 年 4 月～2020 年 12 月の 7 年 9 ヶ月間に抗 HIV 薬の処方を受けた累積患者数は合計で 31424 人となり、感染症法届出の累積患者数 32461 人に近い集計値であった。

### 4. HIV 感染者の死亡

2013～2020 年に抗 HIV 薬を処方された 31424 人を対象にした 2014～2020 年における各年の死亡数は 89～128 人の範囲であった。また、2014 年 1 月～12 月の 1 年間に抗 HIV 薬を処方されていた患者 (18173 名) を 6 年間追跡したところ、1 年ごとに 64～83 人が死亡しており、2020 年末における生存率 (=7 年生存率) は 97.3% であった。

#### 5. 死亡時レセプトにおけるエイズ指標疾患のがん

2013 年 4 月～2021 年 3 月の 8 年間に NDB 上で死亡が確認された抗 HIV 薬被処方者は 823 人であった。この 823 人のうち、死亡時のレセプトの主傷病病名にエイズ指標疾患としてのがん (非ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、浸潤性子宮頸がんの代替として子宮頸がん) が記載されていた患者を対象に、延べ人数と死亡時年齢の分布を求めたところ、非ホジキンリンパ腫が 32 名で最多であり、死亡時年齢は 25～79 歳に幅広く分布していた。子宮頸部の悪性腫瘍は 35～39 歳に限局して観察され、カポジ肉腫は 35～69 歳に分布していたが、いずれも 10 人未満であった。

#### (2) HIV 感染者の死因分析

NDB 公表審査前であるため、本発表時点では詳細をお示しできないが、例えば、ある患者の死亡月のレセプトに、主傷病：急性虫垂炎、副傷病：C 型慢性肝炎・非ホジキンリンパ腫・不眠症とあった場合、HIV 治療に従事する医師の専門家意見として「非ホジキンリンパ腫」を死因として抽出するといった作業を前述の 823 人を対象に行い、HIV 感染者の死因の内訳を年度内に示せる状態となった。

#### (3) 抗 HIV 薬処方の全国均てん化の定量的把握

2019 年以降、複数の薬剤を組み合わせた合剤 (Single Tablet Regimen, 以下 STR) が Top10 処方に占める割合が増えていた。全国・通年の検討から、Top10 処方患者割合が 82% 以上に達している都道府県を、抗 HIV 薬処方の均てん化が一定程度達成されている地域としたところ、地域別の経年変化分析により、2019 年以降は Top10 処方患者割合が 82% 以上を超えている都道府県が増加していた。

#### (4) HIV 治療に関する医療経済評価分析

3 剤併用療法の費用 (生涯) は、2 剤併用と比べて 13,852,023 円の増分費用となったが、効果 (生存率) については、ほぼ同等 (-0.032 年) の結果となった。費用の内訳は、3 剤/2 剤併用療法のいずれも 2 次治療の薬剤費が最多であった。

### 4. 考察

#### (1) HIV 感染症及びその併存疾患の医療状況

HIV 感染症についての NDB 集計は 6 年目を迎え、集計設計や結果算出から不安定要素が少なくなりつつある。新規

に投薬を開始された患者数は NDB による集計値が感染症法に基づく報告と大きくは乖離しておらず、感染症法の報告値に一定の信頼性がある。現在継続的に投薬を受けている全国患者数は、事実上 NDB による算出しか存在せず、HIV 医療の基礎的な統計のひとつとなっている。

HIV/AIDS 患者の死亡については、同期間における人口動態統計における「死因：ヒト免疫不全ウイルス[HIV]病」の死亡者数よりも多い。これは、NDB 集計が「HIV 感染症を有しているヒトの死亡」（HIV 感染症以外で死亡した場合を含む。）のに対し、人口動態統計は HIV 感染症を主たる死因として死亡した患者を主な対象としているという違いによるが、NDB は主死因でない死亡も把握できる強みがある。2014 年に抗 HIV 薬を処方されていた患者の死亡追跡では、2020 年度末での累積死亡率が 2.72%となっており、我が国における HIV 感染者の長期生存がうかがえる結果となった。

#### 5. 死亡時レセプトにおけるエイズ指標疾患のがん

レセプトデータは死因の把握が困難であるとの評価が一般的であるが、本研究では、死亡者の個票データを抽出して専門家意見の統合で死因を特定する手法で困難を乗り越えつつある点が研究の新規性である。研究の進展により、HIV 感染者の死亡前後の医療状況をレセプトデータで解明できる段階が近づいてきたと言える。

##### （2）HIV 感染者の死因分析

HIV 感染者の死因分析について、単施設や小規模の分析事例はあるが、国全体の悉皆的なデータによる分析は我が国では初であり、世界的にも類例に乏しい。我が国で考える最大規模での死因分析により、HIV 感染者の死因についての最新の知見を提供することが期待できる。

##### （3）抗 HIV 薬処方全国均てん化の定量的把握

抗 HIV 薬処方の全国均てん化の定量的把握では、STR が Top10 処方に入る時期と、Top10 処方患者割合が上位の都道府県が増加する時期が重なっており、STR の発売により治療内容の集約化が促進されたことが示唆された。また、各都道府県における Top10 処方患者割合は最低でも 60%を超えており、日本全体で HIV 治療の均てん化が進んでいることが定量的に示された。

##### （4）HIV 治療に関する医療経済評価分析

2 剤併用療法と 3 剤併用療法とで、生存年数を変えることなく、生涯費用を縮減できる可能性が示唆された。先行研究レビューでは、HIV 治療薬の 2 剤併用療法と 3 剤併用療法を比較した GEMINI 試験で、両群の治療効果は同等（非劣性）だが、CD4 細胞が 200/μL 以下の患者を対象としたサブ解析においては、2 剤併用療法の方が治療効果は低い別紙

ことが報告されている。分析結果の解釈にあたっては、アバカビルが心血管疾患のリスク因子であるために 3 剤併用療法を積極的に使用する医師もいることや、3 剤併用療法が B 型肝炎の予防効果もあり B 型肝炎ワクチンが定期接種対象にはなっていない時期があったために、2 剤併用療法が普及していない背景を考慮する必要がある。また、わが国の場合、保健所や無料検査で HIV 感染が発覚し病院に受診する例が多いが、新型コロナウイルス感染症の影響により、早期発見ができず、発見時にはエイズが進行している可能性が指摘されている。分析モデルでは感度分析を用いる方法について引き続き検討する必要がある。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

研究は計画通りか予定を超えて達成されている。HIV 感染者の医療状況について、NDB を用いて様々な指標を把握する技術が確立され、第 153 回～第 159 回のエイズ動向委員会に資料を提供している。レセプト個票を用いた死因分析は斬新かつ悉皆に近い調査であり、今後の進展が強く期待できる。抗 HIV 薬の全国均てん化把握（Top10 処方患者割合）は我が国の HIV 診療を定量的に示した大規模データであり、論文作成中である。医療費分析についても、Budget Impact Analysis により、3 剤から 2 剤への切り替えが生命予後に影響せず医療費を下げるというきわめて重要な知見がもたらされた。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

悉皆性の高い世界最大級のヘルスデータベースを用いて、HIV 感染症の医療受療状況を明らかにする研究であり、学術的な意義は大きいと考える。また、当研究班の成果は、厚労省を通じて UNAIDS への報告に生かされる予定であり、継続的な国際貢献が期待される研究である。

### 3) 今後の展望について

個票データを用いた死因分析やその他の分析を完成させ、最終年度の研究班としての責務を全うする。

## 6. 結論

わが国の保険診療の全数（悉皆）調査であるレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を活用し、HIV 感染症及びその併存疾患の「医療状況」と「医療費」の実態把握を多様な手法で分析した。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし。

## 研究発表

### 研究開発代表者

野田 龍也

- 1) Tatsuya Noda, Yasuyuki Okumura, Keiko Kan-o, Toshibumi Taniguchi, Sadao Suzuki, Tomoaki Imamura. Age-specific mortality associated with COVID-19 and seasonal influenza in Japan: using multiple population-based databases. *Annals of Clinical Epidemiology*. 2022 Aug; in press.
- 2) Toshihiro Yamaguchi, Masao Iwagami, Chieko Ishiguro, Daisuke Fujii, Norihisa Yamamoto, Manabu Narisawa, Takashi Tsuboi, Hikari Umeda, Natsumi Kinoshita, Toyotaka Iguchi, Tatsuya Noda, Shinya Tsuruta, Akira Oka, Tomohiro Morio, Kiyohito Nakai, Shuichiro Hayashi. Safety monitoring of COVID-19 vaccines in Japan. *Health Policy*.in 2022 Mar; 23:100442.
- 3) Seitaro Suzuki, Tatsuya Noda, Yuichi Nishioka, Tomoya Myojin, Shinichiro Kubo, Tomoaki Imamura, Hideyuki Kamijo, Naoki Sugihara, Evaluation of Public Health Expenditure by Number of Teeth among Outpatients with Diabetes Mellitus, *The Bulletin of Tokyo Dental College*, 2021 Mar;62(1):55-60,2021.
- 4) Shingo Yoshihara, Hayato Yamana, Manabu Akahane, Miwa Kishimoto, Yuichi Nishioka, Tatsuya Noda, Hiroki Matsui, Kiyohide Fushimi, Hideo Yasunaga, Kei Kasahara, Tomoaki Imamura, Association between prophylactic antibiotic use for transarterial chemoembolization and occurrence of liver abscess: a retrospective cohort study, *Clinical Microbiology and Infection*, 2021 Jan;27(10):1514.e5-1514.e10.

### 研究開発分担者

横幕 能行

- 1) Urata N, Watanabe T, Hirashima N, Yokomaku Y, Imamura J, Iwatani Y, Shimada M, Tanaka Y. Cytokines and Chemokines Involved in Hepatitis B Surface Antigen Loss in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis B Virus Coinfected Patients. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(4).
- 2) Kasahara T, Imahashi M, Hashiba C, Mori M, Kogure A, Yokomaku Y, Hashimoto N, Iwatani Y, Hasegawa Y. Retrospective Analysis of the Efficacy of Early Antiretroviral Therapy in HIV-1-Infected Patients Coinfected with *Pneumocystis jirovecii*. *AIDS research and human retroviruses*. 2021;37(10):754-60.
- 3) Imahashi M, Ode H, Kobayashi A, Nemoto M, Matsuda M, Hashiba C, Hamano A, Nakata Y, Mori M, Seko K, Nakahata M, Kogure A, Tanaka Y, Sugiura W, Yokomaku Y, Iwatani Y. Impact of long-term antiretroviral therapy on gut and oral microbiotas in HIV-1-infected patients. *Scientific reports*. 2021;11(1):960.

今橋 真弓

- 1) Kasahara T, Imahashi M, Hashiba C, Mori M, Kogure A, Yokomaku Y, Hashimoto N, Iwatani Y, Hasegawa Y. Retrospective Analysis of the Efficacy of Early Antiretroviral Therapy in HIV-1-Infected Patients Coinfected with *Pneumocystis jirovecii*. *AIDS research and human retroviruses*. 2021;37(10):754-60.
- 2) Imahashi M, Ode H, Kobayashi A, Nemoto M, Matsuda M, Hashiba C, Hamano A, Nakata Y, Mori M, Seko K, Nakahata M, Kogure A, Tanaka Y, Sugiura W, Yokomaku Y, Iwatani Y. Impact of long-term antiretroviral therapy on gut and oral microbiotas in HIV-1-infected patients. *Scientific reports*. 2021;11(1):960.
- 3) Hashiba C, Imahashi M, Imamura J, Nakahata M, Kogure A, Takahashi H, Yokomaku Y. Factors Associated with Attrition: Analysis of an HIV Clinic in Japan. *Journal of immigrant and minority health*. 2021;23(2):250-6.

## 令和4年度 厚生労働省 エイズ対策政策研究事業『研究成果概要』

### 研究課題名：日本における HIV 感染症の発生動向に関する研究

課題番号：20HB1002

研究代表者：松岡 佐織（国立感染症研究所 エイズ研究センター 主任研究官）

研究分担者：砂川 富正（国立感染症研究所 実地疫学研究センター センター長）、長島 真美（東京都健康安全研究センター 微生物部 ウイルス科長）、西浦 博（京都大学大学院 医学研究科 教授）、松山 亮太（酪農学園大学 獣医学類、助教）、櫻木 淳一（神奈川県衛生研究所 微生物部 部長）

研究協力者：城所 敏英（東京都福祉保健局 新宿東口検査相談室 室長）、森 治代（大阪府健康基盤研究所 微生物部 ウイルス課長）、中村 麻子（福岡県環境保健研究所 ウイルス課 主任研究員）

#### 1. 研究目的

日本国内における HIV 感染拡大抑制に向け、精度の高い HIV 発生動向の把握が重要である。WHO は HIV 感染後の早期診断・早期治療を推進し、その数値目標としてケアスケードに基づく 90-90-90 (95-95-95) 戦略を発表した。これは、HIV 陽性者（未診断者を含む）が診断を受け自らの感染の事実を知り（診断率）、診断者の治療率（治療率）、治療者のウイルス複製抑制を達成率（治療成功率）のすべてを 90%に達成し、集団における感染拡大防止に結びつけることを目標としている。現在はこの日本のエイズ発生動向調査では新規報告数の約 3 割がエイズ発症により見出されており、上記 3 項目のうち特に診断率が目標値に達していない可能性が高い。診断率の把握のためは精度の高い HIV 感染者数の推定が極めて重要である。現在、国際的には WHO 主導のもと HIV 感染者数の推定法に関するガイドラインの整備が進んでおり、診断時の特定の抗 HIV 抗体結合力または CD4 数のバイオマーカーを指標に組み込んだ方法論等が主に推奨されている。我々は先行研究（厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業）において新規 HIV 診断者にしめる早期診断者割合の把握に向けた地域別血清学的調査を実施する連携体制を構築し、この早期診断率を指標に我が国において診断率が 90%に達していないことを示した。この報告はバイオマーカーを指標とした国内初の HIV 感染者数の推定値である。その一方で、血清学的地域が実施不可能な地域の推定値に課題が残っている。本研究ではこの高い独創性を維持・活用し、血清学的調査を基盤とした早期診断率の評価を継続するとともに、2019 年から報告が開始された診断時 CD4 数を活用し、更に精度の高い国内 HIV 感染者省の発生動向を目指した。

#### 2. 研究方法

- (1) 大都市圏における早期診断率の推定

WHO/UNAIDS にて方法論の標準化に関する検討が進み、かつ National Surveillance への導入が始まっている HIV Incidence assay を活用し、東京都、大阪府、福岡県において血清学的調査を実施し、新規 HIV 診断者にしめる早期診断者率の解析を推進した。血清学的調査は地方衛生研究所にご協力いただき（東京都健康安全研究センター、独立行政法人大阪健康安全研究所、福岡県環境保健研究所、福岡市環境保健研究所）、各自治体が実施する HIV 行政検査にて 2006 年以降に HIV 陽性が同定された全検体を解析対象とし、Sedia HIV-1 Limiting Antigen Avidity EIA を用いて HIV 感染後半年以内と推定される検体数の割合を調査した。

（倫理面への配慮）

血清学的調査の実施に際し国立感染症研究所、および実験の実施に関与する各機関の倫理委員会の承認を得た。

（2）診断時 CD 数の把握、および情報収集体制の強化に対する研究

2019 年よりエイズ動向調査の調査項目として追加された診断時 CD 数について、2021 年 3 月 31 日時点の NESID (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases) に報告され、集計・公開されている情報を基にその属性を解析した。NESID データの閲覧に関しては NESID 管理規約に従った。また保健所等の HIV 行政検査等で診断・報告され、診断時 CD4 数が未登録であった機関に対しては東京都医師会、東京都福祉保健局の全面的にご協力いただき、診断時の情報（診断後のウイルス量、過去の検査歴、ART 歴等）として収集した。

#### 3. 研究結果

2006 年以降の大都市圏における早期診断率の把握に向け、血清学的解析を推進した。現時点で東京都、大阪府、福岡県における 2021 年までの新規 HIV 陽性者血液の解析が概ね終了した。各自治体において行政検査で HIV 感染が

判明した新規陽性者に占める感染後半年以内と推定される早期診断者の割合は、2005年以前は東京都約40%、大阪府約25%、福岡県20%と新規HIV陽性数に関係なく概ね一定であったのに対し、2018年以降は特に東京都においては顕著に低下した。

続いて報告数が多い大都市において血清学的手法により評価した早期診断率を、報告数の少ない地方の早期診断率の推定に結び付けるため、診断時CD4数の関連分析を行った。東京都内保健所等の行政検査にてHIV感染が判明し、血清学的データおよび診断時の情報（ウイルス量、過去の検査歴、ART歴等）が十分に得られている症例のうち、早期診断者割合とCD4分布の間に相関性が認められた。また保健所等からの報告例と医療機関報告例の診断時CD4数の分布において、有意な差は認められなかった。さらに診断時CD4数の分布を東京都と東京都以外の2群で比較したところ、その分布に有意差が認められた。詳細な数値は研究成果発表会にて報告する。

#### 4. 考察

2020年エイズ動向委員会に報告された新規HIV感染者/AIDS患者数は2019年と比較して大きく減少した。これは日本国内で新型コロナウイルス(COVID-19)の蔓延により、医療機関、行政検査へのアクセスの悪さに起因し、検査総数、診断数が減少した可能性が指摘されている。検査の機会(数)を増やすことは早期診断に非常に有用であり、重要な因子であることは疑う余地がない。その一方で検査体制が一定程度維持されていた場合、新たにHIVを診断される人(報告数)が必ずしも減少するとは限らず、検査総数の減少が報告数に与える影響は限定的である可能性も否定できない。海外でも同様の議論が起きている。しかしながら現時点では日本国内の新規診断数の低下に結びつく要因にいずれの可能性が大きいのか議論するのに十分な科学的根拠は提示されていない。我々は本研究において、COVID流行以後東京都において検査実施するは減少した一方で陽性率が増加したこと、血清学的調査の実施により新規診断者に占める早期診断者割合が低下したこと等を示した。このように詳細な国内HIV発生動向分析に向け、地域性に考慮したコホート調査を実施し、分析結果を長期的に集積していくことが重要であろう。

2019年よりエイズ発生動向調査にて診断時CD4数の集

計が開始された。HIV感染者の診断時CD4数を集団レベルで把握することは公衆衛生上非常に重要な有用である。その一方で、感染者個人の生体内でCD4値が年単位で緩やかに減少することから、集団における診断時CD4値の変動もHIV感染伝播状況、早期診断率の経年変動に対し緩やかに変動する指標であると考えられる。それ故、本研究で実施しているHIV Incidence assayなど感染直後の宿主の免疫反応を直接し短期的な流行状況を鋭敏に反映しうる指標と組み合わせて早期診断率を評価することで、より精度の高い発生動向分析に結び付くことが期待される。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

概ね計画どおりに実施した

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究の推進により、日本国内HIVケアカスケードの評価、SDG3等の保健行政の基盤データとして活用されることが期待される。今年度は本研究班で得られた成果をエイズ発生動向委員会に報告するとともに、他の研究班(厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業、また地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業)に研究成果を共有するとともに、国際発信可能なデータの創出に向け協議した。

##### 3) 今後の展望について

まもなく2021年エイズ発生動向調査報告数(確定値)が集計され、報告される。これを踏まえまずHIV検査におけるCOVIDの影響を評価をまとめる。その結果を踏まえ国内HIV感染者数の推定・修正に結びつける。

#### 6. 結論

より精度の高い日本国内HIV感染者数の推定に向け、①血清学調査に基づく早期診断率の評価、②早期診断率と診断時CD4値の分布の相関解析、③地方における早期診断率の推定を柱とし、研究を推進した。最終年度は都市部の早期診断率及び診断時CD4値の関連解析の結果を集約し、③の地方における早期診断率の推定を実施するとともに、研究終了時までには日本国内のHIV感染者推計を提示する。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

該当なし

## 研究発表

### 研究代表者

松岡佐織

(原著論文による発表)

1. Hau TTT, Nishizawa M, Harada S, Phan MH, Kanno Y, Numra T, Matsuoka S, Kawana-Tachikawa A, Hall WW, Matano T, Nguyen LAT, Yamamoto H. Association of envelope-specific B-cell differentiation and viral selective pressure signatures in HIV-1 CRF01\_AE infection. *AIDS*. 2022. 36(12), 1629-1641.
2. Matsuoka S., Adusei-Poku MA, Abana CZ, Duker EC, Bonney EY, Ofori SB., Parbie PB, Okazaki M, Kawana-Tachikawa A., Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Assessment of the proportion of recent HIV-1 infections in newly-diagnosed cases in Ghana. 2022. *Jap. J Infect. Dis.*
3. Nomura Y, Matsuoka S, Okazaki M, Kuwata T, Matano T, Ishii H. Neutralizing antibody induction associated with a Germline immunoglobulin gene polymorphism in Neutralization-resistant SIVsmE543-3 Infection. *MDPI Viruses*. 2021.
4. Matsuoka S, Kuwata T, Ishii H, Sekizuka T, Kuroda K, Sano M, Okazaki M, Yamamoto H, Shimizu M, Matsushita M, Seki Y, Saito A, Sakawaki H, Hirsch V, Miura T, Akari H, and Matano T. A potent anti-simian immunodeficiency virus neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in rhesus macaques. *Journal of Virology*, 2021.
5. 松岡佐織. エイズ発生動向調査に報告された診断時 CD4 値の分析. 病原微生物検出情報 (IASR) . 2022. 印刷中.
6. 松岡佐織. 2020 年の日本国内 HIV 発生動向. 病原微生物検出情報 (IASR) . 2021. 42 : 216.

### 研究分担者

砂川富正

(原著論文による発表)

1. Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K, Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study. *J Epidemiol*. 2021. In press.
2. Kanai M, Arima Y, Shimada T, Hori N, Yamagishi T, Sunagawa T, Tada Y, Takahashi T, Ohnishi M, Matsui T, Oishi K. Increase in congenital syphilis cases and challenges in prevention in Japan, 2016-2017. *Sex Health*. 2021. (2):197-199.

長島 真美

(原著論文による発表)

1. Yamamoto K, Nagashima M, Yoshida I, Sadamasu K, Kurokawa M, Nagashima M, Kinoshita N, Maeda K, Takasaki J, Teruya K, Ohmagari N. Does the SARS-CoV-2 rapid antigen test result correlate with the viral culture result? *J Infect Chemother*. 2021. 8:1273-127.
2. Ishii Y, Aoki K, Oda M, Ichikawa M, Moriuchi R, Konishi H, Nagashima M, Sadamasu K, Sugishita Y. A study of quality assessment in SARS-CoV-2 pathogen nucleic acid amplification tests performance; from the results of external quality assessment survey of clinical laboratories in the Tokyo Metropolitan Government external quality assessment program in 2020. *J Infect Chemother*..

西浦 博

(原著論文による発表)

1. Saito R, Imamura A, Nishiura H. Assessing countermeasures during a hepatitis A virus outbreak among men who have sex with men. *Theor Biol Med Model.* 2021.18(1):19.
2. Yoneoka D, Tanoue Y, Kawashima T, Nomura S, Shi S, Eguchi A, Ejima K, Taniguchi T, Sakamoto H, Kunishima H, Gilmour S, Nishiura H, Miyata H. Large-scale epidemiological monitoring of the COVID-19 epidemic in Tokyo. *Lancet Reg Health West Pac.* 2020. 100016.
3. Nakajo K, Nishiura H. Assessing Interventions against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Osaka, Japan: A Modeling Study. *J Clin Med.* 2021. 10(6):1256.
4. Yoneoka D, Shi S, Nomura S, Tanoue Y, Kawashima T, Eguchi A, Matsuura K, Makiyama K, Uryu S, Ejima K, Sakamoto H, Taniguchi T, Kunishima H, Gilmour S, Nishiura H, Miyata H. Assessing the regional impact of Japan's COVID-19 state of emergency declaration: a population-level observational study using social networking services. *BMJ Open.* 2021. 11(2):e042002.

松山亮太

(原著論文による発表)

1. Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K, Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study. *J Epidemiol.* 2021.

櫻木淳一

(原著論文による発表)

1. Hishiki T, Usui K, An T, Suzuki R, Sakuragi JI, Tanaka Y, Matsuki Y, Kawai J, Kogo Y, Hayashizaki Y, Takasaki T. Isolation of SARS-CoV-2 from COVID-19 patients and an asymptomatic individual. *Jpn J Infect Dis.* 2021. In press.
2. Sakuragi S, Kotani O, Yokoyama M, Shioda T, Sato H, Sakuragi JI. Identification of a Novel Cis-Acting Regulator of HIV-1 Genome Packaging. *Int J Mol Sci.* 2021. ;22(7):3435
7. 佐野貴子 近藤真規子 櫻木淳一、中澤よう子. 神奈川県および全国の HIV 検査動向と COVID-19 パンデミックの影響について. *病原微生物検出情報 (IASR)* . 2021. 42 : 216-218.

研究開発課題名：健診施設を活用した HIV 検査体制を構築し検査機会の拡大と知識の普及に挑む研究

課題番号：20HB1003

研究代表者：川畑 拓也（地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 総括研究員）

研究分担者：本村 和嗣（地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 公衆衛生部長・感染症情報センター長）、森 治代（地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課長）、阪野 文哉（地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 研究員）、駒野 淳（大阪医科薬科大学 教授）、渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター HIV 感染制御研究室長）、大森 亮介（北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 准教授）

## 1. 研究目的

日本では症状が出て初めて感染が判明する新規 HIV 症例が新規報告数の約 30%を占めるが、このことは現在の HIV 対策の軸である保健所・特設検査場における HIV 検査の限界を示しており、新しい検査機会の創出と普及が必要である。また、日本において WHO の提唱するケアカスケードを実現するために既感染者の診断率上昇を達成するには、今よりもはるかにアクセスしやすい HIV 検査環境を構築しなければならない。一方、HIV 検査の利用者を増加させるには、早期検査のメリットを国民に理解してもらう事が重要であるが、HIV 感染症・エイズに関するいくつかのアンケート調査結果が示すように、いまだに国民の多くが HIV 感染症を「死に至る病」と考えており、HIV 早期発見・早期治療のメリットの情報が普及しているとは言いがたい。よって、健康診断の機会において HIV 検査を提供し、同時に HIV 感染症・エイズの最新情報を啓発・普及させる方法を検討する必要性は高い。

本研究では、健診施設において実施される就労者の職域健診等の機会を活用することで、雇用者に結果を知られることなく HIV 検査を受けられる体制を構築し、加えて健診受診者に HIV 感染症・エイズの最新情報を提供し、知識の習得と検査意欲の向上を図る手法を検討し、その費用対効果について検証を行うことを目的とする。

## 2. 研究方法

(1)協力健診施設における無料 HIV 検査・梅毒検査提供の実践：那覇市医師会生活習慣病検診センター（以下、協力健診施設）において、健康診断の機会を利用した無料 HIV・梅毒検査を提供する。健診受診予定者へ発送される健康診断の問診票に、無料 HIV・梅毒検査の案内パンフレットを同封し、検査の提供について周知する。パンフレットには、HIV・梅毒検査の説明や申込み方法のほかに、HIV 感染症・エイズの印象を改善するための治療の最新情報と、受検したことや結果が秘匿されることを明記する。検査結果の返却は、2 種類の検査結果の両方が陰性の場合、検査申込時に本人が申告した住所に親展の圧着ハガキで郵送し、どちらかが陽性の場合、申込時に本人が申告した電話番号に連絡し、健診施設を訪れるよう促す。来所時は、医師が

面談し結果通知を行う。HIV スクリーニング検査が陽性の場合、研究協力を得た、当該地域の保健所に HIV 確認検査を受けに行くよう促す。梅毒抗体陽性の場合、治療を行っている地域の診療所を紹介する。

(2)ゲイ男性向け HIV 検査の提供：健診施設全体へ HIV 検査を普及させた場合の HIV 検査の陽性率を推定する資料を得る目的で、クリニックを窓口としたゲイ男性向け HIV 検査を提供し、ゲイ男性の HIV 陽性率を検討した。

(3)健診施設における無料 HIV・梅毒検査利用者集団の HIV 感染リスク評価：過去に実施したアンケート調査より、協力健診施設における HIV 検査受検者の HIV 感染リスクを検討し、さらにゲイ向け HIV 検査受検者に対して実施した同様のアンケート調査の結果と比較することで、健診施設における HIV 検査受検者の相対的な HIV 感染リスクを推定した。

(4)HIV 知識習得資材と習得度を測るアンケート調査の質問文の検討：健診施設において平成 30 年度～令和 2 年度に実施した HIV 知識習得の評価アンケート調査より、介入前後において知識習得度に顕著な差は見られなかった。この原因には、1)本研究以外の介入により対象者が知識を習得した、2)アンケート調査の設問が知識習得を測りにくいものであった、3)知識習得のための資材が知識習得を促しにくいものであった、可能性が挙げられる。そこで設問と資材の文言を再検討し潜在的な問題点を抽出し、健診受診者に向けてより適切な表現・文言へと改訂した。

(5)梅毒トレポネーマ亜種エンデミカムの症例シリーズにおける検討：これまで十分に検討・報告されてこなかったベジエル非流行地における TEN(*Treponema pallidum* subsp. *endemicum*)感染症の臨床像について、我々が *Emerging Infectious Diseases* 誌(PMID: 31310214)に報告した 5 例について詳細な解析を実施した。また、既報の臨床情報と比較するために、ベジエル非流行地における TEN 感染症報告例文献の系統的レビュー(Systematic review)を実施した。文献検索は Pubmed データベースと Web of Science データベースを用い、検索式

「"bejel"OR"endemic syphilis"OR"*Treponema pallidum* subsp. *endemicum*"」により行い、1970 年以降の文献を対象とした。

(倫理面への配慮)

各種ガイドラインを遵守し、高い匿名性と倫理性を担保しながら、被検者、HIV陽性者の人権に最大限配慮して研究を遂行する。本研究は地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 倫理審査委員会の承認を得て実施した(申請番号: 0810-05-4、1802-06、1802-07、1812-10)。

### 3. 研究結果

(1)協力健診施設における無料 HIV 検査・梅毒検査提供の実践: 令和3年8月2日から HIV・梅毒検査の案内パンフレットの同封を開始し、翌年1月19日までに8,094部を発送した。令和3年8月から翌年2月末までの間に、協力健診施設の受診者の総数は11,603名で、うち750名(検査案内受領者の9.3%)が HIV・梅毒検査を受検した。HIVスクリーニング検査陽性者はなく、梅毒抗体陽性者は9名(1.2%)であった。

(2)ゲイ男性向け HIV 検査の提供: 大阪府内と兵庫県阪神地域の計3クリニックの協力の下、大阪府、ふれんどりー KOBE、MASH 大阪との協働で、ゲイ男性向け HIV/STI 検査を令和3年8月23日から9月30日までと、11月15日から12月18日までの2期実施した。検査項目は HIV 抗原抗体スクリーニング検査、梅毒抗体(TPHA、RPR)定量検査、B型肝炎抗原検査、C型肝炎抗体検査、クラミジア遺伝子検査(尿からの核酸増幅検査)とした。期間中128名が受検し、HIV陽性者は2名(新規診断1名、治療中1名)で陽性率は1.6%、梅毒陽性者は34名(陽性率26.6%)であった。受検者122名からアンケートを回収し、次項に利用した。

(3)健診施設における無料 HIV・梅毒検査利用者集団の HIV 感染リスク評価: 健診施設における HIV 検査利用者と、ゲイ向け HIV 検査受検者の感染リスクを比較・評価するために、健診施設利用者(令和元年度に実施したアンケート調査結果(男性90名、女性100名。男性のみ使用))と、ゲイ向け HIV 検査受検者に令和2年度と令和3年度に実施したアンケート調査結果(それぞれ222名と122名)を利用した。両アンケートより HIV 感染リスクの推計に利用できる設問の回答を抽出し、両者を年齢群別(20代、30代、40代、50代、60歳以上)に統計学的に比較・解析した。回答の比較の差の有意性をフィッシャーの正確確率検定により検定し、p値が0.05を下回った場合に有意な差があるとした。受検動機の高リスク行動について全年齢群において、健診施設利用者とゲイ向け検査受検者に有意な差が認められた。健診施設利用者の20代、30代、50代では、受検動機となる高リスク行動がない場合が一番多く、40代、60歳以上では女性との性行為が一番多かった。ゲイ向け検査受検者の高リスク行動は男性との性行為であった。また、過去の HIV 検査の受検回数について全年齢群において、健診施設利用者とゲイ向け検査受検者に有意な差が認められた。HIV 検査の受検場所について有意な差は認められず、保健所が一番多かった。

(4)HIV 知識習得資材による習得度を測るアンケート調査の質問文の検討と HIV 知識習得資材自身の改善: 1)我々

が知識習得度を測るアンケートに利用した内閣府作成の世論調査は、HIV 感染症・エイズに関連する知識の有無を測るためのアンケートであったものの、我々が実施する「教材による知識普及」という形式では HIV 知識の習得度を測りにくい内容であった可能性があるため、アンケートの文言を抜本的に見直した。2)本研究の知識習得以外の機会に HIV の知識を習得してしまった事により今回の提供資材による効果が観察しにくくなったことが考えられたため、意図的に誤った高度な選択肢を入れることにした。3)健診の問診票に同封した HIV 検査案内パンフレット兼知識習得資材の内容をふまえた質問事項に加え、検査案内を読んだかどうかを判定しやすくする工夫、例えば検査案内パンフレット表紙の縮刷をアンケートに掲示し、見覚えがあるか尋ねることにした。4)修正したアンケート用紙によって知識習得をより正確に測れる様にするため、検査案内パンフレットについても改善を行った。

(5)梅毒トレポネーマ亜種エンデミカムの症例シリーズにおける検討: 対象となった5症例はいずれも20~40歳のMSMであり、6ヶ月以内に性交渉歴があった。1例で HIV 感染が認められた。1例は国外渡航歴がなく、他の4例は渡航歴未聴取であった。5例のうち3例は初期診断が1期梅毒、2例は2期梅毒であった。1期梅毒と診断された3例では生殖器に皮膚・粘膜病変を認め、2期梅毒と診断された2例のうち1例は性病変、多領域(鼻、性器・肛門周囲)にまたがる皮膚の肉芽腫病変および両手掌の非搔痒皮疹を、もう1例では、両側扁桃腫大と頸部リンパ節腫脹およびばら疹を主徴候とした。検査所見については、1期梅毒と診断された3例はいずれも初診時の RPR 検査が陰性であり、そのうち2例では初診時の TPLA も陰性であった。2期梅毒と診断された2例では、初診時の RPR・TPLA がいずれも陽性であった。TEN が検出された病変部位は、性病変のスワブ(4例)、咽頭スワブおよび頸部リンパ節生検検体(1例)であった。治療に関しては全例でアモキシシリン内服治療が行われ、4例は単剤を1500mg/日、1例は3000mg/日でプロベネシドを併用していた。治療期間は1~4週間であった。1例において皮疹のためアモキシシリンを中止しドキシサイクリンに切り替えていた。いずれの症例においても臨床所見の改善と RPR の低下により治療成功が確認された。治療に関連する TEN 株の微生物学的特徴として、全ての株においてマクロライド耐性関連変異(23S rRNA A2058G 変異)が認められた。

文献の系統的レビューの結果、6論文21症例が解析対象となったが、症例は、遺伝子学的な TEN の同定によらない臨床診断例と、遺伝子学的に同定された TEN 診断例の大きく2つに分かれた。遺伝子学的同定例は今回報告した5例を含んだ12例が報告されており、日本以外はフランス1例、キューバ6例であった。これら12例の臨床像の特徴は、全例男性で、うち9例(75%)がMSM、5例(42%)で HIV 感染が認められ、10例(83%)で性病変を認めていた。23S rRNA 遺伝子の塩基配列が判明している11株のうち日本の5株(45%)でマクロライド耐性関連変異(A2058G)が検出され、キューバの6株はいずれもマクロ

ライド耐性関連変異は検出されていなかった。

#### 4. 考察

(1)協力健診施設における無料 HIV 検査・梅毒検査提供の実践: 協力健診施設において受診者に7ヶ月間検査を提供したところ、750名の利用があり、これは沖縄県内の保健所のコロナ流行前の年間平均受検者数の34.1%に相当していた。また保健所では令和3年に60名しか受検してなかったが、協力健診施設では同期間で約5倍の311名が受検していた。以上より健診施設で提供する無料 HIV 検査は、コロナ禍でも有望である事が示唆された。

(2)ゲイ男性向け HIV 検査の提供: クリニックを窓口としたゲイ男性向け HIV 検査の陽性率は1.6%(昨年度1.3%)であり、一方、健診施設における HIV 検査では、3年間で2.6%と推定され(3年間の受検者3853名中の陽性者3名、HIV 検査受検者のアンケート調査より男性受検者の約7.8%、総受検者の約3.7%がMSM)、ゲイ向け HIV 検査における陽性率と、それほど大きな差は無かった。推計に利用したゲイ男性は大阪府、健診受診者は沖縄県と、地域の違う異なる母集団であるため、HIV 感染率の地域差は考慮できていないが、健診施設における HIV 検査の提供においても、クリニックにおける HIV 検査と同様に、個別施策層の利用割合に応じた陽性率で、HIV 陽性者の診断が可能であることが示唆された。

(3)健診施設における無料 HIV・梅毒検査利用者集団の HIV 感染リスク評価: 受検動機となるハイリスク行動について、健診施設利用者でゲイ向け検査受検者(以下、ゲイ男性)との差の要因は、健診施設利用者においてはハイリスク行動が伴わない回答者が多かったことに対し、ゲイ男性では女性との性行為が2番目に多かった事によるが、この結果は、ゲイ男性のほうが女性との性行為を通したハイリスク行動を取っている、もしくは、ゲイ男性のほうが女性との性行為についてのリスクを自覚しているからと考えられる。これまでに受けた HIV 検査の回数の健診施設利用者でゲイ男性との差については、ゲイ男性のほうがハイリスク行動を取っている為に頻繁に受検している、もしくは、ゲイ男性のほうがリスクを自覚しているからと考えられた。

(4)HIV 知識習得資材による習得度を測るアンケート調査の質問文の検討と HIV 知識習得資材自身の改善: 我々がアンケートの文言のあり方を見過ごしてしまった原因は、内閣府のアンケート調査結果をベースラインとして比較することで知識の普及度を測ることができると考えたことであった。しかし、啓発による知識普及の効果を推定するためには必ずしも内閣府と同一である必要はなかった。

(5)梅毒トレポネーマ亜種エンデミカムの症例シリーズにおける検討: 本研究は、ベジエル非流行地において遺伝子学的に証明された TEN 感染症を、臨床像の側面から解析した初めての報告である。TEN 感染症は MSM を中心に発症し、肉眼所見・症状・検査所見ともに梅毒によく一致していた。治療薬への反応も良好で、臨床像から TEN 感染症を梅毒と鑑別することは非常に困難であることが示

された。また、教科書的な記載に反し、陰部に初期病変と見られる皮膚粘膜病変が高頻度に認められたことは、性的に活発な MSM に発症していることと合わせ、性的接触により感染していることを強く伺わせる知見であると考えられる。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

新型コロナの流行が長引き、予定していた新たな健診施設での検査提供が進まなかった。一方で協力健診施設において検査の提供を継続できたことで、ウイズコロナ時代の HIV 検査の一つの選択肢を示すことができた。さらに梅毒研究においては、TEN の症例シリーズを検討し論文発表できたことは非常に大きな進捗であったと考える。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

健診施設で提供してきた HIV・梅毒検査において、実際に複数名の HIV 陽性を検出し、うち1名の新規 HIV 陽性者の診断がその後治療に繋がったが、医療機関である健診施設において HIV 検査を提供する事は、HIV 陽性者を確実に治療へ繋げることが可能な点で価値が高く、また新たな HIV 検査機会の創出という点で社会的意義も大きい。さらに、TEN 症例シリーズの発表論文は、国際的にも注目されており、梅毒トレポネーマ(TPA)や TEN の国際共同研究を行うことは、学術的・国際的にも意義がある。

##### 3) 今後の展望について

令和4年度で最終年度となるが、これまで蓄積してきた研究成果をエイズ対策・梅毒対策に活かせるよう、引き続き研究を続けたい。

#### 6. 結論

協力健診施設において無料 HIV・梅毒検査を提供し、保健所の機能を損ねる程大規模な感染症の流行に対しても、強固で代替的な検査体制となりうることを示した。診療所を窓口としたゲイ男性向け HIV 検査を実施し、その陽性率が協力健診施設の HIV 検査利用者中のゲイ男性の HIV 陽性率と大きく異なることを明らかにした。受検者アンケート調査から、健診施設利用者でゲイ向け検査受検者では、受検動機となるハイリスク行動と、過去の受検回数において有意な差が認められた。健診施設における資材配布による HIV・性感染症の知識の提供が、知識獲得にどのような影響を与えるかについて、より確実に解析できる準備を進めた。ベジエル非流行地域における TEN 感染症は、梅毒ハイリスク患者に梅毒と同様の病像を呈し、性感染が感染経路と示唆され、臨床像での鑑別が困難である事を明らかにした。TEN の分子疫学的タイピングを含む、サーベイランス体制の構築と、TPA と容易に鑑別できる検査法の確立が重要である。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特になし。

## 研究発表

### 研究代表者

#### 川畑拓也

- 1) Shinohara K, Furubayashi K, Kojima Y, Mori H, Komano J, Kawahata T. Clinical perspectives of *Treponema pallidum* subsp. *Endemicum* infection in adults, particularly men who have sex with men in the Kansai area, Japan: A case series. J Infect Chemother. 2021 Nov 23:S1341-321X(21)00323-8. doi: 10.1016/j.jiac.2021.11.012.
- 2) 川畑拓也、渡邊 大、駒野 淳、伊禮之直、真栄田哲、崎原永辰、仁平 稔、久高 潤、仲宗根正、健康診断機会を利用した HIV・梅毒検査の提供（2020 年度実績報告）、第 35 回日本エイズ学会学術集会、東京（オンデマンド）、2021
- 3) Marta Pla-Díaz, Petra Pospíšilová, David Šmajš, Takuya Kawahata, Philipp P. Bosshard, Kay Nieselt, Natasha Arora, Lorenzo Giacani, Allan Pillay, Weiping Cao, Fernando González-Candelas, Development and evaluation of a new typing system for *Treponema pallidum*, MEEGID XV -15th International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases, Online Live and On-demand, 2021

### 研究分担者

#### 森 治代

- 1) 菊地 正、西澤雅子、小島潮子、大谷眞智子、椎野禎一郎、俣野哲朗、佐藤かおり、豊嶋崇徳、渡邊 大、小島洋子、森 治代、杉浦 互、吉村和久、（他 33 名）、薬剤耐性 HIV 調査ネットワーク、国内新規診断未治療 HIV 感染者・AIDS 患者における薬剤耐性 HIV-1 の動向、第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、品川、2021

#### 駒野 淳

- 1) Yamayoshi A, Fukumoto H, Hayashi R, Kishimoto K, Kobori A, Koyanagi Y, Komano JA, Murakami A. Development of 7SK snRNA Mimics That Inhibit HIV Transcription. ChemMedChem. 2021 Oct 15;16(20):3181-3184. doi: 10.1002/cmde.202100422. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34233081.

#### 本村和嗣

- 1) Chu PY, Huang HW, Boonchan M, Tyan YC, Louis KL, Lee KM, Motomura K, Ke LY. Mass Spectrometry-Based System for Identifying and Typing Norovirus Major Capsid Protein VP1. Viruses. 2021;13:2332.

#### 阪野文哉

- 1) 阪野文哉、川畑拓也、森 治代、大阪府内の保健所等における HIV 無料匿名検査に新型コロナウイルス感染症が及ぼした影響について、第 34 回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2021

#### 渡邊 大

- 1) Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K, Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study. J Epidemiol. 2021 Sep 11. doi: 10.2188/jea.JE20210150. Online ahead of print. PMID: 34511561.

#### 大森亮介

- 1) Ryosuke Omori, Fuminari Miura, Masaaki Kitajima. Age-dependent association between SARS-CoV-2 cases reported by passive surveillance and viral load in wastewater. 2021. Sci Total Environ. 2021. 792(2021):148442-148442.

## 令和4年度 厚生労働省 エイズ対策政策研究事業『研究成果概要』

**研究課題名：職域での健診機会を利用した検査機会拡大のための新たな HIV 検査体制の構築に向けた研究**

課題番号：20HB1004

研究開発代表者：横幕 能行(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター エイズ総合診療部長 エイズ治療開発センター センター長)

研究分担者：高橋 秀人(国立保健医療科学院 統括研究官)、増田 将史(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター免疫不全研究室 客員研究員)、生島 嗣(特定非営利活動法人ふらいず東京代表)、石丸 知宏(産業医科大学産業生態科学研究所環境疫学研究室 准教授)、今橋 真弓(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター感染・免疫研究部 感染症研究室長)

### 1. 研究目的

平成30年度(2018年度)から、職域における健康診断の機会を利用して HIV 感染症/エイズ及び梅毒(以下、エイズ等)の同時検査を実施し、検査の利用機会を拡大とエイズ等の早期発見・早期治療を促進するモデル事業が開始された際に、二つの自治体のモデル事業の実施主体及び事業効果の検証を行うため二つの研究班が設置された。我々は先行研究において本モデル事業を実施する愛知県から業務を受託し、初年度5業種9企業の健診等の機会にエイズ等の検査機会提供を行った。モデル事業が終了した令和3年度(2020年度)以降も研究を継続している。

先行研究及び本研究により、郵送検査キット利用と適切な企業選択及び研究班が産業医の役割を代替することで「職場におけるエイズ問題に関するガイドライン」(以下ガイドライン)を遵守し、特定の職域(企業)で3年間継続して従業員に不利益なくエイズ等検査機会を提供可能なことを明らかにした。課題は検査キットを取り寄せながら実際には受検しない人の割合が2割以上に達することであった。

さて、ガイドラインは、職域において HIV 検査のみならずエイズ等の知識普及と啓発にも影響を与えている。ガイドラインでは、エイズ教育の項の(2)に「事業者は、エイズ教育や相談等の企画、実施に当たって産業医に中心的役割を担わせること。」とある。しかしながら、現実にはガイドラインが「職域では HIV の課題は扱わない」と解釈され、ほとんどの産業医はエイズの課題に関わっていない。職域で HIV に係る課題が発生した時に適切な対応がとられない可能性がある。職域で HIV 検査機会や HIV に関する情報が提供されていないことを含め、今後もガイドラインが正しく解釈・運用されなければ、職域での HIV 検査機会提供はおろか、職域ではこれからも差別偏見により従業員が不利益を被る事例がなくならない。加えて、労使双方の健康情報の秘密保持が適切に行われていないという

認識が、職域では格段の配慮が必要とされる HIV 感染症/AIDS を特に扱うべきでない課題とする要因になっている可能性がある。

平成31年3月に「保健所における HIV 検査の実施について」の通知が発出され、保健所での HIV 検査の外部委託等が積極的に考慮・実施し得る状況となった。実際に京都市では、平日・夜間・休日全ての HIV 検査が京都工場保健会に委託されているが、同様の事例はごく限られているのが実情である。

これまでの検討から、現在のガイドライン下では、全体で検査機会提供が可能な事業所は一部企業に限られる。健診の形ではなく、たとえば、職域から金銭補助を受けて個別に任意の施設で人間ドック等を受検する際にオプション検査として HIV 検査を選択できる仕組みを構築する方が、職域を通じた HIV 検査の機会提供につながる可能性がある。また、健診センターでの HIV 検査機会提供経験の蓄積は、産業医や健診医の疾病理解を促進すると期待される。

また、保健所以外の HIV 検査の受検機会の提供が HIV の早期発見・早期治療の観点から急務である。

今回、職域での HIV 検査機会の提供の効果等の検証、健診センターにおける HIV 検査機会提供の検討、ガイドラインの職域での運用の課題の検討を行う。

### 2. 研究方法

#### 協力企業での継続的なエイズ等検査機会提供

名古屋医療センターが主体となりガイドラインを遵守して行う。対象は原則としてモデル事業で研究協力が得られた企業の正規従業員とする。研究参加企業は雇用保障、プライバシー管理及び健康支援のポリシーを遵守する。企業が主体となってエイズ等の疾病知識の普及啓発の取組みを行う。啓発時に用いる資料は研究班が作成し提供する。エイズ等検査機会は郵送検査キットによって提供する。郵

送検査キットは、企業のサーバーを介さず個人端末から専用 web ページにアクセスして入手する。継続的な検査機会提供の受検行動や疾病理解に対する効果を調査する。

#### 健診センターにおけるエイズ等検査実施の検討

京都市の HIV 検査を受託している京都工場保健会での HIV 検査提供方法の調査・確認を行う。

健診センターの健診担当者（事務部門、医療部門）に対し、HIV 検査提供に係る課題の聞き取り調査を行い、課題の抽出を行う。また、西日本産業衛生会の施設で、「iTesting」で構築したシステムを改変し、職域における HIV 検査機会提供を試行する。

#### データ解析

継続的に HIV 検査機会を提供した企業での受検希望者及び受検者数、受啓発効果等の解析を行う。受検希望者及び受検者数の解析は、研究参画企業から従業員に対する受検勧奨圧力が生じないようにとの要望を受け、研究終了時点で参画企業全体を対象に解析を行う。企業個別の結果は公表しない。

（倫理面への配慮）

本研究班の研究活動においても患者個人のプライバシーの保護、人権擁護に関しては最優先される。本研究班における臨床研究によっては、人を対象とする医学系研究に関する倫理審査を当該施設において適宜受けてこれを実施する。職場健診におけるエイズ検査の実施に際しては、「職場におけるエイズ問題に関するガイドライン」を遵守する。情報の収集、解析及び公開等について、国立病院機構名古屋医療センター臨床研究審査委員会にて承認を得た（整理番号：2018-039、2018-035、2018-105）。

### 3. 研究結果

#### 職域でのエイズ等検査機会提供

2019 年から 2020 年に、4 企業で継続的に郵送検査キットによるエイズ等検査機会提供を行った。本検討には、web から郵送検査キットを取り寄せて行う方法で行なった機会のみを対象とした。受検者（従業員）に不利益なくガイドラインを遵守して実施可能であった。2020 年、全正規職員（概数）のうち郵送検査キットを取り寄せた従業員の割合は 4.4% で、そのうち実際に受検した割合は 67.0% であった。

2021 年 11 月 29 日～12 月 10 日までを郵送キット取り寄せ期間、12 月 17 日を郵送キット返送期限として実施した結果を解析したところ、388 人が郵送検査キットを取り寄せ、254 人（65.5%）が実際に使用した。検査結果の閲覧時に「ご利用者アンケート」を行なったところ、121 人から回答を得た。その内訳であるが、男性 88 人（73%）、

女性 33 人（27%）、平均年齢は 41 歳であった。生涯初の検査であったのは 73 人（60%）であった。検査機会利用者に不利益は生じなかった。

同時に受検者に対して行なった「受診動機」等に関する質問紙調査結果から、受診行動を促進する要因を探索した。解析の結果、本検査機会の提供を利用している層は、妻子がある男性、女性は両親と同居中の独身女性で、年齢は男性の方が高い傾向があった。保健所における HIV 検査機会提供の認知度は高くなかったが、夫婦で同居している場合に認知度が高い傾向があった。HIV に関する基本知識は子供との同居なしおよび父母との同居の場合、知識が少ない傾向を認めた。

#### 適正なエイズ等検査の機会提供の証明

上述した 4 つの企業でのエイズ等検査機会提供の広報実施時に、広報対象者全員に対し、キットを取り寄せながら受検しなかった原因を検討するために、研究参画企業の全従業員を対象としたアンケート調査を実施したところ、301 人が回答した。検査機会を利用したことがあるのは 115 人（38.2%）で、キットを取り寄せた 124 人のうち返送しなかったのは 27 人（21.8%）であった。その理由を尋ねたところ、採血手技等に起因することが明らかになった。

#### 健診センターでのエイズ等検査機会提供の試み

2021 年 12 月にインターネット調査会社にモニター登録している労働者 4143 人を対象とし、職域健診を利用した HIV 検査の受検意欲の関連因子の評価を目的とした横断観察研究を行った。職域健診で HIV 検査を希望する者（27.3%）は HIV 検査の受検を希望する者（24.8%）よりも多い傾向にあった。職域 HIV 検査受検の意欲は、若い世代（20-30 代）、高学歴（大学院卒）、大企業に勤務（従業員数 1 万人以上）、生活関連サービス業・娯楽業、その他サービス業、医療・福祉業、過去の HIV 検査受検経験（特に 1 年以内）、一斉職場健診方式、職場肝炎ウイルス検査の提供、産業保健職の存在、血液曝露作業がある場合で多くなる傾向を認めた。

この成果を受けて、健診センターに対し、企業の補助を受けて人間ドックを受検するような場合に、個別に健診センターでオプションとして HIV スクリーニング検査実施する枠組みを提案し試行に至った。

京都市の HIV 検査を全委託されている京都工場健診会の担当者のヒアリングからは、課題は休日や夜間検査実施時の結果通知医師をはじめとする従事者の確保が挙げられた。また、従事者の研修機会の提供が要望された。

#### ガイドラインの検討

産業医の視点から現ガイドラインの問題点等を検討に着手した。海外赴任時等に旅券取得のために HIV 検査が該

当従業員に課されている現実、現在のガイドラインを逸脱する状況にあることが指摘された。個人情報の管理に関する危惧が労使双方にある点については、労働安全衛生法の改正により、2019年4月から事業所で「健康情報取扱規定」の策定が義務づけられたことから、プライバシー確保に格段の配慮を要するが故に HIV 検査機会提供を不可とするのは理由にならないと評価された。

#### 4. 考察

研究参画企業では知識普及の取り組みや検査機会提供が根付いている。「よい企業」であれば現在も問題なく職域で HIV 検査機会は提供であると思われる。受検者像の解析は対象が少なかったことが課題であるが、個別施策層とは異なる層に検査機会が提供されていることが示されたことは有意義である。「HIV は、感染している人とキスをしても感染しない」、「保健所では無料で HIV 検査が受けられる」については、知っている人の割合が 80%台と他の項目に比べて低いことから、この点は受検の有無に関わらずより積極的に知識を広める必要があると考えられた。

今回の検討により、雇用側からの強い受検勧奨や従業員間の同調圧力がなかったことが示された。本研究を通じて職域で適切にエイズ等の検査機会が提供されていることが証明された。ランセット針による自己採血は一度経験すれば問題なく実施できるようになるが、HIV 検査等は頻回に受検するものでもない。本研究では採血は検診実施場所、結果確認は web という実施方法を提案したが、セルフテストの普及にはデバイスの改良や血液以外の検体による検査の可否の検討も考慮すべきである。

健診時にオプション検査としての HIV 検査、iTesting@Aichi & NMC で有償検査にも HIV 検査のニーズに応えることができることが明らかになった。まずは、サービス業や医療福祉業を対象とする、また、職場での肝炎検査や専門人材の体制が整っている企業を対象とするなどして、成功事例を蓄積していくことが重要と考えられる。

現在、自治体の HIV 検査を委託されている健診センターでの聞き取りからは、検査従事者の研修機会がないことが課題と考えられた。特に受検者からの相談に応じるには知識と経験が必要であり、派遣カウンセラー制度の活用等も考慮し得ると思われた。

巡回健診契約事業所（341 事業所）に対する調査では、「健康情報取扱規定」策定義務化を知っている事業所が 35.9%、「健康情報取扱規定」を策定している事業所は 17.6%に留まっていたことが明らかになっている。プライバシー確保に格段の配慮を要するとされることが HIV 検査の職域等での実施が忌避される要因の一つであったが、

本規定が適正に運用されればガイドラインの廃止も考慮し得るのではと思われる

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

研究参画企業において職域でのエイズ等検査が継続して実施され、重点施策層ではない人に検査機会を提供可能なことを明らかにし、啓発対象としても職域が重要であることを示したことは意義が大きいと考える。エイズ等検査のアクセス改善のための検証を行い、検査に係る通知の発出に繋がったことも本研究の貢献の一つである。今後、広く職域でエイズ等検査機会が提供されるようになれば、当初の本研究の目的の一つであった罹患率評価等も可能になるのではと思われる。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

職域で様々な健康増進のための取り組みが行われるのは我が国の一つの特徴である。がんや生活習慣病とともに感染症対策も職域と協働して推進することができれば学術的にも国際的にも大きな反響が得られると思われる。職域でエイズ等検査が提供されることは、国民にエイズ等の正確な知識が普及と差別偏見の解消につながる可能性があり社会的意義も大きい。

##### 3) 今後の展望について

新型コロナウイルス感染拡大により我が国のエイズ等検査提供体制の脆弱さが明らかになった。厚生労働省健康局には他局にも働き掛けを依頼し、現代のエイズ診療の現状に即したガイドラインや諸規定の運用などを訴え、国民に広くエイズ等検査が提供されるように研究を進める。

#### 6. 結論

企業や健診センターにおける職域健診時等におけるエイズ等検査機会の提供は HIV 検査の受検者増につながる。健診センターでの HIV 検査の経験の蓄積により、保健所検査の外部委託先の候補となる可能性がある。職域における産業医や保健師などの専門職の役割を確認する契機にもなり、HIV 感染者が不条理な扱い受けにくい職場環境が整備される可能性がある。「職場におけるエイズ問題に関するガイドライン」や「健康情報取扱規定」の適正な運用や改正により、職域で労使共に HIV に係る課題に適切に対応することが可能になる。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特になし。

別紙

## 研究発表

### 研究開発代表者

#### 横幕能行

1) Mikiko Mori, Hirotaka Ode, Mai Kubota, Yoshihiro Nakata, Takaaki Kasahara, Urara Shigemi, Reiko Okazaki, Masakazu Matsuda, Kazuhiro Matsuoka, Atsuko Sugimoto, Atsuko Hachiya, Mayumi Imahashi, Yoshiyuki Yokomaku, Yasumasa Iwatani. Nanopore Sequencing for Characterization of HIV-1 Recombinant Forms. *American Society for Microbiology*. Volume 10 Issue 4. July/August 2022. doi/10.1128/spectrum.e01507-22.

2) Matsuoka K, Imahashi N, Ohno M, Ode H, Nakata Y, Kubota M, Sugimoto A, Imahashi M, Yokomaku Y, Iwatani Y. SARS-CoV-2 accessory protein ORF8 is secreted extracellularly as a glycoprotein homodimer. *J Biol Chem*. 2022 Mar;298(3):101724. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101724. Epub 2022 Feb 11.

3) Hachiya A, Kubota M, Shigemi U, Ode H, Yokomaku Y, Kirby KA, Sarafianos SG, Iwatani Y. Specific mutations in the HIV-1 G-tract of the 3'-polypurine tract cause resistance to integrase strand transfer inhibitors. *J Antimicrob Chemother*. 2022 Feb 23;77(3):574-577. doi: 10.1093/jac/dkab448.

4) Kazuko Kikuchi, Toshiharu Komachi, Yoshinori Honma, Tomoyuki Endo, Keiko Watabe, Yoshiyuki Yokomaku, Chieko Hashiba, Masahiro Yamamoto, Yukiko Nagayo, Toshihiro Ito, Junji Imamura, Tomoko Suzuki, Junko Fujitani. Survey of motor function and activities of daily living in hemophilia patients with HIV. *GHM Open*. 2021. Volume 1 Issue 1 Pages 20-27. doi: https://doi.org/10.35772/ghmo.2021.01007.

### 研究開発分担者

#### 高橋秀人

1) Ito T., Mori T., Takahashi H., Shimafuji N., Iijima K., Yoshie S., 他. Prevention services via public long-term care insurance can be effective among a specific group of older adults in Japan. *BMC Health Serv Res*. 2021. 2021 June 1, 21(1):531. doi: 10.1186/s12913-021-06495-0., 2021.

2) Kento Taira, Takahiro Mori, Miho Ishimaru, Masao Iwagami, Nobuo Sakata, Taeko Watanabe, Hideto Takahashi, Nanako Tamiya. Regional Inequality in Dental Care Utilization in Japan: An Ecological Study Using the National Database of Health Insurance Claims. *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, Available online 14 June 2021, 100170 doi:10.1016/j.lanwpc.2021.100170, 2021.

### 生島嗣

1) 生島嗣. 郵送 HIV 検査実施のための web サイトの開発と北陸における実証研究～自治体と連携した検査モデルの構築と効果分析に関する研究. 日本エイズ学会、2021 年.

2) 生島嗣、三輪岳史、山口正純、大槻知子、高野操、水島大輔、岡慎一. 出会い系アプリケーションを利用する MSM を対象とした PrEP に関する大規模インターネット調査から (第一報). 日本エイズ学会、2021 年.

### 石丸知宏

1) Ishimaru T, Yoshida T, Fujino Y. Correlation Between Voluntary HIV Testing and Public Awareness of HIV Using Google Trends in Japan. *Asia Pac J Public Health* 2022; 34 (1): 113-7.

2) Ishimaru T, Imahashi M, Ikushima Y, Takahashi H, Yokomaku Y. Need for and barriers to voluntary HIV testing during health checkups in Japanese companies. 33rd International Congress of Occupational Health, Melbourne, Australia. 2022 年 2 月.

### 今橋真弓

1) Imahashi, M., Ishimaru, T., Ikushima Y., Takahashi, H., Iwatani, Y., Yokomaku. Y. The road to change in HIV testing policy in Japan based on anonymous free-of-charge HIV testing preventing SARS-CoV-2 infection. APHA 2021 Annual Meeting & Expo, Oct 24-27, 2021, Denver, U.S.A

2) Kawatsu L, Uchimura K, Kaneko N, Imahashi M. Epidemiology of coinfection with tuberculosis and HIV in Japan, 2012-2020. *Western Pac Surveill Response J*. 2022 Mar 28;13(1):1-8. doi: 10.5365/wpsar.2022.13.1.896. eCollection 2022 Jan-Mar.

3) 今橋真弓. 「iTesting: 新型コロナウイルス感染拡大期における保健所 HIV 等検査の実施体制の確立に向けた研究」 第 1 回 First-Track Cities Workshop Japan. 2021 年 7 月 10 日 (東京)

## 令和4年度 エイズ対策政策研究事業「研究成果概要」

研究開発課題名：HIV受検勧奨のための性産業従事者や事業者等に対する効果的な介入に向けた研究

課題管理番号：R02-エイズ・一般・20HB1005

研究開発代表者：今村 顕史（東京都立駒込病院感染症科 部長）

研究開発分担者：塩野 徳史（大阪青山大学健康科学部看護学科 准教授）、  
青山 薫（神戸大学大学院国際文化学研究科 教授）

### 1. 研究目的

近年、梅毒の増加が続いており、特に性産業に従事する女性の増加が問題となっている。現代の性産業はSNSの普及とともに多様化してきていることで、性感染症のハイリスク層であるが、正しい知識や情報にスムーズにアクセスできる環境にない性産業の従事者への効果的な受検勧奨と予防啓発が喫緊の課題である。

各分担研究では、女性のSW、トランスジェンダーのSW、外国人のSWを対象とする調査によって、多様化・複雑化している性産業の実態を明らかにする。さらに、検査行動や予防行動に影響する就労環境の調査も行うことで、当事者としても利用しやすい、予防行動や受検勧奨につながる啓発方法を検討する。

分担研究「流行する性感染症に対する効果的な介入と評価」では、各分担研究で得られる情報をもとに、梅毒等の性感染症に対する効果的な啓発プログラム開発を目指す。

これらの研究によって、現代の性産業の実態を明らかにし、その多様性・複雑性に合った効果的な介入と検査機会の拡大へ向けた提言を行っていく。

### 2. 研究方法

本研究班においては以下の分担研究が計画されている。

#### 【研究1】女性のSWに対する予防啓発及び効果評価

女性のSWを対象に質問紙調査を実施し、検査行動（定期受検の有無、郵送検査の有無）や予防行動に影響する就労環境についてベースライン調査を実施する。実施方法は、①twitterなどのSNSによる当事者のソーシャルネットワークを活用した無記名自記式のインターネット調査、A社に登録しているモニターを対象に現在セックスワークに従事している女性を対象にしたパネル調査等を検討する。2年度目以降はモニタリング調査及び効果評価また、支援団体と協働した意見交換のためのネットワークミーティングを開催し、女性のSWを取り巻く環境を踏まえ、セックスワークに関するステイグマやHIV感染症・性感染症に対するステイグマの

低減を目指し、予防啓発介入を行う。それとともに、当事者が利用しやすい環境でのHIV検査の受検機会を提供し、受検者にとって利便性の高い検査機会の確立を目指す。その効果評価としてのモニタリング調査を実施する。

#### 【研究2】トランスジェンダーのSWに対する効果的な介入方法

トランスジェンダーのSWに対する効果的な介入方法について検討する。トランスジェンダーについては、日本では十分に現状把握がされておらず、MSMへの支援と比べて支援体制も整っていない不安定な環境にあることを十分に踏まえる必要がある。

先行研究のデータ及び追加調査を基に、数回のミーティングを通してトランスジェンダーへの効果的な予防啓発、情報提供方法について検討する。トランスジェンダーに対するのオンライン調査実施した結果を分析し、その報告書の作成や当事者間での情報交換イベントの実施、セクシュアル情報等を掲載したリーフレットの作成等を行う。

#### 【研究3】外国人SWの現状調査と効果的な介入方法

本研究は、日本在留の「外国人SW」とその雇用者等を対象に実効性の高いHIV・STI受検勧奨の介入方法の検討をめざす。性取引に携り「脱法／不法就労・在留者」とされる人々、人身取引対策等によって「被害者」とされる人々両方への詳細な聞き取り調査（3年間で20人）を実施する。2年度目以降は、当事者と性風俗産業をつなぐ仲介者あるいは人身取引トラフィッカーの関係を中心とするネットワーク分析（当事者20人と雇用者等から得たSNS等の記録を基礎データとする）を行う。これらによって、3年度目には一般的に仕事の好条件に結びつく関係をモデル化し、これに保健行動を流し込むことと、悪条件を改善する条件を探り、検査受検への誘導を目指す。対象地は首都圏と関西圏で、主に中国、韓国、

フィリピン、タイ出身者を対象にする。研究者が現在実施しているグローバル性取引の研究と連携し、関係各地・国の支援者・研究者等にも協力を仰ぐ予定である。

#### 【研究4】流行する性感染症に対する効果的な介入と評価

本研究では、流行する性感染症に対するハイリスク層への効果的な介入方法を検討する。

現在、流行しているCOVID-19の性産業自体への影響、検査受検の状況、梅毒の発生動向等を分析し、総合的な啓発へ繋げていく。

初年度から2年度目にかけて、性産業従事者に影響力のある複数のインフルエンサーと連携しながら、啓発のためのネットワーク構築をすすめる。さらに、ホームページ、動画、複数のSNSなどを利用した、知識認知や受検動機づけにつながる現代型の啓発プログラム開発を行う。2年度目以降は、新たな啓発プログラムを利用して、梅毒等の性感染症の啓発を集中的に実施する。その効果については、SNSやホームページのアクセス評価、性産業従事者へのアンケート調査、疫学調査など、複数の手法による評価を行う。

さらに郵送検査、保健所検査、性感染症診療クリニックの利用に関する実態調査を検討する。3年度目には、検査体制へのアクセス改善、対象地域を選定して性感染症診療クリニックとの連携モデルの構築を検討する。

また、各対象者の現状やニーズに合わせた啓発プログラムをまとめ、HIV・性感染症の検査ガイドライン作成に向けた検討を行う。それらにより、より効果的な介入と検査機会の拡大に向けた提言を目指す。

(倫理面への配慮)

厚労省・文科省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って全ての研究を行う。また、現場の従事者にインタビュー等を行う際には、特にプライバシーの保護に配慮するとともに、偏見差別のない接遇に心がける。そして、得られた情報については、社会的な影響も考慮して慎重に扱い、対象者への迅速な還元に努める。

### 3. 研究結果

#### 【研究1】女性のSWに対する予防啓発及び効果評価

女性の現役のSWを対象に検査行動や予防行動について、R2年度は居住地と年齢で2段階化抽出を用い、成人女性103,075人を対象にスクリーニング調査を実施し、5年以内に相手からお金をもらって性交渉をしたことがある1,183人(5.6%)の回答を得た。このうちHIV感染は2.9%であった。検査行動は2013年と比べ5.7%

上昇し42.6%、過去1年間の受検割合は全体で16.7%であった。コロナ禍の影響で検査機会が減少とした人は22.1%であった。R3年度は、一番最近のセックスワークの時期が6ヶ月以内であった人を対象に、検査受検経験別に分析した。性風俗の仕事をはじめてからの期間が長い、過去6ヶ月間の相手の人数が多いなど比較的、感染リスクの高い行動をとっている人で、受検割合が高いことが示唆された。この結果をもとにSW向けのHIV検査の受検機会を検討し、医療者との連携体制やクリニックでの検査機会拡大のための研修会等の準備を進めた。R4年度は予防啓発活動を推進した上で、検査機会を提供し受検者にとって利便性の高い検査機会の確立を目指す。その効果評価としてモニタリング調査を実施する。

#### 【研究2】トランスジェンダーのSWに対する効果的な介入方法

R2年度に実施したトランスジェンダーに対するオンライン調査の結果を分析し、その結果を冊子にまとめ、WEBサイトに公開するとともに、関係各所に配布することで、トランスジェンダーに接する医療関係者や当事者にトランスジェンダーのセクシュアルヘルスに関する現状を共有している。また、当事者向けに性感染症の予防啓発のための勉強会や情報交換等を行っている。それらを通して、医療関係者/支援者/当事者を越えたトランスジェンダー・ケア・ネットワークの形成していく。さらに、セクシュアルヘルス情報をリーフレットやWEBサイトを通して当事者に提供し、知識の底上げを図る。R3年度は、また、当事者インタビューも行い、トランスジェンダーSWが置かれている状況の把握を進めるとともに、効果的な介入方法への参考とする。R4年度はさらなる啓発介入を検討し、HIVの予防啓発と意識の醸成につなげていく

#### 【研究3】外国人SWの現状調査と効果的な介入方法

性取引に携り「脱法/不法就労・在留者」とされる人々、人身取引対策等によって「被害者」とされる人々両方への少人数かつ詳細な聞き取り調査を実施し、質的分析を行う。R2年度は、神奈川県・兵庫県の大都市繁華街で外国人SW及び店舗経営者の聞き取り調査の実施を検討していたが、COVID-19流行により、外国人SWの繁華街での活動が困難な状況であること等から実施は見送った。しかし、R3年度もCOVID-19の流行が継続し、外国人SWへの聞き取り調査に着手できなかったのが、年度末近くになってしまい、関東地方、関西地方でアウトリーチ活動、開

き取り調査を行った。R4 年度は、コロナ禍で阻害された 3 年間で 20 人の目標にできるだけ近づく数の聞き取りに加え、当事者と性風俗産業をつなぐ仲介者あるいは人身取引トラフィッカーの関係を中心とするネットワーク分析を行う。対象地は首都圏と関西圏で、主に中国、韓国、フィリピン出身者を対象にする。

#### 【研究 4】流行する性感染症に対する効果的な介入と評価

性産業従事者への支援団体と協力し、R2 年度はホームページ、複数の SNS などを利用した、知識認知や受検動機づけにつながる新たな啓発プログラムを利用して、梅毒等の性感染症の啓発を集中的に実施した。R3 年度は、性産業従事者の支援団体と協力して SW 向けポータルサイトのコンテンツに、SW の性の健康への関心を高め、セクシャルヘルスにかかる知識・情報等について、SW のインタビュー動画や記事を掲載した。そして SNS を中心に広報展開し、インフルエンサーからも情報発信してもらうなど、啓発のためのネットワーク構築を進めた。また、若者向けの性感染症・梅毒啓発ページを梅毒啓発動画とともに「HIV 検査・相談マップ」のサイトに、掲載した。

その効果については、SNS やホームページのアクセス評価、性産業従事者へのアンケート調査等の複数の手法による評価を行った。さらに、郵送検査、保健所検査、性感染症診療クリニックの利用に関する実態調査の実施について検討を行い、R4 年度には、各対象者の現状やニーズに合わせた啓発プログラムをまとめ、HIV・性感染症の検査ガイドライン作成に向けた検討を行う。それらにより、より効果的な介入と検査機会の拡大に向けた提言を目指す。

#### 4. 考察

近年は、梅毒の流行が深刻な状況となっており、若い女性における報告数の増加が大きな問題となっている。そして、現代の日本においても、HIV 感染と同じ性感染症が、異性間でも急増する環境が明らかとなったことで、今後の受検勧奨法についても再検討することが求められている。その一方で、女性が従事する性産業の形態は急速に複雑化・多様化しており、一般市民の性サービスに対する意識や行動も大きく変化してきている。したがって、潜在的なハイリスク層への感染拡大を防ぐためには、早期に実態を把握するための調査を行い、よりリスクの高い対象者への受検勧奨と予防啓発を行うことが、我が国の HIV 感染症を含む性感染症対策における重要な課題となっている。

各分担研究の調査では、各ハイリスク層における現代の

性産業の実態を明らかにし、その多様性・複雑性に合った効果的な介入と検査機会の拡大へ向けた提言を目指す。さらに、これらの研究によって得られる情報や、現在流行している COVID-19 の性産業自体への影響、検査受検の状況、梅毒の発生動向等を踏まえた総合的な性感染症に対する効果的な啓発プログラム開発も進めていく。当事者ネットワークの構築とともに、ホームページや複数の SNS を利用して実施される新たな啓発プログラムは、評価と改善を繰り返すことで、流行する性感染症の制御へ向けて寄与していくことが期待される。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

現場で働いている従事者への調査については、プライバシーや人権についての十分な配慮、得られた情報についての慎重な扱いが必要とされる。そのため、性産業従事者に直接関わる分担研究では、従事者をサポートする当事者グループや個人、セクシャルマイノリティーに関わる NPO の代表者、文化人類学者、自治体行政の担当者などを研究協力者とする研究体制を構築した。

さらに、性感染症クリニックおよび風俗街を有する自治体の保健所と連携した性感染症の実態調査も加えるなど、多方面からの調査も検討されており、個々の研究についての達成可能性も高い。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究によって、時代とともに変化してきている性産業の実態が詳細に調査される。そして、現代の性産業の多様性や複雑性に合った、より有効な啓発法の検討なども行う。さらに、自治体の担当者や連携した研究計画を進めることで、より実効性をもった事業としても機能するような、HIV を含む性感染症の新たな受検勧奨法の開発につながることが期待される。

##### 3) 今後の展望について

女性の性産業従事者へのアンケート調査や、より感染リスクの高い MSM やトランスジェンダーの性産業従事者への調査など多角的な研究を実施し、各計画を具体化していく予定である。本研究によって、時代とともに変化している現代の性産業の実態を明らかにし、自治体の担当者とも連携して、その多様性・複雑性に合ったより効果的な啓発・受検勧奨法の立案につながっていくことが期待される。

#### 6. 結論

女性が従事する性産業の形態は急速に複雑化・多様化し

ており、一般市民の性サービスに対する意識や行動も大きく変化してきている。したがって、潜在的なハイリスク層への性感染症の感染拡大を防ぐためには、早期に実態を把握するための調査を行い、よりリスクの高い対象者への受検勧奨と予防啓発を行うことが、我が国の HIV 感染症を含む性感染症対策における重要な課題である。

今後、HIV、梅毒の流行状況を踏まえ、各疾患の罹患リスクの高い対象者の多様性に合わせた受検勧奨が必要であり、女性の SW の仕事場が、非店舗型が多くなっていることから、予防啓発、受検勧奨について、アクセスしやすいインターネットや SNS など現代型の広報ツールによる対応が重要となってくる。

また、トランスジェンダーSW には、予防情報の浸透が不十分なため、対象となる層へ届けるためのアウトリーチの開発、予防情報の普及が不可欠であり、実施にあたって

は当事者の多様性に配慮した更なる検討が必要となる。

各分担研究の調査では、各ハイリスク層における現代の性産業の実態を明らかにし、その多様性・複雑性に合った効果的な介入と検査機会の拡大へ向けた提言を目指す。さらに、これらの研究によって得られる情報や、現在流行している COVID-19 の性産業自体への影響、検査受検の状況、梅毒の発生动向等を踏まえた総合的な性感染症に対する効果的な啓発プログラム開発も進めていく。当事者ネットワークの構築とともに、ホームページや複数の SNS を利用して実施される新たな啓発プログラムは、評価と改善を繰り返すことで、流行する性感染症の制御へ向けて寄与していくことが期待される

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む） 特になし

### 研究発表

#### 研究開発代表者

##### 今村 顕史

- 1) 今村顕史、生島嗣他 郵送 HIV 検査実施のための web サイトの開発と北陸における実証研究 日本エイズ学会 2021 年、東京
- 2) Fukushima K, Yamada Y, Fujiwara S, Tanaka M, Kobayashi K, Yajima K, Tanaka K, Sekiya N, Imamura A. Development of a risk prediction score to identify high-risk groups for the critical coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2021. 74(4):344-351.
- 3) Nakamura S, Kanemasa Y, Atsuta Y, Fujiwara S, Tanaka M, Kazuaki Fukushima K, Kobayashi T, Shimoyama T, Omuro Y, Sekiya N, Imamura A. Characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID- 19) patients with cancer: a single- center retrospective observational study in Tokyo, Japan. *International Journal of Clinical Oncology* 2021. 26:485- 493. ( doi.org/10.1007/s10147-020-01837-0)

#### 研究開発分担者：

##### 塩野 徳史

- 1) 塩野徳史. コミュニティと予防介入の新たな戦略. 日本エイズ学会 2021 年 東京
- 2) 宮田りりい、塩野徳史、金子典代：MSM (Men who have sex with men) に割り当てられるトランスジェンダーを対象とする HIV/AIDS 予防啓発に向けた一考察-ハッテン場利用経験のある女装者 2 名の事例から. 日本エイズ学会誌, 23(1), 18-25, 2021.
- 3) 金子典代、塩野徳史：コミュニティセンターに來場するゲイ・バイセクシュアル男性の HIV・エイズの最新情報の認知度と HIV 検査経験、コンドーム使用との関連. 日本エイズ学会誌, 23(2), 78-86, 2021.

##### 青山 薫

#### ・共編著書

- 1) 日下渉、青山薫、伊賀司、田村慶子、2021、『東南アジアと「LGBT」の政治——性的少数者をめぐって何が争われているのか』明石書店
- 2) 青山薫、2021、「十三の「中国エステ」で働くということ」伊藤泰郎・崔博憲編著『日本で働く——外国人労働者の視点から』松籟社：399-412

**研究課題名：MSM に対する有効な HIV 検査提供とハイリスク層への介入に関する研究**

課題番号：20HB1006

研究代表者：塩野 徳史（大阪青山大学健康科学部看護学科 准教授）

研究分担者：金子 典代（公立大学法人名古屋市立大学大学院看護学研究科 准教授）、和田 秀穂（川崎医科大学血液内科学 教授）、仲村 秀太（国立大学法人琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学 助教）

**1. 研究目的**

日本では MSM (men who have sex with men) におけるエイズ対策として、全国 6 ヶ所のコミュニティセンターが設置され、当事者性を活用し、HIV 抗体検査の自発的な受検勧奨を推進しており、MSM におけるこれまでの受検割合は 7 割程度まで上昇している。一方で、コロナ禍によって保健所の受検機会への影響は大きく、主要なコミュニティの施設、予防啓発を行う当事者も様々に影響を受けている。

先行研究より、CBO (Community based organization) が主体的になって取り組んだ検査事業では、陽性割合が保健所より高く、県レベルでの新規感染報告数に占める AIDS 患者割合の減少がみられるなど、一定の成果を得てきた。感染リスクの高い層には性行動が活発な人、未受検者や薬物使用者が内包され、都市部と地方の実態も異なることも考慮しつつ受検勧奨が展開されてきた。先行研究では介入認知群の受検割合は 9 割に到達しつつあるが、予防啓発活動の非認知群では 5 割程度と低いことも明らかとなっており、MSM では、これまでの介入が届きにくい層が存在しており、新たな知見を活用し、今後は、感染リスクの高い層に焦点をあてた介入を積極的に展開していく必要がある。

本研究では、特にこれまでに受検機会がなかった MSM を対象に受検機会を提供することを目的に研究を進めてきたが、全国で MSM の検査行動も減退し、コミュニティセンターの活動時間や人員も縮小、ゲイ向け商業施設やイベントも激減したことを背景に、保健所以外のクリニック検査や郵送検査等で HIV 検査のニーズに応える形となった。

市販の郵送検査には自宅で都合の良い時間に受けられるメリットもあるが、利用は検査意識の高い人や経済的に余裕のある人となり、感染リスクの高い人にとっては支援や情報提供が不足しがちになることや同居家族のいる MSM にとってはセクシュアリティに対する偏見等の観点から使用しにくいといったデメリットもある。クリニック・診療所での検査は行政・医療との連携が重要でハードルが高いが、MSM にとって時間や距離の制限を受けずに利用でき、感染リスクの高い人にとっては、検査判明後の治療や支援も継続しやすい。

そのため、本研究では、6 ヶ所のコミュニティセンターを中心に日本 9 地域で郵送検査やクリニック・診療所での検査を活用し、感染対策を講じつつ保健所以外の場所で、検査を受けられる方策の整備を行い、MSM の中でより感染リスクの高い、かつ、これまで検査につながるできなかった人への受検機会を継続することを目的とした。そのため受検者アンケート体制を構築し、オールジャパン統一で広報体制を構築することを試みた。

**2. 研究方法**

対象地域は、ゲイコミュニティが存在し、当事者を中心とした CBO と行政、医療者、研究者との協働体制が構築されている地域、あるいはその可能性が高い地域(北海道、東北、東京都・神奈川県・首都圏、愛知県・東海、大阪府・近畿、岡山県・中国、愛媛県・四国、福岡県・九州、沖縄県)で、より感染リスクの高い層(ハッテン場等を利用する性的に活発な層)やこれまで介入が届きにくかった層(SNS を活用して出会いの機会が多い若年層)を対象とした検査機会を提供した。自粛の影響をふまえ、保健所などの検査機会の現状を共有し、各地域で新たに有効な検査手法を検討し、啓発介入とその効果評価の体制整備として利用前に無記名自記式のアンケート調査を WEB 上で実施し、その後の利用や結果と一致させ、評価とした。

また、初年度には検査行動に関する形成調査を実施し、様々な検査機会利用者の特性を明らかにすることを目的とした。具体的には日本のインターネットサイトを運営する A 社が保有するアンケートモニター登録者を 47 都道府県と年齢階級によって層化し二段層化抽出法を用いて MSM を対象に、本調査を 2020 年 12 月に 3,000 人を対象に実施し、その結果について分析を行った。

本調査の質問項目は検査行動や新型コロナウイルス感染症拡大の影響、HIV 検査機会の指向性などを尋ねた。データの集計および統計処理には IBM SPSS Statistics 23 (Windows) を用いた。有意水準を 5%未満とした。

啓発介入で展開する検査提供が、意図した対象に提供されていたかを評価するために、受検機会を利用した人を対象に質問紙調査の準備を進め、受検経験・性行動などの受検

者特性の把握および地域間比較、一部地域では保健所受検者との比較、初期の診断状況を把握する仕組みを検討した。(倫理面への配慮)

本研究は大阪青山大学倫理委員会、また研究分担者や研究協力者所属の研究機関に組織される倫理委員会の承認を得て実施される。ゲイ・バイセクシュアル男性や HIV 陽性者は社会からの偏見・差別が強くこれらの点についての配慮が必要である。このため本研究では各地域の当事者を中心とした9地域のCBOやゲイコミュニティのキーパーソン、HIV 陽性者当事者団体および支援団体と連携し、意見聴取を行いつつ、調査方法や介入内容を検討し、対象者が本研究参加によって性的指向や感染の有無による差別や偏見を受けないように配慮した。

### 3. 研究結果

初年度、各地域連携のもと、郵送検査キットを 1,053 キット配布し、事前アンケート回答は 1,048 人であった。このうち、実際に利用したのは 769 人、配布数に占める利用者の割合は 73.0%であった。このうち、判定不能で再検査になった人は 1.4%、結果画面を視認した人は 95.7%であった。事前アンケート、利用状況および結果と一致でき、追跡可能であった 603 人(判定不能者は除く)では、新規 HIV 陽性率は 1.8%、新規梅毒陽性率は 5.6%であり、初受検割合は 22.2%であった。また岐阜県・愛知県・大阪府・岡山県・沖縄県地域では行政や医療機関と協働したクリニック検査も実施継続し、総計 350 人の利用があった。

2 年度目も継続し、郵送検査キットを 1,893 キット配布し、事前アンケート回答は 1,916 人であった(重複回答を含む)。このうち、実際に利用したのは 1,305 人、配布数に占める利用者の割合は 68.9%であった。このうち、判定不能で再検査になった人は 1.4%、結果画面を視認した人は 96.5%であった。事前アンケート、利用状況および結果と一致でき、追跡可能であった 924 人(判定不能者は除く)では、新規 HIV 陽性率は 0.6%、新規梅毒陽性率は 2.5%であり、初受検割合は 16.7%であった。また岐阜県・愛知県・大阪府・岡山県・沖縄県地域では行政や医療機関と協働したクリニック検査も実施継続し、総計 366 人の利用があった。

初年度の形成調査 (n=3,205) の結果から、これまでの HIV 検査経験は 32.5%であり、過去 1 年間では 15.1%であった。また利用した検査機関で最も高かったのは保健所即日検査 13.1%、クリニック 6.6%、郵送検査 2.3%であった。

2 年度目に本研究で郵送検査利用に関わった 1,916 人では、これまでの HIV 検査経験は 70.5%であり、過去 1 年間では 37.0%であった。また利用した検査機関で最も高かったのは保健所 14.4%、クリニック 10.8%、郵送検査 14.6%であった。過去 6 か月間にハッテン場での性交経験がある人は 31.5%、複数性交経験は 20.3%、コンドーム非常用の割合は 72.9%であった。

#### 研究 1 北海道における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

他地域の取り組みを参考に、コミュニティセンターがない地域での検査提供方法を検討し、道内 8 ヶ所(前年 5 ヶ所)で配布場所を設定し、WEB 配布も組み合わせ、総計 217(前年 100)キットを配布した。実際に利用したのは 157 件(前年 79 件)で、95.5%(前年 91.1%)が結果を確認していた。HIV 新規陽性は 3 件(前年 2 件)、梅毒陽性は 25 件(前年 15 件、既往含む)であった。

#### 研究 2 東北における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

東北地域で郵送検査を SNS 上で広報し、コミュニティセンターでの対面、WEB 配布を併せて総計 206(前年 172)キットを配布した。実際に利用したのは 126 件(前年 133 件)で、97.6%(前年 96.2%)が結果を確認していた。HIV 新規陽性は 1 件(前年 2 件)、梅毒陽性は 13 件(前年 8 件、既往含む)であった。

#### 研究 3 首都圏における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

自粛の影響を考慮しつつ、コミュニティセンター等で密を避け郵送検査を対面で提供した。東京地域ではコミュニティセンターでの対面配布のみで総計 387(前年 95)キットを配布した。予約サイトを活用し、自販機型の配布も試行し、密を避けて受付対応を行った。実際に利用したのは 314 件(前年 79 件)で、97.1%(前年 96.2%)が結果を確認していた。HIV 新規陽性は 6 件(前年 1 件)、梅毒陽性は 37 件(前年 15 件、既往含む)であった。

神奈川地域では貸し会議室での対面、WEB 配布を併せて総計 174(前年 160)キットを配布した。実際に利用したのは 130 件(前年 137 件)で、95.6%が結果を確認していた。HIV 新規陽性は 3 件、梅毒陽性は 27 件(既往含む)であった。

#### 研究 4 東海における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

名古屋市、岐阜県でクリニック検査を新たに取り組んだ。クリニック検査は MSM にとって利便性の高いクリニックを選定し協力を得た。3(前年 2)クリニックで総計 57(前年 31)名であった。HIV 新規陽性は 2 件(前年 0 件)であり、梅毒陽性は 7 件(前年 8 件、既往含む)であった。またコミュニティセンターでの対面、WEB 配布を併せて郵送検査を総計 75(前年 79)キットを配布した。実際に利用したのは 57 件(前年 60 件)で、93.0%(前年 96.7%)が結果を確認していた。HIV 新規陽性は 0 件(前年 0 件)、梅毒陽性は 7 件(前年 7 件、既往含む)であった。

#### 研究 5 近畿における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

大阪府と協働したクリニック検査では 2 期間にわけて 233 件(前年 224 件)で、大阪市と協働したコミュニティセンターでの検査は年 6 回、総計 144 件(前年 114 件)を継続した。またコミュニティセンターやハッテン場での対面、WEB 配布を併せて総計 200(前年 142)キットを配布した。実際に利用したのは 83 件(前年 87 件)で、97.6%(前年 96.6%)が結果を確認していた。HIV 新規陽性は 2

件（前年 2 件）、梅毒陽性は 10 件（前年 14 件、既往含む）であった。

#### 研究 6 中国・四国における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

岡山県行政と協働クリニック検査を継続し、夏季に 50 件（前年 31 件）の利用があった。郵送検査は、すべて WEB 配布で総計 300（前年 124）キットを配布した。実際に検体を利用したのは 201 件（前年 84 件）であった。97.5%（前年 100%）が結果を確認していた。HIV 新規陽性は 2 件（前年 0 件）、梅毒陽性は 27 件（前年 13 件、既往含む）であった。

#### 研究 7 九州における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

コミュニティセンターでの対面、WEB 配布を併せて総計 186（前年 104）キットを配布した。実際に利用したのは 117 件（前年 68 件）で、95.8%（前年 97.1%）が結果を確認していた。HIV 新規陽性は 3 件（前年 1 件）、梅毒陽性は 19 件（前年 6 件、既往含む）であった。

#### 研究 8 沖縄における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

沖縄県でクリニック検査を継続し、予約制に変更したところ 78 件の応募があり受検したのは 26 件（前年 39 件）であった。HIV 新規陽性は 1 件（前年 0 件）、梅毒陽性は 0 件（前年 2 件）であった。また郵送検査は、コミュニティセンターでの対面、WEB 配布を併せて総計 148（前年 77）キットを配布した。実際に利用したのは 117 件（前年 42 件）で、92.3%（前年 92.9%）が結果を確認していた。HIV 新規陽性は 2 件（前年 1 件）、梅毒陽性は 23 件（前年 8 件、既往含む）であった。

### 4. 考察

全国的に受検者数が減少している中、本研究で関わる CBO は保健所以外の検査機会を模索し、郵送検査・クリニック検査・コミュニティセンターでの検査を実施した。概算でコロナ禍以前の検査件数は約 2,000 人であったことから研究開始当初はその 2 倍の件数を目指したが、現状では 1,800 件程度にとどまっており、新たな層への開拓にはつながっていないと考えられる。

しかしながら本研究で郵送検査利用に関わった対象の調査結果では、形成調査の結果と比較して、コミュニティに近く感染リスク行動の高い層が利用したと考えられる。

クリニック検査は 4 地域に広がり、郵送検査はコミュニティセンターやコミュニティセンターない地域でも無料・匿名で実施できる手法を確立した。概ね配布数に比べ利用者数は 7 割程度となるものの、結果の確認は 9 割を超えており、適切な配布前の情報提供や利用過程における支援が整っていれば、対面・WEB 配布に関わらず、感染リスクの高い層が利用できる検査機会となると考えられる。

したがって保健所の検査体制が安定的に維持されなくなったコロナ禍にあって、各地の CBO が協働し、保健所以外の検査機会をニーズの高い層に提供し、早期発見・早期治療に貢献したと考えられる。検査件数を増やすためには

コミュニティセンターでの実施に加えて、郵送検査の仕組みを公的に活用できるようにすることやクリニックの確保、検査費用の補填、匿名制度の取り扱いなど行政の積極的介入が求められる。

### 5. 自己評価

#### 1) 達成度について

コロナ禍の影響は、保健所の体制のみならず、コミュニティの状況や予防啓発活動に従事する当事者の状況にも影響を与えた。研究開始当初はその 2 倍の件数を目指したが、現状では 1,500 件程度にとどまっており、新たな層への開拓にはつながっていないと考えられる。しかし、クリニック検査は 4 地域に広がり、郵送検査はコミュニティセンターやコミュニティセンターない地域でも無料・匿名で実施できる手法を確立した。そのため部分的に有効な HIV 検査機会の提供はできたと考えられる。

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ゲイコミュニティ当事者を中心とした CBO と協働して介入することで感染リスクの高い層に予防啓発としての検査機会を提供できることを示し、予防行動の促進と共に HIV 抗体検査に対するハードルを下げる、持続可能な介入モデルを開発できたことは、ウィズコロナ社会における意義は高いと考える。

#### 3) 今後の展望について

コロナ禍によって変容しつつあるが、コミュニティにおいては PrEP 利用者も増加し、コンドーム使用行動の低減も指摘されている。U=U も徐々に普及しつつあり、今後、スティグマ低減や検査へのハードル低下にも影響すると考えられる。検査機会の安定した確保や選択肢の増加は MSM のセクシュアルヘルスの一環として重要であるが、検査機会の提供は、本来、公衆衛生の一環であり、CBO はステークホルダーとなるが、主体となるには脆弱な体制である。これらのことを踏まえ、MSM コミュニティにおける感染リスクやセクシュアルヘルスの状況、予防啓発活動のモニタリングは必要であり、CBO と行政が協働して HIV 対策を進めていく必要がある。

### 6. 結論

本研究班で配布した郵送検査キットを実際に利用したのは初年度 769 人、2 年度目 1,305 人であり、行政や医療機関と協働したクリニック検査では初年度 350 人、2 年度目 366 人、コミュニティセンターでの検査は初年度 114 人、144 人であった。本研究で郵送検査利用に関わった対象の調査結果では、形成調査の結果と比較して、コミュニティに近く感染リスク行動の高い層が利用したと考えられる。

クリニック検査は 4 地域に広がり、郵送検査はコミュニティセンターやコミュニティセンターない地域でも無料・匿名で実施できる手法を確立した。概ね配布数に比べ利用者数は 7 割程度となるものの、結果の確認は 9 割を超

えており、適切な配布前の情報提供や利用過程における支援が整っていれば、対面・WEB配布に関わらず、感染リスクの高い層が利用できる検査機会となると考えられる。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む） 特になし。

### 別紙 研究発表

#### 研究代表者 塩野徳史

- 1) 金子典代, 塩野徳史. コミュニティセンターに来場するゲイ・バイセクシュアル男性の HIV・エイズの最新情報の認知度と HIV 検査経験, コンドーム使用との関連. 日本エイズ学会誌, 23(2):78-86, 2021.
- 2) 宮田りりい, 塩野徳史, 金子典代. MSM (Men who have sex with men) に割り当てられるトランスジェンダーを対象とする HIV/AIDS 予防啓発に向けた一考察-ハッテン場利用経験のある女装者 2 名の事例から. 日本エイズ学会誌, 23(1):18-25, 2021.
- 3) 金子典代, 塩野徳史. MSM を対象にした当事者主体の HIV 検査の取り組みと意義. 日本エイズ学会誌, 22(3):136-146, 2021.
- 4) Noriyo Kaneko, Satoshi Shiono, Adam O Hill, Takayuki Homma, Kohta Iwahashi, Masao Tateyama, Seiichi Ichikawa. Correlates of lifetime and past one-year HIV-testing experience among men who have sex with men in Japan. AIDS care : 1-8. 2020.
- 5) 細川陸也, 井上洋士, 戸ヶ里泰典, 阿部桜子, 片倉直子, 若林チヒロ, 大木幸子, 山内麻江, 塩野徳史, 米倉佑貴, 大島岳, 高久陽介. HIV 陽性者の子どもの持つことへの思いと医療機関における相談・情報提供の実状. 日本エイズ学会誌, 22(2) : 87-99, 2020.

#### 研究分担者 金子典代

- 1) 金子典代, 塩野徳史. コミュニティセンターに来場するゲイ・バイセクシュアル男性の HIV・エイズの最新情報の認知度と HIV 検査経験, コンドーム使用との関連. 日本エイズ学会誌, 23(2):78-86, 2021.
- 2) 宮田りりい, 塩野徳史, 金子典代. MSM (Men who have sex with men) に割り当てられるトランスジェンダーを対象とする HIV/AIDS 予防啓発に向けた一考察-ハッテン場利用経験のある女装者 2 名の事例から. 日本エイズ学会誌, 23(1):18-25, 2021.
- 3) 金子典代, 塩野徳史. MSM を対象にした当事者主体の HIV 検査の取り組みと意義. 日本エイズ学会誌, 22(3):136-146, 2021.
- 4) Noriyo Kaneko, Satoshi Shiono, Adam O Hill, Takayuki Homma, Kohta Iwahashi, Masao Tateyama, Seiichi Ichikawa. Correlates of lifetime and past one-year HIV-testing experience among men who have sex with men in Japan. AIDS care : 1-8. 2020.

#### 和田秀穂

- 1) Nakagiri I, Wada H. A Follow up Study on False-Positive Preoperative HIV Test Results. Health Science Journal. 14 : 713, DOI: 10.36648/1791-809X.14.2.713, 2020.
- 2) Nakagiri I, Tasaka T, Okai M, Nakai F, Bunya R, Nagai S, Yoshida T, Tokunaga H, Kondo E, Wada H. Screening for human immunodeficiency virus using a newly developed fourth generation lateral flow immunochromatography assay. J. Virol. Methods. 274 :113746, 2019.

#### 仲村秀太

- 1) Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, et al. :Human immunodeficiency virus-associated pulmonary sarcoidosis in a Japanese man as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. Clinical case reports. 8:3440-4. 2020.

#### 委員からのコメント（抜粋）

- ・コロナ流行期にあつて、新たな HIV 検査機会の提供という目的に対応する成果が積み上げられている。郵送検査の補完的役割、および支援や情報提供の不足という課題の解消策も明確になりつつある。
- ・コミュニティセンターがある地域だけでなく、他の NGO や CBO、研究者、行政の協力のもとで研究を全国的に進める体制が確立されている。
- ・若干停滞気味に見える。コロナウイルス感染拡大という観点を入れ込んだとしてもなお、検査キット配布数は形成調査の協力者数に比べて大幅に少ない。コミュニティをベースとしている研究であることは強みを持っているはずである。よりアクティブかつ今の世界的な研究や実践潮流をいち早く取り入れる研究体制になることを、心より期待する。
- ・研究の意義を明確にし、事業化につなげるには、社会全般に向けて研究全体を俯瞰できる研究班としての統一的なメッセージを示す工夫も必要ではないか。
- ・内容が検査によっており、他の研究班とのデマケがよくわからない。

さまざまな叱咤激励のコメントをいただきありがとうございます。真摯に受け止め、最終年度のまとめを進めていきます。新たな検査機会の提供に関してはモデルを構築できたと考えています。今後はコミュニティベースの強みを活かし、検査行動のみならず PrEP やコンドーム使用を視野に MSM のセクシュアルヘルス増進に寄与する研究が必要であると考えます。

**研究開発課題名：HIV感染症の曝露前及び曝露後の予防投薬の提供体制の整備に資する研究**

課題管理番号：20HB1007

研究開発代表者：水島 大輔（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 医師）

研究開発分担者：谷口 俊文（千葉大学医学部附属病院 講師）、生島 嗣（ぶれいす東京 代表）、照屋 勝治（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 病棟医長）

## 1. 研究目的

先行研究（H29-エイズ一般-009）で、我々は、HIV感染症の曝露前予防（PrEP：pre-exposure prophylaxis）の実証研究の中間報告として、日本のMSMのHIV感染リスクは高いが、PrEPが感染を有効に予防すること、MSMのPrEPに対するニーズも高く、日本におけるPrEPの実現性が高いことを示した。同研究の結果を受け、PrEPの提供体制の整備に向け、以下の研究を実施する。

①前述のPrEPの実証研究を継続し、我が国での妥当性、実現可能性について評価する。同実証研究は、当院に設立された男性間性交渉者（MSM：men who have sex with men）コホートで実施している、単群介入試験による小規模のpilot studyである。我が国のMSMにおけるPrEPの安全性とPrEP導入による性感染症の罹患率へのより長期間での影響を評価する。また、ジェネリック薬を自己輸入してPrEPを行うMSMが急増していることが先行研究で明らかになっており、その実態把握を並行して行い、そのフォロー施設のネットワークを構築し、PrEP提供のための医療体制の整備・強化・相互連携を図る。

②PrEP提供体制整備の一環として、日本におけるPrEPの指針を日本エイズ学会と共同して策定し、現在、公知申請中の抗HIV薬ツルバダがPrEP用に承認された際には、ガイドラインへと発展させる。同時に、海外での導入経験を参考に、日本でのPrEPの導入法についても検討し、提言を行う。

③MSMのPrEPに関する認知は日本でも草の根で広まりつつあるが、PrEPの医学的フォローを受けずに自己判断で実施している者も散見され、安全性や耐性ウィルスの獲得等のリスクが懸念される。フォローを受けていないMSMの中には、医療機関で受診を拒否された例もあり、PrEP使用者だけでなく医療従事者にもPrEPに関する正確な情報提供が急務である。NPO ぶれいす東京を中心として、PrEPに関する正しい情報発信のプラットフォームを構築し、コミュニティー側からも、適正なPrEP使用の提供体制の整備に務める。

④日本における非職業従事者の曝露後予防内服（nPEP：non occupational post-exposure prophylaxis）の提供体制に

関して現状把握を行い、PrEPおよびnPEPに関する効果的な提供体制について検討する。

## 2. 研究方法

①PrEPのpilot studyでは、対象者にツルバダ一日一回内服のdaily PrEPを実施し、PrEP開始前後のHIV/STIの罹患率を評価するために、一群による介入試験を2018年より実施しており、これを継続する。当研究とは独立して、当院で実施しているMSMコホート研究（Sexual health（SH）外来）で3か月毎のHIV/STI検査とともに、safer sexの指導を行っている。当研究の対象者としては、SH外来に定期的に通院しPrEPによるHIV予防の意義及び重要性を理解した非HIV感染MSMで、1年以内に性感染症罹患歴がある等の高リスク者を対象とする。症例数及び追跡期間として、約120症例を最低2年間以上フォローする。主要評価項目としてPrEP使用者におけるHIV罹患率をPrEP介入前後で比較することを主目的とする。副次評価項目として（1）PrEPにおけるSTIの罹患率、（2）ツルバダによる有害事象の発生率、（3）高リスク性行為等の頻度、（4）定期受診率および内服遵守率を評価する。ツルバダはギリアドより提供を受け、定期的な検査に関しては当該研究費を充填予定である。また、ジェネリック薬の自己輸入による自己判断でのPrEP使用者の実態把握に関して、SH外来での調査に加えて、すでにPrEPのフォロー検査を提供している性感染症クリニックと提携して、東京近郊での実態把握に努めるとともにPrEPのフォロー検査の提供施設のネットワークを構築する。

（倫理面への配慮）

当研究は、国立国際医療研究センターの倫理委員会承認済みであり、インフォームド・コンセントによる文書による同意を取得する。ツルバダの適応外使用についても、同院適応外使用委員会で承認済みである。また、臨床研究法の施行にあたり、平成30年度に認定臨床研究審査委員会で利益相反管理を含む研究計画の審査を受け、厚生労働大臣に研究計画を提出済みである。

②日本におけるPrEPの指針策定に関して、すでに草の根でPrEP使用者は増加していることを踏まえ、日本エイズ

学会の協力のもと、医療従事者、コミュニティと共同し、日本の実情を踏まえた PrEP 指針の初年度内の策定を目指す。PrEP が日本で承認された際には、同指針をガイドラインに発展させることを予定している。また、次年度より PrEP の日本への導入に向けた提言について、当研究の先行研究で実施した海外における PrEP 導入事例調査の成果をもとに導入法の検討を行う。最終年度に、検討結果を元に日本における PrEP 導入の提言を行う。

③PrEP の正確な情報提供のプラットフォームの構築に関しては、MSM 当事者の状況を調査しつつ、初年度は、②の PrEP の指針策定と共同して、PrEP の安全な使用法等の正しい情報のコンテンツを策定する。次年度は、PrEP 情報提供のプラットフォームを構築し、知識の普及を開始するとともに、PrEP に関してのコミュニティからの行政・医療機関への意見・要望をくみ上げる。最終年度には、PrEP のコミュニティ側からの PrEP に関する提言を行う。

④nPEP の実態把握に関して、初年度に、全国における nPEP 実施の現状把握目的で拠点病院と MSM を対象とした STI クリニックを中心に全国的なアンケート調査を行う。質問内容としては、nPEP の提供体制と実症例数および nPEP 普及の障害や改善策等に関する質的調査を行う。この結果を集計・解析し、東京都および都内の拠点病院、拠点病院以外の医療施設等と得られた知見を情報共有し、都内での現実的な nPEP 提供体制の構築へ取り組みを開始する。最終年度には、次年度の取り組みの成果を全国的な体制で展開することを目指し、①の成果である PrEP のフォロー検査の提供施設のネットワークの情報と統合し、nPEP および PrEP を提供可能なネットワークの施設マップを作成する。

### 3. 研究結果

①PrEP の pilot study を終了した。PrEP 開始2年後、受診継続率約80%および内服順守率約95%と高く、新規HIV感染者は認めず、極めて高い予防効果を示した。一方で、コンドームの平均使用率はPrEP開始時点から低下傾向で、他の性感染症の罹患率は増加傾向を認めており、safer sexの情報提供と性感染症検査体制の拡充が重要と考えられる。SH外来における個人輸入のPrEP userは2022年3月末時点で700名に達し、東京近郊のPrEP提供施設では、協力施設であるプライベートヘルスクリニック（PHC）ではPrEPのジェネリック薬の処方者は1672名、当院と併せてPrEP使用者は2372名に達した。都内では、KARADA内科クリニック、プライベートケアクリニックも同様にPrEP薬処方を開始しており、PrEP userのさらなる増加が見込まれ、今後、正しい情報提供提供の構築を進める必要がある。PHCにおいては、遠隔診療によるPrEPも実施しており、地方在住者

でのPrEP希望者も300名超おり、地方におけるニーズも高いことが示唆された。

②日本におけるPrEPの指針案の策定を日本エイズ学会の協力のもと、医療従事者、コミュニティと共同してとりまとめ、日本エイズ学会HPよりパブリックコメントを募集した。次年度に、パブリックコメント案をもとに医療者向け、user向けの指針をそれぞれ策定し、PrEPの承認に備えるとともに日本におけるPrEPの導入方法の検討を行う。

③2021年2月MSMのPrEPに関する実態調査を実施した。MSM向け出会い系アプリに広告出稿し、7,850件の有効回答を得た。PrEP使用経験者は全体の8.5%であった。使用者は、東京を中心とした関東ブロック在住で70.2%を占めたが、全国に存在していた。その8割がweb経由で薬剤を入手していた。そのうち、定期/不定期に医師の診察を受けているのが49.7%であった。全回答のうち、月に支出可能な自己負担額は5千円までという回答が55.6%を占めた。今後の使用意向は、認可されたら使用を希望が68.5%であった。PrEPを使用した場合、コンドームを使わなくなるという回答者も46.5%存在した。

④nPEPの実態把握では、ジェネリック薬のnPEPを処方するSTIクリニックが複数存在しており、その現状の把握に努めている。PHCにおいては2022年3月には約400名にnPEPの処方をしており、nPEP処方を受けたMSMのほぼ全例がPrEPへと移行していた。

### 4. 考察

①前述のPrEPの先行研究の報告により、日本においても、MSMはPrEPの適応となるリスク集団であり、PrEPはそのHIV感染を強力に予防することが認められ、日本におけるPrEPの必要性が高いことが示されている。一方、今年度の成果として、PrEPに伴い性感染症の罹患率が増加する可能性が示唆され、PrEPとパッケージとしてのsafer sexに関する情報提供と性感染症検査体制の構築が必要と考えられる。また、ジェネリック薬剤の自己輸入による自己判断でのPrEP使用者が急増しており、その実態把握が急務となっている。これに対する今年度の成果として、2020年5月からは協力施設であるPHCがジェネリック薬を検査とセットでの処方を開始しており、新規PrEP希望者が急増している。このようなPrEPの認知度の増加に伴う自己PrEP使用者の増加により、HIV感染者が未検査のままPrEPを行うことによる薬剤耐性ウイルス症例が散見されており、対応が急務である。未だ医療的なフォローを受けていない自己PrEP使用者へアプローチするためには、本研究の②、③、④と連携して、PrEPの正しい情報提供を行う必要がある。そのためにも、ツルバダの予防薬とし

での早期承認、一般医療化が、PrEPを含めたHIV感染予防の正しい情報提供に大いに寄与する。加えて、地方と都市圏とのPrEP提供体制の格差を克服する方法として、PHCで実践しているon line診療によるPrEP (tele-PrEP)のニーズは高く、その有用性についての継続的な評価が必要である。

②PrEPは、MSMにおいて草の根で無視できないレベルで普及しつつあり、PrEPの正しい情報提供とその指針の作成が急務である。

③PrEPの使用経験者が同じサンプリング方法で、2018年10月：2.2%であったのが、2021年3月には8.5%と急増していた。Web購入者が8割を占め、その背景には薬剤のコストが大きく影響していると思われる。今後は検査や見守りを含めたクリニックベースの見守り体制の構築が急務だと思われる。

④本研究でのnPEPの実態の評価からは、本邦におけるnPEP提供の担い手に関して、PrEPと同様、民間クリニックが実質的に中心となっている。民間クリニックでは、nPEPからPrEPへの移行も促進しており、今後の包括的なHIV予防のモデルの一形態として、継続的な実態評価が必要と考えられる。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

①PrEPのpilot studyに関し、PrEP開始前後3年間のHIV/STIの罹患率等の評価を論文化した(J Infect Chemother. 2022 Mar 2:S1341-321X(22)00061-7)。また、PrEPの費用対効果に関しても論文化し(Sci Rep. 2022 Feb 23;12(1):3088.)、海外同様、正規のTDF/FTCでも長期的に費用対効果があることを報告した。加えて、PrEPと重要な関係にあるSTIに関して、その治療法に関するエビデンスを論文化するとともに(Clin Infect Dis. 2021 May 17:ciab455)、STIの耐性化率の高さに関するエビデンスを論文化した(JAC Antimicrob Resist. 2021 Jun 30;3(2):dlab091)。また、PrEP userの実態調査に関して、SH外来に加えて協力施設であるPHCも加えてジェネリック薬でのPrEP userの急増を把握し、PrEPの提供体制のネットワークの構築に取り組んでおり、既に約2,400名のPrEP userをフォローしており、PrEP研究は順調に進行していると考えられる。

②PrEPの指針策定は、日本エイズ学会でPrEP導入準備委員会を発足し、本研究班と合同で指針策定案を作成済みであり、パブリックコメントを募集しており、次年度の2022年11月の完成を見込んでおり、順調に進行中である。

③PrEPの正しい情報コンテンツの策定を進めており、

当初の計画の通り研究は進捗している。

④nPEPの各都道府県の医療機関へのアンケートはCOVID-19の影響で延期している一方、民間クリニックでのnPEP展開例の実態把握の結果、実質的なnPEPの提供主体は首都圏では民間クリニックに移行していることを明らかにしており、目的達成の観点からは、研究は順調に進行していると考えられる。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

①本研究の学術的意義は、PrEPのpilot studyの準備段階として実施しているMSMコホート研究の疫学データが詳細に整えられていることにある。従来のPrEP研究は数多く存在するが、PrEP開始前のHIV・STIの罹患率が詳細に評価されていることは少なく、PrEPの導入によりコンドーム使用が減り、STIが増加するかどうか、本研究で明らかになることが期待される。国際的意義として、本研究に関してWHOや各国のPrEP担当者から、本研究に関して問い合わせが増えており、注目されている。各国のPrEPの取り組み情報を交換することにより、最適なPrEPの体制構築に協力することになる。社会的意義としては、国内外のPrEPの課題を明らかにすることにより、pilot study終了後の出口戦略を提示され、PrEPの日本における社会実装につながり、日本における新規HIV感染者の抑制につながることが期待される。

### 3) 今後の展望について

①急増するPrEP使用者のフォローアップ体制を構築し、東京近郊の新規HIV感染症の大幅な削減を目指す。その先の展望として、積極的なSTI予防・削減のツールとしてPrEPを活用し、STI予防体制を構築することが重要である。②③PrEPの指針策定及び情報発信を行い、PrEPの提供体制のネットワークの構築を目指す。④nPEPの実施体制を把握し、PrEPとPEPの統合した提供体制の構築を目指す。

## 6. 結論

①日本におけるPrEPの妥当性、実現可能性を評価するための準備研究としてのpilot studyを終了した。PrEP使用者は本研究のネットワークだけでも2,400名に達する見込みで、本邦のMSMのPrEPのニーズは極めて高い。

②日本においても早期導入および指針策定が必要である。

③PrEPの情報発信のコンテンツを作成した。

④nPEPも草の根で普及しつつあり、さらなる実態評価が必要である。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

なし

別紙 (4 ページ目)

## 研究発表

### 研究開発代表者 水島大輔

原著論文による発表 欧文

- 1) 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 Mar 2:S1341-321X(22)00061-7.
- 2) Yamamoto N, Koizumi Y, Tsuzuki S, Ejima K, Takano M, Iwami S, Mizushima D, Oka S. Evaluating the cost-effectiveness of a pre-exposure prophylaxis program for HIV prevention for men who have sex with men in Japan. Sci Rep. 2022 Feb 23;12(1):3088.
- 3) Ando N, Mizushima D, Takano M, Mitobe M, Miyake H, Yokoyama K, Sadamasu K, Aoki T, Watanabe K, Uemura H, Yanagawa Y, Gatanaga H, Oka S. High prevalence of circulating dual-class resistant Mycoplasma genitalium in asymptomatic MSM in Tokyo, Japan. JAC Antimicrob Resist. 2021 Jun 30;3(2):dlab091.
- 4) Aoki T, Mizushima D, Takano M, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Efficacy of 1g ceftriaxone monotherapy compared to dual therapy with azithromycin or doxycycline for treating extragenital gonorrhoea among men who have sex with men. Clin Infect Dis. 2021 May 17:ciab455.

口頭発表 海外

D. Shiojiri, D. Mizushima, M. Takano, S. Oka. A High Retention Rate Among TelePrEP Users, with TelePrEP Implementation Model for HIV Pre-exposure Prophylaxis in Japan. ASIA PACIFIC AIDS and CO-INFECTIONS CONFERENCE (APACC), Virtual, 17-19 June 2021.

口頭発表 国内

- 5) 水島 大輔、高野操、上村 悠、柳川 泰昭、青木 孝弘、湯永 博之、菊池 嘉、岡 慎一. HIV 非感染 MSM コホートにおける PrEP に関する報告. 第 35 回日本エイズ学会学術集会、2021 年、東京.
- 6) 水島 大輔、高野 操、塩尻大輔、上村 悠、塚田訓久、湯永 博之、菊池 嘉、岡 慎一. 自己判断で PrEP を開始したが、実際は HIV 陽性であったため薬剤耐性となった症例. 第 35 回日本エイズ学会学術集会、2021 年、東京.
- 8) 高野 操、水島 大輔、田中 和子、伊藤 希、首藤真由美、青木 孝弘、柳川 泰昭、渡辺恒二、菊池 嘉、岡 慎一. SH 外来における PrEP ユーザーの動向. 第 35 回日本エイズ学会学術集会、2021 年、東京.
- 9) 高野 操、水島 大輔、田中 和子、青木 孝弘、柳川 泰昭、渡辺恒二、菊池 嘉、岡 慎一. COVID-19 流行下における個人輸入による PrEP の課題. 第 35 回日本エイズ学会学術集会、2021 年、東京.
- 5) 水島 大輔. Sexual Health Clinic で見えてきたこと. 第 35 回日本エイズ学会学術集会、2021 年、東京.

### 研究開発分担者 谷口俊文

原著論文による発表 国内

- 1) 谷口 俊文. ジェネラリストのための LGBT 講座(第 17 回) LGBT における性感染症について. 治療 (0022-5207)103 巻 8 号 Page1036-1039(2021.08)

### 研究開発分担者 生島嗣

- 1) 生島 嗣、三輪岳史、山口正純、大槻知子、高野 操、水島大輔、岡 慎一. 出会い系アプリケーションを利用する MSM を対象とした PrEP に関する大規模インターネット調査から (第一報). 第 35 回日本エイズ学会学術集会、2021 年、東京.

## 令和4年度 厚生労働省 エイズ対策政策研究事業『研究成果概要』

### 研究課題名：HIV感染症の医療体制の整備に関する研究

課題番号：20HB2001

研究開発代表者：横幕 能行(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター エイズ総合診療部長 エイズ治療開発センター センター長)  
研究開発分担者：田沼 順子(国立研究開発法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター医療情報室長 救済医療室長)、今村 淳治(独立行政法人国立病院機構仙台医療センター診療部 感染症内科医長)、南 留美(独立行政法人国立病院機構九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター 部長)、内藤 俊夫(順天堂大学大学院医学研究科 教授)、豊嶋 崇徳(北海道大学大学院医学研究院内科系部門内科学分野血液内科学教室 教授)、茂呂 寛(新潟大学医歯学総合病院感染管理部 准教授)、渡邊 珠代(石川県立中央病院免疫感染症科 診療部長)、今橋 真弓(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター感染・免疫研究部 感染症研究室長)、渡邊 大(独立行政法人国立病院機構大阪医療センター臨床研究センターエイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室長)、藤井 輝久(広島大学病院輸血部 准教授)、宇佐美 雄司(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター歯科口腔外科 歯科医師)、池田 和子(国立研究開発法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター看護支援調整職)、矢倉 裕輝(独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤部 研究教育主任)、本田 美和子(独立行政法人国立病院機構東京医療センター総合内科 医長)、三嶋 一輝(国立大学法人福井大学病院部医療支援課 総括医療ソーシャルワーカー)、日ノ下 文彦(帝京平成大学健康医療スポーツ学部看護学科 教授)

#### 1. 研究目的

本研究班では、「拠点病院診療案内」の編纂・改訂のために全拠点病院及びHIV感染者/AIDS患者(以下PLHIV)の診療(以下、エイズ治療)に携わる医療機関を対象に、全国の自治体を通じて診療体制及びエイズ治療の現況に関するデータ提供依頼し集計を継続してきた。全国の自治体及び医療機関の協力により、2016年以降2020年分の調査まで、依頼した全施設から回答が得られた。

本研究班の調査の限界の一つとして、我が国のPLHIVの属性や診療状況の把握ができないことが挙げられる。抗HIV療法の進歩による予後の劇的な改善の結果、高齢化や合併症への対応が新たなエイズ治療の課題とされる中、これからのエイズ治療の拠点病院の在り方を検討するためには必須の情報である。

「HIV感染症及びその併存疾患や関連医療費の実態把握のための研究」班(以下、野田班)では、レセプト情報・特定健診等情報データベース(以下、NDB)解析が行われている。NDBから抽出されたデータの精度を本研究班の情報により実証することができれば、我が国のPLHIVの属性やエイズ治療の現況及び合併症罹患状況などが把握可能になる。

今年度、研究の最終年度として、自治体を通じて拠点病院から得られた情報から、我が国のエイズ診療のうち抗HIV療法の治療成績の評価を行うと共に、UNAIDSが2020年の達成を目標としていた「90-90-90」ターゲットの我が国の達成状況を検討する。また、野田班との共同研

究により、NDBから抽出された我が国のPLHIVのデータの確らしさの評価を行う。さらに、我が国のエイズ治療の現況を継続的に収集するために、医療機関等情報支援システム(G-MIS)への移行を試みる。

さて、令和3年「HIV感染症・エイズに関する医療体制について(依頼)」、さらに「ヒト免疫不全ウイルスによる免疫機能障害者に対する指定自立支援医療機関の指定について」の通知が発出された。これらの通知・事務連絡の発出を受け、本研究で全拠点病院を対象に行なっている、エイズ治療に係る診療機能調査の結果をあわせ、正確な疫学情報や医療資源の把握を基に、適切な職種間・施設間連携に基づく新たなエイズ治療の拠点病院診療体制の構築のため、歯科・透析・長期療養に関わる診療ネットワークの構築を試みる。また、これからのエイズ治療体制のあり方について提言を行う。

#### 2. 研究方法

##### エイズ診療状況把握のための情報収集と解析

全国の拠点病院および拠点病院以外でエイズ医療に関わる医療機関に調査票を郵送し、自治体を通じて情報の提供を求める。得られた情報を基に、拠点病院におけるPLHIVの療養状況の解析を行う。G-MISによる調査を同時に行なった。

##### 「90-90-90」ターゲットの達成度評価

先行研究(PLoS One. 2017 Mar 20;12(3):e0174360.)の解析方法に従い、治療継続率(2nd 90)と治療成功率(3rd

90) を算出する。

#### NDB 抽出データの検証

野田班から提供された各都道府県の定期通院者数及び治療継続者数を、本研究班で得られた情報と比較する。

#### 診療現況把握の新しい収集方法への移行

G-MIS を利用しエイズ治療に関し持続可能な情報収集方法を検討し試みる。

#### 他領域・多職種のネットワーク構築

全都道府県で歯科および透析の関連学会・団体が主体となって診療相談窓口の設置と連携構築を試みる。拠点病院の診療状況の調査依頼時にブロックおよび中核拠点病院を対象に、外来初診受診時等の問い合わせ先とは別に転地療養・転院時の相談窓口の設置を依頼する。拠点病院にはチーム医療加算の算定要件である専任看護師や専任薬剤師の配置を促す。

(倫理面への配慮)

本研究班の研究活動においても患者個人のプライバシーの保護、人権擁護に関しては最優先される。本研究班における臨床研究によっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理審査、人を対象とする医学系研究に関する倫理審査を当該施設において適宜受けてこれを実施する。情報の収集、解析及び公開等について、国立病院機構名古屋医療センター臨床研究審査委員会承認を得た(整理番号: 2016-86)

### 3. 研究結果

2016年(2017年調査)から2020年(2021年調査)の5年分の情報の解析を行なった。返答率は全ての年で100%であった。解析組入率は、施設数94%、定期通院者数97%以上であった。

2016年から2020年まで、拠点病院を受診した新規未治療 PLHIV の人数、エイズ発症者数、CD4 数が 200/μL 未満の人数を調べた。エイズ動向委員会報告の各年の新規発生届出数を同時に示し比較したところ新規未治療 PLHIV の拠点病院受診者数は発生届出数を上回っていた。拠点病院を受診した CD4 数が 200/mm<sup>3</sup> 未満のエイズ未治療 PLHIV の割合はエイズ発症者割合を毎年上回っていた。

2016年から2020年の拠点病院における年次死亡者数と外国籍 PLHIV 定期通院者数を調べた。拠点病院で把握された死亡 PLHIV は毎年100人以上であった。また、定期通院中の外国籍 PLHIV の人数は増加傾向を示した。

各都道府県別の拠点病院の定期通院中の PLHIV の人数を解析すると、首都圏、東海、近畿を初め大都市圏の拠点病院に通院する PLHIV が多かった。拠点病院を定期通院者数により I 群 (0~9 人)、II 群 (10~99 人) 及び III 群

(100 人~) に分け、各群の拠点病院数と各群の拠点病院に定期通院中の PLHIV の人数を検討した。C 群に属する拠点病院は 13.4% であるが、PLHIV の 76.9% が定期通院していた。

定期通院者数、治療継続者数及び治療成功者数全ての回答のあった拠点病院のみを解析対象とし、全解析対象施設で、A (diagnosed/inked to care)、B (retained in care)、C (on ART)、D (virally suppressed) を求め、2nd 及び 3rd 90 を算出した。2020 年時点の我が国の 2nd 90 は 93.5%、3rd 90 は 99.7% であった。次に全国 9 地域で 2020 年の B、C、D を求め、各地域における治療導入率 (C/D) 及び治療成功率 (D/E) を検討した。全てのブロックで等しく高い治療導入率と治療成功率を示した。さらに定期通院者数の群別に同様の解析を行なったところ、定期患者数に関わらず高い治療導入率と治療成功率を示した。

全国及び各都道府県の定期通院者数及び治療継続者数を比較した。定期通院者数及び治療継続者数共に一致する傾向を示した。

G-MIS で収集する情報を選定した。毎年実施している「拠点病院診療案内」の調査依頼時に G-MIS による調査を同時に実施することにした。「拠点病院診療案内」の調査と同様に、G-MIS への入力への協力依頼を各都道府県に対し行なった。2022 年 8 月に情報収集を開始し、2022 年 9 月 10 日時点で進行中である。

歯科医師会主導による診療ネットワークの構築が進行し、全都道府県で少なくとも受診可能な歯科施設の紹介窓口設置の試みが行われている。透析医学会主導に透析医療ネットワークは、先行して構築が進んでいる北海道をモデルとし、定期通院中の PLHIV の多い東京都や愛知県から構築の試みが開始された。全国ブロック・中核拠点病院を対象に、今後増加する転地療養・転院を希望する PLHIV の相談に応じる窓口の設置を行なった。エイズ治療に従事する医師の診療支援を目的に、チーム医療加算の算定要件でもある専任看護師や専任薬剤師の配置を促した。

### 4. 考察

拠点病院に対する情報提供の依頼が各都道府県を通じて行なわれていることは、高い回答率に寄与している可能性がある。各都道府県には「拠点病院診療案内」とともにそれぞれの拠点病院の現況をまとめた情報を提供している。拠点病院は各都道府県のエイズ治療の診療体制整備の方針に従って設置されている。行政のエイズ治療の現況把握とエイズ治療体制の再構築のために有用な取り組みであると考えられる。

拠点病院からの新規未治療 PLHIV の人数が、エイズ動

向委員会の発生届出数を上回っている理由は、新規未治療 PLHIV が拠点病院から拠点病院に紹介される場合があるからと思われる。本研究で把握した CD4 数が 200/ mm<sup>3</sup> 未満の PLHIV の人数は必ずエイズ発症者数を上回っている。これらの情報は、保健所からの報告を含む発生届の情報の解釈に有用であると思われる。

我が国では死亡診断書や病状変化報告から正確な死亡した PLHIV の人数を把握することができない。最近、拠点病院ではない場所での看取りが増加しており、死亡した PLHIV の人数の把握が難しくなりつつあるが、本結果は我が国の死亡に関する情報を提供する唯一のものである。拠点病院に通院中の外国籍 PLHIV の実数が得られたことは、90-90-90 の解析に有用である。医療機関に通院せず、出身国から抗 HIV 剤を確保し我が国に居留する外国籍 PLHIV も少なくないことには留意すべきである。

地域及び医療機関の偏在が明確になった。今後、診療従事者の減少等により特定の拠点病院への通院の集約が一層進む可能性がある。

我が国の高い治療継続率と成功率が明らかになった。国民皆保険制度、医療費負担軽減のための福祉制度及びよく整備された交通インフラ等が貢献している可能性がある。定期通院者数や地域による成績の差がなかったことは、有資格の医療者による抗 HIV 療法の高い水準での均てん化の達成を示すと考えられる。

野田班で検討された抽出方法により、NDB の活用により PLHIV の把握が可能であると思われる。属性や抗 HIV 療法の内容、合併症罹患状況の解析も可能になると考えられる。診療現場から得られる情報を参照することにより、今後、新しいエイズ診療体制構築に重要な情報を抽出可能になると期待される。

調査票による方法で 100% の回答率を可能にしている行政を通じた情報収集方法を活かし、エイズ診療体制の整備に必要な情報については G-MIS による調査への移行を試みている。研究班と行政が協働することで、質の高い情報を継続して得られる仕組みの構築が可能になることを示す好事例になるとと思われる。

現代において、エイズ治療のスキルは医療・福祉に従事する者全てが取得すべきものである。今後増加する、さまざまな疾病に罹患し、要療養・要支援・要介護の PLHIV に対処可能なエイズ診療体制構築のためには、抗 HIV 療法に携わる医療者に加え、他領域・多職種がエイズ治療の基本的スキルを取得していることが必要となる。医療・福

祉の基本スキルとして、他領域・多職種の間でエイズ診療の情報・経験が共有され対処できるよう、それぞれの学会や団体等の主導によるネットワークの構築を進めることが重要であると思われる。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

我が国のエイズ診療のうち、抗 HIV 療法の治療成績は、諸制度や従事者の貢献により極めて高いことを示した。また、新たなエイズ診療体制の構築とその評価に必要な情報収集の仕組みも構築した。他領域・多職種連携によるエイズ診療体制構築の重要性・有用性を示した。慢性疾患としてのエイズ診療に適応する医療体制整備の端緒を開いたと考える。エイズ診療に従事する医師の育成については、今後注力すべき課題として残った。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

90-90-90 ターゲットのうち 2nd、3rd90 は高い水準で達成されることを示した。学術的・国際的意義が高い成果が得られたと考えており、論文発表を予定している。今後、我が国の課題は HIV の疾病知識の普及と HIV 検査機会の提供であることを明確に示した。

### 3) 今後の展望について

正確で持続可能なエイズ診療に関する情報収集・解析システムを構築する。得られた正確な情報をもとに、我が国の現代のエイズ診療の課題を明確にし、行政の施策立案に有用な情報を提供していく。新しいエイズ診療体制に必要な医療資源を検討し、育成するシステムを構築することも併せて行う。

## 6. 結論

抗 HIV 療法の提供体制は構築された。現在の高水準の診療レベルを維持するため、正確な疫学・臨床情報を行政に提供し、時代と医療度に応じた診療体制の構築に貢献することが重要である。今後、我が国の優れた HIV 診療体制の維持と発展には医師をはじめとする従事者の育成が最重要の課題である。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）（太字）

特になし。

別紙

研究発表

研究開発代表者

横幕能行

1) Mikiko Mori, Hirotaka Ode, Mai Kubota, Yoshihiro Nakata, Takaaki Kasahara, Urara Shigemi, Reiko Okazaki, Masakazu Matsuda, Kazuhiro Matsuo, Atsuko Sugimoto, Atsuko Hachiya, Mayumi Imahashi, Yoshiyuki Yokomaku, Yasumasa Iwatani. Nanopore Sequencing for Characterization of HIV-1 Recombinant Forms. American Society for Microbiology. Volume 10 Issue 4. July/August 2022. doi/10.1128/spectrum.e01507-22.

2) Hachiya A, Kubota M, Shigemi U, Ode H, Yokomaku Y, Kirby KA, Sarafianos SG, Iwatani Y. Specific mutations in the HIV-1 G-tract of the 3'-polypurine tract cause resistance to integrase strand transfer inhibitors. J Antimicrob Chemother. 2022 Feb 23;77(3):574-577. doi: 10.1093/jac/dkab448.

研究開発分担者

今村淳治

1) Kensuke Abe, Taku Obara, Satomi Kamio, Asahi Kondo, Junji Imamura, Tatsuya Goto, Toshihiro Ito, Hiroshi Sato, Nobuyuki Takahashi. Renal function in Japanese HIV-1-positive patients who switch to tenofovir alafenamide fumarate after long-term tenofovir disoproxil fumarate. AIDS Research and Therapy volume 18, Article number: 94 (2021). (<https://www.researchsquare.com/article/rs-265066/v1>)

南留美

1) Yu Kaku, Takeo Kuwata, Hasan Md Zahid, Takao Hashiguchi, Takeshi Noda, Noriko Kuramoto, Shashwata Biswas, Kaho Matsumoto, Mikiko Shimizu, Yoko Kawanami, Kazuya Shimura, Chiho Onishi, Yukiko Muramoto, Tateki Suzuki, Jiei Sasaki, Yoji Nagasaki, Rumi Minami, Chihiro Motozono, Mako Toyoda, Hiroshi Takahashi, Hiroto Kishi, Kazuhiko Fujii, Tsuneyuki Tatsuke, Terumasa Ikeda, Yosuke Maeda, Takamasa Ueno, Yoshio Koyanagi, Hajime Iwagoe, Shuzo Matsushita. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by antibodies induced in convalescent patients with COVID-19. Cell Rep. 2021 Jul 13; 36(2): 109385. Published online 2021 Jun 25. doi: 10.1016/j.celrep.2021.10938

内藤俊夫

1) Naito T, Suzuki M, Fukushima S, Yuda M, Fukui N, Tsukamoto S, Fujibayashi K, Goto-Hirano K, Kuwamura R. Comorbidities and co-medications among 28 089 people living with HIV: A nationwide cohort study from 2009 to 2019 in Japan. HIV Med 2021

豊嶋崇徳

1) 遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔太、高橋承吾、米田和樹、橋本大吾、橋野聡、豊嶋崇徳。 HIV 関連悪性リンパ腫の臨床的特徴。 日本エイズ学会誌 24, 2022

茂呂寛

1) Yuuki Bamba, Kei Nagano, Hiroshi Moro, Hideyuki Ogata, Mariko Hakamata, Satoshi Shibata, Takeshi Koizumi, Nobumasa Aoki, Yasuyoshi Ohshima, Satoshi Watanabe, Takeshi Nakamura, Sugako Kobayashi, Yoshiki Hoshiyama, Toshiyuki Koya, Toshinori Takada, Toshiaki Kikuchi. Efficacy of the new -D-glucan measurement kit for diagnosing invasive fungal infections, as compared with that of four conventional kits PLOS ONE 16 (8) e0255172, 2021

今橋真弓

1) Kawatsu L, Uchimura K, Kaneko N, Imahashi M. Epidemiology of coinfection with tuberculosis and HIV in Japan, 2012-2020. Western Pac Surveill Response J. 2022 Mar 28;13(1):1-8. doi: 10.5365/wpsar.2022.13.1.896. eCollection 2022 Jan-Mar.

藤井輝久

1) Teruhisa Fujii, Yuko Kidoguchi, Noriko Takahashi, Eric Yu, Dilinuer Ainiwaer, Aidan Byrne. Budget impact analysis of Jivi® (damoctocog alfa pegol, BAY 94-9027) in severe Hemophilia A in Japan. J Med Econ 24: 1:218-225, 2021.

矢倉裕輝

1) 矢倉裕輝、増田純一、平野淳、大石裕樹、田澤佑基、石井聡一郎、阿部憲介、成田綾香、國本雄介、外山聡、田中和行、西勇治、安井淳子、井上正朝、田川尚行、中内崇夫、長島浩二、松岡梨恵、合原嘉寿、藤井健司、神尾咲留未、安田明子、又村了輔、鈴木啓記、菅原隆文、井上千鶴、佐藤雄大、櫛田宏幸、吉野宗宏、山内一恭、横幕能行。 エイズ診療ブロック拠点病院における抗 HIV 薬の処方動向調査。 日本エイズ学会誌(23) : 150-155、2021

令和4年度

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
エイズ対策政策研究事業

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

総括研究報告書

研究代表者 天野 景裕

東京医科大学 臨床検査医学分野 教授

令和5年3月31日発行

印刷・製本（株）創栄企画

事務局： 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1  
東京医科大学 臨床検査医学分野  
TEL： 03-3342-6111 FAX： 03-3340-5448

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

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
該当なし					

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 エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床検査医学分野 教授

(氏名・フリガナ) 天野 景裕 (アマノ カゲヒロ)

## 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 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"/>
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 エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床検査医学分野 兼任教授

(氏名・フリガナ) 福武 勝幸 (フクタケ カツユキ)

## 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 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"/>
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 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 エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) エイズ治療・研究開発センター 臨床研究開発部長  
(氏名・フリガナ) 菊池 嘉 キクチ ヨシミ

## 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 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"/>
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)

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究であり倫理審査の対象外と主研究施設で認定されている

(※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。