

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6年度 総括研究報告書

研究代表者 天野 景裕
研究分担者 福武 勝幸
研究分担者 村松 崇

令和7年（2025）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

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）

令和6年度 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

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 萩窪病院 血液凝固科 部長

研究分担者 村松 崇（東京医科大学 臨床検査医学分野 臨床講師

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、6-7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、8-9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とり、さらに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に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ーを確保し、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ことで、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。

本研究は一般的の研究班と異なり、研究班間の調整、評価の支援、新規研究の方向性の呈示などを検討・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つた。

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、国際的状況も充分に調査し、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、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。
- 2022年度から抄録と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、集会対面形式を取りやめ、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2024年7月28日に研究成果発表会は2024年9月15日に実施した。

研究開発管理システムを利用して、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に、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) 1年目の研究を対象に抄録とスライドを登録し、2024年7月28日にオンラインのヒアリング会で討議した。

(8-9月) 2、3年目の研究を対象に抄録とスライドを登録し、2024年9月15日にオンラインの研究成果発表会で討議した。

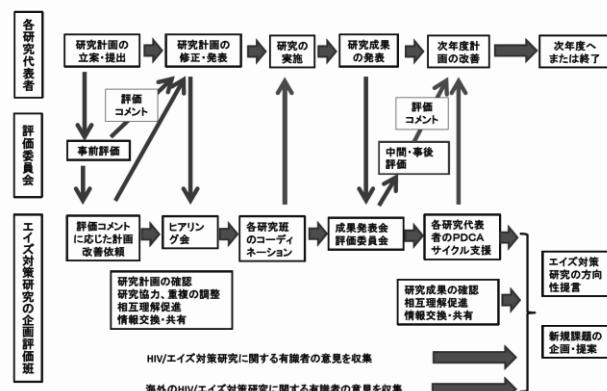


図1 企画・評価研究班のフロー

(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、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て、WEBで登録し、評価者が閲覧できるようにした。2024年7月28日にオンライン会議にて、AMEDの11課題、厚生労働省の11課題の計22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、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て

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。2024年9月15日午前中にオンライン会議にて、AMEDの3課題、厚生労働省の7課題の計10課題の研究について、2年目研究者の研究成果発表と質疑を行った。そして、2024年9月15日午後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、3年目研究者の研究成果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と厚生労働省 健康局結核感染症課 疾患別対策班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ーを確保し、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。

**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**

研究代表者 天野 景裕
東京医科大学医学部医学科 臨床検査医学分野 教授

連絡先 東京医科大学病院 臨床検査医学科 天野 景裕
〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1
TEL : 03-3342-6111 内線5086 FAX : 03-3340-5448

**厚生労働省エイズ対策研究評価システム
ログイン**

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、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て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による討議の機会を作った。今後も、オンライン会議システムを用いてしていくのが良いと思われる。また、エイズ対策研究評価システムの存在は、コロナ禍のような、今後のさまざまな環境下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すると考える。

5. 自己評価

1) 達成度について

研究開発管理システムを利用して、全てをリモートで行ったが、研究者同士の個々の対話が出来なかつた点が今後の課題である。今後はメタバースとして、ネット上のバーチャルミーティングを企画することができる有用であろう。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示唆などを検討・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

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いっそ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) Kenichi Ikegaya, Takashi Muramatsu, Ryoko Sekiya, Yusuke Sekine, Yuko Harada, Ryui Miyashita, Tomoko Yamaguchi, Akito Ichiki, Yushi Chikasawa, Masato Bingo, Mihoko Yotsumoto, Takeshi Hagiwara, Kagehiro Amano, Hironori Takeuchi, Ei Kinai. Effects of switching to dolutegravir/lamivudine from tenofovir alafenamide fumarate/emtricitabine/dolutegravir or abacavir/lamivudine/dolutegravir on body weight and lipid profile in Japanese people living with HIV. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2024 in Press
- 2) Midori Shima, Nobuaki Suzuki, Hidekazu Nishikii, Kagehiro Amano, Yoshiyuki Ogawa, Ryota Kobayashi, Ryoto Ozaki, Koichiro Yoneyama, Narumi Mizuno, Emiko Sakaida, Makoto Saito, Takashi Okamura, Toshihiro Ito, Norimichi Hattori, Satoshi Higasa, Yoshinobu Seki, Keiji Nogami. Final Analysis Results from the AGEHA Study: Emicizumab Prophylaxis for Acquired Hemophilia A with or without Immunosuppressive Therapy. *Thrombosis and Haemostasis* DOI: 10.1055/a-2384-3585, 2024
- 3) Yoshiyuki Ogawa, Kagehiro Amano, Yoshimasa Sugao, Daisuke Nosaka, Yoichi Murakami, Hiroki Adachi, Keiji Nogami. Real-World Data on Patients With Acquired Haemophilia A in Japan Undergoing Rehabilitation or With Low Activities of Daily Living Scores: The ORIHIME II Study. *Haemophilia*, <https://doi.org/10.1111/hae.15132>, 2024
- 4) Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Fujii T, Endo T, Nagao A, Mita E, Yotsumoto M, Amano K, Ito T, Yokomaku Y, Ukita M, Suzuki S, Watanabe T, Kinai E, Fukutake K. Pan-Genotypic DAA Therapy for HCV Genotypes Not Covered by Health Insurance for Hemophilia Patients with or without HIV in Japan: Report of a Joint Multi-Institutional Study of the Clinical Study Group for AIDS Drugs. *日本エイズ学会誌*, 26 (1), 7-13, 2024
- 5) Keiji Nogami, Teruhisa Fujii, Akihiro Sawada, Azusa Nagao, Chiai Nagae, Masanori Nojima, Nobuaki Suzuki, Daisuke Nosaka, Tomomi Shimura, Yoshimasa Sugao, Kagehiro Amano. Association of physical activity with bleeding events and safety in patients with haemophilia A starting emicizumab prophylaxis an interim analysis of the TSUBASA study. *International Journal of Hematology* <https://doi.org/10.1007/s12185-023-03679-8>, 2023
- 6) Miyuki Kawado¹, Makiko Naka Mieno, Shuji Hashimoto, Kagehiro Amano⁴, Miwa Ogane, Shin-ichi Oka, Gaku Okamoto, Hiroyuki Gatanaga, Satoshi Higasa, Hiroshi Yatsuhashi and Takuma Shirasaka. HIV RNA and HCV RNA Levels, and Mortality: The Japan Cohort Study of HIV Patients Infected through Blood Products. *The Open AIDS Journal*, 2023, Volume 17 DOI: 10.2174/18746136-v17-230720-2023-4
- 7) Yushi Chikasawa, Kagehiro Amano, Keiko Shinozawa, Masato Bingo, Ryui Miyashita, Tomoko Yamaguchi, Akito Ichiki, Ryoko Sekiya, Takashi Muramatsu, Mihoko Yotsumoto, Ayano Mitsuhashi, Takeshi Hagiwara, Hiroshi Inaba, Ei Kinai. Differentiation of Acquired Hemophilia A from Lupus Anticoagulant Using Global Coagulation Assays and Magnesium-Dependent Activated Partial Thromboplastin Time Assay. *Blood* 142 5463-5463, 2023
- 8) Midori Shima, Kagehiro Amano, Yoshiyuki Ogawa, Koichiro Yoneyama, Ryoto Ozaki, Ryota Kobayashi, Emiko Sakaida, Makoto Saito, Takashi Okamura, Toshihiro Ito, Norimichi Hattori, Satoshi Higasa, Nobuaki Suzuki, Yoshinobu Seki, Keiji Nogami. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 21 534-545, 2023
- 9) 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*, 29(2):171-178.2023
- 10) 関根 祐介, 笹津 備尚, 矢島 敏行, 吉澤 麗香, 金子 亜希子, 楠 欣己, 板橋 武史, 高橋 万紀, 輪千 浩史, 天野 景裕, 木内 英, 福武 勝幸. テノホビルジソプロキシルフルマル酸塩/エムトリシタビン配合錠の苦味に対するマスキング剤の検討. *日本エイズ学会誌* 25(1): 42-46 2023
- 11) Yusuke Sekine, Takashi Kawaguchi, Yusuke Kunimoto, Junichi Masuda, Ayako Numata, Atsushi Hirano, Hiroki Yagura, Masashi Ishihara, Shinichi Hikasa, Mariko Tsukiji, Tempei Miyaji, Takuhiro Yamaguchi, Ei Kinai & Kagehiro Amano. Adherence to anti-retroviral therapy, decisional conflicts, and health-related quality of life among treatment-naïve individuals living with HIV: a DEARS-J observational study. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 9. 2023
- 12) Tomoko Yamaguchi, Keiko Shinozawa, Satoru Nagatoishi, Ayano Mitsuhashi, Masato Bingo, Hiroshi Inaba, Kagehiro Amano, Kohei Tsumoto, Ei Kinai. In vitro validation of chromogenic substrate assay for evaluation of surrogate FVIII activity of emicizumab. *Thromb Res.* 222: 131-139, 2023
- 13) Azusa Nagao, Yushi Chikasawa, Akihiro Sawada, Takeshi Kanematsu, Naoya Yamasaki, Hideyuki Takedani, Masanori Nojima, Teruhisa Fujii, Nobuaki Suzuki, Tadashi Matsushita, Satoshi Higasa, Kagehiro Amano ADVANCE Japan

- Working Group. Haemophilia and cardiovascular disease in Japan: Low incidence rates from ADVANCE Japan baseline date. *Haemophilia* 29(6): 1519-1528, 2023.
- 14) Yushi Chikasawa, Kagehiro Amano, Keiko Shinozawa, Masato Bingo, Ryui Miyashita, Tomoko Yamaguchi, Ayano Mitsuhashi, Hiroshi Inaba, Takeshi Hagiwara, Ei Kinai. Comprehensive comparison of global coagulation assays to differentiate lupus anticoagulant from acquired hemophilia A in patients with prolonged APTT. *Int J Hematol.* 118(5): 577-588, 2023
 - 15) Yoshiyuki Ogawa, Kagehiro Amano, Yukari Matsuo-Tezuka, Norihiro Okada, Yoichi Murakami, Takao Nakamura, Haruko Yamaguchi-Suita, Keiji Nogami. ORIHIME study: real-world treatment patterns and clinical outcomes of 338 patients with acquired hemophilia A from a Japanese administrative database. *Int J Hematol.* 117(1): 44-55. 2023.
 - 16) Michio Sakai, Kagehiro Amano, Motoaki Chin, Hideyuki Takedani, Hiroyuki Ishida, Kazuo Sakashita, Masataka Ishimura, Keiji Nogami, Sho Harano, Akira Shirahata. Plasma-derived factor VIIa and factor X mixture agent(MC710) prophylaxis in haemophilia B patients with inhibitors . *Haemophilia*. 29(2): 456-465, 2023.

研究分担者

福武 勝幸

- 1) Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Fujii T, Endo T, Nagao A, Mita E, Yotsumoto M, Amano K, Ito T, Yokomaku Y, Ukita M, Suzuki S, Watanabe T, Kinai E, Fukutake K. Pan-Genotypic DAA Therapy for HCV Genotypes Not Covered by Health Insurance for Hemophilia Patients with or without HIV in Japan: Report of a Joint Multi-Institutional Study of the Clinical Study Group for AIDS Drugs. 日本エイズ学会誌, 26 (1), 7-13, 2024

村松 崇

- 1) Yushi Chikasawa, Kagehiro Amano, Keiko Shinozawa, Masato Bingo, Ryui Miyashita, Tomoko Yamaguchi, Akito Ichiki, Ryoko Sekiya, Takashi Muramatsu, Mihoko Yotsumoto, Ayano Mitsuhashi, Takeshi Hagiwara, Hiroshi Inaba, Ei Kinai. Differentiation of Acquired Hemophilia a from Lupus Anticoagulant Using Global Coagulation Assays and Magnesium-Dependent Activated Partial Thromboplastin Time Assay. *Blood* 142 5463-5463, 2023

2024（令和6）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）
合同ヒアリング会 プログラム

2024（令和6）年7月28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	研究終了年	研究者	研究課題名	頁
1	9:00	AMED	24fk041006 0j0001	2024	2026	立川 愛	T細胞免疫強化によるHIV感染症根治に向けた治療戦略開発研究	1
2	9:15	AMED	24fk041006 1h0001	2024	2026	大森 司	血友病が抱える課題の解決を目指した新規治療法・診療体制の創出	5
3	9:30	AMED	24fk041006 2h0001	2024	2026	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	9
4	9:45	AMED	24fk041006 3h0001	2024	2026	上野 貴将	修飾ヌクレオシドがHIV複製・潜伏再活性化と感染病態に及ぼす影響	13
5	10:00	AMED	24fk041006 4h0001	2024	2026	鈴木 陽一	HIV RNAの多機能性を実現する根幹機構の解明と創薬への展開	17
6	10:15	AMED	24fk041006 5h0001	2024	2026	門出 和精	HIV-1可視化技術によるHIV-1放出関連宿主細胞タンパク質の解明と薬剤開発	21
10:30~10:45 休憩15分								
7	10:45	AMED	24fk041006 6j0001	2024	2028	山本 浩之	免疫シグナルの応用数理解明及びヒト免疫不全疾患群の新規発見・解明に基づくHIVの免疫制御と関連病態阻止手法の開発	25
8	11:00	AMED	24fk041006 7h0001	2024	2026	助川 明香	マクロファージ細胞におけるHuman mannose receptor 1 (hMRC1) を介したHIV-1感染伝播制御に関わる宿主側要因の探索同定およびその機構解明	29
9	11:15	AMED	24fk041006 8h0001	2024	2026	浦野 恵美子	革新的抗体技術を用いた新規HIV感染症治療法の開発	33
10	11:30	AMED	24fk041006 9j0001	2024	2026	久世 望	HIV-1特異的T細胞の機能を高める新規分子の同定と完治療法への応用	37
11	11:45	AMED	24fk041005 9j0001	2024	2026	俣野 哲朗	CD8陽性T細胞誘導治療HIVワクチン開発研究	41
12:00~13:00 休憩1時間								

2024（令和6）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）
合同ヒアリング会 プログラム

2024（令和6）年7月28日（日） 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
12	13:00	MHLW	24HB1001	2024	2026	四本 美保子	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	45
13	13:15	MHLW	24HB1002	2024	2026	内藤 俊夫	HIV感染症の外来診療の提供体制の改善のための研究	49
14	13:30	MHLW	24HB1003	2024	2026	末盛 浩一郎	プロック拠点病院のない四国地域の中核拠点病院の機能評価と介護療養体制整備	53
15	13:45	MHLW	24HB1004	2024	2026	吉野 直人	HIV感染者の妊娠・出産・予後に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および診療体制の整備と均てん化のための研究	57
16	14:00	MHLW	24HB1005	2024	2026	田沼 順子	国際的な基準によるエイズ対策の評価と改善のための研究	61
17	14:15	MHLW	24HB1006	2024	2026	池田 学	HIV陽性者に対する精神・心理的支援方策の開発、及びHIV医療と精神科医療の連携体制構築に資する研究	65
14:30~14:45 休憩15分								
18	14:45	MHLW	24HB2002	2024	2026	江口 晋	血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究	69
19	15:00	MHLW	24HB2003	2024	2026	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	73
20	15:15	MHLW	24HB2004	2024	2026	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	77
21	15:30	MHLW	24HB2005	2024	2025	四柳 宏	非加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染者に合併する悪性腫瘍の制御を目指した研究	81
22	15:45	MHLW	24HB2006	2024	2026	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	85

研究課題：T 細胞免疫強化による HIV 感染症根治に向けた治療戦略開発研究

課題番号：24fk0410060j0001

研究代表者：立川 愛（国立感染症研究所 室長）

研究分担者：金子 新（京都大学 iPS 細胞研究所 教授）、古賀 道子（東京大学医科学研究所 講師）、野村 拓志（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 講師）、鹿島 幸恵（東京大学大学院新領域創成科学研究科 特任助教）

1. 研究概要

HIV 感染症根治に向けた Kick & Kill 治療戦略研究が世界中で進められているが、未だ根治達成には至ってはいない。複数の臨床試験の結果から、HIV 感染症根治に向けた治療戦略において、LRA 単独ではリザーバー排除には不十分であること、T 細胞免疫が重要であることを示唆するデータが蓄積しつつある。

本研究グループでは、HIV 感染症根治に向けた新たな免疫細胞療法の開発に取り組んでおり、先行研究にて iPS 細胞技術を用いた再生 HIV 特異的 CD8⁺T 細胞による免疫療法の開発を進めた。これまでに、高品質な HIV 特異的 iPS 細胞由来 T 細胞(HIV-iPS-T)の作製に成功し、サルエイズモデルでの安全性・有効性の検討を行ってきた。また、臨床応用を念頭に置き、抗原性決定分子である T 細胞受容体(TCR)に注目し、TCR クラスタリング技術の開発を行い、実際の日本人 HIV 感染者で有効性の期待できる TCR 情報の収集を実施した。さらに、長期追跡可能な HIV 感染者検体でのシングルセル遺伝子発現解析により、感染者体内で同一クローニ由来 CD8⁺T 細胞が長期に生存していること、さらに時間経過・ウイルス量変化により発現量が変化する複数の遺伝子を特定した。これらの遺伝子にコードされる分子は、感染者体内での T 細胞免疫機能低下/老化に関連する要因であることが示唆され、T 細胞免疫機能低下/老化を阻止あるいは遅延させる新たな分子標的となる可能性がある。HIV-iPS-T や、体内の自己 T 細胞へ作用させることで、Kick & Kill 戦略におけるエフェクターとしての CTL による抗 HIV 活性の向上が期待できる可能性がある。さらに、cART 下でも亢進する免疫機能低下/老化を遅延させることで、HIV 感染者で問題となる老化関連疾患の予防が可能となるかもしれない。

本研究課題では、これまでの研究で得られた知見を活用し、

新たな方法論での T 細胞免疫強化による HIV 根治に向けた治療戦略の開発研究を進める。

2. 研究目的

本研究では、臨床検体の解析に主軸を置き、以下の 3 点について研究開発を進める。

1) HIV-iPS-T の作製/改良、HIV 感染者体内での *ex vivo* での有効性評価

先行研究で同定した日本人 viremic controller (VC)で共有される Gag 特異的 TCR を導入した HIV-iPS-T を作製する。LRA で再活性化した感染者 CD4⁺T 細胞を標的として、*ex vivo* での有効性を検証する。本研究期間内に本有効性試験を確立し、本研究終了後に予定する非臨床有効性試験に使用する。

2) 新規に同定した T 細胞機能低下/老化への関連が示唆された分子群についての詳細解析

先行研究でのシングルセル遺伝子発現解析にて同定した新規分子群について、発現・機能解析、発現調節実験を行い、T 細胞機能との関連を明らかにする。T 細胞免疫強化を目的とした分子標的薬開発への可能性も視野に入れ、研究を進める。

3) T 細胞免疫強化治療戦略の対象者選定に必要な情報の収集

本治療戦略の治療効果に直結すると考えられる HIV リザーバー・免疫状態について情報を得るために、国内 HIV 感染者検体を用いて測定を行う。HIV 臨床に精通する研究者が詳細な臨床情報との関連解析を行うことで、本治療戦略を含む Kick and Kill 治療戦略の対象者選定基準の設定に資する情報を得るとともに、国内 HIV 感染者病態把握を目的とした、臨床における新たな指標としての可能性も検討する。

3. 研究方法

① HIV-iPS-T の作製/改良、HIV 感染者実検体を用いた *ex vivo* での有効性評価

先行研究にて同定した日本人 VC で共有される TCR を iPS-T 細胞に遺伝子導入し、HIV-iPS-T を作製する。(研究開始時は、HIV-iPS-T の優良性確認のため、HIV 感染者由来 CTL クローンからの TCR を導入し、親 CTL クローンとの比較解析を行う。) Kick & Kill 臨床試験で使用されている LRA(TLR7 アゴニストである Vesatolimod)で再活性化させた HIV 感染者 PBMC を用いて、作製した HIV-iPS-T の *ex vivo* 有効性評価を行う。

また、②で特定する T 細胞機能低下/老化に関連する分子の発現調節を行い、上記評価を行うことで、HIV-iPS-T の質的改良の可能性についても検討する。

② 新規に同定した T 細胞機能低下/老化に関連する分

子群についての詳細解析

長期追跡可能な HIV 感染者検体のシングルセル解析で特定した、T 細胞機能低下/老化への関連が示唆される分子群について、まず臨床状態の異なる多様な HIV 感染者・非 HIV 感染者検体を用いて発現解析を行い、シングルセル解析結果を検証するとともに、その発現パターンについて情報を得る。T 細胞株、ヒト PBMC にて過剰発現/knock down などによる発現調節実験を行い、増殖・機能等に与える影響について調べる。作製する HIV-iPS-T についても同様の解析を行い、機能改良の可能性についてデータを得る。さらに、高齢マウス、抗原感作マウスを用いた動物モデルで詳細解析を行い、T 細胞機能低下/老化を規定する分子を明らかにする。

③ T 細胞免疫強化治療戦略の対象者選定に必要な情報の収集

本研究では、まず HIV リザーバーの測定系について検討し、高感度・高精度な測定系を採用する。(本研究でリザーバー測定法の開発は行わず、既存の測定系を利用する。) 保管されている pre-cART 時代の検体も含め、臨床状態の異なる多数の HIV 感染者検体について HIV リザーバー測定を行うと同時に、免疫状態(主に T 細胞の活性化/疲弊状態に注目する)についてもフローサイトメトリーにより解析する。blip の出現・各種感染症/疾患への罹患・免疫老化や慢性炎症と関連する生活習慣などの臨床情報との関連解析を行うことで、HIV リザーバー測定の臨床的意義について明らかにする。本検討で採用するリザーバー測定法は、臨床試験実施時の有効性評価の指標として使用する予定である。

各項目において、研究者間で試料・情報を共有しながら、効率よく研究を進める。

(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(予定する研究内容については、既に承認済み)、対象者に研究目的や不利益、危険性など必要事項に関する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る。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。

4. 予想される成果

本研究開発を進めることで、1) iPS-T 細胞技術を用いた新たな免疫細胞療法を実用化、2) T 細胞機能低下/老化を改善する免疫調節薬開発、が達成できれば、HIV 感染症根治に向けた治療戦略を提案できるだけでなく、がんや他感染症に対する新規モダリティによる治療戦略を提供できる可能性がある。また、国内 HIV 感染者での HIV リザーバー/免疫状態解析を実施することで、長期予後における HIV 感染者の疾患予防・管理、生活指導などの根拠となる有用な情報の提供につながることが期待される。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

HIV-iPS-T の有効性評価、リザーバーの測定については、着実に研究を進め、研究期間終了後に非臨床有効性試験へ移行できるようにしたい。

新規に同定した T 細胞機能低下/老化に関連する分子群の解析については、シングルセル解析での結果検証から開始し、基礎的実験を進める。研究期間内に該当分子の T 細胞機能や老化における役割を明らかにし、創薬・治療介入対象への可能性について、検討できるようにしたい。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 感染症根治に向け、HIV 特異的 T 細胞をエフェクターとする治療戦略開発が進められているが、未だ Cure/remission を達成できていない。本治療戦略により、HIV-iPS-T の有効性を示せば、HIV-iPS-T による免疫細胞療法の可能性を提示できる。さらに、HIV 感染での T 細胞機能低下/老化の分子機序を明らかにすれば、T 細胞免疫学における国際的・学術的意義は大きいと考えられると同時に、HIV-iPS-T や感染者自身の CD8T 細胞の機能増強に向けた免疫調節薬への可能性が考えら

れ、社会的意義も大きいと考えられる。

また、我が国における HIV 感染者でのリザーバー状態を量的・質的に評価し、免疫学的状態や臨床でのイベントとの関連を明らかにできれば、リザーバーを HIV 感染者の診療現場において有用な臨床指標として活用できる可能性が考えられ、臨床的意義も大きいと考える。

3) 今後の発展性について

HIV-iPS-T を用いた Kick & Kill 治療戦略については、本研究終了時には非臨床試験を実施する体制を整備したい。本研究を実施することで、T 細胞機能低下/老化制御を担う分子について詳細な情報が得られれば、不可逆的な免疫老化による機能低下を回復させ得る分子標的薬の創薬研究に繋がる可能性があり、HIV 感染者のみならず、高齢化が

進む我が国における高齢者での疾患予防や治療に貢献できるかもしれない。HIV 感染者での HIV リザーバーの評価は、その重要性が認識されているにもかかわらず、我が国ではほとんど実施されていない。国内 HIV 感染者検体を用いて、HIV リザーバーと、臨床現場から得られる HIV 感染病態に大きく関与する様々な臨床的要因、基礎研究室で得られる免疫学的要因との関連を、丁寧に解析し、臨床的意義を明らかにすることは、本治療戦略での対象者選定に必要な情報を得るのみでなく、HIV リザーバー情報を「HIV 感染長期予後管理に活用可能な指標」として提供できる可能性がある。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

立川 愛

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. Nakayama-Hosoya K, Ishida T, Youngblood B, Nakamura H, Hosoya N, Koga M, Koibuchi T, Iwamoto A, **Kawana-Tachikawa A.** Epigenetic repression of interleukin-2 expression in senescent CD4⁺ T cells during chronic human immunodeficiency virus type-1 infection. *Journal Infectious Diseases.* 2015, 211, 28-39.

研究分担者

金子 新

1. 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.
2. Iriguchi S, Yasui Y, Kawai Y, Arima S, Kunitomo M, Sato T, Ueda T, Minagawa A, Mishima Y, Yanagawa N, Baba Y, Yasuyuki Miyake Y, Kazuhide Nakayama K, Maiko Takiguchi M, Tokuyuki Shinohara T, Nakatsura T, Yasukawa M, Kassai Y, Hayashi A, **Kaneko S.** A clinically applicable and scalable method to regenerate T-cells from iPSCs for off-the-shelf T-cell immunotherapy. *Nature Communications.* 2021, 12, 430.

古賀 道子

1. **Koga M.** Senkoji T, Kubota M, Ishizaka A, Mizutani T, Sedohara A, Ikeuchi K, Kikuchi T, Adachi E, Saito M, Koibuchi T, Hosomichi K, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A, Matano T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Predictors associated with a better response to the Japanese aluminum-free hepatitis A vaccine, Aimmugen®, for people living with HIV. *Hepatol Res.* 2022, 52, 227-234.
2. Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, Imahashi M, Minami R, **Koga M.**, Samukawa S, Watanabe D, Fujii T, Tateyama M, Nakamura H, Matsushita S, Yoshino Y, Endo T, Horiba M, Taniguchi T, Moro H, Igari H, Yoshida S, Teshima T, Nakajima H, Nishizawa M, Yokomaku Y, Iwatani Y, Hachiya A, Kato S, Hasegawa N, Yoshimura K, Sugiura W, Kikuchi T. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harbouring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2023, 78, 2859.

野村 拓志

1. N.A.A. Ntim, H. Ishii, M. Jomori, H. Yamamoto, T. Matano, **T. Nomura**, Hierarchy of multiple viral CD8(+) T-cell epitope mutations in sequential selection in simian immunodeficiency infection, Biochem Biophys Res Commun, 2022, 607, 124-130.
2. **T. Nomura**, H. Yamamoto, M. Nishizawa, T.T.T. Hau, S. Harada, H. Ishii, S. Seki, M. Nakamura-Hoshi, M. Okazaki, S. Daigen, A. Kawana-Tachikawa, N. Nagata, N. Iwata-Yoshikawa, N. Shiwa, S. Iida, H. Katano, T. Suzuki, E.S. Park, K. Maeda, Y. Suzuki, Y. Ami, T. Matano*, Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8+ T cells in cynomolgus macaques, PLoS Pathog, 2021, 17, e1009668.

鹿島 幸恵

1. **Kashima Y.**, Mizutani T, Nakayama-Hosoya K, Moriyama S, Matsumura T, Yoshimura T, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Kazuhito Miyazaki, Tachikawa N, Takahashi Y, Suzuki T, Sugano S, Matano T, Kawana-Tachikawa A, and Suzuki Y, Multimodal single-cell analyses of peripheral blood mononuclear cells of COVID-19 patients in Japan, Sci Rep, 2023, 13, 1935.
2. **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.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

1) 評価委員会からのコメント： iPS-T 細胞技術を用いた新たな免疫細胞療法は、世界に先駆けた技術として、臨床応用へと発展させて欲しいと思います。

取り組み：解決すべき課題も多いと思いますが、先行して進められているがんなどの他疾患に対するiPS細胞技術を利用したT細胞療法で得られる安全性や有効性に関する情報を収集、精査しながら、臨床応用への道筋を検討していくたいと思います。

2)評価委員会からのコメント:実用化を目指すのであれば、今後の開発内容に影響を及ぼす可能性があると考えられる、現在の治療における位置付け(対象者等)や医療経済的な視点を持つことが必要と思われます。

取り組み：大変重要なコメントをありがとうございました。ご指摘いただいている通り、どのような方を本治療戦略の対象とするのか、注意深く検討する必要があると思います。本研究開発目標を含む、HIV cure/remissionを目的とするcART中断を目指す治療戦略開発では、cART後のウイルスコントロール達成可能性の高い対象として、良好な臨床状態(cART服用、各種疾患の罹患状況など)に加えて、cART下でのHIVリザーバー、免疫状態が重要な指標となると考えられます。本研究では、リザーバーの質と量、免疫学的状態の評価系を構築し、本邦のHIV感染者での情報を収集し、対象者選定基準を明確にできたらと考えています。また、分担研究者の開発する拒絶反応の起きにくいユニバーサルiPS-T細胞を活用し、複数の対象者に同一HIV-iPS-Tを使用することでコスト削減にも取り組んでいきたいと考えています。

研究課題：血友病が抱える課題の解決を目指した新規治療法・診療体制の創出

課題番号：24fk0410061h0001

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）、瀧木 理（東京大学大学院理学系研究科 教授）、木内 英（東京医科大学 臨床検査医学分野 主任教授）、大賀 正一（九州大学大学院医学研究院 教授）、柿沼 章子（はばたき福祉事業団 事務局長）

1. 研究概要

本研究では、薬害 HIV 患者を含めた血友病患者・家族が抱える課題を解決する研究を推進することが目的である。患者・家族からの質問、聞き取り調査などから、現在の血友病患者のニーズとして、遺伝の問題や、その解決のための根治治療についてのニーズが高いことが明らかになった。そこで、1) 疾患の治癒に結びつく治療法の開発、2) 患者の詳細な経時的な予後調査、3) 女性家族の遺伝子診断と診療体制の構築、を目標とした。

- 1) 新規治療法の開発：独自の高機能型 FVIII を用いた遺伝子治療を推進し、個別化ゲノム編集治療を開発する。さらに、生化学的な解析や患者データベース、構造解析や AI を用いて、凝固因子タンパク質を設計する。
- 2) 血友病に対する包括的予後評価法の創出 (J-HOS)：包括的予後評価が可能な J-HOS 研究を推進し、現在の血友病予後・QOL を横断的、縦断的に評価する。
- 3) 遺伝子診断と保因者診療体制の構築：遺伝子診断法を統一化し、遺伝子診断を提供する体制を整える。母子の安全な周産期管理を目的とした血友病の遺伝子診断に関するネットワークを構築する。
- 4) 研究ニーズの抽出と支援法の構築及び研究成果の還元：WEB や実際の相談事例やその解析から、患者・家族への相談支援体制を構築する。WEB サイトの構築や市民公開講座によって、患者・家族と研究者を繋げ、今後の展望について共に考える。

疾患の治癒は患者・家族の遺伝に対する心理的負担を軽減できる。J-HOS 研究は、患者ニーズと医療資源の適切なバランスを考慮した適切な治療介入に結びつく。遺伝子診断体制の構築によって、疾患表現型の予測、保因者女性の妊娠や分娩の際の安全の担保、また児への適切な治療介入につながる。我々の研究は、患者・家族の現状の課題を継続的に抽出し反映させ、研究の PDCA サイクルを循環させていくだけでなく、患者・家族が研究の当事者としての認識を持つことができている。

2. 研究目的

血友病は血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) または第 IX 因子 (FIX) の遺伝子異常による先天性の出血性疾患である。過去に治療に用いられた非加熱凝固因子製剤が原因で約 1,500 名の患者が HIV に感染した。当時、HIV に対する治療法はなく、血友病患者は健康被害だけでなく、いわれなき偏見により社会から差別を受け、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。しかし、半数を超える被害者が尊い命を落と

しただけでなく、和解から 20 年経過した今も薬害 HIV 感染被害者は健康状態や差別・偏見に苦しんでいる。薬害 HIV 患者は自身の健康状態の改善もさることながら、薬害を繰り返さないことや血友病患者や家族の豊かな未来を望んでいる。本研究では、薬害 HIV 患者を含めた血友病患者・家族が抱える課題を解決する研究を推進し、患者の願いを叶えることが目的である。

この 10 年で劇的に血友病診療は改善し、生命予後だけでなく患者 QOL も格段に改善した。よって、血友病患者の抱える課題、その解決法は診療の進歩に伴い、時代によって常に変化している。我々は、これまでに厚生労働省や AMED の支援を受け、血友病遺伝子治療開発、インヒビター発生に関するデータベース構築、QOL 調査等を行ってきた。最近では、血友病患者の抱える課題をタイムリーに抽出・把握するために、患者・家族と双方性をもつ WEB ページを立ち上げた（アクセス数 年間 4 万件超）。この WEB ページの解析や、患者・家族からの質問からは、遺伝や女性家族の保因者診断などへの関心が高く、現在の患者・家族の抱える課題として“出血”よりも“遺伝”が浮かび上がってきた。特に保因に関するアクセスは 1 万件近くにおよび、保因者診断、結婚、診断についての話題が発展し、その解決のために必要な根治治療についてのニーズが高い。以上より、現在の血友病患者が抱える課題の解決には、1) 疾患の治癒に結びつく治療法の開発、2) 患者の詳細な経時的な予後調査、3) 女性家族の遺伝子診断と診療体制の構築、を進める必要があると考えた。

我々は、これまで厚生労働省や AMED の支援を受け、国内の遺伝子治療開発を進めてきた。血友病に対する遺伝子治療は種々の製薬会社によって開発が進み、欧米で 2022 年～2023 年にかけて承認が得られた薬剤もある。しかし、現行の血友病 A 遺伝子治療の効果は徐々に低下し、その効果は安定していない。我々は、安定した血友病 A 遺伝子治療に向け、合理的設計、ならびに生化学的・構造解析を用いて、複数の高機能型 FVIII 配列を同定した。また、世界に先駆けて血友病マウスのゲノム編集治療や、変更した超小型ゲノム編集ツールを開発した実績をもつ。予後解析では、凝固因子インヒビター発生リスクを同定するために新規血友病患者 417 名を対象とした 12 年に及ぶ前向き試験を行った (J-HIS 研究)。この世界に誇る貴重なデータベースを発展させ、J-HOS 研究として QOL や予後を時間軸で調査可能なデータベースを構築しつつある。また、J-HIS 研究での遺伝子診断法を手順化し、東京医科大学に血液凝固異常症遺伝相談外来を設立した。本研究では、我々が培ってきたこれらのシーズを発展させ、上記の課題解決に結びつける。

3. 研究方法

血友病患者の抱える課題を解決するという目的達成のために、研究開発項目毎に以下のように研究を進める。

<1>新規治療法の開発：カニクイザルやマウスで効果が得られた改変体 FVIII のアミノ酸変異を減じ、1)安全、かつ安定した臨床効果が期待できる遺伝子配列を決定し、2)臨床試験用量の推定（既存薬剤よりも低濃度）、3)ならびにインヒビター発生リスクの評価をふくめた非臨床・薬効薬理試験を行う（インヒビターリスクなし）。また、J-HIS 研究で同定された患者変異に対する個別化遺伝子修復技術の確立（細胞、マウス）、構造解析、生化学的な解析に基づく合理的な凝固因子の改変を行う。

<2>血友病に対する包括的予後評価法の創出（J-HOS）：新たな血友病のアウトカム指標を前向きに評価するデータベース（J-HOS）を更に充実させるために 300 症例以上の登録を行い、種々のアウトカム指標の横断的な評価に加え、データベース構築までの時間軸に沿った 6 年間の経時的变化を解析する。

<3>遺伝子診断と保因者診療体制の構築：これまでに確立した遺伝子診断法を統一し、早発型遺伝性血栓症の活動基盤から診療ネットワークを構築し、患者・保因者の検体の遺伝子診断を開始する。血友病発症に寄与するバリエントの評価や解釈の方法を手順化する。また、検査によって同定された未登録の日本人バリエントデータを、これまでのデータベースと統合させて、日本人血友病変異データベースを構築する。

<4>患者支援からみた研究ニーズの抽出と支援方法の構築及び研究成果の還元：研究成果や血友病診療に関わる最新情報を WEB 発信（目標 40,000 アクセス/年）や市民公開講座（1/年）によって患者・家族と共有する、かつ支援の行き届かない患者層への相談窓口としての役割を担う。

（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。

4. 予想される成果

安定した効果が得られる血友病 A 遺伝子治療、ならびに患者変異を修復しうる技術の開発は疾患の治癒に結びつき、患者・家族の子孫に受け継がれる遺伝の問題について心理的負担を軽減することができる。国内で遺伝子治療薬を開発する意義は患者目線でも大きな意義がある。海外からの非加熱凝固因子製剤による HIV 感染被害の経緯からも、安心できる国内での治療薬開発は、特に薬害 HIV 感染被害者の悲願である。また、欧米で承認された血友病遺伝子治療薬は 2~5 億円とかなりの高額である。遺伝子治療の開発は国内産業の活性化、安全、安価な製剤の安定供給に結びつく。現在、定期的な薬剤投与を行う血友病患

者の医療費は年間数千万円に及ぶ。その観点からは、遺伝子治療は高額であっても長期的な医療費抑制効果が期待できる。WFH が推奨する血友病患者の生活を健常人と同じところを目標とするには、出血回数を指標とした評価では不十分であり、J-HOS による詳細に種々のアウトカムを長期的に評価することは、患者ニーズと医療資源の適切なバランスを考慮した適切な治療介入に結びつく可能性がある。さらに、本研究の推進によって血友病に対する遺伝子診断体制が構築されれば、インヒビター発生や重症度など患者の疾患表現型が推測できるだけでなく、女性保因者の確実な診断に結びつく。これは保因者女性の妊娠や分娩の際の安全、また児の適切な治療介入につながる。これらの研究の推進には、これまでと同様に患者・家族の現状の課題を抽出できる体制をとり、かつ研究の情報発信を常に行うこと、研究活動の PDCA サイクルを循環させる。以上の研究推進の方法は、社会的ニーズに沿った研究が可能になるだけでなく、患者・家族が研究の当事者としての認識を持つことができ、将来に希望をもつことができる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

改変体血友病 A 遺伝子治療は、カニクイザルへの低用量の投与が終了した。凝固因子に対する生化学、AI、立体構造解析など、基本的な研究技術は確立されている。さらに、J-HOS への患者登録・中間解析も進み、遺伝子診断についても各施設間での情報共有を行った。WEB サイトや市民公開講座は年々多くの患者・家族に情報発信ができている。2024 年 5 月 24 日には PS、PO も含め、キックオフミーティングを開催し、今後の研究の進め方について議論、情報共有を行った。以上より、研究は順調に進行し、最終的な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、血友病患者データベースの構築、QOL 調査による患者ニーズの抽出を行ってきた。これらの取り組みは、国際的にも高い評価を得ている。血友病が遺伝子治療のよい対象疾患として上市に向かう中、血友病 A 遺伝子治療の効果は思わしくない。本研究で目指す画期的な血友病 A 遺伝子治療、ゲノム編集治療は、幅広い患者に対する治癒を目指す点で大きな意義がある。薬害の根底にある市場主義から脱皮するためにも、アカデミアからのシーズを元にした研究開発が重要である。また、国産の遺伝子治療薬の開発は、国内のバイオ産業の遅れに一石を投じるものになる。また、新たな患者アウトカムを評価しうる J-HOS からは、身体的、心理的な予後や次世代の血友病診療の課題が明らかになる。さらに、保因者診断をより身近なものにし、血友病保因者や児の安全な周産期管理に結びつけられる。これらの研究は、研究者と患者・家族との双方向性を常に担保しており、国民の理解を得ながら研究を進めることができている。

3) 今後の発展性について

本事業での改変型 FVIII は出願後、ヒト臨床試験を想定した GMP 製造を他施設と進めている（再生医療等実用化基

盤整備促進事業)。現在、JST スタートアップ事業に応募し、ベンチャー主体での事業計画を策定している。国のバイオ産業に関する国際競争力の強化が謳われる中、ブレーカスルーとなることに期待したい。J-HOS データベース構築、遺伝子診断、および周産期管理の体制構築は国内ガイ

ドラインに反映させることで、国内の血友病診療の均てん化に結びつく。本研究事業により、次世代の研究者や医師を育成し、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も期待される。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

大森 司

- 1) Yamaguchi, Y., Ishii, K., Koizumi, S., Sakaue, H., Maruno, T., Fukuhsara, M., Shibuya, R., Tsunaka, Y., Matsushita, A., Bandoh, K., Torisu, T., Murata-Kishimoto, C., Tomioka, A., Mizukado, S., Kaji, H., Kashiwakura, Y., Ohmori, T., Kuno, A., Uchiyama, S. Glycosylation of recombinant adeno-associated virus serotype 6. Mol Ther Methods Clin Dev. 32(2): 101256, 2024.
- 2) Hiramoto, T., Inaba, H., Baatartsogt, N., Kashiwakura, Y., Hayakawa, M., Kamoshita, N., Nishimatsu, H., Nureki, O., Kinai, E., Ohmori, T. Genome editing of patient-derived iPSCs identifies a deep intronic variant causing aberrant splicing in hemophilia A. Blood Advances. 7(22): 7017-7027, 2023
- 3) Hino, T., Omura, S.N., Nakagawa, R., Togashi, T., Takeda, S.N., Hiramoto, T., Tasaka, S., Hirano, H., Tokuyama, T., Uosaki, H., Ishiguro, S., Kagieva, M., Yamano, H., Ozaki, Y., Motooka, D., Mori, H., Kirita, Y., Kise, Y., Itoh, Y., Matoba, S., Aburatani, H., Yachie, N., Karvelis, T., Siksnys, V., Ohmori, T.*, Hoshino, A.*, Nureki, O.* An AsCas12f-based compact genome editing tool derived by deep mutational scanning and structural analysis. Cell. 186(22): 4920-4935, 2023. *Corresponding author.
- 4) Kashiwakura, Y., Endo, K., Ugajin, A., Kikuchi, T., Hishikawa, S., Nakamura, H., Katakai, Y., Baatartsogt, N., Hiramoto, T., Hayakawa, M., Kamoshita, N., Yamazaki, S., Kume, A., Mori, H., Sata, N., Sakata, Y., Muramatsu, S., Ohmori, T. Efficient Gene Transduction in Pigs and Macaques with the Engineered AAV Vector AAV.GT5 for Hemophilia B Gene Therapy. Mol Ther Methods Clin Dev. 30:502-514, 2023.
- 5) Hiramoto, T., Kashiwakura, Y., Hayakawa, M., Baatartsogt, N., Kamoshita, N., Abe, T., Inaba, H., Nishimatsu, H., Uosaki, H., Hanazono, Y., Nureki, O., Ohmori, T. PAM-flexible Cas9-mediated base editing of a hemophilia B mutation in induced pluripotent stem cells. Communications Medicine. 3: 56, 2023.

研究分担者

野上 恵嗣

- 1) Nakajima, Y., Oda, A., Baatartsogt, N., Kashiwakura, Y., Ohmori, T., Nogami, K. The combination of Asp519Val/Glu665Val and Lys1813Ala mutations in FVIII markedly increases coagulation potential. Blood Adv, 2024. (Online ahead of print.)
- 2) Yada, K., Fujitate, N., Ogiwara, K., Soeda, T., Kitazawa, T., Nogami, K. Reduced plasma factor X is associated with a lack of response to recombinant activated factor VII in patients with hemophilia A and inhibitor, but does not impair emicizumab-driven hemostasis in vitro. Thromb Res. 237:37-45, 2024.
- 3) Mizumachi, K., Nakajima, Y., Shimonishi, N., Furukawa, S., Ogiwara, K., Takeyama, M., Nogami, K. Hybrid human-porcine factor VIII proteins partially escape the inhibitory effects of anti-factor VIII inhibitor alloantibodies having A2 or C2 domain specificity. Haemophilia. 30(1):140-150, 2024.
- 4) Nakajima, Y., Nogami, K. The role of proteolytic cleavage at Arg³³⁶ and Arg³⁷² of the A1 domain in factor VIIa/tissue factor-catalyzed reactions of B domain-deleted factor VIII. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 1868(1): 130501, 2024.
- 5) 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. 28(5): 745-759, 2022.

濡木 理

- 1) Shuto, Y., Nakagawa, R., Zhu, S., Hoki, M., Omura, S.N., Hirano, H., Itoh, Y., Zhang, F., Nureki, O. Structural basis for pegRNA-guided reverse transcription by a prime editor. Nature, 2024. (Online ahead of print)
- 2) Nakagawa, R., Hirano, H., Omura, S.N., Nety, S., Kannan, S., Altae-Tran, H., Yao, X., Sakaguchi, Y., Ohira, T., Wu, W.Y., Nakayama, H., Shuto, Y., Tanaka, T., Sano, F.K., Kusakizako, T., Kise, Y., Itoh, Y., Dohmae, N., van der Oost, J., Suzuki, T., Zhang, F., Nureki, O. Cryo-EM structure of the transposon-associated TnpB enzyme. Nature. 616(7956): 390-397, 2023.

- 3) Omura, S.N., Nakagawa, R., Südfeld, C., Villegas Warren, R., Wu, W.Y., Hirano, H., Laffeber, C., Kusakizako, T., Kise, Y., Lebbink, J.H.G., Itoh, Y., van der Oost, J., Nureki, O. Mechanistic and evolutionary insights into a type V–M CRISPR–Cas effector enzyme. *Nat Struct Mol Biol.* 30(8): 1172–1182, 2023.
- 4) Nakagawa, R., Kannan, S., Alatae-Tran, H., Takeda, S.N., Tomita, A., Hirano, H., Kusakizako, T., Nishizawa, T., Yamashita, K., Zhang, F., Nishimasu, H., Nureki, O. Structure and engineering of the minimal type VI CRISPR–Cas13bt3. *Mol Cell.* 82(17): 3178–3192.e5, 2022.
- 5) Nakagawa, R., Ishiguro, S., Okazaki, S., Mori, H., Tanaka, M., Aburatani, H., Yachie, N., Nishimasu, H., Nureki, O. Engineered *Campylobacter jejuni* Cas9 variant with enhanced activity and broader targeting range. *Commun Biol.* 5(1): 211, 2022.

木内 英

- 1) Shinozawa, K., Niiya, K., Fujimoto, S., Bingo, M., Fukutake, K., Kinai, E. Trisomy X conferring moderate hemophilia A by extremely skewed X-chromosome inactivation. *Res Pract Thromb Haemost.* 7(7): 102233, 2023.
- 2) Yamaguchi, T., Shinozawa, K., Nagatoishi, S., Mitsuhashi, A., Bingo, M., Inaba, H., Amano, K., Tsumoto, K., Kinai, E. In vitro validation of chromogenic substrate assay for evaluation of surrogate FVIII-activity of emicizumab. *Thromb Res.* 222: 131–139, 2023.
- 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.* 115(2): 173–187, 2022.
- 4) 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.

大賀 正一

- 1) Egami, N., Ishimura, M., Ochiai, M., Ichiyama, M., Inoue, H., Suenobu, S., Nishikubo, T., Nogami, K., Ishiguro, A., Hotta, T., Uchiumi, T., Kang, D., Ohga, S. The clinical and genetic landscape of early-onset thrombophilia in Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 71(3): e30824, 2024.
- 2) Shirozu, H., Ichiyama, M., Ishimura, M., Ayako, K., Egami, N., Dongchon, K., Nakano, T., Sagawa, K., Ohga, S. Ductus Arteriosus Aneurysm and Pulmonary Artery Thromboses in a Protein S-Deficient Newborn. *AJP Rep.* 13(3): e44–e48, 2023.
- 3) Tanaka, A., Sakaguchi, Y., Inoue, H., Egami, N., Sonoda, Y., Sonoda, M., Ishimura, M., Ochiai, M., Hotta, T., Uchiumi, T., Sakai, Y., Ohga, S. Stroke in a protein C-deficient infant after stem cell transplant for CHARGE syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 70(4): e30047, 2023.
- 4) Hirose, F., Sekinaka, Y., Matsumoto, S., Imai, K., Ohga, S., Nonoyama, S., Kawaguchi, H. Congenital heterozygous protein C deficiency with portal vein thrombosis. *Pediatr Int.* 65(1): e15627, 2023.

柿沼 章子

- 1) 井上洋士, 柿沼章子, 岩野友里, 武田飛呂城. 薬害 HIV 感染被害者を対象にエイズ治療・研究開発センター近辺への転居による救済支援をした取り組み事例. *日本エイズ学会誌.* 2024. (in press)
- 2) 井上洋士, 柿沼章子, 岩野友里, 武田飛呂城. iPad を用いた生活状況調査を通じた薬害 HIV 感染被害者への支援活動. *日本エイズ学会誌.* 2024. (in press)
- 3) 関由起子, 柿沼章子. 社会的孤立状態にある薬害 HIV 感染血友病等患者への訪問看護師による健康訪問相談-事例分析によるサービス評価-. *日本エイズ学会誌.* 2024. (in press)
- 4) 柿沼章子、久地井寿哉、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 13 報）～患者参加型研究の支援成果を踏まえた今後の支援課題. 日本エイズ学会、2023 年、京都.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

1) 薬害エイズを含む血友病を克服するための研究であり、事業趣旨と合致していると思われます。長期的な有効性をもたらす遺伝子治療や保因者などの遺伝子診断、データベース構築が、血友病診療において重要な課題である中で、これらの課題克服を目指して研究班が連携しながら、それぞれの得意分野を発展させる形で研究が進められてきたという実績があり、今後も優れた研究成果が期待できると思われる点が評価できます。一方で、生命倫理の専門家、遺伝カウンセラーの参加・関与があった方が良いと思います。また、血友病に関連するゲノム診断等については、本研究課題の中でどこまで進めるかを考慮する必要があると思います。

回答:評価委員会のコメントを受け、生命倫理の専門家や遺伝カウンセラーについても研究協力者に組み入れます。本研究課題の中では、国内の周産期医療センターから相談のあった遺伝子診断を受ける体制づくりが目標です。

研究課題：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

課題番号：24fk0410062h0001

研究代表者：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 臨床研究開発部長）

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）、

伊藤 俊洋（奈良県立医科大学免疫学講座 教授）、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. 研究概要

HIV 感染症に伴う日和見合併症・悪性腫瘍の全国調査

日本の HIV 感染者に見られる日和見感染症の合併と非指標悪性腫瘍の罹患率の実態とその年次推移を明らかにするために、全国の拠点病院にアンケート調査を行う。

日和見感染症、腫瘍の病理学的解析

KS の原因ウイルスである KSHV はワクチンや有効な感染予防薬は存在せず、KSHV の感染、発症機構は不明な点が多い。本研究では、KSHV、EBV の感染様式、潜伏感染機構の解析、およびカポジ肉腫、リンパ腫のゲノム解析から、標的分子を同定し、新規治療薬、感染予防薬の開発を試みる。

エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究

現在の HIV 診療における問題点として非エイズ関連悪性腫瘍の増加や、高齢化に伴う合併疾患の増加、未だに進んでいない各種感染症ワクチンの接種率の低さがある。国立国際医療センターの単施設の通院患者を対象に、高齢化の状況、慢性疾患保有状況、ワクチン接種率、喫煙率の経時的变化を検討し課題の抽出を行う。

HIV 感染者における結核感染症の新規病態と予後予測因子の解明

結核の診断において、IGRA (IFN-release assay) が用いられるが、IGRA では活動性結核と潜在性結核 (LTBI) との明確な区別が難しい。これまでの検討で、HIV 感染者はリンパ球数と相關しない残血漿中の IL-2、IL-5、MCP-1 が活動性結核のバイオマーカーとして有用であることを示した。今後はこれらサイトカインの、気道・肺組織内での分布や、肺結核の病態形成に対する影響について、免疫細胞のみならず、気道・肺の上皮細胞も合わせた統合的解析を行う。

動物モデルを用いた IRIS の病態解明と新規治療薬探索

抗 HIV 治療により CD4⁺T 細胞の回復に伴って発症する免疫再構築症候群 (IRIS) は、その実態や病態、対応法は未だ十分に解明されていない。本研究では動物モデルを用いた基礎的研究により、病態解明や予防法、新規治療標的の探索を行う。

HIV 早期診断の取り組みに関する検討

新規 HIV 感染者の感染判明契機の解析をすべく、当院での

新規 HIV 感染者へ、主に STI を中心とした罹患歴および合併症の病歴聴取を行う。本邦での HIV 陽性者は MSM が大半を占めており、出会いの場の一つであるハッテン場などに HIV 郵送検査キットを設置し、潜在している HIV 感染者の早期発見を行う。

2. 研究目的

HIV 感染症に伴う日和見合併症・悪性腫瘍の全国調査

日本の HIV 感染者に見られる日和見感染症の合併と非指標悪性腫瘍の罹患率と年次推移を明らかにし、日本の HIV 感染症対策の基礎資料とする。

日和見感染症、腫瘍の病理学的解析

本研究ではエイズ患者に発症する悪性腫瘍（カポジ肉腫、リンパ腫）について、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を解明するとともに発症機構に基づいた新規診断、治療法、予防法を開発すること目的とする。また、エイズ拠点病院などのエイズ患者の病理検体について、日和見感染症、カポジ肉腫などの KSHV 感染症、リンパ腫などの診断支援を行う。

エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究

患者の年齢分布、慢性疾患保有率の経時的推移を知る事で、今後の HIV 臨床における課題を明確化し、早期に感染症科以外の他科との連携強化の重症性を明らかにする。この取り組みにより、ART 以後、新たな問題点に直面している HIV 患者の生命予後をさらに改善させるための重要な一步となると考える。現状は不明であるが、低いと推定される患者のワクチン接種については、HIV 患者がウイルス性肝炎、侵襲性肺炎球菌感染症、インフルエンザの罹患率が高く死亡率も非 HIV 患者より高い事が示唆されていることから、ART 以後の予後改善策として早急に改善されるべき課題であると考えられる。

HIV 感染者における結核感染症の新規病態と予後予測因子の解明

結核発症リスクの高い HIV 感染者においては、活動性結核と潜在性肺結核 (LTBI) との鑑別は、治療上および公衆衛生上、重要な課題である。本研究班では、HIV 感染者で各種サイトカインのうち、IL-2、IL-5、MCP-1 が鑑別のバイ

オマーカーとして有用であることを報告した。しかし、これらのサイトカイン等の、気道・肺組織内での分布や、肺結核の病態形成に対する影響は未解明である。

動物モデルを用いた IRIS の病態解明と新規治療薬探索

抗 HIV 治療後に起こる日和見感染症などの発症、再発や再増悪は、HIV 感染症によって低下した免疫能の回復に伴って発症すると考えられ、免疫再構築症候群 (IRIS) と呼ばれる。その実態や病態、対応法は未だ十分に解明されておらず、基礎的研究による病態解明や予防法、新規治療法の開発、既存の対応法の有効性の検証が求められている。本研究では IRIS の動物モデルを用いて、リスクファクターとされる CD4⁺T 細胞の数的・質的変動と病態悪化との関連性を検証するとともに、異常活性化したエフェクターT 細胞等を解析し、病態解明と病態制御の可能性、新たな予防法、診断マーカー開発に発展させることを目的とする。

HIV 早期診断の取り組みに関する検討

HIV 検査を考慮すべき病態についての指標を抽出する。また MSM が集まるハッテン場合めた商業施設に HIV 郵送検査キットを設置し、HIV 感染者の早期発見につなげること。

3. 研究方法

HIV 感染症に伴う日和見合併症・悪性腫瘍の全国調査 全国のエイズ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。

日和見感染症、腫瘍の病理学的解析

KSHV の病原性の主要な因子の一つである vIL-6 について、我々が近年開発した高感度モノクローナル抗体を用い、本抗体を用いた KSHV 感染での感染防御能や病態への作用の検討を行う。また、前年度までの検討で KSHV の細胞間感染実験系 (cell to cell 感染系) での宿主側因子の解析を行ったが、引き続き感染において重要な宿主因子の機能の検索や阻害薬を用いた感染阻止実験を行う。KS、EBV、KSHV 関連リンパ腫のゲノム解析を行い、腫瘍細胞内で活性化するシグナル伝達分子や機能性分子を同定し、阻害する化合物のスクリーニングを実施し、リンパ腫細胞にアボトーシスを誘導する化合物を同定する。また、エイズ拠点病院などのエイズ患者の病理検体について、日和見感染症 KS などの KSHV 感染症、リンパ腫などの診断支援を行う。

エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究

国立国際医療センターの単施設の通院患者を対象に、年齢分布、慢性疾患保有率、ワクチン接種率、喫煙率の経時的变化についてデータ解析を行う。解析に必要なデータは電子カルテおよび患者データベースより抽出する

HIV 感染者における結核感染症の新規病態と予後予測因

子の解明

肺結核と LTBI との鑑別に有用であったマーカーの発現分布を、東京病院に保管されている結核患者、HIV 患者、健常者の病理組織標本を用いて、免疫染色、RNA *in situ* hybridization により評価する。また、切除肺から単離したヒト気道上皮培養細胞を用いて、上記マーカー（サイトカイン等）に対する気道上皮細胞の反応や文政生物学的機構を解明する。

動物モデルを用いた IRIS の病態解明と新規治療薬探索

CD4⁺T 細胞を一時的に欠乏させた状態で非結核性抗酸菌 (*Mycobacterium Avium Complex*, MAC) を感染させ、CD4 陽性 T 細胞の回復に伴って、通常の MAC 感染よりも重篤な肺炎症を起こす MAC-IRIS の病態モデルを確立している。本モデルを用いて免疫系細胞の動態、特に CD4T 細胞の回復度合いと病態悪化との関連性を、免疫学的解析、病理学的解析、分子生物学的解析により検討する。また、異常活性化したエフェクターT 細胞をはじめとする免疫系細胞をセルソーティングにより単離し、遺伝子発現解析を行い異常活性化に関連する分子機序を解析し、治療標的因子や診断マーカーの探索を行う。これらの分子標的の発現制御や、病態に影響を与える細胞サブセットの制御によって、MAC-IRIS の予防法・治療薬の可能性を検討する。

HIV 早期診断の取り組みに関する検討

当院で新規 HIV 感染者に STI を含めた病歴聴取を行う。ハッテン場などの商業施設に、無料の HIV 郵送検査キットの設置を依頼する。またハッテン場やゲイバーなどの施設へのアンケートおよび受検者へのアンケート調査を行う。(倫理面への配慮)

HIV 感染症に伴う日和見合併症・悪性腫瘍の全国調査

アンケート調査は、個人情報が含まれない形で行う。

日和見感染症、腫瘍の病理学的解析

病理検体や血清などヒトサンプルを用いた研究は、研究実施機関における医学研究倫理委員会の承認のもとに行う。

エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究

データ抽出および懐石は個人情報が含まれない形とする。

動物モデルを用いた IRIS の病態解明と新規治療薬探索

動物実験は動物に無用の苦痛を与えないように配慮して動物実験計画書を作製し、動物実験委員会の審査、機関承認を得て、各種法令・指針を遵守して実施する。

4. 予想される成果

HIV 感染症に伴う日和見合併症・悪性腫瘍の全国調査

HIV 感染に合併する日和見感染症の最新動向を明らかにするとともに、それぞれの救命率(1年生存率)をモニタリングする。非指標悪性腫瘍の動向と罹患率、その他の合併

症に関する発生内訳の最新データを得ることができ、生存率をモニタリングすることで臨床上の問題点を数値化し、その後の対策に活かすことが可能となる。

日和見感染症、腫瘍の病理学的解析

KSHV 感染症に対する研究結果はカボジ肉腫対策、ないしは MSM の間で広まる HIV 感染症、KSHV 感染を防ぐための施策を提言する科学的根拠が示されることが期待される。

エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究

3000 人弱の通院患者データから、急速な高齢化と慢性疾患の有病率、喫煙率の推移、ワクチン接種率などの改善すべき項目の実態を数値データとして得られる。

HIV 感染者における結核感染症の新規病態と予後予測因子の解明

HIV 合併・非合併結核の発症に関する分子の同定により、活動性結核発症の新規病態の解明および同部位を標的とした新たな治療法の開発につながる。

動物モデルを用いた IRIS の病態解明と新規治療薬探索

IRIS 動物モデルの解析により、IRIS 発症のリスクファクターである CD4⁺T 細胞の数的・質的変化と病態悪化の関連性が明らかとなり、またエフェクターT 細胞の異常活性化の分式機構から IRIS 病態の解明と新たな分子標的治療薬の開発や予防法、病態制御法の確立へと応用が期待される。

HIV 早期診断の取り組みに関する検討

HIV 検査の受検契機と感染者で罹患することが多い STI の傾向が判明する。また無料 HIV 郵送検査キットでの受検者が増加し、未診断の HIV 感染者を掘り起こすことができる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

HIV 感染症に伴う日和見合併症・悪性腫瘍の全国調査○

1995 年より同様のアンケート調査をエイズ拠点病院に対して毎年行っており、データは収集可能である。

日和見感染症、腫瘍の病理学的解析

KSHV 関連疾患の研究で、昨年度に同定された、感染において重要な宿主因子は、生物学的にも非常に重要な宿主因子であるだけに、一気に分子標的薬の開発までたどり着くのは困難であるもの、段階的に進展が見込まれる。

エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究

各データはすでに既存のデータベース内で収集・蓄積されており、それを用いたデータ抽出により全てが解析可能の見込みである。

HIV 感染者における結核感染症の新規病態と予後予測因子の解明

第 1, 2 年度は、病理組織に対する RNAscope や免疫染色法により、肺結核に関与するサイトカインの発現分布や肺

結核の病態における気道上皮の役割を明らかにし、この知見をもとに第 3 年度で気道上皮培養細胞に対するサイトカイン刺激や遺伝子編集手法を用いて分子生物学的機構を明らかにする。

動物モデルを用いた IRIS の病態解明と新規治療薬探索

IRIS 動物モデル、細胞単離などの免疫学的解析法、分子生物学的解析法は確立済みであり、CD4⁺T 細胞の変化と病態悪化との関連性の解析、異常活性化の分子機構を解析可能である。

HIV 早期診断の取り組みに関する検討

HIV 検査の受検契機や様々なアンケートを継続的に行い、HIV を疑うべき病態を他の医療機関にフィードバックしていくことで早期発見に寄与できる。また HIV 郵送検査キットに関しては、ハッテン場などに設置することでより確実な結果が得られやすい

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 感染症に伴う日和見合併症・悪性腫瘍の全国調査

これまでに 20 年以上にわたる推移を検証した全国レベルでの実態調査はない。国際的、社会的に非常に意義がある。

日和見感染症、腫瘍の病理学的解析

KS の発症を防ぐことはエイズ患者の QOL の改善と医療費の減少につながるばかりでなく、エイズに対する社会不安を軽減させるものと期待される。

エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究

患者の高齢化は現在進行形の喫緊の課題であり、それに伴う臨床的問題点を抽出し数値化する事は、その後の改善への取り組みの最初のステップとして臨床的に重要である。

HIV 感染者における結核感染症の新規病態と予後予測因子の解明

気道・肺組織内のサイトカイン分布や、肺結核の病態形成に対する影響を、免疫細胞・気道・肺の上皮細胞の両面から統合的に解析することは、活動性肺結核発症の新規病態の解明と病態を標的とした治療法の開発につながる。

動物モデルを用いた IRIS の病態解明と新規治療薬探索

IRIS は時に生命を脅かし、後遺症や難治化によって HIV 感染者の QOL を損なう HIV 診療での重要な合併症であり、動物モデルによる IRIS 発症のリスクファクターの検証や発症機序解明は社会的意義が高い。

HIV 早期診断の取り組みに関する検討

未診断である HIV 感染者の早期発見に寄与し、感染拡大を抑制しうる。

3) 今後の発展性について

HIV 感染症に伴う日和見合併症・悪性腫瘍の全国調査

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向上につながる。さらに、日本独自の傾向の特徴についても、世界に発信できる。

日和見感染症、腫瘍の病理学的解析

KSHV および関連疾患の研究では、さらなる感染機構の解明や、新規宿主因子の特定により、ウイルスのライフサイクル全体が包括的に理解され、標的治療の精度が向上し、効果的な治療法の開発が加速される可能性がある。

エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究

各種慢性疾患のマネジメントを強化する事で患者の生命予後改善を目指す一方で、HIV 診療の全科対応の必要性とその実現を目指す。ART でも完全に回復しない易感染性をワクチン投与により強化し生命予後の改善につなげる。

HIV 感染者における結核感染症の新規病態と予後予測因

子の解明

IGRA を用いた活動性結核の診断法の開発および HIV 合併結核の病態解明につながる研究となる。

動物モデルを用いた IRIS の病態解明と新規治療薬探索

IRIS 動物モデルの解析から、IRIS 発症機序解明やリスクファクターを同定し、早期診断法や新規予防・治療薬の開発へと発展が期待できる。

HIV 早期診断の取り組みに関する検討

HIV 郵送検査キットの設置により、定期的な検査の必要性を認識してもらう。同時にハッテン場などの施設のスタッフへも HIV に関する正しい知識を持っていただく。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

- 1) Ando K, Teruya K, et al. Impact of HIV status on prognosis of malignancies among people living with HIV in Japan. Cancer. 2024 May 8.

研究分担者

- 1) Tanaka T, Izumikawa K, et al. Nationwide Longitudinal Annual Survey of HIV/AIDS Referral Hospitals in Japan From 1999 to 2021: Trend in Non-AIDS-defining Cancers Among Individuals Infected With HIV-1. J Acquir Immune Defic Syndr. 96:1-10,2024.
- 2) Watanabe D, Katano H, et al. Evaluation of human herpesvirus-8 viremia and antibody positivity in patients with HIV infection with human herpesvirus-8-related diseases. J Med Virol 95:e29324, 2023.
- 3) Imoto S, Nagai H, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostic biomarkers in immunocompromised hosts based on cytokine levels in QuantiFERON-TB Gold Plus. Tuberculosis (Edinb).:102242. 5, 2022.
- 4) Matsumura Y, Toshihiro Ito, et al. Persimmon-derived tannin has bacteriostatic and anti-inflammatory activity in a murine model of Mycobacterium avium complex (MAC) disease. PLoS One 2017, 12: e0183489.

7. 評価委員会のコメントに対する取り組み

①疫学データは病態解明・治療薬開発に貢献出来るか、IRIS 動物モデルの解析が IRIS の病態解明に直結するのか？

疫学データの集積は日本の HIV 臨床の実態把握と評価、そして今後の研究の課題抽出のために必要であると考えています。疫学データは KSHV 関連疾患および非 AIDS 悪性腫瘍が今後の重要な課題である事を示しており、今回の研究班の課題ともしています。動物モデルでの IRIS 研究ではマクロライドが免疫回復過程で Treg を増加させ IRIS を予防する可能性を示しました。この Treg 異常活性化の分子機序が IRIS 患者でも実際に起こっているか、同定した標的因子が診断マークとして有用であるかの検証を、IRIS 患者検体や遺伝子発現データベース等から検討する予定です。現行 DHHS ガイドラインでは ART 導入前のマクロライド予防投与を推奨していません。研究をさらに進めてヒト免疫系で同様の現象が確認出来ればガイドライン見直しの必要性を示す知見となりえると考えています。

②ワクチンについては接種率よりも有効率の改善が現場での課題では？

ご指摘のように特に既存 HBV ワクチンでの抗体陽転化率の低さが問題であり、抗 HBV 活性のない注射剤治療普及の大きな課題になっています。まずは低いワクチン接種率を改善して多くの患者を免疫保有者にすることが急務であり、その後に有効性の検証からワクチンに関する提言を行います。

研究課題：修飾ヌクレオシドが HIV 複製・潜伏再活性化と感染病態に及ぼす影響

課題番号：24fk0410063h0001

研究代表者：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）

研究分担者：富澤 一仁（熊本大学大学院生命科学研究部 教授）、豊田 真子（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 特別研究員）

1. 研究概要

RNA は化学修飾を受けることで、RNA 自身の安定性、転写・翻訳やエピジェネティック制御に寄与する (epitranscriptomic modifications)。たとえば、HIV-1 は自身の RNA を修飾することで、自然免疫の回避 (6-メチルアデノシン) やウイルス複製の昂進 (5-メチルシチジン) に働く。役割を果たした RNA はヌクレオシド分子に分解され、新たな RNA 合成に使われる。興味深いことに、メチル化などの化学修飾を受けたヌクレオシド分子は細胞内でリサイクリングされず、血液や尿に積極的に排泄されることを我々は見出した。排泄された修飾ヌクレオシドを網羅的に解析することで、細胞や個体の RNA エピゲノム変化を追跡することが可能と考えられた。

本研究開発では、①血漿・尿などの HIV 感染者の検体、あるいは HIV に感染した培養細胞などから、液体クロマトグラフ質量分析法を用いて（研究協力：島津製作所）、修飾ヌクレオシドを定量的かつ迅速に解析可能なシステム開発を行う。②そして、HIV 複製、潜伏感

染、再活性化や個体の感染病態と関連する修飾ヌクレオシドを明らかにする。③アクセサリー遺伝子欠損や臨床分離株などのウイルス変異株を用いて、修飾ヌクレオシドに影響するウイルス因子を解析する。④ヌクレオシド修飾に関わる宿主の酵素などを CRISPR-Cas9 等で欠損させた細胞株を樹立し、HIV 複製や潜伏感染に関わる修飾ヌクレオシドを明らかにする。こうして得られた研究成果や知見を蓄積し、統合的に解析することで、HIV 感染病態（とくに ART 治療下の潜伏感染

や non-AIDS complications など）の診断補助に寄与する新たなバイオマーカー開発の基盤としたい。

2. 研究目的

本研究開発では、HIV-1 がヒト宿主に感染し、増殖、定着した際に排出されるヌクレオシドの修飾産物に着目する点が新しく、かつ独創的である。RNA は生物種に固有の酵素系により化学修飾を受け、RNA 自身の安定性、転写・翻訳やエピジェネティック制御に寄与する (epitranscriptomic modifications) (図 1)。たとえば、HIV-1 は自身の RNA を修飾することで、自然免疫の回避 (6-メチルアデノシン) やウイルス複製の昂進 (5-メチルシチジン) に働く。役割を果たした RNA はヌクレオシド分子に分解され、新たな RNA 合成に使われる。興味深いことに、メチル化などの化学修飾を受けたヌクレオシド分子は細胞内でリサイクリングされず、血液や尿に積極的に排泄されることを我々は見出した（図 2）。修飾ヌクレオシドは

図1 RNAはさまざまな化学修飾を受ける

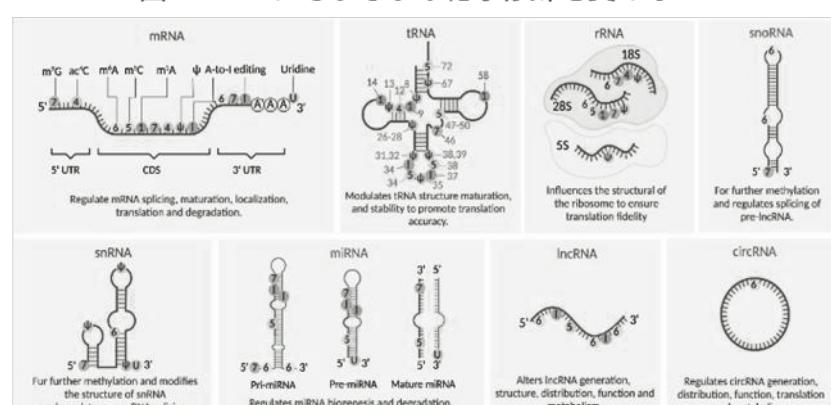
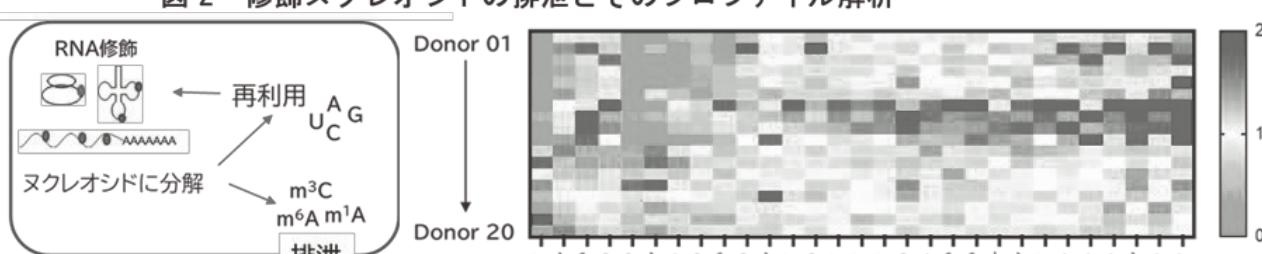


図2 修飾ヌクレオシドの排泄とそのプロファイル解析



感染病態を表すバイオマーカーとして有用ではないかと考え、SARS-CoV-2 感染者の血液と尿を島津製作所の協力の下、マススペクトロメトリーで解析した。その結果、N6-threonylcarbamoyladenosine など 2 種類の修飾ヌクレオシドが感染者で有意に上昇しており、その量は COVID-19 病態と関連していた (Nagayoshi ら 2022)。さらに HIV 感染者の血漿検体を用いて、修飾ヌクレオシドを解析したところ、COVID-19 とは異なるプロファイルを得た。これら予備検討の結果を踏まえ、本研究開発では、修飾ヌクレオシドを定量的かつ迅速に解析可能なシステム開発を行う。そして、HIV 感染者および HIV 感染細胞のヌクレオシド修飾を解析して、感染病態との関連性を詳細に検証するとともに、ヌクレオシド修飾 (RNA エピジェネティック制御) に関わる宿主およびウイルス因子を明らかにすることを目指す。

3. 研究方法

① HIV 感染者における修飾ヌクレオシドと感染病態の関連性の解析： HIV 陽性ボランティアの血液検体から血漿と PBMC を調製する。ART 服用者を中心として、概ね最大 300 症例を用いてヌクレオシド修飾プロファイリングを解析する。ウイルス RNA コピー数や CD4 カウントなどの臨床データに加えて、TNF スーパーファミリーなどの炎症マーカー (Bio-Plex, Bio-Rad) を広く解析する。また、将来のバイオマーカー開発を見据えて、アフリカの HIV 感染者（未治療、治療中、治療失敗、エイズを含め最大 500 例程度）の解析も実施する。

② ウィルス因子による RNA 修飾への影響を含め、これまでに作成した多くの HIV-1 変異株などを用いてウイルス因子が RNA 修飾に与える影響を解析する。

③ バイオマーカー開発に向けた修飾ヌクレオシド定量解析システムの開発： 血液などの臨床検体は夾雑物が多く、マススペクトロメトリーを用いたシステムの最適化が必須である。また、各ヌクレオシド産物はイオン化感受性が異なるため定量性に限界がある。測定システムの最適化を図るとともに、先行研究では修飾ヌクレオシドは尿に排泄されることを明らかにしていることから、尿を用いた測定系の最適化も実施する。

(倫理面への配慮)

本研究のうち、日本およびタンザニアの HIV 陽性者を用いた研究計画については、該当する機関の規準にしたがい、研究倫理委員会の承認を得たのちに研究を進める。また、すべての研究参加者からインフォームドコンセントを取得する。

4. 予想される成果

上記の目標に加えて、以下の 3 点が特筆すべき成果として期待される。ウイルス感染症における基礎的な新しい概念の創出につながるだけでなく、新たな診療補助マーカーや薬剤探索のターゲットとなることが期待される。

- (1) 遺伝子配列にコードされない RNA エピゲノムが、HIV 複製・潜伏感染・病態に関連する新たな知見・概念の創出。
- (2) ART 服用下の感染病態と関連する修飾ヌクレオシドの同定と新たなバイオマーカーの開発に向けた基盤情報の創出。
- (3) ヌクレオシド修飾および修飾酵素、ウイルス因子の同定と新たな抗 HIV 薬剤開発ターゲットの創出。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

HIV 感染者の血漿検体を用いて以下の予備検討を実施した。すなわち、健常者・HIV 陽性の未治療・HIV 陽性の ART (<50copy/ml) の 3 群(計 100 名)で修飾ヌクレオシドプロファイルを比較したところ、複数の修飾ヌクレオシドが有意な違いを見せた。特に、修飾ヌクレオシド A (特許出願手続き中のため、物質名は示さない) は、健常者で有意に高く、HIV 陽性者で顕著に低下していた。ART でウイルス抑制された症例では、未治療者よりも高いが、健常者の水準まで戻っていなかった。現在、修飾ヌクレオシド A の定量解析法の構築を進めるとともに、これらの検体を用いて、炎症性サイトカインのアッセイの準備を進めている。また、試験管内の HIV 感染における (アッセイ系は構築済み) 修飾ヌクレオシド変化の解析に着手しており、研究計画は順調に進んでいる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

WHO など世界機関が進める Treat for All イニシアチブによってサブサハラアフリカなどの途上国においても大多数の HIV 陽性者で血漿ウイルスコピー数が抑制されている。しかしながら、潜伏ウイルスを排除する方法論の実現性が必ずしも近くない現状において、HIV 感染・ART 治療に伴う非エイズ合併症 (non-AIDS complications) の診断・診療法の必要性が高まっている。修飾ヌクレオシド群は、HIV 感染の有無や ART の有無によって異なるプロファイルを示すことから、その機序を明らかにすることで、新しい HIV/AIDS 関連疾患の診断補助マーカーとしての有用性が高まると期待される。

3) 今後の発展性について

HIV/AIDS 関連疾患の診断補助マーカーとしての有用性が示された場合は、修飾ヌクレオシドは尿中に排泄されることから、採血に比較して侵襲度が低く、保管が容易な尿を用いた検査・診断補助プラットフォームの開発が期待される。Point-of-Care-Test デバイスの開発につなげること

で、保健インフラの脆弱なサブサハラアフリカ地域への展開の道を開き、HIV 感染症および関連疾患のグローバルな根絶につながるよう貢献していきたい。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

上野 貴将

- 1) I Ngare, TS Tan, M Toyoda, T Kuwata, S Takahama, E Nakashima, N Yamazaki, C Motozono, T Fujii, R Minami, G Barabona, T Ueno: Factors Associated with Neutralizing Antibody Responses following 2-Dose and 3rd Booster Monovalent COVID-19 Vaccination in Japanese People Living with HIV. *Viruses*, 16, 555. 2024
doi:10.3390/v16040555
- 2) G Barabona, I Ngare, D Kamori, L Nkinda, Y Kosugi, A Mawazo, R Ekwabi, G Kinasa, H Chuwa, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, K Sato, B Sunguya, T Ueno: Neutralizing Immunity against Coronaviruses in Tanzanian Health Care Workers. *Scientific Reports*, 14, Article number: 5508 (2024)
doi:10.1038/s41598-024-55989-4
- 3) E Nkuwi, G Judicate, TS Tan, G Barabona, M Toyoda, B Sunguya, D Kamori, T Ueno. Relative Resistance of Patient-derived Envelope Sequences to SERINC5-mediated Restriction of HIV-1 Infectivity. *J Virol* 97(10) e00823-23 2023 DOI:10.1128/jvi.00823-23
- 4) T Mwakyandile; G Shayo; P Sasi; F Mugusi; G Barabona; T Ueno; E Lyamuya: Traditional Risk Factors for Cardiovascular Diseases and their Correlates among Treatment naïve HIV- infected Adults Initiating Antiretroviral Therapy in Urban Tanzania. *BMC Cardiovascular Disorders* 2023, 309
doi:10.1186/s12872-023-03332-6
- 5) J Rugemalila, D Kamori, P Kunambi, M Mizinduko, A Sabasaba, S Masoud, F Msafiri, S Mugusi, R Mutagonda, L Mlunde, D Amani, E Mboya, M Mahiti, G Ruhago, J Mushi, V Sambu, G Mgomella, B Jullu, W Maokola, P Njau, B Mutayoba, G Barabona, T Ueno, A Pembe, T Nagu, B Sunguya, S Aboud. HIV-1 virologic response, patterns of drug resistance mutations and correlates among adolescents and young adults: a cross sectional study in Tanzania. *PLoS One* 2023; 18(2):e0281528. doi:10.1371/journal.pone.0281528
- 6) D Kamori, G Barabona, J Rugemalila, W Maokola, S Masoud, M Mizinduko, A Sabasaba, G Ruhago, V Sambu, J Mushi, G Mgomella, J McOllogi, F Msafiri, S Mugusi, J Boniface, R Mutagonda, L Mlunde, D Amani, E Mboya, M Mahiti, A Rwebembe, T Ueno, A Pembe, P Njau, B Mutayoba, B Sunguya. Emerging integrase strand transfer inhibitor drug resistance mutations among children and adults on antiretroviral therapy in Tanzania: Findings from a national representative HIV drug resistance survey. *J Antimicrob Chemother.* 2023: dkad010.
doi:10.1093/jac/dkad010
- 7) D Kamori, A Joachim, M Mizinduko, G Barabona, M Mahiti, U Kibwana, M Majigo, S Masoud, A Mwandigha, T Ueno, E Mmbaga, E Lyamuya: Seroprevalence of Human herpesvirus infections in newly diagnosed HIV-infected key populations in Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Microbiol*, Article ID 4608549 (2021) doi:10.1155/2021/4608549
- 8) Barabona, M. Mahiti, M. Toyoda, D. Kamori, S. Masoud, G.P. Judicate, B. Sunguya, E.F. Lyamuya, T Ueno (corresponding author). Advanced baseline immunosuppression is associated with elevated levels of plasma markers of fungal translocation and inflammation in long-term treated HIV-infected Tanzanians. *AIDS Res Therapy* 18, Article number:5 (2021) doi:10.1186/s12981-021-00381-9

研究分担者

富澤 一仁

- 1) Murakami Y, Wei FY, Kawamura Y, Horiguchi H, Kadomatsu T, Miyata K, Miura K, Oike Y, Ando Y, Ueda M, Tomizawa K, Chujo T. NSUN3-mediated mitochondrial tRNA 5-formylcytidine modification is essential for embryonic development and respiratory complexes in mice. *Commun Biol.* 2023 Mar 22;6(1):307.
- 2) Nagayoshi Y, Nishiguchi K, Yamamura R, Chujo T, Oshiumi H, Nagata H, Kaneko H, Yamamoto K, Nakata H, Sakakida K, Kunisawa A, Adachi M, Kakizoe Y, Mizobe T, Kuratsu JI, Shimada S, Nakamori Y, Matsuoka M, Mukoyama M, Wei FY, *Tomizawa K. t6A and ms2t6A modified nucleosides in serum and urine as strong candidate biomarkers of COVID-19 infection and severity. *Biomolecules.* 2022 Sep 3;12(9):1233. doi: 10.3390/biom12091233.
- 3) Fukuda H, Chujo T, Wei FY, Shi SL, Hirayama M, Kaitsuka T, Yamamoto T, Oshiumi H, *Tomizawa K. Cooperative methylation of human tRNA3Lys at positions A58 and U54 drives the early and late steps of HIV-1 replication. *Nucleic Acids Res.* 2021 Nov 18;49(20):11855–11867. doi: 10.1093/nar/gkab879.

豊田 真子

- 1) Toyoda M, Tan TS, Motozono C, Yonekawa A, Minami R, Nagasaki Y, Miyashita Y, Oshiumi H, Nakamura K, Ueno T. Evaluation of neutralizing activity against Omicron subvariants in BA.5 breakthrough infection and 3-dose vaccination using a novel chemiluminescence-based, virus-mediated cytopathic assay. *Microbiology Spectrum*, in Press
- 2) Toyoda M, Kamori D, Tan TS, 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.* 2020, 10:19416

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) コメント：「アフリカの HIV 感染者から検体の提供を受けて解析を行う予定となっており、その際の倫理的配慮について具体的な方針が示されていることが望ましい」

回答：アフリカの HIV 陽性者の共同研究を相手国研究機関と長く続けており、相手国の倫理規定に基づいた研究計画をもとに、HIV 陽性者の血液検体を用いた研究成果を多く報告しており（この 5 年間に 10 報以上）、相手国の医療機関・研究機関とは信頼関係が構築できている。本研究のうち、アフリカの検体を用いて実施する研究については、相手国の研究倫理規定にしたがって進める。具体的には、6 月始めに相手国機関を訪問し、研究倫理担当者と議論したところ、（1）これまでに取得した血液検体を本研究に使用することは問題ないこと、（2）尿検体を加えるなど、新たな検体の取得については、別に研究計画を倫理委員会に諮る必要があることを確認した。

- 2) コメント：「臨床でどのようなバイオマーカーが求められているのかのニーズの確認は重要」

回答：このご指摘に基づき、研究の初期段階から、HIV 診療に携わる臨床医の方々の参画を図り、研究指導をいただく体制を強化することとした。具体的には、東大医科病院で長く HIV 診療に携わっている四柳先生、古賀先生の協力を仰ぎ、臨床現場でのニーズを的確かつタイムリーに把握する。

研究課題：HIV RNA の多機能性を実現する根幹機構の解明と創薬への展開

課題番号：24fk0410064h0001

研究代表者：鈴木 陽一（大阪医科大学医学部 講師）

研究分担者：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 室長），芳田 剛（国立感染症研究所，安全実験管理部 主任研究官），坂本 泰一（千葉工業大学先進工学部生命科学科 教授），河合 剛太（千葉工業大学先進工学部生命科学科 教授）

1. 研究概要

我々は、前身となる AMED 採択課題「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」において、HIV RNA がその配列特性と構造特性により、転写、翻訳、パッケージング、そして逆転写段階において多機能的にウイルスの複製を調節することを明らかにした。本研究開発課題では、Gag-Pol 前駆体 mRNA の翻訳調節時におけるリボソームフレームシフト機構、ならびにウイルス RNA 転写開始点のゆらぎが生み出す異なる 5' UTR の役割に着目し、それらを実現する HIV RNA の構造的特性の解明と阻害剤の開発を目的とする。

Gag-Pol mRNA のリボソームフレームシフト機構の解析においては、細胞性因子 RyDEN を中心とした細胞内制御システムの分子的特徴を明らかにする。一方、5' UTR の機能的分業の解明については、RNA の転写開始点を変更することで創出した異なる 5' 末端 G 残基をもつゲノム RNA の HIV 複製に与える影響を感染細胞レベルで解析する。また、NMR を応用した逆転写反応のリアルタイム観測法を用いて、転写時に生じる異なる 5' 末端 G 残基数の逆転写に与える影響を立体構造レベルで明らかにする。次に、in silico 分子モデリング技術と RNA 相互作用予測ツール等を活用することで、HIV RNA のリボソームフレームシフトエレメントや 5' UTR の構造モデルを構築し、シミュレーション解析により溶液中の物理化学的特性ならびに構造機能制御部位を明らかにする。この HIV RNA の in silico RNA 構造解析の情報を基盤として、RNA 構造を認識することによりリボソームフレームシフトの阻害や転写開始点の搅乱を引き起こす核酸医薬（アンチセンス核酸、アプタマー）の設計を実施する。同時に、NMR を応用した逆転写リアルタイム観測を応用し、5' UTR に作用して逆転写反応を阻害する低分子化合物のスクリーニングを実施する。同定された候補薬剤（核酸医薬、低分子化合物）については、HIV 複製実験系を用いたウイルス抑制効果の評価と阻害作用点の解析を行うことで、HIV RNA の機能変換がウイルス抑制の標的となるという Proof-of-Concept を得る。

2. 研究目的

HIV が標的細胞に侵入すると、ウイルスのゲノム RNA は逆転写反応によって DNA に変化し、染色体に組み込まれる。そして組み込まれたプロウイルスから転写された RNA は、ウイルス粒子へパッケージングされるゲノム RNA とタンパク質翻訳の錆型 mRNA という 2 つの役割を担い、さらに翻訳段階においては、全長ゲノム由来の 1 つの mRNA から Gag 前駆体と Gag-Pol 前駆体という 2 つの異なるタンパク質を発現する。つまり、HIV RNA は、ウイルス複製の様々なステップを効率的かつ確実に遂行するための調節を担っており、その機能的分業は RNA の塩基配列情報に構造的特性が加わることによって発揮されると考えられる。

我々は前身となる AMED 採択課題「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」において、Gag と Pol 前駆体の翻訳発現調節に必要な HIV mRNA のリボソームフレームシフト (Programmed -1 Ribosomal Frameshift) 機構を制御する細胞内メカニズムを明らかにした。また、転写開始点の違いによって生み出される 5' 末端非翻訳領域 (5' UTR) の特定の構造が HIV RNA のウイルス粒子へのパッケージングや感染性粒子の产生だけでなく、次の感染細胞での逆転写効率にも大きな役割を果たすことを見明らかにした。

そこで、本研究課題では、このように HIV 複製において多様な形で発揮されるウイルス RNA の多機能性に着目し、その構造的基盤を解明するとともに、HIV RNA の機能分業を担う根幹機構を標的とした新たなコンセプトに基づく阻害剤を創出することを目的とする。

3. 研究方法

【令和 6 年度】 Gag-Pol フレームシフトの根幹機構に関する研究においては、インターフェロン誘導性ウイルス阻害分子 RyDEN が中心とするリボソーム解離複合体の形成因子の網羅的同定ならびにそれらのウイルス複製における役割を調べる（鈴木）。また、フレームシフト制御配列に結合するアンチセンス核酸やアプタマーを作製し、表面プラズモン共鳴 (SPR) 法によって結合能を評価する（坂本）とともに、すでに樹立したフレームシフト評価細胞を使って阻害活性を調べる（鈴木）。小谷は、in silico 分

子モデリング技術、および RNA のシードノット構造形成を考慮した RNA 相互作用予測ツール等を用いフレームシフトエレメント構造モデルを構築する。転写開始点の違いによる RNA 分業化の根幹機構に関する研究では、感染細胞の HIV RNA 転写開始点領域を CRISPR/Cas9 技術を応用して障害し、ウイルス RNA の解析とウイルス抑制効果を評価する（芳田）。また、転写開始点を乱すことによって HIV RNA の分業化を抑制するアンチセンス核酸やアプタマーの設計をおこなう（坂本）。転写開始点の異なるゲノム RNA が逆転写反応に及ぼす影響に関しては、鑄型 RNA とプライマーの伸長点間のミスマッチを許容する DNA 伸長に着目し、この機能を欠失した変異体逆転写酵素の同定とその機能評価をおこなう（芳田）。そして逆転写反応をリアルタイムで観測できる手法（INTRT 法）を開発し、逆転写反応に与える 5'末端の G 残基の数の影響を立体構造レベルで明らかにする（河合）。

【令和 7 年度】 フレームシフトを阻害する可能性のある核酸医薬や低分子化合物について、感染細胞を用いた HIV 複製の抑制効果を評価する（鈴木）。さらに、アンチセンス核酸およびアプタマーに化学修飾を導入することによってスクレアーゼ耐性を向上させるとともに、標的構造に対する親和性を向上させる（坂本）。INTRT 法によって得られた 5'末端の立体構造については、構造の安定性などについての解析を進める（河合、小谷）。また、INTRT 法を活用し、RNA の特定の立体構造に結合することが期待される低分子化合物を利用して、逆転写反応の阻害剤のスクリーニングを行う（河合）。阻害効果が確認された化合物については、感染細胞における活性の解析を進める（芳田）。また、in silico 分子モデリング技術や Gaussian accelerated MD シミュレーション解析によりフレームシフトや LTR-R/U5 構造制御部位の物理化学的特性を明らかにする（小谷）。

【令和 8 年度】 細胞内送達法（DDS）を検討することによってフレームシフトを阻害する核酸医薬をさらに最適化し、HIV 感染細胞を用いたウイルス複製抑制効果や作用点の解析をおこなう（坂本、鈴木）。また、ミスマッチ許容機能を欠損した変異体逆転写酵素をもつウイルスを作製し、プロウイルスの変異獲得効率の解析を実施するとともに（芳田）、INTRT 法で得た逆転写反応の阻害剤候補についても感染細胞における活性の評価を進める（河合、芳田）。フレームシフト構造と R/U5 構造の溶液中の物理化学的特性の解析は継続して実施し、その情報を研究班で共有することにより核酸医薬のさらなる最適化を図る（小谷）。

（倫理面への配慮）

本研究課題では遺伝子組換え生物を使用することから、

「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」を遵守する。

4. 予想される成果

- Gag-Pol mRNA のフレームシフト機構の制御に関わる RyDEN を中心とした細胞内分子群の全容が明らかとなる。さらに、それらの因子が会合する HIV RNA の構造基盤を解析することによって、フレームシフトを標的とした新しい阻害剤の開発が進む（鈴木）。
- HIV RNA（フレームシフトと R/U5）の構造機能を制御する構造基盤を理解することにより、その基盤を活用した論理的構造ベース創薬の加速化が期待できる（小谷）。
- CRISPR/Cas9 変異体による、HIV RNA の転写開始点への物理的障害がウイルス抑制に寄与するかを評価する。また、HIV-1 の逆転写酵素がもつ機能「ミスマッチを許容する DNA 伸長」の責任アミノ酸を同定することにより、HIV が置換変異を獲得する分子メカニズムの解明が可能となる（芳田）。
- HIV の Gag-Pol フレームシフトおよび逆転写反応を効率よく阻害する核酸医薬および低分子化合物が明らかとなる。この薬剤によるウイルス抑制効果を明らかにすることにより、HIV RNA が治療薬の標的となりうるという Proof-of-Concept が得られる（坂本）。
- 逆転写反応の様子を NMR 法によって観測することによって、従来法では得られなかった合成中の核酸の構造変化を明らかにできることができる、それをターゲットとしたあらたな創薬手法を提案できる（河合）。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

HIV Gag-Pol mRNA のフレームシフト制御機構については、鈴木は、前研究班からの研究を通じて RyDEN が形成するリボソーム解離複合体の構成分子の同定を順次進めている。本研究班では、それらの因子の HIV 複製における役割の解析が必須であるが、その準備も滞りなく進んでおり、2 年度目までの達成を見込んでいる。また、坂本は、鈴木と緊密な連携を取り合うことでフレームシフトエレメントを標的とした核酸医薬の設計をすでに開始している。

5' UTR による RNA 分業化の根幹機構の解明に関しては、HIV RNA の転写開始点周辺に Cas9 の sgRNA 標的配列を設定できることがわかったため、開始点に対する物理的障害が RNA 転写量や転写開始点の指向性に影響を及ぼすことは 2 年度までに評価可能であると考えている（芳田）。また、DNA 伸長能を保ったままミスマッチ許容能を欠失する変異体逆転写酵素の作出については、逆に許容能が強化された（変異獲得能が高い）変異体が同定される可能性も

考えている（芳田）。河合は、すでに INTRT 法の予備実験を行い、NMR 試料管の中で逆転写反応が進む様子を観測することに成功している。また、核酸の二次構造を反映するイミノプロトンスペクトルが測定出来たことから、現時点では大きな課題は無いと考えている。

フレームシフトエレメントと LTR-R/U5 の構造モデル（小谷）に関しては、RNA は多様な構造を取るため RNA の分子モデリングは難しい。そこで、既知の構造情報に相互作用情報や AI 技術を取り入れて RNA モデリングを実施する。そのモデルの妥当性については、実験や NMR 解析により評価することが可能である。HIV の Gag-Pol フレームシフトおよび逆転写反応を効率よく阻害する核酸医薬および低分子化合物の開発においては（坂本）、ウイルス抑制効果が高くないものが同定される可能性があるが、その場合はウイルス学者、構造生物学者、核酸化学者が協力し、同定された阻害剤をリード化合物として、より効果的な阻害剤に改変することが期待できる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

鈴木陽一

原著論文による発表

- 1) Suzuki, Y. and Murakawa, T. Restriction of Flaviviruses by an Interferon-Stimulated Gene SHFL/C19orf66. *Int J Mol Sci.*, 23: 12619, 2022.

口頭発表

国内

- 1) 川島生、森慶真、鈴木陽一、村川武志、江見晶野、坂口翔一、吳紅、中野隆史. ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) Gag-Pol mRNA のフレームシフト阻害における RyDEN (C19orf66/SHFL) の構造学的特性. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 2023 年, 宮城.
- 2) 鈴木陽一、森慶真、川島生、郭義生、村川武志、江見晶野、坂口翔一、吳紅、中野隆史. RyDEN によるヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) mRNA フレームシフト阻害の分子機構の解析. 第 76 回日本細菌学会関西支部総会, 2023 年, 大阪.

研究分担者

小谷治

- 1) Masuda, T., Kotani, O., Yokoyama, M., Abe, Y., Kawai, G., Sato, H. Cis-Allosteric Regulation of HIV-1 Reverse Transcriptase by Integrase, *Viruses.* 15: 31, 2022.
- 2) 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. *J. Mol. Biol.* 434: 167390, 2022.
- 3) 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.* 22: 3435, 2021.

芳田剛

原著論文による発表

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、HIV RNA の機能分業機構に着目し、ウイルス複製における多機能性 RNA の役割という新しいコンセプトを形成するものであり、学術的ならびに国際的にも独創性が高い。さらに、Gag と Pol 前駆体のフレームシフト発現調節や 5' UTR 転写開始点のゆらぎを規定する RNA の根幹構造を創薬のターゲットとしており、プロウイルスが組み込まれた持続・潜伏感染細胞集団の拡大阻止に貢献する阻害剤開発研究への展開は、現行の抗 HIV 薬のアンメットニーズにも応えるという意味で社会的意義が高い。

3) 今後の発展性について

本研究班は、HIV の複製研究を土台としながら、ウイルス学、構造生物学、そして核酸工学の研究者が学際的アプローチによってウイルス RNA 分業機構の解明を目指すことから、新しい視点に基づいた HIV RNA 根幹構造の提示を期待できる。そして、従来とは異なった視点からデザインされた抗 HIV 剤の開発への発展が見込まれる。

欧文

- 1) Yoshida, T., Kasuya, Y., Yamamoto, H., Kawai, G., Hanaki, K., Matano, T., Masuda T. HIV-1 RNAs whose transcription initiates from the third deoxyguanosine of GGG tract in the 5' long terminal repeat serve as a dominant genome for efficient provirus DNA formation, *J. Virol.* 98: e0182523, 2024.
- 2) Suzuki, N., Yoshida, T., Takeuchi, H., Sukegawa, S., Sakuma, R., Yamaoka, S. Robust Enhancement of Lentivirus Production by Promoter Activation., *Sci. Rep.* 8: 15036, 2018.

口頭発表

海外

- 1) Yoshida, T., Kasuya, Y., Yamamoto, H., Kawai, G., Matano, T., Masuda, T. Importance of the GGG-tract in HIV-1 LTR for HIV-1 infection. 49th Retroviruses Meeting at Cold Spring Harbor, May 22, 2024, NY, USA.
- 2) Yoshida, T., Yamamoto, H., Matano, T., Masuda, T. HIV-1 RNAs preferentially used as genomic RNA for generating provirus DNA. 12TH INTERNATIONAL RETROVIRAL SYMPOSIUM ASSEMBLY, MATURATION AND UNCOATING, 2023. Sep 7, 2023, Snowbird, UT, USA.

国内

- 1) 芳田剛, 山本浩之, 花木賢一, 俣野哲朗, 増田貴夫. HIV が逆転写の錆型として使用する RNA (ワークショップ). 第 36 回日本エイズ学会学術集会, 2023 年, 京都.
- 2) 粕谷優帆, 増田貴夫, 俣野哲朗, 芳田剛. 転写開始点が異なる複数種の HIV-1 RNA による機能的分業の分子メカニズム解明. 第 69 回日本ウイルス学会学術集会, 2022 年, 長崎.

坂本泰一

- 1) Kumagai, K., Kamba, K., Suzuki, T., Sekikawa, Y., Yuki, C., Hamada, M., Nagata, K., Takaori-Kondo, A., Wan, L., Katahira, M., Nagata, T., Sakamoto, T., Selection and characterization of aptamers targeting the Vif-CBF β -ELOB-ELOC-CUL5 complex, *J. Biochem.*, in press, 2024
- 2) Kumagai, K., Okubo, H., Amano, R., Kozu, T., Ochiai, M., Horiuchi, M., Sakamoto, T., Selection of aptamers using β -1,3-glucan recognition protein tagged proteins and curdlan beads. *J. Biochem.*, 174; 433-440, 2023.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) ウィルス構造に対する阻害剤の探索により、新規の治療標的の提案に繋がる可能性がある点が評価できます。Gag-Pol mRNA フレームシフト構造情報から阻害剤を見出し、その HIV 複製抑制効果が検討できれば興味深いと思います。

【回答】ご評価をいただき大変ありがとうございます。Gag-Pol mRNA のフレームシフトを標的にした低分子化合物や核酸医薬の同定は、本研究課題のひとつであると考えています。同様のフレームシフト発現機構をもつ新型コロナウイルスに対しては、フレームシフト阻害剤の開発は積極的におこなわれていることから、HIV 感染症に対しても、現行薬剤との併用が可能な新しい薬剤の創出につながるものと信じております。その効果を検証するための HIV 複製研究については、実施体制が整っており、結果を構造生物学や核酸医薬を専門とする分担者にファードバックすることで、阻害剤の迅速な改良が可能になると考えております。

- 2) 核酸工学を導入する際に、宿主細胞への毒性の懸念があります。また、細胞種によってエピジェネティックなコンデシヨンは異なるため、宿主因子が関与するターゲットを標的とした創薬には常に困難が予想されます。実験計画として、細胞への影響や副作用などを評価する系等の提案もあるとより良いと思います。

【回答】貴重なご意見をいただきありがとうございます。本研究で HIV RNA の多機能性を阻害し、培養細胞における HIV 複製を十分に抑えられる阻害剤の候補が得られた場合は、その細胞毒性を検討するとともに、遺伝子発現プロファイル等のエピジェネティクス解析を実施することで、細胞への影響を調べたいと考えています。また、アンチセンス核酸のデザインの際に、ヒトゲノムに類似していない配列を標的とすることや、様々な化学修飾を施すことで副作用や毒性を軽減できることが知られておりますので、このような取り組みをおこなう予定であります。

研究課題：HIV-1 可視化技術による HIV-1 放出関連宿主細胞タンパク質の解明と薬剤開発

課題番号：24fk0410065h0001

研究代表者：門出 和精（熊本大学大学院生命科学研究部微生物学講座 助教）

研究分担者：立石 大（熊本大学大学院生命科学研究部サイエンスファーム生体機能化学研究講座 客員准教授）、刈谷 龍昇（神戸学院大学 薬学部 講師）

1. 研究概要

今年、初めて Gag タンパク質を標的とした薬剤 (Lenacapavir: LEN) が日本で承認された。しかし、LEN がウイルスの放出を抑えるという報告については賛否が分かれている。研究開発代表者は、LEN は抗 p24 抗体の反応性を抑えるだけで、ウイルス放出抑制には影響しないことを発表した。つまり、ウイルス放出阻害剤は、未承認のままである。これまでの研究開発代表者の研究では、HIV-1 Gag を標的としたウイルス粒子放出阻害剤の探索を行ってきた。本研究班では、ウイルス放出を阻害する 2 つの候補化合物 (HT-7, Oenothein B/Quercetin) を同定することに成功した。しかし、どちらの化合物もウイルス放出量を半分に減少する程度であり、多くの課題が残ったままである。これまでの LEN を含めた研究から、放出阻害剤開発には Gag とは異なる観点からアプローチする必要があると推測している。研究開発代表者の先行研究から、Tetherin が放出阻害剤開発の鍵になるとを考えている。 Tetherin はウイルス放出を阻害する制御因子として知られている。HIV-1 は、Tetherin の対抗因子としてアクセサリータンパク質 (Vpu) を搭載している。しかし、驚くべきことに、この Tetherin を Knockout した T 細胞株では、HIV-1 の複製が 36 日を過ぎても検出されないという逆の結果が得られた。また、Tetherin を Knockout した T 細胞株では、ウイルスの放出が 1/100 以下になることが明らかとなっている。仮説として、Tetherin はウイルスの assembly に必須であり、Tetherin を標的とした放出阻害剤開発は独創的な治療になるとを考えている。

2. 研究目的

本研究班では、ウイルス粒子形成に必須な新規宿主タンパク質を標的とした化合物の探索と治療開発を目標とする。さらに、その薬剤効果が、HIV-1 に限らず、SARS-CoV-2 のような振興・再興感染症の治療へも幅広く応用できる可能性も視野に入れることを目標とする。この目標を達成するために、1 つ目の戦略として Tetherin が

ウイルス放出に必須な理由を明らかにし、Tetherin を標的とした薬剤開発、抗体療法もしくは遺伝子治療へと展開する。本研究によって Tetherin がウイルス放出の必須因子であることが証明できれば、今までの既存概念を大きく変革する発見となる。2 つ目の戦略として、HT-7、Oenothein B の作用機序を明らかにし、さらにウイルス放出阻害効果の高いものへと構造展開する。低濃度で、かつ毒性の低い薬剤開発に成功すれば、ransferase リサーチとしてステップアップできる。本研究班では新たな技術的挑戦として、電子顕微鏡技術を立ち上げ、HIV-1 粒子形成、粒子の成熟を可視化するだけでなく、コアの核内移動態についても解析可能とすることを目標とする。ウイルスを電子顕微鏡で観察できる技術者が少なくなっている日本で、HIV-1 粒子を研究し続けてきた専門家が新たに電子顕微鏡技術を立ち上げることは今後のウイルス研究のために大きく貢献できると考えている。

3. 研究方法

「HIV-1 放出に Tetherin と Vpu が必須であることを分子生物学実験と電子顕微鏡技術により明らかにする。」

Tetherin の配列や構造から重要なモチーフは既に分かっている。その情報を基に、Tetherin の変異体（二量体形成モチーフ変異体、Tetherin bending モチーフ変異体）、欠損体（GPI アンカー欠損）を作製し、Tetherin ノックアウト細胞に発現させることで、HIV-1 粒子形成にどのように関与するかを解明する。放出量の定量には、p24 ELISA、Western blotting、Vpr-HiBiT システムを使う。Gag の局在に関しては、Confocal microscopy にて観察を行う。細胞膜での粒子形成に関しては、CLEM 法や免疫染色法を用いた電子顕微鏡にて観察を行う。粒子の定量については、電子顕微鏡写真を AI による機械学習で解析し、定量化を行う。また、Mass photometry によって、粒子のサイズ、密度の定量を行う。

その後、Tetherin と Vpu の結合部位の変異体を作製し、以上の手技にて解析を行う。また、Tetherin ノックアウト細胞株に馴化した変異株を分離する。ウイルス増殖に関しては、Vpr-HiBiT システムを使い定量を行う。変異領域から、HIV-1 が Tetherin をハイジャックすることでウイルス放出を促進する機構について明らかにする。

「Tetherin ノックアウト PBMC を作製し、ウイルスの複製効率を試験する。」

Tetherin ノックアウト T 細胞株の作製に使った CRISPR Cas9 レンチウイルスベクターを使い、PBMC で Tetherin ノックアウトを行う。Tetherin ノックアウト細胞は Puromycin で選択後、Magnetic beads と抗 Tetherin 抗体を使って精製する。Tetherin ノックアウト PBMC 細胞に、NL4-3 を感染させ、ウイルスの複製速度についてモニタリングする。NL4-3 複製のモニタリングには、p24 ELISA を使い、定量を行う。結果については、分担研究者の刈谷龍昇先生と情報を共有し、ヒト化マウスを使っての評価に繋げる。

「Vpu と Tetherin を標的とした化合物を使ったウイルス放出阻害試験を行う。」

Tetherin は免疫細胞間の同種接着や異種接着を媒介することが既にわかっており、炎症関連疾患などの治療のために、Tetherin アンタゴニスト（Tetherin デコイ）が開発されている。その情報を基に合成した阻害剤を使い、ウイルス放出阻害効果について解析を行う。また、並行して、*in silico docking model* を使い、候補化合物の探索を行う。分子生物学研究結果から Tetherin の責任領域を同定することで、候補化合物を絞り込む。ウイルス放出は Vpr-HiBiT システムを使い、定量を行う。阻害剤の量が少ないと、ウイルス粒子を細胞膜上に繋ぎ止める作用だけを阻害する可能性があるため、逆にウイルス増殖を促進する可能性も懸念される。以上の結果から、Tetherin を標的とした阻害剤開発の有効性について検討を行う。さらに誘導体の合成へと展開する。結果については、分担研究者の刈谷龍昇先生と情報を共有し、ヒト化マウスを使っての評価に繋げる。

「抗 Tetherin 抗体を用いた ADCC 活性についてマウスを用いた *in vivo* モデルで評価する。」

上述したように、化合物によって十分な Tetherin 阻害を誘導できなかった場合には、逆にウイルスの放出を加速する可能性が懸念される。そのため、血中に約半分ほど存在する Tetherin 陽性 T 細胞の排除を試みる。抗マウス Tetherin 抗体（ポリクローナル抗体）を作製し、マウスにて Tetherin 陽性細胞が排除されるか検討を行う。その後、抗ヒト Tetherin 抗体を作製し、Fc 部分をヒト化したキメラ抗体の作製を行う。そのキメラ抗 Tetherin 抗体をヒト化マウスに接種し、Tetherin 陽性 T 細胞の排除ができるかについて検討する。

「Tetherin 阻害剤のマウスへの投与方法について検討を行い、HIV-1 阻害効果について評価する。」

マウスに Tetherin 阻害剤を餌と一緒に経口投与するか、もしくは静脈内、腹腔内投与するかを検討する。その後、ヒト化マウスに HIV-1 感染細胞を接種した後、Tetherin 阻害剤を投与する。その後、継続的に血液を採取し、血中ウイルス量をモニタリングする。

「HT-7、Oenothein B の作用機序について分子生物学実験と電子顕微鏡により明らかにする。」

先行研究から、HT-7 は Tetherin の downregulation を抑えることで、細胞膜上の発現を増加させることができている。その結果、HIV-1 を細胞膜上に繋ぎ止め、ウイルス放出を抑制することがわかった。そこで、HT-7 に対する耐性変異株を分離し、責任領域を同定する。さらに、電子顕微鏡により、細胞膜上に繋ぎ止められたウイルス粒子を観察する。Oenothein B も同様に耐性変異株を分離し、責任領域を同定する。また PBMC を使って、ウイルス放出抑制、増殖抑制効果を解析する。

「HT-7、Oenothein B をリード化合物とした誘導体合成を行い。さらに効果的な化合物を開発する。」

先行研究から HT-7 の活性中心部位は既に判明しており、その情報を基に最適な構造へと変換する。Oenothein B は活性中心部位が不明であるため、構造活性相関を中心とした誘導体の合成を行う。それぞれの誘導体の細胞毒性評価

を行い、低濃度で効果的な誘導体の合成をする。また、動物試験での体内動態を向上させるため、プロドラッグやナノエマルジョン製剤などの製剤化も行い、動態の良い候補化合物を合成する。

「ヒト化マウスを用いて、ウイルス複製をモニタリングする。」

ヒト化マウスに HIV-1 感染細胞を接種し、継時にウイルス増殖をモニタリングする。血中のウイルス量を p24 ELISA もしくは定量 PCR にて測定する。

「Oenothein B もしくはアカバナ科植物のマウスへの投与方法について検討を行う、HIV-1 抑制効果について評価する。」

マウスに Oenothein B もしくはアカバナ科植物を餌と一緒に経口投与するか、もしくは静脈内、腹腔内投与するかを検討する。その後、ヒト化マウスに HIV-1 感染細胞を接種した後、Oenothein B を投与する。その後、継的に血液を採取し、血中ウイルス量をモニタリングする。

「HT-7、Oenothein B の誘導体を使って、放出阻害効果を試験する。」

刈谷龍昇先生、立石大先生と、*in vitro* での結果と、ヒト化マウスで検証した結果について情報を共有し、さらなる誘導体合成の可能性について検討を行う。臨床応用へのステップアップを見据えた化合物合成に挑戦する。

(倫理面への配慮)

現段階では、該当しない。

4. 予想される成果

- ・ウイルス制御因子として発見された Tetherin の役割についての既存概念が変革することが期待される。
- ・Gag 以外のタンパク質を標的とした新規放出阻害剤の開発に繋がることが期待される。
- ・HIV-1 以外のエンベロープウイルスを標的とした新規放出阻害剤の開発に繋がることが期待される。
- ・電子顕微鏡による細胞膜上でのウイルス粒子形成の観察、放出ウイルスの形態観察技術が確立でき、他との HIV-1 研究者との連携にも繋がることが期待される。
- ・Tetherin 以外の放出阻害剤の開発の基盤となることが期待される。

・基礎研究、創薬開発、動物モデルへの展開という連携体制を築くことができる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

分子生物学的研究から、ウイルス複製に BST2 が関与するメカニズムを解明し、BST2 の責任領域を特定する。そのために、細胞膜上で形成される粒子と、BST2 の局在について、電子顕微鏡による CLEM 技術と免疫電顕技術の立ち上げを完了する。また、電子顕微鏡技術と機械学習の融合により、客観的定量を行うことで電子顕微鏡の可能性を引き出す。また、Mass photometry 技術により密度の定量を行う。BST2 の責任領域を同定後は、その情報を基に、*in silico docking model* によって、候補化合物の探索を行う。候補化合物から誘導体の合成へと展開する。マウスを用いた *in vivo* 実験に関しては、抗 BST2 抗体を用いた ADCC により BST2 陽性 T 細胞の排除を試みる。さらに、すでに HIV-1 放出阻害剤として見つかっている化合物の *in vivo* 試験についても検証を行う。ここまでを 3 年間の達成目標とする。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

Tetherin ノックアウト細胞株でウイルスが全く増殖できない原因として、Tetherin がウイルス放出の必須因子であることが証明できれば、これまでの Tetherin の概念を大きく変革する発見になることが期待される。

3) 今後の発展性について

電子顕微鏡技術の立ち上げに成功すれば、近年、注目されている Gag を標的とした薬剤効果やその耐性変異株についての研究にも応用できる。また、電子顕微鏡を必要とする HIV-1 研究者と連携することで、日本の HIV-1 研究の向上にも大きく貢献できることが期待される。

Tetherin を標的とした薬剤開発に成功すれば、HIV-1 治療だけでなく、さまざまなエンベロープウイルス感染症においても幅広く応用できる可能性がある。例えば、Tetherin ノックアウト細胞を使った HIV-1 治療、Tetherin を標的とした ADCC による Tetherin 陽性 T 細胞の排除へと展開できれば、今までにない独創的な感染症の治療として応用できる可能性が期待される。さらに、Tetherin はガン細胞で発現する標的マーカーとしても注目されていることから、抗ウイルス治療だけでなく、抗がん治療へと発展することが期待される。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

門出和精

- 1) Tahara Y, Fujita M, Zhang T, Wang D, Tateishi H, Togami A, Nyame P, Terasawa H, Monde N, Appiah-Kubi J, Amesimeku WO, Alsaadi DHM, Wada M, Sugimura K, Gezici S, Ciftci H, Karahan F, Sekeroglu N, Otsuka M, Sawa T, Maeda Y, Watanabe T, Monde K. Turkish Plants, Including Quercetin and Oenothein B, Inhibit the HIV-1 Release and Accelerate Cell Apoptosis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2023, 46 (11): 1535-1547.
- 2) Monde K, Satou Y, Goto M, Uchiyama Y, Ito J, Kaitsuka T, Terasawa H, Monde N, Yamaga S, Matsusako T, Wei FY, Inoue I, Tomizawa K, Ono A, Era T, Sawa T, Maeda Y. Movements of Ancient Human Endogenous Retroviruses Detected in SOX2-Expressing Cells. *Journal of Virology* 2022, 96 (9): e0035622.

研究分担者

立石大

- 1) Tateishi H, Chinen T, Fukuda R, Radwan MO, Shimagaki K, Koga R, Masuda T, Okamoto Y, Sakamoto A, Misumi S, Otsuka M, Fujita M, and Anraku K. HIV-1 Gag MA domain binds to cardiolipin in a binding mode distinct from virus assemble mediator PI(4,5)P2. *Chemical Biology & Drug Design*. 20:e14401, 2023.
- 2) Ciftci H. I., Sever B., Ayan E., Can M., DeMirci H., Otsuka M., TuYuN F.A., Tateishi H., Fujita M. Identification of new L-heptanoylphosphatidyl inositol pentakisphosphate derivatives targeting the interaction with HIV-1 Gag by molecular modelling studies. *Pharmaceuticals* 15:1255,2022.

刈谷龍昇

- 1) Phumesin P, Panaampon J, Kariya R, Limjindaporn T, Yenchitsomanus PT, Okada S. Cepharanthine inhibits dengue virus production and cytokine secretion. *Virus Res.* 2023 Feb;325:199030.
- 2) 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.* 2021 Mar 17;12:636276.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) Tetherin を電子顕微鏡により解析した結果、どのような新知見が得られるのかが明確では無く、電子顕微鏡技術が研究グループ内では未成熟な点が懸念される。現在、TEMによる電子顕微鏡観察までは成功している。SEMの画像と共に焦点レーザー顕微鏡の重ね合わせ技術（CLEM）の今年度内の実用化を目指す。また、得られた電子顕微鏡画像をAIによる機械学習を用いることで、粒子の定量化をおこなっている段階である。さらに、Mass photometry 技術を用いることで、粒子の密度、大きさの定量をおこなっている段階である。
- 2) 既に開発された Tetherin に対するアンタゴニストのウイルス放出阻害効果をできるだけ早めに確認する。最近、AS1517499、tangeretin、brazilin、Y-39983 が Tetherin に対するアンタゴニストの候補化合物として報告されていたが、いずれも細胞毒性が高く、期待されるような結果は得られませんでした。本研究班では、in silico docking model を用いて、候補化合物の早期発見を目指します。そのために、Tetherin の責任領域の特定を急いでいるところです。

研究課題：免疫シグナルの応用数理解明及びヒト免疫不全疾患群の新規発見・解明に基づくHIVの免疫制御と関連病態阻止手法の開発

課題番号：24fk0410066

研究代表者：山本 浩之（国立感染症研究所エイズ研究センター センター長）

研究分担者：関 紗由里（国立感染症研究所エイズ研究センター 主任研究官）、田中 麻理子（東京大学人体病理学教室 病院講師）、菅野 芳明（東京大学医科学研究所 助教）

1. 研究概要

HIV 制圧を目指し抗 HIV 薬開発による予後改善が得られてきた一方、HIV の生体・集団内における制御・排除には高いハーダルが残っている。多様性、免疫系攪乱、持続感染の困難性により内因系の HIV 介入法は確立されておらず、過去にない切り口による HIV 免疫攪乱の理解と制御法の作出が求められている。

代表者は近年、高度の中和抵抗性を示すサル免疫不全ウイルス株 (SIVmac239) に対する中和抗体応答を解明した。特筆すべきことに、中和抗体自体ではなく產生する Env 特異的 B 細胞が SIV 蛋白質 Nef に選択的侵襲を受け成熟ブレーキ (PI3K 経路) の過剰活性化を来しており、ブレーキ能が低下した Nef 変異株が選択された場合、中和抵抗性の壁を超えて、SIVmac239 中和抗体が誘導されることを明らかとした。これは「Env-抗体相互作用」の枠の外で「B 細胞自体のシグナル動態が変わる」ことで「通常超えられない Env 低抗原性など配列特異性の壁を超えた中和抗体誘導が生ずる」ことを示し「PI3K 活性化で B 細胞が抑制される、ヒト先天免疫不全疾患 (IEI) と同機序で Nef が免疫攪乱を起こす」と特定した二重のブレイクスルーである。これを契機とした共同研究で、HIV に類したヘルパー T 細胞・抗体障害を来す新たなヒト IEI、顕性 LIG4 不全症候群を発見し、当該患者では HIV 感染との負の相乗性によるシグナル攪乱・細胞死の変化が示唆されている。別のヒト IEI でも、HIV 感染は免疫代謝及び細胞死で特徴的な制約を受ける。即ち、HIV 感染の免疫攪乱は、ヒト IEI との共通性（類縁性、疾患同士の正・負の相乗性）を多数有し、その解明は、免疫誘導や病態阻止法創出に結びつく。

本研究では

・抗体誘導を促進する B 細胞シグナリングの応用数理解明に基づく薬理制御を行い、

・HIV 感染と各種 IEI の免疫攪乱の類縁性・相乗性を、「細胞死の制御」を軸に双方向的に解明する。基づき、SIV 感染サルにおいて免疫シグナル分子の定量介入による新たな免疫誘導、病態介入試験を行い、新規 HIV 制御手法の創出を目指す。

2. 研究目的

本研究では、「HIV 感染症とヒト先天免疫不全疾患群のメカニズム共通性の解明」を全方位的な基軸として、

1. 「抗体誘導を促進する B 細胞シグナリングの応用数理解明に基づく B 細胞の薬理制御手法」を作出し、
2. 「HIV 感染と各種 IEI で生ずる免疫攪乱の類縁性・正/負の相乗性を、細胞死を軸に双方向的に解明」し
3. 「SIV 感染サルにおける、免疫シグナル分子の定量制御による新たな免疫誘導、病態介入試験」を行う。

3. 研究方法

HIV 感染とヒト IEI の双方向的解明に基づいた免疫シグナルの動態理解と応答・病態制御を目指す上で、

- ・抗 HIV 中和抗体誘導には、「B 細胞成熟」と「細胞死抑制」のバランス取りがキーであり、
- ・HIV 感染（及び関連疾患）病態の阻止には「細胞死抑制」が一つのキーとなる概念である。

本開発研究では、次の 4 段階の計画・手法により、革新的な抗 HIV 免疫誘導・病態阻止手法を創出する。

1. ヒト IEI 群の解明に基づく、抗体応答を促進する B 細胞シグナルの応用数理解明 (R6-R9、代表)

先の SIV 中和抗体誘導は、B 細胞ブレーキ PI3K が関わる表現型で生じたものである。これに対し、

- ・他のヒト IEI で生ずるターゲット分子の動態への介入でも、同様の抗体応答亢進が生じるのか
- ・B 細胞応答に関わるシグナル分子がどのような数理的動態を示すか などは明らかとなっていない。

本ステップでは、各種 IEI、及び海外共同研究で得た新しい IEI 候補の責任分子に関する特異的阻害剤・促進剤による B 細胞動態を、数理モデルを中心据え解析し、B 細胞シグナル亢進を起こす手法を洗練する。

2. HIV 感染者・SIV モデルの更なる B 細胞解析 (R6-R8、代表 + 分担・菅野)

液性免疫解析に精通した分担者（菅野）により、ウイルス Env 特異的 B 細胞集団の RNA-Seq 解析を行い、ステップ 1 の IEI 解析を、注目分子の関連パスウェイ解析を重視する

形で補助する。

3. 細胞死の制御をキーとした HIV 感染とヒト IEI 群の比較解明 (R6-R9、代表 + 分担・関/田中)

直接的及び間接的な免疫細胞死は、HIV 複製下、及び薬剤制御下でも永続する負の影響の代表格である。しかしその全容は明らかではなく、「各種シグナル経路との相互作用でどのような（予想外の）動態を示すか」「それをどう利用できるか」理解が求められている。また高度の B 細胞・抗体成熟を起こすには、「抗体遺伝子編集のゲノム傷害による細胞死ストレス」を克服し、かつ「リンパ腫などを生む異常な増殖も起こさない」生存調節、即ち「細胞死の制御」がやはり求められる。本段階では、革新的な遺伝子導入法を作出した分担者（関）による分子シグナル・細胞死動態、癌細胞シグナリングに精通した分担者（田中）による miRNA・転写因子ネットワークの解析を行い、病態介入点の候補、及び B 細胞誘導強化法を特定する。

4. SIV モデルにおける免疫シグナル制御型の中和抗体誘導・病態介入試験 (R9-R10、代表 + 全分担)

ステップ 1-3 で洗練した最適な組合せの免疫シグナリング介入薬群を用いて、SIV 感染アカゲサルモデルにおける中和抗体誘導と慢性期における病態阻止の介入試験を行い、結果を総合的に評価する。

（倫理面への配慮）

当該研究に用いる遺伝子組み換え生物等を用いる実験については、必要に応じた国立感染症研究所の機関承認および文部科学大臣承認（第二種使用等核酸防止措置確認申請承認）を既に取得済みである。

海外提携研究先における、インフォームドコンセントに基づいた前向き先天免疫疾患（IEI）患者コホート臨床検体取扱いの倫理承認は Ethics committee of the Northwestern and central Switzerland より提携研究者が取得済である。本研究での解析対象となる患者のゲノム情報取得は、全エキソーム解析の形として完了している。得られた情報は充分な匿名化の下、ネットワークから切り離された PC 上に限定された運用に留め、機密保持が担保されている。

実験動物の利用に際しては、倫理面および動物愛護問題の観点から、国立感染症研究所、医薬基盤・健康・栄養研究所の動物実験委員会の審査を受け、その承認を得たのち、医薬基盤・健康・栄養研究所 靈長類医科学研究センター

において、動物実験委員会が定めたルールおよびガイドラインに沿って取扱いを行った動物についてのみ解析を行う。

4. 予想される成果

免疫シグナル分子群の自在な制御による、革新的な抗 HIV 免疫誘導や病態阻止の手法の創出が期待される。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

1-3 年度目 (R6-R8) までに、「B 細胞シグナリングの数理融合型解明」「HIV・SIV 感染の液性免疫応答解析」「新規ヒト免疫不全疾患群 の病態機序解明」の 3 者を相乗的に進める。それらで統合した知見に基づいて、4-5 年度目に、SIV モデルにおける免疫シグナル介入試験を行い、新規免疫制御手法のプロトタイプを作出する。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

これまでの HIV/エイズ制御は、薬剤治療とワクチンなどの対置の形で捉えられてきた。これに対し、「薬剤治療と拮抗せず」「免疫誘導 + 「病態阻止」 + 「関連疾患の病態阻止」の全方位を目指す介入法は未だ存在しない。
本研究は生体内免疫シグナルの自在な操作による、その初の創出と、SIV 中和抵抗性の突破をモデルケースとした HIV 多様性の克服を目標とする。

3) 今後の発展性について

先の SIV モデルでは、PI3K シグナル修飾をともなった中和抗体誘導の、急速エイズ発症群の予後改善との相関も特定されている。これは「免疫シグナルの制御をともなった HIV 中和抗体誘導」は、予防のみならず感染後（/治療下）でも有効性を示すことの直接的な立脚点ともなる、非常に重要な知見である。感染リスク集団と感染者集団の両方に對し、多段階的に有効となる、免疫シグナル制御型の介入戦略は、欧米圏とも異なった手法で HIV/エイズ制御の戦略を転換できる可能性が高い。また、継続的な改良も可能である。シーズ創出に際しては、提携実績を有するベトナム、必要に応じ南アフリカ CAPRISA コホートとの連携にも基づく、HIV 制御に資する革新的な進展が中長期的に期待される。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

山本浩之

- 1) Seki S, Parbie PK, Yamamoto H*, Matano T*. (*Co-correspondence)
Virion-surface display of a chimeric immunoglobulin Fc domain facilitating uptake by antigen-presenting cells.
J Biotechnol. 2024 Aug 10;391:57-63.
- 2) Yamamoto H#*, Matano T#*. (#Co-senior) (*Co-correspondence)
AIDS virus-neutralizing antibody induction reciprocal to a PI3K gain-of-function disease.
eLife. Ver 1 Epub ahead of print 8 Aug 2023.
- 3) Jauch AJ, Bignucolo O, Seki S, Ghraichy M, Delmonte OM, von Niederhäusern V, Higgins R, Ghosh A, Nishizawa M, Tanaka M, Baldrich A, Köppen J, Hirsiger JR, Hupfer R, Ehl S, Rensing-Ehl A, Hopfer H, Savic Prince S, Daley SR, Marquardsen FA, Meyer BJ, Tamm M, Daikeler TD, Diesch T, Kühne T, Helbling A, Berkemeier C, Heijnen I, Navarini AA, Trück J, de Villartay JP, Oxenius A, Berger CT, Hess C, Notarangelo LD, Yamamoto H#*, Recher M#*. (#Co-senior) (*Co-correspondence)
DNA ligase 4 haploinsufficiency underlies autoimmunity and immunodeficiency.
J Allergy Clin Immunol. 2023, 152, 500-516
- 4) Meyer BJ\$, Kunz N\$, Seki S\$, Higgins R, Ghosh A, Hupfer R, Baldrich A, Hirsiger JR, Jauch AJ, Burgener AV, Lötscher J, Aschwanden M, Dickenmann M, Stegert M, Berger CT, Daikeler T, Heijnen I, Navarini AA, Rudin C, Yamamoto H#, Kemper C#, Hess C#, Recher M#. (#Co-senior)
Immunologic and Genetic Contributors to CD46-Dependent Immune Dysregulation.
J Clin Immunol. 2023, 43, 1840-1856
- 5) 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#*. (#Co-senior) (*Correspondence)
Association of Envelope-specific B-cell differentiation and viral selective pressure signatures in HIV-1 CRF01_AE infection.
AIDS. 2022, 36, 1629-1641
- 6) Kanno Y, Hau TTT, Kurokawa R, Nomura T, Nishizawa M, Matano T, Yamamoto H*. (*Correspondence)
Late-phase dominance of a single epitope-specific CD8+ T-cell response in passive neutralizing antibody-infused simian immunodeficiency virus controllers.
AIDS. 2021, 35, 2281-2288
- 7) Yamamoto H*, Iseda S, Nakane T, Nomura T, Takahashi N, Seki S, Nakamura M, Ishii H, Matano T. (*Correspondence)
Augmentation of anti-simian immunodeficiency virus activity in CD8+ cells by neutralizing but not nonneutralizing antibodies in the acute phase.
AIDS. 2016, 30, 2391-2394
- 8) Iseda S, Takahashi N, Poplimont H, Nomura T, Seki S, Nakane T, Nakamura M, Shi S, Ishii H, Furukawa S, Harada S, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H*. (*Correspondence)
Biphasic CD8+ T-Cell Defense in Simian Immunodeficiency Virus Control by Acute-Phase Passive Neutralizing Antibody Immunization.
J Virol. 2016, 90, 6276-6290

研究分担者

関紗由里

- 1) Seki S, Parbie PK, Yamamoto H*, Matano T*.
Virion-surface display of a chimeric immunoglobulin Fc domain facilitating uptake by antigen-presenting cells.
J Biotechnol. 2024 Aug 10;391:57-63.
- 2) Meyer BJ\$, Kunz N\$, Seki S\$, Higgins R, Ghosh A, Hupfer R, Baldrich A, Hirsiger JR, Jauch AJ, Burgener AV,

Lötscher J, Aschwanden M, Dickenmann M, Stegert M, Berger CT, Daikeler T, Heijnen I, Navarini AA, Rudin C, Yamamoto H#, Kemper C#, Hess C#, Recher M#. (\$Co-1st) (#Co-senior)
Immunologic and Genetic Contributors to CD46-Dependent Immune Dysregulation.
J Clin Immunol. 2023, 43, 1840–1856

3) Seki S\$, Nomura T\$, Nishizawa M\$, Yamamoto H, Ishii H, Matsuoka S, Shino T, Sato H, Mizuta K, Sakawaki H, Miura T, Naruse TK, Kimura A, Matano T. (\$Co-1st)
In vivo virulence of MHC-adapted AIDS virus serially-passaged through MHC-mismatched hosts.
PLoS Pathog. 2017, 13, e1006638

研究分担者

田中麻理子

- 1) Tanaka M, Kunita A, Yamagishi M, Katoh H, Ishikawa S, Yamamoto H, Abe J, Arita J, Hasegawa K, Shibata T, Ushiku T. KRAS mutation in intrahepatic cholangiocarcinoma: linkage with metastasis-free survival and reduced E-cadherin expression.
Liver Int. 2022, 42, 2329–2340
- 2) Tanaka M, Suzuki HI, Shibahara J, Kunita A, Isagawa T, Yoshimi A, Kurokawa M, Miyazono K, Aburatani H, Ishikawa S, Fukayama M.
EV11 oncogene promotes KRAS pathway through suppression of microRNA-96 in pancreatic carcinogenesis.
Oncogene. 2014, 33, 2454–2463

研究分担者

菅野芳明

- 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 simian immunodeficiency virus controllers.
AIDS. 2021, 35, 2281–2288

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) コメント「ヒト先天免疫不全疾患 (IEI, inborn errors of immunity) と HIV による後天性免疫不全を比較することは興味深く、応用数理学的手法を用いて、免疫細胞の機能不全に対する介入を確立しようとする挑戦的な研究である点が評価できます。また、Env 低抗原性などの壁を超えた中和抗体誘導という知見は、独創性・新規性が高く意義があると思います。一方で、SIVmac の Nef は HIV-1 の Nef と、ウイルス学的な機能や動態は異なることが報告されているため、SIVmac のデータから HIV-1 に応用する理論的なギャップがある点や、HIV 免疫攪乱を御し治療に応用するのはかなり難易度の高い研究である点が懸念されます。」
>Reply: SIV と HIV 自体の機能的な一定の捻じれが存在し、それによるミスリードを受けないように留意することは頂いたコメントの通りと考えます。それにあたって最も重要なのは、「免疫制御に資する宿主側ハブ」をミスリードなく特定することであり、現時点得られている候補はそれをよく満たしていることから立脚点に齟齬があることは幸いないと思われ、今後も頂いたコメントは常時念頭に置き取り組ませて頂く所存です。(CD3 downregulation の違い (Kirchhoff Cell 2006) 等の諸般の違いはありますが、Nef 自体の「抗細胞死」「炎症促進」「それによる *in vivo* 感染拡大」という本質は両ウイルスとも類似していると認め得、これは SIV を 1 解析手段として運用することの担保となつていようかと思います)

研究課題：マクロファージ細胞における Human mannose receptor 1 (hMRC1) を介した HIV-1 感染伝播制御に関わる宿主側要因の探索同定およびその機構解明

課題番号：24fk0410067 h0001

研究代表者：助川明香（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科ウイルス制御学分野 講師（キャリアアップ））

1. 研究概要

抗 HIV-1 療法の飛躍的な進歩により、先進国において HIV 感染症は治療可能な慢性疾患として認識されつつある。しかしながら、感染者体内からのウイルス完全排除は難しく未だ根治には至っておらず、抗 HIV-1 薬を長期服用せざるを得ないのが現状である。この原因の 1 つに、既存の抗 HIV-1 薬がウイルス生活環そのものを標的としているため、薬剤耐性を示す変異ウイルスが蓄積されやすいことが挙げられる。このことから、ウイルス増殖伝播機構に関わる宿主因子の役割をより深く理解し、宿主因子側に着目した新たなエイズ治療戦略が求められる。

これまでに多くの HIV-1 感染抑制宿主因子や増殖必須宿主因子が報告されているが、HIV-1 感染増殖伝播機構は未だ不明な点が多く残っている。

Human mannose receptor 1 (hMRC1) は、主にマクロファージや樹状細胞などに発現し、様々な病原体を、その糖タンパク質を介して認識することが報告されており、HIV-1 も例外ではない。申請者は hMRC1 による HIV-1 感染伝播における役割についてさまざまな知見を報告してきた。具体的には、①ウイルス粒子の放出抑制機能を有する宿主因子の 1 つとして既に報告されている BST-2 非依存的な機序により、hMRC1 が HIV-1 感染単球由来マクロファージにおいて HIV-1 粒子放出を阻害していることを報告した (Sukegawa et al., Cell Report. 2018)。② hMRC1 の転写過程における発現調節に関わる宿主因子として、骨髄系細胞特異的に発現している転写因子 PU.1 を見出した (Kao and Miyagi et al., Journal of Virology. 2022)。③ PU.1 は、hMRC1 のプロモーター領域に存在する PU.1 結合領域に作用することで、hMRC1 のプロモーター活性上昇に寄与しており、HIV-1 の Tat によりその結合が競合阻害されることで、hMRC1 の発現量が低下することを報告した (Mallorson and Miyagi et al., Journal of Virology. 2023)。更には、④ hMRC1 は、HIV-1 放出過程において HIV-1 エンベロープ糖タンパク質 (Env) 非依存的に、広範な HIV-1 株に対してウイルスの放出を抑制していた一方で、hMRC1 が内包された HIV-1 が次の標的細胞へ感染する過程においては、HIV-1 株特異的な感染阻害機能を有していることを報告した (Sukegawa and Saito et al., Viruses. 2023)。このことから、hMRC1 は、①ウイ

ルス放出、②放出ウイルスの宿主への感染過程、の 2 段階で包括的に HIV-1 の感染伝播機構を制御していることが考えられる。

しかしながら、hMRC1 による詳細な HIV-1 感染増殖伝播制御メカニズムは未だ不明である。

2. 研究目的

本研究では、hMRC1 と共にウイルス粒子内に取り込まれる宿主糖タンパク質を網羅的に探索同定し、それら機能解析をすることで、hMRC1 による HIV-1 感染増殖伝播過程における機能への理解を更に深めることを目的とする。hMRC1 は Env と結合することから、hMRC1-Env の結合により、ウイルス粒子を細胞膜状に繫留していると考えられた。しかし、驚くべきことに、hMRC1 は Env 欠損ウイルス様粒子の放出をも抑制したことから (Sukegawa et al., Cell Report. 2018)、hMRC1 による多様な HIV-1 株に対するウイルス放出抑制機能は、細胞膜表面上の hMRC1 とウイルス粒子に内包された宿主糖タンパク質 X との結合を介して、その機能を発揮しているのではないかと考えた。更に、hMRC1 はウイルス株特異的に放出ウイルスの感染性をも抑制する機能を有していた (Sukegawa and Saito et al., Viruses. 2023)。この抑制機能には HIV-1 Env gp120 領域内の V3 領域が重要であったこと、および hMRC1 がウイルス粒子に内包されていたことから、内包された hMRC1 が、ウイルス吸着侵入過程において、Env の構造変化に影響を与え、ケモカインレセプターとの結合を阻害すること等の要因により、ウイルス株特異的な抑制効果が発揮されたものと考えられる。これらの制御メカニズムには共通の宿主細胞因子（群）の関与が疑われるが、現時点では、そのような宿主因子を見出すには至っておらず、hMRC1 による詳細な HIV-1 感染増殖伝播制御メカニズムは依然不明のままである。hMRC1 を介した HIV-1 感染制御宿主因子を同定し解析することで明らかとなる hMRC1 による HIV-1 感染増殖伝播制御メカニズムは、ウイルス放出過程の更なる理解を深めるだけでなく、薬剤耐性ウイルスを含め広範な HIV 株に有効な AIDS 治療戦略開発への貢献が期待される。

3. 研究方法

本研究では、以下の手順に従い hMRC1 を介した感染伝播制御機構に寄与する宿主側要因を同定し、その機能解析をおこなうと共に、新規ウイルス感染への影響を評価することを目的として進めていく。

＜ウイルス粒子内に取り込まれる宿主糖タンパク質の網羅的探索同定＞

① hMRC1 発現環境下において Env 非依存的に粒子内に取り込まれる宿主糖タンパク質の網羅的探索

hMRC1 発現環境下において HIV-1 粒子内に取り込まれる候補因子の網羅的探索同定をおこなう。

内在性 hMRC1 が発現していない 293T 細胞を用いて、hMRC1 存在・非存在環境下において放出されたウイルス粒子をショ糖密度勾配により濃縮精製する。二次元電気泳動にて分離し、hMRC1 存在下にのみ検出される画分から質量分析法により補因子候補の探索をおこなう。

② HIV-1 感染標的細胞であるマクロファージ細胞における糖タンパク質の網羅的探索

HIV-1 感染標的細胞であるマクロファージに特異的に発現する糖タンパク質の抽出を目的とし、レクチンレジンによる糖タンパク質の濃縮(-)/(+)のマクロファージ抽出液を用いた二次元電気泳動により濃縮後に特異的に検出される画分から質量分析法により因子を同定する。

①、②において各々抽出した画分の質量分析を本学リサーチコアセンターに依頼し、重複する糖タンパク質を抽出し同定因子をリスト化する。

＜同定因子の hMRC1 によるウイルス放出抑制機能へ及ぼす影響の解析＞

同定された候補因子の発現プラスミドを作製し、(i) 共免疫沈降法によりウイルス産生細胞内、およびウイルス粒子内での hMRC1 との結合を確認する。(ii) 同定因子の安定的発現あるいはノックダウン細胞を樹立し、hMRC1 存在下におけるウイルス粒子放出量の変化を ELISA 法により定量する。(iii) HIV-1 感染標的細胞であるマクロファージにおいて、hMRC1、同定因子を siRNA 处理により一過性にノックダウンし、ウイルス放出過程への影響を解析する。

＜同定因子の hMRC1 によるウイルス株特異的な感染抑制機能へ及ぼす影響の解析＞

上記、ウイルス放出実験において、ウイルス産生細胞から放出されてウイルス上清を、内在性 hMRC1 が発現していない TZM-bl 細胞に感染させ、hMRC1 によるウイルス株特異的な感染制御に対する、同定因子の影響を評価する。更に、同定因子の発現有無に伴う、hMRC1-Env の結合への影響、およびウイルス粒子に取り込まれる hMRC1 との

相互作用への影響を共免疫沈降法により評価する。

(倫理面への配慮)

遺伝子組み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する。

4. 予想される成果

HIV-1 感染増殖伝播を制御する宿主因子の探索が多数おこなわれており、T リンパ球細胞における HIV-1 感染制御機序の理解が深まりつつある。しかしながら、もう 1 つの HIV-1 感染標的細胞であるマクロファージにおける感染制御宿主因子解析は遅々として進んでいないのが現状である。このことは、HIV 治癒に向けた潜伏 HIV リザーバ細胞解析も同様であり、単球・マクロファージへの HIV-1 感染機構解明を進めることが急務である。申請者は、T 細胞ではなくマクロファージ・樹状細胞に特異的に発現している hMRC1 が、異なる HIV-1 感染過程を制御する宿主側要因であることを次々に明らかにしてきた。本研究により、HIV-1 感染増殖伝播過程において hMRC1 を介したマクロファージへの感染制御機構に寄与する宿主因子（群）を同定することは、マクロファージにおける包括的な HIV-1 感染増殖伝播機構の理解を深める上で非常に重要であり、さらには多様な HIV-1 に有効な革新的エイズ治療法開発への貢献に繋がると予想される。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

課題を遂行するにあたり、現在、第二種使用等拡散防止措置確認および大臣確認実験申請書の作成をすると共に、学内の機関承認申請の準備を進めている。また、初年度の補因子同定実験に必要な機器の選定および購入が完了した。研究費のなかで計上した人件費を利用して研究補助員を雇用し、バイオセーフティーを含む種々の実験のトレーニングをおこなっており、研究計画達成に向けて順調に進めていることから、予定通りの達成が見込めるものと考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV-1 感染前期過程と比較し、感染後期過程の機序は依然不明な点が多く残る。hMRC1 は、感染標的細胞であるマクロファージや樹状細胞に発現し、ウイルス放出のみならず、子孫ウイルスの感染制御機能を有していると考えられる。すなわち hMRC1 を介した HIV 感染制御機構解明は、HIV-1 感染増殖伝播機構の理解を深める上で、非常

に重要であると考える。更に、hMRC1 による HIV 株特異的な感染抑制機能の解明により、①ウイルス放出、②放出ウイルスの宿主への感染、の 2 段階で HIV-1 の感染伝播過程を制御し、多様な HIV-1 に対して効果を発揮する革新的なエイズ治療戦略への貢献に繋がることが期待される。

3) 今後の発展性について

近年、HIV-1 感染を制御する宿主因子の探索同定研究が多数おこなわれ同定されてきた。しかしながら、HIV-1 感染制御機序には、未だ不明な点が多く残されており、HIV 治療戦略において大きな障壁となっているのが現状

である。また、本研究は、感染標的細胞としてマクロファージに着目しており、申請者が見出した hMRC1 は、マクロファージ細胞において HIV-1 の感染増殖伝播に広く抑制機能を有しており、詳細な機能解析により HIV-1 増殖伝播機構の更なる理解を深めると共に、薬剤耐性ウイルスを含む多様な HIV-1 に有効な革新的エイズ治療戦略の開発に貢献することが期待できる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

助川 明香

<学術論文>

- 1) Mallorson S, Miyagi E, Kao S, Mukherji A, Sukegawa S, Saito H, Fabryova H, Ruggieri LM, Valente S, Strelbel K. Transcriptional Regulation of the HIV-1 Inhibitory Factor Human Mannose Receptor 1 by the Myeloid-Specific Transcription Factor PU.1. Journal of Virology, 2023 年 12 月, 11:e0170223
- 2) Saito H*, Sukegawa S*, Kao S, Strelbel K. *) Co-first author Human Mannose Receptor 1 Attenuates HIV-1 Infectivity in a Virus Isolate-Specific Manner. Viruses, 2023 年 10 月, 15(10):2057.
- 3) Fabryova H, Kao S, Sukegawa S, Miyagi E, Taylor L, Ferhadian D, Saito H, Schaal H, Hillebrand F, Strelbel K. HIV-1 Vpr Induces Degradation of Gelsolin, a Myeloid Cell-Specific Host Factor That Reduces Viral Infectivity by Inhibiting the Expression and Packaging of the HIV-1 Env Glycoprotein. mBio, 2023 年 2 月, 14(1):e0297322.
- 4) Kitamura H*, Sukegawa S*, Matsuda K*, Tanimoto K, Kobayakawa T, Takahashi K, Tamamura H, Tsuchiya K, Gatanaga H, Maeda K, Takeuchi H. *) Co-first author 4-phenylquinoline-8-amine induces HIV-1 reactivation and apoptosis in latently HIV-1 infected cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2023 年 1 月, 641:139-147.
- 5) Sukegawa S, Takeuchi H. Toward the unveiling of HIV-1 dynamics: Involvement of monocytes/macrophages in HIV-1 infection. Frontiers in Virology, 2022 年 7 月, 2 卷.
- 6) Kao S, Miyagi E, Mallorson R, Saito H, Sukegawa S, Mukherji A, Mateja A, Ferhadian D, Fabryova H, Clouse K, Strelbel K. The Myeloid-Specific Transcription Factor PU.1 Upregulates Mannose Receptor Expression but Represses Basal Activity of the HIV-LTR Promoter. Journal of Virology, 2022 年 7 月, 96(14):e0065222.
- 7) Shigemi U, Yamamura Y, Matsuda M, Okazaki R, Kubota M, Ibe S, Nemoto M, Maejima-Kitagawa M, Sukegawa S, Imahashi M, Kikuchi T, Sugiura W, Iwatani Y, Hachiya A, Yokomaku Y. Evaluation of the Geenius HIV 1/2 confirmatory assay for HIV-2 samples isolated in Japan. Journal of Clinical Virology, 2022 年 7 月, 152:105189.
- 8) Miyagi E, Welbourn S, Sukegawa S, Fabryova H, Kao S, Strelbel K. Inhibition of Vif-Mediated Degradation of APOBEC3G through Competitive Binding of Core-Binding Factor Beta. Journal of Virology, 2020 年 3 月, 94(7):e01708-19.
- 9) Shiroishi-Wakatsuki T, Maejima-Kitagawa M, Hamano A, Murata D, Sukegawa S, Matsuoka K, Ode H, Hachiya A, Imahashi M, Yokomaku Y, Nomura N, Sugiura W, Iwatani Y.

Discovery of 4-oxoquinolines, a new chemical class of anti-HIV-1 compounds.

Antiviral Research, 2019 年 2 月, 162:101-109.

10) Siddiqui R, Suzu S, Ueno M, Nasser H, Koba R, Bhuyan F, Noyori O, Hamidi S, Sheng G, Yasuda-Inoue M, Hishiki T, Sukegawa S, Miyagi E, Streb K, Matsushita S, Shimotohno K, Ariumi Y.

Apolipoprotein E is an HIV-1-inducible inhibitor of viral production and infectivity in macrophages.

PLoS Pathogens, 2018 年 11 月, 14(11):e1007372.

11) Suzuki N, Yoshida T, Takeuchi H, Sakuma R, Sukegawa S, Yamaoka S.

Robust Enhancement of Lentivirus Production by Promoter Activation.

Scientific Reports, 2018 年 10 月, 8(1):15036.

12) Kawano K, Doucet AJ, Ueno M, Kariya R, An W, Marzetta F, Kuroki M, Turelli P, Sukegawa S, Okada S, Streb K, Trono D, Ariumi Y.

HIV-1 Vpr and p21 restrict LINE-1 mobility.

Nucleic Acids Research, 2018 年 9 月, 46(16):8454-8470.

13) Sukegawa S, Miyagi E, Bouamr F, Farkašová H, Streb K.

Mannose Receptor 1 Restricts HIV Particle Release from Infected Macrophages.

Cell Reports, 2018 年 1 月, 22(3):786-795.

14) Sukegawa S, Sakuma R, Ohmine S, Takeuchi H, Ikeda Y, Yamaoka S.

Suppressor of cytokine signaling 1 counteracts rhesus macaque TRIM5α-induced inhibition of human immunodeficiency virus type-1 production.

PLoS One, 2014 年 10 月, 9(10):e109640.

研究分担者

該当者なし

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

<評価委員会のコメント>

HIV の感染伝播を制御することが現在の ART を越えるような治療戦略に結びつくのか、HIV の感染伝播制御機構は複数あると考えられるが、hMRC1 の解析によってどのようにウイルス抑制につなげることができるかが懸念されます。

<コメントに対する返答>

本研究において、1) hMRC1 によるウイルス放出抑制機能は、広範なウイルス株に対して有効であること、2) hMRC1 によるウイルス感染抑制機能には、ウイルス指向性に重要な HIV-1Env V3 領域が重要であること、3) ウィルス生活環そのものを標的とする既存の抗 HIV-1 薬とは異なり、ウイルス増殖伝播機構に関与する宿主因子に着目していること、等から、薬剤耐性を示す変異ウイルスが蓄積されにくく広範な HIV-1 株に対して有効な治療法開発につながることが期待されます。また評価委員会からいただいたコメントをもとに、薬剤耐性ウイルスを含む臨床分離株を用いて hMRC1 によるウイルス放出抑制および感染抑制能の評価をおこなうことを検討しています。

研究課題：革新的抗体技術を用いた新規 HIV 感染症治療法の開発

課題番号：24fk0410068h0001

研究代表者：浦野 恵美子（医薬基盤・健康・栄養研究所 睿長類医科学研究センター 主任研究員）

研究分担者：新山 真由美（医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン研究センター 特任研究員）、山川 奈津子（医薬基盤・健康・栄養研究所 睿長類医科学研究センター 研究員）

1. 研究概要

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症は抗レトロウイルス療法（ART）の奏功により、制御可能な慢性感染症と位置付けられ、HIVに感染しても後天性免疫不全症候群（エイズ）の発症を抑制することが可能となった。しかしながら、ARTではHIVを生体内から排除することは出来ず、生涯に渡る長期服薬が必要である。このため、休薬してもウイルスがコントロールされる functional cure を含む根治療法の確立が世界的な目標となっている。

抗体は生体防御機構の中心を担う重要な生体内タンパク質であり、COVID-19 パンデミックにおいても複数の中和抗体医薬品が実用化された。しかしながら、中和抗体による HIV 感染症に対する有効性はこれまでの研究で明らかであるが実用化には至っていない。近年、睿長類を用いた研究にて、サル/ヒトキメラウイルス（SHIV）の感染後早期に抗体を投与することで、投与個体の一部でウイルス増殖が制御された“レミッション”状態となることが報告され、さらに、レミッション個体では細胞性免疫が向上し、細胞性免疫の誘導がウイルス制御の鍵となることが示された。

一方、ワクチンの抗原性を高めるために用いられているアジュバントは、自然免疫や液性免疫、細胞性免疫を活性化させる。近年、アジュバント活性を有する抗酸菌由来のタンパク質 Ag85B を Nef 領域に挿入した SHIV は生体内では持続感染せず短期間で排除されること、また、TLR7 アゴニストと中和抗体の併用により一部の個体がレミッションとなることが報告された。そこで、直接ウイルスを攻撃する中和抗体と細胞性免疫を誘導するアジュバントを組み合わせた融合タンパク質、抗体・アジュバント複合体が、ウイルス排除を目的とする HIV 治療薬になり得るのではないかと考え、本研究では、HIV 根治を目指した革新的抗体技術による免疫誘導型抗体の開発を目指す。

2. 研究目的

HIV 感染症は治療薬の継続的な開発、そして抗レトロウイルス療法（ART）の奏功により、コントロール可能な慢性感染症となり、HIVに感染してもエイズの発症を抑制することが可能となった。しかしながら、ARTではHIVを生

体内から排除=根治することは無く、生涯に渡る長期服薬が必要である。このため、長期毒性に加えて、感染者 QOL の観点において極めて大きな問題となっている。このようなことから、休薬してもウイルスがコントロールされる functional cure を含む根治療法の確立が世界の大きな目標となっている。

抗体は、生体防御機構の中心を担う重要な生体内タンパク質であり、感染症の感染予防、発症や重症化阻止を目的とした医薬品としての開発が進んでいる。今回の COVID-19 パンデミックにおいても、ワクチンに加えて、複数の中和抗体医薬品が実用化され、臨床において一定の効果を示した。HIV 感染症に対する中和抗体の有効性はこれまでの研究で明らかである。広範な HIV-1 に対して中和活性を有する広域中和抗体の開発およびその有効性が国内外のグループより動物モデル等で報告されている。中でも、感染細胞排除への寄与が期待される抗体依存性細胞障害（ADCC）活性を持つ広域中和抗体の有望性は高いが、絶えず抗原変異を繰り返し、さらに潜伏感染する HIV に対して、実用化には至っていない。近年、睿長類を用いた研究にて、SHIV の感染後早期に中和抗体を投与することで、投与個体の一部でウイルス増殖が制御された“レミッション”状態となることが報告された（Nishimura et al. Nature 2017）。さらに、レミッション個体ではウイルス抗原特異的な細胞性免疫が向上し、細胞性免疫の誘導がウイルス制御の鍵となることが示唆された（Nishimura et al. JEM 2021）。

一方、ワクチンに用いられるアジュバントは、自然免疫や液性免疫、細胞性免疫を活性化させ、ワクチンの抗原性を高めている。近年、アジュバント活性を有する抗酸菌由来のタンパク質である Ag85B を Nef 領域に挿入した SHIV は、生体内では持続感染せず短期間で排除されることが明らかとなった（Okamura et al. NPJ Vaccines 2021）。さらに、その後の SHIV 攻撃接種に対してもウイルス排除が認められた。アジュバント分子は細胞性免疫指向性の活性を有するため、生体内の免疫活性が向上し、ウイルスが排除されたことが考えられている。また、ウイルスに由来する 1 本鎖 RNA を認識する Toll like receptor 7 (TLR7) のアゴニストと中和抗体の併用により、ART 中断後に一部の

個体でウイルスリバウンドが抑制され、レミッションとなることが SHIV 慢性感染霊長類モデルで報告された (Borducchi et al. Nature 2018, Moldt et al. Plos Path 2022)。さらに、レミッションとなった個体では、プロウイルス量の減少も観察され、アジュバントによる自然免疫刺激により、リザーバーサイズを減少させたことが示唆された。

HIV 感染症の世界的な大きな目標である根治に向けて、いかにしてウイルスを生体内から排除することができるのか。この課題に対する新しい治療法として、直接ウイルスを攻撃する中和抗体と細胞性免疫を誘導するアジュバントを組み合わせた融合タンパク質、抗体・アジュバント複合体が、functional cure・ウイルス排除を目的とする HIV 治療薬になり得るのではないかと考えた。本研究では、工学的アプローチによる抗体・アジュバント複合体の創生・最適化と霊長類モデルを用いた評価を一貫して行い、HIV 根治を目指した新規モダリティによる治療法の開発研究を行うことを目的とする。

3. 研究方法

高い有効性が期待される配列既知の中和モノクロナル抗体にアジュバントを融合させた抗体・アジュバント複合体を作製する。作製した抗体・アジュバント複合体の抗ウイルス活性および ADCC や抗体依存性細胞食食 (ADCP) 活性等 *in vitro* にて評価し、並行して最適化を進める。また、最適な抗体融合タンパク質が発現するフォーマットを検討し、大量調整に向けて、効率よくタンパク質を精製するためのアフィニティータグの選別を行い、免疫賦活化能の向上した抗体複合体を作製する。さらに、霊長類モデルにおけるヒト型抗体の投与では、抗体に対する抗体誘導の懸念があるため、霊長類モデルを用いた評価に向けて、抗体・アジュバント複合体のサル型への置換についても検討を行う。これらの検討の結果より、免疫誘導型抗体候補を決定し、霊長類モデルにおける抗体・アジュバント複合体の治療効果および宿主免疫応答の評価を開始する。評価法として、SHIV 感染カニクイザルに抗体・アジュバント複合体を投与し、継時に採血を行い、末梢中のウイルス量、CD4⁺ T 細胞数を精査する。ウイルス排除に関しては、PBMC やリンパ節細胞中のプロウイルス量を指標に評価する。また、PBMC 等を用いて、細胞性免疫応答および細胞性分画について精査する。さらに、生体内における抗体・アジュバント複合体の安定性を評価するとともに、血液生化学検査等により安全性を確認する。必要に応じて、抗 CD8 抗体投与による CD8⁺ T 細胞の枯渇実験を行い、CD8⁺ T 細胞と治療効果の関連を検証する。

(倫理面への配慮)

本研究では、ヒトサンプルの使用はない。動物実験に関しては、本研究における手技、動物の管理は「動物の愛護及び管理に関する法律」、日本学術会議「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」を遵守し、「国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所動物実験規程」及び日本霊長類学会動物実験指針の「サル類を用いる実験遂行のための基本原則」に従う。また、医薬基盤・健康・栄養研究所の動物実験委員会の適正な審査を受け開始する。

4. 予想される成果

宿主遺伝子に組込まれるレトロウイルスである HIV に対し、現行の ART では HIV 感染症を根治することは出来ず、休薬してもウイルスがコントロールされる functional cure を含む根治療法の確立が世界の大きな目標となっている。本研究は、根治に向けた新たな HIV 感染症の治療法として新規モダリティ、免疫誘導型抗体の開発を目指した研究である。感染症研究や創薬研究では、霊長類モデルを用いた評価が基盤となっており、本研究により、サルモデルにて細胞性免疫誘導型抗体の有効性が認められれば、臨床応用をサポートする実証データを提供できることが期待される。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

研究開発分担者のグループはこれまで、タンパク質の立体構造をベースにした抗体複合体の創薬基盤の構築を進めている。特に、抗体とタンパク質との融合体の創出により、野生型の抗体の性質を維持しつつ、新しい機能を抗体に付与することに成功している。また、研究開発代表者らのグループはこれまで、種々のウイルス感染症霊長類モデルの開発に成功し、成果を上げている (Okamura T et al. J Gen Virol 2016, Urano et al. PNAS 2021, Urano et al. J Virol 2022)。加えて、霊長類モデルを用いたワクチン・治療薬の評価実績を有する (Tsujimura et al. J Immunol 2020, Urano et al. Sci Transl Med 2023 Sic, Yokota et al. Inflamm Regen 2023)。このように、本研究を遂行するための手技および評価動物モデルは確立されている。本研究では、工学的アプローチによる抗体・アジュバント複合体の創生・最適化と霊長類モデルを用いた評価を一貫して行い、HIV 根治を目指した新規モダリティによる治療法の開発研究を行う。ウイルス学、工学、免疫学の異なるバックグラウンドを有する研究メンバーで協働し、HIV 感染症に対する抗体・アジュバント複合体の POC 取得を目指す。

今年度は、抗体・アジュバント複合体の作製と、それらの安定性および *in vitro* 評価を予定している。これらを

並行して行うことで、抗体・アジュバント複合体を最適化する。また、靈長類モデルでの評価に向け、アッセイ系の確立を行う予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 感染症は、ウイルスの発見後早期に治療薬が開発され、現在では ART によりエイズ発症のコントロールが可能な慢性感染症として位置付けられている。しかしながら、依然として年間約 150 万人の新規感染者と約 65 万人の死亡者が報告され、世界的に対策が求められている世界三大感染症のひとつである。また、生涯服薬が必要である ART では、長期毒性等の副作用に加えて、薬剤耐性ウイルスの可能性についても常時検討が必要である。したがって、functional cure を含む根治療法の確立が現在世界の大きな目標である。このため、根治に向けた新たな HIV 感染症の治療法開発を目指す本研究は意義深く、ウイルス排除メカニズムに関する学術的なウイルス学・免疫学の発展と創薬研究の加速へ大きく寄与し、発展していくことが期待される。

3) 今後の発展性について

本研究により、サルモデルにて細胞性免疫誘導型抗体の有効性が認められれば、臨床応用をサポートする実証データを提供できることが期待される。生涯服薬が必要である ART では、長期毒性等の副作用に加えて、薬剤耐性ウイルスの可能性についても常時検討が必要である。このように、根治に向けた新たな HIV 感染症の治療法を目指す本研究は、感染者 QOL を大きく改善できる可能性を秘め、高騰する医療費の削減など、高い波及効果が期待される。

また、抗体・アジュバント複合体の有効性を示すことができれば、新規モダリティの開発研究がさらに加速することが期待される。抗体医薬品は感染症やがん治療において実用化が進んでいるが、抗体医薬品ではコストの懸念が伴う。本革新的抗体技術により低容量で同等の有効性が認められれば、コスト削減に直結し、本研究はエイズ研究や感染症研究に留まらず、高い波及効果が期待される。このように、本研究開発はウイルス排除メカニズムに関する学術的なウイルス学・免疫学の発展と創薬研究の加速へ大きく寄与し、発展していくことが期待される。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

浦野 恵美子

- 1) Urano E, Itoh Y, Suzuki T, Sasaki T, Kishikawa JI, Akamatsu K, Higuchi Y, Sakai Y, Okamura T, Mitoma S, Sugihara F, Takada A, Kimura M, Nakao S, Hirose M, Sasaki T, Koketsu R, Tsuji S, Yanagida S, Shiota T, Hara E, Matoba S, Matsuura Y, Kanda Y, Arase H, Okada M, Takagi J, Kato T, Hoshino A, Yasutomi Y, Saito A, Okamoto T. An inhaled ACE2 decoy confers protection against SARS-CoV-2 infection in preclinical models. *Sci Transl Med.* 2023; 30;15(711)
- 2) Urano E, Ueda K, Higuchi M, Furukawa M, Okamura T, Tanaka Y, Yasutomi Y. Establishment of a cynomolgus macaque model of HTLV-1 infection by direct inoculation of ATL patient-derived cell lines for HTLV-1 infection. *J Virol.* 2022 Oct.
- 3) 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. *PNAS.* 2021 Oct 26;118(43)
- 4) Urano E, Timilsina U, Kaplan JA, Ablan S, Ghimire D, Pham P, Kuruppu N, Mandt R, Durell SR, Nitz TJ, Martin DE, Wild CT, Gaur R, Freed EO. Resistance to Second-Generation HIV-1 Maturation Inhibitors. *J Virol.* 2019; 5;93(6)
- 5) Urano E, Miyauchi K, Kojima Y, Hamatake M, Ablan SD, Fudo S, Freed EO, Hoshino T, Komano J. A. Triazinone Derivative Inhibits HIV-1 Replication by Interfering with Reverse Transcriptase Activity. *ChemMedChem.* 2016 Oct 19;11(20):2320-2326.
- 6) Urano E, Ablan SD, Mandt R, Pauly GT, Sigano DM, Schneider JP, Martin DE, Nitz TJ, Wild CT, Freed EO. Alkyl Amine Bevirimat Derivatives Are Potent and Broadly Active HIV-1 Maturation Inhibitors. *Antimicrob Agents*

研究分担者

新山 真由美

- 1) Yamaguchi T, Hoshizaki M, Minato T, Nirasawa S, Asaka MN, Niiyama M, Imai M, Uda A, Chan JF, Takahashi S, An J, Saku A, Nukiwa R, Utsumi D, Kiso M, Yasuhara A, Poon VK, Chan CC, Fujino Y, Motoyama S, Nagata S, Penninger JM, Kamada H, Yuen KY, Kamitani W, Maeda K, Kawaoka Y, Yasutomi Y, Imai Y, Kuba K. ACE2-like carboxypeptidase B38-CAP protects from SARS-CoV-2-induced lung injury. *Nat Commun.*, 2021, 12(1), 6791.
- 2) Inoue M, Ando D, Kamada H, Taki S, Niiyama M, Mukai Y, Tadokoro T, Maenaka K, Nakayama T, Kado Y, Inoue T, Tsutsumi Y, Tsunoda SI. A trimeric structural fusion of an antagonistic tumor necrosis factor- α mutant enhances molecular stability and enables facile modification. *J Biol Chem.*, 2017, 292(16), 6438-6451.
- 3) 新山真由美, 永田諭志, 鎌田春彦, 創薬研究のための相互作用解析パーフェクト, BLI (バイオレイヤー干渉法) を用いた抗体エピトープ解析, 羊土社, 2021.12

山川 奈津子

- 1) Yokota C, Fujimoto K, Yamakawa N, Kono M, Miyaoka D, Shimohigoshi M, Uematsu M, Watanabe M, Kamei Y, Sugimoto A, Kawasaki N, Yabuno T, Okamura T, Kuroda E, Hamaguchi S, Sato S, Hotomi M, Akeda Y, Ishii KJ, Yasutomi Y, Sunami K, Uematsu S. Prime-boost-type PspA3 + 2 mucosal vaccine protects cynomolgus macaques from intratracheal challenge with pneumococci. *Inflammation and Regeneration*, 43(1), 2023
- 2) Tsujimura Y, Shiogama Y, Soma S, Okamura T, Takano J, Urano E, Murakata Y, Kawano A, Yamakawa N, Asaka MN, Matsuo K, Yasutomi Y. Vaccination with Intradermal Bacillus Calmette-Guérin Provides Robust Protection against Extrapulmonary Tuberculosis but Not Pulmonary Infection in Cynomolgus Macaques. *Journal of Immunology*, 205, pp3023-3036, 2020
- 3) Higuchi H, Yamakawa N, Imadome KI, Yahata T, Kotaki R, Ogata J, Kakizaki M, Fujita K, Lu J, Yokoyama K, Okuyama K, Sato A, Takamatsu M, Kurosaki N, Alba SM, Azhim A, Horie R, Watanabe T, Kitamura T, Ando K, Kashiwagi T, Matsui T, Okamoto A, Handa H, Kuroda M, Nakamura N, Kotani A. Role of exosomes as a proinflammatory mediator in the development of EBV-associated lymphoma. *Blood*, 131, pp2552-2567, 2018

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) コメント : 抗体とアジュバントを同時に投与することによる anti-idiotype が誘導されるリスクや、抗体分子の表面にアジュバントが露出していると接種後、ウイルス抗原結合前に炎症を引き起こす可能性が考えられる
検討予定のアジュバントは自然界に多く存在し、安全性が高いと考えられる。アジュバント投与による炎症の懸念については、投与後の経過を注意深く観察し、複数の炎症性マーカーを指標として解析を行う予定である。体温もモニタリング可能であるため、投与後の発熱の有無についても検討を行う予定である。また、抗体・アジュバント複合体投与後の抗体誘導についても検討していきたい。
- 2) コメント : ADC の知的財産等について、明確にしておく必要がある
知的財産に関しては、研究開発分担者や関係者と協議し取得を目指す予定である。2024年5月にはWebでキックオフミーティングを行い、研究分担者とスキームについて確認・共有を行った。今後も、適宜Web会議等を開催し、特許戦略についても明確化していく予定である。

研究課題：HIV-1 特異的 T 細胞の機能を高める新規分子の同定と完治療法への応用

課題番号：24fk0410069j0001

研究代表者：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）

研究分担者：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. 研究概要

エイズ完治療法の一つとして再活性化した HIV-1 潜伏感染細胞を HIV-1 特異的細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞 (CTL) で排除するという戦略が考えられている。一方で、長期治療により感染者の体内ではエフェクター T 細胞の消失・メモリー T 細胞の減少が見られる。さらにメモリー CD8 陽性 T 細胞から再誘導された CTL は機能が低下していることも報告されている。そのため、ウイルスを排除できる機能を持った HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞の誘導を可能にする新たな方法が必要である。これらの課題を解決するため、本研究では長期間 cART 治療を受けている HIV-1 感染者でも、再活性化された潜伏感染細胞を排除できる機能を持つ HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞を効率的に誘導できる方法を確立することを目的とする。

本研究グループでは STING リガンド cGAMP に IL-2 を併用することによりナイーブ T 細胞から誘導される HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞の機能が高まることを明らかにした。そこでナイーブ T 細胞からエフェクター T 細胞への分化の過程で機能を増強させる関連因子を新たに同定し、その促進機序を解明することで、高機能を有する HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞のプライミング法の確立に繋げる。また本研究グループでは長期治療後でも残存し再誘導が可能な 56 個の CTL エピトープを同定した。そこでこれらの HIV-1 エピトープ特異的 T 細胞の機能のリプログラミングや免疫老化の回復を行うことで、高機能を有する HIV-1 特異的メモリー CD8 陽性 T 細胞の再誘導を試みる。本研究で成果が得られることによって、完治療法で CTL の誘導が困難な cART 治療患者に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。これにより潜伏感染細胞の再活性化を起こす薬剤と組み合わせることなどによって、今後のエイズの完治療法が進展することが期待される。

2. 研究目的

多剤併用療法(cART)によって長期的に HIV-1 感染者の体内的ウイルス量を低く抑制できるようになったが、潜伏状態にある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。そのため治療下で再活性させた HIV-1 を CTL や抗体などで排除するという戦略がエイズ完治療法の一

つとして提案してきた。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 CD8 陽性 T 細胞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 CD8 陽性 T 細胞には機能低下・疲弊が見られる。これらの課題を解決するために強いエフェクター機能を有した HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞をナイーブ 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 の機能を回復させて再誘導する新たな技術が必要になってくる。本研究グループでは自然免疫応答分子 STING(Stimulator of IFN Genes) リガンド cGAMP に IL-2 を併用することによってナイーブ T 細胞から誘導される HIV-1 特異的 T 細胞の機能が強まることを示した。そこで本研究では、IL-2 による cGAMP- プライミング CD8 陽性 T 細胞の分化・エフェクター機能促進に作用する新たな分子を同定し、その機能促進の機序を解明する。T 細胞の機能促進に関与している分子・細胞を明らかにすることで、これらの分子の産生を活性化する薬剤・リガンドを利用してより高機能を有する HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞のプライミングを可能にする。また本研究グループでは長期 cART 治療後でも 56 個のエピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞が残存しており、その頻度・反応の強さはエピトープ依存的であることを示した。一方、治療後に検出できた HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞の機能は十分に解明されていないので、メモリー T 細胞として維持されている HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞の中でもウイルス抑制機能を維持または治療により機能を回復できるエピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞を明らかにする。さらに機能低下・疲弊が見られる HIV-1 特異的 T 細胞の状態をリプログラミングや免疫老化の回復を行うことで機能の回復・増強した HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞の再誘導を試みる。

3. 研究方法

- 1) ナイーブ T 細胞から誘導される CD8 陽性 T 細胞の機能促進の機序解明とその機序を応用した CTL 誘導法の開発
 - HIV-1 非感染者の PBMC から IL-2 存在化で cGAMP

でプライミングした HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞を含む様々な免疫細胞の遺伝発現プロファイルを Single cell RNA-Seq により解析する。分化・機能促進の関与が想定される遺伝子・細胞集団の候補を選択し、これらの因子を活性化・阻害することにより、T 細胞の機能への影響を明らかにし、IL-2 による T 細胞の機能促進への機序解明につなげる。

・プライミング実験を長期治療 HIV-1 感染者のナイーブ T 細胞を用いて行い、新規同定因子の活性化薬剤を併用して HIV-1 特異的 T 細胞の機能促進が見られるか検討する。

2) メモリー T 細胞からの高機能を有するエピトープ特異的 CTL の誘導法の確立

・長期治療患者 50 名で検出される HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞のエフェクターモル・疲弊マーカーの発現を治療前後で比較し、機能の維持・回復が見られるエピトープ特異的 T 細胞を同定する。

・長期治療患者で残存している HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞を上述 1) の新規同定因子の活性化剤、GSK-3 阻害剤、スペルミジン等で処理する。マーカー発現・抗 HIV-1 活性を解析し、機能低下・疲弊の見られた HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞の機能回復を試みる。

3) 再活性化した潜伏 CD4 陽性 T 細胞に対する HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞の機能

・研究協力者が以前報告している潜伏 CD4 陽性 T 細胞を再活性化する実験系モデル(Takata et al. J Virol 2019)を長期治療 HIV-1 感染者の PBMC を使ってプロトコールの至適化を行う。

・長期治療 HIV-1 感染者のナイーブ T 細胞からプライミングおよびメモリー T 細胞から再誘導できた HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞が再活性化 CD4(プロストラチンやブリオスタチンで 24 時間処理)を認識・排除できる機能を十分もっているか評価を行う。

以上の解析により、長期治療患者で完治療法に応用できる HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞の誘導法の確立をナイーブ T 細胞とメモリー T 細胞の両方から進展させる。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を用いる解析に関しては、既に各所属機関等の倫理委員会の承認を得ている、対象者には免疫学的解析・ウイルス学的解析・臨床経過解析を行うことを説明し、各所属機関の倫理委員会で承認された同意文書に署名してもらう。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研究を遂行する。

4. 予想される成果

ナイーブ CD8 陽性 T 細胞からエフェクター CD8 陽性 T 細胞への分化の過程で機能が増強する関連因子を新たに同定し、その促進機序を解明することで、同定できた分子を直接添加または分子・細胞を標的として活性化させる薬剤・リガンドを cGAMP と併用することにより、高機能を有する T 細胞のプライミング法を新たに確立できると考える。また治療後でもウイルス抑制機能を維持または治療により機能を回復できる HIV-1 エピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞を明らかにすることによって、治療に有効なエピトープを同定できる。さらに機能低下・疲弊が見られる HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞の状態をリプログラミングや免疫老化の回復で機能を回復・増強することにより、メモリー T 細胞から治療に有効なエピトープ特異的 CTL を誘導可能に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

ナイーブ T 細胞からの HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞のプライミングの技術は、様々なエピトープを用いて研究代表者らによって既に確立できている。機能促進に関連する遺伝子を同定するための予備実験も始めており、候補となり有る遺伝子をいくつか見出しているため、本研究期間内に T 細胞の分化・機能促進に関する因子を同定できると考えている。挑戦的な課題ではあるが T 細胞の機能を増強させる新たな因子を同定できる可能性が期待される。

また長期 cART 治療 HIV-1 感染者の PBMC は 100 名程度の患者から収集済みで、既に治療患者に長期間残存して再誘導対象となるエピトープ特異的メモリー T 細胞は同定済みである。CD8 陽性 T 細胞のリプログラミングおよび潜伏 CD4 の再活性化の実験系の構築に関しては研究協力者がヒトやサルの検体でこれまで検証を行ってきた。分担者および協力者と十分連携して研究を進めていくことによって機能性の高い HIV-1 特異的 T 細胞をメモリー T 細胞から誘導できる方法を確立でき、またナイーブ T 細胞およびメモリー T 細胞から誘導できた HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞の潜伏感染細胞に対する機能も十分評価できると考える。

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・予防に貢献ができる、国際的に大きなインパクトを与えると思われる。

3) 今後の発展性について

本研究により多くの治療患者において再活性化させた潜伏感染細胞を排除できる機能を持った HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞を誘導可能になると考える。本研究成果によって T 細胞を誘導する治療ワクチンを設計・構築す

る上で有望なエピトープ抗原を明らかにできるため、治療進展に結び付くことが期待される。また本研究で新たに同定された分子・細胞を利用することによって、ワクチンで誘導される T 細胞の機能を増強・アジュvantとして応用できる可能性もある。本研究で期待される成果が得られれば、動物モデルでの検証を行う。本研究での成果は他の慢性感染症やガン免疫療法での T 細胞療法へ応用できることが期待されるため、医学的・臨床的貢献度に加え社会的意義も大きいと考えられる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

久世 望

- 1) Kuse N, Gatanaga H, Zhang Y, Chikata T, Oka S, Takiguchi M, Epitope-dependent effect of long-term cART on maintenance and recovery of HIV-1-specific CD8⁺ T cells. *J Virol.* 2023, 97: e0102423.
- 2) 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.* 2022, 96: e0043222.
- 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.* 2021, 95: e0069921.
- 4) Papagno L, Kuse N, Lissina A, Gostick E, Price DA, Appay V, Nicoli F. The TLR9 ligand CpG ODN 2006 is a poor adjuvant for the induction of de novo CD8⁺ T-cell responses *in vitro*. *Sci Rep.* 2020 10: 11620.
- 5) Kuse N, Sun X, Akahoshi T, Lissina A, Yamamoto T, Appay V, Takiguchi M. Priming of HIV-1-specific CD8⁺ T cells with strong functional properties from naïve T cells. *EBioMedicine* 2019, 42: 109-119.
- 6) Gutjahr A, Papagno L, Nicoli F, Kanuma T, Kuse N, Cabral-Piccin MP, Rochereau N, Gostick E, Lioux T, Perouzel E, Price DA, Takiguchi M, Verrier B, Yamamoto T, Paul S, Appay V. The STING ligand cGAMP potentiates the efficacy of vaccine-induced CD8⁺ T cells. *JCI Insight* 2019, 4: e125107.
- 7) Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Zhang Y, Chikata T, Borghan MA, Gatanaga H, Oka S, Sakai K, Takiguchi M. Broad Recognition of Circulating HIV-1 by HIV-1-Specific Cytotoxic T-Lymphocytes with Strong Ability to Suppress HIV-1 Replication. *J Virol.* 2018, 93: e01480-18.

研究分担者

近田 貴敬

- 1) Kuse N, Gatanaga H, Zhang Y, Chikata T, Oka S, Takiguchi M, Epitope-dependent effect of long-term cART on maintenance and recovery of HIV-1-specific CD8⁺ T cells. *J Virol.* 2023, 97: e0102423.
- 2) 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.* 2022, 96: e0043222.
- 3) Chikata T, Paes W, Akahoshi T, Partridge T, Murakoshi H, Gatanaga H, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Identification of Immunodominant HIV-1 Epitopes Presented by HLA-C*12:02, a Protective Allele, Using an Immunopeptidomics Approach. *J Virol.* 2019, 93: e00634-19.
- 4) Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Zhang Y, Chikata T, Borghan MA, Gatanaga H, Oka S, Sakai K, Takiguchi

M. Broad Recognition of Circulating HIV-1 by HIV-1-Specific Cytotoxic T-Lymphocytes with Strong Ability to Suppress HIV-1 Replication. J Virol. 2018, 93: e01480-18.

- 5) 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. J Infect Dis. 2017, 216: 1415-1424.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

評価委員会のコメント：IL-2 による cGAMP プライミング CD8+ T 細胞の分化・エフェクター機能促進に作用する新たな分子の同定についてはまだ目処が立っていないように思える点や、現在の状況および本申請の研究内容からは、動物モデルでの検証を経て非臨床試験を推進する計画まで到達することが難しいと考えられる点が懸念されます。

取り組み：コメントをいただきありがとうございます。本研究において機能促進に作用する分子同定は非常に重要な軸となるため、CD8 の分化・機能を促進させる遺伝子の同定を最優先にして研究計画を進めていきたい。将来的に動物モデルでの検証まで到達できるように、研究分担者、研究協力者と十分に連携を取りスピードアップを図って研究を進めていきたい。

研究課題：CD8 陽性 T 細胞誘導治療 HIV ワクチン開発研究

課題番号：24fk0410059j0001

研究代表者：俣野 哲朗（国立感染症研究所 副所長）

研究分担者：三浦 智行（京都大学ウイルス・再生医科学研究所 准教授）、保富 康宏（医薬基盤・健康・栄養研究所 睿長類医科学研究センター センター長）、山本 拓也（医薬基盤・健康・栄養研究所難病・免疫ゲノム研究センター センター長）

1. 研究概要

HIV 感染症制圧に向けて、感染拡大の抑制と感染者の治療法の向上は大きな課題である。前者においては、早期診断・治療の促進に加え予防ワクチン開発が切望されている。後者においては、抗 HIV 薬治療（ART）によるエイズ発症阻止が可能となっている現況において、治癒（Cure）に結びつく治療法の開発が切望されている。Cure に向けた研究では、ART 下の広域交差性中和抗体（bNAb）投与により、ART 終了後も一過性ではあるがウイルス制御の可能性が認められている。さらに近年では、機能的 Cure に向け、ART 下で bNAb 投与に加え T 細胞誘導ワクチンを併用する戦略が期待されており、有効な T 細胞誘導治療ワクチン開発が模索されている。本研究は、この T 細胞誘導治療 HIV ワクチン開発を主目的とする。

我々はこれまで予防 HIV ワクチン開発を進め、HIV の優先的感染標的である HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導せずに有効な HIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞を誘導する新規断片連結抗原 TC11 設計法を開発して、サルモデルにて本抗原を発現する CD8 陽性 T 細胞誘導ワクチンの感染防御効果を明らかにした（Mol Ther 30:2048, 2022）。本抗原発現ワクチンは、サル経直腸感染モデルで、多様性の高い Env 抗原を用いずに初めて感染防御効果を示したものである。

本抗原設計は治療ワクチンにおいても有用と考えられることから、本研究では CD8 陽性 T 細胞誘導治療 HIV ワクチン開発を目的として、Ca11 抗原発現 VSV ベクターワクチン開発研究を推進する。

以下の[A]・[B]を中心として[A]～[D]の研究を進める。

[A] サル SIV 感染モデルにおける Ca11 抗原発現 VSV ベクターの治療ワクチンとしての有効性評価。

[B] HIV 由来 Ca11 抗原発現 VSV ベクターの作製・免疫原性検証。

[C] Ca11 抗原発現 mRNA ワクチンの作製と併用の可能性検討。

[D] 非臨床および臨床評価系の整備。特にガーナ研究機関との連携。

2. 研究目的

機能的 Cure に向けた bNAb 投与・T 細胞誘導ワクチン併用戦略において、T 細胞誘導ワクチン開発が課題となっていることをふまえ、本研究は T 細胞誘導治療 HIV ワクチン開発を主目的とする。これまでの予防 HIV ワクチン開発研究の成果を活用し、Ca11 抗原発現 VSV ベクター ワクチン開発を推進し、サルモデルでの免疫原性ならびに有効性の検証を目指す。以下の[A]～[D]の研究を進め、特に[A]・[B]の検証により非臨床 POC 取得を目指す。

[A] Ca11 抗原発現 VSV ベクターワクチンの有効性評価：まずサルへのワクチン接種により、CD8 陽性 T 細胞誘導能を確認する。次に SIV 感染サルにおいて、ART 下でのワクチン接種、bNAb 投与、bNAb 投与とワクチン接種併用について、ART 中止後も含め経時的感染免疫学的解析を行って、ウイルス複製制御効果を評価する。

[B] HIV 由来 Ca11 抗原発現 VSV ベクターの作製・免疫原性検証：上記のワクチン有効性検証では、サルモデルで SIV 複製制御効果を調べる必要があるため SIV 由来 Ca11 抗原発現ワクチンを用いるが、臨床試験では HIV 由来 Ca11 抗原発現ワクチンを用いる必要がある。そこで IAVI と連携して HIV CA 由来 TC11 抗原（Ca11）発現 VSV ベクターを作製し、サル実験で CD8 陽性 T 細胞誘導能を確認する。

[C] Ca11 抗原発現 mRNA ワクチン併用の可能性検討：Ca11 抗原発現 mRNA ワクチンを作製し、マウスにて免疫原性を確認する。進捗状況によっては、Ca11 抗原発現 VSV ベクターワクチンとの併用による免疫原性を検討する。

[D] 非臨床および臨床評価系の整備：非臨床レベルでは、bNAb と T 細胞ワクチン併用の有効性検証に向け、SHIV 感染モデルでの抗体および T 細胞反応の解析系の整備を進める。一方、ガーナでの国際共同臨床試験を視野に入れていることから、ガーナ国立ワクチン研究所および野口記念医学研究所と連携し、HIV 感染者検体で、ウイルス量、HLA 遺伝子型や腸管マイクロバイオーム等の臨床基盤情報収集研究を開拓する。

3. 研究方法

令和6年度については以下のとおりである。

- [1] Ca11 抗原発現 VSV ベクターワクチン免疫原性評価：
サル実験で Ca11 抗原発現 VSV ベクター接種を行い、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞誘導能を確認する。SIV 感染・ART 実験を開始する。
- [2] HIV 由来 Ca11 抗原発現 VSV ベクターの作製：IAVI と連携し、HIV 由来 Ca11 抗原設計を行い、VSV ベクターワクチン作製を開始する。
- [3] Ca11 抗原発現 mRNA ワクチンの作製・検討：Ca11 抗原発現 mRNA ワクチンを作製し、抗原発現能および免疫誘導能の解析を開始する。
- [4-1] 非臨床評価系の整備：SHIV 感染サルモデル確立を推進し、抗体および T 細胞反応の解析系整備を進める。
- [4-2] 臨床評価系の整備：ガーナ国立ワクチン研究所および野口記念医学研究所と連携し、ヒト検体を用いてウイルス量、HLA 遺伝子型や腸管マイクロバイオーム等の解析を行い、臨床基盤情報を収集する。

(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る。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する。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する。

4. 予想される成果

令和6年度には、まずサル実験で、Ca11 抗原発現 VSV ベクターワクチン接種による抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞誘導の検証、免疫原性確認を完了予定である。HIV 由来 Ca11 抗原設計を完了し、IAVI 連携による発現 VSV 作製開始の見込みである。Ca11 抗原発現 mRNA 作製も完了予定である。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

Ca11 抗原発現 VSV ベクターワクチンの免疫原性確認後、SIV 感染サルにおいて ART 下のワクチン接種、さらには bNAb とワクチンの併用接種を行い、感染免疫学的解析を行うことによって、本ワクチンの有効性検証を行うことができ、非臨床 POC 取得にいたると考えている。一方、HIV 由来 Ca11 抗原発現 VSV ベクター作製も順調な進展を見込んでいる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導せずに HIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞を誘導する本抗原を用いたワクチンは、新規性・独自性も極めて高く、学術的に高い意義を有するとともに、有望なワクチンとして臨床応用が期待される。Cure 向けた戦略において、bNAb と併用する T 細胞誘導ワクチン開発は、国際的・社会的にも高い意義を有する。

3) 今後の発展性について

本研究により、治療ワクチンとしての免疫原性および有効性が確認できれば（非臨床 POC 取得）、その後、Cure 向けた bNAb との併用戦略研究が展開され、臨床試験に進展することが期待される。連携する IAVI は優れた bNAb も有しており、共同研究推進により臨床試験進展に結びつけることを一つの戦略として考えている。ガーナにおいて国立ワクチン研究所および野口記念医学研究所との連携に基づき、国際共同臨床試験を視野に入れている。本 TC11 抗原設計は、HIVconsv や HTI 等の他の治療 HIV ワクチン候補の抗原至適化にも有用である可能性が考えられ、これら抗原発現ワクチン研究を進めている研究グループとの連携も期待される。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

侯野哲朗

1. Nakamura-Hoshi M, Ishii H, Nomura T, Nishizawa M, Hau TTT, Kuse N, Okazaki M, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H, Yoshida T, Yonemitsu K, Suzaki Y, Ami Y, Yamamoto H, Matano T. Prophylactic vaccination inducing anti-Env antibodies can result in protection against HTLV-1 challenge in macaques. *Mol Ther.* 2024 Jul 3;32(7):2328-2339.
2. Thoresen D, Matsuda K, Urakami A, Ngwe Tun MM, Nomura T, Moi ML, Watanabe Y, Ishikawa M, Hau TTT, Yamamoto H, Suzaki Y, Ami Y, Smith JF, Matano T, Morita K, Akahata W. A tetravalent dengue virus-like particle vaccine induces high levels of neutralizing antibodies and reduces dengue replication in non-human primates. *J Virol.* 2024 May 14;98(5):e0023924.
3. Morino E, Mine S, Tomita N, Uemura Y, Shimizu Y, Saito S, Suzuki T, Okumura N, Iwasaki H, Terada J, Ainai A, Sakai Y, Park E, Seki S, Akazawa D, Shimojima M, Shiwa-Sudo N, Virhuez-Mendoza M, Miyauchi K, Moriyama S, Iwata-Yoshikawa N, Harada M, Harada S, Hishiki T, Kotaki R, Matsumura T, Miyamoto S, Kanno T, Isogawa M, Watashi K, Nagata N, Ebihara H, Takahashi Y, Maeda K, Matano T, Wakita T, Suzuki T, Sugiura W, Ohmagari N, Ujiie M. Mpox Neutralizing Antibody Response to LC16m8 Vaccine in Healthy Adults. *NEJM Evid.* 2024 Mar;3(3):EVIDoa2300290.
4. Runtuwene LR, Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Matsuoka S, Abana CZ, Kushitor D, Bonney EY, Ofori SB, Kiyono H, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Longitudinal analysis of microbiome composition in Ghanaians living with HIV-1. *Front Microbiol.* 2024 Feb 15;15:1359402.
5. Dang TTT, Anzurez A, Nakayama-Hosoya K, Miki S, Yamashita K, de Souza M, Matano T, Kawana-Tachikawa A. Breadth and Durability of SARS-CoV-2-Specific T Cell Responses following Long-Term Recovery from COVID-19. *Microbiol Spectr.* 2023 Aug 17;11(4):e0214323.
6. Nakamura-Hoshi M, Nomura T, Nishizawa M, Hau TTT, Yamamoto H, Okazaki M, Ishii H, Yonemitsu K, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. HTLV-1 Proliferation after CD8⁺ Cell Depletion by Monoclonal Anti-CD8 Antibody Administration in Latently HTLV-1-Infected Cynomolgus Macaques. *Microbiol Spectr.* 2023 Aug 17;11(4):e0151823.
7. Minh TTT, Hikichi Y, Miki S, Imanari Y, Kusagawa S, Okazaki M, Thu TDT, Shiino T, Matsuoka S, Yamamoto H, Ohashi J, Hall WW, Matano T, Thi LAN, Kawana-Tachikawa A. Impaired protective role of HLA-B*57:01/58:01 in HIV-1 CRF01_AE infection: a cohort study in Vietnam. *Int J Infect Dis.* 2022 Dec 20;128:20-31.
8. 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.* 2022 Oct 1;36(12):1629-1641.
9. 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.* 2022 Jun 2;17(6):e0269390.
10. Ishii H, Nakamura-Hoshi M, Shu T, Matano T. Sendai virus particles carrying target virus glycoproteins for antibody induction. *Vaccine.* 2022 Apr 6;40(16):2420-2431.
11. 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⁺T cells but not CD4⁺ T cells. *Mol Ther.* 2022 May 4;30(5):2048-2057.
12. 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 Mar 23;96(6):e0221721.
13. 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⁺ T cell responses. *Cell Rep Med.* 2022 Jan 19;3(2):100520.
14. 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⁺ T cells in cynomolgus macaques. *PLoS Pathog.* 2021 Jul 19;17(7):e1009668.
15. 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 simian immunodeficiency virus controllers. *AIDS.* 2021 Nov 15;35(14):2281-2288.
16. Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano T, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, Takahashi Y. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. *Immunity.* 2021 Aug 10;54(8):1841-1852.e4.

17. 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.* 2021 May 18:11:646467.
18. 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 VM, 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 Jan 13;95(7):e02455-20.
19. 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⁺ T-cell induction under anti-retroviral therapy augments anti-virus efficacy of CD8⁺ cells in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Sci Rep.* 2020 Jul 9;10(1):11394.
20. Ishii H, Terahara K, Nomura T, Takeda A, Okazaki M, Yamamoto H, Tokusumi T, Shu T, Matano T. A Novel Immunogen Selectively Eliciting CD8⁺ T Cells but Not CD4⁺ T Cells Targeting Immunodeficiency Virus Antigens. *J Virol.* 2020 Mar 31;94(8):e01876-19.

研究分担者

三浦智行

1. Matsuura K, Yamaura M, Sakawaki H, Himeno A, Pisil Y, Kobayakawa T, Tsuji K, Tamamura H, Matsushita S, Miura T. Sensitivity to a CD4 mimic of a consensus clone of monkey-adapted CCR5-tropic SHIV-MK38C. *Virology*, 2023, 578:171-179.
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.* 2021, 95:e01718-20.

保富康宏

1. Urano E, Ueda K, Higuchi Furukawa M, Okamura T, Tanaka Y, Yasutomi Y. Establishment of a Cynomolgus Macaque Model of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Infection by Direct Inoculation of Adult T-Cell Leukemia Patient-Derived Cell Lines for HTLV-1 Infection. *J Virol.* 2022, 96(22):e0133922.
2. 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, 6(1):124.
3. 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, 118(43):e2104847118.

山本拓也

1. Akahata W, Sekida T, Nogimori T, Ode H, Tamura T, Kono K, Kazami Y, Washizaki A, Masuta Y, Suzuki R, Matsuda K, Komori M, Morey AL, Ishimoto K, Nakata M, Hasunuma T, Fukuhara T, Iwatani Y, Yamamoto T, Smith JF, Sato N. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 self-amplifying RNA vaccine expressing an anchored RBD: A randomized, observer-blind phase 1 study. *Cell Rep Med*, 2023, 4(8):101134.
2. Komori M, Nogimori T, Morey AL, Sekida T, Ishimoto K, Hassett MR, Masuta Y, Ode H, Tamura T, Suzuki R, Alexander J, Kido Y, Matsuda K, Fukuhara T, Iwatani Y, Yamamoto T, Smith JF, Akahata W. saRNA vaccine expressing membrane-anchored RBD elicits broad and durable immunity against SARS-CoV-2 variants of concern. *Nat Commun*, 2023, 14(1):2810.
3. Takahama S, Ishige K, Nogimori T, Yasutomi Y, Appay V, Yamamoto T. Model for predicting age-dependent safety and immunomodulatory effects of STING ligands in non-human primates. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2022, 28:99-115.
4. Nogimori T, Moriishi E, Ikeda M, Takahama S, Yamamoto T. OMIP 075: A 22-color panel for the measurement of antigen-specific T-cell responses in human and nonhuman primates. *Cytometry A*, 2021, 99(9):884-887.

7. 評価委員会のコメントに対する取り組み

コメントの抜粋： . . . 一方で、ワクチンの安全性試験やその先の臨床試験の実施に向けたプランが明らかでない点が懸念されます。本研究の終了時点において非臨床POC の取得やその先にある臨床試験の実施が可能となるような研究成果を期待します。

コメントに対する取組み： 本研究では期間中に、治療ワクチンの有効性を検証することによる非臨床POC取得を目的としています。研究期間終了後、その成果をもとに、ご指摘のとおり、臨床試験進展に向け、安全性試験等の取組みが必要となると考えています。計画に含まれているIAVIとの連携や、ガーナとの連携による臨床試験基盤整備等においても、ご指摘の点を考慮するようにします。

研究課題：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：24HB1001

研究代表者：四本 美保子（東京医科大学臨床検査医学分野 准教授）

研究分担者：白阪 琢磨（エイズ予防財団 理事）、大北 全俊（滋賀医科大学医学部医療文化学講座 教授）、貞升 健志（東京都健康安全研究センター微生物部 部長）、平賀 紀行（九州大学大学院医学研究院泌尿器科分野 共同研究員）、岩橋 恒太（特定非営利活動法人 akta 理事長）、山内 哲也（社会福祉法人武蔵野会リアン文京 総合施設長）、西浦 博（京都大学大学院医学研究科 教授）

1. 研究概要

わが国におけるエイズ対策は「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いる。国内外のエイズを取り巻く状況の変化に対応するためにエイズ予防指針は約5年間ごとに改正されており、近く改正が行われる予定である。エイズ予防指針は重要であるにもかかわらず今まであまり広く知られてこなかった。そこで厚生労働省の指示に基づいて指針解説書を作成して新エイズ予防指針の存在の周知を計る。また、エイズ予防指針に基づく施策の効果を評価することはその後の施策の方向性を検討するため重要なことである。それぞれの研究班がモニタリング機能を持つがその結果は一元的には把握されてこなかった。そこで、他の研究班による研究関連施策のモニタリングデータ提供も依頼し、新エイズ予防指針に基づいたHIV陽性者を取り巻く課題等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う。コミュニティ主導モニタリングを試行する。

2. 研究目的

[研究1] エイズ予防指針の国民理解および施策の効果のモニタリングに関する研究(研究分担者:白阪琢磨) エイズ終結を2030年までに成し遂げるというUNAIDS(国連合同エイズ計画)の目標設定をわが国でも達成すべく、エイズ予防財団と日本エイズ学会を核にプロジェクト“Zero transmission in Japan by 2030”を立ち上げ、情報提供や啓発を進める。あわせて新予防指針を解説する冊子を作成し理解を促進することを目的とする。

[研究2] HIV感染症に対する偏見・差別に関する研究(研究分担者:大北全俊) 日本のHIV感染症対策を阻害すると考えられる偏見・差別に関する事項について、モニ

タリング指標や調査方法について確立する。上記モニタリングのパイロット的調査として、陽性者の医療・介護アクセスの障害となりうる事項に関する調査を実施し、有効な対策を検討する。

[研究3] 都内におけるHIV・性感染症検査に関する研究(研究分担者:貞升健志) 都内におけるHIV感染症・性感染症無料検診でアンケート調査等を通じて、都内における無料匿名の性感染症検査の潜在的な検査能力(キャパシティ)や受検者層の検査の主目的の動向等を把握することを目的とする。

[研究4] HIV陽性者の集中する地方自治体におけるHIV対策の横断的モニタリングと施策推進に関する研究(研究分担者:平賀紀行) 都道府県等の実施する施策について、各地域での発生動向、現状施策を横断的にモニタリングのうえ、各地域で取り組む効果的な施策等を各自治体間や関連団体等で共有しエイズ対策の推進を図ることを目的とする。

[研究5] コミュニティにおける予防指針の反映の評価および啓発に関する研究(研究分担者:岩橋恒太) 新エイズ予防指針がコミュニティにおいて認知されているか、また施策へのコミュニティからの評価方法を探り、UNAIDSが重要性を掲げているcommunity-ledモニタリング(コミュニティ主導モニタリング、CLM)を試行。

[研究6] HIV陽性者の介護において受け入れ課題と対策に関する研究(研究分担者:山内哲也) 介護福祉施設におけるHIV陽性者の受け入れが拒否されるケースが多い理由として、特に受入れ時の情報がHIV感染症に特化された管理視点になると支援者は負のイメージに囚われた情緒的な支援困難感を募らせ、合理的判断を難しくする傾向があることが先行研究で明らかになっている。U=Uのメッセージは愛情・性・結婚・家族という生活の文脈の中でHIV陽性者を理解する契機になると推測するため、

U=U を活用した介護分野での HIV 陽性者の受け入れ環境の推進を目的とする。

[研究 7] ケアカスケードの推定と対策評価に関する疫学研究（研究分担者：西浦博）

わが国でのいわゆる 95-95-95 や three zero に資する HIV 感染症の診断割合や未診断者数、およびその異質性の定量化を行い、また、実効再生産数や施策評価のための基盤的データを提供する。

3. 研究方法

[研究 1] 令和 6 年度は新エイズ予防指針について厚生労働省の指示に基づいて解説冊子を作成する。エイズ予防指針に沿って展開される啓発と情報提供のプロジェクトの効果モニタリングの一環として、国民および個別施策層の理解、予防行動意識と状況、未診断者等の推計値を明らかにするために令和 6 年度は既存報告等に基づきアンケート調査内容を検討、決定し、令和 7 年度は実施し、令和 8 年度は調査結果の解析を行う。

[研究 2] 令和 6 年度は 1. 偏見・差別に関するモニタリング指標の検討のため、国際的ポリシーの指標や国内の過去の関連調査研究についての文献調査を実施する。2. 医師対象の意識調査の研究デザインを検討、確定する。令和 7 年度は 1. 文献調査による知見に基づく陽性者・コミュニティ関係者、研究者などとのモニタリング指標に関する協議の実施。2. 調査の実施及びデータ解析・解釈。令和 8 年度は 1. モニタリング指標及び手法の検討と確立。2. 調査データの解析・解釈のうち論文などの形態にて公開。1 のモニタリング指標・手法との統合。

[研究 3] 令和 6 ~8 年度は新宿東口検査・相談室の受検者へのアンケート調査を行い受検者層の検査目的などについてまとめる。令和 6 年度は都内無料匿名検査所へのアンケート調査等を行い、都内無料匿名検査所の潜在的な検査能力（キャパシティ）などについてまとめる。

[研究 4] 令和 6 年度は西日本地区のそれぞれの政策担当者、当該地域の感染者等を支援する NGO 等関連団体関係者、当該地区医師会担当者と現在の発生動向、施策の現状、効果的取り組み等に関し面会のうえ意見交換し情報収集を行う。年度末までに当該地区の全体会議を行い、各地域の取組を共有する。令和 7 年度は同様に中日本地区、令和 8 年度は同様に東日本地区を対象とする。

[研究 5] 令和 6 年度は、コミュニティ、NGO、疫学、統計調査の専門家の協力のもと、諸外国のモデルを収集し

つつ、質問紙を設計する。令和 7 年度は、主に MSM コミュニティを中心にして質問紙調査を実施。啓発の計画を立てて、令和 8 年度は、質問紙調査の内容の解析・報告を行う。あわせて、コミュニティ対象の啓発を行う。

[研究 6] 令和 6~8 年度に①U=U のメッセージを入れた HIV/エイズの研修、事後アンケートで効果測定。令和 6 年度に②U=U の意味の探索。令和 7 年度は③介護従事者対象に U=U を知ることと受け入れ意識の関連調査。令和 8 年度に④啓発資材改定版の製作、配布。

[研究 7] 令和 6 年度は HIV 診断者割合の推定値の提供を図る。令和 6~8 年度は地域別および年齢群別の推定を取り組む。診断時の感染後経過時刻の分布に関する研究基盤を構築し、診断が遅延した者の数や割合を把握できるようになる。診断が遅れた者に関してはその年齢や地域の特徴などを把握し、診断の遅れの状況をモニタリングできるよう疫学的分析を充実させる。

研究班全体で最終年度に成果を集積し解析の後、最終的に次期改正へ向けた課題の整理と基礎資料の作成を行う予定である。

（倫理面への配慮）

調査研究等においては患者の個人情報の取り扱いには十分留意をし、「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。

4. 予想される成果

新エイズ予防指針に基づく HIV/エイズ領域における課題に対する各種施策の評価、進捗状況の把握、課題抽出を行う。抽出された課題とこれまでの事業、研究及び各種ガイドラインとの関連性の整理、及び課題の解決策の提案を行う。最終的にエイズ予防指針の次期改正へ向けた課題の整理と基礎資料の作成を行う。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

1 年目にモニタリング項目の検討を行う。本研究班にて行う研究については 2 年目にアンケート調査などのモニタリングを行い、3 年目にまとめる。他の研究班による研究関連施策のモニタリングデータ提供も依頼し把握した上で HIV 陽性者・コミュニティメンバーを含む会議で年度ごとにディスカッションを行う。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は学術的な研究結果を把握し、国際的な流れを把握した上で当たることが必要である。エイズ予防指針に基づく施策の評価は社会的意義が大きい。

6.これまでの関連研究発表等

3) 今後の発展性について

本研究班において施策の評価を行い、その結果を共有することによって今後の HIV/エイズに関する施策をどのように改善するとよいかの検討の材料になる。

研究代表者

四本美保子

1) Yotsumoto M, Kinai E, Watanabe H, Watanabe D, Shirasaka T: Latency to initiation of antiretroviral therapy in people living with HIV in Japan. J Infect Chemother. 29: 997-1000. 2023.

2) 四本美保子、大北全俊、柏崎正雄、貞升健志、高久陽介、日高庸晴、平賀紀行、白阪琢磨. エイズ予防指針改正に向けた検討. 日本エイズ学会、2023年、京都.

研究分担者

白阪琢磨

1) 白阪琢磨. HIV 感染症患者に対する医療体制の現状と展望. 公衆衛生. 87 (1) : 32-41. 2023.

大北全俊

1) 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: 3-15, 2022.

2) 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: 19-27. 2020.

貞升健志

1) Otani M, Shiino T, Hachiya A, Gatanaga H, Watanabe D, Minami R, Nishizawa M, Teshima T, Yoshida S, Ito T, Hayashida T, Koga M, Nagashima M, Sadamasu K, Kondo M, Kato S, Uno S, Taniguchi T, Igari H, Samukawa S, Nakajima H, Yoshino Y, Horiba M, Moro H, Watanabe T, Imahashi M, Yokomaku Y, Mori H, Fujii T, Takada K, Nakamura A, Nakamura H, Tateyama M, Matsushita S, Yoshimura K, Sugiura W, Matano T, Kikuchi T; Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network.: Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and genetic clustering with late HIV diagnosis: a retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. J Int AIDS Soc. 2023 May;26(5):e26086. doi: 10.1002/jia2.26086.

2) 河上麻美代、山崎貴子、北村有里恵、浅倉弘幸、林 真輝、永野美由紀、根岸あかね、矢尾板 優、黒木絢士郎、磯貝まや、長谷川道弥、藤原卓士、鈴木 淳、三宅啓文、長島真美、貞升健志. 東京都の HIV 検査における HIV-1 陽性の WB 法判定保留例または陰性例を用いた HIV-1/2 抗体確認検査法の有用性の検討. 東京健安研セ年報, 73: 59-63, 2022

平賀紀行

- 1) 平賀紀行、白阪琢磨、四本美保子、鬼一衣里、原岡正志、小野誠之. エイズ予防指針の提唱する検査・相談体制下で現在認められている課題についての検討. 日本性感染症学会、2022年、北九州.

岩橋恒太

1) Wang, Yijing, Junko Tanuma, Jinghua Li, Kota Iwahashi, Liping Peng, Chun Chen, Yuantao Hao, and Stuart Gilmour. Elimination of HIV Transmission in Japanese MSM with Combination Interventions. *The Lancet Regional Health. Western Pacific* 2022; 23 (June): 100467.

2) 岩橋恒太. MSM のエイズ対策における、コミュニティヘルスワーカーの役割と課題の検討：ヨーロッパにおける大規模調査 ECHOES の紹介から. 日本エイズ学会誌. 23:107-112. 2021.

西浦博

1) Nishiura H, Fujiwara S, Imamura A, Shirasaka T. HIV incidence before and during the COVID-19 pandemic in Japan. *Math Biosci Eng*. 21(4):4874-4885, 2024.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 高齢化進展による HIV 感染者の影響はこれから大きくなると考えられることから、重要な視点であると思います。
- 2) 2024 年中に改正が予想される新予防指針の制定を受けた研究になる。HIV/エイズ対策の現状に幅広く目配りされていると考えられる。指針改正後のフォローアップは重要であり、現状を踏まえた新たな課題の把握が期待できる。⇒ありがとうございます。公正に進めるように努力いたします。
- 3) エイズ予防指針は、我が国のエイズ政策の基本をなすものでありながら、社会的にはその存在があまり知られることなく 4 回の改正作業が進められてきた感がある。新指針のもとでの研究は、予防指針の存在の周知を踏まえ、施策内容の理解を深めることに貢献できるかたちで進めてほしい。指針解説書の作成は重要なと思われるが、分かりやすく、研究者でなくとも理解できるものを目指してほしい。予防指針の解説冊子はどの様なものを想定しているのか。内容によっては需要は少ないと考えられる。⇒ポイントを押さえた解説書を作成するようにいたします。
- 4) 研究 3 のところで、「曝露前予防時代を迎えた」と書いているが、本当にそうなのか。曝露前予防はコンビネーション予防策を遂行する中での、新たな有力なツールではあるが、感染リスクに曝されている人たちへの追加的手段であることを踏まえる必要があるのではないか。⇒ご指摘のとおりです。他のツールにも着目して進めます。
- 5) UNAIDS はごく最近、2030 年以降のエイズ対策の持続可能性を目指す「入門書」を発表し、パラダイム変革の必要性を強調している。こうした動きも踏まえておく必要があると思う。⇒国際的な流れも意識して進めていきます。
- 6) アンケート調査、文献調査が多く、これまで研究してきたものと同様のテーマが多い。結果の予想がつく様な研究が多く、新たに調査を開始する意義は少ない様に思われる。⇒予防指針改正以降にアンケート調査を開始し、2024 年以降の結果を得るため意義はあると考えます。
- 7) 地域別の HIV 診断者割合を推定することが予防対策に資するとは考えがたい、むしろ Late Presenter の割合が減少しない要因を分析するべきである。診断についても、現状で問題になる程の「診断傾向」は存在しないと判断する。⇒Late Presenter の割合が減少しない要因について分析を行います。

研究課題：HIV 感染症の外来診療の提供体制の改善のための研究

課題番号：24HB1002

研究代表者：内藤 俊夫（順天堂大学大学院医学研究科・教授）

研究分担者：坂本 真樹（電気通信大学・大学院情報理工学研究科情報学専攻・教授）、大塚 文男（岡山大学・学術研究院医歯薬学域・教授）、上原 由紀（藤田医科大学・医学部・感染症科・臨床教授）、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）、塙田 訓久（埼玉医科大学総合医療センター・感染症科・感染制御科・教授）、森 博威（順天堂大学・大学院医学研究科・准教授）、鈴木 麻衣（順天堂大学・医学部・准教授）

1. 研究概要

本邦では HIV 感染症が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での「早期診断」や「慢性期の管理」は適切に行われていない。地域密着の医療施設の外来も 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・看護師・薬剤師（一般医療従事者）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。情報通信技術（ICT）や人工知能（AI）を用いた革新的で効率的な教育手法の導入が強く求められている。このため本研究として下記を行う。

①ビッグデータによる早期診断・長期管理の基盤データ整備、②HIV 陽性者の診療を阻む要因調査、③患者の主観表現による AI 診療サポートシステム、④AI 搭載咽頭画像カメラによる HIV 感染症診断、⑤一般医療従事者向け性感染症啓発アプリの開発、⑥Yahoo の検索数による HIV 感染症意識調査、⑦HIV 感染者へのワクチン接種状況の調査と接種の推進、⑧早期発見のため電子カルテアラートシステム、⑨LINE で問題を配信する教育システム、⑩VR を用いた HIV 感染症教育

2. 研究目的

本研究では、NDB やアプリ、Yahoo 検索履歴などにより得られたビッグデータを解析し、早期診断や慢性期の外来管理のために一般医療従事者が注力すべき点を明らかにする。アプリ、LINE では幅広い年代・地域の「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に、それぞれの地域の医療体制を改善し連携を構築することができる。さらに、VR による教育で HIV 感染症診療を的確に学習することや、新規の AI 医療機器・アラートシステムを用いることにより、HIV 感染者の早期発見につながる。その結果、2 次感染の予防と治療費の削減に寄与することができる。同時に、一般医療従事者を対象とし VR や LINE を用い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い、HIV 感染者の外来での慢性期管理体制を改善する。

3. 研究方法

我々はナショナルデータベース（NDB）や MDV により抽出した本邦のほぼ全ての HIV 感染者（28,089 名）のデータについて、併存症や抗 HIV 薬以外の投薬状況などを詳細に解析し基盤資料を作成した（Naito T, *HIV Med* 2022, Naito T, *Sci Rep* 2022, Wang X, *J Infect Chemother* 2022）。この中で、HIV 感染者の高年齢化に伴い、81.5%が少なくとも一つの慢性併存症を有し、併存症の数は年齢が増えるごとに増加していた。これらの結果から、併存症を伴う感染者に一般診療医が安全に使用できる薬剤選択の指標が必要である。このため、特に近年話題の 2 剤療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。本解析の結果は一般診療医の治療選択の基盤データとなる。

HIV 感染者の初診時の症状や身体所見結果を機械学習し、早期発見のための AI 診断システムを開発する。研究分担者の坂本は、心身の苦痛についての患者の主観表現を収集し、主観表現を AI 技術により数値化、データ解析を行い報告している。HIV 感染患者に焦点を当てた研究は新規の取り組みとなるが、患者の主観表現を一貫して重視した研究により心身の苦痛への意識の向上、ICT や AI を活用したシステム、電子カルテへの主観表現入力モジュール導入の促進を図ることができる。

咽頭後壁の滲胞性変化等の特徴を専用カメラで観察し、AI 解析によりインフルエンザの診断を行うことが可能となった。HIV 感染者では HIV 咽頭炎や梅毒、クラミジア、淋菌による咽頭炎を合併する頻度が高いが、十分な先行研究が存在しない。本研究では AI を搭載した咽頭カメラ（nodoca、医療機器承認済）を使用し HIV 患者の咽頭撮影を行う。得られた画像データから咽頭弓、扁桃、咽頭後壁の腫脹、発赤、リンパ濾胞の観察を行い、機械学習を用いてスコアリング及びグレーピング等で HIV 感染症の咽頭画像の特徴を探索的に解析する。

HIV 感染者に対する肺炎球菌、帯状疱疹、B 型肝炎ワクチン等の接種は外来診療において重要である。しかし、

本邦ではその接種状況のデータが存在せず、早急に調査が必要である。我々は令和5年7月に「HIV感染者のためのワクチンガイドライン（日本エイズ学会）」を作成し、ワクチン接種の推奨を開始した。COVID-19ワクチンのチャットボットを運用した経験を活かし（Kobayashi T, *BMJ Glob Health* 2023）、アプリやチャットボットがワクチン接種率向上できるか研究を行う。

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（Naito T, *J Infect Chemother* 2021）。本システムによる早期診断への効果についてデータの蓄積・解析を実施し、システムの改良を行ったうえで、一般病院への普及を行う。

我々は地域や大学を超えて日本全国を対象に教育を行うため、携帯情報端末のLINE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2,000名以上が登録しており、20～30歳代を中心に幅広い年齢層が参加している。一般医療従事者にHIV感染症の教育を行うと同時に「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は何か」「どのような時にHIV感染が見逃されているか」等を解析する。また、ChatGPTを活用した解説を行い、その教育効果も測定する。

（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している。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。

4. 予想される成果

NDBやiPhoneアプリ、LINEから得られた解析結果を、教育コンテンツとして活用し最新のHIV感染症知識を定期的に供給する。また、知識不足な部分やHIV診療が敬遠される理由を明らかにする。さらにAIによる診断支援や電子カルテアラートシステムを研究、普及させ、VR教育も実施して一般医療従事者のHIV外来診療をサポートする体制を構築する。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

iPhoneのアプリにより、本邦のリアルワールドの性的

活動や性感染症の検査状況が明らかになった。また、アプリによる行動変容が可能な集団が明確になった。反面、30歳未満や50歳以上、男性での検査実施経験が低いため、これらの対象者を重点的に啓発する必要がある。

LINEを用いた感染症教育システムを従来の教育方法と比較・解析し、ChatGPTの教育における有用性も含め英文論文を報告予定である。本結果による教育・啓発の方法を、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

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した。本研究はCOVID-19のみならず今後のパンデミックや大規模災害時の対応の指標となり、医療政策に役立つ。

HIV感染者の初診時の症状や身体所見結果を機械学習し、早期発見のためのAI診断システムを東京電機通信大学のAI専門家チームと共同で開発する。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。

3) 今後の発展性について

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。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。今後は継続率や学習効果を上げるようプログラムの改善を行う。また、英語のアプリを作成し、タイ、ベトナム、フランスにおいて国際共同研究の元、データの収集、解析を行い日本での結果と比較する。

VRを利用し、総合診療医/プライマリケア医がHIV感染者への初期対応を体験できるシステムを構築した。「悪いニュースを伝える方法」を学び、医師側と患者側双方の立場を体験することで診療に参画する医師の補助したい。

地域の医療機関の参画には遠隔教育も大切になる。HIV感染症の診断においては、「悪いニュースの伝え方」などにおいて、臨場感のある教育が必要である。また、肺炎、腸炎、髄膜炎等の多彩な疾患に対して、シミュレーターやVRを活用して、HIV患者の問診・身体診察のポイントから告知の方法までを学べる実践的な教育プログラムを作成する。患者の目線により「悪いニュースの伝え方」を学ぶ機会となる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

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-medication 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.

坂本 真樹

1. Koichi Yamagata, Jinhwan Kwon, Takuya Kawashima, Wataru Shimoda, Maki Sakamoto: Computer Vision System for Expressing Texture Using Sound-Symbolic Words, *Frontiers in Psychology*, 12(654779),1-11. (2021)

大塚 文男

1. Naomi Matsumoto, Hideharu Hagiya, Masanori Nakayama, Masanori Furukawa, Toshiharu Mitsuhashi, Soshi Takao, Fumio Otsuka and Takashi Yorifuji: Examining the association between vaccine reactogenicity and antibody titer dynamics after the third dose of BNT162b2 vaccine using a mixed-effects model. *J. Infect. Chem.* 29(1): 39-42, 2023.

上原 由紀

1. Shinohara K, Uehara Y, Teruya K, Sasaki T, Baba T, Nakaminami H, Kananizadeh P, Morimoto Y, Kikuchi Y, Oka S. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ΨUSA300 among Japanese people with HIV, resulted from stepwise mutations in 2010s. *Sci Rep.* 23;13(1):8322, 2023.

遠藤 知之

1. Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, Imahashi M, Minami R, Koga M, Samukawa S, Watanabe D, Fujii T, Tateyama M, Nakamura H, Matsushita S, Yoshino Y, Endo T, Horiba M, Taniguchi T, Moro H, Igari H, Yoshida S, Teshima T, Nakajima H, Nishizawa M, Yokomaku Y, Iwatani Y, Hachiya A, Kato S, Hasegawa N, Yoshimura K, Sugiura W, Kikuchi T. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harboring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicenter retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 78: 2859-2868, 2023

塚田 謙久

1. Kaiho Hirata, Koji Watanabe, Takeshi Sasaki, Takashi Yoshimasu, Akihiko Shimomura, Naokatsu Ando, Yasuaki Yanagawa, Daisuke Mizushima, Katsuji Teruya, Yoshimi Kikuchi, Shinichi Oka, Kunihisa Tsukada. Unmasking latent extrapulmonary tuberculosis with newly diagnosed HIV-1 infection in a COVID-19 patient with prolonged fever. *Oxf Med Case Reports.* 2022 Jul 26;2022(7):omac079. doi: 10.1093/omer/omac079.eCollection 2022 Jul.

森 博威

1. Kanazawa A, Yan Y, Yuda M, Fukui N, Saita M, Mori H, Naito T. Risk factors for progressing to severe COVID-19 among people living with HIV in Japan: A hospital claims database study. *J Infect Chemother.*

鈴木 麻衣

1. Suzuki M, Yamanaka K, Fukushima S, Ogawa M, Nagaiwa Y, Naito T. A Mobile Medication Support App and Its Impact on People Living With HIV: 12-Week User Experience and Medication Compliance Pilot Study. JMIR Form Res. 2023 Jun 22;7:e43527. doi: 10.2196/43527. PMID: 37021843; PMCID: PMC10337445.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

1) 他の研究班の成果も活用しつつ、拠点病院体制の次に向けた方向性を示してほしい。

承知いたしました。特に拠点病院で集中して行うべきことと、その他の医療施設で非専任医が担える部分を検討します。

2) 医学生に対する教育・評価についても効率的な手法を考案して貰いたい。

現在、医学生向けに LINE で 1 日 1 回の感染症に関する問題を配布するシステムを運用しています。また、学生の関心が高い Instagram や TikTok を用いた教育も検討します。これらの閲覧データや返答から得られた結果を解析し、今後、医学部生やその他の学生に対して行うべき介入を示します。

3) 民間クリニックへのアプローチが、教育以外あまり見えてこない。

HIV 陽性患者の構成、ワクチンの接種状況などに対するアンケート研究を 2024 年 8 月から複数の民間クリニックにおいて、実施予定です。この結果を元に、拠点病院、一般病院、民間クリニックにおけるそれぞれの問題を明確とし、診療体制の改善に繋げます。

4) 総合内科医による診療をどう組み合わせたいのか、目指す展望や未来予想図が見えてこない。

HIV 感染者の初診時の症状や身体所見結果を機械学習し、早期発見のための AI 診断システムを東京電機通信大学の AI 専門家チームと共同で開発する計画です。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ます。

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、本研究はアジアからの発信として有用なものです。特に感染者の高年齢化については世界的にも注目が高く、本邦初のビックデータ研究は重要であります。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予定です。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ます。

5) 地域医療体制とビックデータの関係が今ひとつピンとこない。

本研究では、NDB やアプリ、Yahoo 検索履歴などにより得られたビックデータを解析し、早期診断や慢性期の外来管理のために一般医療従事者が注力すべき点を明らかにします。アプリ、LINE では幅広い年代・地域の「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に、それぞれの地域の医療体制を改善し連携を構築することが可能です。

6) 普段はクリニック、合併症は拠点病院という地域医療体制の構築も重要である。

一般医療従事者を対象とし VR や LINE を用い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い、HIV 感染者の外来での慢性期管理体制を改善します。また、一般外来を担当する看護師や薬局の薬剤師においても、重要な教育を実施させていただきます。

7) 医療従事者における HIV への忌避感に対しても、触れてみるのもよいと思う。

ご指摘の通り、大変興味深い研究対象だと考えます。特に、拠点病院以外での診療においての障壁となる要素であり、アプリや LINE などを用いたアンケート研究やチャットボットを用いた行動変容の研究を検討いたします。

研究課題：ブロック拠点病院のない四国地域の中核拠点病院の機能評価と介護療養体制整備

課題番号：24HB1003

研究代表者：末盛 浩一郎（愛媛大学医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学 准教授）

研究分担者：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 教授）、山之内 純（愛媛大学医学部附属病院 中央診療施設輸血・細胞治療部 准教授）、木原 久文（愛媛大学医学系研究科 疫学・公衆衛生学 助教）、武内 世生（高知大学医学部附属病院 総合診療部 准教授）、内田 俊平（香川大学医学部附属病院 血液内科 助教）、尾崎 修治（徳島県立中央病院 血液内科 医療局長）、三木 浩和（徳島大学医学部附属病院 血液内科 講師）、乗松 真大（愛媛大学医学部附属病院 薬剤部 副部長）、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）、池田 聖（愛媛大学医学部附属病院 診療支援部 社会福祉士）

1. 研究概要

ブロック拠点病院がない四国地区においても患者は多く、当院でも累計 220 名以上の患者を治療している。四国地区では近年、HIV・エイズ患者は増加の一途である。中核拠点病院に患者が集中する中、他の拠点病院においても診療・連携が求められるが、診療未経験および対応が困難な状況が四国では特に著しい。かつ四国は高齢化率が 33% をを超え、都市部に比べ中～高齢の患者が多く、中年者であっても合併症により日常生活に差障をきたし自宅以外での長期療養が必要な例もある。当院も長期療養患者の対応は、他の施設への紹介・受け入れを個々に行うが、連携先施設の受け入れに苦慮しているのが実情である。さらに治療以外に家族対応・就業面・金銭面など社会的な対応を迫られることも多い。

これらを踏まえ、令和 6 年度は先行研究（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～（21HB1007））を発展させるため、新たに中核拠点病院である徳島大学病院を加え、四国全ての中核拠点病院間で連携し、介護・福祉施設での患者の「高齢化」・「長期療養」・「在宅」の具体的課題を取り組む。各県庁の各健康増進・対策課や患者団体とも密に連携を図り、研究基盤を確立し本研究を実施する。令和 7 年度は研究遂行の中で、現場における様々な問題点を描出し、具体的な改善に努め本研究基盤の充実を図る。令和 8 年度は前年度までの「新たな情報・経験」を四国全体で共有し、診療・連携の改善と共に、「本研究で得られた新たな課題」として取り組み発展させていく。また全国にも情報を発信し、診療モデルとして、国内全体の HIV 診療・連携の発展（患者の高齢化問題を含む）に貢献する。

2. 研究目的

今回の研究では、四国地域の中核拠点病院の機能評価に加え、高齢者施設・福祉施設での介護も重点とし整備・発

展させる計画である。各県の研究分担者と連携し、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・発展に努めることを、主たる目的としたい。

3. 研究方法

【分担研究 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

【分担研究 2】 高齢者・福祉療養施設における研修会の開催、出張研修、意見交換

【分担研究 3】 地域で実践的なポケット版小冊子の作製

【分担研究 4】 在宅介護職員の実施研修

【分担研究 5】 拠点病院・高齢者施設・福祉施設における HIV 診療や受け入れの実態調査

本研究の遂行において愛媛県保健医療対策協議会（会長：村上博県医師会長）、愛媛県および四国の各県県庁の各健康増進・対策課、NGO 団体 HaaT えひめ（代表：新山賢）および国立国際医療研究センター照屋勝治先生には、一連の研究に関して、相談、意見聴取に参加頂く。

（倫理面への配慮）

研究班全体における倫理面への配慮としては、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）を遵守し研究を進める。現状としては、基本となるデータは個人情報を含むものではなく、倫理的に問題は生じないと考える。また、必要な場合は当大学の倫理委員会での承認を得ることとする。

4. 予想される成果

ブロック拠点病院のない四国地域において、県内の個々のエイズ拠点病院や慢性期を担当する高齢者施設や福祉施設が十分に機能していない地区に、本研究により HIV 診療の充実や均てん化および各医療機関の連携が促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

【分担研究1】令和6年度は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。令和7、8年度はHIV診療ネットワーク会議や講演会、研修会、症例検討会を継続し、各拠点病院からの情報集をもとに研修教材の充実や具体的な診療マニュアルを編集・作製する。

【分担研究2】令和6年度は各県の行政の協力のもと高齢者・福祉療養施設から現場の福祉・介護担当者に対し研修会開催および出張研修を行い、意見交換を行う。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）、や最新の知見（治療が良好なら感染しない：U=U、治療法の発展：2剤療法や注射剤、など）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。令和7、8年度は研修会開催、出張研修を継続し、得られたアンケート結果から、理解度・感想・意見を確認し介護用の小冊子【分担研究3】にも反映させる。

【分担研究3】令和6年度は四国地方で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（18×10cm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。令和7、8年度は最新のHIVの診断・治療の情報を内容に折り込みつつ、かつ【分担研究2】での結果をもとに小冊子の改訂を図る。

【分担研究4】令和6年度は高齢化しつつある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1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。令和7、8年度は実施研修を継続し、研修者の意見を反映し改正する。さらに、四国の各県の中核拠点病院にても実施研修実施を拡大していく。

【分担研究5】令和6年度は四国地区における全ての医療機関・施設での円滑な患者受け入れ体制の構築を目的と

し、拠点病院・高齢者施設・福祉施設におけるHIV診療や受け入れの実態調査のためアンケート調査を計画する。先行研究の知見・アンケート調査結果、四国各地域での経験から問題点を効果的に抽出できるようアンケート内容を策定する。令和7、8年度はアンケート調査を実行・回収し、十分な分析を行った上、四国各地域に結果を還元し、かつ全国にも情報を発信する。さらに、厚生労働省の健康局結核感染症課から当大学に提案いただいた、受け入れに難渋する例の検討等を踏まえた長期療養体制構築事業として、①長期療養体制会議（介護現場が主体）②政策を行うエイズ対策推進会議（行政が主体）の2つの会議を整備・発展させる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

- (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、さらに高齢者施設・福祉施設まで含めて充実を図ることで、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実例として十分に期待される。
- (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。
- (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に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。
- (7)介護療法施設・福祉施設に更に焦点を当てることで高齢HIV患者の療養・終活における問題点を抽出できる。

3) 今後の発展性について

本研究の特色及び独創的な点は、(1)拠点病院から高齢者施設に至るまで幅広く診療体制の充実・発展を図ること、(2)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・発展が図れること、である。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

末盛 浩一郎

- 1) 加藤潤一、越智俊元、末盛浩一郎、乗松真大、小西達也、名部彰悟、丸田雅樹、山之内純、高田清式、竹中克斗.
ART 後に化学療法を併用し寛解維持している HIV 関連リンパ増殖性疾患. 日本エイズ学会、2023 年、京都.
- 2) 末盛浩一郎, 谷口裕美, 本園薰, 高田清式, 竹中克斗. HIV 感染治療者における BNT162b2 ワクチン接種後の抗体価の評価. 日本エイズ学会、2022 年、静岡.
- 3) 末盛浩一郎, 田中景子, 石川朋子, 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介した比較検討. 日本エイズ学会誌, 23(1):26-32, 2021
- 4) 石川朋子, 末盛浩一郎, 小野恵子, 滝本麻衣, 若松綾, 中尾綾, 乗松真大, 木村博史, 井門敬子, 高田清式, 安川正貴 : 愛媛県におけるエイズ診療地域連携を目指した研修会の評価—アンケート調査による研修会有用性の検討と MSW の役割—. 日本エイズ学会誌, 20(2):155-159, 2018

研究分担者

高田 清式

- 1) Otani M, Shiino T, Hachiya A, Gatanaga H, Watanabe D, Minami R, Nishizawa M, Teshima T, Yoshida S, Ito T, Hayashida T, Koga M, Nagashima M, Sadamasu K, Kondo M, Kato S, Uno S, Taniguchi T, Igari H, Samukawa S, Nakajima H, Yoshino Y, Horiba M, Moro H, Watanabe T, Imahashi M, Yokomaku Y, Mori H, Fujii T, Takada K, Nakamura A, Nakamura H, Tateyama M, Matsushita S, Yoshimura K, Sugiura W, Matano T, Kikuchi T; Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network : Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and genetic clustering with late HIV diagnosis: a retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. J Int AIDS Soc. 26(5):e26086. 2023

山之内 純

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

木原 久文

- 1) 木原久文, 中尾綾, 井麻子, 西田拓洋, 徳井恵美, 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, 佐藤譲, 今滝修, 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 関連神経認知障害に関する研究・続報. 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会, 京都, 2023.

武内 世生

- 1) 中村美保, 前田英武, 岡崎雅史, 西田拓洋, 朝霧正, 四國友里, 北村優衣, 高田清式, 武内世生 : 高知県内医療機関における HIV 陽性者受け入れ時の問題点と解決への取り組み. 日本エイズ学会誌, 25 : 106-111, 2023

尾崎 修治

- 1) 高原由実子, 三木浩和, 中村信元, 中村昌史, 住谷龍平, 大浦雅博, 曽我部公子, 高橋真美子, 丸橋朋子, 原田武志, 藤井志朗, 安倍正博, 岡本秀樹, 岡田直人, 矢野由美子, 高橋真理, 青田桂子, 尾崎修治: HIV 感染症および後天性免疫不全症候群患者の臨床的特徴と今後の課題. 四国医学雑誌 78(1,2) : 2022

三木 浩和

- 1) 高原由実子,三木浩和,中村信元,中村昌史,住谷龍平,大浦雅博,曾我部公子,高橋真美子,丸橋朋子,原田武志,藤井志朗,安倍正博,岡本秀樹,岡田直人,矢野由美子,高橋真理,青田桂子,尾崎修治:HIV 感染症および後天性免疫不全症候群患者の臨床的特徴と今後の課題. 四国医学雑誌 78(1,2) : 2022

乗松 真大

- 1) 乗松真大、井門敬子、松本卓也、本園薰、末盛浩一郎、飛鷹範明、田中守、高田清式. 抗 HIV 薬ラルテグラビルが原因で Grade3 の血圧上昇をきたした 1 症例. 日本エイズ学会、2020 年、WEB 開催.

若松 綾

- 1) 中尾綾、レイシー清美、若松綾、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睡眠に関する検討 第 2 報. 日本エイズ学会、2023 年、京都.

中村 美保

- 1) 中村美保,前田英武,岡崎雅史,西田拓洋,朝霧正,四國友里,北村優衣,高田清式,武内世生:高知県内医療機関における HIV 陽性者受け入れ時の問題点と解決への取り組み. 日本エイズ学会誌,25 : 106-111,2023
- 2) 中村美保,岡崎雅史,西田拓洋,高橋武史,朝霧正,宮崎詩織,武内あか里,高田清式,武内世生:HIV 陽性者のワクチン接種状況調査. 日本エイズ学会誌, 25:99-105,2023
- 3) 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

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) Local な診療ネットワークに追加して行政や福祉などの連携、地域包括ケアにおける位置づけなど検討して欲しい
→近い将来、高齢化した HIV 患者や ADL が低下した AIDS 患者が福祉・療養へ移行することが予想されるため、病院間の連携だけでなく、行政・福祉との連携強化が必須と考えます。四国地域においては HIV 患者が中核拠点病院に集中しているため、各地域での患者状況の把握および本研究を通して課題を抽出し、行政や福祉との連携の材料とします。
- 2) 四国地域全体の HIV 感染症診療・介護をそのような形にすべきか、将来を見据えた結論を出して欲しい。例えばブロック拠点病院を新設することを目的とするならば、感染者数および動向を踏まえた将来予測、患者の捕捉率、病院の設立形態、収支予測などのデータが必要となってくる
→中核拠点病院と行政との関係性は各県で異なっており、本件における政策においては各県の特徴が出てくると思われます。しかしながら、ご指摘頂いた感染者数および動向を踏まえた将来予測、患者の捕捉率、収支予測について四国 4 県の共通した課題であり、まずは各地域の患者数とその動向および療養・福祉施設への移行率など十分に把握し、課題を抽出した上で行政と情報共有し、問題解決に取り組みます。
- 3) 「四国地域では近年、HIV・エイズ患者は増加の一途である」との記載があるが、エイズ発生動向年報からそうは見えない
→ご指摘の通り、エイズ発生動向年報（届け出）からは HIV・エイズ患者は近年、減少傾向です。しかしながら、愛媛県においてはコロナ禍頃より他県から帰郷されるなど、患者数は増加しております（2018 年: 106 人→2023 年: 128 人）。他県の状況においては正確な数字を現在、調査中であり明らかに致します。

研究課題 : 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および診療体制の整備と均てん化のための研究

課題番号 : 24HB1004

研究代表者 : 吉野 直人 (岩手医科大学 医学部 准教授)

研究分担者 : 杉浦 敦 (武藏野赤十字病院 産婦人科 医員)、田中 瑞恵 (国立国際医療研究センター 小児科 医員)、喜多 恒和 (奈良県総合医療センター 産婦人科 参事)、高野 政志 (防衛医科大学校 産科婦人科学講座 教授)、出口 雅士 (神戸大学 大学院医学研究科 特命教授)

1. 研究概要

厚生労働省エイズ動向委員会では感染経路として HIV 母子感染の件数が報告されているが、HIV 感染妊婦とその出生児（非感染）の発生動向は把握されていない。本研究は全国規模での HIV 感染妊婦とその児の発生動向調査を行い情報集積できる日本で唯一の研究である。また、HIV 感染妊婦とその出生児は少ない症例数で推移しているため、国内での解析には 1 件でも非常に貴重な情報となる。これまでの全国調査で HIV 感染妊婦は毎年数十例程度報告され、近年でも散発的に HIV 母子感染症例も報告されている。全国規模での周産期医療および長期予後の情報集積が不可欠である。さらに、稀少性であるが故に HIV 母子感染の詳細な認知度は低いと推測されるため、国民に対し母子感染に関する啓発活動を行い、医療従事者にも最新の関連情報を提供することは HIV 母子感染根絶に向けた第一歩となる。

後方視的な全国調査では出産後の女性や出生児の長期予後の検討は限界がある。日本での HIV 感染女性の出産後や HIV 感染児および非感染児の長期予後の情報は明らかに不足している。コホート調査を行うことで、HIV 感染女性およびその児の長期予後が明らかとなるだけでなく、わが国の現状に則した母子感染予防策の改定の一助になる。本研究で得られた情報は HIV 母子感染予防の基盤データになるとともに、ガイドライン・マニュアルの改訂や情報の普及に有機的に連携できる点が本研究班の特色である。また、臨床情報の集積のみならず国民に向けた性感染症や HIV 母子感染に関する啓発と連携させて活用している。本研究は HIV 母子感染根絶に向け、1) HIV 母子感染根絶のための方法を検討し対策の策定・提言をすること、2) HIV 感染妊婦およびその児の健康・発達を支援すること、3) HIV 母子感染根絶のために将来の HIV 感染妊婦を減らすことを目的とする。

2. 研究目的

本研究班は全国規模での HIV 感染妊婦とその児の発生動向調査を行い情報集積できる日本で唯一の研究である。

全国調査で得られた情報は HIV 母子感染予防の基盤データになり、ガイドライン・マニュアルの改訂や情報の普及に有機的に連携できる点が本研究班の特色である。また、臨床情報の集積のみならず国民（特に若者）に向けた性感染症や HIV 母子感染に関する啓発と連携させている点が特徴である。

本研究は将来の HIV 母子感染根絶に向け、1) HIV 母子感染根絶のための方法を検討し対策の策定・提言をすること、2) HIV 感染妊婦およびその児の健康・発達を支援すること、3) HIV 母子感染根絶のために将来の HIV 感染妊婦を減らすことを目的とする。

3. 研究方法

令和 6 年度

1) 産婦人科および小児科施設を対象とした全国一次調査（症例数および臨床背景調査）を郵送にて行う。対象施設数は、産婦人科病院が約 1,100 施設、産婦人科診療所が約 2,600 施設、小児科病院が約 2,200 施設である。2) 産婦人科一次調査での有症例施設に対して産婦人科二次調査を行う（例年 20 施設程度）。調査方法は web とする。3) 小児科一次調査での有症例施設に対して小児科二次調査を行う（例年 20 施設程度）。調査方法は web とする。それぞれの二次調査の臨床情報を統合しデータベースを構築し解析する。4) コホート調査は、医療者および患者（HIV 感染女性）に対して患者とその児の健康調査を行う。コホート調査参加の承諾を得られた施設を増やし規模を拡大していく。5) 全国調査を開始して 25 年超になり、これまでの全国調査結果を再確認し情報収集の効率化を図る。6) 啓発対象ごとに情報の内容や媒体を見直して啓発活動を実施し、その効果について評価を加え修正・最適化を行う。7) 分娩歴のあるカップルを対象に今後妊娠した際に希望する分娩方法を調査し妊婦のニーズを明らかにする。HIV 感染妊婦の経産分娩を実施した施設と帝王切開分娩のみ経験がある数施設で医療者へのインタビュー調査を行い、安全に経産分娩を行う上でマニュアルに記載する情報を調査する。

令和 7 年度

1) 全国調査およびコホート調査に関しては、令和 6 年度の研究内容を継続して行う。前年度調査で得られた結果を「HIV 母子感染全国調査研究報告書」としてまとめる。最新の HIV 母子感染に関する情報を医療機関や地方自治体に配布し、診療体制や医療行政の改善に寄与する。2) 令和 6 年度に得られた評価をもとに開発した啓発資材・方法を用いて啓発活動を実践する。3) 妊婦のニーズを呈示したうえで、HIV 感染妊婦経験施設の産科・小児科医師、助産師・看護師を対象に最新のガイドラインに対する賛否と医療従事者の経産分娩導入意向について評価する。令和 6 年の調査結果をもとに経産分娩マニュアルを作成する。

令和 8 年度

1) 全国調査およびコホート調査に関しては令和 7 年度の研究内容を継続して行う。これまでの調査結果から HIV 感染女性、感染児、非感染児に必要な支援を検討し立案する。HIV 感染者の出産や育児での注意点や対策についての資料の作成を検討し情報を提供する。2) 令和 7 年の啓発活動を評価し、最終的な啓発資材、方法、活動の基盤を具体化する。3) 令和 6~7 年度で得られた情報をもとに医療従事者と妊婦のリスクを上昇させることなく経産分娩を実施する方法についてガイドラインで提案(改訂が必要な項目のみの部分改訂)を行う。正しい理解に基づき医療従事者と母児の安全を担保し経産分娩出来る体制の普及に努める。

(倫理面への配慮)

本調査は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」及びヘルシンキ宣言を遵守して実施した。本調査の扱う課題は HIV 感染を中心に、その周産期・小児医療、社会医学との関わりであり、基本的に「倫理面への配慮」は欠くべからざるものであり、細心の注意をもって対処する。

4. 予想される成果

本研究により HIV 感染妊婦およびその児の詳細な臨床情報を把握できる。また、隔年調査ではなく毎年全国調査を行うことで、適時かつ適切な情報を収集できる。HIV 母子感染に関する臨床背景(飛び込み分娩の対応、妊娠中期・後期での HIV 検査実施率など)を全国規模で把握することは、HIV 母子感染予防のための基盤データとなる。その医療的・社会的・経済的重要性は高く HIV 母子感染予防のための厚生労働行政の施策等への活用が期待される。これら基盤データは母子感染根絶を目的とした診療ガイドラインを策定することができる。全国調査は四半世紀を超えて行われており、これまで蓄積されたデータから調査内

容を改めて検討することで政策的成果を高められる。

コホート調査により、母体の HIV 感染および妊娠中の抗ウイルス薬治療による児の短期的、長期的影響を出生児の感染の有無に関わらず把握が可能であり、そのデータを元に出生児に必要な支援を検討することができる。

現状の HIV 感染妊婦の帝王切開分娩取扱施設は維持しながらも経産分娩が実施可能な施設を整え、母子感染リスクを上昇させることなく患者の希望する分娩方法を選択できる状況を整えることができると期待される。

HIV など性感染症と妊娠に関する知識の啓発方法としての基盤ができることでより多くの対象者へ情報が伝わり、性感染症患者や HIV 感染妊婦の減少が期待される。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

1) 全国調査 : HIV 母子感染に関する一次調査は、全国継続的に実施されており、今後 3 年間での遂行に問題はない。一次調査では妊婦 HIV 検査率や症例数に加え、HIV 母子感染に関する質問をしている。適切な質問項目により日本国内の状況を把握できる全国調査を継続することで新たな課題を抽出することに有効である。産婦人科・小児科二次調査も継続的に実施されており、回答の web 化も定着しているため、本研究遂行に支障はない。さらに、過去 25 年超の全国調査結果を再確認し情報収集の効率化を図る。

2) コホート調査 : コホート調査は横断的研究とは異なり、HIV 感染女性および子どもの長期的動向が明らかとなるものである。コホート研究は症例数を増やすことで研究データの精度が上がることから参加施設を増やすことが急務であると考える。

3) 啓発 : 啓発を行うことだけを研究目的とはしない。啓発対象ごとに情報の内容や媒体を見直して啓発活動を実施し、その効果について評価を加え修正・最適化を行う。その評価をもとに開発した啓発資材・方法を用いて新たな啓発活動を実践する。研究遂行にあたり評価をいかに数値化できるかが重要になるため、この点を開発に重点をおく。

4) マニュアル・ガイドライン : 「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の第 10 版、「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン」の第 4 版への改訂は、世界での HIV 母子感染の予防対策に大きな変化がない限り部分的であると考えている。今までマニュアル・ガイドラインの改訂にあてていた労力を、経産分娩に関する調査や HIV 感染妊婦経産分娩マニュアルの新規作成に振り分けることで多面的な成果を残せると考えられる。

以上の内容の研究は、各年度および 3 年間の計画を完遂できる見通しである。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 感染妊婦やその児の発生動向と長期予後に関する全国調査およびコホート調査から最新の日本の現状を明らかにすることができます。

研究成果に基づいたマニュアル・ガイドラインや教育啓発資料の作成とこれを周知することにより、HIV 感染に対する医療従事者の認識や国民の知識が向上し、HIV 感染妊婦の減少や HIV 母子感染の防止に多大な効果をもたらす。

HIV 感染妊婦の報告が年間 30 例程度と少ないわが国においては、選択的帝王切開分娩か経産分娩かを選択するにあたって、海外と異なる医療レベルや医療保険制度および医療機関の診療体制の現状を考慮した独自の推奨を提案すべきことも社会的に意義がある。

3) 今後の発展性について

わが国の HIV 感染妊婦やその児の発生動向の把握は、HIV 感染妊婦の減少や HIV 母子感染予防のために、継続的に必要な研究と考える。既刊の「HIV 母子感染予防対策マニュアル」や「HIV 感染妊娠の診療ガイドライン」は、わが国の医療体制や医療経済事情の現状に則して改訂されるべきである。本研究班が掲げた 1) HIV 母子感染根絶のための方法を検討し対策の策定・提言をすること、2) HIV 感染妊婦およびその児の健康・発達を支援すること、3) HIV 母子感染根絶のために将来の HIV 感染妊婦を減らすことの 3 項目を目的とした研究をすることで HIV 母子感染根絶に向けた方向性を示すことができ、将来に発展させることが可能になる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

吉野 直人

- 1) 菊池琴佳、小山理恵、吉野直人、岩動ちず子、伊藤由子、杉浦敦、田中瑞恵、山田里佳、北島浩二、出口雅士、高野政志、喜多恒和. 本邦における未受診妊婦と HIV 検査の実施状況に関する全国調査. 日本エイズ学会誌 2024 26 38-44.
- 2) 杉野祐子、定月みゆき、蓮尾泰之、林公一、中西豊、五味淵秀人、中西美紗緒、中野真希、田中瑞恵、山田里佳、大津洋、杉浦敦、吉野直人、喜多恒和. エイズ治療拠点病院における HIV 感染妊婦の分娩受け入れ体制の変遷. 日本エイズ学会誌. 25:84-91, 2023.
- 3) 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.

研究分担者

杉浦 敦

- 1) 杉浦敦、竹田善紀、山中彰一郎、市田宏司、湊怜子、小林裕幸、高野政志、中西美紗緒、箕浦茂樹、桃原祥人、藤田綾、喜多恒和、吉野直人. 妊娠初期 HIV スクリーニング陰性例からの HIV 母子感染に関する検討. 日本産婦人科感染症学会、2024 年、東京.
- 2) 杉浦敦、竹田善紀、山中彰一郎、市田宏司、中西美紗緒、箕浦茂樹、高野政志、桃原祥人、小林裕幸、藤田綾、高橋尚子、吉野直人、山田里佳、田中瑞恵、北島浩二、外川正生、喜多恒和. HIV 感染妊娠における分娩時の母体への AZT 投与に関する検討. 日本エイズ学会、2023 年、京都.

田中 瑞恵

- 1) 田中瑞恵、外川正生、兼重昌夫、細川真一、前田尚子、寺田志津子、中河秀憲、時川麻紀、吉野直人、杉浦敦、北島浩二、喜多恒和. 小児 HIV 感染症の発生動向および診断時の状況の変遷（第 2 報）. 日本エイズ学会、2023 年、京都.
- 2) 田中瑞恵、外川正生、兼重昌夫、細川真一、寺田志津子、前田尚子、中河秀憲、七野浩之、吉野直人、杉浦敦、喜多恒和. ヒト免疫不全ウイルス陽性女性と出生した児の長期予後に関する多施設コホート研究 (JWCICSII) からみた出生児の予後 第一報. 日本エイズ学会、2022 年、浜松.

喜多 恒和

1) 喜多恒和. HIV 母子感染予防に関する国内外の状況. 日本産婦人科感染症学会誌. 7:9-16, 2023.

高野 政志

1) 高野政志、喜多恒介、川島史奈、榎本美喜子、藤田綾、出口雅士、吉野直人、高橋尚子、杉浦敦、田中瑞恵、北島浩二、山田里佳、蓮尾泰之、林公一、外川正生、佐久本薰、喜多恒和. HIV 感染妊娠に関する情報の普及啓発方法の開発～SNS を活用した若者への情報発信の試み～. 日本エイズ学会、2023 年、京都.

出口 雅士

1) 浅野真、高野政志、石橋理子、佐野貴子、瀬戸理玄、谷村憲司、多田和美、松田秀雄、桃原祥人、森實真由美、榎本美喜子、藤田綾、出口雅士、吉野直人、高橋尚子、杉浦敦、田中瑞恵、北島浩二、山田里佳、林公一、喜多恒和. 啓発資料事前配付による妊娠初期女性の HIV 感染・性感染症に対する理解度調査. 日本エイズ学会、2023 年、京都.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

1) 分娩における技術的な点のみならず、(記載されているようでもあります) 地域における経過観察も含め福祉等の支援についても触れていただきたい。

前身の HIV 母子感染研究班では開業助産師を対象とした全国調査を行なっている（日本エイズ学会誌 15:18-24, 2013）。この調査では、これまでに HIV 感染女性へのサポート経験のない助産師のうち約 1/4 は機会があればサポートを行いたいと回答していた。毎年 30~40 例程度報告される HIV 感染妊婦への地域における身近なサポートの整備を検討する上で、開業助産師に着目することで育児支援などの協力体制を拡充する可能性が考えられる。また、分娩歴のある HIV 感染女性を対象とする調査で、どのようなサポートを必要としているのかアンケートを行うことは可能であると考えられる。今年度中に実施することは困難であるが、次年度以降に研究班内に組織を設け検討する。

2) 我が国の母子感染事例が少ないことは、それ自体が研究成果の表れだが、同時にその成果により逆に HIV 母子感染に対する社会的関心が低下するジレンマも抱えている。この観点も踏まえ、コホート研究の成果は個人情報の保護に十分な配慮をしたうえで、HIV に感染して生まれた子供たちに関する情報を、個人を特定しないかたちで伝えられる工夫を考えてほしい。

HIV に感染して生まれた子供たちに関する情報は、個人情報を保護した上で発信しており、今後も工夫して継続していきたいと考えている。ただし、HIV 感染児に関する情報は、対象者が少なく個人が特定されやすい懸念が残る。また、近年の児への告知方法のトレンドは必ずしも母親から感染したことを伝えていないため、感染児が母子感染だったと知る機会になってしまことへの配慮が必要であるとの意見が小児科医より出された。

3) 全国の産婦人科および小児科施設を対象とした調査が継続されているが、一次調査で回答未収の施設で母子感染事例が存在する可能性があり、バイアスが生じる。母子感染事例は絶対数が少なく、対応できる医療施設も限られていると考えられるので、実質的な効果が上がる調査方法について検討してもよい時期だと思われる。

本研究班が把握した 2022 年末までの母子感染症例数は 63 例である。一方、2022 年末までのエイズ動向委員会からの母子感染症例数は 66 例である。これは感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律で報告が義務付けられている報告数である。一方で、本調査で強制的に回答を得ることは倫理指針に抵触するため不可能であり、回答拒否の機会を設けなければならない。両者間の差は 3 例であり、集積した臨床データ等に大きなバイアスが生じるとは考えにくい。また、この 3 例のうち少なくとも 1 例は本調査への回答拒否であることが明らかになっている。このように、ほぼ症例を把握できている状況での調査方法の見直し、すなわちトライアンドエラーは逆に症例を取りこぼす危険性を含んでいる。現状に即せば、現行の調査方法を変更することはリスクがベネフィットを上回っていると考えられる。ただし、より確実に症例を集積する方法が将来確立されれば調査方法を変更する。

研究課題：国際的な基準によるエイズ対策の評価と改善のための研究

課題番号：24HB1005

研究代表者：田沼 順子（国際医療福祉大学医学部感染症学・大学院公衆衛生学専攻教授）

研究分担者：村松 崇（東京医科大学病院臨床検査医学科臨床講師）、Stuart Gilmour（聖路加国際大学公衆衛生大学院教授）、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）、四本 美保子（東京医科大学病院臨床検査医学分野准教授）、金子 典代（名古屋市立大学大学院看護学研究科学教授）

1. 研究概要

国連合同エイズ計画（以下 UNAIDS）は、エイズに関する国連総会ハイレベル会合に合わせて5か年計画「世界エイズ戦略 2021-2026」を採択し、その達成度を評価するための年次調査 Global AIDS Monitoring（以下 GAM）を行っている。本研究においては、日本からの GAM 報告の最適な方法を提案するため、以下の課題に取り組む。

GAM の指標を精査し、データの入手可能性と日本での HIV の疫学特性に基づいて、日本から報告すべき指標の抽出基準を設定し、将来的に日本から安定的に GAM 報告ができるよう、作業手順書を作成する。また、UNAIDS の Spectrum® を用いて HIV 罹患率・95-95-95 指標や罹患率・有病率を推計し、日本語と英語の両方で手順書にまとめる。パラメーターに欠損値がある場合、その克服法を開発するほか、Spectrum 以外の手法を用いた推計値に関する文献をシステムティックレビューにより調べる。さらに、UNAIDS の定める調査票を用いて市民団体への調査を行い、HIV 政策の立案・実行過程への市民参画度を評価する。また、「後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針」の内容について、国連総会ハイレベル会合でのエイズ政策に関する政治宣言や世界エイズ戦略 2021-2026 と比較し、各要素の相違、表現法の相違を記述的にまとめる。

これらの研究を通じ、日本の HIV 政策のインパクトを国際的な基準に沿って評価するだけでなく、UNAIDS や WHO 等との国際機関の専門家と日本人研究者の交流の機会を創出し、国内外の HIV 政策研究の発展にも貢献する。

2. 研究目的

国連合同エイズ計画（以下 UNAIDS）は、エイズに関する国連総会ハイレベル会合に合わせて5か年計画「世界エイズ戦略 2021-2026」を採択し、その達成度を評価するための年次調査 Global AIDS Monitoring（以下 GAM）を行っている。

GAM は、①HIV 罹患率およびケアスケード 95-95-95 達成率等の推計、②その他の疫学指標、③政策に関する質問（National Commitments and Policy Instrument, NCPI）、④エイズ対策のリソース（薬剤と検査）に関する質問、⑤

記述報告（Narrative reports）に大別され、幅広い項目が含まれている。政策に関する質問（NCPI）には、政府が回答する Part A と市民団体が回答する Part B があり、後者では政策の立案・実行過程への市民参画の度合いを評価している。95-95-95 指標や HIV 罹患率は、原則として UNAIDS が開発したソフトウェア Spectrum® に搭載されている AIDS Impact Model を用いて算出することになっている。Spectrum® は、解析法とパラメーターについて UNAIDS が各国の専門家と議論しながら定期的に改良が重ねられ、国際比較が可能であるという利点がある。

我が国の HIV 対策についても、これら国際的基準にそって評価することが必要である。我々は 2020 年から Spectrum® を用いた我が国の HIV 罹患率・生存 HIV 感染者数の推計について検討を行ってきたが、現状では、Spectrum® で求められる一部の疫学パラメーターが不足しているため、その欠損値を克服する方法について、常に改良を加えていく必要があると結論づけている。また、政策の立案・実行過程への市民参画度を評価する NCPI Part B はまだ日本で本格的に実施されたことがない。

本研究は、ケアスケード（95-95-95）といった HIV 政策において極めて重要な政策指標について、日本での最適な手法を開発することを目的とする。

3. 研究方法

本研究は、以下の 6 つの分担課題から成り、それぞれ以下の方法で実施する。

課題 1. 日本からの UNAIDS Global AIDS Monitoring への報告のあり方に関する研究（田沼）

- GAM のすべての指標を精査し、データの入手可能性と日本での HIV の疫学特性に基づいて、日本から報告すべき指標の抽出基準を設定する。

- 各分担課題の進捗管理など、研究班全体の活動を管理・統括する。各分担研究者からそれぞれの分野の手順案や課題を集め、全体の GAM 報告手順をまとめるほか、課題克服法を検討・提案する。

課題 2. UNAIDS の疫学指標に関する研究（村松）

- GAM の疫学指標・NCPI Part A を課題 1 の基準により精

査し、日本からの報告の可否について検討する。

- ・日本から安定的に GAM 報告ができるよう、作業手順書を作成する。

課題3. UNAIDS の手法に基づく HIV 罹患率推計に関する研究 (Gilmour)

- ・95-95-95 指標や罹患率・有病率について、UNAIDS が開発した Spectrum®に搭載されている AIDS Impact Model を用いて算出する。

・パラメーターに欠損値がある場合、その克服法を開発し、感度分析を行う。

・Spectrum®を用いた我が国の HIV 罹患率・生存 HIV 感染者数の最適な推計について、日本語と英語の両方で手順書にまとめる。

課題4. 日本の HIV 感染者数推計に関する総合的研究 (松岡)

- ・Spectrum 以外の手法を用いた推計値に関する文献をシステムティックレビューにより調べる。その結果を Spectrum®による推計値と比較する。

・GAM Narrative review の形式による報告案を作成する。

課題5. コミュニティによる HIV 政策評価 (金子)

- ・NCPI Part B の調査票を用いて市民団体への調査を行い、HIV 政策の立案・実行過程への市民参画度を評価する。

・その他のコミュニティ主導型の施策評価法について関連文献を調べる。

課題6. 日本の HIV 関連施策の国際協調に基づく評価 (四本)

- ・「後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針」の内容について、国連総会ハイレベル会合でのエイズ政策に関する政治宣言や世界エイズ戦略 2021-2026 と比較する。具体的には、各要素の相違、表現法の相違など、事前に一定の比較点検ポイントを設定し、それに基づいてチェックリストを作成する。複数の専門家にそのチェックリストを用いた比較検討を依頼し、得られた結果を記述的まとめる。

(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「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「個人情報の保護に関する法律」を遵守して実施する。

4. 予想される成果

本研究により、以下のような効果が期待できる。

- 日本からの Global AIDS Monitoring への最適な報告方法の提案

各種指標のうち日本にとって優先度が高い項目を抽出するほか、評価から報告までの一連の手順についての案をまとめる。

○UNAIDS の手法に基づく HIV 罹患率およびケアスケード 95-95-95 達成率の推計

Spectrum®を用いた我が国の HIV 罹患率・生存 HIV 感染者数の推計手順をまとめるほか、Spectrum®の結果を Spectrum®以外の手法による推計値と比較する。

○コミュニティによる HIV 関連施策の評価

NCPI Part B の調査票を用いて市民団体への調査を行い、HIV 政策の立案・実行過程への市民参画度を評価する。

○日本の HIV 関連施策の国際協調に基づく評価

「後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針」など日本の HIV 関連施策が、国連総会ハイレベル会合でのエイズ政策に関する政治宣言や世界エイズ戦略 2021-2026 で記されている文脈に沿っているかどうかを評価する。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

4 に示した成果は十分到達可能である。また各年度の到達目標として、令和 6 年度は GAM の評価項目すべてを点検し日本からの報告における課題を抽出、令和 7 年度は前年度に抽出された課題の克服法を開発、令和 8 年度はこれらの調査結果や活動成果を、医学誌等で公表することを設定している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は、公衆衛生学的視点でエイズ政策を評価することを目的とする。本研究で見いだされる死亡率・罹患率・ケアスケード (95-95-95) といった基礎的なデータは、HIV 政策において極めて重要な政策指標であり、厚生労働省エイズ動向委員会の参考資料として活用されるほか、国からの UNAIDS 世界エイズ調査への報告に活用される。

また、本研究は臨床研究ではないが、早期発見の重要性や曝露前予防の推奨に関連し、結果的に、当事者・患者と医療者間の医療上の意思決定に役立てることができる。

3) 今後の発展性について

日本の HIV 政策のインパクトを国際的な基準に沿って評価することに貢献するのみならず、UNAIDS や WHO 等との国際機関の専門家と日本人研究者の交流の機会を創出し、国内外の HIV 政策研究の発展に貢献することができる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

田沼 順子

原著論文による発表

欧文

- 1) Parcesepe AM, Stockton M, Remch M, Wester CW, Bernard C, Ross J, Haas AD, Ajeh R, Althoff KN, Enane L, Pape W, Minga A, Kwobah E, Tlali M, Tanuma J, Nsonde D, Freeman A, Duda SN, Nash D, Lancaster K; IeDEA Consortium. Availability of screening and treatment for common mental disorders in HIV clinic settings: data from the global International epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) Consortium, 2016-2017 and 2020. *J Int AIDS Soc.* 26: e26147, 2023.
- 2) Han WM, Avihingsanon A, Rajasuriar R, Tanuma J, Mundhe S, Lee MP, Choi JY, Pujari S, Chan YJ, Somia A, Zhang F, Kumarasamy N, Tek Ng O, Gani Y, Chaiwarith R, Pham TN, Do CD, Ditango R, Kiertiburanakul S, Khol V, Ross J, Jiamsakul A; IeDEA Asia-Pacific. CD4/CD8 Ratio Recovery Among People Living With HIV Starting With First-Line Integrase Strand Transfer Inhibitors: A Prospective Regional Cohort Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 92:180-188, 2023.

和文

- 1) 田沼順子, 松岡佐織. 新型コロナウイルス感染症流行後の HIV 感染の発生動向とエイズ流行終結に向けた戦略. 保健医療科学. 72(2): 80-89, 2023.
- 2) 田沼順子. エイズ流行終結へ向けた世界戦略・国際的パートナーシップと政策評価. 日本エイズ学会誌. 25:115-121, 2023

Stuart Gilmour

原著論文による発表

欧文

- 1) Rahman MO, Yoneoka D, Murano Y, Yorifuji T, Shoji H, Gilmour S, Yamamoto Y, Ota E. Detecting geographical clusters of low birth weight and/or preterm birth in Japan. *Sci Rep.* 13:1788, 2023.
- 2) Mashimo S, Gilmour S. Temporal, seasonal, and spatial patterns in fall-related mortality in Japan: Analysis of national vital statistics from 1975 to 2019. *Injury.* 54:111138, 2023.
- 3) Sasayama K, Momoi Y, Gilmour S, Ota E. Development and feasibility of an oral health e-learning program for long-term Japanese overseas workers: a pilot randomized controlled trial. *BMC Oral Health.* 23:635, 2023.

村松 崇

原著論文による発表

欧文

- 1) Sekiya R, Muramatsu T, Ichiki A, Chikasawa Y, Bingo M, Yotsumoto M, Hagiwara T, Amano K, Kinai E. 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. *J Infect Chemother.* 29:171-178, 2023

口頭発表

海外

- 1) Muramatsu T, Ichiki A., Chikasawa Y., Bingo M., Sekiya R., Yotsumoto M., Hagiwara T., Amano K., Kinai E. Low Sarcopenia Index Predicts Mortality and Development of Comorbidities Among People Living with HIV. Asia-Pacific AIDS & Co-infections Conference. June 8-10, 2023. Singapore.
- 2) Muramatsu T. HIV testing strategies in Japan. The 19th European AIDS Conference. October 18-21, 2023.

Warsaw, Poland.

- 3) Muramatsu T, Hagiwara,T., Miyashita,R., Kamikubo,Y., Yamaguchi,T., Ichiki,A., Chikasawa,Y., Bingo,M., Sekiya,R., Yotsumoto,M., Amano,K., Kinai E. Long-term durability of immune response to hepatitis A vaccination among people living with HIV. The 19th European AIDS Conference. October 18-21, 2023. Warsaw, Poland.

松岡佐織

原著論文による発表

欧文

- 1) Minh TTT, Hikichi Y, Miki S, Imanari Y, Kusagawa S, Okazaki M, Dang TTT, Shino T, Matsuoka S, Ohashi J, Yamamoto H, Hall WM, Matano T, Lan Anh Nguen LA, Kawana-Tachikawa A. Protective role of HLA-B*57:01/58:01 is impaired in HIV-1 CRF01_AE infection. International Journal of Infectious Diseases. 128:20-31,2023.
- 2) Kusagawa S, Kawana-Tachikawa A, Matsuoka S. Establishment of qualitative human immunodeficiency virus type 1 nucleic acid amplification test as an adjunct confirmatory test in low-prevalence areas and small- and medium-sized diagnostic laboratories. Helion. In press.

和文

- 1) 松岡佐織.本邦で診断された HIV-2 感染症報告例のまとめと HIV-1/HIV-2 抗体確認検査. 病原体検出情報 (IASR) . 44,157-158, 2023.

金子典代

原著論文による発表

欧文

- 1) Afsah YR, Kaneko N. Barriers to cervical cancer screening faced by immigrant Muslim women: a systematic scoping review. BMC Public Health. 23:2375, 2023

和文

- 1) 澤田 華世, 香月 富士日, 金子 典代, 塩野 徳史.ゲイ・バイセクシュアル男性の人生の満足度に影響を与える心理的要因の探索. 日本精神保健看護学会誌. 32:10-18, 2023.

7. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 国内の感染推計や 95-95-95-達成率などについて今なお共有しうる数値が示されていない理由

回答) Spectrum に代入すべきパラメーターのうち、日本の既存の公的調査では得られない値をどのように補うべきか、国内および日本と UNAIDSとの間で合意形成ができなかつたことが最大の理由である。本研究班はその課題を克服することを目標のひとつとする。

- 2) Global AIDS Monitoringへの報告を誰が行うのか研究班主体で考えてほしい

回答) 報告の最終判断は国が行うが、研究班は報告案作成や UNAIDSとのコミュニケーションなどの支援を行う。

- 3) HIV 政策への市民参加度は、市民団体よりも国や自治体の基本的な姿勢を調査した方がよいのではないか？

回答) 当初の計画どおり、UNAIDS の定める運営手順に沿って調査を行いつつ、国や自治体に対する調査も検討する。

- 4) Spectrum に代入できるパラメーターが不足している点

回答) 死亡者数以外の欠損値については、ほぼ解決の見通しがたっている。死亡者数については、UNAIDSより提案された調整死亡者数について本研究班で検討を行い、かつ代替案の提案も行って、その解決策を追求する。

- 5) 抽出された市民団体の代表性について

回答) 他国では、思想・信条の区別なく関連団体に広く GAM へ調査協力を依頼している。日本でもそのモデルに学び、特定の思想・信条を持つ団体を排除するのではなく、なるべく多くの市民団体が参することで、その偏りを排することができようとする。

研究課題：「HIV 陽性者に対する精神・心理的支援方策の開発、及び HIV 医療と精神科医療の連携体制構築に資する研究」

課題番号：24HB1006

研究代表者：池田 学（大阪大学大学院医学系研究科 精神医学 教授）

研究分担者：白阪琢磨（大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター 特別顧問）

橋本 衛（近畿大学医学部 精神神経科学教室 主任教授）

金井講治（大阪大学キャンパスライフ健康支援・相談センター 講師）

1. 研究概要

HIV 感染症は、抗 HIV 薬の多剤併用療法によって慢性疾患と捉えられるまでに治療効果が得られるようになった。その一方で HIV 陽性者の高齢化が進み、HIV 関連神経認知障害（HIV-associated neurocognitive disorder；HAND）だけではなく、認知症による認知機能障害を有する患者の増加が問題となりつつある。また HIV 陽性者では多様な心理的問題や精神症状が生じている場合も多いことが指摘されている。HIV 陽性者の精神症状に対する診療はエイズ拠点病院に一極化している傾向にあるが、治療対象はうつ病や適応障害、不眠などが多く、一般精神科において対応可能な症状がほとんどである。したがって、エイズ診療拠点病院の負担軽減と HIV 陽性者の精神症状に対して、より専門的な精神・心理的支援を提供するためには、HIV 陽性者の身体科主治医（かかりつけ医）と地域の精神科医療領域の専門職が連携する診療体制の構築が必要不可欠である。

そこで本研究では、全国レベルで HIV 陽性者の身体科主治医と精神科医療専門職相互の診療・相談体制の連携・構築を目指し、後述の各実態調査を行う。その際、東京や大阪などの大都市圏と地方都市との間で、患者ニーズや精神科医療機関の違いに着目し、連携や精神・心理的な支援方法を確立するための一助とする。最終的に、各分担研究者が開発した精神・心理的支援方法を用いてモデル地域で介入を試みる。各研究班の研究概要は以下の通りである。

統括（池田）全国のエイズ診療拠点病院の感染症内科医に対して精神科医療機関との連携に関するアンケート調査をおこなう。精神科医療機関との連携の実態や連携のニーズを明らかにすることで、身体科主治医と精神科医療機関の専門職との連携や HIV 陽性者に対する最適な精神・心理的支援方法を確立させる。

研究 1（白阪）精神疾患を合併している HIV 陽性者に対して必要としている支援を調査しニーズに応じた精神医療・心理的ケア・社会的支援を提供するために医療体制を整える。

研究 2（橋本）HIV 陽性高齢者における、HAND の病態、有症率を明らかにする。認知症専門医療機関における HAND ならびに認知症を有する HIV 陽性高齢者の診療実態を明らかにする。

研究 3（金井）HIV 陽性者はステigma、差別の問題から社会的孤立が生じやすく、アディクション、適応障害等のメンタルヘルス不調をきたしやすく、メンタルヘルスサービスを統合する必要性が強調されている。特に、若年層においては、HIV 陽性者に限らず、社会的孤立が精神的健康に与える影響は「ひきこもり」として本邦で

は社会的な問題となっているが、その背景として、「居場所のなさ」という精神病理が注目されている。若年層の HIV 陽性者の社会的孤立と精神的健康の関係を明らかにし、心理・医療支援を含む社会的支援につなげるモデルを模索する。

2. 研究目的

前回の研究班では、大阪エリアで『HIV 陽性者の身体科主治医と精神科医療関係者相互の診療・相談体制の連携・構築』を目指して研究を推進し、精神科医療の専門職がこの連携に積極的に関与できるよう HIV に関する系統的な知識の獲得を促進するマニュアルや研修教材を作成した（HIV/AIDS 診療精神科ハンドブック：<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/psy/news/407edf95f8cd1994b2c6329537f918d4e499f9e3.pdf>；HIV 陽性者に関する精神科メディカルスタッフ支援ハンドブック：<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/psy/news/c034d553d9475869375ed701727ba0c5f21d1cb0.pdf>）。

本研究班では、前回の研究課題を拡大し、全国レベルでエイズ診療拠点病院と精神科医療の連携体制の構築に資する知見の獲得を目指す。その際、東京や大阪などの大都市圏と地方都市との間で、患者ニーズや精神科医療機関の違いを踏まえた連携方法や、HIV 陽性者に対する精神・心理的な支援方法を確立する。

統括（池田）全国のエイズ診療拠点病院の感染症内科医に対してアンケート調査研究から、エイズ診療拠点病院と精神科医療機関の連携を困難にしている問題点やそれを解決するための有効な方法を明らかにする。さらに、エイズ診療拠点病院（身体科主治医）と精神科医療機関（精神科医・精神科医療職）の連携モデルの提案、HIV 陽性者に対する最適な精神・心理的支援方法の開発を目的とする。

研究 1（白阪）HIV 陽性者は精神疾患罹患率が高く、特に不安障害、気分障害、アルコール／薬物関連障害を合併していることが多いが、HIV 陽性者が必要としている支援に十分対応ができないのが現状である。また高齢となった HIV 陽性者は、家族からの支援がなく社会から孤立している場合も多い。本研究では精神疾患を合併している HIV 陽性者の必要としている支援を明らかにし、適切な精神医療及び社会支援を提供できるように医療体制を整えることを目的とする。

研究 2（橋本）HIV 陽性高齢者における HAND ならびに認知症の有症率と病態を明らかにする。さらに、認知症専門医療機関、認知症専門医における HAND、認知症を有する HIV 陽性高齢者の診療実態を明らかにする。

研究 3（金井）若年の HIV 陽性者の社会的孤立、孤独の

実態を調査し、精神的健康状態、社会的支援との関連性を調べ、精神科連携を含む支援構築に資する。

3. 研究方法

統括（池田）全国のエイズ診療拠点病院の感染症内科医に対して、自施設の精神科の有無、精神科連携における困難の有無（困難の理由、日頃の工夫等）、精神科連携の実績（昨年度の紹介患者数、精神科受診継続の患者の有無等）等を尋ねるwebアンケート調査を行う。

研究1（白阪）大阪医療センター感染症内科通院中のHIV陽性者のうち、当院精神科通院中の50名と他院精神科診療施設通院中の50名を対象に、以下の項目について無記名・自記式の調査を行う。1) 基本属性、2) 身体治療状況、3) 精神治療状況、4) 評価尺度を用いて精神症状を評価（一般健康質問表 GHO30、SAMISS）、5) 孤独感尺度を用いて主観的な孤独感を評価（UCLA 孤独感尺度）、6) 精神医療および社会的支援に対するニーズ調査票

研究2（橋本）認知機能低下が疑われる60歳以上のHIV陽性高齢者に対して、詳細な認知機能検査、MRI検査、専門医による診察を行う。全国の認知症疾患医療センターならびに認知症専門医に対してアンケート調査を行う。

研究3（金井）HIV陽性者の精神的健康と社会的孤立に関する海外の先行研究について文献レビューを行うと共に大阪府下の精神科以外の医療機関に対してHIV陽性者受診状況調査に関する調査を実施する。

（倫理面への配慮）

統括（池田）大阪大学医学部倫理委員会にて審査予定。

研究1（白阪）大阪医療センター倫理委員会にて審査予定。

研究2（橋本）調査に際して近畿大学医学部で倫理審査を受ける。

研究3（金井）大阪大学医学部倫理委員会、研究協力病院の倫理委員会にて審査予定。

4. 予想される成果

全国のエイズ診療拠点病院に対しては、精神科医療機関との連携状況、精神科医療に対するニーズを調査する。加えて、HIV陽性者に対しては、心理的ケアの必要性、社会的孤立、認知機能に関する調査を行う。これらの調査により、HIV陽性者の多様な心理的問題や精神疾患、および、認知機能障害に対する診療ニーズや地域の医療資源に関する情報を得ることができ、地域の実状に合わせたリエゾン診療体制のモデルを構想できる。

統括（池田）HIV陽性者の身体科主治医と精神科医の診療・相談体制の問題点、診療ニーズや連携をスムーズに成立させるための対策方法を検討することで、全国のいかなる地域においても連携体制の構築を促進するための要因を抽出できる。

研究1（白阪）精神疾患合併HIV陽性者のニーズを明らかにし、ニーズに沿った医療を提供することができるようになることで、治療中断を防ぐことができ服薬順守など治療効果の向上の一助となる。また今回の調査結果から得られた知見を全国のHIV診療拠点病院等に還元することで、全国規模でHIV診療拠点病院と精神科医療関係者と

の相互連携に役立てることが期待される。

研究2（橋本）HIV陽性高齢者のHANDならびに認知症の有症率、病態が明らかになる。さらに、認知症専門医療機関、認知症専門医における、HANDに関する知識、HIV陽性高齢者の受け入れ状況、診察や治療の際の問題点、HIV専門医療機関との連携状況が明らかになる。

研究3（金井）メンタルヘルスの支援が必要な陽性者に、医療を含む社会的支援を勧められる。社会的孤立、孤独と精神的健康の関連を明らかにし、最終的に精神的健康状態回復の一助になると期待できる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

統括（池田）webアンケート調査に向けて、準備を進めている。今年度後半には調査を完了できる見込みである。

研究1（白阪）先行研究を基に調査票は作成し、今年度前半には当院倫理委員会における審査を受け、今年度後半には調査を完了できる見通しである。

研究2（橋本）今年度中に、HANDならびに認知症の有症率と病態調査を終了する。さらにアンケート調査の準備を開始する。

研究3（金井）文献収集とレビューは既に開始しており、本年度中に調査は完了できると考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

統括（池田）エイズ診療拠点病院と精神科医療機関の連携体制に対する障壁をなくすための研究知見を明らかにすることにより、精神症状を有するHIV陽性者に対する適切な治療体制が確立される。

研究1（白阪）陽性者におけるメンタルヘルスに関する研究は国内外でなされているが、精神疾患合併HIV陽性者の精神科医療、心理的ケア、社会資源に関するニーズ調査を実施した研究は少ない。またHIV陽性者の高齢化に伴い、必要とされる支援は変化してきておりニーズを明らかにし適切な支援を行うことは社会的な意義が大きいと考える。

研究2（橋本）HANDならびに認知症を有するHIV陽性高齢者の診断、治療スキルの向上につながるとともに、HIV専門医療機関と認知症専門医療機関との連携における課題が明らかになる。

研究3（金井）海外の文献を含めた先行研究を幅広く広くレビューすることにより、最新の知見に基づきかつ、本邦の実態に応じた支援モデル構築への資料として貢献できる。

3) 今後の発展性について

統括（池田）都市規模に関わらず全国の各地域に存在するエイズ診療拠点病院と精神科医療機関の連携体制の構築が促進される。エイズ診療拠点病院の負担軽減と精神症状を有する患者への専門性の高い精神・心理的支援の提供が可能となる。

研究1（白阪）精神疾患合併HIV陽性者のニーズ調査にて得られた結果をもとに、HIV診療拠点病院と精神科医療機関との連携を構築し、全国のHIV診療拠点病院に広めていく。

研究2（橋本）HIV専門医療機関と認知症専門医、認知

症専門医療機関、ケア施設との連携構築が促進される。
研究3（金井）若年層のHIV陽性者の社会的孤立と精神的健康の関係を明らかにし、心理・医療支援を含む社

会的支援につなげるモデル構築に向かっていく。

6.これまでの関連研究発表等

研究代表者

池田学

- 1) 金井講治、長瀬亜岐、池田学、大阪府精神科診療機関のHIV診療の実態と研修ニーズ。日本エイズ学会誌 23 : 130-135、2021.
- 2) 金井講治、長瀬亜岐、平川夏帆、池田学、HIVに関するコメディカル向け研修の意識調査第1報-研修の効果と展望について。日本エイズ学会、2023年、京都。
- 3) 平川夏帆、金井講治、長瀬亜岐、鈴木麻希、池田学、HIVに関するメディカルスタッフ向け研修の意識調査（第2報）-参加者のHIVに対する自覚的な知識や性の捉え方について。日本エイズ学会、2023、京都。
- 4) 金井講治、長瀬亜岐、池田学、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。第36回日本エイズ学会、2022年、静岡。
- 5) 金井講治、長瀬亜岐、池田学、HIV陽性当事者における精神科の診療希望ならびに受診のしづらさについて。日本エイズ学会、2021年、web。
- 6) 金井講治、喜多村祐里、祖父江友孝、池田学、精神医学、一般住民、社会的支援、認知症観察研究、社会的な要因の測定、バイアス、研究デザイン、マルチレベル分析。『医学論文から学ぶ疫学・統計』(磯博康、服部聰、北村哲久、祖父江友孝編)。朝倉書店、東京、192-195、2023。
- 7) HIV/AIDS診療 精神科ハンドブック。大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室、2024年（webで公開；<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/psy/news/407edf95f8cd1994b2c6329537f918d4e499f9e3.pdf>）
- 8) HIV陽性者に関わる精神科メディカルスタッフ支援ハンドブック。大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室、2024年（webで公開；<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/psy/news/c034d553d9475869375ed701727ba0c5f21d1cb0.pdf>）

研究分担者

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 through 2017: A Descriptive Study. 「J Epidemiol」 33(5):256-261. 2023. Epub 2022.
- 2) Kawado, M., Mieno, M., Hashimoto, S., Amano, K., Ogane, M., Oka, S., Okamoto, G., Gatanaga, H., Higasa, S., Yatsuhashi, H., Shirasaka, T. : HIV RNA and HCV RNA levels, and mortality: the Japan Cohort Study of HIV Patients Infected through Blood Products. 「Open AIDS J」 17: e187461362306230. Epub 2023.
- 3) Watanabe, D., Iida, S., Hirota, K., Ueji, T., Matsumura, T., Nishida, Y., Uehira, T., Katano, H., Shirasaka, T. : Evaluation of human herpesvirus-8 viremia and antibody positivity in patients with HIV infection with human herpesvirus-8-related diseases. 「J Med Virol」 95(12): e29324. 2023.
- 4) Nishiura, H., Fujiwara, S., Imamura, A., Shirasaka, T. : HIV incidence before and during the COVID-19 pandemic in Japan. 「Mathematical Biosciences and Engineering」 21(4) : 4874-4885. 2024.
- 5) 西川歩美、安尾利彦、神野未佳、森田眞子、富田朋子、宮本哲雄、水木薫、牧寛子、白阪琢磨：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、第37回日本エイズ学会学術集会総会、2023年、京都。

橋本衛

なし

金井講治

- 1) 金井講治、長瀬亜岐、池田学、大阪府精神科診療機関のHIV診療の実態と研修ニーズ。日本エイズ学会誌 23 : 130-135、2021.
- 2) 金井講治、長瀬亜岐、平川夏帆、池田学、HIVに関するコメディカル向け研修の意識調査第1報-研修の効果と展望について。日本エイズ学会、2023年、京都。
- 3) 平川夏帆、金井講治、長瀬亜岐、鈴木麻希、池田学、HIVに関するメディカルスタッフ向け研修の意識調査（第2報）

-参加者の HIV に対する自覚的な知識や性の捉え方について. 日本エイズ学会、2023、京都.

4) 喜多村祐里、金井講治、池田学、査りん、祖父江友孝. 大阪市における「ひきこもり」の実態について. 日本公衆衛生学会、2022 年、山梨.

5) 金井講治、長瀬亜岐、池田学. 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. 第 36 日本エイズ学会学術集会総会、2022 年、静岡.

6) 金井講治、長瀬亜岐、池田学. HIV 陽性当事者における精神科の診療希望ならびに受診のしづらさについて. 第 35 回日本エイズ学会学術集会総会、2021 年、web.

7. 評価委員会のコメントに対する取り組み

評価できる点、推進すべき点

1) HIV 患者の生命予後は抗 HIV 薬の多剤併用療法により劇的に改善した。HIV 陽性者の高齢化が進み、認知症が併存する患者が増加している一方で、いかに認知症と HAND の鑑別をおこなうか、ということが大きな問題となっている。加えて認知症を伴う HIV 陽性者に関する介護支援のあり方については未解決な部分が多い。本研究はこれら問題を解決する一助となるよう研究を進めていきたい。

2) HIV 陽性者の精神症状はエイズ診療拠点病院において対応されることが多い。感染症内科医、精神科医、HIV 陽性者、それぞれに対する多角的な調査をおこなうことで、エイズ診療拠点病院と精神科医療機関の連携体制の構築を促し、HIV 陽性者が HIV 陰性者と同様に専門的な精神科治療・支援を滞りなく受けられる環境の整備につながるよう研究知見を還元したい。

3) 前回の研究班での調査から、エイズ診療拠点病院において費用負担のない HIV 派遣カウンセラーを利用しているケースが存在した。本研究では、こうした制度の啓もうに加えて、エイズ診療拠点病院と精神科医療機関の連携体制の構築を推進することで、HIV 陽性者が一般診療の範囲で精神科治療を受けられる可能性について提案したい。

疑問点、改善すべき点、その他助言等

1) HIV 陽性当事者に対するアンケート調査および精神症状や社会心理的問題に関する調査をおこなう予定である。全国の精神科医療従事者を対象に HIV 研修会を実施する予定であるが、社会科学分野の専門家や HIV 陽性当事者に講演者として依頼することを検討する。

2) 本研究によるエイズ診療拠点病院と精神科医療機関の連携体制の構築に資する研究知見の獲得を通じて、精神症状を呈する HIV 陽性者に対して専門性が高く効果的な精神・心理的支援を提供できる環境の構築を目指す。

研究課題：血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する外科治療の標準化に関する研究

課題番号：24HB2002

研究代表者：江口 晋（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授）

研究分担者：江口 英利（大阪大学大学院消化器外科学 教授）、上平 朝子（大阪医療センター感染制御部 部長）、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）、長谷川 潔（東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科 教授）、遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科・HIV 診療支援センター 講師）、嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 部長）、長谷川 康（慶應義塾大学病院 一般・消化器外科 専任講師）、高槻 光寿（琉球大学大学院 消化器・一般外科 教授）、上村 悠（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）、八橋 弘（長崎医療センター 病院長）、日高 匡章（島根大学医学部消化器・総合外科 教授）、曾山 明彦（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授）、横尾 英樹（旭川医科大学外科 教授）、稻垣 冬樹（国立国際医療研究センター肝胆膵外科）、高見 裕子（九州医療センター肝胆膵外科部長）、南 留美（九州医療センター免疫感染症内科）、阪森 亮太郎（大阪医療センター消化器内科）、藤井 輝久（広島大学病院輸血部）、今村 淳治（仙台医療センター感染症内科）、宮明 寿光（長崎大学消化器内科）、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）

1. 研究概要

いわゆる薬害エイズによる HIV/HCV 重複感染の問題に対し、本研究班では 2009 年より研究を開始し、まず同患者に対する肝移植の組織を構築して治療ガイドラインを作成、また HCV 単独感染と比較して肝不全の進行が早いことも明らかにし、より早期に脳死肝移植への登録が可能になるようにして現在までに 6 例の脳死肝移植を施行してきた。一方、肝疾患のみならず、重複感染者は徐々に高齢化して様々な悪性腫瘍を発症しているが、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り、実際に肝細胞癌治療ではガイドラインに沿った治療を十分に受けられていない実態を明らかにした。そこで、昨年度までに『血友病・HIV/HCV 重複感染者に対する外科診療ガイド 2024』（以下『診療ガイド』）を策定した。このたびは、血液製剤による重複感染者に対する一般的な外科治療の標準化を目指し、患者を前向きに登録してその効果を追跡し、肝移植のみならず一般的な外科治療の標準化を目指す。

2. 研究目的

HIV 診療ブロック拠点病院の外科医も分担研究者とし、その手術成績をデータ化して診療ガイドの有効性を評価し、重複感染者に対する外科治療の標準化を目指す。

3. 研究方法

①血友病症例に対する手術の全国調査

本邦における血友病症例について全国調査を行い、実態を把握する。

②重複感染者に対する外科治療の前向き登録

移植以外の一般外科治療についても、本研究班で作成した診療ガイドをもとに診療を行いその結果を追跡する。前

向き登録するにあたっては、汎用性と簡便性のためデジタルデータとして登録できるようにする。

（倫理面への配慮）

本研究は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。

4. 予想される成果

昨年度までに作成した診療ガイドでは、HIV/HCV 治療や血友病の周術期管理、さらにリハビリテーションまでを網羅している。それをもとにその他の一般的な手術も同様に施行できることが明らかとなれば、ガイドラインに沿った治療が行われ、予後延長につながることが期待される。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

今回対象とする患者は肝移植ではなく一般的な外科治療を行う症例であり、より多くの症例が集積されることになるため、現時点での最善な外科治療プロトコルを確立することは十分可能であると見込まれる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

肝不全のみならず悪性腫瘍に対する外科治療や心血管外科治療の解析は他国では詳しく行われておらず学術的・国際的意義は大きい。また ACC との連携は本邦の中央施設を介した肝移植医療の展開であり、全国施設の連携として社会的な意義も深い。

- 3) 今後の発展性について
肝疾患以外の病変の治療法の改善や化学療法の適応な

ど多角的な疾患治療の可能性につながる。本研究で新しい治療法が提案できれば、新しい文献や診療ガイド改訂につながる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

江口 晋（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授）

- 1) Ichida A, Eguchi S, et al. A Multicenter Phase 2 Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Preoperative Lenvatinib Therapy for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (LENS-HCC Trial). Liver Cancer. 2023;13:322-334.

研究分担者

江口 英利（大阪大学大学院消化器外科学 教授）

- 1) Sakano Y, Eguchi H, et al. Geriatric prognostic scoring system predicts survival after hepatectomy for elderly patients with liver cancer. Ann Gastroenterol Surg. 2023;8:498-506.

上平 朝子（大阪医療センター感染制御部 部長）

- 1) Yagura H, Uehira T, et al. Association between tenofovir plasma trough concentrations in the early stage of administration and discontinuation of up to five years tenofovir disoproxil fumarate due to renal function-related adverse events in Japanese HIV-1 infected patients. J Pharm Health Care Sci. 2024;10:20.

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）

- 1) Koga M, Yotsuyanagi H, et al. Attenuation of hepatitis A antibody after immunization with hepatitis A vaccine (Aimmugen) in people living with HIV. Hepatol Res. 2024;54:487-494.

長谷川 潔（東京大学医学部附属病院 肝胆脾外科 教授）

- 1) Joliat GR, Hasegawa K, et al. Long-term outcomes of ruptured hepatocellular carcinoma: international multicentre study. Br J Surg. 2024;111:znae093.

遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科・HIV 診療支援センター 講師）

- 1) Kimura K, Endo T, et al. Safety and tolerability of OP-724 in patients with haemophilia and liver cirrhosis due to HIV/HCV coinfection: an investigator-initiated, open-label, non-randomised, single-centre, phase I study. BMJ Open Gastroenterol. 2024;11:e001341.

嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 部長）

- 1) Goto R, Shimamura T, et al. Long-term risk of a fatty liver in liver donors. Ann Gastroenterol Surg. 2023;7:645-653.

長谷川 康（慶應義塾大学病院 一般・消化器外科 専任講師）

- 1) Kasuga R, Hasegawa Y, et al. Multiple asynchronous recurrence as a predictive factor for refractoriness against locoregional and surgical therapy in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma. Sci Rep. 2024;14:10896.

高槻 光寿（琉球大学大学院 消化器・一般外科 教授）

- 1) Shinzato R, Takatsuki M, et al. Prediction of Early-stage Liver Fibrosis Using FDG-PET/CT. Anticancer Res. 2023;43:4221-4227.

上村 悠（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）

- 1) Nagai R, Uemura H, et al. Coronary artery stenosis in Japanese people living with HIV-1 with or without haemophilia. Glob Health Med. 2024;6:124-131.

八橋 弘（長崎医療センター 病院長）

- 1) Uojima H, Yatsuhashi H, et al. Quantitative measurements of M2BPGi depend on liver fibrosis and inflammation. J Gastroenterol. 2024;59:598-608.

日高 匡章（島根大学 医学部 消化器・総合外科 教授）

- 1) Hidaka M, et al. Impact of sustained viral response for hepatitis C virus on the outcomes of liver transplantation in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection: A nationwide survey in Japan. Hepatol Res. 2023;53:18-25.

曾山 明彦（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授）

- 1) Nagakawa K, Soyama A, et al. Serum wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein is unsuitable as a diagnostic marker of occult hepatocellular carcinoma in end-stage liver cirrhosis. PLoS One. 2023;18:e0293593.

横尾 英樹（旭川医科大学外科 教授）

- 1) Chuma M, Yokoo H, et al. Identification of CT Values That Could Be Predictive of Necrosis (N-CTav) in Hepatocellular Carcinoma after Lenvatinib Treatment. Curr Oncol. 2022;29:3259-3271.

稻垣 冬樹（国立国際医療研究センター肝胆脾外科）

- 1) Norimatsu Y, Inagaki F, et al. Surgical management of appendicitis in patients with human immunodeficiency virus (HIV) positivity: a propensity score-matched analysis in a base hospital for HIV treatment in Japan. Surg Today. 2023;53:1013-1018.

高見 裕子（九州医療センター 肝胆脾外科部長）

- 1) Tokumitsu Y, Takami Y, et al. Efficacy of laparoscopic liver resection for small hepatocellular carcinoma located in the posterosuperior segments: A multi-institutional study using propensity score matching by the Kyushu Study Group of Liver Surgery. Hepatol Res. 2023;53:878-889.

南 留美（九州医療センター 免疫感染症内科）

- 1) Ngare I, Minami R, et al. Factors Associated with Neutralizing Antibody Responses following 2-Dose and 3rd Booster Monovalent COVID-19 Vaccination in Japanese People Living with HIV. Viruses. 2024;16:555.

阪森 亮太郎（大阪医療センター 消化器内科）

- 1) Kai M, Sakamori R, et al. Clinical factors associated with the therapeutic efficacy of atezolizumab plus bevacizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A multicenter prospective observational study. PLoS One. 2024;19:e0294590.

藤井 輝久（広島大学病院 輸血部）

- 1) Shintani T, Fujii T, et al. Relationship between CD4+ T-cell counts at baseline and initial periodontal treatment efficacy in patients undergoing treatment for HIV infection: A retrospective observational study. J Clin Periodontol. 2023;50:1520–1529.

今村 淳治（仙台医療センター 感染症内科）

- 1) Abe K, Imamura J, et al. Renal function and lipid metabolism in Japanese HIV-1-positive individuals 288 weeks after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide fumarate: a single-center, retrospective cohort study. J Pharm Health Care Sci. 2024;10:13.

宮明 寿光（長崎大学病院 消化器内科）

- 1) Nakao Y, Miyaaki H, et al. Investigation of deep learning model for predicting immune checkpoint inhibitor treatment efficacy on contrast-enhanced computed tomography images of hepatocellular carcinoma. Sci Rep. 2024;14:6576.

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）

- 1) Ode H, Imahashi M, et al. Population-based nanopore sequencing of the HIV-1 pangenome to identify drug resistance mutations. Sci Rep. 2024;14:12099.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) HCC 以外の悪性腫瘍についての外科治療については何か注意する点はありますか？

対象となる患者は、血友病を合併していることによる周術期の出血をはじめとした合併症の懸念から、HCC 以外の悪性腫瘍でも標準術式が実施されていない可能性がある。安全な周術期管理周知や標準術式実施時のアウトカムが共有されることにより、悪性腫瘍を合併した血友病・HIV/HCV 重複感染患者に対して、より多くの症例で安全に標準術式が実際されるようになることが期待される。

- 2) 外科診療ガイドの実効性研究を、どのような観点・指標を用いて行おうとするのか具体的に示してほしい。少數例からの評価はバイアスが入りやすい。

研究班にて、対象となる患者群における全身麻酔下の胸部・腹部臓器に対する手術を実施する症例の前向きなレジストリを作成する予定である。レジストリへの参加施設には診療ガイドを事前に共有している。ご指摘の通り、症例数は多くならない可能性があるが、診療ガイドを参考に診療を行っていただき、前向きな登録により、術中・術後の合併症や生存期間を客観的に評価する。

- 3) ブロック拠点病院も外科治療の能力は様々である。実効を上げるのに現在の研究組織の構成は適切であろうか。

今回、診療ガイドの実効性の対象となる胸部・腹部臓器疾患に対する手術は多岐にわたり、極めて専門性が高い外科治療も含まれる。ブロック拠点病院で実施される手術、あるいは実施が難しい症例を明らかにすることも本研究の目的である。結果的にブロック拠点病院で手術されない場合には、どのようなプロセスで専門施設と連携したか、術後のフォローアップをどのようにしたか、などの実際が明らかとなることで、対象となる血友病・HIV/HCV 重複感染患者に対する外科診療体制を構築するための情報がまとめられると考えている。また各ブロック拠点病院の過去の実績もレトロスペクティブなデータ収集を行い、研究組織の追加・削除も検討する。

研究課題：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：24HB2003

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 エイズ先端医療研究部長）
研究分担者：四本 美保子（東京医科大学臨床検査医学分野 准教授）、武山 雅博（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）、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. 研究概要

【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、包括的なチーム医療が極めて重要になった。本研究では HIV 感染症および血友病の両方の領域において、問題点を選択的に注目し、チーム医療の構築と医療水準の向上を目指す。

【方法】抗 HIV 治療ガイドラインを毎年改訂し、幅広く公開する。ガイドラインを補佐する抗 HIV 薬に関する 2 種類のマニュアルと外来チーム医療マニュアルをアップデートする。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では、精神医療との連携の困難さに関して、新しい尺度を開発し、質問紙調査による量的解析を行う。AIDS 発症に至る心理的要因に関する研究ではゲイ・バイセクシャル男性に対する質問紙調査と心理職に対する面接調査と質問紙調査を実施する。血友病領域については新規抗体製剤を投与された患者における正確な凝固機能の評価、血友病保因者の出血症状を含む臨床上の問題点、遺伝子変異と凝固機能との関連を検討する。血友病患者の関節を保護するためには、どのような時期にどのような介入をすべきかを提示するための実態調査を実施する。

【期待される効果】抗 HIV 治療ガイドラインは、最新かつ標準的な治療内容を提示することにより、国内の HIV 診療水準の向上に寄与している。地域医療も含めた HIV 診療のチーム医療やコンサルテーション・リエゾン精神医学診療体制のモデルの構築により、医療水準の向上が期待できる。包括的凝固機能を測定することにより、患者の止血機能の状態をより正確に評価し把握できるようになり、病状・病態に応じた医療資源の適正使用に貢献できる。関節保護のためにどのような場合に何をすべきかを提示することで、関節機能の改善が見込まれる。

2. 研究目的

抗 HIV 療法の進歩により、HIV 感染症は慢性疾患となり、現在では高齢化が問題になりつつある。HIV 診療の進歩に、

抗 HIV 治療ガイドラインや各種のマニュアル・手引きは大きな役割を果たしてきた。しかし、全ての問題が解決されたわけでもなく、HIV 感染者は HIV 感染や抗 HIV 療法の問題に加え、その社会背景についても未解決な問題が多い。精神科疾患の合併、受診中断、生活習慣、就労、心理面における問題も存在している。また、HIV 感染者の高齢化とともに、長期療養や地域連携を考慮したチーム医療の構築の重要なとなる。

血友病患者も治療の改善により診療体制の変化が起こった。血友病診療は個人医院を含む地域医療機関が日常診療および血液凝固因子製剤の処方の担い手になることが多い。地域のみで医療が完結することではなく、インヒビター出現時の治療などは血友病ブロック拠点病院との連携が必要である。また、新規製剤の登場により治療は多様化した。新規抗体製剤では従来の凝固測定法では正確な凝固機能が評価できず、新たな評価方法の開発が求められている。さらには、治療環境の向上に伴い平均寿命が伸びたことや血友病患者のライフスタイルが変化したことから、包括的なチーム医療が極めて重要になってくる。このように、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である。本研究では HIV 感染症および血友病の両方の領域において、問題点を選択的に注目し、チーム医療の構築と医療水準の向上を目指す。

3. 研究方法

研究全体としては、HIV 感染症および血友病の両方の領域において、問題点を選択的に注目し、チーム医療の構築と医療水準の向上を目指す。そのために、以下の 5 つの項目に関し、それぞれ研究を実施していく。

(1) 抗 HIV 療法のガイドラインに関する研究 (四本・渡邊)

令和 6 年度は HIV 診療に携わっている方々を改訂委員とし、それぞれが主要なジャーナルや国内外の学会で発表さ

れた抗 HIV 療法に関する情報を収集する。改定委員により抗 HIV 治療ガイドラインの改定を行い、年度末に改訂版を発行する。印刷物の配布や PC/スマホ対応のホームページの作成により、抗 HIV 治療ガイドラインを幅広く公開する。令和 7 年度も令和 6 年度と同様に研究を実施する。

令和 8 年度も同様に研究を実施する。

(2) 抗 HIV 薬の適正使用と HIV 感染者に対する適切な薬物療法の推進および外来チーム医療に関する研究（矢倉・渡邊・東・安尾）

令和 6-7 年度に抗 HIV 薬・日和見感染症治療薬の日常診療において生じる問題や疑問に対する回答集である「抗 HIV 薬 Q&A」のアップデートを行う。また、HIV 感染者に関する薬剤師をメインターゲットとした、薬物治療マネジメントに関する上で必要な情報を纏めた「服アド手帖」のアップデートを行う。

令和 8 年度は適切な患者ケアを多職種で行うための「外来チーム医療マニュアル」のアップデートを行う。医師、看護師、薬剤師、MSW、心理職などの多職種による編集メンバーを選出し、高齢 HIV 感染者への対応を含めた地域医療連携やコンサルテーション・リエゾン精神医学診療体制の研究で得られた成果を盛り込み、改訂版を発刊する。

(3) 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（木村・安尾）

前年度までに心理師を対象に HIV 領域における精神医療との連携の困難さに関する半構造化面接を行なった。この研究で得られたデータに基づく HIV に関する新しい連携困難尺度を作成する。測定の目的を明確にし、前年度までの半構造化面接による結果および介護職と医療職の連携困難尺度（日本公衆衛生雑誌、2020. 67: 819）を参考に項目を選定する。基準関連妥当性を検討するために連携困難尺度に類似した尺度（厚生の指標 2018. 65:p22）も追加する。全国の HIV 関連心理師を含めた多職種にプレ調査を実施し、探索的因子分析や確認的因子分析、信頼性と妥当性の検討を予定する。多職種医療者からのデータ収集のための体制整備と倫理申請を行う。

令和 7 年度は全国の精神科医・心理師に対して新尺度による調査を実施し、コンサルテーション・リエゾン連携に関する量的解析を行う。

令和 8 年度は全国の総合病院多職種群と HIV 多職種群で新尺度による調査を実施して量的解析を行う。100 例を目標とする。さらに、臨床現場に還元できるように HIV 診療に特化した連携困難の明確化を行い、コンサルテーション・リエゾン精神医療の啓発を実施する。

(4) AIDS 発症に至る心理的要因に関する研究（安尾）

本研究は、HIV 感染未判明のゲイ・バイセクシャル男性

（ゲイ・バイセクシャル男性の HIV 検査受検行動に及ぼす心理的要因に関する研究）と AIDS 発症者（AIDS 発症者の心理的特徴に関する研究）の両方の側面から研究を実施する。

令和 6 年度は HIV 陽性と診断されたことのないゲイ・バイセクシャル男性約 300 例に対して WEB 上で質問紙調査を実施する。本調査を委託するリサーチ企業にモニター登録をしているゲイ・バイセクシャル男性を対象とする。（1）HIV に関する知識・認識や、（2）心理尺度（Health Locus of Control 尺度・HIV 陽性者に対する社会的距離、羞恥感情等）、（3）保健行動に関する意識に関して調査する。（1）と（2）が（3）に及ぼす影響や、項目間の関連について検討する。令和 7 年度は得られたデータの解析を行う。

AIDS 発症者の心理的特徴に関する研究では、令和 6-7 年度にブロック拠点病院等の心理職（約 10 例）を対象に面接調査を行う。健康信念モデルにおいて重要とされる病気の脅威の適切な認識に関して検討し、AIDS 発症に至る心理的要因に関する仮説を生成する。令和 7-8 年度に面接調査の仮説をもとにした質問紙を使用し、心理職に対する調査を行う。50 例を目標とする。令和 8 年度は得られたデータの解析を行い、学会発表等を行う。

(5) 血友病患者および血友病保因者の遺伝子解析と凝固機能解析に関する研究・血友病患者の関節機能の維持・向上のための多角的アプローチに関する研究（武山・野上・松本）

令和 6 年度は研究体制の構築、プロトコールの作成および倫理委員会への申請を行う。新規の血友病遺伝子解析システムを立ち上げる。また、医療現場で行われている関節診療の実態を調査する。

令和 7 年度は新規抗体製剤（エミシズマブ、コンシズマブ）を投与中の血友病患者（目標 40 例）を対象に、3 種類の包括的凝固機能解析（トロンボエラストメトリー・凝固波形解析・トロンビン生成試験）を行う。血友病保因者（目標 30 例）に対しては、臨床上の問題点を示すとともに、遺伝子解析と包括的凝固機能解析を行う。関節ケアについてでは製剤投与方法の見直し、薬物療法、理学療法、装具などの治療法における関節の保護と関節機能を維持向上のための適正な介入時期と方法を検討する。

令和 8 年度は令和 7 年度の計画を継続し、得られたデータの統計解析を行う。血友病性関節症の予防と治療の重要性について患者や医療者などに発信する。

（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、個人情報の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。

4. 予想される成果

以下のようなことが期待される。

1. 新薬や新しいエビデンスの蓄積に対応し、かつわが国の状況を踏まえた抗 HIV 治療ガイドラインは、治療の進歩に追いつくように毎年改定する必要がある。無料でだれでも閲覧でき、信頼性の高い情報リソースを提供する。
2. 抗 HIV 薬に関するマニュアルのアップデートを行うことで、変化の大きい HIV 感染症治療レジメンにおいても、診療規模を問わず最新の適正な薬物治療が提供できるようになる。外来チーム医療マニュアルについても、きめ細やかな患者ケアをチームで提供することが可能となる。
3. 地域も含めた HIV 診療のチーム医療やコンサルテーション・リエゾン精神医療の開発により、多職種協働治療が円滑に実施でき、医療水準の向上が期待できる。
4. 新規抗体製剤を投与中の血友病患者の包括的凝固機能を測定することにより、患者の止血機能の状態をより正確に評価し把握できるようになり、病状・病態に応じた医療資源の適正使用に貢献できる。
5. 血友病保因者の出血傾向と凝固能および遺伝子変異との関係を明らかにすることで、血友病保因者に効果的な止血治療を提供する事が可能になり、血友病保因者の QOL の向上につながる。
6. 関節保護のためにどのような場合に何をすべきかを提

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

渡邊 大

- 1) Watanabe, D., Iida, S., Hirota, K., Ueji, T., Matsumura, T., Nishida, Y., Uehira, T., Katano, H., Shirasaka, T. Evaluation of human herpesvirus-8 viremia and antibody positivity in patients with HIV infection with human herpesvirus-8-related diseases. *J. Med. Virol.* 95: e29324, 2023.

研究分担者

四本 美保子

- 1) Yotsumoto, M., Kinai, E., Watanabe, H., Watanabe, D., Shirasaka, T. Latency to initiation of antiretroviral therapy in people living with HIV in Japan. *J Infect Chemother.* 29: 997-1000, 2023.

武山 雅博

- 1) Takeyama, M., Furukawa, S., Ogiwara, K., Tamura, S., Ohno, H., Higasa, S., Shimonishi, N., Nakajima, Y., Onishi, T., Nogami, K. Coagulation potentials of plasma-derived factors VIIa and X mixture (Byclot®) evaluated by global coagulation assay in patients with acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 30:249-252, 2024.

示することで、関節機能の改善が見込まれる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

いずれの研究についても前年度までに成果を出している。今年度はそれらの研究の継続もしくは発展させた研究であるため、目標を達成することが期待される。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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 治療ガイドラインを補佐する資料としての「抗 HIV 薬 Q&A」と薬物治療マネジメントに関わる上で必要な情報を纏めた「服アド手帖」、「外来チーム医療マニュアル」の改訂も意義は大きい。

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とともに、医療資源の適切な使用に貢献する。

3) 今後の発展性について

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や資材の改定を順次行い、得られた成果については学会等で発表を行う。

野上 恵嗣

- 1) Nogami, K., Fujii, T., Sawada, A., Nagao, A., Nagae, C., Nojima, M., Suzuki, N., Nosaka, D., Shimura, T., Sugao, Y., Amano, K. Association of physical activity with bleeding events and safety in patients with haemophilia A starting emicizumab prophylaxis: an interim analysis of the TSUBASA study. *Int J Hematol.* 119:14–23, 2024.

松本 剛史

- 1) Matsumoto, T., Wada, H., Shiraki, K., Suzuki, K., Yamashita, Y., Tawara, I., Shimpo, H., Shimaoka, M. The Evaluation of Clot Waveform Analyses for Assessing Hypercoagulability in Patients Treated with Factor VIII Concentrate. *J Clin Med.* 12:6320, 2023.

木村 宏之

- 1) Nakamura, M., Yoshimi, A., Tokura, T., Kimura, H., Kishi, S., Miyauchi, T., Iwamoto, K., Ito, M., Sato-Boku, A., Mouri, A., Nabeshima, T., Ozaki, N., Noda, Y. Duloxetine improves chronic orofacial pain and comorbid depressive symptoms in association with reduction of serotonin transporter protein through upregulation of ubiquitinated serotonin transporter protein. *Pain.* 165:1177–1186, 2024.

矢倉 裕輝

- 1) Yagura, H., Watanabe, D., Nakauchi, T., Kushida, H., Hirota, K., Nishida, Y., Yoshino, M., Uehira, T., Shirasaka, T. Association between tenofovir plasma trough concentrations in the early stage of administration and discontinuation of up to five years tenofovir disoproxil fumarate due to renal function-related adverse events in Japanese HIV-1 infected patients. *J Pharm Health Care Sci.* 10:20, 2024

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) HIV治療の進歩により陽性者の高齢化が進み、長期療養課題への対応が必要とされる中で、血液製剤を通じた感染に伴う課題の解決が、他の感染経路の陽性者にも有意義な成果をもたらす範囲が広がっている。治療ガイドラインの作成など継続的に取り組むべきものも多い。
- 2) 指定型研究の継続申請であるが、抗HIV薬に関するマニュアルの改訂が含まれていることは、臨床現場の要請が反映されたものと考えられる。前3年間の研究よりも目標が絞られ、明確になったことも評価したい。

治療ガイドラインの作成や、抗HIV薬に関するマニュアルの改訂などのコメントをいただきました。継続的に取り組むべきものも多いと評価をいただいており、引き続きアップデートを行なっていきたいと思います。研究目的を明確にし、臨床現場に還元できる研究を進めていきたいと思います。

- 3) リエゾン精神医学研究は半構造化面接が手法として使われることが多いが、もともと evidence level の低い研究方法なので、標本の代表性について十分な注意を払う必要がある。また、得られた研究結果の信頼性の表現についても、よく検討すべきである。

リエゾン精神医学研究については、信頼性や妥当性を踏まえた新尺度を作成し、量的解析として実施いたします。また、今年度の研究班では埼玉医科大学総合医療センターの精神科医や国立国際医療研究センター病院と名古屋医療センターの心理師にも研究協力者として参加していただき、研究結果について慎重に検討いたします。

研究課題：非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究

課題番号： 24HB2004

研究代表者：藤谷 順子（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：上村 悠（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 救済医療室長）、大金美和（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 准教授）、南 留美（NHO 九州医療センター免疫感染症内科 医長）三上幸夫（広島大学病院リハビリテーション科 教授）、上野竜一（東京医科大学病院リハビリテーションセンター 講師）、木村聰太（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）、高鍋雄亮（国立国際医療研究センター歯科口腔外科 医師）、柿沼章子（はばたき福祉事業団事務局 事務局長）、長江千愛（聖マリアンナ医科大学小児科 講師）

1. 研究概要

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を目指して、複数の視点から、直接的・先駆的な支援実践を行いつつ、それが全国で展開できる体制整備のため、必要な調査・研究を行い、ツールを作成する。サブテーマ 1 は診療連携の構築と受療支援であり、4 名の分担研究者が担当する。上村は、薬害医療の均一化のための診療の手引きの整備を行う。遠藤は、北海道における薬害被害者の長期療養体制の構築を行う。南は、HIV 陽性者が地域で安心して生活できる地域包括ケアシステム、「福岡県 HIV 陽性者地域支援ネットワーク」を構築する。大金は、医療福祉とケアに関する研究として、初年度には、IT を活用した医療 MaaS を検討する。サブテーマ 2 は運動機能低下対策である。前研究班まで継続してきたリハビリ検診を継続・拡充し、横断的・縦断的機能調査を実施するとともに、三上・上野という 2 名の、いずれも血友病症例の多い施設の研究者の協力を得て、血友病関節症に対する外科的治療のガイドブック作成のための研究に着手する。サブテーマ 3 は、神経認知障害・心理であり、木村は、メンタルヘルスに課題のある支援困難事例に対する支援者への支援に関する研究を行う。サブテーマ 4 は歯科口腔ケアであり、高鍋は、薬害血友病患者の口腔衛生状態に関する実態調査に着手する。サブテーマ 5 は、生活支援であり、柿沼は、実態調査・健康訪問相談・iPAD 生活状況調査・リハビリ検診・実践モデル調査・生きがい支援に追加して、支援ツールの開発導入と、生活領域のソーシャルネットワーク造りに着手する。サブテーマ 6 は QOL であ

り、長江は、血友病患者の QOL 調査を行い、血友病患者の QOL を、非薬害の血友病症例と比較して明らかとする。

2. 研究目的

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が研究の目的である。

サブテーマ 1 では診療連携の構築と受療支援が目的であり、上村は診療評価基準の改定、遠藤と南は地域の実情に合わせた診療連携体制の構築を図る。大金は救済医療における介護福祉の充実と医療提供の在り方の実験的試みとして医療 MaaS を検討する。

サブテーマ 2 は運動機能低下対策の確立であり、リハビリ検診（会）を通して実際に対象者の運動機能低下への対策を講じるとともに、運動機能低下の特色を調査してその影響も含めて明らかとする。血友病性関節症に対する保存的加療と外科的治療の流れについてのガイドラインを作成する。

サブテーマ 3 は神経認知障害・心理であり、メンタルヘルスに課題のある被害者への支援の困難さや問題点を明らかにし、支援者の支援に繋げる。

サブテーマ 4 は歯科口腔ケアであり、薬害血友病患者の口腔衛生状態や口腔ケアの問題点を明らかにする。

サブテーマ 5 の生活支援では、実践研究を通して支援を行うとともに、患者の QOL 向上のための支援ツールの開発と導入を行う。

サブテーマ 6 の QOL では、QOL に関する現状を把握し、改善のための提言を行う。

3. 研究方法

サブテーマ 1 の上村は令和 6 年度は疫学の項の内容確認、チェックシートの更新を行い、令和 7 年度の評価基準の更新、令和 8 年度の評価基準の更新を目指す。遠藤は北海道における薬害被害者の長期療養体制を、アウトリー

活動や IT を活用しつつ構築する。「福岡県 HIV 陽性者地域支援ネットワーク」を、現地専門職能団体の協力も得て構築する。大金は、IT を活用した医療 MaaS による支援の実践研究を行う。これは、診療に必要な器材を搭載した車両に運転手と看護師が同乗し患者宅へ向かい患者と病院にいる医師をテレビ会議システムでつなぎ車内で診療を行うものであり、拠点病院から離れた地域に在住する患者宅においてこの先駆的取り組みを行い、「看護師の面談による課題整理」、「専門医療機関の医師とのオンライン診療」、「地元病院の医師やコメディカルとの WEB カンファレンス」を実装し、患者への安心安全の医療の提供と医療の在り方を検討する。

サブテーマ 2 では、リハビリ検診（会）の全国での実施および調査結果のまとめを行い、勉強会・研修会を開催する。リハビリ検診（会）は札幌、仙台、東京、名古屋、福岡、沖縄で開催がすでに予定されており、多職種による患者のための勉強会は新潟と群馬において、そして研修会は WEB での実施が予定されている。運動機能低下をもたらす血友病井性関節症の外科的治療のガイドブックの作成に向けて令和 6 年度は診療実態の調査を行う。

サブテーマ 3 ではメンタルヘルスに課題のある被害者への支援者への支援のため、対象者への事前調査と聞き取り、困難感に応じた研修会の実施を行う。

サブテーマ 4 では、薬害血友病患者の口腔衛生状態や口腔ケアの問題点を明らかにするためにまず、診療録調査、患者との対話による調査を行い、次年度の口腔内審査・アンケート調査につなげる。

サブテーマ 5 では、実態調査・健康訪問相談・iPAD 生活状況調査・リハビリ検診・実践モデル調査・生きがい支援を昨年同様継続して行うとともに、令和 6 年度は、支援ツール（アプリ）の開発導入と、生活領域のソーシャルネットワーク造りに着手する。

サブテーマ 6 の QOL では、QOL に関する現状を把握するためのアンケートの設問項目の検討やアンケート実施の準備を令和 6 年度に行う。

（倫理面への配慮）

研究にあたっては研究者所属組織の規則に則り、適切な倫理的手続きを経て研究を実践する。

4. 予想される成果

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について、1. 診療連携の構築と受療支援、2. 運動機能低下対策、3. 神経認知障害・心理、4. 歯科口腔ケア、5. 生活支援、6. QOL の各側面からの実

態や問題点が明らかとなり、その支援法方法についても先駆的な実証研究がなされ、今後の我が国の体制構築に寄与する。

班内外での協力・連携自体が、各専門家が広い視野を持って包括的に患者の問題を考えるという行動変容につながり、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できる。

生命予後の長くなった非加熱血液製剤による HIV 感染血友病等患者の現況と未来は、世界で初めての事態であり、包括的かつ現実的かつ先駆的な視点を持つ本研究の成果は、学問的に有意義であるばかりではなく、他の疾患の長期療養体制の構築にも寄与しうる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

3 年間の研究であり、まずは初年度の研究についての準備を各分担研究者が行っており、すでに多くの実践予定もたてられている。研究班としての会議のほか、学会、また、各地の検診会の場での分担研究者同士の相互交流の機会もある。一部に、アプリの開発や、IT を利用するための倫理的課題の克服や約定の問題もあるが、研究者間の連携体制も良好であり、このまま、適切に、初年度の研究が達成され、引き続き、3 年間の研究が達成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

生命予後の長くなった非加熱血液製剤による HIV 感染血友病等患者の現況と未来は、世界で初めての事態であり、包括的かつ現実的かつ患者参加型の先駆的な視点を持つ本研究の成果は、学術的・国際的に有意義であるばかりではなく、他の疾患の長期療養体制の構築にも寄与しうる。

社会的意義としては、国になすべき薬害被害者支援の実践であり、その意義は大きい。若年一中年障害者が、高齢福祉の枠組みの中にいかに移行していくか、その場合に、疾患や病態の特殊性に対する合理的配慮をいかに共存させるか、というモデルにもなる。

3) 今後の発展性について

HIV 感染血友病等患者は、血友病という疾患の特異性、

薬害であるという特異性、HIV であるという特異性があり、かつ、他の疾患の併存合併リスクの高さ、心理的側面、社会参加的側面など、多くの問題を抱えている。本研究の性からは、様々な他の疾患への応用性・発展性がある。少なくとも、HIV 感染のない血友病症例の中高年化、STD 等による HIV 感染者の中高年化、他の薬害症例の中高年化に関する示唆・発展性がある。

。

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 「口腔衛生、歯科的観点および精神的なヘルスケアについては療養上重要であると思います。」

感染者の歯科受診便宜の方は他班での成果があるので、当班では、本人の口腔衛生・歯科的生活習慣の実態把握と向上に、肘機能障害による歯磨き動作障害も含めて取り組む。精神的なヘルスケアに関しては、前回までの取り組みよりやや重症者を対象に、まずは周辺支援者の支援から開始し、実態を把握しつつ支援をすすめる。

- 2) 「非加熱製剤により感染した HIV 陽性者を対象に長期

療養の課題と取り組む研究が継続的に続けられている。ケアに関しては感染経路を問わず HIV 陽性者全般が濃く面する課題の解決に資する成果が期待できる。」

長期療養では、疾患・病態特性による課題に加えて加齢による問題の合併がある。そして、現在の本邦の社会福祉介護制度との併用・調整の検討は、薬害症例よりさらに数の多い HIV 陽性者全般の長期療養課題の解決に寄与すると考える。

- 3) 「薬害 AIDS と STD としての HIV 感染において、長期療養の際に心理的にどのような違いがありますか。メンタルヘルスケアに対するアプローチに違いはないでしょうか。」

今回の研究は主に薬害症例を対象としているが、研究班の多くは、臨床的に両者に対応する立場にあり、文献的考察を含めて、ご指摘の点についての回答・考察を報告書に掲載できるよう、今年度からの研究において心がける。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者 藤谷順子

- 1) Komatsu K, **Kimura S, Fujitani J**, Imai K, et al Prevalence and associated factors of low vigor in patients living with HIV and hemophilia in Japan: A cross-sectional observational study. Global Health & Medicine. doi: 10.35772/ghm 2024
- 2) Dysphagia Research Team; Juan Chen, Lili Dai, Zhongcheng Xing et al; Japan NCGM Cooperation Team; Junko Fujitani, Yasuo Sugiura, Chihaya Hinohara, et al. A multidisciplinary collaborative diagnosis and rehabilitation program for dysphagia in general hospitals "Biosci Trends 2024 Apr 10. doi: 10.5582/bst.2024.01076. 2024

研究分担者 遠藤知之

- 1) Uno S, Gatanaga H, **Minami R, Endo T**, Kikuchi T, et al Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harboring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicenter retrospective study. J Antimicrob Chemother. 78: 2859-2868, 2023.
- 2) Komatsuoto M, Nakazawa D, **Endo T**, Atsumi T, et al Successful initiation of hemodialysis for a hemophilia A patient with factor VIII inhibitor: a case report and literature review: CEN Case Rep. doi: 10.1007/s13730-023-00811-9, 2023.

研究分担者 南留美

- 1) Toyoda M, **Minami R**, Ueno T, et al Evaluation of Neutralizing Activity against Omicron Subvariants in BA.5 Breakthrough Infection and Three-Dose Vaccination Using a Novel Chemiluminescence-Based, Virus-Mediated Cytopathic Assay. Microbiol Spectr. 2023 Aug 17;11(4):e0066023. doi: 10.1128/spectrum.00660-23. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37310218
- 2) Otani M, **Minami R**, Kikuchi T, et al Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and genetic clustering with late HIV diagnosis: a retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. J Int AIDS Soc. 2023 May;26(5):e26086. doi: 10.1002/jia2.26086. PMID: 37221951

研究分担者 三上幸夫

- 1) Nakamori M, Toko M, Yamada H, Hayashi Y, Yoshikawa K, Yoshikawa M, Nagasaki T, Hiraoka A, Shimizu Y, **Mikami Y**, Maruyama H. Impact of neck percutaneous interferential current sensory stimulation on swallowing function in patients with Parkinson's disease: A single-arm, open-label study protocol. Contemp Clin Trials Commun. 2023 Jun 10:33:101158.
- 2) Mizoguchi Y, Tani C, Aizawa M, Tomioka K, Shimomura M, Nishimura S, Matsubara Y, Iwaki D, Tanaka K, Kawaguchi H, Nakashima Y, **Mikami Y**, Okada S, Kobayashi M. Age-specific incidence of joint disease in paediatric patients with haemophilia: A single-centre real-world outcome based on consecutive US examination. Haemophilia. 2023 Sep;29(5):1359-1365.

研究分担者 上野竜一

- 1) Sano H, Endo K, Osada T, **Ueno R**, Masaoka T, Yamamoto K. The difference of sagittal lumbo-pelvic alignment in standing and sitting position: analysis of gender differences and aging 2023 J. Tokyo Med. Univ., 81(1):1-6
- 2) 佐野裕基、上野竜一、山本謙吾 他. 首下がり症状を呈した変形性頸椎症症例に対する脊柱アライメントの改善を目指した理学療法介入の効果検討 2022 理学療法学 49(2), 145-154

研究分担者 木村聰太

- 1) Komatsu K, **Kimura S**, Kiryu Y, Watanabe A, Kinai E, Oka S, Kimura S, Fujitani J, Ogata M, Minamimoto R, Hotta M, Yokoyama K, Noguchi T, Imai K. Prevalence and associated factors of low vigor in patients living with HIV and hemophilia in Japan: A cross-sectional observational study. Global Health & Medicine. doi: 10.35772/ghm 2024

研究分担者 高鍋雄亮

- 1) 丸岡 豊, **高鍋雄亮**, 近藤順子, 八木翔太郎, 近津大地, 岡本隆太, 齋藤正夫. 歯科用高速切削機器使用時に発生する微粒子の可視化実験による検討. 日口外誌 68(11): 443-451, 2022.

研究分担者 柿沼章子

- 1) 井上洋二、**柿沼章子**、岩野友里、武田飛呂城: 薬害 HIV 感染被害者を対象にエイズ治療・研究開発センター近辺への転居による救済支援をした取り組み事例. 日本エイズ学会誌, 2024
- 2) 井上洋二、**柿沼章子**、岩野友里、武田飛呂城: iPad を用いた生活状況調査を通じた薬害 HIV 感染被害者への支援活動. 日本エイズ学会誌, 2024

研究分担者 長江千愛

- 1) **長江千愛**. 血友病治療の最近の動向 診療医からの知見. 日本検査血液学会雑誌 2023; 24: 326-332.
- 2) 稲葉 浩, 菊地 茂, **長江 千愛**, 野上 恵嗣, 横崎 典哉, 綿引 一成, 寺山 浩美. 遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質製剤の活性測定 本邦における凝固一段法および合成基質法を用いたフィールドスタディ. 日本検査血液学会雑誌 2023; 24: 225-233.

研究分担者 大金美和

- 1) **大金美和**, 南留美, 白川康太郎, 安達英輔. 持効性注射剤がHIV陽性者にもたらすベネフィット. 日本エイズ学会学術集会, 2023, 京都.

研究課題：非加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染者に合併する悪性腫瘍の制御を目指した研究

課題番号：24HB2005

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）、伊藤 俊広（独立行政法人国立病院機構仙台医療センター HIV/AIDS 包括医療センター・室長）、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 免疫感染症科長・診療部長）、今橋 真由美（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）、藤井 輝久（広島大学病院 血液内科・准教授 エイズ医療対策室長）、木内 英（東京医科大学 臨床検査医学分野 主任教授）、阪森亮太郎（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 部長）、高橋 俊二（がん研究会有明病院 総合腫瘍科 部長）、丹生 健一（神戸大学・大学院医学研究科 耳鼻咽喉科頭頸部外科学分野・教授）、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 講師）

1. 研究概要

血液凝固因子製剤によるHIV感染者の場合これまでHCV感染に起因する肝細胞癌が多くなったが、患者の高齢化に伴い他の悪性腫瘍が問題となってきた。令和3年度から令和5年度まで行った厚生労働科学研究の中で、肝細胞癌のほか大腸癌、悪性リンパ腫、頭頸部癌などの頻度が高いことを報告してきた。

血液製剤によるHIV感染者では悪性腫瘍の発症年齢が若く、進行が速い。このため健康診断の受診が大切である。ブロック拠点病院に通院中の患者は健康診断を受検する体制が整っているが、それ以外の患者の中にはきちんととした健康診断を受けることの難しい人がいる。その要因を調査し、健康診断を受検しやすい体制を構築することが必要である。また、HIV診療にあたっている医療者に検診の大切さを認識してもらうことが大切である。

悪性腫瘍と診断された患者はHIV診療にあたっている医療チームから腫瘍診療にあたるチームへ診療の首座が移動する。血液凝固因子製剤によりHIVに感染した患者は国による救済医療を受けることが可能になり、手厚い診療を受けることが可能だが、そのことを知っているのはHIV診療にかかわる者に限られるため、腫瘍診療にあたる者との情報共有が必要であるが、その体制整備は不十分である。また悪性腫瘍と診断された後の精神的なサポートは不十分である。

以上を解決するために本研究では

1. 頻度の高い疾患を中心に悪性腫瘍診断時・診断後の診療支援の方策を検討する。
2. ブロック拠点とそれ以外の拠点施設との連携・各施設の役割に関して検討する。
3. 診療グループ間の連携・精神的ケアに関する検討を行

う。

4. 医療者（血友病診療医）に対しても情報提供を行う。の4点に関して研究を進めることとした。

2. 研究目的

1 令和5年度までの研究で肝細胞癌に加えていくつかの腫瘍が血液凝固因子製剤によるHIV感染者では多いことがわかつてきた。これらの腫瘍のうち大腸癌・胃癌・頭頸部癌の実態を詳細に調べ。診療上の問題がないかどうか検討する。

2 ブロック拠点施設で行われている健康診断と同質の検診をその他の施設に通院している人が受けられるにはどのような方法がよいか検討する。

3 悪性腫瘍と診断された後の問題点がいろいろと明らかにされてきている。そうした問題の解決にどのように取り組むのがよいか検討する。

4 悪性腫瘍と診断された人の精神的ケアを継続して行うシステムの構築を検討する。

5 総合病院以外でHIV診療を受けている場合、診療医に検診の意義・必要性が伝わっていない可能性があるため、その解決を目指す。

3. 研究方法

令和6年度：

1. ブロック拠点とそれ以外の拠点施設との連携・各施設の役割に関して検討する。
2. 頻度の高い疾患を中心に悪性腫瘍診断時・診断後の診療支援の方策を検討する。
3. 悪性腫瘍罹患に伴う精神的ケアのための資材を作成する。

4. 医療者も対象にしたニュースレターの配布を開始する。
- 令和7年度：
1. ブロック拠点とそれ以外の拠点施設との連携・各施設での新たな制度を開始する。
 2. 頻度の高い疾患を中心に悪性腫瘍診断時・診断後の診療支援の方策を実施する。
 3. 悪性腫瘍罹患に伴う精神的ケアのための資材を展開する。
 4. ニュースレターの配布を継続する。

(倫理面への配慮)

悪性腫瘍の実態調査を行う際には倫理申請が必要であり、研究開始前に申請を行う。

4. 予想される成果

以下のようなことが期待される。

1. 身体的・精神的状況、地理的状況から健康診断の受診が困難である感染者が近隣の医療機関で健康診断を受けることができることにつながる。問題がある場合は医療者・支援団体とともに解決することが可能である。
2. 悪性腫瘍と診断された後に適切な医療機関への受診ができずにいる場合、治療方法の選択などに関して専門家の意見を聞きたい場合などに医療者・支援者との連携のもと感染者の支援を行うことが可能になる。
3. 悪性腫瘍の診断・診療中の精神的苦痛に対して医療者・支援者との連携のもと感染者の支援を行うことが可能になる。また、医療従事者がよりよい支援を行うことが可能になる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

四柳 宏

- 1) Adachi E, Ikeuchi K, Yotsuyanagi H. Changes in inflammatory biomarkers when switching from 3-drug regimens to dolutegravir plus lamivudine in people living with HIV. AIDS Res Hum Retroviruses. 2022 Oct 27. doi: 10.1089/AID.2022.0115. Epub ahead of print. PMID: 36301933
- 2) Ishizaka A, Koga M, Yotsuyanagi H 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. Epub 2021 Aug 11. ○

研究分担者

江口 晋

- 1) Hidaka M, Eguchi S, Takatsuki M et al.: Impact of sustained viral response for hepatitis C virus on the outcomes of liver transplantation in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection: A nationwide survey in Japan. Hepatol Res. 53(1):18-25, 2023

4. 標準診療が変化する中、最善の治療・予防を受けることが可能になる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

どの課題も問題を明らかにし、その解決法を提示することまでは進めることができると考える。対象者の聞き取りやアンケート調査が必要であり、それに関しては班員に加え、患者団体の協力が必要である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

日本以外の国では血液凝固因子製剤によりHIVに感染した人の詳細な調査は行われていない。本研究班も含め、指定研究班による調査は現在600人余まで減った対象者の身体的、精神的負担とそれに対する社会的解決に関する検討であり、貴重かつ意義の大きな研究である。

3) 今後の発展性について

血液凝固因子製剤によりHIVに感染した人は身体的、精神的に様々な影響を受けており、様々な領域での検討が大切である。本研究班は今後多くの対象者が罹患する可能性のある悪性腫瘍を対象にその治療、予防までを明らかにしようとするものである。対象者がすべて把握されている点で極めて貴重な集団であり、今後発症しやすい腫瘍が存在する理由、早期に発癌する群とそれ以外の群がある理由などを検討することで対象者のみならず一般生活者の健康管理に有益な情報が得られることが期待される。

- 2) Dalla E, Bulfoni M, Eguchi S, et al. Reinfection of Transplanted Livers in HCV- and HCV/HIV-Infected Patients Is Characterized by a Different MicroRNA Expression Profile. *Cells*. 11(4):690, 2022

渡邊 大

- 1) Watanabe D, Iida S, Hirota K, et al. Evaluation of human herpesvirus-8 viremia and antibody positivity in patients with HIV infection with human herpesvirus-8-related diseases. *J Med Virol*. 2023 Dec;95(12):e29324. doi: 10.1002/jmv.29324.

遠藤 知之

- 1) Uno S, Gatanaga H, Endo T, et al.. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harboring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicenter retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 78: 2859–2868, 2023.

照屋 勝治

- 1) Kaiho Hirata, Koji Watanabe, Katsuji Teruya, et al. Unmasking latent extrapulmonary tuberculosis with newly diagnosed HIV-1 infection in a COVID-19 patient with prolonged fever. *Oxford medical case reports* 2022(7) omac079

南 留美

- 1) Toyoda M, Tan TS, Minami R, et al. Evaluation of Neutralizing Activity against Omicron Subvariants in BA.5 Breakthrough Infection and Three-Dose Vaccination Using a Novel Chemiluminescence-Based, Virus-Mediated Cytopathic Assay. *Microbiol Spectr*. 2023 Aug 17;11(4):e0066023. doi: 10.1128/spectrum.00660-23. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37310218.

木内 英

- 1) Sekiya R, Muramatsu T, Kinai E et al. 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. *J Infect Chemother* 2023;29:171–178

渡邊 珠代

- 1) Otani M, Shiino T, Watanabe T, et al.; Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and genetic clustering with late HIV diagnosis: a retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. *J Int AIDS Soc*. 2003;26(5):e26086.

藤井 輝久

- 1) Machiko Otani, Teiichiro Shiino, Teruhisa Fujii, et al. Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and genetic clustering with late HIV diagnosis: a retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. *J Inter AIDS Soc* 26(5):e26086, 2023.

茂呂 寛

- 1) Hiroshi Moro, Yuuki Bamba, Kei Nagano et al. Dynamics of iron metabolism in patients with bloodstream infections: a time-course clinical study. *Scientific Reports* 13(1): 19143. 2023.

今橋 真弓

- 1) Mizuki K, Ishimaru T, Imahashi M, et al. Workplace factors associated with willingness to undergo human

immunodeficiency virus testing during workplace health checkups. Environ Health Prev Med. 2023;28:52. doi: 10.1265/ehpm.23-00054. PMID: 37743522; PMCID: PMC10519800.

伊藤 俊広

- 1) Kensuke Abe, Taku Obara, Satomi Kamio, Toshihiro Ito, et al: 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>)

古賀 道子

- 1) Michiko Koga, Makoto Saito, Megumi Kubota, et al. Attenuation of hepatitis A antibody after immunization with hepatitis A vaccine (Aimmugen®) in people living with human immunodeficiency virus. Hepatol Res, in press..

丹生 健一

- 1) Koide Y, Kodaira T, Nibu KI et al. Definitive radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma in Japan: analysis of cases in the National Head and Neck Cancer Registry from 2011 to 2014. Jpn J Clin Oncol. 2024 Jan 7;54(1):54-61. doi: 10.1093/jjco/hyad130.

阪森 亮太郎

- 1) Takahama S, Yoshio S, Sakamori R, K et al. Hepatitis B surface antigen reduction is associated with hepatitis B core-specific CD8+ T cell quality. Front Immunol. 2023 Oct 18;14:1257113..

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

今回が初年度のため特記すべきことなり。

研究課題：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： 24HB2006

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（荻窪病院 血液凝固科 部長）、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 准教授）、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）、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 エイズ先端医療研究部長）、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. 研究概要

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存在し、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。国内未承認薬の使用も含めて必要な薬剤を迅速に使用できる体制を作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。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、28 年にわたり継続している。

2. 研究目的

日本では HIV 感染者の中に血液製剤を通して HIV 感染した血友病患者の割合が高く、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っている。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す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。インターネットなどの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。

3. 研究方法

海外では必須薬剤の無償供与などの制度はあるが、研究としての性格はほとんどなく類似の研究についての情報はない。この研究では、インターネットなどの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購入し提供して、患者の生命を保護しようとするものである。国内の未承認薬を研究班として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

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。

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、免疫機能の低下した患者に必要な感染症の予防ワクチンなど研究対象薬品については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。症例の集積できた対象薬について治療成績のまとめを行い公表する。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こ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。新しい形態の研究として、提供した薬剤による治療を受けた患者への説明による同意に基づく、国内未承認薬を海外の承認条件等に基づき治療した症例の臨床成績を収集し、日本人に対する至適治療法を開発するための「観察研究」として、ヘルシンキ宣言に則り患者の保護を万全にして開始する。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。

4. 予想される成果

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、これまでに複数の未承認薬剤の供給を行い、その承認に際して、日本人における治療経験と有害事象の発生状況を提供しており、今後も重要な役割を果たすことができる。1996 年 10 月 4 日から 2024 年 3 月 31 日までに、全薬剤の送付回数は 11,365 回、延症例数は 4,660 症例であった。準備薬は 48 種類、そのうち抗 HIV 薬は 31 種類であった。

研究班からの薬剤による治療を要した疾患と患者数

	1996 - 2024/3/31	患者数
①	ニューモシチス肺炎	954
②	HIV 感染症	941
③	母子感染予防	686
④	トキソプラズマ症	669
⑤	HIV 感染症合併結核	198
⑥	非定型抗酸菌症	193
⑦	カポジ肉腫	119
⑧	CMV 感染症	70
⑨	MAC 予防	65
⑩	カンジダ症	12
⑪	クリプトコッカス症	12

5. 達成までの課題

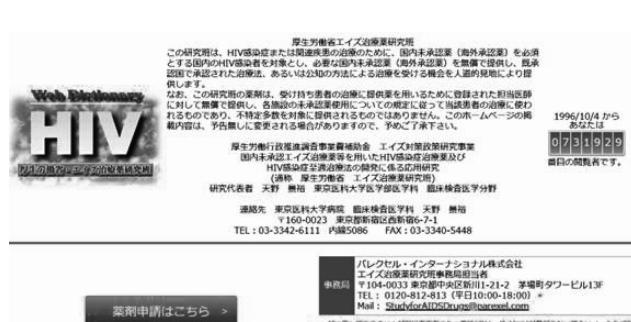
1) 達成の見通し

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」(厚生科学的研究費補助金)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、28年にわたり継続している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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2024年7月時点で73万件を超えており、<https://www.aidsdrugmhw.jp/aidsdrugmhw/portal>



6.これまでの関連研究発表

研究代表者

天野 景裕

- 1) 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*, 29(2):171-178.2023
- 2) 関根 祐介, 笹津 備尚, 矢島 敏行, 吉澤 麗香, 金子 亜希子, 楠 欣己, 板橋 武史, 高橋 万紀, 輪千 浩史, 天野 景裕, 木内 英, 福武 勝幸. テノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合錠の苦味に対するマスキング剤の検討. *日本エイズ学会誌* 25(1): 42-46 2023
- 3) Yusuke Sekine, Takashi Kawaguchi, Yusuke Kunimoto, Junichi Masuda, Ayako Numata, Atsushi Hirano, Hiroki Yagura, Masashi Ishihara, Shinichi Hikasa, Mariko Tsukiji, Tempei Miyaji, Takehiro Yamaguchi, Ei Kinai & Kagehiro Amano. Adherence to anti-retroviral therapy, decisional conflicts, and health-related quality of life among treatment-naïve individuals living with HIV: a DEARS-J observational study. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 2023, 9.1: 9.

研究分担者

渡邊 大

3) 今後の発展性について

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つたが、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。したがって、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。

- 1) Watanabe. D., Iida. S., Hirota. K., Ueji. T., Matsumura. T., Nishida. Y., Uehira. T., Katano. H., Shirasaka. T. Evaluation of human herpesvirus-8 viremia and antibody positivity in patients with HIV infection with human herpesvirus-8-related diseases. *J Med Virol.* 95: e29324, 2023.
- 2) 渕永博之、安達英輔、遠藤知之、渡邊 大. Long-acting の注射薬の現状. HIV 感染症と AIDS の治療. 14:4-10, 2023.

四柳 宏

- 1) Adachi E, Ikeuchi K, Koga M, Yotsuyanagi H. Changes in inflammatory biomarkers when switching from 3-drug regimens to dolutegravir plus lamivudine in people living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2022 Oct 27. doi: 10.1089/AID.2022.0115. Epub ahead of print. PMID: 36301933.
- 2) Adachi E, Saito M, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Favorable Outcome Following Sotrovimab Monoclonal Antibody in a Patient with Prolonged SARS-CoV-2 Omicron Infection with HIV/AIDS. *Intern Med.* 2022 Sep 6. doi: 10.2169/internalmedicine.0485-22. Epub ahead of print. PMID: 36070950.

萩原 剛

- 1) Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Fujii T, Endo T, Nagao A, Mita E, Yotsumoto M, Amano K, Ito T, Yokomaku Y, Ukita M, Suzuki S, Watanabe T, Kinai E, Fukutake K. Pan-Genotypic DAA Therapy for HCV Genotypes Not Covered by Health Insurance for Hemophilia Patients with or without HIV in Japan: Report of a Joint Multi-Institutional Study of the Clinical Study Group for AIDS Drugs. *日本エイズ学会誌* 26(1), 2024. (in press)
- 2) 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>

関根 祐介

- 1) 関根 祐介, 笹津 備尚, 矢島 敏行, 吉澤 麗香, 金子 亜希子, 楠 欣己, 板橋 武史, 高橋 万紀, 輪千 浩史, 天野 景裕, 木内 英, 福武 勝幸. テノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合錠の苦味に対するマスキング剤の検討. *日本エイズ学会誌* 25(1): 42-46 2023
- 2) Yusuke Sekine, Takashi Kawaguchi, Yusuke Kunimoto, Junichi Masuda, Ayako Numata, Atsushi Hirano, Hiroki Yagura, Masashi Ishihara, Shinichi Hikasa, Mariko Tsukiji, Tempei Miyaji, Takehiro Yamaguchi, Ei Kinai & Kagehiro Amano. Adherence to anti-retroviral therapy, decisional conflicts, and health-related quality of life among treatment-naïve individuals living with HIV: a DEARS-J observational study. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences,* 2023, 9.1: 9.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

本研究の意義と成り立ちを、ご理解いただいているコメントをいただきました。
ありがとうございます。

2024（令和6）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

2024（令和6）年9月15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	研究終了年	研究者	研究課題名	頁
1	9:00	AMED	24fk041005 6h0002	2023	2025	保富 康宏	エイズウイルス完全排除を目指すワクチン開発に関する研究	1
2	9:15	AMED	24fk041005 7h0002	2023	2025	野村 拓志	HIVリザーバー解析に資する組織・細胞種特異的抗原発現マウスパネルの研究開発	5
3	9:30	AMED	24fk041005 8h0002	2023	2025	岩谷 靖雅	長期作用型HIV-1 CAP阻害剤の安定的活用に資する学術的基盤構築	9
4	9:45	MHLW	23HB1001	2023	2025	野田 龍也	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	13
5	10:00	MHLW	23HB1002	2023	2025	松岡 佐織	日本におけるHIV感染症の動向把握に関する研究	17
10:15~10:30 休憩15分								
6	10:30	MHLW	23HB1003	2023	2025	横幕 能行	職域におけるHIV感染症に関する知識の普及啓発の促進に向けた研究	21
7	10:45	MHLW	23HB1004	2023	2025	塩野 徳史	性産業従事者・事業者等に対するHIVおよび梅毒等の受検勧奨を含む総合的な介入方法の確立に向けた研究	25
8	11:00	MHLW	23HB1005	2023	2025	塩野 徳史	コミュニティセンターを活用したMSMに対するHIV感染症の有効な普及啓発方法に関する研究	29
9	11:15	MHLW	23HB1006	2023	2025	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	33
10	11:30	MHLW	23HB2001	2023	2025	鶴永 博之	HIV感染症の医療体制の整備に関する研究	37
11:45~12:45 休憩60分								

令和6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：エイズウイルス完全排除を目指すワクチン開発に関する研究

課題管理番号：23fk0410056h0001

研究開発代表者：保富康 宏（医薬基盤・健康・栄養研究所監長類医科学研究センター センター長）

研究開発分担者：岡村 智崇（医薬基盤・健康・栄養研究所監長類医科学研究センター 主任研究員）、浦野 恵美子（医薬基盤・健康・栄養研究所監長類医科学研究センター 主任研究員）、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 室長）齊藤 晓（宮崎大学農学部 准教授）、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 感染症は治療薬の長期投与による新たな課題として薬剤耐性ウイルスの出現があり、慢性感染症（持続感染症）において常に考慮しなければならない。この薬剤耐性ウイルスの対策を含み目標となるのは近年世界的に提言されている HIV 感染症の“根治（Cure）”である。根治がなされないために、生涯における治療の必要があり、薬剤による副作用、医療費、また感染者の QOL 等の課題が大きな問題となっている。本申請課題では申請者らが開発した nef 遺伝子を欠如させた弱毒ウイルスに Ag85B アジュバントを結合させ、弱毒ウイルスにより誘導するワクチン野を用いて、薬剤耐性に左右されづらいワクチン療法により、抗ウイルス剤の不要な緩解、さらには根治を目指すワクチン療法の開発を目的とする。

2. 研究方法

1) カニクイザルにおける治療効果と機序の解析

強毒株 SHIV89.6P 接種カニクイザルに抗 HIV 薬の投薬を 8 週間行った。休薬後、SHIV-Ag85B 治療ワクチンの接種を行い、治療効果および治療効果の機序について検討を行った。また、比較対照には親株 SHIV-NI 接種を行った。治療効果について強毒株のウイルス量の測定・解析を行った。また治療機序については、T 細胞や NK 細胞等の免疫担当細胞の動態について解析を行った。

2) 感染動物からのワクチン作製

SHIV 強毒株のアジュバントウイルスを作製した。アジュバント Ag85B の発現をウエスタンプロットにて確認し、ウイルス複製を感受性細胞株およびカニクイザル PBMC にて評価した。作製した SHIV 強毒株アジュバントウイルスをカニクイザルに静脈接種し、生体内におけるウイルス動態の解析を開始した。

3) HIV を用いたワクチン開発

日本をはじめとする先進国で多く流行している Subtype B に加え、アジア地域で多く流行している Subtype AE、アフリカ地域で多く流行している Subtype C についてもアジュバント抗原 Ag85B を応用した根治戦略の立案に取り組んでいく。今年度、HIV-1 ゲノムを PCR 増幅することで PCR 断片を作製した。それらの断片を感受性細胞に導入することで、相同組換え法で効率よく Ag85B 発現ウイルスを作製する手法の確立に取り組んだ。

4) HIV 感染患者の管理と採材

研究参加者から文書同意を取得後に、血液検体を採取した。新鮮血、もしくは血漿と細胞成分に分離後の検体を輸送した。HIV 治療ワクチンの臨床試験の最適な被験者として、初診から 90 日以内に抗 HIV 療法を開始した HIV 急性感染者を想定し、当院の通院患者数を算出した。

5) HIV 感染者からの分子クローニングの作製

大阪医療センターから送付された未治療の HIV 感染者と非感染者の血液から CD8 陽性細胞を除去後、共培養を行った。共培養した細胞からゲノム DNA を抽出し、ウイルス配列特異的なプライマーを用いて PCR 反応を行った。産物 DNA をプラスミドにクローニングし、その配列を解析した。

（倫理面への配慮）

「治療ワクチンの基盤となる患者由来遺伝子組換え HIV の効率的な樹立方法の確立に関する研究」として国立大阪医療センターの倫理審査（整理番号 23044）で承認され、各参加施設長からの研究許可を得た。

（倫理面への配慮）

動物実験に関しては、本研究における手技、動物の管理は「動物の愛護及び管理に関する法律」、日本学術会議「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」を遵守し、「国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所動物実験

規程」及び日本靈長類学会動物実験指針の「サル類を用いる実験遂行のための基本原則」に従う。また、遺伝子組換え実験に関しては、「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」に基づき、文部科学大臣の確認を受けている。

。

3. 研究結果

SHIV-Ag85B 治療ワクチンの投与を行った 3 頭について、全てのサルで強毒株 SHIV を完全に制御した。投与後 1 年を経過したが、現在も強毒株の制御の継続が確認された。一方、比較対照の親株 SHIV-NI 接種サルや治療ワクチン非接種サルでは、強毒株 SHIV のウイルス再活性化を全てのサルで確認された。次に治療機序の解明のため、T 細胞、B 細胞、マクロファージ、NK 細胞の動態を測定した。治療効果を認めたサルの 3 頭中 2 頭で NK 細胞の早期の上昇を確認したが、その他の細胞で大きな変化は認められなかつた。

Ag85B を発現する SHIV 強毒株のアジュバントウイルスの作製に成功した。アジュバントウイルスの複製能の低下がカニクイザル PBMC で認められた。作製した SHIV 強毒株および親株をカニクイザルに接種したところ、SHIV 強毒株に特徴的な CD4 T 細胞の減少が親株では観察されたが、アジュバントウイルスでは認められなかった。現在、経過観察中である。

Ag85B を発現する NL4-3 (Subtype B) 分子クローニングの作製に成功した。現在、臨床検体由来の配列についても Ag85B 発現ウイルスの作製に取り組んでいる。また、Subtype AE ならびに Subtype C について 2 断片の PCR 産物を用いた相同組換え法による感染性ウイルスの回収に成功した。現在、Ag85B の発現レベルを調べている。

大阪医療センター通院中の HIV 感染者 30 例から同意を取得し、各種検体を国立感染症研究所に輸送した。2023 年 12 月までに当院を受診した 4153 例の HIV 感染者のうち、急性感染者は 227 例 (5%) であった。初診から 90 日以内に抗 HIV 療法を開始した症例の割合は、2016 年から増加 (約 25% から 84%) し、治療の早期化が示された。

大阪医療センターのサンプルから 5' 末端から約 700bp の領域のクローニングに成功し、シーケンス解析を行った。研究室で使用している HIV-1 株 (NL4-3, JRCSF, AD8) とは全く異なる配列であった。他の領域についても PCR 産物は観察されており、今後クローニングする計画である。

4. 考察

HIV の根治は世界的な課題であり、多くの取り組みがなされているが極めて希な数十年にわたり行われた骨髄移植

による少数例以外に存在はしない。今回我々は世界的にも行われていない、全く新しい試みとしてアジュバント分子発現弱毒ウイルスを用いるという研究開発を行っている。今回の研究開発においては靈長類において治療効果が認められ、血漿内ウイルスは検出限界以下となり、最長の観察では約 3 年にわたりこの様な状態を維持している。この靈長類の結果をヒトに反映させるために現在研究を行っている。その現状において実際の感染患者からウイルスを分離し、そのウイルスからワクチン作製を行う事を検討しており、感染患者に見立てた靈長類ではそれに成功した。また、広く世界的にも使用できるように世界的に最も感染者の多い HIV の Subtype C および東南アジアで主流の Subtype A/E も公開されている④遺伝子配列よりワクチン作製を行った。この様に本研究では全く新しい試みにより、国内のみならず広く世界的にも使用可能性のあるワクチン開発に向けて順調な結果を示している。

5. 自己評価

1) 達成度について

SHIV-Ag85B 治療ワクチンによる抗 HIV 治療効果を示した。また、作成したプロトコールでは接種後 1 年を経過したが、治療効果の継続を確認した。また、Ag85B を発現する様々なアジュバントウイルスの作製に成功した。現在国内の患者のウイルスからワクチン作製を行っており、この部分が達成すれば当初の計画通りとなる。・現在、毛闇は当初計画以上の到達をして字 r。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV に対する新規予防・治療法の臨床開発は重要である。抗 HIV 治療ワクチンによる新規 HIV 治療戦略の達成は、我が国だけでなく世界の保険、医療、福祉の向上に役立つ成果が期待できる。

3) 今後の展望について

SHIV-Ag85B 治療ワクチンによる治療機序の解明を行う。また、最適な治療プロトコール確立を目指す。さらに感染患者からのういるすからワクチン開発を行う。

6. 結論

本研究で計画をしていた治療プロトコールの作成はほぼ目的を達し、治療効果も靈長類で示している。また、靈長類におけるウイルス分離とワクチン開発にも成功した。公開されている配列からの Subtype C 及び Subtype AE でのワクチン開発も成功した。現在国内感染者からのウイルスによりワクチン開発を行っており、この部分が成功すれば実際に利用できるワクチン開発に進行できる時点ま

で到達している。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 発明の名称：「HIV 感染を治療するための組成物」

国際出願番号：PCT/JP2023/032141

2. 発明の名称：「HIV 感染患者における Th1 型の免疫応答を誘導するための組成物」

別紙

研究発表

研究開発代表者

保富康宏

1. Yokota C, Fujimoto K, Yamakawa N, Kono M, Miyaoka D, Shimohigoshi M, Uematsu M, Watanabe M, Kamei Y, Sugimoto A, Kawasaki N, Yabuno T, Okamura T, Kuroda E, Hamaguchi S, Sato S, Hotomi M, Akeda Y, Ishii KJ, Yasutomi Y, Sunami K, Uematsu S. Prime-boost-type PspA3 + 2 mucosal vaccine protects cynomolgus macaques from intratracheal challenge with pneumococci. Inflamm Regen. 2023 Nov 15;43(1):55. doi: 10.1186/s41232-023-00305-2.
2. Urano, E., Itoh, Y., Suzuki, T., Sasak, T., Kishikawa, J., Akamatsu, K., Higuchi, Y., Sakai, Y., Okamura, T., Mitoma, S., Sugihara, F., Takada, A., Kimura, M., Nakao, S., Hirose, M., Sasaki, T., Koketsu11, R., Tsuji, S., Yanagida, S., Shioda, T., Hara, E., Matoba, S., Matsuura, Y., Kanda, Y., Arase, H., Okada6, M., Takagi, J., Kato, T., Hoshino, A., Yasutom, Y., Saito, A and Okamoto, T. An inhaled ACE2 decoy confers protection against SARS-CoV-2 infection in preclinical models. Sci Transl Med. 2023;15(711):eadi2623.
3. Munesue, Y., Ageyama, N., Kimura, N., Takahashi, I., Nakayama, S., Okabayashi, S., Katakai, Y., Koie, H., Yagami, K., Ishii, K., Tamaoka, A., Yasutomi, Y. and Shimozawa, N. Cynomolgus macaque model of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease. Exp Neurol 2023 May:363:114381. doi: 10.1016/j.expneurol.2023.114381.
4. Ando S, Sakurai M, Shibutani S, Kimura N, Shimozawa N, Yasutomi Y, Yabe R, Ohama T, Sato K. Age-related alterations in protein phosphatase 2A methylation levels in brains of cynomolgus monkeys: a pilot study. J Biochem. 2023 doi: 10.1093/jb/mvad006.

学会発表（招待講演）

- 1) 保富康宏 靈長類を用いた感染症対策研究～ワクチン開発への途～ 北海道大学ワクチン研究開発拠点 研究発表・交流会 2023年8月28日
- 2) 保富康宏 靈長類を用いた感染症モデルの樹立と解析～ワクチン開発への途～ 東京大学医科学研究所 奄美病害動物研究施設 第3棟改築記念シンポジウム 2023年10月4日(水)～10月7日(土) アマホーム PLAZA (奄美市市民交流センター)
- 3) Yasuhiro Yasutomi Support organization of NHP トップレベル拠点全体シンポジウム京都 2024年1月31～2月2日
- 4) Yasuhiro Yasutomi Therapeutic efficacy of an adjuvant-containing live-attenuated AIDS vaccine in pathogenic SHIV-infected cynomolgus macaques A Symposium on Immunity and Vaccine Development EID Incheon

国際出願番号：PCT/JP2022/033159

3. 発明の名称：「感染を治療するための弱毒化ウイルス」

国際出願番号：PCT/JP2023/032142

4. 発明の名称：「HIV 感染患者における Th1 型の免疫応答を誘導するための組成物」

国際出願番号：PCT/JP2022/033159

研究開発分担者

岡村 智崇

学会発表

海外

- 1) Okamura T, and Yasutomi Y. Therapeutic efficacy of an adjuvant-containing live-attenuated AIDS vaccine in pathogenic SHIV-infected cynomolgus macaques. 40th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS, October 10-13, 2023, California.

国内

- 1) 岡村智崇. 結核感染カニクイザルを用いたサル結核検査法の検討. 第 70 回日本実験動物学会、2023 年、つくば.

研究開発分担者

浦野恵美子

(記載例)

原著論文による発表

1. Urano, E., Itoh, Y., Suzuki, T., Sasak, T., Kishikawa, J., Akamatsu, K., Higuchi, Y., Sakai, Y., Okamura, T., Mitoma, S., Sugihara, F., Takada, A., Kimura, M., Nakao, S., Hirose, M., Sasaki, T., Koketsu11, R., Tsuji, S., Yanagida, S., Shioda, T., Hara, E., Matoba, S., Matsuura, Y., Kanda, Y., Arase, H., Okada6, M., Takagi, J., Kato, T., Hoshino, A., Yasutomi, Y., Saito, A and Okamoto, T. An inhaled ACE2 decoy confers protection against SARS-CoV-2 infection in preclinical models. *Sci Transl Med.* 2023;15(711):eadi2623.

口頭発表

- 1) 浦野恵美子, 岡村智崇, 保富康宏. COVID-19 カニクイザルモデルを用いた SARS-CoV-2 感染病態と再感染の検討. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 2023 年 9 月 26-28 日, 仙台国際センター
- 2) Emiko Urano, Tomotaka Okamura, Yasuhiro Yasutomi. Understanding of SARS-CoV-2 pathogenicity in COVID-19 cynomolgus macaque model and consideration of its reinfection; contribute to the vaccine development. 第 52 回日本免疫学会学術集会, 2024 年 1 月 17-19 日, 幕張メッセ
- 3) 浦野恵美子, 岡村智崇, 保富康宏. COVID-19 カニクイザルモデルを用いた SARS-CoV-2 感染病態の解析. 第 1 回新型コロナウイルス研究集会, 2023 年 6 月 8-9 日, 渋谷キューズ
- 4) 浦野恵美子, 岡村智崇, 保富康宏. COVID-19 カニクイザルモデルを用いた SARS-CoV-2 感染病態と再感染の検討. 第 70 回日本ウイルス学会学術集会, 2023 年 9 月 26-28 日, 仙台国際センター
- 5) 浦野恵美子. 靈長類モデルを用いた HTLV-1 医薬品開発. 第 27 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 2023 年, 10 月 13-14 日, 横浜シンポジア
- 6) 浦野恵美子, 田中勇悦, 保富康宏. 靈長類モデルを用いた中和抗体による HTLV-1 感染予防効果. 第 9 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2023 年 11 月 10-12 日, 京都テルサ
- 7) Emiko Urano, Tomotaka Okamura, Yasuhiro Yasutomi. Understanding of SARS-CoV-2 pathogenicity in COVID-19 cynomolgus macaque model and consideration of its reinfection. IMMUNOLOGY2023, Washington, DC USA. May 11-15, 2023.
- 8) Emiko Urano, Tomotaka Okamura, Yasuhiro Yasutomi. Understanding of SARS-CoV-2 pathogenicity in COVID-19 cynomolgus macaque model and consideration of its reinfection; contribute to the vaccine development. Keystone Symposia: Vaccinology During and After COVID-19, Atlanta, GA USA. Sep 17-20, 2023.

令和6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 リザーバー解析に資する組織・細胞種特異的抗原発現マウスパネルの研究開発

課題管理番号：23fk0410057h0002

研究代表者：野村 拓志（国立熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 講師）

研究分担者：菅田 謙治（国立熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 講師）

研究分担者：矢吹 悅（国立熊本大学発生医学研究所 助教）

研究分担者：小野 昌弘（国立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）

1. 研究目的

HIV 感染症では、感染急性期に中和抗体を含む有効な免疫反応は誘導されず、慢性持続感染が成立する。抗レトロウイルス薬治療（ART）の進歩と普及により世界での AIDS 発症による死者数は減少しているものの、HIV 感染者では感染細胞の染色体内にプロウイルスが残存し、リザーバーとして長期にわたりウイルス産生能を維持し ART 下でも残存するため、治療を中断すると再活性化したリザーバーから再びウイルスが出現する。リザーバーを体内から完全に排除する治療法の開発は未達で、再活性化したリザーバーの排除のためには ART に加え有効な宿主免疫の補助が必要であるとの議論がなされている。申請者が平成 31 年度～令和 3 年度に行った AMED エイズ対策実用化研究事業「SIV 複製制御サルモデルにおける潜伏細胞排除を目指した研究」では、SIV 複製制御サルを用いた検討によりさまざまな組織・細胞分画が機能的な潜伏感染細胞を含み、リザーバーはリンパ節の CD4 陽性 T 細胞のように定型なものに限局せず体内組織に広範に存在することが示唆され、リザーバーの完全な排除に至る治療法の開発は今後も困難な道のりとなる可能性が高い。また申請者のこれまでの研究において複製制御に必要な HIV/SIV 特異的 T 細胞反応の性質の一端が解明され、リザーバーを含む組織にウイルス特異的 CD8 陽性 T 細胞が多く集簇しウイルス産生細胞を傷害することで複製制御を維持することも示唆され、体内に広範に存在するリザーバーの排除のためには、ウイルス特異的 CD8 陽性 T 細胞の誘導と、リザーバーの存在する分画へのデリバリーが有効であることが明らかとなりつつある。これらのことから、HIV の根治法の開発のためには、組織・細胞分画ごとのリザーバーの性質とその排除に必要な免疫反応等の要素の理解が重要である。組織・細胞分画のリザーバーの解析は、免疫反応解析にも適した動物モデルを用いて *in vivo* で経時的に行うことが望ましい。SIV 感染アカゲザルは、多数の条件を並列したバッチ解析に不適であり、運用コストの高騰により本邦での継続した実験

実施は困難である。ヒト化マウスはヒト由来血球細胞の分化成熟が不十分であり、リザーバーのモデルとしてもまだ不完全である。上記の課題を含め、HIV の根治を目指した治療の基盤要素として、新規の組織・細胞分画に着目した有効な動物モデルの構築が必要である。そこで申請者は組織・細胞集団ごとの HIV のリザーバーを模し、リザーバー排除に必要な要素の検討に資する、組織・細胞種特異的 HIV 抗原発現マウスモデルの構築を行うことを提案する。本研究開発は、易あるいは難排除性のリザーバーとなる組織・細胞分画を明らかとし、HIV の根治およびリザーバーの形成機序の解明に寄与する知見を得ることを主目的とする。

2. 研究方法

申請者のこれまでの研究においてウイルス複製制御あるいはウイルス排除に必要な免疫反応の体内動態が明らかとなりつつある。抹消組織ごとに異なる抗原特異的 T 細胞反応の誘導の動態が存在し、感染病態の制御と密接に関連すると考えられるものの、その詳細は不明である。これらのことから、HIV リザーバーの形成機序とその排除に必要な抗原特異的 T 細胞反応を含む免疫反応の性質の理解のためには、組織・細胞分画ごとのウイルス増殖（抗原発現）に対する組織における免疫動態反応の解析が必要である。HIV 感染ヒトでの主な解析は血漿成分あるいは PBMC にとどまり、組織の解析は困難であることから、動物モデルを用いた解析が望まれるが、上記のリザーバー解析モデルとして適した動物モデルの整備はなされていない。本研究ではコンディショナルノックアウト技術を用い、組織・細胞分画ごとのコンディショナル（条件付き）抗原発現マウスの新規構築を行う。組織特異的コンディショナル抗原発現は、ウイルス感染初期の抗原発現を模したモデルとなり、本研究では当該新規モデルを用いた組織特異的なプライマリ抗原発現に対する免疫反応の解析を実施することが最終目的である。2023 年度から 2024 年度初頭に

かけては、ウイルス一部遺伝子導入組換えプラスミドとマウス ES 細胞の相同組換え法を用いた遺伝子ターゲティング法により、HIV 抗原発現のための抗原遺伝子組換え lox システムマウスの作出を熊本大学 CARD の支援下で行った。抗原遺伝子組換え lox システムマウスはオフターゲット効果の排除のため、戻し交配を実施したのちに純系化を試みた。

この純系化した後の作出済み抗原遺伝子組換え lox システムマウスと、組織特異的プロモーターアップストリームと組織特異的プロモーターアップストリームの両方の表現型をもつ抗原遺伝子組換え lox システム・組織特異的プロモーターアップストリーム Cre-ERT2 発現マウスを作出し、これにタモキシフェンを投与することで、組織特異的プロモーター依存的に Cre-ER が核内移行を起こし、loxP 間の pA ストップコドンが抜け落ちることで、目的の抗原遺伝子が発現する。最終的にこのようにして組織特異的コンディショナル抗原発現マウスを使用して下流の実験が可能となるため、作出中の抗原遺伝子組換え lox システムマウスだけでなく組織・抗原特異的 CreERT2 発現マウスの準備を実施した。

さらに、抗原遺伝子組換え lox システムマウスの抗原発現能をプロジェクトの早期に確認し、その妥当性を確認するために、抗原遺伝子組換え lox システムマウスと全身性 Cre 発現マウスの交配を実施した。得られる F1 マウスでは胚の時期から恒常的に loxP 間の組換えが生じ目的の抗原遺伝子が発現することが想定されることから、F1 マウスの各組織のライセートを、発現抗原特異的抗体を用いたウェスタンプロット法および組織免疫染色法に供し、組織毎の抗原発現確認を実施した。

本研究では脳における持続的抗原発現が HIV 関連神経認知障害 (HAND) の発症に与える影響を解析することも将来的な目標のひとつである。実施期間中には、抗原発現マウスを Y 字迷路・高架式十字路・新規物体認識試験・尾懸垂試験に供することで、予備的なマウス行動試験法の手技習得を実施した。

(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については、実際に研究を実施する機関である熊本大学の機関承認および文部科学大臣承認(第二種使用等拡散防止措置確認申請承認)を取得済みである。同様に動物実験に関しては実施する機関である熊本大学の動物実験委員会の承認を取得済である。本研究における動物実験は動物倫理に明るい研究代表者と研究分担者によって実施された。

3. 研究結果

マウス ES 細胞との相同組換え法を用いた遺伝子ターゲティング法のために、ウイルス一部遺伝子導入組換えプラスミドをまず作出了した。このプラスミドは CAG プロモーターアップストリームに loxP 配列で挟まれた 3 x stop codon をもち、その下流にウサギ β グロビンイントロン配列と、HIV-1 JRFL 株の tat あるいは nef あるいは ova 等の抗原遺伝子を有する。マウス ES 細胞の Rosa26 領域にこのプラスミド配列は挿入され、キメラマウスとして発生した。キメラ率の高いマウスを wild type の C57BL/6 マウスと交配することで、トランスジーンをヘテロザイゴートで有するトランスジェニックマウス(抗原遺伝子組換え lox システムマウス)を得た。さらに遺伝子組換えのオフターゲット効果の排除のために、3 世代にわたり wild type の C57BL/6 マウスと交配を行った後に、自家交配を行い、トランスジーンをホモザイゴートで有する抗原遺伝子組換え lox システムマウスを作出した。これにより組織・細胞種特異的コンディショナル抗原発現マウスモデルの構築のために必要な片方の要素が完成した。

組織・細胞種特異的コンディショナル抗原発現マウスモデルの構築のためのもう一つの要素として組織・細胞種特異的 CreERT2 発現マウスの準備が必要である。自己での作出も検討したものの、既に使用実績があり、組織・細胞種への発現特異性が確実に担保されている組織・細胞種特異的 CreERT2 発現マウスを使用することが目的達成に有利であると想定されたため、共同研究先の九州大学から脳内ミクログリア特異的発現のための Hexb-CreERT2 マウス、東京理科大学からリンパ節 Tfhl 特異的発現のための Cxcr5-CreERT2 マウスを別途導入した。これにより組織・細胞種特異的コンディショナル抗原発現マウスモデルの構築のために必要な要素が準備された。

全身性 Cre 発現マウスと構築した抗原遺伝子組換え lox システムマウスの交配を行った。全身性 Cre 発現マウスと OVA 抗原遺伝子組換え lox システムマウスの F1 のジェノタイピングの結果、loxP 間の遺伝子配列が欠損し脱落していることが示唆され、デザイン通りの Cre による loxP 間の不可逆な遺伝子編集と抗原発現が見込まれた。研究代表者と分担者は協力して各種組織を回収しライセートを作製し、抗 OVA 抗体を用いたウェスタンプロット法で OVA の発現を解析したところ、骨格筋・心筋・肺・肝臓・脾臓・脳の試行したすべての臓器で抗原発現を確認した。特に単位組織重量当たりの OVA 発現は骨格筋・心筋・肝臓で多く、肺では中間で、脳で少ない傾向にあった。各組織の PFA 固定パラフィン包埋切片を抗 OVA 抗体による免疫組織化学各染色に供したところ、一部で非特異染色がみられたも

の、概ねウェスタンプロットと同様に各組織において抗原発現が検出された。いっぽう全身性 Cre 発現マウスと HIV Tat あるいは HIV Nef 抗原遺伝子組換え lox システムマウスの交配を行ったところ、産子は胎生致死であることが示唆された。ユビキタスな HIV Tat あるいは HIV Nef 抗原発現が胎児に対して毒性を示し、胎生致死になったと想定される。このため、抗原発現を直接的に検出し HIV Tat あるいは Nef 抗原遺伝子組換え lox システムマウスの妥当性を評価することは不可能であったが、胎生致死の表現型を産子が示したことで、間接的に HIV Tat あるいは HIV Nef 抗原遺伝子組換え lox システムマウスの抗原発現能を示すことができたと考える。

上記の実験で得た OVA をユビキタスに発現する抗原発現マウスを用い、研究代表者と分担者は協力して予備検討として Y 字迷路・高架式十字路・新規物体認識試験・尾懸垂試験・受動回避試験に供した。実験に際しては実験室の明度を 100 ルクスに調整し動画撮影下で行うことで、マウスの行動への環境要因の影響の低減を図った。撮影した動画を行動解析ソフトウェアまたは手動での解析に供し、その有効性を比較したところ、一部の実験系ではソフトウェアでの軌跡識別とマウスの行動判定が不安定であり、手動での解析のほうが適していることが判明した。Y 字迷路、高架式十字路、尾懸垂試験はおおむね想定される範囲の結果を得ることができ、予備的なマウス行動試験法の手技習得を実施したといえる。新規物体認識試験、受動回避試験は得られた結果が不安定であり、条件を修正して再度予備試験を行う予定である。

4. 考察

HIV-1 の Tat あるいは Nef にくわえ、OVA をそれぞれ発現する抗原遺伝子組換え lox システムマウスの純系化が進捗した。作出了 OVA 抗原遺伝子組換え lox システムマウスの抗原発現能が確認されたことから、作出了トランスジェニックマウスの抗原発現能がただししく確認された。組織における単位組織重量当たりの抗原発現量には差があり、骨格筋・心筋・肝臓で多く脳では少ない傾向が認められた。脳内ミクログリア特異的抗原発現を目指しているため、脳での抗原発現が少なくなることは不利にもなりうるが、組織固有の Tat あるいは Nef のユビキタス発現がおそらく抗原発現の毒性のために胎生致死となるとみられており、我々が作出するコンディショナル抗原発現マウスを用いた成体マウスでのイニシャルな抗原発現は、持続的 Tat、Nef 抗原発現が組織に与える影響の解析に適していると考えられ、新規性のある知見の導出が期待できる。また、脳内のミクログリアあるいはリンパ節の Tfh 特異的

CreERT2 発現マウスの準備もなされたことから、組織・細胞種特異的コンディショナル抗原発現マウスマodelの作成のための準備が本年度中になされた。ウェスタンプロットおよび組織免疫化学染色法による抗原検出系もおおむね設定が完了しており、マウスの行動解析も順調に手技習得を進めていることから、作出了コンディショナル抗原発現マウスの評価系の準備もなされた。

5. 自己評価

1) 達成度について

熊本大学内で HIV Tat、Nef あるいは OVA 抗原遺伝子組換え lox システムマウスの純系化を順調にすすめた。同時に脳内のミクログリアあるいはリンパ節の Tfh 特異的 CreERT2 発現マウスの準備もなされたことから、組織・細胞種特異的コンディショナル抗原発現マウスマodelの作成のための準備が本年度中になされ、順調にリザーバーの性質の解明に寄与する新規のコンディショナル抗原発現マウスマodelの構築がすんでいる。また、マウスの各組織における複数の抗原検出系の準備が順調になされた。脳内の抗原発現が脳組織にもたらす影響の解明は、HIV 感染者で高頻度にみられる軽度の認知障害である HAND の病態機序の解明にもつながる重要なテーマである。本研究ではコンディショナル抗原発現マウスを用いて、脳内における HIV 抗原発現時の認知機能の変化の解析を、マウス行動解析を用いて実施することが研究予定のひとつとなっている。本年度の研究開発により行動解析の予備検討を行い、研究開発を遂行する能力を獲得した。総合すると本研究開発は順調に進捗していると評価できる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究開発が構築する組織・細胞種特異的コンディショナル抗原発現マウスマpanelは、異なる領域の研究開発者の協力で構築が可能となるユニークな系であり、世界で初の有効なリザーバー解析モデルとなり、以降の非感染動物を用いたリザーバー研究の先駆けかつスタンダードのモデル系となることを期待する。本研究開発では構築したマウスマpanelを用いることで多数の生物材料を用いて高い自由度のもとに、免疫反応により易あるいは難排除性のリザーバーとなる組織・細胞分画を明らかとし、HIV の根治とリザーバーの形成機序の解明に寄与する知見を得るとともに、人為的な介入による能動的なリザーバーの排除法の検討にも利用可能である。

3) 今後の展望について

HIV Tat あるいは Nef 抗原コンディショナル発現は、毒性による炎症誘導のみならず、細胞機能の変化による組織編成など、抗原発現が直接的に組織にもたらす影響の解析

を *in vivo* で可能とする。いっぽう本研究では抗原発現に對して二次的に誘導される宿主の免疫反応が介在する組織障害についても注目している。OVA は細胞・組織毒性が少なく、OVA 特異的 T 細胞に特異的な MHC-I Tetramer や、OVA 特異的 CTL 細胞 (OT-1 マウス由来) などの、細胞性免疫解析ツールが豊富である、OVA 抗原コンディショナル発現マウスを用いることで、体内の組織における細胞性免疫の誘導動態の解析が可能となり、HIV 抗原と OVA 抗原コンディショナル発現系の知見を合算することで、組織における抗原発現がもたらす影響を複合的に実施する。

6. 結論

HIV 感染症では、感染急性期に中和抗体を含む有効な免疫反応は誘導されず、慢性持続感染が成立する。抗レトロウイルス薬治療 (ART) の進歩と普及により世界での AIDS 発症による死者数は減少しているものの、HIV 感染者では感染細胞の染色体内にプロウイルスが残存し、リザーバーとして長期にわたりウイルス産生能を維持し ART 下でも残存する、治療を中断すると再活性化したリザーバーから再びウイルスが出現するため、リザーバーを体内から完全に排除する治療法の開発は未達で、組織・細胞分画のリザ

ーバーの解析は、動物モデルを用いて *in vivo* で経時的に行なうことが望ましい。HIV の根治を目指した治療の基盤要素として、新規の組織・細胞分画に着目した有効な動物モデルの構築が必要である。易あるいは難排除性のリザーバーとなる組織・細胞分画を明らかとし、HIV の根治およびリザーバーの形成機序の解明に寄与する知見を得ることを目的とし、申請者らは組織・細胞集団ごとの HIV のリザーバーを模し、リザーバー排除に必要な要素の検討に資する小動物モデルパネルの構築を実施中である。R5 年度は、LoxP/CreERT2 システムを用いた組織特異的コンディショナル抗原発現マウスマodel の構築のため、抗原遺伝子組換え lox システムマウスの樹立をすすめた。また、組織・細胞種特異的 CreERT2 発現マウス群の導入を実施した。今後、抗原遺伝子組換え lox システムマウスと組織・細胞種特異的 CreERT2 発現マウスとの交配により組織特異的コンディショナル抗原発現マウスマodel の作出を行い、今年度中に準備した評価系を用いた解析を実施する予定である。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

現在のところ予定なし

別紙

研究発表

研究開発代表者

野村 拓志

口頭発表（招待講演）

- 1) The development of a novel animal model for analyzing immune responses in tissues which contributes to eliminating the HIV reservoir., 野村拓志, 第37回日本エイズ学会学術集会・総会, 2023/12/3, 国内, 特別シンポジウム招待講演, 口頭

研究開発分担者

菅田 謙治

原著論文による発表

- 1) Reda O, Monde K, Sugata K, Rahman A, Sakhor W, Rajib SA, Sithi SN, Tan BZY, Niimura K, Motozono C, Maeda K, Ono M, Takeuchi H, Satou Y. 2024. HIV-Tocky system to visualize proviral expression dynamics. Commun Biol 7:344.
- 2) Hossain MB, Uchiyama Y, Rajib SA, Rahman A, Takatori M, Tan BZY, Sugata K, Nagashima M, Kawakami M, Ito H, Kumagai R, Sadamasu K, Ogi Y, Kawaguchi T, Tamura T, Fukuhara T, Ono M, Yoshimura K, Satou Y. 2024. A micro-disc-based multiplex method for monitoring emerging SARS-CoV-2 variants using the molecular diagnostic tool Intelli-OVI. Commun Med (Lond) 4:161.

令和6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：長期作用型 HIV-1 CA 阻害剤の安定的活用に資する学術的基盤構築

課題管理番号：24fk0410058h0002

研究開発代表者：岩谷 靖雅 ((独) 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 部長)

研究開発分担者：齊藤 晓 (宮崎大学農学部 准教授)、大出 裕高 ((独) 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 研究員)、門出 和精 (熊本大学大学院生命科学研究部 助教)

1. 研究目的

HIV-1 Capsid(CA)阻害剤である Lenacapavir(LEN)は、新たな作用機序をもつ長期作用型の治療薬である。故に、耐性関連変異とその分子機序を確実に理解することが必要不可欠である。

LEN には、ウイルス複製の前期と後期過程に異なる 2 つの作用機序がある。前期過程では、ウイルスコアの成熟した CA 六量体複合体上に形成されるポケットに結合し、コアの安定化による脱核を阻害したり、本来結合すべき宿主因子(CPSF6 や Nup153 など)の結合を競合的に阻害する。これにより、抗 HIV-1 作用を発揮する。後期過程では、ウイルス粒子の成熟と放出過程を抑制すると考えられている。粒子放出時には、コアは成熟しておらず、LEN が結合すべき CA 六量体のポケット構造の形成が不完全である。そのため、LEN の後期過程の作用機序について不明な点が多い。これまでに LEN に対する耐性関連変異は報告されているが、主要耐性変異だけでなく、複製効率を補完する変異(副次変異)がある可能性があり、既報の情報だけでは不完全である可能性がある。

そこで本研究では、①LEN に対する耐性関連変異と耐性獲得の機序、②LEN の作用機序を明らかにすることを目的として、耐性誘導実験により時系列的な変異出現の規則性を分析し、網羅的な変異の相関分布表を作成する。さらに、副次変異を含む LEN 耐性変異の分子機序について、ウイルス学的かつ構造生物学的な手法により解析する。

2. 研究方法

①LEN に対する耐性関連変異と耐性獲得の機序の解析

HIV-1 NL4-3 分子クローンをベースに CA 遺伝子領域の組換え型ウイルスを調製し、CD4+ T 細胞株 (MT-2 細胞など) とレポーター細胞 (R5MaRBLE、TZM-bl 細胞など) を用いて耐性誘導実験及びウイルス学的な特性解析実験を実施した。耐性ウイルス誘導実験では、漸次 LEN 濃度を上昇させウイルスを継代することにより LEN 耐性ウイルスを回収した。経時に回収したウイルス RNA の

遺伝子配列を次世代遺伝子配列解析法 Illumina (MiSeq) およびナノポア遺伝子配列解析法(MinION)により決定し、配列情報の規則性を分析した。再度、CA 遺伝子領域の単変異あるいは組合せ変異を分子クローンに組み込み、LEN に対する耐性度とウイルス増殖能を解析した(岩谷)。耐性獲得の分子構造学的な機序については、分子動力学シミュレーションにより動的挙動を解析した(大出)。宿主因子 (CPSF6、Nup153、Nup358、CypA など) との相互作用については、shRNA による KD 細胞を作製し、CA 変異型組換え HIV-1 のウイルス学的特性 (感染価や産生量などを指標として) を試験管内で解析した(齊藤)。

②LEN の作用機序の解析

LEN の後期過程における作用機序に焦点を絞った。LEN 存在下における野生型及び LEN 耐性型 HIV-1 の形態学的な解析では、ウイルス粒子および感染細胞を透過型電子顕微鏡法により観察した。形態学的定量評価では、成熟型、未成熟型、コア異形成型、並びにその他の型の 4 分類に分類し、粒子径とともに粒子数をスコアリングした。さらに粒子径の計測には、iSCAT 解析 (Nature Methods 2009)を原理とした Mass Photometry 技術を導入した。ウイルス粒子内のコアの生化学的な特性については、ショ糖密度勾配超心法により分離し解析した(門出)。LEN 存在下における産生ウイルス量の定量解析には、p24 ELISA 法、qPCR を活用した逆転写酵素活性法 (PLoS ONE 2012)、及び RT-dPCR(QiaCuity)を用いた(岩谷、門出)。LEN 存在下における六量体 CA-SP1 あるいは Gag 構造の安定性については、既報の分子構造を基に、コンピュータによる分子動力学的な解析を実施した(大出)。(倫理面への配慮)

遺伝子組換え実験を含むため「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」を遵守する。また、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和5年3月27日施行)で定めた倫理規定等を遵守すると共に、名古屋医療センターの倫理委員会の承認(2010-310)を得ている。

3. 研究結果

① LEN に対する耐性関連変異と耐性獲得の機序

LEN が結合する CA 標的領域にはウイルスの複製に不可欠な宿主因子が結合するため、LEN に対する耐性関連変異の出現はウイルス増殖能を低下(fitness loss)する傾向にある。そのため、伝播性 LEN 耐性ウイルスの出現は楽観視されているのが現状である。本研究では、まず LEN 治験で見出された耐性獲得症例で検出されたウイルスを起点に解析を進めた。当該症例のウイルス遺伝子の配列を解析した結果、既報の単変異が組合わさった 3 変異が検出された。3 変異を含む CA 領域組換え型 HIV-1 は LEN に対して約 200 倍の耐性度を示した(R5MaRBLE を用いた増殖実験による)。耐性獲得前後の CA 組換え型 HIV-1 を調製し、競合的ウイルス増殖実験を行った。その結果、2 つの型(耐性獲得前後の遺伝子型)のウイルス RNA(vRNA)の存在率は一定に保たれていた。さらに、LEN 非存在下における長期ウイルス継代実験では、20 繼代(67 日)間、耐性型 HIV-1 の CA 配列の 3 つの組合せ変異は保持され、遺伝形質が安定していることが判明した。そのため、これらの 3 変異の組合せにより、LEN 耐性関連変異が相互に補完されていると考えられた。次に、これら 3 変異を基に、単変異あるいは組合せ変異を有する組換えウイルスを調製し、ウイルス学的な特性を解析した。その結果、これらの 3 変異が組合わさることにより fitness loss cost が補償され、他方で LEN に対する耐性度(fold change resistance)は相加的に上昇することが明らかとなった(岩谷、齊藤)。また、LEN 耐性型 CA の 3 変異により、HIV-1 増殖を正に制御する宿主因子である CPSF6 ならびに Cyclophilin A との相互作用が顕著に変化することを明らかにした(齊藤)。

次に、LEN に対する薬剤耐性検査を進めるために、Nanopore Sequencing 技術を用いた HIV-1 遺伝子近全長配列解析と薬剤耐性遺伝子検査のシステムを構築した(論文掲載済 Scientific Reports 2024)。これまで、LEN の標的となる CA 領域の遺伝子検査について Sanger sequencing を活用してきた。しかし、今後、治療中和抗体薬などの異なる標的薬が導入される可能性も高く、網羅的に HIV-1 遺伝子ゲノムを解析する手法が望まれてきた。Nanopore Duplex リードシステムの登場により、Nanopore Sequencing 技術の解析精度が向上したため、HIV-1 薬剤耐性遺伝子検査への実装を目的に、プロトコールを構築し、既存検体を用いた精査解析を実施した。さらに、この手法により、名古屋医療センターにて診断した HIV-1 感染者に由来する症例 509 検体のウイルスゲノム

配列解析を実施した。その結果、1 例にのみ既知の LEN 耐性関連変異(CA K70R)を検出したことから、LEN 自然耐性ウイルスの検出確率は<1%であることが明らかとなつた(岩谷、大出)。

② LEN の第二の抗ウイルス作用機序

ウイルス感染後期過程(ウイルス産生時)における阻害機序として、電子顕微鏡を用いたウイルス粒子の形態解析や RT-dPCR 法での解析により、LEN が Gag 集合阻害と粒子形成異常をことに引き起こすことにより抗ウイルス効果を示すことがわかった(論文投稿準備中、25th Kumamoto AIDS seminar 2024 年 7 月にて学会発表)。この阻害効果は、既知の LEN 耐性変異によって減弱されること、HIV-2 においても同様の阻害効果があることが判明した。LEN により、粒子中の CA コア構造は、既報にあるように異形成型であった。さらに、電子顕微鏡による形態学的解析及び Mass Photometry により LEN 存在下では粒子径が大きくなる新知見を見出した(門出)。コンピュータシミュレーションの解析によって、後期過程に形成される Gag 前駆体のうち、CA-SP1 領域の六量体構造の安定性を、LEN 存在下、非存在下にて検証した。その結果、LEN 存在下では非存在下に比べ、六量体構造の安定性が低いことがわかった(大出)。

4. 考察

① LEN に対する耐性関連変異と耐性獲得の機序

LEN 耐性獲得には 2 つのルートがある可能性が判明した。CA M66I のように耐性関連单変異により耐性化する経路とは異なり、HIV プロテアーゼ阻害剤に対する耐性獲得のように耐性関連変異が蓄積する(組合せ耐性変異)ことにより耐性度が上昇する経路があることが判明した。さらに、組合せ耐性変異により fitness loss が生じず、安定した遺伝形質を有する耐性パターンであることを初めて見出した。今後、伝播性になる可能性がある LEN 耐性変異型(組合せ変異型)の詳細な解析が必要となる。一方、疫学的調査より LEN 自然耐性変異の検出確率は極めて低かったことが判明したものの、引き続き適切な治療を行う上では CA 領域の配列に基づく薬剤耐性検査の必要性がより明確なものとなった。今回発見された自然耐性変異はサブタイプ C に検出され、CA K70R を有していた。CA K70R は単独ではウイルス複製能を著しく低下させることから、サブタイプ別の多型変異の関与が伺える。多型変異の影響あるいは genetic barrier の違いについて、現在解析を進めている(岩谷、大出)。

② LEN の第二の抗ウイルス作用機序

ウイルス感染後期過程(ウイルス産生時)における阻害

機序として、電子顕微鏡を用いたウイルス粒子の形態解析や RT-dPCR 法での解析により、LEN が Gag 集合阻害と粒子形成異常をことに引き起こすことにより抗ウイルス効果を示すことを初めて明らかにした。複製後期過程で LEN が阻害効果を示す濃度は、前期過程と比べると著しく高い。しかし、この濃度は、LEN 治験のインタビューフォームに記載のある血中ピーク濃度よりも低いことから、LEN 投与下の HIV-1 感染者においても、LEN は複製後期過程を抑制しているものと考えられる。LEN による、複製後期過程における阻害作用は特定の LEN 耐性変異によって減弱されたことから、この作用に対する LEN の標的結合様式には類似性があると考えられた。LEN の高い抗ウイルス効果は第二の作用点の存在が寄与している可能性もある（門出）。

5. 自己評価

1) 達成度について

約 1.5 年の研究期間内に、3 つの重要な学術的知見が得られた。1) LEN DRM では、変異の組合せにより fitness loss が生じず安定した遺伝形質を有する耐性パターンがある事例を初めて提示できた。2) LEN に対する薬剤耐性遺伝子検査を進めるために、Nanopore Sequencing 技術を用いた HIV-1 遺伝子近全長配列解析と薬剤耐性遺伝子検査のシステムを構築した（論文掲載済 Scientific Reports 2024）。3) LEN による第二の抗ウイルス作用機序について新たな知見を得ることができた。以上の理由から、当初の目標よりも大幅に研究が進展したと判断できる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

LEN に関しては、現在 PrEP の治験が進められており、アフリカ地域の女性を対象とした先行研究では TDF よりも有意な有効性を示したことが報告されている（NEJM 2024）。しかし不適切な PrEP によって LEN への耐性 HIV-1 の伝播・拡大が進んでしまうことも危惧される。HIV-1 感染者への LEN による適切な治療だけでなく、HIV-1 非感染者に対しても適切な PrEP を導入するためにも、基礎的な LEN の作用分子機序、耐性獲得機序の理解が役立つものと考えられる。

Nanopore Sequencing を活用した薬剤耐性検査システ

ムに関する知見は学術論文として、詳細なプロトコールと解析フローを公開した。実装可能なプロトコールであるため海外からの反響も大きい。現在、複数の海外研究施設への技術相談に対応しており、HIV/AIDS 感染症分野において、学術的な側面だけでなく、国際的・社会的にも貢献度が高い成果となると期待される。

3) 今後の展望について

LEN 耐性関連変異に関するアルゴリズムの整備だけでなく、LEN の機序と耐性変異情報を明確化することにより、将来登場すべく改良型 CA 阻害剤の開発に役立つ貴重な基礎情報を生み出すことが期待される。

LEN 耐性変異が生じることにより、プロウイルス DNA の組込領域の変化や HIV の潜伏にも関わる可能性も高く、波及性が高い情報にもなる。ウイルス学的には、HIV の複製機構の中で、未だ最も解明が進んでいない研究領域であり、挑戦的で競合的ではあるが、学術的新知見を継続的に輩出していきたいと考えている。

6. 結論

LEN に対する薬剤耐性関連変異について、当初想定していた単純な耐性獲得のアルゴリズムではなく、複合的な規則性を示唆する新たな成果が得られた。耐性関連変異の組み合わせにより伝播性薬剤耐性 HIV-1 の出現も危惧され、国際的な HIV/AIDS 対策の重要性も鑑みて、重要な知見が得られたといえる。さらに、Nanopore Sequencing 技術を活用した、LEN に対する薬剤耐性遺伝子検査システムを構築し、学術論文として国内外に向け情報を発信した。サブタイプの違いにより ART-naïve 症例から稀なケースではあるは LEN 耐性関連変異が検出されており、その意義に関して早急に解析する必要が生じた。長期的には、LEN を活用した HIV/AIDS 感染症治療の sustainability にもつながり、研究を迅速に押し進める必要がある。また、LEN の感染後期過程に対する作用機序に関する成果は、国内外において極めて新規性が高く、LEN の DRM を克服する、次の創薬につながる学術的な貴重な情報になると期待される。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし。

別紙

研究発表

研究開発代表者

岩谷 靖雅

- 1) Ode, H., Matsuda, M., Shigemi, U., Mori, M., Yamamura, Y., Nakata, Y., Okazaki, R., Kubota, M., Setoyama, Y., Imahashi, M., Yokomaku, Y., Iwatani, Y. Population-based nanopore sequencing of the HIV-1 pangenome to identify drug resistance mutations. *Sci. Rep.* 14:12099, 2024.
- 2) Uno, S., Gatanaga, H., Hayashida, T., Imahashi, M., Minami, R., Koga, M., Samukawa, S., Watanabe, D., Fujii, T., Tateyama, M., Nakamura, H., Matsushita, S., Yoshino, Y., Endo, T., Horiba, M., Taniguchi, T., Moro, H., Igari, T., Yoshida, S., Teshima, T., Nakajima, H., Nishizawa, M., Yokomaku, Y., Iwatani, Y., Hachiya A., Kato, S., Hasegawa, N., Yoshimura, K., Sugiura, W., Kikuchi, T., the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harboring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicenter retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 78:2859-2868, 2023.
- 3) Ito, Y., Lu, H., Kitajima, M., Ishikawa, H., Nakata, Y., Iwatani, Y., Hoshino, T. Sticklac-derived natural compounds inhibiting RNase H activity of HIV-1 reverse transcriptase. *J. Nat. Prod.* 86:2487-2495, 2023.

研究開発分担者

齊藤 晓

- 1) Yi, B., Tanaka, Y.L., Cornish, D., Kosako, H., Butlertanaka, E.P., Sengupta, P., Lippincott-Schwartz, J., Hultquist, J.F., Saito, A. (Co-corresponding author), Yoshimura, S.H. Host ZCCHC3 blocks HIV-1 infection and production through a dual mechanism. *iScience.* 27:109107, 2024.

大出 裕高

- 1) Ode, H., Matsuda, M., Shigemi, U., Mori, M., Yamamura, Y., Nakata, Y., Okazaki, R., Kubota, M., Setoyama, Y., Imahashi, M., Yokomaku, Y., Iwatani, Y. Population-based nanopore sequencing of the HIV-1 pangenome to identify drug resistance mutations. *Sci. Rep.* 14:12099, 2024.

門出 和精

- 1) Nyame P., Togami A., Yoshida T., Masunaga T., MST Begum M., Terasawa H., Monde N., Tahara Y., Tanaka R., Tanaka Y., Appiah-Kubi J., Amesimeku W.O., Md Hossain J., Otsuka M., Yoshimura K., Ikeda T., Sawa T., Satou Y., Fujita M., Maeda Y., Tateishi H.*, Monde K.* A heterocyclic compound inhibits viral release by inducing cell surface BST2/Tetherin/CD317/HM1.24. *J. Biol. Chem.* *in press*.
- 2) Takahashi, N., Eltalkhawy, Y.M., Nasu, K., Abdelnaser, R.A., Monde, K., Habash, S.A., Nasser, H., Hiyoshi, M., Ishimoto, T., Suzu, S. IL-10 induces activated phenotypes of monocytes observed in virally-suppressed HIV-1-infected individuals. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 729:150342, 2024.
- 3) Reda, O., Monde, K., Sugata, K., Rahman, A., Sakhor, W., Rajib, S.A., Sithi, S.N., Tan, B.J.Y., Niimura, K., Motozono, C., Maeda, K., Ono, M., Takeuchi, H., Satou, Y. HIV-Tocky system to visualize proviral expression dynamics. *Commun. Biol.* 7:344, 2024.
- 4) Hossain, Md J., Nyame, P., Monde, K.. Species-Specific Transcription Factors Associated with Long Terminal Repeat Promoters of Endogenous Retroviruses: A Comprehensive Review. *Biomolecules.* 14:280, 2024.
- 5) Maeda, Y., Monde, K., Terasawa, H., Tanaka, Y., Sawa, T. Interaction of TSG101 with the PTAP Motif in Distinct Locations of Gag Determines the Incorporation of HTLV-1 Env into the Retroviral Virion. *Int. J. Mol. Sci.* 24:16520, 2023.
- 6) Tahara, Y., Fujita, M., Zhang, T., Wang, D., Tateishi, H., Togami, A., Nyame, P., Terasawa, H., Monde, N., Appiah-Kubi, J., Amesimeku, W.O., Alsaadi, D.H.M., Wada, M., Sugimura, K., Gezici, S., Ciftci, H., Karahan, F., Sekeroglu, N., Otsuka, M., Sawa, T., Maeda, Y., Watanabe, T., Monde, K. Turkish Plants, Including Quercetin and Oenothein B, Inhibit the HIV-1 Release and Accelerate Cell Apoptosis. *Bio. Pharm. Bull.* 46:1535-1547, 2023.

令和6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：23HB1001

研究代表者：野田 龍也（奈良県立医科大学 公衆衛生学講座 准教授）

研究分担者：谷口 俊文（千葉大学・医学部附属病院 准教授）、佐藤 大介（藤田医科大学・大学院医学研究科 教授）、横幕 能行（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）、今橋 真弓（名古屋医療センター 感染・免疫研究部 感染症研究室長）、野上 恵嗣（奈良県立医科大学 小児科 教授）、荻原 建一（奈良県立医科大学 小児科 准教授）、稻垣 有佐（奈良県立医科大学 リハビリテーション医学講座 准教授）、今村 知明（奈良県立医科大学 公衆衛生学講座 教授）

1. 研究目的

近年の抗 HIV 療法（ART）普及により HIV 感染症は慢性疾患化しつつあり、中長期的な対応が臨床上、患者支援上の大変な課題となっている。

本研究は、わが国の保険診療の全数（悉皆）調査である 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 2 つの実態把握を行うことを目的としている。

研究班の初年度である 2023 年度から 2 年目である 2024 年度前半は、(1)HIV/AIDS の検査・治療状況の推計、(2)抗 HIV 薬に関する医療経済分析を研究目標とした。なお、研究班としては、第 153 回～第 163 回のエイズ動向委員会に資料を提供した。

2. 研究方法

本研究では、NDB やその他のデータを活用し、HIV 感染症及びその併存疾患の医療状況と医療費を分析した。

(1) HIV/AIDS の検査・治療状況の推計

抗 HIV 薬を処方されている感染者を対象として、以下の集計を行った。

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）

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）（都道府県別）

新規に投薬を開始された患者数（2021 年）（年齢階級別）
新規に投薬を開始された患者数（2021 年）（都道府県別、ルックバック期間別）

HIV 感染者+エイズ患者（累積患者数）

HIV 感染者の死亡

(2) 抗 HIV 薬に関する医療経済分析

HIV 治療に関する医療費削減効果の分析として、ART による治療を受けた HIV 患者が 2drug(DTG+3TC) へ切り替えた場合の予算影響分析（Budget Impact Analysis）モデルを用い、3 剤併用療法から 2 剤併用療法に関する医療経済評価を行った。

1. 分析条件の設定方法

（分析対象とする集団）

HIV に感染しているが抗レトロウイルス療法

（antiretroviral therapy : ART）未治療の患者

（評価技術）

1) 3 剤併用療法から 2 剤併用療法に切り替えた場合の分析：2 剤併用療法（ドウベイト配合錠）による治療戦略（ドルテグラビル（DTG）+ラミブジン（3TC）配合錠）

2) 2 剤併用療法（ドウベイト配合錠）による治療戦略：

3 剤併用療法（テビケイ錠+ラバミコム配合錠）による治療戦略

（比較対照）

ドルテグラビル（DTG）+ラミブジン（3TC）+アバカビル（ABC）による ART の 3 剤併用療法

（分析モデル・ソフトウェア）

micro simulation model を構築して評価を行う

（効果指標および分析期間/サイクル）

医療費、生存年を指標とし、分析期間は 1 年、5 年、10 年、生涯、分析サイクルは 1 年とする。

2. モデル構造

本研究で用いる分析モデルでは、ART により HIV ウィルスの抑制に成功した場合は治療を継続することとし、ウィルスが抑制できなかった場合もしくは抑制成功後にウィルス量が再上昇した場合（ウィルス学的失敗）は次治療に移行するものとした。また、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する。

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する。3 剤併用療法（トリー・メク配合錠）と 3 剤併用療法（テビケイ錠+ラバミコム配合錠）のウイルス抑制率は同じと仮定する。

3. 臨床パラメータ

分析モデルに設定した臨床パラメータは文献および日本の公的機関が公表している情報をもとに設定する。

毎サイクル分析モデルにエントリーしてくる患者数、平均年齢、男女比は厚生労働省が公開している 2022 年エイズ発生動向年報の結果から引用する。HIV 患者のアドヒアランスについては新規に ART を開始する 20 歳以上の HIV 患者を対象にアドヒアランスについて評価した増田らの研究から引用する。分析開始時の CD4 数については HIV 感染症治療薬共同使用成績調査で報告されていた値を引用する。

Microsimulation を実施するにあたり、分析モデルにエントリーする各患者の背景情報（年齢、性別、アドヒアランス、治療開始時の CD4 数）は、各引用元で報告されている平均値と SD の値から確率分布を作成し、ランダムに抽出する。

2 剤併用療法および 3 剤併用療法のウイルス抑制率は、GEMINI 1 & 2 試験の結果から引用する。

アドヒアランス別のウイルス学的失敗率は、長時間作用型 ART と既存の ART の費用対効果を評価した Ross らの研究から引用する。2 剤併用療法と 3 剤併用療法のウイルス学的失敗率は同じと仮定する。2 次治療以降のウイルス抑制率およびウイルス学的失敗率は 1 次治療と同じと仮定して分析した。

心筋梗塞発症率は日本における冠動脈心疾患および脳卒中の発生率を調査した Saito2016 の研究結果から引用する。アバカビルによる心血管疾患のリスクについては、ART と心筋梗塞の関連性を評価した D:A:D Study Group の結果から引用する。HIV による死亡率は、HIV 感染症治療薬共同使用成績調査で報告されていた治療開始時点における CD4 数別の死亡率を引用する。

心筋梗塞が発症した場合の急性期死亡率は日本人における急性冠症候群の死亡率を評価した Komiyama らの研究から、急性期以後の死亡率については日本における冠動脈疾患患者の臨床データベースである J-TRACE を用いて、冠動脈疾患の発生率等を評価した Goto らの研究で報告された値を引用する。治療開始時点の CD4 数別の死亡率、心筋梗塞発症後の死亡率および日本人における一般の人々の年齢別死亡率を HIV 感染症に関する NDB 集計で報告されていた HIV 患者の年齢調整死亡率比で調整した

死亡率を比較し、最も高い死亡率となるように調整する。

4. 費用パラメータ

ART の 2 剤併用量および 3 剤併用療法の薬剤費については分析実施時点（2023 年 1 月時点）における最新の薬価から算出した。心筋梗塞発症時の治療費用は、非弁膜症性心房細動患者の脳卒中予防としてワルファリンに対するアピキサバンの費用対効果を評価した Kamae らの研究で報告されていた治療費用を引用する。ART の 2 次治療以降の薬剤費および管理費用については、日本の HIV 治療の専門家である著者の知見に基づいて設定する。

5. 感度分析およびシナリオ分析

コロナにより近年の HIV 患者数は少なく報告されていることも想定されるため、患者数を増やした場合の分析を行う。HIV 患者数が今後減少していくことも想定されるため、一定の割合で低下すると仮定した場合の分析を行う。アドヒアランスが不良の患者はウイルス抑制率が半分になると仮定しているが、75% と仮定した場合の分析を行う。（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（研究番号 2831）を得ている。

3. 研究結果

(1) HIV/AIDS の検査・治療状況の推計

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）

2021 年 12 月～2022 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 25632 人（男性 23924 人、女性 1708 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 10042 人が最多、大阪府の 3122 人がそれに次いだ。

2. 新規に投薬を開始された患者数（2021 年）（都道府県別、ルックバック期間別）

2021 年（令和 3 年）1 月～12 月に、新規に抗 HIV 薬の処方が開始された新規患者は 1657 人であり、感染症法による届出数 1057 人に比べ、1.5 倍であった。都道府県別では東京都の 605 人が最多で、大阪府の 160 人が続いた。

3. HIV 感染者・エイズ患者（累積患者数）

2013年（平成25年）4月1日～2021年（令和3年）12月31日の8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33222人となり、感染症法届出の累積患者数33503人に近い集計値であった。

4. HIV感染者の死亡

2013年（平成25年）～2021年（令和3年）に抗HIV薬を処方された33222人を対象にした2014年（平成26年）～2021年（令和3年）における各年の死亡数は90名前後～135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（18175名）を8年間追跡したところ、1年ごとに64～83人が死亡しており、2021年末における生存率（=8年生存率）は96.8%であった。

本分析結果は、第161回エイズ動向委員会（2023年8月）及び第162回エイズ動向委員会（2024年3月）に提出し、一部は公開されている。

（2）抗HIV薬に関する医療経済分析

1. 基本分析結果（患者数）

平均年齢35歳のHIV患者が毎年632人ずつ増えるシミュレーションを100年間追跡した結果、約70年後に定常状態になり、その時点における総患者数は約2万7千人であった。

2. 基本分析結果（財政影響）

先発品を含む3剤併用療法による治療戦略における年間医療費は736億円に対し、2剤併用療法の年間医療費は621億円、後発医薬品を含む3剤併用療法は584億円となった。

うち、1次治療の薬剤費はそれぞれ、376億円、260億円、225億円、2次治療の治療費用は335億円、341億円、225億円であった。これらは分析期間が長期にわたっても同様であり、後発医薬品を含む3剤併用療法が最も年間医療費が小さくなる結果となった。ただし、心筋梗塞治療に係る年間医療費は3剤併用療法で9億円、2剤併用療法で5億円であった。

4. 考察

（1）HIV/AIDSの検査・治療状況の推計

HIV感染症についてのNDB集計は集計設計が向上し、結果の妥当性に関する不安定要素は減っている。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して利用可能である。

2014年に抗HIV薬を処方されていた患者の死亡追跡では、2021年度末での累積死亡率が3.15%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。

（2）抗HIV薬に関する医療経済分析

本研究により開発した分析モデルでは、ARTによりHIVウイルスの抑制に成功した状態およびウイルスが抑制できなかった状態の組み合わせを、初回治療からその後の治療ラインのそれぞれにおいて考慮することとした。また、ウイルスの抑制が成功した場合は、治療を継続することとし、ウイルスが抑制できなかった場合もしくは抑制成功後にウイルス量が再上昇した場合（ウイルス学的失敗）は次治療に移行するものとした。

抗HIV治療ガイドライン（以下、ガイドライン）において、ARTのアドヒアランスは抗HIV治療の成否を分けるきわめて重要な因子であると報告されていることから、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。

モデルに基づく分析の結果、後発医薬品を含む3剤併用療法が最も年間医療費が小さくなるが、後発医薬品を含む3剤併用療法と2剤併用療法の治療戦略の差は大きくなく、心筋梗塞治療に係る医療費や、長期的予後等の観点から引き続き分析が必要であることが示唆された。

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163回のエイズ動向委員会に資料を提供している。医療費分析については、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

現在の研究を継続し、さらなる拡充を図る。

HIV 治療に関する医療経済評価分析をおこなった。

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/AIDS の検査・治療状況の推計等を行うとともに、

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

野田龍也

原著論文による発表

欧文

- 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;4(4):129-132.
- 2) Tomoya Myojin, Tatsuya Noda, Shinichiro Kubo, Yuichi Nishioka, Tsuneyuki Higashino, Tomoaki Imamura, Development of a New Method to Trace Patient Data Using the National Database in Japan, Advanced Biomedical Engineering.2022;11:203-217.

口頭発表

国内

- 1) 第 161 回エイズ動向委員会 HIV 感染症に関する NDB 集計（2023 年 8 月度）
- 2) 第 162 回エイズ動向委員会 HIV 感染症に関する NDB 集計（2024 年 3 月度）

研究開発分担者

野上 恵嗣

- 1) Nogami K, Fujii T, Sawada A, Nagao A, Nagae C, Nojima M, Suzuki N, Nosaka D, Shimura T, Sugao Y, Amano K. Association of physical activity with bleeding events and safety in patients with haemophilia A starting emicizumab prophylaxis: an interim analysis of the TSUBASA study. Int J Hematol. 2024 Jan;119(1):14-23.
- 2) Ogawa Y, Amano K, Matsuo-Tezuka Y, Okada N, Murakami Y, Nakamura T, Yamaguchi-Suita H, Nogami K. ORIHIME study: real-world treatment patterns and clinical outcomes of 338 patients with acquired hemophilia A from a Japanese administrative database. Int J Hematol. 2023 Jan;117(1):44-55.

稻垣 有佐

- 1) Nishimura Y, Inagaki Y, Noda T, Nishioka Y, Myojin T, Ogawa M, Kido A, Imamura T, Tanaka Y. Risk factors for mortality after hip fracture surgery in Japan using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. Arch Osteoporos. 2023 Jul; 18(1): 91.

令和6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 感染症の動向把握に関する研究

課題番号：23HB1002

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：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）、GIOLMOR Stuart（聖路加国際大学公衆衛生大学院 教授）、塩野 徳史（大阪青山大学看護学部 教授）

研究協力者：城所 敏英（東京都保健福祉局）、川畑 拓也（大阪府健康安全基盤研究所 総括研究員）、宮本 道彦（福岡市保健環境研究所 主任研究官）、中村 麻子（福岡県保健環境研究所 主任研究官）、田口 裕也（北九州市保健環境研究所 主任研究官）

1. 研究目的

HIV 感染拡大阻止に向け精度の高い HIV 発生動向の把握が重要である。各国は HIV 感染後の早期診断・早期治療を推進し、その達成度をケアカスケード（診断率・治療率・治療成功率）として把握することが求められている。ケアカスケードの評価は未診断者を含む推計 HIV 感染数が起点となるため、精度の高い HIV 感染者数の推定が極めて重要である。

現在国際的に承認されている推計法の多くはエイズ発生動向調査報告数をもとに、診断時のバイオマーカー等を指標に感染から診断までの期間を推定し、新規感染者数(incidence)を逆算する。推計にむけて適切な疫学情報を国内で収集・選択し、その情報を変数 (parameter) として推計値を算出することが重要である。仮に充分な国内データ収集されていない場合は、国際機関等が参照データを公開している。その一方で人種や感染するサブタイプなどの違いにより病態進行は異なること、また予防対策の実施時期等の違いにより、参照データでは必ずしも適切な推計値が得られないことが報告されている。すなわち変数として用いる国内疫学データの妥当性が推計値の精度に直結するため、適切な変数の選択が極めて重要である。我々は先行研究において地域別調査の実施により決定された変数を基に地域別早期診断率および HIV 感染者数を推計した。これは国内で得られたバイオマーカーを変数とした唯一の日本国内 HIV 感染者推計値であり、UNAIDS/WHO のレビューにおいて研究デザインと共に強い科学的根拠に基づく日本国内 HIV 感染者数推計値として最高ランクの評価を受けた (JMIR Public Health, 2022)。

更に後続研究において新規診断者の抗 HIV 抗体量を変数とした場合に早期診断率の変動をリアルタイムで評価することが可能であることを見出した。一方で 2020 年以降 COVID 流行により世界的に検査機会の減少等、HIV 診断体制の変化、診断数の減少等、短期的かつ急激な動向の変化が観察されている。HIV 感染者・未診断者推計において理論上直近数年の報告数の増減の寄与度が大きいため、COVID 流行による突発的な診断数の減少は HIV 感染者数・未診断者数の信頼区間の幅が非常に大きくなってしまうことが指摘されている。この課題を解消するため COVID 流行による短期的動向の変動を詳細に解析し、長期的な動向の変動に反映させることが求められている。

本研究では、研究 1 年目・2 年目にまず構築した研究ネットワークにより早期診断率を継続的に評価し HIV 診断における COVID の流行の影響を詳細に評価する。続いて得られた成果を長期的動向把握に反映しうる国内変数及びモデルの開発に取り組む。これにより早期診断率の評価を基盤とした精度の高い日本国内 HIV 感染者数・未診断者数の推計を達成する。

2. 研究方法

(1) 大都市圏における早期診断率の推定

各国で National Surveillance への導入が始まっている早期診断アルゴリズム (Recent Infection testing algorithm、RITA) にて東京都、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、北九州市保健環境研究所）、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）

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、2023 年 3 月 31 日時点で報告され、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。2023 年 3 月時点で保健所等の 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、九州医療センター及び各地検査を実施した保健所に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。収集した情報は国立感染症研究所および担当の地方衛生研究所研究協力者の双方で共有した。

3. 研究結果

2020 年以降、日本全国いずれの地域においても HIV 診断数は減少している。そこで診断体制の変化が報告数に及ぼす影響を地域別に比較した。いずれの地域においても検査数の減少と検査陽性率の上昇が認められ、検査数と陽性率は逆相関を示した。一方、変化率は地域によって異なっている。特に東京都は他の地域と比較し、検査数の減少が報告数の減少に大きく影響していないことが示唆された。なお 2020 年、2021 年ともに医療機関からの報告群と保健所等の自治体行政検査の陽性群の報告比率、診断時 CD4 の分布を比較したところ両郡において有意差は認められない。

続いて東京都、福岡県における新規 HIV 診断者血液を用いた血清学的解析を継続した。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 陽性数に關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では低下傾向が続いた。（変動率、早期診断者割合等の詳細は口頭にて報告する。）

COVID 流行開始直後の 2020 年は東京都、福岡県ともに低下し、2021 年には急激に増加した。検査実施数、HIV 検査陽性率、RITA による早期診断者割合を基に直接的に新規 HIV 発生数（Incidence）を算出した。東京、福岡とともに 2020 年以降、報告数の減少が認められたものの、新規 HIV 発生数は減少していない可能性が示唆された。変動率、早期診断者割合等の詳細は口頭にて報告する。

4. 考察

世界的に COVID 流行以降、HIV の診断体制が大きく変化していることが報告されている。日本国内においても検査機会の減少、診断数の減少等、短期的な動向の変動が報告されている。一方で、HIV 感染者・未診断者推計において理論上直近数年の報告数の増減の寄与度が大きいため、直近の報告数の減少は過去 10 年の HIV 発生数（未診断者を含む）の過小評価になるかことが課題として指摘されている。本研究において 2020 年以降の推定 HIV 発生数は COVID 流行前と比較して減少していないことが示唆された。現在、このような短期的な変動を長期的な動向の推計に反映させることができない推定モデルの開発を進めている。

5. 自己評価

1) 達成度について

研究 1 年目、2 年目の前半で、近年世界的に課題として指摘されている HIV 診断における COVID の流行の影響の評価に取り組んだ。研究の中心となる大都市圏における地域別結成学的コホートについては、協力研究員の交代等で一部遅れが生じているものの、新たに研究協力体制が拡大可能であった地域もあり、解析検体数は概ね計画通りである。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究の推進により、日本国内 HIV ケアスケードの評価、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)に研究成果を共有した。

3) 今後の展望について

研究2年目後半、3年目はコホート調査で得られた結果を基に、日本国内感染者数推計に向けた変数の開発を進めるとともに、開発される変数を活用可能な数理モデルの開発を進める。

6. 結論

日本国内のHIV感染症の詳細な動向把握に向け、HIV診断体制・新規診断数に及ぼすCOVIDの影響を詳細に解析した。COVID流行時、いずれの地域においても検査実施

数の減少、陽性率は上昇し、両者は逆相関の関係を示した。一方その変動率は地域により異なり、東京都は他の地域と比較して検査数の変動が診断数の減少に及ぼす影響は小さかったことが示唆された。また2020年以降診断数は減少しているものの、新規診断者に占める早期診断者割合、検査数、検査陽性数を基に算出した新規HIV発生数(未診断を含む)は2020年以降も減少していないことが示唆された。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

特記すべき事項なし。

◦

研究発表

研究代表者

松岡佐織

1. Runtuwene LR, Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Matsuoka S, Abana CZ, Kushitor D, Bonney EY, Ofori SB, Kiyono H, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Longitudinal analysis of microbiome composition in Ghanaians living with HIV-1. *Front Microbiol.* 15:1359402, 2024.
2. Kusagawa S, Kawana-Tachikawa A, Matsuoka S. Establishment of qualitative human immunodeficiency virus type 1 nucleic acid amplification test as an adjunct confirmatory test in low-prevalence areas and small- and medium-sized diagnostic laboratories. *Heliyon.* 10: e24451, 2023.
3. Minh TTT, Hikichi Y, Miki S, Imanari Y, Kusagawa S, Okazaki M, Thu TDT, Shiino T, Matsuoka S, Yamamoto H, Ohashi J, Hall WW, Matano T, Thi LAN, Kawana-Tachikawa A. Impaired protective role of HLA-B*57:01/58:01 in HIV-1 CRF01_AE infection: a cohort study in Vietnam. *Int J Infect Dis.* 128:20-31, 2023.
4. Kato M, Yoshimatsu F, Yamamoto T, Kobayashi T, Kikuchi T, Matsuoka S, Matano T, Iwahashi K, Ikushima Y, Shiono S, Ishikane M, Morioka S, Nakamoto T, Yoshimi I, Saito T. Development of a partnership between academia, community, and government in response to the 2022 mpox outbreak in Japan. *Nihon Koshu Eisei Zasshi.* 71:103-107, 2023.
5. 草川茂、菊地正、松岡佐織. 本邦で診断されたHIV-2 感染症報告例のまとめとHIV-1/HIV-2 抗体確認検査. 病原体検出情報(IASR) 44 : 157-158, 2023.
6. 松岡佐織. 近年の日本国内HIV 発生動向. 第37回日本エイズ学会学術集会総会, 2023年12月、京都市.

研究分担者

長島真美

1. Otani M, Shiino T, Hachiya A, Gatanaga H, Watanabe D, Minami R, Nishizawa M, Teshima T, Yoshida S, Ito T, Hayashid T, Koga M, Nagashima M, Sadamasu K, Kondo M, Kato S, Uno S, Taniguchi T, Igari H, Samukawa S, Nakajima H, Yoshino Y, Horiba M, Moro H, Watanabe T, Imahashi M, Yokomaku Y, Mori H, Fujii T, Takada K, Nakamura A, Nakamura H, Tateyama M, Matsushita S, Yoshimura K, Sugiura W, Matano T, Kikuchi T; Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and genetic clustering with late HIV diagnosis: a retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. *J Int AIDS Soc.* 2023 May;26(5):e26086.
2. 河上麻美代, 北村有里恵, 伊藤 仁, 黒木絢士郎, 小泉美優, 藤原卓士, 椎野禎一郎, 菊地 正, 長島真美, 貞升健志, 吉村和久. 東京都内公的検査機関でのHIV検査におけるHIV-1陽性例を用いた分子生物学的解析. 第37回日本エイズ学会学術集会・総会. 12月3-5日、2023年、京都

塩野徳史

1. 澤田 華世, 香月 富士日, 金子 典代, 塩野 徳史: ゲイ・バイセクシュアル男性の人生の満足度に影響を与える心理的要因の探索, 日本精神保健看護学会誌, 32 (1) 10-18, 2023.
2. 塩野徳史: コロナ禍を経たMSM・ゲイコミュニティにおけるHIV感染症の予防 - その影響と有効な対策 -, 保健医療科学. 7 塩野徳史. ポストコロナのHIV感染予防. 日本エイズ学会. 2023年. 京都.
3. 赤嶺友紀, 玉城祐貴, 塩野徳史. 若年層MSMをコミュニティセンターに繋げた事例, 日本エイズ学会. 2023年. 京都.
4. 澤田華世, 町登志雄, 陰山朋久, 宮階真紀, 森田眞子, 山中京子, 古谷野淳子, 塩野徳史. 当事者スタッフと専門職員が連携した相談活動の実践と効果, 日本エイズ学会. 2023年. 京都.

令和6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：職域におけるHIV感染症に関する知識の普及啓発の促進に向けた研究

課題番号：23HB1003

研究代表者：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長)

研究分担者：高橋 秀人(帝京平成大学薬学部 教授)、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ぶれいす東京代表)、石丸 知宏(産業医科大学医学部医学概論 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)、堀 愛(筑波大学医学医療系 准教授)

1. 研究目的

後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針(以下エイズ予防指針)において、法律上は規定されていない「人権の尊重」の項目の撤廃は現在もなお困難である。UNAIDSが2025 AIDS targetsとして掲げる項目の中でも、HIVと共に生きる人々(PLHIV)とHIVの感染リスクに晒されている人々のQOL改善への取り組み強化と並んで差別偏見の撤廃が求められている。この目標達成には、何よりもエイズに関する最新で正しい知識の普及啓発が重要である。エイズ予防指針は、教育機関等、MSM及び医療従事者等での取り組みに言及している。教育機関では平成20年3月告示の中学校学習指導要領において第3学年で後天性免疫不全症候群(エイズ)及び性感染症についても取り扱うものとされ、30歳以下の国民は中学校でエイズについて学習をしている。また、MSM等の個別施策層や医療従事者等に対しては多くの啓発の取り組みが行われてきた。しかしながら、依然PLHIVのQOL改善を阻害する差別偏見は強い。その解消にはより広く国民一般に正しいエイズに関する知識の普及が重要である。

職域は、全人口の約7割が被保険者でその半数が被用者保険を使用していることを考えると、属する人数の観点から啓発の場として重要である。知人友人、家庭内などへの二次的な普及効果をあわせると悉皆的に国民に健康情報提供を行うことが可能である。一方で、平成7年の「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)」の不適切な運用もあり、エイズは職域でタブー視され、産業保健業務従事者による取り組みもほとんどなく、その結果、職域で不利益を被るPLHIVも少なくない。

そこで、本研究では、産業保健業務従事者との連携により、職域におけるPLHIVのQOL改善の阻害要因を抽出し、産業保健業務従事者を中心とした職域でのエイズに関する正しい知識の普及啓発によりその解決を試みる。

本研究では以下の3つの柱に従って進める。

柱1 職域におけるエイズ等知識普及啓発:市中及び職域のエイズ等の知識普及度の実態調査および介入効果の検証を行う。

柱2 職域におけるエイズ等検査機会提供機会の整備:産業保健業務従事者を対象として研修機会提供等によって啓発を行い、将来、健診センターのオプション検査として

HIV検査機会が提供されるための環境を整備する。

柱3 事例収集と解析:職域、診療現場および市中における差別・偏見に関する事案を中心に事例収集を行う。

2. 研究方法

(1) インターネット調査

一般市民のHIV感染症AIDSの知識普及度と共に啓発資料の配布による効果を検証した。2018年内閣府調査に内閣府調査に準じ、インターネット調査会社に登録している者から無作為抽出した18歳以上の成人7020人を対象とし、「HIV感染症・エイズに関する世論調査(内閣府、2018年)」の調査項目及び職域におけるHIV感染者/AIDS患者に対する不安・差別・偏見に関する内容についてアンケート調査を行った。調査は、ベースライン(2023年11月1日)、介入(2023年12月1日、介入群(後述)のみ)、フォローアップ(2024年1月5日)の3回実施した。ベースライン調査でHIV感染症/AIDSの一般市民における知識普及度を評価し、フォローアップ調査で介入効果を検証した。介入調査では資料の閲覧状況について調査した。介入群を2群(A群、B群)、対照群を1群(C群)設定した。介入群のA群にはエイズ予防財団の「HIV感染症・エイズ」、B群にはぶれいす東京の「職場とHIV/エイズ」を閲覧させた。C群には資料を閲覧させなかった。

(2) 産業医へのヒアリング調査

機縁法により日本産業衛生学会産業衛生専門医・指導医資格や労働衛生コンサルタント資格を有し、かつ、豊富な実務経験を有する11名の産業医から参加協力を得た。オンラインで1名あたり1時間の半構造化面接を行った。結果は逐語録として記録し、質的データ分析ソフトウェアMaxQDA2022によるコード化及び質的分析を行い、職域健診でのHIV検査機会の提供について、職域でのエイズ対策の阻害要因、職域でのエイズ対策の促進要因についてまとめた。

(3) 社内110番ダイヤルの解析

研究分担者が産業医を務める企業の本社に設置されている社内110番ダイヤルに、2013年4月から2023年3月の間に寄せられた相談案件の匿名化済みデータベースの中からHIV感染症/AIDSに関するものを抽出しサマリー化した。

(4) PLHIV を対象としたアンケート調査

2024年5月から7月の3ヶ月間に名古屋医療センター感染症内科を受診した定期通院中のPLHIVを対象に、職場でのHIV statusの開示の有無、不適切な対応の有無についてGoogle formを用いてアンケート調査を行った。インタビュー調査に協力できる患者からは参加同意を得て後日インタビュー調査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究班の研究活動において、患者個人のプライバシーの保護、人権擁護は最優先される。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これを実施する。現状、職域でのエイズ等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。

3. 研究結果

(1) インターネット調査

調査会社に登録している359万人の中から居住地域の都道府県と都市規模で区分した65層に対し、平成28年1月1日の18歳以上人口で標本数を比例配分して無作為抽出した33,554人中、同意が得られた7,020人をA～Cの3群に分けて調査を行った。内閣府調査よりも平均54.1歳、中央値55.0歳と若年者の比率が高く、男性の割合(56.0%)が高かった。

ベースライン調査において47.4%がHIV感染症/AIDSを「死に至る病」と認識していた。また、21.9%が「蚊が媒介する」と答えた。28.2%が「適切な治療により他者への感染リスクを減らすことができる」ことを知っていると回答した一方で、29.7%が「何も知らない」と回答した。「保健所で無料匿名検査が受けられること」は36.0%が知っていた。HIVに感染している同僚に対し、感染不安を感じる、なるべく接触しないようにする、差別偏見の目でみてしまうと答えた割合は、「思う」「やや思う」を合わせてそれぞれ、35.3%、40.0%、40.2%であった。

啓発資料は、A、B両群とも約20%が閲覧しなかった。閲覧者の読了時間は、A、B両群とも2～3分が約40%を占めた。

フォローアップ調査では、ベースライン調査よりも最大7.2%の増減が認められたが、ほとんどの調査項目で回答割合に大きな変化は認められなかった。

(2) 産業医へのヒアリング調査

1) 職域健診でのHIV検査機会の提供について

健診機関主体で、会社とは別にHIV検査機会を提供するといい、健診機会に会社とは別にオプションでクリニックや健診機関機会を提供するのが一番穩便、協会けんぽのオプションに入ると広がるのでないかという意見があった。また、個人だけに結果通知されることが重要とされた。また、HIVの検査のためだけに保健所に行くのはハードルが高く、健診機会でのHIV検査は勤労者の健康管理上の利点があるという意見があった。一方で、コスト、プライバ

シー保護、手間を考えると健診でのHIV検査は企業の利点がないとされた。

2) 職域でのエイズ対策の阻害要因

そもそも、厚労省が「やらない方がいい」といっている、「職域でのHIV検査はガイドラインで禁止されている」と認識されていた。また、感染性や予後についての誤解やエイズに対する差別・偏見があることや共に個人情報保護の管理も難しいことが指摘された。さらに、MSMに対する差別・偏見があること、産業医としてエイズ対策の実務経験がないこと、そもそもそもそも特別な就業配慮が必要な病気で仕事と関係がないという指摘もあった。さらに、就労中しているHIV感染者/AIDS患者のニーズがわからないという意見もあった。

3) 職域でのエイズ対策の促進要因

職域での正しい知識の普及啓発は重要で検査機会の提供につながり、勤労者の健康管理上有益かもしれないという意見があった。事例対応の経験があることが重要であるが、産業医の診断・治療、職場支援について学習機会が乏しいことも指摘された。また、職域におけるエイズ対策の推進と関連しそうな健康経営、D & I(ダイバーシティ・アンド・インクルージョン)、地域職域連携及び医療DXに関連させる提案もあった。

(3) 社内110番ダイヤルの解析

以下の事例が抽出された。

1) 通院治療継続への配慮による職場での転職でメンタルヘルス不調を発症：上長に病名開示の上、時間外労働制限下で就労していたが、事情をしらない従業員から特別扱いだと突き上げを受けて精神に変調を來した。

2) 美容用品接客販売員の就業の是非確認：美容用品売場担当として採用後に病名開示。来店客に素手で接客することの可否の問い合わせ。

3) HIV感染が判明した従業員が触れた商品の破棄の必要性の確認：HIV感染が判明した従業員が触れた商品による感染リスクについて問い合わせ。消費期限切れの近いものはすでに破棄の対応が取られていた。

4) 生鮮食品売場での魚介類調理への従事の是非の確認：病名は未開示であったが、体調不良で欠勤した際に会社に謝って提出した書類によってHIV感染が露呈。食品売場での調理担当に従事の可否の問い合わせ。

(4) PLHIVを対象としたアンケート調査

調査期間中に1,490人が受診し、324人から回答を得た。雇用主、上司または同僚にHIV statusを公表したことがあると回答した人の割合は29%であった。同僚からのステigmaや差別を経験した、昇進やキャリア形成に障壁を感じた、雇用機会が拒否されたり仕事を見つけるのに困難を経験したと回答した割合はそれぞれ、5%、15%、11%であった。

4. 考察

(1) インターネット調査

HIV 感染症/AIDS に関する知識の普及度は、2018 年の内閣府調査時に比べ、大きく改善しているとはいえない可能性がある。啓発資料は、A、B 両群とも約 20%が閲覧しなかった。閲覧者の読了時間は、A、B 両群とも 2~3 分が約 40%を占めた。介入（資料閲覧）により、A、B 両群とも HIV 感染症/AIDS に関する正しい認識が若干向上し、印象にも変化が認められた。しかしながら、C 群でも同様の傾向があり、質問票への回答に伴う知識獲得といったバイアスが大きいと考えられる。知識資料の単純な配布だけでは一般市民の HIV 感染症/AIDS に関する知識の獲得にはほとんど影響しないことが示唆され、複合的、包括的、持続的な取り組みが重要と考えられた。この結果を受け、先行研究において資材配布、講演会開催、HIV 検査機会提供（郵送検査キット提供）を行なった企業では、実施していない企業にくらべ、従業員の HIV 感染症/AIDS に関する知識の普及度が高いという仮説をたてた。現在、先行研究で、3 年間以上 HIV 検査の機会提供を行った企業の従業員とヘルスケア分野の企業で、HIV 感染症/AIDS の啓発等が行われていない企業の従業員を対象にインターネット調査の結果と比較検討ができる形でアンケート調査を進めている。

（2）産業医へのヒアリング調査

健診での HIV 検査は労働者の健康管理上の利点があると産業医に認識されていたが検査機会の拡充には至っていなかった。その大きな理由の一つにガイドラインの記載が挙げられた。また、コストや個人情報保護及び手間の観点から、健診では HIV 検査は企業にとって利点がないため、健診機関主体で会社とは別に HIV 検査機会を提供するよといいう意見が集約された。HIV 検査の法的位置付けは、労働安全衛生法に基づく法定健診項目ではなく、個人情報とされている。一方で、「労働者の心身の状態に関する情報の適正な取扱いのための事業者が講ずべき措置に関する指針」によれば、B 型肝炎と同様に法定外項目として実施できる可能性がある。今後、職域における HIV 検査の法的位置付けを明確にすることにより HIV 対策を拡充できる可能性がある。

産業保健業務従事者向けの研修機会の提供も重要とされた。現在、ほとんどの PLHIV は職域で病名を開示していない。今後、PLHIV や診療現場から職域での支援についてのニーズを把握し産業医の研修に反映させることも重要であると思われる。

職域における最新のエイズ知識の普及啓発は重要という意見が集約されたが、我が国では企業人口の 7 割が中小企業で働く人々で、大企業のように一斉の普及啓発は困難である。中企業向けに「正確な情報を一元化・簡潔」にして提供することが重要である。

（3）社内 110 番ダイヤルの解析および PLHIV を対象としたアンケート調査

HIV 感染未開示の場合の就業上の配慮の実施の困難さ、HIV に関する正しい知識の重要性、及び健康情報の適切な取り扱いの周知徹底の重要性が明らかになった。さらに当事者からの事例収集を進めるために、名古屋医療センター感染症内科定期通院中の PLHIV への調査を進めている。また、ふれいす東京に寄せられた事例の集積と解析を進めている。

5. 自己評価

1) 達成度について

2 年目に入り、倫理審査を経て、調査解析まで研究を進めることができた。課題の抽出も進んでおり、現在のところ研究は予定通り進行している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

今まで HIV 感染症/AIDS の知識普及の啓発対象としてあまり明示されてこなかった職域について、その重要性が示されつつある。また、産業保健業務従事者側からも、一定の意義を認める考えが聴取できている。HIV 感染症/AIDS 対策は、医療の進歩により啓発による差別偏見の解消が最も重要である。それに対して職域にアプローチし産業保健業務従事者からも賛同を得られつつあることは、差別偏見の解消に大きく貢献する可能性があり本研究の意義は大きいと考える。

3) 今後の展望について

職域におけるエイズ等知識普及啓発が進むことで、差別偏見が解消され PLHIV の社会参画が促進されることが期待される。また、将来、がんやウイルス肝炎検査と同様に健診時にオプション検査として HIV 検査機会が健診センターで提供される可能性もある。本研究の成果はそれに貢献する可能性がある。

6. 結論

2018 年の現行のエイズ予防指針の改正から、一般市民における HIV 感染症/AIDS の最新で正しい知識普及は十分に進んでいない可能性が示唆された。また、啓発には単に資料を配布するだけでは不十分であることも示唆された。多くの PLHIV が属する職域においても、HIV 感染症/AIDS の理解が乏しく差別・偏見により不利益を被る事例があることも示唆された。一方で、産業保健業務従事者からは、職域での HIV 感染症/AIDS の啓発に一定の意義と理解が得られていることも明らかになった。職域、診療現場及び当事者が連携して、職域で正しい知識の普及啓発に取り組むことは、HIV 感染症/AIDS、PLHIV に対する差別偏見の解消に重要であると考えられる。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし。

研究発表

研究開発代表者

横幕能行

- Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, Imahashi M, Minami R, Koga M, Samukawa S, Watanabe D, Fujii T, Tateyama M, Nakamura H, Matsushita S, Yoshino Y, Endo T, Horiba M, Taniguchi T, Moro H, Igari H, Yoshida S, Teshima T, Nakajima H, Nishizawa M, Yokomaku Y, Iwatani Y, Hachiya A, Kato S, Hasegawa N, Yoshimura K, Sugiura W, Kikuchi T. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harbouring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Dec 1;78(12):2859–2868. doi: 10.1093/jac/dkad319. PMID: 37856677.
- Masuda M, Ikushima Y, Ishimaru T, Imahashi M, Takahashi H, Yokomaku Y. [Current Issues of Laws Concerning HIV/AIDS Control in the Workplace]. *Sangyo Eiseigaku Zasshi.* 2023 Nov 25;65(6):366–369. Japanese. doi: 10.1539/sangyoeisei.2023-007-W. Epub 2023 Jul 6. PMID: 37407485.

研究開発分担者

高橋秀人

- 高橋秀人, 田宮菜奈子, 杉山雄大, 岩上将夫, 現場行政における既存資料の活用(e-Stat、NDB オープンデータ等), 公衆衛生, 87(8), 814~821, 2023.
- Masashi Masuda, Yuzuru Ikushima, Tomohiro Ishimaru, Mayumi Imahashi, Hideto Takahashi, Yoshiyuki Yokomaku. [Current Issues of Laws Concerning HIV/AIDS Control in the Workplace], Sangyo Eiseigaku Zasshi. 2023 Nov 25;65(6):366–369.

増田将史

- Masuda M, Ikushima Y, Ishimaru T, Imahashi M, Takahashi H, Yokomaku Y. [Current Issues of Laws Concerning HIV/AIDS Control in the Workplace]. *Sangyo Eiseigaku Zasshi.* 2023 Nov 25;65(6):366–369. Japanese. doi: 10.1539/sangyoeisei.2023-007-W. Epub 2023 Jul 6. PMID: 37407485.
- Mizuki K, Ishimaru T, Imahashi M, Ikushima Y, Takahashi H, Masuda M, Yokomaku Y. Workplace factors associated with willingness to undergo human immunodeficiency virus testing during workplace health checkups. *Environ Health Prev Med.* 2023;28:52. doi: 10.1265/ehpm.23-00054. PMID: 37743522; PMCID: PMC10519800.

生島嗣

- Miwa, T., Yamaguchi, M., Ohtsuki, T., Oshima, G., Wakabayashi, C., Nosaka, S., Hayashi, K., Ikushima, Y., and Tarui, M. Associations between drug use and sexual risk behaviours among men who have sex with men in Japan: Results from the cross-sectional LASH Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health,* 20(13): 6275, 2023.

石丸知宏

- Anan T, Ishimaru T, Hino A, et al. Association between COVID-19 infection rates by region and implementation of non-pharmaceutical interventions: a cross-sectional study in Japan. *Journal of public health (Oxford, England)* 2023;45:229–236.

今橋真弓

- Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, Imahashi M, Minami R, Koga M, Samukawa S, Watanabe D, Fujii T, Tateyama M, Nakamura H, Matsushita S, Yoshino Y, Endo T, Horiba M, Taniguchi T, Moro H, Igari H, Yoshida S, Teshima T, Nakajima H, Nishizawa M, Yokomaku Y, Iwatani Y, Hachiya A, Kato S, Hasegawa N, Yoshimura K, Sugiura W, Kikuchi T. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harbouring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Dec 1;78(12):2859–2868. doi: 10.1093/jac/dkad319. PMID: 37856677.

令和6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：性産業従事者・事業者等に対する HIV および梅毒等の受検勧奨を含む総合的な介入方法の確立に向けた研究
課題番号：23HB1004

研究代表者：塩野 徳史（大阪青山大学健康科学部看護学科 教授）

研究分担者：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）、青山 薫（神戸大学大学院国際文化学研究科 教授）、宮田 りりい（関西大学人権問題研究室 非常勤研究員）、金子 典代（公立大学法人名古屋市立大学看護学部 教授）

1. 研究目的

日本の HIV/AIDS は性行為による感染が多くを占めており、近年増加している梅毒の流行は HIV/AIDS の感染リスクの高い層が潜在的に存在していることを示している。梅毒は若年女性を中心とした増加が顕著であり、性産業に従事する人々への介入方法の確立が喫緊の課題と言える。先行研究より性産業に従事する女性の状況について、HIV 感染は 2.9% であり、検査行動ではこれまでの受検経験が 42.6%、過去 1 年間では 16.7% と、MSM コミュニティに比べて低いことが明らかとなった。

セックスワーク（以下、SW）に従事する人々には、女性のみならず MSM、外国人、トランスジェンダー（以下、TG）など様々な背景があり、従事者と顧客・事業者との関係性や環境に予防行動が影響をうけることが考えられる。加えて SNS 普及とともに、従事する手段も多様化・複雑化していることを考慮する必要がある。

日本の TG と SW との関連について、これまでにお金をもらってセックスしたことのある割合は、TG 当事者で 14.1% と一般成人女性の 5.6% と比べて高いことが先行研究で示唆されており、UNAIDS の戦略でもキーポピュレーションに位置づけられている。一方 TG 当事者が主体的に予防介入を推進するために活用できる資源は少なく、その体制整備が必要となる。また日本での外国人 SW の実態は十分に把握されていない。

本研究の目的は、セックスワークの現場で HIV および梅毒等の受検勧奨を含む総合的な介入方法を確立することである。本研究では初年度に HIV 感染症をはじめとした性感染症を念頭に、性産業従事者あるいは事業者を対象としたセクシュアルヘルスを多角的に捉え、感染動向などの実態を把握、還元し、対象の特性に応じた予防介入プログラムを検討する。2 年目までに医療職者・行政担当者へのヒアリングやインタビュー調査を通して、SW や TG に対する理解や対応の準備性を高める方策を試みる。また当事者や支援者からニーズを把握し、当事者 CBO と協働し、最新の知識や適切な予防行動、自発的な受検行動につながる総合的な介入方法を検討し、試行する。3 年目に効果評価をふまえ有効な介入方法や医療機関との連携体制について提言をまとめる。

2. 研究方法

当事者を主体とした予防介入の展開には、医療職者・行政・研究者と当事者や支援者の協働体制を整備する必要があり、本研究では初年度に HIV 感染症をはじめとした性感染症を念頭に、性産業従事者あるいは事業者を対象としたセクシュアルヘルスを多角的に捉え、感染動向などの実

態を把握、還元し、対象の特性に応じた予防介入プログラムを検討する。

1) 性感染症の感染動向の解析と実態把握に関する研究

本研究では、HIV 感染症および梅毒を含む性感染症の分子疫学的手法を用いたクラスター分析の結果を収集し、感染リスクの高い層の動向を把握し、感染拡大の背景要因の特定と評価を試みる。クラスターの形成が確認された症例については疫学的情報を追加収集し、班会議等を通じて総合的な介入方法の開発に還元する。初年度に評価指標を検討、概略を作成し、2 年目以降に CBO・医療従事者・行政担当者に還元可能な体制を構築する。

2) 外国人のセックスワーカーの実態把握に関する研究

本研究では、海外の知見もふまえ日本におけるネットワークの課題を明らかにし、これを補う方策を提言する。主な方法は移住と SW 参入とそのための人間関係および予防行動に関して詳細に聞き取り、言説データを分析、ネットワークデータを導き出し、解釈する。初年度に風俗施設の集積する地域で対象者を選定し、2 年目に聞き取りを行う（20 人）。3 年目に分析と解釈を進め、提言にまとめる。また、オーストラリアやヨーロッパで HIV 感染政策に貢献した当事者団体への聞き取りも並行して行い、海外の事例を収集する。

3) トランスジェンダーの予防行動や医療アクセスに関する研究

TG の医療アクセスにまつわる問題は、日本ではこれまで「性同一性障害」診療という名のもとで性別移行に関するものが中心化される傾向にあり、HIV/STI の予防行動および治療の実態はほとんど明らかになっていない。TG の医療アクセスに関する課題は、偏見や知識不足のみならず、当事者と医療職者（または支援者）との間の相互作用も伴って引き起こされる動態的かつ重層的なプロセスであると考えられ、本研究では、質的調査を実施し、その状況を多角的観点から明らかにする。初年度は文献レビューを行い、2 年目以降に当事者と医療職者、支援者へのインタビュー調査を行う（20 人）。3 年目に追加調査を行い、分析と解釈を進め、提言にまとめる。

4) トランスジェンダーのセクシュアルヘルスに関する総合的な予防介入と効果評価

3 年間全体では、首都圏と京阪神で、当事者を対象に、セクシュアルヘルスに関するネットワーク構築のために勉強会や相談会等を実施し、ニーズを把握し、主に SNS を活用した予防介入を試行し、その効果評価を行う。初年度にベースライン調査（500 人）を実施し、2 年目以降に受検勧奨や最新の情報や知識の普及などを含め、総合的な予防介入を展開、3 年目にフォローアップ調査（500 人）

を行い、その効果を評価する。

5) セックスワーカーに向けた総合的な予防介入と効果評価

本研究では、ヒアリングやプログラムへの参加を通して、日本各地で SW に従事する当事者をつなぎ、ニーズを抽出、適切な介入の焦点を検討し、受検勧奨や最新の情報や知識の普及、自発性に基づく検査機会の創出などを含め、総合的な予防介入を検討し、SNS や ICT 活用と、対面でのアウトリーチ活動により展開する。これらの取組を 1,000 人・2,000 人規模の連続横断調査法により効果評価する。1 年目に取組の概略を検討し試行、その評価を行う。2 年目に修正した取組とその評価を継続し、3 年目に分析と解釈を進め提言をとりまとめる。

6) セックスワーカー・トランスジェンダーと行政・医療職者との連携に関する研究

東京、愛知、大阪等の都市部で、研究 1) -3) の成果や研究 4) -5) の取組をもとに、行政や医療職者との意見交換会および当事者のヒアリングを行い、セックスワーカー や TG が保健所や医療機関を安心して活用するための障壁や解決策を検討し、当事者とのネットワークを形成、連携体制モデルを構築する。2 年目以降に各地域で行政担当者や当事者との意見交換会を実施する。3 年目にその取組をまとめ連携体制モデルについて提言をとりまとめる。

(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。

性産業従事者、セクシュアルマイノリティや HIV 陽性者は社会からの偏見・差別が根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当事者を中心とした CBO やセックスワーク当事者と連携し、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する。

3. 研究結果

1) 性感染症の感染動向の解析と実態把握に関する研究

HIV 感染症と STI の動向では、国内外で性感染症が増加の報告が散見されており、海外では PrEP 利用に伴う行動変容により STI の感染機会の増加したことや性感染症の検査機会が増加したことが一因として報告されている。

国内では 2010 年以降、国内の梅毒報告数は顕著に増加しており、このうち特に異性間性的接觸による感染の増加が懸念されている。また性風俗産業従事者は、梅毒に感染するリスクが高いことが世界的に報告されている。

梅毒感染者の感染経路の内訳は、2014 年までは男性同性間での報告が多く MSM のコミュニティでの流行と捉えられていた。2015 年からは異性間感染の届出数が男性同性間での届出数を大きく上回っており、異性間感染のなかでは女性感染者も急増しており、特に 20 歳・24 歳の女性感染者の増加が顕著である。女性においては性風俗産業従事歴のある感染者が約 4 割を占め、その割合は 2023 年時点で増加傾向が続いている。2020 年、2021 年は男性同性間での報告が増加したものの、2023 年はやや減少しており、今後の動向には注意が必要である。

2) 外国人のセックスワーカーの実態把握に関する研究

外国人 SW に関して先行研究より HIV/STI の感染予防および性暴力他暴力を回避するためには、法執行機関をはじめとする公的機関、支援団体などの複数の社会的資源が必要となることが指摘されている。「横のつながり」は課題解決の糸口であり、海外事例でも同様の報告がある。

これまでの研究の結果より配偶者など、日本在留資格が安定的な人では定住意欲が高く、経済的にも比較的安定しており、健康保険への加入など保健行動が良好であることが示唆される。また売春防止法で逮捕されても強制送還の可能性がほぼなく、比較的予防啓発活動側からのアクセスが容易であることや、学生資格保持者では、SW としては入管法違反だが、学校やアルバイト経験によりネットワークが豊かである可能性もある。

今年度は、まず対象地について、神戸、横浜、新宿の候補地のうちから新宿を選んだ。また、接触可能性の高さから対象者を街頭で性取引をする人とした。新宿歌舞伎町および新大久保地区の街頭セックスワークをする外国人について、彼女らの複合エスニックグループを確認しながら参与観察をし、グループの鍵となる人物と交渉し、連絡先を得た。8 人と接触し、このうち 4 人と会話することができた。保健所などの公的な STI 検査機会を知らないことや、同郷の集団内でピア支援などの連携について語られていた。今後アウトリーチ活動を継続しつつ、当事者への詳細な聞き取り (in-depth interview)、言説分析およびネットワーク分析 (仕事条件と人間関係)、Positive モデルと Negative モデルの作成を進めていく。

3) トランスジェンダーの予防行動や医療アクセスに関する研究

初年度は文献レビューを行い、トランスジェンダーを取り巻く現状について性別移行に係る主な医療サービス (カウンセリングなどの精神科領域の治療、ホルモン療法・脱毛、美容整形、豊胸手術や乳房切除、声帯、喉仮の手術、性別適合手術) を中心に整理した。医療アクセス課題が深刻化するプロセスとして差別化、孤立化、周縁化、脆弱化などに分節化しながら当事者と医療職者、支援者へのインタビュー調査を行い、医療・支援現場における具体的な問題や事例を収集している。

4) トランスジェンダーのセクシュアルヘルスに関する総合的な予防介入と効果評価

今年度はベースライン調査を実施した。U=U、PrEP の情報認知や服用経験、性産業への従事経験と従事時の予防行動、HIV 検査行動、STI 検査と受療行動とその障壁などの項目を検討した。また先行研究と質問項目と揃え、比較可能な方法を検討した。方法はセックスワーカーの健康支援にかかる NGO が持つサイト、SNS のアカウントネットワーク、トランスジェンダーが通う商業施設のオーナー、キーパーソン 10 名、ノンバイナリー、X ジェンダー、トランスジェンダーが情報収集に使うアプリへの広告、ジェンダークリニックの医療従事者を通じて、日本全国の当事者の方へ調査協力を呼びかけた。

性交経験のある人を対象に分析し、MtF (n=101) FtM (n=108) の有効回答を得た。HIV 抗体検査受検経験はこれまでが MtF38.6%、FtM38.9% であり、過去 1 年間では MtF12.9%、FtM20.4% であった。PrEP については認知が MtF63.4%、FtM67.6% であり、利用経験は MtF4.0%、

FtM2.8%であった。SW 従事経験はこれまで MtF9.9%、FtM4.6%であり、過去 1 年間では MtF5.0%、FtM0.9%であった。健康について心配なことや困ったことを相談できる相手がいると回答した割合は MtF70.3%、FtM75.0%であった。

5) セックスワーカーに向けた総合的な予防介入と効果評価

当事者を中心とした性産業従事者への支援団体が研究者や医療職、ステークホルダーと協働し開設したホームページ「赤い傘」に、初年度より、セクシュアルヘルスの増進を含むコンテンツを追加した。セックスワークを取り巻く現在の環境に即し、法律・税制や福祉の情報、働き方や海外の資材などのコンテンツを制作した。性感染症の情報にセックスワークへのハームリダクションの視点を取り入れたコンテンツも含み、適宜医療監修を依頼し、保健所行政などと協働して制作した。

今年度は「赤い傘」のホームページや SNS を活用し郵送検査キットの配布活動を開始した。

4. 考察

先行研究による個別施策層の調査の結果より 20 歳-59 歳の成人における SW 割合は男性 1.3%、女性 4.6%であり、セックスワーカー 13.5% であった。またコロナ禍を経て風俗形態にインターネットの活用が加わり、急速に拡大している可能性もある。本研究班で当事者を中心として性産業従事者向けにコンテンツを制作し、普及しているホームページ「赤い傘」もインターネットを活用したものであり、インターネットでサービスを提供し始めている層では認知割合が高く、今年度より開始した郵送検査キット配布も対面での配布も加えて試行錯誤が続いている。

国内の性感染症の感染動向は、2010 年以降、梅毒報告数の増加は顕著であり、このうち特に異性間性的接觸による感染の増加が懸念されている。梅毒感染者の感染経路の内訳は、2014 年までは男性同性間での報告が多く MSM のコミュニティでの流行と捉えられていた。2015 年からは異性間感染の届出数が男性同性間での届出数を大きく上回っており、異性間感染のなかでは女性感染者も急増しており、特に 20 歳-24 歳の女性感染者の増加が顕著である。受診時の対面での報告によるもので、実際よりも少ない可能性もあるが、女性においては性風俗産業従事歴のある感染者が約 4 割を占め、その割合は 2023 年時点で増加傾向が続いている。

一方で質的調査では国内のセックスワーカーの従事する人には様々な背景があり、セックスワークに従事するトランスジェンダー当事者のネットワークは日本では非常に限られており、本年度実施した量的調査ではトランスジェンダーにおける検査行動は 4 割を下回っており、受検行動の促進に対するアプローチが必要である。一方で PrEP に関しては認知が一定数あるものの、利用経験は少なかった。性別移行に係る主な医療機関は複数存在し、それらの連携などの点で不明な場合も多く、利用者主体の環境とは言えないため、予防行動の障壁になっている可能性がある。また外国籍のセックスワーカーでは公的な検査機関や予防行動に必要な情報を伝達する手段が極めて少なく、ネットワークの構造を把握し、アウトリーチ活動などの体制整備を進める必要がある。

5. 自己評価

1) 達成度について

性産業に従事する人を対象にした啓発普及や調査についてではプライバシーや人権についての十分な配慮が必要であり、得られた情報についても慎重な扱いが必要とされる。そのため本研究班では従事者をサポートする当事者を中心とした支援団体やセクシュアルマイノリティにかかる CBO を協力者とする研究体制を構築でき、今年度は調査の実施および啓発事業も開始され、計画は、概ね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

1. 若年女性における梅毒流行は、現代日本でも、HIV 感染と同じ経路の性感染症が異性間でも急増する可能性を示唆しており、HIV 感染対策においても方策の検討が必要となる。一方でセックスワークの実態は急速に複雑化・多様化しており、市民の性産業に対する意識や行動も変化してきている。潜在的に感染リスクの高い状況を焦点化し、早期に対策を講じることで、効果的かつ効率的に感染を抑制でき、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できる。
2. 当事者へのヒアリングや病原体株の解析による発生動向やクラスター把握などの手法を組み合わせることで、感染拡大の実態や予防ニーズが解明され、HIV/STI に関する総合的な介入方法の開発につながる。
3. セックスワークに関する医療職者・行政・研究者・当事者 CBO の連携体制を構築し、協働することで、新たな介入方法の開発と適切なフィードバックが循環し、より効果的な方法を確立できる。
4. 入管法違反の場合が多い外国人セックスワーカーの法社会的地位は、日本人や特別在住者に比べて脆弱である。またトランスジェンダーのセクシュアルヘルスには様々な背景やステークホルダーとの相互作用が関係しており、活用できる資源が少ないことが課題である。これらの脆弱性は HIV/STI に関する健康行動を阻害していると考えられる。本研究により、その背景を捉え、横のつながりが構築されることで、セックスワーカー全体を包摂する方策を提言できる。

3) 今後の展望について

性産業従事者へのアンケート調査やトランスジェンダーや外国籍の性産業従事者にまつわる状況を質的に明らかにし、感染動向とあわせて対象を可視化し、受検勧奨を含む予防啓発の総合的な介入方法の確立を目指し、効果的かつ持続的なアウトリーチ活動の基盤を整備していく。

6. 結論

初年度は体制整備を行い、インターネットによる普及啓発ホームページ「赤い傘」も継続的に展開した。そのコンテンツ作成にセックスワークをめぐるステークホルダーに参加を促し、そのネットワークを通じて今年度は郵送検査キットの配布を開始した。またトランスジェンダーにおけるベースライン調査などの準備を進め、今年度実施した。調査結果の解析を現在進めている。今後、東京、愛知、大阪等の都市部で、研究成果をもとに、行政や医療職者との意見交換会および当事者のヒアリングを行い、セックスワーカーや TG が保健所や医療機関を安心して活用するため

の障壁や解決策を検討し、当事者とのネットワークを形成、連携体制モデルを構築する。

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) 高久道子, 金子典代, Myagmardorj Dorjgotov, Naympurev Garjanjamts, Erdenetuya Gombo, 塩野徳史, 市川誠一: モンゴルの Men who have sex with men (MSM) における HIV に対するスティグマ低減を目指した啓発プログラムへの参加と HIV 検査行動との関連.,日本エイズ学会誌,2023,受理済み.
- 2) 塩野徳史. コロナ禍を経た MSM・ゲイコミュニティにおける HIV 感染症の予防-その影響と有効な対策-.保健医療科学.72 (2) : 110-118,2023.
- 3) 澤田華世, 香月富士日, 金子典代, 塩野徳史. ゲイ・バイセクシュアル男性の人生の満足度に影響を与える心理的要因の探索. 日本精神保健看護学会誌,32 (1) : 10-18,2023.

研究分担者

松岡佐織

- 1) 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 K , 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(6): e0269390,2022.
- 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. Jap. J Infect. Dis. 75(4):395-397,2022.
- 3) 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. 43:224-225,2022.
- 4) 松岡佐織.感染症-HIV・エイズにおけるモニタリング指標と達成状況-.保健医療科学. 70 (2) : 248-251, 2021.

青山薰

- 1) Aoyama Kaoru. Sex Marriage and Other Contracts. Podcast production of the Lion's Share, PPE Society, King's College, London, UK (Online), with Shrake, Laurie and Friedman, David, 11th February 2021.
- 2) 青山薰. 持続化給付金等支払い請求事件意見書. 東京地方裁判所民事第 51 部 2D. 12/13, 2021.
- 3) 日下涉,青山薰,伊賀司,田村慶子.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,2021.
- 4) 青山薰.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 : 399-412,2021.

宮田りりい

- 1) 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.

金子典代

- 1) 金子典代, 健山正男, 和田秀穂, 高久陽介, 宮城京子 : HIV 治療通院中の MSM における急性感染期の医療機関の受診、受診先での HIV 検査の受検、性感染症の既往..日本性感染症学会誌,2023,受理済み.
- 2) 澤田華世, 香月富士日, 金子典代, 塩野徳史. ゲイ・バイセクシュアル男性の人生の満足度に影響を与える心理的要因の探索. 日本精神保健看護学会誌,32 (1) : 10-18,2023.
- 3) Lisa Kawatsu, Kazuhiro Uchimura, Noriyo Kaneko, Mayumi Imahashi. Epidemiology of coinfection with tuberculosis and HIV in Japan, 2012–2020. Western Pacific Surveillance and Response, 13(1), 2022. DOI: 10.5365/wpsar.13.1.896,2022.
- 4) Noriyo Kaneko, Nigel Sherriff, Michiko Takaku, Jaime H Vera, Carlos Peralta, Kohta Iwahashi, Toshihiko Ishida, Massimo Mirandola. Increasing access to HIV testing for men who have sex with men in Japan using digital vending machine technology. International Journal of STD & AIDS. 33(7):680-686. 2022.
- 5) 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.

令和6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：コミュニティセンターを活用した MSM に対する HIV 感染症の有効な普及啓発方法に関する研究

課題番号：23HB1005

研究代表者：塩野 徳史（大阪青山大学健康科学部看護学科 教授）

研究分担者：今村 淳治（独立行政法人国立病院機構仙台医療センター感染症内科 医長）、金子 典代（公立大学法人名古屋市立大学看護学部 教授）、高久 道子（岐阜保健大学看護学研究科 准教授）、澤田 華世（公立大学法人名古屋市立大学看護学部 講師）、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）、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）、和田 秀穂（川崎医科大学血液内科学 教授）

1. 研究目的

MSM の状況は、2010 年以降 HIV 検査受検率は上昇したもの、コンドーム使用率は低下しており、梅毒感染も増加していることが指摘されている。コロナ禍を経てコミュニティの様相が変化したとも言われており、その背景は地域の状況により異なることが考えられ、明らかにはなっていない。

WHO や UNAIDS が推奨するコンビネーション予防は、人権尊重に立脚し、各地の感染動向や感染リスク要因を把握した上で、エビデンスに配慮した複数の方法（最新知識や情報へのアクセス・コンドーム使用・HIV 検査・PrEP 利用等）を状況に応じ、あるいは同時に組み合わせて最大限の成果を目指すものである。今後、有効な普及啓発方法は多様化・複雑化すると考えられ、コミュニティ主導で対策を進める必要性も指摘されているが、日本の当事者中心のボランタリーな活動は資源が乏しく不安定であり、これらを支える方策が必要である。

キーポピュレーションである MSM への対策には 2010 年に全国 6 カ所にコミュニティセンター（以下、Cc）が設置され、ゲイ・バイセクシュアル男性等の当事者を中心とした CBO が協働し、HIV 感染症を含むセクシュアルヘルス増進を目的に、MSM コミュニティを対象とした普及啓発を展開し、その取組は多岐にわたる。2018 年には CBO 主導の予防啓発ネットワーク「MSM ALL JAPAN.」が整備され、Cc のない地域の参加も増えた。

本研究では、新たな感染の拡大を抑えるため、協働体制を強化し、CBO をエンパワメントする方策を検討する。そして地域性を考慮し、コンビネーション予防をふまえた有効な方法を開発または持続可能な体制へと発展させる。

2. 研究方法

当事者 CBO が MSM コミュニティと連携している地域で、各地の状況に応じた方法・体制で推進する。研究 1-6 は対象地域の Cc を活用し、研究 7-8 は Cc のない地域で展開、研究 9 はそれら全てを支える研究である。

研究 1 広範囲な東北地域での検査機会の創出と効果評価

初年度、都市部 MSM に診療所・クリニック検査を新たに整備、実施し、過疎地 MSM には郵送検査を活用する。受検者調査と初診時の診療状況により普及啓発の効果を評価する。3 年間で拠点病院や地方行政と連携し、事業化の方策を検討する。

研究 2 若年層に向けたセクシュアルヘルス増進のための普及啓発の開発と効果評価

コロナ禍を経て様変わりした MSM コミュニティに対し、初年度 1,500-2,000 人規模の行動調査を実施、現代の若年層 MSM の特性を明らかにし、コンビネーション予防等をふまえた新たな普及啓発方法を検討試行する。

2 年目以降にキャンペーンとして包括的に展開し、3 年目の行動調査により効果を評価する。

研究 3 東海地域におけるセクシュアルヘルス増進のための普及啓発に関する研究

コロナ禍を経て様変わりした MSM の検査行動や予防行動の意識に焦点をあてた普及啓発を実施する。

大型の屋外イベント来場者（500 人）や診療所・クリニック受検者（500 人）に質問紙調査を実施し、先行研究との比較により効果評価する。

研究 4 性的 active 層のセクシュアルヘルス増進のための普及啓発の開発と効果評価

様々な立場（トランスジェンダーやセックスワーカー等）の当事者が参加し、ハッテン場等を利用する性的に活動な MSM に対し、コンビネーション予防等をふまえた行動変容につながる普及啓発方法を開発試行する。

ベースライン・フォローアップ調査を 500-1,000 人規模の連続横断調査により実施する。

研究 5 福岡県 CBO 主導のセクシュアルヘルス増進のための普及啓発の開発と効果評価

コンビネーション予防をふまえ、診療所・クリニックとの連携体制を強化し、検査機会や PrEP の見守り診療体制を整備する。CBO 主導で展開される普及啓発の効果評価として、福岡県の感染動向、初診時の診療録、受検者調査の資料を収集、総合的に分析し、適切なタイミングで CBO に還元する。

研究 6 沖縄県 CBO 主導のセクシュアルヘルス増進のための普及啓発に関する研究

初年度、診療所・クリニック検査や郵送検査を利用して HIV を含む性感染症検査を継続、ICT を活用した普及啓発を展開する。沖縄県 MSM の状況把握と普及啓発の効果評価として、横断調査を実施する。

加えて 2 年目以降に被験者から検体を採取（150 人）、琉球大学病院で PCR 解析を行う。

研究 7 中国・四国における MSM に対する検査提供拡大と普及啓発の効果評価

診療所・クリニック検査を中国・四国でさらに拡大する。Cc がない地域で MSM への普及啓発を再検討し、展開す

る。ハイリスク層の受検しやすさに関する評価指標を抽出し、保健所を含めた受検者調査により経年的に評価する。

研究 8 コミュニティセンターがない地域での普及啓発に関する研究

北海道、横浜で他地域の取組をもとに、Cc がない地域での有効な普及啓発方法を検討し実施する。

研究 9 当事者中心の活動をエンパワメントする方策の検討

国内・海外の HIV 感染症の疫学動向と予防啓発活動について費用対効果の視点も含め系統的に整理し、班会議を通じて還元する。また 3,000-5,000 人規模の横断調査により、日本人 MSM と在日外国人 MSM のセクシュアルヘルスの状況を経年的に把握し、効果評価とする。

一方 3 年間で、既存の健康理論をもとに、コンビネーション予防における行動ステージと MSM 向けセクシュアルヘルスリテラシー尺度を検討し、有効な普及啓発と評価に活用する。また CBO の活動をサポートするための方策を質的・量的調査により検討し、持続的な取組を強化する。
(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。

セクシュアルマイノリティや HIV 陽性者は社会からの偏見・差別が根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 つの 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する。

3. 研究結果

研究 1 広範囲な東北地域での検査機会の創出と効果評価

初年度は過疎地に居住する MSM を対象に試行的に郵送検査キットを配布した。申し込みは 261 件（配布率 87%）に対して、検査受付数は 183 件（返送率 70.1%）であった。検査結果では HIV 陽性は 0 件（陽性率 0%）、TP は 22 件（陽性率 12.0%）であった。検査キットを受け取ったものの、いざ検査を行う際のためらいや、リスク行為があったときのためにキットを確保したいという気持ちなどが、低い返送率につながった可能性がある。今年度は基点を増やし、9 月より郵送検査キットの配布を開始している。

研究 2 若年層に向けたセクシュアルヘルス増進のための普及啓発の開発と効果評価

初年度 7 月に新宿の大型ゲイ向けイベントにて調査を実施し、632 件の有効回答を得た。外国籍 MSM は 13.1% であった。男性とのセックス経験がある 448 名のうち、生涯での HIV 検査受検経験ありは 69.3%、過去 1 年の受検ありは 48.0% であった。PrEP 認知は 80.1%、使用経験有と服用中を合わせた割合は 24.3% であった。過去 6 ヶ月間にAnalセックスした MSM(n=321)のコンドーム常用割合は 19.9% であり、過去 6 ヶ月間のAnalセックスの人数が多いほど常用割合は低かった。

研究 3 東海地域におけるセクシュアルヘルス増進のための普及啓発に関する研究

大型の屋外イベント NLGR+2023 会場で HIV と梅毒の郵送検査を 500 キット配布し、利用されたのは 208 件で、HIV スクリーニング陽性は 4 件（1.93%）、梅毒陽性（TP）は 43 件（21.6%）であった。受け取った人を対象としたアンケート結果（n=368）の解析より、これまでの HIV 検査受検経験のない人では若年層が多く、自分の性的指向や性行動について周囲に話す経験がなかった者が多かった。経験ありの人では性行動が活発であり、CBO 活動の認知も高く、PrEP 利用の割合も高かった。今年度も郵送検査を 500 キット配布し、結果は解析中である。

クリニック 3 件で HIV と梅毒の検査を 500 円で受検できるクリニックキャンペーンを実施した。3 クリニックと協働した検査キャンペーンは、2024 年度は 2 期実施し、受検者は 59 人であった。

研究 4 性的 active 層のセクシュアルヘルス増進のための普及啓発の開発と効果評価

京阪神でハッテン場等を利用する性的に活発な MSM の状況を把握するため、先行研究と同様の方法で、商業施設を基点としたベースライン調査を検討し、今年度ゲイバー利用者を対象に実施し 1,503 件の有効回答を得た。生涯の HIV 検査受検経験ありは 55.0% と低下しており、過去 1 年の受検ありは 19.3% であった。PrEP 認知は 62.7%、過去 6 ヶ月間の利用割合は 5.2% であった。過去 6 ヶ月間にAnalセックスした MSM のコンドーム常用割合は彼氏や恋人が 15.2%、友達セフレが 22.6%、その場限りの相手が 28.3% と低かった。

研究 5 福岡県 CBO 主導のセクシュアルヘルス増進のための普及啓発の開発と効果評価

初年度は九州医療センターと連携の取れている泌尿器科クリニック 1 施設に依頼し、九州地域で初めて検査キャンペーンを 2 ヶ月間実施した。受検者は 31 人、HIV 陽性者は 0 人、梅毒陽性者は 10 人であった。平均年齢 37.7 歳、外国籍 2 人、ゲイ男性 77%、福岡市在住 74%、HIV 検査未受検 16%、性感染症は 61% で既往あり（梅毒、淋病、毛じらみ各々 16%）で性行動は活発な層であり、PrEP 利用は 6.5% であった。協働したクリニックでは PrEP の見守りを新たに検討中である。

研究 6 沖縄県 CBO 主導のセクシュアルヘルス増進のための普及啓発に関する研究

初年度はクリニック検査と郵送検査を選択して受検できるよう、WEB 予約制で実施した。MSM でアンケート調査に同意した者を対象とした。クリニック検査は 89 人が希望し、実際に利用したのは 36 人（受診率 40.4%）であり、予約はスムーズであったが、受診のための電話がなかなかつながらず受診断念したケースが多かった。郵送検査は 117 人が希望し 93 人に発送、返送したのは 69 人（返送率 74.2%）であった。結果は HIV 陽性がクリニック検査で 01 人、郵送検査で 1 人（1.5%、但し現時点では医療機関につながったかどうかは不明）であり、梅毒（TP 抗体陽性）はクリニック検査 7 人（19.4%）、郵送検査 9 人（13.9%）であった。40 歳代以降では郵送検査を選択する傾向が大きかった。検査希望者の居住地として那覇市が最も多く、沖縄本島北部や離島からは郵送検査の希望が多かった。これまでの HIV 検査受検経験未受検者ははいぜ

れの検査でも 20 数%であった。過去 6 ヶ月間の PrEP 利用者は郵送検査希望者で高い割合であった。

研究 7 中国・四国における MSM に対する検査提供拡大と普及啓発の効果評価

保健所での HIV 検査件数の激減する一方で 9 年間のクリニック検査の実績では HIV 陽性率 2.6%であり、地方在住の MSM にとって有効な検査機会となっている。初年度は夏季に岡山県でクリニック検査キャンペーンを継続した。冬季にはもんげ～性病検査とせとうち性病クリニック検査を同時開催した。冬季の受検者数は、合計 25 名で梅毒陽性者 3 名 (12%)、HIV 陽性者 0 名 (0%) であった。せとうち性病検査を受検し、同意のあった 5 名によるアンケート調査では、PrEP (曝露前予防内服) について知っていると回答したのが 3 名 (60%) でそのうち 1 名がすでに PrEP を利用していると回答した。受検者の年齢は平均 43.8 歳 (30～53 歳) であり、10 代 20 代の若年層、60 歳以上の高齢層の受検者がいなかった。

研究 8 コミュニティセンターがない地域での普及啓発に関する研究

Cc の活動を参考に北海道ではコンドームアウトリーを開始し、道内の MSM を対象に、コンビネーション予防の考え方を広め、MSM に対して正しい PrEP 利用に関する知識向上につなげる研修会を行った。横浜では独自の Cc での活動を振り返り、コロナ禍の影響をふまえ利用層の変化について他地域の Cc 活動にも示唆的な考察がなされ、班会議で意見交換を行った。また北海道の成人男性 5,833 人を対象に質問紙調査を行い、そのうち MSM 5.8%、2 次調査として、MSM 300 人の回答を得て分析した。MSM における生涯の受検経験は 20.0%、PrEP の認知割合は 39.3%、これまでの利用経験は 6.0% であった。

研究 9 当事者中心の活動をエンパワメントする方策の検討

国内の HIV 感染症の疫学動向について、入手可能な海外の最新データを用いて比較し、班会議を通じて還元した。

4. 考察

本研究では各地域で異なる手法で質問紙調査を実施しているため、厳密に比較することは難しいが、どの地域でもコンドーム使用行動は低下しており、一方で PrEP の利用割合は増加していることが示唆された。また大阪では HIV 抗体検査の受検行動も低く、その背景を今後詳細に分析し、アプローチしていくことが必要である。

別紙

研究発表

研究代表者

塩野徳史

- 1) 塩野徳史. コロナ禍を経た MSM・ゲイコミュニティにおける HIV 感染症の予防-その影響と有効な対策-. 保健医療科学. 72 (2) : 110-118, 2023.
- 2) 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.
- 3) 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.

5. 自己評価

1) 達成度について

各地域でコロナ禍の影響も徐々に収まり、商業施設の利用や検査行動の回復がする一方で、利用者層の変化や行政などの他の取組との調整が必要となり、研究の進展には慎重を期したが、概ね初年度の計画通りに進捗している。一方で調査結果の解析はやや遅れており、今年度中には進めしていく必要がある。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

日本の現状に即して MSM のセクシュアルヘルス増進に向けた新たな普及啓発方法を展開し、適切なフィードバックとともに、速やかに全国に波及できる体制は、性感染症の施策やコミュニティにとって望ましい規範を構築し、対象となる MSM の行動変容を促し、新たな感染拡大の抑制につながるため、社会的意義がある。

3) 今後の展望について

様々な立場の当事者が地域を越えて協働することで、コミュニティセンターがセクシュアルヘルスの包括的な取組を推進するハブ機能を有していることが可視化され、モニタリングに必要な指標や枠組が明確になるように勧める。また WHO や UNIADS が推奨するコンビネーション予防をふまえた普及啓発に各地の状況に応じて取り組み、その方法や成果 (output) と効果 (outcome) を全国で共有し、ブラッシュアップしていくことにより、限られた資源の中で、実現可能でかつ有効な普及啓発方法を創出する。

6. 結論

初年度は体制整備が主体であったが、福岡や中四国ではクリニック検査を開始し、今年度は東北でも開始する予定である。一方で、首都圏、大阪地域のベースライン調査の結果や各地の受検者調査の結果ではコンドーム使用行動の低下、PrEP の利用割合の増加が示唆された。また大阪の調査結果では HIV 抗体検査の受検行動も変化がみられた。これまでの活動で、十分ではなかった MSM 層に対する普及啓発方法を展開し、新たな感染拡大の抑制につなげていく必要がある。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特になし。

研究分担者

今村淳治

- 1) Noboru Urata, Tsunamasa Watanabe, Noboru Hirashima, Yoshiyuki Yokomaku, Junji Imamura, Yasumasa Iwatani, Masaaki Shimada, Yasuhito Tanaka. Cytokines and Chemokines Involved in Hepatitis B Surface Antigen Loss in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis B Virus Coinfected Patients. *J Clin Med.* 2021 Feb; 10(4): 833. Published online Feb 18. doi: 10.3390/jcm10040833. 2021.
- 2) 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.* 18, Article number:94. (<https://www.researchsquare.com/article/rs-265066/v1>) 2021.

金子典代

- 1) 金子典代, 健山正男, 和田秀穂, 高久陽介, 宮城京子 : HIV 治療通院中の MSM における急性感染期の医療機関の受診、受診先での HIV 検査の受検、性感染症の既往.日本性感染症学会誌, 2023,受理済み.
- 2) Lisa Kawatsu, Kazuhiro Uchimura, Noriyo Kaneko, Mayumi Imahashi. Epidemiology of coinfection with tuberculosis and HIV in Japan, 2012–2020. *Western Pacific Surveillance and Response,* 13(1), 2022. DOI: 10.5365/wpsar.13.1.896,2022.
- 3) Noriyo Kaneko, Nigel Sherriff, Michiko Takaku, Jaime H Vera, Carlos Peralta, Kohta Iwahashi, Toshihiko Ishida, Massimo Mirandola. Increasing access to HIV testing for men who have sex with men in Japan using digital vending machine technology. *International Journal of STD & AIDS.* 33(7):680-686. 2022.

高久道子

- 1) 高久道子, 金子典代, Myagmardorj Dorjgotov, Naympurev Garjanjamts, Erdenetuya Gombo, 塩野徳史, 市川誠一: モンゴルの Men who have sex with men (MSM) における HIV に対するステイグマ低減を目指した啓発プログラムへの参加と HIV 検査行動との関連.日本エイズ学会誌,2023,受理済み.
- 2) 江崎道代, 伊佐治哲也, 高久道子, 石井英子.名古屋市における在日外国人に対する結核対策の検討－2009年～2016年の感染症サーベイランスから一.岐阜保健大学紀要. 2:43-51. 2021.

澤田華世

- 1) 澤田華世, 香月富士日, 金子典代, 塩野徳史. ゲイ・バイセクシュアル男性の人生の満足度に影響を与える心理的要因の探索. 日本精神保健看護学会誌,32 (1) : 10-18,2023.

南留美

- 1) Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, Imahashi M, Minami R, Koga M, Samukawa S, Watanabe D, Fujii T, Tateyama M, Nakamura H, Matsushita S, Yoshino Y, Endo T, Horiba M, Taniguchi T, Moro H, Igari H, Yoshida S, Teshima T, Nakajima H, Nishizawa M, Yokomaku Y, Iwatani Y, Hachiya A, Kato S, Hasegawa N, Yoshimura K, Sugiura W, Kikuchi T. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harbouring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Oct 19:dkad319. doi: 10.1093/jac/dkad319. Online ahead of print. PMID: 37856677.
- 2) Otani M, Shiino T, Hachiya A, Gatanaga H, Watanabe D, Minami R, Nishizawa M, Teshima T, Yoshida S, Ito T, Hayashida T, Koga M, Nagashima M, Sadamasu K, Kondo M, Kato S, Uno S, Taniguchi T, Igari H, Samukawa S, Nakajima H, Yoshino Y, Horiba M, Moro H, Watanabe T, Imahashi M, Yokomaku Y, Mori H, Fujii T, Takada K, Nakamura A, Nakamura H, Tateyama M, Matsushita S, Yoshimura K, Sugiura W, Matano T, Kikuchi T; Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and genetic clustering with late HIV diagnosis: a retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. *J Int AIDS Soc.* 2023 May;26(5):e26086. doi: 10.1002/jia2.26086. PMID: 37221951.

仲村秀太

- 1) Collins S, Namiba A, Sparrowhawk A, Strachan S, Thompson M, Nakamura H. Late diagnosis of HIV in 2022: Why so little change? *HIV Med.* Dec;23(11):1118-1126. 2022.
- 2) Nakamura H, Ouchi G, Miyagi K, Higure Y, Otsuki M, Nishiyama N, Kinjo T, Nakamatsu M, Tateyama M, Kukita I, Fujita J. Case Report: Iliopsoas Hematoma during the Clinical Course of Severe COVID-19 in Two Male Patients. *Am J Trop Med Hyg.* 104(3):1018-1021. 2021.

和田秀穂

- 1) Fukuda H, Kondo Y, Nishina S, Ohumi H, Tomiyama Y, Kanki A, Sotozono H, Hashimoto S, Yasui H, Shimizu R, Hino K, Kondo E, Wada H. A case of successful treatment with antiretroviral therapy for HIV in a patient with marked liver dysfunction. *Helix.* 8 : e1155. 2022.
- 2) 松下修三, 村上正巳, 天野景裕, 今村顕史, 加藤眞吾, 川畠拓也, 貞升健志, 立川夏夫, 塚田訓久, 東條尚子, 長島真美, 福武勝幸, 松岡佐織, 吉村和久, 和田秀穂, 日本エイズ学会, 日本臨床検査医学会, 「診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2020」ワーキンググループ. 診療における HIV-1/2 感染症の診断 ガイドライン 2020 版 (日本エイズ学会・日本臨床検査医学会標準推奨法) 日本エイズ学会誌. 23(1) : 39-43. 2021.

令和6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：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

課題番号：23HB1006

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 治療開発室長）

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 臨床研究開発部長）

1. 研究目的

①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 MSM の PrEP 利用および STI 罹患の実態調査を継続する。東京近郊では STI クリニックでの PrEP 処方体制が充実しておりこれらの施設と共同して実態把握に努める。また、地方での PrEP 提供体制の整備を視野に入れ、今後開設予定である地方の PrEP 提供施設と共同して調査する。一方、自己判断でのジェネリック薬の自己輸入者は依然多く、これらの PrEP user の実態把握も引き続き継続する。また、STI の積極的予防介入として、ドキシサイクリンによる曝露後予防内服の細菌性 STI に対する高い予防効果が報告されており、同コホート内で研究を実施しその効果・安全性を評価する。

②東京近郊以外の地方での PrEP 提供体制整備を念頭に、海外での PrEP および STI 予防の事例を調査し、国内での知見をとりまとめ、地方での PrEP 提供体制の整備について提言を行う。具体的には、自宅・郵送検査、オンライン診療の PrEP への活用例などを重点的に調査する。

③先行研究で制定・構築した PrEP 利用の手引きおよび PrEP 情報発信のプラットフォームを活用し、情報提供を実施中であるが、本研究では、地域での PrEP 提供体制の確立の支援に重点を置いて、情報提供を継続する。必要に応じて、行政機関とも連動する。

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東京近郊のみならず地方都市においても現状把握を行い、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

①当院で実施している MSM コホート研究である Sexual health (SH) 外来において 3か月毎の HIV/STI 検査とともに、PrEP user の副作用チェックや safer sex の指導、ワクチン接種を行っており、参加者は 2250 名に達している。

初年度には、同コホートを利用して、PrEP user の実態をジェネリック薬の自己輸入による自己判断での PrEP user 数や STI の罹患率も含めて広範に調査する。また、東京近郊の PrEP user 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。次年度からは、地方における PrEP 提供施設とも共同して、調査体制を全国に展開し、最終年度には、実態調査の総括を行う。また STI の積極的予防介入に関して、次年度より、SH 外来においてドキシサイクリンによる曝露後・曝露前予防内服による特定臨床研究を複数回 STI に罹患している高ハイリスク者を対象として開始し、最終年度に中間報告を実施する。

（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。

②PrEP の先進国では、on line 診察による PrEP や自宅・郵送検査が新型コロナの流行に伴い発展し、成果を上げており、国内の地方での PrEP の提供体制整備のモデルになりうる。また、豪においては PrEP の大規模展開と徹底的な STI 検査体制の構築により HIV のみならず STI の減少も報告されており、さらに、積極的な STI の曝露後予防内服による STI の予防効果が米国、欧州から報告されている。日本は PrEP が周回遅れの状態であるが、PrEP 先進国の成功例のみを適応できる強みがあり、海外調査により草の根で広まった国内の PrEP 提供体制を補強することが可能である。本研究の海外調査において、これらの事例調査（米国、豪、欧州等）及び学会での調査を初年度から実施する。次年度以降は、海外調査を継続しつつ、積極的に国内へのフィードバックを③と連携して実施する。最終年度に、調査結果を元に日本の地方における PrEP 導入体制の提言を行う。

③PrEP の正しい情報提供のために先行研究で作成・構築したガイドライン（PrEP 利用の手引き）およびプラットフォームサイト（PrEP in Japan）を介して、コミュニティや医療者に向けて情報発信する。今年度より、地方での PrEP 展開に重点を置き、安全な利用に関する情報提供だけでなく、PrEP 提供施設の開設希望者やその支援機関など、潜在的な PrEP 提供者の掘り起こしや育成活動を行う。また、地方における新規と既存の PrEP 提供施設間のネットワークを構築し、PrEP 提供・支援体制を強化する。最終年度には、地方における PrEP 提供・支援体制に関してコミュニティ側からの提言を行う。

④nPEP の実態把握に関して、初年度に東京近郊における nPEP 実施の現状把握のために、PrEP 提供施設および主要な拠点病院を中心に、実態調査を実施する。次年度には、PrEP 提供施設が地方都市へも展開することを見越して、東京近郊以外の地方都市も含めた nPEP の普及状況を、PrEP 提供施設を中心に実態調査を行う。最終年度には、前年度の結果を集計し、地方都市も含めた国内全体での、安全な HIV 予防体制に向けた nPEP および PrEP を提供可能なネットワークの施設リストを拡充する。

3. 研究結果

①SH 外来における MSM のコホート研究 6 年間のデータを解析し、PrEP の現状を評価した。初診時 HIV 陰性のデータ解析対象 1876 名の平均年齢は 39 歳、観察期間は 3914.4 人年（平均観察期間 1.92 年）だった。SH 外来における HIV 罹患率は、2017 年の 3.44/100 人年から年々減少傾向を示し、2022 年には 0.18/100 人年に低下した。初診時の陽性率に関しても、STI の陽性率は高止まりを続けたのに対し、HIV の陽性率は罹患率と同様に減少傾向を示した。PrEP の HIV 予防効果に関して先行研究で既に 124 名の pilot study を論文化し有効性を示しているが、実臨床データであるコホート全体においても、Kaplan Meier curve での HIV 感染の推定からも、PrEP の HIV 予防の劇的な予防効果 ($p < 0.001$) が示された。STI の罹患率は、PrEP user (839 名) と非 PrEP user (1027 名) でそれぞれ、65.8/100 人年、29.1/100 人年だった。STI 罹患率の推移に関して、PrEP user で増加傾向は収束する一方、非 PrEP user では増加傾向が続き、PrEP を開始していない高リスク者が存在することが示唆された。PrEP user では 4 回以上 STI を繰り返す対象が全体の 10% を占め、全 STI 件数の 43.7% を占める一方、非 PrEP user では、2 回以上 STI を繰り返す対象が全体の 10.9% を占め、全 STI 件数の 68.6% を占めた。Safer sex および性感染症情報の提供、性感染症検査体制の拡充とともに、これらの特定の高リス

ク者に対する集中的・積極的介入が効果的と考えられる。PrEP 提供クリニックの現状に関して、東京における協力施設であるプライベートヘルスクリニック（PHC）における PrEP ジェネリック薬の処方者数は約 3647 名、2023 年 6 月に開業した大阪のいだてんクリニックでは、11 月時点で既に PrEP 処方者数は 383 名に達している。

②米国における PrEP では政府主導でほとんど費用負担がなく利用できる体制が取られている。費用負担が発生する場合でもクーポンなどにより無料となるため利用しやすい。CDC から出ているガイドラインに沿って診療されており定期的な HIV と STI 検査がセットになっている。郵送検査は保険でカバーされるものもあり、保険次第では無料となるが、自己負担が発生する場合もある。州によっては行政主導で無料の郵送検査も実施している。カナダ、イギリス、オーストラリア、ニュージーランド、タイにおける現状もほぼ同様であり無料もしくは安価で PrEP が利用されやすい体制が取られている。タイでは医療機関以外にて PrEP が提供されていたが、制度が厳格化されて医療機関での提供に制限された。

③本研究では、PrEP 提供体制の確立と安全な利用促進を目指して、いくつかの重要な取り組みを行っている。2021 年 2 月 MSM の PrEP に関する実態調査を実施したところ、PrEP 使用経験者は全体の 8.5% であった。2018 年に実施した調査の 2.2% から大幅に上昇し、その後の 2023 年の別調査も 10.6% と、PrEP 利用者は年々増加している傾向が示唆される。一方、定期/不定期に医師の診察を受けているのは、2021 年の調査では PrEP 利用者のうち 49.7% であった。日本国内では 2024 年に PrEP が承認される見込みであるが、地方含めた各地域での提供体制はまだ十分と言い難い。そこで本年度は、まず PrEP in JAPAN のホームページ上の「見守りリンク集」に掲載する、PrEP 提供医療機関の掲載基準を公開した。これにより、PrEP 提供者が必要な検査を実施し、提供する PrEP の詳細やクリニック情報を明示することが求められるようになった。この取り組みは、PrEP 提供に関する透明性と信頼性の向上に寄与したと考えられる。次に、医療者向けおよび利用者向けのオンラインセミナーを複数回開催した。2023 年 10 月 20 日に開催された医療者向けの「PrEP クリニックでの先行事例に学ぶ」セミナーでは、全国から 46 名の医療従事者が参加し、実践的な知識を共有した。参加者の多くは、セミナー内容が実務に役立つものであったと評価した。また、利用者向けのセミナーも 2 回開催し、2023 年 12 月 3 日には「PrEP やるなら、クリニックに行こう！」をテーマに、2024 年 1

月19日には「知りたいさ～沖縄の事情、PrEP入門」をテーマに情報提供を行った。これらのセミナーでは、PrEPユーザーや医師による情報提供やQ&Aセッションが行われ、参加者から高い評価を得た。さらに、PrEPに関する教育資材として「PrEPポケットガイド」を基にした5分間の啓発動画や、千葉大学医学部付属病院の谷口俊文医師による解説動画を作成・公開しました。これらの動画は、簡潔かつ効果的に情報を伝えるツールとして機能し、利用者および潜在的なPrEP提供者に対する教育効果が期待される。

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2023年11月には1203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。関西では、いだてんクリニックでは、240名にnPEPを処方していた。(1行空ける)

5. 自己評価

1) 達成度について

①MSMコホート全体で、PrEPによるHIV感染予防効果及びSTIの実態を評価し、論文投稿中である。またPrEPと重要な関係にあるSTIのエビデンスとして、梅毒の治療効果に関して論文化し(Clin Infect Dis. 2023 Sep 11;77(5):779-787)、マイコプラズマ・ジェニタリウムの耐性化率の高さと治療効果を論文化した(J Antimicrob Chemother. 2023 Aug 2;78(8):2070-2079)。PrEP userの実態調査に関して、SH外来にPHCといだてんクリニックを加えてPrEP user数を把握し、PrEP提供体制のネットワーク構築に取り組んでおり、研究は順調に進行している。②米国でのPrEPの現状を調査した。今後は他国でも調査を展開する。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PrEP利用指針を策定し同学会HPで公開し情報提供を進めており、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、上述のPrEP利用指針の説明会を医療従事者、コミュニティそれぞれに実施しており、計画通り進捗している。④民間クリニックでのnPEP展開の実態把握の結果を明らかにしており、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・国際的意義は、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。PrEPが世界の予防の標準戦略となった現在、PrEP研究は数多く存在するが、非PrEP userのHIV・STIの罹患率のエビデ

ンスは存在しない。本研究では、PrEP導入によるSTIへの影響に加え、非PrEP userの実態と、PrEPへのup take向上のための貴重なエビデンスが本研究で明らかになる。社会的意義として、国内のPrEPの課題を明らかにすることにより、PrEPの日本での社会実装につながり、日本における新規HIV感染者の抑制が期待される。

②PrEPを先行して導入している国々から得られる情報から学び、日本の事情に合わせたPrEP利用の手引を作成・発展させることが期待される。

③MSMやハイリスクな性行動を実施する人たちのための、広域からアクセス可能なクリニックベースのHIVや性感染症の検査・治療の受け皿としての医療機関をネットワーク化できることは、多様な感染症対策として意義がある。

3) 今後の展望について

①急増するPrEP利用者のフォローアップ体制を構築し、感染リスクの高い地域での新規HIV感染症の削減を目指す。さらに、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。

②③本研究で策定したPrEPの利用指針をもとに情報発信し、PrEP提供体制ネットワークの全国的な構築を目指す。

④nPEP実施体制を把握し、PrEPとPEPの統合した提供体制構築を目指す。

3) 今後の展望について

①急増するPrEP利用者のフォローアップ体制を構築し、感染リスクの高い地域での新規HIV感染症の削減を目指す。さらに、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。

②③本研究で策定したPrEPの利用指針をもとに情報発信し、PrEP提供体制ネットワークの全国的な構築を目指す。

④nPEP実施体制を把握し、PrEPとPEPの統合した提供体制構築を目指す。

6. 結論

①コホート研究で東京近郊のMSMにおけるPrEPのHIV予防効果の高さを示し、STIへの影響を評価した。国内のPrEP実態調査では、PrEP userは本研究のネットワーク内だけで5000名に達する見込みで、ニーズは極めて高い。②PrEPの利用指針を策定した。

③PrEPの情報発信のコンテンツを作成し、情報提供した。

④nPEPも草の根で普及しつつある一方、東京以外の地域における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。

研究発表

研究開発代表者

水島大輔

- 1) Mizushima D, Shintani Y, Takano M, Shiojiri D, Ando N, Aoki T, Watanabe K, Nakamoto T, Gatanaga H, Oka S. Prevalence of Asymptomatic Mpox among Men Who Have Sex with Men, Japan, January–March 2023. *Emerg Infect Dis.* 2023 Sep;29(9):1872–1876.
- 2) Mizushima D, Nagai Y, Mezzio D, Harada K, Piao Y, Barnieh L, El Moustaid F, Cawson M, Taniguchi T. Cost-effectiveness analysis of HIV pre-exposure prophylaxis in Japan. *J Med Econ.* 2023 Jan-Dec;26(1):886–893.
- 3) Mizushima D, Takano M, Aoki T, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Effect of tenofovir-based HIV pre-exposure prophylaxis against HBV infection in men who have sex with men. *Hepatology.* 2023 Jun 1;77(6):2084–2092.
- 4) Ando N, Mizushima D, Takano M, Mitobe M, Kobayashi K, Kubota H, Miyake H, Suzuki J, Sadamasu K, Aoki T, Watanabe K, Uemura H, Yanagawa Y, Gatanaga H, Oka S. Effectiveness of sitafloxacin monotherapy for quinolone-resistant rectal and urogenital Mycoplasma genitalium infections: a prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Aug 2;78(8):2070–2079.
- 5) Ando N, Mizushima D, Omata K, Nemoto T, Inamura N, Hiramoto S, Takano M, Aoki T, Watanabe K, Uemura H, Shiojiri D, Yanagawa Y, Tanuma J, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Combination of Amoxicillin 3000 mg and Probenecid Versus 1500 mg Amoxicillin Monotherapy for Treating Syphilis in Patients With Human Immunodeficiency Virus: An Open-Label, Randomized, Controlled, Non-Inferiority Trial. *Clin Infect Dis.* 2023 Sep 11;77(5):779–787.
- 6) Ando N, Mizushima D, Takano M, Mitobe M, Kobayashi K, Kubota H, Miyake H, Suzuki J, Sadamasu K, Aoki T, Watanabe K, Uemura H, Yanagawa Y, Gatanaga H, Oka S. Effectiveness of sitafloxacin monotherapy for quinolone-resistant rectal and urogenital Mycoplasma genitalium infections: a prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Aug 2;78(8):2070–2079.

研究開発分担者

谷口俊文

- 1) Mizushima D, Nagai Y, Mezzio D, Harada K, Piao Y, Barnieh L, El Moustaid F, Cawson M, Taniguchi T. Cost-effectiveness analysis of HIV pre-exposure prophylaxis in Japan. *J Med Econ.* 2023 Jan-Dec;26(1):886–893.

研究開発分担者

生島嗣

- 1) Miwa, T., Yamaguchi, M., Ohtsuki, T., Oshima, G., Wakabayashi, C., Nosaka, S., Hayashi, K., Ikushima, Y., and Tarui, M. Associations between drug use and sexual risk behaviours among men who have sex with men in Japan: Results from the cross-sectional LASH Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health,* 20(13): 6275, 2023.
- 2) Hayashi, K., Wakabayashi, C., Ikushima, Y., and Tarui, M. Characterizing changes in drug use behaviour following supply shortages of 5-MeO-DIPT, alkyl nitrites and new psychoactive substances among men living with HIV in Japan. *International Journal of Drug Policy.* August 2023. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2023.104080>

令和6年度 厚生労働省 エイズ対策政策研究事業『研究成果概要』

研究開発課題名：HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究

課題管理番号：23HB2001

研究代表者：鶴永 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 センター長）
研究分担者：豊嶋 崇徳（国立大学法人北海道大学 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）、今村 淳治（独立行政法人国立病院機構仙台医療センター 統括診療部 HIV/AIDS 包括医療センター室長）、茂呂 寛（新潟大学医歯学総合病院 感染管理部 准教授）、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）、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 感染・免疫研究部 感染症研究室 室長）、渡邊 珠代（石川県立中央病院 免疫感染症科 診療部長）、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 エイズ先端医療研究部長）、藤井 輝久（広島大学 病院輸血部 准教授）、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）、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）、矢倉 裕輝（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）、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）、小田 知生（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 医長）

1. 研究目的

本邦における HIV 感染者及び AIDS 患者に対する診療を維持・発展させることを目的として、ブロック拠点病院・中核拠点病院・拠点病院・診療協力医療施設からなるエイズ診療体制を構築しているが、その整備・連携推進を行い、次世代の育成、診療体制の恒久化に努める。

2. 研究方法

各ブロックにおけるブロック拠点病院・中核拠点病院と拠点病院の連携を促進するため、連絡会議・研修会等を行った。従来の調査票による拠点病院の診療情報の収集を取りやめ G-MIS を利用して「拠点病院診療案内」を発行し、ホームページ上にも情報公開した。

（倫理面への配慮）

本研究班の研究活動において、患者個人のプライバシーの保護・人権擁護は最優先される。本研究班における臨床研究に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査、人を対象とする医学系研究に関する倫理審査が必要である場合、当該施設に於いて適宜これを受けて実施する。

3. 研究結果

各ブロックで医療機関の連携を図るため、中核拠点病院・拠点病院と行政機関を対象とした連絡会議が開催された。研究代表者は各ブロックの薬害原告団との三者協議及び連絡会議に出席し、全国レベルの連携に努めた。研修等に関しては、各ブロックで拠点病院を対象とした複数回の

研修会、出張研修等が開催された。ほとんどのブロックで対面と web を併用したハイブリッド形式で行われていた。いくつかのブロックにおいては独自の拠点病院従事者へのアンケート調査も行われ、ブロック内での各地域の問題が提示・共有された。自立支援医療の適応施設拡大の困難さ（指定を得るために医師の診療経験年数が 5 年以上）、長期療養施設の入所先探しの困難さ、スタッフの不足や育成の問題、高齢者・受診中断者・透析・歯科・外国人の診療、等が課題として挙げられた。症例数の比較的多い中核拠点病院からも症例数不足の指摘があった。ブロック拠点病院以外の施設からの医療従事者を研修生として受け入れ、比較的長期の研修を行っているブロック拠点病院もあるが、入院患者の減少から研修内容を入院診療から外来診療に重点を置かざるを得なかったブロック拠点病院もあった。e-learning による研修を併用している施設、高齢者の性や最新の HIV 検査・治療・看護のアップデートとして動画配信を行った施設もあり、それぞれのブロックで独自の工夫を凝らした研修を行っていた。

各ブロックにおいても職種別研修のみならず多職種研修が行われているが、ブロックの枠を超えた全国レベルの職種間連携促進のため、HIV 感染症患者の療養支援に関する看護師とソーシャルワーカーの協働シンポジウムを「エイズ治療中核拠点病院と地域医療機関との連携による支援体制の構築とケアの実際」をテーマにして行った。令和 6 年 3 月には看護職と心理職の協働セミナーを行った。各ブロックにおけるアンケート等でも課題とし指摘されて

いる HIV 感染者に対する透析医療の促進のため、日本透析医会と共同で「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン」(六訂版)を発行した。また、HIV 感染者に対する歯科診療の促進のため、日本 HIV 歯科医療研究会総会で歯科の活動報告会を開催した。HIV 陽性者の歯科医療体制の改善が遅延している地域に対して、オンラインでの会議により対応を促した。その結果、全国的には歯科医療ネットワーク構築等がなされた都道府県を増やすことができた。

HIV 感染症に関わる薬剤師の連携に関する研究班会議をハイブリッド環境下で実施し、HIV 医療における薬剤師の均霑化に努めること、薬剤師間の連携ならびに患者支援を強化していくことを確認した。HIV/AIDS ブロック中核拠点病院における抗 HIV 療法の実施状況に関するアンケート調査で、12,418 受診例の抗 HIV 薬の組み合わせで最も処方が多かったのは BVY で 35%、次いで DVT-HT+DTG で 16%、3 位は DVT で 11% であった。ブロック拠点病院の連携薬局 87 施設を対象とし、HIV 陽性者の服薬指導等に関する無記名オンラインアンケートを実施したところ、主として病院での指導内容、検査値の共有、処方意図、病気告知状況等の情報を必要としていることが明らかとなった。

4. 考察

HIV 感染者に対する実質的な診療拒否や手術室使用禁止等は未だに少なくなく、拠点病院等に対する研修のみならず潜在的な受け入れ施設への出張研修も重要と考えられる。医療施設の管理者レベルと現場レベルの責任者が共同することで、HIV 診療拒否問題に対応する必要がある。HIV 担当スタッフの不足や育成の問題については、若手医師や新規に配属されたスタッフに対して、学会や院外研修などの機会を提供してサポートする必要があるであろう。高齢化した HIV 患者への対応は、地域へ逆紹介する機会が増えしており、複数科・地域との連携がより一層必要になっている。拠点病院の空白地帯や、自立支援医療の適応を複数登録することが困難な状況が、逆紹介の弊害になっていく。

5. 自己評価

1) 達成度について

COVID-19 パンデミックにより減少していた各種研修会をハイブリッドでの開催などにより開催件数を回復させることができた。研修会や情報提供を通じ、各種性感染症の診断を機に HIV 診断に至った症例や、エイズ拠点病院以外のクリニックでも、平日日中の受診が困難な症例の診察を受け入れてもらえるようになっており、HIV/AIDS に対

する理解が進んでいると考えられる。新規患者数の増加は見られないが、ブロックによっては AIDS 症例の割合が増えており、早期診断のためにも HIV 診療の知識・経験の均霑化が引き続き求められる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

一般医療機関において、HIV 感染症患者の診療拒否が散見されていたが、出張研修などによる啓発活動により、土曜日診療を受けてくれる一般医療機関を確保できたことは、社会的に大きな意義があると考えられる。HIV 感染症自体はコントロール可能であり、高齢化に伴い地域で診療・介護が必要となる患者が増えていくことを患者および医療者双方に伝えていく必要がある。診療体制確立により地域における医療体制の水準向上と、ひいては通院患者の安心感に繋がる効果が期待できる。差別・偏見により不当な扱いを受けることが多い HIV 感染者について正しい知識を啓発することで、望ましい診療体制を整備することは、社会的にも有意義である。本研究は医療現場と予防啓発の現場である行政の担当者から直接課題を聞き取る機会や、日本における HIV 医療従事者研修の場を提供している点でも意義が高い。

3) 今後の展望について

今後も出張研修を始めとする研修会を継続するとともに、連携会議やオンラインを活用した研修を続けていく。今後も他施設の医療従事者を研修生として受け入れ、動画配信等の手段を用いた他職種研修を行っていきたい。検査機会の充実や医療機関における早期発見・診断のため、また高齢化する患者の地域での受け入れを充実させるために、一般医療機関と福祉施設に対する教育が一層大切であり、これらの問題について尽力する。今後の HIV 診療における地域連携を担う人材を育成し、PLWH が安心して療養できる医療体制の構築を目指す。

6. 結論

Web による研修会や行政との連携を通じて、HIV 感染症の診療水準の向上に一定の成果が得られたと考えられる。今後も各ブロックの HIV 診療担当者と連携を強化しながら人材確保と診療体制の堅持に努めていく必要がある。知識や人の交流や循環により、より良い HIV 診療体制が構築できるように取り組んでいく必要がある。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

研究発表

研究開発代表者

鴻永博之

- 1) Mizushima, D., Shintani, Y., Takano, M., Shiojiri, D., Ando, N., Aoki, T., Watanabe, K., Nakamoto, T., Gatanaga, H., Oka, S. Prevalence of asymptomatic Mpox among men who have sex with men, Japan, January–March 2023. *Emerg Infect Dis.* 29(9): 1872–1876, 2023.
- 2) Mizushima, D., Takano, M., Aoki, T., Ando, N., Uemura, H., Yanagawa, Y., Watanabe, K., Gatanaga, H., Kikuchi, Y., Oka, S. Effect of tenofovir-based HIV pre-exposure prophylaxis against HBV infection in men who have sex with men. *Hepatology.* 77(6): 2084–2092, 2023.

研究開発分担者

豊嶋崇徳

- 1) Otani, M., Shiino, T., Hachiya, A., Gatanaga, H., Watanabe, D., Minami, R., Nishizawa, M., Teshima, T., Yoshida, S., Ito, T., Hayashida, T., Koga, M., Nagashima, M., Sadamasu, K., Kondo, M., Kato, S., Uno, S., Taniguchi, T., Igari, H., Samukawa, S., Nakajima, H., Yoshino, Y., Horiba, M., Moro, H., Watanabe, T., Imahashi, M., Yokomaku, Y., Mori, H., Fujii, T., Takada, K., Nakamura, A., Nakamura, H., Tateyama, M., Matsushita, S., Yoshimura, K., Sugiura, W., Matano, T., Kikuchi, T., Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and genetic clustering with late HIV diagnosis: a retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. *J Int AIDS Soc.* 26(5): e26086, 2023.

茂呂寛

- 1) Moro H, Bamba Y, Nagano K, Hakamata M, Ogata H, Shibata S, Cho H, Aoki N, Sato M, Ohshima Y, Watanabe S, Koya T, Takada T, Kikuchi T. Dynamics of iron metabolism in patients with bloodstream infections: a time-course clinical study. *Sci Rep.* 13: 19143, 2023.
- 2) Takenaka S, Moro H, Shimizu U, Koizumi T, Nagano K, Edanami N, Ohkura N, Domon H, Terao Y, Noiri Y. Preparing of point-of-care reagents for risk assessment in the elderly at home by a home-visit nurse and verification of their analytical accuracy. *Diagnostics (Basel).* 13, 2023.

田沼順子

- 1) Parcsepe, A. M., Stockton, M., Remch, M., Wester, C. W., Bernard, C., Ross, J., Haas, A. D., Ajeh, R., Althoff, K. N., Enane, L., Pape, W., Minga, A., Kwabah, E., Tlali, M., Tanuma, J., Nsonde, D., Freeman, A., Duda, S. N., Nash, D., Lancaster, K., IeDEA Consortium. Availability of screening and treatment for common mental disorders in HIV clinic settings: data from the global international epidemiology database to evaluate AIDS (IeDEA) consortium, 2016–2017 and 2020. *J Int AIDS Soc.* 26(8): e26147, 2023.
- 2) Han WM, Avihingsanon A, Rajasuriar R, Tanuma J, Mundhe S, Lee MP, Choi JY, Pujari S, Chan YJ, Somia A, Zhang F, Kumarasamy N, Tek Ng O, Gani Y, Chaiwarith R, Pham TN, Do CD, Ditangco R, Kiertiburanakul S, Khol V, Ross J, Jiamsakul A; IeDEA Asia - Pacific. CD4/CD8 Ratio Recovery Among People Living With HIV Starting With First-Line Integrase Strand Transfer Inhibitors: A Prospective Regional Cohort Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 92(2): 180–188, 2023.

今橋真弓

- 1) Uno, S., H. Gatanaga, T. Hayashida, M. Imahashi, R. Minami et al., Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harbouring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother.*, 2023.

渡邊珠代

- 1) Otani, M., Shiino, T., Hachiya, A., Gatanaga, H., Watanabe, D., Minami, R., Nishizawa, M., Teshima, T., Yoshida, S., Ito, T., Hayashida, T., Koga, M., Nagashima, M., Sadamasu, K., Kondo, M., Kato, S., Uno, S., Taniguchi, T., Igari, H., Samukawa, S., Nakajima, H., Yoshino, Y., Horiba, M., Moro, H., Watanabe, T., Imahashi, M., Yokomaku, Y., Mori, H., Fujii, T., Takada, K., Nakamura, A., Nakamura, H., Tateyama, M., Matsushita, S., Yoshimura, K., Sugiura, W., Matano, T., Kikuchi, T., Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and genetic clustering with late HIV diagnosis: a retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. *J Int AIDS Soc.* 2023 May; 26(5): e26086.

渡邊 大

- 1) Watanabe, D., Iida, S., Hirota, K., Ueji, T., Matsumura, T., Nishida, Y., Uehira, T., Katano, H., Shirasaka, T. Evaluation of human herpesvirus-8 viremia and antibody positivity in patients with HIV infection with human herpesvirus-8-related diseases. *J Med Virol.* 95: e29324, 2023.
- 2) Kushida, H., Watanabe, D., Yagura, H., Nakauchi, T., Hirota, K., Ueji, T., Nishida, Y., Uehira, T., Yoshino, M., Shirasaka, T. Evaluation of plasma doravirine concentrations in patients with HIV-1 undergoing hemodialysis. *J Infect Chemother.* 29: 558–561, 2023.

藤井輝久

- 1) Shintani, T., Okada, M., Iwata, Y., Kawagoe, M., Yamasaki, N., Inoue, T., Nakanishi, J., Furutama, D., Takeda, K., Ando, T., Nakaoka, M., Mizuno, N., Fujii, T., Kajiya, M., Shiba, H. Relationship between CD4+ T-cell counts at baseline and initial periodontal treatment efficacy in patients undergoing treatment for HIV infection: A retrospective observational study. *J Clin Periodontol* 50(11): 1520–1529, 2023.

南 留美

- 1) Toyoda, M., Tan, T. S., Motozono, C., Barabona, G., Yonekawa, A., Shimono, N., Minami, R., Nagasaki, Y., Miyashita, Y., Oshiumi, H., Nakamura, K., Matsushita, S., Kuwata, T., Ueno, T. Evaluation of Neutralizing Activity against Omicron Subvariants in BA.5 Breakthrough Infection and Three-Dose Vaccination Using a Novel Chemiluminescence-Based, Virus-Mediated Cytopathic Assay. *Microbiol Spectr.* 11(4): e0066023, 2023.

矢倉 裕輝

- 1) Kushida, H., Watanabe, D., Yagura, H., Nakauchi, T., Hirota, K., Ueji, T., Nishida, Y., Uehira, T., Yoshino, M., Shirasaka, T. Evaluation of plasma doravirine concentrations in patients with HIV-1 undergoing hemodialysis. *J Infect Chemother.* 29: 558–561, 2023.

2024（令和6）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 午後

2024（令和6）年9月15日（日） 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
1	12:45	AMED	24fk0410047 h0003	2022	2024	齊藤 晓	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	1
2	13:00	AMED	24fk0410048 j0003	2022	2024	小谷 治	Gag前駆体Pr55Gag disordered 領域の構造生物学と創薬	5
3	13:15	AMED	24fk0410049 h0003	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	9
4	13:30	AMED	24fk0410050 j0003	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	13
5	13:45	AMED	24fk0410051 h0003	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	17
6	14:00	AMED	24fk0410052 h0003	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	14:15	AMED	24fk0410053 h0003	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	14:30	AMED	24fk0410054 h0003	2022	2024	松下 修三	中和抗体によるHIV感染症の治癒を目指した研究開発	29

14:45~15:00

休憩15分

9	15:00	AMED	24fk0410055 h0003	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
10	15:15	MHLW	22HB1001	2022	2024	今橋 真弓	iTestingチャネルによるHIV検査体制の構築と確立のための研究	37
11	15:30	MHLW	22HB1002	2022	2024	今村 顯史	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	15:45	MHLW	22HB1003	2022	2024	上村 悠	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	16:00	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	16:15	MHLW	22HB1005	2022	2024	日笠 聰	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	16:30	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

16:45

総合講評 厚生労働省エイズ対策推進室、AMED代表者

令和6年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

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：23fk0410047h0002

研究代表者：齊藤 晓（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 靈長類医科学研究センター 主任研究員）

1. 研究目的

現在、HIV 感染症に対しては、高いウイルス増殖抑制効果を持つ薬剤で早期に治療を開始することでコントロール可能になりつつある。しかしながら、現状では生涯治療薬の投与が必要であり、未だとして感染者からの完全なウイルスの排除(根治)は容易ではない。現在、根治戦略としては「Kick and Kill」をメインとして基礎、応用研究が進められている。本研究班は、ウイルス学、生化学、靈長類学を専門とする中堅研究者が集結し、宿主が本来持つ抗ウイルス活性に着目した研究を進めており、ここから得られる知見を新規治療法の構築に活用することを目的とする。

ヒトは HIV-1 に感受性であるが、ただウイルスに躊躇されているだけではなく、HIV に拮抗する術も兼ね備えている。一例として、強力な抗 HIV 活性を持つ APOBEC3 や Tetherin などが含まれる。これらの宿主因子は本来、高い抗ウイルス効果を持つものの、HIV は Vif や Vpu などのアクセサリー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、APOBEC3 や Tetherin はその効果を十分に發揮できない。このような状況を踏まえ、私たちは 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を目指す。

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構造を持つタンパク質である。ZCCHC3 発現細胞において HIV-1 を作製すると、ウイルスの感染価が 90%以上低下する。また、ZCCHC3 は HIV Gag と相互作用し、ウイルス粒子に効率よく取り込まれる。今回、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うるのかという点について解明に取り組んだ。

また、研究開発代表者・齊藤が長年取り組んでいる HIV-1 サル感染モデルの最適化への応用を目指す。研究開発代表者・齊藤は HIV-1 の新たな動物モデルとして、サ

ルで増殖可能なサル指向性 HIV-1 (macaque-tropic HIV-1: HIV-1mt) の構築に取り組んでいるが、HIV-1mt 感受性には大きな個体差が存在することをこれまでに明らかにしている。このことは、HIV-1mt 感受性に重要な TRIM5 の遺伝子型以外にも HIV-1mt 感受性を規定する宿主因子が存在することを示唆している。そこで、カニクイザル ZCCHC3 の遺伝子多型が HIV-1mt 感受性に影響しているという仮説を検証することで、HIV-1 サル感染モデルの最適化に取り組む。

2. 研究方法

(1) ZCCHC3 の作用メカニズムの解明

これまでにわかつてきの ZCCHC3 の作用メカニズムとして、1) HIV-1 ウィ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感染価が低下することを明らかにしている。これらの作用メカニズムの解明に取り組んだ。また、さまざまな ZCCHC3 欠損変異体を作製することで、抗ウイルス効果に重要なドメインの同定に取り組んだ。さらに、生理的な発現レベルの ZCCHC3 がどの程度抗 HIV 活性を持つかを明らかにすることが重要であるため、米国の共同研究者に依頼し、プライマリー CD4 陽性 T 細胞において ZCCHC3 をノックアウトし、HIV-1 増殖に与える影響を解析した。

(2) *Zcchc3* 遺伝子の遺伝的、機能的多様性の解明

NCBI 上のヒト遺伝子変異データベースによると、*Zcchc3* 遺伝子には多数のミスセンス変異が存在するため、各 SNPs について、その抗 HIV-1 効果を検証した。また、カニクイザルにおける *Zcchc3* 遺伝子の遺伝的多様性を明らかにするため、数十頭のカニクイザル 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した。

(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。カニクイザルにおける *Zcchc3* 遺伝子の解析においては、動物実験に必要な承認を得ている。

3. 研究結果

令和 5 年度は、ZCCHC3 の作用メカニズムの解明に取り組み、ZCCHC3 は HIV-1 の増殖を少なくとも 2 つ以上の点で阻害することを明らかにした。具体的には、ZCCHC3 は、1) Gag タンパク質発現を制御することでウイルス産生量を低下させること、2) ウィルス粒子へのウイルスゲノム RNA 取り込みを阻害することによって感染性を低下させること、を示した。2) の分子機序として、ZCCHC3 が middle fold ドメインを介してウイルスゲノム RNA の LTR と結合し、ウイルス産生細胞内の非膜小器官 P-body に閉じ込めるという新しいメカニズムを明らかにした。また、一連の実験を通じて、HIV-1 のアクセサリータンパク質には ZCCHC3 への拮抗作用がないことも示した。一方で、プライマリー CD4 陽性 T 細胞における ZCCHC3 ノックアウト実験の結果、生理的な発現レベルでの抗 HIV-1 活性は限定的であることがわかった。これらの成果を *iScience* 誌に発表した。本成果については、複数の学会から招待講演を依頼され、新聞報道もされるなど、高い注目を集めた。さらに、現在は ZCCHC3 と類似した Zn モチーフを持つ分子について、HIV-1 Gag との結合能を持つ分子を複数同定しており、今後その機能解析を進めていく。

2 つ目のテーマである *Zcchc3* 遺伝子の遺伝的多様性の解析については、ヒト *Zcchc3* 遺伝子の SNPs について、特に抗ウイルス作用に重要なドメインである Zn フィンガーモチーフにおける SNPs に着目し、抗 HIV-1 作用に与える影響を評価した。その結果、G344S、Y328F などいくつかの SNPs については、抗 HIV-1 効果が顕著に低下することを示した。本成果については、現在論文発表の準備を進めている。

また、カニクイザル *Zcchc3* 遺伝子における多様性の解析として、インドネシア、フィリピン、マレーシア由来のカニクイザル個体群から血液を採取し、遺伝子型の決定を行なった。その結果、カニクイザルにおいてはヒト以上に *Zcchc3* 遺伝子の多様性が存在することを明らかにした。さらに、これらの SNPs を持つカニクイザル ZCCHC3 発現プラスミドを作製し、抗 HIV-1 効果を解析した。野生型カニクイザル ZCCHC3 はヒトカニクイザル ZCCHC3 と同レベルの抗 HIV-1 活性を持ち、一部の SNPs についてはその効果が減弱することを明らかにした。並行して、過去に SIV もしくは HIV-1mt を接種したカニクイザルの

保存検体から *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調べている。

4. 考察

令和 5 年度までに、1) ZCCHC3 による抗 HIV-1 活性のメカニズムが複数存在すること、2) ウィルス粒子へのゲノム RNA 取り込みの阻害にはウイルスゲノム RNA の P-body への持ち込みが関連していること、3) カニクイザルにおいても *Zcchc3* 遺伝子の遺伝的、機能的多様性が存在すること、を明らかにした。このうち、1) および 2) については、すでに *iScience* 誌において公開済みである。本論文の中に入りきれなかったデータについては現在論文作成を進めている。3) についても論文化の準備を進めている。結論として、本研究開発課題の当初計画に沿った形で研究開発を進められていると考えている。本研究班の最終年度となる令和 6 年度の目標としては、HIV-1 Gag と高い結合力を持つ ZCCHC3 の特性を活かし、VLP の中に ZCCHC3 と融合させた任意のタンパク質を含有させることで、革新的なドラッグデリバリーシステム (DDS) としての活用法を検討する。また、カニクイザル *Zcchc3* 遺伝子の遺伝的、機能的多様性の解明をさらに進め、より精度の高い動物モデルの確立につなげていく。

5. 自己評価

1) 達成度について

令和 5 年度に計画していた内容については、当初の予定以上のペースで研究開発を進められている。特に、カニクイザルにおいてヒト同様の遺伝的多様性が存在するという知見は新規性が高く、さらに詳細に検討していくべきであると考えている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

令和 5 年度までに進めた研究開発により、ZCCHC3 の作用メカニズムを同定することができた。また、カニクイザル *Zcchc3* 遺伝子における多様性を見出せたことから、より精度の高い動物モデルの開発に貢献すると考えられ、さらに研究を加速していく意義があると考えている。

3) 今後の展望について

本研究班の最終年度となる令和 6 年度は、ZCCHC3 に類似した構造を持つ分子の抗 HIV-1 活性の解明に取り組む。また、上述したように、生理的な発現レベルでの ZCCHC3 の抗 HIV-1 活性は限定的であることがわかったことから、現在 CRISPRa (CRISPR activation) 法を用いることで、HIV-1 潜伏感染細胞における ZCCHC3 の効果の検証を進めている。

また、カニクイザルにおける *Zcchc3* 遺伝子の遺伝的多

様性については、過去の *in vivo* 実験の保存サンプルから遺伝子型の決定を進め、*in vivo* でのウイルス増殖レベルと *Zcchc3* 遺伝子型との関連性を検討していく。

6. 結論

世界に先駆けて ZCCHC3 の作用メカニズムを示せたことは高い意義があると考えている。今後、ZCCHC3 による潜伏感染 HIV-1 の除去の可能性や、DDS への応用につ

いても検討を進める。また、カニクイザル *Zcchc3* 遺伝子にヒト以上の多様性が存在することを示せたことは、本邦での HIV-1/サル感染モデルの最適化に資すると考えている。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし。

別紙

研究発表

研究開発代表者

齊藤 晓

原著論文による発表（欧文）

- 1) Yi B, Tanaka YL, Cornish D, Kosako H, Butlertanaka EP, Sengupta P, Lippincott-Schwartz J, Hultquist JF, **Saito A (Co-corresponding author)**, **Yoshimura SH (Corresponding author)**. Host ZCCHC3 blocks HIV-1 infection and production through a dual mechanism. *iScience*. 2024, 27(3):109107.
- 2) Choonnasard A, Shofa M, Okabayashi T, **Saito A (Corresponding author)**. Conserved Functions of Orthohepadnavirus X Proteins to Inhibit Type-I Interferon Signaling. *Int J Mol Sci*. 2024, 25(7).
- 3) Samune Y, **Saito A**, Sasaki T, Koketsu R, Srimark N, Phadungsombat J, Yokoyama M, Kotani O, Sato H, Yamanaka A, Haga S, Okamoto T, Kurosu T, Nakayama EE, Shioda T. Genetic regions affecting the replication and pathogenicity of dengue virus type 2. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024, 18(1):e0011885.
- 4) Tanaka YL, Shofa M, Butlertanaka EP, Niazi AM, Hirai T, Mekata H, **Saito A (Corresponding author)**. Generation of a Porcine Cell Line Stably Expressing Pig TMPRSS2 for Efficient Isolation of Swine Influenza Virus. *Pathogens*. 2023, 13(1).
- 5) Shofa M, **Saito A (Corresponding author)**. Generation of porcine PK-15 cells lacking the *Ifnar1* or *Stat2* gene to optimize the efficiency of viral isolation. *PLoS One*. 2023, 18(11):e0289863.
- 6) Kimura I, Yamasoba D, Nasser H, Ito H, Zahradnik J, Wu J, Fujita S, Uriu K, Sasaki J, Tamura T, Suzuki R, Deguchi S, Plianchaisuk A, Yoshimatsu K, Kazuma Y, Mitoma S, Schreiber G, Asakura H, Nagashima M, Sadamasu K, Yoshimura K, Takaori-Kondo A, Ito J, Shirakawa K, Takayama K, Irie T, Hashiguchi T, Nakagawa S, Fukuhara T, **Saito A (Co-corresponding author)**, Ikeda T, Sato K. Multiple mutations of SARS-CoV-2 Omicron BA.2 variant orchestrate its virological characteristics. *J Virol*. 2023, 97(10):e0101123.
- 7) Silva BBI, Chen JY, Villanueva BHA, Lu ZY, Hsing HZ, Montecillo AD, Shofa M, Minh H, Chuang JP, Huang HY, **Saito A (Co-corresponding author)**, Chuang KP. Genetic Diversity of Domestic Cat Hepadnavirus in Southern Taiwan. *Viruses*. 2023, 15(10).
- 8) Shofa M, Ohkawa A, Kaneko Y, **Saito A (Corresponding author)**. Conserved use of the sodium/bile acid cotransporter (NTCP) as an entry receptor by hepatitis B virus and domestic cat hepadnavirus. *Antiviral Res*. 2023, 217:105695.
- 9) Urano E, Itoh Y, Suzuki T, Sasaki T, Kishikawa J, Akamatsu K, Higuchi Y, Sakai Y, **Okamura T**, Mitoma S, Sugihara F, Takada A, Kimura M, Hirose M, Sasaki T, Koketsu R, Tsuji S, Yanagida S, Shioda T, Hara E, Matoba S, Matsuura Y, Kanda Y, Arase H, Okada M, Takagi J, Kato T, Hoshino A, Yasutomi Y, **Saito A (Co-corresponding author)**, Okamoto T. An inhaled ACE2 decoy confers protection against SARS-CoV-2 infection in preclinical models. *Science Translational Medicine*. 2023, 15(711):eadi2623.

招待講演

- 1) **Akatsuki Saito**, United States - Japan Cooperative Medical Sciences Program, 22nd International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim, AIDS Panel, Seoul, 2024/3/5~2024/3/8
- 2) **齊藤曉**、第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023/12/5

- 3) 齊藤暁、第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会、京都、2023/12/3
- 4) 齊藤暁、第 19 回 靈長類医科学フォーラム、つくば、2023/11/17
- 5) Akatsuki Saito、24th Kumamoto AIDS Seminar、Kumamoto、2023/11/6~2023/11/7
- 6) 齊藤暁、第 13 回 鹿児島大学共同獣医学部附属越境性動物疾病制御研究センター公開講座、鹿児島、2023/10/18
- 7) Akatsuki Saito、Charles University in Prague、Prague, Czech Republic、2023/6/23
- 8) Akatsuki Saito、Erasmus medical center、Rotterdam, Netherland、2023/6/21

研究開発分担者

吉村 成弘

原著論文による発表（欧文）

- 1) Yi B, Tanaka YL, Cornish D, Kosako H, Butlertanaka EP, Sengupta P, Lippincott-Schwartz J, Hultquist JF, Saito A (Co-corresponding author), Yoshimura SH (Corresponding author). Host ZCCHC3 blocks HIV-1 infection and production through a dual mechanism. *iScience*. 2024, 27(3):109107.

招待講演

- 1) S. H. Yoshimura “Molecular mechanism of how liquid-liquid phase separation is regulated by post-translational modifications” Mini-symposium on Biomolecular Condensates (2024/3/14, Taipei, Taiwan)
- 2) 吉村成弘 新規抗 HIV-1 宿主因子 ZCCHC3 はウイルス産生ならびに感染性を低下させる 感染症キャンプ (2024/1/26, 宮崎)
- 3) 吉村成弘 翻訳後修飾による細胞内非膜オルガネラの構造機能制御機構 第 6 回 ExCELLS シンポジウム (2024/1/22, 岡崎)
- 4) 吉村成弘 Antiretroviral host factor sequesters viral RNA and protein in biological condensate 日本免疫学会学術講演会 (2024/1/17, 幕張)
- 5) 山崎啓也, 高木昌俊, 小迫英尊, 平野達也, 吉村成弘, 細胞分裂期におけるタンパク質リン酸化の電荷ブロック制御による液-液相分離メカニズムの解明, 日本放射線影響学会 (2023/11/7, 東京)
- 6) 吉村成弘 電荷ブロック駆動型液-液相分離とリン酸化による制御機構の解明, 第 33 回 DOJIN フォーラム 相分離メカニズムで見る非膜オルガネラのダイナミクス, (2023/10/27, 熊本)
- 7) 山崎啓也, 高木昌俊, 小迫英尊, 平野達也, 吉村成弘, 細胞分裂期におけるタンパク質リン酸化の電荷ブロック制御による液-液相分離メカニズムの解明, 第 69 回日本生化学会大会 (2023/10/4, 福岡)
- 8) S.H. Yoshimura “How do proteins shape, work and interact in a cell?” Amgen Scholars Program Asia Symposium, (2023/8/4, Singapore)
- 9) Y. Yiming, 吉村成弘 ライブセル高速原子間力顕微鏡による細胞表層骨格の可視化とメカノセンシング機構の解明, 日本機械学会 第 35 回バイオエンジニアリング講演会, (2023/6/4, 仙台)
- 10) 吉村成弘 相分離がもたらす医療・創薬の新展開, 千里ライフサイエンスセミナー, (2023/5/26, 豊中)

研究開発分担者

岡村 智崇

原著論文による発表（欧文）

- 1) Yokota C, Fujimoto K, Yamakawa N, Kono M, Miyaoka D, Shimohigoshi M, Uematsu M, Watanabe M, Kamei Y, Sugimoto A, Kawasaki N, Yabuno T, Okamura T, Kuroda E, Hamaguchi S, Sato S, Hotomi M, Akeda Y, Ishii KJ, Yasutomi Y, Sunami K, Uematsu S. Prime-boost-type PspA3+2 mucosal vaccine protects cynomolgus macaques from intratracheal challenge with pneumococci. *Inflamm Regen*. 43(1):55, 2023.
- 2) Urano E, Itoh Y, Suzuki T, Sasaki T, Kishikawa J, Akamatsu K, Higuchi Y, Sakai Y, Okamura T, Mitoma S, Sugihara F, Takada A, Kimura M, Hirose M, Sasaki T, Koketsu R, Tsuji S, Yanagida S, Shioda T, Hara E, Matoba S, Matsuura Y, Kanda Y, Arase H, Okada M, Takagi J, Kato T, Hoshino A, Yasutomi Y, Saito A (Co-corresponding author), Okamoto T. An inhaled ACE2 decoy confers protection against SARS-CoV-2 infection in preclinical models. *Science Translational Medicine*. 2023, 15(711):eadi2623.

学会発表

- 1) 岡村智崇、第 70 回日本実験動物学会総会、つくば、2023/5/24/～2023/5/26
- 2) Tomotaka Okamura、40th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS、California 2023/10/13～2023/10/14

令和6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：Gag 前駆体 Pr55^{Gag} disordered 領域の構造生物学と創薬

課題管理番号：24fk0410048j0003

研究開発代表者：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 室長）

研究開発分担者：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. 研究目的

HIV-1 粒子形成の初期過程は、未だ多くの謎が残されている。その原因の一つは、HIV-1 粒子形成の主役を担う Gag 前駆体タンパク質 (Pr55^{Gag}) の構造情報の欠如にある。研究代表者らは、*in silico* 構造解析により、既知の Pr55^{Gag} 部分構造に酷似した Pr55^{Gag} 全長構造モデルを構築した。さらに Pr55^{Gag} の disordered 領域が HIV 複製機構を制御することを見出してきた。

本研究では、相補的な 2 つの研究 (HIV Pr55^{Gag} disordered 領域の構造生物学研究、HIV Pr55^{Gag} 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、インセル 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^{Gag} disordered 領域の機能発現機構の解明
- (II) 細胞内 Pr55^{Gag} の折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^{Gag} を標的とした抗 HIV リード化合物の創出

2. 研究方法

(全体戦略)

研究代表者（小谷）は、Pr55^{Gag} *in silico* 構造解析をハブとして、双方向性と補完性を持つ「予測↔実験・理論」連携研究基盤の活用を主導する。特に、研究が遅れている Pr55^{Gag} disordered 領域、細胞内 Pr55^{Gag} 構造、Pr55^{Gag}/核酸間の構造・相互作用、並びに液-液相分離(LLPS)の情報を取得する。変異導入解析と創薬は、disordered 領域に重点を置く。これにより、これまで謎だった細胞内の Pr55^{Gag} の構造機能の解明および Pr55^{Gag} を標的とするリード化合物の同定を試みる。この目標達成のために、以下の 2 つの研究の柱を設定して進める。

【柱 1】 Pr55^{Gag} の新たな構造生物学知見の創出

Pr55^{Gag} のシス/トランスク制御機構と 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。

- A) *in silico* 構造研究（小谷）：Pr55^{Gag} モデルの *in silico*

構造解析により、分子動力学(MD)計算を複数回実施すると Pr55^{Gag} は主に、二種類の折畳み様式を取った。*In silico* 変異導入解析を用いて、MA-CA interdomain linker と major homology region が折畳み様式を制御することを予測した。その折畳み様式の違いが粒子形成機構に影響するかをウイルス学的実験で検証した。

- B) HIV 複製研究（野間口）：HIV 粒子形成の開始には、Gag 二量体化と細胞膜移行や Gag とウイルスゲノム RNA との結合が重要であるが、これらの相互作用の時空間的な制御やその機構は明確ではない。Gag-NC RNA 結合ドメインの変異体をウイルス学的に解析した。各種 Gag 変異体を構築し、ウイルス産生量は細胞への遺伝子導入により調べた。アセンブリーの素過程を調べるために、ミリストイル化、membrane flotation、架橋剤を用いた六量体形成能、および、velocity sedimentationを行った。
- C) Pr55^{Gag} 構造生物学研究（全員）：これまでに、計算科学とウイルス学と NMR が連携し、Pr55^{Gag} 二量体構造と二量体化に重要な相互作用の制御に関わるアミノ酸残基 MA-S9 の構造機能について報告した。今年度は、NMR の追加解析を実施した。15N 安定同位体標識した天然型 Gag 及び S9F 変異体 Gag を発現・精製した。両者の 1H-15N HSQC スペクトルの比較から構造の違いを、また 1H-15N NOE スペクトルの比較から運動性の違いに関する情報を取得した。特に、今回後者の実験を再度行ってエラーバーを決定する事で、結果の信頼性を向上させた。
- D) HIV NMR 解析（片平）：インセル NMR 法によって RNA の構造、ダイナミクス及びタンパク質との相互作用を解析する際には、その安定性が問題となる。RNase 阻害剤を用いる事で、未修飾の RNA のインセル NMR スペクトルを、生理的な温度で一定時間観測する事を試みた。

【柱 2】 HIV Pr55^{Gag} 標的型 HIV 複製阻害剤の創出

Pr55^{Gag} 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 IC₅₀ を持つリード化合物の創出を目指す。

- A) Pr55^{Gag} と化合物の相互作用解析基盤の構築（小谷、片平）：小谷が所属する研究室でみつけた抗ウイルス活性を持つ低分子と Pr55^{Gag} の結合様式を解析する NMR 解析基盤の構築に取り組む。カプシド二量体相互作用部位である W184M185 のアミノ酸残基に類似した低分子化合物 MKN-3 をモデル分子とした。MKN-3 はこれまでのウイルス学的解析から、粒子産生を阻害するが、その作用機序は不明である。
- B) Pr55^{Gag} disordered 領域の構造情報収集（小谷）：昨年度に続けて、Pr55^{Gag} 二量体モデルの MD 計算から得られたトラジェクトリーデータを用いて、Gag 上の disordered 領域の構造情報を収集した。さらに、配列ベースの disordered の性質を予測するプログラム PONDR(<http://www.pondr.com/>) や IUPRED3(<https://iupred.elte.hu/>) を用い、Gag のどの領域が disordered 領域になりやすいかを評価した。

（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。

3. 研究結果

【柱 1】 Pr55^{Gag} の新たな構造生物学知見の創出

(1) Gag 折畳み制御部位が構造機能に与える影響

小谷が予測した、アラニン置換体によりその折畳み頻度が変化する変異領域とその変異情報を協力研究者の村上らに提供した。村上は、Gag-MACA-linker や MHR 領域の変異解析により、変異体の中にはウイルス産生能は維持しつつ、産生ウイルスの感染価が半減するウイルスを確認した。delCA 変異に関しては、Gag タンパク質の安定性の低下（分解しやすさ）を考え、実験で用いた cell lysates の WB を行ったが、安定性の低下はみられず、Gag の processing が低下していることがわかった。

(2) ウィルス RNA 結合が Gag 多量体に与える影響

野間口は、粒子産生を著減させる Gag 変異体を用いて、Gag アセンブリー過程を解析した。粒子産生には、細胞膜での六量体形成と RNA 結合能が必須であること、また、Gag-NC の主な役割は、細胞膜での Gag 多量体化であることが示された。

(3) MA ゆらぎの変化がミリストイル化に与える影響

片平は、天然型と S9F 変異型 Gag の ¹H-¹⁵N HSQC ス

ペクトルの比較から、変異によって 9 番目のアミノ酸周辺で構造が変化している事が分かった。また、¹H-¹⁵N NOE スペクトルを再度取得してエラーバーを決定したところ、スペクトルの再現性は高く、測定結果の信頼性は高い事が示された。これにより、変異体においては N 末端領域の運動性が抑制されている事が確かとなった。即ち変異によって N 末端領域が疎水相互作用等を介してタンパク質表面に拘束されている事が確かとなった。

(4) 阻害剤を用いたインセル NMR 解析の改良

片平は、RNase 阻害剤を用いる事で、RNA の分解を一定程度抑制でき、未修飾の RNA のインセル NMR スペクトルを、生理的な温度 37°C で一定時間観測する事ができる事が示された。

【柱 2】 HIV Pr55^{Gag} 標的型 HIV 複製阻害剤の創出

(1) MA-CA と低分子 MKN3 の NMR 解析基盤の構築

小谷と片平は MACA と抗ウイルス活性がある MKN-3 の相互作用を解析する NMR 解析基盤の構築を試みた。MKN-3 試料提供は協力研究者の東京医科歯科大学の玉村教授らが担当した。Gag 部分構造（アミノ酸 1-432）の調製を行い、Gag タンパク質の Ni 精製を実施した。Ni 精製後のバッファー交換で沈殿が生じ、収量が低下していることを確認した。現在、バッファーの条件検討を行っている。一方、MKN-3 の合成は NMR 解析に必要な量 4 mg まで準備することができた。

(2) Gag disordered のなりやすさの評価

小谷は、disordered 領域のなりやすさを評価するフリープログラムを用いて、Pr55^{Gag} 全長の disordered 領域のなりやすさを評価した。野生型の Gag では、MA、CA、NC、p6 の各ドメインで disordered スコア (disordered 領域になりやすい度合い) が高い領域が存在し、その領域の多くがリンカー領域であった。次に、それらの領域上で disordered 領域形成を特徴づけるアミノ酸を他のアミノ酸に置換したときの disordered スコアの変化を評価した。その結果、アミノ酸を F、W、Y、L、I に置換するとそのスコアが低下する傾向がみられた。特に、F 置換は殆どのスコアが著減することがわかった。

4. 考察

本研究により、計算科学、ウイルス学、NMR が双方性や補間性を保ちながら連携する構造生物学研究基盤を活用して、Pr55^{Gag} の粒子形成過程における構造生物学知見を創出してきた。さらに、Pr55^{Gag} の構造ベース創薬基盤の構築を目指して、抗ウイルス活性分子と Gag 部分構造の NMR 解析基盤の構築も進めた。さらに Pr55^{Gag} disordered 領域の構造機能や LLPS による Gag と核酸の分子間相互作用に関する情報取得は大変重要と考える。こ

れらの知見の築盛を通じて、HIV 複製機構でも特に研究の遅れている HIV 粒子形成初期過程の制御機構の解明、並びに disordered 領域を標的とした新しいタイプの創薬研究が同時並行で進むことが期待される。

Gag 粒子形成初期過程の素過程（折畳み、ミリストイル化、二量体化、膜結合、RNA 結合）がいつ、どこで進行するかについては不明な点が多い。本研究班の変異体解析から、Gag ミリストイル化やウイルスゲノム RNA が多量体化を進める上で重要な要因である結果が得られた。(1) ミリストイル化が低下する MA 変異体 : S9F 変異によって S9 がヘリックスの N 末端で形成していたキャップ構造が消失し、これによって 9 番目のアミノ酸周辺で構造変化が生じたと考えられた。これによって、N 末端領域が疎水相互作用等を介してタンパク質表面に拘束される事が、今回再現性をもって確認された。この拘束によってミリストイル化が阻害され、S9F は膜に移行できず、膜上で二量体化・多量体化する事が妨げられたと考えた。(2) ウイルスゲノム結合能が低下する NC 変異体 : Gag 変異体解析の結果は、粒子形成においてウイルスゲノム RNA が Gag 多量体化の足場になるという従来の結果を支持した。一方、粒子形成の初期過程において、1.Gag-RNA 相互作用がいつ、どこで起こるのか、2.RNA の膜への輸送機構、については未解明であり、今後の課題である。

細胞内の Pr55^{Gag} 構造の情報取得を目指したインセル NMR 解析基盤の構築には、多くの課題がある。これまで、インセル NMR で取得された NMR スペクトルが弱い点については、適切な変異体の活用と溶液 NMR の併用によって、構造・ダイナミクス・相互作用に関する情報の取得が可能となる事がわかった。さらに今回、RNase 阻害剤を用いる事で、未修飾の RNA とタンパク質あるいは低分子化合物等との相互作用を、インセル NMR 法によって生理的な温度で解析する道が今回拓かれ、インセル NMR 法の応用の範囲を格段に広げる事ができた。したがって、Gag のインセル NMR 解析基盤の構築は着実に進んでいる。今後は、変異体や RNA 阻害剤を加えてより精度の高いインセル NMR のスペクトルを獲得することにより、細胞内の Pr55^{Gag} 構造情報を取得し、その情報を基に *in silico* と実験の変異導入解析から未だ分かっていない細胞内の Pr55^{Gag} 機能発現時の構造の実体の解明を進めたい。

5. 自己評価

1) 達成度について

本研究班の当初計画で立案した連携基盤を活用した柱 1 の HIV 粒子形成機構の新知見創出は概ね順調に進んだ。その理由として、これまで同様、計算科学とウイルス学と

NMR の三つのグループが研究情報などを共有して、結果について議論し、計画の進捗状況や技術の補完を密に行つた。さらに小谷は、NMR 解析をより深く理解するために、片平研究室で 1 週間 NMR 研修を受けた。

本研究班は三つの AMED 支援で研究の強化や具体化が予定より進んだ。

(i) 調整費によるインセル NMR 解析基盤の強化：令和 5 年度の調整費支援により、新しい方法論によるインセル NMR シグナル取得収集法の確立を実施した。それにより、RNA 分解酵素の阻害剤環境下で、核酸の精度の高いインセル NMR のスペクトルを取得することに成功した。

(ii) AMED-NIH/NIAID 日米連携推進支援：小谷は AMED 国際事業部の支援により、「日米連携推進に係る米国出張」に参加し、本研究班の協力研究者であるミシガン大学の小野教授と HIV/tRNA 研究について議論した。そして、Gag-tRNA 分子間相互作用を標的とした全く新しい HIV 複製機構の阻害剤開発について、日米共同研究の可能性についても議論した。

(iii) AMED-Flux のフォローミーティング：柱 2 の HIV Pr55^{Gag} 標的型 HIV 複製阻害剤の創出については、前回の報告ではスクリーニングが予定より遅れていると報告した。その後 2024 年 1 月に AMED-Flux のフォローミーティングに参加し、今後の創薬研究の方針や具体的な計画についてアドバイスをいただいた。そのアドバイスをもとに、我々がすでに持っていた抗ウイルス活性低分子の NMR 解析基盤の構築に取り組んだ。今後は計算科学と NMR が連携した Gag 創薬解析基盤の構築を取り組む。したがって、現時点での計画の達成度は概ね 80% 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

研究成果の学術的・国際的意義：HIV 研究やインセル NMR に関する論文を 6 報公表した。HIV-1 Capsid の阻害剤の改変や HIV-1 感染マウスモデルの開発や HIV-1 vif の NMR 解析に関する研究成果である。またアプタマーを用いたインセル NMR 解析法は細胞内の核酸の構造機能解析を充実化・加速化させる成果である。また、研究開発戦略センター (CRDS) の報告によると、インセル NMR と医学の連携が欧米と比べて遅れており、本研究班は本国における連携推進に必要な研究班であると思われる。以上から、各班員の基礎研究成果の学術的・国際的意義は極めて高いと考えられる。

社会的意義：本研究で蓄積する Pr55^{Gag} disordered 領域や Gag と相互作用する核酸の構造機能、細胞内構造、並びに LLPS に関する情報は、様々なウイルスの複製研究、

並びに生命科学研究の発展を促す基盤情報となる。また、ウイルス感染症や他の疾患を克服するための論理的創薬の発展を促す基盤情報となる。国内の知的財産の強化と公衆衛生の向上に直接・間接に貢献するため、社会的意義も高いと考えられる。

3) 今後の展望について

Pr55^{Gag} disordered 領域の構造機能、細胞内構造、並びにタンパク質と核酸の相互作用から生じる LLPS の情報取得を継続する。これにより、HIV 粒子形成初期過程の制御機構の解明、並びにこれまでと全く異なる作用点を持つ創薬標的の同定を同時並行で推進する構造生物学研究基盤の強化を図る。

別紙

研究発表

研究開発代表者

小谷 治

- 1) Kobayakawa T, Yokoyama M, Tsuji K, Boku S, Kurakami M, Fujino M, Ishii T, Miura Y, Nishimura S, Shinohara K, Yamamoto K, Bolah P, Kotani O, Murakami T, Sato H, Tamamura H. Development of Small-Molecule Anti-HIV-1 Agents Targeting HIV-1 Capsid Proteins. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 72:41-47, doi: 10.1248/cpb.c23-00618, 2024.

研究開発分担者

片平正人

- 1) Eladl, O., Yamaoki, Y., Kondo, K., Nagata, T. and Katahira, M. Complex Formation of an RNA Aptamer with a Part of HIV-1 Tat through Induction of Base Triples in Living Human Cells Proven by In-Cell NMR. *Int. J. Mol. Sci.*, 24: 9069, 2023.
- 2) Kamba, K., Wan, L. Unzai, S., Morishita, R., Takaori, K. A., Nagata, T. and Katahira, M. Direct inhibition of human APOBEC3 deaminases by HIV-1 Vif independent of the proteolysis pathway. *Biophys. J.*, 123: 294-306, 2024.

野間口雅子

- 1) Koma, T., Odaka, T., Lee, S-I., Doi, N., Kondo, T., Okuma, K., Fujisawa, J-I., Adachi, A., and Nomaguchi, M. Humanized mice generated by intra-bone marrow injection of CD133-positive hematopoietic stem cells: application to HIV-1 research. *Front. Virol.* 3:1192184, 2023.
- 2) Koma, T., Doi, N., Le, B.Q., Kondo, T., Adachi, A., and Nomaguchi M. 'HIV-1 Replication and Pathogenicity: Lessons from Macaque-Tropic HIV-1 Derivatives'. *Viral Replication Cycle - From Pathogenesis and Immune Response to Diagnosis and Therapy*. Puerta-Guardo H, Ayora Talavera G and Conde Ferraez L (eds) (2024) Viral Replication Cycle - From Pathogenesis and Immune Response to Diagnosis and Therapy. IntechOpen. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1000301>.
- 3) Koma, T., Doi, N., Le, B.Q., Kondo, T., Ishizue, M., Tokaji, C., Tsukada, C., Adachi, A., and Nomaguchi, M. Involvement of a rarely used splicing SD2b site in the regulation of HIV-1 vif mRNA production as revealed by a growth-adaptive mutation. *Viruses* 15:2424, 2023.

6. 結論

In silico 解析の予測情報を起点として、ウイルス学研究、NMR 研究が連携する斬新で補完性の高い異分野連携研究基盤を活用して、HIV 粒子形成機構の新知見を創出することができた。この基盤を用いて、Pr55^{Gag} disordered 領域や Gag と相互作用する核酸の構造機能、細胞内構造、並びに LLPS の情報取得を重点的に継続することにより、HIV 粒子形成初期過程の制御機構の理解を深めながら、その学術課題の解明の成果を取り入れて創薬シーズを創出することにつながることが期待される。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし。

令和6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：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

課題管理番号：23fk0410049h0002

研究開発代表者：木村 公則（地方独立行政法人東京都立病院機構 東京都立駒込病院 肝臓内科 部長）

研究開発分担者：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 センター長）、四柳 宏（国立大学法人東京大学医科学研究所 教授）、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 講師）、四本 美保子（学校法人東京医科大学 臨床検査医学分野 准教授）、阪森 亮太郎（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 消化器内科 科長）

1. 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、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。OP-724 の血友病合併 HIV/HCV 肝硬変患者に対する安全性・忍容性を検討する Phase I 試験（OP-724-H101 試験：jRCT2031200266/NCT04688034）を終了し、有効性を確認する Phase II 試験（OP-724-H201 試験：jRCT2031230461/NCT06144086）へと進み、被験者の観察終了までを行うことを目的とする。

2. 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

Phase I 試験を継続して、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医薬品医療機器総合機構（PMDA）との RS 戰略相談を実施し、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

本試験の選択/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し、治験薬 OP-724 の投与を開始する。現時点では目標症例数 6 例とし、治験開始を令和 5 年 11 月頃、治験実施期間は 17 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 7 年 3 月までに被験者の観察を終了する計画である。

（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詳しく説明し、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。

3. 研究結果

【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>

令和 5 年度に Phase I 試験の集大成として論文を作成した。BMJ Open Gastroenterology に投稿し、査読を経て、令和 6 年 3 月にアクセプトされ、4 月に公開された。

【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>

令和 5 年 6 月の PMDA RS 戰略相談（対面助言）にて Phase

II 試験実施の合意を得た。令和 5 年 8 月に治験実施計画書を完成させ、代表研究機関である東京都立駒込病院の IRB にて 10 月に承認を得た後、10 月末に PMDA へ治験計画届を提出した。

【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＞

令和 5 年度から各治験実施施設でキックオフミーティングや治験薬搬入を経て、被験者リクルートを開始した。令和 6 年度から国立病院機構大阪医療センターを追加し、患者の参加機会を拡充した。令和 6 年 8 月時点では、目標症例数 6 例のうち 5 例から同意取得し、4 例が治験薬 OP-724 の投与を開始している。

4. 考察

Phase II 試験は、令和 6 年 8 月時点では 4 例が治験薬 OP-724 の投与を開始しているが、因果関係が否定できない重篤な有害事象は発現していない。また、HIV 感染症の主なパラメータである血中 HIV-RNA 量は「-」、CD4 陽性 T リンパ球数も概ね一定で推移しており、HIV 感染症の病状コントロールは治験薬投与の中良好であるといえる。従って、Phase II 試験はこれまでのところ安全に進められている。

Phase II 試験の結果が得られた後の開発計画の可能性は、Phase II 試験が単群、非盲検試験で症例数も非常に限られた試験計画であること等から、これから得られる OP-724 の有効性を検討するための情報は限定的であるため、OP-724 の HCV、HBV 及び NASH 肝硬変を対象として先行して実施中の企業治験（AMED CiCLE 事業にて支援）の結果も合わせて検討のうえ PMDA へ相談されることになる。

5. 自己評価

1) 達成度について

【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＞…達成度 100%

【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＞…達成度 100%

【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＞…達成度 70%

これまでのところ研究計画のロードマップに従い、各マイルストーンを達成している

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、肝細胞癌の発症も予防出来、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 阻害薬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) 今後の展望について

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)、肝機能検査値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 OP-724 により肝臓の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も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、OP-724 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。有効な治療法がない血友病合併 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。

6. 結論

【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＞

令和 4 年度までに Phase I 試験の全ての計画を終えたが、令和 5 年度に BMJ Open Gastroenterology に Phase I 試験の論文を投稿し、令和 6 年 4 月に公開された。

【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＞

令和 5 年度に Phase II 試験への準備を完了した。具体的には、PMDA RS 戰略相談（対面助言）を経て治験実施計画書を完成させて、IRB 承認後に治験計画届を提出した。

【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＞

令和5年度からPhase II試験が開始されたが、令和6年8月時点で、目標症例数6例のうち5例から同意取得し、4例が治験薬OP-724の投与を開始している。
引き続き、各関連法規・ガイドラインに従って、Phase II

試験を慎重に進めていく。

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

木村 公則

原著論文による発表

- 1) ●Kimura K, Tanuma J, Kimura M, Imamura J, Yanase M, Ieiri I, Kurosaki M, Watanabe T, Endo T, Yotsuyanagi H, Gatanaga H. Safety and tolerability of OP-724 in patients with haemophilia and liver cirrhosis due to HIV/HCV coinfection: an investigator-initiated, open-label, non-randomised, single-centre, phase I study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2024 Apr 27;11(1):e001341.
- 2) Yoshida M, Matsuzaki J, Fujita K, Kimura M, Umezawa T, Tokuda N, Yamaguchi T, Kuroda M, Ochiya T, Saito Y, Kimura K. Plasma extracellular vesicle microRNAs reflecting the therapeutic effect of the CBP/β-catenin inhibitor PRI-724 in patients with liver cirrhosis. *Sci Rep.* 2024 Mar 15;14(1):6266.
- 3) Yamaji K, Iwabuchi S, Tokunaga Y, Hashimoto S, Yamane D, Toyama S, Kono R, Kitabatake B, Tsukiyama-Kohara K, Osawa Y, Hayashi Y, Hishima T, Tateno C, Kimura K, Okanoue T, Kohara M. Molecular insights of a CBP/β-catenin-signaling inhibitor on nonalcoholic steatohepatitis-induced liver fibrosis and disorder. *Biomed Pharmacother.* 2023 Oct;166:115379.

口頭発表

- 1) 木村公則. 血友病合併HIV/HCV重複感染による肝硬変患者に対するCBP/β catenin阻害剤OP-724の安全性、忍容性を検証する医師主導治験（第1相試験）. 第37回日本エイズ学会、2023年、京都。

研究開発分担者

鴻永 博之

原著論文による発表

- 1) Harada K, Piao Y, Rubino A, Lee K, Mezzio D, Taguchi N, Tanikawa T, Gatanaga H. Prevalence and clinical characteristics of people with HIV with limited treatment options in Japan: A Japanese claims data analysis. *J Infect Chemother.* 2024 Jun 11:S1341-321X(24)00158-2
- 2) Kimura K, Tanuma J, Kimura M, Imamura J, Yanase M, Ieiri I, Kurosaki M, Watanabe T, Endo T, Yotsuyanagi H, Gatanaga H. Safety and tolerability of OP-724 in patients with haemophilia and liver cirrhosis due to HIV/HCV coinfection: an investigator-initiated, open-label, non-randomised, single-centre, phase I study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2024 Apr 27;11(1):e001341.
- 3) Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, Imahashi M, Minami R, Koga M, Samukawa S, Watanabe D, Fujii T, Tateyama M, Nakamura H, Matsushita S, Yoshino Y, Endo T, Horiba M, Taniguchi T, Moro H, Igari H, Yoshida S, Teshima T, Nakajima H, Nishizawa M, Yokomaku Y, Iwatani Y, Hachiya A, Kato S, Hasegawa N, Yoshimura K, Sugiura W, Kikuchi T. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harbouring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Dec 1;78(12):2859-2868.

四柳 宏

原著論文による発表

- 1) Kimura K, Tanuma J, Kimura M, Imamura J, Yanase M, Ieiri I, Kurosaki M, Watanabe T, Endo T, Yotsuyanagi

H, Gatanaga H. Safety and tolerability of OP-724 in patients with haemophilia and liver cirrhosis due to HIV/HCV coinfection: an investigator-initiated, open-label, non-randomised, single-centre, phase I study. BMJ Open Gastroenterol. 2024 Apr 27;11(1):e001341.

口頭発表

- 1) 古賀道子、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に関する研究. 第 37 回 日本エイズ学会、2023 年、京都.

遠藤 知之

原著論文による発表

- 1) Kimura K, Tanuma J, Kimura M, Imamura J, Yanase M, Ieiri I, Kurosaki M, Watanabe T, Endo T, Yotsuyanagi H, Gatanaga H. Safety and tolerability of OP-724 in patients with haemophilia and liver cirrhosis due to HIV/HCV coinfection: an investigator-initiated, open-label, non-randomised, single-centre, phase I study. BMJ Open Gastroenterol. 2024 Apr 27;11(1):e001341.
- 2) Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, Imahashi M, Minami R, Koga M, Samukawa S, Watanabe D, Fujii T, Tateyama M, Nakamura H, Matsushita S, Yoshino Y, Endo T, Horiba M, Taniguchi T, Moro H, Igari H, Yoshida S, Teshima T, Nakajima H, Nishizawa M, Yokomaku Y, Iwatani Y, Hachiya A, Kato S, Hasegawa N, Yoshimura K, Sugiura W, Kikuchi T. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harbouring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicentre retrospective study. J Antimicrob Chemother. 2023 Dec 1;78(12):2859-2868.

四本 美保子

原著論文による発表

- 1) ●Yotsumoto M, Kinai E, Watanabe H, Watanabe D, Shirasaka T. Latency to initiation of antiretroviral therapy in people living with HIV in Japan. J Infect Chemother. 2023 Oct;29(10):997-1000.

阪森 亮太郎

原著論文による発表

- 1) Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Enomoto N, Ido A, Kuroda H, Miki D, Kurosaki M, Hiasa Y, Sakamori R, Kawada N, Yamashita T, Suda G, Yatsuhashi H, Yoshiji H, Kato N, Takami T, Nakao K, Matsuura K, Asahina Y, Itoh Y, Tateishi R, Nakamoto Y, Kakazu E, Terai S, Shimizu M, Ueno Y, Akuta N, Miyazaki M, Nozaki Y, Kabayama M, Sobue S, Moriuchi A, Miyaki T, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T. Posttreatment liver function, but not baseline liver function stratifies patient survival after direct-acting antiviral treatment in decompensated cirrhosis with hepatitis C virus. J Gastroenterol. 2023 Dec;58(12):1211-1221.

令和6年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

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：24fk0410050j0003

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（北海道医療大学医療技術学部）、古賀道子（東京大学医科学研究所）、渡邊大（大阪医療センター臨床研究センター）、佐野貴子（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）、川畠拓也（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AIDS/HIV 総合治療センター）、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（仙台医療センター感染症内科）、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（慶應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. 研究目的

日本の新規診断 HIV 感染者の臨床・疫学情報と HIV 遺伝子情報を長期的に収集・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。

【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 薬動態について調査・解析を行う。

2. 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フラスティック法に基づいた塩基配列解析を行うが、一部は次世代シークエンスを用いた deep sequence も行う。

●薬剤耐性検査の外部精度管理（吉田）

R6 年度 EQA の評価サンプルの作成および EQA を行う。評価サンプルの輸送に関する検討を行う。

●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）

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、薬剤耐性データ集積：新規抗 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薬物血中濃度測定を行う。抗 HIV 薬の血中濃度測定データを集積する。抗 HIV 薬導入後の薬剤耐性変異の動向について調査を実施する。

（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。

3. 研究結果

【柱1 分子疫学調査研究】 2003–2023年に全国の11,895例の未治療HIV感染者のHIV-1プロテアーゼ(PR)、逆転写酵素(RT)領域、インテグラーゼ(IN)領域の塩基配列解析を行った。2023年は350例を収集し、エイズ発生動向調査の新規報告数を分母とすると36.5%であった(さらに増加見込み)。一部は検査会社での検査も活用した。2023年の薬剤クラス別内訳ではNRTI 6.0%(21/349)、NNRTI 2.0%(7/349)、PI 1.4%(5/350)、INSTI 0.6%(2/349)であった。変異の内訳を表1に示す。NRTIのラミブジン(3TC)やエムトリシタビン(FTC)に対する耐性変異であるM184Vは4件(1.1%)に検出され、保有率としては2003年以降最も高かった。2020年以降、RT_M184Vの頻度が増加し、その半数にはPrEP使用歴があった。古い世代のPIに対する耐性変異のM46I/L、NRTIのジドブジン(AZT)などに対する耐性変異の復帰変異であるT215C/D/E/S/I/V(T215X)、INSTIに対するアクセサリー耐性変異であるE138Kなどは本邦で伝播クラスタを形成している。また、サーベイランスのためのTDR以外も含めた耐性判定において、RPVにLow level以上の耐性と判定される割合は2.4%(日本国籍2.1%、外国国籍5.0%)であった。

EQAについて、2024年にlenacapavirが承認されたため、gag/pol領域を含む転写RNAの評価サンプルをin vitro transcriptionにて作成した。EQA評価サンプル(不活性血漿)の輸送の検討として、凍結乾燥血漿の保存前後での塩基配列結果の検討を行い、一致率は平均98.7%と良好であった。また、市販されたHIV薬剤耐性検査キットの性能評価を検討したところ塩基配列一致率は99.0%以上と良好であったが、一部サンプルで薬剤耐性判定の不一致が確認された。

タンザニアのHIV診療に携わる医療従事者200名のSARS-CoV-2、SARS-CoV-1、MERS-CoV、季節性コロナウイルスのスパイク蛋白質に対する交差反応性を中和アッセイを用いて解析した。ほぼ全員からSARS-CoV-2に対する中和活性が認められ、MERS-CoVに対する中和活性は全く認められなかった。SARS-CoV-2と、SARS-CoV-1に対する中和活性が有意な正の相関を示したことから、両ウイルスに対する中和活性は交差反応を持つと示唆された。

【柱2 情報分析研究】 2023年新規登録例のHIV-1サブタイプ・CRFはB 78.0%、CRF01_AE 14.0%、CRF07_BC 1.4%、C 1.1%、GまたはCRF02_AG 0.3%、A 0.3%，他のCRF・URF 4.9%であった。近年B以外の、CRF01_AE、CRF07_BC、他のCRF・URFが増加傾向である。国籍・性別別にサブタイプをみると、日本国籍男性では85%がsubtype Bであるのに対し、外国国籍男性では subtype Bが40%であり、CRF01_AE、C、07_BC、その他のCRF、URFなどが比較的高い割合を占めた。

SPHNCSを用いて、subtype B、CRF01_AE、CRF02_AG系統、CRF07_BC系統の国内伝播クラスタ(dTC)を同定し、近年の動向を解析した。subtype BではdTC2が引き続き最も多く検出され、近年九州地方で増加し、サブクラスタが東海、関東でも検出された。その他、各地域で特徴的なdTCが検出され、コロナ禍で報告が遅れたことが示唆されるdTCも認められた。CRF01_AEのdTCについては、関東のMSMにおけるアウトブレイクが疑われるdTCが認められ、2022年以降は減少したものの引き続き報告されている。さらに、多様な国籍で構成されるCRF139_02BのdTCについて2022

年に急増し、2023年にも1件報告された。

HIV-TRACEによる遺伝的距離に基づいたクラスタ解析において、2023年は全体では73%が遺伝的距離<1.5%閾値でのクラスタに属し(27%がsingleton)、35%が<0.5%閾値のクラスタに属した。国籍別にみると、外国国籍男性でsingletonの割合が比較的高く、53%がsingletonであった。系統樹解析のクラスタリングにおいても、同様の結果であり、3-4割が既存の古くから存在する日本のクラスタ内に外国国籍男性の配列が存在し、約6割が既存の日本のクラスタとは関連しない孤発例であった。

【柱3 抗HIV薬が薬剤耐性に与える影響についての研究】 RAL、EVG、DTG、BIC、TFVを国立国際医療研究センターにて測定を行い、DRV、COBI、RTV、ETR、RPV、DOR、NVP、ABC、MVCは名古屋医療センターにて測定を行った。2023年度は19施設から664検体の測定を行った。LC-MS/MSによる新規INSTIのCABの測定系の開発を行い測定を開始した。CABとRPVの筋注製剤が各施設で使用されたことにより、血中濃度測定期数が2022年度(448件)より大幅に増加した。抗HIV薬導入後の薬剤耐性状況を把握するため、ブロック拠点病院に対してアンケート調査を実施した。ホームページ(PAJ)の2023年度のアクセス総数は8,701件、訪問者数は5,509名であり、前年度より大幅に增加了。CAB・RPV持効性注射製剤の日本人における薬物動態のデータ収集と分析を行い、ウイルス学的失敗のリスク因子として報告されているトラフ値を下回る症例を認めた。

4. 考察

サーベイランスのための未治療時耐性変異保有率の動向について、M184V検出率が2020年以降増加しその半数にPrEP使用歴があったことについて、PrEP開始前のHIV検査の必要性についてあらためて注意喚起する必要がある。未治療時にLow level以上の耐性と判定される割合はDORで1.8%、RPVで2.4%であり、ベースラインでの耐性検査を行うことの重要性および、ウイルス抑制下に抗HIV薬を変更する際に、ベースラインの耐性検査や過去の耐性検査結果を確認する必要性が高いと考えられた。また、IN_E138Kのあるウイルスは日本国内で伝播クラスタを形成して流行しており、IN_E138Kの動向についてさらに注意が必要である。

2024年にLenacapavirが承認され、耐性検査体制の確立をおこなった。カプシド領域も含めたサーベイランス体制の拡充が今後も重要である。

HIV-1塩基配列に基づいたクラスタ解析について、subtype B、CRF01_AE以外のサブタイプ/CRFについても詳細の動向を解析した。各地域で特徴的な伝播クラスタが同定され、一部は急性感染の割合が高く急成長しているクラスタが見られた。このような急成長クラスタに対して、人権やプライバシーに配慮した上で、具体的にどのような対策を行えるかが今後の課題である。近年増加傾向である外国国籍男性について、サブタイプや、伝播クラスタ所属の動向が日本国籍男性とは異なっていたが、約4割が日本国内の既存の伝播クラスタに所属した。外国国籍における動向は把握することが難しく、分子疫学的調査研究の知見是有用である。

今回、新規の薬剤の血中濃度測定を開始し、多数の依頼検体の評価を行った。長期持続注射製剤や、新規のクラスの薬剤が利用可能となった現在、既存の治療ではさまざまに困難に直面していたHIV陽性者において、治療の選択肢は増えている。それに伴い、耐性検査のターゲット領域を広げることや、新たな耐性動向をモニタリングすること、治

療困難例に対する薬物動態も踏まえたきめ細やかな治療がより求められている。

5. 自己評価

1) 達成度について

全国をできるだけ網羅する多くの医療機関から 2023 年も新規診断例の約 4 割の臨床・疫学情報、HIV 塩基配列情報を収集・解析し、20 年間の長期にわたり国内の新規診断例の動向を継続的に詳細に解析している。これらのデータに基づいて、詳細な薬剤耐性動向、疫学動向、地域別の伝播クラスタの動向、海外流行株との関連を明らかにすることことができた。集計の頻度は半年に 1 回であり比較的早期に動向の把握を行っている。さらに新規の薬剤への対応も進めるとともに、治療後の耐性動向調査も行った。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本邦の未治療 HIV 感染者における薬剤耐性動向の特徴としては、伝播クラスタを形成するいくつかの TDR や、海外では未治療感染者での頻度の極めて低い IN_E138K が国内で複数の伝播クラスタを形成して流行していること、PrEP 使用歴のある耐性例などの特徴がある。また、日本国内で詳細な分子疫学動向をサーベイランスしていることで、海外での流行動向を日本国内の海外との関連のある感染者の動向から明らかにすることにつながっている。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 感染流行の特徴をクラスタ解析の面から明らかにすることは学

術的・社会的にも重要である。流行動向は、国内、海外での長期持続製剤や新規薬剤の普及、今後の治療・予防戦略の変化などの影響を受ける可能性がある。臨床的に重要な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) 今後の展望について

継続して我が国の薬剤耐性 HIV の発生動向調査を主軸に国内で流行する。流行するウイルスが多様化していること、海外との関連がより密接となっていること、新規治療薬の標的が広がっていること、PrEP が普及しつつあることなども踏まえた検査・解析体制を確立する。研究班で明らかになった疫学動向の詳細をより広く、予防対策に関わる関係者間で共有を行う。

6. 結論

長期にわたり全国を網羅する調査ネットワークで得られた新規未治療 HIV 感染者の臨床・疫学情報とウイルス遺伝子配列情報をリアルタイムに近い頻度で解析を行い、未治療 HIV 感染者における薬剤耐性動向の最近の変化や、海外との関連における日本の分子疫学動向の解析を行うとともに、各地域ごとに急成長している伝播クラスタの特徴を明らかにした。また、新規薬剤への対応を行っている。日本の HIV 感染症の流行動向・疫学的特徴の理解とその対策につながる基礎データを今後も今後も継続的に蓄積していく必要がある。

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

菊地 正

- 1) Machiko Otani, Teiichiro Shiino, Atsuko Hachiya, Hiroyuki Gatanaga, Dai Watanabe, Rumi Minami, Masako Nishizawa, Takanori Teshima, Shigeru Yoshida, Toshihiro Ito, Tsunefusa Hayashida, Michiko Koga, Mami Nagashima, Kenji Sadamasu, Makiko Kondo, Shingo Kato, Shunsuke Uno, Toshibumi Taniguchi, Hidetoshi Igari, Sei Samukawa, Hideaki Nakajima, Yusuke Yoshino, Masahide Horiba, Hiroshi Moro, Tamayo Watanabe, Mayumi Imahashi, Yoshiyuki Yokomaku, Haruyo Mori, Teruhisa Fujii, Kiyonori Takada, Asako Nakamura, Hideta Nakamura, Masao Tateyama, Shuzo Matsushita, Kazuhisa Yoshimura, Wataru Sugiura, Tetsuro Matano, Tadashi Kikuchi, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and genetic clustering with late HIV diagnosis: A retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. J Int AIDS Soc. 2023 May;26(5):e26086. doi: 10.1002/jia2.26086.
- 2) 菊地正, 2022 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), 2023 年 10 月, Vol. 44, No10 (524) 159-160

研究開発分担者

増田 純一

- 3) Yusuke Takizawa, Naruya Kunii, Junya Oguri, Yuki Aizawa, Takahito Furuya, Takuro Kurita, Junichi Masuda, Takanori Nakajima. Comparison of pharmaceutical characteristics and membrane permeability of truvada combination tablets and its generic drugs. Journal of Generic Medicines. 2023;19(4):186-196. doi:10.1177/17411343231191653

宇野俊介

- 4) Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, Imahashi M, Minami R, Koga M, Samukawa S, Watanabe D, Fujii T, Tateyama M, Nakamura H, Matsushita S, Yoshino Y, Endo T, Horiba M, Taniguchi T, Moro H, Igari H, Yoshida S, Teshima T, Nakajima H, Nishizawa M, Yokomaku Y, Iwatani Y, Hachiya A, Kato S, Hasegawa N, Yoshimura K, Sugiura W, Kikuchi T. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harbouring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicentre retrospective study. J Antimicrob Chemother. 2023 Dec 1;78(12):2859-2868. doi: 10.1093/jac/dkad319.

今橋真弓

- 5) Nakata Y, Ode H, et al. Cellular APOBEC3A deaminase drives mutations in the SARS-CoV-2 genome. Nucleic acids research 2023; 51(2):783-795. PMC9881129

上野 貴将

- 6) Kamori, Doreen; Barabona, Godfrey; Rugemalila, Joan; Maokola, Werner; Masoud, Salim; Mizinduko, Mucho; Sabasaba, Amon; Ruhago, George; Sambu, Veryeh; Mushi, Jeremiah; Mgomella, George S.; McOllogi, James J.; Msafiri, Frank; Mugusi, Sabina; Boniface, Jullu; Mutagonda, Ritah ; Mlunde, Linda; Amani, Davis; Mboya, Erick; Mahiti, Macdonald ; Rwebembera, Anath; Ueno, Takamasa; Pembe, Andrea; Njau, Prosper; Mutayoba, Beatrice; Sunguya, Bruno. Emerging integrase strand transfer inhibitor drug resistance mutations among children and adults on antiretroviral therapy in Tanzania: Findings from a national representative HIV drug resistance survey. J Antimicrob Chemother. 2023: dkad010. doi: 10.1093/jac/dkad010
- 7) Joan J Rugemalila, Doreen Kamori, Peter Kunambi, Mucho Mizinduko, Amon Sabasaba, Salim Masoud, Frank Msafiri, Sabina Mugusi, Rita Mutagonda, Linda Mlunde, Davis Amani, Erick Mboya, Macdonald Mahiti, George Ruhago, Jeremiah Mushi, Veryeh Sambu, George Mgomella, Boniface Jullu, Werner Maokola, Prosper Njau, Beatrice Mutayoba, Godfrey Barabona, Takamasa Ueno, Andrea Pembe, Tumaini Nagu, Bruno Sunguya, Said Aboud. HIV-1 virologic response, patterns of drug resistance mutations and correlates among adolescents and young adults: a cross sectional study in Tanzania. PLoS One. 2023; 18(2):e0281528. doi: 10.1371/journal.pone.0281528
- 8) Tosi Michael Mwakyandile; Grace A. Shayo; Philip G. Sasi; Ferdinand M. Mugusi; Godfrey Barabona; Takamasa Ueno; Eligius F. Lyamuya: Traditional Risk Factors for Cardiovascular Diseases and their Correlates among Treatment naïve HIV-infected Adults Initiating Antiretroviral Therapy in Urban Tanzania. BMC Cardiovascular Disorders 2023, 309 doi: 10.1186/s12872-023-03332-6
- 9) Godfrey Barabona, Isaac Ngare, Doreen Kamori, Lilian Nkinda, Yusuke Kosugi, Ambele Mawazo, Rayi Ekwabi, Gloria Kinasa, Harrison Chuwa, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Kei Sato, Bruno Sunguya, Takamasa Ueno: Neutralizing Immunity against Coronaviruses in Tanzanian Health Care Workers. Scientific Reports, 14, Article number: 5508 (2024) doi:10.1038/s41598-024-55989-4

堀場 昌英

- 10) Kotaro Umamoto, Masahide Horiba. Lung abscess as a secondary infection of COVID-19: A case report and literature review. Journal of Infection and Chemotherapy. 2023, 29, 700-2

吉野 友祐

- 11) Yoshino Y, Wakabayashi Y, Kitazawa T. Changes in health and sleep quality after anti-retroviral treatment modification in Japanese people living with HIV. J Infect Chemother. 2023 Oct;29(10):948-952.

伊藤俊広

- 12) Kensuke Abe, Junji Imamura, Akiko Sasaki, Tomoko Suzuki, Satomi Kamio, Taku Obara and Toshihiro Ito: Renal function and lipid metabolism in Japanese HIV-1-positive individuals 288 weeks after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide fumarate: a single-center, retrospective cohort study. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences volume 10, Article number: 13 (2024)

藤井輝久

- 13) Tomoaki Shintani, Miho Okada, Tomoyuki Iwata, Maiko Kawagoe, Naoya Yamasaki, Tomoko Inoue, Jun Nakanishi, Daisuke Furutama, Katsuhiro Takeda, Toshinori Ando, Miyuki Nakaoka, Noriyoshi Mizuno, Teruhisa Fujii, Mikihito Kajiya, Hideki Shiba. Relationship between CD4+ T-cell counts at baseline and initial periodontal treatment efficacy in patients undergoing treatment for HIV infection: A retrospective observational study. J Clin Periodontol 50(11):1520-1529, 2023.
- 14) 齋藤誠司、山崎由佳、野田綾香、野村直幸、木梨貴博、飯塚暁子、藤原千尋、坂田達朗、井上暢子、山崎尚也、藤井輝久. 妊娠初期のHIVスクリーニング検査からHIV-2感染症の診断に至った日本人妊婦例. 日本エイズ会誌. 25(1):21-17, 2023.
- 15) 藤井輝久、山崎尚也、井上暢子、藤井宝恵、齋藤誠司. 広島大学病院通院中のHIV陽性者におけるSARS-CoV2ワクチン接種後の抗体価に与える影響. 日本エイズ会誌. 25(2):92-98, 2023.

高田清式

- 16) 中村美保、岡崎雅史、西田拓洋、高橋武史、朝霧 正、宮崎詩織、武内あか里、高田清式、武内世生. HIV陽性者のワクチン接種状況調査. 日本エイズ学会誌 25 : 99-105、2023.
- 17) 中村美保、前田英武、岡崎雅史、西田拓洋、朝霧 正、四國友里、北村優衣、高田清式、武内世生. 高知県内医療機関におけるHIV陽性者受け入れ時の問題点と解決への取り組み. 日本エイズ学会誌 25 : 106-111、2023.

貞升 健志

- 18) 河上麻美代、北村有里恵、伊藤 仁ら, HIVスクリーニング検査偽陽性およびHIV-1陽性検体を用いた新規HIV-1/2抗体確認検査法の有用性の検討、日本エイズ学会誌（印刷中）
- 19) Seto N, Fukuchi T, Kawakami M, Nagashima M, Sadamasu K, Hatakeyama S. : Seronegative HIV-1 infection in a Japanese man presenting with Pneumocystis pneumonia: Analysis of long-term antibody response and literature review., J Infect Chemother. 2024 Feb 6:S1341-321X(24)00036-9. doi: 10.1016/j.jiac.2024.02.005.

令和6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：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

課題管理番号：A03

研究開発代表者：永田 尚義（東京医科大学 消化器内視鏡学 准教授）

研究開発分担者：小島 康志（国立国際医療研究センター 消化器内科 医長）

1. 研究目的

欧米の研究知見によると、HIV 感染者は非 AIDS 関連の悪性腫瘍 (Non-AIDS-defining Cancer; NADC) リスクが非感染者よりも高く、それに伴う死亡も増加している。我々は、日本人 HIV 感染者 1,006 例を長期追跡し「日本人 HIV 感染者も非感染者と比較して大腸癌、胃癌、肝臓癌、肺癌などの NADC 発症リスクが高く、NADC 発症患者は非発症者と比較し予後不良である」ことを日本で初めて報告した (Nagata N, BMC Cancer, 2018)。また、胃癌が HIV 感染者で高リスクである知見は世界初であり、日本における高いピロリ菌感染率を反映している事が示唆された。以上から、日本人 HIV 感染者でも NADC の早期発見・予防策の必要性が判明したが、なぜ HIV 感染者が非感染者と比較し NADC リスクが高いのか？の詳細な病態機構は不明である。この違いをもたらす要因として腸 microbiome (MB) を介した腸管免疫応答の違いに注目した。腸管免疫は、腸 MB や MB が産生する代謝機能物質から主に構成され「全身の自然/獲得免疫」と相互作用し免疫恒常性を保っている。HIV 感染者では自然/獲得免疫の慢性的な活性化を認めており、HAART で virus 制御後も低レベルな持続炎症状態をきたすことが癌発症の要因の一つと考えられている (Immunity 2013)。また、HIV 感染者の腸 MB 構成は非感染者と異なることも判明しており、HIV 感染者では特有の MB 変動を介した免疫応答が癌発症メカニズムの重要な鍵である可能性がある。一方、HIV 感染以外にも免疫応答異常を有する疾患（炎症性腸疾患、リウマチ、膠原病）患者は健常者と比べ腸 MB 構成が異質であり (Nature 2013)、癌発症リスクが高いことも判明しているため、これら疾患と HIV による腸 MB への影響を比較することで、癌に繋がる免疫応答の特徴をより詳細に捉えられると考えた。本研究の目的は、HIV 感染者の腸管免疫応答の特徴を同定し、その免疫応答が癌発症に及ぼす影響を明らかにすることである。

2. 研究方法

【計画 1】HIV 感染者におけるヒト腸内環境（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、BMI でマッチした健常者コントロールを用いて背景因子を揃えて解析。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）。

評価方法：前向きに収集した膨大な臨床情報にくわえ、腸内環境の評価項目は、腸内細菌叢 (Bacteriome)、ファージ叢 (Virome)、真菌叢 (Fungiome)、微生物の機能代謝遺伝子 (Function)、腸内の抗生素耐性遺伝子叢 (resistome)、腸内代謝物質、血漿中のサイトカイン・ケモカインを同定する。腸内環境の微生物種やその遺伝子はショットガンシークエンス、腸代謝物質はメタボローム解析を実施する。サイトカインの定量は血漿中のマルチプレックス解析を行う。網羅的生体情報の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 (SCFA) 产生菌や腸内の SCFA 濃度との関係性にも注目する。また、これら微生物マーカーや代謝物質が全身免疫の IFN、インターロイキン、CXCL、CCL 等のサイトカイン・ケモカイン変動とどのようにリンクするのかにも注目し、腸管と全身免疫とのクロストークを調べる。

【計画 2】癌患者の腸内環境および腸管免疫機構を同定し、HIV 感染者との相当性や Causal relationship を検証する（2022-24 年度）。

具体的には、腸 MB と関連が指摘される大腸癌、肝臓癌、膵臓癌さらに日本人 HIV 感染者で特徴であった胃癌に注目し、これらの腸内環境および腸管免疫機構を同定する。計画 1 で同定した HIV 感染者における腸内環境と、癌患者における腸内環境の相当性解析から、共有する腸内 MB のシグナルを同定する。つぎに、腸 MB が HIV 感染者と癌との間を有意に媒介するのか、つまり腸 MB が Mediator となり癌発症リスクと関わるのかを統計学的に検証する (Causal mediation analysis)。

（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。なお、本研究を実施するすべての機関において倫理委員会の承認を得ている。

3. 研究結果と 4. 考察

【計画 1】HIV 感染者におけるヒト腸内環境（腸管免疫応答）の特徴を明らかにする研究

まず、大規模日本人症例（N=4,200）において腸内細菌の集団（Bacteriome）と腸内バクテリオファージの集団（Virome）を解析し、腸内細菌 4,000 種と 4,000 以上のファージのゲノム情報を同定した。HIV 感染症は、ほかの環境因子（食習慣、疾患、便形状、薬剤投与など）と比較し Bacteriome と Virome の高い構成異常（Dysbiosis）を示した。さらに、様々な薬剤種類の中でも抗 HIV 薬の腸内環境への影響度は高く、Bacteriome と Virome ともに構成異常示した（Nishijima S, Nagata N (責任著者), et al. Nature Com. 2022;13:5252）。これは、HIV 感染者の腸内環境は他の因子を有するヒトと比較し異質（ユニーク）であることを示唆する。特にファージは腸内細菌の遺伝子伝播として働くことから、HIV 感染者や抗 HIV 薬を内服している腸内環境は活発な菌種とファージのやり取り（交互関係）存在していることを示唆する。

次に、HIV 感染者においてどのような腸内細菌の構成異常があるかを調べたところ、他の免疫疾患では有さない HIV 特異的な菌種の変化を発見した。興味深いことに、これら菌種群は大腸癌や肝臓癌患者でも増加することが知られる菌種群であった。さらに、HIV 感染者で顕著に低下していた菌種群は、腸管免疫機構の維持において欠かせない SCFA を産生する菌群であった。そこで、実際に HIV 感染者で SCFA 濃度が低下しているかを調べたところ、SCFA の中でも免疫誘導と関わりの深い Butyrate、Isobutyrate、Propionate の腸内濃度の低下を確認した。これまでの研究で SCFA は多くの動脈硬化性疾患や癌患者で低下していることが分かっており、HIV 感染者が動脈硬化性疾患や癌患者のリスクが高いのは、腸内細菌の変動やその代謝物質が関与している可能性がある。これらは、MSM、性別の有無や CD4 中央値の高低の違いでも同様の結果を示した。次に、これらの菌種変動が宿主の免疫誘導とどのような関係にあるかを調べた。血漿中の 71 種類のサイトカイン・ケモカインと腸内細菌との関係を調べたところ、HIV 感染

者で増加していた菌種群は、複数の炎症性サイトカインを正の相関を示し、逆に HIV 感染者で減少していた菌種群は炎症性サイトカインと負の相関を示した（世界初）。これら炎症性サイトカインは腸管免疫機構で重要な Th1 細胞や Th17 細胞から分泌されるサイトカイン・ケモカインであった。この結果は、HIV 感染者の腸内細菌叢は潜在的な慢性炎症を惹起している状況であることが示唆された。次に、抗生素耐性遺伝子データベース（CARD データベース）から微生物が有する抗生素耐性遺伝子群（resistome）を網羅的に同定することに成功したため、HIV 感染者における腸内の抗生素耐性遺伝子の特徴を調べた。HIV 感染者では腸内抗生素耐性遺伝子群が複数増加していることを発見した（世界初）。また抗生素の種類では β -lactamase 系薬剤の耐性遺伝子が顕著に増加していた。また、排出ポンプと関わる遺伝子も複数増加してた。これは菌が抗生素耐性遺伝子を取り込みや排出に関わる遺伝子であり、今後腸内細菌同士で自然耐性化の状況にあることが示唆された。HIV 感染者の腸内細菌は多剤耐性化していることが示唆されたため、Pathobiont データベースから腸内に存在する ESKAPE 病原菌の同定を行った。ESCAPE 病原菌は院内感染や世界的な多剤耐性病原菌として知られる。解析の結果、HIV 感染者の腸内には ESKAPE 病原菌（緑膿菌や腸球菌など複数）が増加していることが分かった。また、性別の有無で見てもこの知見は変わらなかった。さらに、ESCAPE 病原菌と抗生素耐性遺伝子個数との関連を見たところ、ESCAPE 病原菌は複数の抗生素耐性遺伝子を獲得していることが判明した。すなわち、HIV 感染者は多剤耐性の ESKAPE 病原菌が腸内で増加している所見を得た（世界初）。これら結果は、HIV 感染者の将来的な抗生素耐性菌感染症リスクや抗生素の効果減弱リスクを示唆するものである。

次に、微生物ゲノムのバイオインフォマティクスから腸内真菌の解析プラットフォームを構築し、日本人の腸内真菌叢（Fungiome）を同定することに成功した。HIV 感染者は、特定の真菌種の増加を認めた（世界初）。興味深いことに、これら真菌種と炎症性サイトカインは正の相関を示し、Bacteriome と Fungiome の結果が一致した。

最後に、大腸がんに注目し、HIV 感染症の腸内環境との関係性を調べた。まず、大腸癌の前癌病変である大腸腺腫を有する患者の腸内環境を調べた。大腸腺腫で変動した腸内細菌種は、HIV で変動した腸内細菌種との相当性解析をおこなったところ、有意な正の相関を示した（世界初）。これは、大腸腺腫と HIV の間で類似した腸内細菌叢が存在することを強く示唆する所見である。さらに、大腸がん症例でも同様の解析を行ったが、関連係数は低くなるものの、

有意な正の相関を示した。次に、腸内細菌が Mediator (媒介) となり HIV 感染症と癌発症リスクに有意に関わるのかを Causal mediation analysis モデルを用いて検証した。その結果、HIV 感染者と大腸腺腫患者の間で複数の腸内細菌種が有意な mediator となることが判明した（世界初）。これら菌種の中には SCFA 産生菌や複数の Prevotella 菌などが含まれていた。以上の知見から、HIV 感染者で大腸癌発症リスクが高い理由の一つとして、腸内細菌叢が重要な役割を果たしている可能性が強く示唆された。

5. 自己評価

1) 達成度について

広範囲な微生物遺伝子の解析およびバイオインフォマティクスにより、HIV 感染者のユニークな腸内環境や腸管免疫機構の一部を同定することができた。当初の計画 1 よりも深い解析と世界初となる新知見を複数創出することができた。一方、計画 2 のがん患者の腸内環境はまだ解析中であるが大腸腺腫の特徴を明らかにすることができた。腸内細菌が HIV 感染者と大腸腺腫リスクの有意な媒介となっていたことは、本研究の仮説を一部証明できたと考えている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

発見した複数の新知見は、HIV 感染者におけるユニークな腸内環境（マイクロバイオーム）の存在を示唆するものである。マイクロバイオームを HIV 合併疾患（日和見感染症、薬剤耐性菌感染症、動脈硬化性疾患、がんなど）の新たなバイオマーカー、ハイリスク患者の診断法として利用

別紙

研究発表

研究開発代表者

永田尚義

- 1) Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, Aoki R, Ishikane M, Iwamoto N, Sugiyama M, Suda W, Nakanishi Y, Terada-Hirashima J, Kimura M, Nishijima T, Inooka H, Miyoshi-Akiyama T, Kojima Y, Shimokawa C, Hisaeda H, Zhang F, Yeoh YK, Ng SC, Uemura N, Itoi T, Mizokami M, Kawai T, Sugiyama H, Ohmagari N, Ohno H. Human Gut Microbiota and Its Metabolites Impact Immune Responses in COVID-19 and Its Complications. *Gastroenterology*. 2023;164(2):272-288.
- 2) Nagata N, Nishijima S, Miyoshi-Akiyama T, Kojima Y, Kimura M, Aoki R, Ohsugi M, Ueki K, Miki K, Iwata E, Hayakawa K, Ohmagari N, Oka S, Mizokami M, Itoi T, Kawai T, Uemura N, Hattori M. Population-level Metagenomics Uncovers Distinct Effects of Multiple Medications on the Human Gut Microbiome. *Gastroenterology*. 2022;163(4):1038-1052.
- 3) Nagata N, Nishijima S, Kojima Y, Hisada Y, Imbe K, Miyoshi-Akiyama T, Suda W, Kimura M, Aoki R, Sekine K,

できる可能性を示唆する。また、今回見出した菌種—ファージのカタログは、特定の腸内細菌種を特異的に制御するファージセラピーの開発を加速させる。ファージセラピーは、抗生素を用いない革新的な菌種制御法である。このような新治療の登場は HIV 感染者における性行為感染症や日和見感染症にたいして使用していた抗生素使用の頻度を今後下げることが可能となり、ひいては将来の薬剤耐性菌感染症のリスク低減も期待できる。

3) 今後の展望について

HIV の長期合併症である様々な疾患発症リスクに腸内環境が関わっている可能性があり、癌の種類を増やし、動脈硬化性疾患などにも展開し解析を広げていく予定である。

6. 結論

HIV 感染者の腸内環境は、特定の Bacteriome 変動、Resistome 変動、Pathobiont 変動、Fungiome 変動から構成されるユニークな腸内環境であり、リウマチ、膠原病、IBD 患者とは異なる腸内環境であった。さらに、HIV 関連の細菌や真菌と炎症性サイトカインとの明瞭な関係は HIV 感染者の腸内環境は潜在的な慢性炎症を惹起している可能性を示唆する。最後に、HIV 感染症と大腸がんのリスクにおいて複数の腸内細菌が媒介することがわかり、腸内細菌叢が NADC リスクにおいて重要な生体情報であることが強調された。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

Ohsugi M, Miki K, Osawa T, Ueki K, Oka S, Mizokami M, Kartal E, Schmidt TSB, Molina-Montes E, Estudillo L, Malats N, Trebicka J, Kersting S, Langheinrich M, Bork P, Uemura N, Itoi T, Kawai T. Metagenomic Identification of Microbial Signatures Predicting Pancreatic Cancer From a Multinational Study. *Gastroenterology*. 2022;163(1):222–238.

- 4) Nishijima S, Nagata N, Kiguchi Y, Kojima Y, Miyoshi-Akiyama T, Kimura M, Ohsugi M, Ueki K, Oka S, Mizokami M, Itoi T, Kawai T, Uemura N, Hattori M. Extensive gut virome variation and its associations with host and environmental factors in a population-level cohort. *Nature Communication*. 2022;13(1):5252.

研究開発分担者

小島康志

1) Kimura-Seto K, Kojima Y, Komori S, Hisada Y, Otake Y, Yanai Y, Saito A, Akazawa N, Tanaka Y, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J, Yamamoto N, Yamada K. Main causes of death in advanced biliary tract cancer. *Cancer Med*. 2023;12(9):10889–10898.

2) Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, Aoki R, Ishikane M, Iwamoto N, Sugiyama M, Suda W, Nakanishi Y, Terada-Hirashima J, Kimura M, Nishijima T, Inooka H, Miyoshi-Akiyama T, Kojima Y, Shimokawa C, Hisaeda H, Zhang F, Yeoh YK, Ng SC, Uemura N, Itoi T, Mizokami M, Kawai T, Sugiyama H, Ohmagari N, Ohno H. Human Gut Microbiota and Its Metabolites Impact Immune Responses in COVID-19 and Its Complications. *Gastroenterology*. 2023;164(2):272–288.

3) Nagata N, Nishijima S, Miyoshi-Akiyama T, Kojima Y, Kimura M, Aoki R, Ohsugi M, Ueki K, Miki K, Iwata E, Hayakawa K, Ohmagari N, Oka S, Mizokami M, Itoi T, Kawai T, Uemura N, Hattori M. Population-level Metagenomics Uncovers Distinct Effects of Multiple Medications on the Human Gut Microbiome. *Gastroenterology*. 2022;163(4):1038–1052.

4) Nagata N, Nishijima S, Kojima Y, Hisada Y, Imbe K, Miyoshi-Akiyama T, Suda W, Kimura M, Aoki R, Sekine K, Ohsugi M, Miki K, Osawa T, Ueki K, Oka S, Mizokami M, Kartal E, Schmidt TSB, Molina-Montes E, Estudillo L, Malats N, Trebicka J, Kersting S, Langheinrich M, Bork P, Uemura N, Itoi T, Kawai T. Metagenomic Identification of Microbial Signatures Predicting Pancreatic Cancer From a Multinational Study. *Gastroenterology*. 2022;163(1):222–238.

5) Nishijima S, Nagata N, Kiguchi Y, Kojima Y, Miyoshi-Akiyama T, Kimura M, Ohsugi M, Ueki K, Oka S, Mizokami M, Itoi T, Kawai T, Uemura N, Hattori M. Extensive gut virome variation and its associations with host and environmental factors in a population-level cohort. *Nat Commun*. 2022;13(1):5252.

令和6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：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

課題管理番号：22fk0410052h0001

研究開発代表者：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）

研究開発分担者：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 ハイリスク感染症研究マネジメント学分野 教授）、門出和精（熊本大学院生命科学部 微生物学 助教）

1. 研究目的

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ならない現状にある。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、充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 (Nat Med 2020)。active reservoir は個体レベルの感染状況で抗ウイルス免疫や抗ウイルス薬が到達しにくい解剖学的部位において、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 (Nat 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、前者の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ものである。

2. 研究方法

①潜伏感染細胞形成メカニズム解明 (担当: 佐藤・岩見・門出)

1) HIV-Tocky システムによる HIV プロウイルスの活性化潜伏化メカニズム解析

HIV-timer ウィルスを Jurkat T 細胞および THP1 細胞、Primary T 細胞への感染を行う。研究協力者：前田賢次博士との予備的検討で、Jurkat と NL4-3 の組み合わせでウイルス持続感染が成立することが確認済みである (Cell Report Methods 2021)。Jurkat 細胞、THP-1 細胞での一過性感染および完全長プロウイルス保有する潜伏感染クローンを樹立する。プライマリー T 細胞への感染を行う。

2) FACS によるタイマー蛍光タンパク測定系確立およびデータ取得

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)。その技術を本研究に応用して、ウイルス遺伝子発現の時間動態を1細胞レベルで解明する。

3) 10x Chromium システムによるシングルセルマルチオームデータ取得

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ウイルス発現消失直後細胞の4つに分類する事が出来る。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1万個の細胞を分取し、10x Chromiumシステムによるシングルセルマルチオームデータ取得を行う。

4) scRNA-seq データを活用した感染細胞の擬似的時間動態解析、RNA velocity 解析

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)、および RNA velocity 解析を行う。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。

5) 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。

②慢性持続潜伏期における潜伏感染維持メカニズム解明 (主に nonT 細胞感染細胞) (担当：武内・佐藤)

1) 単球系細胞感染潜伏感染クローンの樹立

先行研究で単球系細胞 THP-1 の HIV 潜伏感染クローンを樹立しており、本研究で利用する。

2) 潜伏感染維持に関わる宿主細胞因子の網羅的探索

上記HIV潜伏感染クローンに shRNA ライブラリーを導入し、ゲノムワイドスクリーニングを行う。

3) スクリーニング結果の検証および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

4) 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

③in vitro 潜伏感染モデル細胞で得られた知見の患者検体における解析 (担当：土屋・佐藤)

1) 治療前後の患者 PBMC ストックから、本研究に有用な検体を抽出するための基礎データ取得する(感染細胞の割合をデジタル PCR で測定、質的評価としてシングルゲノム PCR を施行)。

2) 動物感染モデルとしてヒト化マウスおよび SIV 感染カニクイザルの解析を行い、In vitro の結果との比較解析を実施する。

(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を遵守して研究を行う。

3. 研究結果

Jurkat T 細胞、THP-1 細胞に HIV-timer ウィルスを感染させて、マルチカラーフローサイトメトリー解析を行った。シングルラウンド感染系において、70–80%の細胞が感染していたが、ウィルス遺伝子発現が活性化して、タイマー蛍光タンパク陽性となる細胞は約 10%であった。つまり、大部分の感染細胞が感染直後は潜伏化している状態であった。予想していたとおり、ウィルス遺伝子発現が高い細胞は、生き残る確率が低く、潜伏化してすぐの細胞（タイマー蛍光タンパク赤色）の割合は極めて低かった。

タイマー蛍光タンパクを活用して、感染細胞を以下の 4 つのグループに分別した。1) ウィルス遺伝子発現直後細胞、2) 持続発現細胞、3) 潜伏化直後細胞、4) 感染後最初から潜伏化した細胞。本実験で用いた細胞は T 細胞株 Jurkat であるため、感染細胞の運命決定を規定する因子としては、ウィルスの組み込み部位の影響が大きいと考えられたため、その点解析を行った。各グループの細胞を数千個から数万個分取して、本研究班で既に確立しているウイルス組み込み部位解析を施行した (Sci Rep 2017, Sci Rep 2019, Cell Rep Method 2021, Star Protocol 2023)。潜伏化直後細胞はプロウイルスがクロマチンが閉じた領域 (ヘテロクロマチン) に組み込まれている頻度が高かった。このことは、感染して一度発現した細胞も、組み込み部位の状況次第で、潜伏化するという想定された理論を実証するデータとなった。より興味深い結果としては、感染後最初から潜伏化した細胞の組み込み部位の特徴であった。潜伏化直後細胞と同様にヘテロクロマチンへの組み込みが予想されたが、そのような傾向は得られなかった。潜伏感染を標的とする薬剤開発のツールとして、HIV-timer 感染クローン樹立を行った。シングルラウンド感染細胞 (Jurkat, THP-1 細胞) を限界希釈することで、感染細胞のクローニングを行った。感染細胞をスクリーニングして、完全長のプロウイルスを 1 コピーだけ含む感染クローンを複数個樹立した。本研究班で過去に確立したウイルス DNA-capture 法で (Sci Rep 2019)、各クローンのプロウイルスの全長配列、組み込み部位情報を取得した。様々な組み込み部位を持つクローンを樹立した。薬剤スクリーニングの有用性についても検討して、従来の GFP タンパクを導入された潜伏感染細胞に比して、有用性が示された。本結果についてまとめた論文がピアレビュー科学雑誌に掲載された (Commun Biol 2024)。

更にプリマリー CD 4 陽性 T 細胞への感染実験を行ったところ、Jurkat 細胞と同様に、ウィルス遺伝子発現の挙動を、可視化することに成功した。1) ウィルス遺伝子発現直後細胞、2) 持続発現細胞、3) 潜伏化直後細胞、4)

感染後最初から潜伏化した細胞、それぞれの群から細胞をソーティングしてきて、シングルセルマルチオーム解析を実施した。それぞれの分画の細胞の数千個から数万個分のシングルセルマルチオームデータが取得されてきた。細胞クラスターリング解析を行ったところ、一度発現して潜伏化直後細胞には、複数のクラスターに分かれることが判明した。RNA velocity 解析を行ったところ、ウイルス遺伝子を発現して、細胞死に向かう細胞軌道が見えてきており、遺伝子発現パターンもそれに矛盾しないものであった。さらに詳細な解析を実施し、HIV 潜伏化に関与する宿主転写因子を特定した。その因子をノックダウンすると HIV の潜伏化が減弱したことから、その因子はウイルス潜伏化を促進する因子である事が示唆された。

4. 考察

①細胞株における HIV-1 タイマーの発現解析から、ウイルス発現が陽性になる細胞の大部分は細胞死を引き起こして消失する傾向を認めた。HIV が宿主細胞に与える細胞死を誘導するという特性によると考えられる。そのような中で、生き残って潜伏感染細胞になるものにはどのような特徴があるのか？興味深い。HIV-Tocky システムを用いることで、感染直後から潜伏する群と、一度発現後に潜伏する群を区別することが可能となった。その感染細胞のウイルス組み込み部位解析から、2つの潜伏感染細胞の性質の違いが明らかとなり論文として公表した (Commun Biol 2024)。

②プライマリーヒト T 細胞の検討では、タイマー蛍光タンパク赤色陽性細胞が出現し、一過性にウイルスを発現した細胞が発現を失った潜伏化プロセスにある感染細胞を特定することが出来た。本 HIV-タイマーシステム無しでは、特定出来ない分画を可視化することに成功し、シングルセルマルチオーム解析を実施し、潜伏化に関わる新規宿主転写因子を特定した。その転写因子が、なぜ潜伏感染を促進するのかを明らかにする必要がある。

④ヒト臨床検体解析において、ウイルスリザーバ細胞を多く含む可能性の高いマテリアルの準備が順調に進んでいる。HIV-timer ウィルスや SIV-barcode ウィルスの in vivo 実験の結果を得て、In vitro の解析から見えてきた分子メカニズムなどの検証が今後必要である。

5. 自己評価

1) 達成度について

- ・潜伏感染成立動態およびメカニズム解析

HIV-timer システムは、細胞株 (T 細胞系 Jurkat, 单球

系 THP-1 細胞) とプライマリーハーフ細胞ともに樹立が完了し、メカニズム解析も実施中であり概ね計画の研究が達成されている。

・潜伏感染細胞維持メカニズム

候補分子が複数特定済みであり、MAPKK については作用機序解明研究も進展が見られ、概ね計画が達成されている。

・In vivo 解析に関して

感染者、感染個体のサンプルを用いた感染細胞の解析が進みそれぞれにおける潜伏感染細胞の存在を確認した。動物感染モデルではセットアップに時間を要したもの実施の目次がついたので、今年度中のデータ取得が可能な見込みで、概ね計画の研究が達成されている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

タイマー蛍光タンパクウイルスを用いた潜伏動態解析システムはこれまで前例が無く、世界的みても初めて感染直後から潜伏する群と、一度発現後に潜伏する群を区別することが可能となったことで、メカニズム解明などへの道が広がり、実際に新たな潜伏化に関わる候補分子が特定され、これまで未報告の分子メカニズム解明が期待される。潜伏維持メカニズム研究から見出した MAPKK はその分子を阻害することで、従来の薬剤よりもウイルスに選択性高く作用することが判明し、今後の薬剤シーズとして期待される。

3) 今後の展望について

In vitro での知見を in vivo に発展させて、実際の感染者の潜伏感染機序解明へつなげる事が重要と考える。In vivo 動物感染モデルとこれまでの in vitro の知見の比較解析を進める。

・潜伏維持メカニズム研究から見出した MAPKK に関して、知財化を進めて行きながら、低分子化合物に関する検討を進める。

6. 結論

HIV 治癒に向け山積している未解決課題を解決するために計画した研究が概ね順調に進んでいる。今後の更なる発展が期待される。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

潜伏化維持因子として特定した分子、その阻害剤の特許出願を準備中。

研究開発代表者**佐藤賢文**

- 1) White E, Papagno L, Samri A, Sugata K, Hejblum B, Henry AR, Rogan DC, Darko S, Recordon-Pinson P, Dudoit Y, Llewellyn-Lacey S, Chakrabarti LA, Buseyne F, Migueles SA, Price DA, Andreola MA, Satou Y, Thiebaut R, Katlama C, Autran B, Douek DC, Appay V. Clonal succession after prolonged antiretroviral therapy rejuvenates CD8+ T cell responses against HIV-1. *Nat Immunol.* In press
- 2) Reda O., Monde K., Sugata K., Rahman A., Sakhor W., Rajib SA., Sithi SN., Tan BJY., Niimura K., Motozono C., Maeda K., Ono M., Takeuchi H. and Satou Y. HIV-Tocky system to visualize proviral expression dynamics. *Communications Biology* 7(1): 344. 2024. DOI: 10.1038/s42003-024-06025-8.
- 3) Konno Y, Uriu K, Chikata T, Takada T, Kurita JI, Ueda MT, Islam S, Yang Tan BJ, Ito J, Aso H, Kumata R, Williamson C, Iwami S, Takiguchi M, Nishimura Y, Morita E, Satou Y, Nakagawa S, Koyanagi Y, Sato K. Two-step evolution of HIV-1 budding system leading to pandemic in the human population. *Cell Rep.* 2024 Feb 27;43(2):113697. doi: 10.1016/j.celrep.2024.113697.
- 4) Matsuda K, Tan BJY, Tsuchiya K, Rajib SA, Satou Y, Maeda K. Assessing the effects of antiretroviral therapy-latency-reversing agent combination therapy on eradicating replication-competent HIV provirus in a Jurkat cell culture model. *STAR Protocol* 2023 Dec 15;4(4):102547. doi: 10.1016/j.xpro.2023.102547.

研究開発分担者**武内寛明**

- 1) Taga K., Takeuchi H. Novel role of host protein SLC25A42 in the HIV-1 reactivation of latent HIV-1 provirus. *Microbiology and Immunology* 68(3): 90–99. 2024. DOI: 10.1111/1348-0421.13114.

岩見真吾

- 1) W. S. Hart, H. Park, Y. D. Jeong, K. S. Kim, R. Yoshimura, R. N. Thompson † and S. Iwami †, Analysis of the risk and pre-emptive control of viral outbreaks accounting for within-host dynamics: SARS-CoV-2 as a case study. *PNAS*. 2023, 120(41), e2305451120, doi:10.1073/pnas.2305451120. († Equal contribution)
- 2) J Sunagawa †, H Park †, KS Kim †, R Komorizono, S Choi, LR Torres, J Woo, YD Jeong, WS Hart, RN Thompson, K Aihara, S Iwami# and R Yamaguchi#. Isolation may select for earlier and higher peak viral load but shorter duration in SARS-CoV-2 evolution. *Nature Communications*. 2023, 14, 7395, doi:10.1038/s41467-023-43043-2.
- 3) T. Nishiyama †, Y. Miyamatsu †, H. Park †, N. Nakamura, R. Yokokawa Shibata, S. Iwami# and Y. Nagasaki#. Modeling COVID-19 vaccine booster-elicited antibody response and impact of infection history. *Vaccine*. 2023, 41, 7655–7662, doi:10.1016/j.vaccine.2023.11.040. (†, # Equal contribution).

門出和精

- 1) A heterocyclic compound inhibits viral release by inducing cell surface BST2/Tetherin/CD317/HM1.24. Nyame P, Togami A, Yoshida T, Masunaga T, Begum MM, Terasawa H, Monde N, Tahara Y, Tanaka R, Tanaka Y, Appiah-Kubi J, Amesimeku WO, Hossain MJ, Otsuka M, Yoshimura K, Ikeda T, Sawa T, Satou Y, Fujita M, Maeda Y, Tateishi H, Monde K. *J Biol Chem* in press doi: 10.1016/j.jbc.2024.107701.

令和6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：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

課題管理番号：24fk0410053h0003

研究開発代表者：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）

研究開発分担者：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. 研究目的

HIV 感染症において、獲得免疫／自然免疫それぞれの役割を理解することは、HIV-1 感染症根治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 T 細胞誘導型治療ワクチンの開発では、高い免疫原性かつ強力な HIV-1 増殖抑制能を持つ T 細胞を誘導するために、それに認識されるエピトープである「Protective epitope」を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、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、検討を重ねてきた。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を確立することができた (Chikata T, et al., J Virol, 2019 & 2022)。しかしながら、多く日本人感染者で 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、未だ解析されていない HLA 型に拘束される Protective epitope を同定していく必要がある。

一方で 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未だ乏しいものの、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 Ile80 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、引き続き单一 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本研究開発の目的とする。

2. 研究方法

1) LC-MS/MS による HLA 結合ペプチドの解析

我々の以前の研究 (Naruto T, et al., J Virol, 2012) で感染者の良い病態（低ウイルス量、高 CD4 値）と相関関係が強く、Protective HLA allele として報告した HLA-B*52:01 を解析した。HLA-B*52:01 遺伝子を導入した 721.221 細胞に HIV-1 実験株を感染させたのち、抗 HLA 抗体 W6/32 によって免疫沈降し、続いて溶出したペプチドを LC-MS/MS にてアミノ酸配列を決定した。LC-MS/MS の解析は、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った。

2) HLA 結合ペプチドによる特異的 CD8+T 細胞の誘導

これまでの我々の研究では、HLA 結合ペプチドを用いて ELISpot Assay を実施してきたが、特異的 T 細胞を持つ感染者の頻度をより感度良く解析するために、HLA 結合ペプチドを用いて PBMC を培養する方法を採用した。そこで本研究開発では、LC-MS/MS によって明らかになった 8-11mer の HLA 結合ペプチドを合成し、それらによって HLA-B*52:01 を持つ日本人 HIV-1 感染者から分離した PBMC を刺激することで、HLA 結合ペプチド特異的 T 細胞の誘導を試みた。ペプチドによる刺激後 2 週間培養し、続いて、ペプチドをパルスした HLA-B*52:01 発現 721.221-CD4 陽性細胞に対する特異的 T 細胞の認識能を、IFN- γ 産生を指標として ICS assay により解析した。

3) エピトープ特異的 T 細胞による感染細胞の認識

LC-MS/MS により検出された結合ペプチドが実際に感染

細胞表面に提示されていることが確認し、さらに誘導された特異的 T 細胞の感染細胞への認識能力を明らかにするために感染実験をおこなった。721.221-CD4 陽性細胞に HIV-1 NL4-3 を感染させ、エピトープ特異的 T 細胞が認識できるかどうかを ICS assay により解析した。

(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。

3. 研究結果

1) LC-MS/MS による HLA-B*52:01 結合ペプチドの解析

本研究開発ではまず日本人 HIV-1 感染者において病態進行遅延との相関関係が非常に強く、Protective HLA allele として報告されている HLA-B*52:01 (Naruto T, et al., J. Virol., 2012) を対象として解析を行った。その結果、合計 7,402 個のペプチドが同定された。また、ペプチド結合モチーフを解析した結果、既報のものと同様であり、2 番目がグルタミン (Q) である特徴を示していた。続いて HIV-1 由来のペプチドを同定したところ、Gag、Pol、Vif、Tat、Vpu、Rev、Env の HIV-1 遺伝子上に 15 種類の HLA 結合ペプチドが同定された。それらの中には過去に我々が HLA-B*52:01 拘束性 Protective epitope として報告した Gag MI8、Gag RI8、またエピトープとして報告した Pol WI8、Pol LI8 が含まれていた。一方で、エピトープである Pol TI8 や Protective epitope である Pol SI8 および Pol WV8 は、本解析では検出されなかった。

2) HLA-B*52:01 結合ペプチド特異的 T 細胞の解析

続いて既報の HLA-B*52:01 拘束性エピトープを除いた 10 種類の NL4-3 由来ペプチドを合成し、HLA-B*52:01 を持つ日本人 HIV-1 感染者から分離した PBMC を刺激することで、HLA 結合ペプチド特異的 T 細胞の誘導を試みた。培養 2 週間後に実施したスクリーニング (IFN- γ ICS Assay) の結果、Gag GI8、Env QV9、Pol VI9、Vpu RI9、Rev RV9 に特異的な T 細胞が検出された (IFN- γ cells > 1% in CD8+ T 細胞)。また、IFN- γ 陽性細胞が 1% には及ばなかったものの、Gag KI8 特異的 T 細胞も検出され、6 種類 (同定された HLA 結合ペプチド中 60%) の新規 HLA-B*52:01 拘束性エピトープが同定された。特に Env QV9 は 6/18 人 (30%) の高頻度で検出され、Immunodominant な HLA-B*52:01 拘束性エピトープで

あった。Pol WI8 は既報エピトープであり、以前の T 細胞反応の解析 (ELISpot) では 6% 程度の検出率であった (Murakoshi H, et al., J. Virol., 2016)。しかし、本コホートにおける頻度は 12/18 人 (67%) であり、Immunodominant であると考えられた。以上により既報エピトープ (Gag MI8、Gag RI8、Pol LI8、Pol WI8) を含めると、14 種類中 10 種類 (>70%) の HLA-B*52:01 拘束性エピトープが LC-MS/MS より検出された結果となつた。

3) エピトープ特異的 T 細胞による感染細胞の認識

続いて上記までの実験によって誘導することのできた 6 種類の新規 HLA-B*52:01 拘束性エピトープ特異的 T 細胞が、実際に HIV-1 感染細胞を認識できるかどうかを確認した。その結果、それぞれの特異的 T 細胞は NL4-3 感染 HLA-B*52:01 発現 721.221 細胞を認識した (Vpu RI9 を除く)。この結果により、実際に各々のエピトープペプチドが感染細胞表面に提示されていることが確認された。

4) HLA-C*12:02 拘束性 Gag MI8 特異的 T 細胞の解析

本研究では抗原提示細として HLA-B*52:01 発現 721.221-CD4 陽性細胞を用いた ICS assay により、T 細胞反応を検出しているため、拘束 HLA が限定される。既報 HLA-B*52:01 拘束性エピトープである Gag MI8 は以前の研究にて Protective epitope として報告されており、その反応者 (HLA-B*52:01+) の頻度も 44% と高頻度であった (Murakoshi H, et al., J. Virol., 2015)。一方で本研究では 6/18 人 (33%) の HLA-B*52:01 保有者で反応が検出されており、若干低頻度の結果であった。さらに 6 人とは別の 3 人で、HLA-B*52:01 発現 721.221-CD4 陽性細胞を加えないサンプル (樹立した特異的 T 細胞に対してペプチド処理のみ) にて、CD8+IFN- γ + が観測された。この結果により、異なる拘束 HLA 分子が Gag MI8 を提示している可能性が示唆された。それら検体において Gag MI8 の拘束 HLA 分子を調べたところ、HLA-C*12:02 によって提示されていることが明らかになった。続いて Gag MI8 を内包する異なる長さのペプチドを処理したところ、Gag MI8 のみで T 細胞反応が認められた。さらにそれらの Gag MI8 特異的 T 細胞は NL4-3 感染 HLA-B*52:01 発現 721.221 細胞は認識せずに、NL4-3 感染 HLA-C*12:02 発現 721.221 細胞のみを認識した。この結果により、Gag MI8 は HLA-B*52:01 のみならず、HLA-C*12:02 によても HIV-1 感染細胞上に提示され、感染者の体内で特異的 T 細胞が誘導されていることが明らかになった。

4. 考察

先行研究により確立された方法を用いて、これまでに

HLA-B*52:01 および C*03:04 によって感染細胞表面上に提示され、HIV-1 エピトープや KIR エピトープの候補となるペプチドを多数同定することができた。我々はこれまでに、日本人 HIV-1 感染者にとって非常に重要であると考えられ、感染者の良い病態と相關関係が強く、Protective HLA allele として報告されてきた HLA-B*52:01 について詳細に解析した。まず LC-MS/MS によって 4 種の既報のエピトープが同定されたことにより、我々のイムノペプチドミクス解析方法が以前の HLA-C の解析 (HLA-C*12; Chikata T, et al., J. Virol., 2019, HLA-C*14; Chikata T, et al., J. Virol., 2022) と同様に、HLA-B についても有効であることが示された。一方で Pol TI8, Pol SI8 および Pol WV8 は検出されず、今後検討が必要であると考えられる。しかしながら、既報エピトープを含めると 70%以上の HLA 結合ペプチドが T 細胞エピトープであったことから、非常に効率よくエピトープを同定することのできる方法であると考えられる。特に HLA-B は HLA-C に比べ生体内における発現量が高く、感染細胞表面上に提示されることで、より多くの特異的 T 細胞が誘導されていることが示唆された。特に HLA-B*52:01 は Protective であり、ワクチン開発の重要なターゲットの一つである。よく研究されている Gag, Pol, Nef 以外の領域でも新規エピトープが同定されたことで、今後詳細な解析により、それらがワクチン抗原の候補になるものが見つかる可能性が示唆された。

一方、本研究では非常に興味深い発見があった。これまで HLA-B*52:01 拘束性 Protective epitope として同定されていた Gag MI8 が、HLA-B*52:01 と強力にハプロタイプを形成する HLA-C*12:02 によっても拘束され、特異的 T 細胞を誘導していることが明らかになった。HLA-B*52:01-C*12:02 ハプロタイプは日本人コホート内で最も頻度の高いハプロタイプであり、ほとんどの HLA-B*52:01 を保有者は同時に HLA-C*12:02 を持っている。HLA-C*12:02 も日本人 HIV-1 感染者では Protective HLA として報告されており、我々は以前 Pol IY11 および Nef MY9 特異的 T 細胞が HLA-B*52:01 エピトープと協働して感染者の病態のコントロールに働いていることを明らかにしている。また HLA-B*52:01 拘束性 T 細胞により Pol TI8 エピトープ領域内に RT135V 変異の選択・蓄積がされた人では、HLA-C*12:02 拘束性エピトープである TN9-8V が新規に作り出されることを明らかにしており、HLA-B*52:01 と HLA-C*12:02 は密接な関わりがあることが示唆されている。Gag MI8 (MQMLKETI) は 2 番目のアミノ酸がグルタミン; Q であり、HLA-B*52:01 の特徴的な HLA 結合ペプチドモチ

ーフに合致している。しかし以前我々が解析した HLA-C*12:02 の HLA 結合ペプチドモチーフでは、2 番目の位置にグルタミンを持つペプチドはほとんど観測されておらず、また 8-mer の長さのペプチドも少なかった。今後の詳細な HLA-B*52:01 と HLA-C*12:02 の比較解析により、HLA-ペプチド複合体形成の新たな知見が得られることが期待される。また以前の ELISpot Assay を用いた T 細胞反応の解析では、44%の HLA-B*52:01 陽性者が Gag MI8 に反応した。しかし本研究の結果により、このうち 30%程度は HLA-C*12:02 拘束性 T 細胞による T 細胞反応を示していた可能性がある。実際に本研究では HLA-B*52:01 と HLA-C*12:02、どちらかに拘束される T 細胞が認められた検体は 9/18 人 (50%) であり、以前の結果に近い値になる。HLA-B*52:01 と HLA-C*12:02 は同じ Gag MI8 を共有することで、特異的 T 細胞を高頻度に誘導し、HIV-1 感染症のコントロールに寄与していることが考えられる。以上により、Gag MI8 は T 細胞誘導型治療ワクチンの開発の重要なターゲットになることが期待される。また引き続き詳細な解析を行うことで、T 細胞の新たな抗原認識メカニズムの解明に寄与するものと考えられる。

5. 自己評価

1) 達成度について

これまでの研究成果により、解析対象とした HLA 型である HLA-B*52:01 および C*03:04 の 2 種において、LC-MS/MS によってその結合ペプチドが同定されている。本年度ではまず HLA-B*52:01 に焦点を絞り、新規エピトープの同定を進めており、ほぼ予定通りに進行していると考えられる。一方で解析対象の別の HLA 型については、今秋予定されている英国・オックスフォード大学への訪問時に、LC-MS/MS を用いた解析を行う予定である。さらに、並行してエピトープ評価系に用いる実験を進め、新しい Protective epitope 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。

一方で HLA-C 結合ペプチドについては、HLA-C*12:02 結合ペプチドを対象とし、KIR2DL2 を持つ検体より分取した NK 細胞を用いてペプチド認識能を解析したもの、これまで新規 KIR エピトープは見つかっていない。本研究開発における LC-MS/MS による解析によって、これまで HLA-C*03:04 に提示されるペプチドを 18 種類同定しており、また先行研究により既に得られている HLA-C*14 結合ペプチドが KIR エピトープ解析候補として考えられる。しかしながら、既報の KIR エピトープは、T 細胞エピトープと比較するとその数が非常に少なく、実際に特定

の KIR に認識されるエピトープは少ないことが示唆される。したがって、これまで解析を行った KIR2DL2 以外の KIR についても解析を進めることや、KIR を介した認識を CD69 の発現によって判定することのできるレポータ細胞を用いる系を構築することを計画しており、今後新たな KIR エピトープを同定していく予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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 NK 細胞においては研究自体が乏しく、さらに報告されている 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) 今後の展望について

別紙

研究発表

研究開発代表者

近田 貴敬

- 1) Kuse N, Gatanaga H, Zhang Y, **Chikata T**, Oka S, Takiguchi M. Epitope-dependent effect of long-term cART on maintenance and recovery of HIV-1-specific CD8+ T cells. *Journal of Virology* 97: e0102423, 2023
- 2) **Chikata T**, Gatanaga H, Nguyen HT, Mizushima D, Zhang Y, Kuse N, Oka S, Takiguchi M. HIV-1 protective epitope-specific CD8+ T cells in HIV-1-exposed seronegative individuals. *iScience* 26: 108089, 2023

研究開発分担者

久世 望

- 1) **Kuse N**, Gatanaga H, Zhang Y, Chikata T, Oka S, Takiguchi M. Epitope-dependent effect of long-term cART on maintenance and recovery of HIV-1-specific CD8+ T cells. *Journal of Virology* 97: e0102423, 2023
- 2) Chikata T, Gatanaga H, Nguyen HT, Mizushima D, Zhang Y, **Kuse N**, Oka S, Takiguchi M. HIV-1 protective epitope-specific CD8+ T cells in HIV-1-exposed seronegative individuals. *iScience* 26: 108089, 2023

新規の T 細胞の Protective epitope と NK 細胞の KIR エピトープが同定されることで、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の開発に寄与することができ、また、HIV-1 感染細胞を認識する T 細胞および NK 細胞に関する免疫学的な新たな知見を得ることができ、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考えられる。また、本研究の成果により、HIV 以外の感染症やガンのエピトープ同定にも応用することができると期待され、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、貢献すると考えられる。

6. 結論

日本人 HIV-1 感染者において病態進行遅延との相関関係が非常に強い HLA-B*52:01 の HLA 結合ペプチドを詳細に解析し、多数の新規エピトープを同定することができた。またエピトープの一つが HLA-B*52:01-C*12:02 ハプロタイプ両者に提示されるという興味深い発見があった。今後の解析により、新たな T 細胞もしくは KIR エピトープが同定され、新たな免疫学的知見が得られることが期待される。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

令和6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：中和抗体による HIV 感染症の治癒を目指した研究開発

課題管理番号：24fk0410054h0003

研究開発代表者：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）

研究開発分担者：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・靈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. 研究目的

HIV 感染症の「治癒」を目指した治療法の目標として、抗ウイルス療法（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」誘導を目指して、中和抗体（1C10）と CD4 mimic（CD4mc）小分子（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ニング抗体 1C10 を分離し、CURED 社や免疫生物研究所との共同研究により、非ヒト靈長類（NHP、カニクイザル）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製した（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検出されたが、中和抗体が有効な細胞性免疫を誘導するメカニズムは明らかではない。本研究では、これまでの研究で得られた HIV 寛解の個体を用いて、ウイルス抑制機序を明らかにすると共に、臨床応用を見据えた最適な治療法の検討を行う。1C10SW は開発コストの高騰から、原薬製造企業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 で得られた成果について 1C10mu への橋渡し研究を並行して行うとともに、本研究では、「HIV 寛解」誘導機序の解明を行う。

これまでの研究により、臨床応用可能な CD4mc である YIR-821 を見出し、中和抗体の効果を飛躍的に増強することを確認した。YIR-821 の PEG 化による長半減期化誘導体（TKB-002）の創製にも成功した（特許出願済）。本年度は、NHP モデルでの有効性評価を行うとともに、より多くのウイルスをカバーする新規 CD4mc の開発を継続する。低分子 CD4mc と中和抗体を適切なリンカーで共

有結合した抗体薬物複合体（ADC: Antibody-drug conjugate）を創製し、さらなる有効性の向上を検討する。様々なサブタイプウイルス（A1, C, D およびサブタイプ間組換え体）に感染した HIV 陽性者の血漿検体を取得し、交差中和活性及び CD4mc による中和増強効果を調べる。

2. 研究方法

1) NHP モデルを用いた POC 試験及び HIV-1 増殖抑制機序の解明；カニクイザルに SHIV を接種し、中和抗体 1C10SW およびフコースを除去した 1C10mu の薬効評価を実施した。9 頭のカニクイザルに強毒株 SHIV89.6P を直腸下にて接種を実施した。接種後 3、10、17 日目に高用量 1C10mu（4 頭；60 mg/kg）および低用量 1C10mu（5 頭；30 mg/kg）を投与した。投与後、ウイルス量や CD4+T 細胞数の測定を行い、1C10mu の薬効評価を検討し、1C10mu の血中濃度を測定した。また、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第二段階の POC 試験を開始した。

2) CD4mc の開発と NHP モデルを用いた POC 試験；PEG 化 CD4mc である TKB-002 の効率的合成ルートを確立し、POC 試験用に大量合成した。POC 試験は、以前行った KD-247+YYA021 と同様のプロトコールでパイロット試験を行い、有効性が観察可能なプロトコールに修正した。また、標的分子である gp120 の Phe43 cavity の構造が異なる subtype AE にも有効な CD4mc をデザインし合成した。さらに、YIR-821 と中和抗体（KD-247、916B2）を適切なリンカーで共有結合した ADC をデザインし合成した。様々なサブタイプ（A1, C, D およびサブタイプ間組換え体）に感染した HIV 陽性者の血漿検体（約 400 症例）をタンザニアとの共同研究で取得し、Env パネルを用いて中和活性をシードウイルス系で解析した。

（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。京都大学医生物学研究所の動物実験委員会にて、サルを用いた実験の妥当性の検討とサルの適切な飼育と使用の監視がなされている。組換え SHIV 感染実験について大臣確認されている。医薬健栄研においても、動物実験申請、バイオセーフティー、組換え DNA 申請の承認を受けている。HIV 感染者の検体を用いた研究は、タンザニアの共同研究機関および熊本大学の研究倫理委員会で承認を受けている。

3. 研究結果

本研究班では、1C10SW で得られた知見を 1C10mu でも獲得する目的で、NHP を用いた *in vivo* POC 橋渡し試験を行った。1C10SW で行ったプロトコールと同じ方法で、強毒性の SHIV89.6P をカニクイザルに直腸接種後 3 日目から、1 週おきに 3 回、1C10mu 抗体 (30 mg/kg または 60 mg/kg) を投与した。高用量 1C10mu を投与した 4 頭のサルは、2 頭でウイルスを完全に制御したが、#173 では部分的制御が得られ、#170 ではウイルスの制御が得られなかつた。一方、低用量 1C10mu を投与し 5 頭のサルは、4 頭でウイルスを完全に制御したことを確認した。残りの 1 頭は、誤嚥性肺炎を呈し死亡したが、1C10mu の副作用とは関連性はなかつた。1C10mu の血中濃度は、感染初期において全頭で検出したが、感染後 42 日目以降、血中濃度は測定感度以下であった。1C10SW に関して、第一段階の POC 試験で良好なデータが得られたことから、ART 治療中の症例を想定した第 2 段階の POC 試験を実施中である。

CD4mc (TKB002) に関しては、臨床分離株の *in vitro* でのデータの蓄積を通じて、臨床試験の対象としてどのような症例が適切かを検討すると共に、NHP モデルを用いた *in vivo* POC 試験にて有効性を確認し、臨床開発を推進した。サブタイプ B 臨床株を用いた *in vitro* 研究では、13/31 サンプル (42%) で、YIR-821 の侵入阻害効果が見られた。一方、中和増強効果は、血漿 IgG については、15/31 (48%), 4E9C で 16/31 (52%), 17b では 11/31 (35%) で観察された。これらのデータは、約 50% の症例での有効性を示唆する。また、CRF_01AE 株の Phe43 cavity との docking simulation を用いて、AE 株に有効な CD4mc をデザインしたが、高活性なものは得られなかつた。YIR-821 と中和抗体 (KD-247, 916B2) を架橋試薬 CCAP、tCAP を用い、種々の長さの PEG リンカーで共有結合し

た ADC をデザインした。CD4mc、抗体の単独、あるいは併用のものに比べ、いくつかの ADC は効果的な抗ウイルス活性が得られた（特許出願：特願 2024-088735）。CD4mc による中和増強効果の見られない SHIV についての解析で、可溶性 CD4 には増殖抑制効果や中和抗体の増強効果が見られた。生理的 CD4 発現レベルの細胞において、中和抵抗性と増殖能は相反した。また、非サブタイプ B 感染例への「HIV 寛解」導入療法開発に向けて、CRF_01AE 株の Env を持つ SHIV 構築に成功した。

TKB002 の効率的合成ルートの確立に成功し、スケールアップ合成が可能となった。大量合成した TKB-002 を用いて NHP モデルでの有効性評価を行った。SHIV-KS661 感染 NHP を用いたパイロットスタディでは以前行った KD-247+YYA021 のデータに比較して、有効性を示唆するデータが得られた。しかし、このプロトコールでは抗体と CD4mc は合計 3 回同時投与されるだけであり、半減期が約 100 分と短い TKB002 の効果は十分観察されない可能性がある。そのため、同時投与後の 3 日間 TKB002 の追加投与を行うプロトコールでの POC 試験を現在施行中である。230 名の未治療者および 167 名の治療失敗者をタンザニアでリクルートし、血漿検体を取得した。Env パネル (NIH Reagent Program) を用いて中和活性を評価したところ、10 種類以上の Env を中和したのは、3 植体のみであった。これらの検体の env 遺伝子配列を調べたところ、いずれもサブタイプ A1 であり、V1V2 領域に顕著な遺伝子多型性が認められた。これらの材料を用いて CD4mc の効果を検討中である。

4. 考察

NHP を用いた 1C10SW から 1C10mu への橋渡し研究において、低用量 1C10mu 群では全てのサルで強毒株 SHIV 感染に対して「HIV 寛解」が得られた。一方、高用量 1C10mu 群では半数のサルで「HIV 寛解」が得られ、#173 ではウイルスの部分的制御が得られたが、#170 ではウイルスの制御が得られなかつた。これらの結果は、高用量を必要とした 1C10SW の研究成果とは異なり、1C10mu の制御機構の解明は極めて興味深い。1C10mu と 1C10SW は結合活性と中和活性は同等だが、Fc 部分の糖鎖構造が異なり、1C10mu は高いアフィニティで FcγRIIIa に結合し、強力な ADCC 活性を示す。1C10SW の 60 mg/kg で見られた効果が 1C10mu では半量 (30 mg/kg) で観察されたのは ADCC 活性の差によるものと考えられる。即ち、*in vivo* では NK 細胞上の FcγRIIIa は、他の IgG によって占拠されているが、1C10mu は高いアフィニティで FcγRIIIa に結合し、1C10SW に比べは

るかに多くの NK 細胞を動員できた可能性がある。一方、1C10mu の高用量 (60 mg/kg) では、強力な ADCC 活性の為、感染初期にウイルス感染細胞が次々に破壊され、細胞性免疫の誘導に必要な抗原のクロスプレゼンテーションが不十分だった可能性がある。実際、高用量群の 4 頭中 3 頭では、抗体濃度が低下する 5~6 週になるまで、ウイルスの増殖は観察されていない。このため、#173 と #170 では細胞性免疫の誘導が不十分であった可能性がある。さらに、血中抗体濃度の推移から、効果の見られなかつた #170 では、2 回目の抗体輸注後 ADA (抗薬剤抗体) が出現した可能性も考えられる。1C10SW の実験と同様に、1C10mu 投与でウイルスが抑制された慢性期では、血中に 1C10mu が検出されないことから、「HIV 寛解」と言える長期のウイルス増殖抑制には、有効な細胞性免疫が関連していると推測された。1C10mu のウイルス制御機構を明らかにするため、T 細胞応答の解析を行っている。

TKB-002 の in vivo POC パイロット試験は、CD4mc である YYA-021 について以前行った方法に準じて行った。SHIV-KS661 感染 NHP モデルに対し中和抗体 (KD247) + TKB-002 を 3 回投与し、効果を示唆するデータが得られた。現在、TKB-002 の複数回投与の POC 試験を行っている。また、CRF01_AE 株を指向した CD4mc を合成したが、有意な活性が見られなかった。この結果は AE 株の Phe43 cavity 構造を再度解析し、新たなデザインの必要性を示唆する。YIR-821 と中和抗体 (KD-247, 916B2) の PEG リンカーで共有結合した ADC は、それぞれ単独あるいは併用のものに比べ、優れた効果が観察され、さらに有用な ADC の創製が可能と考えられる。

5. 自己評価

1) 達成度について

NHP モデルを用いた抗 HIV 中和抗体の研究で「HIV 寛解」誘導の可能性を示すことができた。またウイルス制御には、有効な細胞性免疫の誘導が主な役割を果たしていることを明らかにした。臨床試験に用いる 1C10mu を用いた NHP モデルでの解析により、強力な ADCC が in vivo でも観察可能と判明した。一方、TKB-002 の大量合成系が確立され SHIV 感染アカゲザル個体における CD4mc のウイルス抑制効果を評価する POC 試験を実施中である。達成度は 90% 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 に対する新規予防・治療法の臨床開発は重要であり、NHP モデルでの検証は不可欠である。中和抗体 1C10 による、安価で確実な「HIV 寛解」をもたらす新規治療

戦略を達成することが出来れば、我が国だけでなく世界の保険、医療、福祉の向上に役立つ成果が期待できる。CD4mc は、中和抵抗性のウイルスを中和感受性に変える。CD4mc の in vivo での効果の検証は、慢性進行症例を「HIV 寛解」例にする治療法開発につながる。さまざまなサブタイプウイルスに感染した検体を用いることで、世界的な視野で CD4mc の有効性を推定することが可能となる。

3) 今後の展望について

中和抗体 1C10 による「HIV 寛解」誘導の詳細なメカニズムを明らかにすると共に、最適な治療方法の検討を行う。具体的には抗 HIV 薬投薬下 NHP モデルを用いた 1C10SW や 1C10mu の POC 試験を継続する。SHIV-KS661 感染サルに対する KD247+TKB-002 の POC 試験を継続し、CD4mc の感染個体におけるウイルス抑制効果を評価する。「HIV 寛解」誘導戦略を拡大するために、新たな中和抗体や ADC の創製が期待される。

6. 結論

我々の中和抗体の研究は、「HIV 寛解」の誘導という予想以上の効果を NHP モデルで示すことができた。有効な細胞性免疫がどのようにして誘導されるのかの解明がカギを握る。一方、本研究の中和抗体 1C10 のカバーするウイルスは限られているという課題がある。広域中和抗体では得られていない「HIV 寛解」誘導をさらに拡大する新たな戦略が必要である。この観点から、がんの治療の領域で開発された ADC やバイオペシフィック抗体が有用である可能性を示すデータが得られた。一方、CD4mc の研究も in vivo POC のデータが期待される。CD4mc が有効な症例では、感染者の体内にある非中和抗体が自己のウイルスを中和し、コントローラになる可能性がある。ウイズコロナ時代において抗ウイルス薬の供給に不安のある途上国にとって、「HIV 寛解」は重要なテーマである。実際、世界の HIV-1 感染者の 7 割超はこうした途上国に居住しており、こうした地域で流行する多様なサブタイプに対する有効性の検証は重要である。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

出願番号：特願 2024-088735、

発明者：玉村啓和、辻耕平、小早川 拓也、三浦 裕太郎、松下修三、桑田岳夫

発明の名称：抗 H I V 抗体薬物複合体、

出願人：国立大学法人東京医科歯科大学 国立大学法人熊本大学

出願日：2024/5/31

研究発表

研究開発代表者

松下修三

- 1) Biswas S, Kuwata T, Yamauchi S, Okazaki K, Kaku Y, Hasan MZ, Morioka H, Matsushita S. Idiotopes of antibodies against HIV-1 CD4-induced epitope shared with those against microorganisms. *Immunology* 171(4): 534-548, 2024.
- 2) Matsumoto K, Kuwata T, Tolbert WD, Richard J, Ding S, Prévost J, Takahama S, Judicate GP, Ueno T, Nakata H, Kobayakawa T, Tsuji K, Tamamura H, Smith AB 3rd, Pazgier M, Finzi A, Matsushita S. Characterization of a Novel CD4 Mimetic Compound YIR-821 against HIV-1 Clinical Isolates. *J Virol.* 97(1): e0163822, 2023.

研究開発分担者

玉村啓和

- 1) Wang, R., Tsuji, K., Kobayakawa, T., Liu, Y., Yoshimura, K., Matsushita, S., Harada, S., and Tamamura, H. Hybrids of small CD4 mimics and gp41-related peptides as dual-target HIV entry inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 76: 117083(article number), 2022.
- 2) 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(article number), 2022.

三浦智行

- 1) Matsuura, K., Yamaura, M., Sakawaki, H., Himeno, A., Pisil, Y., Kobayakawa, T., Tsuji, K., Tamamura, H., Matsushita, S., and Miura T. Sensitivity to a CD4 mimic of a consensus clone of monkey-adapted CCR5-tropic SHIV-MK38C. *Virology* 578: 171-179, 2023.
- 2) Ishii, H., Terahara, K., Nomura, T., Okazaki, M., Yamamoto, H., Shu, T., Sakawaki, H., Miura, T., Watkins, D. I., and Matano, T. Env-independent protection of intrarectal SIV challenge by vaccine induction of Gag/Vif-specific CD8(+) T cells but not CD4(+) T cells. *Mol. Ther.* 30: 2048-2057, 2022.
- 3) Ode, H., Saito, A., Washizaki, A., Seki, Y., Yoshida, T., Harada, S., Ishii, H., Shioda, T., Yasutomi, Y., Matano, T., Miura, T., Akari, H., and Iwatani, Y. Development of Novel Macaque-Tropic HIV-1 Adapted to Cynomolgus Macaques. *J. Gen. Virol.*, 103: 001790, 2022.

保富康宏

- 1) Tomotaka Okamura, and Yasuhiro Yasutomi. Therapeutic efficacy of an adjuvant-containing live-attenuated AIDS vaccine in pathogenic SHIV-infected cynomolgus macaques. Davis, California, October 10-14, 2023.

上野貴将

- 1) Emmanuel Nkuwi, George P. Judicate, Toong Seng Tan, Godfrey Barabona, Mako Toyoda, Bruno Sunguya, Doreen Kamori, Takamasa Ueno. Relative Resistance of Patient-derived Envelope Sequences to SERINC5-mediated Restriction of HIV-1 Infectivity. *J Virol* 97(10) e00823-23 2023 DOI: 10.1128/jvi.00823-23

令和6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：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

課題管理番号：22582804

研究開発代表者：勝田 陽介（熊本大学大学院先端科学研究所 准教授）

研究開発分担者：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は、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は多機能型核酸医薬（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効果的に阻害する新しい概念を確立し、今までにない日本発の技術による HIV-1 の根本治療を可能とする新規核酸医薬技術の確立を目指す。さらに酵素反応と連動することなく治療効果を発揮できる Staple 核酸の特徴を活かした超長期安定型 Staple 核酸を設計し、少量の単回投与による Staple 核酸の長期的な薬効評価を行う。

2. 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おいて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。

<人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針

≥

健常人 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。

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 分子クローニング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）。

3. 研究方法

Staple 核酸を利用した抗ウイルス活性評価に関しては Staple 核酸発現ベクターを利用して、ウイルス感染細胞に導入し、ウイルス増殖抑制効果の評価を行った。まず、第一段階として、導入細胞内における Staple 核酸の発現量を確認するために、RT-qPCR にて定量的な評価を行った。最も導入効率が高かったベクターを利用して HIV-1 產生阻害活性の評価を行った。

次に Staple 核酸を利用した DNA 標的型転写阻害剤の開発を行った。既存の核酸医薬に分類されるものは主に mRNA を標的にする。その理由は、通常時において mRNA は一本鎖として存在するのに対し、DNA は二重螺旋構造を形成していることから体外から導入した核酸医薬が目的配列領域に結合できない点にある。確かに標的 DNA に対して強力に結合する人工核酸を利用すれば、元々形成していた二重螺旋構造を壊して、標的領域にインバートすることも可能であろう。しかし、アンチセンス核酸の構成要素に関して、人工核酸の要素を大きくすると薬効は大きく減弱することも知られている。二重螺旋構造の破壊と、核酸医薬の薬効維持はトレードオフの関係となる。

この課題に対して、我々が提案する Staple 核酸は薬効を発現するために生体内酵素との運動を必要としないことから上記の通り、全塩基を人工核酸化することが可能となる。そこでまず、1 本鎖 DNA を標的とした Staple 核酸を設計し、転写阻害活性評価を行った。次に、電荷的に中性である Peptide Nucleic Acid を利用して、2 本鎖 DNA に対する転写阻害効果を電気泳動および、RT-qPCR にて評

価を行った。

3. 研究結果

まず、第一段階として Staple 核酸を pLKO.1-puro (target : Integrase) を利用して発現させようと試みた。しかし、RT-PCR の結果から、同ベクターではほとんど Staple 核酸が発現していないことが明らかになった。そこで pBAasi puro (RT), pBAasi puro (RT mutant), pBAasi puro (integrase) , pBAasi puro (integrase mutant), pBAasi puro(vpr), pBAasi puro (vpr mutant) , pBAasi Neo (RT) , pBAasi Neo (RT mutant) , pBAasi Neo (integrase) , pBAasi Neo (integrase mutant) , pBAasi Neo (vpn) , pBAasi Neo (vpn mutant) , pBAasi puro vector (control) , pBAasi Neo vector (control) を作成し（括弧内の表記は Staple 核酸の標的の遺伝子）全ての Staple 核酸導入効率を RT-qPCR にて行った。その結果、pBAasi puro (Integrase) のみの Staple 核酸の発現を確認することができたことから、同ベクターを利用した評価を行った。その結果、約 50%程度の抗ウイルス活性を示すことに成功したもの、その値としてはウイルスの増殖を阻害するには不十分であると想定される。念の為作成した全てのベクターを使って抗ウイルス活性評価を行ったが、いずれのベクターにおいても顕著な効果を示すものを見出しきれどもできなかった。

次に本研究計画書に申請した通り、転写阻害を可能にする転写阻害型 Staple 核酸の設計に取り組んだ。そもそも核酸医薬は 1 本鎖 RNA を標的にするものばかりである。この理由としては、DNA を標的とした場合においては 2 本鎖状態を解離させて、導入核酸が標的配列に結合する必要がある。しかしあンチセンス鎖の安定性を考慮に入れるに、実質的には通常の天然核酸ではこの必要条件を満たすようなものを設計することは不可能であることがわかる。一方で、Staple 核酸は構成要素の全てを人工核酸化することが可能である。この特徴を鑑みると、電荷的に中性である Peptide Nucleic Acid を Staple 核酸の構成要素とすれば、DNA を標的とした核酸医薬の概念が確立する可能性がある。そこで第一段階として 1 本鎖 DNA を標的として、Staple 核酸を導入し、転写阻害活性の評価を行うこととした。具体的な検討事項としては、転写を阻害するためにはセンス鎖もしくはアンチセンス鎖のどちらを Staple 核酸の標的にすべきか検討を行った。その結果、センス鎖において G-quadruplex の形成を誘導しても一切転写阻害効果を発揮することができず、逆にアンチセンス鎖において G-quadruplex の形成を誘導すると顕著な転写阻害効果を確認することができたため、以後の検討に

おいては Staple 核酸をアンチセンス鎖に対応させることとした。

次に 2 本鎖 DNA を標的とした Staple 核酸の転写阻害効果を評価した。まず天然核酸で構成された Staple 核酸を利用して転写阻害効果を確認したところ、当初予想した通り転写阻害効果を得ることはできなかった。次に PNA で構成された Staple 核酸で転写阻害効果を評価したところ、はっきりとした転写阻害効果を確認することに成功した。また RT-qPCR にて転写阻害効率を評価したところ、同評価においても顕著な転写阻害効果を確認することに成功していることが明らかになった。

4. 考察

まず Staple 核酸の抗ウイルス活性が弱かった理由に関しての考察を記す。他検討において明らかになったこととして、①U6 プロモーターを利用した Staple 核酸の発現量は非常に少ない、②Staple 核酸の発現ベクターは細胞導入効率が著しく低い（理由は不明）、という 2 点である。実際に我々は他プロジェクトで購入した Maxcyte 社の ATx（細胞治療用に開発されたエレクトロポレーションで、細胞生存率が著しく高い）を利用して、細胞に導入したところ、トランسفエクション試薬を利用していている時と比較して 10 倍程度の Staple 核酸の効果を示すことに成功している。この事実を鑑みると、直接的に Staple 核酸を導入し評価を行うことで、大きな抗ウイルス活性を示すことが期待できると考えている。

転写阻害型 Staple 核酸に関しては現時点においては順調に進行していると考えている。一方で、PNA の取り扱いの困難さにも直面している。例えばその一例は溶解度である。天然核酸と同様に塩基配列を指定して合成を行うと、Buffer にはほぼ溶解せず医薬品として取り扱うことが不可能になる。そこで本検討においては数個のリシンを Staple 核酸の末端に導入し、溶解度を稼ぐ対処を行った。細胞導入効率を考えると、効果的なドラッグデリバリーの技術を導入する必要に迫られることが考えられる。一方で、上記エレクトロポレーションを利用することで直接的な転写阻害効果を評価できると考えている。

5. 自己評価

1) 達成度について

抗ウイルス活性の評価に関しては、当初の計画より修正が可能なレベルで遅れていると考えている。理由としては効果を発揮しなかった理由がわからなかつたことにより、try & error の回数が増えてしまったことに起因する。また、転写阻害型 Staple 核酸の設計は順調に進んでおり、本年度中に細胞内での転写阻害効果を確認することが可

能であると考えている。

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。しかし、実際に HIV-1 の根絶を目指すための重点的な治療地域はこのような途上国であることに疑いの余地はない。

今回我々が提供を目指す抗 HIV-1 Staple 核酸が究極的に確立すれば単回投与で一生の治療効果が期待できる。今までの検討においては通常の核酸医薬として使用する投与量の約 1/100 程度量で効果を発揮することを確認できていることから、治療薬としてのコスト削減も可能で、全世界の患者が服用できる治療薬を提供し、世界的な HIV の根絶も可能になる。この点において、国際的な意義が大きいことは明らかである。

また国内の医薬品開発状況を鑑みるとモダリティ創薬の根幹特許は海外の製薬会社の寡占状況になっている。このような状況では、たとえ日本国内でそれらの技術を利用して医薬品化の開発に成功したとしても、その利益の大半は海外に流出してしまうことにつながる。この問題は単に HIV-1 の医薬品開発にとどまるわけではなく、日本の医療制度維持という観点から考えても非常に不利な状況にある。今回我々が提案する Staple 核酸に関してはすでに特許の取得も完了しており、日・米・欧・中における権利を出願している。全世界で使用されることが見込まれる抗 HIV-1 薬を日本独自の技術で開発することには医薬品開発という技術開発に留まることのない大きな波及効果を持っているものと考えている。

3) 今後の展望について

抗 HIV-1 治療薬開発に成功することで、B 型肝炎といった再興感染症の治療薬から一般的な新興感染症治療薬にも応用することができるようと考えられる。現在では一定の共存関係が認められつつある COVID-19 などさえ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の開発には大きな意味があり、このプロジェクトが完遂することで新たな治療薬開発の提案が可能になるのではないかと考えている。

また考察にも書いた通り、本研究提案の遂行においては細胞に直接 Staple 核酸を導入することで直接的な Staple 核酸の機能評価が可能となる。そこで、本年度においては同エレクトロポレーションを共同研究社である池田研究室等に設置し、遅れを取り戻すペースで検討を進める予定

である。

6. 結論

現時点において、プロジェクトの進行はやや遅れ気味のもと、順調に進んでいるものが分かれている。一方で Maxcyte 社のエレクトロポレーションを新たに増設することでプロジェクトの進行の遅れをカバーするように検討を進めたいと考えている。

別紙

研究発表

研究開発代表者

勝田陽介

- 1) Staple 核酸を利用した RNAhacking による遺伝子発現制御
勝田陽介
第 96 回日本生化学会大会

研究開発分担者

池田輝政

2022 年度は特になし

原著論文による発表

欧文

特になし

今後は人材交流を含めて加速的に研究を展開することで前臨床試験に進むことが可能な抗 HIV-1 活性をもつ Staple 核酸の開発を進めていきたいと考えている。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

- 特願 2023-197099 転写を抑制する Staple 核酸、勝田陽介、井原敏博、北村裕介、大谷雅弥、渡邊友那

令和6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：iTesting チャネルによる HIV 検査体制の構築と確立のための研究

課題番号：22HBO101

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 穎一郎（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. 研究目的

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の結果告知を外部委託することができるようになった。コロナ禍で激減した保健所でのHIV検査は70208件と回復傾向にある（2023年エイズ動向委員会調べ）。2023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29.6%であり、全国平均（30.3%）と同等であった。しかしそれぞれと比較しても依然として AIDS 発症で診断される割合は高い。

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、今後公衆衛生学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。

2. 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。令和5年度および現在のところまで以下の内容を行った。

1)疫学グループ： 2023年および24年3月までに名古屋

医療センターと名古屋医療センターに薬剤耐性検査を依頼している東海地方の医療機関に来院した患者のpol領域(HXB2:2253-3260)の遺伝子配列を、「国内伝播クラスターの検索プログラム (SPHNCS)」でdTC同定を行い、動向が注目される dTCについて伝播ネットワーク形状等からの性状の詳細分析、時間系統樹の推定と臨床へのデータ還元を行った。

2)アウトリーチグループ：（アンケート解析）2022年6月から2023年12月にかけて名古屋市で実施されたiTesting 計6回において、受検者に対してWEB上での質問紙調査を実施した。質問紙調査は、受検者が検査結果確認サイトにアクセスし、結果閲覧のためのサイトのログインの後に、本質問紙調査の依頼画面が表示され、任意で回答に協力する仕組みとした。質問紙調査サイトについては、データ通信には、調査研究用のSSL (Secure Sockets Layer) を用いて暗号化して行った。

（多言語対応）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、各コミュニティでの啓発活動、やさしいにほんご版 iTesting ウェブサイトの作成を行った。

3)検査・診療グループ：

iTesting@clinic 運用に向けた事前調査を、総合大雄会病院（愛知県一宮市） 産婦人科、愛知医科大学病院（愛知県長久手市） 産婦人科、きそがわ不破クリニック（愛知県一宮市 婦人科クリニック）の3医療機関に、対面またはZOOMでの調査を行った。質問内容は下記の通り。

- 採血前の説明は、WEB媒体で十分か？
- 検査前に提供する説明文が他に必要と思うか？
- iTesting@clinic に関する質問に対応して希望者からの質問に対応して頂けるか？
- 性感染症ハイリスク症例が来院された時、iTesting@clinic に関する情報提供をして頂けるか？

- ・ 貴施設で「梅毒」の治療経験はあるか？
- ・ iTesting@clinic を貴施設で実施頂く際に、実施経費の支給を希望されるか？
- ・ 平日午前診以外に、土曜日午前診、平日夕診においても iTesting@clinic を受け付け可能か？

(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、名古屋市立大学の倫理審査を受審の上実施した。

3. 研究結果

<分子疫学調査：椎野> pol 領域の配列情報から判定できた 2023 年の新規感染者は、日本全体ではサブタイプ B の dTC 所属例が 66% に対して CRF01_AE の dTC 所属例は 6 % にとどまった。我が国においては dTC に属さない HIV 陽性者層（孤立例：singletons）が半数以上にのぼるが、東海地方におけるサブタイプ B の孤立例は 25% 程度を維持しており、比較的低かった。一方、dTC 所属例を見ると、東海地方では B-TC2, B-TC3, B-TC63, B-TC98 の検出が増えていた。B-TC3 は、近年に名古屋を中心に浜松を含んだバースト伝播が起きた可能性が高く、今後も報告が続く可能性がある。

<検査の実施：金子・今橋> iTesting@Nagoya は名古屋市と協力し、令和 5 年度は 6/25・9/3・12/10 の計 3 回を行い、合計 934 人の受検があった。3 回合計の各検査陽性率は HIV は 0.75%、TP 抗体は 11.0%、RPR は 3.7%、HBs 抗原は 0.32%、HCV 抗体は 0.21% であった。陽性未確認率は各回とも 0% であった。完全予約制の検査ではあるが、当日キャンセル率が 6/25・9/3・12/10 と 10%・13%・9.8% であった。

iTesting@Aichi&NMC は愛知県と協力し、2023 年 1 月～12 月で 722 件の検査を行った。各検査陽性率は HIV は 0.83%、RPR は 2.5%（4 月から測定）、TP 抗体は 5.1% であった。検査結果を確認していないのは 0 名であった。

<受検者アンケート解析：金子>

GBM（ゲイ・バイセクシャル男性）においては、過去の HIV 検査経験の有無にかかわらず、検査会を知った情報として GPS 付き出会い系アプリ広告が 58.9–60.4% と最も多く、名古屋市のウェブサイトが 15.8%–17.8% と続いた。Non GBM においては、名古屋市ウェブサイトが 46.8%–56.5% と最も多く、市営地下鉄広告が 17.6–25.6% が続いた。

<アウトリーチ活動：吉田>

多言語ウェブサイトと HIV 検査の重要性を説明した多言語スライドの作成では、昨年度の 4 言語に加えて、中国語とインドネシア語を追加して 6 言語に対応した。さらに、

啓発動画の作成では iTesting についての説明と H I V 感染とエイズ発症予防に関する啓発動画 2 本を作成、それを 6 言語の翻訳字幕をつけて公開した。また、iTesting@Nagoya のウェブページにつながる広報カードを愛知県内 50 か所の自治体や国際交流協会、県内の大学（50 校）、日本語学校（20 校）に配布し、啓発活動を展開することができた。

<クリニックでの検査体制構築：野口>

検査実施前の説明や説明については、3 施設ともに WEB に作成されている iTesting の説明文程度であれば可能であるとの意見を得た。希望者からの質問について、エイズ拠点病院でない総合大雄会病院、きそがわ不破クリニックは、医療センターでの一括対応を希望された。また、実施施設への経費の支給については、特に外来診療を主体としたレディースクリニックでは、初診料が得られないため採血量、検体管理料金を含めて 10000 円程度は必要との意見を得た。土曜日午前診、平日夕診での実施については、総合大雄会病院、愛知医科大学病院では、実施不可であったが、きそがわ不破クリニック検体回収ができれば可能とのことであった。

4. 考察

<分子疫学調査>

B-TC3 における名古屋と浜松で異なるサブクラスタにおけるバースト伝播が起きているという観察は、地域の予防策の策定を左右する背景情報であり、重要である。今後、当該医療機関に何らかの方法でこの情報を提供し、事後対策と伝播動向の応答について観察を続けたい。

<検査の実施>

本 iTesting を知ったきっかけは、GBM・non GBM 別に違いがみられ、GBM についてはアプリ広告を、non GBM は名古屋市独自の HIV 性感染症の検査関連情報サイトを挙げたものが最も多かった。両群において行政の HIV 性感染症の検査関連情報を集約したサイトの認知はあり、最も効果的な配分を考えていく必要がある。

<アウトリーチ活動>

多言語コミュニティへのアウトリーチに取り組む際、翻訳は最初の一歩すぎず、該当言語コミュニティに影響力を持つコミュニティの成員の協力を経ることにより、発信メッセージの信頼性が高まり、拡散効果が出るようである。

<クリニックでの検査体制>

今回の調査により、アンケート調査で被験者より要望のあった土曜日、平日 5 時以降の実施は、営業を行っていない総合病院では、困難と思われた。一方で、クリニックは、採血検体の遠心分離等の検体処理ができない、検体一時保管

が必要な提携検査センターと医療センターの契約が必要と考えられた。さらに、スタッフの安全管理面において針刺し事故が発生した場合に、匿名検査では針刺し事故発生時の対応ができないことに不安を感じるとの意見があり、iTesting@clinic の実施に向けて解決が必要な課題と考えられた。

5. 自己評価

1) 達成度について

ウイルス遺伝子解析による伝播状況の把握は、地域アウトブレイクや未検出例を多く含む可能性がある報告例を迅速に判別できるため、有用であり、今年度も、昨年同様の頻度で情報還元ができた。

iTesting@Nagoya の認知度は年々上昇している。iTesting だけで年間 1656 件の検査を提供できている。iTesting@Nagoya 計 6 回分の受検者アンケートが蓄積され、iTesting の利用経験別、GBM と non GBM 別の比較が可能となった。ウェブページの多言語化（日本語 + 6 言語 + やさしいにほんご）、多言語広報カードの配布、iTesting と HIV に関する 2 本の動画に 6 言語で翻訳字幕を付けて配信などを計画通り実施してはいるが、外国籍の受検者数増にはまだ至っていないため、予約方法の変更など新たな対策が必要となる。iTesting@Clinic 導入に際しての問題点について、3 施設ではあるが、具体的な点が明らかになった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

臨床で解析された感染者のウイルス遺伝子情報を SPHNCS によって同定することで、dTC の拡大およびネットワーク構造情報を診断するアイデアを、地域の検査現場に還元する試みは、重要な意義を持つ。特に、コロナ禍で限界が露呈した従来の HIV 検査を補完する、iTesting を始めとする新しい検査系と、東海地方の現在の HIV 伝播ネットワークの動態情報は親和性が高く、検査会等の開催・告知方法等行政の対策を支持する情報の提供が期待できる。検査情報も含めた HIV の正しい情報を多言語コミュニティに広く啓発することは SDG の目標 3 [保健] の「あらゆる年齢のすべての人々の健康的な生活を確保し、福祉を促進する」という社会的意義がある。さらには、アウトチーニングの手法を理論・実践的に構築することには学術別紙

研究発表

研究開発代表者

原著論文

的・国際的意義がある。そして、プライベートクリニックの協力を得て、HIV スクリーニングの裾野を広げることができれば、HIV/AIDS の早期発見を促すことが可能になる。

3) 今後の展望について

疫学グループでは SPHNCS を使った dTC の解析・情報の還元によって地域で伝播を広げる HIV バリアントの near-real time なモニタリング情報を今後も提供していく。

検査アウトチーニングでは、受検者アンケートを外国语にも対応できる仕様とし、感染リスク行動について尋ねる。多様な層やハイリスク層へのアウトチーナー、広報、その効果について引き続き検証し、3 年間の本検査事業の成果について Web サイト上でマニュアル化を行い他の地域も参考にできるようにしていく。そして各言語コミュニティ毎に有効な多言語アウトチーナー手法もマニュアルとしてまとめる。

iTesting@clinic の実現に向けて、検体の移送、針刺し等のスタッフの安全管理、実施経費の支給等、運用上問題となる事項を現在構築されているシステムの活用を含めて体制を整えていく。

6. 結論

2022 年に東海地方の医療機関に来院した新規 HIV 感染者から pol 領域の塩基配列を採取し、SPHNCS を使って dTC の同定を行った。コロナ禍以前に東海地方で伝播をしていた系統が、コロナ禍中は検出できず 2022 年になって多数検出された dTC があり、一部のキーポビュレーションにおける検査の遅れが示唆された。iTesting@Nagoya 実施により集積した質問紙データから、生涯初の HIV 検査経験者の特性や検査会を知った広報、GBM、non-GBM の受検者の背景比較を行った。iTesting のホームページの多言語化をより推進すると同時に、多言語広報カードの配布、多言語啓発動画の作成などを行った。そして、今回の調査で iTesting@clinic の導入について、具体的な問題点が明らかになった。これらの対応策が必要である。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし。

- 1) S. Uno, H. Gatanaga, T. Hayashida, M. Imahashi, R. Minami, M. Koga, et al. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harbouring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 78(12):2859–2868, 2023.

口頭発表

- 1) ○今橋真弓、iTTesting を用いた HIV 検査から見えてきた「壁」、シンポジウム 5（社・S）第 37 回日本エイズ学会学術集会総会. 2023 年 12 月. 京都

研究開発分担者

椎野禎一郎

原著論文

- 1) Otani M, Shiino T, et al.; Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and genetic clustering with late HIV diagnosis: a retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. *J Int AIDS Soc.*:26(5):e26086, 2023.

口頭発表

- 1) Teiichiro Shiino, Machiko Otani, Tadashi Kikuchi, Kazuhisa Yoshimura, Wataru Sugiura, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Recent HIV outbreaks in Japan originated from late presenters: Implementation of molecular transmission network analysis. IAS2023, 23 Jul. – 26 Jul. Brisbane, Australia

野口靖之

- 1) 野口靖之, 嶋津光真. 【ポストコロナ時代の感染症診療】(第 II 章)感染症診療各論 性行為関連感染症 性器クラミジア感染症. 診断と治療. 111(Suppl.):236–9. 2023

8. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 分子疫学調査で「HIV 検査動機に質的な変化が起きている可能性」を指摘しているが、どのような変化の可能性が考えられるのか。

当該の変化は、コロナ禍における全体的な検査機会の減少の中で、東海地方では孤立例が低く保たれていることから示唆されたものと認識する。事実、東海地方では 2020 年にはたった 3 例しか検出できなかったが、翌年からはむしろ 19 年以前より高率で検出できている。この間、検査機会の総数は復活していないため、孤立例を形成すると示唆される従来の MSM コミュニティの枠外にいるリスクのある個人の検査動機が何らかの理由で喚起された可能性がある。

- 2) 予約期間を 1 か月から 2 週間に減らすことでキャンセル率が減少したという指摘の意味が把握しにくい。可能なら分かりやすく説明してほしい。

受検者の心理を予想するに、1 か月前からの予約開始の場合、「とりあえず予約枠確保」目的の予約が増えるのではないかと推察する。2 週間前からの場合、検査日の予定も判明した上で予約となり、結果として当日キャンセル率が低下したのではないかと考える。キャンセル率は当日の天候にも左右され、令和 6 年 6 月の検査会では雨天であり、キャンセル率は 13% だった。

- 3) 分子疫学調査に関し、日本において地域によりどのような状況・分布になっているかなどもわかるとよい。

SPHNCS 解析による国内伝播クラスタの全国的な動向は、AMED 薬剤耐性・動向班の目的の一つである。新たに報告された伝播クラスタに所属する症例が、地方における伝播の結果なのか、それとも他地方からの移動なのかを知るためにも、全国の動向との比較は重要と考える。これらの情報を、適宜提供し、こちらの報告でも取りまとめていきたい。

令和6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検査体制の改善と効果的な受検勧奨のための研究

課題番号：R04-EIZU-一般-22HB1002

研究代表者：今村 順史（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など、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。

2. 研究方法

本研究班では、「疫学的な現状評価」、「検査と予防の普及啓発」、「HIV 診断・検査法」の分担研究者が、各領域の研究協力者とともに各研究を行う。そして、研究代表者が「戦略研究」によって、分担研究に横断的に参加し、総合的な検討を進めていく。

【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つつ、各種対策の検討、検査手法の実証研究を行う。

郵送検査を活用した MSM を対象とする検査会の実証研究を、交通事情や保健所での状況、さらに MSM に対応するコミュニティセンターの有無などを参考に選択した北陸 3 県(富山・石川・福井)、南九州 3 県(大分、宮崎、鹿児島)で実施した。さらに、他分担研究との協力で、新たな郵送検査キットの開発をすすめ、沖縄県の保健所と連携した新規システムによる検査会を試行した。

民間クリニック研究では、全国の研究協力施設 52 施設を対象に、HIV 検査実施状況、陽性時の対応、HIV/性感染症検査費用等に関するアンケート調査を実施した。

さらに、東京都健康安全研究センターで実施した保健所や東京都新宿東口検査・相談室の検査について、確認検査の実施状況などの分析も行った。

本研究によって、パンデミック等の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、最終年度には、今後の HIV 検査体制についての政策提言をとりまとめる。

【HIV 検査における疫学的な現状評価にかかる研究】

①数理モデル分析(西浦) ②保健所調査等(土屋)

数理モデル分析では、HIV 新規感染者数と診断確率を推定する。特に COVID-19 流行による 90-90-90(95-95-95) の達成状況への影響を定量化すべく、診断率の推定を実施する。さらに、道州制レベルの地域別における診断状況の定量化に取り組む。

保健所等の調査では、全国の保健所における、COVID-19 流行後の HIV 検査体制や、梅毒検査の実施状況等の現状を把握するためのアンケート調査を行い、その結果を分析する。さらに、「即日検査ガイドライン」の内容をアップデートし、保健所 HIV 検査・相談のガイドラインの作成をすすめた。

【効果的な HIV 検査受検勧奨に係る普及啓発の研究】

①ハイリスク層(本間) ②インターネットサイト(佐野)

①沖縄県の保健所において、郵送検査を活用できる体制を構築し、新たな HIV 郵送検査キットの配布を試行する。従来の検査キットでは、配付後の利用状況がわからなくなり、個人の健康支援につながらないことが課題となっていた。本研究では、検体採取後のラボへの郵送、結果確認行動の有無、検査結果までの利用状況を保健所で追跡できるシステムをつくり、検査採血キットの配付を行う。

②ウェブサイト「HIV 検査・相談マップ」の各種コンテンツの充実、研究班協力民間クリニックの検査情報等の掲載を行うとともに、新たなサイトとなる「性感染症検査・相談マップ」を開設し、これらの稼働状況のモニタリング及びアクセス数などの指標を用いた効果分析を行う。

【HIV 診断・検査法にかかる研究(加藤)】

郵送検査会社で実施されている検査について、アンケート調査よって現在の検査対応の実態を把握するとともに、民間郵送検査における精度調査も実施する。また、新規 HIV-1/2 抗体確認検査法(Geenius)普及と実施体制の向上のために、アンケート調査による Geenius 検査への切り替え状況の確認を行う。さらに、地方衛生研究所を対象とした web 研修会を開催して、検査の問題点や対応などの情報の普及を図る。さらに、Geenius によって乾燥ろ紙血の検査を行った場合における検査精度の検討も行う。

(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」に従って研究を行う。また、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し、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。

3. 研究結果

【HIV 検査体制の改善に向けた戦略研究】

北陸 3 県、南九州（大分県、宮崎県、鹿児島県）でインターネットを活用した MSM 対象の郵送検査会を実施した。LINE 等による支援団体の相談体制、地域のエイズ拠点病院との連携を準備し、検査啓発では、SNS や出会い系アプリのみではなく、地元のゲイバーや LGBT 団体等とも連携した。申込期間 45 日余りで、北陸の申込数 186 件、返送数 136 件、陽性判定 4 件（2.94%）、南九州の申込数 151 件、返送数 102 件、陽性判定 1 件（0.98%）であった。受検者への事前アンケートでは、北陸の 29.6%、南九州では 41.8% が、HIV 検査の初回受検者であり、本検査が新規検査者のリクルートとしても有効であったと考えられた。

さらに、他分担研究との協力で、沖縄県の保健所と連携した新規システムによる郵送検査会の計画もすすめた。

民間クリニック研究では、2023 年に研究班協力施設で 63,120 件の HIV 検査が行われ（2022 年より 47% 増）、116 件が確認検査により陽性と診断された（2022 年より 61% 増）。COVID-19 の流行下において保健所等の検査は減少したが、民間クリニックにおける検査数は減少せず、検査へのニーズは保たれていた。

東京都健康安全研究センターで検査が行われた、都内公的検査機関の HIV 検査における調査では、COVID-19 流行において、保健所検査が減ったのに対し、新宿東口・検査相談室の検査数は比較的保たれ、その時期の陽性率が上昇していた。2023 年以降は、保健所の検査数と陽性数は上昇に転じていた。

【HIV 検査における疫学的な現状評価にかかる研究】

<①数理モデル分析>

2022 年末までの全国での 90-90-90 の最初の 90 に相当する推定値について、コロナ禍での変動を加えて推定値をまとめた。未診断の HIV 感染者数の実数は、2009 年頃までにピークを迎え、その後は減少傾向にあると推定されている。潜伏期間の中央値を 7.5 年から 12.3 年とすると、2022 年末時点では 2446 人から 3829 人が未診断状態にあると推定された。診断された HIV 感染者の割合は経時に上昇しており、2022 年末時点で 88.6～91.6% が診断されており、中央値 10 年とすれば 90.0% が診断されていると推定された。

道州制別のデータとして、最新（2022 年末）の HIV 感染者中に占める診断者の割合では、近畿が最大で 92.5%、次いで東京の 91.7%、関東甲信越（東京除く）の 91.0% であった。一方で診断率が低いのは、九州沖縄の 80.5%、中国四国 83.3%、北海道東北の 87.5% などであり、診断されている状態に地域間での開きがあった。

<②保健所調査等>

全国の保健所・検査所を対象とした HIV 検査・相談体制および梅毒検査に関するアンケート調査を実施した。回収率は保健所で 80.8%（429/531 施設）。特設検査相談機関（以下特設）では 73.9%（17/23 施設）であった。2023 年 1 月 - 12 月に HIV 検査を実施していた保健所 429 施設の HIV 検査数 61,866 件のうち陽性は 126 件（0.20%）、特設 17 施設の HIV 検査数 21,278 件のうち陽性は 112 件（0.53%）であった。梅毒検査を実施していた保健所 402 施設の梅毒検査数 56,845 件のうち、陽性は 2,066 件（3.4%）であった。特設で件数、陽性数の回答が得られた 9 施設では梅毒検査数 18,037 件のうち、陽性は 416 件（2.3%）であった。保健所への郵送検査に関するアンケート結果では、マニュアル整備などの準備が早急に必要であるとの意見が多かった。また、保健所検査・相談の課題として、多様な検査選択肢の提案、PrEP や U=U など最新の情報の提供、保健所への情報と研修機会の提供、コミュニティや NGO/NPO との連携支援などがあげられていた。無料匿名検査や相談体制、そして医療につなげられる保健所の良さを保ちつつ、新たな役割への提言も求められていた。

【効果的な HIV 検査受検勧奨に係る普及啓発の研究】

<①ハイリスク層>

「沖縄の保健所における MSM 向け郵送 HIV 検査の実装と評価」では、新たな検査キットの開発とともに、配布した郵送検査キットの利用状況を追跡管理できるシステムも準備し、沖縄県那覇市保健所および沖縄県南部保健所において検査会を実施した。合計 44 名が受検し、そのうち HIV

検査初受検の人が約半数を占めていた。受検者の満足度については9割が好意的な反応であった。

2024年8月に実施した全国パネル調査では、郵送検査の利用率は、男性と性交経験のある男性(MSM)では3.5%で、金銭を介した性交のある男性5.6%、金銭を介した性交のある女性3.2%となっていた。一方で、金銭を介した性交のない男性は1.4%、女性では0.0%であった。郵送検査は、個別施策層で、より利用される傾向にあり、検査を普及させることで受検機会の拡大につながることが期待された。

<②インターネットサイト>

ウェブサイト「HIV検査・相談マップ」、および2024年3月に新たに開設した「性感染症検査・相談マップ」の利用状況と効果の解析を行った。

「HIV検査・相談マップ」は年間100万以上のアクセスがあるが、Google Analytics 4によるアクセス解析(7月25日から8月14日の期間)では、1日平均1500件と昨年平均の2500件より低下していた。一方、「性感染症検査・相談マップ」は8月1日に厚労省による梅毒検査の広報誘導を開始したことから、アクセス数が急増し、1日あたり6000件近いアクセス数となっていた。

【HIV診断・検査法にかかる研究】

郵送検査会社へのアンケート調査の結果、2023年においては、HIVの年間検査数は保健所検査数のおよそ1.4倍の153,037件であり、昨年と比較して2.3%の増加であった。また、団体検査の受検者率は32%であった。HIVスクリーニング検査陽性数は124例、判定保留数は29例であり、陽性数と判定保留数を併せた153例は昨年の199例と比較して23%減少していた。HIV検査の受検費用は平均4,057円、検査日数は平均3日であった。

4. 考察

COVID-19流行は、保健所等での無料匿名検査など、これまで積み上げてきた検査体制にも大きな影響を与えた。本研究による調査では、COVID-19の影響で、全国保健所におけるHIV検査数は減少したが、新宿東口検査・相談室のような特設検査所や協力診療所の検査数は保たれており、パンデミックの中でも重要な役割を担っていた。また、各保健所からは、これまでに培った無料匿名検査や相談体制、そして医療につなげられる利点を保ちながら行う、新たな役割へ向けた提言も求められていた。

ケアアクセードの90-90-90(95-95-95)達成には、その入口となる検査体制の構築が必須となる。そして、検査による目標達成には、これまでの受検勧奨が届きにくかったハイリスク層にも効果的な、より質の高い検査の拡充が求められる。保健所検査の再検討、対象者に合った検査・啓

発法の開発、地方での受検勧奨、診療所や病院における検査推進、そして郵送検査などの新たな検査法の活用など、新たなHIV検査戦略の方向性を提言し、より効果的かつ持続可能な検査体制の構築をすることが必要である。

5. 自己評価

1) 達成度について

各分担研究は計画どおり順調に実施されており、様々な検査体制の評価分析、戦略研究による郵送検査を活用した新たな検査会も試行されている。また、COVID-19流行によって影響を受けた検査体制の調査をもとに、より効果的で持続可能な検査戦略の提言の検討もすすめている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究では、我が国の長期的な検査戦略としてHIV早期診断につながる検査体制を検討している。COVID-19の流行によって、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。さらに、本研究内で行われる疫学的な調査や分析は、学術的にも価値のある成果が期待される。

3) 今後の展望について

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期待され、我が国のエイズ対策における目標にも貢献する社会的意義の高いものである。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。

6. 結論

ケアアクセード90-90-90(95-95-95)の達成には、これまでの受検勧奨が届きにくかった対象層にも有効な、質の高い検査の拡充が求められる。

本研究においては、郵送検査の活用など、今後の新たな検査体制につながるような、受検勧奨と検査手法の開発や実証研究も行っている。さらに、より効果的かつ持続可能な新たな体制の構築へ向けた政策提言の検討もすすめている。本研究によって構築されていく検査体制は、今後の我が国における中長期的なエイズ戦略にも大きな影響を与えていくことが期待される。

7. 知的所有権の出願・取得状況

特記事項なし。

研究発表

研究代表者

今村 顕史

- 1) 今村顕史. エイズ検査体制のこれまでとこれから. 第37回日本エイズ学会学術集会・総会 シンポジウム, 2023年, 京都
- 2) 鄭 瑞雄, 田中 勝, 滝澤あゆみ, 福島一彰, 小林泰一郎, 矢嶋敬史郎, 味澤 篤, 今村顕史. HIVスクリーニング検査偽陽性を認めたSARS-CoV-2感染者の1例. 感染症誌 2022; 96(5): 215-218.
- 3) 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 第35回日本エイズ学会学術集会・総会日本エイズ学会 2021年, 東京

研究分担者

西浦 博

- 1) Hiroshi Nishiura, Seiko Fujiwara, Akifumi Imamura, Takuma Shirasaka. HIV incidence before and during the COVID-19 pandemic in Japan. Mathematical Biosciences and Engineering, 2024, 21(4): 4874-4885. doi: 10.3934/mbe.2024215
- 2) Hiroshi Nishiura, Seiko Fujiwara, Akifumi Imamura, Takuma Shirasaka. Regional variations in HIV diagnosis in Japan before and during the COVID-19 pandemic. Infectious Disease Modelling. 2024, in press. doi: 10.1016/j.idm.2024.08.004

土屋 菜歩

- 1) 土屋菜歩、佐野貴子、城所敏英、根岸潤、堅多敦子、川畠拓也、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:COVID-19流行下での保健所・特設検査所におけるHIV検査・相談実施状況と課題および工夫. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会1 2022年11月 浜松市
- 2) 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、シンポジウム1 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

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.

佐野 貴子

- 1) 佐野貴子、近藤真規子、須藤弘二、櫻木淳一、今井光信、加藤真吾、今村顕史. 民間臨床検査センターにおけるHIV検査等の実施状況および確認IC法検査試薬導入に関する調査. 第37回日本エイズ学会学術集会・総会、2023年、京都.
- 2) 佐野貴子、近藤真規子、須藤弘二、櫻木淳一、井戸田一朗、今井光信、加藤真吾、今村顕史. COVID-19流行下における民間臨床検査センターでのHIV検査等の実施状況に関する調査. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会、2022年11月18-20日、浜松

加藤 真吾

- 1) 須藤弘二、佐野貴子、近藤真規子、今井光信、今村顕史、加藤真吾. HIV郵送検査に関する実態調査(2022). 第37回日本エイズ学会学術集会、2023年、京都.
- 2) 高木 律男、田邊 嘉也、須藤 弘二、山田 瑛子、加藤 真吾. SARS-CoV-2感染診断のためのPCR検体採取法および診断精度—口腔からの検体採取法の検討—. 日本環境感染学会誌、37(4): 139-142, 2022.
- 3) 近藤真規子、佐野貴子、須藤弘二、井戸田一朗、土屋菜歩、貞升健志、今井光信、加藤真吾、櫻木淳一、今村顕史. 新型コロナウイルス感染症流行禍の2年間(2020-2021年)におけるHIV検査体制の実態. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会、2022年11月18-20日、浜松.

令和6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：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

課題番号：22HB1003

研究代表者：上村 悠（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）

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. 研究目的

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

HIV および血友病に対する治療の進歩により、血友病 HIV 感染者の予後は、劇的に改善された。一方で、患者の高齢化に伴う問題が表面化した。特に、非エイズ関連悪性腫瘍（NADM）が、血友病 HIV 感染者の大きな課題となっている。このような背景を受け、申請者らは、肝細胞癌を含む NADM に対するスクリーニング方法に関する先行研究を行ってきた。その結果、血友病 HIV 感染者の非エイズ関連悪性腫瘍（NADM）の有病率 5.2 %、罹患率 2.2 / 100 人年と非常に高率であり、肝細胞癌だけでなく、多様な NADM を発症することが明らかとなった。すなわち、血友病 HIV 患者における悪性腫瘍の早期発見が重要であり、前研究班では、癌スクリーニング方法を確立してきた。新規研究班では、『NADM に対する最適な治療法の創出』に重点を置いた研究を実施するため、HIV 治療、放射線治療、内視鏡治療、抗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→R6 年度より上村）

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）

2. 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

先行研究で確立した血友病 HIV 患者に対する癌スクリ

ーニングを実施する。対象は、国立国際医療研究センター・エイズ治療・研究開発センターに通院する血友病 HIV 患者 56 名とする。1 クールの検査で、甲状腺・前立腺を含んだ胸腹部造影 CT、上部消化管内視鏡検査、便潜血、腫瘍マーカーの測定を行う。3 年間に 2 クールの検査を行い、罹患率と年次推移を解析する。

新たな取り組みとして、長期 HIV 感染が、発癌に与える影響を評価する目的で、登録被験者の潜伏 HIV 細胞を droplet digital PCR (ddPCR) で定量的に評価し、潜伏感染 HIV 量と血管障害、NADM 発症有無の相関を解析する。

分担 2. 肝細胞癌に対する重粒子線治療に関する研究

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、実施施設を拡大し、肝細胞癌に対する重粒子線治療を行い、安全性と有効性を検証する。

分担 3. NADM に対する内視鏡治療に関する研究

先行研究において、我々は、HIV 感染者では、胃癌や大腸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、偶発症はどのくらいか、どのような方法が安全に行えるのか（術前の血液製剤は有効か）などの知見はない。内視鏡治療においても出血リスクや術後感染リスクがあるが、安全性のデータは皆無である。さらに、治療時間や治療後の再発や予後など治療効果に関するデータも皆無である。本研究では、血友病 HIV 患者に合併する消化管悪性腫瘍に対する安全かつ有効な内視鏡的治療法の確立と標準化を目指す。研究期間 3 年間の具体的な目標は、血友病 HIV 患者の内視鏡的処置（生検、粘膜切除術切除、粘膜下層剥離術など）の安全性・有効性に関わるデータを構築し、さらに申請者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。

分担 4. NADM に対する化学療法と分子標的薬に関する研究

先行研究において、HIV 感染者では NADM の頻度が高いことや、血友病 HIV 患者に対する癌スクリーニングにおいて、肝細胞がん以外の 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。

3. 研究結果

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

初年度（2022 年度）前半に、研究準備を行い、同年 10 月 26 日より被験者の登録を開始した。2024 年 6 月現在、73 名を研究登録し、スクリーニング検査と発癌率の検証を行っている。本研究期間で、新規に 4 例の癌が診断された。血友病 HIV 感染者での新規 NADM 発症リスクは、7 年間で 10% 前後と推定され、非常に高頻度で NADM 発症することが示された。2022 年 8 月に『血友病 HIV/HCV 感染者に対する癌スクリーニングの手引き』を作成し、ホームページに公開するとともに、QR コードにて全国の医療施設からアクセスできるようにした。今後、研究班で得られる最新のデータを元に、順次、改訂予定である。

また、本研究に登録した血友病患者を対象に、潜伏 HIV 感染細胞の定量解析を実施した。44 例時点での中間解析では、冠動脈（大血管）障害と潜伏 HIV 感染細胞の正の相関が確認された。今後、残サンプルの解析を行い、悪性腫

瘍発症と潜伏 HIV 感染細胞との関連を調査する。潜伏 HIV により惹起される慢性炎症が、脳血管障害や悪性腫瘍の発生に関連する可能性が示唆される結果であり、発症機序の解明や治療戦略の開発についても、研究を進めている。

分担 2. 肝細胞癌に対する重粒子線治療に関する研究

3 年間の目標として、追加の協力研究機関である九州国際重粒子線がんセンターと大阪重粒子線センターにおいて、患者受け入れの準備を進めた。群馬大学とは異なり、重粒子線の専門施設での治療には、血友病関連疾患を治療可能な周辺の医療施設や拠点病院との連携体制構築が不可欠であった。九州国際重粒子線がんセンターは、久留米大学附属病院および九州医療センターと、大阪重粒子線センターは、大阪医療センターとの連携体制を構築した。研究プロトコルを、上記の施設を含めた多施設共同研究に変更し、血友病合併肝細胞癌に対する重粒子線治療の実施体制の拡大に成功した。一方、新たに 2 例が群馬大学にて重粒子線治療を受けた。これまでに行った 8 件の治療において、重篤な有害事象の発生はなく、良好な照射部位の腫瘍制御が得られた。今後も、長期にわたる安全性や有効性の追跡を継続する。

分担 3. NADM に対する内視鏡治療に関する研究

血友病患者において、腫瘍に対する内視鏡検査や内視鏡治療が安全に行うことができるかどうかの評価を行うため、3 年間を通じ、血友病患者の内視鏡データベースを構築し、安全性に関するデータ解析を行った。国立国際医療研究センターと東京医大の 2 施設に及ぶデータベースの構築に成功した。上部内視鏡検査 580 件を調べ、消化管出血合併症は 0.5% と判明し一般集団と比較して高率ではなかった。また、下部内視鏡検査 97 件を調べ、消化管出血合併症は 4.1% と判明し、上部よりも下部の検査において出血リスクが高いと判明した（世界初）。大腸内視鏡処置後は少なくとも翌日までは慎重な経過観察が必要と考えられた。

分担 4. NADM に対する化学療法と分子標的薬に関する研究

HIV 感染者に対する化学療法や分子標的薬などの内科的治療の安全性を評価するため、2011 年から 2022 年までに国立国際医療研究センターで、癌と診断された HIV 患者の臨床情報を収集した。237 例が、癌と診断され、225 例が男性であった。102 例 (43.1%) がエイズ関連悪性腫瘍 (ADM) と診断され、135 例 (56.9%) が非エイズ関連悪性腫瘍 (NADM) であった。ADM で多かったがん種は非ホジキンリンパ腫 (53.9%)、カポジ肉腫 (43.1%)、子宮頸がん (3%) であり、NADM で多かったがん種は結腸直腸がん (14.1%)、肛門管がん (11.1%) であった。予後は、ADM、NADM で差異が無かつ

たが、NADM で長期生存率が低い可能性が示唆された。また、NADM 患者に対する標準抗癌剤治療中に、新たな日和見感染発症は、サイトメガロウイルス網膜炎の 1 例のみで、当該症例は、NADM 診断時 CD4 数 $100/\mu\text{L}$ 以下であったことから、HIV 感染を有する患者であっても、抗 HIV 薬内服で免疫状態が安定していれば、標準抗癌剤治療を安全に行えることが明確となった。

4. 考察

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

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

慢性炎症と悪性腫瘍発症の関連は、既知の事実であることから、今後は、潜伏感染ウイルスが慢性炎症を誘導する機序に関しての解析を進め、HIV 感染者に高頻度に起こる血管障害や癌を、潜伏感染ウイルス－慢性炎症の側面から考察したい。今後、ウイルス抑制効果の得られた患者に対しても、潜伏感染ウイルスの量を鑑みた治療薬を開発や治療法の選択を行うべきかなど、その必要性への議論が必要であると考えられた。

分担 2. 肝細胞癌に対する重粒子線治療に関する研究

これまでに重粒子線治療を受けた症例では、治療に関連した重篤な有害事象は認められず、一定の安全性と有効性が確認されている。本治療を大阪ならびに九州にて行う体制を構築した。今後多施設研究として症例を蓄積し、有効性と安全性の評価を行う予定である。現在残された課題として、重粒子線治療の保険適応が極めて限られていることが、挙げられる。治療成績と安全性のデータを蓄積し、保険適応拡大への提言を発信したいと考える。

分担 3. NADM に対する内視鏡治療に関する研究

日本で初めて血友病患者の内視鏡処置に伴う偶発症データを明らかにした。重篤な偶発症は 1 例も認めず、すべて内視鏡処置に伴う消化管出血であった。下部消化管内視鏡は上部と比較し出血リスクが高いと判明し（世界初の知見）、内視鏡の際は十分な説明が必要であると判明した。今回、検査前の製剤投与がある症例でも消化管出血を認めたため、少なくとも製剤なしで内視鏡検査を行うことは許容できないと考えられる。1 人当たりの内視鏡検査の回数が多くなったことより、血友病患者の診療において内視鏡検査の必要性が高いことが伺えた。また、門脈圧亢進症による静脈瘤の治療や内痔核の内視鏡治療と、その治療に関連

する消化管出血も認めた。患者の約 1/5 が検査前に血小板 $10 \text{万}/\mu\text{L}$ 以下であったことも考慮すると、診療医は「血友病患者の内視鏡検査や治療は出血ハイリスク群」として認識すべきと考えた。今回の結果から診療指針を提案する。
分担 4. NADM に対する化学療法と分子標的薬に関する研究

HIV 感染者に対する、化学療法の安全性と予後に關する検証を完了した。HIV 感染者が、標準治療を安全に実施することが可能であることが、本研究で確認された。現在の課題は、HIV 感染が、安定した免疫状態であっても、治験等の最新治療で除外基準に含まれることである。今後、HIV 感染者に対しても、非感染者と同等の治療選択肢を提供できる医療体制の構築を目指す必要がある。

5. 自己評価

1) 達成度について

全ての分担研究課題が、概ね、予定通り進行中である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

薬害エイズ被害者の高齢化が進んでおり、非エイズ関連悪性腫瘍（NADM）に対する早期発見と非侵襲的治療に関する具体的方策を検証、還元する、上村分担や大野分担の研究課題が持つ社会的意義は非常に大きい。永田分担や下村分担が取り組む、HIV 血友病患者において蓄積されつつある、内視鏡手術や化学療法、分子標的薬などの非感染者での標準治療が、HIV 感染や血友病を有する患者で安全に行えるかどうかの解析は、世界的に見ても稀であり、国際的・学術的価値の高い成果が、今後、期待される。

3) 今後の展望について

各分担での研究成果概要で記載の通り、当初の計画通りに研究が進行しており、3 年度終了までには各研究者が課題の目的に合った成果を創出する予定である。上村分担は、スクリーニングの手引きを改定する予定である。大野分担は、確立された群馬大学以外の施設を含む体制で必要な症例に治療を行う。永田分担は研究成果を国際誌への論文報告する予定である。下村分担は、国際誌への報告を終了し、研究協力施設を拡大し、さらなるデータを収集している。

6. 結論

研究は予定通り進行しており、3 年度終了までに、社会的意義が大きく、学術的価値の高い研究成果が見込まれる。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし。

研究発表

研究開発代表者

渡辺 恒二

HIV/AIDS 症例でみられる悪性腫瘍、シンポジウム「治療の手引き」、第37回 日本エイズ学会学術集会・総会

上村 悠

該当なし

研究開発分担者

大野達也

1. Ohtaka T, Shiba S, Shibuya K, Okazaki S, Miyasaka Y, Tomizawa K, Okamoto M, Ohno T. Long-term survivor of hepatocellular carcinoma treated with repeated carbon ion radiotherapy and transarterial chemoembolization: a case report. *Clin J Gastroenterol.* 2022 Aug;15(4):771-775. doi: 10.1007/s12328-022-01642-4. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35679000; PMCID: PMC9334374.

永田尚義

1. Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, Aoki R, Ishikane M, Iwamoto N, Sugiyama M, Suda W, Nakanishi Y, Terada-Hirashima J, Kimura M, Nishijima T, Inooka H, Miyoshi-Akiyama T, Kojima Y, Shimokawa C, Hisaeda H, Zhang F, Yeoh YK, Ng SC, Uemura N, Itoi T, Mizokami M, Kawai T, Sugiyama H, Ohmagari N, Ohno H. Human Gut Microbiota and Its Metabolites Impact Immune Responses in COVID-19 and Its Complications. *Gastroenterology.* 2022 Sep 23:S0016-5085(22)01081-2. doi: 10.1053/j.gastro.2022.09.024. Online ahead of print.
2. Nishijima S, Nagata N, Kiguchi Y, Kojima Y, Miyoshi-Akiyama T, Kimura M, Ohsugi M, Ueki K, Oka S, Mizokami M, Itoi T, Kawai T, Uemura N, Hattori M. Extensive gut virome variation and its associations with host and environmental factors in a population-level cohort. *Nat Commun.* 2022 Sep 6;13(1):5252.
3. Nagata N, Nishijima S, Miyoshi-Akiyama T, Kojima Y, Kimura M, Aoki R, Ohsugi M, Ueki K, Miki K, Iwata E, Hayakawa K, Ohmagari N, Oka S, Mizokami M, Itoi T, Kawai T, Uemura N, Hattori M. Population-level Metagenomics Uncovers Distinct Effects of Multiple Medications on the Human Gut Microbiome. *Gastroenterology.* 2022 Oct;163(4):1038-1052.
4. Nagata N, Nishijima S, Kojima Y, Hisada Y, Imbe K, Miyoshi-Akiyama T, Suda W, Kimura M, Aoki R, Sekine K, Ohsugi M, Miki K, Osawa T, Ueki K, Oka S, Mizokami M, Kartal E, Schmidt TSB, Molina-Montes E, Estudillo L, Malats N, Trebicka J, Kersting S, Langheinrich M, Bork P, Uemura N, Itoi T, Kawai T. Metagenomic Identification of Microbial Signatures Predicting Pancreatic Cancer From a Multinational Study. *Gastroenterology.* 2022 Jul;163(1):222-238.

下村昭彦

1. Ando K, Shimomura A, Watanabe K, Tsukada K, Teruya K, Shimizu C. Malignant diseases diagnosed in Japanese patients with HIV. ESMO Asia Congress 2022. Singapore, Republic of Singapore.
2. Ando K, Shimomura A, Watanabe K, Tsukada K, Teruya K, Shimizu C. Impact of HIV status on prognosis of malignancies among people living with HIV in Japan. *Cancer.* 2024 Sep 15;130(18):3180-3187.

令和6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 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

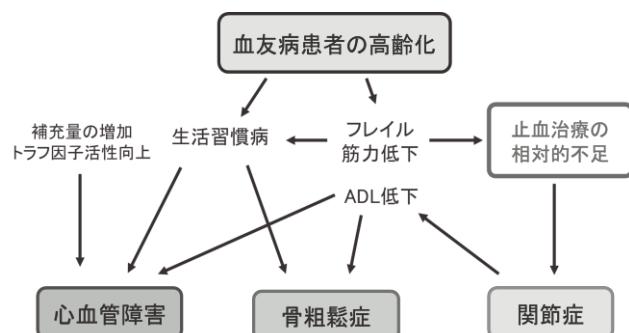
課題管理番号：22 HB1004

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：大野 久美子（東京大学医科学研究所附属病院関節外科）、藤井 輝久（広島大学病院 輸血部准教授）

1. 研究目的

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、薬害患者の高齢化が進行し、新たな合併症が増えている。血友病患者は長年運動を控えてきた人が多く、高血圧・高脂血症・糖尿病などのハイリスク集団である一方、止血治療の進歩の結果、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、従来の標準的出血予防法の再検討が必要となっている。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。日本人血友病患者における虚血性心疾患の大半は無症状であるため、介入検査の必要性が示唆されている。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的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。分担者の研究では、血友病患者の高齢化とともに破綻出血が増加することが示された。血友病患者の関節状態や活動性に合わせた至適止血管理条件を検討し、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：血友病患者における骨密度低下に関する疫学研究。近年、血友病患者の転倒や外傷による骨折整復術が増えてきている。申請者らの調査では、HIV 合併血友病患者の 20%で大腿骨頸部に骨粗鬆症を認めた。本研究では対象を広げ、HIV も含めた血友病患者における骨密度の疫学データを構築し、骨密度低下のリスク因子を抽出する。

2. 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 150 人（HIV 感染 50 人、非感染 100 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、脈波検査、血管炎症マーカー検査を実施する。主要評価項目は①カルシウムスコア（CACS）101 点以上の有病率、②頭部 MRI で PVH/DSWMH Grade 3 以上の有病率とし、副次評価項目は①CACS 101 点以上と関連リスク因子の関係、②頭部 MRI Gr. 3 以上と関連リスク因子の関連とする。

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（目標症例数 300 名）を対象に次の項目について調査する：1) 治療状況、2) 患者の病態、3) アドヒアレンスと破綻出血回数、4) 國際標準化身体活動質問表（IPAQ）を用いた活動量、スポーツ実施状況、5) 運動や疼痛に対する意識調査、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。各患者の活動量（カテゴリー別）、スポーツ活動（カテゴリー別）そして推測凝固因子ピーク値、ラファ値と破綻出血の状況を検討し破綻出血のリスクについて検討する。

分担 3：成人血友病患者（目標症例数 300 名）を対象に、1) 現在の治療状況：予防的治療か出血時治療か、投与レジュメとその開始時期など、2) 生活歴：喫煙、飲酒の有無、食事の嗜好など、3) 余病：糖代謝、脂質代謝、腎機能障害など、4) 既往歴：ステロイド、免疫抑制剤の使用歴、歯科治療歴など、につきアンケート調査を行う。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、収集情報との関連を統計学的に解析する。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。

(倫理面への配慮)

本研究班を構成する研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に準拠し、研究協力施設において倫理審査委員会の審査・承認を得る。被験者に無用な負担をかけないよう適切な研究計画を策定し、研究参加についてはインフォームドコンセントを取得する。

3. 研究結果

分担 1：研究代表者施設にてパイロット研究を継続、77例 (血友病 A 55 例、血友病 B 22 例) より同意を取得した。年齢の中央値は 55 歳、HIV 感染 21 例 (27.3%)、糖尿病 12 例 (15.6%) であった。冠動脈カルシウムスコア (CACS) 100 点以上は 17 例 (22.1%) と増加していた。CACS 100 点未満 60 例と 100 点以上 17 例を比較したところ、CACS100 点以上において、年齢、喫煙歴あり、糖尿病、高血圧、高脂血症、HbA1c 値が有意に高値あるいは多数認められた、一方、HIV 感染症は 14/60 (23.3%) に対して 7/17 (41.2%) であった ($p=0.145$)。また新たに測定した炎症マーカーのうち TNF α が CACS 中等度以上で有意に高値であった ($p=0.015$) (下表)。

	CACS正常	CACS中等度	P値
サンプル数	60 (77.9%)	17 (22.1%)	
年齢 (中央値)	50.5	60.5	0.004
HIV, n (%)	14 (23.3)	7 (41.2)	0.145
血友病A, n (%)	48 (80.0)	17 (100.0)	0.17
喫煙既往あり, n (%)	32 (53.3)	11 (64.7)	0.02
糖尿病, n (%)	5 (8.3)	7 (41.2)	0.001
高血圧, n (%)	18 (30.0)	10 (58.8)	0.029
高脂血症, n (%)	10 (16.7)	10 (58.8)	0.001
LDL-C (中央値)	102	118.5	0.102
HbA1c (中央値)	5.5	5.9	0.037
IL-6 (中央値)	2	1.9	0.549
TNF α (中央値)	0.6	0.8	0.015
ICAM (中央値)	191.5	218.1	0.31
hsCRP (中央値)	0.063	0.043	0.633

分担 2：ブロック拠点病院等 8 施設共同で多施設前向き観察研究を立案、対象は 40 歳以上の血友病成人患者とし、調査項目としては①患者背景、②血友病治療状況、③併存症、④関節状態、⑤身体機能、⑥筋肉量等の体組成、⑦過去のスポーツ参加状況、⑧現在のスポーツ状況、⑨日常生活状況とした。研究代表施設 (東京大学医科学研究所) パイロット調査の結果では 29 例 (血友病 A 25 例、血友病 B 4 例)、年齢と BMI の平均値は 52.6 歳、23.4 kg/m²、HIV 感染 31%、両足関節末期関節症は 93.1% であった

AWGS2019 の診断基準のうち、身体機能の調査項目の 6 メートル歩行、5 回椅子立ち上がりテスト、SPPB (Short Physical Performance Battery) を調査したところ、5 回椅子立ち上がりテストでは 29 例のうち、サルコペニア疑いは 10 例 (34.5%)、サルコペニアは 7 例 (24.1%)、重症サルコペニアは 1 例 (3.4%) であった。さらに、サルコペニア (疑いを含む) と非サルコペニアの HJHS との関連について関連を調査したところ、右足 HJHS と歩行 HJHS が有意に悪化していた ($p=0.024$, 0.044)

	非サルコペニア (N=17)	サルコペニア (疑い含む) (N=11)	P
年齢 (歳)	52.0±1.8	54.5±2.3	0.23
BMI kg/m ²	23.1±0.7	23.8±0.9	0.22
左肘HJHS	3.8±0.9	2.5±1.2	0.37
右肘HJHS	4.9±0.9	2.8±1.1	0.25
左膝HJHS	2.5±0.7	3.7±0.9	0.31
右膝HJHS	2.6±0.8	3.9±1.0	0.58
左足HJHS	6.0±0.8	5.7±1.0	0.74
右足HJHS	4.4±2.5	7.3±2.8	0.024
歩行HJHS	2.5±3.7	3.5±0.8	0.044
合計HJHS	26.6±2.5	29.4±3.1	0.56

分担 3：広島大学病院において 37 人が研究に参加した。血友病 A が 32 人、B が 5 人で HIV 陽性は 11 人であった。また 24 人に関節症があり、うち最多関節は左右足関節の 23 であった。腰椎に比べて大腿骨頸部の骨密度低下が強かった (Z スコアで腰椎-0.30, 右大腿-0.90, 左大腿-0.70)。人工関節置換術を施行している大腿骨は左が多く、右は左右両方施行された 1 人のみだった。この度 YAM<70% と新たに骨粗鬆症と診断された者は、11 人が該当しかつ全例血友病 A、重症かつ血清 25-OH ビタミン D の低下があった。

4. 考察

分担 1：これまで海外既報では血友病の心血管リスクは一般人口より低く、HIV やインヒビターが関係すると報告されてきた。しかし、本研究の冠動脈カルシウムスコア 100 点以上は 22.1% と高率であり、40-79 歳の一般日本人とほぼ同率であった。またリスク因子も、HIV ではなく喫煙や糖尿病、高血圧、高脂血症など生活習慣因子が関連し、血管炎症マーカーの一部で有意差が見られた。日本人血友病患者で生活習慣病が増え、急速に心血管リスクが高まっていることが示唆された。

分担 2：サルコペニアは低筋量と低筋力または低身体機能と定義され、身体機能は SPPB、5 回椅子立ち上がりテスト、6 メートル歩行のいずれかで計測する。血友病患者のサルコペニアを調査した報告はこれまでになく、本研究は 3 項目をいずれも計測したところ、特に血友病患者は 5 回椅子立ち上がりテストを採用すると、サルコペニアの有病率

が上昇し、特に右足関節の身体機能と歩行能力に関連していた。アジア人の非血友病男性を対象としたコホート調査と比較すると、本研究の血友病患者は若年でありながら、SPPB と 5 回椅子立ち上がりテストが低く、転倒のカットオフ値と近似していた。今後多施設での調査結果を解析し、血友病患者の活動量との関連や活動量に合わせた止血管理について提案する予定である。

分担 3：血友病患者は、関節症による運動機能低下や過度の安静治療のため、骨密度は同年齢の男性に比べて低いことが予想される。本院の解析では、腰椎における骨塩低下は認めず、関節症がある側の長管骨における骨塩のみ低下している所見を得ているが、それはその仮説を支持する。しかし、一方でビタミン D 欠乏が約 80% も占めているため、そのことが全身性の骨塩低下の要因となっている可能性もある。今後他医療機関からの症例データを統合し、他の因子を含めた統計学検討を行う必要がある。

5. 自己評価

1) 達成度について

分担 1：東京医科大学におけるパイロット研究が進捗した結果、カルシウムスコアの分布、および血友病治療因子、HIV 感染症、生活習慣病との関連が解析された。全国多施設研究の開始が倫理審査の遅延により大幅に遅れたが、今年度で残り 70 症例を検査する予定である。

分担 2 分担 2：東京大学医科学研究所におけるパイロット研究を終え、血友病患者の身体機能低下と関節症の関連が解析された。多施設の調査がやや遅れているが、おおむね当初予定通り進捗している。

分担 3：広島大学においては、倫理委員会承認を取得し 1 年目のデータ取得を行った。他施設においても 2 施設を除き、データ収集が行われている。但し、経年変化においては、広島大学以外の協力施設では年度内には困難となる可能性がある。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

分担 1：欧米では以前から虚血性心疾患の合併が指摘されているが、日本等アジア人では虚血性心疾患の有病率が低く、大規模な疫学研究もない。また無症状が多いにも関わらず、世界的にも介入的観察研究はまだ行われていない。本研究は血友病における心血管疾患の疫学および関連因子を介入的に検討した点で、学術的意義は大きい。

分担 2：関節症予防を目的として身体機能に合わせた活動を促すためには、関節状態を踏まえた止血管理方法の適切

化が重要である。さらに過去の安静や不動などの治療を受けた 40 歳以上の血友病患者においては、筋肉量の低下状況も止血管理の最適化を考える上で重要な因子である。しかし筋肉量を含めた体組成情報を加味した疫学調査は今まで行われておらず、学術的意義だけでなく治療政策上も重要である。

分担 3：血友病患者における骨密度を検討した大規模な研究は少なく、さらに本研究はその生活習慣や骨代謝ホルモンにも注目した希有な研究である。さらに、骨密度低下の要因を同定し、かつその対策を検討できれば、学術的意義は大きいと言える。

3) 今後の展望について

分担 1：2024 年 8 月から全国多施設前向き共同研究を開始する。令和 6 年度末までに目標症例数のリクルートおよび検査を完了する。

分担 2：令和 5 年度より患者リクルートおよび情報収集・検査を開始しており、令和 6 年度末をめどに目標症例数のリクルートおよび調査を完了し解析する。

分担 3：血友病患者を多く診療している国内 10 施設（主に日本血栓止血学会血友病診療連携委員会のブロック拠点病院等）からの症例登録及びデータ統合をして、解析を行う予定である。令和 6 年度には、単施設あるいは少数の施設になるかも知れないが、縦断的検討を行う予定であり、令和 6 年度をもって本研究は完了する見込みである。

6. 結論

血友病患者の高齢化に伴い、新たな合併症が懸念されているが、疫学情報やリスクに関する情報はほとんど得られていない。分担 1 では無症状の多い血友病患者における介入的検査による、心血管疾患の有病率とリスク因子が明らかとなりつつある。今後多施設共同研究への展開で HIV や凝固因子補充量などとの関連性が統計学的に検証可能となる。分担 2 では 40 歳以上の血友病患者の活動量の維持・向上に必要な止血管理条件を考察するために、関節機能や体組成など、疫学研究が開始され、一定の施設での解析が行われている。分担 3 では、骨密度の低下は関節症のある側の長管骨に好発することより、血友病患者では関節症による運動・加重制限が原因となって、局所的に起こることが想像される。

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

木内 英

1. Shinozawa K, Niiya K, Fujimoto S, Bingo M, Fukutake K, Kinai E. Trisomy X conferring moderate hemophilia A by extremely skewed X-chromosome inactivation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Oct 17;7(7):102233. doi: 10.1016/j.rpth.2023.102233.
2. Hiramoto T, Inaba H, Baatartsogt N, Kashiwakura Y, Hayakawa M, Kamoshita N, Nishimasu H, Nureki O, Kinai E, Ohmori T. Genome editing of patient-derived iPSCs identifies a deep intronic variant causing aberrant splicing in hemophilia A. *Blood Adv*. 2023;7(22):7017-7027. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010838
3. Chikasawa Y, Amano K, Shinozawa K, Bingo M, Miyashita R, Yamaguchi T, Mitsuhashi A, Inaba H, Hagiwara T, Kinai E. Comprehensive comparison of global coagulation assays to differentiate lupus anticoagulant from acquired hemophilia A in patients with prolonged APTT. *Int J Hematol*. 2023 Nov;118(5):577-588 doi: 10.1007/s12185-023-03659-y. Online ahead of print.
4. Seita I, Kinai E*. A multi-center, observational study to evaluate haemostasis following recombinant activated FVII treatment in patients in Japan with congenital factor VII deficiency. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 2023 Jul 1;34(5):295-304.
5. Yamaguchi T, Shinozawa K, Nagatoishi S, Mitsuhashi A, Bingo M, Inaba H, Amano K, Tsumoto K, Kinai E*. In vitro validation of chromogenic substrate assay for evaluation of surrogate FVIII-activity of emicizumab. *Thromb Res* 2023; 222: 131-139. doi: 10.1016/j.thromres.2023.01.007.

研究開発分担者

大野 久美子、竹谷 英之

1. Shima M, Takedani H, Kitsukawa K, Taki M, Ishiguro A, Nagao A, et al. AOZORA: long-term safety and joint health in paediatric persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors receiving emicizumab - protocol for a multicentre, open-label, phase IV clinical study. *BMJ Open*. 2022;12(6):e059667.
2. Ono K, Hirose J, Noguchi M, Asano K, Yasuda M, Takedani H. Extension Contracture Stiff Knee in Haemophilia: Surgical Timing and Procedure for Total Knee Arthroplasty. *Mod Rheumatol*. 2022.

藤井輝久

1. Nagao A, Chikasawa Y, Fujii T, et al. Haemophilia and cardiovascular disease in Japan: Low incidence rates from ADVANCE Japan baseline data. *Haemophilia* 2023; 29(6):1519-1528.
2. Shintani T, Fujii T, Shiba H, et al. Relationship between CD4+ T-cell counts at baseline and initial periodontal treatment efficacy in patients undergoing treatment for HIV infection: A retrospective observational study. *J Clin Periodontol* 2023; 50(11):1520-1529.
3. Uno S, Fujii T, T Kikuchi, et al. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harbouring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78(12):2859-2868.

令和6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：22HB1005

研究代表者：日笠 聰（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（北九州安部山公園病院 診療部）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）、矢倉 裕輝（独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター HIV 感染制御研究室長）

1. 研究目的

血友病や von Willebrand 病 (VWD) 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。

本研究は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し、その改善策を提案することを目的とする。

2. 研究方法

1. 止血機能異常症の救急診療体制の改善策の検討

2022 年度に実施した救急隊、救急医療機関に対するアンケート調査から、自由記載欄に記載された様々な意見を抽出、集約し、止血機能異常症の救急診療体制の改善策を検討した。

2. 救急医療機関・血友病診療施設における、緊急時薬剤発注に関する調査

全国の救急科専門医指定施設および血友病診療連携部録拠点病院・中核拠点病院における止血異常症治療製剤の採用状況、在庫状況を調査するとともに、未採用、あるいは在庫無しの製剤の緊急配達に関する課題について、各医療機関の薬剤部に対してアンケート調査を実施した。

また、救急医療機関の薬剤部を対象に、この薬剤救急配達システムを使用して薬剤を迅速に医療現場に供給可能

かどうか、障害となるものは何か、等を調査した。

3. 「救急領域における止血機能異常症の診療ガイド」の WEB サイトの作成

2022 年度に作成した「救急領域における止血機能異常症の診療ガイド」の WEB サイトを作成した。

(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。

3. 研究結果

1. 止血機能異常症の救急診療体制の改善策の検討

2022 年度に実施した救急隊に対するアンケート調査の自由記載欄の解析では、患者の所持品の確認作業は貴重品の紛失、盗難が疑われることがあるため、救急隊単独ではなかなか確認できないとの記載が多かった。確認しないと回答した中には、「まず身分証明書（免許証や保険証）を探すので、それが確認できればそれ以上は探さない」「お薬手帳は大きくて見つけやすいため、あれば確認する」との記載もあった。

以上から考え、緊急時患者カード等を所持する場合には、身分証明書あるいはお薬手帳とともに携帯すると、救急隊による発見率が上昇すると考えられた。

また、救急医療機関に対するアンケート調査では、止血機能異常症止血管理に対応可能な医師は、49.5%の施設では他の診療部門（血液内科など）にいると回答している。

そこで今年度は「救急領域における止血機能異常症の診療ガイド」を一部改訂した第 2 版を作成し、日本血液学会専門研修認定施設および専門研修教育施設合計 699 箇所に配布した。

2. 救急医療機関・血友病診療施設における、緊急時薬剤発注に関する調査

救急科専門医指定施設および血友病診療連携部録拠点

病院・中核拠点病院合計 566 施設の薬剤部にアンケートを送付し、290 施設から回答を得た（回収率 51.2%）。

血友病・VWD 治療製剤の在庫がある施設は第 VIII 因子製剤が 49.7%、第 IX 因子製剤が 30.7%、バイパス製剤が在庫 24.8%、von Willebrand 因子(VWF)含有製剤が在庫 24.8% であり、大半の施設においてこれらの製剤の在庫はない。さらにこれらの施設の中の、血友病拠点病院と非血友病拠点病院の比較では、いずれの製剤も血友病拠点病院と非血友病拠点病院の間には大きな差があり、FVIII 製剤の在庫は血友病拠点病院 92.2%、非血友病拠点病院 37.6%、FIX 製剤の在庫は血友病拠点病院 64.1%、非血友病拠点病院 21.2%、Bypass 製剤の在庫は血友病拠点病院 59.4%、非血友病拠点病院 15.0%、VWF 製剤の在庫は血友病拠点病院 54.7%、非血友病拠点病院 16.4% であった。すなわち、非血友病拠点病院に搬送された患者の大部分は、必要な薬剤による治療が受けられない状況となっている。

血友病・von Willebrand 病の止血治療製剤の在庫がない理由について（回答数 52 施設・複数回答可）は、「定期的に処方される患者がいない」が 82.7%で最も多く、次いで「医師から在庫して欲しいとの依頼がない」が 69.2% であった。在庫の配置が難しい理由については（回答数 220 施設・複数回答可）、「高薬価であるため在庫のリスクが高い」が 92.7%、「返品できない、もしくは返品できないかもしれない」が 91.8%、「定期的に処方が出ない」が 86.8%、と、いずれもおおむね同じ程度であった。

一部の製薬会社の薬剤には、緊急性を要する場合、休日や夜間等の業務時間外でも医療機関からメーカー（あるいはメーカーの委託会社）が直接薬剤の注文を受け付け、卸から納品するシステムや、卸業者間で薬剤を融通し、納品するシステム（薬剤の在庫拠点を特定の卸業者に委託し、他の卸業者から依頼があった場合は、そこから製剤を提供するシステム）等、発注可能となる時間を短縮できるシステムがあるが、これらについて知っている施設の割合はいずれも 30.7% であり、これらを利用すれば薬剤の発注時間が短縮すると回答した施設は 7 割以上であった。

また、メーカーが小型の低温搬送装置を病院や薬局に配置し、新しいロットの製剤を常に配備してもらえるシステムもあり、これを利用すれば使用しなかった製剤の廃棄を少なくできるが、既に導入している施設が 24.1%、知っているが導入していない施設が 42.4%、知らない施設が 33.4% で、未導入の施設の 71.9% が「導入を検討しようと思う」と回答した。

3. 「救急領域における止血機能異常症の診療ガイド」の WEB サイトの作成

「救急領域における止血機能異常症の診療ガイド第 2

版」を作成し、全国の血液内科に送付するとともに、内容 WEB 化し、「止血.com」のサイト (<https://shiketsu-guide.com/>) に公開した。

WEB 化においては、単に「救急領域における止血機能異常症の診療ガイド」を PDF 化して掲載するのではなく、閲覧者が調べたい疾患の調べたい項目に簡単にアクセスでき、スマートフォンやタブレット端末からでも見やすいサイトにするため、各疾患のポイントをいくつかにわけてページを作成し、そこから詳細な内容（本文）の所に遷移できるようにする作成した。

4. 考察

救急搬送先での止血機能異常症の診療を充実させるためには、①患者の診断名と治療薬がわかる、②治療薬の使用方法、用法、用量がわかる、③治療薬が入手できる、の 3 つが可能となる必要がある。

我々が作成した緊急時患者カードを救急隊や搬送先の医療機関が発見すれば、①についてはおおむね解決すると考えられることから、救急現場で本カードが発見される確率を上げる必要がある。そのためには、患者が本カードを常に携帯することはもちろん、救急医療現場で確認されやすい身分証明書（免許証や保険証）やお薬手帳とセットにして携帯するよう、啓発していく必要がある。

②については、昨年度に「救急領域における止血機能異常症の診療ガイド 第 1 版」を作成し、救急医療施設に配布したが、救急医療機関の約半数は止血機能異常症の診療については他の診療部門（血液内科など）にコンサルとしており、今年度は第 2 版を作成して全国の血液内科に配布した。さらに、これを元にスマートフォンやタブレットで参照できる WEB 版を作成した。

③の治療薬の入手に関しては、これらを使用する患者がいない（使う目処がない）施設に在庫がないのは、むしろ当然と考えられるため、薬剤発注から納品までの時間を短縮する工夫を考えることが重要と思われる。メーカーへの直接発注や、卸業者間で製剤を融通するシステムは、薬剤供給までの時間を短縮できるシステムであるが、現状ではその認知度が低く、今後周知が必要なことが明らかとなつた。

メーカーが小型の低温搬送装置を配置し、新しいロットの製剤を常に配備するシステムは、製剤の廃棄を少なくできるメリットがあり、導入に前向きな施設も比較的多いので、これについて多くの施設に周知していく必要があると考えられた。

5. 自己評価

1) 達成度について

1) 達成度について

本年度計画していた、①2022 年度に実施した救急隊、救急医療機関、製薬メーカー、血友病診療施設に対するアンケート調査の自由記載欄の解析、②救急医療機関・血友病診療施設における緊急時薬剤発注に関する調査③「救急領域における止血機能異常症の診療ガイド」の WEB サイト作成④血友病診療施設・患者団体との連携については、それぞれ実施され、来年度の総括に向けての基礎資料の大部分が出そろったと考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は我が国の止血機能異常症の救急体制改善のための研究であり、学術的、国際的な意義は少ないが、止血機能異常症だけではなく、他の希少疾患の救急体制を考える基礎資料となると考えられるため、その社会的意義は大きい。

3) 今後の展望について

本研究により、止血機能異常症の救急医療体制は一部の施設において若干改善される可能性はあるが、患者カードや診療ガイドはいずれ古くなり、使えなくなってしまう。

これらについては、長期的に継続してこそ、徐々に患者自身の緊急時への備えと医療機関の救急診療が向上していくのであり、3年間の研究班活動で完成するものではない。今後も緊急時患者カードの発行、診療ガイドの作成、WEB サイトの更新、および現在の様々な課題の解決を継続することによって、徐々に状況は改善していくものと考えられる。

6. 結論

1. 緊急時患者カード等を所持する場合には、身分証明書あるいはお薬手帳とともに携帯すると、救急隊による発見率が上昇すると考えられる。
2. 救急医療機関において、止血機能異常症止血管理に対応可能な医師は、49.5%の施設では多くの診療部門（血液内科など）にいるため、「救急領域における止血機能異常症の診療ガイド」を一部改訂した第 2 版を作成し、日本血液学会専門研修認定施設および専門研修教育施設合計 699 施設に配布した。
3. 血友病・von Willebrand 病以外の止血機能異常症の止血治療製剤の採用・在庫がある施設は比較的多いが、血友病・von Willebrand 病の止血治療製剤については、疾患（製剤）によって大きく異なる。
4. 血友病・von Willebrand 病の止血治療製剤の在庫がない理由については、「定期的に処方される患者がない」が最も多く、次いで「医師から在庫して欲しいとの依頼がない」が多かった。
5. 一部の製剤には、薬剤発注から納品までの時間を短縮するシステムや、製剤の廃棄を少なくできるシステムをメーカーが供給しているが、周知が不十分と考えられた。
6. 「救急領域における止血機能異常症の診療ガイド」を一部改訂した第 2 版を作成し、内容 WEB 化した。WEB 化においては、閲覧者が調べたい疾患の調べたい項目に簡単にアクセスでき、スマートフォンやタブレット端末からでも見やすいサイトにするため、各疾患のポイントをいくつかにわけてページを作成し、そこから詳細な内容（本文）の所に遷移できるようにする作成した。

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

日笠 聰

- 1) ○日笠 聰, 酒井 道生, 天野 景裕, 松本 剛史, 鈴木 圭. 止血機能異常症の救急対応の課題解決のための研究 救急隊, 救急医療機関に対するアンケート調査. 日本血栓止血学会誌 34 : 212. 2023.

研究開発分担者

酒井道生

- 1) ○酒井 道生, 日笠 聰, 天野 景裕, 松本 剛史, 鈴木 圭. 止血機能異常症の救急対応の課題解決のための研究 血友病診療施設を対象としたアンケート調査. 日本血栓止血学会誌 34 : 213. 2023.

矢倉 裕輝 (研究分担者)

- 1) ○矢倉 裕輝(国立病院機構大阪医療センター 薬剤部), 石田奈々, 西田恭治, 矢田弘史. 出血性疾患緊急時患者カードの所持状況に関する調査. 日本血栓止血学会誌 34: 268, 2023

令和6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：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 講師）

1. 研究目的

近年、国内の外国籍新規 HIV 感染者数は減少傾向にあり、2022 年においては 149 人であったが、新規 HIV 感染者に占める割合は 17.1%と前年よりも高く、AIDS 発症により感染が判明した割合は 28%であった。

2023 年 6 月末の在留外国人約 322 万人の約 8 割はアジア諸国出身者であった。新型コロナウイルス感染症の水際対策が撤廃されたため、今後、留学生や特定技能/技能実習生などを中心に在留外国人が更に増加することが予想される。彼らの多くは 20 代から 30 代と、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の促進には、保健所や NPO 等と連携し HIV 検査や医療を多言語で提供できる体制構築が急務である。そのため、令和 5(2023) 年度、本研究班は、主に以下の研究活動を行った。(1) 在留外国人を対象として多言語対応可能な HIV 検査会を開催し、その効果を検討した。(2) HIV や結核のための医療通訳者の養成とその活用のあり方を検討した。(3) 在留外国人を対象として、HIV 検査の受検促進について検討をした。

2. 研究方法

(1) 外国人を主な対象とした多言語対応 HIV 検査の実施に関する検討

研究班主催の検査会を東京都内で 5 回、埼玉県で 2 回、沖縄県で 4 回開催した。また、港区、仙台市、神奈川県とも連携して検査の多言語化を試みた。

検査会の広報については、研究班が開設した検査会に関する Facebook、ゲイ男性向けの出会い系アプリへのバナー広告、チラシなどにより多言語で行った。また、在留外国人コミュニティにも広報の協力をお願いした。

受検希望者には予約時に Web 上で多言語によるアンケートへの協力を依頼し、国籍、性自認、在留資格、検査利用歴、医療通訳の要・不要などの情報収集を行った。

研究班主催の検査会では、HIV 抗原・抗体、TP 抗体と B

型肝炎の迅速検査を行った。検査結果の説明は医師が担当し、社会福祉士による相談も受け付けた。必要に応じて、研究班の事業である遠隔通訳を活用した。

港区と仙台市の検査会では、研究班が多言語による広報と予約サイトの運営、検査で使用/配布する資料の翻訳、検査会場での遠隔通訳の手配を行った。神奈川県の検査については、多言語による広報と梅毒と B 型肝炎の迅速検査キットの提供を行った。

(2) HIV 及び結核のための医療通訳者の育成とその利用に関する検討

HIV 検査陽性者に対する告知、HIV 感染症や結核の治療に対応できる通訳者の育成と、育成した人材を保健所等の HIV 検査会に遠隔通訳として派遣することの実効性の評価を行った。

1) HIV 及び結核のための医療通訳者研修

2023 年 9 月～2024 年 1 月に、NPO 法人多言語社会リソースかながわと NPO 法人チャームに研修の実施を依頼した。研修は結核・HIV に関する基礎知識やセクシャリティに関する知識などの座学と、通訳技術の習得を目的とした演習から構成された。

座学では、参加者に無記名の自記式質問票への回答を研修の前後に求め、HIV や結核に関する知識の定着の程度を測定した。

続いて通訳基礎技術演習と医療通訳ロールプレイ演習を行った。前者は通訳に必要なスキルを向上させていくための方法の習得を目的とした。後者では、HIV 検査時、検査結果が陽性であった場合の告知に関するシナリオに基づいたロールプレイを、Zoom を使って実施した。言語は、現場のニーズが高い英語と中国語に絞って実施し、通訳の迅速性と正確性の観点から評価を行った。また、研修の有効性の確認のため、自記式の半構造化質問票による調査を行った。

2) 医療通訳の活用のあり方に関する検討

研究班が主催または協力した HIV 検査会や、保健所等の検査事業に対して遠隔通訳の提供を行い、その実行性の評

価を行った。全国の保健所や自治体の検査室等に、遠隔通訳派遣事業のお知らせを郵送し、HIV 検査の結果告知の際に医療通訳が必要な場合は、遠隔通訳の派遣調整をお願いしているチャームに連絡して欲しい旨を伝えた。遠隔通訳を活用した保健所等には、遠隔通訳の使い勝手や改善点などに関する自記式質問票への回答をお願いした。

(3) 在留外国人の HIV 検査の受検促進に関する検討

今年度は、東京で開催されたネパール祭りに参加したネパール人と、福岡在住の中国人、ベトナム人、ネパール人を対象として、外国人コミュニティ、NGO、SNS を介して参加者を募集し、オンライン調査を行った。

調査項目は、基本属性、生活習慣、性行動、HIV 検査へのアクセス等である。ネパール祭りでの調査は 2023 年 7 月 22 日と 23 日に、福岡県での調査については 2024 年 2 月 15 日から 3 月 12 日に実施した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に関し、研究代表者が所属する杏林大学大学院国際協力研究科の研究倫理委員会から承認を得た。また、福岡県における調査については、神戸女子大学の研究倫理委員会からの承認を得た。

3. 研究結果

(1) 外国人を主な対象とした多言語対応 HIV 検査の実施に関する検討

21 回の検査会のうち、19 回で事前の予約を受け、254 人の予約があった。実際の受検者は 161 人 (63.4%) であった。検査会全体では、受検者数は 173 人であった。

事前予約時のアンケートの回答を得られた 183 人中、性自認は 164 人 (89.6%) が男性、17 人 (9.3%) が女性、2 人は男性から女性へのトランスジェンダーであった。20 代と 30 代が多く、それぞれ 59.0%、29.5% であった。

在留資格は、留学 36.8%、技術・人文知識・国際業務 31.6%、特定技能/技能実習 7.6% であった。国籍別では、中国、ベトナム、フィリピン出身者が多く、米国、英国、カナダ、オーストラリアなどの英語圏からの予約者も一定数いた。全体で予約者の出身国は 35ヶ国であった。

検査に関する情報源として多かったのは「出会い系アプリ」、「友人から」、「研究班の Facebook」であった。

今回が初めての検査である回答した者は約 3 割であった。PrEP への関心は高かった。

本年度は、研究班主催の検査会において陽性が判明した受検者が 1 人いた。判定保留・確認検査と切れ目なく当研究班の遠隔通訳派遣事業の通訳を介した説明を受けられ、専門施設での治療に繋げることができた。

(2) HIV 及び結核のための医療通訳者の育成とその利用に関する検討

1) HIV 及び結核のための医療通訳者研修

座学への参加者は 54 人で、女性 89.9%、「主な生育地が日本」 77.8%、40 歳以上 85.2%、医療通訳経験 5 年以上 40.7%、HIV 感染者の通訳経験者は 29.6% であった。

研修前後に実施した HIV の知識に関する質問 (5 問) の正答割合は、感染経路に関する質問のみわずかに低下していた (94.4% ⇒ 94.1%) が、残りの質問については、全て正答割合が上昇しており、研修後はほとんどの設問で正答率が 8 割以上となった。

通訳基礎技術演習には 68 人が参加し、アンケートへの回答を 53 人から得られた。女性 88.7%、40 歳以上 82.1%、NPO 所属 39.6%、国際交流協会所属 30.2% であった。医療通訳経験件数 11 件以上が 52.9%、HIV 感染者の通訳経験有りが 18.9% であった。

研修で学習したシャードーイング、クイック・レスポンス、リプロダクション、ノートテーキングといった通訳技法を有効であると感じた者は 9 割を超えていた。

ロールプレイには 11 人 (英語 7 人、中国語 4 人) が参加した。各参加者がロールプレイ演習を 2 回実演し、1 回目と 2 回目の正確性については全員が改善し、迅速性については 10 人が改善した。

参加者の約 8~9 割が、演習を通して専門用語の理解が深まった、医療者対応能力や患者対応能力が向上したと回答していた。対面と比較してリモートの研修を「効果的」または「変わらない」と回答した割合は 96.2% であった。

2) 医療通訳の活用のあり方に関する検討

2023 年 4 月から 2024 年 2 月にかけて、保健所から 19 件の問い合わせがあり、11 件で遠隔通訳が実施できるよう医療通訳者の配置を行った。そのうち 5 件は当日に受検者が現れなかった等の理由で中止となった。また、研究班主催・共催で実施された検査会では、3 言語、17 人に對して遠隔通訳が提供された。

3. 在留外国人の HIV 検査の受検促進に関する検討

(1) ネパール祭りにおける調査

305 人から回答が得られた。男性 71.2%、独身 30.8%、高卒以上 90.8%、在留期間 5 年以上 71.4%、常勤就業者 28.3%、家族と同居 62.2% であった。

HIV 検査を受けたい者 25.6%、HIV 感染のリスクがあると回答した 24 人のうち、HIV 検査を受けたい者は 11 人 (45.8%) であった。感染リスクがあると回答したの方がそうでない者に比べて HIV に関するステイグマスコアが高い傾向があり、HIV 陽性となった場合、日本を出国しなくてはならないと回答した割合が高かった。

(2) 福岡県在住の外国人を対象とした調査

300人から回答を得られた(ベトナム109人、中国107人、ネパール84人)。平均年齢は28.2歳、男性61.0%、既婚者56.3%、在留資格では留学・家族滞在が61.7%、一人暮らし48.0%であった。

性自認がゲイ、レズビアン、バイセクシャルだった者は12.7%であった。福岡県でHIV検査をどこで受けられるか知っている者の割合は13%、受けたことがある者は11%であった。54.7%が、今後、HIV検査を受けることに興味があると回答していた。

4. 考察

(1) 外国人を主な対象とした多言語対応HIV検査の実施に関する検討

東京都、神奈川県、沖縄県、埼玉県、宮城県で多言語対応のHIV検査会を開催または連携して実施し、35カ国出身の254人の受検予約者があり、予約がなかった検査会も含めると173人が受検した。そのうちの多数がゲイ・バイセクシャルの男性であった。留学生や技術・人文知識・国際業務の比較的滞在期間が短い外国人の受検者が多かった。本年度は、仙台市保健所のイベント検査の多言語化に連携して取り組むことができた。今後、他の保健所等でも多言語による広報とWeb予約、必要に応じた遠隔通訳の手配という方法で検査の多言語対応が可能か検討していくたい。

(2) HIV及び結核のための医療通訳者の育成とその利用に関する検討

オンラインで医療通訳育成研修を開催し、座学には54人、演習には68人の参加を得た。研修後にHIVに関する知識や通訳に関する技術の向上が概ね確認できた。オンライン研修に対する満足度は高かったが、新型コロナウイルス感染症の公衆衛生的な影響が軽減する中で今後の研修を対面に戻すことも含めて検討が必要である。

遠隔通訳の実施については、保健所への周知が進んだことで昨年を上回る依頼があった。本年は研究班の検査にて陽性告知に至る受検者があったが、日本語の理解に限界があり遠隔通訳の実施が極めて効果的であった、確認検査・医療機関への受診についても通訳の手配を進めることができ治療への橋渡しを効果的に進めることができ、今後の外国人の検査体制の充実に役立つと考える。

(3) 在留外国人のHIV検査の受検促進に関する検討

ネパール祭での調査では回答者の4分の1が、福岡県の調査では約半分がHIV検査の受検に興味があるとの回答であったが、検査受検の阻害要因として、検査に関する情報不足、ステigma、HIV感染が判明した場合、出国しなくてはならないという誤解が関連していた。正確な情報を

多言語で情報提供し、多言語化で受検できる機会を増やすしていくことが受検に繋げるために必要と考える。

5. 自己評価

1) 達成度について

多言語による広報とWeb予約、必要に応じて検査当日に遠隔通訳の手配によるHIV検査の多言語化に関する経験値を蓄積することができた。今年度は、仙台市保健所と連携して検査会の多言語化を試行することができた。遠隔通訳については、研究班の医療通訳育成研修受講者を活用しているため、研究班内で有機的な活動ができたと考える。在留外国人を対象とする調査では、近年増加が著しい首都圏のネパール出身者と福岡県において調査を実施することができた。HIV検査へのニーズを確認できたが、受検に結びつかない要因として、検査に関する情報不足の他に、「HIVに感染すると出国しなくてはならない」という誤解が関連しているという知見を得ることができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

世界的に移民は増加しており、移民に対してHIVの感染予防や治療の提供のあり方は国際的な課題である。本研究は、HIV検査を多言語で提供する方法やそこで必要な医療通訳者の育成のあり方に関する知見を提供する点で学術的・国際的意義があると考える。また、実際に多くの在留外国人がHIVや梅毒の検査を受検できた点で社会的意義があると考える。

3) 今後の展望について

研究班と連携してHIV検査の多言語化を試行する保健所を増やすとともに、郵送検査の多言語化に取り組み、施設検査にアクセスしづらい在留外国人のHIV検査へのアクセスの改善につながるか検討する。また、医療通訳者に対する研修を継続し、ベトナム語やネパール語など、アジアの言語の通訳者の育成し、その派遣の効果を検討したい。対応できる言語を増やすとともに、やさしい日本語による情報提供についても検討する。

6. 結論

本年度は、主として多言語対応HIV検査会のあり方に関する検討、HIVや結核に対応できる医療通訳者の育成とその派遣、在留外国人のHIV検査の受検促進に関する検討を行った。多言語での広報とWeb予約、遠隔通訳の活用による検査会の多言語対応モデルが出来つつある。このモデルを多くの保健所等の検査で試行し、その有効性について検討する必要がある。また、在留外国人を対象とした調査から得られた知見を活用し、HIVに関する正しい理解や検査

への需要喚起の方法について検討し、アクセスの改善に繋げる必要がある。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
該当無し。

別紙

研究発表

研究代表者

北島 勉

口頭発表

海外

- 1) Kitajima T, Sawada T, Miyakubi H, Hue TT, Li C. Evaluation of a Multilingual HIV and Syphilis Testing Project for International Migrants in Tokyo, Japan. Asia-Pacific AIDS & Co-Infections Conference, Singapore 8-10 June 2023.

国内

- 1) 北島勉、沢田貴志、宮首弘子、Tran Thi Hue, Chunyan Li, Supriya Shakya, 生島嗣、佐藤昭裕 東京都内における在留外国人を対象としたHIV検査会の実施 第37回日本エイズ学会学術集会 京都 2023年12月3日～5日.

ポスター発表

海外

- 1) Kitajima T, Sawada T, Miyakubi H, Hue TT. Lessons learned from the introduction of Multilingual HIV and syphilis testing events for foreign residents in Tokyo. STI & HIV 2023 World Congress, Chicago, July 24-27, 2023.

研究分担者

沢田 貴志

口頭発表

国内

- 1) 沢田貴志, 他. 海外から転入するHIV陽性者の治療アクセスの課題—NPO等に寄せられた相談例から. 日本エイズ学会. 京都 2023年12月3日.
- 2) 沢田貴志. 無保険外国人の緊急医療の現状と制度的対応の必要性. 第8回日本国際保健医療学会学術大会. 東京 2023年11月25日.

Tran Thi Hue

口頭発表

国内

- 1) Tran Thi Hue, 北島勉、沢田貴志、宮首弘子、中村秀太、新里尚美. 沖縄県におけるHIV検査へのアクセスとその関連要因に関する調査: 在沖外国人と日本人の比較 第37回日本エイズ学会学術集会, 京都 2023年12月3日.

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					

令和 7 年 3 月 31 日

厚生労働大臣

機関名 東京医科大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 宮澤 啓介

次の職員の令和6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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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 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 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 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 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 ■ 未受講 □
-------------	------------

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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

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

令和 7 年 3 月 31 日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長)一殿
(国立保健医療科学学院長)

機関名 東京医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 宮澤 啓介

次の職員の令和 6 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・臨床講師

(氏名・フリガナ) 村松 崇 (ムラマツ タカシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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 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 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 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 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 ■ 未受講 □
-------------	------------

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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

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

令和 7 年 5 月 24 日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 医療法人財団 萩窓病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 布袋 祐子



次の職員の令和6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) 血液凝固科 部長

(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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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 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 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 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 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 ■ 未受講 □
-------------	------------

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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 ■ 無 □ (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 □ 無 ■ (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。