

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

研究代表者 天野 景裕 東京医科大学 臨床検査医学分野 教授
 研究分担者 菊池 嘉 国立国際医療研究センター病院・広報管理部門長
 研究分担者 福武 勝幸 東京医科大学 臨床検査医学分野 兼任教授

研究要旨

本研究は、エイズ対策関連研究事業（厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業と日本医療研究開発機構のエイズ対策実用化研究事業）が適正かつ円滑に実施されることを目的とし、各研究課題について実施状況を評価・検討し、全研究課題が一体的に発展するよう調整することを目指した。同時に、エイズ対策関連研究の評価を行なうための支援と調整を行い、エイズ対策関連研究事業の適正かつ円滑な実施を図った。エイズ研究は我が国のみならず世界的視野から把握する必要がある、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昨年度と同様に継続したうえで、オンライン会議による情報共有と討論を行った。

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

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

1. 研究目的

世界では新たにHIVに感染した患者数は毎年低下し、HIVに感染して暮らしている患者総数は頭打ちになりつつある。しかし、日本国内ではHIV感染者とエイズ発症者の新規登録数は増加から横這いに転じたものの、一定の状態を続けており、総数の増加が続いていることから医学的にも社会的にも大きな問題である。HIV感染症とエイズを克服し、また新たな感染を防止することは医学研究者の使命である。このためには、基礎医学、臨床医学、更には社会医学の立場から幅の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、国際的状況も十分に調査し、日本の研究の方向性を決めるための参考に資するものとする。

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

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

2. 研究方法

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

- 1) 世界のHIV研究の動向や、有識者の意見を参考に日本における研究の方向性、施策の方向性を検討し提言する。
- 2) 前記1) で得られた方向性に基づき次年度の新規課題等につき提案する。
- 3) 研究班間における研究の重複や欠落部分を吟味し、必要に応じアドバイスする。
- 4) 研究成果の評価の在り方の検討と評価の支援を行う。前記3) を実践するために、例年は年度初めの6-7月頃に1年目の研究を対象にエイズ対策関連研究の新規研究代表者会議(ヒアリング会)を開き各研究代表者間の意見交換を行い、各研究課題の相補性を高め、各研究班の研究の範囲と方向性を吟味し、エイズ対策関連研究の総合的発展を目指した。併せて、各研究班に関する評価委員のコメントに対する研究代表者の対応策を確認してきた。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、集会对面形式を取りやめ、ヒアリング会と研究成果発表会は共にオンライン会議システムを用いてヒアリング会は2023年7月23日に研究成果発表会は2023年8月27日と2023年9月10日に実施した。研究開発管理システムを利用し、厚生労働省と日本医療研究開発機構の研究の両者についての事前評価、中間・事後評価に係わる作業の効率化を図るため、電子化データによる評価システムを導入し、各研究代表者、評価委員および当研究班の負担を軽減した。

[年間スケジュール]

(4月～3月) 前年度の研究成果を分析すると共に、日常的な情報交換を通じ、国内外のエイズ対策研究の動向の把握に努め、また、有識者の意見を聴取して、今後の推進の方向性を考察した。
(6-7月) 1年目の研究を対象に抄録とスライドを登録し、2023年7月23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、2023年8月27日と2023年9月10日にオンラインの研究成果発表会で討議した。

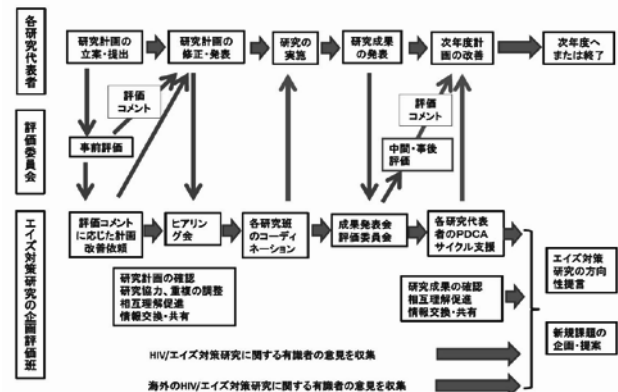


図1 企画・評価研究班のフロー

(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、WEBで登録し、評価者が閲覧できるようにした。2023年7月23日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、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

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。2023 年 8 月 27 日にオンライン会議にて、AMED の 9 課題、厚生労働省の 6 課題の計 15 課題の研究について、2 年目研究者の研究成果発表と質疑を行った。そして、2023 年 9 月 10 日にオンライン会議にて、AMED の 12 課題、厚生労働省の 15 課題の計 27 課題の研究について、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を確保し、迅速に必要な情報を収集出来るよう配慮した。使用するインターネットサーバーは、研究代表者が管理し施設内のサーバー室で厳重に管理し、専門業者による遠隔管理を行う事で、安定な作動を維持した。更に細かい機能を搭載して基本的な管理が WEB 上にて出来るようにした。また、厚生労働科学研究と AMED 研究の取り扱いを区分して、それぞれの系統だけのアクセス権、両者へのアクセス件の設定により、両者の事務局が独立して利用可能にすると共に当研究班は全体へのアクセス件を持つ形で情報管理することを可能にした。研究者からの情報収集状況を管理者の画面にて簡単に把握することが出来るようになり、当研究班と各研究代表者が共に情報収集の業務削減と簡略化が容易に行えるようになった。また、研究者間での情報共有の活性化を図るために、当研究班のサイトにログイン権限を持つ研究者の間のみで情報共有を促進するため、研究報告書、通知・お知らせ、共有データ、その他の 4 分類で共有データのアップロードを受け付けるシステムを継続運用した。

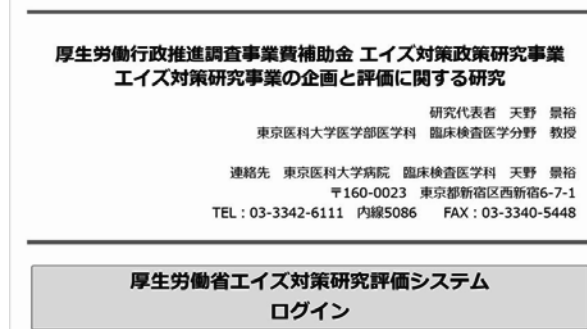


図 2 研究班のログイン画面



図 3 共有情報のアップロード画面

4. 考察

本研究は、厚生労働行政推進事業費補助金エイズ対策政策研究事業と日本医療研究開発機構のエイズ対策実用化研究事業の核研究を合同して研究計画やその成果を発表し、相互の関係の調整や協力体制の確立、そして研究者のインセンティブとなる環境の醸成の場として、両組

織の評価委員会からの支持を受けてきた。エイズ研究の方向性については、我が国のみならず世界的視野から把握する必要があり、そのためエイズ対策関連研究事業の企画・立案に当たっては広く基礎的、臨床的、疫学的研究のみならず、社会医学的立場までふまえて検討し、適切に行う必要があることから、この分野に関わりの深い有識者や研究代表者との意見交換を行い、立案、評価に還元する仕組みを構築した。今年度は、抄録と 10 分程度で閲覧できるパワーポイントによるスライドを作成し、研究開発管理システムを利用し WEB で登録し、評価者等が閲覧する形を踏襲した。さらに、オンライン会議システム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行っ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った点が今後の課題である。今後はメタバースとして、ネット上でのバーチャルミーティングを企画することができると有用であろう。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提示などを検討・実践するものであり、独創的な研究である。併せて、各研究班の倫理性についても監視・指導・支援するものであり、研究資源の有効な利用を推進することも含めて社会的な意義が高いと考える。

3) 今後の展望について

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う緊密な連携をとることを可能とするために、研究情報を共有できる場を WEB 上に提供するなど、新しい環境のなかで、研究資源の更なる有効な利用を図ることで研究の発展につながるための有効な方策を構築する必要があると考える。

6. 結論

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

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特になし。

研究発表

研究代表者

天野 景裕

- 1) 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マル酸塩/エムトリシタピ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, 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*, 2023, 9.1: 9.
- 4) Tomoko Yamaguchi, Keiko Shinozawa, Satoru Nagatoishi, Ayano Mitsunashi, 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
- 5) 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.
- 6) Yushi Chikasawa, Kagehiro Amano, Keiko Shinozawa, Masato Bingo, Ryui Miyashita, Tomoko Yamaguchi, Ayano Mitsunashi, 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
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Hiroshi Inaba, Satomi Nishikawa, Keiko Shinozawa, Sho Shinohara, Fumie Nakazawa, Kagehiro Amano, Ei Kinai. Coagulation assay discrepancies in Japanese patients with non-severe hemophilia A. *International Journal of Hematology* 115:173-187, 2022
- 10) Kenichi Ogiwara, Masashi Taki, Takashi Suzuki, Hideyuki Takedani, Tadashi Matsushita, Kagehiro Amano, Masanori Matsumoto, Kenji Nishio, Midori Shima, Masato Kasahara, Keiji Nogami. Assessment of global coagulation function under treatment with emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ Open*. 7;12(2): e056922, 2022.
- 11) Yushi Chikasawa, Takeshi Hagiwara, Masato Bingo, Kagehiro Amano, Shigeru Kikuchi, Ayano Mitsunashi, Keiko Shinozawa, Katsuyuki Fukutake, Ei Kinai. Combination therapy with von Willebrand factor concentrate plus recombinant factor VIII during cesarean section in a patient with type 3 von Willebrand disease and a low inhibitor titer: a case report. *Int J Hematol*. 116(4): 622-629, 2022.
- 12) Ryui Miyashita, Keiko Shinozawa, Hiroshi Inaba, Kagehiro Amano, Ei Kinai. Prolonged α -thrombin-related activation and delayed active protein C-associated degradation confer mild phenotype in a patient with severe hemophilia A with F8 p.H118R. *Int J Hematol*. 116(4): 489-499, 2022.
- 13) Ryui Miyashita, Keiko Shinozawa, Hiroshi Inaba, Eisuke Takami, Koichi Ohkuma, Kagehiro Amano. Effects of low and high factor X concentrations on thrombin generation in vitro. *Thrombosis Update* 8 (2022) 100111

研究分担者

菊池 嘉

- 1) Makoto Inada, Naokatsu Ando, Daisuke Mizushima, Yoshimi Kikuchi, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka. Effect of unintended short-term 3.0 g/day amoxicillin and probenecid treatment for early syphilis on patients with HIV-1 infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2023 Aug 12 :10: 20499361231192777.
- 2) Daisuke Mizushima, Misao Takano, Takahiro Aoki, Naokatsu Ando, Haruka Uemura, Yasuaki Yanagawa, Koji Watanabe, Hiroyuki Gatanaga, Yoshimi Kikuchi, Shinichi Oka. 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.
- 3) Daisuke Mizushima, Misao Takano, Takahiro Aoki, Naokatsu Ando, Haruka Uemura, Yasuaki Yanagawa, Koji Watanabe, Hiroyuki Gatanaga, Yoshimi Kikuchi, Shinichi Oka. 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) Akira Kawashima, Hieu Tran Trung, Koji Watanabe, Misao Takano, Yoshimi Deguchi, Mai Kinoshita, Haruka Uemura, Yasuaki Yanagawa, Hiroyuki Gatanaga, Yoshimi Kikuchi, Shinichi Oka, Kiyoto Tsuchiya. Pharmacokinetics of Bictegravir in Older Japanese People Living with HIV-1. *Microbiol Spectr*. 2023 Feb 21;11(2):e0507922.
- 5) Kaiho Hirata, Koji Watanabe, Takeshi Sasaki, Takashi Yoshimasu, Akihiko Shimomura, Naokatsu Ando, Yasuaki Yanagawa, Daisuke Mizushima, Katsuji Teruya, Yoshimi Kikuchi, Shinichi Oka, Kuniyoshi 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.

福武 勝幸

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

**2023（令和5）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**

2023（令和5）年7月23日（日） Zoom開催

13:00 開会挨拶 厚生労働省エイズ対策推進室、AMED代表者

登録済み音声入力パワーポイントスライド（10分以内）を視聴後、質疑5分

	開始時刻	類型	課題番号	研究開始年	研究終了年	研究者	研究課題名	頁
1	13:10	AMED	23fk0410056h0001	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	13:25	AMED	23fk0410057h0001	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	13:40	AMED	23fk0410058h0001	2023	2025	岩谷 靖雅	長期作用型HIV-1 CA阻害剤の安定的活用に関する学術的基盤構築	9
4	13:55	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	14:10	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
14:25～14:40 休憩15分								
6	14:40	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	14:55	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	15:10	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	15:25	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	15:40	MHLW	23HB2001	2023	2025	潟永 博之	HIV感染症の医療体制の整備に関する研究	37

研究課題：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

課題番号：23fk0410056h0001

研究代表者：保富 康宏（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医科学研究センター センター長）

研究分担者：岡村 智崇（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医科学研究センター 主任研究員）、浦野 恵美子（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医科学研究センター 主任研究員）、渡邊 大（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター臨床研究センターエイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室 室長）、齊藤 暁（国立大学法人宮崎大学・農学部獣医学科 准教授）、芳田 剛（国立感染症研究所 エイズ研究センター 主任研究官）

1. 研究概要

ヒトエイズウイルス（HIV）感染症では治療薬の開発の急速な進展により臨床現場において、エイズ発症の抑制が可能となっている。しかしながら終生にわたる治療の必要性は感染者の QOL において極めて大きな問題となっている。それに加え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。QOL の改善および薬剤耐性ウイルスの根本的対策として、近年 HIV 感染症の“根治（Cure）”が世界的に提言されている。本申請課題では、薬剤耐性に左右されづらいウイルス特異的免疫反応の誘導を行うワクチン療法の開発を目的とする。本申請課題のワクチンは 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効果を増強させることに成功した。弱毒生ワクチンは、そのものがアジュバント効果を持つために生ワクチンにアジュバントという検討は他に報告がないが、本申請課題ではこの様な epoch-making な取り組みによる、全く新規なワクチンを用いる（Okamura T et al., NPJ Vaccines 2021）。本報告では本ワクチンは生体内では持続感染せずウイルス特異的免疫反応委により短期間で消失する。この SHIV-Ag85B が消失したカニクイザルに高病原性エイズウイルスを投与したところ、いったんは感染が成立するが 85%以上のカニクイザルで血漿中ウイルスが検出限界以下となり、完全に消失した個体も認められた（Okamura T et al., NPJ Vaccines 2021）。本申請課題ではこの機序を利用し、アジュバント分子発現弱毒生ワクチンによる、効率的なエイズ治療プロトコルの開発を行う。さらには、上記治療効果の免疫学的な機序の解明を目指す。

2. 研究目的

HIV 感染症は治療薬の進歩により、HIV に感染後、エイズ発症を抑制することが可能となった。しかしながら、HIV 感染症は治癒することはなく長期の薬剤服用が必要である。そのため、HIV 感染症の根治を目指した研究は重要である。これまでの研究で、SHIV-Ag85B は攻撃接種に用いた強毒株エイズウイルスを防御し、最終的には生体内より排除したことを明らかにした。本研究では SHIV-Ag85B を治療用ワクチンとして応用し、ワクチン療法を検討する。

ヒトエイズウイルス（HIV）感染症は基礎から臨床までの広範にわたる研究により多くの成果を示し、特に治療薬の開発の急速な進展により臨床現場において、エイズ発症の抑制が可能となっている。しかしながら HIV 感染症は解決したわけではない。特に終生にわたる治療の必要性は感染者の QOL において極めて大きな問題となっている。それに加えて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。QOL の改善および薬剤耐性ウイルスの根本的対策として、近年 HIV 感染症の“根治（Cure）”が世界的に提言されている。さらには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、また上述した感染者の QOL 等の課題が大きな問題となっている。これらの問題を解決すべく、本申請課題では、薬剤耐性に左右されづらいウイルス特異的免疫反応の誘導を行うワクチン療法により、抗ウイルス剤の不要な検出限界以下でのウイルスの抑制（緩解）、さらには根治を可能とするワクチン療法の開発を目的とする。本申請課題のワクチン開発は申請者らが長く研究を行ってきた二つの技術の融合により、治療ワクチンの開発を行う。一つの技術はエイズウイルスの nef 遺伝子欠損ウイルスの作製であ

る。nef 遺伝子は感染細胞の MHC (HLA) の発現を抑制し、生体の免疫反応回避の機能を担っている。このため、nef 遺伝子欠損はウイルスの *in vitro* での増殖性には影響を及ぼさないが、*in vivo* においては生体の免疫反応により抑制されエイズウイルスを弱毒化する。nef 遺伝子欠損ウイルスの作製技術は 90 年代初頭に報告され、弱毒生ワクチンの可能性が期待されたが、霊長類を用いた試験において感染防御効果は不十分であった。一方、二つ目の技術として申請者らはこれまでの長いワクチンアジュバントの研究により、特に結核菌等の抗酸菌が持つ分泌抗原 Ag85B が強力な Th1 タイプの免疫反応を誘導することを多数報告している。本申請課題ではこの二つの技術を融合させた。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効果を増強させることに成功した。弱毒生ワクチンは、そのものがアジュバント効果を持つために生ワクチンにアジュバントという検討は他に報告がないが、本申請課題ではこのような epoch-making な取り組みによる、全く新規なワクチンを用いる (Okamura T et al., NPJ Vaccines 2021)。本報告では霊長類とヒトのキメラエイズウイルス (SHIV) から nef 遺伝子を取り除いたウイルス (SHIV-NI) の nef 欠損部位に Ag85B 遺伝子を組み込んだ SHIV-Ag85B を作製した。本ウイルスは生体内では持続感染せずウイルス特異的免疫反応委により短期間で消失する。この SHIV-Ag85B が消失したカニクイザルに高病原性エイズウイルスを投与したところ、いったんは感染が成立するが 85% 以上のカニクイザルで血漿中ウイルスが検出限界以下となり、完全に消失した個体も認められた (Okamura T et al., NPJ Vaccines 2021)。このことは SHIV-Ag85B により誘導される免疫反応は、いったん感染をした個体においても排除や緩解をもたらすことを示している。本申請課題ではこの機序を利用し、アジュバント分子発現弱毒生ワクチンによる、効率的なエイズ治療プロトコルの開発を行う。さらには、上記治療効果の免疫学的な機序の解明を目指す。

3. 研究方法

(1) 霊長類モデルを用いたエイズ治療ワクチンの最適化の研究 (担当：保富)

本研究では R5～R7 年度を通じワクチン療法の治療計画を検討する。抗 HIV 薬を休業し、SHIV-Ag85B の接種を行い治療効果について検討する。治療計画の最適化のため、SHIV-Ag85B の接種回数や接種量を詳細に検討し、最適な治療プロトコルの確立を行う。

(2) エイズ治療ワクチンの治療機序の解析 (担当：岡村)

本研究では本研究では R5～R7 年度を通じワクチン療法実施後の治療機序について検討するため、ワクチン療法を実施したカニクイザルの血中 PBMC やリンパ組織を用いて免疫応答を検討する。サイトカイン・ケモカイン産生 T 細胞の解析や濾胞ヘルパー T 細胞 (Tfh 細胞)、メモリー T 細胞の分画についてマルチカラーフローサイトメトリー法を用いて解析する。

(3) 感染動物からのワクチン作製 (担当：浦野)

本研究では実際の治療中患者からのウイルス分離とワクチン開発を行うことを前提とし、霊長類を用いて行い実用化の基礎を構築する。R5 年度は SHIV 強毒株でのワクチン開発、R6 年度は強毒株 SHIV 感染で治療下にある、カニクイザルよりアジュバントウイルスの作製、R6 年度はそのウイルスのワクチン効果を検討する。

(4) HIV 感染者の管理、採材 (担当：渡邊)

本研究では R5～R7 年度を通じ長期間戦で治療中の感染者ならびに新規感染者からの臨床的な観察と共に、それら感染者からの血漿やリンパ球等の採材、保存、ならびに核酸抽出等を行い、現状の国内でのウイルス株によるワクチン開発を目指したウイルスの情報との基盤を作製する。材料は研究開発分担者 (芳田) により、解析や分子クローンの作製が行われる。

(5) HIV を用いたワクチン開発 (担当：齊藤)

本研究では、サル指向性 HIV-1 を用い、R5 年度は感染ウイルスの病態解析とウイルス分離、R6 年度は分離手法の確立とワクチン開発、R7 年度はウイルスの挙動ならびに免疫反応の検討を行う。

(6) HIV 感染者からの分子クローンの作製 (担当：芳田)

本研究では R5～R7 年度を通じ現状の流行株でのワクチン作製のために、新規者よりエイズウイルス分子クローンを作製し、この分子クローンの作製を行い、治療用ワクチンの作製法基盤を構築する。材料は研究開発分担者 (渡邊) より、新規流行株や長期治療中患者サンプルとして提供さ

れる。

（倫理面への配慮）

本研究ではヒトサンプルを使用することから、人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）を遵守し、適切に各機関での承認を得る。また、動物への外科処置、安楽殺を含む実験が必要 ことから、動物福祉または動物実験倫理の問題に対する十分な配慮が必要である。この点に関しては 1) 医薬基盤・健康・栄養研究所・動物実験委員会でのプロトコルの承認を前提とする。2) 個体レベルでの実験プロトコルの作成にあたっては、法律第 105 号「動物の愛護及び管理に関する法律」を遵守するとともに、サル類の使用にあたっては「医薬基盤・健康・栄養研究所・サル類を用いた実験の基本原則」の精神に則り、使用動物数の根拠及び苦痛軽減の具体策を詳細に記述する。

4. 予想される成果

HIV 感染症は世界三大感染症の一つであり、毎年 150 万人以上の新規感染者と 65 万人の死亡者が存在している世界的にも対策が急務な疾患である。抗 HIV 薬は数多く開発されたが、HIV 感染症において投薬中止が可能となる緩解、根治は世界中で現状の目標となっている。申請者らが霊長類で行ったウイルスを排除するワクチンの報告は国内のみならず世界中で報道され、感染者からの問い合わせも多数存在する。また、臨床現場からも実用化についての問い合わせは極めて多い。さらに、現状の感染者がすでに数十年医療を継続し、今後も終生の治療の必要性を考慮すると、副作用や薬剤耐性ウイルスの可能性を常時検討しなければならない。本研究では以上の問題の解決を導き、これにより QOL の改善をもたらす、高騰する医療費等の問題の解決にも貢献する。この様な状況から本課題の如く緩解や治療をもたらすことはあらゆる面で極めて重要な成果が期待される。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

霊長類を用いた試験においては予備試験段階では非常に有効な結果が出ている。この事は本研究の達成の見通しに大きな希望となっている。これは申請者の大半が霊長類を

用いた感染症研究に非常にたけていること、さらに申請者らはエイズ研究に関して、基礎免疫学、ウイルス学、ワクチン学、臨床研究の多岐にわたり大きな経験を持つ研究グループであることから今後の成果、実用化に期待が持てる。現状問題として考えられるのは霊長類の結果のヒトへの外挿が 100%行われるかであるが、本試験ではサルエイズウイルスのみならず、ヒトエイズウイルスを用いたワクチン試験も予定しており、その対応がなされる。既に国際学会では一部のデータを報告したが極めて高い評価であった。この様に現状では達成の見通しは明るいと考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

エイズウイルス感染症は世界三大感染症の一つであり、感染者は約 3,800 万人、毎年 150 万人以上の新規感染者、死亡者は 65 万人以上となっている。さらに結核における感染者の多数に HIV 感染者がいることも知られている。上述した様に終生にわたる治療の必要性があり、さらに加えて新たな課題として薬剤耐性ウイルスの出現もある。このような状況で根治“Cure”や寛解“Remission”はエイズ治療の目標となっているが、霊長類レベルでも成功した例は殆どない。本新規治療法の開発はこの様な状況を変える可能性のある研究であり、国際的にも注目度は高い。また、三大感染症における根治“Cure”や寛解“Remission”あるいは慢性感染症における根治“Cure”や寛解“Remission”は世界的にも大きく評価されると考えられる。

3) 今後の発展性について

本研究については上述したように世界的にも達成されていないエイズ根治“Cure”や寛解“Remission”は未だ達成されていないことから、エイズ撲滅に大きく貢献できると考えられる。また、本ワクチン療法はエイズのみならず、今まで治療法が存在しなかった根治“Cure”や寛解“Remission”が達成されなかった HTLV-1 感染症や肝炎ウイルス等にも全く新たな治療法としての可能性が示唆される。これに関しても現在特許申請中である。以上のように本新規ワクチン療法は発展性に富み大きな可能性が期待される。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

保富康宏

なし

研究分担者

岡村 智崇

なし

浦野 恵美子

なし

渡邊 大

なし

齊藤 暁

なし

芳田 剛

なし

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 課題評価委員会のコメントでは AIDS 治験プロトコルの開発に留まらず、ヒトでの POC 試験開始に向けた計画の立案を求められた。霊長類における研究、試験はヒトへの実用化に結びつけるために存在すると考えている。本申請研究においてももちろん実用化を見据えて計画している。研究期間内にも作られるワクチンウイルスは国内の HIV 感染者からの分離株より作製される。また、霊長類に感染をする HIV におけるワクチンを作製し、サルエイズウイルス以外でのプロトコル作成を計画している。ヒトサンプルを用いるために適切な倫理の申請も行っている。ヒト治験においてもたしう対象患者は HIV を分離した感染者を計画しており、その旨を申請している。治療効果の指標として霊長類において免疫反応を探索し、それを効果指標とすることを提案したが、TCR の解析も新たな検査項目に加え、これがヒトでの POC の指標となるかも検討する

研究課題：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

課題番号： 23fk0410057h0001

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 悌（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 客員教授）

1. 研究概要

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、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、再活性化したり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考えられる。リザーバーは定型ではなく体内組織に広範に存在することが示唆され、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。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。そこで本研究開発では、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動物モデルパネルの構築を行う。コンディショナルノックアウト技術を用いた組織・細胞種特異的ごとのコンディショナル抗原発現マウスのパネルの構築を行い、再活性化したりザーバーのモデルとして解析を実施する。

まずミクログリア特異的抗原発現マウスの構築に注力し、樹立したコンディショナル抗原発現マウスの抗原発現量と特異性を病理組織学的に評価し、HIV リザーバー解析のモデル系としての妥当性を確認する。次いで組織特異的な免疫反応の抗原発現細胞排除への有効性は感染初期のリザーバーの形成に強く関連すると推察されることから、抗原発現に対する免疫誘導の早さ、誘導レベルとその持続性に組織・細胞種間で差異があるかを評価するとともに、免疫反応による抗原発現細胞の排除効率を解析する。また本マウスパネルを用い、HIV 抗原の発現が組織および個体に与える影響の解析を行い、組織・細胞種ごとの抗原発現がどのように HIV 感染者でみられる炎症亢進に関連するか解析する。本研究開発により、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、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が期待される。

2. 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り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、再活性化したり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た不完全である。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

一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。

3. 研究方法

本研究ではまず HIV 抗原遺伝子 flox マウス群と、組織・細胞種特異的 CreERT2 発現マウス群の樹立を行う。既に研究代表者は熊本大学生命資源研究・支援センターの支援を受けて HIV-1/JR-FL 株の一部タンパク質の発現カセットを導入した flox マウスを樹立中であり、マウスパネル構築の技術的基盤を獲得しつつある。まずミクログリア特異的抗原発現マウスの樹立完了に重点を置いた開発を行い、その他の組織・細胞種特異的 CreERT2 発現マウスの樹立による全パネルの構築を 2-3 年度に行う。引き続いて樹立したコンディショナル抗原発現マウスの生体試料を回収し、各種の体組織のパラフィン包埋切片の免疫染色法を用いた組織解析、あるいはフローサイトメーターによる分離細胞の多重細胞染色により、実際の *in vivo* での抗原発現量と抗原発現の組織・細胞種特異性を評価し、本研究開発の命題である HIV リザーバー解析に適するモデル系であることを証明する。次いで構築したマウスパネルを用い、タモキシフェン投与による抗原発現細胞の出現に対する宿主の免疫誘導の *in vivo* 解析を行う。特に細胞性免疫に着目して、抗原発現に対する免疫誘導の早さ、誘導レベルとその持続性に組織・細胞種間で差異があるかをパラレルに評価する。さらに抗原発現マウスの経時的観察により、誘導された宿主自身の免疫反応による抗原発現細胞の排除効率を解析する。組織特異的な免疫反応の有効性は感染初期のリザーバーの形成に強く関連すると推察されることから、上記の解析で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が期待される。

樹立したコンディショナル抗原発現マウスを用いることで、組織・細胞種特異的な HIV 抗原の発現が組織および個体に与える影響の解析を行うことも計画のひとつである。HIV 抗原の発現の直接の影響、あるいは上述した宿主免疫反応の介在による間接的な影響による、組織での炎症等を病理組織学的に評価する。HIV 感染者では ART 下においても炎症が亢進することが知られており、本マウスパネルを用いることで、組織・細胞種ごとの抗原発現がどのように炎症亢進に寄与するか解明することが期待される。初年度には特に先行して構築が完了する見込みのミクログリア特異的抗原発現マウスを用い、抗原発現ミクログリアの機能・中枢神経の炎症の評価を行う。さらに 2-3 年度に

マウス神経細胞への影響の解析とマウス行動学的解析により、抗原発現ミクログリアを発端とする脳機能への影響を評価する。全期間を通し、再活性化したりリザーバーが炎症亢進等を介して宿主の全身にどのような影響をもたらすかを解明する。

Nr4a3 Tocky マウスは研究分担者の小野が開発した、TCR 入力的时间動態が解析可能なトランスジェニックマウスであり、T 細胞機能解析に適する。HIV あるいは OVA 抗原を免疫した Nr4a3 Tocky マウス等から抽出した抗原特異的 T 細胞を、本マウスパネルに移植することにより、抗原発現組織での T 細胞機能と動態をより詳細に解析し、リザーバー排除に必要な免疫反応の性質を明らかとする。

4. 予想される成果

本研究開発では構築したマウスパネル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。OVA 抗原特異的な TCR トランスジェニックマウスである OT-1 あるいは OT-2 由来の T 細胞を移植に用いることで、より統一した規格での移植実験が可能である。これらの検討では移植する T 細胞数を決定できることから定量的な評価が可能であり、本マウスパネルと組み合わせることで、人為的な細胞性免疫のブーストによるリザーバー排除の評価法として世界に前例のない知見の創出が期待できる。

これらのマウスパネルを用いたパラレルな解析により、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、リザーバーの形成機序の解明に寄与する知見を得る。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

トランスジェニックマウスの作製には時間を要するため、抗原発現マウスの構築期間の短縮が課題である。まずはミクログリア特異的抗原発現マウスの樹立に焦点を絞り、中枢神経系における HIV 潜伏感染の機序解明の研究を推進する。代表者の所属する熊本大学の組換えマウスの作支援を受けることにより、既に HIV-1/JR-FL 株由来の Tat および Nef、さらに OVA 遺伝子カセットをノックインした flox マウスのキメラマウスの作出まで完了している。これからノックイン遺伝子の確認を各個体で行い、wtB6N マウスとの交配を経て純系化を行う。組織・細胞種特異的 CreERT2 発現マウスに関しては、既に報告のある Hexb

CreERT2 マウスを用いることでミクログリア特異的抗原発現マウス構築の期間が短縮できる見込みである。これにより、早期にミクログリア特異的抗原発現マウスの樹立がなされる。全身で Cre を発現する組換えマウスを熊本大学では保有しているため、この全身性 Cre 発現マウスと flox マウスを交配することで先行して flox マウスの抗原遺伝子発現カセットが正しく機能し抗原発現に至るかを解析する。この F1 マウスあるいはその検体を用いて、行動学的解析の系構築と、病理組織解析による抗原発現系の構築を研究分担者と実施する予定である。いっぽうでミクログリア特異的発現のために必要なプロモーター領域の決定を継続して実施している。この知見は組織・細胞種特異的 CreERT2 発現マウスへの AAV-DIO 法によるベクター誘導型の抗原発現に応用できる可能性があり、実施価値が高いと考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

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. 10.1016/j.bbrc.2022.03.108.
- 2) H. Ishii*, T. Nomura*, H. Yamamoto, M. Nishizawa, T.T. Thu Hau, S. Harada, S. Seki, M. Nakamura-Hoshi, M. Okazaki, S. Daigen, A. Kawana-Tachikawa, N. Nagata, N. Iwata-Yoshikawa, N. Shiwa, T. Suzuki, E.S. Park, M. Ken, T. Onodera, Y. Takahashi, K. Kusano, R. Shimazaki, Y. Suzaki, Y. Ami, T. Matano, Neutralizing-antibody-independent SARS-CoV-2 control correlated with intranasal-vaccine-induced CD8(+) T cell responses, *Cell Rep Med*, 2022, 3(2):100520. 10.1016/j.xcrm.2022.100520. (*は共同筆頭著者)
- 3) 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. Suzaki, 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(7):e1009668. 10.1371/journal.ppat.1009668.
- 4) S. Seki*, T. Nomura*, M. Nishizawa*, H. Yamamoto, H. Ishii, S. Matsuoka, T. Shiino, H. Sato, K. Mizuta, H. Sakawaki, T. Miura, T.K. Naruse, A. Kimura, and T. Matano, In vivo virulence of MHC-adapted AIDS virus serially-passaged through MHC-mismatched hosts. *PLoS Pathog*, 2017, 13:e1006638. (*は共同筆頭著者)

研究分担者

菅田 謙治

- 1) Misaki Matsuo, Takaharu Ueno#, Kazuaki Monde#, Kenji Sugata# (# Contributed equally), Benjy Jek Yang Tan, Akhinur Rahman, Paola Miyazato, Kyosuke Uchiyama, Saiful Islam, Hiroo Katsuya, Shinsuke Nakajima, Masahito Tokunaga, Kisato Nosaka, Hiroyuki Hata, Atae Utsunomiya, Jun-Ichi Fujisawa, Yorifumi Satou. Identification and characterization of a novel enhancer in the HTLV-1 proviral genome. *Nature communications*. 2022; 13(1)

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パネルは、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、世界で初の並列解析が可能な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。

3) 今後の発展性について

本コンディショナル抗原発現マウス系の抗原発現細胞は、再活性化したリザーバーのモデルであり、編集された特異的な遺伝子配列を持つことから、CRISPR-Cas9 等の技術を用いた能動的なプロウイルス (リザーバー) の遺伝子編集の標的ともなりうる。このため、プロウイルスの能動的排除法のベクター等のデリバリー効率の評価系への将来的な利用が可能であり、本研究開発は発展性の面でも実施の意義が高い。

2405-2405.

- 2) Benjy J.Y. Tan, Kenji Sugata, Omnia Reda, Misaki Matsuo, Kyosuke Uchiyama, Paola Miyazato, Vincent Hahaut, Makoto Yamagishi, Kaoru Uchimaru, Yutaka Suzuki, Takamasa Ueno, Hitoshi Suzushima, Hiroo Katsuya, Masahito Tokunaga, Yoshikazu Uchiyama, Hideaki Nakamura, Eisaburo Sueoka, Atae Utsunomiya, Masahiro Ono, Yorifumi Satou. HTLV-1 infection promotes excessive T cell activation and transformation into adult T cell leukemia/lymphoma. Journal of Clinical Investigation. The Journal of clinical investigation. 2021; 131(24).
- 3) Kenji Sugata, Yukiko Matsunaga, Yuki Yamashita, Munehide Nakatsugawa, Tingxi Guo, Levon Halabelian, Yota Ohashi, Kayoko Saso, Muhammed A Rahman, Mark Anczurowski, Chung-Hsi Wang, Kenji Murata, Hiroshi Saijo, Yuki Kagoya, Dalam Ly, Brian D Burt, Marcus O Butler, Tak W Mak, Naoto Hirano. Affinity-matured HLA class II dimers for robust staining of antigen-specific CD4+ T cells. Nature biotechnology. 2021; 39(8) 958-967.

矢吹 梯

- 1) Y. Yabuki, K. Matsuo, M. Yu, J. Xu, K. Sakimura, N. Shioda, K. Fukunaga K, Cav3.1 t-type calcium channel is critical for cell proliferation and survival in newly generated cells of the adult hippocampus, Acta Physiol (Oxf), 2021, 232(1):e13613. 10.1111/apha.13613
- 2) S. Asamitsu*, Y. Yabuki*, S. Ikenoshita, K. Kawakubo, M. Kawasaki, S. Usuki, Y. Nakayama, K. Adachi, H. Kugoh, K. Ishii, T. Matsuura, E. Nanba, H. Sugiyama, K. Fukunaga, N. Shioda, CGG repeat RNA G-quadruplexes interact with FMRpolyG to cause neuronal dysfunction in fragile X-related tremor/ataxia syndrome, Sci Adv, 2021, 7(3):eabd9440. 10.1126/sciadv.abd9440. (* は共同筆頭著者)
- 3) Y. Yabuki, K. Matsuo, I. Kawahata, N. Fukui, T. Mizobata, Y. Kawata, Y. Owada, N. Shioda, K. Fukunaga, Fatty Acid Binding Protein 3 Enhances the Spreading and Toxicity of α -Synuclein in Mouse Brain, Int J Mol Sci, 2020, 21(6):2230. 10.3390/ijms21062230.

小野 昌弘

- 1) Bozhanova G, Hassan J, Appleton L, Jennings V, Foo S, McLaughlin M, et al., Harrington K, Ono M§, Melcher A§. CD4 T cell dynamics shape the immune response to combination oncolytic herpes virus and BRAF inhibitor therapy for melanoma. Journal for immunotherapy of cancer. 2022;10(3). (senior co-corresponding author)
- 2) E.K. Jennings, D.A.J. Lecky, M. Ono, D. Bending, Application of dual Nr4a1-GFP Nr4a3-Tocky reporter mice to study T cell receptor signaling by flow cytometry, STAR Protoc, 2021, 2(1):100284.
- 3) E. Jennings, T.A.E. Elliot, N. Thawait, S. Kanabar, J.C. Yam-Puc, M. Ono, K.M. Toellner, D.C. Wraith, G. Anderson, D. Bending, Nr4a1 and Nr4a3 Reporter Mice Are Differentially Sensitive to T Cell Receptor Signal Strength and Duration, Cell Rep, 2020, 33(5):108328.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 研究機関内に異なる組織・細胞種特異的抗原発現マウスをどの程度樹立できるかが不明で懸念であるため、まずはミクログリア特異的抗原発現マウスの樹立に焦点を絞り、中枢神経系における HIV 潜伏感染の機序解明の研究の推進するようにコメントをいただいた。今回のコンディショナル抗原発現マウスの構築には、抗原遺伝子カセットをノックインした flox マウスと、組織・細胞種特異的に CreERT2 を発現するマウスの両方が必要である。このうち HIV-1/JR-FL 株由来の Tat および Nef、さらに OVA 遺伝子カセットをノックインした flox マウスは既に ES 細胞を用いたノックイン法によりキメラマウスの作出まで完了している。これからノックイン遺伝子の確認を各個体で行い、wtB6N マウスとの交配を経て純系化を行う。いっぽう、CreERT2 マウスに関しては、既に報告のある Hexb CreERT2 マウス (Masuda T, et al., Nat Immunol. 2020, Masuda T, et al., Nature. 2022)を用いることでミクログリア特異的抗原発現マウス構築の期間が短縮できる見込みである。既に作製・権利者に使用の許可を申請しており、MTA の締結後に供与予定である。今年度中か、来年度の早期にミクログリア特異的抗原発現マウスの樹立がなされるものと見込まれる。研究開発実施期間中に、実験コントロールの取り方等を含め、最適な条件を描出し、研究を推進したい。

研究課題：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

課題番号：23fk0410058h0001

研究代表者：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）

研究分担者：齊藤 暁（宮崎大学農学部獣医学科 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）

1. 研究概要

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、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。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 六量体のポケットの構造すら存在しないはずである。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。

本研究では、上述の背景から、1) LEN に対する耐性関連変異と耐性獲得の機序、2) LEN の作用機序を明らかにすることを目的とする。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 耐性関連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を実施する。

これらの研究により、LEN 耐性関連変異とその機序が明らかになり、LEN 耐性関連変異が出現しやすい HIV-1 の遺伝子型などを、予め判定できるアルゴリズムの構築にも貢献できる可能性がある。また、LEN の作用機序の解明は、LEN による“強力な長期的な抗ウイルス効果の理由”の解明にもつながる可能性があり、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できると期待される。

2. 研究目的

本研究では、1) LEN に対する耐性関連変異と耐性獲得の機序、2) LEN の作用機序を明らかにすることを目的と

する。今後の HIV 感染症治療において、長期にわたり LEN を有効利用できるように、LEN 耐性獲得と LEN 作用に関する学術的な情報を着実に輩出することをめざす。

3. 研究方法

① LEN に対する新たな耐性関連変異の同定

HIV-1 NL4-3 分子クローンをベースに組換え型ウイルスを調製し、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する。CA に関与する宿主因子は T 細胞とミエロイド系細胞で発現・制御が異なる。しかし、既報のデータは限られた T 細胞のみを使用している。そこで、ミエロイド系培養細胞 (THP-1 など) を含む、異なる細胞種も用いる。また、誘導実験では、核酸系変異誘導剤 (molnupiravir など) を利用することにより人為的に変異を加速させる。経時的に回収するウイルス RNA の遺伝子配列を次世代遺伝子配列解析法 Illumina (MiSeq) あるいはナノポア遺伝子配列解析法 (MinION) により決定する。配列情報の規則性を分析し、網羅的な相関分布表を作成する。新規あるいは相関する変異を絞り、再度、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性を情報に従い解析することにより、変異の確からしさを検証する。

② LEN 耐性獲得機序および LEN の作用機序の解析

ウイルス学的手法については、上述分子クローンをを用いて、ウイルス複製における各反応過程の指標に基づき耐性関連変異と LEN 作用の影響を分析する。宿主因子 (CPSF6、Nup153、Nup358、CypA など) との相互作用を試験管内で観察する。詳細な相互作用は、齊藤博士が樹立済みの実験系を用いる。さらに、CA 変異は逆転写反応および核移行のステップにも影響することが考えられるため、海外研究協力者らの協力も得ながら LEN 耐性型 CA 変異体の特性を明らかにしていく。未同定因子など明らかになっていない現象を直面することもある可能性があり、3 者による綿密な議論を重ねながら研究を進めることとなる。さらに、CA 変異ライブラリーを作製することで、LEN 耐性 CA 変異体の将来的な出現リスクを評価する。LEN あるいは宿主因子のペプチド鎖存在下での分子動力学シミュレーションにより動的挙動を解析する。上述耐性変異の影響について、変

異型 CA 構造を用いて同様に解析する。野生型 CA の結果と比較することで、耐性機序や HIV 複製過程における各宿主因子の相互作用への影響を考察する。

（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。

4. 予想される成果

本研究により、LEN 耐性関連変異とその機序が明らかになることにより、LEN 耐性変異が出現しやすい HIV-1 の遺伝子型などを、予め判定できるアルゴリズムの構築などにも貢献できる成果が得られる。また、LEN 耐性型 HIV-1 の伝播性や潜伏性などを考察する学術的情報を得ることができる。新規作用機序については、LEN による“強力な長期的な抗ウイルス効果の理由”の解明にもつながる可能性がある。総じて、HIV の基礎研究として将来につながる学術基盤となり、着実な学術的知見を輩出されと考えている。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

三年間の研究を通して以下 2 つの目標を達成できると考えている。

① LEN に対する新たな耐性関連変異の同定と耐性獲得機序の解明

副次変異を含めた LEN 耐性関連変異を提示し、その機序を解明することにより LEN 耐性関連変異のアルゴリズムを補強する。さらに、fitness cost を分析した上で、HIV-1 CA 領域で複製能の低下を伴う薬剤耐性変異部位の規則性

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

岩谷靖雅

- 1) Ode H, Saito A, Washizaki A, Seki Y, Yoshida T, Harada S, Ishii H, Shioda T, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari H, and Iwatani Y: Development of a novel Macaque-Tropic HIV-1 adapted to cynomolgus macaques. *Journal of General Virology*. 103: 001790, 2022.
- 2) Mori M, Ode H, Kubota M, Nakata Y, Kasahara T, Shigemi U, Okazaki R, Matsuda M, Matsuoka K, Sugimoto A, Hachiya A, Imahashi M, Yokomaku Y, and Iwatani Y: Nanopore sequencing for characterization of HIV-1 recombinant forms. *Microbiology Spectrum*. 10: e0150722, 2022.
- 3) Hachiya A, Kubota M, Shigemi U, Ode H, Yokomaku Y, Kirby KA, Sarafianos SG, and Iwatani Y: Specific mutations in the HIV-1 G-tract of the 3'-polypurine tract cause resistance to integrase strand transfer inhibitors.

と原理を見出すことができると考えている。

② 2 つの異なる作用点をもつ LEN の作用機序の解明

特に、ウイルス複製の後期過程の阻害の機序の真偽を明確にし、その違いに寄与する CA 残基を列挙し、分子ウイルス学的な理由（機序）を明らかにすることができると想定している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

抗 HIV 治療薬の長期作用型化が進む中で、耐性関連変異とその分子機序を理解することは必要不可欠である。特に、新規作用機序をもつ治療薬については、薬剤耐性遺伝子検査の基盤となる変異情報のアルゴリズムの整備は、国内外を問わず必須なことである。本研究成果を、国際的な学術論文などで報告することによって、国際的な耐性変異パネルやデータベースの整備に大いに貢献でき、実臨床での LEN 適用に重要な情報の断片を提供することになると考えている。結果的に、将来にわたり、長期作用型治療薬である LEN を最大限に有効に利用できる取り組みにもつながる可能性もあると考えられる。

3) 今後の発展性について

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あるいは材料を生み出すことができると考えられる。

CA A77V 変異の特性で報告されたように、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、挑戦的ではあるが、学術的な新知見の発見ができる可能性が高い。

Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 77: 574-577, 2022.

- 4) Hachiya A, Kubota M, Shigemi U, Ode H, Yokomaku Y, Kirby KA, Sarafianos SG, and Iwatani Y: Specific mutations in the HIV-1 G-tract of the 3'-polypurine tract cause resistance to integrase strand transfer inhibitors. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 77: 574-577, 2022.
- 5) Saito A, Sultana T, Ode H, Nohata K, Samune Y, Nakayama EE, Iwatani Y, and Shioda T: The 4th and 112th residues of viral capsid cooperatively modulate capsid-CPSF6 interactions of HIV-1. AIDS Research and Human Retroviruses. 36: 513-521, 2020.
- 6) Ode H, Kobayashi A, Matsuda M, Hachiya A, Imahashi M, Yokomaku Y, and Iwatani Y: Identifying integration sites of the HIV-1 genome with intact and aberrant ends through deep sequencing. Journal of Virological Methods. 267: 59-65, 2019.
- 7) Sultana T, Mamede JI, Saito A, Ode H, Nohata K, Cohen R, Nakayama EE, Iwatani Y, Yamashita M, Hope TJ, and Shioda T: Multiple pathways to avoid beta interferon sensitivity of HIV-1 by mutations in capsid. Journal of Virology. 93: e00986-19, 2019.
- 8) Saito A, Ode H, Nohata K, Ohmori H, Nakayama EE, Iwatani Y, Shioda T. HIV-1 is more dependent on the K182 capsid residue than HIV-2 for interactions with CPSF6. Virology. 532: 118-26, 2019.

研究分担者

齊藤暁

- 1) Morizako N, Butlertanaka EP, Tanaka YL, Shibata H, Okabayashi T, Mekata H, Saito A (Corresponding author). Generation of a bovine cell line for gene engineering using an HIV-1-based lentiviral vector. Scientific Reports. 12: 16952, 2022.
- 2) Ode H, Saito A, Washizaki A, Seki Y, Yoshida T, Harada S, Ishii H, Shioda T, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari H, Iwatani Y. Development of a novel Macaque-Tropic HIV-1 adapted to cynomolgus macaques. Journal of General Virology. 103: 001790, 2022.
- 3) Saito A, Yamashita M. HIV-1 capsid variability: viral exploitation and evasion of capsid-binding molecules. Retrovirology. 18: 32, 2021.
- 4) Saito A, Sultana T, Ode H, Nohata K, Samune Y, Nakayama EE, Iwatani Y, and Shioda T: The 4th and 112th residues of viral capsid cooperatively modulate capsid-CPSF6 interactions of HIV-1. AIDS Research and Human Retroviruses. 36: 513-521, 2020.
- 5) Sultana T, Mamede JI, Saito A, Ode H, Nohata K, Cohen R, Nakayama EE, Iwatani Y, Yamashita M, Hope TJ, and Shioda T: Multiple pathways to avoid beta interferon sensitivity of HIV-1 by mutations in capsid. Journal of Virology. 93: e00986-19, 2019.
- 6) Siddiqui MA, Saito A, Halambage UD, Ferhadian D, Fischer DK, Francis AC, Melikyan GB, Ambrose Z, Aiken C, Yamashita M. A Novel Phenotype Links HIV-1 Capsid Stability to cGAS-Mediated DNA Sensing. Journal of Virology. 93: e00706-19, 2019.
- 7) Saito A, Ode H, Nohata K, Ohmori H, Nakayama EE, Iwatani Y, Shioda T. HIV-1 is more dependent on the K182 capsid residue than HIV-2 for interactions with CPSF6. Virology. 532: 118-26, 2019.
- 8) Fischer DK, Saito A, Kline C, Cohen R, Watkins SC, Yamashita M, Ambrose Z. CA Mutation N57A Has Distinct Strain-Specific HIV-1 Capsid Uncoating and Infectivity Phenotypes. Journal of Virology. 93: e00214-19, 2019.

大出裕高

- 1) Ode H, Saito A, Washizaki A, Seki Y, Yoshida T, Harada S, Ishii H, Shioda T, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari H, and Iwatani Y: Development of a novel Macaque-Tropic HIV-1 adapted to cynomolgus macaques. Journal of General Virology. 103: 001790, 2022.
- 2) Mori M, Ode H, Kubota M, Nakata Y, Kasahara T, Shigemi U, Okazaki R, Matsuda M, Matsuoka K, Sugimoto A, Hachiya

- A, Imahashi M, Yokomaku Y, and Iwatani Y: Nanopore sequencing for characterization of HIV-1 recombinant forms. *Microbiology Spectrum*. 10: e0150722, 2022.
- 3) Hachiya A, Kubota M, Shigemi U, Ode H, Yokomaku Y, Kirby KA, Sarafianos SG, and Iwatani Y: Specific mutations in the HIV-1 G-tract of the 3'-polypurine tract cause resistance to integrase strand transfer inhibitors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 77: 574-577, 2022.
- 4) Hachiya A, Kubota M, Shigemi U, Ode H, Yokomaku Y, Kirby KA, Sarafianos SG, and Iwatani Y: Specific mutations in the HIV-1 G-tract of the 3'-polypurine tract cause resistance to integrase strand transfer inhibitors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 77: 574-577, 2022.
- 5) Saito A, Sultana T, Ode H, Nohata K, Samune Y, Nakayama EE, Iwatani Y, and Shioda T: The 4th and 112th residues of viral capsid cooperatively modulate capsid-CPSF6 interactions of HIV-1. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 36: 513-521, 2020.
- 6) Ode H, Kobayashi A, Matsuda M, Hachiya A, Imahashi M, Yokomaku Y, and Iwatani Y: Identifying integration sites of the HIV-1 genome with intact and aberrant ends through deep sequencing. *Journal of Virological Methods*. 267: 59-65, 2019.
- 7) Sultana T, Mamede JI, Saito A, Ode H, Nohata K, Cohen R, Nakayama EE, Iwatani Y, Yamashita M, Hope TJ, and Shioda T: Multiple pathways to avoid beta interferon sensitivity of HIV-1 by mutations in capsid. *Journal of Virology*. 93: e00986-19, 2019.
- 8) Saito A, Ode H, Nohata K, Ohmori H, Nakayama EE, Iwatani Y, Shioda T. HIV-1 is more dependent on the K182 capsid residue than HIV-2 for interactions with CPSF6. *Virology*. 532: 118-26, 2019.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) LEN の詳細な作用機序についての解明は新たな CA 阻害剤の開発に有用であり、臨床医学上重要である点が評価できる。
LEN の薬剤耐性遺伝子検査の基盤となる変異アルゴリズムの確立に寄与するだけでなく、次世代の CA 阻害剤の開発研究に資する学術的情報を輩出していきます。
- 2) 日本未承認薬の性質についての研究であることから、研究開始にあたっては、AMED の支援研究として、日本国内での承認及び使用も想定し、日本人における薬物代謝・副作用や国内流行株への効果効能・耐性変異の発生等を考慮し進めていただきたい。
可能な限り、学術的な視点から関連部署と密に連携し、臨床分野と双方向的に情報を交換しながら研究を進めていきたいと思います。本邦の国内流行株の CA 領域遺伝子配列の解析から、現在 LEN 耐性関連変異は検出されていないものの、引き続き、耐性関連変異の発生等を考慮しながら研究を進めていく予定です。
- 3) LEN に関する特許の範囲等を把握したうえで研究を進め、本研究で得られた新たな CA 形成阻害機序等の知見を確実に知財化に繋げるために、AMED 知財部との連携、PSP0 の助言のもとで研究を進めていただきたい。
本研究を進める上で、知財につながるような新たな知見が得られた場合には、積極的に関係部署に事前相談を行い、対応してまいります。

研究課題：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）

研究分担者：佐藤 大介（藤田医科大学・大学院医学研究科 教授）

研究分担者：横幕 能行（名古屋医療センター 感染症内科、エイズ治療開発センター エイズ総合診療部長、エイズ治療開発センター センター長）

研究分担者：今橋 真弓（名古屋医療センター 臨床研究センター 感染・免疫研究部 感染症研究室 室長）

研究分担者：野上 恵嗣（奈良県立医科大学 小児科 教授）

研究分担者：荻原 建一（奈良県立医科大学 小児科 講師）

研究分担者：稲垣 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）

研究分担者：町田 宗仁（国立保健医療科学院 公衆衛生政策研究部 部長）

1. 研究概要

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、患者支援上の大き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）調査であるレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を活用し、HIV 感染症及びその併存疾患の「医療状況」と「医療費」の 2 つの実態把握を目的としている。

具体的には、NDB を利用して HIV 感染者の併存疾患の状況を把握し、リスク因子を推定するとともに、各種予防につながる介入を検討する。また、HIV 感染症及びその併存疾患を対象として、全国・地域別有病率や治療状況の把握、各種患者数の年次推移、抗 HIV 薬や血液製剤、その他の薬剤の処方分布や処方組み合わせの一覧の把握などを行い、HIV 感染症とその併存疾患に関する患者疫学、薬剤疫学の総合分析を実現する。

ART の目覚ましい発展に伴う罹病期間の進展に伴い、HIV 感染症の患者数は増加しており、医療費の増大は懸案事項である。現状把握のため、NDB を活用して日本における抗 HIV 薬処方状況と医療費の推定を行う。

医療費に関する主要な研究としては、NDB を活用し、抗 HIV 薬の 3 剤併用療法から 2 剤併用療法などの新規薬剤や後発医薬品への切り替えを行った場合の医療費削減効果や後発医薬品を使用することによる医療費削減効果などを検討する。

本研究班では上記の臨床分析を進めるとともに、分析結果を年 2 回のエイズ動向委員会に提出するため、行政施策への貢献も期待される。

2. 研究目的

近年の抗 HIV 療法（ART）の進歩により HIV 感染症は慢

性疾患化しつつあり、HIV 感染者（PLWH ; people living with HIV）の長期的な生命予後や生活の質が大きな関心事となっている。

本研究の目的は、HIV 診療、血友病診療の全国の専門家とともに、わが国の保険診療の全数調査（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）のほぼ全データを活用し、PLWH の長期的な生命予後及び生活の質に影響を及ぼす各種の併存疾患（血友病を含む。）の状況や、PLWH を取り巻く医療状況、医療費の問題を総合的・多面的に解明することである。

研究代表者の令和 2～4 年度の厚労科研では、PLWH の医療状況について、NDB を用いて様々な臨床指標を把握する技術が確立され、第 153 回～第 159 回のエイズ動向委員会に資料を提供し、抗 HIV 薬の 3 剤から 2 剤への切替が生命予後に影響せず医療費を下げることを示すなど、当初予定を超えて研究計画が達成された。今回応募は、その後継班としての性質を有する。

3. 研究方法

本研究は、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する。

● 研究計画を遂行するための研究体制

本研究班は、HIV 感染症診療、血友病診療に従事する全国の専門家およびデータベース分析の専門家に参画いただいており、厚労省エイズ対策推進室との連携も確立されている。これにより、医療機関・行政機関の意見がオールジャパンで反映される研究体制である。また、今橋、西村、明神など、若手・女性の研究者が積極的に参加している。

（1）HIV 感染症及びその併存疾患の医療状況

(令和5年度)

PLWHの受診者数、抗HIV薬処方状況、HIVの併存疾患に関する検査・治療状況を分析する。

(令和6～7年度)

HIV感染症の併存疾患(エイズ指標疾患、血友病、各種の感染症、生活習慣病、がん、免疫・アレルギー疾患、筋骨格系の異常など)について、生命予後や生活の質に直結する各種指標(生命予後、受診頻度、リハビリテーション実施状況など)を分析する。特に、本研究課題の公募要項で重点研究対象に指定されている血友病(血液凝固異常症)については、重点的な分析を実施する。

(2) HIV感染症及びその併存疾患の医療費

(令和5～6年度)

近年、抗HIV薬の3剤併用療法から2剤併用療法への切り替えが進んでおり、また抗HIV薬として初めての後発医薬品も発売された。本研究では、NDBを活用し、既存の3剤併用療法から2剤併用療法に替えた場合や後発医薬品への切り替えによる医療費削減効果を算出するため、医療費分析、費用対効果分析を行う。

(令和7年度)

NDBを活用して日本における抗HIV薬処方状況と医療費の推定を行い、HIV感染症の治療の現状の把握と医療費の算出、HIV感染者に対する医療費を軽減するための介入の提案につなげる。

● 研究の準備状況と対象年・データ

本研究班は、令和4年度までの研究班で、HIV感染症、血液凝固異常症のNDB疾患定義を完成させ、それらの有病率等の把握に成功している。本研究班は、それらの研究を発展的に継承するものであり、研究の基盤は完全に整っている。

NDBデータは2013～2021年度までの9年分全国データを利用し、必要に応じて延伸する。

本研究班は、令和4年度までの研究班で、ART未治療のPLWHに対する「ARTの2剤併用療法(ドルテグラビル(DTG)+ラミブジン(3TC))」と「DTG+3TC+アバカビル(ABC)による3剤併用療法」を比較した費用対効果分析について、心血管疾患のリスク因子やアドヒアランスを考慮した分析モデルを確立しており、本研究では、この手法をさらに拡張させた学術的かつ政策的研究を進める。

分析を支える設備・インフラは、研究代表者らの研究室(データルーム)等を利用し、NDBのデータベース化は、NDBの利用申請に基づいて外部企業(株式会社三菱総合研究所)へ委託する予定である。これらの分析体制についても、

前研究班までに整備が完了しており、いつでも分析が可能である。

NDBは年間1億人分のデータを蓄積する世界最大級のヘルスデータであり、通常の研究環境ではデータベース管理が困難であるため、研究代表者らが過去数年間経験したNDB分析研究事業をもとに設備費と委託費を算出している。

(倫理面への配慮)

本研究では完全に匿名化された個票を用い、個人情報や動物愛護に関わる調査・実験は行わない。研究の遂行に当たっては、各種法令や「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」等の各種倫理指針の遵守に努める。また、厚生労働省保険局を始めとする関係各所の定めた規定・指針等を遵守し、必要な申請を行っている。なお、NDBの個票を用いた研究の実施に対して、奈良県立医科大学医の倫理委員会の承認(受付番号2142。2019年2月)を得ている。

4. 予想される成果

- 全国悉皆調査であるNDBを用いることにより、従来の疫学的研究とは異なる切り口と精度による実態把握と課題整理が進む。
- 研究代表者が申出者となっている奈良医大NDBは、PLWH(約2万人)に限らず、日本のすべての受診患者(年間約1億1千万人)が対象となっている。HIV感染症に限定したNDBによる分析と異なり、「PLWHではない患者」との各種比較が可能である点が大きな強みである。例えば、PLWHと一般集団の生命予後を経年的に比較することにより、我が国の近年のHIV診療の進展状況を国際的に示すことができる。また、PLWHの悪性腫瘍や生活習慣病等の有病率を一般集団と比較することは有効な予防介入につながる。
- NDB以外の国家データを用いたPLWHの死因分析を予定しており、PLWHへの療養上の助言や公衆衛生的な介入に直接役立つとともに、国際的な文献化が期待される。
- HIV診療に関する薬剤費を中心とした医療費を推定することで、将来的な医療費を予測できる。
- 血友病医療供給体制の均てん化や治療の標準化、血友病患者のQOLに関連する指標を分析することで、血友病診療への直接の貢献が期待される。
- HIV診療、血友病診療の全国各地の専門家及び若手中堅研究者が多く参画しており、研究の成果が迅速に現場へ還元される。
- 本研究の成果は、エイズ動向委員会やUNAIDSへ報告されるため、エイズ関連施策に直接貢献する。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

本研究の主要なデータ源である NDB データは、すでにデータ調整が終了しており、今年度の分析に着手済みである。研究代表者及び研究分担者は当分野における豊富な分析経験を有しているため、研究計画は遅滞なく達成されるものと考えている。

計画の遅延を防ぐため、本研究班では、NDB の迅速なデータベース化や集計技術を擁する企業にデータ整備と集計作業を委託する。また、厚生労働省エイズ対策推進室の協力も得て、日本全国から臨床専門家の参加をいただき、幅広い専門家意見を集める体制の整備に努めている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

NDB は日本国民のほぼ全員の医療状況を匿名データとして収めており、拠点病院以外の病院や診療所の受診を含めた保険診療の悉皆データである。本研究班で用いるデータは、この悉皆データより抽出されたものであり、日本の医療制度を論じるデータとしては、一般化可能性が高い。

また、本研究班の NDB はデータベース上の名寄せ（同一患者が複数月、複数医療機関に受診した場合の紐付け）が完了した改良版であり、これにより、受診医療機関が変わった場合などを含め、縦断的なコホート研究が可能である点が他にはない強みである。特に、がんやその他の感染症、生活習慣病といった併存疾患の把握については、本研究独自の意義があると言える。

本研究班では、前研究班に引き続き、分析結果をエイズ動向委員会に提出することとなっている。既存調査を NDB で代替するものではないが、既存調査に一定の精度があることが NDB で確認できることがすでに確認されており、本研究は我が国のエイズ研究、施策への直接の貢献が期待される。

3) 今後の発展性について

NDB を始めとするクレームデータベースの利活用は国として推進されており、臨床研究及び政策研究上の重点課題でもあるため、本研究の手法は、学術的・政策的な応用が見込まれるとともに、NDB 分析に関する技術水準の向上に寄与するものと考えられる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

野田龍也

- 1) Tatsuya Noda, Yasuyuki Okumura, Keiko Kan-o, Toshibumi Taniguchi, Sadao Suzuki, Tomoaki Imamura. Age-specific mortality associated with COVID-19 and seasonal influenza in Japan: using multiple population-based databases. *Annals of Clinical Epidemiology*. 2022;4(4):129-132.

研究分担者

谷口 俊文

- 1) Taniguchi T, Takemoto M, Kubota Y, Motegi S-I, Taniguchi A, Nakagami H, Maezawa Y, Koshizaka M, Kato H, Mori S, Tsukamoto K, Kuzuya M, Yokote K. Management guideline for Werner syndrome 2020. 5. Infection associated with Werner syndrome. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 Feb;21(2):150-2.

佐藤 大介

- 1) Haruhisa Fukuda, Daisuke Sato, Tetsuya Iwamoto, Koji Yamada & Kazuhiko Matsushita. Healthcare resources attributable to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* orthopedic surgical site infections. *Scientific Reports* volume 10, Article number: 17059 (2020).

横幕 能行

- 1) Kasahara T, Imahashi M, Hashiba C, Mori M, Kogure A, Yokomaku Y, Hashimoto N, Iwatani Y, Hasegawa Y. Retrospective Analysis of the Efficacy of Early Antiretroviral Therapy in HIV-1-Infected Patients Coinfected

with *Pneumocystis jirovecii*. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2021 Oct;37(10):754-760. doi: 10.1089/AID.2021.0025. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34235941.

野上 恵嗣

- 1) Nogami K. Current and Future therapies for haemophilia-beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol*. 2023; 200; 23-34.

荻原 建一

- 1) Ogiwara K, Furukawa S, Shinohara S, Tabuchi Y, Arai N, Noguchi-Sasaki M, Soeda T, Shima M, Nogami K. Anti-idiotypic monoclonal antibodies against emicizumab enable accurate procoagulant and anticoagulant assays, irrespective of the test base, in the presence of emicizumab. *Haemophilia*. 2022 Sep 22. doi:10.1111/hae.14662. Epub ahead of print. PMID: 36137299.

稲垣 有佐

- 1) Mawarikado Y, Inagaki Y, Fujii T, Imagita H, Fukumoto T, Kubo T, Shirahase M, Kido A, Tanaka T. Preoperative Factors Affecting Patient-reported Outcome Measures for Total Knee Arthroplasty. *Prog Rehabil Med*. 7. 20220049. 2022

町田 宗仁

- 1) Machida M, Murakami M, Goto A. Differences in Data Trustworthiness and Risk Perception between Bar Graphs and Pictograms. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 13;19(8):4690.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) レセプトや NDB を用いた解析は前年度からの実績もあり患者の実情を追うツールとしては信頼できる。引き続き解析を行ってほしい。
- 2) 前研究に引き続き、NDB を活用して HIV 関連の各種指標を算出しようとする悉皆調査であることを評価したい。
- 3) HIV 感染者と HIV 感染でない患者との各種比較ができる点、評価できる。
→ご評価をいただき、ありがとうございます。計画どおりに進めてまいります。
- 4) 治療変更の影響については HIV の状況だけでなく、その他の随伴疾患に関してもフォローしてほしい。
→承知いたしました。実施いたします。
- 5) HIV 感染症および併存疾患に関わる医療費を投与薬剤数の減少、ジェネリック医薬品の使用の影響を含めて分析することは可能であると思われるが、「生命予後や生活の質に直結する各種指標」には、喫煙・飲酒・睡眠時間等の生活習慣が当然含まれる。この種の情報が NDB 以外の患者カルテ等から得られるか、また交絡因子として処理することが可能か。
→生活習慣等の指標は NDB から得ることはできません。交絡因子として疫学的に調整することで対応いたします。
- 6) レセプト情報から併存疾患を調査しているために、治療している患者の評価となり、併存疾患に関連した医療費での評価となる。治療を行っていない併存疾患については、実態把握は困難なのか。
→レセプトデータ研究においては、治療が行われていない疾患の把握はほぼ困難となります。

研究課題：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：GILMOUR Stuart（聖路加国際大学公衆衛生大学院 教授）、長島 真美（東京都健康安全研究センター 微生物部ウイルス研究科長）、塩野 徳史（大阪青山大学看護学部 教授）

研究協力者：城所 俊英（東京都新宿東口検査・相談室、室長）、松山 亮太（酪農学園大学獣医学群 講師）、有馬 雄三（国立感染症研究所感染症疫学研究センター 室長）、中村 麻子（福岡県保健環境研究所保健科学部ウイルス課 主任研究官）

1. 研究概要

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について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。我々は先行研究において地域別血清学的調査を実施し、この調査結果を変数として数式に組み込み、日本国内の早期診断率および 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血清学的指標を基にした新規診断者に占める早期診断者割合の評価が HIV 発生動向の短期的変化をリアルタイムにモニタリングすることが可能であることを見出した（投稿準備中）。

本研究ではこの高い独創性を維持し、日本国内の疫学データを変数とした国際発信可能な HIV 感染者数の推計および動向把握を目指す。具体的には①大都市圏における血清学的調査に基づく早期診断率の把握、②大都市圏以外の早期診断率の推計、および動向把握の強化を目的とした新たな指標の開発、③開発した国内変数を活用可能とする数理モデルの開発と推計値の算出の3本を柱とし、精度の高い HIV 感染者数推計を達成する。

2. 研究目的

現在国際的に承認されている HIV 感染者数の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。推定値の算出に向け十分な国内データ収集されていない場合は、国際機関が公開している参照データを用いることが可能であるが、対象となる集団において感染する HIV-1 サブタイプなどの違いにより病態進行が異なることから、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。

日本国内の疫学データを変数とした国際発信可能な HIV 感染者数の推計および動向把握を目指す。具体的には①大都市圏における血清学的調査に基づく早期診断率の把握、②大都市圏以外の早期診断率の推計、および動向把握の強化を目的とした新たな指標の開発、③開発した国内変数を活用可能とする数理モデルの開発と推計値の算出の3本を柱とし、精度の高い HIV 感染者数推計を目指す。

3. 研究方法

（1）大都市圏における早期診断率の評価

血清学的手法を持いて東京都、大阪府、福岡県における新規 HIV 診断者に占める早期感染者の割合を評価する。解析は各自治体が実施する行政 HIV 陽性が判明した全件を対象とし、解析を進める。東京都については、東京都医師会および東京都福祉保健職の承認を得て、検査・相談時の情報（推定される感染経路、年齢、性別、HIV 以外の性感染症の既往、過去の検査歴等）および医療機関受診後のウイルス量、CD4 数の情報を収集し、血清学的調査から得られた早期感染者割合と合わせて、地域別早期診断率を推定する。

（2）大都市圏以外の早期診断率の推計に向けた新たな国内変数の開発

発生動向をより正確に把握するために必要な資料を検討し、先行研究よりレビューし、経年経過として整理する。特に報告の大部分を占める成人男性に重点を置き、成人男

性あたりの MSM 割合、検査行動に関する数値（これまでおよび過去 1 年間の HIV 検査受検行動、受検場所、定期受検行動）に重点を置く。また不足している資料については後ろ向き横断調査を実施し、補填する。研究により得られた国内疫学データ（一次データ）とエイズ発生動向調査値を参照に比較検討し、情報の乖離があった場合にはその要因を精査し、感染者推計に活用可能な国内指標、変数、および発生動向把握の基盤データとして整理する。

（3）国内疫学指標が活用可能な数理モデルの開発およびその新規モデルを用いた HIV 感染数の推計

国際的に承認を受け、先進国を中心に HIV 低蔓延国で広く活用が進んでいる複数の数理モデル（血清学的指標とした先行研究モデル、SPECTRUM/CSAVR、および診断時 CD4 数を指標とした ECDC 法等）を原型として、（1）、（2）で検討した国内疫学データを活用可能な新たな数理モデルへの改編を進める。ECDC、UNAIDS から提供されたモデルについては予め参照データが搭載されているが、これらの変数は実際に日本国内疫学データから得られた変数に置き換え、感度分析を実施し、モデルの妥当性について検討を進める。更に開発されたモデルを用いて日本国内 HIV 感染者数、未診断者数、診断率を推計する。

（倫理面への配慮）

血清学的調査の実施、および採血時情報等の収集については関連する機関の倫理委員会の承認を得ている。特に東京都新規診断者の診断時情報については東京都および検査を実施する東京都医師会にて共同研究の合意のもと、国立感染症研究所倫理委員会の承認を得た。

4. 予想される成果

本研究の実施により、日本国内の HIV 発生動向の詳細が明らかになる。更に

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

初年度

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

松岡 佐織

1. Hau TTT, Phan MH, Nishizawa M, Kanno Y, Nomura T, Matsuoka S, Harada 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

- ・大都市圏における血清学的調査の実施
- ・保健所検査等において新規 HIV 陽性が判明した感染者の診断時情報の収集

- ・過去に実施された日本国内疫学研究結果の分析
- ・HIV 感染者推計に向けたモデルの改良、課題の洗い出し

2 年目

- ・血清学的調査の継続
- ・血清学指標に基づく早期診断率の推計、統計分析
- ・HIV 検査行動に関する追加的後ろ向き調査の実施
- ・HIV 感染者推計に向けたモデルの改良、試作

3 年

- ・国内一次データに基づく指標、変数の整理
- ・試作した改良モデルを用いた推計値の試算、精査

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、①日本国内のより正確な発生動向の把握に向け地域別血清学手的コホートを含む疫学研究の実施および先行研究を含め系統的レビューを行い HIV 感染者推計に妥当性のある国内疫学データを精査し、②収集された国内疫学データを変数とし HIV 感染者推計を目指す。本研究の実施により国際的に発信可能な日本国内推定 HIV 感染者数が継続的に更新されれば、国として喫緊に求められているケアカスケードの評価、持続可能な開発目標 3（SDG3）の基盤情報として活用されることが期待される。

3) 今後の発展性について

地域別血清学的コホートは実施対象地域における年間 HIV 発生数（Incidence）を直接的に推定可能である故、当該年度に実施された予防対策の短期的効果を最も鋭敏に反映した評価指標として活用することが可能である。さらに行政検査の主な受検対象者の検査行動を併せて解析することで、より詳細は受検行動の把握につながり、予防対策の施策・立案の背景情報として活用可能である。

。

HIV-1 CRF01_AE infection. *AIDS*, 2022. 36(12):1629-1641.

2. 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, Amparo 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. 17(6): e0269390.
3. 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.* 2022. 75(4):395-397.
4. Matsuoka S, Kuwata T, Ishii H, Sekizuka T, Kuroda K, Sano M, Okazaki M, Yamamoto H, Shimizu M, Matsushita M, Seki Y, Saito A, Sakawaki H, Hirsch V, Miura T, Akari H, and Matano T. A potent anti-simian immunodeficiency virus neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in rhesus macaques. *J Virol.* 2021. 95(7) :e02455-02420.

研究分担者

GILMOUR Stuart

1. Wang Y, Tanuma J, Li J, Iwahashi K, Peng L, Chen C, Hao Y, Gilmour S. Elimination of HIV transmission in Japanese MSM with combination interventions. *Lancet Reg Health West Pac.* 2022 ;23:100467.
2. Murano Y, Shoji H, Ikeda N, Okawa N, Hayashi K, Kantake M, Morisaki N, Shimizu T, Gilmour S. Analysis of factors associated with body mass index at ages 18 and 36 months among infants born extremely preterm. *JAMA Network Open.* 2021; 4(10): e2128555.
3. Gilmour S, You X, Cao W, Lau J, Hao C, Gu J, Le P, Peng L, Wei D, Deng Y, Wang X, Zou H, Li J, Hao Y, Li J. HIV incidence and sexual behavioral correlates among 4,578 men who have sex with men (MSM) in Chengdu, China: a retrospective cohort study. *BMC Public Health.* 2021; 21:802.
4. Nguyen P, Gilmour S, Le P, Onishi K, Kato K, Nguyen H. Progress toward HIV elimination goals: Trends in and projections of HIV testing and condom use in Africa. *AIDS.* 2021; 35(8):1253-1262.

長島 真美

1. Ode H, Nakata Y, Nagashima M, Hayashi M, Yamazaki T, Asakura H, Suzuki J, Kubota M, Matsuoka K, Matsuda M, Mori M, Sugimoto A, Imahashi M, Yokomaku Y, Sadamasu K, Iwatani Y. Molecular epidemiological features of SARS-CoV-2 in Japan, 2020-1. *Virus Evol.* 2022;8(1): veac034.
2. Saito A, Irie T, Suzuki R, Maemura T, Nasser H, Uriu K, Kosugi Y, Shirakawa K, Sadamasu K, Kimura I, Ito J, Wu J, Iwatsuki-Horimoto K, Ito M, Yamayoshi S, Loeber S, Tsuda M, Wang L, Ozono S, Butlertanaka EP, Tanaka YL, Shimizu R, Shimizu K, Yoshimatsu K, Kawabata R, Sakaguchi T, Tokunaga K, Yoshida I, Asakura H, Nagashima M, Kazuma Y, Nomura R, Horisawa Y, Yoshimura K, Takaori-Kondo A, Imai M; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Tanaka S, Nakagawa S, Ikeda T, Fukuhara T, Kawaoka Y, Sato K. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. *Nature.* 2022 Feb;602(7896):300-306.
3. Yanagawa Y, Nagashima M, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Yokoyama K, Shinkai T, Sadamasu K, Watanabe K.

Seroprevalence of *Entamoeba histolytica* at a voluntary counselling and testing centre in Tokyo: a cross-sectional study BMJ Open. 2020 Feb 25;10(2):e031605.

4. Matsuoka S, Nagashima M, Saddam's K, Mori H, Tawahata T, Zaitu S, Nakamura A, de Souza M, Matano T. Estimating HIV-1 incidence in Japan from the proportion of recent infections. Prev. Med. Rep. 2019. 16:100994.

塩野 徳史

1. Kaneko N, Shiono S, Hill A O, Homma T, Iwahashi K, Tateyama M, and Ichikawa, S. Correlates of lifetime and past one-year HIV-testing experience among men who have sex with men in Japan. AIDS care: 1-8, 2020.
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ー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.

7. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 行政的に非常に重要であり、必要とされる研究テーマである。 ケアカスケードは対策の成果を測る重要な指標であり、HIV 陽性者数の推計はその出発点として不可欠である。これまでの成果を生かしつつ引き続き推計値の精度を高める努力を続けてほしい。

(回答) 本研究の基本構想を評価していただき、ありがとうございます。

- 2) 国際機関が推奨する推計法は、基本的に途上国など医療インフラの問題を抱える地域や感染者が多い地域にすり合わせたものではないだろうか？ 日本は G7 に属する先進国であり、感染者数は少ない。国際機関の方法に準拠するのは如何なものか？

(回答) 国際機関が推奨する推計方法は HIV の流行レベルに応じ、複数のモデルが承認されています。本研究で最適化を進める SPECTRUM 以外のモデルは G7 を中心とした HIV 低蔓延国で開発が進み、現在実際にそれらの国々で活用されている推計法です。よってモデルの選択には問題がないと考えています。その一方で国際的に広く使用されているモデルであらかじめ準備されている参照変数は、日本の HIV 発生動向の実状に合致しないものが多くあります。本研究ではこの変数を日本国内の疫学データを基にした一次データに置き換えと、置き換えを可能にする改良型モデルの開発を実施することを、研究の柱としています。

- 3) 近年増加している梅毒をはじめ、他の STI の発生動向と比較した時の相関性などと検討できる点はあるか？

(回答) ありがとうございます。ご助言いただいたとおり STI の発生動向については、HIV 感染のリスク行動および HIV 受検行動に関与する指標として非常に有用であると考えています。併せて解析を進めてまいります。

研究課題：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：23HB0301

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 センター長)

研究分担者：高橋 秀人(帝京平成大学 大学院 環境情報学研究科 医学統計学ユニット 教授)、生島 嗣(特定非営利活動法人ふれいす東京代表)、石丸 知宏(産業医科大学 産業生態科学研究所 環境疫学研究室 准教授)、増田 将史(イオン株式会社 イオングループ総括産業医)、堀 愛(医学医療系 福祉医療学分野 国際社会医学研究室 准教授)、今橋 真弓(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 感染・免疫研究部 感染症研究室長)

1. 研究概要

我々は、先行研究において、職域で HIV 感染症/AIDS 及び梅毒（以下、エイズ等）の検査機会の提供を試み、5 業種 9 企業の参画を得て、「職場におけるエイズ問題に関するガイドライン（以下ガイドライン）」を遵守しつつ従業員に不利益なく検査機会を提供した。職域のエイズ等検査機会拡大には、エイズ等検査が、がん検診や肝炎ウイルス検査と同様に健診のオプション検査に位置付けられ、広く健診センター等で検査機会が提供されるようになることが望ましいと考えられた。一方で、労使双方にそもそも健康情報の取扱に不安不信が大きく、エイズ等検査を広く職域で実施する環境にないことも明らかになった。

現在、我が国の既診断の HIV と共に生きる人々の多くは労働生産人口に属し、就労している。安定した就業による生活基盤の安定と職域における療養継続支援は HIV と共に生きる人々の QOL の改善に重要である。しかしながら、ガイドラインにより職域でエイズに関わる課題が不可視化されてきた結果、職域における HIV と共に生きる人々への生活・療養支援体制は極めて脆弱である。

これらの課題の解決には、職域におけるエイズ等の最新で正しい情報の普及啓発を行うとともに、ガイドラインの運用の適正化等が必要である。

先行研究では、企業の優れた人材と情報インフラを活用した職域における啓発活動は、エイズ等の最新で正しい知識の普及に極めて有用であることが示唆された。また、現在、各企業で策定が進められている健康取扱規程は、ガイドラインを包含するものであることも明らかになった。

そこで本研究では、産業医学分野の研究者と協働で、職域におけるエイズ等の知識普及啓発効果の検証を行う。また、産業保健業務従事者への啓発により、職域において、エイズ等に関して適切な検査機会提供及び療養支援体制の構築を試みる。

2. 研究目的

UNAIDS は 2025 AIDS targets として、HIV 感染症/AIDS（以下エイズ）の診断と抗 HIV 療法の提供に加え、

差別偏見の撤廃、女性に対する性と生殖に関する健康サービス提供、母子感染阻止及び 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を求めている。この目標達成には、エイズに関する最新で正しい知識の普及啓発が必須である。

我々は先行研究で、職域では、平成 30 年 3 月の内閣府「HIV 感染症・エイズに関する世論調査（以下内閣府調査）」時と変わらずエイズの知識の普及啓発が進んでいないことを明らかにした。一方で、職域は、国民皆保険制度下の日本において、悉皆的に国民に健康情報提供を行うことが可能な領域で、知人友人、家族内などへの二次的な普及効果も期待できる重要な啓発の場となり得ることも示した。風疹ワクチン接種勧奨も展開されている。

しかしながら、エイズは平成 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）」の不適切な解釈もあり職域でタブー視され、産業保健業務従事者もエイズの課題に適切に対応できず、職域で不利益を被る PLHIV は少なくない。平成 31 年には企業に対し健康情報取扱規定の策定が義務化されたが、先行研究は、その策定率は低くエイズに限らず健康情報の扱いに労使双方の不安が大きいことを明らかにした。この状態は医療 Dx 推進にも大きな支障になる。

そこで本研究では、職域での健康情報の普及啓発は、職域のヘルスリテラシー向上や適切な健康情報取扱規定の策定と運用に寄与することをエイズ関連の課題克服への取組を通じて検証する。

3. 研究方法

【研究班の構成】

産業保健従事者へのアプローチのため、労働法規に精通した増田医師、職域での風疹ワクチン接種勧奨に取り組む堀医師及び産業保健の研究歴の豊富な石丸医師の 3 名の参画を得る。また、女性関連の課題に取り組むため、愛知県・名古屋市でエイズを含む性感染症の予防・治療やリプロダクティブ・ヘルスに精力的に取り組む咲江レディース

リニック丹羽咲江医師（産婦人科）の協力を得る。エイズ検査体制構築に取り組む今橋班、「地域において MSM の HIV 感染・薬物使用を予防する支援策の研究」班（樽井班）で HIV 陽性者の生活と社会参加に関する研究を分担する若林チヒロ先生とも連携する。

研究は以下の 3 つを柱として遂行する。

【柱 1】 職域におけるエイズ等知識普及啓発

研究参画企業でエイズ等の知識普及を行う。エイズ等の正確な疾病知識獲得を主要評価項目、エイズ検査等の受検行動等の有無を副次評価項目として啓発効果の評価を行う。

【柱 2】 職域におけるエイズ等検査の提供機会の整備
啓発の結果エイズ等検査受検を想起した者に対し、エイズ等検査が健診センターで有料オプション検査等として提供可能とするため、健診センター従事者等に研修機会提供等によって啓発を行い、エイズ等検査への抵抗感の減少を主要評価項目として効果を評価する。

【柱 3】 事例収集と解析

2025 AIDS targets で達成目標が設定されている項目について、我が国の現状を把握するために、フィールドを職域とその関連領域に設定し事例収集と解析を行う。

〈各年度の計画・方法〉

【令和 5 年度】現状解析と介入対象、方法の検討

【柱 1】研究協力企業の募集と研究倫理審査手続き（横幕、今橋）及び介入前の知識普及度の確認（石丸、高橋）

健保組合等により継続的に情報提供を実施可能な企業を募集する（3 社以上）。研究参画企業と一般市民（対照、4,000 人予定）を対象に、内閣府調査内容と同じもしくは準じた知識や意識調査をインターネットによって行い結果を解析する。

【柱 2】産業保健業務従事者との連携方法検討（堀、石丸、増田、今橋、横幕）

先行研究及び風疹ワクチン接種の取り組みを参考に連携方法を検討する。健保組合（東京、愛知）や健診センター等（北九州市、京都市、名古屋市の健診センター及びその他）を窓口とし、産業保健業務者への普及啓発を行う。

【柱 3】当事者等における事例収集（生島、丹羽、増田）
職域でエイズ等に関連して不利益を受けた事例の集積を行う。インターネット等を活用し企業や個人名が特定されないようにして実施する。健康情報管理規定に照らして問題点等を解析する。

【令和 6 年度】介入・調査実施と結果の集積・解析

【柱 1】協力企業職員及び産業保健従事者に対する知識普及啓発等の実施（堀、丹羽、横幕、今橋、高橋）

新規・先行研究に参画した企業等に対し、健保組合等の

広報誌やメールニュース等により継続的にエイズ等の情報提供を行う。

【柱 2】利用可能な啓発資材等の確認、収集及び新規作成（石丸、堀、生島、今橋、横幕、）及び健診センター従事者に対する啓発とエイズ等検査機会提供方法の検討（石丸、堀）

職域での啓発に利用可能な公開済みの研修教育資材や参加可能な研修機会を調べ、健診センター従事者に提供する。また、エイズ等検査が健診センターでオプション検査として医療者・受検者側双方が安心して実施可能な検査機会提供方法を検討する。

【柱 3】当事者等における事例収集と解析（生島、丹羽、増田）及びガイドラインの課題整理と健康情報取扱規定との整合性検証（増田）

令和 5 年度に引き続き、事例の収集と解析を継続する。

【令和 7 年度】研究・介入結果の解析と成果の公表

【柱 1】介入後の知識普及効果の検証と成果発表（石丸、堀、今橋、高橋）

令和 5 年度と同様のアンケート調査を行う。令和 5 年度調査結果及び研究参画企業における介入前後の結果を比較して啓発効果の検証を行い、結果を公表する。

【柱 2】職域におけるエイズ等検査機会提供方法の提案（石丸、堀、今橋）

エイズ等検査の実施健診施設の事例のまとめや、職域におけるエイズ等検査機会提供方法に関するガイドを改訂・作成する。

【柱 3】健康情報取扱規定策定促進を目指した事例解析結果の公表（生島、増田）及びガイドラインの内容・運用についての提言（増田、横幕）

集積した事例解析結果をまとめ公表すると共に職域におけるエイズの問題の扱い方について提言を行う。

（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てこれを実施する。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。

4. 予想される成果

（1）一般社会及び職域でのエイズに関する知識普及度の確認

エイズ予防指針の発生の予防及びまん延防止の記載に基づく様々な普及啓発の取り組み及び本研究の成果の検証が可能になる。

（２）職域での普及啓発効果の確認

予防指針で普及啓発対象として挙げられている教育機関等、MSM 及び医療従事者等に加え、職域での取り組みの必要性や重要性の評価が可能になる。

（３）ガイドライン存在下職域での PLHIV 及び関連する課題を有する人々の現状の把握

職域ではエイズ問題がガイドラインにより「関わらないことが常識」とされた結果、PLHIV 及び HIV の感染リスクに晒されている人々の QOL が損なわれている現状の可視化が可能になる。

５．達成までの課題

１）達成の見通し

【柱１】職域におけるエイズ等知識普及啓発

先行研究参画企業では企業担当者により 3 年以上継続してエイズ等に関する知識の普及啓発が行われてきた。本研究でも継続して協力を得ることにより、啓発効果の検証が可能である。対照として、新たに本研究への参画企業を募ると共に、インターネット調査等を活用して一般国民を対象とした調査解析を行う予定である。厳密な比較対照研究の実施は困難が予想されるが、職域等における啓発効果の検証は可能と考えられる。

【柱２】職域におけるエイズ等検査機会提供機会の整備
自治体から受託してエイズ等検査機会提供に従事している健診センターの協力を得て課題を抽出する予定である。健診センターで従事者の負担増のない適正なエイズ等検査機会提供手法の開発は、今橋班と協働することで、パイロット的な実施は実現できると考えている。

【柱３】事例収集と解析

ぶれいす東京では、PLHIV および関連する人々からの就労に関する相談対応を継続しており、事例の収集と解析は可能であると考え。また、樽井班若林先生がエイズ治療のブロック拠点病院定期通院中の PLHIV を対象にした調査研究で収集した情報を再解析することで、PLHIV が職域で直面している様々な課題が抽出可能であると考え。名古屋医療センターに定期通院中の PLHIV に対し、あらたに詳細な聞き取りを実施予定でもあり、多くの事例・課題の収集が可能と考える。収集した事例については、分担研究者が産業医の視点から評価解析することで、ガイドラインまたは健康情報取扱規程に照らし合わせた場合の問題点も明らかにできると考える。

そもそも職域でエイズ等問題を扱うにあたっては、ガイ

ドラインの改正等が行われることが前提になることが予想されるが、そのためには、日本経済団体連合会（経団連）及び日本労働組合総連合会（連合）の理解を得ることが要件とされている。

3 年間でガイドラインの対応等まで達成するのは困難な可能性が高いが、職域において海外赴任時等に現在のガイドラインでは不適切とされていることが実際には行われており、それ故に不利益を被る事例等を可視化することは、ガイドライン見直し等の機運醸成に重要と考える。

２）研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

国民皆保険制度下、職域で積極的な予防啓発・健康増進の取り組みがなされる我が国において、エイズをはじめとする性感染症の予防啓発にたいしても、職域と連携して取り組むことが有効であることを示すことができれば、ユニークな取り組みとして評価されると考えられる。

多くの国民が関係する職域において、エイズ等に関する正確で最新の知識の普及啓発が行われるは、現在も深刻なエイズ等に対する差別偏見の解消に有用であると予想される。PLHIV の QOL 改善に資するのみならず、国民の性感染症検査の受検行動の意識変化を促すことも期待される。情報の取扱については格段の配慮が必要とされるエイズの課題に職域で多くの国民が触れることで、健康情報についてのリテラシーが向上することが期待される。本研究で得られる知見が、他疾病の予防啓発や療養環境整備に対しても貢献する可能性がある

３）今後の発展性について

（１）適正な健康情報管理による差別偏見の解消と QOL 向上

ガイドラインの見直しや健康情報管理規定策定により職域で適正なエイズ等を含む健康情報の普及啓発が行われることにより予防、検査及び療養への適切な支援が提供される

（２）健診センターにおける保健所エイズ等検査代替実施等によるエイズ等検査機会の増加

産業保健業務従事者への啓発により、健診センターで、健診時のオプション検査や保健所エイズ等検査としてエイズ等検査が実施可能になる

（３）適正な PHR の活用及び医療 Dx の推進

健康情報の管理の適正化により、PHR (Personal Health Record) の活用及び医療 Dx 推進に寄与する。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

横幕能行

Mori M, Ode H, Kubota M, Nakata Y, Kasahara T, Shigemitsu U, Okazaki R, Matsuda M, Matsuoka K, Sugimoto A, Hachiya A, Imahashi M, Yokomaku Y, Iwatani Y. Nanopore Sequencing for Characterization of HIV-1 Recombinant Forms. Microbiol Spectr. 2022 Aug 31;10(4):e0150722. doi: 10.1128/spectrum.01507-22. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35894615; PMCID: PMC9431566.

研究分担者

1) 高橋秀人

Ito T, Sato M, Takahashi H, Omori C, Taniguchi Y, Jin X, Watanabe T, Noguchi H, Tamiya N. Mortality differences in disabled older adults by place of care in Japan: nationwide 10-year results. J Public Health Policy. 2022 Dec;43(4):542-559. doi: 10.1057/s41271-022-00369-3. Epub 2022 Oct 28.

石丸知宏

Ueno H, Ishimaru T, Matsugaki R, Ando H, Mafune K, Nagata T, Tateishi S, Tsuji M, Fujino Y; CORoNaWork Project. Occupational Factors Associated with Telemedicine Use in the Japanese Working-Age Population: A Web-Based Study Conducted during the COVID-19 Pandemic. Tohoku J Exp Med. 2022 Dec 8. doi: 10.1620/tjem.2022.J107. Online ahead of print.

今橋真弓

Kawatsu L, Kaneko N, Imahashi M, Kamada K, Uchimura K. Practices and attitudes towards tuberculosis and latent tuberculosis infection screening in people living with HIV/AIDS among HIV physicians in Japan. AIDS Res Ther. 2022 Dec 3;19(1):60. doi: 10.1186/s12981-022-00487-8.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

1) 企業のエイズ対策への関心は1990年代に大きく高まり、健保組合などが積極的に取り組んでいた時期もあった。その関心が潮がひくように減退したのはどうしてなのか。そのあたりも考慮しながら、できることを着実に積み上げていってほしい

ひとつの要因は1995年（平成7年）に発出された「職場におけるエイズ問題に関するガイドラインについて（通知）」が、「職域ではエイズに関わってはいけない」と読まれてしまったことにあると考えています。マイナンバーカードの保険証利用が開始され、医療者が診療・薬剤・特定健診等情報を閲覧可能になります。保険者や産業保健業務従事者も健康情報取扱管理規程に従いエイズに関わる情報を適切に扱えるようになる必要があります。今は企業にエイズ対策に関心をもってもらえるように取り組みを進めるよいタイミングではないかと考えます。また、現在職域で取り組みが進められている風疹対策に従事している研究者を分担研究者に加え、職域における感染症対策についての課題等を共有し、職域におけるエイズ対策にも活かしていく計画です。ご指摘いただいた過去の経緯の検証も行いつつ、多方面、他領域からの知見を得て研究を進めていきたいと考えています。

2) 研究費というより事業費的な面が多く、研究者への負担が大きいと考える。

主目的が啓発であり、ご指摘のように啓発の成果をどのように示すかが大きな課題であると認識しています。先行研究で関係ができた職域関係者や産業医大の分担研究者の協力を得て、事例の積み重ねから研究を進めていきたいと考えています。関連する他の研究班からの協力も得られることになっており、知見を共有しながら研究としての成果を示せるようにします。

3) 職域について、包括的に捉えた調査や課題整理も大事だと思いますが、医療現場や介護施設等、対人接触の多い職域、また、食品関係等、いわゆる“衛生関係の職域”での必要性も相変わらず多いのではないのでしょうか。

先行研究として樽井班の「HIV陽性者の生活と社会参加に関する研究」のブロック拠点病院定期通院中の患者を対象とした調査結果や当院定期通院中の患者の聞き取り調査から、我が国のHIVと共に生きる人々が多く従事している衛生関係の職域での課題が抽出されると期待しています。また、企業対象の調査では把握が困難な国保の人の現状の把握もできると考えています。企業規模別の解析など、実際に我が国のHIVと共に生きる人々が抱える課題が検討できるよう、研究対象と方法を適切に設定して解析を進めます。

研究課題：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. 研究概要

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。

本研究では、これらの背景を鑑み、SW およびセックスワーカーの感染リスクに関連する要因を明らかにし、当事者を主体とした予防介入の協働体制を整備する。そして、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。

2. 研究目的

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。

3. 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

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。

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。初年度に神奈川と

神戸など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の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。1年目に1地域で行政担当者や当事者との意見交換会を実施し、2年目には他地域でも実施する。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。

4. 予想される成果

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。

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、日本人や特別在在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。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

セックスワーカーやトランスジェンダーにおける取り組みは、これまでHIV検査受検のための性産業従事者や事業者等に対する効果的な介入に向けた研究で進められており、本研究でもその枠組みを踏襲し、発展させることが可能であり、大きな成果が得られると考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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、学術的な意義があり HIV/STI に関する総合的な介入方法の開発につながる。

3) 今後の発展性について

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、協働する方法をセクシュアルヘルスの視点で模索していくことは社会的意義が大きく、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、より効果的かつ総合的、持続的な方法の確立に資する。

6. これまでの関連研究発表等

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) 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) 金子典代, 塩野徳史, コミュニティセンターに来院するゲイ・バイセクシュアル男性の HIV・エイズの最新情報の認知度と HIV 検査経験, コンドーム使用との関連. 日本エイズ学会誌. 23(2), 78-86, 2021.
- 4) 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ー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.

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.

青山薫

- 1) Aoyama Kaoru. Sex Marriage and Other Contracts. Podcast production of the Lion's Share, PPE Society, King's College, London, UK (Online), with Shrage, Laurie and Friedman, David, 11th February 2021.
- 2) 青山薫. 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) 日下渉, 青山薫, 伊賀司, 田村慶子. 東南アジアと「LGBT」の政治ー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) 青山薫. 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『日本で働くー外国人労働者の視点から. 松籟社 : 399-412, 2021.
- 5) 青山薫. セックスワーク研究における当事者参加行動調査. 社会学評論. 71(2) : 215-232, 2020.

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ー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.
- 2) Yukari Ishii, Lily Miyata .How Can Mini Cinemas in the Kansai Area Embrace Male-to-Female Cross-Dressers and their Communities under Urban Renewal and Gentrification?. Sexuality & Culture. 1-21,2019.
- 3) 宮田りりい,石井由香理.商業世界と女装者との結びつきに関する一考察-大阪新世界エリアのある交流イベントを事例にして.教育科学セミナー. 50:85-91,2019.

金子 典代

- 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) 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) 金子典代, 塩野徳史,コミュニティセンターに来場するゲイ・バイセクシュアル男性の HIV・エイズの最新情報の認知度と HIV 検査経験, コンドーム使用との関連. 日本エイズ学会誌. 23(2), 78-86, 2021.
- 4) 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ー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) Noriyo Kaneko, Satoshi Shiono, Adam O. Hill, Takayuki Homma, Kohta Iwahashi, Masao Tateyama, Seiichi Ichikawa. Correlates of lifetime and past one-year HIV-testing experience among men who have sex with men in Japan, AIDS Care, Oct;33(10):1270-1277,2020.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) コロナ以降急速に感染が者増加している梅毒に関する、特に女性の SW や TG にフォーカスした研究はこれまでなかった。本研究はそこに取り組むものであり、今必要とされる研究であると考えます。
- 2) 性感染症の感染動向の解析と実態把握に関する研究は、分子疫学的手法を用いたクラスター分析を含んでおり、流行株の地域差を検出できる可能性があり、評価できる。来日外国人数との関連、マッチングアプリなどの SNS の影響についても考察して欲しい。
- 3) マイノリティ集団を含み感染伝播のリンケージとなりうるハイリスク群への介入の効果について検討されている。
ありがとうございます。研究の結果得られた有用な情報を積極的に発信していきたいと考えています。
- 4) 研究 2 ～6 は研究方法の記載が抽象的で、予防対策に資する具体的な結果が得られるか疑問である。研究 2、3 については調査対象者数が極めて少数であり、標本の代表性について疑問が残る。逆に研究 4 ではベースライン調査で 500 人もの対象者を抽出できるかが疑わしい。
- 5) 調査対象群の選定において、アンケート回答者よりも非回答者のほうが感染の危険行動を伴うことはないか？
研究 2, 3 では質的調査の手法を用いて背景要因の探索を行うもので十分な結果が得られると考えています。研究 4 のトランスジェンダーを対象とした量的調査では、これまでに 276 人の回答を得られた調査を実施しており、調査方法や期間を見直し、改善することで目標とする人数に近づけるのではないかと考えています。一方でご指摘のとおり、量的調査では回答者バイアスを考慮する必要があり、当事者のヒアリングをふまえ、介入方法を検討することが有効だと考えています。
- 6) 充分注意されていると思いますが、背景因子が差別につながらないようにする。
当事者と協働し、差別や偏見には十分に注意して、研究や予防啓発の取り組みを進めたいと思います。

研究課題：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. 研究概要

日本の新規 HIV 感染及びエイズ患者報告数は 2016 年から 2021 年まで 5 年連続で減少しているが、検査を受けないままエイズを発症して報告される割合は依然として全体の約 3 割を占め、都市部に比べ地方地域でその傾向は顕著である。また感染経路では性的接触によるものが多く、男性同性間性的接触によるものは 7 割を超えている。MSM の状況は、2010 年以降 HIV 検査受検率は上昇したものの、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ティア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 ヲ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. 研究目的

本研究の目的は、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ことである。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では、3 年間で地域性を考慮し、コンビネーション予防をふまえた有効な

方法を開発あるいは持続可能な体制へと発展させる道筋を示すことである。

初年度は協働体制を再構築し、コミュニティセンターのある地域もない地域も含め、コミュニティセンターを活用した取組を包括的に整理し、状況を把握する。2 年目以降コミュニティ主導で普及啓発を展開、各地の取組を評価するとともに共有し、施策への提言を行う。

3. 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発な 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 がいない地域で 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 がい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。

本研究は血液検査が含まれる地域もあり、協力依頼時に

は訓練された専門のスタッフが書面および口頭によって説明し、研究主体、研究目的、調査参加の任意性、予想されるメリット、デメリット、厳密な個人情報の保護、不参加の際に不利益を受けないこと、途中で中止の自由について十分に理解を得たのちに同意を得たうえで実施する。結果判明後の診療・支援体制についても保健所と同等の環境を整備した上で研究を実施する。また研究結果については、関連学会や出版物などで個人が特定されないように処理したデータの分析結果のみを公表することを説明する。

4. 予想される成果

地域性を考慮し、CBO・行政・医療機関・疫学研究が協働する普及啓発の取組は、感染リスクの高い行動をとる MSM に対して訴求力が高く、効果的に受検行動を促し、感染判明の場合にはスムーズに適切な医療を提供できるため、早期発見・早期治療につながる。

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。

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ことが期待できる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

MSM を対象とした普及啓発方法は、エイズ予防のための戦略研究以降、HIV 検査の受検行動の促進に関して着実に成果を上げてきた。全国のコミュニティセンターを中心とした MSM ALL JAPAN ネットワークには、有効な取組への蓄積がある。

本研究ではこの経験をもとに、各地域の実状にあわせて、試行的にコンビネーション予防を推進し、MSM コミュニティにおけるセクシュアルヘルスの増進につながる取組を創出する。そのため 10 年ぶりに、各地域で分担研究者を置く体制が整備され、研究が進められている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究では各地域の行政とも協働し、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する。

またコミュニティセンターを中心に MSM ALL JAPAN のネットワークを活用し、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、MSM の行動変容を促すため、新たな感染拡大の抑制につながり、社会的な意義がある。

3) 今後の発展性について

予防啓発ネットワークを強化し、相互にエンパワメントできる体制が構築されることで、持続可能性の高い取組を提言することや取組の共有など連携が促進される。本研究

の成果を活用し、持続可能な方法を事業化に向けて発展できる可能性を有している。

また多様な地域の当事者と医療者・研究者が、セクシュ

アルヘルスの増進を目的に連携することで、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の開発が期待でき、新たな感染拡大の抑制につながる。

6. これまでの関連研究発表等

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ー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.

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.
- 3) Chieko Hashiba, Mayumi Imahashi, Junji Imamura, Masashi Nakahata, Ayumi Kogure, Hideto Takahashi, Yoshiyuki Yokomaku. Factors Associated with Attrition: Analysis of an HIV Clinic in Japan. J Immigr Minor Health. 2021; 23(2): 250-256. Published online Feb 18. doi: 10.1007/s10903-020-00982-y. 2020.

金子典代

- 1) 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.
- 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) Noriyo Kaneko, Satoshi Shiono, Adam O. Hill, Takayuki Homma, Kohta Iwahashi, Masao Tateyama, Seiichi Ichikawa. Correlates of lifetime and past one-year HIV-testing experience among men who have sex with men in Japan, AIDS Care, Oct;33(10):1270-1277,2020.

高久道子

- 1) 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.
- 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ー2009年~2016年の感染症サーベイランスからー. 岐阜保健大学紀要. 2:43-51. 2021.
- 3) Misao Takano, Davaalkham Jagdagsuren, Erdenetuya Gombo, Bayandalai Bat-Erdene, Myagmardorj Dorjgotov, Nyampurev Galsanjamts, Setsen Zayasaikhan, Michiko Takaku, Masaya Sugiyama, Masashi Mizokami, Seiichi Ichikawa, Shinichi Oka. Prevalence and incidence of HIV-1 infection in a community-based men who have sex with men (MSM) cohort in Ulaanbaatar, Mongolia. 2(1):33-38. 2020.

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) Yu Kaku, Takeo Kuwata, Hasan Md Zahid, Takao Hashiguchi, Takeshi Noda, Noriko Kuramoto, Shashwata Biswas, Kaho Matsumoto, Mikiko Shimizu, Yoko Kawanami, Kazuya Shimura, Chiho Onishi, Yukiko Muramoto, Tateki Suzuki, Jiei Sasaki, Yoji Nagasaki, Rumi Minami, Chihiro Motozono, Mako Toyoda, Hiroshi Takahashi, Hiroto Kishi, Kazuhiko Fujii, Tsuneyuki Tatsuke, Terumasa Ikeda, Yosuke Maeda, Takamasa Ueno, Yoshio Koyanagi, Hajime Iwagoe, Shuzo Matsushita. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by antibodies induced in convalescent patients with COVID-19. Cell Rep. 2021. Jul 13; 36(2): 109385. Published online 2021 Jun 25. doi: 10.1016/j.celrep. 10938. 2021.

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.
- 3) Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Higa F, Matsuzaki A, Yoshimi N, Fujita J. Human immunodeficiency virus-associated pulmonary sarcoidosis in a Japanese man as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. Clin Case Rep. 8(12):3440-3444. 2020.

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. Heliyon, 8 : e1155. 2022.
- 2) 松下修三, 村上正巳, 天野景裕, 今村顕史, 加藤眞吾, 川畑拓也, 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.
- 3) Nakagiri I and Wada H. A Follow up Study on False-Positive Preoperative HIV Test Results. Health Sci J. 14 (3) : 713. 2020.
- 4) 和田秀穂: 日常診療に必要な HIV 感染症の知識. 高知県医師会雑誌. 25(1) : 59-67. 2020.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 地域性を踏まえた感染拡大のための方策を考えており、期待できる。比較的大規模に MSM グループへの調査を実施すること、MSM・外国人・トランスジェンダーなどの実態把握ができる点が評価できる。なるべく早く具体的な output、outcome を示せるように頑張ってもらいたい。地域ごとに少しずつ異なる内容での調査のようですので、最終的な取りまとめの際には、効果的な普及啓発に対して共通したポイントなど示していただけると参考になります。ありがとうございます。本研究は各地域の状況に応じて医療者・研究者と当事者が協働で進められる体制を構築しております。班会議や MSM ALL JAPAN ネットワーク等を通じて、リアルタイムで CBO が情報や取り組みを共有しており、効果的な普及啓発に関して共通したポイントを示せるよう努力したいと思います。
- 2) ある地域での予防介入を、如何に全国展開できるか検討した方がよい。SNS や ICT の活用による予防介入の限界を考えておいた方がよい。
ご指摘のように SNS や ICT のみでは性行時の行動変容を促すには限界があります。そのために、各地域で主体的に普及啓発を進める人材が必要不可欠であると考えます。また、効果的な普及啓発が全国に展開可能なキャンペーン・ビルディングも視野にいれ、研究を進めていきたいと思っております。
- 3) 感染者の傾向により、適切にターゲットを絞るのは非常に重要である。日本は MSM の感染者が多いため、ターゲットを MSM 中心としているが、今後は外国人も重要なターゲットではないかと思う。
MSM の中にも外国籍やセックスワークに従事する人、トランスジェンダー、薬物を使用する人等、様々な背景が絡み合っており、感染リスクの要因も変わります。まずは実態を把握し、介入の糸口を示していきたいと思っております。

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（ぷれいす東京 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. 研究概要

世界の HIV 感染予防において、曝露前予防投薬

（PrE-exposure prophylaxis: PrEP）は疫学的成果を収め、重要な予防戦略となっている。近年では、PrEP に関する世界の関心は、マイノリティーにいかん公正に PrEP を普及させるか、といった倫理的問題に移行している。一方、日本では PrEP に関する取り組みとして、日本エイズ学会からの公知申請を受けた TDF/FTC の PrEP 用の適応承認は遅れているが、草の根での PrEP の認知度が、男性間性交渉者（men who have sex with men: MSM）を中心に急激に高まっている。特に、ジェネリックの TDF/FTC や TAF/FTC 等を自己輸入して PrEP を自己判断で行う MSM が急増しているが、HIV 検査等を受けずに PrEP を行う者もあり、適切な PrEP の提供体制確立が急務である。

先行研究（20HB1007）で、我々は、HIV 感染症の曝露前予防（PrEP: pre-exposure prophylaxis）の実証研究を完了し、その予防効果と安全性の高さを報告するとともに、性感染症（STI: sexually transmitted infection）の検査・予防体制の拡充が PrEP 導入に必須であることを提言した。また、東京近郊での PrEP user の急増を鑑み、日本エイズ学会と共同で PrEP の利用の手引きを制定し、情報提供を行ってきたが、地方における PrEP 提供体制が課題として浮き彫りとなった。同研究の結果を受け、PrEP の提供体制の整備に向け、以下の4テーマを対象とした研究を実施する。①PrEP と STI の実態調査（研究者：水島大輔）、②PrEP と STI 介入の海外調査（研究者：谷口俊文）、③PrEP の情報提供（生島嗣）、④非職業従事者の曝露後予防内服（nPEP: non occupational post-exposure prophylaxis）の実態調査（研究者：照屋勝治）。

2. 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。

3. 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。

4. 予想される成果

PrEP の実態調査を継続することにより、日本の HIV/STI

のハイリスク層の実態が明らかになり、HIV/STI の有効な予防対策の提言につながることに加え、PrEP/STI の日本におけるエビデンスが得られ、世界の医学への貢献も期待される。加えて、STI の曝露後・曝露前予防などの積極的な介入の国内でのエビデンスが得られれば、海外調査の結果とも併せて、MSM における PrEP 導入の実例が、ヘテロセクシャルにおける STI 対策のモデルケースとして貢献する可能性があり、急増する梅毒感染対策への影響も見込まれる。

海外でのオンライン診療や自宅・郵送検査の運用法などの調査結果を取りまとめ提言し国内で応用することにより、国内での PrEP 提供体制の地方格差を改善し、HIV 予防効果に加え PrEP へのアクセスに関する当事者の権利が保障されることが期待される。同運用法を STI 検査へと応用することにより、STI 検査のハードルを下げ、MSM のみならず、ヘテロセクシャル人口における梅毒対策にも資する可能性がある。

また、情報提供および地域での PrEP 提供体制を支援することにより、PrEP の提供体制の整備・強化・相互連携に大いに資することが期待される。これにより、東京近郊以外の地域においても PrEP user 数が新規 HIV 感染者の減少が見込まれる規模に達することが見込まれ、東京近郊だけでなく国内全体の HIV 感染者の減少に寄与する可能性がある。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

前年度までの我々の先行研究において、①に関する大規模な MSM のコホート研究は継続して進行中であり、今後も、PrEP 利用者および STI のデータを蓄積可能である。PrEP の提供施設のネットワークの地方での構築に関しては、ジェネリック薬を処方するクリニックが関西、北海道などで出現しており、これらの施設を順次組み入れの準備を進めている。STI の曝露後予防に関しても、現在、同コホートにおいて、研究を計画中で達成可能である。②に関しては、海外の PrEP/STI の知見を継続的に収集しており、日本への実情に合わせて調査を実施する予定である。③の PrEP の情報提供に関しては、既に情報提供のプラットフォームは確立しており、②と共同して、継続的に情報提供を行っていく。④に関して、PrEP クリニックの nPEP のデータも同時に集計することにより、目標の達成が見込まれる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

PrEP の実態調査を継続することにより、日本の HIV/STI のハイリスク層の実態が明らかになり、HIV/STI の有効な

予防対策の提言につながることに加え、PrEP/STI の日本におけるエビデンスが得られ、世界の医学への貢献も期待される。加えて、STI の曝露後・曝露前予防などの積極的な介入の国内でのエビデンスが得られれば、海外調査の結果とも併せて、MSM における PrEP 導入の実例が、ヘテロセクシャルにおける STI 対策のモデルケースとして貢献する可能性があり、急増する梅毒感染対策への影響も見込まれる。

海外でのオンライン診療や自宅・郵送検査の運用法などの調査結果を取りまとめ提言し国内で応用することにより、国内での PrEP 提供体制の地方格差を改善し、HIV 予防効果に加え PrEP へのアクセスに関する当事者の権利が保障されることが期待される。同運用法を STI 検査へと応用することにより、STI 検査のハードルを下げ、MSM のみならず、ヘテロセクシャル人口における梅毒対策にも資する可能性がある。

また、情報提供および地域での PrEP 提供体制を支援する

ことにより、PrEP の提供体制の整備・強化・相互連携に大いに資することが期待される。これにより、東京近郊以外の地域においても PrEP user 数が新規 HIV 感染者の減少が見込まれる規模に達することが見込まれ、東京近郊だけでなく国内全体の HIV 感染者の減少に寄与する可能性がある。

3) 今後の発展性について

PrEP の提供体制のネットワークを首都圏から全国へと拡大することにより、東京近郊のみならず、日本全国の HIV 新規感染者の減少に寄与することが期待される。また、ネットワークが構築されることにより、従来性感染症の検査がされていなかったリスク集団の性感染症の早期発見がさらに進むことにより、HIV だけでなく、梅毒などの他の性感染症の減少につながる可能性があり、ヘテロセクシャルにおける STI 予防のロールモデルにもな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

水島大輔

原著論文による発表

欧文

- 1) Mizushima D, Takano M, Aoki T, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Effect of tenofovir-based HIV pre-exposure prophylaxis against HBV infection in men who have sex with men. *Hepatology*. 2023 Jun 1;77(6):2084-2092.
- 2) Mizushima D, Takano M, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Watanabe K, Ishizuka N, Oka S. A four-year observation of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men before and during pre-exposure prophylaxis in Tokyo. *J Infect Chemother*. 2022 Mar 2:S1341-321X(22)00061-7.
- 3) Mizushima D, Takano M, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Effectiveness of doxycycline 100 mg twice daily for 7 days and azithromycin 1 g single dose for the treatment of rectal Chlamydia trachomatis infection among men who have sex with men. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Nov 4:dkaa437.
- 4) Mizushima D, Takano M, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. High prevalence and incidence of rectal Chlamydia infection among men who have sex with men in Japan. 2019. *PLoS One*. 2019 Dec 10;14(12):e0220072.
- 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 3,000 mg and Probenecid versus 1,500 mg Amoxicillin Monotherapy for Treating Syphilis in Patients with HIV: an Open-Label, Randomized, Controlled, Non-Inferiority Trial. *Clin Infect Dis*. 2023 May 9:ciad278.
- 6) Yanagawa Y, Shimogawara R, Takano M, Aoki T, Mizushima D, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Yagita K, Watanabe K. Identification of asymptomatic *Entamoeba histolytica* infection by a serological screening test: A cross-sectional study of an HIV-negative men who have sex with men cohort in Japan. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022

Apr 25;16(4):e0009793.

- 7) Yamamoto N, Koizumi Y, Tsuzuki S, Ejima K, Takano M, Iwami S, Mizushima D, Oka S. Evaluating the cost-effectiveness of a pre-exposure prophylaxis program for HIV prevention for men who have sex with men in Japan. *Sci Rep*. 2022 Feb 23;12(1):3088.
- 8) Shiojiri D, Mizushima D, Takano M, Watanabe K, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Anal human papillomavirus infection and its relationship with abnormal anal cytology among MSM with or without HIV infection in Japan. *Sci Rep*. 2021 Sep 28;11(1):19257.
- 9) Ando N, Mizushima D, Takano M, Mitobe M, Miyake H, Yokoyama K, Sadamasu K, Aoki T, Watanabe K, Uemura H, Yanagawa Y, Gatanaga H, Oka S. High prevalence of circulating dual-class resistant *Mycoplasma genitalium* in asymptomatic MSM in Tokyo, Japan. *JAC Antimicrob Resist*. 2021 Jun 30;3(2):dlab091.
- 10) Aoki T, Mizushima D, Takano M, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Efficacy of 1 g Ceftriaxone Monotherapy Compared to Dual Therapy With Azithromycin or Doxycycline for Treating Extragenital Gonorrhea Among Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 20;73(8):1452-1458.
- 11) Ando N, Mizushima D, Watanabe K, Takano M, Shiojiri D, Uemura H, Aoki T, Yanagawa Y, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H. Modified self-obtained pooled sampling to screen for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in men who have sex with men. *Sex Transm Infect*. 2020 Oct 20;sextrans-2020-054666.

7. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 地方での PrEP 展開が遅れているのは、提供施設が不足していることが主因なのか、広報活動の不足か、人材育成が十分ではないことによるものなのか等さらなる詳細な実態調査をしてほしい。
→本研究では、地方の PrEP 展開として、まずは関西地域で 2023 年 5 月に開設された PrEP 処方クリニックなどを中心に取り組みの実態を表する予定であり、PrEP 展開の進展をリアルタイムで観察可能ですので、展開の遅れの要因も評価する予定です。
- 2) 「曝露前投与が適当である」との前提に立っているように思える。曝露前投与が適当であるかどうかの検討は必要と考える。
→ご指摘に関しては、2017 年度より開始した先・先行研究の時点では、PrEP 戦略が日本において適当かという視点で、研究を開始しました。研究開始後、多年にわたるコホート研究による観察および介入研究により PrEP の効果を評価した所、東京近郊の MSM の HIV の罹患率の高さと PrEP の劇的な予防効果の高さ、および費用対効果に関しても世界各国と同様のデータが示されたことは上記添付の論文 1), 2), 4), 7) で示した通りで、その上で、曝露前投薬が適当であるという評価に至っています。データでは分かりにくいですが、PrEP の情報が不十分なため PrEP 開始の判断を迷っている段階で HIV に感染する MSM を臨床現場で数多く観察されています。国内でも PrEP のニーズが急速に高まり、科学的根拠も出しており、PrEP へのアクセスは権利として保障されるべきという世界の流れの中、日本だけが例外ということはありません。PrEP は予防薬であり保険医療としての公費負担の増加は想定されず医療費の増加が懸念されないことから、権利の問題として PrEP の承認は早急に進める必要があることはご理解いただければ幸いです。とはいえ、ご指摘の通り、「誰に対して」PrEP が適当か、は重要な課題であり、今後も取り組んでいく予定です。
- 3) ACC の MSM コホートの中でジェネリック薬の自己輸入を行っている層がどのような集団であるか明らかにしてほしい。有病数の違い、保険制度の違い等から、PrEP 先進国の成功事例がわが国でも通用するかどうかは疑問である。注意して分析してほしい。4) PrEP が全国に広まり HIV 感染の予防として、医療の中で活用するために、どのような問題点があり、解決する必要があるかを明らかにすべきである。
→国内の PrEP の実態を PrEP user の集団特性も含めて明らかにし、海外調査における取り組みの調査と総合し、世界の成功事例を批判的に評価致します。
- 5) 外国ですでに成果があるとのことですので、日本で 3 年間の研究により、どこまで進めるかを整理してほしい。
→世界でも日本でも implementation 後の HIV および STI の疫学情報が不十分であり、3 年間で、PrEP の国内の普及の実態および HIV・STI への影響につき取りまとめる予定です。

研究課題：HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究

課題番号：23HB2001

研究代表者：潟永 博之（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター ACC センター長）

研究分担者：豊嶋 崇徳（北海道大学 血液内科 教授）、今村 淳治（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 感染管理部 准教授）、田沼 順子（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長）、今橋 真弓（国立病院機構名古屋医療センター 感染・免疫研究部 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（国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療部 部長）、藤井 輝久（広島大学 輸血部 准教授）、南 留美（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（国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部 感染制御研究室長）、三嶋 一輝（福井大学 医療サービス課 総括医療ソーシャルワーカー）、小田 知生（国立病院機構名古屋医療センター 歯科口腔外科 医長）

1. 研究概要

本邦における HIV 感染者及び AIDS 患者に対する診療（以下、エイズ治療）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が構築されているが、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。新型コロナウイルスの蔓延が始まって早三年となるが、多くの医療機関でエイズ診療を中心となって担っている医師や診療科が新型異なウイルス対策・診療の中心的な役割をも担っており、負担が著しく大きくなってきている。また、エイズ治療を担ってきた医師の異動や定年に伴い、後継医の不足が全国的に大きな問題となってきている。エイズ治療を担っている医師の負担軽減のためには、コーディネーターナース・ソーシャルワーカーや薬剤師等との職種間の連携、歯科医師や腎臓透析医等との診療科間の連携、ブロック拠点病院や中核拠点病院との病院間の連携が極めて重要である。これらの連携に資するため、全国各ブロックでの拠点病院連絡会議等を行い、ブロック内の各拠点病院のエイズ診療の状況を共有する。職種内の連携に留めず、職種間の連携も積極的に行うため、職種を超えた連絡会議等の開催に努める。患者紹介時などに有用性の高い各拠点病院の診療案内については、引き続き「拠点病院診療案内」を発行し、研究班ホームページでも情報を公開する。「拠点病院診療案内」とホームページの情報については毎年リニューアルが必要であるため、その発行とサイト管理を担当する研究者・施設を定め、本研究班の研究代表者の交代に関わらず、当該担当施設の研究者はこの業務を引き続き担当することとし、情報の引継ぎやサーバーの移行などの煩雑な業務を繰り返さずに継続可能なシステムの構築を目指す。拠点病院ではなくても自立支援医療機関の指定を受けた医院・クリニックについても掲載し、感染者の通院継続の利便性を高める。

2. 研究目的

令和5年度は、各ブロック拠点病院の研究者と協議のうえ、「拠点病院診療案内」の発行とホームページの維持管理を担当する施設を決め、令和6年度には新たなサイトでの拠点病院情報を公開し、令和7年度には情報のアップデートを行いつつ不備などの改善を行う。担当施設は必要な情報の収集・クリーニングを行い、当研究班の研究代表者が交代しても担当を継続することにより、業務のノウハウを蓄積する。また、次世代のエイズ治療担当医の育成のため、各ブロックにおいて連携会議・研修会等を対面・web等で行う。本研究班の整備する医療体制は、血友病薬害被害者への救済医療提供の基盤でもあるため、その役割が担えていることも確認する。

3. 研究方法

本邦のエイズ治療の疫学・診療情報収集と解析：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やその他の医療施設の連携を促進するため、連絡会議・研修会等を行う。エイズ対策推進室の協力を得て、医療機関等情報支援システム（G-MIS: Gathering Medical Information System）を利用し、エイズ治療に関し、持続可能な情報収集の方法を確立し、「拠点病院診療案内」の発行とホームページ上への拠点病院診療情報掲載を行う。「拠点病院診療案内」発行とホームページの運営を効率化するため、その維持管理を担当する施設を固定化する。必要であれば G-MIS と並行して従来の調査票形式による調査も行うが、G-MIS への移行を目指して、G-MIS で収集する情報内容についても検討する。令和5年度は、各ブロック拠点病院の研究者との協議のうえ担当する施設を決め、令和6年度には新たなサイトでの拠点病院情報を公開し、令和7年度には情報のアップデートを行いつつ不備など

の改善を行う。また、拠点病院でなくても、自立支援医療機関の指定を受けた医院・クリニックについては、希望があれば情報を掲載し、治療中の HIV 感染者の利便性を高める。

次世代のエイズ治療に携わる医療従事者の養成:エイズ治療を担当する医師、コーディネーターナース、ソーシャルワーカー、薬剤師等、それぞれの職種で後継医療者の養成が必要であり、欠員、あるいは、そもそもポストが無い施設においてはリサーチレジデントや連携大学院等を利用し業務を遂行しているが、常勤ポストが不可欠と思われる施設に於いては積極的にその設置を管理者に要望していく。また職種間で共同してカバーできる領域については適宜補い合って工夫することも試みる。コーディネーターナースとソーシャルワーカーの共同の連絡会議はその一つの試みであり、このような職種間の連携は今後増々重要になると思われるため継続して発展させていく。

診療支援システムの構築:各ブロック拠点病院でのエイズ治療担当医・コーディネーターナース・ソーシャルワーカー・薬剤師等との職種間連携を推進するため連絡会議等を開催する。歯科診療については、全国的に需要が大きい、HIV 感染者の診療忌避・拒否事例が未だに散見されるため、HIV 感染者の診療を行う歯科診療所・クリニック・病院等の各地域でのネットワーク構築を推進する。また、対象患者は少ないかもしれないが請け負う施設の負担が大きい透析については長期療養体制整備のためには重要であるため、HIV 感染者を受け入れられる透析施設の増加を目指し、各地域での普及活動と共に透析学会等との連携を強化する。

血友病薬害被害者への救済医療の実践:従来、血友病患者は血栓ができにくい傾向にあるため、虚血性心疾患の頻度は少ないと言われてきたが、血友病薬害被害者においては、動脈硬化が予想外に進行しており、冠動脈造影を行うと PCI が必要な患者の割合が多いことも明らかとなった。また、肝細胞癌を始めとして他の悪性腫瘍の合併も多いことが示されている。このような虚血性心疾患や悪性腫瘍のスクリーニングを血友病薬害被害者が希望した場合、住居の場所に関わらず対応できる体制を構築する。その他の血友病薬害被害者の医療的な課題にも対応できる医療体制を目指す。

(倫理面への配慮)

介入研究ではないため、人体・生命に直接的に危害を加える可能性は小さいが、研究対象者のプライバシーの保護には最大限努める。人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守し、患者個人のプライバシーの保

護、人権擁護は最優先することとする。

4. 予想される成果

各拠点病院の診療案内情報を継続して提供することにより、病院間の連携を促進し、エイズ治療の全国的な均質化に資することが期待される。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

エイズ対策推進室の協力を得て、医療機関等情報支援システム(G-MIS)を利用し、「拠点病院診療案内」の発行及びホームページ掲載に執拗な情報収集が可能になると思われる。必要であればG-MISと並行して従来の調査表形式による調査も行う。各ブロック拠点病院・中核拠点病院の協力を得て、次世代のエイズ治療に携わる医療従事者の養成と診療支援システムの構築が可能になる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

近年、新型コロナウイルスの蔓延による保健所業務の圧迫により HIV 検査件数が激減しており、それに伴い、今後、所謂「いきなりエイズ」で発症後に HIV 感染が判明する症例が増えることが懸念される。エイズ発症後の HIV 感染者の診療は、無症候者よりも治療困難な割合が多く、十分な知識と経験が求められる。また、比較的に HIV 感染者が少ない地域で「いきなりエイズ」の割合が大きいという傾向があるため、事前に連携会議や研修会で診療技術の普及を行うことにより診療のレベルを向上し、エイズ発症後の症例の救命率を上げることが期待される。

3) 今後の発展性について

「拠点病院診療案内」の発行とホームページの維持管理の担当施設を固定化することにより、情報と当該サイトの維持管理を継続して行うことが可能になり、今後の本研究班の研究代表者の交代後の業務を軽減することにより、研究代表者が医療体制の整備に関する他の業務に集中することが可能になる。また、全国の拠点病院の診療案内をホームページで公開することで、近隣の拠点病院の検索が可能になるため、未受診の HIV 感染者の受診促進に繋がると期待される。血友病薬害被害者も全国に散在しており、救済医療の受診促進にも繋がると期待される。拠点病院ではない医院・クリニック等も、掲載希望のある自立支援医療機関であれば「拠点病院診療案内」に掲載し、通院患者の利便性を高めていくことができると期待される。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

潟永博之

- 1) Mizushima, D., Takano, M., Aoki, T., Ando, N., Uemura, H., Yanagawa, Y., Watanabe, K., Gatanaga, H., Kikuchi, Y., Oka, S. Effect of tenofovir-based HIV pre-exposure prophylaxis against HBV infection in men who have sex with men. *Hepatology* 77:2084-2092, 2023.

研究分担者

豊嶋崇徳

- 1) Ara, T., Endo, T., Goto, H., Kasahara, K., Hasegawa, Y., Yokoyama, S., Shiratori, S., Nakagawa, M., Kuwahara, K., Takakuwa, E., Hashino, S., Teshima, T. Antiretroviral therapy achieved metabolic complete remission of hepatic AIDS related Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumor. *Antivir. Ther.* 27:13596535221126828, 2022.

今村淳治

- 1) 今村淳治、木村隼人、工藤翼、佐々木天、安藤友季、佐々木晃子、伊東隆宏、神尾咲留未、近藤旭、村多杏美、佐藤萌、石飛綾那、千田亜希子、工藤千春、小西俊道、岡崎伸郎、伊藤俊広. HIV 感染症と統合失調症を合併した 2 症例の検討. 日本エイズ学会、2022 年、浜松.

茂呂寛

- 1) 菊地正、西澤雅子、小島潮子、大谷眞智子、椎野禎一郎、俣野哲朗、佐藤かおり、豊嶋崇徳、伊藤俊広、林田庸総、潟永博之、岡慎一、古賀道子、長島真美、貞升健志、近藤真規子、宇野俊介、谷口俊文、猪狩英俊、寒川整、中島秀明、吉野友祐、堀場昌英、茂呂寛、渡邊珠代、蜂谷敦子、今橋真弓、松田昌和、重見麗、岡崎玲子、岩谷靖雅、横幕能行、渡邊大、阪野文哉、森治代、藤井輝久、高田清式、中村麻子、南留美、山本政弘、松下修三、饒平名聖、仲村秀太、建山正男、藤田次郎、吉村和久、杉浦互. 2021 年の国内新規診断未治療 HIV 感染者・AIDS 患者における薬剤耐性 HIV-1 の動向. 日本エイズ学会、2022 年、浜松.

田沼順子

- 1) Wang, Y., Tanuma, J., Li, J., Iwahashi, K., Peng, L., Chen, C., Hao, Y., Gilmour, S. Elimination of HIV transmission in Japanese MSM with combination interventions. *Lancet Reg. Health West Pac.* 23:100467, 2022.

今橋真弓

- 1) Shigemi, U., Yamamura, Y., Matsuda, M., Okazaki, R., Kubota, M., Ib, S., Nemoto, M., Maejima-Kitagawa, M., Sukegawa, S., Imahashi, M., Kikuchi, T., Sugiura, W., Iwatani, Y., Hachiya, A., Yokomaku, Y., Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Evaluation of the Geenius HIV 1/2 confirmatory assay for HIV-1 samples isolated in Japan. *J. Clin. Virol.* 152:105189, 2022.

渡邊珠代

- 1) 渡邊珠代、辻典子、宮嶋友希、高松秀行、今村信、朝倉英策. 北陸ブロックにおける薬害 HIV 感染者の状況についての検討. 日本エイズ学会、2022 年、浜松.

渡邊大

- 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. I. Infect. Chemother. 29:558-561, 2023.

藤井輝久

- 1) 藤井輝久、山崎尚也、井上暢子、柿本整樹、斎藤誠司. HIV 陽性者における SARS-CoV2 ワクチン 3 回目接種のブースター効果. 日本エイズ学会、2022 年、浜松.

南留美

- 1) 南留美、高濱宗一郎、中嶋恵理子、山地由恵、犬丸真司、長興由紀子、城崎真弓、山本政弘. 当院における 2 剤療法の臨床的検討. 日本エイズ学会、2022 年、浜松.

矢倉裕輝

- 1) Sekine, Y., Kawaguchi, T., Kunimoto, Y., Masuda, J., Numata, A., Hirano, A., Yagura, H., Ishihara, M., Hikasa, S., Tsukiji, M., Miyaji, T., Yamaguchi, T., Kinai, E., Amano, K. 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. J. Pharm. Health Care Sci. 9:9, 2023.

大金美和

- 1) 大金美和、大杉福子、野崎宏枝、鈴木ひとみ、森下恵理子、栗田あさみ、谷口紅、杉野祐子、木村聡太、池田和子、上村悠、田沼順子、鴻永博之、菊池嘉、岡慎一. 薬害 HIV 感染者の就労継続に関する個別支援の検討. 日本エイズ学会、2022 年、浜松.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

1) 評価できる点、推進すべき点

- ・ブロック拠点病院・中核拠点病院・拠点病院の連携を強化する意味でもこの研究は大変重要である。
- ・エイズ治療情報の収集に G-MIS がどれほど役立つかの検討も時宜を得て重要な研究と考える。
- ・エイズ拠点病院体制は、エイズが社会問題として登場してそれなりの期間は意義があったと考えています。

HIV 感染者の早期治療導入と散見される治療困難症例の診療のためにも、引き続きブロック拠点病院・中核拠点病院・拠点病院の連携を維持・強化して参ります。保健所や検査センターから医療機関への紹介をスムーズにし、医療機関間の連携に有用な「拠点病院診療案内」の編纂・改訂を、厚労省エイズ対策推進室のご指導をいただきながら G-MIS を利用して行って参ります。

2) 疑問点、改善すべき点、その他助言等

- ・令和 4 年度までの指定班の研究成果を生かして進めることが望ましい。
- ・体制がエイズに閉じており、治療が進歩した現在、感染症としての重要性を伝え、次世代の専門家を作っていく上では、ほとんど役割を終えたと言っているのではないのでしょうか？
- ・エイズ診療が、なかなか一般医療と繋がらなかった一因ともなったのではないのでしょうか？

HIV 感染者に対する診療拒否が公然と行われていた時代と比較すると、エイズ診療拠点病院体制の役割は大きく変わりました。拠点病院体制が不要になるのが理想ですが、残念ながら、まだそこまでには至っておりません。HIV 感染者の透析医療、歯科診療、薬害エイズ患者の診療、となりますと、拠点病院間の連携や他の医療機関のサポートが必要となるのが現状です。このような治療困難症例の受け入れを全国的にスムーズなものにすべく、拠点病院体制を維持し、次世代の医療者の育成のために各ブロック拠点病院での研修等を行って参ります。令和 4 年度まで収集・維持されてきた拠点病院診療の情報を引き続き維持・アップデートし、「拠点病院診療案内」の編纂・改訂を継続して行います。

2023（令和5）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 決定版

2023（令和5）年8月27日（日） Zoom開催

8:50 開会挨拶 厚生労働省エイズ対策推進室、AMED代表者

登録済み音声入力パワーポイントスライド（10分以内）を視聴後、質疑5分

	開始時刻	類型	課題番号	研究開始年度	研究終了年	研究者	研究課題名	頁
1	9:00	AMED	23fk0410055h0002	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	1
2	9:15	MHLW	22HB1005	2022	2024	日笠 聡	HIV感染血友病患者の救急対応の課題解決のための研究	5
3	9:30	AMED	23fk0410047h0002	2022	2024	齊藤 暁	新規抗HIV-1宿主因子の抗ウイルス作用メカニズム解明と動物モデル開発への応用	9
4	9:45	AMED	23fk0410048j0002	2022	2024	小谷 治	Gag前駆体Pr55Gag disordered 領域の構造生物学と創薬	13
5	10:00	AMED	23fk0410049h0002	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	17
6	10:15	AMED	23fk0410050j0002	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	21
7	10:30	AMED	23fk0410051h0002	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	25
8	10:45	AMED	23fk0410052h0002	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	29
11:00~11:15 休憩15分								
9	11:15	AMED	23fk0410053h0002	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	33
10	11:30	AMED	23fk0410054h0002	2022	2024	松下 修三	中和抗体によるHIV感染症の治療を目指した研究開発	37
11	11:45	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	41
12	12:00	MHLW	22HB1002	2022	2024	今村 顕史	HIV検査体制の改善と効果的な受検勧奨のための研究	45
13	12:15	MHLW	22HB1003	2022	2024	渡辺 恒二	HIV感染血友病に対する悪性腫瘍スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立のための研究	49
14	12:30	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	53
15	12:45	MHLW	22HB1006	2022	2024	北島 勉	在留外国人に対するHIV検査や医療提供の体制構築に資する研究	57

令和 5 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部 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）を引き起こす。抗レトロウイルス療法の開発により、HIV-1 の増殖を抑制し、AIDS の発症を抑える事が可能になった。しかし、この治療法では HIV-1 潜伏感染細胞を完全に排除できず、HIV-1 感染者は生涯にわたり抗ウイルス薬を飲み続ける必要があるため、薬剤耐性ウイルスの出現に対する対応や HIV-1 の根治を目指した今までにない抜本的に新しい治療薬開発が必要であると考えられる。

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

そこで本申請において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。

(倫理面への配慮)

<人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針>

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

<その他の指針>

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

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

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

3. 研究結果

我々は Staple 核酸発現ベクターをアデノ随伴ウイルスに取り込ませることで、動物個体内から Staple 核酸を生産させることでその薬効を確認していた。しかし、本手法はアデノ随伴ウイルスを使用する必要があり、その使用は免疫応答の関係から単回投与に限られる。また、現段階において人類の約 30% の人がすでに抗体を獲得しているという報告も挙げられていることから、アデノ随伴ウイルスの使用から脱却し人工核酸化した Staple 核酸の治療効果を確認する必要があると考えた。

そこでまずウイルスに対する使用効果ではなく、すでにアデノ随伴ウイルスを利用して顕著な治療効果を確認することに成功している肺動脈性高血圧症を対象に、標的遺伝子に対する Staple 核酸の全塩基を L-aTNA という人工核酸に変換した Staple 核酸を利用してその治療効果を確認することにした。その結果、通常、動物実験におけるアンチセンス核酸の投与量の約 1/100 程度であつても約 8 週間 にわたり治療効果があることが確認された。また、L-aTNA を利用することにより肝・腎臓における代謝から

エスケープすることも可能で、長期間の薬効を期待できる結果を得ることに成功した。

次に Staple 核酸の機序拡大の検討も行った。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、標的領域にインベ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連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、Staple 核酸が本当に DNA から RNA へと変換される過程、つまり転写を阻害することが可能だということを評価することにした。

その結果、モデル配列や HIV-1 に関連した遺伝子において顕著な転写反応阻害効果を確認することに成功した。このように転写の過程を阻害する核酸医薬はあまり知られておらず、知的財産の取得が妥当であると考え、現在は特許の申請に向けた準備を進めている。

最後に HIV-1 遺伝子を標的とした Staple 核酸の検討結果について報告する。上記の通り Staple 核酸の最適設計が完了すれば転写、複製(実験結果は出ていないが、逆転写酵素である DNA polymerase の伸長反応を抑制することが可能であることから、ほぼ間違いなく複製阻害も可能であると考えている)、翻訳、逆転写という多段階の過程を阻害することができると考えている。そこで HIV-1 遺伝子の逆転写酵素、インテグラーゼ、Vif vpr を標的とした Staple 核酸の設計およびその機能評価を行なった。その結果、いずれの遺伝子においても RNA G-quadruplex の形成を示す結果を得ることに成功した。今後はこれら遺伝子における抗 HIV-1 活性評価を展開していきたいと考えている。

4. 考察

我々が目指す抗 HIV-1 活性をもつ核酸医薬は、Staple 核酸一剤が転写、翻訳、逆転写、複製という生体内反応を一挙に阻害し、相乗的に薬効を示すものである。さらに究極的には患者負担を考え、単回投与で半年以上効果を維持することができるようなものである。もちろん核酸医薬と

いう特性上、HIV-1 の変異に対しても柔軟に対応することが可能である。既存の治療薬よりも効果的で患者負担が少ないものになるように開発を進めていきたいと考えている。

プロジェクト初年度においては Staple 核酸を人工核酸化することで、長期的に効果を維持することができることを証明し、さらには核酸医薬が標的化することを不得手とする DNA を標的とした転写阻害活性評価を主に進めてきた。これらの評価結果により Staple 核酸の multi-role-drug 化に一定の目処が立ったと考えている。また L-aTNA という人工核酸を利用することで低容量であっても長期的に効果を発揮する Staple 核酸の設計が可能になったと考えている。その一方で、日本においては非常に多くの人工核酸が合成されており、これらに対する評価を進めることでさらに低毒性かつ長期安定性に優れた Staple 核酸の設計検討を進めていきたいと考えている。

5. 自己評価

1) 達成度について

達成度に関しては全体的な計画から少し順序を変えたところがあるものの、当初の計画から遅れることなく順調に進んでいると考えている。当初の計画においては抗 HIV-1 ウイルス活性を評価することを挙げていたが、この検討に関してはこれまでの実験検討から評価系が確立しつつあり、迅速に進むことが予想される。評価に多くの時間を要すると考えていた転写阻害や人工核酸化 Staple 核酸の機能評価が終了しつつあることで、今後の全体的計画には全く支障なく、むしろ加速的に検討が進むと期待できるものである。

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涯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 別紙

研究発表

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可能であると考えられる。現在では一定の共存関係が認められつつある COVID-19 などさえも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、このプロジェクトに関して言及すれば我々は昨年度、多くの Staple 核酸を加速的に評価することが可能な自動分注機などを購入した。この機械の購入により評価サンプルの作成を 24 時間維持することができる。最適 Staple 核酸の設計等においては非常に強力なツールになると期待している。

6. 結論

現時点において、プロジェクトの進行は順調に進んでいる。今後も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

- 特願 2022-81914 新規 Staple 核酸, 勝田陽介, 井原敏博, 北村裕介, 嘉村匠人, 下竹克典, 五木結愛
- 転写阻害に関する知的所有権を今年度中に出願予定

研究開発代表者

勝田陽介

- 1) Staple 核酸を利用した RNA hacking による新規核酸医薬の開発

勝田陽介

日本薬学会第 143 年会 2023 年 3 月 26 日

- 2) Staple 核酸による標的 RNA 構造制御技術

勝田陽介

第 63 回日本神経学会学術大会 2022 年 5 月 19 日

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

- 1) Y. Katsuda, S. Sato, M. Inoue, H. Tsugawa, T. Kamura, T. Kida, R. Matsumoto, S. Asamitsu, N. Shioda, S. Shiroto, Y. Osawatsu, K. Yatsuzuka, Y. Kitamura, M. Hagihara, T. Ihara, M. Uesugi, Small molecule-based detection of non-canonical RNA G-quadruplex structures that modulate protein translation. Nucleic Acids Res.,50: 8143-8153,2022.

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 聡（兵庫医科大学医学部 呼吸器・血液内科 講師）

研究分担者：酒井 道生（北九州安部山公園病院 内科） 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 教授）

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。

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

本研究はこれをさらに進め、止血機能異常症の救急診療の各段階（救急搬送・救急医療施設での初時・止血治療製剤の供給・専門施設・患者団体との連携など）における問題点を抽出し、改善策を講じるための基礎資料を作成するとともに、緊急時患者カードのより有効な利用方法を患者や医療機関に向けて提案することを目的とする。

2. 研究方法

1) 止血機能異常症の救急診療の各段階における問題点の抽出

①救急搬送時

緊急時患者カードは、救急隊がカードを見れば搬送先や問い合わせ先がわかるように作成したが、「救急隊員は、患者の意思疎通ができない状態の場合、患者の所持品をチェックするのか？」については、各自治体によって対応が

異なることが一部の調査で判明している。本研究では、この点について各自治体の消防本部に対してアンケート調査を実施した。

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

②救急医療施設での初療時

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

③凝固因子製剤の供給時

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

④血友病診療施設・患者団体との連携時

救急医療機関から止血機能異常症の診療施設に対して患者の紹介・依頼があった場合、どのような協力が可能か、各種治療製剤の在庫はあるか、相互の連絡を円滑に進めるための課題は何か等を調査した。

2) 「救急領域における止血機能異常症の診療ガイド」の作成

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

がある。

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

そのために本研究では、上記①～④を網羅的に記載した「救急領域における止血機能異常症の診療ガイド」を作成し、主立った救急医療機関に配布する。

(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の各段階における問題点の抽出

①救急搬送時

全国の消防本部 713 箇所に対しアンケートを送付し、時点で 508 件の回答が得られた。

搬送患者の意思疎通ができない場合、病名・治療内容・通院施設などを示す緊急時患者カード等を所持しているかについて、41.6%は救急隊員のみで、28.6%は第3者の立ち会いがあれば確認するが、29.8%は確認しないと回答した。

緊急時患者カード等を確認した場合、45.1%は基本的に当該施設に連絡すると回答したが、11.2%は当該施設には連絡せず、受け入れ可能な施設を探すと回答した。

②救急医療施設での初療時

全国の救急科専門医指定施設 551 箇所に対しアンケートを送付し、102 件の回答が得られた。特発性血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病、血友病、VWD、後天性血友病 A の搬送経験のある施設は、それぞれ 59.8%、50.5%、38.6%、12.9%、30.7%であった。

上記疾患について、自施設で止血管理を実施した経験がある施設は、それぞれ 44.6%、36.4%、31.0%、10.1%、27.3%であった。逆に止血管理のために他施設へ転院させた経験がある施設は、それぞれ 7.8%、4.0%、9.0%、1.0%、6.0%であった。

第 VIII 因子製剤、第 IX 因子製剤、活性化第 VII 因子製剤、von Willebrand 因子含有製剤を在庫している施設はそれぞれ、42.3%、34.7%、34.0%、27.6%であった。

院内に止血治療用の製剤がない場合、在宅自己注射用に処方された製剤を家族等が持参すれば、それを使用して止血治療を実施することが可能か、の設問には、66.7%の施設が、他施設で処方された製剤であっても、それを使用して止血治療が可能と回答した。

③凝固因子製剤の供給時

凝固因子製剤メーカー10 社に対し、全社から回答が得られた。夜間や休日に緊急で凝固因子製剤の投与が必要な場合、医療機関への製剤を供給する体制を整備しているのは 4 社の 5 薬剤のみで、その他の製剤は通常どおり、業務時間内に卸を通じて仕入れる以外の方法はないことが確認された。

④血友病診療施設・患者団体との連携時

血友病診療連携委員会のメーリングリストに参加している施設に対しアンケート調査を行い、73 施設から回答を得た。自施設に受診歴がある患者については、夜間や休日でも 79.8%の施設が病状紹介に対応可能で、69.4%の施設が転送・転院依頼に対応可能であった。

受診歴がない患者については、夜間や休日に治療方針の問い合わせに応じることが可能な施設は 31.9%で、救急医療機関の紹介状または緊急時患者カードがあれば転送・転院が可能な施設が 47.2%であった。夜間や休日に対応可能と回答した施設においても、特定の診療科のみ、あるいは専門医がいる場合のみ、製剤があるときのみ、といった条件付きの回答が多くみられた。

第 VIII 因子製剤の在庫がある施設は 90.8%、第 IX 因子製剤の在庫がある施設は 69.4%であったが、大部分は 1～2 種類のみしか在庫がなく、複数の製剤を在庫できている施設は一部に限られていた。

しかしながら、院内に止血治療用の製剤がない場合、在宅自己注射用に処方された製剤を家族等が持参すれば、それを使用して止血治療を実施することが可能か、の設問には、86.3%の施設が、他施設で処方された製剤であっても、それを使用して止血治療が可能と回答した。

⑤研究報告書の作成

アンケートの集計結果を 44 ページにまとめた研究報告書を作成し、消防本部 713 箇所と救急科専門医指定施設 551 箇所に送付した。

2) 「救急領域における止血機能異常症の診療ガイド」の作成

止血機能異常症のオーバービューと血友病、VWD、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、後天性血友病 A (AHA) の 5 つの疾患について、救急医療現場における診断と治療についてまとめた 46 ページの診療ガイドを作成し、アンケートを送付した

救急科専門医指定施設 551 箇所および血友病診療連携委員会のメーリングリストに参加している施設 96 箇所に送付した。

4. 考察

令和3年度に、患者の病状・治療を搬送施設に提示する緊急時患者カードを開発・配布したが、患者の意思疎通ができない状態であれば、救急隊独自では本カードを確認しない場合もあることが確認された。さらに、これらのカードを確認しても、必ずしも治療薬や専門医の要る施設に搬送されるとは限らないことも確認された。

もちろん患者の病状によっては、一刻も早く医療機関で救命処置を実施すべき場合も少なくないと考えられる。救急隊に必ず緊急時患者カード等を確認するよう求めると、逆に搬送までの時間が長くなり、救急搬送される患者全体の救命率が低下する可能性も考えられるため、緊急時患者カード等の所持により、止血機能異常症患者の大部分が専門施設に搬送される体制を作るのは困難かもしれない。

受け入れる側の救急医療機関では、特発性血小板減少性紫斑病や血栓性血小板減少性紫斑病などの血小板系の疾患が搬送された経験がある施設は半数を超えているものの、血友病、von Willebrand 病、後天性血友病 A など凝固因子製剤を必要とする疾患の経験がある施設は 1/3 程度あるいはそれ以下にとどまっており、凝固因子製剤が常備されている施設もやはり 1/3 以下の状況となっている。

一方、血友病診療施設へのアンケートでは、施設の規模や、ブロック拠点病院、地域中核拠点病院、診療連携施設の違いによって、結果が異なる。大部分の施設では、自施設に受診歴（カルテ）があれば、休日・夜間を含めて、患者の救急医療機関からの問い合わせに対応可能であるが、転送や転院については、空き病床や対応可能な医師の在・不在などにより、一部に制限がある。自施設に受診歴（カルテ）がない場合は、より対応が困難となるが、患者の病状などを記載した緊急時患者カード等があれば、ある程度対応の幅が広がる可能性がある。凝固因子製剤の在庫については、ブロック拠点病院、地域中核拠点病院には、いずれかの製剤が常備されているものの、その種類 1~2 種類の施設が多く、患者が使用中の製剤と同じ製剤を準備できるとは限らない。

残念ながら緊急時の製剤配送体制を整備している凝固因子製剤メーカーは少なく、現状では患者が搬送された救急医療機関から緊急に製剤を発注して供給してもらうことは難しいと考えられる。

しかしながら、救急医療機関、血友病診療施設ともに、多くの施設では製剤の在庫が院内にない場合、患者・家族

がその製剤を持参すれば、それを使用して止血治療を行うことが可能と回答している。

患者頻度、搬送頻度の少ない疾患の診療体制を、大部分の救急医療機関で確立し、それを継続するのはなかなか難しいと考えられる。状況を良くするための対策としては、①救急医療機関における止血機能異常症診療の理解度を上げること、②救急医療機関と止血機能異常症診療の経験豊富な施設との連携を深めること、③止血機能異常症を診療する医療機関を増やすこと④止血治療に必要な薬剤の救急医療機関への緊急配送体制を確立することなどが考えられる。また、患者が病状や治療内容を搬送先が記載された緊急時患者カード等を常に持ち歩き、搬送時にはそれを搬送先の医療従事者に提示すれば、搬送先に製剤がない場合でも、在宅自己注射用の製剤を使用した止血治療が可能となる場合があると考えられた。

5. 自己評価

1) 達成度について

本年度に計画した研究のうちアンケート調査と診療ガイドの作成はおおむね達成されたと考えられる。

アンケート調査については、全体の集計結果を示すことができたが、細かな解析や自由記載欄の内容を分析するところまでは至らなかった。

診療ガイドについては、各疾患の専門医の協力を得て、内容的には十分なものができたと考えるが、救急医療現場で使いやすいものとなっているかどうかはわからない。今後は現場の声を取り入れて、レイアウトや記載方法を見直し、より使いやすい診療ガイドへ改定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

アンケート調査の結果は、いずれもある程度想定できる範囲のものが多かったが、これまでこのようなアンケート調査が行われたことは一度もなかった。今回の調査結果により一定のエビデンスが得られた意義は大きく、今後はこれを元に、止血異常症全体の救急診療体制を考えていくことが可能となると考えられる。

診療ガイドについても、これに従えば一定レベルの治療ができ、救急医療機関での初療が充実すると考えられる。

3) 今後の展望について

アンケート調査では、自由記載欄を設けた設問が複数あり、止血機能異常症の救急診療の課題に対する様々な意見をいただいている。次年度はこれを詳細に検討することにより、実施可能な対策について考察していく予定である。

また、診療ガイドについては、救急現場でより使いやすいものへと改定し、より多くの施設、医療従事者に配布する。止血機能異常症患者の救急搬送頻度が少ない施設では、

本診療ガイドの需要も低く、配布した診療ガイドが廃棄されてしまう場合もあると思われる。しかしながら、救急医療機関のどこかに（誰かが）、配置されて（所持して）いる状態が続くことで、搬送時に適時参照することが可能となり、より適切な初療が実施できると考えられる。

6. 結論

止血機能異常症の救急診療の各段階における問題点の抽出のため、全国の救急隊、救急医療機関、血友病診療施設、凝固因子製剤メーカーにアンケート調査を実施した。

患者が自身の病状や治療内容、通院施設などを示す緊急時患者カード等を所持していても、必ずしも止血治療に使用する薬剤が常備されている医療機関に搬送されるとは

限らないことが確認された。

しかしながら、緊急時患者カード等が搬送先の医療従事者に提示されれば、通院施設や専門医への連絡や治療薬剤へのアクセスが良くなり、情報がない状況よりもはるかに効率よく適切な治療に結びつく可能性が示唆された。

残念ながら、治療薬剤の緊急配送については、現状ではあまり有効なシステムはないが、緊急避難的に在宅自己注射用の製剤を使用して治療を実施すれば、一部は止血治療が可能となると考えられる。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特になし。

研究発表

研究開発代表者

日笠 聡

- 1) Kashiwakura Y, Baatartsogt N, Yamazaki S, Nagao A, Amano K, Suzuki N, Matsushita T, Sawada A, Higasa S, Yamasaki N, Fujii T, Ogura T, Takedani H, Taki M, Matsumoto T, Yamanouchi J, Sakai M, Nishikawa M, Yatomi Y, Yada K, Nogami K, Watano R, Hiramoto T, Hayakawa M, Kamoshita N, Kume A, Mizukami H, Ishikawa S, Sakata Y, Ohmori T. The seroprevalence of neutralizing antibodies against the adeno-associated virus capsids in Japanese hemophiliacs. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2022 Oct 27;27:404-414.

研究開発分担者

酒井 道生

- 1) Nogami K, Taki M, Matsushita T, Kojima T, Oka T, Ohga S, Kawakami K, Sakai M, Suzuki T, Higasa S, Horikoshi Y, Shinozawa K, Tamura S, Yada K, Imaizumi M, Ohtsuka Y, Iwasaki F, Kobayashi M, Takamatsu J, Takedani H, Nakadate H, Matsuo Y, Matsumoto T, Fujii T, Fukutake K, Shirahata A, Yoshioka A, Shima M; J-HIS2 study group. Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2) Haemophilia. 2022 Sep;28(5):745-759.

天野 景裕

- 1) Ogiwara K, Taki M, Suzuki T, Takedani H, Matsushita T, Amano K, Matsumoto M, Nishio K, Shima M, Kasahara M, Nogami K. Assessment of global coagulation function under treatment with emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ Open.* 2022 Feb 17;12(2):e056922.

松本剛史

- 1) Wada H, Shiraki K, Matsumoto T, Suzuki K, Yamashita Y, Tawara I, Shimpo H, Shimaoka M. A Clot Waveform Analysis of Thrombin Time Using a Small Amount of Thrombin Is Useful for Evaluating the Clotting Activity of Plasma Independent of the Presence of Emicizumab. *J Clin Med.* 2022 Oct 18;11(20):6142.

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 暁（宮崎大学農学部 准教授）

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

1. 研究目的

HIV 感染症に対しては、高い効果を示す薬剤の発展により、適切な治療によりコントロール可能な疾患になりつつある。一方で、未だとして感染者からの完全なウイルスの排除(根治)は容易ではなく、新規治療法の開発が求められている。これまでに複数の HIV 感染阻害宿主因子が同定され、この中には APOBEC3 や Tetherin などが含まれる。これらの宿主因子は一定の状況では高い抗ウイルス効果を示すが、HIV はアクセサリタンパク質を用いることでこれらの作用に拮抗する。このことから、HIV によって拮抗されず、複数の作用点を持つ新規ウイルスタンパク質の同定とその機能解析は今後も重要な課題である。私たちはこれまでに BioID 法により、HIV の出芽のステップに作用する宿主因子の同定に取り組んできた。最近私たちが同定した Zinc Finger CCHC-Type Containing 3 (ZCCHC3) は、N 末端側から非構造領域、middle fold ドメイン、3 つの Zn フィンガーモチーフを持つ特徴的な構造を持つタンパク質である。これまでに、ZCCHC3 存在下で作製したウイルスの感染価が顕著に低下することを見出している。また、HIV Gag と相互作用することでウイルス粒子に取り込まれ、逆転写の過程を阻害するという結果を得ている。一方で、新規治療法の開発に向けて、ZCCHC3 の詳細な作用メカニズムや、HIV が ZCCHC3 による感染阻害を回避しようのかという点については解明が必要であり、本研究課題の主要テーマとして取り組む。

さらに、関連したテーマとして、研究開発代表者・齊藤が長年取り組んでいる HIV-1 サル感染モデルへの積極的応用を図る。サルで増殖可能なサル指向性 HIV-1 (macaque-tropic HIV-1: HIV-1mt) をカニクイザルに接種すると、一定レベルのウイルス増殖が認められるものの、HIV-1mt 感受性を規定する主要な宿主因子 TRIM5 の遺伝子型だけでは説明できない個体差が認められ、動物モデルとしてその最適化が必要である。そこで、カニクイザル

ZCCHC3 の遺伝子多型が HIV-1mt 感受性に与える影響を評価することで、HIV-1 サル感染モデルの最適化に貢献する。

2. 研究方法

(1) ZCCHC3 の作用メカニズムの解明

私たちのこれまでの予備的データでは、ZCCHC3 の作用メカニズムとして、1) HIV-1 ウイルス粒子産生量を減少させること、2) 産生されたウイルスの逆転写の過程がブロックされることが示唆されている。また、HIV-1 の一部の transmitted founder virus が ZCCHC3 に抵抗性を示すことを見出しており、ZCCHC3 を回避する方向に選択圧が作用した可能性を考えている。ZCCHC3 に対して抵抗性もしくは感受性を示す複数の HIV-1 株間で Gag アミノ酸配列、LTR 配列・構造等を比較するとともに、構造学的知見を統合することで、ZCCHC3 の抗 HIV-1 機能の分子基盤を明らかにする。また、根治が難しい HIV-1 に対する遺伝子治療法として、強力な抗 HIV-1 作用を持つサル由来 TRIM5α をヒト細胞に発現させる方法が提案されているが、異種由来のタンパク質を発現させることに対して安全性、倫理上の懸念がある。一方、ZCCHC3 は強力な抗 HIV-1 活性を備えた内因性タンパク質であり、この懸念を回避できる。本研究では、HIV-1 持続感染細胞に ZCCHC3 を発現させ、持続感染ウイルスの排除についても検討する。

(2) Zcchc3 遺伝子の遺伝的、機能的多様性の解明

ヒト遺伝子変異データベースによると、Zcchc3 遺伝子には多数のミスセンス変異が存在するが、それらが抗ウイルス機能に与える影響については解明されていない。そこで本研究では、各 SNPs について、その抗 HIV-1 効果を検証する。また、抗ウイルス作用に違いが認められた遺伝子型については、キメラ分子を作成し、抗ウイルス作用を規定するドメイン、アミノ酸の同定に取り組む。さらに、

そのドメインが相互作用するウイルス RNA もしくはタンパク質の同定を進める。また、カニクイザルにおいても遺伝学的解析を展開する。数百頭のカニクイザル 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する。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を用いて *Zcchc3* 遺伝子型を決定し、*Zcchc3* 遺伝子型と *in vivo* でのウイルス増殖レベルの相関を明らかにする。

（倫理面への配慮）

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

3. 研究結果

令和 4 年度は、ZCCHC3 の作用メカニズムの解明と、*Zcchc3* 遺伝子の遺伝的多様性の解析に取り組んだ。1 つ目のテーマである作用メカニズムの解明については、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) ウイ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、を見出した。また、2) については、ウイルス産生細胞内の非膜小器官 P-body に ZCCHC3 とウイルスゲノム RNA が共局在することを明らかにしており、ウイルスゲノム RNA の取り込み阻害のメカニズムを解明した。これらの成果を学術誌に投稿するとともに、プレプリントを公開済みである。

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、データベースから取得したヒト *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、いくつかの SNPs については、抗 HIV-1 効果が顕著に低下するという結果を見出している。ヒト *Zcchc3* 遺伝子の SNPs が抗 HIV-1 作用に影響するという知見には新規性があり、現在論文発表の準備を進めている。

また、ヒト *Zcchc3* 遺伝子と同様の遺伝的多様性がカニクイザルにも存在するかを解明するため、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。当初、RT-PCR の条件設定に苦労したが、これまでに最適化されたプロト

コルの確立に成功している。さらに、解析を進めていく中で、カニクイザルにおいても *Zcchc3* 遺伝子の多様性が存在することを明らかにした。現在、より規模を拡大して遺伝子型決定を進めていくとともに、カニクイザル *Zcchc3* 遺伝子の多様性が抗ウイルス作用という機能に与える影響を評価するための実験系の準備を進めている。

4. 考察

令和 4 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) ウイ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 の遺伝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、すでにプレプリントを公開しており、現在学術誌で査読中である。3) については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。令和 5 年度はさらに作用メカニズムの解明を進めるとともに、カニクイザル *Zcchc3* 遺伝子の遺伝的、機能的多様性を解明することで、より精度の高い動物モデルの確立につなげていきたいと考えている。

5. 自己評価

1) 達成度について

令和 4 年度に計画していた内容については、ほぼ予定通り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

私たちが同定した ZCCHC3 の作用メカニズムについて、令和 4 年度までに進めた研究開発により、その全容が見えてきた。また、カニクイザル *Zcchc3* 遺伝子における多様性を見出したことから、今後抗ウイルス作用に与える影響を調べていくことが重要である。本研究を進めることで、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

令和 5 年度は引き続き、作用メカニズムの解明に取り組む。特に、これまでの解析手法は主に HIV-1 の本来の標的細胞ではない HEK293T 細胞に ZCCHC3 を過剰発現させるという実験系であったため、現在、末梢血由来 CD4 陽性 T リンパ球を用いた ZCCHC3 のノックアウトにより、生理的なレベルにおける ZCCHC3 の作用を明らかにする必要があると考えており、すでに海外のグループとの共同

研究体制を確立しており、データの取得に取り組んでいく。

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、令和 4 年度中に解析方法の最適化を完了できたため、今後規模を拡大して遺伝子型の決定を進めていく。並行して、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

別紙

研究発表

研究開発代表者

齊藤 暁

原著論文による発表（欧文）

- 1) 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, (in press)
- 2) 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.
- 3) Shofa M, Ohkawa A, Okabayashi T, Kaneko Y, **Saito A (Corresponding author)**. Development of a direct duplex real-time PCR assay for rapid detection of domestic cat hepadnavirus. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2023, 35(2):139-144.
- 4) Shofa M, **Okamura T (Co-first author)**, Urano E, Matsuura Y, Yasutomi Y, **Saito A (Corresponding author)**. Repeated Intravaginal Inoculation of Zika Virus Protects Cynomolgus Monkeys from Subcutaneous Superchallenge. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022, 23, 14002.
- 5) Morizako N, Butlertanaka EP, Tanaka YL, Shibata H, Okabayashi T, Mekata H, **Saito A (Corresponding author)**. Generation of a bovine cell line for gene engineering using an HIV-1-based lentiviral vector. *Scientific Reports*. 2022, 12, 16952.
- 6) Ode H, **Saito A (Co-first author)**, Washizaki A, Seki Y, Yoshida T, Harada S, Ishii H, Shioda T, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari H, Iwatani Y. Development of a novel Macaque-Tropic HIV-1 adapted to cynomolgus macaques. *Journal of General Virology*. 2022, 103, 001790.
- 7) **Saito A (Co-first author)**, Tamura T, Zahradnik J, Deguchi S, Tabata K, Anraku Y, Kimura I, Ito J, Yamasoba D, Nasser H, Toyoda M, Nagata K, Uriu K, Kosugi Y, Fujita S, Shofa M, Monira Begum M, Shimizu R, Oda Y, Suzuki R, Ito H, Nao N, Wang L, Tsuda M, Yoshimatsu K, Kuramochi J, Kita S, Sasaki-Tabata K, Fukuhara H, Maenaka K, Yamamoto Y, Nagamoto T, Asakura H, Nagashima M, Sadamasu K, Yoshimura K, Ueno T, Schreiber G, Takaori-Kondo A; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Shirakawa K, Sawa H, Irie T, Hashiguchi T, Takayama K, Matsuno K, Tanaka S, Ikeda T, Fukuhara T, Sato K. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75 variant. *Cell Host & Microbe*. 2022, 30, 1540-1555.
- 8) Kimura I, Yamasoba D, Nasser H, Zahradnik J, Kosugi Y, Wu J, Nagata K, Uriu K, Tanaka YL, Ito J, Shimizu R, Tan TS, Butlertanaka EP, Asakura H, Sadamasu K, Yoshimura K, Ueno T, Takaori-Kondo A, Schreiber G; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Toyoda M, Shirakawa K, Irie T, **Saito A (Co-corresponding author)**, Nakagawa S, Ikeda T, Sato K. The SARS-CoV-2 spike S375F mutation characterizes the Omicron BA.1 variant. *iScience*. 2022, 25(12):105720.
- 9) Kimura I, Yamasoba D, Tamura T, Nao N, Suzuki T, Oda Y, Mitoma S, Ito J, Nasser H, Zahradnik J, Uriu K, Fujita S, Kosugi Y, Wang L, Tsuda M, Kishimoto M, Ito H, Suzuki R, Shimizu R, Begum MM, Yoshimatsu K, Kimura KT, Sasaki J, Sasaki-Tabata K, Yamamoto Y, Nagamoto T, Kanamune J, Kobiyama K, Asakura H, Nagashima M, Sadamasu K, Yoshimura K, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Kuramochi J, Schreiber G, Ishii KJ; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Hashiguchi T, Ikeda T, **Saito A (Co-corresponding author)**, Fukuhara T, Tanaka S, Matsuno K, Sato K. Virological characteristics of the

これまでに、ウイルス粒子へのウイルスゲノム取り込み阻害作用についてその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。また、カニクイザルにもヒト同様に *Zcchc3* 遺伝子の多様性が存在することを示せたことは、本邦での HIV-1/サル感染モデルの確立、最適化に貢献す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。

SARS-CoV-2 Omicron BA.2 subvariants, including BA.4 and BA.5. *Cell*. 2022, 185, 3992-4007.

- 10) Yamasoba D, Kimura I, Nasser H, Morioka Y, Nao N, Ito J, Uriu K, Tsuda M, Zahradnik J, Shirakawa K, Suzuki R, Kishimoto M, Kosugi Y, Kobiyama K, Hara T, Toyoda M, Tanaka YL, Butlertanaka EP, Shimizu R, Ito H, Wang L, Oda Y, Orba Y, Sasaki M, Nagata K, Yoshimatsu K, Asakura H, Nagashima M, Sadamasu K, Yoshimura K, Kuramochi J, Seki M, Fujiki R, Kaneda A, Shimada T, Nakada T-A, Sakao S, Suzuki T, Ueno T, Takaori-Kondo A, Ishii KJ, Schreiber G, Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Sawa H, **Saito A (Co-corresponding author)**, Irie T, Tanaka S, Matsuno K, Fukuhara T, Ikeda T, Sato K. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2 spike. *Cell*. 2022, 185:2103-2115.e19.

招待講演

- 1) **Akatsuki Saito**, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic, 2023/6/23
- 2) **Akatsuki Saito**, Erasmus medical center, Rotterdam, Netherland, 2023/6/21
- 3) **Akatsuki Saito**, University of Exeter, Exeter, UK, 2023/1/25
- 4) **Akatsuki Saito**, The Cancer Research Center of Lyon, Lyon, France, 2023/1/23
- 5) **Akatsuki Saito**, Pasteur International Center for Research on Emerging Infectious Diseases, PICREID Mid-term meeting, Paris, France, 2023/1/19~2023/1/20
- 6) **Akatsuki Saito**, The 2nd France-Japan symposium on HIV/AIDS and Infectious Disease Basic Research, Tokyo, 2022/11/4~2022/11/6
- 7) **Akatsuki Saito**, 23rd Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, 2022/10/31~2022/11/2

研究開発分担者

吉村 成弘

招待講演

- 1) **吉村成弘**, 徳島大学酵素学研究所セミナー、徳島、2023/3/2
- 2) **吉村成弘**, 第 10 回定量生物学の会、広島、2022/12/15~2022/12/16
- 3) **S.H. Yoshimura**, Seminar at Tzu-Chi University, Hualien, Taiwan, 2022/12/6
- 4) **吉村成弘**, 第 45 回日本分子生物学会年会、千葉、2022/11/30~2022/12/2
- 5) **吉村成弘**, 日本プロテオーム学会 2022 年大会、神奈川、2022/8/8~2022/8/10
- 6) **吉村成弘**, LLPS 研究会、オンライン、2022/6/25

岡村 智崇

原著論文による発表（欧文）

- 1) 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, (in press)
- 2) Shofa M, **Okamura T (Co-first author)**, Urano E, Matsuura Y, Yasutomi Y, **Saito A (Corresponding author)**. Repeated Intravaginal Inoculation of Zika Virus Protects Cynomolgus Monkeys from Subcutaneous Superchallenge. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022, 23, 14002.

招待講演

- 1) **岡村智崇**, 感染実験における病原体および感染動物のバイオセーフティの取り組み、第 60 回筑波実験動物研究会（オンライン開催）、2022 年 7 月 15 日

口頭発表

海外

- 1) **Tomotaka Okamura**, Yasuhiro Yasutomi. Preventive efficacy of an adjuvant-containing live-attenuated AIDS vaccine in pathogenic SHIV-infected cynomolgus macaques. 39th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS. Portland, Oregon, 2022/9/13~2022/9/16

国内

- 1) **岡村智崇**, カニクイザルの肺炎診断におけるコンピュータ断層撮影（CT）の有用性、in vivo イメージングフォーラム 東京、2022/12/13

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：23fk0410048j0002

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、*in-cell* NMR と HIV 複製研究が連携した基盤を活用し、以下の 4 項目を本研究の達成目標とする。

- (I) Pr55^{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、重要でありながら研究が遅れている Pr55^{Gag} disordered 領域、細胞内 Pr55^{Gag} 構造、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

(1) HIV 粒子形成機構の新知見創出

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

A) *in silico* 構造研究：小谷は、Pr55^{Gag} モデルの *in silico* 構造解析により、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と領域を予測する。また、タンパク質の構造機能制御に重要な役割を果たす一方で、Gag については研究がほとんど進んでいない構造不定形領域（溶液中で定まった二次構造を取らない disordered 領域）に着目し、その構造機能を解析する基盤を強化する。*In silico* 構造解析により得られた Gag 二量体構造・相互作用情報を分担研究者らに提供する。

B) HIV 複製研究：野間口は、*in silico* 解析で得られた Gag 二量体化相互作用情報と HIV シークエンスデータベースに基づき、Gag 変異体を作製する。プロウィルスクローンのトランスフェクションには 293T 細胞、感染価測定には TZM-bl 細胞を用いる。細胞内での Gag オリゴマー化は EGS、Gag のミリストイル化は Click-it を用いて調べる。また片平は、野生型及び変異体 Gag を大腸菌を用いて発現・精製する。各試料をクロスリンク後に SDS-PAGE を行い、*in vitro* における二量体化能・多量体化能を検証する。

C) HIV NMR 解析：片平は、野生型及び変異体 Gag 部分構造（MA）を上記と同様に調製し、1H-15N NOE の測定によって、変異が MA の運動性に及ぼす影響を解析する。

(2) Pr55^{Gag} 細胞内折畳み様式の実態解明研究

細胞内の Pr55^{Gag} の折畳み様式の研究を以下の手順で進める。

A) *in silico* 構造研究：小谷は、Pr55^{Gag} モデルの *in silico* 構造解析により、Pr55^{Gag} 折畳み構造に重要な相互作用の制御に関わるアミノ酸残基と領域を予測する。これまでの研究成果から MA と CA を連結する二次構造を取らないリンカー領域（MA-CA リンカー）に着目し、その構造機能を解析する基盤を強化する。

B) HIV 複製研究：野間口と村上（協力研究者）らは、*in silico* 解析で得られた Gag 折畳み構造情報を制御する

領域情報に基づき、Gag 変異体を作製する。プロウイルスクローンのトランスフェクションには 293T 細胞、感染価測定には TZM-bl 細胞を用いる。

- C) HIV NMR 解析：片平は、測定条件等を最適化することで、in-cell NMR 解析系を進める。4つの K 及び R を A に置換した変異体 MA に関して測定条件の探索と核酸との相互作用の解析を行う。加えて、in-cell NMR の新しい方法論の開発にも取り組む。

【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) *in silico* 構造研究：小谷は、*in silico* 解析により、disordered 領域の構造・機能特性を直接・間接的に破綻させる物質を選別する。野間口らが見出した HIV 粒子形成を制御する CA の NTD と CTD を連結するリンカー領域 (CA interdomain linker) を標的候補としてスクリーニングに必要な構造情報を収集する。候補物質は FDA 承認薬や購入可能なものを優先する。

(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 二量体化制御単位の同定と構造生物学的性質決定

1. MA-NTD 不定形領域の構造特性：小谷は、Pr55^{Gag} 単量体分子モデルとカプシド CA_{CTD} 二量体構造情報を用いて、分子動力学シミュレーションにより熱力学的に安定な Pr55^{Gag} 二量体分子モデルを構築した。Pr55^{Gag} 二量体分子モデルにおいて、既知の Gag CA 二量体化責任部位 (CA_{NTD} W184M185) は疎水性界面に相対して配置された。また、CA、SP1、NC の疎水性領域は相対して配置された。これにより、Pr55^{Gag} 単量体の露出した疎水性表面は減少した。さらに、Pr55^{Gag} MA の N 末端領域 (MA_{NTD}) と Pr55^{Gag} CA ドメインの相互作用が見出された。MA_{NTD} 領域は disordered 領域の性質を有した。CA と直接相互作用する MA の 9 番目のセリン (S9) 領域は多様性に富んだ。さらに *in silico* 変異導入解析と分子動力学シミュレーションを併用して、S9 変異体が MA_{NTD} の構造に与える影響を調べると、S9 変異体は新たに二次構造を

形成し、構造揺らぎに影響することを見出した。片平は、S9F 変異によって Gag の 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 1H-15N NOE から分かった。さらに、小谷は、既知の MA 三量体構造情報 (PDB:7OVQ) を基に *in silico* 変異導入解析を用いて、MA 三量体の構造安定性を調べると、変異により MA 三量体の構造安定性が低下することを見出した。

2. Gag-MA-S9 変異体のウイルス学的特性：野間口は、Gag-MA-S9 変異解析により、アミノ酸プロパティにより複製への影響が異なることが分かった。感染価を低下させる変異体 (S9T/P) では、粒子への Env 取り込みが低下した。ウイルス産生量を著減させる変異 (S9F/W/Y) は、Gag のミリストイル化および二量体化を阻害した。片平は、細胞内とは異なり *in vitro* では、S9F 変異体 Gag のみならず野生型 Gag も、二量体化・多量体化を生じない事が SDS-PAGE から分かった。

(2) Gag 折り畳み制御部位の同定と構造生物学的性質決定

1. Gag MA-CA リンカー領域変異体のウイルス学的特性：小谷はこれまで Pr55^{Gag} 全長モデルを用いて、MA-CA リンカーに変異導入することで Gag 折り畳み様式の頻度が変化することを確認している。アラニン置換体によりその折り畳み頻度が変化する変異領域を予測し、その変異情報を分担研究者らに提供した。村上は、Gag-MACA-linker 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変異ウイルスの存在を確認した。
2. Gag MA in-cell NMR 解析法の改良：片平は、Gag の K/R を A に置換した変異体を用い、さらに in-cell NMR と *in vitro* NMR を併用する事で、Gag と核酸の相互作用に関する情報を取得できる事が分かった。加えて、試料を 13C, 15N 標識する技術の確立に基づいて、ダイナミクスと相互作用を解析する in-cell NMR の新しい方法論の開発にも成功した。

【柱 2】HIV Pr55^{Gag} 標的型 HIV 複製阻害剤の創出

1. Pr55^{Gag} disordered 領域の構造情報収集：小谷は、Pr55^{Gag} 単量体モデルの分子動力学シミュレーション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 (立体構造、揺らぎ、二次構造形成頻度) を収集した。標的候補の CA リンカー領域はこれまで disordered 領域と考えられていたが、一部二次構造を形成しやすい性質を持つことを見出した。一方、MA_{NTD} 領域は disordered の性質を維持した。

4. 考察

本研究により、*in silico* 構造解析、ウイルス学研究、NMR 構造研究が双方性と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}の新たな構造生物学知見を創出した。さらに、Pr55^{Gag} disordered 領域の構造機能、細胞内構造、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重要と考える。これらの知見の蓄積を通じて、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 領域を標的としたこれまでとは異なるタイプの創薬研究が同時並行で進むことが期待される。

連携基盤を活用して、HIV-1 MA^{NTD} 末端領域が Gag 二量体化の制御部位であることを世界で初めて構造レベルと細胞レベルで示した。この領域は、(i)不定形領域として性質をもつこと、(ii)親水性アミノ酸置換を許容すること、(iii)疎水性アミノ酸置換により Gag 二量体化能が著減すること、(iv)疎水性アミノ酸置換により運動性が低下すること、などから不定形ペプチドとして存在することが Gag 二量体化の進行に重要な役割を果たすと考えられた。特に、Gag-MA-S9 は、Gag の極めて重要な機能であるウイルス粒子産生および粒子への Env 取り込みにおいて、必要な構造形成（それぞれ Gag 二量体化および Gag-MA 三量体化）に関与する残基であると考えられた。さらに、¹H-¹⁵N NOE の測定から、S9 変異によって Gag の 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、これによってミリスティル化が阻害される事が示唆された。ミリスティル化が阻害された S9 変異体は膜に移行できず、膜上で二量体化・多量体化する事が妨げられたと考えられた。即ち、Gag 二量体化・多量体化は細胞質では生じず、ミリスティル化によって膜に移行した後生じる事が示唆された。今後さらに MA-NTD 領域の構造機能を探求することにより、HIV 粒子形成機構と創薬標的に新たな道が開かれる可能性が高い。

In-cell NMR 解析による細胞内 Pr55^{Gag} 構造の情報取得はこれまで多くの課題があった。しかし、適切な変異体の活用及び in-cell NMR と *in vitro* 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分かった。加えて、新たに開発した in-cell NMR の方法論も本系に有効であると考えられる。今後、新しい方法論を活用して細胞内の Pr55^{Gag} 構造情報を取得することにより、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、三つの研究グループ（計算科学、ウイルス学、NMR 科学）が研究情報を随時共有し、オンライン会議などで研究結果について議論し、計画の見直しや実験技術の補完を密に行ったことが要因の一つと考えられた。その成果は論文準備中である。一方で、柱 2 の HIV Pr55^{Gag} 標的型 HIV 複製阻害剤の創出については *in silico* スクリーニングの選別で予定より遅れている。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 in cell NMR に関する論文を 7 報公表した。HIV-1 Gag-Pol 前駆体の構造機能の解明や新しい HIV-1 評価マウスモデルの開発は HIV 複製研究をより発展させる研究成果である。また in-cell NMR に関する新しい方法論の確立は細胞内の生体高分子の構造機能解析を充実化・加速化させる成果である。したがって、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 disordered 領域の構造機能、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 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、並びに新しい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。

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、新たな 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。

別紙

研究発表

研究開発代表者

小谷 治

- 1) Kobayakawa, T., Yokoyama, M., Tsuji, K., Fujino, M., Kurakami, M., Onishi, T., Boku, S., Ishii, T., Miura, Y., Shinohara, K., Kishihara, Y., Ohashi, N., Kotani, O., Murakami, T., Sato, H., Tamamura, H. Low-molecular-weight anti-HIV-1 agents targeting HIV-1 capsid proteins. RSC Adv. 2023, 13:2156-2167.
- 2) Masuda, T., Kotani, O., Yokoyama, M., Abe, Y., Kawai, G., Sato, H. Cis-Allosteric Regulation of HIV-1 Reverse Transcriptase by Integrase, Viruses, 2022, 15, 31, doi: 10.3390/v15010031

研究開発分担者

片平 正人

- 1) Yamaoki, Y., Nagata, T., Kondo, K., Sakamoto, T., Takami, S. and Katahira, M. Shedding light on the base-pair opening dynamics of nucleic acids in living human cells, Nature Communications, 13, 7143, 2022.
- 2) Eladl, O.S., Yamaoki, Y., Kondo, K., Nagata, T. and Katahira, M. Detection of interaction between an RNA aptamer and its target compound in living human cells using 2D in-cell NMR., Chemical Communications, 59, 102-105, 2022.
- 3) Eladl, O.S., 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.

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., Suzuki, A., Nagamatsu, K., Yasui, T., Yasutomo, K., Adachi, A., Minamikawa, T., and Nomaguchi, M. Major target for UV-induced complete loss of HIV-1 infectivity: A model study of single-stranded RNA enveloped viruses. Front. Virol. 2:994842, 2022.

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：潟永 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）、四本 美保子（学校法人東京医科大学 臨床検査医学分野 講師）、遠藤 知之（国立大学法人北海道大学 北海道大学病院 血液内科 診療准教授）

1. 研究目的

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）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

令和4年度は 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 戦略相談を実施し、治験目的、登録症例の選択/除外基準、目標症例数等を決定する。治験実施計画書を完成させて、治験実施施設の治験審査委員会（IRB）承認後に

治験計画届を提出する。

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

・次相医師主導治験（Phase II）の実施

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3年2月から東京都立駒込病院にて、Phase I 試験を実施してきたが、令和4年7月に最終被験者の観察を終了し、8月にデータ固定、11月に統計解析報告書の固定を経て、12月に治験総括報告書を完成させた。また、PMDA への治験終了届書は令和4年10月に提出した。

【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>

Phase II 試験の治験実施体制は、研究開発代表者（東

京都立駒込病院 木村公則)を治験調整医師として、研究開発分担者らを中心に構築した。

Phase I 試験の結果を踏まえて、PMDA RS 戦略相談(事前面談)を申込み、令和 5 年 2 月および 3 月に事前面談を受けた。さらに、令和 5 年 6 月の PMDA RS 戦略相談(対面助言)を経て、Phase II 試験実施の合意を得た。PMDA からの助言を鑑み、治験目的、登録症例の選択/除外基準、目標症例数等を決定し、治験実施計画書を完成させた。

4. 考察

Phase I 試験にて、OP-724 をコホート 1 (140 mg/m²/4hr) からコホート 2 (280 mg/m²/4hr) までの用量で 12 週間投与した際の安全性および忍容性を確認し、有効性評価項目のいくつかで OP-724 の投与による肝線維化の改善が示唆される結果が得られた。

Phase II 試験は、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。Phase II 試験の結果が得られた後の開発計画の可能性は、OP-724 の HCV、HBV 肝硬変を対象として先行して実施される企業治験 (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 60%

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。ただし、本研究開発開始時に Phase II 試験の OP-724 投与期間を 12 週と考えていたが、OP-724 の HCV、HBV 肝硬変を対象として先行して実施される企業治験が治験計画の相談を PMDA と進める過程で、OP-724 投与期間を 12 週から 24 週に延長することになった。そのため、Phase II 試験でも OP-724 治験期間は 24 週間へ延長され、令和 7 年 3 月までの本研究開発期間内では被験者の観察を終了するまでの計画に変更された。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究の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 年度中に目標とした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した。

【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 4 年度中に目標とした Phase II 試験の治験実施体制を構築、並びに PMDA との RS 戦略相談(事前面談)を終えた。

令和 5 年度では、6 月の PMDA RS 戦略相談(対面助言)にて Phase II 試験実施の合意を得た。PMDA からの助言を鑑み治験実施計画書を完成させたことから、今後は治験実施施設の治験審査委員会 (IRB) 承認を経て、治験計画届を提出予定である。

【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>

令和 5 年 11 月頃から治験を開始し、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。

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

別紙

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) Ouchi H, Mizutani Y, Yoshimura K, Sato Y, Kimura K, Haruyama Y, Harada K. Anti-inflammatory and antifibrotic effects of CBP/ β -catenin inhibitor for hepatocytes: small molecular inhibitor, OP-724 possibly improves liver function. *Med Mol Morphol*. 2023 Jun;56(2):94-105.
- 2) Kimura M, Ogawa E, Harada K, Imamura J, Saio M, Ikura Y, Yatsushashi H, Murata K, Miura K, Ieiri I, Tanaka A, Kimura K. Feasibility, safety and tolerability of the CREB-binding protein/ β -catenin inhibitor OP-724 in patients with advanced primary biliary cholangitis: an investigator-initiated, open-label, non-randomised, two-centre, phase 1 study. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022 Nov;9(1):e001001.
- 3) Kimura K, Kanto T, Shimoda S, Harada K, Kimura M, Nishikawa K, Imamura J, Ogawa E, Saio M, Ikura Y, Okusaka T, Inoue K, Ishikawa T, Ieiri I, Kishimoto J, Todaka K, Kamisawa T. Safety, tolerability, and anti-fibrotic efficacy of the CBP/ β -catenin inhibitor PRI-724 in patients with hepatitis C and B virus-induced liver cirrhosis: An investigator-initiated, open-label, non-randomised, multicentre, phase 1/2a study. *EBioMedicine*. 2022 Jun;80:104069.

研究開発分担者

潟永 博之

原著論文による発表

- 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.
- 2) Kawashima A, Trung HT, Watanabe K, Takano M, Deguchi Y, Kinoshita M, Uemura H, Yanagawa Y, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Tsuchiya K. Pharmacokinetics of Bictegravir in Older Japanese People Living with HIV-1. *Microbiol Spectr*. 2023 Feb 21;11(2):e0507922. (Epub ahead of print)

四柳 宏

原著論文による発表

- 1) Hidaka M, Eguchi S, Hasegawa K, Shimamura T, Hatano E, Ohdan H, Hibi T, Hasegawa Y, Kaneko J, Goto R, Egawa H, Eguchi H, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Soyama A, Hara T, Takatsuki M. 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 Jan;53(1):18-25.

- 2) Sugimori H, Hirao M, Igarashi A, Yatsushashi H, Ikeda S, Masaki N, Yotsuyanagi H, Yoda T, Odajima T, Takura T, Hirao T. Health state utilities of patients with hepatitis B and C and hepatitis-related conditions in Japan. Sci Rep. 2022 Oct 13;12(1):17139.

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 Jun 22:S1341-321X(23)00151-4. (Epub ahead of print)

遠藤 知之

原著論文による発表

- 1) Senjo H, Harada S, Kubota SI, Tanaka Y, Tateno T, Zhang Z, Okada S, Chen X, Kikuchi R, Miyashita N, Onozawa M, Goto H, Endo T, Hasegawa Y, Ohigashi H, Ara T, Hasegawa Y, Murakami M, Teshima T, Hashimoto D. Calcineurin inhibitor inhibits tolerance induction by suppressing terminal exhaustion of donor T cells after allo-HCT. Blood. 2023 May 22:blood.2023019875. (Epub ahead of print)
- 2) Ara T, Endo T, Goto H, Kasahara K, Hasegawa Y, Yokoyama S, Shiratori S, Nakagawa M, Kuwahara K, Takakuwa E, Hashino S, Teshima T. Antiretroviral therapy achieved metabolic complete remission of hepatic AIDS related Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumor. Antivir Ther. 2022 Oct;27(5):13596535221126828.

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：23fk0410050j0002

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）、川畑拓也（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（慶応義塾大学医学部感染症学）、今橋真弓（国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター） 貞升健志（東京都健康安全研究センター微生物部）

1. 研究目的

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 薬薬物動態について調査・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 値、HIV RNA 量、投与薬剤歴、抗体陽性確認年月日、推定感染時期、推定感染場所、HCV 抗体、HBV 抗原・抗体検査結果、合併症、HIV 抗体検査結果、医療機関名等）を収集するとともに、プロテアーゼ・逆転写酵素領域、インテグラーゼ領域、一部では env, gag やその他

の領域も含んだ塩基配列解析を実施する。本研究班で検査したもの以外にも、HIV 薬剤耐性検査のために検査会社で解析した HIV 遺伝子配列情報を、患者の同意のもと全国の医療機関から臨床情報とともに収集する。原則としてサンガー法に基づいた塩基配列解析を行うが、一部は次世代シーケンセスを用いた deep sequence も行う。

●薬剤耐性検査の外部精度管理（吉田）

HIV 遺伝子配列検査の質的担保のために薬剤耐性検査実施施設に試験サンプルを送付し、各施設における検査法の確認と検査精度の評価を行う。

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

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

【柱2 情報分析研究】（椎野、菊地）

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

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

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

●リアルタイムに近い流行動向の把握：上記の分子疫学調査結果を定期的にレポートとして一部公開、一部を予防対策に関わる関係者間で共有し、予防対策に活用する

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

【柱3 抗 HIV 薬が薬剤耐性に与える影響についての研究】（増田）

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

（倫理面への配慮）

本研究における人の試料・情報を用いた研究は当該施設及

び国立感染症研究所の倫理委員会の承認を得て行われる。

3. 研究結果

【柱1 分子疫学調査研究】 2003-2022 年に全国の11,461 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。2022 年は 364 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 41.8%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。2022 年新規登録例においてサーベイランスのための伝播性薬剤耐性変異 (TDR) は 38 例 (10.4%)、クラス別には NRTI: 23 例 (6.3%)、PI: 7 例 (1.9%)、NNRTI: 4 例 (1.1%)、INSTI: 6 例 (1.7%) に検出された。RT_T215X (3.3%, 12 例)、Pr_M46IL (0.8%, 3 例) は日本で伝播クラスタを形成し定着している。世界的に頻度が高く国内では 0.7%に検出されていた RT_K103N は 2022 年に初めて 0 件となった。一方で、2022 年は IN_E138K が 6 例 (1.8%) と過去最多となった。また 2020 年以降、RT_M184V の頻度が増加し 0.8%に検出され、その多くは以前とは異なり HBV 先行治療に関連せず、一部は PrEP 使用歴があった。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 2.3% (日本国籍 2.1%, 外国国籍 4.8%) であった。IN_E157Q は 4.2%に検出された。E157Q 保有者において、初回 ART 開始後のウイルス抑制率と長期的なウイルス抑制持続を後方視的に解析し、PI 群と比較し、第 2 世代 INSTI ベースの ART 群で同等あるいは良好な結果であった。

薬剤耐性検査の外部精度管理として凍結乾燥血漿 2 検体、RNA 転写産物 2 検体、精製 PCR 産物 1 検体 (PR/RT, IN それぞれ 1 検体ずつ) を用いて、9 施設が参加した。また、HIV-1 Genotyping Kit with Integrase (Thermo Fisher Scientific) についても検討を行った。全参加施設での完全一致率は PR/RT 平均 99.4%、IN 平均 99.2%、マイナー塩基検出率は PR/RT 平均 97.0%、IN 97.7%と良好な成績であった。タンザニアの HIV 診療に携わる医療従事者 200 名 (うちワクチン接種歴有 39 名) の SARS-CoV-2 抗血清価の測定と感染歴等の調査を行い、ほぼ全例からスパイクに対する抗体が認められた。

【柱2 情報分析研究】 2022 年新規登録例におけるサブタイプは B: 79.3%、CRF01_AE: 10.1%、CRF07_BC: 2.2%、C: 2.0%、G または CRF02_AG: 1.4%、A: 0.3%、その他のリコンビナント 4.7%であった。近年 B 以外が増加傾向であるが、2022 年は CRF01_AE の割合は前年より減少し、その他のリコンビナントの割合が過去最大となった。中国の MSM において近年増加している CRF07_BC は 2.2%を占め、北海道や関東で複数の国内伝播クラスタを形成している。全世界の CRF07_BC の系統樹解析において、prototype 株を含む静注薬物使用に関連する subclade 1 と、MSM が多くを占める subclade 2 の大きく二つの系統に分かれ、近年の国内での検出はほとんどが subclade 2 であることを明らかにした。

IN_E138K について系統樹上、既知の国内伝播クラスタを形成しており、2022 年にはこのクラスタから 3 件が新たに報告された。さらに、それとは別に IN_E138K をもつ新たなクラスタが 2022 年に新出したことが明らかになった。SPHNCs を用いた国内伝播クラスタ解析の結果、東京都の MSM が多くを占める CRF01_AE のクラスタの急成長、沖縄での急性感染が約半数を占める急増クラスタ等、各地域で特徴的なクラスタが多数同定された。2022 年の診断時 CD4 値<350 の割合は 71.5%であり 2 年連続で増加した。診断時 CD4 値 350/μL 未満の割合は諸外国と比較し高く、高齢、MSM 以外、東京都以外、CRF07_BC 以外、伝播クラスタ非所

属、HCV 抗体陽性が診断時 CD4 値<350/μL と有意に関連していた。

感染者のセットポイントウイルス量が高く、CD4 値低下速度の速い virulent subtype B (VB variant) がオランダを中心に流行していることが 2022 年に報告されたが、研究班での過去の登録例のうち 8 件 (すべて日本国籍 MSM) のウイルスが、この VB variant と世界的にも近縁であることが分かった。しかし、VB variant の報告とは異なり、ウイルス量高値や CD4 値低値は認めなかった。

【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。2022 年度は 19 施設から 448 検体の測定を行った。RPV の筋注製剤が承認されたことで RPV の測定依頼が増加した。ホームページ (PSAJ)、抗 HIV 薬血中濃度測定マニュアルをリニューアルして公開し、2022 年度のアクセス総数は 3,757 件、訪問者数は 1,849 名であり、前年度より大幅に増加した。LC-MS/MS による測定系の開発を行った。また血液透析下など治療困難例も含めた日本人における薬物動態のデータ収集と分析を行った。

4. 考察

サーベイランスのための TDR 保有率の動向について、RT_T215 リバタント、Pr_M46I/L などが現在も継続的に伝播クラスタを形成して流行している一方で、初回推奨 ART に影響しうる RT_M184V/I と IN_E138K が近年増加傾向であることに注意が必要である。特に、HBV 先行治療と、PrEP 使用歴を ART 開始前に確認することは重要である。また、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 2.3%であり、RPV 耐性の約半数は日本人に少ない HLA 関連変異の RT_E138AGK によるものであるものの、日本国籍においても RPV への Low level 以上の耐性が 2.1% (外国国籍 4.8%) であることを踏まえると、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、2022 年には別の新たな伝播クラスタが出現したことから、IN_E138K の動向についてさらに注意が必要である。日本では診断時の AIDS 割合と、診断時 CD4 値<350 の割合のいずれも欧米等と比較して高く、遅れて診断される割合が高い。2022 年の CD4 値<350 の割合は 2020 年、2021 年と比較して高かった。Key population への重点的な対策に加えて、多様な場面、多様な集団での検査機会の提供が重要と考えられた。日本での HIV-1 の流行は、海外での流行動向の影響を受けており、日本でも CRF07_BC が定着して増加傾向であることなどに注意が必要である。また、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る。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。さらに、長期持続注射製剤や、新規のクラスの薬剤が利用できるようになることで、既存の治療ではさまざまな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 2022 年も新規診断例の 40%以上の臨床・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ーの動向、海外流行株との関連を明らかにすることができた。集計の頻度も半年に 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、伝播クラスター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ー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ーを作り広げ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ー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. 26. e26086. 2023. doi.org/10.1002/jia2.26086
- 2) Parbie PK, Abana CZ, Kushitor D, Asigbee TW, Ntim NAA, Addo-Tetebo G, Ansong MRD, Ofori SB, Mizutani T, Runtuwene LR, Nishizawa M, Ishikawa K, Kiyono H, Ampofo WK, Matano T, Bonney EY, Kikuchi T. High-level resistance to non-nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor based first-line antiretroviral therapy in Ghana; A 2017 study. Front Microbiol. 25;13:973771, 2022. doi: 10.3389/fmicb.2022.973771
- 3) 菊地正, 2021 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), 2022 年 10 月, Vol. 43, No10 (512) 225-226

研究開発分担者

西澤 雅子

- 1) Trang Thi Thu Hau, Masako Nishizawa, Shigeyoshi Harada, My Ha Phan, Yoshiaki Kanno, Takushi Nomura, Saori Matsuoka, Ai Kawana-Tachikawa, William W Hall, Tetsuro Matano, Lan Anh Thi Nguyen, Hiroyuki Yamamoto. 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.

今橋 真弓

- 1) Mori M, Ode H, Kubota M, et al. Nanopore Sequencing for Characterization of HIV-1 Recombinant Forms. Microbiol Spectr. Aug 31 2022;10(4):e0150722. doi:10.1128/spectrum.01507-22
- 2) Ode H, Nakata Y, Nagashima M, et al. Molecular epidemiological features of SARS-CoV-2 in Japan, 2020-1. Virus Evol. 2022;8(1):veac034. doi:10.1093/ve/veac034
- 3) Shigemi U, Yamamura Y, Matsuda M, et al. Evaluation of the Geenius HIV 1/2 confirmatory assay for HIV-2 samples isolated in Japan. J Clin Virol. Jul 2022;152:105189. doi:10.1016/j.jcv.2022.105189

仲村 秀太

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 (サブタイプ B 以外も含め様々なサブタイプ・CRF・リコンビナントが検出されていること)、長期持続型注射剤も含め様々な新規薬剤が上梓され使用され始めていること、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ー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

- 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.* 2022 Dec;23(11):1118-1126. doi: 10.1111/hiv.13444.
- 貞升健志**
- 1) 河上麻美代、北村有里恵、伊藤 仁、黒木絢士郎、藤原卓士、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 陽性例を用いた HIV-1/2 抗体確認検査法の有用性の検討、病原微生物検出情報、43、226-227、2
- 上野 貴将**
- 1) Kamori, Doreen; Barabona, Godfrey; Rugemalila, Joan; Maokola, Werner; Masoud, Salim; Mizinduko, Mucho; Sabasaba, Amon; Ruhago, George; Sambu, Vveryeh; Mushi, Jeremiah; Mgomella, George S.; McOlllogi, 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
 - 2) 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, Vveryeh 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
- 松下 修三**
- 1) 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.* 2023 31;97(1):e0163822.
 - 2) 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.
 - 3) Wang R, Tsuji K, Kobayakawa T, Liu Y, Yoshimura K, Matsushita S, Harada S, Tamamura H. Hybrids of small CD4 mimics and gp41-related peptides as dual-target HIV entry inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2022 76:117083.
 - 4) Kaku Y, Matsumoto K, Kuwata T, Zahid MH, Biswas S, Gorny MK and Matsushita S. Development and characterization of a panel of anti-idiotypic antibodies to 1C10 that cross-neutralize HIV-1 subtype B viruses. *Front. Virol.* 2022 <https://doi.org/10.3389/fviro.2022.932187>
- 古賀 道子**
- 1) Adachi E, Ikeuchi K, Otani A, Saito M, Koga M, Yotsuyanagi H. Mpox associated with Pantone-Valentine leucocidin-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among people with HIV. *J Infect Chemother.* 2023 Apr 1:S1341-321X(23)00080-6. doi: 10.1016/j.jiac.2023.03.020. Online ahead of print.
 - 2) Tanaka T, Koga M, Tsutsumi T, Hosaka T, Yotsuyanagi H, Some people living with HIV might need to pay attention to their mental health during the COVID-19 two years pandemic in Tokyo until the Omicron variant occur First published: 17 January 2023 <https://doi.org/10.1002/pcn5.73>
 - 3) Adachi E, Ikeuchi K, Koga M, Yotsuyanagi H. Changes in Inflammatory Biomarkers When Switching from Three-Drug Regimens to Dolutegravir Plus Lamivudine in People Living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2022 Nov 17. doi: 10.1089/AID.2022.0115.
 - 4) 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.
- 渡邊 大**
- 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.* 2023 May;29(5):558-561.
- 吉野 友祐**
- 1) Yoshino Y, Wakabayashi Y, Kitazawa T. Association Between the Levels of Serum Free Testosterone and Lifestyle-related Diseases in People Living with HIV. *Curr HIV Res.* 2022;20(4):321-326.
- 藤井輝久**
- 1) 井上暢子、山崎尚也、梶原亨子、藤井輝久：抗ウイルス療法開始後に自己免疫性溶血性貧血を発症した HIV 感染症の 1 例. *日臨検医誌*, 70 (3) :200-203, 2022.
 - 2) 石井聡一郎、阿部憲介、横田崇志、大道淳二、近藤旭、藤井健司、田中まりの、大東敏和、藤井輝久、畝井浩子、矢倉裕輝、松尾裕彰：学校薬剤師における HIV 感染症/AIDS をはじめとした性感染症予防啓発活動の実態調査、日本薬剤師会雑誌, 74 (10) :1123-1128, 2022.
- 猪狩 英俊**
- 1) 田代萌、谷口俊文、猪狩英俊、MMPI を用いた HIV 感染者の心理的特徴の検討 エイズ学会誌 25 巻 2 号 In press
- 高田 清式**
- 1) 中村美保、前田英武、岡崎雅史、西田拓洋、朝霧正、四國友理、笹岡優衣、高田清式、武内世生. HIV 陽性者の就労状況調査－10 年前と比較して－. *日本エイズ学会誌*, 24 (3) :99-103, 2022

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（Immunity2013）。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（Nature2013）、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、併存疾患（糖尿病、心疾患など）、薬剤使用（抗生剤や PPI など）をプロペンシティースコアでマッチしたコントロールを用いて背景因子を揃えて解析する。健常者だけでなく、免疫応答異常と関連する疾患患者（炎症性腸疾患、膠原病）をコントロールして比較することで腸 MB や免疫応答の違いを詳細に評価する（2022-24 年度）。

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

【計画2】癌患者の腸内環境および腸管免疫機構をどう指定、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。

HIV 感染者でみとめたユニークな腸内環境が、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。さらに、HIV 感染者における腸管免疫機構と、癌患者における腸管免疫機構の相当性解析から、共有する免疫シグナルを同定する。

(倫理面への配慮)

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

日本人 4,200 例の腸内細菌叢 (Bacteriome) と腸内バクテリオファージ (Virome) を解析し、腸内細菌 1,700 種と 4,000 以上のバクテリオファージのゲノム情報を同定した。HIV 感染症は、ほかのどの因子(食習慣、疾患、便形状、薬剤投与など)よりも Bacteriome と Virome の構成異常 (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 とともに構成異常をしめした (Nishijima S, [Nagata N](#), et al. Nature Com. 2022;13:5252)。

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特定の菌種群の増加を認めた。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炭鎖脂肪酸を産生する菌種群であった。この細菌種も癌患者で減少していることが報告されている。Bacteriome の解析の結果から、HIV 感染者と癌患者はともに共有の腸内細菌種が増加、低下している所見が得られた(世界初)。これらの結果の一部は、MSM、Heterosexual、hemophilia 患者間でも共通していた。次に、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剤耐性遺伝子群 (resistome) を網羅的に同定することに成功したため、腸内の抗生剤耐性遺伝子を調べたところ、腸内細菌が有する抗生剤耐性遺伝子 403 を同定することができた。HIV 感染者の特徴を解析すると、腸内抗生剤耐性遺伝子群が複数増加していることを発見した。HIV 感染者の腸内細菌は多剤耐性化している可能性

が示唆されたため、多剤耐性病原菌と HIV 感染症との関係を調べた。多剤耐性病原菌群として知られる ESKAPE 病原菌に注目し、HIV 感染者とコントロールで比較したところ、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、性別の有無で見てこの知見は変わらなかった。さらに、ESKAPE 病原菌と抗生剤耐性遺伝子の個数との関連を見たところ、ESKAPE 病原菌は複数の抗生剤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)。次に、微生物ゲノムのパイオインフォマッ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) を同定することができた。免疫疾患と HIV 感染症における腸内真菌叢の変動は異なり、リウマチや IBD 患者で顕著な増加を認めた。真菌は Th17 など特定の免疫誘導を起こすことから、同じ免疫疾患でも腸管免疫機構が異なる可能性が示唆された。

最後に、膵臓がん患者の腸内環境を調べた。膵臓癌患者では、口腔内細菌由来の菌種が複数増加しており、炭鎖脂肪酸を産生する菌種が低下した所見が得られた ([Nagata N](#), et al. Gastroenterology. 2022;163:222-238)。これは HIV 感染者の腸内環境と類似しており、腸内細菌のシグナルの相当性解析を行ったところ、有意に一致した(一様性, 0.42, $p < 0.05$)。以上の知見から、HIV 感染者で癌発症リスクが高い理由の一つとして、癌患者と HIV 感染者が共有する特定の腸内環境の存在が示唆された。

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パ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 よりも深い解析と考察をすることができた。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膵臓癌の特徴を明らかにすることができ、HIV 感染者を共有する腸内環境を証明できたことは、本研究の仮説を一部証明できたと考えている。今後は、さらに癌の種類を解析を広げたい。さらに、HIV 感染者の腸内環境変化が癌発症の有意な mediator (媒介因子) となるのかを統計学的に証明したい。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

発見した複数の新発見は、HIV 感染者におけるユニークな腸内環境(マイクロバイーム)の存在を示唆するものである。マイクロバイームを 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atalog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、抗生剤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剤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

Th17 細胞や Treg の分化・増殖を誘導する微生物が存在することが分かっており (Science2015)、腸内微生物のゲノム解析から腸内細菌の菌株を同定し、Th17・Treg 誘導菌と HIV と免疫疾患との関係を同定する。さらに、Th17・Treg 誘導菌と宿主のサイトカイン変動との関係を明らかにする。さらに、HIV のユニークな腸内環境が癌患者とど

のように関係するのかを相当性解析や Causal mediation analysis を用いて検証する。また、HIV と癌患者の共有する腸管免疫機構の存在を証明する予定である。

6. 結論

HIV 感染者の腸内環境は、特定の Bacteriome の変動、Resistome の変動、Pathobiont の変動、Fungiome の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 患者とは異なる腸管免疫機構が形成されている可能性が示唆された。また、膵臓癌患者の腸内環境変動(グナル)は、HIV 感染者のものと類似した。HIV 感染者と癌患者の共有する腸内環境の存在を発見した。

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

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, 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5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 ウイルス制御学分野 准教授）、門出和精（熊本大学院生命科学研究部 微生物学 助教）

1. 研究目的

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、十分な解明がなされていない事があげられる。

HIV のウイルス reservoir には、active reservoir と latent reservoir の2つに大別される (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 ウイルスを 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ウイルス発現欠失直後細胞の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1万個の細胞を分収し、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

off target 効果の除外のため、複数の shRNA で同様のウイルス再活性化が見られるかどうか検討する。また、候補因子が直接的に HIV プロウイルス近傍に局在しているか等、申請者らが開発した HIV DNA-capture-seq による高感度解析で明らかにする (Sci Rep 2019)。

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) 最大 50 色の異なる蛍光マーカーが測定可能なマルチカラーフローサイトメーターを活用し、scRNA-seq で得ら

れた知見の検証(研究開発協力者：医薬基盤研・山本拓也研究室に設置済み)

(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 ウイルスを感染させて、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、ウイ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、ウイ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。一方でそのことは、どのような条件が揃うと感染細胞が潜伏化するのか?という本研究課題の主たる疑問点に応えるには、適している感染細胞解析系である事を示唆した。

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) ウイ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、細胞間の状態の差異は小さいと考えられた。従って、感染細胞の運命決定を規定する因子としては、ウイ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k暗線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。

更にプライマリーCD4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、ウイルス遺伝子発現の挙動を、可視化することに成功した。1) ウイ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施行した。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。

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システムを用いる事で、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った。同様の報告は過去になく、論文としてまとめてプレプリント論文として広く研究業界に公開した (bioRxiv 2023)。

②細胞株およびプライマリーヒトT細胞の検討では、割合は少ないものの、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たため、今後のメカニズム研究への道が開かれた。

④ヒト臨床検体、SIV感染カニクイザルモデルにおいて、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。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, 単球系 THP-1 細胞) とプライマリーT細胞ともに樹立が完了し、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。今後の解析に活用出来ると考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV治療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が、本研究班が進めているタイマー蛍光タンパク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ったと考える。

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

- ・潜伏感染成立動態およびメカニズム解析

メカニズム解明研究としてシングルセルマルチオーム解析を進めることが必要である。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。

- ・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治療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)

特に無し

研究開発代表者

佐藤賢文

- 1) Katsuya H, Cook L, Rowan AG, Melamed A, Turpin J, Ito J, Islam S, Miyazato P, Tan B, Matsuo M, Miyakawa T, Nakata H, Matsushita S, Taylor GP, Bangham CRM, Kimura S, Satou Y. Clonality of HIV-1 and HTLV-1 infected cells in naturally coinfecting individuals. *The Journal of Infectious Diseases* 225(2):317-326, 2022.
- 2) Matsuo M, Ueno T#, Monde K#, Sugata K#, Miyazato P, Tan B, Rahman A, Islam S, Katsuya H, Nakajima S, Tokunaga M, Nosaka K, Hata H, Utsunomiya A, Fujisawa J, and Satou Y*. Identification and characterization of a novel enhancer in the HTLV-1 proviral genome. *Nature Communications* 13(1):2405, 2022.
- 3) Matsuda K*, Tan BJY, Tsuchiya K, Rajib SA, Satou Y ‡* and Maeda K ‡*. Protocol for the widely-distributed HIV-1 provirus elimination assay. STAR Protocol, in press.
- 4) Omnia R, Monde K, Sugata K, Rahman A, Sakhor W, Rajib SA, Sithi SN, Tan BJY, Koki Niimura, Motozono C, Maeda K, Ono M, Takeuchi H, Satou Y. HIV-Tocky system to visualize proviral expression dynamics. *bioRxiv* 2023, doi: <https://doi.org/10.1101/2023.08.10.552733>

研究開発分担者

武内寛明

- 1) Kitamura H., Sukegawa S., Matsuda K., Tanimoto K., Kobayakawa T., Takahashi K., Tamamura H., Tsuchiya K., Gatanaga H., Maeda K., and Takeuchi H. 4-phenylquinoline-8-amine induces HIV-1 reactivation and apoptosis in latently HIV-1 infected cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 641: 139-147, 2023

山本拓也

- 1) 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.* 28:99-115, 2022

土屋亮人

- 1) Kawashima A, Trung HT, Watanabe K, Takano M, Deguchi Y, Kinoshita M, Uemura H, Yanagawa Y, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Tsuchiya K. Pharmacokinetics of Bictegravir in Older Japanese People Living with HIV-1. *Microbiol Spectr*, 11(2):e0507922, 2023

岩見真吾

- 1) Nishiyama T, Takada T, Takeuchi H, Iwami S, Maternal embryonic leucine zipper kinase (MELK) optimally regulates the HIV-1 uncoating process. *Journal of Theoretical Biology.* 545, 111152, 2022

門出和精

- 1) Monde K, Satou Y, Goto M, Uchiyama Y, Ito J, Kaitsuka K, Terasawa H, Wei F, Inoue I, Tomizawa K, Era T, Sawa T, Maeda Y. Minority movements of ancient human endogenous retroviruses are discovered in SOX2-expressing cells. *Journal of Virology* 96(9):e0035622, 2022.

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：23fk0410053h0002

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／自然それぞれの免疫の役割を明確に理解することは、HIV-1 感染細胞の排除を目的とした治療に非常に有用な知見を与える。

HIV-1 潜伏感染細胞排除を目指した治療ワクチン開発研究では、免疫原性が高く、非常に強い HIV-1 増殖抑制能を有する T 細胞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、HIV-1 感染者の病態遅延に寄与する HLA 型に注目し、LC-MS/MS によって免疫原性の高い HIV-1 エピトープを網羅的に同定する方法を採用し、検討を重ねてきた。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 T 細胞や B 細胞に比べ、HIV-1 感染細胞の排除における NK 細胞の役割に対する理解は乏しいものの、KIR による HLA 分子を介した HIV-1 感染細胞の認識が重要であると考えられてきた。例えば活性化受容体 KIR3DS1 と HLA-Bw4 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、引き続き単一 HLA 発現 HIV-1 感染細胞に提示される HLA 結合ペプチドを網羅的

に同定し、続いて新規エピトープかどうかを評価し、治療ワクチンに応用することのできる Protective epitope であるかどうかを確かめるため、感染者の病態との相関性や特異的 T 細胞の機能を中心に解析を行う。さらに、様々な HLA-C 発現 HIV-1 感染細胞に提示される HLA 結合ペプチドを網羅的に同定し、NK 細胞の機能を制御する KIR のエピトープの同定を試みる。以上の一連の研究により、様々な HLA 型に拘束される T 細胞の Protective epitope と NK 細胞の KIR エピトープを同定し、HIV の増殖抑制に関与する T 細胞と NK 細胞を明らかにすることを目的とする。本研究は HIV-1 治療ワクチンの開発に寄与し、また HIV-1 感染症における獲得・自然免疫への理解がより深まることで HIV-1 感染細胞排除の機序解明に繋がるものと期待される。

2. 研究方法

1) LC-MS/MS を用いた HLA 結合ペプチドの解析

先の研究開発で解析していない、病態進行遅延との相関関係が比較的強く、Protective HLA allele として報告した HLA-B*52:01 を解析対象として選択した。一方で、日本人で比較的高頻度にみられる HLA-C*03:04 は、その結合ペプチドが KIR2DL3 を介する NK 細胞の認識との関連性が報告されていることから（Ziegler MC., et al., AIDS 2020）、本年度の HLA 結合ペプチドの解析対象とした。ヒト B 細胞株 721.221 細胞に CD4 遺伝子と各種 HLA 遺伝子を導入し、さらに 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。de novo シーケンシングとデータベースサーチは Peaks ソフトウェア（Bioinformatics Solutions Inc）を使用した。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) NK 細胞のペプチド認識能解析

先行研究により既に得られている HLA-C*12:02 結合ペ

プチドを対象とした (Chikata T, et al., J Virol, 2019)。KIR の中から先行研究 (Lin Z, et al., Cell reports., 2016) にて実績のある KIR2DL2 を候補として選択し、KIR2DL2 を持つ健康人検体より KIR2DL2+ NK 細胞 (CD56+CD158b+) を得た。26 度のオーバーナイト培養にて HLA 分子を発現させた HLA-C*12:02-RMA-S 細胞 (マウスリンパ腫 TAP-2 欠損細胞株) にペプチドを結合させ、KIR2DL2+ NK 細胞と共に 4 時間共培養した。その後、CD107a および IFN- γ の発現を指標にして、NK 細胞のペプチド認識能を解析した。KIR2DL2 は抑制性受容体であるため、CD107a および IFN- γ の発現が低下することで、認識したことを確認することができる。また KIR2DL2 に結合し、NK 細胞に認識されることが明らかになっている HIV-1 エピトープ Pol IY10 をコントロールペプチドとして用いた。

(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 を用いた HLA 結合ペプチドの解析 (HLA-B*52:01)

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。HLA-B*52:01 発現 CD4 陽性 721.221 細胞株に HIV-1 NL4-3 を感染させ、3 日間程度培養後回収した後、W6/32 抗体を用いて免疫沈降した。続いて、HLA-ペプチド複合体からペプチドを溶出し、LC-MS/MS および Peaks ソフトウェアによって、それらのアミノ酸配列を決定した。同様の実験を 2 回行った結果、3,400 個および 4,002 個のペプチドが同定された。ペプチド長の分布は一般的な HLA 結合ペプチドの長さである 9-mer を中心とした分布とは異なり、約半数が 8-mer のペプチドであることが明らかとなった。これまで報告されている HLA-B*52:01 拘束性 HIV-1 エピトープも 8-mer が多く、他の HLA 型と異なる性質を持っていることが示唆された。また、ペプチド結合モチーフを解析した結果、既報のものと同等であった。続

いて HIV-1 NL4-3 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、さらに HLA-B*52:01 拘束性エピトープとして報告した Pol WI8、Pol LI8 が含まれていた。

2) LC-MS/MS を用いた HLA 結合ペプチドの解析 (HLA-C*03:04)

これまで我々が LC-MS/MS を用いて解析した HLA-C である HLA-C*12:02 および HLA-C*14:02/03 の他の候補として、日本人で比較的高頻度にみられる HLA-C*03:04 を選択し解析を行った。HLA-C*03:04 発現 CD4 陽性 721.221 細胞株に HIV-1 NL4-3 を感染させ、LC-MS/MS および Peaks ソフトウェアによって、HLA に結合し提示されるペプチドを解析した。同様の実験を 2 回行った結果、4,705 個および 3,333 個のペプチドが同定された。ペプチド長の分布は一般的な HLA 結合ペプチドの長さである 9mer を中心とした分布であった。また、ペプチド結合モチーフを解析した結果、既報のものと同等であった。続いて HIV-1 NL4-3 由来のペプチドを同定したところ、Gag、Pol、Vif、Tat、Env、Nef の HIV-1 遺伝子上に 18 種類の HLA 結合ペプチドが同定された。それらの中には既報の HLA-C*03:04 拘束性 HIV-1 エピトープである Env RL9 および Gag KL9 が含まれていた。

3) NK 細胞のペプチド認識能解析 (HLA-C*12:02)

先行研究に HLA 分子との結合能を RMA-S 細胞を用いて確認済みである 14 種類の HLA-C*12:02 結合ペプチドを対象とし、KIR2DL2 を持つ健康人検体より得られた KIR2DL2+ NK 細胞 (CD56+CD158b+) および HLA-C*12:02 が発現する RMA-S 細胞を用いて、KIR を介した NK 細胞のペプチド認識能を確認した。その結果、有意に強い認識能を示す新たな HLA-C*12:02 結合ペプチドは認められなかった。

4. 考察

先行研究により確立された方法を用いて、HIV-1 感染単一 HLA 発現細胞の細胞表面上に提示されるペプチドを LC-MS/MS によって解析することで、新たに HLA-B*52:01 および C*03:04 に拘束される 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。HLA-B*52:01 に関しては、すでに既報エピトープ以外の 11 種類のペプチドの合成が完了しており、エピトープとしての評価 (RMA-S 細胞を用いた HLA 分子結合能解析および HLA-B*52:01 保有 HIV-1 感

染者検体を用いた特異的 CTL 反応の解析)を進めることで、新規 HLA-B*52:01 拘束性 Protective epitope を同定することができると期待される。一方で KIR エピトープ解析候補として、新たに HLA-C*03:04 に提示されるペプチドを 18 種類同定することができた。今後ペプチドを合成し、特定の KIR を介して NK 細胞に認識されるかどうかを解析する予定である。

他方、先行研究により既に得られている HLA-C*12:02 結合ペプチド (14 ペプチド) を対象として、KIR2DL2 を介した NK 細胞の認識を調べたところ、コントロールペプチドである HIV-1 エピトープ Pol IY10 以外は CD107a および IFN- γ の抑制は認められなかった。これまで報告された 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。今後、すでに明らかになっている HLA-C*14:02/03 および上述の HLA-C*03:04 の結合ペプチドを対象として、同様の解析を行い、KIR エピトープとしての評価を進める予定である。また、本研究では KIR2DL2 を対象としたが、他の KIR (KIR2DL3 や KIR2DS2) に関しても解析を進める予定である。

5. 自己評価

1) 達成度について

本研究の現時点での研究達成度としては、本研究開発で解析対象とした HLA 型である HLA-B*52:01 および C*03:04 の 2 種の HLA 型において、LC-MS/MS によってその結合ペプチドが同定されており、ほぼ予定通りに進行していると考えられる。残りの解析対象である 5 種の HLA 型 (A*33:03、B*15:01、B*44:03、B*67:01 および C*01:02) についても、それらが発現する 721.221-CD4 陽性細胞は樹立済みであり、今秋以降順次、英国・オックスフォード大学 Persephone Borrow 教授の協力の下、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、免疫原性が高くかつ非常に強い HIV-1 増殖抑制能を有する CTL を誘導することのできる新規 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、KIR2DL2 以外の KIR についても解析を進めることで、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 HIV-1 感染細胞の排除に中心的な役割を持っていると考えられている NK 細胞においては、その研究自体が乏しく、報告されている KIR エピトープはわずかであり、NK 細胞の役割を解析するためには多くの KIR エピトープを探す必要がある。我々が開発した独創的な方法を用いて T 細胞や NK 細胞のエピトープを同定していくことは、HIV 根治療法やワクチン開発へ貢献することができ、日本ばかりでなく世界の免疫・感染症研究、治療・予防に大きく貢献し、また大きなインパクトを与えると思われる。

3) 今後の展望について

本研究が終了するまでに、新規の T 細胞の Protective epitope と NK 細胞の KIR エピトープが多数同定されることで、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 感染細胞排除に対する NK 細胞の役割を明確にすることができ、根治療法やワクチンに NK 細胞を利用することも選択肢として考えられるようになると考えられる。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

新たに日本人 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、および日本人で比較的高頻度にみられる HLA-C*03:04 の HLA 結合ペプチドを多数同定することができた。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

研究開発代表者

近田 貴敬

- 1) Zhang Y, **Chikata T**, Kuse N, Murakoshi H, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Immunological Control of HIV-1 Disease Progression by Rare Protective HLA Allele. Journal of Virology 96: e0124822, 2022
- 2) Nguyen HT, Kuse N, Zhang Y, Murakoshi H, Maeda Y, Tamura Y, Maruyama R, Tran GV, Nguyen TV, Nguyen KV, Oka S, **Chikata T**, Takiguchi M. Control of HIV-1 Replication by CD8+ T Cells Specific for Two Novel Pol Protective Epitopes in HIV-1 Subtype A/E Infection. Journal of Virology 96: e0081122, 2022
- 3) **Chikata T**, Paes W, Kuse N, Partridge T, Gatanaga H, Zhang Y, Kuroki K, Maenaka K, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Impact of Micropolymorphism Outside the Peptide Binding Groove in the Clinically Relevant Allele HLA-C*14 on T Cell Responses in HIV-1 Infection. Journal of Virology 96: e0043222, 2022

研究開発分担者

久世 望

- 1) Zhang Y, Chikata T, **Kuse N**, Murakoshi H, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Immunological Control of HIV-1 Disease Progression by Rare Protective HLA Allele. Journal of Virology 96: e0124822, 2022
- 2) Nguyen HT, **Kuse N**, Zhang Y, Murakoshi H, Maeda Y, Tamura Y, Maruyama R, Tran GV, Nguyen TV, Nguyen KV, Oka S, Chikata T, Takiguchi M. Control of HIV-1 Replication by CD8+ T Cells Specific for Two Novel Pol Protective Epitopes in HIV-1 Subtype A/E Infection. Journal of Virology 96: e0081122, 2022
- 3) Chikata T, Paes W, **Kuse N**, Partridge T, Gatanaga H, Zhang Y, Kuroki K, Maenaka K, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Impact of Micropolymorphism Outside the Peptide Binding Groove in the Clinically Relevant Allele HLA-C*14 on T Cell Responses in HIV-1 Infection. Journal of Virology 96: e0043222, 2022

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：23fk0410054h0002

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）

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

1. 研究目的

HIV 感染の「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ン抗体 1C10 を分離し、CURED 社や免疫生物研究所との共同研究により、非ヒト霊長類（NHP、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。一方、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 への橋渡し研究を行うとともに、本研究では、これを用いた「HIV 寛解」誘導機序の解明を行う。

これまでの研究により、CD4mc によって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するようになるというコンセプトは証明できた。本研究では、多様な HIV への対応の検証の為、様々な臨床検体を用いて in vitro での有用性データを蓄積すると共に、NHP 感染モデルでの CD4mc の安全性・有効性の評価を進める。我々は、複数のサブタイプ（サブタイプ A1, C, D およびサブタイプ間組換え体）が流行するタンザニアで樹立した HIV 感

染者コホートから、治療開始前の HIV-1 感染検体を採取し、Env 遺伝子領域をクローニングして、遺伝子配列と感染性を確認した。これらを用いて、Env に作用する宿主因子や抗体の作用と、CD4 mc の効果に及ぼす影響を解析する。これらの成果を踏まえ、より多くのウイルスをカバーする新規 CD4mc の創製を目指す。

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 1C10 を投与して、その薬効評価を行う。「HIV 寛解」導入メカニズムの解明のため、SHIV89.6P を感染制御した個体の凍結サンプル（PBMC）を用いて、サイトカイン産生 T 細胞応答の解析を行った。抗原刺激には SIVGag ペプチドを用い、マルチカラーフローサイトメトリー法を実施した。強毒株 SHIV89.6P を完全制御した個体を用いて、1C10SW の標的抗原（エンベロープ）と完全に異なるサル免疫不全ウイルス（SIVmac239）による攻撃接種試験を検討した。攻撃接種後、ウイルス量の検討や CD4⁺T 細胞応答を解析した。中和単クローン抗体 1C10mu は、CURED 社と医薬品として共同開発するための活動を並行して進めた。また、第二段階の POC 試験として、国際基準に準じたプロトコルを用いて SHIV 感染 NHP に ART 治療を行い、中和抗体投与による「HIV 寛解」導入効果を判定するプロトコルを検討した。効果のモニタリングとして、高感度のウイルス量測定はもとより、抗体の血中濃度測定は、従来の V3 ペプチドを用いた方法に加え、抗イディオタイプ抗体を開発し、これらを用いた特異的方法を検討した。1C10 に対する抗薬剤抗体（anti-drug antibody: ADA）の測定系を開発する。

2) CD4mc の開発と NHP モデルを用いた POC 試験; PEG 修飾により半減期が延長した TKB002 について、SHIV 感染サルにおけるウイルス増殖抑制効果を検証し、in vivo POC を取得する。また、YIR-821/TKB002 に抵抗性

を示すウイルスを同定し、これらに対して有効な活性を持つ新規 CD4mc 誘導体を創生する。CD4mc の臨床応用の道筋を開くために、複数のサブタイプ (サブタイプ A1, C, D およびサブタイプ間組換え体) が流行しているタンザニアで樹立した HIV 感染者コホートにおいて、治療開始前の HIV-1 感染者の血漿ウイルス RNA から PCR によってクローニングした Env 遺伝子を用いた解析を行った。SERINC5 などの宿主因子や中和抗体存在下で CD4mc の効果を解析した。

(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。医薬健康研においても、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

1C10SW に関して、第一段階の POC 試験で良好なデータが得られ、ART 治療中の症例を想定した第 2 段階の POC 試験を計画した。一方、治療用抗体として、FUT8 欠損 CHO を用いた抗体 (1C10mu) を医薬品として開発する活動を進めた (橋渡しプログラム PreF)。1C10SW で得られた知見を 1C10mu でも獲得する目的で、ブリッジング試験を行った。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。1C10mu 低用量投与群 (2 頭) 中 1 頭が、誤嚥性肺炎で死亡したため、1 頭だけのデータであるが、1C10SW の高用量群 (60 mg/kg) と同等かそれ以上に良好な効果を示し、「HIV 寛解」が得られた。一方、高用量投与群 (60 mg/kg) では、感染後のウイルス増殖がほぼ完全に押さえられた。その後のウイルス増殖抑制に関しては、個体差が大きいが、4-8 週にかけて徐々にウイルス増殖が測定されるようになった。これらの個体で最終的に寛解導入が得られるかどうかについては、現在経過観察中である。

一方、1C10SW を用いたこれまでの研究で、高用量の 1C10SW を投与したカニクイザルは 7 頭中 6 頭、低用量では 4 頭中 1 頭、強毒株 SHIV ウイルスを完全に制御した。これらの個体の凍結した PBMC を用いて、Gag 特異的 T 細胞応答を解析したところ、各種サイトカイン産生の T 細胞の誘導が確認された。次に寛解導入個体を用いて、1C10SW の標的抗原 (エンベロープ) と完全に異なるサル免疫不全ウイルス (SIVmac239) による攻撃接種試験を実施した。その結果、7 頭中 6 頭で SIV を制御することを明らかにし、また、これら 6 頭のウイルス量は持続的に検出限界以下に抑えられた。これらの結果は、1C10SW 投与によって有効な細胞性免疫が誘導されたことを示す。

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、臨床開発を推進する。Subtype 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、Plasma 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。一方、タンザニアの非 Subtype B ウイルスを用いた検討では、YIR-821 による侵入阻害効果は、Subtype A ; 56%、Subtype C ; 38%、Subtype D ; 86%、Chimeric Subtype ; 68% で見られた。中和増強効果は、Plasma IgG に関しては、Subtype A ; 63%、Subtype C ; 38%、Subtype D ; 43%、Chimeric ; 53%、4E9C の中和増強では、Subtype A ; 38%、Subtype C ; 23%、Subtype D ; 57%、Chimeric ; 58% であった。検体数は限られているものの、すべての Subtype に感受性株が認められた。

NHP モデルを用いた *in vivo* POC 試験は、パイロットスタディの段階であるが、中和感受性が Tier1B の CCR5 型 SHIV をアカゲザルに馴化・解析して、中和抵抗性にシフトした SHIV-MK38C は、CD4mc に感受性と判明 (Tier1C)、これを用いた *in vivo* POC を計画している。*in vivo* 試験に向けて、PEG 化 CD4mc の改良型合成ルートを開発し、量産法を確立した。これにより順次大量合成を進め、NHP モデルでの CD4mc の有効性評価に供した。また、AE 株の F43 cavity に結合可能な新規 CD4 mimic のデザインを進め、種々の誘導体を合成している。

HIV 感染者 (宿主) がもともと有する抗ウイルス因子も Env に作用し、中和感受性などに影響することが知られている。感染者から分離した Env 遺伝子を用いて宿主の抗ウイルス因子である SERINC5 に対する感受性を調

べたところ、90%以上の臨床分離株では SERINC5 の阻害作用から逃避していることが分かった。また、中和抗体（4E10、3BNC117 など）に対する感受性と SERINC5 に対する感受性で統計的に有意な相関が観察された。

4. 考察

NHP を用いた 1C10SW から、1C10mu への橋渡し研究において、特に高用量における臨床経過に違いが認められた。1C10SW と 1C10mu 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 が FcγRIIIa に対して高いアフィニティで結合する為、強力な ADCC 活性を有している（橋渡し PreF 開発研究にて解析）。これらから、SHIV 感染 NHP モデルで認められた 1C10mu の強力な抗ウイルス活性が、in vivo における ADCC 活性による可能性が考えられた。即ち、NK 細胞上の FcγRIIIa は、in vivo では多くの他の IgG によって占拠されていると考えられ、1C10SW が引き起こす ADCC には、一部の NK 細胞のみが動員される状況と考えられる。一方、1C10mu は、強力な FcγRIIIa 結合活性を持つため、はるかに多くの NK 細胞を動員可能と推察できる。この観点から、NHP による効果の個体差は、NK 細胞や Mo/Mφ など、ADCC のイフェクター細胞の数や活性化の違いによる可能性が考えられた。現在、低用量の 1C10mu 投与 NHP の個体の数を増やして POC を続行している。

一方、1C10SW を用いたこれまでの研究で、強毒株 SHIV を完全制御した個体は、CD8 抗体投与により、ウイルスの再活性化（リバウンド）が認められた。本研究では制御個体の PBMC を用いた T 細胞応答の解析の結果、各種サイトカイン産生 T 細胞の誘導が確認された。また、これらの制御個体の多くは、エンベロープの抗原性の異なる SIVmac239 を制御した。これらの結果、抗体投与による「HIV 寛解」には細胞性免疫主体の防御機構が関与していることが示唆された。

CD4mc の有効性を in vivo で評価するため、SHIV-MK38C 感染 NHP モデルを開発し、YIR-821 の単独投与のパイロット研究を行った。また、CRF01_AE 株、耐性株に有効な新規 CD4mc のデザインについては、F43 cavity の構造を詳細に考察する必要があると考察された。生体内では、ウイルス Env に対して、中和抗体のみならず、宿主がもともと有する抗ウイルス因子も作用して、ウイルス抑制に働いている。ウイルスに対する抑制活性やウイルスによる逃避機序を解析することで、CD4mc の臨床応用に向けた戦術の策定に寄与すると期待される。

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、「HIV 寛解」の誘導可能性を示すことができた。またウイルス制御には、細胞性免疫主体の制御機構の一部を明らかにした。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、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実験に向けて大きく前進した。達成度は 85%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 のウイルス抑制効果を感染個体で適切に評価する SHIV を世界で初めて構築した。

3) 今後の展望について

中和抗体 1C10 によるウイルス制御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 薬投薬下サルエイズモデルを用いた 1C10SW 薬効評価やフコース除去した細胞株由来抗 HIV 中和抗体（1C10mu）のサル試験を実施する。SHIV-MK38C 感染サルに CD4 mimic を投与して感染個体におけるウイルス抑制効果を評価する。

6. 結論

In vitro の活性から in vivo 効果を示すには多くの障壁がある。我々の中和抗体の研究は、「HIV 寛解」誘導効果という予想以上の効果を NHP モデルで示すことができた。どのよう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、CD4mc の研究も in vivo の壁を越えようとしている。臨床的有用性を示すデータも得られた。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も、「HIV 寛解」は重要なテーマである。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

無し

研究開発代表者

松下修三

- 1) 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, e0163822, 2023.
- 2) Kaku Y, Matsumoto K, Kuwata T, Zahid MH, Biswas S, Gorny MK and Matsushita S. Development and characterization of a panel of anti-idiotypic antibodies to 1C10 that cross-neutralize HIV-1 subtype B viruses. *Front. Virol.* 2022 <https://doi.org/10.3389/fviro.2022.932187>

研究開発分担者

玉村啓和

- 1) Tsuji, K., Kobayakawa, T., Konno, K., Masuda, A., Takahashi, K., Ohashi, N., Yoshimura, K., Kuwata, T., Matsushita, S., Harada, S., and Tamamura, H. Exploratory Studies on Soluble Small Molecule CD4 Mimics as HIV Entry Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 56: 116616 (article number), 2022. (Cover picture)
- 2) 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, 2022.
- 3) Kobayakawa, T., Yokoyama, M., Tsuji, K., Fujino, M., Kurakami, M., Onishi, T., Boku, S., Ishii, T., Miura, Y., Shinohara, K., Kishihara, Y., Ohashi, N., Kotani, O., Murakami, T., Sato, H., and Tamamura, H. Low-molecular-weight Anti-HIV-1 Agents Targeting HIV-1 Capsid Proteins. *RSC Adv.* 13: 2156-2167, 2023.

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 なし

上野貴将

- 1) 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, e0163822, 2023.

令和5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 チャンネルによる HIV 検査体制の構築と確立のための研究

課題番号：22HB0101

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

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

1. 研究目的

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については必ずしも医師による告知を必要としなくなった。よってスクリーニング検査の結果告知を外部委託することができるようになった。コロナ禍における保健所業務の急増のため、従来 HIV 検査の中心を担ってきた保健所での HIV 検査が 2019 年～2020 年にかけておよそ 14 万件から 7 万件弱へと半減した。（エイズ動向委員会調べ）また HIV/AIDS 新規未治療患者の紹介元がおおよそ例年保健所からが 23%程度を占めていたが、13%程度まで低下した。実際に 2021 年の名古屋医療センターにおける新規未治療患者のうち AIDS 発症例は 33%と大都市圏である東京（20%）・大阪（23%）と比較して高く、愛知県・名古屋市での検査体制の脆弱さ、コロナ禍での HIV 検査の復旧の遅れによる影響が考えられる。

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

以上より、今後公衆衛生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 チャンネルとして 4 つの検査手法を 3 年間通じて行う。受検者および検査従事者にアンケート調査を行い、抽出された問題点を通して、PDCA サイクルを回し、検査施行マニュアルを作成する。令和 4 年度は以下の内容を行った。

1) 疫学グループ：「国内伝播クラスタ（dTC）の検索プログラム（SPHNCS）」は、各地方で最近解析・報告されたウイルスの情報とネットワーク構造解析の結果から、地域でのアウトブレイクが示唆される dTC や、報告感染者以外の感染例がないと説明のつかないネットワーク構造を持つ東海地方の dTC の動向をモニタリングするとともに、dTC 未所属例のリストを研究班に還元した。

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

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

（倫理面への配慮）

検査は予約からすべて匿名検査で行った。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

＜東海地方の dTC の動向＞

2021 年に東海地方の医療機関に来院した新規 HIV 感染者から採取されたウイルスの pol 領域（HXB2:2253-3260）の塩基配列を、SPHNCS によって解析し、サブタイプ B と

CRF01_AE について所属する dTC の同定と、地域における dTC の動向調査を行った。同時に、SPHNCS に格納されている全国の新規感染者由来の配列情報を用いて、東京・大阪・福岡等の他地域で流行する dTC の侵淫についても観察した。pol 領域の配列情報から判定できた 2021 年の東海地方由来の新規感染者は、サブタイプ B の dTC 所属例が 54、孤立例 (singletons) が 13、CRF01_AE の dTC 所属例が 4、孤立例 (singletons) が 7 だった。これは 2020 年の報告数 (それぞれ 47, 8, 4, 16) に比べて若干増えていたが、CRF01_AE の singletons は数を大幅に減らしていた。過去 2 年、新型コロナウイルスのパンデミックの影響で検査数自体が減少し、東海地方からの報告数も例年の 2/3 に減少しているなか、singletons の報告は少なくともサブタイプ B では継続して増えており、パンデミック化で東海地方の流行や検査動機に質的な変化が起きている可能性が示唆された。

<検査の実施：金子・今橋>

iTesting@Nagoya は名古屋市と協力し、令和 4 年度は 6/26・9/4・12/4 の計 3 回行い、合計 802 人の受検があった。3 回合計の各検査陽性率は HIV は 1.0%、TP 抗体は 15.6%、HBs 抗原は 0.37%、HCV 抗体は 0.25% 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 6/26・9/4・12/4 と 18%・21%・16.1% であった。

iTesting@Aichi&NMC は愛知県と協力し、本年度 4 月～11 月で 456 件の検査を行った。各検査陽性率は HIV は 0.9%、TP 抗体は 6.8% であった。検査結果を確認していないのは 1 名で、陽性未確認率は 0% であった。

<受検者アンケートの実施：金子・今橋>

iTesting@Nagoya 受検者に結果サイトへアクセスする前に受検者アンケートへの協力を依頼した。第 1 回の検査会では、受検者 246 名のうち 189 名 (76.8%) が、第 2 回の検査会では、受検者 270 名のうち、180 名 (66.7%) が回答した。複数チャンネルの広報を実施した第 2 回の方が名古屋市居住者割合、女性割合、ヘテロセクシュアル割合、検査経験が初である割合が増加した。いずれの回でも結果通知サイトへのアクセスは、97% 以上が簡単だったと回答していた。今後希望する検査の場所 (iTesting 以外) については、「土曜日も営業している病院クリニックでの検査」の希望が最も高かった。

<検査ホームページの多言語化：吉田・金子>

12/4 実施の iTesting@Nagoya の検査オリエンテーションホームページおよび予約サイトの多言語化を行った。日本語以外に英語・ポルトガル語・スペイン語・ベトナム語のページを作成した。結果通知サイトは多言語化については

システム全体に関わることになり、大規模な多言語化は見送られた。代わりに、検査会社と協同し、できるだけ Google 翻訳を受検者が行った際に正しい各言語に変換できるように、日本語の言い回しに工夫を施した。結果として、多言語の Google 翻訳でも結果通知および医療への引継ぎが容易となるページを作ることができた。12/4 実施の iTesting@Nagoya では合計 10 人の外国籍と思われる受検者が受検した。

<診療所・クリニックへのアウトリーチ：野口>

本研究の目的の一つに、皮膚科、産婦人科のプライベートクリニックに iTesting@clinic の運用協力を依頼し、地域におけるサービスの普及促進がある。これらの運用協力に関して産婦人科のプライベートクリニックに問題点の聞き取り調査を行ったところ、検査で利益をあげている STD クリニック、妊婦健診で STD 公費検査を行っている施設などでは、運用に協力するニーズがないのではないか？、また性風俗のスクリーニングは、結果が匿名なので iTesting の役割をはたさないのではとの指摘があった。これについて、協力依頼が想定されるクリニックへ iTesting@clinic の運用に関する事前アンケートが必要と考えた。現在、アンケート対象施設を選定、アンケートの作成を行っている。

4. 考察

<東海地方の dTC の動向>

伝播クラスタ同定システム SPHNCS は、東海地方においてアウトブレイクや hard-to-reach 層を検出できる可能性がある。新型コロナウイルスのパンデミック下の 2020 年～21 年に、東海地方で SPHNCS を用いて急速な伝播が拡観察できたことは、従来からの指摘されているように東海地方の MSM の若年層における HIV-1 の広がりやすいグループが、コロナ禍でも健在であることを示唆した。一方で、これまで拡大していたサブクラスタの報告例がパンデミック下で突如として減少した背景には、特定の層またはグループにおいてこの状況下で検査動機の変化が生じている可能性があるかもしれない。アウトブレイクの観察は、コロナ禍で脆弱になった検査体制の中でも検査を提供することで早期の感染拡大を検出できる可能性を示している。

<検査の実施>

iTesting@Nagoya で の HIV 陽性率の方が iTesting@Aichi&NMC の陽性率より高かった。@Nagoya の方が感染の可能性のある層へのアウトリーチがされている一方、@Aichi&NMC の方はより検査を気軽に受けたい層にアウトリーチされている可能性が示唆された。

<受検者アンケートの実施>

広報の方法や予約可能期間により、受検者層が異なること

がアンケートからも示された。結果サイトへのアクセスは97%以上が容易と回答しており、受検者が望む形態であることが示唆された。外国籍の受検者は毎回10名以上いるが、その実態がつかめておらず、今後の課題となる。

<検査ホームページの多言語化>

多言語アウトリーチを考える上で、情報や資料を何語に翻訳するのかによって、該当言語コミュニティをその情報の受け手とみなすことになり、その言語コミュニティに属する集団をスティグマ化してしまうリスクが秘められている点に留意した実践が重要である。そして、昨今非常に精度が向上している機械翻訳を使用しなければならない際は、誤訳を防ぐために日本語原文を前編集するなどの処置が必要であり、安易な機械翻訳の使用は控えることが重要であると考えられる。

<診療所・クリニックへのアウトリーチ>

iTesting@clinic は、どのような科、または施設に依頼するのが適切かアンケート調査によりニーズを把握して絞り込みを行う必要があると考えられた。

5. 自己評価

1) 達成度について

HIV 感染報告感染者数は減っている状況で、HIV 感染症の発生動向を詳細に把握できているとはいえない中で、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、有用であると考えられる。今年度も、昨年同様の頻度で情報還元をすることができた。

検査についてはどの回も予約数は上限に達し、検査機会の提供はできている。検査に伴うアンケートについては、第1回は76.8%、第2回は66.7%から協力を得ることが出来た。そしてアウトリーチグループが目的に掲げていた活動のうち、英語・ポルトガル語・スペイン語・ベトナム語の4言語対応した iTesting ウェブサイトが完成した。そこには、HIV 検査の重要性を説明したスライドの多言語化も含まれるため、初年度の活動目標は達成されたと考える。最後に、iTesting@clinic の運用に関して産婦人科のプライベートクリニックに聞き取りを行うことで、運用に関する問題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

年間1000人以上の受検者の HIV 検査を行い、そのうち

HIV 陽性となった患者についてはほぼ当院への初診患者として受診につなげることができた。この点は社会的意義が大きいと言える。診断から医療機関受診まで追跡できることで、初診患者のウイルス遺伝子解析による伝播状況の把握がより詳細に行うことにつながり、学術的意義は大きい。日本語ホームページ及び検査オリエンテーションスライドの各外国語へ翻訳することで、機械翻訳が一般的となった現在はより正しく翻訳しやすい日本語が求められることが明らかとなり、国際的意義がある。

3) 今後の展望について

引き続き当院に受診した新規未治療症例を SPHINCS に登録することでアウトブレイク症例の早期発見につなげていく。すでに事業として確立している iTesting@Nagoya と iTesting@Aichi&NMC については本年度も昨年度と同様の頻度で行っていく。外国籍受検者へのアウトリーチとしては新たに在住者が東海地方に多いとされている、中国語およびインドネシア語のホームページを作成する予定である。iTesting@Clinic は協力施設を募り、検体の搬送・検査を検査会社に委託し、検査予約・結果告知のポータルサイトをどのように構築するべきか関係者と連携を図りつつ、調節して実現を目指していく。

6. 結論

本研究では愛知県での HIV 検査実施を通して受検者にとっても検査を行う医療従事者にとっても導入・継続可能な検査体制を構築することを目的とした。疫学グループでは国内伝播クラスター検索プログラムを通じて、東海地方の MSM の若年層における HIV-1 の広がりやすいグループがコロナ禍でも健在であることを示した。またアウトリーチグループでは名古屋市主催の iTesting@Nagoya の HP を多言語化することで、機械翻訳を正確に行うための日本語の表記に工夫が必要であることが判明した。検査実施及び診療グループでは iTesting@Nagoya では 802 人、iTesting@Aichi&NMC では 685 件の検査を実施した。受検者アンケートで、土曜日のクリニックでの検査希望が多いことが判明した。本年度は検査機会をクリニック・診療所に広げられるよう検体搬送等について関係各所で連携・調節を行っていきたい。

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

今橋真弓

1. Kawatsu L, Kaneko N, **Imahashi M**, Kamada K, Uchimura K. Practices and attitudes towards tuberculosis and latent tuberculosis infection screening in people living with HIV/AIDS among HIV physicians in Japan. *AIDS Res Ther*. 19(1):60,2022.
2. Kawatsu L, Uchimura K, Kaneko N, **Imahashi M**. Epidemiology of coinfection with tuberculosis and HIV in Japan, 2012-2020. *Western Pac Surveill Response J*. 13(1):1-8,2022.
3. Shigemi U, Yamamura Y, Matsuda M, et al. Evaluation of the Geenius HIV 1/2 confirmatory assay for HIV-2 samples isolated in Japan. *J Clin Virol*. 152:105189,2022.

研究開発分担者

椎野禎一郎

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 H, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Super high-resolution single-molecule sequence-based typing of HLA class I alleles in HIV-1 infected individuals in Ghana. *PLoS One*. 17(6):e0269390, 2022.
2. Otani M., Shiino T., Kondo M., Hachiya A., Nishizawa M., Kikuchi T., Matano T.. Phylodynamic analysis reveals changing transmission dynamics of HIV-1 CRF01_AE in Japan from heterosexuals to men who have sex with men. *International Journal of Infectious Diseases*. S1201-9712(21)00469-0.
3. Shiino T, Hachiya A, Hattori 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, 2022.

金子典代

1. Lisa Kawatsu, Noriyo Kaneko, Mayumi Imahashi, Keisuke Kamada, Kazuhiro Uchimura: Practices and attitudes towards tuberculosis and latent tuberculosis infection screening in people living with HIV/AIDS among HIV physicians in Japan. *AIDS Research and Therapy*. 19(1):60, 2022.
2. Noriyo Kaneko, Nigel Sherriff, Michiko Takaku, Jaime H Vera, Carlos Peralta, Kohta Iwahashi, Toshihiko Ishida, Massimo Miranda: Increasing access to HIV testing for men who have sex with men in Japan using digital vending machine technology. *International journal of STD and AIDS*, 33(7):680-686, 2022. Epub 2022 May 3.
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.

野口靖之

1. 野口靖之, 南谷智之. 感染症対策 AYA 世代の性感染症. 産婦人科の実際. 71(10):1069-1074, 2022
2. 岡本宜士, 斎藤拓也, 野口靖之, 若槻明彦. 大量性器出血を伴う子宮頸部筋腫に対して緊急 UAE と筋腫核出術により子宮を温存し得た 1 例. 東海産科婦人科学会雑誌. 58:221-225, 2022
3. 野口靖之 病態生理を踏まえた薬物治療・薬学管理へ 感染症 性感染症. 薬局. 73(4):1374-1380, 2022

吉田理加

松下佳世・古川典代・吉田理加 多言語通訳コーパスを活用した日英・日中・日西の訳出比較. 通訳翻訳研究 第 22 号 (印刷中)

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-エイズ一般-22HB1002

研究代表者：今村 顕史（東京都立駒込病院感染症科 部長）

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

1. 研究目的

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、各種対策の検討、検査手法の実証研究を行っていく。具体的な検討は、各分野の代表者が参画する戦略研究会議をテーマにより開催し進めていく。

初年度は、COVID-19 流行による保健所検査等への影響分析に基づき対策を検討した。ハイリスク層への実証研究として、北陸3県、九州3県で実施し、効果分析を行う。さらに、これまで研究班等で利用してきた検査とは異なる、新たな郵送検査キットの利用によって、地方保健所と連携した検査会の準備をすすめる。また、研究班で連携している民間クリニックの現状調査も実施する。

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)

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

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

【効果的な HIV 検査受検勧奨に係る普及啓発の研究】

①ハイリスク層(本間) ②インターネットサイト(佐野)

初年度は、MSM 向け検査受検の意識等にかかるアンケート調査を基に支援団体と協力して検査環境改善のための方策を検討する。さらにインターネットサイト (HIV 検査・相談マップ) の各種のコンテンツの充実、研究班協力民間クリニックの HIV 検査情報等の掲載を行うとともに、サイトの効果分析を行った。次年度以降は、引き続き、アンケート調査、ネットサイトの効果分析を行うとともに、地方の担当者や関係機関と課題共有を図り、検査普及と予防啓発の具体的な対策を検討していく。

【HIV 診断・検査法にかかる研究(加藤)】

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

法の検討と評価、郵送検査会社へのアンケート調査を行う。さらに、HIV 確認検査法(WB 法)試薬が販売終了したため、前研究班でガイドラインを作成した新たな HIV-1/2 核酸検査法の普及が重要な課題となっており、地方衛生研究所への研修会等により現場への拡大を図っていく。各検査の分析や評価を行うことによって、新たな検査手法の検討を進める。

(倫理面への配慮)

文科省・厚労省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って研究を行う。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、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。申込期間約 40 日余りで、北陸の申込数 172 件、返送数 130 件、陽性判定 2 件(1.54%)、南九州の申込数 143 件、返送数 107 件、陽性判定 1 件(0.94%)であった。

民間クリニック研究では、2022 年に研究班協力施設では、のべ 42,805 件の HIV 検査が行われ、72 件(0.17%)が確認検査により HIV 感染が証明された。検査数は 2001 年本調査開始以降最多であり、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。

COVID-19 の影響で、全国保健所等における HIV 検査数は減少し、東京都の保健所検査も縮小されたが、新宿東口検査・相談室はほぼ通常どおり開設されていた。その検査陽性率を見ると、2019 年は 0.46%であったのに対し、コロナ禍の 2020 年は 0.73%、2021 年は 0.88%と上昇し、コロナ禍においても、新宿東口検査・相談室の果たす役割は大きかったと考えられる。

本分担研究では、その他の各分担研究の成果も集約しつつ、COVID-19 後も持続可能な検査戦略の構築を目指し、今後の検査体制についての政策提言へ向けた検討も開始している。

【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>

日本における HIV 感染者中の診断者の割合に関して疫学的研究に取り組み、特に COVID-19 流行下での HIV 感染

症や梅毒への影響評価を行いつつ、地域レベルでの検査機会の拡大に伴う疫学的インパクトの推定を実施した。

2020-21 年における新規感染者数は 954 人(95%信頼区間: 421, 1487)と推定された。2021 年度末における未診断の HIV 感染者数は 4,360 人と推定され、全 HIV 患者のうち診断を受けている割合は 86.6% (AIDS 未発症者に限れば 81.7%)と推定された。現時点で 90-90-90(95-95-95)の 2 番目、3 番目の 90 は既に達成されているものの最初の 90 (診断されている割合)が達成されていない(81.7%)。日本の新規感染者数は減少傾向が継続と思われるが、今後も検査の受検の勧奨を続け、実効再生産数が 1 未満の状態を維持継続することが求められる。

<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 68.3% (356/521 施設)。特設検査相談機関(以下特設)では 89.5% (17/19 施設)であった。2022 年 1-12 月の保健所での HIV 検査の総数は 31,283 件で、陽性は 84 件(0.27%)であった。特設 17 施設の HIV 検査の総数は 20,633 件、陽性は 88 (0.43%)であった。コロナ流行による規模縮小や制限の中でも、各施設が様々な工夫をしながら検査・相談を実施していた。経験の少ないスタッフの学びの機会の確保、相談が増加する PrEP の知識の必要性が明らかとなり、郵送検査と保健所検査との関わりについて議論の必要性も示唆された。

【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>

MSM の検査選好の条件として、検査の時間帯や場所、説明と相談可用性などに関する HIV 検査の選好について分析・評価した。「丁寧な検査説明と相談に関する効用値」は、これまでに検査受検がない群で高く、3 年以内に受検経験がある群では丁寧な説明と相談がない方がよいという結果であった。検査実施帯を「昼間、後日結果返却」から「夜間、その場で結果返却」に変更すると、MSM では効用値が上昇した。今後の検査促進には対象の特性に合わせた検査条件が必要となると考えられた。

<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」の閲覧状況等の調査を行った。2022 年のサイト訪問数は約 112 万件であり、前年と比較して 8%増となった。COVID-19 対応による保健所等での HIV 検査の中止・縮小割合をページ掲載の時値多数で確認すると、感染流行の第 7 波の収束および全数把握の見直し後の 10 月には 25%にまで回復しており、HIV 検査事業の再開が進んでいることが示唆された。

【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、HIV の年間検査数は 147,629 件と昨年と比較して 41%増加していた。陽性数は 152 例、判定保留数は 47 例であり、陽性数と判定保留数を併せた 199 例は昨年比 11%増加していた。

確認検査で用いられる Geenius について、全血と乾燥ろ紙血の感度を比較した。乾燥ろ紙血を作成血液の 4 倍量で抽出し、測定時に 4 倍量の乾燥ろ紙血抽出液を用いることで、乾燥ろ紙血は全血と同じ感度を得られ、Geenius の検体として乾燥ろ紙血が使用できる可能性が示された。

4. 考察

ケアカスケード 90-90-90 (95-95-95) の達成には、その入口となる検査を拡充することが必要である。しかし、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ており、郵送検査などの新たな検査も含めた、今後の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・検査法」の 3 つの分担研究による調査研究をすすめながら、「戦略研究」で各分担研究の成果を集約しつつ、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有効な質の高い検査を、90-90-90 (95-95-95) の達成へ向け拡充していことを目指している。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、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へとつながることが期待される。

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、戦略研究では郵送検査を活用した新たな検査会の立ち上げの準備も行われている。また、COVID-19 流行によって影響を受けた検査体制の分析評価をもとに、より効果的で持続可能な HIV 検査戦略の提言へ向けた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研究発表

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。

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、検査拡大を進めると同時に、HIV 感染症の社会啓発にも寄与するものである。

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

6. 結論

本研究班では、我が国における 90-90-90 (95-95-95) の達成のために必要となる検査体制の構築を目指した研究を続けている。「疫学的な現状評価」、「検査と予防の普及啓発」、「HIV 診断・検査法」の各分担研究によって実行された様々な研究は、「戦略研究」によってその成果を横断的に集約しつつ、郵送検査の利用など、今後の我が国における新たな検査体制につながる検査手法の検討と試行も行っている。

COVID-19 流行はこれまでの我が国における検査体制にも大きな影響を与えた。保健所等への影響なども分析評価することで、COVID-19 流行後における検査体制の方向性、より効果的かつ持続可能な新たな体制の構築につながる政策提言についても検討をすすめている。

本研究で構築される検査体制は、90-90-90 (95-95-95) を介して、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。

研究代表者

今村 顕史

- 1) 今村顕史、生島嗣他 郵送 HIV 検査実施のための web サイトの開発と北陸における実証研究 日本エイズ学会 2021 年, 東京
- 2) 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.

研究分担者

西浦 博

- 1) Anzai A, Jung SM, Nishiura H. Go To Travel campaign and the geographic spread of COVID-19 in Japan. BMC Infect Dis. 2022 Oct 31;22(1):808. doi: 10.1186/s12879-022-07799-0.
- 2) Hayashi K, Fujimoto M, Nishiura H. Quantifying the future risk of dengue under climate change in Japan. Front Public Health. 2022 Aug 5;10:959312. doi: 10.3389/fpubh.2022.959312..

土屋 菜歩

- 1) 土屋菜歩、佐野貴子、城所敏英、根岸潤、堅多敦子、川畑拓也、貞升健志、須藤弘二、加藤真吾、大木幸子、生島嗣、今井光信、今村顕史: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、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
- 2) 佐野貴子、近藤真規子、櫻木淳一、中澤よう子. 神奈川県および全国の HIV 検査動向と COVID-19 パンデミックの影響について. 病原微生物検出情報、42、10、217-218、2021

加藤 眞吾

- 1) 高木 律男、田邊 嘉也、須藤 弘二、山田 瑛子、加藤 眞吾. SARS-CoV-2 感染診断のための PCR 検体採取法および診断精度一口腔からの検体採取法の検討一. 日本環境感染学会誌、37(4): 139-142、2022.
- 2) 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.

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：渡辺 恒二（国立国際医療研究センター・エイズ治療・研究開発センター 専門外来医長）

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

1. 研究目的

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）

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。

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、重粒子線治療専門施設へ、実施施設を拡大する。具体的には、九州医療センターおよび大阪医療センターのブロック拠点病院で、HIV および血友病に関する内科的管理を行い、群馬大学以外の重粒子線治療施設（九州国際重粒子線がんセンターおよび大阪重粒子線センターの 2 協力施設を予定）で、肝細胞癌に対する重粒子線治療を行い、安全性と有効性を検証する。

分担3. 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。

（倫理面への配慮）

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

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）は、3 年間の研究体制を構築するため、プロトコル作成、倫理委員会の承認、および臨床研究登録を行い、同年 10 月 26 日より被験者の登録を、開始した。2023 年 6 月現在、64 名を研究登録し、順次検査を開始している。これまでに蓄積されたデータからは、血友病 HIV 感染者での新規 NADM 発症リスクは、5 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。一方、前年度までの業績を元に、2022 年 8 月には、『血友病 HIV/HCV 感染者に対する癌スクリーニングの手引き』を作成し、エイズ治療・研究開発センター・救済

医療室のホームページ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。新たな取り組みとしては、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 ウイルス細胞を droplet digital PCR (ddPCR) で定量的に評価し、潜伏感染ウイルス量と NADM 発症有無の相関を解析する予定である。

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が、群馬大学とは異なり、重粒子線治療単一施設での血友病肝細胞癌発症患者において、周辺の総合病院機能を持つ医療施設や拠点病院との連携が不可欠であることが、明らかになった。更なる協議を加え、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の連携関係を形成し、大阪重粒子線センターにおいては、大阪医療センターとの連携関係を形成し、肝細胞癌に対する重粒子線治療受け入れを行うことで、準備を進めた。今後は、多施設共同研究にプロトコル変更を行い、上記 2 施設でも患者受け入れを開始する予定である。また、新たに 2 例が群馬大学にて重粒子線治療を受けた。いずれも、治療期間中の重篤な有害事象の発生はなく、予定の治療を完遂した。また照射部位の腫瘍制御も得られている。これまで重粒子線治療を実施した 5 症例と合わせて 3 年間の安全性・有効性の追跡を継続している。

分担 3. NADM に対する内視鏡治療に関する研究

現在までに、倫理審査を終了し、データベースの構築を進めている。血友病患者 82 例に対する、preliminary な解析では、上部消化管内視鏡検査においては、癌診断のための生検で 約 1%で出血を認めた。一般集団の出血率は 1~5%であると報告されており、それと比較しても血友病患者は安全に内視鏡が実施できることが示唆された。また、血友病患者の大腸内視鏡検査の偶発症データはこれまで皆無であったが、その内容は治療後出血が 5%以下と判明し、一般集団と比較しても安全性を担保できることが示唆された（世界初）。今後、データベースの規模を、国立国際医療研究センターと東京医大の 2 施設に拡大し、解析を行う予定である。

分担 4. NADM に対する化学療法と分子標的薬に関する研究

2011 年から 2022 年までに国立国際医療研究センターでがんと診断された HIV 患者の臨床情報を収集した。237 例ががんと診断され、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 で差異が無かったが、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 以下の状態であったことから、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、標準抗癌剤治療は、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。

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。また群馬大学で確立された受入れ手順をとりまとめることも出来た。今年度、九州や大阪の重粒子線治療施設で患者受入れが可能となるように準備を進めているが、重粒子線治療施設とエイズ拠点病院の連携体制(地域間連携)、エイズ治療研究・開発センターや群馬大学との連携についても具体的な手順書化を検討している。放射線治療の単科で入院設備を有さないなど、群馬大学と異なる重粒子線治療施設の環境を考慮し、安全で有効な治療が実施出来る体制を目指している。

分担3. 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(消化管穿孔、循環動態変動、感染症)は1例も認めず、すべて内視鏡処置に伴う消化管出血であった。出血症例の内訳は癌治療、前がん病変治療、その診断に伴うものがあったが、静脈瘤(食道静脈瘤や内痔核)処置後出血も見られた。血友病患者ではHCV、HBV、HIV との混合感染による肝硬変を有する者が多くそれに伴う合併症と考えられた。また、下部消化管内視

鏡は上部と比較し出血リスクが高いと判明し(世界初の知見)、内視鏡の際は十分な説明が必要であると判明した。

分担4. NADM に対する化学療法と分子標的薬に関する研究

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

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、渡辺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。また、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標準とされる治療法が、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、研究が進行しており、3年度目には、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。渡辺分担は、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、群馬大学以外の施設での重粒子線治療の実施体制を完了させる予定である。永田分担及び下村分担は、研究成果を国際雑誌への論文報告する予定である。

6. 結論

研究は、予定通り進行しており、3年度目までに、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。

別紙

研究発表

研究代表者

渡辺恒二

該当なし

研究分担者

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. Andou 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.

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

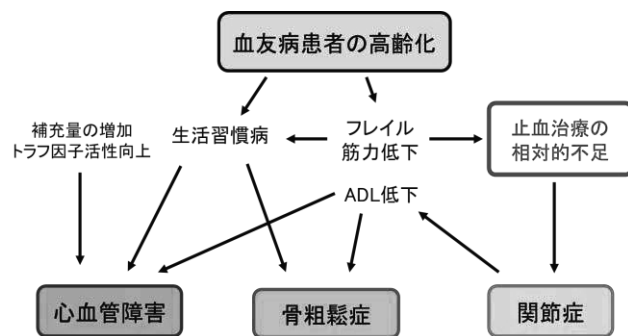
課題管理番号：22 HB1004

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の有病率と関連リスク因子を抽出する。

分担2：血友病患者の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200人（HIV感染50人、非感染150人）とし、調査項目は、血友病関連情報、合併症、HIV/HCV感染、吹田スコアを診療録より収集し、頭部MRI、冠動脈CT、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）アドヒアランスと破綻出血回数、4）国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、トラフ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開始、44例（血友病A 38例、血友病B 6例）より同意を取得した。年齢の中央値は53歳、HIV感染 11例（25%）、高血圧 16例（36.7%）、高脂血症 7例（15.9%）、糖尿病 7例（15.9%）であった。冠動脈カルシウムスコア（CACS）100点以上は6例（13.6%）、このうち3例にカテーテル検査が行われ、うち1例が冠動脈バイパス術を施行された。CACS 100点未満 38例と 100点以上 6例を比較したところ、糖尿病が3/38（7.8%）に対し4/6例（66.7%）と有意に多く（ $P=0.003$ ）、HIV感染症は8/38（21%）に対し3/6（50%）であった（ $p=0.154$ ）（下表）。頭部MRIにおいては、脳室周囲白質病変および深部皮質下白質病変がともにGrade 2以上となったものは5例（11.4%）。白質病変の広がり、年齢、喫煙、高血圧、糖尿病と有意に関連していたが、HIVやHCVとの関連は見られなかった。

	CACS <100	CACS >100	p
症例数（A：B）	38（32：6）	6（6：0）	
年齢（中央値）	50（IQR：42-64）	62（IQR：48-69）	0.343
インヒビター	3（7.8%）	0（0%）	0.637
HIV感染症	8（21.1%）	3（50.0%）	0.154
HCV感染症の既往	35（92.1%）	6（100%）	0.637
HBV感染症の既往	10（26.3%）	2（33.3%）	0.529
喫煙（現在、過去合計）	18（47.4%）	4（66.7%）	0.332
高血圧	12（31.6%）	4（66.7%）	0.116
高脂血症	14（36.8%）	2（33.3%）	0.624
糖尿病	3（7.8%）	4（66.7%）	0.003

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。2022年10月に研究代表施設（東京大学医

科学研究所）倫理委員会の承認・実施許可を取得し、データ収集を開始する。

分担3：分担3：研究参加3施設（広島大学病院、東京大学医科学研究所病院、国立国際医療研究センター）において、①骨塩定量：腰椎側面と大腿骨頸部片側（低下の著しい側を解析対象）、②骨代謝マーカー、を測定する。研究対象者に対するアンケートを作成し各施設に30部ずつ配布した。2022年9月に研究代表者施設（広島大学病院）の倫理委員会の承認・実施許可を取得、同院では、32人が研究に参加した。血友病Aが29人、Bが3人でHIV陽性は8人であった。大腿骨頸部の骨密度低下が強く（Tスコア -0.900 、Zスコア -0.750 ）、関節出血後の安静の影響を受けていない腰椎でも、骨塩低下が見られた（Tスコア -0.900 、Zスコア -0.350 ）。過去に骨折歴があるのは9人（28.1%）、また既に骨粗鬆症と診断されている者が5人（15.6%）、うち治療中が3人であった。

4. 考察

分担1：40-79歳の一般日本人を対象とした冠動脈カルシウムスコア100点以上は23%と報告されているが、パイロット研究では13.6%とやや少なく、確定診断ベースでの海外報告と同様の傾向が認められた。パイロット研究では糖尿病が強く関連していたが、海外研究ではインヒビターやHIV感染の関連が指摘されており、今後多施設研究で関連が検証される。

分担2：平成28年に行われたアンケート調査において、国際標準化身体活動質問票を利用した血友病患者の年代別（40～65歳）の中央値（METs*min/week）は、720～990であり、厚生労働省の推奨する1380に達していない。そしてその活動量は血友病の治療歴やADLとの相関も見られると報告されている。身体機能が低下した血友病患者に、より活動的な生活を促し身体機能を維持・向上させるためには、活動方法に合わせた具体的かつ適切な止血管理方法を検討する必要がある。しかし止血管理方法を検討するための、40歳以上の血友病患者の身体活動状況の詳細や筋肉量を含めた体組成に関する情報は乏しい。

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。しかしながら、本院の数例での解析では、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た。骨塩低下も局所的なものである可能性があるが、今後症例を蓄積することで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を終え、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。頭部MRIのBAADスコアや白質病変分類、およびその関連因子の解析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2、分担3：初年度（令和4年度）は研究計画策定と研究協力施設での倫理委員会承認を目標としていたのに対し、すでに研究責任者施設での倫理委員会承認を取得、年度内には協力施設での承認も得られる見込みであり、おおむね当初予定通り進捗している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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塩低下を来す薬歴の有無なども調査している。また骨代謝ホルモンも測定しており、こういった多面的な検討は他に例を見ない。諸外国を見渡しても同様な検討をした報告はなく、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：東京医科大学パイロット研究に基づき、研究計画の再検討を行い、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4年度中に研究協力施設の倫理委員会承認を取得し、令和5年度より患者リクルートおよび情報収集・検査を開始する。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する。

分担3：次年度には、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）と連携して症例を増やす予定である。令和6年度には、縦断的検討をする（令和4年度、5年度実施対象者の再検）ことで、特に骨代謝ホルモンの年次推移を検討する。令和6年度には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、心血管疾患の潜在的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を調査項目とした疫学研究計画が倫理委員会承認され、研究を開始した。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つて、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. 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.
2. Yamaguchi T, Shinozawa K, Nagatoishi S, Mitsunashi 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.
3. 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* 2023;29:171-178
4. **Kinai E**, Ono M, Oh A, Ota M, Miyaguchi Y, Ueda H. Analysis of nationwide hemophilia care: A cohort study using two Japanese healthcare claims databases. *Health Sci Rep.* 2022 Jan 27;5(1):e498. doi: 10.1002/hsr2.498
5. Miyashita R, Shinozawa K*, Inaba H, Amano K, **Kinai E**. Prolonged α -thrombin-related activation and delayed active protein C-associated degradation confer mild phenotype in a patient with severe hemophilia A with F8 p.H118R. *Int J Hematol.* 2022;116(4):489-499. doi: 10.1007/s12185-022-03381-1.
6. 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.* 2022; 115(2): 173-187. doi: 10.1007/s12185-021-03256-x.

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. Fujii T, **Fujii T**, Miyakoshi Y. Mothers' strategies for supporting daughters who are potential haemophilia carriers. *Haemophilia.* 28(2): e91-e94.
2. Nogami K, Taki M, Matsushita T, Kojima T, Oka T, Ohga S, Kawakami, K. Sakai, M. Suzuki, T. Higasa, S. Horikoshi, Y. Shinozawa, K. Tamura, S. Yada, K. Imaizumi, M. Ohtsuka, Y. Iwasaki, F. Kobayashi, M. Takamatsu, J. Takedani, H. Nakadate, H. Matsuo, Y. Matsumoto, T. **Fujii, T**. Fukutake, K. Shirahata, A. Yoshioka, A. Shima, M. Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2). *Haemophilia.* 2022;28(5):745-59.

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（神戸女子大学文学部 講師）

1. 研究目的

近年、我が国の在留外国人が増加傾向にある。2022 年 12 月末時点で 307 万人に達し¹⁾、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行前の人数を上回った。2022 年 3 月から、COVID-19 の感染予防のために講じられてきた水際対策が緩和されたことから²⁾、留学生や技能実習生を中心としてアジア諸国出身者の更なる増加が予想される。これらの在留外国人の多くは性的に活動的な年齢層であり、母国とは異なる生活環境や保健医療サービスの利用しづらさ等から、HIV を含む性感染症に感染する者が増加する可能性がある。実際、外国籍の新規 HIV 感染者数・AIDS 患者数は、2017 年から 2018 年にかけて減少したが、その後は微増傾向にあり、その 8～9 割が男性である。また、AIDS で HIV 感染が発見される割合が上昇しており、2022 年では 28.0%であった³⁾。

この様な状況を改善するためには、在留外国人にとって HIV 検査や関連する医療サービスが受けやすくする仕組みを構築していくことが重要である。そこで、本研究では、自治体や NPO 等と連携して、在留外国人の HIV 検査や医療へのアクセスを改善するためのモデルを構築し、その評価を行うことを目的とする。

2. 研究方法

2022（令和 4）年度には以下の 3 つの研究を行った。

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

都内および沖縄県の医療機関・保健所・大学などと連携し、都内で 6 回、沖縄県で 4 回の無料匿名検査会を行った。検査会の広報については、研究班の Facebook、ゲイ男性向けの出会い系アプリである 9monster のバナー広告、チラシなどを活用して多言語で行った。

受検希望者には予約時に Web 上でアンケートを多言語で行い、国籍、性自認、在留資格などの背景情報や過去の検査利用歴などの情報収集を行った。

検査は第 4 世代の迅速検査キット（Dynascreen HIV

Combo）を使用し、TP 抗体の迅速検査も同時に行った。検査説明は英語などでの説明が可能な医師が担当し、社会福祉士による PrEP など感染予防の相談も受け付けた。

研究班主催の検査会の他に、神奈川県が実施多外国人を対象とした検査事業の多言語対応と梅毒と B 型肝炎の検査キットの支援を行った。

2. HIV 及び結核のための多言語通訳の育成とその利用に関する検討

(1) 医療通訳養成研修の実施

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。

2022 年 8 月～10 月と 2023 年 1 月～2 月に、NPO 法人多言語社会リソースかながわ（MIC かながわ）と NPO 法人 CHARM に依頼し、感染症（HIV・結核）への派遣を任務とする医療通訳の研修をオンラインで実施した。

研修の前半では、研修に参加した 66 人に対して、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。研修の後半では、医療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。CHARM による研修では英語、中国語、ベトナム語、MIC かながわによる研修では中国語、タイ語、スペイン語によるロールプレイを実施し、通訳の迅速性と正確性の観点から評価を行った。

(2) 医療通訳の活用のある方に関する検討

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。

3. 在留外国人の保健行動や HIV 検査の受検促進に関する検討

沖縄県の在留外国人の保健行動や HIV 検査へのアクセスに関する促進要因を把握することを目的としてオンライン調査を行った。調査項目は、基本属性、生活習慣、主観的健康感、性行動、HIV 検査へのアクセス等である。

調査期間は2023年1月30日から3月13日であった。

(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。

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

10回の検査会に対して、合計113人の検査希望者から予約があった。このうち95人(84.1%)は性自認が男性であった。在留資格について記載のあった97人について分析をしたところ、永住者・定住者、日本国籍、高度専門職といった安定性の高い在留資格の受検希望者が3割近くを占め、留学、技術・人文知識・国際業務といった一定の教育を受けている外国人が取得できる在留資格の受検希望者の割合が比較的高かった。

国籍別の分布で見ると、フィリピン、アメリカ、イギリスなどの英語圏、中国・台湾と言った中国語圏の受検希望者が上位を占めた。全体で予約者の出身国は26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とした者は約4割であった。PrEPへの関心は高かった。

神奈川県主催の検査会では、31人が受検し、出身国は13ヶ国であった。研究班主催の検査会と併せて受検者数は105人で、出身国は26ヶ国であった。

2. HIV 及び結核のための多言語通訳の育成とその利用に関する検討

(1)医療通訳養成研修の実施

オンライン講義の参加者66人中、質問票への回答が得られた62人のうち、女性が85.5%、主な生育地が日本と回答した者が全体の64.4%を占めた。年齢は40歳代から50歳代を中心に幅広く分布していた。過去の医療通訳がない、又は5年未満の者が8割近くを占めた。

研修前後に、結核とHIVの知識に関する質問をし、その正答割合を比較したところ、全ての設問で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。

通訳基礎技術については、基本的な訓練を知っている又は受けたことがある者の割合が低く、参加者の8割が研修を通してその有効性を認識した。ロールプレイ演習を各参加者が2回実施し、1回目と2回目の正確性と迅速性に関する改善度合いを測定したところ、ほぼ全員が改善していた。

(2) 医療通訳の活用のあり方に関する検討

2022年12月にHIV検査の結果の告知等に関する遠隔通訳提供の案内を全国の保健所に送付したところ、遠隔通訳を2件提供でき、高い評価を得た。また、研究班が主催した検査会において14件の遠隔通訳を実施することができた。

3. 在留外国人の保健行動や HIV 検査の受検促進や阻害要因に関する検討

750人(外国人473人、日本人277人)から回答を得られた。平均年齢は外国人31.1歳、日本人34.4歳、男性の割合はそれぞれ68.8%と36.5%であった。居住形態については、友達と同居している者が63.6%と41.9%であり、最も多かった。健康保険に加入している者は76.9%と91.7%であった。外国人の在留資格では、定住者が30.8%と最も多く、次いで技能実習生20.2%であった。

性的指向性について、ゲイ、レズビアン、バイセクシャルと回答したのは246人(32.9%)であった。過去6か月に性行為をしたと回答した者は561人(74.8%)であり、その中で「複数人(3人以上)と同時にセックスをしたことがある」のが266人(47.4%)、「必ずコンドームを使用していた」と回答したのが100人(17.8%)であった。性感染症にかかったことがある者は212人(28.3%)であった。

沖縄でHIV検査を受けたことがある者は外国人168人(35.5%)、日本人105人(37.9%)であった。HIV検査を受けやすくするために重要なこととして、外国人では「厳格なプライバシー保護」99人(20.9%)「週末に受検できること」93人(19.6%)、「検査施設までの交通手段の確保」79人(16.7%)、「夕方に受検できること」66人(13.9%)、「駅から簡単にアクセス」46人(9.7%)であった。

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

東京都と沖縄県で多言語対応のHIV検査会を開催し、26カ国出身の113人の受検予約者があり、そのうちの多数がゲイ・バイセクシャルの男性であった。

出会い系アプリやSNSなどを通じて広報を行ったことが成果につながったと考えられる。一方で、受検者は日本に滞在が長く、在留資格が比較的安定している英語や中国語を話す外国人に多い傾向があり、在留資格が短く不安定な立場にいる技能実習生などの近隣諸国出身者への情報伝達にはなお一層の努力を要する。

また会場によっては予約をしても来所しない受検者が半数前後というところもあり全体に当日キャンセルが多い傾向が見られた。遠隔地からの申込者も少なくないなどアクセスが困難であった可能性もあるが検査に至

らなかった要因についても今後検討が必要である。

2. HIV 及び結核のための多言語通訳の育成とその利用に関する検討

(1) 医療通訳養成研修の実施

新型コロナウイルス感染症の影響を受け、Zoom を利用したオンラインでの研修となった。全国からの参加者が得られるという利点もあったが、認識や行動意思に関する設問では、対面研修に比べて改善効果が低い傾向が今回も再現された。

通訳のスキルを向上させるためには日常的にトレーニングを行うことが重要であるが、トレーニングを実践している者の割合が低かった。リモートによるロールプレイ通訳演習は、Zoom 機能を駆使することによって、対面実施に劣らない効果が得られることがわかった。

(2) 医療通訳の活用のあり方に関する検討

研修効果を測定する究極の指標は、実際の通訳の現場で稼働できるか否かであると考ええる。2022 年度は、研修を受け、一定のレベルに達している医療通訳者を遠隔通訳として保健所等に派遣する事業を試行した。保健所等への案内を出すのが年末になってしまったため、依頼件数は少なかったが、派遣した 2 件では高い評価を得た。また、研究班が主催した検査会でも遠隔通訳により円滑にコミュニケーションを取ることができた。受検者の PrEP への関心が高くなって来ているため、今後の研修においては PrEP に関する内容を含める必要がある。

3. 在留外国人の保健行動や HIV 検査の受検促進や阻害要因に関する検討

回答者の性的指向では、ゲイ、レズビアン、バイセクシャルと回答した者が 35% を占めた。約 4 分の 3 が過去 6 か月間に性行為をしていたが、47.4% が複数人と同時にセックスをしたことがあり、毎回コンドームを使用していたのは 17.8% と、HIV 感染リスクが高い行動をとっている人々の割合が高かった。そのためか、約 40% が沖縄県で HIV 検査を受けたことがあると回答していた。また、外国人、日本人ともに約 40% が今後 HIV 検査を受検することに関心があると回答していた。受検促進要因としては、「プライバシーの遵守」、「週末に受検できること」、「検査施設までの交通手段の確保」があげられた。

PrEP に関する関心も高く、65.5% が服用したいと回答していた。

5. 自己評価

1) 達成度について

研究班主催/支援した検査会の受検者数は 105 人であった。約 4 割が初回受検であった。多言語での Web や SNS

を使った広報、多言語での事前 Web 予約、検査当日に遠隔通訳を提供するという多言語対応モデルによって在留外国人へのアクセスを改善できる感触を得た。一方で、検査会を予約した者のうち実際に受検した者が 6-7 割であったことや、沖縄県での検査会に関する周知などの課題への対応を検討する必要がある。

医療通訳研修については、COVID-19 の影響でオンライン開催となったが、全国各地、海外から参加を得ることができた。2022 年 12 月に遠隔通訳の実施を広報した後、7 件の問い合わせがあり、2 件で実施し保健所の担当者から高い評価を得た。また、研究班主催の検査会にて 14 件の遠隔通訳を実施することができた。

沖縄県在住者を対象として HIV 検査へのアクセスに関する実態調査を行った。回答者の国籍別分布が居住者の国籍別分布と異なる点もあるが、回答者の HIV 検査の利用状況や利用意志、利用しやすい条件等について情報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

世界各国で移民難民が増加しており、HIV を含む性感染症の予防や治療へのアクセスを改善することは多くの国で直面している課題である。国際的な目標である 2025 年までに HIV ケア・カスケイド 95-95-95 の達成には HIV 検査へのアクセスの改善が不可欠である。さらに、SDGs のゴール 3 においてもユニバーサルヘルスカバレッジが謳われており、これらの点からも本研究班の成果は国際的・社会的に意義があると考えられる。

3) 今後の展望について

研究班主催の無料匿名多言語対応 HIV と梅毒の検査会に B 型肝炎を加え、検査会へのアクセス向上に向けた知見を得る。また、自治体が実施している即日検査会に、研究班が多言語による広報と Web 予約、遠隔通訳という要素を付加することで、検査会の多言語対応化を試行してもらい、それぞれの状況に応じた多言語対応検査会の開催を促したい。また、HIV や結核の医療に関する通訳ができる医療通訳者の養成研修を継続して行い、全国各地で対応できる通訳者と言語を増やしていき、保健所や医療機関に派遣する件数を増やしていく。さらに、対面検査へのアクセスが難しい在留外国人に対して、海外の知見を参考にしつつ、対面検査以外の選択肢の提供の可能性について検討したい。

6. 結論

無料匿名多言語対応 HIV 検査会を開催し、在留外国人に HIV や梅毒の検査受検の機会を提供するとともに、多言語

対応検査会のモデルの構築ができた。今後はこのモデルを自治体の検査会に取り入れてもらうように働きかけつつ、改善を図っていききたい。HIV と結核に対応できる医療通訳者を養成し、実際に検査会や検査結果告知の場面に遠隔通訳として派遣した。今後も継続して同様の医療通訳者を養成し、保健所等での HIV 検査の結果告知の際に派遣できる別紙

研究発表

研究代表者

北島 勉

口頭発表

国内

- 1) HIV 検査の多言語対応 シンポジウム 2 現代の社会情勢を踏まえたこれからの HIV 検査 第 36 回日本エイズ学会学術集会 浜松 2022 年 11 月 18 日.

研究分担者

沢田貴志

口頭発表

国内

- 1) 在留外国人に対する医療アクセス支援の課題.シンポジウム「新型コロナウイルス感染症時代における外国籍住民の保健医療課題」日本看護科学会総会.名古屋 2021 年 12 月 5 日
- 2) 在日外国人のエイズ対策と政策提言. パネルディスカッション「HIV 対策の歴史から学ぶ」政策立案過程への市民・当事者参画. Fast Track Cities Workshop Japan 東京 2022.

宮首弘子

原著論文による発表

和文

- 1) リモート医療通訳者検収の模索 外国語学部紀要第 35 号 2023 年 : 41-61.

Tran Thi Hue

口頭発表

国内

- 1) COVID-19 禍における在留外国人の保健行動や HIV 検査受検に関連する要因 第 36 回日本エイズ学会学術集会. 浜松 2022 年 11 月 18 日.

ようにしていく。沖縄県在住者を対象に実施した HIV 検査へのアクセスに関する調査の結果を次回以降の沖縄での検査会の開催の際に活かしていきたい。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

2023（令和5）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 午前

2023（令和5）年9月10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	23fk041003 5j0003	2021	2023	俣野 哲朗	HIV粘膜感染防御ワクチンに関する研究開発	1
2	9:15	AMED	23fk041003 6j0003	2021	2023	立川 愛	HIV根治に向けた新規免疫細胞療法に関する研究	5
3	9:30	AMED	23fk041003 7h0003	2021	2023	大森 司	HIV関連病態である血友病の豊かな未来を目指した画期的治療法・診断法の創出	9
4	9:45	AMED	23fk041003 8h0003	2021	2023	照屋 勝治	ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究	13
5	10:00	AMED	23fk041003 9h0003	2021	2023	佐藤 佳	HIV感染症の根治治療に資する多階層基礎研究基盤の創出	17
6	10:15	AMED	23fk041004 0h0003	2021	2023	山本 拓也	免疫学的リンパ組織解析に基づくHIV感染症治療戦略の構築	21
10:30~10:45 休憩10分								
7	10:45	AMED	23fk041004 1h9903	2021	2023	河合 剛太	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	25
8	11:00	AMED	23fk041004 2j0003	2021	2023	横山 勝	HIV-1エンベロープ蛋白質の進化的脆弱部位の構造・機能の解明と創薬シーズ探索	29
9	11:15	AMED	23fk041004 3h0003	2021	2023	辻 耕平	CD4 mimic分子によるgp120構造変化を起点とする新規抗HIV剤の創製研究	33
10	11:30	AMED	23fk041004 4j0003	2021	2023	久世 望	完治療法に有効な細胞性免疫の解析とその誘導法の開発	37
11	11:45	AMED	23fk041004 5h0003	2021	2023	高橋 尚史	HIV潜伏感染ミクログリアモデルの作製と応用	41
12	12:00	AMED	23fk041004 6h0003	2021	2023	本園 千尋	HIV感染細胞の異常を感知する新たなヒト自然免疫型T細胞の同定	45
12:15~13:00 休憩45分								

2023（令和5）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

2023（令和5）年9月10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
13	13:00	MHLW	21HB1001	2021	2023	松下 修三	エイズ予防指針に基づく対策の推進のための研究	51
14	13:15	MHLW	21HB1002	2021	2023	白阪 琢磨	エイズ予防指針に基づく対策の評価と推進のための研究	55
15	13:30	MHLW	21HB1003	2021	2023	谷口 俊文	HIV・エイズの早期治療実現に向けての研究	59
16	13:45	MHLW	21HB1004	2021	2023	樽井 正義	地域におけるMSMのHIV感染・薬物使用予防策と支援策の研究	63
17	14:00	MHLW	21HB1005	2021	2023	内藤 俊夫	HIV感染症診療の提供体制の評価及び改善のための研究	67
18	14:15	MHLW	21HB1006	2021	2023	猪狩 英俊	拠点病院集中型のHIV診療から、地域分散型のHIV患者の医療・介護体制の構築	71
19	14:30	MHLW	21HB1007	2021	2023	高田 清式	ブロック拠点病院のない自治体における中核拠点病院の機能評価と体制整備のための研究～オール四国の体制の整備～	75
20	14:45	MHLW	21HB1008	2021	2023	喜多 恒和	HIV感染者の妊娠・出産・予後に関するコホート調査を含む疫学研究と情報の普及啓発方法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究	79
15:00～15:15 休憩15分								
21	15:15	MHLW	21HB1009	2021	2023	田沼 順子	オリンピック・パラリンピック・万博等の外国人の流入を伴うイベントの開催に伴う性感染症のまん延を防ぐための介入方法の確立と国際協力に関する研究	83
22	15:30	MHLW	21HB1010	2021	2023	池田 学	HIV陽性者に対する精神・心理的支援のための身体科主治医と精神科専門職の連携体制構築に資する研究	87
23	15:45	MHLW	21HB2002	2021	2023	江口 晋	血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究	91
24	16:00	MHLW	21HB2003	2021	2023	渡邊 大	HIV感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究	95
25	16:15	MHLW	21HB2004	2021	2023	藤谷 順子	非加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染血友病等患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究	99
26	16:30	MHLW	21HB2005	2021	2023	四柳 宏	非加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染血友病等患者に合併する腫瘍への包括的対策に関する研究	103
27	16:45	MHLW	21HB2006	2021	2023	天野 景裕	国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究	107

研究開発課題名：HIV 粘膜感染防御ワクチンに関する研究開発

課題管理番号： 23fk0410035j0003

研究開発代表者：俣野 哲朗（国立感染症研究所 副所長）

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

1. 研究目的

HIV 感染症制圧は国際的重要課題であり、予防ワクチン開発が切望されている。感染拡大抑制には、早期診断・治療促進だけでは不十分で、有効性 50-70%のワクチンでも導入意義が期待されることが試算されている。中和抗体誘導ワクチン開発研究が重要戦略として進められているが、HIV Env の多様性に対応できる広域交差性中和抗体誘導ワクチン開発は難航している。非中和抗体誘導ワクチンの臨床試験も有効性を示すことができていない。そこで我々は、Env を標的とせず比較的保存性の高い Gag 等を標的とする T 細胞誘導ワクチン開発を目指すこととした。HIV の優先的標的となる HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導せずに Gag CA・Vif 特異的 CD8 陽性 T 細胞を誘導する新規 TC11 抗原（CaV11）を設計して CaV11 発現センダイウイルス（SeV）ベクターを構築し、ワクチン評価系として、サル低用量 SIV 経直腸接種モデルで感染防御効果を示唆する結果を得た。本研究は、粘膜感染防御効果を有する予防 HIV ワクチン開発研究として、TC11 抗原発現ワクチンの粘膜感染防御効果の精査・検証を進めるとともに、実用化に向けたプロトコル至適化、誘導免疫持続性強化および感染防御効果向上を目指し、抗原至適化、デリバリー系至適化、抗体誘導ワクチン併用、評価基盤情報収集等を推進することとした。

2. 研究方法

CaV11 抗原を発現する DNA と SeV ベクターを用いたワクチン（DNA/SeV-CaV11）のアカゲサルモデルにおける粘膜感染防御効果の精査・検証を行った。さらに、Gag シングルエピトープ発現ワクチンの粘膜感染防御効果を検証した。

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

また、誘導免疫増強および持続性強化を目指し、デリバリー系として VSV ベクターワクチンを構築し、その免疫

原性を調べた。

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

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

（倫理面への配慮）

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

3. 研究結果

2 週間隔での 8 回の SIVmac239（200TCID₅₀）経直腸チャレンジ実験で、非ワクチン接種サルでは 7 頭中 6 頭で感染が成立したが、DNA/SeV-CaV11 ワクチン接種サルでは 12 頭中 8 頭で感染が防御され、Kaplan-Meier 解析で有意な感染防御効果が示された。さらなる解析からワクチン誘導 Gag 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応の感染防御効果が示された。感染防御できなかったワクチン接種サルにおいても感染急性期の血漿ウイルス量は有意に低値を示し、ワクチン効果が示された。Gag シングルエピトープ発現ワクチン接種サルへの繰返し計 8 回の経直腸 SIV チャレンジ実験で 4 頭中 2 頭は protect された。この結果は、ワクチン誘導 CD8 陽性 T 細胞の粘膜感染防御効果を支持するものである。

抗原至適化に向けては、標的として Vif を除き Gag CA に絞った Ca11 抗原をコードする cDNA を作製した。さらにデリバリー系の至適化に向けて、Ca11 発現 VSV

(VSV-Ca11) ベクターを構築した。サルへの VSV-Ca11 接種により、Gag CA 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応誘導を確認した。

CCR5 指向性 SHIV および SIV 感染サルモデルの研究を展開した。中和抗体反応誘導について、Nef の阻害効果を基盤とした機序解明を進展させた。

臨床試験に向けた基盤情報解析としては、ガーナの HIV-1 感染者の検体を用いて、CD4 値、血漿ウイルス量、ウイルスゲノム塩基配列、ヒト HLA 遺伝子型、糞便マイクロバイオーム等の基盤情報収集を推進した。また、血清学的解析を基盤とした早期診断率推定を進め、診断率が低いことを示した。ベトナムにおける HIV-1 感染者の検体を用いた解析では、Env 特異的形質細胞反応に関するデータを蓄積した。また、HIV-1 抗原特異的 T 細胞反応を解析し、B*15:02 拘束性 T 細胞エピトープの 6 種類同定を含め、HIV-1 subtype AE に特徴的な所見を得た。

4. 考察

本研究により、ワクチン評価の Gold Standard モデルである SIV 経直腸チャレンジ実験にて、CaV11 発現ワクチンの有意な粘膜感染防御効果を検証・確認できた。これまで本モデルで部分的でも有効性を示したワクチンはわずかであり、さらにそれらはいずれも Env 抗原を用いているため、ヒトへの応用時に多様性の高い HIV Env への交差性が疑問視されている。本研究のワクチンは、多様性の高い Env 抗原を用いずに初めて粘膜感染防御効果を示したものであり、本結果は臨床応用への道筋を示すものとして極めて貴重な成果である。本研究で進めた抗原およびデリバリー系の至適化は、実用化に向けたプロトコル至適化として重要である。特に免疫持続性を含めた免疫原性増強に向けたデリバリー系の至適化は重要であるが、VSV ベクターは有望である。Ca11 構築により抗原の至適化はほぼ達成できたと考えており、臨床試験に向けては、SIV 由来でなく、HIV-1 由来の Ca11 抗原発現 VSV を製造し、免疫原性および免疫持続性の検証を進めることになる。

HIV ワクチンの実用化に向けては、流行地域における国際共同臨床試験を想定していることから、ガーナおよびベトナムで収集しているデータは、基盤情報として重要である。ガーナにおける低い早期診断率が示された結果は、あらためてワクチンの必要性を示すものである。CD8 陽性 T 細胞エピトープの同定は、臨床試験の評価系に有用である。

5. 自己評価

1) 達成度について

DNA/SeV-CaV11 ワクチンの本モデルでの Env 非依存性の粘膜感染防御効果を検証・確認できたことは、非常に重要な成果である。Gag シングルエピトープ発現ワクチン実験で、ワクチン誘導 CD8 陽性 T 細胞の粘膜感染防御効果を支持する結果も得られた。プロトコル至適化に向け、Ca11 抗原発現 VSV を構築し、免疫原性を確認した。評価基盤情報収集についても、着実にデータが蓄積された。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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

3) 今後の展望について

本研究の抗原改変および新規デリバリー系活用によって、プロトコル至適化およびワクチン効果持続性強化に結びつくと考えられる。臨床応用に向け、HIV 由来 Ca11 構築のステップは必要となるが、実用化に向けて、Partnership・Funding の進展に基づく臨床試験への発展を想定している。また、TC11 設計は、他のグループ設計の HIVconsV や HTI 抗原への導入も期待されることから連携を模索している。さらに、HIV 増殖につながる HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞誘導を避けることは治療においても重要戦略となりうることから、本 TC11 設計の治療ワクチンへの応用も有望な戦略である。

6. 結論

サルモデルにて、我々が設計した TC11 抗原発現ワクチンの経直腸感染防御効果を証明し報告した。本研究成果は、多様性の高い Env 抗原を用いずに、初めて HIV 粘膜感染防御効果を示した HIV ワクチンとして有望であり、実用化への進展が期待される。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし。

研究開発代表者

侯野哲朗

- 1) Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Kawana-Tachikawa A, Runtuwene LR, Seki S, Abana CZ, Kushitor D, Bonney EY, Ofori SB, Uematsu S, Imoto S, Kimura Y, Kiyono H, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Dysbiotic Fecal Microbiome in HIV-1 Infected Individuals in Ghana. *Front Cell Infect Microbiol*, 11:646467, 2021.
- 2) Otani M, Shiino T, Kondo M, Hachiya A, Nishizawa M, Kikuchi T, Matano T. Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Phylodynamic analysis reveals changing transmission dynamics of HIV-1 CRF01_AE in Japan from heterosexuals to men who have sex with men. *Int J Infect Dis*, 108:397-405, 2021.
- 3) Nomura Y, Matsuoka S, Okazaki M, Kuwata T, Matano T, Ishii H. Neutralizing Antibody Induction Associated with a Germline Immunoglobulin Gene Polymorphism in Neutralization-Resistant SIVsmE543-3 Infection. *Viruses*, 13:1181, 2021.
- 4) Kanno Y, Hau TTT, Kurokawa R, Nomura T, Nishizawa M, Matano T, Yamamoto H. Late-phase dominance of a single epitope-specific CD8⁺ T-cell response in passive neutralizing antibody-infused simian immunodeficiency virus controllers. *AIDS*, 35:2281-2288, 2021.
- 5) Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Ishii H, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Iida S, Katano H, Suzuki T, Park ES, Maeda K, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8⁺ T cells in cynomolgus macaques. *PLoS Pathog*, 17:e1009668, 2021.
- 6) Hau TTT, Kanno Y, Nishizawa M, Nomura T, Matano T, Yamamoto H. Nef-specific CD107a⁺CD4⁺ T-cell responses in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*) showing partial simian immunodeficiency virus control following passive neutralizing antibody infusion. *J Med Primatol*, 51:56-61, 2022.
- 7) Matsuoka S, Adusei-Poku MA, Abana CZ, Duker EO, Bonney EY, Ofori SB, Parbie PK, Okazaki M, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Assessment of the proportion of recent HIV-1 infections in newly-diagnosed cases in Ghana. *Jpn J Infect Dis*, 24:42-47, 2021.
- 8) Ishii H, Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Thu Hau TT, Harada S, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Suzuki T, Park ES, Ken M, Onodera T, Takahashi Y, Kusano K, Shimazaki R, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Neutralizing-antibody-independent SARS-CoV-2 control correlated with intranasal-vaccine-induced CD8⁺ T cell responses. *Cell Rep Med*, 3:100520, 2022.
- 9) Ishii H, Terahara K, Nomura T, Okazaki M, Yamamoto H, Shu T, Sakawaki H, Miura T, Watkins DI, Matano T. Env-independent protection of intrarectal SIV challenge by vaccine induction of Gag/Vif-specific CD8⁺ T cells but not CD4⁺ T cells. *Mol Ther*, 30:2048-2057, 2022.
- 10) Ishii H, Nakamura-Hoshi M, Shu T, Matano T. Sendai virus particles carrying target virus glycoproteins for antibody induction. *Vaccine*, 16:2420-2431, 2022.
- 11) Ntim NAA, Ishii H, Jomori M, Yamamoto H, Matano T, Nomura T. Hierarchy of multiple viral CD8⁺ T-cell epitope mutations in sequential selection in simian immunodeficiency infection. *Biochem Biophys Res Commun*, 607:124-130, 2022.
- 12) Nii-Trebi NI, Matsuoka S, Kawana-Tachikawa A, Bonney EY, Abana CZ, Ofori SB, Mizutani T, Ishizaka A, Shiino T, Ohashi J, Naruse TK, Kimura A, Kiyono H, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Super high-resolution single-molecule sequence-based typing of HLA class I alleles in HIV-1 infected individuals in Ghana. *PLoS One*, 17:e0269390, 2022.
- 13) Hau TTT, Nishizawa M, Harada S, Phan MH, Kanno Y, Nomura T, Matsuoka S, Kawana-Tachikawa A, Hall WW, Matano T, Nguyen LAT, Yamamoto H. Association of envelope-specific B-cell differentiation and viral selective pressure signatures in HIV-1 CRF01_AE infection. *AIDS*, 36:1629-1641, 2022.
- 14) Afum T, Asandem DA, Asare P, Asante-Poku A, Mensah GI, Musah AB, Opere D, Taniguchi K, Guinko NM, Aphour T, Arhin D, Ishikawa K, Matano T, Mizutani T, Asiedu-Bekoe F, Kiyono H, Anang AK, Koram KA, Yeboah-Manu D. Diarrhea-Causing Bacteria and Their Antibiotic Resistance Patterns Among Diarrhea Patients From Ghana. *Front Microbiol*, 13:894319, 2022.
- 15) Parbie PK, Abana CZ-Y, Kushitor D, Asigbee TW, Ntim NAA, Addo-Tetebo G, Ansong MRD, Ofori SB, Mizutani T, Runtuwene LR, Nishizawa M, Ishikawa K, Kiyono H, Ampofo WK, Matano T, Bonney EY, Kikuchi T. High-level resistance to non-nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor based first-line antiretroviral therapy in Ghana: A 2017 study. *Front Microbiol*, 13:973771, 2022.
- 16) Ode H, Saito A, Washizaki A, Seki Y, Yoshida T, Harada S, Ishii H, Shioda T, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari H, Iwatani Y. Development of a novel Macaque-Tropic HIV-1 adapted to cynomolgus macaques. *J Gen Virol*, 103, 2022. doi:10.1099/jgv.0.001790.
- 17) 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, 2022.
- 18) Ishii H, Jounai K, Tsuji R, Ohshio K, Kaneda D, Okazaki M, Harada S, Fujiwara D, Matano T. Plasmacytoid dendritic cells stimulated with *Lactococcus lactis* strain Plasma produce soluble factors to suppress SARS-CoV-2 replication. *Biochem Biophys Res Commun*, 662:26-30, 2023.

- 19) 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:e26086, 2023.
- 20) Abana CZ, Kushitor DK, Asigbee TW, Parbie PK, Ishikawa K, Kiyono H, Mizutani T, Siaw S, Ofori SB, Addo-Tetebo G, Ansong MRD, Williams M, Morton S, Danquah G, Matano T, Ampofo WK, Bonney EY. Community based multi-disease health screening as an opportunity for early detection of HIV cases and linking them to care. *BMC Public Health*, 23:1051, 2023.
- 21) 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*, 27:e0151823, 2023.

研究開発分担者

三浦智行

- 1) Kobayakawa T, Tsuji K, Konno K, Himeno A, Masuda A, Yang T, Takahashi K, Ishida Y, Ohashi N, Kuwata T, Matsumoto K, Yoshimura K, Sakawaki H, Miura T, Harada S, Matsushita S, Tamamura H. Hybrids of Small-Molecule CD4 Mimics with Polyethylene Glycol Units as HIV Entry Inhibitors. *J Med Chem*, 64:1481-1496, 2021.
- 2) 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*, 95:e02455-20, 2021.
- 3) Kato S, Shida H, Okamura T, Zhang X, Miura T, Mukai T, Inoue M, Shu T, Naruse TK, Kimura A, Yasutomi Y, Matsu 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*, 95:e01718-20, 2021.
- 4) Iwamoto Y, Seki Y, Taya K, Tanaka M, Iriguchi S, Miyake Y, Nakayama EE, Miura T, Shioda T, Akari H, Takaori-Kondo A, Kaneko S. Generation of macrophages with altered viral sensitivity from genome-edited rhesus macaque iPSCs to model human disease. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 21:262-273, 2021.
- 5) 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*, 30:2048-2057, 2022.
- 6) Ode H, Saito A, Washizaki A, Seki Y, Yoshida T, Harada S, Ishii H, Shioda T, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari H, Iwatani Y. Development of Novel Macaque-Tropic HIV-1 Adapted to Cynomolgus Macaques. *J Gen Virol*, 103:001790, 2022.
- 7) 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*, 578:171-179, 2023.

保富康宏

- 1) Okamura T, Shimizu Y, Asaka MN, Kanuma T, Tsujimura Y, Yamamoto T, Matsuo K, Yasutomi Y. Long-term protective immunity induced by an adjuvant-containing live-attenuated AIDS virus. *NPJ Vaccines*, 6:124, 2021.
- 2) Urano E, Okamura T, Kamitani W, Kawaoka Y, Yasutomi Y. Comparison of young and elderly COVID-19 cynomolgus macaque models reflecting human COVID-19 pathological conditions. *J Translational and Regulatory Science (TRS)*, 4:20-24, 2022.
- 3) Nagatake T, Kishino S, Urano E, Murakami H, Kitamura N, Konishi K, Ohno H, Tiwari P, Morimoto S, Node E, Adachi J, Abe Y, Isoyama J, Sawane K, Honda T, Inoue A, Uwamizu A, Matsuzaka T, Miyamoto Y, Hirata SI, Saika A, Shibata Y, Hosomi K, Matsunaga A, Shimano H, Arita M, Aoki J, Oka M, Matsutani A, Tomonaga T, Kabashima K, Miyachi M, Yasutomi Y, Ogawa J, Kunisawa J. Intestinal microbe-dependent ω 3 lipid metabolite α KetoA prevents inflammatory diseases in mice and cynomolgus macaques. *Mucosal Immunol*, 15:289-300, 2022.
- 4) Shimozawa N, Iwata T, Yasutomi Y. A controlled ovarian stimulation procedure suitable for cynomolgus macaques. *Exp Anim*, 71:426-432, 2022.
- 5) Urano E, Ueda K, Higuchi M, 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*, 31:e0133922, 2022.

近田貴敬

- 1) Chikata T, Paes W, Kuse N, Partridge T, Gatanaga H, Zhang Y, Kuroki K, Maenaka K, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Impact of Micropolymorphism Outside the Peptide Binding Groove in the Clinically Relevant Allele HLA-C*14 on T Cell Responses in HIV-1 Infection. *J Virol*, 96:e0043222, 2022.
- 2) Nguyen HT, Kuse N, Zhang Y, Murakoshi H, Maeda Y, Tamura Y, Maruyama R, Tran GV, Nguyen TV, Nguyen KV, Oka S, Chikata T, Takiguchi M. Control of HIV-1 Replication by CD8⁺ T Cells Specific for Two Novel Pol Protective Epitopes in HIV-1 Subtype A/E Infection. *J Virol*, 96:e0081122, 2022.

研究開発課題名：HIV 根治に向けた新規免疫細胞療法に関する研究

課題管理番号：23fk0410036j0003

研究開発代表者：立川 愛（国立感染症研究所エイズ研究センター 室長）

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

1. 研究目的

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

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

本研究グループでは、先行事業において、高いサイトカイン産性能・細胞傷害活性・増殖能を有するヒト iPS 細胞由来 HIV 特異的 CTL の作製に成功しており、本研究においても引き続きその作製法の改良を進めた。HIV 感染症

においては、CTL のウイルス複製抑制効果は抗原特異性により大きく異なるため、免疫細胞療法を考える際、ウイルス複製抑制に寄与する抗原特異性を有する CTL を用いる必要がある。また、免疫細胞療法として長期的な有効性を目指すために、感染者体内で長期生存を決定する要因を明らかにすることも重要である。本グループでは、抗原特異性決定分子である T 細胞受容体（TCR）に注目し、ウイルス複製抑制に寄与する HIV 特異的 TCR 遺伝子情報の収集を目的として、AI を用いた TCR レパトア解析のプラットフォームの構築を行ってきた。

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

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

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

2. 研究方法

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

Kick & Kill 戦略の概念実証実験として、サルエイズモデルでの LRA による潜伏感染細胞再活性化/SIV-iPS-T 細胞移植実験を実施した。アカゲザルに SIVmac239 感染させ、cART にて一定期間ウイルス複製抑制後、LRA を投与、ウイルス複製抑制に寄与する Gag241-9 特異的な

SIV-iPS-T を移植した。本研究では、LRA として、アカゲザルでの SIV 再活性化が確認されている非古典的 NF- κ B 経路を活性化する SMAC mimetic の AZD5582 を使用した。SIV-iPS-T 移植後、cART を中断し、pVL、cell-associated SIV-DNA/RNA について評価した。

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

先行研究で構築した独自の TCR クラスタリング解析技術を用いて、HIV 感染者でのウイルス複製抑制に関連する HIV 特異的 CTL の分子レベルでの解析を行なった。

<HIV 複製抑制に関連する TCR 遺伝子情報の収集>

未治療で低ウイルス量を維持する 22 名の HIV 感染者の末梢血単核球を用いて、Gag 特異的 CD8⁺T 細胞を分取した後、5'-RACE 法により TCR β 遺伝子可変領域を網羅的に増幅し、NGS にて TCR 遺伝子情報を入手した。得られた TCR 遺伝子情報について、TCR クラスタリング解析を行なった。

<HIV 感染長期経過における CD8⁺T 細胞の質的解析>

未治療で 15 年間追跡可能な HIV 感染者の 4 時点での PBMC を用いて、分取した CD8⁺T 細胞についてシングルセル解析を行なった。遺伝子発現情報とともに、各細胞の TCR 遺伝子情報も取得した。

上記クラスタリング解析で収集した Gag 特異的 TCR 情報、昨年度入手した Nef 特異的 TCR 情報を活用し、シングルセル解析細胞における HIV 特異的 CD8⁺T 細胞の検出を試みた。

(倫理面への配慮)

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

3. 研究結果

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

SIV 感染アカゲザルへの LRA 単独投与、LRA 投与と同時に SIV-iPS-T 移植において、有害事象は観察されなかった。cART 下で LRA 投与を行なったところ、投与後に CD4⁺T, CD8⁺T 細胞が一過性に活性化されていた。また、PBMC 中の cell-associated SIV-RNA 量も AZD5582 投与後一過性に上昇していたことから、本実験系において

LRA による T 細胞活性化、SIV の再活性化が達成されていることが示された。

cART 中断後、pVL は上昇し、pVL は 10^4 copies/mL 程度を推移していた。PBMC 中の cell-associated DNA 量について、LRA 投与/SIV-iPS-T 移植前後で顕著な減少は確認されなかった。

移植された SIV-iPS-T の生体内での分布を確認するため、移植後 1 週間後に PBMC、リンパ節、腸管検体について SIV-iPS-T の検出を試みたが、いずれにおいても移植した SIV-iPS-T は検出されなかった。

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

<HIV 複製抑制に関連する TCR 遺伝子情報の収集>

22 名の低ウイルス量 HIV 感染者の Gag 特異的 TCR を入手しクラスタリング解析を実施したところ、3,000 を超える TCR clonotype が得られ、1,500 以上の TCR クラスタが確認された。そのうち、3 名以上の HLA を共有する感染者由来 TCR で構成されるクラスターを同定した。最大で 7 名の感染者で共有する TCR クラスタが存在した。

<HIV 感染長期経過における CD8⁺T 細胞の質的解析>

シングルセル解析の結果、CD8⁺T 細胞の Naïve、Memory いずれの分画においても遺伝子発現プロファイルに変化が生じていたが、その変化は Memory 分画でより多くの遺伝子群で生じていた。Memory 分画はその分化過程により Central Memory, Effector Memory, Effector 分画に分けられるが、全分画で共通して発現変化が見られる遺伝子群と、分画特異的に変化する遺伝子群が観察された。

上記項目で実験的に入手した Gag 特異的 TCR 遺伝子情報、昨年度クラスタリング解析により得られた Nef 特異的 TCR 遺伝子情報を用いて、シングルセル解析細胞中の HIV 特異的 CD8⁺T 細胞を探索したところ、Gag, Nef 特異的 TCR を有する複数の細胞が検出された。また、TCR データベースと照合したところ、CMV 特異的 TCR を有する細胞が検出された。HIV, CMV 特異的 CD8⁺T 細胞は、シングルセル解析において異なる細胞集団に属していることが明らかとなった。

4. 考察

アカゲザルでの Kick & Kill 概念実証実験では、LRA 投与/SIV-iPS-T 移植後に cART 中断したところ、速やかな pVL のリバウンドが確認された。PBMC、リンパ節、腸管のいずれにおいても移植した SIV-iPS-T が検出されることがなかったことから、他家である SIV-iPS-T がアロ反応により移植個体から積極的に排除され、感染個体への生着が達成されなかった可能性が考えられる。現在、自家での

SIV-iPS-T 移植実験を実施しており、本研究期間内に終了予定である。

長期経過での CD8⁺T 細胞の質的变化は、特定の生物学経路に関連する遺伝子群、特定の T 細胞機能に関連する遺伝子群で生じていた。このような遺伝子群の発現を制御することで、免疫細胞療法に使用するウイルス特異的 CD8⁺T 細胞の有効性・持続性を向上させることが可能になると考えられる。

5. 自己評価

1) 達成度について

アカゲザルでの Kick & Kill 概念実証実験については、現在自家での SIV-iPS-T 移植実験を実施中であり、本研究期間内に終了予定であり、当初予定していた研究計画を達成できたと考える。構築した TCR クラスタリング技術応用することで、HIV 特異的感染者 CD8⁺T 細胞の一細胞レベルでの発現解析において HIV 特異的 CD8⁺T 細胞の遺伝子発現情報を入手することが可能となり、研究計画以上に研究を進めることができたと考える

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

iPS 細胞技術により作製されたウイルス特異的 T 細胞を用いた霊長類モデルでの移植実験は世界的にも報告がない。また、10 年を超える未治療 HIV 感染者検体について、一細胞レベルでの CD8⁺T 細胞における経時的な遺伝子発現変化を解析した報告はない。本研究で得られたこれらの知見は、HIV における免疫不全、免疫老化等免疫病態を規定する要因解明に貢献する。また、HIV 感染症のみな

らず、iPS-T を用いた他のウイルス感染症やがんに対する免疫細胞療法の開発にも有用な基盤情報を供給することができる。

3) 今後の展望について

本研究のアカゲザルでの SIV-iPS-T 移植実験では、アロ反応性による生着阻害が課題となった。しかしながら、ヒト iPS-T 研究において、研究分担者はアロ反応性を減弱したユニバーサル iPS-T の樹立に成功しており、臨床応用が検討されている。

本研究で構築した TCR クラスタリング解析技術を用いることで、シングルセル解析情報に抗原特異性情報を付加することが可能となった。TCR クラスタリング解析で明らかにした TCR 遺伝情報とシングルセル解析で得られた遺伝子発現情報を活用して、HIV 感染細胞排除を可能とする有効な HIV-iPS-T の作製を目指したい。

6. 結論

アカゲザルでの他家 SIV-iPS-T 移植実験においては cART 中断後のウイルス複製抑制は達成されなかった。

独自に構築した TCR クラスタリング解析技術を用いて、HIV 複製抑制に関連する TCR 遺伝子情報を取得した。HIV 感染長期経過における一細胞レベルでの解析により、CD8⁺T 細胞で生じる経時的遺伝子発現変化について明らかにした。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし

別紙

研究発表

研究開発代表者

立川 愛

1. 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*, 10, e0214323, 2023.
2. 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.
3. Ma K, Chai Y, Guan J, Tan S, Qi J, Kawana-Tachikawa A, Dong T, Iwamoto A, Shi Y, Gao GF. Molecular Basis for the Recognition of HIV Nef138-8 Epitope by a Pair of Human Public T Cell Receptors. *J. Immunol*, 209, 1652-1661, 2022.
4. Nii-Trebi NI, Matsuoka S, Kawana-Tachikawa A, Bonney EY, Abana CZ, Ofori SB, Mizutani T, Ishizaka A, Shiino T, Ohashi J, Naruse TK, Kimura A, Kiyono H, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Super high-resolution single-molecule sequence-based typing of HLA class I alleles in HIV-1 infected individuals in Ghana. *PLoS One*, 17, e0269390, 2022.

5. 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.

研究開発分担者

金子 新

1. Ueda T, Shiina S, Iriguchi S, Terakura S, Kawai Y, Kabai R, Sakamoto S, Watanabe A, Ohara K, Wang B, Xu H, Minagawa A, Hotta A, Woltjen K, Uemura Y, Kodama, Seno H, Nakatsura T, Tamada K, Kaneko S. Optimization of the proliferation and persistency of CAR T cells derived from human induced pluripotent stem cells. *Nature Biomedical Engineering*, 7, 24-37, 2022.
2. Ishikawa A, Waseda M, Ishii T, Kaneko K. M, Kato Y, Kaneko S. Improved anti-solid tumor response by humanized anti-podoplanin chimeric antigen receptor transduced human cytotoxic T cells in an animal model. *Cell to Cells*, 27, 549-558, 2022.
3. Wang B, Iriguchi S, Waseda M, Ueda N, Ueda T, Xu H, Minagawa A, Ishikawa A, Yano H, Ishi T, Ito R, Goto M, Takahashi R, Uemura Y, Hotta A, Kaneko S. Generation of hypoimmunogenic T cells from genetically engineered allogeneic human induced pluripotent stem cells. *Nature Biomedical Engineering*. 2021, 5, 429-440.
4. Kawai Y, Kawana-Tachikawa A, Kitayama S, Ueda T, Miki S, Watanabe A, Kaneko S. Generation of highly proliferative rejuvenated cytotoxic T cell clones through pluripotency reprogramming for adoptive immunotherapy. *Molecular Therapy*, 2021, 29, 3027-3041.
5. Ito T, Kawai Y, Yasui Y, Iriguchi S, Minagawa A, Ishii T, Miyoshi H, Taketo M. M, Kawada K, Obama K, Sakai Y, Kaneko S. The therapeutic potential of multiclonal tumoricidal T cells derived from tumor infiltrating lymphocyte derived iPS cells. *Communications Biology*, 2021, 4, 694.

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*, 578, 171-179, 2023.
2. Ode H, Saito A, Washizaki A, Seki Y, Yoshida T, Harada S, Ishii H, Shioda T, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari H, Iwatani Y. Development of Novel Macaque-Tropic HIV-1 Adapted to Cynomolgus Macaques. *J. Gen. Virol*, 103, 001790, 2022.
3. 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*, 95, e01718-20, 2021.
4. Iwamoto Y, Seki Y, Taya K, Tanaka M, Iriguchi S, Miyake Y, Nakayama EE, Miura T, Shioda T, Akari H, Takaori-Kondo A, Kaneko S. Generation of macrophages with altered viral sensitivity from genome-edited rhesus macaque iPSCs to model human disease. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, 21, 262-273, 2021.

石井 洋

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

鹿島 幸恵

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

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

課題番号：23fk0410037h0003

研究代表者：大森 司（自治医科大学 医学部 教授）

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

1. 研究目的

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

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

2. 研究方法

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

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

（倫理面への配慮）

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

3. 研究結果

- 1) 大森班：高機能型 FVIII 変異体の分泌向上に寄与する 2 アミノ酸部位を同定した。野生型と分子量の違いを生じる翻訳後修飾部位を明らかにした。新たなコドン最適化配列で、さらに凝固因子発現を増強できた。野生型と免疫原性は変わらなかった。立体構造解析（*in silico*）により FVIII 活性化機序を推察した。肝臓洞内皮細胞へ遺伝子を発現させ、血友病 A マウスで長期に遺伝子発現が可能になった。
- 2) 野上班：FVIII K1813A 変異に D519V, E665V 変異を加えると、*in vitro*での凝固活性がさらに上昇した。その機序は、活性化後の A2 ドメインの乖離阻害に起因した。インヒビター主要エпитープの A2/C2 ドメインをブタ配列に置換した hybrid-FVIII が、インヒビター作用を回避した。新規血友病患者を前向きコホート J-HIS から移行している新たなアウトカム評価 J-HOS 研究は 255 症例（目標 316 症例）からの同意を得た。アンケートで若年層の 63%には障害や長い間の病気であるという認識が少なかった。
- 3) 濡木班：ゲノム編集治療に有望な改変型超小型 Cas (AsCas12f) は、既存の SpCas9 の 1/3 以下の大き

さで同等のゲノム切断活性を持ち、容易に AAV ベクターに搭載できた。構造的に変異体は DNA との安定性が増すことが示唆された。一つの AAV ベクターにドナー配列や転写活性化配列と同時に挿入可能であり、実際に血友病 B マウスの表現型が改善した。

- 4) 篠澤班：女性家族 149 例の遺伝子解析で 95 例を保因者と判定した。凝固因子活性は正常でも保因者を否定できず、孤発例患者の母親の 78.3%を保因者と判定した。X 染色体不活性化試験を用いて、血友病 A(保因者 17 例、非保因者 12 例)と血友病 B(保因者 6 例、非保因者 5 例)について、X 染色体不活性化値と凝固因子活性、出血症状の関連性を評価した。
- 5) 松本班：三重大学附属病院に関節症包括外来を設置し、X 線と超音波エコーにて関節症をスクリーニングした。重症度に関わらず 20 歳以上の成人では、疼痛などの自覚症状がなくても、肘・膝・足のいずれかに X 線上で関節症変化が認められた。特に足関節には 93%の患者で関節症が存在した。
- 6) 柿沼班：柿沼班：研究班と患者・家族とをつなげる観点で、現状の薬害 HIV、血友病患者さんの抱える課題について抽出作業、情報発信を行った。WEB ページでは患者・家族からの質問に回答する Q and A を順次更新し、ホームページへの流入の検索キーワードを分析した。上位キーワードについてのインタビュー記事を掲載し、順調にアウトリーチの拡大を達成している（現在 42,929 件/年、ユーザー数 24,431 名）。質問は、生活、治療、遺伝に関する相談が多い。R4 年度の市民公開講座では、3,860 名の視聴があった。

4. 考察

これまで継続してきた高活性 FVIII の *in silico* 構造解析や網羅的変異挿入によって、さらに重要なアミノ酸を絞り込み、免疫原性の評価を終えた。新たなコドン最適化により更に高発現できる配列が同定され、実臨床に使用しやすい配列に近づいた。実際に血友病マウスの遺伝子治療やゲノム編集においても、これまでより遥かに効率の良い治療効果が得られた。また、hybrid FVIII 配列もインヒビターを回避することが見出せた。また、超小型 Cas は 1 つのベクターに、Cas とドナー配列を同時に搭載でき、一つの AAV ベクターでノックイン治療が可能になる。これらの高機能 FVIII の開発や小型 Cas の開発は、遺伝子治療やゲノム編集開発に一石を投じるものである。世界に誇れる前向きデータベースとなった J-HIS 研究は多くの知見をもたらし、更に多面的な患者評価を加えた J-HOS 研究として、その臨床的意義をさらに大きいものとしている。保因者診断における遺伝子診断法の手順化とその原因となる X 染色体不活性化の同定法、ならびに自覚症状との関節症発症との乖離を見出したことも含め、我々の成果は、我が国の血友病診療に大きな進歩となっている。コロナ禍のため研究班と患者・家族とのコミュニケーション構築が危惧される中、我々は、双方向性 WEB サイトや市民公開講座の配信を推進した。これにより、支援の行き届かない潜在層への情報発信が可能となり、より多くの患者・家族からの疑問点やニーズを拾い上げることが可能になった。

5. 自己評価

- 1) 達成度について

血友病 A 遺伝子治療は、マウスでの POC 取得は、ほぼ終了した。生化学的解析や構造解析用のタンパク質精製が終了し、現在解析中である。立体構造解析からの考察も機能変換の機序の推察に寄与した。野上班で開発された改変 FVIII は Blood Advances、大森・濡木班による改変超小型 Cas を用いた血友病ゲノム編集は Cell に受理された。臨床研究では、J-HOS 研究への施設や患者登録も予定通り順調に進行している。X 染色体不活性化の簡易法を樹立したことで、遺伝子検査以外で保因者の予測ができるよう保因者と非保因者検体の比較を開始した。また、軽症・中等症の関節出血発症の予測には自覚症状だけでは不十分なことが明らかとなった。WEB サイトや市民公開講座は、年々多くの患者に情報発信ができています。以上より、研究は順調に進行しており、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

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

3) 今後の展望について

高機能型 FVIII はカニクイザルを用いた疾患 POC を獲得する。また、新たなモダリティである LNP での送達を行う。これまで構築した改変型凝固因子の構造解析をさらに進める。すでに、高機能型 FVIII は弁理士との相談の元、特許獲得に必要な追加実験をほぼ終了した。知財化にあわせて、企業導出を目指す。国の研究開発でも遺伝子治療に関する国際競争力の強化が謳われる中、本事業における研究開発は国内バイオ産業の活性化が期待される。J-HIS に続く新たな血友病アウトカム評価研究 J-HOS は更に患者登録をすすめ調査票の配布・記載を行い、中間解析をまとめる。X 染色体不活性化測定法をさらに改良し、凝固因子活性値、出血症状との関連性の解析から、保因者の予測精度が上がるのが期待される。また中等症・軽症血友病患者の関節症に関しては更に観察関節数を増やし、効果的な関節症発症や進行防止のための最適なフォローアップ法を提唱する。これらのデータベース構築、保因者予測や関節症発症の予測ツールは国内ガイドラインに反映させることで、血友病診療の改善をもたらす。本研究班の活動をさらに周知するために、Twitter による情報発信を開始した。本研究事業により、次世代研究者や医師を育成することで、薬害 HIV 患者を含めた血友病患者・家族

に対する持続的な環境改善にも繋がることが期待される。

6. 結論

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

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

出願番号：未定 出願日：未定

発明の名称：高活性型ヒト第 VIII 因子

出願人名：大森 司、柏倉裕志

出願番号：特願 2023-131672 出願日：令和 5 年 8 月 10 日

発明の名称：肝臓における遺伝子発現を増強する核酸エレメント及びその用途

出願人名：大森 司、鴨下信彦、早川盛禎

別紙

研究発表

研究開発代表者

大森 司

- 1) Hino, T., Omura, SN., Nakagawa, R., Togashi, T., Takeda, SN., Hiramoto, T., Tasaka, S., Hiramoto, 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* (in principle accept). *Corresponding author
- 2) Hiramoto, T., Kashiwakura, Y., Hayakawa, M., Baatartsogt, N., Kamoshita, N., Abe, T., Inaba, H., Nishimasu, 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. *Commun Med (Lond)*. 3: 56, 2023.
- 3) Baatartsogt, N., Kashiwakura, Y., Hiramoto, T., Hayakawa, M., Kamoshita, N., Ohmori, T. Successful liver transduction by re-administration of different adeno-associated virus vector serotypes in mice. *J Gene Med*. 25: e3505, 2023.
- 4) Kashiwakura, Y., Ohmori, T. Genome editing of murine hepatocytes by AAV vector-mediated expression of Cas9 *in vivo*. *Methods Mol Biol*. 2637: 195-211, 2023.
- 5) Kashiwakura, Y., Baatartsogt, N., Yamazaki, S., Nagao, A., Amano, K., Suzuki, N., Matsushita, T., Sawada, A., Higasa, S., Yamasaki, N., Fujii, T., Ogura, T., Takedani, H., Taki, M., Matsumoto, T., Yamanouchi, J., Sakai, M., Nishikawa, M., Yatomi, Y., Yada, K., Nogami, K., Watano, T., Hiramoto, T., Hayakawa, M., Kamoshita, N., Kume, A., Mizukami, H., Ishikawa, S., Sakata, Y., Ohmori, T. The seroprevalence of neutralizing antibodies against the adeno-associated virus capsids in Japanese hemophiliacs. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 27: 404-414, 2022.
- 6) Reiss, UM., Mahlangu, J., Ohmori, T., Ozalo, MC., Srivastava, A., Zhang, L. Hemophilia gene therapy - Update on New country initiatives. *Haemophilia*. 28: 61-67, 2022.

研究開発分担者

野上 恵嗣

- 1) Nakajima, Y., Takeyama, M., Oda, A., Shimonishi, N., Nogami, K. Factor VIII mutated with Lys1813Ala within the factor IXa-binding region enhances intrinsic coagulation potential. *Blood Advances*. 7: 1436-1445, 2023.
- 2) Nogami, K., Shima, M. Current and future therapies for haemophilia-Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol*. 200: 23-34, 2023.
- 3) Nogami, K., Taki, M., Matsushita, T., Kojima, T., Oka, T., Ohga, S., Kawakami, K., Sakai, M., Suzuki, T., Higasa, S., Horikoshi, Y., Shinozawa, K., Tamura, S., Yada, K., Imaizumi, M., Ohtsuka, Y., Iwasaki, F., Kobayashi, M., Takamatsu, J., Takedani, H., Nakadate, H., Matsuo, Y., Matsumoto, T., Fujii, T., Fukutake, K., Shirahata, A., Yoshioka, A., Shima, M. Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2). *Haemophilia*. 28: 745-759, 2022.
- 4) Yoshimura, T., Furukawa, S., Oda, A., Matsumoto, T., Sasai, K., Shima, M., Nogami, K. Longitudinal profiling of anti-factor VIII antibodies in Japanese patients with congenital hemophilia A during factor VIII replacement and immune-tolerance induction therapy. *Int J Hematol*. 116: 423-433, 2022.
- 5) Ogiwara, K., Taki, M., Suzuki, T., Takedani, H., Matsushita, T., Amano, K., Matsumoto, M., Nishio, K., Shima, M., Kasahara, M., Nogami, K. Assessment of global coagulation function under treatment with emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ Open*. 12: e056922, 2022.

- 6) Nakajima, Y., Takami, E., Nakano, H., Nogami, K. In vitro evaluation of global coagulation potentials in the co-presence of plasma-derived factors Viia/X products (Byclot®) and emicizumab in patients with haemophilia A and inhibitors and acquired haemophilia A: A pilot study. *Haemophilia*. 28: e149-152, 2022.

濡木 理

- 1) Omura, SN., Nakagawa, R., Südfeld, C., Villegas, Warren, R., Wu, WY., Hirano, H., Laffeber, C., Kusakizako, T., Kise, Y., Lebbink, JHG., 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.* (in press).
- 2) Nakagawa, R., Hirano, H., Omura, SN., Nety, S., Kannan, S., Altae-Tran, H., Yao, X., Sakaguchi, Y., Ohira, T., Wu, WY., Nakayama, H., Shuto, Y., Tanaka, T., Sano, FK., 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) Nakagawa, R., Kannan, S., Altae-Tran, H., Takeda, SN., 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, 2022.
- 4) Kurihara, N., Nakagawa, R., Hirano, H., Okazaki, S., Tomita, A., Kobayashi, K., Kusakizako, T., Nishizawa, T., Yamashita, K., Scott, DA., Nishimasu, H., Nureki, O. Structure of the type V-C CRISPR-Cas effector enzyme. *Mol Cell*. 82(10): 1865-1877, 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.

野坂 (篠澤) 圭子

- 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 Hamost* (in press).
- 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) Miyashita, R., Shinozawa, K., Inaba, H., Amano, K., Kinai, E. Prolonged α -thrombin-related activation and delayed active protein C-associated degradation confer mild phenotype in a patient with severe hemophilia A with F8 p.H118R. *Int J Hematol*. 116(4): 489-499, 2022.
- 4) Miyashita, R., Shinozawa, K., Takami, E., Ohkuma, K., Amano, K. Effects of low and high factor X concentrations on thrombin generation in vitro. *Thrombosis Update*. 8 (suppl.3): 100111, 2022.
- 5) Chikasawa, Y., Hagiwara, T., Bingo, M., Amano, K., Kikuchi, S., Mitsuhashi, A., Shinozawa, K., Fukutake, K., Kinai, E. Combination therapy with von Willebrand factor concentrate plus recombinant factor VIII during cesarean section in a patient with type 3 von Willebrand disease and a low inhibitor titer: a case report. *Int J Hematol*. 116(4): 622-629, 2022.

松本 剛史

- 1) Wada, H., Shiraki, K., Matsumoto, T., Shimpo, H., Shimaoka, M. Clot Waveform Analysis for Hemostatic Abnormalities. *Ann Lab Med*. 43(6): 531-538, 2023.
- 2) Wada, H., Shiraki, K., Matsumoto, T., Suzuki, K., Yamashita, Y., Tawara, I., Shimpo, H., Shimaoka, M. A Clot Waveform Analysis of Thrombin Time Using a Small Amount of Thrombin Is Useful for Evaluating the Clotting Activity of Plasma Independent of the Presence of Emicizumab. *J Clin Med*. 11(20): 6142. 2022.
- 3) Hiramatsu, D., Ogihara, Y., Matsumoto, T., Sato, K., Takasaki, A., Kurita, T., Okamoto, R., Wada, H., Dohi, K. Endovascular Treatment for Lower-extremity Arterial Thrombosis in a Patient with Congenital Afibrinogenemia and a History of Bleeding Complications. *Intern Med*. 61(3): 361-364. 2022.
- 4) Wada, H., Ichikawa, Y., Ezaki, M., Matsumoto, T., Yamashita, Y., Shiraki, K., Shimaoka, M., Shimpo, H. The Reevaluation of Thrombin Time Using a Clot Waveform Analysis. *J Clin Med*. 10(21): 4840. 2021.

柿沼 章子

- 1) 関由起子、柿沼章子、久地井寿哉、岩野友里. 社会的孤立状態にある薬害 HIV 感染被害患者への訪問看護師による健康訪問相談活動. *日本エイズ学会誌*. 24(4): 366, 2022.
- 2) 柿沼章子、岩野友里、久地井寿哉、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 10 報) ~医療福祉環境と連携、支援方針の提言. *日本エイズ学会誌*. 24(4): 367, 2022.
- 3) 岩野友里、柿沼章子、久地井寿哉、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 11 報) ~薬害 HIV 感染被害者に対する相談支援関係の構築~信頼感の醸成および「支援慣れ」の効果について 1 事例報告. *日本エイズ学会誌*. 24(4): 367, 2022.
- 4) 久地井寿哉、柿沼章子、岩野友里、武田飛呂城. 薬害 HIV 感染被害患者における長期療養への支援提言 (第 12 報) 一体力・睡眠・食事の自己評価と被害病態性フレイルとの関連一. *日本エイズ学会誌*. 24(4): 368, 2022.

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

課題管理番号：23fk0410038h0003

研究開発代表者：照屋勝治（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 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 医師）、

古西満（奈良県立医科大学健康管理センター センター長）、永井英明（国立病院機構東京病院呼吸器科 外来診療部長）

1. 研究目的

日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

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

日和見疾患の診断および治療法

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

・非AIDS悪性腫瘍（NADM）の詳細な臨床像を明らかにする目的で単施設において臨床データを抽出した臨床的検討を行い、予後因子を含めた具体的問題点を抽出するHHV-8関連疾患についても、アンケートによる全国実態調査を実施し、経時的变化を踏まえた実態把握を行う（以上はR4年度より継続）。

・IRISのマネジメントは多くの施設でステロイドが使用されているが、ガイドラインや標準治療が存在せず、特にPML-IRISの臨床的予後が不良である。過去の治療成績を集積し、臨床可能な形でまとめる事で臨床現場において活用可能な情報を提供する。

・HIV感染者の活動性結核とLTBIの鑑別に有用なバイオマーカーの同定を目指す。これまでに上がったバイオマーカーの、結核病変における発現パターンを明らかにする。

IRIS（免疫再構築症候群）の適切なマネジメント

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

早期診断のための医療機関における検査促進

・いきなりエイズ発症を未然に防ぐべく、未だ診断されていないHIV感染者の早期発見とHIV感染拡大抑制の方策を検討する。

2. 研究方法

日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

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

アンケート調査は、個人情報が含まれない形で、収集、解析を行う。

日和見疾患の診断および治療法

・エイズ剖検例の感染症、腫瘍の調査は2019年までに日本病理学会剖検輯報に記載されている1000例のエイズ剖検例について行った。KSHV感染リンパ腫細胞と非感染細胞の共培養を行い、KSHVの細胞間感染に係る分子の動態をRNAseqにより解析した。

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

・IRISの発生頻度とその内訳、対処法について診療録より情報を収集する。特にステロイド過量による有害事象に焦点を当て、過量なステロイドが予後を悪化させている事実は存在しないかについて検討を行う。

・肺結核組織および健常肺組織を用いて、バイオマーカー、IL-1RA、IL-10、IP-10の特異抗体で免疫染色をおこなった。（倫理面への配慮）本研究は東京病院臨床研究倫理審査委員会により承認されている。

IRIS（免疫再構築症候群）の適切なマネジメント

・「免疫再構築症候群 診療のポイント Ver. 6」を作成し、拠点病院に配布する。IRISマウスモデルに対する改善効果を認めたマクロライド系抗菌薬のT細胞への影響をin vitroで検討する。（倫理面への配慮）基礎的検討は動物

実験計画承認を受けた後に実施する。

早期診断のための医療機関における検査促進

・九州医療センターでの診断症例の感染判明契機を解析し、HIV 検査を考慮すべき病態についての指標を単年度ごとに継続して抽出し比較した。また STI 診療施設へのアンケート調査の結果を踏まえ、現行の STI 関連施設での HIV 感染症に関する認識を調査した。

3. 研究結果

日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

・全国の HIV 診療拠点 378 病院に日和見感染症調査票を送付し、回答率 51.8%であった。総症例数は 262 例、総エピソード数は 353 回であり、2012 年から減少傾向が続いている。6 ヶ月以上治療していた群での発症疾患は累積でサイトメガロウイルス感染症 19.4%、ニューモシスチス肺炎 12.7%、カンジダ症 10.9%、非ホジキンリンパ腫 10.4%、非結核性抗酸菌症 8.9%、活動性結核 7.7%、カポジ肉腫 5.8%の順で多く見られた。2021 年単年もニューモシスチス肺炎 (PCP) が最多 (45.9%) で、次にカンジダ症が 16.4%、サイトメガロウイルス感染症が 11.9%と続いた。以下はやや変動があり、非ホジキンリンパ腫 (5.7%)、活動性結核 (4.5%)、カポジ肉腫 (3.4%)、HIV 脳症 (0.8%)、進行性多巣性白質脳症 (0.8%) となっている。全体の死亡率は 2021 年は 4.5%であった。疾患ごとの累積死亡率では悪性腫瘍と中枢神経疾患で死亡率が高い傾向は変わっていない。全体では日和見合併症診断後、同時～14 日以内に ART を導入した群で死亡する例が有意に多かった。またニューモシスチス肺炎およびサイトメガロウイルス感染症でも同様の傾向であった。

HIV 患者のエイズ非指標悪性腫瘍アンケートを HIV 診療拠点病院を対象 (378 施設) に送付した。回答率は 37.8%であった。2021 年に診断された悪性腫瘍は 60 例であった。これまでの累積で疾患の頻度を見ると、肺癌、大腸癌、胃癌、肝臓癌、その他の血液腫瘍、肛門部腫瘍、頭頸部腫瘍、その他の泌尿器腫瘍、白血病の順となり、肺癌が最多であった。腫瘍発症年齢は 60 歳台が最多であった。腫瘍発生時期では約 3/4 は HIV 診断後 1 年以上経過後に見られていた。治療後の完全寛解/部分寛解率は 62%であった。

日和見疾患の診断および治療法

・1987-2019 年の剖検例 1000 例について、2010 年以降は悪性腫瘍の増加が著明であり、リンパ腫、カポジ肉腫、肺癌、肝臓癌の発症率が上昇していた。剖検患者の高齢化の影響とみられ、悪性腫瘍の発症が予後に関連する重要な疾患であることが示唆された。KSHV 感染細胞の細胞間接触により HIF1 α をはじめとする低酸素経路のシグナル伝

達系が誘導されることが明らかになった。この経路は細胞増殖や腫瘍形成にも重要な伝達系であることが知られており、現在、本経路の阻害剤等の効果を in vitro で検索中である。

・悪性腫瘍の治療として化学療法が行われた症例はエイズ関連腫瘍が 69 例、非 AIDS 関連腫瘍が 56 例存在した。後者における治療中の日和見疾患発症は CMV 感染症 1 例 (1.8%) のみでありいずれも抗 CMV 治療で対応可能であったことから HIV 症例でも安全に標準的化学療法が行えていた。エイズ関連腫瘍では日和見感染合併・CD4 リンパ球・CD8 リンパ球・ART 未導入が独立した予後不良因子となっていたが、非 AIDS 関連腫瘍ではそのいずれも予後との相関は認められなかった。

・2008-2022 年の 15 年間のカポジ肉腫症例のデータが収集できた。19%の症例で気管支・肺病変を合併しており、その 11.1%の生命予後が不良である事が示唆された。ドキシシリン治療不応例も全体で 12%存在していた。

・NCGM 単施設における IRIS の症例と臨床経過の情報を抽出している。症例数の多い PCP、臨床的予後の悪い PML に重点を置いて解析を進める予定である。

・結核による空洞壁の周囲の細胞は、IL-1RA、IL-10 が染色された。IP-10 は、乾酪壊死巣の中心部に染色された。また、ランゲルハンス巨細胞は、IL-1RA、IL-10、IP-10 陽性に染色された。健常肺においては、上皮が淡く、また気管支腺が IL-1RA、IL-10、IP-10 の抗体で染色された。

IRIS (免疫再構築症候群) の適切なマネジメント

・「免疫再構築症候群 診療のポイント Ver. 6」を改訂中で、拠点病院への送付・ホームページ掲載を準備している。クラリスロマイシンによって、炎症抑制に働く制御性 T 細胞の分化が促進し、抗炎症性サイトカイン IL-10 の発現が上昇した。

早期診断のための医療機関における検査促進

・受検の契機として自発的検査は約 4 割程度であった。また STI 関連施設での HIV 検査推奨は 40%程度であった。勧めていない理由としては、保険査定の問題や検査同意取得の困難さが挙げられた

4. 考察

日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

・HIV にみられる日和見合併症の全国拠点病院調査を継続し、その頻度分布や経時変化を解析した。HIV 患者数の新規の発生頻度は世界的には減少傾向に転じている。わが国では 2013 年以降減少傾向である。本研究のひとつの結果としては、ART の早期導入が必ずしも予後を改善させるとは限らない可能性があることを明らかにした。ART の導入

によって HIV 感染者の予後が長期的に改善し、HIV 感染者の悪性腫瘍の発生が問題となっている。日本においても HIV 感染者での非エイズ悪性腫瘍は経年的に増加している。HIV 感染による影響は長期的な推移を見ていく必要があると考えられる。発生腫瘍の分布は日本人の一般的な腫瘍頻度と異なっており、肺癌、肝臓癌、白血病、頭頸部癌、咽喉頭部腫瘍、肛門部癌、精巣・睾丸腫瘍が特徴的であった。肝臓癌は合併感染する C 型肝炎や B 型肝炎の影響が、肛門部癌などはヒトパピローマウイルスとの関連が示唆されている。特に日本では白血病の罹患率が高いことが特徴であった。主要 8 疾患の年次別発生数で肺癌の急増が目立つ。明確なデータはないが、HIV 感染者では喫煙などの肺癌の発生要因が高い可能性があり、今後 HIV 感染者の禁煙の促進は重要な課題になる。また大腸癌は増加傾向であり、今後の動向が重要である。一方で血液製剤による感染者の C 型肝炎ウイルス共感染による肝臓癌は、2009 年までは最頻疾患であったが、その後減少した。今後の HIV 診療では、抗ウイルス療法のコントロールや代謝系合併症などの注意に加えて、悪性腫瘍の早期発見のための定期的なスクリーニングの実施が重要な項目になってくる。

日和見疾患の診断および治療法

- ・エイズ剖検例の解析結果は、この 10 年で CMV などの感染症の減少と、腫瘍性疾患（リンパ腫、カポジ肉腫、肺癌）の増加が見られ、患者高齢化の影響が見られる。KSHV 感染細胞の細胞間接触では低酸素誘導経路が感染に重要である点が示され、HIF1α の阻害薬などが新たな感染予防、治療薬の候補となることが期待される。

- ・非 AIDS 関連悪性腫瘍は HIV 症例であっても標準的化学療法が可能であり、治療中の日和見疾患の発症率も低かった。HIV に感染した各種指標も生命予後との相関は見られなかったことから、非 HIV 症例と同様の標準治療が安全に行える事が判明した。

- ・カポジ肉腫の気管支・肺病変合併例の生命予後が不良であり、治療薬であるドキシル不応例が全体の 1 割程度存在している点が課題として浮彫になった。

- ・これまでに、結核診断に用いられる QFT 残血漿の解析から、IL-1RA、2、5、10、IP-10、MCP-1 などが活動性結核と LTBI の鑑別に有用である可能性を見出してきた。本研究から、IL-1RA、IL-10、IP-10 は結核に特異的な病変や、細胞において発現が確認され、結核の病態形成に役割を演じる可能性が示唆された。

IRIS（免疫再構築症候群）の適切なマネジメント

- ・「免疫再構築症候群 診療のポイント Ver.6」は診療に役立つ。マクロライド系抗菌薬が、IRIS モデルにおける過剰な炎症反応を制御できる機序の一つとして、CD4 陽性 T

細胞が回復する過程で制御性 T 細胞の誘導が起ることが示唆された。

早期診断のための医療機関における検査促進

- ・今回のアンケートでは STI 診療に従事する医師の半数以上は HIV 検査の保険適応が周知されておらず、また STI 罹患者の HIV 検査も保険の査定に合うこともあるとの結果であった。医療者及び保険審査委員への保険適応の周知徹底が必要と考えられた。

5. 自己評価

1) 達成度について

日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

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

日和見疾患の診断および治療法

- ・剖検例調査、感染の分子メカニズムの解析など当初目的としていた研究成果が得られた。

- ・HIV 症例における非 AIDS 関連悪性腫瘍に対して、安全に非 HIV 症例と同様の化学療法を実施できることを示せた事は意義が大きいと考える。

- ・IRIS 症例の情報収集は順調に進んでいる。治療法と臨床的予後のデータをセットで提示する事で臨床的に有用な情報を提供できると考えられる。

- ・QFT-plus に関する本研究は、これまで見出してきた 6 種のバイオマーカーの中でも 3 種につき解析が進み、残された期間で残り 3 種についても解析の見通しがたっているため、研究計画は概ね順調に達成している。

IRIS（免疫再構築症候群）の適切なマネジメント

- 「免疫再構築症候群 診療のポイント Ver.6」を作成、配布する準備ができている。IRIS マウスモデルにおけるマクロライド系抗菌薬の効果の機序として制御性 T 細胞の誘導が関与することを示せたことから計画を順調に遂行できている。

早期診断のための医療機関における検査促進

- ・福岡県における STI を診療する医師の HIV 検査に関する現状が表面化した。今後医師への周知徹底および一般市民への啓発手段を見直すきっかけとなった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

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

日和見疾患の診断および治療法

・KSHV 感染細胞の細胞間接触の分子メカニズムについてはほとんど知られていない結果であり、生物学的に極めて重要な分子経路が同定されたことはインパクトが高い。

・非 AIDS 悪性腫瘍は HIV 感染症を背景とした免疫不全助長の懸念から化学療法が十分に行われていない可能性がある。今回の結果は非 HIV と同様の化学療法を積極的に行うべきである事を示唆しており、患者の予後改善に寄与する可能性がある。

・IRIS の臨床的対応法は特に PML においては臨床的問題となっており、症例数の NCGM 単施設での経験例の解析は臨床現場への有用性は高いと考える。

・QFT-plus に関する本研究成果はこれまでの in vitro の研究結果を、実際の臨床検体から裏付けるデータである。今後、英文誌へ投稿する予定であり、結核診療への応用にもつながる知見となる

IRIS（免疫再構築症候群）の適切なマネジメント

・診療現場に IRIS の情報を提供できている。マクロライド系抗菌薬による IRIS 病態制御への発展が期待できる。

早期診断のための医療機関における検査促進

・福岡県の STI 診療医師にアンケートを行うことで、保険診療可能であること、STI と HIV 感染の関連性の認識を確認できたことは非常に意義のあることであった。またそこから抽出された疑問点も一人でも多く早期発見するためには意義のあることである。

3) 今後の展望について

日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

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

日和見疾患の診断および治療法

・引き続き、病理検体において、日和見感染症、悪性腫瘍の調査を行う。また、KSHV 感染について、低酸素誘導経路を標的とした新たな予防薬、治療薬の開発を検討する。

・非 AIDS 悪性腫瘍については結果の論文化を行い、現在投稿中である (Cancer 誌)。

・IRIS 症例の解析結果は臨床で活用可能となるよう HP および冊子体として発行し、全国の臨床医に配布する。

・本研究成果は残り 3 種の免疫染色が完了次第、速やかに英文誌へ投稿する予定としている。

IRIS（免疫再構築症候群）の適切なマネジメント

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

早期診断のための医療機関における検査促進

・STI 診療医師のくみ上げられた疑問点に答え、できる限り実現していく。また郵送検査にも力を入れていく。

6. 結論

日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

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

日和見疾患の診断および治療法

・エイズ剖検例において、日和見感染症、悪性腫瘍の頻度を明らかにした。また、KSHV 感染細胞の細胞間接触の分子メカニズムを解析し、治療薬開発につながる成果を得た。

・HIV 症例の非 AIDS 悪性腫瘍に対する化学療法は非 HIV 感染者と同様の標準治療が安全に実施可能である。

・カボジ肉腫の予後不良例が特に気管支・肺病変合併例に存在し、ドキシルに対する不応例が 1 割も存在していた。タキソテールの承認の必要性について検討が必要である。

・IRIS 症例の適切なマネジメント法につき、現在、データを集積中である。

・これまでに活動性結核と LTBI の鑑別に有用であることを示したバイオマーカーのうち、IL-1RA、IL-10、IP-10 は結核病変に発現しており、結核の病態形成に役割を演じる可能性が示唆された。

IRIS（免疫再構築症候群）の適切なマネジメント

・「免疫再構築症候群 診療のポイント Ver. 6」を作成、配布の準備が整った。マクロライド系抗菌薬による IRIS マウスモデルの病態制御に有効性とその分子機序の一端が明らかとなった。

早期診断のための医療機関における検査促進

・HIV 検査の保険適応の認知度の低さが判明した。しかし、アンケートを行ったことで、HIV 感染症を再認識して頂けた良い機会となった。

令和5年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

研究開発課題名：HIV 感染症の根治治療に資する多階層基礎研究基盤の創出

課題管理番号：21fk0410039h0003

研究開発代表者：佐藤 佳（東京大学医科学研究所 教授）

研究開発分担者：竹内 理（京都大学医学研究科 教授）、宮川 敬（国立感染症研究所 室長）、白川 康太郎（京都大学医学研究科 講師）

1. 研究目的

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

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

2. 研究方法

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(倫理面への配慮)

＜人を対象とする医学系研究に関する倫理指針＞

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

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

＜ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針＞

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

＜動物実験等の実施に関する基本指針＞

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

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

3. 研究結果

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

である。

代表者・佐藤は、GFP 発現 HIV-1 感染ヒト化マウスに cART を持続投与することにより、潜伏感染状態を再現するための条件検討を進めている。

分担者・竹内は、引き続き RNA 結合タンパク質に着目し、HIV-1 の複製を抑制するタンパク質である MEX ファミリータンパク質に着目し、その中でも特に、MEX3B が顕著なウイルス複製を阻害する宿主タンパク質であることを見出した。機能解析を進めた結果、MEX3B の RNA 結合部位が HIV-1 の複製抑制効果に必須であることが明らかとなり、結合に寄与するアミノ酸部位を同定した。また、MEX3B は HIV-1 のウイルス RNA に直接結合することで、それを細胞内に蓄積させる機能があることを明らかにした。現在、MEX3B が結合するウイルス RNA の配列の同定、結合後に HIV-1 の複製を抑制する機序の解析を進めている。

分担者・宮川は、ウイルス-宿主タンパク質相互作用解析法の新規開発および HIV 複製環における候補因子の機能解析を行っている。今年度は特に、AirID 法を用いた Tat の脱ユビキチン化酵素の探索を進め、USP45 という宿主因子が Tat の脱ユビキチン化酵素であることを新規に突き止めた。USP45 をノックダウンすると、HIV-1 増殖が亢進することから、USP45 は HIV-1 の複製を負に制御する因子であることが示唆された。また、点変異スクリーニングによって、USP45 は、Tat の K19 の脱ユビキチン化を触媒する酵素であることを突き止めた。Tat K19A ウイルスを作出し、その増殖を評価したところ、野生型の増殖よりも低下していた。以上より、USP45 は Tat の K19 ユビキチン化をはずす酵素であり、これによって、Tat の不安定化と分解を促進する因子であることを明らかにしている。現在、USP45 が長期潜伏感染の維持に関与する可能性を示唆するデータを得ており、その検証を進めている。

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

5. 自己評価

1) 達成度について

すでに一定の成果がでつつあり、また、HIV-1 の複製や

潜伏化、再活性化に関与する可能性がある因子が複数同定されつつある。さらに、代表者・佐藤と分担者・白川のグループは共同で、HIV 感染者の CD4T 細胞のトランスクリプトームデータの収集を進めている。このデータベースが構築されれば、同定した潜伏感染に関与する宿主タンパク質のエイズ病態との関連の探索や、また逆に、エイズ病態と関連して変動する因子の機能解析を進めることが可能となる。このデータベースは公共化する予定であり、これにより、本班のみならず、エイズ研究事業を含めたさまざまな班の研究推進に資するデータベースとなることが期待できる。

8 月 29 日には、京都において、オンサイトでの研究班会議を開催した。それぞれのプロジェクトの相互理解、および、班内共同研究も活発に進行している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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

3) 今後の展望について

8 月 29 日に京都で開催した研究班会議により、班内連携が加速化した。今後はより連携を深め、HIV-1 の複製や潜伏化、再活性化に関わる原理の解明を通し、エイズ根治に資する研究を進める。

6. 結論

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

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

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

別紙

研究発表

研究開発代表者

佐藤 佳

- 1) Kei Sato*. The true nature of viruses elucidated by Systems Virology. Front. Virol. in press. doi: 10.3389/fviro.2021.808865

研究開発分担者

竹内 理

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

宮川 敬

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

白川 康太郎

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

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

課題管理番号：23fk0410040h0003

研究開発代表者：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）

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

1. 研究目的

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

cART 下で潜伏感染細胞が局在していると考えられているのはリンパ組織であり、このような組織におけるウイルス感染細胞-宿主免疫細胞間の相互関係を理解することが、cART 下におけるウイルス潜伏感染細胞の排除に繋がるような新たな知見が得られる可能性が高いと考えられる。近年、ヒト及びサル由来リンパ組織解析を通じて、胚中心に存在する CD8 T 細胞のうち、特に CXCR5+CCR7-濾胞 CD8 T 細胞(fCD8 T 細胞)の慢性期における蓄積増加が、ウイルス制御に重要である可能性が示されている。しかしながら、未だにこの fCD8 T 細胞の量的、質的な違いが、潜伏感染細胞制御、あるいは cART 中断後の血中ウイルス量変化に影響しているか否かの直接的証明はなされていない。

そこで本研究では、SIV 慢性感染カニクイザルの cART 前後における組織レベルでのウイルス感染細胞-宿主免疫細胞間の相互解析を行い、潜伏感染細胞排除につながる組織中抗原特異的 fCD8 T 細胞反応の全容を明らかにすることを目的とする。さらには、これら fCD8 T 細胞反応を血液中でモニタリングできる特定の細胞集団(peripheral fCD8 T 細胞(pfCD8 T 細胞))を見出し、pfCD8 T 細胞機能解析に基づく臨床応用可能な血中免疫サロゲートマーカーの同定することを目指す。

2. 研究方法

本年度はまずリンパ組織中の濾胞 CD4 T 細胞(Tfh)細胞と fCD8 T 細胞の組織学的情報を得るために、リンパ組織

切片の蛍光免疫組織染色による解析を行った。具体的には、ホルマリン固定後にパラフィン包埋した感染前及び各感染過程におけるカニクイザル個体のリンパ組織から、薄切切片を作製し、定法による脱パラフィン・親水化処理、及び強力な光源の露光による自家蛍光消失処理を行った後、免疫蛍光染色を行った。標的分子の組み合わせとしては、濾胞の同定及び Tfh 検出用パネル (CD3/PD-1/Ki-67+核染色)、fCD8 細胞の細胞障害活性評価用パネル (CD8/Ki-67/CD107A+核染色)、を使用した。

次に SIV Gag 抗原特異的 fCD8 T 細胞の質的評価をするために、目的細胞をソーティングし、scRNA-seq 用ライブラリを作製した後に、NovaSeq によりシーケンシングを行った。得られたシーケンスリードは Cell Ranger 解析ソフトを用いて、カニクイザルゲノム(macfas6, ver.107)に対してマッピングを行い、各細胞の各検出遺伝子についてのカウント行列を得た。その後、Seurat(R/bioconductor パッケージ)を用いて、定法によるデータ統合、ミトコンドリア遺伝子発現等によるノイズ除去及び標準化の後、クラスター解析、DEG 解析、パスウェイ解析を行った。

さらに、血中 pfCD8 T 細胞を同定するための細胞表面マーカーの探索のために、フローサイトメトリーによるタンパク質レベルでの表現系解析を行った。CXCR5 を基本マーカーとして、そこに過去の報告により fCD8 T 細胞で発現していることが知られている分子を一つずつ加えた二次元ゲートを作成し、各々の memory CD8 T 細胞における頻度を算出して、fCD8 T 細胞との順相関が見られる組み合わせについて検討を行った。

(倫理面への配慮)

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

を行うことを説明し、国立国際医療研究センター倫理委員会承認された同意文書に署名していただいている。

3. 研究結果

本年度は、SIV 感染前後の経時的に採材したリンパ組織から得られた薄切片を免疫蛍光染色することにより、リンパ組織における Tfh 細胞及び fCD8 T 細胞の濾胞内分布に関する組織学的検証を行った。その結果、Ki-67 陽性細胞の集積した構造として検出される濾胞が慢性感染期に肥大し cART 下で縮小すること、慢性感染期において濾胞内に高頻度で CD8 T 細胞が存在し、かつその一部は CD107a と共局在することが明らかとなった。

次に SIV 感染経過に伴う SIV Gag 特異的 fCD8 T 細胞の質的評価を行うために scRNA-seq 解析を行った。未治療でウイルスをコントロールできる Natural Controller(NC)の慢性感染期、Progressor の慢性感染期について、それぞれ特徴的な発現遺伝子を抽出したところ、2 群間で明確な遺伝子発現パターンの違いが見出された。さらにクラスタリング解析により、NC 群でのみ特徴的に見られるクラスターが検出された。Reactome パスウェイ解析を行ったところ、NC 群でのみ見出されるクラスターには、細胞殺傷能や細胞傷害活性に関連したパスウェイが特徴的に見出された。さらに Progressor の cART 期の遺伝子発現様式をこれら 2 群と比較検討したところ、NC 群と Progressor の慢性感染期の中間的な遺伝子発現様式を示した。

他方、血中 pfCD8 T 細胞の同定を目指した解析では、CXCR5+ memory CD8 T 細胞に CXCR3/PD-1/ICOS を追加してゲーティングを行った結果、CXCR5+CXCR3+、CXCR5+PD-1+または CXCR5+ICOS+で規定される末梢血中 memory CD8 T 細胞サブセットの頻度が、cART 下における fCD8 T 細胞の頻度と相関することが明らかとなった。現在、この 3 分子のより高精度な組み合わせについて検討を進めている。

最後にサル実験と並行して行なっているヒト臨床検体における T 細胞反応解析については、昨年度に引き続き、Protective Epitope (PE) に対する応答を検討した。昨年度までに、cART 治療を 2 年間以上している患者で、治療中 pVL の検出が認められない 111 名に対して、ELISPOT アッセイにより抗原特異的 T 細胞の解析をおこなった所、17 種類の protective epitope (PE) 特異的 T 細胞が 65 名の感染者で治療前後のいずれかで確認ができた。今年度は、このうち感染慢性期に治療を開始した人に関して、PE の定義を厳格にして選定した 14 種類の PE に対する T 細胞を解析した。その結果、PE 特異的 T 細胞を 54 名で

確認ができ、その内 38 名で cART 治療後にも PE 特異的 T 細胞が確認できた。

4. 考察

我々のグループを含めた先行研究では、cART 下においてリンパ組織中の Tfh 細胞が主要な潜伏感染細胞集団であることが明らかになっている。本研究では、SIV 慢性感染カニクイザルの NC 群、並びに Progressor cART 群において、SIV Gag 抗原特異的 fCD8 T 細胞の頻度と Tfh 中の SIV gag RNA 量に逆相関の関係性が見出されている。ただ、NC 群では治療せずとも血中ウイルス量が検出限界以下であるのに対して、Progressor 群では cART が必須であり、cART 中断によるリバウンドが生じることから、この 2 群間では質的に異なる SIV Gag 抗原特異的 fCD8 T 細胞が誘導されている可能性が考えられた。本年度の scRNA-seq 解析により、実際に NC 群における SIV Gag 抗原特異的 fCD8 T 細胞は、Progressor cART 群における同細胞と比較して細胞障害活性が高いことが示された。つまり cART のみでは SIV Gag 抗原特異的 CD8 T 細胞の機能を NC 群と同等レベルまで完全に回復するのは困難であることが示唆された。一方、cART 下においてこれら細胞の細胞傷害活性を上げることができれば、機能的治癒実現の道が見出せる可能性が考えられた。

他方、臨床検体を用いた解析では、cART 治療中に PE 特異的 T 細胞を検出できる頻度は、non-PE 特異的 T 細胞の頻度より高い傾向が見られた。このことから、PE 特異的 T 細胞は、長期治療後でも維持されやすいと考えられた。治療後に PE 特異的 T 細胞が検出できる頻度とその数の増大は、AIDS 発症時に cART 治療を開始した患者でも確認できたことから、cART 治療下でもこれら細胞は維持され、潜伏感染細胞制御に関わっている可能性が示唆される。現在、これら細胞集団の中に pfCD8T 細胞が含まれるか解析を進めている。

5. 自己評価

1) 達成度について

これまでプロジェクトは計画通りに進行している。

本年度までに SIV 慢性感染サルの cART 治療に伴う経時的な SIV Gag 抗原特異的 fCD8 T 細胞の量的、質的側面から検証した一連の解析を終え、病態に関わる fCD8T 細胞の特徴を抽出することに成功した。また Tfh 細胞をはじめとするリンパ組織中の潜伏感染細胞の解析など、ウイルス学的解析データも蓄積された。これら両者の結果を合わせることで、潜伏感染細胞排除機構における SIV Gag 抗原特異的 fCD8 T 細胞の量的、質的特徴づけをすること

ができたと考えている。並行して fCD8 T 細胞の血中バイオマーカー探索についても既にバイオマーカー候補となり分子を選定することができた。

以上、当初の計画通りにプロジェクトは良好に進行していると考えている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

世界的に見ても、これまで組織レベルでの解析で中心となってきたのは、潜伏感染細胞の同定を目的とするウイルス感染細胞側の解析であったと考えられる。一方、宿主免疫細胞側の組織レベルでの解析に関しては、例えば抗原特異的 fCD8 T 細胞の量的、質的な違いが、潜伏感染細胞制御、あるいは cART 中断後の血中ウイルス量変化に影響しているか否かの直接的証明は未だなされていなかった。本研究班では、独自に確立した SIV 慢性感染 cART モデルを用いて、リンパ組織中の fCD8 T 細胞を軸とする免疫応答とそれに伴う潜伏感染細胞排除機構を経時的に検証していくことを目的として研究を進めて、様々な新しい知見を得ることが出来た。このような研究を行えるグループは世界的にみても稀有であることは明らかであり、本研究班で得られる研究成果の意義は非常に高いものであると考

えている。

3) 今後の展望について

現在までのところ、サルモデルを用いてリンパ組織におけるウイルス感染細胞-fCD8 T 細胞を中心とした宿主免疫細胞間の相互関係を明らかにすることができたと考えている。この成果をもとにヒトでの HIV 感染症治療戦略を構築することができれば、全く新しいエイズ根治療法の創出へと繋がる基盤的研究となることが期待される。

6. 結論

本研究により、SIV 慢性感染サル NC 群、Progressor cART 群において、SIV Gag 特異的 fCD8 T 細胞は質的に異なるものの、いずれもウイルス潜伏感染細胞制御に寄与していることが示唆された。今後 cART 下で更なる fCD8 T 細胞機能改善を実現することができれば、機能的治療を目指した新規治療法の確立につながることを期待される。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

知的所有権の出願・取得は現在のところ予定していない。

研究発表

研究開発代表者

山本拓也

原著論文による発表

欧文

- 1) 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 Dec 14;28:99-115. doi: 10.1016/j.omtm.2022.12.008. (*corresponding author)
- 2) Higashiguchi M, Murakami H, Akita H, Kobayashi S, Takahama S, Iwagami Y, Yamada D, Tomimaru Y, Noda T, Gotoh K, Doki Y, Yamamoto T*, Eguchi H. The impact of cellular senescence and senescence-associated secretory phenotype in cancer-associated fibroblasts on the malignancy of pancreatic cancer. Oncol Rep. 2023 May;49(5):98. doi: 10.3892/or.2023.8535. (*corresponding author)

口頭発表

海外

- 1) Ayaka Washizaki, Shokichi Takahama, Tomotaka Okamura, Takuto Nogimori, Yuji Masuta, Yasuhiro Yasutomi, Yorifumi Satou, Takuya Yamamoto. Analysis of follicular CD8 T cells to control SIV replication under cART, 23rd Kumamoto AIDS Seminar. 2022/10/31-2022/11/2. Kumamoto
- 2) Takuya Yamamoto. Characterization of follicular CD8 T cells in SIV-infected cynomolgus monkeys under cART. 第2回日仏 HIV/AIDS & 感染症基礎研究シンポジウム. 2022/11/4-11/5. Tokyo

国内

- 1) Ayaka Washizaki, Shokichi Takahama, Tomotaka Okamura, Takuto Nogimori, Yuji Masuta, Yasuhiro Yasutomi,

Yorifumi Satou, Takuya Yamamoto. Analysis of follicular CD8 T cells to control SIV replication under cART, 23rd Kumamoto AIDS Seminar. 2022/10/31-2022/11/2. Kumamoto

研究開発分担者

滝口 雅文

- 1) Zhang Y., Chikata T., Kuse N., Murakoshi H., Gatanaga H., Oka S., and Takiguchi M*. (*corresponding author)
Immunological control of HIV-1 disease progression by rare protective HLA allele. J. Virol 96 e01248-22, 2022, doi:org/10.1128/jvi.01248-22(*corresponding author)

口頭発表

海外

- 1) Zhang, Y., Chikata, T., Kuse, N., Murakoshi, H., Gatanaga, H., Oka, S., Takiguchi M. Immunological Control of HIV-1 Disease Progression by Rare Protective HLA Allele. Oxford-Kumamoto Universities Joint Annual Symposium 2023, Keble College, University of Oxford, March 15-16, 2023.

佐藤 賢文

原著論文による発表

欧文

- 1) Alam RS#, Ogi Y#, Hossain MB, Tanaka E, Kawaguchi T\$, Satou Y\$*. A SARS-CoV-2 Delta variant containing mutation in the probe binding region used for qRT-PCR test in Japan exhibited atypical PCR amplification and might induce false negative result. Journal of Infection and Chemotherapy 28(5):669-677, 2022. doi: 10.1016/j.jiac.2022.01.019 (#, \$ equal contribution, *corresponding author)

口頭発表

海外

- 1) Satou Y. Establishment of a new fluorescent system to analyze transcriptional dynamics from HIV provirus. Kumamoto-Oxford Joint Seminar in Oxford 2023/3/15
- 2) Omnia Reda, Yorifumi Satou. A new in-vitro model to monitor HIV-1 proviral transcription by timer-fluorescence protein. 24th International AIDS conference 2022/7/29
- 3) Wajihah Sakhor, Kenji Sugata, Benjy Tan Jek Yang, Kazuoki Monde, Chihiro Motozono, Ryusho Kariya, Omnia Reda, Akhinur Rahman, Misaki Matsuo, Hitomi Nakamura, Seiji Okada, Takamasa Ueno, Yasuko Sagara, Hiroaki Takeuchi, Masahiro Ono, Kenji Maeda, Yorifumi Satou. Novel recombinant HIV model system reveals potential factor regulating the fate of HIV activation and latency by parallel transcriptomic and epigenomic analysis. 23rd Kumamoto AIDS Seminar 2022 2022/11/1

国内

- 1) 佐藤賢文. HIV リザーバーの本態に迫る 第36回日本エイズ学会学術集会・総会. 2022/11/18
- 2) Wajihah Sakhor, Kenji Sugata, Benjy Tan Jek Yang, Kazuoki Monde, Chihiro Motozono, Ryusho Kariya, Omnia Reda, Akhinur Rahman, Misaki Matsuo, Hitomi Nakamura, Seiji Okada, Takamasa Ueno, Yasuko Sagara, Hiroaki Takeuchi, Masahiro Ono, Kenji Maeda, Yorifumi Satou. Novel recombinant HIV model system reveals potential factor regulating the fate of HIV activation and latency by parallel transcriptomic and epigenomic analysis. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会. 2022/11/18

研究開発課題名：HIV 多機能分子が制御する新規感染機構の根幹構造の解明

課題管理番号：23fk0410041h9903

研究開発代表者：河合 剛太（千葉工業大学先進工学部 教授）

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

1. 研究目的

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

2. 研究方法

[柱 1] HIV Pol 前駆体の分子・構造生物学研究

(i) 小谷は前年度に構築した RT-IN 単量体モデルと既知の RT および IN 相互作用部位情報を基に分子モデリング技術を用いて、RT-IN ホモ・ヘテロ二量体モデルを構築する。また、AlphaFold2 (AF2) の多量体予測プログラムを用いて配列情報から RT-IN 多量体構造が予測可能かを検証する。(ii) 鈴木は、HIV-1 感染細胞において RyDEN を介在して Gag-Pol フレームシフトとウイルス複製を制御する因子を質量分析とウイルス学的手法により同定を試み、フレームシフト制御因子が認識する RNA モチーフを決定し、フレームシフト阻害複合体の構造基盤情報を得る。また、フレームシフトを阻害する化合物の探索を進め、それらの抗 HIV 活性を見るとともに、既存の抗 HIV 薬との併用効果を *in vitro* で調べる。

[柱 2] HIV 5'UTR の分子・構造生物学研究

(i) 河合は、5'末端にキャップ構造の骨格をもつ 3 種類の 5'UTR RNA を調製し、NMR 法による立体構造解析および Tm 値の測定などを行い、5'末端の G 残基の数と 5'UTR の構造・機能との関係を明らかにする。また、ゲノム RNA

の 5'UTR 領域に対応する RNA 断片およびそれに相補的な DNA 断片と逆転写酵素（RT）との複合体を調製し、その状態での RNA の立体構造を NMR 法によって明らかにする。(ii) 芳田は、HIV 転写開始点領域の変異体を作成し、レンチウイルスベクター発現系を用いたリバースジェネティク解析を遂行し、細胞内で発現されるウイルス RNA の転写開始点の違いによるウイルス RNA の機能的分業を調べる実験系を確立する。また、CRISPR/Cas9 ライブラリーによる RNA 機能分業に関与する宿主因子の探索スクリーニング系を確立し、ウイルス RNA の機能的分業化に関与する新規宿主因子の同定を試みる。

（倫理面への配慮）

該当なし。

3. 研究結果

[柱 1] HIV Pol 前駆体の分子・構造生物学研究の成果：分担研究者の小谷は AF2 と分子モデリング技術を併用して RT-IN 二量体モデルを予測した。その結果、RT 相互作用面 (p66-p51) を軸に RT-IN 二量体を構築した場合、様々な条件下において各ドメイン間で衝突を認めた。一方、IN 相互作用面 (CCD-CCD) を軸に RT-IN 二量体を構築した場合、各ドメイン間の大きな衝突は認められなかった。分担研究者の鈴木は、HIV-1 Gag-Pol 発現の際に起こるリボソームフレームシフト (Programmed -1 ribosomal frameshift ; -1PRF) の効率を定量的に検出できる細胞系を樹立した。つぎに、AlphaFold2 によって構築された立体構造モデルをもとに RyDEN の構造維持に重要だと推測される 12 アミノ酸を決定し、それぞれの残基をアラニンに置換した変異体のトランスフェクションにより、Zinc ribbon を形成するシステインが -1PRF 阻害に必要であることがわかった。さらに、RyDEN の C 末端に存在するグルタミン酸リッチ領域の重要性も示された。また、その細胞株を用いて、フレームシフトに影響を及ぼす低分子化合物のスクリーニング解析をおこない、Hsp90 阻害剤なら

びに STAT3 阻害剤がそれぞれ・1PRF 効率を低下または促進することを見出した。

[柱 2] HIV 5'UTR の分子・構造生物学研究の成果：
5'UTR 分子構造生物学研究では、研究開発代表者の河合は研究員の増田と共同で、HIV-1 転写開始点の違いが逆転写反応に与える影響についての解析を進めた。TAR と PolyA 領域に対応する 31~33 残基の RNA 断片とその PolyA 領域に相補的な DNA が複合体を形成することを確認したのち、M-MuLV 由来の市販の逆転写酵素による逆転写反応を行ったところ、G1 型では反応が効率よく進むことを確認した。G3 型では効率が低いことが示唆されており、現在確認を進めている。さらに、RNA の特定の構造に結合することによって機能している市販薬である Risdiplam が G3 型での逆転写反応を阻害することを見出した。分担研究者の芳田は、HIV-1 の転写開始点領域として高度に保存されている GGG 配列の「ウイルス感染における役割の解明」を目指し、ゲノム RNA の競合実験を行った。HIV ゲノムとレンチウイルスベクターのゲノムを共発現させた細胞においてウイルス産生を行い、ウイルス感染時にどちらにコードされたマーカータンパク質を細胞が発現するかを評価した。両ゲノムの GGG 配列に置換変異を挿入した変異体も用いて実験を行った結果、どちらのゲノムにおいても転写開始点 3 番目の G から転写された RNA が、1・2 番目の G から転写された RNA よりも優先的に「プロウイルスの鋳型」となっていたことが判明した。さらに 3'LTR 側の R 領域の GGG 配列を TTT に置換した場合も、シーケンス解析したすべてのクローンにおいて感染後のプロウイルス配列が TTG に変化していた。本事実、転写開始点の 3 番目の G から転写された RNA を鋳型とする逆転写によりプロウイルスが合成されている可能性を強く示唆しており、ゲノム RNA 競合実験の結果を支持するものであった。

4. 考察

[柱 1] HIV Pol 前駆体の分子・構造生物学研究

HIV の RT-IN が示す RDDP 活性は、活性化 T 細胞内環境の dNTP 濃度 (1~10 μ M) でその優位性が顕著となることから生理学的意義を有するものと考えられる。RT-IN 二量体のインシリコ構造解析結果から、IN が RT-IN 多量体化制御部位である可能性が示唆された。以上より、この RT-IN 二量体の分子間相互作用領域は新たな RT-IN 機能阻害剤の創薬標的になり得ると考える。Pol 前駆体の細胞内発現制御に関しては、HIV-1 のフレームシフト阻害を引き起こす RyDEN の領域は、他の細胞性因子

が会合する領域であると考えられることから、RyDEN による・1PRF 機構の阻害は、別の因子との相互作用によって発揮される可能性が示された。また、化合物スクリーニングで、Hsp90 や STAT3 の阻害剤が・1PRF に影響を及ぼすことが明らかとなり、Pol 前駆体細胞内発現制御における役割について調べていく必要があるが、HIV 持続感染細胞の新たな HIV 制御法への展開が期待される。

[柱 2] HIV 5'UTR の分子・構造生物学研究

5'末端の G 残基の数が逆転写反応の効率に影響を与える可能性が示唆された。これを検証するため、さまざまな RNA/DNA の組み合わせでの逆転写反応を実施し、比較検討する必要がある。また、予備的な実験ではあるものの、5'UTR に形成される RNA の立体構造が新しい創薬ターゲットになる可能性が示された。細胞内ウイルス複製解析から、HIV RNA の転写開始点により制御される 5'末端の塩基が G 1 個である RNA が、プロウイルス合成のための逆転写において鋳型として優先的に使われていることが見出された (論文投稿中)。本研究成果は、5'UTR 構造解析結果と合わせて機能構造相関を示唆する。一方で逆転写過程でのファーストストランドトランスファー後に伸長点のミスマッチを許容する結果も得られ、このメカニズム解明は「HIV の易変異性」の解明へとつながる可能性があると考えられた。

5. 自己評価

1) 達成度について

HIV Pol 前駆体および 5'UTR の各分担課題いずれも順調に研究基盤が構築され、新たな知見が得られている。また、小谷、河合および増田による共同執筆の論文が発表されているように、分担研究者間での研究協力体制も強化されており、本研究の目的は、概ね計画通り達成されている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 複製におけるウイルスゲノム変換機構を Pol 前駆体と転写開始点に着目し展開する研究は HIV 感染機構に関するこれまでに類を見ない新たなコンセプトを形成し、国際的に独創性が高く、学術的貢献が期待される。さらに RT-IN と 5'UTR の多機能発現を規定する根幹構造は、現行の抗 HIV 創薬のアプローチに比べ、単剤で高い耐性変異バリアを有し、持続・潜伏感染細胞の拡大阻止と消滅に貢献する新薬開発研究への展開の基盤構築は、社会的意義も高い。

3) 今後の展望について

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

6. 結論

HIV の逆転写過程において Pol 前駆体 (RT-IN) を介し

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

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

該当なし

研究発表

研究開発代表者

河合剛太

- 1) Masuda T, Kotani O, Yokoyama M, Abe Y, Kawai G, Sato H, Cis-Allosteric Regulation of HIV-1 Reverse Transcriptase by Integrase, Viruses, 2022, 15, 31, doi: 10.3390/v15010031

研究開発分担者

小谷治

- 2) Kobayakawa T, Yokoyama M, Tsuji K, Fujino M, Kurakami M, Onishi T, Boku S, Ishii T, Miura Y, Shinohara K, Kishihara Y, Ohashi N, Kotani O, Murakami T, Sato H, Tamamura H. Low-molecular-weight anti-HIV-1 agents targeting HIV-1 capsid proteins. RSC Adv. 2023, 13:2156-2167.
- 3) Masuda T, Kotani O, Yokoyama M, Abe Y, Kawai G, Sato H, Cis-Allosteric Regulation of HIV-1 Reverse Transcriptase by Integrase, Viruses, 2022, 15, 31, doi: 10.3390/v15010031

鈴木陽一

- 1) Suzuki Y, Murakawa T. Restriction of Flaviviruses by an Interferon-Stimulated Gene SHFL/C19orf66. Int J Mol Sci, 2022, 23(20):12619, doi: 10.3390/ijms232012619.

芳田剛

- 1) Ode H, Saito A, Washizaki A, Seki Y, Yoshida T, Harada S, Ishii H, Shioda T, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari H, Iwatani Y. Development of a Novel Macaque-Tropic HIV-1 Adapted to Cynomolgus Macaques, Journal of General Virology. 103(10):001790, 2022.

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

課題管理番号：23fk0410042j0003

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

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

1. 研究目的

本研究では、これまで我々がヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）エンベロープ（Env）蛋白質に見出した、高度に保存された進化的脆弱部位のウイルス複製における意義・役割を明らかにすることを目的とする。HIV-1は易変異性ウイルスであり、感染者の薬剤治療効果に大きな影響を及ぼす。また、ワクチン開発にも大きな影響を与える。変異を許容しない脆弱部位は、ウイルスにとって致死的な感染予防治療標的となる。

我々は、HIV-1 Envの変異を許容しない脆弱部位を推定するために、数理科学による手法を用いて Env 全長のアミノ酸配列の解析を行った。Env-gp41 に、高度にアミノ酸残基が保存されたセクターを見出した。（科学研究費補助金・新学術領域研究「RNA ウイルスの進化的脆弱性に関する研究」（H25～H26）、基盤研究(C)「ランダム行列理論による HIV-1 Env 三量体の構造セクターと進化セクターの推定」（H28～H30））ここでセクターとは、機能的あるいは構造的に強い変化の制約が働き単独変異を許容しないアミノ酸残基のセットのことである。このセクターを構成するアミノ酸残基に変異導入解析を行うと、ウイルス粒子が産生しているにも関わらず、ウイルスの感染性が消失することを明らかにした。（第33回日本エイズ学会学術集会・総会、第42回日本分子生物学会年会で発表）

この Env-gp41 の脆弱部位のウイルス複製における意義・役割は明らかでない。Env 複製における脆弱部位の意義・役割が明らかになれば、HIV-1のみならず、ウイルスのエンベロープ蛋白質の三量体形成の制御に関する普遍的な知見を提供することが期待される。さらに、脆弱部位は変異を許容することができないことから、脆弱部位の構造解析により、耐性変異の生じにくい医薬品のデザインが可能となる。

2. 研究方法

セクターを構成するアミノ酸残基に、変異導入した Env-gp160 三量体の分子動力学計算を行った。比較として、

野生株の分子動力学計算を行った。得られた構造を比較し、脆弱部位への変異の影響を検討した。Env-gp41 の six-helix bundle 構造を用いて、脆弱部位を標的とする six-helix bundle 構造形成を阻害する化合物のデザインを行った。

野生型およびセクター変異を持つプロウイルスクローンを Hep2 細胞にトランスフェクションした。細胞抽出液および超遠心で回収したウイルス粒子は、ウェスタンブロットティング、blue-native PAGE や糖鎖修飾解析等に用いた。Env 安定性はシクロヘキシミドによるタンパク質産生阻害、リソソーム分解は阻害剤クロロキンをを用いて解析した。

新規コンセプトを基盤にして in silico スクリーニングによって得られた高活性候補化合物群について、有機合成の実行可能性・有機合成経路の合理性を検討した。新規阻害剤の創製を目標として、これらの精査された化合物について順次合成を行い、抗 HIV 活性評価と再分子設計を繰り返した

計算科学から見出した脆弱部位を標的とし、設計・合成された低分子化合物およびペプチドミミック等の各種候補化合物群に対する、抗 HIV 活性評価は、侵入・融合過程を含むウイルス複製前期過程の阻害効果を検出する TZM-bl リポーター標的細胞および各種ウイルスパネルを用いた薬剤感受性試験で評価した。

（倫理面への配慮）

本研究における遺伝子組み換え生物等を用いる実験は、当該研究機関の承認を得た上で行われた。

3. 研究結果

野生株およびセクター変異株の Env-gp160 三量体の分子動力学計算を行った。野生株の切断部位は、切断効率は悪いかもしれないが、切断できる位置にあった。一方、セクター変異株では、切断部位が野生株よりも三量体の中心に位置していた。さらに、近傍のヘリックス構造が崩れていた。

セクター変異 Env は gp120/gp41 切断が起きず、リソソーム分解を受けにくいため、野生型に比べ細胞内の発現レベルが高く維持された。セクター変異 Env はリンパ球系細胞への吸着能を有していた。一方、野生型 Env は熱処理等により容易に単量化するが、セクター変異 Env は S-S 結合による安定な三量体を形成していることが分かった。

HIV-1 gp41 の six helix bundle 形成を阻害する化合物（特に HIV-1 Env の脆弱部位の 1 つである W612 と疎水性結合する化合物）を *in silico* スクリーニングし、その中から結合親和性 (GBVI/WSA dG) の強いものを選定し、さらにその中から 10 個ピックアップし、その内の 3 つの化合物に対し、有機合成スキームを考案し、合成をスタートした。ピックアップした 3 種類の化合物については合成法を見出し、抗 HIV 活性評価にもっていける段階まで成功した。

本年度は、再設計・再合成した YKI05 誘導体群に対して CCR5 指向性臨床分離株である KP-5mvr 株を用いて、薬剤感受性試験を行なったが、いずれも強力な抗 HIV 効果は示されなかった。また、YKI01 および 03 化合物と、CD4 類似低分子化合物 YIR-821 を組み合わせた相乗作用試験も行なったが、有意な結果は得られなかった。そこで、様々な要因を考慮し、それらに基づいた再設計・合成を既に開始した。

4. 考察

セクター変異により Env-gp160 三量体の切断部位に位置および周辺構造に変化が見られた。これらの変化により、切断部位はフーリンなどの細胞内在プロテアーゼによる切断はされないと考えられ、ウイルス学的解析と一致する。

ウイルス学的解析から、HIV-1 Env-gp41 内に見出されたセクターが、機能的 Env 三量体を形成するために必須の残基であることが分かった。ゆえにセクターは、HIV-1 内で超保存残基（変異非許容残基）になると考えられる。

ピックアップした 3 種類の化合物群については合成法を見出した。一方で、抗 HIV 活性評価を行った結果、期待の持てる阻害能を見いだせなかった。これは化合物の親水性に起因するものと考えている。

活性向上および毒性改善を目的に、様々な要因を考慮した再設計を既に開始し、これらの再合成候補化合物の有効性評価を展開することにより、「six-helix bundle 構造形成阻害」を主軸とする有用シーズの提案を目指していきたい。

5. 自己評価

1) 達成度について

野生株およびセクター変異株の Env-gp160 三量体の分

子動力学計算を行い、Env-gp160 三量体の切断部位に位置および周辺構造に変化が見られることを明らかにした。概ね予定通りに進んでいる。

計算科学で同定された HIV-1 Env-gp41 内のセクター残基のウイルス学的な役割を明らかにし、当初の目的を達成できた。

In silico スクリーニングによって得られた化合物群の中から、有機合成化学の観点から実行可能性のある分子を抽出し、実際の合成を行った。その結果、3 種類の化合物群を合成できる方法論を見出すことに成功していることから、達成度は 80%である。

設計・合成した誘導体には強力な抗 HIV 効果は示されず、引き続き、再設計・合成を進める必要が生じているが、原因・理由等も考察しながら設計に着手しており、本年度第三・四半期で進展が期待されるため、予定通りと考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

Env-gp160 三量体の分子動力学計算により、セクター変異は、Env-gp120/gp41 三量体形成に影響を与えると考えられる。これは、我々が HIV-1 Env に見出した高度に保存された進化的脆弱部位の、ウイルス複製における意義・役割の理解につながることから、学術的・国際的・社会的意義は高いと考えられる。

これまで明らかにされていなかった機能的な Env 三量体を形成するために必要な Env 構造を見出しつつある。また、未解明な点が多い Env リサイクル経路や粒子への Env 取り込み機構についても研究の進展が期待できる。

In silico スクリーニングの結果から、HIV-1 gp41 の six helix bundle 形成を阻害できると示唆される化合物（特に HIV-1 Env の脆弱部位の 1 つである W612 と疎水性結合する化合物）の選定およびその分子の合成法を見出すことに成功している。これは世界に先駆けたものであり、今後の抗 HIV 活性試験の展開によっては大きな影響力を与えるものである。

本研究課題において、HIV-1 Env 脆弱部位を標的とする医薬品シーズを探索された場合、非常に独創的な研究開発が可能であり、学術的・国際的・社会的意義は高い。この Env 脆弱部位阻害剤は、世界規模の「ワクチン開発」、「機能的治癒戦略」、「予防戦略」、および「次期抗 HIV 薬の備え」、に対する包括的かつ独創的なアプローチとして、重要な役割を担うことが期待できる。

3) 今後の展望について

HIV-1 Env 生合成における、高度に保存された未報告の脆弱部位の構造的意義および HIV 複製における役割の新

知見取得を通じた知的財産の創出を目指す。セクター変異体は、ウイルスの感染性が消失するが、CD4 結合能、安定的な三量体を形成等が、野生株と同等である。このセクター変異体が中和抗体産生のための免疫原として有効である可能性がある。

“セクター”は変異を許容できず、HIV-1 にとって急所となり得る。セクター同定・標的手法を確立し、他のエンベロープウイルスにも展開可能なユニバーサルな技術に発展させていく。

ピックアップした 3 種類の化合物群の親水性の改善を含めた誘導体を種々合成し、抗 HIV 活性試験の結果と併用しながら分子の修飾を行っていき、効果的な新規の阻害剤創製を行う。

各候補化合物に対する活性評価を積極的に展開し、実用化に向けて、確実に推進させていきたい。

6. 結論

別紙

研究発表

研究開発代表者

横山 勝

- 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, 2023.
- 2) Kobayakawa T, Yokoyama M, Tsuji K, Fujino M, Kurakami M, Onishi T, Boku S, Ishii T, Miura Y, Shinohara K, Kishihara Y, Ohashi N, Kotani O, Murakami T, Sato H, Tamamura H. Low-molecular-weight Anti-HIV-1 Agents Targeting HIV-1 Capsid Proteins. *RSC Adv*. 13, 2156-2167, 2023.

研究開発分担者

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., Suzuki, A., Nagamatsu, K., Yasui, T., Yasutomo, K., Adachi, A., Minamikawa, T., and Nomaguchi, M. Major target for UV-induced complete loss of HIV-1 infectivity: A model study of single-stranded RNA enveloped viruses. *Front. Virol*. 2:994842, 2022.
- 3) Koma T, Doi N, Takemoto M, Watanabe K, Yamamoto H, Nakashima S, Adachi A, Nomaguchi M. The Expression Level of HIV-1 Vif Is Optimized by Nucleotide Changes in the Genomic SA1D2prox Region during the Viral Adaptation Process. *Viruses* 13: 2079, 2021.
- 4) Koma T, Yokoyama M, Kotani O, Doi N, Nakanishi N, Okubo H, Adachi S, Adachi A, Sato H, Nomaguchi M. Species-Specific Valid Ternary Interactions of HIV-1 Env-gp120, CD4, and CCR5 as Revealed by an Adaptive Single-Amino Acid Substitution at the V3 Loop Tip. *J. Virol*. 95: e0217720, 2021.

分子動力学計算により、セクター変異は Env-gp160 三量体の切断部位に位置および周辺構造に影響を与える。これらの影響により、切断部位はフーリンなどの細胞内在プロテアーゼによる切断はされないと考えられ、ウイルス学的解析と一致する。さらに、ウイルス学的解析から、セクターが、機能的 Env 三量体を形成するために必須の残基であることが分かった。ゆえにセクターは、超保存残基(変異非許容残基)になると考えられる。

Env-gp41 の six helix bundle 構造を用いて、脆弱部位を標的とする化合物のデザインを行い、3 種類の化合物については合成法を見出し、抗 HIV 活性評価を行った。再設計・再合成した YKI05 誘導体群に対して CCR5 指向性研臨床分離株である KP-5mvr 株を用いて、薬剤感受性試験を行なったが、いずれも強力な抗 HIV 効果は示されなかった。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし。

原田 恵嘉

- 1) Wang, R., Tsuji, K., Kobayakawa, T., Liu, Y., Yoshimura, K., Mstsushita, S., Harada, S.**, Tamamura, H.**. Hybrids of small CD4 mimics and gp41-related peptides as dual-target HIV entry inhibitors. *Bioorganic & Medical Chemistry*. 76: 117083, 2022. **Equal contribution
- 2) Ode, H., Saito, A., Washizaki, A., Seki, Y., Yoshida, T., Harada, S., Ishii, H., Shioda, T., Yasutomi, Y., Matano, T., Miura, T., Akari, H., Iwatani, Y. Development of a novel Macaque-Tropic HIV-1 adapted to cynomolgus macaques. *Journal of General Virology*. 103: 001790, 2022.
- 3) Hau, T. T. T., Nishizawa, M., Harada, S., Phan, M. H., Kanno, Y., Nomura, T., Matsuoka, S., Kawana-Tachikawa, A., Hall, W. W., Matano, T., Nguyen, L. A. T., and Yamamoto, H. Association of envelope-specific B-cell differentiation and viral selective pressure signatures in HIV-1 CRF01_AE infection. *AIDS*. 36: 1629-1641, 2022.
- 4) Takeuchi, R., Ogihara, K., Fujimoto, J., Sato, K., Mase, N., Yoshimura, K., Harada, S.**, and Narumi, T.**. Design, synthesis, and bio-evaluation of novel triterpenoid derivatives as anti-HIV-1 compounds. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 69: 128768, 2022. **Equal contribution
- 5) Tsuji, K., Kobayakawa, T., Konno, K., Masuda, A., Takahashi, K., Ohashi, N., Yoshimura, K., Kuwata, T., Matsushita, S., Harada, S.**, and Tamamura, H.**. Exploratory studies on soluble small molecule CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* 56: 116616, 2022. **Equal contribution
- 6) Ishii, H., Nomura, T., Yamamoto, H., Nishizawa, M., Hau, T. T. T., Harada, S., Seki, S., Nakamura-Hoshi, M., Okazaki, M., Daigen, S., Kawana-Tachikawa, A., Nagata, N., Iwata-Yoshikawa, N., Shiwa, N., Suzuki, T., Park, E. S., Ken, M., Onodera, T., Takahashi, Y., Kusano, K., Shimazaki, R., Suzaki, Y., Ami, Y., and Matano, T. Neutralizing-antibody-independent SARS-CoV-2 control correlated with intranasal-vaccine-induced CD8⁺ T cell responses. *Cell Reports Medicine*. 3: 100520, 2022.

小早川 拓也

- 1) Kobayakawa T, Yokoyama M, Tsuji K, Fujino M, Kurakami M, Onishi T, Boku S, Ishii T, Miura Y, Shinohara K, Kishihara Y, Ohashi N, Kotani O, Murakami T, Sato H, Tamamura H. Low-molecular-weight Anti-HIV-1 Agents Targeting HIV-1 Capsid Proteins. *RSC Adv.* 13, 2156-2167, 2023.

研究開発課題名：CD4 mimic 分子による gp120 構造変化を起点とする新規抗 HIV 剤の創製研究

課題管理番号：22fk0410043h0002

研究開発代表者：辻 耕平（東京医科歯科大学生体材料工学研究所 准教授）

研究開発分担者：なし

1. 研究目的

本研究は我々が開発した CD4 mimic 分子を基盤とした新規抗 HIV 剤の創製を目的とする。本研究では HIV の宿主細胞への侵入過程に着目した新規 HIV 侵入阻害剤の開発に挑戦する。現在までに HIV の HIV 受容体 (CD4) への結合により C34 や T20 といった Heptad Repeat (HR) 2 由来膜融合阻害ペプチドの活性が向上することが報告されている。これらは gp120 が CD4 に結合し、構造変化した後に露出する HR1 領域を標的としたペプチドである。さらに我々の研究成果として、CD4 mimic 分子存在下で gp120 の V3 loop を認識する中和抗体 KD-247 の活性向上を報告している。V3 loop は gp120 が CD4 に結合し、構造変化した後に露出する領域である (図 1)。

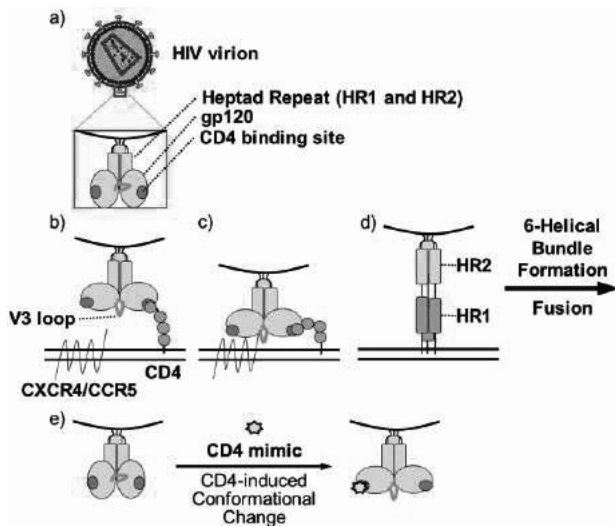


図 1. HIV の宿主細胞への侵入機構および CD4 mimic 分子による gp120 構造変化概略. (a) HIV ウイルスおよびスパイクタンパク質概略図; (b) HIV の CD4 への結合および gp120 の構造変化; (c) HIV の第二受容体への結合; (d) HR1 の露出および宿主細胞膜への結合; (e) CD4 mimic 分子による gp120 構造変化の惹起.

そこで申請者はこれらペプチド、抗体と CD4 mimic 分子とのコンジュゲート分子の開発により、HIV gp120 タンパク質の構造変化を惹起する CD4 mimic 分子を足掛

りとする高活性な膜融合阻害ペプチドおよび中和抗体の創製を試みることにした。さらに、我々が開発した CD4 mimic 分子はいずれも高い疎水性を有しており、難溶性、組織移行性などの欠点を持っている。そのため、本研究において開発されるペプチドや抗体とのコンジュゲート分子はその物性、薬物動態の課題を解決する一助になりうると思われる。

2. 研究方法

我々が開発した CD4 mimic 分子と①膜融合阻害ペプチド SC34 とのコンジュゲート分子および②抗 HIV-1 中和抗体 KD-247 とのコンジュゲート分子 (antibody-drug conjugate, ADC) の開発を試みる。既に報告されている gp120 の open 構造モデル (PDB: 3J70) および KD-247 の構造情報 (PDB: 3NTC) を基に種々の長さのリンカーを用いる。コンジュゲート分子①ではペプチド固相合成法により (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_n を 1 単位とする繰り返し配列を用いてリンカー長の最適化を図る (図 2、Segment 2)。合成したリンカーを用いた CD4 mimic 分子と別途合成した SC34 誘導体との連結によりリンカー長の異なる種々の CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子を合成し、その抗 HIV 活性を評価していただく (図 2)。

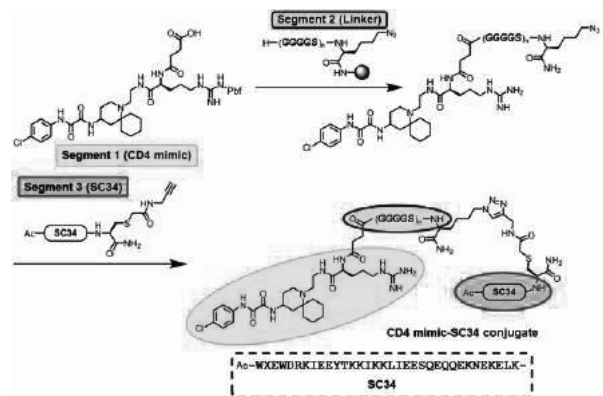


図 2. CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子①の合成概略.

ADC②の合成について、本研究における ADC 合成では

ヒト IgG の特定の Lys 残基を標的とした選択的抗体修飾法の開発を試みる。具体的な方法については本研究において開発予定の位置選択的抗体修飾法の特許性を考慮し、本抄録では記載を控えさせていただく。合成に必要な中和抗体 KD-247 は既に熊本大学松下修三教授より提供していただいている。合成した CD4 mimic-KD-247 ADC の活性評価をしていただき、その結果を基に CD4 mimic-KD-247 間のリンカー長の最適化を行う。

合成したコンジュゲート分子①については国立感染症研究所の村上努博士、原田恵嘉博士に、ADC②については熊本大学松下修三教授にそれぞれ抗 HIV 活性の評価を協力研究者として依頼する。

(倫理面への配慮)

本研究は化合物の合成と試験管・細胞での作用試験を遂行するものであり、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報の取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究など法令等に基づく手続が必要な研究、個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査、提供を受けた試料の使用、ヒト遺伝子解析研究、遺伝子組換え実験、動物実験など、研究機関内外の倫理委員会等における承認手続が必要となる調査・研究・実験などが含まれていないので、該当しない。

3. 研究結果

[1] 前年度に開発した新規 CD4 mimic **22a** (Tsuji, K. et al. Bioorg. Med. Chem. 56: 116616, 2022.) を用いた CD4 mimic-膜融合阻害ペプチドコンジュゲート分子 **1-6** の合成、活性評価を行った (図 3, 表 1)。前年度までに合成した CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子からコンジュゲーション方法を変更することで、より短工程高収率でこれらコンジュゲート分子 **1-6** の合成に成功した。また、CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子の問題点として、CD4 mimic に比べ SC34 が非常に強力な抗 HIV 活性を示すため、同時投与やコンジュゲートによる効果の確認が困難であった。そこで CD4 mimic **22a** と同程度の抗 HIV 活性を有する膜融合阻害ペプチドである SC22EK に着目した。SC22EK は 22 残基のアミノ酸からなる HIV HR2 由来膜融合阻害ペプチドであるため、コンジュゲートによる分子量の増大を抑えることが可能であり、当該分子の免疫原性を回避する上でも有望であると考えられる。活性評価の結果、コンジュゲート分子 **1-3** においては予想通り親化合物である SC34 由来と思われる強力な抗 HIV 活性がみられた。一方で、CD4 mimic **22a** と SC22EK の併用では相加相乗的な阻害活性の向上が確認された。さらにコンジュゲート分子 **4-6** においては親化合物よりも強

力な抗 HIV 活性を示し、親化合物併用時よりも強い抗 HIV 活性が見られた (Wang, R., Tsuji, K. et al. Bioorg. Med. Chem. 76: 117083, 2022.)。これらの抗 HIV-1 活性評価は国立感染症研究所の原田恵嘉博士に行っていた。

[2] 前年度に引き続き CD4 mimic-KD-247 ADC の合成検討を行った。研究内容の特許性を鑑み、本抄録では詳細を割愛させていただくが、現在、CD4 mimic-KD-247 ADC の合成を行っている。これらの抗 HIV-1 活性評価は熊本大学の松下修三先生に行っていた。また、本研究で開発予定である位置選択的抗体修飾法の比較対象として、非特異的な ADC の合成、AJICAP™ 法 (Yamada, K., et al. Angew. Chem. Int. Ed. 58: 5592-5597, 2019)、CCAP 法 (Kishimoto, S. et al. Bioconjugate Chem. 30: 698, 2019.) などの既知法を用いた ADC の合成も併せて進めている。これら ADC の合成に際しては KD-247 に加え、ヒト IgG 抗体製剤であるトラスツヅマブも比較対象として用いている。

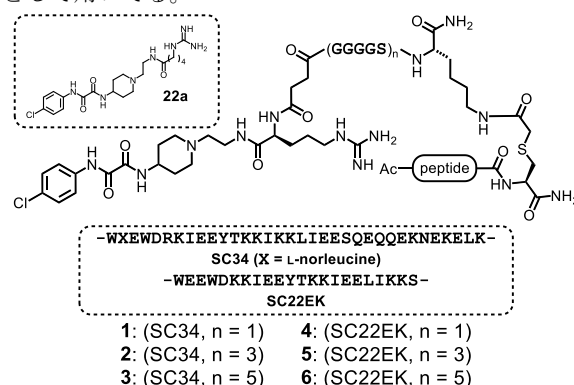


図 3. **22a** を用いた CD4 mimic-膜融合阻害ペプチドコンジュゲート分子 **1-6**.

表 1. コンジュゲート分子 **1-6** の抗 HIV 活性評価.

Compound	IC ₅₀ (nM)
	KP-5mVcR
1	<10 (95.6%)*
2	<10 (92.8%)*
3	<10 (72.4%)*
4	150 ± 21
5	130 ± 68
6	120 ± 75
22a	370 ± 66
SC22EK	1100 ± 400
22a + SC22EK (1:1)	150 ± 21

*Inhibition percentage at 10 nM.

4. 考察

新規抗 HIV 剤の創製のため、本研究では我々が開発した CD4 mimic 分子による gp120 の構造変化惹起作用に着目した新規 HIV 侵入阻害剤の開発を行っている。今回合成した CD4 mimic-SC22EK コンジュゲート分子 **4-6** においては親化合物に比し顕著な活性向上を確認した。本結果より、さらに高活性な CD4 mimic を用いたコンジュゲート分子の開発や併用療法として 1 対 1 だけでなく、投与する比率を変更するなどの最適化にも期待が持てる。

CD4 mimic-KD-247 ADC に関しては、これまでに我々が報告している CD4 mimic と KD-247 の相乗作用に着目し、CD4 mimic-KD-247 ADC の合成を行っている。

5. 自己評価

1) 達成度について

本初年度は前年度に開発した CD4 mimic **22a** を用いた CD4 mimic-膜融合阻害ペプチドコンジュゲート分子について合成法の最適化やリンカー長、膜融合阻害ペプチドの異なる 6 種のコンジュゲート分子 **1-6** の合成、活性評価を行った。膜融合阻害ペプチドとして SC22EK を用いた際に CD4 mimic と膜融合阻害ペプチドの相加相乗効果を見出すことに成功しており、CD4 mimic-膜融合阻害ペプチドコンジュゲート分子の合成研究は概ね計画的に進行していると判断される。CD4 mimic-KD-247 ADC の合成に関しては、当初の計画からはわずかに遅れているが、すでに合成が完了している ADC を含め、引き続きその合成および活性評価を行っていく予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 感染者の根治治療はいまだほとんどなされておらず、一生の服薬による Quality of Life (QOL) の低下や長期間の投与による医療費の負担、薬剤耐性株の出現、副作用の重篤化などの問題がある。すなわち、HIV 感染症に対する化学療法においては、新規抗 HIV 剤の創出による抗 HIV 剤レパトリーの拡充や根治治療、副作用の低減が期待される高活性な中和抗体の開発が望まれている。そこで、我々が開発している抗 HIV 活性低分子化合物 CD4 mimic 分子を基盤とした HIV の宿主細胞への侵入過

別紙
研究発表

研究開発代表者

辻 耕平

原著論文・国際誌

1) Tsuji, K., Owusu, K. B.-A., Miura, Y., Ishii, T., Shinohara, K., Kobayakawa, T., Emi, A., Nakano, T., Suzuki, Y.,

程に着目した新規 HIV 侵入阻害剤の開発に挑戦している。

3) 今後の展望について

本年度は、我々がこれまでに報告した CD4 mimic と KD-247 の併用や SC34 と KD-247 の併用による相乗効果に加え、CD4 mimic と膜融合阻害ペプチドの併用に活性の向上を見出した。本成果は、コンジュゲート分子の有用性のみならず、異なる作用機序を有する侵入阻害剤の併用療法への応用が期待できる意義のある結果であると考えられる。CD4 mimic-KD-247 ADC については、現在までに報告されている多くの部位特異的な抗体修飾法に対して優位性のある抗体修飾法を開発を行う必要がある。抗体表面に露出したアミノ酸残基を指向した非特異的抗体修飾は簡便ではあるが、均一に修飾された抗体を作製することが困難であり、さらには抗原認識部位の直接的な修飾による活性の低下なども懸念される。KD-247 でも用いられているヒト IgG 抗体はトラスツマブ (商品名: ハーセプチン®) などに代表される抗体医薬品にも用いられているクラスの抗体であり、本研究で開発される抗体修飾法はこれらに共通の Fc 領域選択的な修飾方法であるため、HIV 感染症のみならず、他の疾患治療薬開発にも応用展開可能な基盤技術であり、創薬研究領域での幅広い貢献が期待される。

6. 結論

HIV の宿主細胞への侵入過程に着目した新規 HIV 侵入阻害剤の開発を目的として、HIV の第一受容体である CD4 を模倣した低分子阻害剤 CD4 mimic と HR2 領域由来膜融合阻害ペプチドのコンジュゲート分子の設計・合成・活性評価を行った。また、同じく侵入過程に作用する中和抗体 KD-247 と CD4 mimic との ADC の開発を行っている。これらの研究から得られる成果は、今後の HIV 侵入阻害剤の開発研究において、重要な基礎的知見を与えるものと思われる。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

東京医科歯科大学知的財産本部と特許出願要否について相談する予定である。

Tamamura, H. Dimerized Fusion Inhibitor Peptides Targeting the HR1-HR2 Interaction of SARS-CoV-2. RSC Adv. 13: 8779-8793, 2023.

- 2) Higashi-Kuwata, N., Tsuji, K., Hayashi, H., Bulut, H., Kiso, M., Imai, M., Ogata-Aoki, H., Ishii, T., Kobayakawa, T., Nakano, K., Takamune, N., Kishimoto, N., Hattori, S., Das, D., Uemura, Y., Shimizu, Y., Aoki, M., Hasegawa, K., Suzuki, S., Nishiyama, A., Saruwatari, J., Sukenaga, Y., Takamatsu, Y., Tsuchiya, K., Maeda, K., Yoshimura, K., Iida, S., Ozono, S., Suzuki, T., Okamura, T., Misumi, S., Kawaoka, Y., Tamamura, H., Mitsuya, H., Identification of SARS-CoV-2 Mpro Inhibitors containing P1' 4-fluorobenzothiazole Moiety Highly Active against SARS-CoV-2. Nat. Commun. 14: 1076, 2023.
- 3) Kobayakawa, T., Yokoyama, M., Tsuji, K., Fujino, M., Kurakami, M., Onishi, T., Boku, S., Ishii, T., Miura, Y., Shinohara, K., Kishihara, Y., Ohashi, N., Kotani, O., Murakami, T., Sato, H., Tamamura, H., Low-molecular-weight Anti-HIV-1 Agents Targeting HIV-1 Capsid Proteins. RSC Adv. 13: 2156-2167, 2023.
- 4) 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 578: 171-179, 2023.
- 5) Matsumoto, K., Kuwata, T., Tolbert, W., Richard, J., Ding, S., Prévost, J., Takahama, S., Judicate, G., Ueno, T., Nakata, H., Kobayakawa, T., Tsuji, K., Tamamura, H., Smith, A. III, Pazgier, M., Finzi, A., Matsushita, S., Characterization of a novel CD4 mimetic compound YIR-821 against HIV-1 clinical isolates. J. Virol. 97: e01638-22, 2023.
- 6) Wang, R., Tsuji, K., Kobayakawa, T., Liu, Y., Yoshimura, K., Matsushita, S., Harada, S., Tamamura, H., Hybrids of small CD4 mimics and gp41-related peptides as dual-target HIV entry inhibitors. Bioorg. Med. Chem. 76: 117083, 2022.
- 7) Tsuji, K., Ishii, T., Kobayakawa, T., Higashi-Kuwata, N., Azuma, C., Nakayama, M., Onishi, T., Nakano, H., Wada, N., Hori, M., Shinohara, K., Miura, Y., Kawada, T., Hayashi, H., Hattori, H., Bulut, H., Das, D., Takamune, N., Kishimoto, N., Saruwatari, J., Okamura, T., Nakano, K., Misumi, S., Mitsuya, H., Tamamura, H., Potent and Biostable Inhibitors of the Main Protease of SARS-CoV-2. iScience 25:105365, 2022.
- 8) Tsuji, K., Hymel, D., Ma, B., Tamamura, H., Nussinov, R., Burke, T. R. Jr., Development of ultra-high affinity bivalent ligands targeting the polo-like kinase 1. RSC Chem. Biol. 3:1111-1120, 2022. (outside back cover)

学会発表

国際学会

- 1) Tsuji, K., Wang, R., Owusu, K. B.-A., Kobayakawa, T., Murakami, T., Tamamura, H., Exploration of novel class anti-HIV-1 agents derived from a viral capsid protein, The 12th International Peptide Symposium/The 36th European Peptide Symposium, 2022 年 8 月 28 日-9 月 2 日, Sitges, Spain, ポスター

国内学会

- 1) 辻 耕平, 大学における創薬研究 ～抗ウイルス薬の創製を目指して～, 日本薬学会第 143 年会・一般シンポジウム S17・各領域の専門家が社会貢献から薬学教育を考える, 2023 年 3 月 26-28 日, 札幌, 口頭
- 2) 辻 耕平, HIV-1 研究を基盤とした SARS-CoV-2 膜融合阻害ペプチドの創製, 日本薬学会第 143 年会・一般シンポジウム S05・中分子創薬研究のフロンティアー多種多彩な中分子創薬へのアプローチ-, 2023 年 3 月 26-28 日, 札幌, 頭
- 3) 辻 耕平, 玉村啓和, Terrence R. Burke, Jr., 二価結合型超高親和性 Polo-like kinase 1 阻害剤の創製, 第 39 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2022 年 11 月 23-25 日, online, ポスター
- 4) Tsuji, K., Owusu, K. B.-A., Kobayakawa, T., Suzuki, Y., Tamamura, H., DEVELOPMENT OF FUSION INHIBITOR PEPTIDES OF SARS-COV-2 LEARNED FROM ANTI-HIV-1 AGENTS, 第 59 回ペプチド討論会, 2022 年 10 月 26-28 日, 仙台, ポスター
- 5) 辻 耕平, 大学での創薬研究 ～抗ウイルス薬の創製を目指して～, 医療薬学フォーラム 2022/第 30 回クリニカルファーマシーシンポジウム・シンポジウム 9・薬のエキスパートが活躍するさまざまな世界と社会貢献から薬学教育を考える ～薬学で学ぶ意義、そしてなぜ研究をするのか?～, 2022 年 7 月 24 日, online, 口頭

研究開発課題名：完治療法に有効な細胞性免疫の解析とその誘導法の開発

課題管理番号：23fk0410044j0003

研究開発代表者：久世 望（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 特任講師、国立感染症研究所エイズ研究センター 主任研究官）

研究開発分担者：近田 貴敬（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 特任講師）

1. 研究目的

多剤併用療法（cART）によって長期的に HIV-1 感染者の体内のウイルス量を低く抑制できるようになったが、潜伏ウイルスまでは体内から完全に排除することができない。そこで再活性化させた HIV-1 を HIV-1 特異的 T 細胞などの免疫細胞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されている。しかしながら、長期治療 HIV-1 感染者ではエフェクター T 細胞の消失、メモリー T 細胞の減少が見られる。またメモリー T 細胞から再誘導された CTL は機能が低下しているとの報告もある。このような問題を解決するために高機能を有した HIV-1 特異的 CTL をナイーブ T 細胞から新たに誘導するか、メモリー T 細胞から機能を活性化させた CTL を再誘導する新たな技術が完治療法に必要である。研究代表者はこれまでに、STING リガンドによって高機能を有する HIV-1 特異的 T 細胞を HIV 非感染者のナイーブ T 細胞から誘導できることを明らかにしてきた。そこで本研究開発課題では STING リガンドによって実際に CTL の誘導が困難な長期治療 HIV-1 感染者のナイーブ T 細胞から機能を有する HIV-1 特異的 CTL の誘導法の構築を試みる。さらに治療後もメモリー T 細胞として維持されているエピトープ特異的 T 細胞を同定し、これらの細胞を活性化させ機能を有した CTL の再誘導を試みる。これらの解析により完治療法に応用できる HIV-1 特異的 T 細胞の誘導法の開発推進を目指す。

2. 研究方法

（1）CTL の誘導法の改良

これまでの研究で STING リガンド cGAMP が機能を有する HIV-1 特異的 T 細胞を非感染者のナイーブ T 細胞から誘導できることを示したが、HIV-1 感染者で誘導されている CTL(活性化エフェクター細胞)に比べると HIV 増殖抑制能は 7-8 割程度だった。そこで T 細胞の機能・分化促進の関与が報告されているサイトカインを組み合わせることによって、機能の増強した CTL をナイーブ T 細胞

から誘導できる方法をさらに検討した。HIV-1 非感染者の末梢血リンパ球(PBMC)をエピトープペプチドと cGAMP およびサイトカイン存在化で CTL のプライミングを行う。これまでの方法で誘導された CTL と抗原特異的 T 細胞の誘導効率および機能の強さを比較し、どの誘導法が最適か明らかにする。

（2）長期治療患者で維持されている HIV-1 特異的メモリー T 細胞の解析

長期間治療を受けている HIV-1 感染者でメモリー T 細胞として残存し再活性化が可能なエピトープ特異的 CTL を明らかにする。2 年以上治療を受け血漿ウイルス量が検出限界以下の HIV-1 サブタイプ B 感染者を対象にして、治療前および治療後の HIV-1 特異的 T 細胞の反応を解析する。T 細胞の応答はこれまで日本人感染者で 20%以上の頻度で検出されている CTL エピトープを対象として ELISpot およびテトラマーを用いて検出する。

（3）長期治療患者のナイーブ T 細胞およびメモリー T 細胞からの CTL の誘導

新たに改良した誘導法を用いて治療に有効な可能性が示唆されている conserved/protective エピトープ特異的 CTL を 2 年以上治療を受けウイルス量が検出できない長期治療 HIV-1 感染者のナイーブ T 細胞から誘導する。また治療患者でメモリー T 細胞として検出できたエピトープ特異的 T 細胞をペプチド、STING リガンドなどを用いて再活性化し CTL の再誘導を試みる。ナイーブ T 細胞から新規誘導できた CTL およびメモリー T 細胞から再活性化できた CTL の機能を解析し、治療に有効な機能を持った CTL が誘導できているか評価する。

（倫理面への配慮）

ヒト検体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、倫理委員会で承認された同意文書に署名してもらう。また、対象研究に関連する内容に関しては既に所属機関等

の倫理委員会での承認を得ている。

3. 研究結果

(1) CTL の誘導法の改良

日本人 HIV-1 感染者に高頻度に検出される HLA-A*24:02 拘束性 NefRF10 エピトープをモデル抗原として、IL-2, IL-7, IL-15 または IL-21 存在下で非感染者のナイーブ T 細胞から HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞のブライミングを行った。その結果、STING リガンド cGAMP に IL-2 を加えて誘導したエピトープ特異的 T 細胞は細胞内のパーフォリンやグランザイムの発現量が加えない場合に比べて高くなることが分かった。一方で抗原特異的 T 細胞数 (テトラマー陽性細胞数) の頻度には差が見られなかったことから CTL の誘導効率には大きな影響を与えないことが示唆された。またその他の 5 つの protective/conserved エピトープについても IL-2 を加えると誘導された特異的 T 細胞のグランザイムやパーフォリンの発現量は加えない場合に比べて全体的に上がることが確かめられ、さらに HIV-1 感染者で検出される活性化 CTL と同程度の発現レベルであることが分かった。

(2) 長期治療患者で維持されている HIV-1 特異的メモリー T 細胞の解析

81 個の既知 (20%以上の頻度で検出) の CTL エピトープを対象に、感染慢性期に治療を開始した 96 名の HIV-1 感染者で T 細胞の反応を解析した。その結果、18 個のエピトープはどの感染者でも T 細胞が検出できず、また 6 名についてはどのエピトープについても T 細胞の反応が見られなかった。そこで治療後における T 細胞の解析は反応が見られた 63 個のエピトープを対象にして治療患者 90 名で解析を進めた。長期治療によってエピトープ特異的 T 細胞の反応の大きさは治療前に比べると全体的に 25%程度まで低下していたが、治療前あるいは治療後に陽性反応が検出できたエピトープ特異的 T 細胞のうち約 42%は治療後でも反応を検出することが分かった。また治療に入っても 56 個のエピトープ特異的 T 細胞の反応が検出可能で、78%の患者で少なくとも 1 つ以上のエピトープ特異的 T 細胞の反応がメモリー細胞として維持できていることが明らかにできた。

治療後に陽性反応が見られるエピトープ特異的 T 細胞の検出頻度は治療期間の長さ (2-8 年) とは有意な相関は見られなかった。一方で治療直前の CD4 数および血漿ウイルス量とはそれぞれ負の相関および正の相関が見られた。特に AIDS で治療を開始した HIV-1 慢性感染者では、治療直前の CD4 数と治療後の T 細胞の検出頻度に強い負

の相関が見られ、治療による CD4 数の回復が大きいほど治療後に検出される T 細胞の陽性頻度が高い傾向が見られた。さらに AIDS 治療患者の多くで HIV-1 特異的 T 細胞の細胞増殖能が治療前に比べると大きく回復していることが分かった。

(3) 長期治療患者のナイーブ T 細胞およびメモリー T 細胞からの CTL の誘導

上記 1.2 で得られた CTL 誘導法・エピトープの情報データをもとに現在解析を進めている。

4. 考察

cGAMP のみで誘導した CTL は HIV-1 感染者から誘導された活性化 CTL (エフェクター T 細胞) に比べるとパーフォリンの発現量と HIV-1 増殖抑制能が 8 割程度であった。今回、IL-2 をブライミング初期に加えることによって細胞内のパーフォリンやグランザイムの発現がより高い T 細胞が誘導でき、HIV-1 感染者由来の活性化 CTL と比べても同程度の機能を持っていることが示された。これまでの研究で T 細胞のパーフォリンの発現量の高さと HIV-1 増殖抑制能には相関があることが分かっているため、IL-2 存在下で誘導できた HIV-1 特異的 T 細胞はパーフォリンの発現量とともに HIV-1 増殖抑制能も高くなっていることが考えられる。また IL-2 はブライミング初期に加えているため、抗原刺激後にナイーブ CD8 陽性 T 細胞が分化する過程で機能促進の作用に働いている可能性が考えられる。

長期治療後は HIV-1 特異的 T 細胞の反応の大きさは治療前に比べて全体的に低下するものの、治療後も反応の大きさを 50%以上維持できているエピトープ特異的 T 細胞も同定できた。また治療後も反応を検出できる T 細胞のエピトープを多数見出すことができ、多くの治療患者で残存しているメモリー T 細胞を活性化しウイルスを排除するために必要な HIV-1 特異的 CTL を再誘導できる可能性が示唆された。また AIDS 患者の多くでは治療前にエピトープ特異的 T 細胞の反応が見られなくても長期治療によって HIV-1 特異的 T 細胞の反応が検出でき、さらに細胞増殖能も回復していることが分かった。これらのことから病態予後が悪く、治療前に HIV-1 特異的 T 細胞の検出が困難だった AIDS 患者でも、治療で免疫的回復が見られると T 細胞の誘導とその機能回復が示唆された。これらのデータをもとに治療後でもメモリー T 細胞として残っているエピトープ特異的 T 細胞を cGAMP や IL2 などを用いて活性化をおこない、感染細胞の排除に有効な機能を持ったエピトープ特異的 CTL の誘導を検討している。

5. 自己評価

1) 達成度について

これまでのナイーブ T 細胞からの CTL の誘導法にサイトカインを組み合わせることによってよりエフェクター機能の高い HIV-1 特異的 T 細胞を誘導できる *in vitro* 誘導系を確立できた。これまでの方法で誘導できた CTL は感染者で誘導されている活性化された HIV-1 特異的 T 細胞に比べて機能が低かったため、実際に感染者の体内でウイルス排除に機能するかが課題の一つとして残っていたが本研究でこの問題を解決できる成果が得られた。また長期治療後の T 細胞の反応は限られたエピトープまたはオーバーラップペプチドで解析が行われてきたため、どのようなエピトープ特異的 T 細胞の反応が実際にどのくらい維持されて誘導可能かどうかは不明のままであった。今回の解析で治療後のメモリー T 細胞から再誘導が可能な HIV-1 特異的 T 細胞をエピトープレベルまたは HLA レベルで明らかにすることができた。完治療法において再活性化させた潜伏 HIV を排除できる HIV-1 特異的 T 細胞を誘導するために必要な情報を得ることができ、今後の研究の展開に重要な成果を得られたと考える。現在、長期治療患者のナイーブ T 細胞および残存しているメモリー T 細胞から HIV-1 特異的 CTL が機能を有して誘導可能かどうかについても解析を進めている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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 を誘導できるのが課題の一つであり、本研究は完治療法を進展させるために学術的にも社会的に強く求め

られている研究分野である。本研究により、エイズ完治療法やワクチン開発に貢献することにより、日本ばかりでなく世界の感染症研究、感染症医療、治療・予防に貢献ができ、国際的に大きなインパクトを与えられる。

3) 今後の展望について

本研究での成果が得られることによって、CTL の誘導が困難な長期治療患者において、潜伏感染細胞の排除に効果的な CTL を誘導できる治療法の基盤技術の確立が推進できる。STING 活性化は癌免疫治療分野において臨床試験でも応用され、安全性も評価されている。そこで conserved/protective エピトープを組み込んだ抗原あるいはこの抗原を発現するウイルスベクターワクチンと STING リガンドをアジュバントとして用いて、長期治療患者に対する完治療法の確立が期待される。

6. 結論

STING リガンド cGAMP と IL-2 を用いて、高機能を有する HIV-1 特異的 CTL をナイーブ T 細胞から誘導できる方法を確立できた。また長期 cART 治療下での HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞の維持と誘導はエピトープ依存的に異なることが明らかになった。さらに治療前に見られたエピトープ特異的 T 細胞の約 8 割程度は長期治療後も T 細胞の応答が検出できたので、これらのエピトープ特異的 T 細胞を長期治療患者で活性化させ再誘導できる可能性が示唆された。プロテクティブエピトープを含め cART 後に検出できる HIV-1 特異的 T 細胞は、完治療法において有効なエフェクター細胞になりうる可能性が示唆される。

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

久世 望

- 1) Zhang Y, Chikata T, Kuse N, Murakoshi H, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Immunological Control of HIV-1 Disease Progression by Rare Protective HLA Allele. J. Virol. 96: e0124822. 2022.
- 2) Nguyen HT*, Kuse N*, Zhang Y, Murakoshi H, Maeda Y, Tamura Y, Maruyama R, Tran GV, Nguyen TV, Nguyen KV, Oka S, Chikata T, Takiguchi M. (*Equal contribution) Control of HIV-1 Replication by CD8⁺ T Cells Specific for Two Novel Pol Protective Epitopes in HIV-1 Subtype A/E Infection. J. Virol. 96: e0081122. 2022.
- 3) Chikata T, Paes W, Kuse N, Partridge T, Gatanaga H, Zhang Y, Kuroki K, Maenaka K, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Impact of Micropolymorphism Outside the Peptide Binding Groove in the Clinically Relevant Allele HLA-C*14 on T Cell Responses in HIV-1 Infection. J. Virol. 96: e0043222, 2022.
- 4) Kuse N, Murakoshi H, Akahoshi T, Chikata T, James KL, Gatanaga H, Rowland-Jones SL, Oka S, Takiguchi M. Collaboration of a Detrimental HLA-B*35:01 Allele with HLA-A*24:02 in Coevolution of HIV-1 with T Cells Leading to Poorer Clinical Outcomes. J. Virol. 95: e0125921, 2021.
- 5) Kuse N, Akahoshi T, Takiguchi M. STING Ligand-Mediated Priming of Functional CD8⁺ T Cells Specific for HIV-1-Protective Epitopes from Naive T Cells. J. Virol. 95: e0069921. 2021

研究開発分担者

近田 貴敬

- 1) Zhang Y, Chikata T, Kuse N, Murakoshi H, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Immunological Control of HIV-1 Disease Progression by Rare Protective HLA Allele. J. Virol. 96: e0124822. 2022.
- 2) Nguyen HT*, Kuse N*, Zhang Y, Murakoshi H, Maeda Y, Tamura Y, Maruyama R, Tran GV, Nguyen TV, Nguyen KV, Oka S, Chikata T, Takiguchi M. (*Equal contribution) Control of HIV-1 Replication by CD8⁺ T Cells Specific for Two Novel Pol Protective Epitopes in HIV-1 Subtype A/E Infection. J. Virol. 96: e0081122. 2022.
- 3) Chikata T, Paes W, Kuse N, Partridge T, Gatanaga H, Zhang Y, Kuroki K, Maenaka K, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Impact of Micropolymorphism Outside the Peptide Binding Groove in the Clinically Relevant Allele HLA-C*14 on T Cell Responses in HIV-1 Infection. J. Virol. 96: e0043222, 2022.
- 4) Kuse N, Murakoshi H, Akahoshi T, Chikata T, James KL, Gatanaga H, Rowland-Jones SL, Oka S, Takiguchi M. Collaboration of a Detrimental HLA-B*35:01 Allele with HLA-A*24:02 in Coevolution of HIV-1 with T Cells Leading to Poorer Clinical Outcomes. J. Virol. 95: e0125921, 2021.

研究開発課題名：HIV 潜伏感染ミクログリアモデルの作製と応用

課題管理番号：23fk0410045h0003

研究開発代表者：高橋 尚史（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 助教）

研究開発分担者：岡田 誠治（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 教授）

1. 研究目的

抗ウイルス療法（ART）により HIV-1 に感染しても薬を服用し続ける限り、ウイルスの抑制が可能で予後も大幅に改善した。しかし完全には排除されていないため、服薬中断によりウイルスはリバウンドする。静止期にある CD4⁺ T 細胞が代表的なリザーバーとして知られ、潜伏感染機構の解明やウイルス遺伝子の転写を再活性化する薬剤（LRA）の探索が進んでいるが、完全排除までの道のりは未だ遠いのが現状である。一方、マクロファージも有力なリザーバー候補とされてきた。ただ T 細胞が末梢血からでも解析可能なのに対し、マクロファージの解析には組織が必要で、長期治療感染者からの採取は倫理面のハードルも高く、T 細胞に比べて研究は大きく遅れている。マクロファージの中でもリザーバーとしての可能性が特に高いと予想されるのが脳のミクログリアであるが、脳の組織は採取が特に難しく、解析に限られる。本研究では、自己増殖するミクログリアを誘導し、HIV-1 を感染させ、クローンレベルで培養し、潜伏感染ミクログリアモデルを作製し、その潜伏感染機構などの性状解析と同時に、ヒト化マウスの脳に移植して HIV-1 脳潜伏感染マウスモデルの作製も試みることを目標に進めている。

これまで iPS 由来改変型マクロファージ iPS-ML をモデルの一つとして解析を進めてきた。昨年度までに iPS-ML が機能的マクロファージあり（食食能や LPS 反応性 IL-6 産生）、単球由来マクロファージ MDM とは異なりサイトカイン M-CSF 依存性に安定的な増殖能を示すことを確認してきた、さらに、HIV-1 感染 MDM の特徴も再現されることを確認してきた（細胞膜突起の形成。運動能の亢進、ウイルス感染による細胞死抵抗性など）。そこで今年度は特に、ミクログリアをはじめとした自己複製マクロファージの最大の特徴「細胞増殖」が HIV-1 の感染及び複製動態にどのような影響を及ぼすかの解析を試みた。iPS-ML を用いた潜伏感染クローンの作製及びマウスへの移植も試みた。

2. 研究方法

iPS-ML における HIV-1 感染動態解析

①iPS-ML における種々の抗 HIV-1 宿主因子の発現を（APOBEC3G, IFITMs, SERINC5, MARCH8, MX2, BST2, SAMHD1）、MDM を対照に、qRT-PCR 及び western blot で測定した。SAMHD1 については細胞の増殖の状態で活性化が制御されることから、リン酸化特異的抗体を用いた western blot や flow cytometry による解析も行った。確実に結論するため、複数のドナー由来の iPS-ML 株を用いた。

②アクセサリータンパク質 Vpr 及び Vif は HIV-1 の複製を増強することが知られており、それは感染細胞の細胞周期の停止を誘導するからと予想されている。そこでこれらを欠損する変異及び野生型 AD8 株を iPS-ML 及び MDM に感染させ、経時的なウイルス産生を ELISA 及び flow cytometry で定量した。

③近年、ウイルス遺伝子の転写を活性化する LRA だけでなく、むしろ、ウイルス遺伝子の転写を完全に抑えようという、latency-promoting agent（LPA）の探索も進んでいる。そこでこれら LPA 候補を HIV-1 感染 iPS-ML 及び MDM の添加し、それらのウイルス遺伝子発現に対する効果を qRT-PCR で比較した。

HIV-1 潜伏感染 iPS-ML

HIV-1 潜伏感染 iPS-ML クローンを樹立するため、VSV-G でシュードタイプした、GFP を発現する NL43 株を感染させ、1 日後に感染細胞(GFP⁺)をセルソーターで純化し、培養を継続した。各クローンの長期増殖性をモニターすると同時に経時的に感染細胞を回収し、完全長のプロウイルスがどれくらいの期間、残存するかも nested PCR で解析した。

マウスへの細胞移植系の検討

前年度にリンパ腫細胞株を移植した結果を元に、今回は iPS-ML の免疫不全マウスへの脳内移植を行い、その定着を検討した。細胞 5x10⁵ 個を免疫不全マウス右頭蓋の深さ 4.5mm に位置する大脳白質部に投与した。一定期間（最大 2 週間）飼育後、脳を摘出し、移植細胞の脳への定着を flow cytometry で解析した。

(倫理面への配慮)

マウスへの細胞移植実験は熊本大学動物実験委員会の承認のもと行われ、外科的処置の際には麻酔を行った。

3. 研究結果

iPS-ML における HIV-1 感染動態

iPS-ML の抗 HIV 宿主因子の発現レベルは MDM と比べ、IFITM3 を除いてほぼ同等であり、HIV-1 が MDM 同様、iPS-ML でも複製するという、これまでの結果と一致した。一方、SAMHD1 は細胞が増殖期にあるとリン酸化され、それにより不活化されることが知られているが、このリン酸化・不活性型 SAMHD1 レベルは、MDM より iPS-ML の方が有意に高かった。実際、上流のサイクリン依存性キナーゼのレベルも iPS-ML の方が高かった。以上の結果は、MDM とは異なり、iPS-ML が増殖する事実と一致した。

次に iPS-ML 及び MDM における、Vpr 欠損及び Vif 欠損型ウイルスの産生を野生型と比較した。これまでの報告通り、MDM において欠損型のウイルス産生が野生型よりも低いことが確認された。しかし、この差は iPS-ML においてより顕著に認められ、特に上清中のウイルス量において MDM と iPS-ML の間で大きな違いが見られた。これらの結果は、前述の SAMHD1 のリン酸化同様、MDM とは異なり、iPS-ML が増殖する事実と一致した。

最近、T 細胞を標的細胞にしたスクリーニングから、filgotinib, mycophenolic acid, spironolactone など、複数の LPA 候補が報告されているが、いずれも HIV-1 感染 MDM におけるウイルス mRNA の発現を大きく低下させるには至らなかった。一方で iPS-ML では著明な低下が認められた。興味深いことに、この低下はサイトカイン M-CSF を培養から除くと完全に消失した。iPS-ML は M-CSF 依存性に増殖することから、この LPA の効果は iPS-ML の増殖特性によることが明らかであった。

HIV-1 潜伏感染 iPS-ML

HIV-1 感染 iPS-ML は形態が紡錘形に変化するものの、クローン化して培養すると、半数以上が感染 12 日目には 26 細胞以上からなるコロニーを形成した。感染 3 日目と比較すると減少するものの、ウイルス遺伝子の発現も認められた。

一方、完全なプロウイルスをどれくらいの期間保持するかを解析すると、感染後 2 日目で large internal-deletion 型が出現し、8 日目では完全長のプロウイルスはほぼ検出されなかった。

マウスへの細胞移植系の検討

免疫不全マウスの脳に移植した iPS-ML の定着を移植

後 7 日目及び 14 日目で解析した。マウスのグリア細胞とヒト由来の iPS-ML とはマウス CD11b 及びヒト/マウス CD45 発現の有無で識別できた。しかし 7 日目の時点で iPS-ML がほぼ認められなかった。対照として腹腔に移植した個体でも、7 日目以降には腹腔洗浄液では認められなかったことと一致した。

4. 考察

従来の概念とは異なり、ミクログリアに代表されるように体内では増殖するマクロファージ集団が存在することが分かってきた。従って、HIV-1 潜伏感染の研究には、増殖しない MDM モデルに加え、増殖するモデルが必要となっており、本研究での SAMHD1、Vpr/Vif 欠損ウイルス、LPA を用いた解析などから、iPS-ML の有用性が示された。

これまでの解析と合わせ、HIV-1 感染 MDM で認められる細胞運動能やウイルス感染による細胞変性への抵抗性などが iPS-ML でも再現されている。一方で、不活性型 SAMHD1 の点では両者に違いが見られた。例えば、サルエイズモデルの脳ではミクログリアに SAMHD1 が発現しており、ウイルス感染 SAMHD1+ミクログリアにおいて細胞増殖マーカーの高発現が認められている。つまり、SAMHD1 の活性化が HIV-1 感染効率と関連する。iPS-ML は SAMHD1 の発現自体は低くないが、増殖に伴って不活化型が大勢を占めていることから、ミクログリアのモデルとして有用と期待される。

Vpr や Vif が HIV-1 複製に必要なことは以前から知られてきたが、そのメカニズムはまだ不明である。iPS-ML はその解明においても有用と期待される。

LPA による HIV-1 阻害は T 細胞で報告されてきたが、マクロファージ今回ミエロイド系細胞である iPS-ML でも効果的であることが示された。一方、MDM ではほとんど効果が見られなかった。T 細胞と比較して、MDM では細胞内の抗 HIV-1 薬濃度が低いという報告もあることから、LPA についても同様の理由で、iPS-ML と MDM の感受性が違う可能性が考えられる。

MDM と比較した感染 iPS-ML におけるプロウイルスの欠失率の高さは、細胞増殖効率の高さを反映していると考えられる。しかし、欠失にもかかわらず Nef や total HIV-1 の mRNA が感染後 12 日目でも検出されており、これは、欠失プロウイルスからでも Gag や Nef などは産生され得ると言う、以前の報告と一致する。

以上、本研究でミクログリアなどの増殖マクロファージのモデルとしての iPS-ML の有用性が示され、MDM と併用することで HIV-1 研究に活用できると期待される。

5. 自己評価

1) 達成度について

ミクログリアに代表される自己複製型組織マクロファージとしての iPS-ML の解析については、性状解析や HIV-1 感染時の解析などを進めることができ、論文として報告することができた (J Leukoc Biol 2023)。一方で、潜伏感染モデル細胞の確立には近づいているものの、より長期にクローンを維持するなど、培養条件のさらなる検討が必要である。一方で、LPA を用いた潜伏感染誘導については、MDM より効率良くウイルス複製を抑えることがわかり、Block and Lock モデルとして、HIV-1 感染治療に資する可能性が示された。動物モデル作成については、非感染状態の iPS-ML のマウスへの定着がこれまでのところ認められず、モデル確立のためには移植細胞や培養条件などのさらなる検討が必要である。マウスの脳に移植した iPS-ML が生着せず消失した理由としては、in vitro 培養で加えている培地やサイトカイン (M-CSF や GM-CSF) に細胞増殖と生存が大きく依存しているためと考えられ、それらを投与する必要がある。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV-1 感染に用いられるマクロファージ細胞株としては THP-1 や U937 などがあるが、いずれも白血病細胞由来である。今回用いられた iPS-ML はそれらとは違った由来を持つため、新たな HIV-1 感染マクロファージモデルモデルを提供できることが期待される。

治療感染者においてもしばしば HIV-1 関連神経認知障害が認められることなどから、ミクログリアの中に HIV-1 が潜伏する可能性は以前から指摘されてきた。近年、ミクログリアの寿命が極めて長いことも新たに分かり、リザーバーとしての解析の重要性が増しているため、本研究のモデルが活用されると期待される。海外グループが近年 iPS 細胞誘導ミクログリアを用いた HIV-1 感染実験や、HIV-1 感染長期治療者または SIV 感染サルのみクログリアからの replication competent なウイルスの検出を報告しているが、潜伏感染モデルや、それを用いたマウスモデルの作製には踏み込んではいない。本研究では LRA による再活性化あるいは LPA による活性完全静止を評価するモデルの作製を通じ、将来的に Shock and kill あるいは Block and Lock へと発展する可能性も期待される。血液脳関門により抗 HIV-1 薬剤が脳内に到達しにくいことから、感染者のみクログリアは厳密な意味では潜伏感染ではなく、低レベルの持続感染の状態であることも考えられる。

その場合、ヒト化マウスの脳に移植し、末梢や各臓器へ感染が拡大するか解析することで、HIV-1 脳持続感染モデルとしての活用が期待される。

3) 今後の展望について

HIV-1 潜伏感染クローン樹立については、感染 iPS-ML の増殖がある程度で停止する現象が観察されたため、細胞にコンスタントに LPS などの刺激を加えつつ培養を継続するなどして検討を行なっている。

また、iPS-ML を無血清培地で培養した際に、TMEM119 や P2RY12 といったミクログリア特有マーカーの発現レベルが上昇したことから、よりミクログリアに近い形質に誘導できる可能性を以前に報告しており、このタイプを用いた HIV-1 感染実験も検討している。

マウスへの細胞移植実験については、まずは移植細胞の定着を目標にし、iPS-ML の培養条件や移植細胞株の種類、マウスへのサイトカイン投与などを検討し、結果が良好であれば HIV-1 感染細胞の移植も計画する。

6. 結論

iPS-ML の性状解析および HIV-1 の感染動態を解析し、組織マクロファージ感染モデルとして有用であることを示唆する結果を得た。従来用いられてきた MDM と比較しても、自己複製を行う組織マクロファージとしての性質をよりよく再現しており、脳のミクログリア感染モデルとして利用できる可能性も示唆された。

MDM と同様、HIV-1 感染による細胞変性に抵抗性を持ち、欠失が入るとはいえプロウイルスも保持することから、少なくとも HIV-1 抗原をコンスタントに発現する細胞クローンモデルの確立が期待できる。さらに LPA への感受性も MDM より高く、近年提唱されている Block and Lock の治療法を解析するためのツールに利用できる可能性も示された。

一方で、HIV-1 潜伏感染クローンの樹立については、感染細胞の増殖がある程度のところで停止することから、増殖を誘導できる培養条件を検討する必要がある。また、マウスの脳への iPS-ML 移植についても、移植後の細胞をどのように維持し生着させるかという課題が生じており、細胞の種類や培養条件の更なる検討が必要である。

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

高橋 尚史

- 1) Nasser H*, Takahashi N*, Eltalkhawy YM, Reda O, Lotfi S, Nasu K, Sakuragi JI, Suzu S. Inhibitory and stimulatory effects of IL-32 on HIV-1 infection. J Immunol. 2022 Sep 1;209(5):970-978. doi: 10.4049/jimmunol.2200087. (equal contribution*)
- 2) Eltalkhawy YM, Takahashi N, Ariumi Y, Shimizu J, Miyazaki K, Senju S, Suzu S. iPS cell-derived model to study the interaction between tissue macrophage and HIV-1. J Leukoc Biol. 2023 Jul 1;114(1):53-67. doi: 10.1093/jleuko/qiad024. Epub ahead of print.

研究開発分担者

岡田 誠治

- 1) Ueno M, Kariya R, Gunya S, Cheevapruk K, Okada S. Midkine inhibitor (iMDK) induces apoptosis of primary effusion lymphoma via G2/M cell cycle arrest. Leuk Res. 2022 May;116:106826. doi: 10.1016/j.leukres.2022.106826.
- 2) 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. doi: 10.1016/j.virusres.2022.199030.
- 3) Phikulsod P, Kariya R, Panaampon J, Okada S. Dihydroartemisinin induced apoptosis and synergized with chemotherapy in pleural effusion lymphoma cells. Anticancer Res. 2023 Mar;43(3):1139-1148. doi: 10.21873/anticancer.16259.

研究開発課題名：HIV 感染細胞の異常を感知する新たなヒト自然免疫型 T 細胞の同定

課題管理番号：22fk0410046h0003

研究開発代表者：本園 千尋（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 准教授）

研究開発分担者：石川 勇人（千葉大学大学院薬学研究院 教授）

1. 研究目的

HIV (Human immunodeficiency virus) 感染症は未だ不治の病である。近年の抗レトロウイルス療法の進歩により HIV 感染症の治療効果は劇的に改善したが、治療中の HIV 感染者における生活習慣病などの様々な長期合併症が大きな問題となっている。その要因の一つとして、HIV 感染者で生じる慢性炎症があるが、その分子機序は依然として不明である。本研究では、パターン認識に近い自然免疫様の応答を示す自然免疫型 T 細胞が HIV 感染細胞の認識を介して炎症惹起に関与している可能性を提案する。特に、ウイルスの暴露、もしくは、抗 HIV 薬投与によって変化が生じる HIV 感染細胞内の非ペプチド成分（代謝産物など）を生体に異常を知らせるリガンドとして捉え、その微細な変化を感知する自然免疫型 T 細胞サブセットとそのリガンドの同定することにより、HIV 感染者で生じる慢性炎症に関わる分子機序の一端を解明することを目的とする。

2. 研究方法

1) HIV 感染細胞を用いた非ペプチド抗原特異的 T 細胞誘導法の樹立

細胞株 (T 細胞もしくはミエロイド細胞) に MR1 分子を欠損ならびに高発現させた HIV 感染細胞を作製する。それらを抗原提示細胞として用い、HIV 感染者由来の末梢血単核球を刺激することにより、MR1 依存的に活性化・増殖する T 細胞の同定を行う。活性化マーカーもしくは細胞増殖を指標としてフローサイトメトリーで抗原特異的 T 細胞のシングルセルソーティングを行い、TCR 遺伝子ペアをシングルセルレベルで同定する。これにより HIV 感染細胞由来の非ペプチド成分を認識する TCR レパトアを同定する。

2) 迅速 TCR 再構築系を用いた非ペプチド抗原特異的 TCR の同定

同定した TCR ペアを TCR 欠損の NFAT-Luciferase レポーター細胞 (Jurkat 細胞株) を作製し、MR1 を高発現した HIV 感染細胞と共培養を行い、ルシフェラーゼの発光を指標としてウイルス感染細胞を認識する TCR を選別する。またすでに同定済みである MAIT TCR に加えて、腫瘍特異的な MR1

拘束性 TCR についても HIV 感染細胞を認識するか否か調べる。その後、それらの TCR が、HIV 感染者由来のプライマリー HIV 感染細胞を認識するか、ウイルス量の低い HIV 潜伏感染細胞を認識出来るか否かについて明らかにする。

3) Ex vivo ならびに in vitro における HIV 感染者由来の自然免疫型 T 細胞の機能解析

HIV 感染者由来の末梢血単核球についてシングルセル RNA seq と TCR 解析を同時に行い、上記で同定した TCR を指標として、HIV 感染者末梢血に含まれる自然免疫型 T 細胞を同定する。それらの遺伝子発現プロファイルを解明することにより HIV 感染者における炎症応答との関連を明らかにする。自然免疫型 T 細胞はヒトで高く保存されているため、遺伝的背景が異なる日本人ならびにアフリカ人 HIV 感染者で検証する。

4) 非ペプチド抗原の同定と改変リガンドの創出

HIV 感染細胞由来成分を有機化学的手法で精製した後、MR1 拘束性 TCR 導入レポーター細胞の活性を指標として活性画分の絞り込みを行う。それらと MR1 タンパク質の In vitro 巻き戻し法を用いて、MR1 タンパク質に結合するリガンド成分を捕捉し、その分子構造を決定する。同定した構造を基にアナログ化合物を合成し、薬剤開発に向けたアゴニストならびにアンタゴニスト化合物の創出を行う。

（倫理面への配慮）

ヒト由来の検体に関しては、ヒトゲノムならびに臨床研究に関する倫理指針を遵守し、熊本大学、九州医療センター、ムヒンビリ大学（タンザニア）等、当該研究機関における倫理委員会において承認を得た上で研究を行う。研究対象者に対して個人の不利益・危険性が伴わないように配慮し、また研究の目的、個人の不利益、危険性に対しては十分に説明し、当研究機関の倫理委員会により承認されたインフォームドコンセントにサインあるいは捺印を得た上で研究を行う。遺伝子組換え体の取扱いおよびバイオハザードの取扱いに関する安全性の確保を厳重に行う。組換え体使用実験において「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用に当たって執るべき拡散防止措置等を定める法令」に即し、該当研究機関の組換え DNA 実験

安全委員会の承認後、実験を行う。また、必要な実験に際しては、文部科学大臣確認の承認後、実験を行う。バイオハザード取扱いに関しては、バイオセーフティー規則のレベルに準じた研究室で実験を行う。

3. 研究結果

1) HIV 感染細胞を用いた非ペプチド抗原特異的 T 細胞誘導法の樹立

昨年、新型コロナウイルス感染症をモデルとして、COVID-19 回復者ならびにワクチン接種者由来の末梢血単核球を抗原ペプチド刺激し、活性化マーカーならびに細胞増殖を指標とした抗原特異的 T 細胞の *in vitro* 誘導法を樹立した。またフローサイトメトリーで抗原特異的 T 細胞のシングルセルソーティングを行い、 $\alpha\beta$ TCR 遺伝子ペアをシングルセルレベルで同定することにも成功した。これに加えて、 $\gamma\delta$ T 細胞の可能性も想定し、 $\gamma\delta$ TCR 遺伝子ペアを同定する方法についても今年度新たに樹立した。HIV 感染細胞に特異的な非ペプチド抗原特異的 T 細胞の同定のため、HIV 感染細胞として用いる Jurkat 細胞の MR1 欠損ならびに高発現細胞を作成し、それらを用いて *in vitro* での HIV 感染細胞刺激における MR1 拘束性 T 細胞の誘導とその TCR について同定を行っている。HIV 感染者検体を用いた解析において、典型的な非ペプチド抗原特異的 T 細胞である MAIT 細胞の頻度を調べたところ、健常人と比べて顕著な差がなかった。今後は検体数の追加に加えて、T 細胞の頻度だけではなく、機能的な違いを明らかにするため、MAIT 細胞のサイトカイン受容体や活性化マーカー、さらには、新たな $\gamma\delta$ T 細胞を標的とした抗体パネル(18 色)を構築し、フローサイトメトリーを用いて自然免疫型 T 細胞に焦点を当てた網羅的な解析を現在行っている。

2) 迅速 TCR 再構築系を用いた非ペプチド抗原特異的 TCR の同定

本研究では、HIV 感染者からの非ペプチド抗原特異的 T 細胞の同定に加えて、「がん細胞を特異的に認識するヒト自然免疫型 T 細胞がウイルス感染細胞を異常な自己として認識するか」という問いを設定している。研究協力者である富山大学の岸裕幸 教授らはがん細胞を MR1 依存的に認識する TCR の同定に成功している (Eur J Immunol, 51(9):2306-2316, 2021)。まずこの TCR を発現させた NFAT-Luciferase レポーター細胞を作製した。それらを用いて HIV 感染細胞と共培養を行い、ルシフェラーゼの発光を指標としてウイルス感染細胞に対する認識を解析した。その結果、がん特異的な MR1 拘束性 TCR が HIV 感染細胞を特異的に認識することを見出した。現在までにがん細胞を

MR1 依存的に認識する TCR を複数同定済みである。今後、それらの TCR が、HIV 感染者由来のプライマリーの HIV 感染細胞を認識するか HIV 潜伏感染細胞株 (J-Lat 細胞など) を認識出来るか否かについて明らかにする。

3) Ex vivo ならびに in vitro における HIV 感染者由来の自然免疫型 T 細胞の機能解析

昨年、新型コロナウイルスに特異的な T 細胞応答をモデルとしてシングルセル RNA seq と TCR のデータを取得し、実験・解析方法を構築した。今後、フローサイトメトリーでの解析によって検体を選別し、それらについてシングルセルトランスクリプトーム解析を行うことで、慢性炎症ならびに HIV の感染制御に関わる自然免疫型 T 細胞について高解像度での解析を進める予定である。

4) 非ペプチド抗原の同定と改変リガンドの創出

HIV 感染細胞に特異的に発現するリガンドは自己由来であると想定されるので、それらを同定するには、まず、がん細胞由来のリガンドを同定することが近道だと考えた。がん細胞を MR1 依存的に認識する TCR をリガンド検出のツールとして用いて、がん細胞抽出液から有機化学的手法を用いてリガンド成分の分離を行った。研究分担者の石川らによってがん細胞を有機化学的な手法で大きく 3 つの画分に分離したところ、MR1 拘束性 TCR を導入したレポーター細胞が活性化する画分を同定した。現在、これらのフラクションについてさらなる精製ならびに構造解析を進めている。また、すでに特許を取得しているアンフォールドの MR1 タンパク質を利用した MR1 リガンド補足法についても稼働させており、MR1 タンパク質に結合するリガンドの同定という別の角度から MR1 リガンドの同定を進めている。

4. 考察

HIV 感染細胞由来の非ペプチド抗原を特異的に認識する MR1 拘束性 T 細胞を同定するための方法並びに細胞株を樹立することが出来た。その過程で、大変興味深いことに、がん細胞を特異的に認識する複数の MR1 拘束性 TCR が HIV 感染細胞を認識することが示唆された。このことは、本提案で設定した「腫瘍細胞を特異的に認識するヒト自然免疫型 T 細胞がウイルス感染細胞を異常な自己として認識するか」という仮説を支持するもので、慢性炎症への関与も強く示唆される。今後は HIV 患者検体を用いて、HIV 感染細胞を特異的に認識する TCR とそれらが認識するリガンド同定を進めていくと同時に、これらの TCR を持つ T 細胞が HIV 感染者の生体内で認められるか否かについて最新のシングルセル解析や 24 色パラメーターでの解析可能なフローサイトメトリーを用いた解析を行う。これにより網羅的に非ペプチド抗原特異的 T 細胞の表現型・機能とその

リガンドについて明らかにしていく予定である。

5. 自己評価

1) 達成度について

これまでにおいて、HIV 感染細胞を特異的に認識する T 細胞の誘導・同定法ならびに細胞株について樹立することができ、計画通りに進行している。今後、これらを用いて HIV 感染者から非ペプチド抗原特異的 T 細胞の誘導に特に注力する予定であり、今年度中に達成予定である。またリガンド同定に関しても、細胞から代謝産物の有機化学的な精製法ならびにそれらのスクリーニング方法は樹立しており、今後はがん細胞由来リガンドの同定を優先的に進め、HIV 感染細胞でもそのリガンドの発現が認められるか否かについての検証を行う。また HIV 感染者生体内での解析については、シングルセル解析技術の導入と臨床情報が紐付いた患者検体は取得済みであり（日本人 50 名、タンザニア人 30 名程度）、今後の HIV 感染者検体を用いた解析の準備は整っている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究によって HIV 感染細胞の認識を介した自然免疫型 T 細胞の炎症増悪への関与が明らかになれば、自然免疫型 T 細胞を標的とした慢性炎症を抑制する新たな治療法の開発に繋がる。この臨床応用に向けた最大のメリットは、自然免疫型 T 細胞の抗原提示分子（例えば、MR1 分子）は、通常型 T 細胞の MHC class I ならびに MHC class II 分子とは異なり多型性がない点である。即ち、すべてのヒトが同一の抗原提示分子を有する。本研究では日本人だけでなくアフリカ人（タンザニア人）の HIV 感染者の検体も用いて検証を行う予定であり、本研究の成果は、特に HIV 感染者の多い発展途上国を含むすべての HIV 感染者の慢性炎症を制御するユニバーサルな治療法の開発に直結すると期待される。

別紙

研究発表

研究開発代表者

本園 千尋

1. Toyoda, M., Tan TS., Motozono, C., Barabona G., I, Yonekawa A., Shimono N., Rumi Minami R., Yoji Nagasaki Y., Yusuke Miyashita Y., Oshiumi H., Nakamura K., Matsushita S., Kuwata K., 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 Assays. Microbiol Spectr. e0066023. s, 13(1):6948, 2023.
2. Shibata, K, Motozono, C., Nagae M., Shimizu, T., Ishikawa, E., Motooka, D., Okuzaki, D., Izumi Y., Takahashi, M., Fujimori N., Wing JB., Hayano, T., Asai Y., Bamba, T., Ogawa Y., Furutani-Seiki M., Shirai M., Yamasaki

3) 今後の展望について

HIV 感染細胞を特異的に認識する非ペプチド抗原に特異的な T 細胞の誘導・同定法ならびに細胞株について樹立出来たため、これらを用いて HIV 感染者の末梢血から T 細胞の誘導を試み、その TCR 遺伝子 (α 鎖 β 鎖だけでなく γ 鎖ならびに δ 鎖についても) を同定する予定である。またリガンドの同定についても、HIV 感染細胞の有機化学的な精製と迅速な TCR レポーター細胞を用いた迅速なスクリーニング法を用いてリガンド画分の絞り込みを行い、アンフォールドの MR1 タンパク質を利用した MR1 リガンド補足法も効率的に活用することで、その化学構造についての同定を行う。

結論

HIV 感染細胞を特異的に認識する T 細胞の誘導・同定法ならびに細胞株について樹立することが出来た。さらに、がん細胞に特異的な MR1 拘束性 TCR が HIV 感染細胞を特異的に認識することがわかった。このことは、自然免疫型 T 細胞のサブセットの一部が HIV 感染細胞を自己の代謝産物をリガンドとして異常な細胞として感知する可能性を示唆している。今後、これらの方法や材料を活かし、HIV 感染者検体を用いた自然免疫型 T 細胞の同定とそのリガンド同定を行っていく予定であり、HIV 感染者の慢性炎症や HIV 感染制御に関与する非ペプチド抗原特異的 T 細胞の同定をそれらが認識するリガンドの化学構造について明らかにする。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

MR1 分子に提示される代謝産物リガンドを同定した場合には、知的所有権の出願を行う予定である。また同様に改变化合物についても出願する予定である。

- S. Symbiotic bacteria-dependent expansion of M1-reactive T cells causes autoimmunity in the absence of Bcl11b in lymphocytes. *Nature Communications*, 13(1):6948, 2022.
3. Tan, TS., Toyoda, M., Ode M., Barabona G., Hamana H., Kitamatsu M., Kishi, H., Motozono, C., Iwatani Y., Ueno, T. Dictating naturally arising amino acid substitutions at position L452 of SARS-CoV-2 Spike. *Journal of Virology*, e0116222, 2022.
 4. Motozono, C*, Toyoda, M., Tan, TS., Hamana, H., Goto, Y., Aritsu, Y., Miyashita, Y., Oshiumi, H., Nakamura, K., Okada, S., Ueda, K., Kitamatsu, M., Kishi, H., Ueno, T*. The SARS-CoV-2 Omicron BA.1 spike G446S mutation potentiates antiviral T cell recognition. *Nature Communications*, 13(1):5440, 2022.
*Corresponding equally
 5. Kimura, I., Kosugi, Y., Wu, J., Zahradnik, J., Yamasoba, D., Butlertanaka, E., Tanaka, Y., Uriu, K., Liu, Y., Morizako, N., Shirakawa, K., Kazuma, Y., Nomura, R., Horisawa, Y., Tokunaga, K., Ueno, T., Takaori-Kondo, A., Schreiber, G., Arase, H., The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Motozono, C., Saito, A., Nakagawa, S., Sato, K.. The SARS-CoV-2 Lambda variant exhibits enhanced infectivity and immune resistance. *Cell Reports*, 38(2):110218, 2022.
 6. Kaku, Y., Kuwata*, T., Zahid, H.M., Hashiguchi, T., Noda, T., Kuramoto, N., Biswas, S., Matsumoto, K., Shimizu, M., Kawanami, Y., Shimura, K., Onishi, C., Muramoto, Y., Suzuki, T., Sasaki, J., Nagasaki, Y., Minami, R., Motozono, C., Toyoda, M., Takahashi, H., Kishi, H., Fujii, K., Tatsuke, T., Ikeda, T., Maeda, Y., Ueno, T., Koyanagi, Y., Iwagoe, H., Matsushita, S*. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by antibodies induced in convalescent patients with COVID-19. *Cell Reports*, 36(2):109385, 2021.
 7. Motozono, C., Toyoda, M., Zahradnik, J., Saito, A., Nasser, H., Tan, TS., Ngare, I., Kimura, I., Uriu, K., Kosugi, Y., Yue, Y., Shimizu, R., Ito, J., Torii, S., Yonekawa, A., Shimono, N., Nagasaki, Y., Minami, R., Toya, T., Sekiya, N., Fukuhara, T., Matsuura, Y., Schreiber, G., Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Ikeda, T*, Nakagawa, S*, Ueno, T*, Sato, K*. SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. *Cell Host & Microbe* 29(7):1124-1136.e11., 2021.
 8. Lynch, A.T., Motozono, C., Foster, A.J., Kodar, K., Dangerfield, E.M., Yamasaki, S., Wedlock, D.N., Timmer, M.S.M., Stocker, B.L. Trehalose diamide glycolipids augment antigen-specific antibody responses in a Mincle-dependent manner. *Bioorg Chem.* 110:104747, 2021.
 9. Matsuoka, T., Motozono, C., Hattori, A., Kakeya, H., Yamasaki, S., Oishi, S., Ohno, H., Inuki, S*. The effects of 5-OP-RU stereochemistry on its stability and MAIT-M1 axis. *Chembiochem.* 22(4):672-678, 2021.

研究開発分担者

石川 勇人

1. Rhamnogalacturonan-I as a nematode chemoattractant from *Lotus corniculatus* L. super-growing root culture. Oota M, Toyoda S, Kotake T, Wada N, Hashiguchi M, Akashi R, Ishikawa H, Favery B, Tsai AY, Sawa S. *Front Plant Sci.* 13:1008725, 2023.
2. Asymmetric Total Synthesis of Senepodine F. Nakashima Y, Inoshita T, Kitajima M, Ishikawa H. *Org Lett.* 25(7):1151-1155, 2023.
3. Total Syntheses of (+)-Villocaraine A, (-)-Apogeissoschizine, and (+)-Geissoschizine. Sakamoto J, Kitajima M, Ishikawa H. *Chemistry.* 29(18):e202300179, 2023.
4. Divergent Total Syntheses of Hetero-Oligomeric Iridoid Glycosides. Yoshidome A, Sakamoto J, Kohara M, Shiomi S, Hokaguchi M, Hitora Y, Kitajima M, Tsukamoto S, Ishikawa H. *Org Lett.* 25(2):347-352, 2023.
5. *Pandanus amaryllifolius* Exhibits In Vitro Anti-Amyloidogenic Activity and Promotes Neuroprotective Effects in Amyloid- β -Induced SH-SY5Y Cells. Tan MA, Ishikawa H, An SSA. *Nutrients.* 14(19):3962, 2023
6. Asymmetric Total Synthesis of Mitragynine, Speciogynine, and 7-Hydroxymitragynine, J. Sakamoto, M. Kitajima,

- H. Ishikawa*, Chemical and Pharmaceutical Bulletin 70, 662- 668 (2022).
7. Borocyclic Radicals Prepared from Orthoquinone-Containing Polycyclic Aromatics by Photoirradiation, K. Urakawa, Y. Yatsuoka, Y. Kawabata, H. Masu, M. Matsuda*, H. Ishikawa*, The Journal of Organic Chemistry, 87, 3747- 3751 (2022).
 8. Asymmetric Total Synthesis and Structure Elucidation of Huperzine H, S. Shiomi, K. Wilailak, W. Soutome, H. Takayama, M. Kitajima, H. Ishikawa*, The Journal of Organic Chemistry, 87, 3730- 3735 (2022). Selected "Cover Picture".
 9. Secorubenine, a Monoterpenoid Indole Alkaloid Glycoside from *Adina rubescens*: Isolation, Structure Elucidation, and Enantioselective Total Synthesis, N. Nakashima, J. Sakamoto, K. Rakumitsu, M. Kitajima, L. D. Juliawaty, H. Ishikawa*, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 70, 187- 191(2022).
 10. Bioinspired Transformations Using Strictosidine Aglycones: Divergent Total Syntheses of Monoterpenoid Indole Alkaloids in the Early Stage of Biosynthesis, J. Sakamoto, H. Ishikawa*, Chemistry A European Journal, 28, e2021104052 (2022). Selected "Inside Cover Picture".
 11. Amakusamine from a *Psammocinia* sp. Sponge: Isolation, Synthesis, and SAR Study on the Inhibition of RANKL-Induced Formation of Multinuclear Osteoclasts, Y. Maeyama, Y. Nakashima, H. Kato, Y. Hitora, K. Maki, N. Inada, S. Murakami, T. Inazumi, Y. Ise, Y. Sugimoto, H. Ishikawa, S. Tsukamoto*, *Journal of Natural Products*, 84, 2738- 2743 (2021).
 12. Root-Knot Nematode Chemotaxis is Positively Regulated by L-Galactose Sidechains of Mucilage Carbohydrate Rhamnogalacturonan-I, A. Y.-L. Tsai, Y. Iwamoto, Y. Tsumuraya, M. Oota, T. Konishi, S. Ito, T. Kotake, H. Ishikawa, S. Sawa*, Science Advances, 7, eabh4182, (2021).
 13. Calcium Sulfate and Calcium Carbonate as Root-Knot-Nematode Attractants and Possible Trap Materials to Protect Crop Plants, S. Toyoda, M. Oota, H. Ishikawa, S. Sawa*, Plant Biotechnology, 38, 157- 159 (2021).
 14. Discovery, Characterization and Functional Improvement of Kumamonamide as Novel Plant Growth Inhibitor that Disturb Plant Microtubules, T. Ishida*, H. Yoshimura, M. Takekawa, T. Higaki, T. Ideue, M. Hatano, M. Igarashi, T. Tani, S. Sawa, H. Ishikawa*, Scientific Reports, 11, 6077 (2021).
 15. Epoxyquinophomopsins A and B from Endophytic Fungus Phomopsis sp. and Their Activity against Tyrosine Kinase, E. Hermawati*, S. D. Ellita, L. D. Juliawaty, E. H. Hakim, Y. M. Syah, H. Ishikawa, Journal of Natural Medicine, 75, 217- 222 (2021).

研究課題名：エイズ予防指針に基づく対策の推進のための研究

課題番号：21HB1001

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

研究分担者：椎野 禎一郎（国立国際医療研究センター・臨床研究センター・データサイエンス部長）

塚田 訓久（国立病院機構東埼玉病院・臨床研究部・臨床研究部長）

塩野 徳史（大阪青山大学・健康科学部看護学科・教授）

1. 研究目的

わが国のエイズ対策は、後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針（エイズ予防指針）に沿って展開されてきた。本研究班では、平成30年1月にHIV/AIDS領域の世界的進歩に対応して改定されたエイズ予防指針に基づき、陽性者を取り巻く課題に対する各種施策の効果を経年的に評価するとともに、一元的に進捗状況を把握し、課題抽出を行い、次期改訂のための探索を行うことを目的とする。これまでの取り組みから、優先順位が高い課題として、1) 早期診断・治療のための仕組み作り、2) エイズ発症例を含むLate Presenterに対する対策、3) PrEP導入を踏まえた日本におけるコンビネーションHIV予防の3課題が目玉された。我々は、エイズ予防指針に基づく施策の実施状況に関して、都道府県を対象としたモニタリング調査を行った。また、エイズ施策の状況を把握し、予防啓発の浸透を比較評価するために、一般成人を対象として、先行研究で個別施策層向けに行われている調査項目と内容を一致させた経年的なアンケート調査を実施した。その結果をもとに、HIV陽性者やMSM、セックスワーカー、薬物使用者、外国籍在住者を対象にした他の調査の結果や当事者および支援団体と、PrEP導入を踏まえた日本におけるコンビネーションHIV予防に関して、エイズコロナ時代に対応した取り組みを聴取し、予防指針改定に生かす。

昨年度の伝播クラスタ解析で、コロナ禍によるHIV検査体制の制限が示唆される一方で、地域アウトブレイクやlate presenterの多いクラスタが検出され、検査体制の地域差が明らかとなった。今年度は、2022年に報告の多かった伝播クラスタについて、感染時期を時間系統樹から推定すると同時に、診断時のCD4+数・ウイルス量との関係を解析した。これまで研究が不十分だったLate Presenterに検査機会をどのように提供するかについて、マーケティング手法を応用した臨床研究を準備した。

2. 研究方法

エイズ予防指針に定められた各種施策の進捗状況把握のため、自治体（都道府県）を対象としたモニタリング調査を行った。平成30年度から令和2年度にかけての3年間は、調査用のウェブサイトを構築し、各自治体にID・パスワードを配布、令和3年度分は集計用ファイルを自治体に送付する形で集計を行った。AMED HIV薬剤耐性動向班で解析中のHIV伝播クラスタ情報を取得し、2022年に新規報告が多かったdTCについてベイズ推定法による時間系統樹解析を試みた。新規報告例の臨床マーカーと、系統樹の枝長・分岐点の時間・近縁の症例との採取時期の差から、それぞれ症例がrecent infectionかどうかを判断した。late presenterに関して、HIV検査を「当事者への商品提供」と捉えなおし、発症まで検査を受けなかった心理的特徴をマーケティング的手法で検討するための研究を計画した。一般成人調査は、先行研究で個別施策層向けに行われている調査項目を検討し、日本のインターネットサイトを運営するA社が保有するアンケートモニター登録者を対象に、性別と居住する都道府県、年齢階級の三段階層化抽出法を用いて質問紙調査を実施した。質問項目はHIV抗体検査行動や予防啓発の認知、PrEP認知や経験、性感染症既往や性行動とした。

（倫理面への配慮）

伝播クラスタ解析は、匿名化された患者背景情報を用い、一部の直接伝播の蓋然性が高い検体対は、解析対象外とした。臨床研究に際しては、ヒトを対象とする生命科学・医学的研究に関する倫理指針を遵守した研究計画書を作成し、熊本大学の倫理委員会の承認を得ることを目標とした。自治体を対象とした調査項目には個人を特定できる情報が含まず、回答者個人が特定されないよう配慮した。一般成人調査は大阪青山大学研究倫理審査委員会より承認を得て実施した。

3. 研究結果

全47自治体より4年分（平成30年度から令和3年度）

の回答を得た。調査期間を通じて、コロナ禍の影響により多くの自治体において普及啓発、検査、研修など多くの事業が影響を受けていた。検査体制の縮小対策として、一般医療機関への検査委託、郵送検査の活用など、従来の枠組みを超えた取り組みは継続されていた。他領域との連携に関して、歯科診療所との連携体制は約 3 分の 2 の自治体で構築されたが、透析施設に関しては 2 割弱、福祉サービスは 1 割前後と、連携体制には改善はみられなかった。都道府県を単位とする研修計画は、平成 30 年度および令和元年度は 7 割以上の自治体で策定されており、令和 2 年度には約 5 割まで落ち込んだが、令和 3 年度には 6 割弱まで回復した。HIV 感染症/エイズにかかる個別の施策目標が設定されている自治体は 4 割弱であった。エイズ対策推進協議会は約 6 割の自治体で設置されていたが、令和 2 年度・令和 3 年度は約半数の自治体で協議会が開催できていなかった。協議会への個別施策層関係団体の関与があると回答した自治体は 4 割弱に留まった。

2022 年に最も多くの新規陽性例が報告された国内伝播クラスター B-TC2 について、全症例の時間系統樹を推定したうえで、53 例の登録例のそれぞれが遺伝的に一番近い系統樹上で近隣のウイルス配列の直近共通祖先ノード (MRCA) までの枝長 (日数) を調べた。各症例の枝長 (recency) はウイルス量との関係はなかった。CD4⁺数は低い値では様々な枝長が混在していたが、高い値では短い枝長に収束した。過去の recency を活用した様々な臨床研究で用いられた Multi Assay Algorithm (MAA) を参考に、CD4⁺数>200 cells/ul, ウイルス量 >400 copies/ml を暫定的な指標として、免疫学的手法を用いない MAA を考案した。この指標に沿った B-TC2 所属症例の recent 率は 32%であった。また、late presenter が強く疑われる例が 3 例あった。

検査が遅れがちな陽性者の特徴を示す一般的なパーソナリティ変数を解明するために計画した、自由文形式のアンケート調査を構文解析で分析するマーケティング理論を応用した臨床研究については、昨年度改訂した研究計画書を熊本大学の研究倫理委員会に提出し、臨床研究の実施許可を得るとともに、被検者の長文テキストを得るための情報システムのクラウドによる稼働検証を行った。

一般成人調査の有効回答は 196,045 人 (回収率 83.5%) であり大きな規模となった。基本属性の居住地や年齢層、既婚割合は国勢調査とほぼ同じ割合を示しており、MSM 割合、SW 割合も先行研究とほぼ同じ割合であった。HIV 検査の受検経験は、全体では 12.2%であり、過去 1 年間では 2.0%、3.1% (2020 年)、4.2% (2022 年) と比べて著変はみられなかった。受検場所は病院が 36.8%と最も高く、

次いで保健所 27.7%、クリニック・医院・診療所 26.1%、郵送検査・自己検査キット 5.2%であった。これまでに PrEP の使用経験がある人は 1.5%であり、1.3% (2020) と 3.5% (2022) と比べ著変はなかった。個別施策層では MSM 10.3%、セックスワーカー 13.5%であった。HIV 感染症、性感染症、検査に関する知識の正答率は 18.1%~55.8%であり、50%を越えていたのは感染動向、治療の進歩、重複感染の 3 問であり、30%を下回ったのは検出限界以下、治療の継続が感染可能性をなくすこと (U=U)、最新の治療方法、新規感染の徴候、性感染症と HIV 感染症、ウィンドウピリオド、擬陽性の 7 問であった。平均正答数は全体で 4.0±3.3 問であり、個別施策層別で MSM 5.7±3.8 問、SW 5.0±3.5 問とやや高い平均正答数であり、新しい知識も含めてキーポピュレーションに対する普及啓発の効果が示された。予防啓発の認知について、全体では「当事者の生の話を聞いた」20.9%、「テレビ・ラジオなどで視聴した」53.7%、「映画や演劇を観た」35.2%、「小説や本を読んだ」21.3%、「イベントに参加した」6.8%、「手記を読んだり聞いたりした」16.7%、「6ヶ所のコミュニティセンターいずれかに行った」6.0%であった。検査行動との関連について分析したところ、都道府県別に「イベント・手記・コミュニティセンター」とこれまでの受検行動の間に相関がみられた (R=0.4)。

4. 考察

これまで HIV 対策は自治体の感染症専門部署や拠点病院を中心に行われてきたが、HIV 担当スタッフが他の感染症対応も担っており、他の感染症の流行時に HIV 領域に大きな影響が及ぶとの懸念が、コロナ禍によって現実化した。各自治体の負担軽減のためには、業務の外部委託や対面から Web への移行に加え、先行する成功事例に関する情報共有や、自治体の枠を超えた連携体制の構築が有用であるものと思われた。MSM 関連団体と既に良好な協力関係が構築されている自治体も多くみられたが、関連団体側が行政との連携を望んでいないとする自治体、管内に関係団体がなく十分な成果が得られなかったとした自治体もみられた。ハイリスク層へのアプローチには当事者団体との連携が必須であり、関連団体の情報を一括して整理し自治体側と情報を共有する体制の構築が必要である。自治体の負担軽減のためには、オンライン体制の活用に加え、都道府県の枠に縛られず、広域で連携して行う対策が有用である。

HIV 対策を考える上で早期診断 (recent infection) がどの程度でき、診断が遅くなった late presenter がどのくらい存在するか把握は重要な課題である。世界では、

HIV 感染診断時の CD4 数に加えてウイルス量・抗 HIV 抗体の avidity test・ゲノム多様性解析等を組み合わせた MAA が用いられている。我が国の HIV 検査体制に avidity test を組み込むことは現実的ではないことから、ウイルスゲノムデータと臨床データのみから recent infection や late presenter の判定を試みた。この判定を教師データとして、耐性班で得られるデータに対して AI 解析を行い、時間のかかる系統樹解析を行わずに recency を判定できる手法を開発する。一方、HIV 感染者へのフリーテキストによるマーケティング調査研究は、「正しい知識の普及・啓発」や「検査勧奨」が届かないとされてきた人々を理解し、早期診断・早期治療開始を可能にする施策の立案につなげるアプローチである。情報が近くにありながら、検査行動につながらない問題、特に心の問題を明らかにし、検査行動に向けた心理的支援などの可能性を探る。

HIV 検査の受検経験は、これまでの受検経験が全体では 12.2%であり、先行研究の 14.0%（2020 年）、15.0%（2022 年）より、やや低くなった。これは母集団の規模によるものと考えられる。

5. 自己評価

1) 達成度について

都道府県を対象とした調査で、コロナ禍におけるエイズ予防指針に基づく施策の実施状況の実態が明らかとなった。感染動向及び早期診断の把握に役立つ recent infection の判定を薬剤耐性班のデータとの比較で行う系を開発し、最も大きな伝播クラスタで、直近の検査体制の評価ができた。一方で、検査が遅れがちな陽性者の特徴を示す一般的なパーソナリティ変数を解明するためのフリーテキスト解析研究については、臨床研究倫理審査の遅れによって実施が遅れているが、調査のためのインフラは構築を終えている。

一般成人を対象とした調査も予定通り実施でき、先行研究との比較可能な集計もできた。調査結果をもとに当事者および支援団体との検討に入る予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

基礎研究分野の研究成果の応用は、以前より国際的に望まれていた。伝播クラスタの同定とネットワーク構造の解析を迅速に行うシステムの整備とサーベイランス体制の充実によって、recent infection の割合や late presenter の存在を予防施策の現場に還元する可能性が検証できたことは意義深い。多様性の高い MSM グループの実際の特徴や、それらを個別に検査等に誘導するために必要な対策の方向性について知ることができる調査研究計画は、国際

的にみてもユニークな試みであり、社会的なインパクトも大きい。本研究によって、これまで比較対象の少なかった一般成人の汎用性の高いデータを得ることができ、学術的な意義は高い。また、保健所の状況と比較するなど、エイズ政策を遂行する側とされる側の合致した解釈や分析評価が、併行して行われる研究は、他にはほとんどみられない。

3) 今後の展望について

令和 5 年度以降も自治体の施策実施状況を継続的に調査することにより、ポストコロナにおける持続可能かつ実効性のある予防対策についての施策立案が可能となる。薬剤耐性検査で得られた塩基配列を迅速に伝播クラスタ解析し recent infection の割合を判定できれば、検査体制の達成度を評価することが可能となる。感染者の書く文章を用いたテキスト解析研究で、検査が遅れがちな症例のパーソナリティ変数を突き止め、感染者の背景にある検査時期に関わる因子の解明を目指したい。日本の予防啓発に関する現状の評価となるデータは少ない。本研究で得られる成果は、モニタリングとして機能し、社会が取り扱うべき感染症へのアプローチや予防指針の検討につながる。

6. 結論

エイズ予防指針に定められた各種施策に関して、各自治体で進められていた取り組みは、コロナ禍により大きな影響を受けたが、令和 3 年度には復調の兆しがみられた。コロナ禍を契機に開始された様々な取り組みには、成功事例も認められ、自治体間の情報共有や都道府県の枠を超えた連携体制の構築が有用と考えられた。国内最大の HIV-1 伝播クラスタ B-TC2 において、臨床指標と時間系統樹解析を行い、2022 年診断例の recent 率を 32%と判定した。一方、late presenter 例が 3 例あった。こうした判定で、把握が困難な hard-to-reach 層を見出せたとしても、検査機会をどのように提供するかについては課題があるため、マーケティング手法を応用して手がかりを得る臨床研究を計画している。一般成人調査の有効回答は 196,045 人と先行研究に比べ大きな規模となり、日本の現状を明らかにすることができた。これまでの HIV 検査の受検経験が全体では 12.2%と微増であり予防啓発の普及にも地域差がみられた。PrEP の利用割合は、キーポピュレーションの間で一定の増加がみられ、その体制整備が喫緊の課題である。U=U や最新の治療法、検査に関する知識の浸透はいまだに低く、都道府県別にも差異がみられた。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特になし

研究開発代表者

松下修三

- 1) 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, e0163822, 2023.
- 2) Kaku Y, Matsumoto K, Kuwata T, Zahid MH, Biswas S, Gorny MK and Matsushita S. Development and characterization of a panel of anti-idiotypic antibodies to 1C10 that cross-neutralize HIV-1 subtype B viruses. Front. Virol. 2022 <https://doi.org/10.3389/fviro.2022.932187>

研究開発分担者

椎野禎一郎

- 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.

口頭発表

海外

- 1) Shiino T, Otani M, Kikuchi T, Yoshimura K, Sugiura W, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Recent HIV outbreaks in Japan originated from late presenters: Implementation of molecular transmission network analysis. IAS2023, 23-26 Jul. Brisbane, Australia
- 2) Otani M, Shiino T, Nishizawa M, Hachiya A, Gatanaga H, Watanabe D, Minami R, Yoshimura K, Sugiura W, Matano T and Kikuchi T, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. The impact of HIV-1 subtypes and transmission clustering on late diagnosis: the first large-scale study in Japan. The 24th International AIDS Conference. 29 July-2 Augst 2022. Montreal, Canada, and virtually

国内

- 1) 羽柴知恵子、今橋真弓、金子典代、椎野禎一郎、横幕能行、診療情報及び看護記録に基づく HIV 感染者/エイズ患者の動向と疾病知識の普及啓発方法の検討. 第 36 回日本エイズ学会学術集会総会. 2022 年 11 月. 浜松
- 2) 椎野禎一郎、大谷眞智子、菊地正、吉村和久、杉浦互、国内 HIV-1 伝播クラスター動向 (SPHNCS 分析) 年報—2021 年. 第 36 回日本エイズ学会学術集会総会. 2022 年 11 月. 浜松

塚田訓久 なし

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) 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.

研究課題名：エイズ予防指針に基づく対策の評価と推進のための研究

課題番号：21HB1002

研究代表者：白阪 琢磨（国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター特別顧問）

研究分担者：四本 美保子（東京医科大学臨床検査医学分野 講師）、西浦 博（京都大学大学院医学研究科 教授）、大北 全俊（滋賀医科大学医学部医学科医療文化学講座 教授）、江口 有一郎（医療法人ロコメディカル総合研究所 所長）、渡部 健二（大阪大学大学院医学系研究科 教授）、吉野 宗宏（国立病院機構大阪医療センター 薬剤部長）

1. 研究目的

研究1（四本）平成30年改正エイズ予防指針に基づく各種施策の検討を行い、その効果を評価し、課題抽出を行う。研究2（西浦）日本におけるケアカスケードの推定に関する疫学研究で、わが国全体の推定値に関する現状を把握する。特に COVID-19 のパンデミックを経た HIV/AIDS の疫学的変化について十分に理解する。研究3（大北）医療従事者等への HIV 陽性者の診療の手引き作成などに資するべく、HIV 対策の倫理的な課題を明確化し望ましい取り組みの方向性を提示する。研究4（江口）ハイリスクグループにおける HIV 検査の受検状況と知識に関するインターネット調査を実施する。研究5（渡部）大阪大学の医学教育に効果的な HIV 教育プログラムを導入することにより、HIV 知識の定着および HIV 診療への意識変容を導く。研究6（吉野）現在、大学での薬学教育や卒後の薬剤師教育において HIV 感染症の専門薬剤師教育は遅れており、本研究で薬局・病院で実習を行う薬学生、及び卒後の薬剤師養成課程における HIV 感染症に関する教育プログラムと、その評価方法を開発する。研究7（白阪）高校生世代に向けた啓発を実施するとともに、高校での授業で利用される、あるいは授業を補完する e ラーニングサイトを開発、公開し、エイズ予防指針に示された教育機関等での普及啓発に資する。

2. 研究方法

研究1 各分野（青少年・MSM、陽性者、予防啓発、検査、臨床、倫理、行政など）の専門家から構成される検討委員会で現行の予防指針の章ごとに課題を洗い出し、指針改正に資する資料をまとめる。研究2 HIV/AIDS の予防および診断・治療を含む流行対策に資する疫学データを提供するために、疫学研究データを基に研究を実施できる推定手法の改善を図り、地域別や年齢群別などの異質性に係る推定を実施するとともにデータ分析体制の構築に努める。研究3 記述倫理的研究（国内報道記事見出し調

査・一般医療者に対する意識調査）及び規範倫理的研究（守秘義務等の患者医師関係に関する倫理的課題や U=U 及び enabler 概念に関する文献研究）を実施する。研究4 MSM 対象のインターネットアンケートを実施し、HIV 検査を定期的に受けるに至った要因を調査する。研究5 1 年次では啓発を目的として医学の進歩が感染症を克服した経緯に関する講義を行う。4 年次では HIV 診療に関する最新の知識を伝授する講義を行う。6 年次では実際の HIV 診療における問題点を抽出する症例検討形式の演習を行う。授業前後でアンケート調査を行い、HIV 知識の定着および HIV 診療への意識変容を調べ、より効果的な教育プログラムを構築する。研究6 最終年度となる3 年目は2 年目に試行した教育プログラム（案）の効果について検証すると共に、評価、並びに項目について再検討を行い、教育プログラムとその評価方法の完成を目指す。さらに薬学生やこれから HIV 感染症を学ぶ薬剤師向けの講義資料、教育用ツールを完成させる。研究7 e ラーニングサイト開発にあたり、学習指導要領、教科書、教職員のための指導の手引等資料の記載内容の確認を行うとともに、高校保健教育教諭にアンケート調査を行い、結果を反映させる。

（倫理面への配慮）

アンケート調査などでは、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。

3. 研究結果

研究1 これまでに検討会議を8 回開催し得られた主な意見を列記する。①エイズ予防指針改正以降の HIV 感染症の治療分野での大きな進歩として、1) U=U（大規模臨床研究の結果、治療状況の良い陽性者からは性行為でも他者に HIV は感染しないという医学的エビデンスが示された。U=U は Undetectable = Untransmittable の頭文字からの標語。）、2) HIV 感染予防薬（PrEP: Pre-exposure Prophylaxis）の2 つが挙げられる。前者は、HIV 感染に

について社会的認識の変化を促すものであり、前文に記載が望まれる。後者は2012年に米国食品医薬品局によって承認され、コンドーム予防の新たな手法として注目される。②コロナ禍で減少したHIV検査数回復のため、保健所等に加え、診療所検査や郵送検査の活用など選択肢を増やす。③改正の委員会等にHIV陽性者を加える（GIPAの原則）。④厚労科研等の研究成果をHIV陽性者やコミュニティと共有する。⑤国および自治体がエイズ対策の実施状況を共有できる会議の定期開催が望まれる。⑥HIV陽性者が医療従事者等による診療拒否の経験が未だに少なくない現状を鑑み、自治体による定期的研修が望まれる。⑦近隣自治体間での情報共有や連携が必要である。⑧エイズ動向把握のため早期診断率の活用を検討する。⑨エイズ対策のため差別への対策が不可欠である。研究2 わが国でのいわゆる90-90-90のうち、感染者中の診断に係る割合の推定を更新し、かかる推定値の地域差や年齢特異性を明らかにし、COVID-19の流行を通じての診断率の減少や診断されたHIV感染者数の割合の推定を実施した。研究3 記述倫理的研究として、一般医師の倫理的論点に関する意識調査について213例のデータを対象に、HIV診療への積極性の程度とIC取得や守秘義務など主な倫理的課題への態度と相関する変数（年齢など）について分析と解釈を実施した。規範倫理的研究として、enabler概念及びU=Uに関する国内外の調査研究について継続して調査を実施した。研究4 初回受検および定期受検に至った具体的な案内方法、機会、要因を検討した。研究5 7月7日に6年次対象の臨床医学特論、7月21日に1年次医学対象の医学序説の授業を行った。5月にCOVID-19が感染症法の5類移行に伴い登校制限が解除され、一斉登校可能となった。授業アンケートは出欠確認と紐づけることで義務化させ、研究協力なければ申し出てもらうオプトアウトを採用したところ、昨年と比べてアンケート回答率が向上した。アンケートの詳しい分析中であるが、意識調査は昨年度と同様の傾向で、理解度調査および意識変容は昨年度より改善している印象を受けている。統計専門家を共同研究者に加え、統計解析を開始した。研究6 アンケート結果から、作成した教員用ツールや教育プログラムについては、高いニーズのあることが分かった。一方、資料の間便な検索方法、薬学生と薬剤師に必要な項目の分類、学習時間の短縮などを希望する意見があった。研究7 中学・高校の保健体育科学学習指導要及び教科書、教師用指導書等の内容を確認するとともに、eラーニングシステムに関する情報を収集した。学習内容の整理、項目立てを行い、項目ごとに解説用の動画作製を行った。

4. 考察

研究1 日本のHIVの流行終結に向けての対策とHIV陽性者の高齢化に対応できる差別のない社会にするために焦点を当てるべき点をHIV陽性者の視点を生かしながら抽出していくことが重要である。研究2 パンデミック中、年間の診断確率は17%台から16%台へ低下した。しかし、HIV感染者の診断割合は上昇を続けており、2022年度末でAIDS患者を含めて90%台程度と考えられた。地域別には関東甲信越と東海地域でHIV感染者の診断割合がパンデミック中に低下した。研究3 一般医師を対象とする調査の分析結果より導き出された、HIV診療への積極性や倫理的論点に関する意識の傾向及び相関する変数をもとに、プライバシーや守秘義務、医療へのアクセスなど手引きに記載すべき項目について明確にできた。また、enabler概念をはじめとする国際的なポリシーにおける人権課題の位置付けの調査は、日本における予防指針の改定での検討に有益と考えられる。研究4 HIV検査を受けない理由にはフォーカスせず、受けることになった要因、定期的な受検をする要因を精査することで効果的なメッセージは明らかになると推察される。研究5 2023年度の意識調査結果は、2022年度とおおむね同じであり、普遍的な傾向をとらえているようである。理解度および意識変容は昨年度より改善しており、授業内容の改善効果が確認された。これら結果の確からしさを統計解析によって証明する予定である。研究6 教育プログラムの学習方法に示した参考資料等を検索する際に必要なURLなどを記載する必要があると思われた。薬学生と現場の薬剤師との教育レベル等に差があることから、薬学生と薬剤師が必要な項目を、それぞれ分けて示す方法が望ましいと思われた。教育用ツールは、拠点病院や薬局で使いやすい、ニーズに合ったツールの開発が求められ、30分以内に学習が完結出来るものが望ましいと思われた。研究7 これまでに作成・公開したYouTube啓発動画が中学・高校の授業で視聴されるなど需要が確認された。対象に合ったHIV予防に関する教育システム、教育動画の開発が必要である。

5. 自己評価

1) 達成度について

研究1 現行のエイズ予防指針の全ての章についての議論を行っており進捗状況は予定通りである。研究2 疫学データを基に実施可能な推定について、必須と想定している研究成果が揃いつつあり、論文執筆の準備が整った。研究3 当初の予定通りに調査及び分析等実施できており進捗は順調と考えている。研究4 令和5年9月～10月にインターネット調査を実施し、12月までに分析を行い、進捗は予定通りと考える。研究5 授業は予定通

り実施されている。昨年度の課題であったアンケート回答率の向上および統計専門家の協力による統計解析は、順調に解決している。研究6 2年目は、1年目に作成した教育プログラム（案）を全国のエイズ拠点病院と連携薬局に配布し、各施設の教育に関する状況と、作成した教育プログラムについてアンケート調査を実施した。アンケート調査によって試行の開始が一部遅れたため、とりまとめは今年度を実施することとしたが、研究計画は概ね予定通り実施できている。研究7 ラーニングサイトの開発に向け情報収集し、具体的な開発に着手したところである。公開前に高校保健教育教諭等へのアンケート調査を行い、結果を反映させ、完成の後、一般公開を目指す。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

研究1 各専門家の目から見た5年間の変化に対応した内容を盛り込んだ提言を行なうことには社会的意義がある。研究2 得られた推定値はHIV/AIDSの予防に直結する点で理論疫学研究の実装可能性が極めて高い。研究3 科学的に妥当な方法論に基づき、かつ国際的な議論を参照しながら国内の状況について調査・検討を行っている。また一般医師の意識や国際ガイドラインのenabler概念を理解することは、今後の日本の対策を検討するにあたり重要な知見となると考えられる。研究4 将来実施する啓発手段の再考につながる。研究5 大阪大学医学部の医学生が卒業して医師免許を取得した後は、どこかの医療機関に従事しても、HIV感染者を適切に診療することが出来ると期待される。研究6 大学教育でHIV感染症に関する専門的な教育を受けた薬学生が、就職先としてエイズ拠点病院や専門機関連携薬局を選ぶことは人材の確保につながる。また薬局については、2021年8月に施行された改正薬機法において、がん領域からスタートした専門医療機関連携薬局が将来HIV感染症領域に広がる可能性もあり、専門薬剤師教育が求められる。教育プログラムの開発によって、厚生労働省が進める患者が安心して医薬品を使うことができる環境を整備する効果が期待できる。研究7 HIV低流行国では感染予防教育の重要性が軽んじられる恐れがあり、eラーニングシステムを利用したHIV感染症予防教育は費用対効果の高いものとなると考える。

3) 今後の展望について

研究1 今までの検討会での指摘事項を盛り込んだ改正案を作成し、次回会議にて再度検討して最終成果物とし

てまとめる。また、ホームページにてHIV陽性者の意見を募集し、成果物の作成に生かす。研究2 新型コロナウイルス感染症の流行が中盤を過ぎる中での接触増の影響を十分に定量化すること、異なるデータを利用した推定を拡充することを予定している。研究3 一般医師調査の結果分析及びenabler概念の検討を通して、手引きの作成及び予防指針改定に向けて倫理的観点より提言を行う。研究4 MSMの最近のHIV検査受検に関する要因調査で今後の効果的な啓発が可能となる。研究5 2023年度はアンケート回答数を向上するための工夫を行い、統計専門家との共同研究により統計分析など緻密な分析を行う予定である。研究6 薬学生やHIV感染症を学ぶ薬剤師向けの講義資料、教育用ツールの完成版を関連する施設へ配布予定である。研究7 COVID-19の流行により感染症全般に関する正確な情報提供を含め、対象に応じた効果的な教育・情報提供システムの開発と啓発のさらなる検討が必要と考える。

6. 結論

研究1 次回の予防指針改正の基礎資料として役立つものを作成し、提言に繋げたい。研究2 2022年度末でHIV感染者の診断割合はAIDS患者を含めて90.0%程度と考えられ、地域別には関東甲信越と東海地域で減少を認めた。研究3 HIV/AIDS対策の根幹である人権及び差別・偏見に関する対策にとって、一般医療者の意識や国際ガイドラインの枠組みなどに関する継続した調査は有益かつ重要なものと考えられる。研究4 MSMの最近のHIV検査受検に関する要因調査で今後の効果的な啓発手法の解明に寄与する。研究5 HIVに対する意識調査の結果は医学生といえども一般市民と大きく変わらない。医学生に対して適切な授業を行うことにより、HIVに対する理解を向上させ、HIV診療に対する意識変容を導く可能性が示唆された。研究6 薬学生に対する教育は約半数の施設で行われているものの、薬剤師スタッフに対する教育システム等については今後の課題であり、研究班が作成する教員用ツールや教育プログラムについては、高いニーズのあることが確認された。研究7 高校生世代に向けたeラーニングシステム開発を行った。併せて、10代を対象にFM放送を活用した予防啓発を行った。

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

研究開発代表者

白阪琢磨

- 1) 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*. Epub 2023 Jul 25
- 2) 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*. Online ahead of print. 2023 Jun 22
- 3) 白阪琢磨 : HIV 感染症の治療の原則とその進展「医学のあゆみ」284(9): P.648-656、医歯薬出版、2023 年 3 月
- 4) 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) : 2023 年 1 月

研究開発分担者

四本美保子

- 1) Yotsumoto M, Kinai E, Watanabe H, Watanabe D, Shirasaka T. Latency to initiation of antiretroviral therapy in people with HIV in Japan. *J Infect Chemother*. 2023 Jun 22: S1341-321X(23)00151-4.
- 2) 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(2):171-178 , 2022
- 3) 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。日本性感染症学会第 35 回学術大会、北九州国際会議場、2022 年 12 月

西浦 博

- 1) Nishiura H. Estimating the incidence and diagnosed proportion of HIV infections in Japan: a statistical modeling study. *PeerJ*. 2019 Jan 15;7:e6275.

大北全俊

- 1) 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、p3-15、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 (1)、pp.19-27、2020

江口有一郎

- 1) Kitajima Y, Takahashi H, Akiyama T, Murayama K, Iwane S, Kuwashiro T, Tanaka K, Kawazoe S, Ono N, Eguchi T, Anzai K, Eguchi Y. Supplementation with branched-chain amino acids ameliorates hypoalbuminemia, prevents sarcopenia, and reduces fat accumulation in the skeletal muscles of patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2017 Jul 24. doi: 10.1007/s00535-017-1370-x.

渡部健二

- 1) 「HIV 医学教育プログラムの開発と評価」ポスター発表、第 55 回日本医学教育学会、出島メッセ長崎、2023 年 7 月 29 日

吉野宗宏

- 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(5):558-561. 2023 May. Epub 2023 Feb 9

研究開発課題名：HIV・エイズの早期治療実現に向けての研究

課題管理番号：21HB1003

研究代表者：谷口 俊文（千葉大学医学部附属病院 准教授）

研究分担者：尾又 一実（国際医療研究センター データサイエンス部 数理疫学研究室長）、野田 龍也（奈良県立医科大学 公衆衛生学講座 准教授）、今橋 真弓（名古屋医療センター 臨床研究センター感染免疫研究部 感染症研究室長）

1. 研究目的

世界各国では国連が提唱している 90-90-90 を達成するために HIV 感染者の治療を CD4 細胞数の値に関わらず、すべての感染者を対象に開始することを提言している。岩本らが 2017 年に発表した日本の 90-90-90 を推計した論文では HIV 感染者の 86%が診断されており、またその中の 83%が ART（anti-retroviral therapy）による治療中であるとしている。そして治療中の 99%の感染者はウイルス抑制を達成している。ナショナルデータベース（NDB）を用いた抗 HIV 薬の解析では約 25,500 人が ART で治療を受けている。そこから逆算すると、約 5,000 人が診断されておらず、約 5,400 人が診断されているが ART による治療を受けていないことになる。すなわち、約 10,400 人のプールから新規 HIV 感染者が生まれていることが想定される。

新規 HIV 感染者を減らすためには、HIV 感染者の診断を増やすこと（検査体制）、HIV と診断された感染者をなるべく多く ART で治療すること（治療体制）が重要であるとされる。本研究では HIV 感染者をなるべく多く ART で治療する治療体制の構築のために、Rapid ART の効果について基礎資料を作成する。

Rapid ART とは HIV 診断後、早期（通常 1 週間以内）に治療を開始することである。Rapid ART を実践する国々では①患者通院維持率の増加（ドロップアウトの減少）、②HIV ウイルスが抑制されるまでの時間が短縮、③ HIV ウイルスの抑制率（検出感度以下）の増加、④HIV 感染者における死亡率の低下などの効果が報告されている。そこで日本における Rapid ART の導入を検証するための基礎資料として、1）Rapid ART により新規感染者やエイズ発症症例がどの程度減少するのかをシミュレーション・モデルにて検証、2）NDB から得られるデータに基づいた医療経済的な効果の算出、を作成する。

2. 研究方法

1）Rapid ART により新規感染者やエイズ発症例がどの程度減少するのかをシミュレーション・モデルにて検証

従来の HIV 感染者の診断から治療までの経過を①早い治療、②遅い治療、③極めて遅くエイズ発症してから治療の 3 段階に割り振り、国立国際医療センターにおけるデータを基に条件設定を行いつつ、これら感染者からの二次感染者数を推定、診断と同時に治療した際の二次感染者数との比較を行うことで感染を回避できる人数に関する数理モデルを組む。新規 HIV 感染者の背景として、(A) エイズ動向委員会から発表される新規 HIV 感染者とエイズ発症者の人数、性別、年齢層、感染経路、(B) レセプト情報・特定健診等情報（NDB）を用いた HIV 感染者の性別、年齢別分布、また入院情報・主傷病名等の集計を通してエイズ指標疾患の有無を解析する。また、この 2 つのデータ（A,B）の差分を取ることで、「新規エイズ患者」+「HIV を診断されたが、ART が開始されずにエイズを発症してしまった患者」を推計する。NDB やエイズ動向委員会から得られた感染者数などを数理モデルの前提条件などに当てはめてキャリブレーションを行う。そして Rapid ART により新規感染者やエイズ発症症例がどの程度減少するのか報告する。

2）NDB に基づいた医療経済的な効果の算出

NDB から一人あたりの年間の総医療費などを算出する。また NDB 上の HIV 感染者のうち、エイズ指標疾患を発症している患者のコホート化する。エイズ発症に伴う入院医療費などを計算する。

その後、1）の数理モデルより得られた Rapid ART により回避できた新規 HIV 感染者およびエイズ発症例の予測モデルと前年度までに算出した医療費により、Rapid ART による医療経済効果を推計する。

3）Rapid ART 実現のための経済的実態調査

本分担研究では Rapid ART 実現による健康や水平感染のリスクの実態調査を行う

①海外での情報収集（国毎に保険は異なるものの、Rapid ART を行っていない国はあるのか、行っている場合にはどのような費用の助成をしているのか）

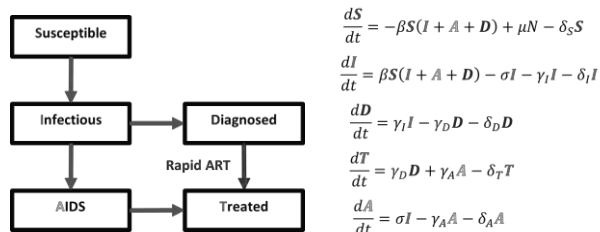
②具体的な目標として以下の実態調査と推計を行う

- ・HIV と診断されてから、治療開始までにかかる期間
- ・Rapid ART を導入した場合、治療開始までにかかる治療費用
- ・自費診療や助成制度利用のない保険診療などを利用して治療している感染者数の推計、(i)これら感染者が治療している場合に負担している費用の実態把握、(ii)治療していない感染者数と感染させるリスクの推計
- ・海外で治療を受けていたが日本では治療を受けていないあるいは自費診療や助成制度利用のない保険診療などで治療している人の数の推計、(i)どうやって治療をしているのか実態調査（治療中断・自己輸入など）、(ii)日本で治療している場合に負担する費用の実態把握（倫理面への配慮）

本研究では HIV 感染症という希少疾患を扱うため、個人情報保護法、文部科学省・厚生労働省・経済産業省：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、文部科学省・厚生労働省：疫学研究に関する倫理指針厚生労働省：臨床研究に関する倫理指針経済産業省：情報システムの信頼性向上に関するガイドライン、民間部門における電子計算機処理に係る個人情報の保護に関するガイドラインなどを順守して研究計画の立案・遂行を行う。調査・研究の実施に際しては、各施設の倫理委員会に諮り、許可を申請する。

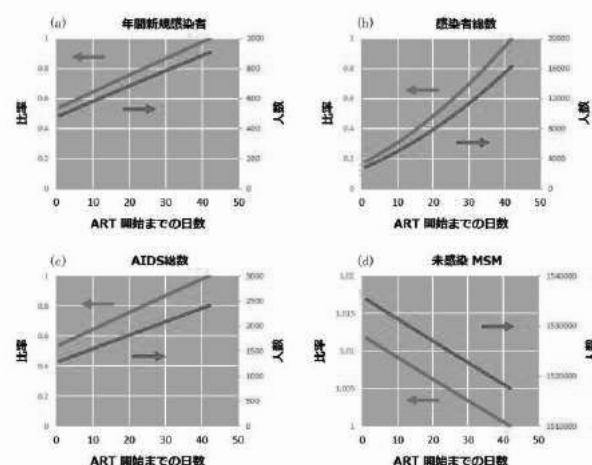
3. 研究結果

①数理モデルの作成：日本の HIV 感染者数の推計にコンパートメント・モデルを用いた推測モデルを示す。

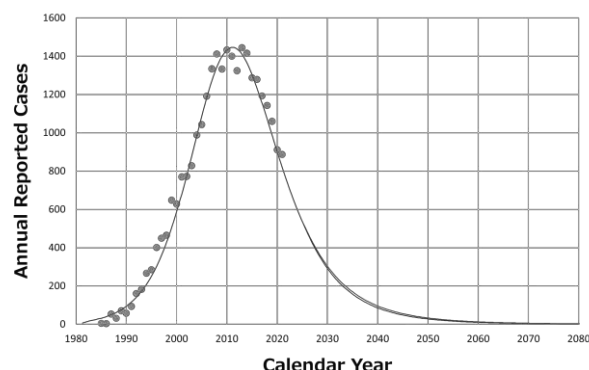


S、I、D、A、T はそれぞれ未感染者集団(Susceptible)、感染者集団(Infectious)、診断済未加療感染者集団(Diagnosed)、AIDS 発症者集団(AIDS)、加療集団(Treated)を表す。ここで、 S 、 I 、 A 、 T はそれぞれの集団の大きさ ($N = S + I + D + A + T$)、 β 、 μ 、 σ はそれぞれ感染率、MSM コミュニティへの参入率、AIDS 発症率、 δ_S 、 δ_I 、 δ_A 、 δ_T は各集団での死亡率、 γ_I は未発症感染者の診断実施率、 γ_D 、 γ_A はそれぞれ未発症感染者および発症者の ART 実施率である。

データ：エイズ動向委員会から発表される新規 HIV 感染者数とエイズ発症者数、国立国際医療センターにおける診療情報を入力値として用い、HIV 感染の診断から治療開始までの日数については名古屋医療センターのデータを参照した。

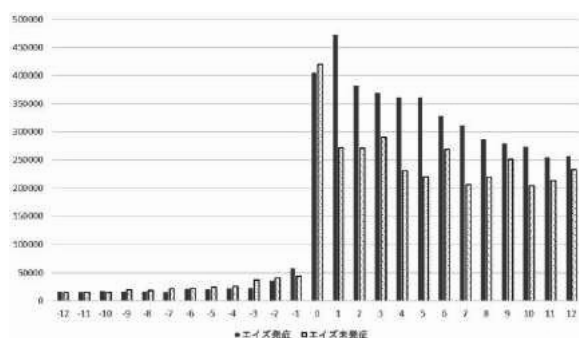


図の横軸は HIV 感染の診断から治療開始までの平均日数 ($1/\gamma_D$) を表しており、縦軸はその日数を維持したときに、どのような結果に漸近するかを示す。治療開始までの平均日数を減らしてゆくと、年間新規感染者数(a)、感染者総数(b)、AIDS 発症者(c)はともに減少する。治療開始までの日数 42 日のときは、年間新規感染者数は 1,000 人弱であるが、この日数を 0 日(即時治療開始)に変更すると、500 人程度まで減少する。比率で考えると 45% の減少である。同様に、感染者総数は、約 16,000 強から 4,000 人弱に減少し、比率では 80% の減少、エイズ発症者総数は約 2,500 人が約 1,300 人になり、40% 以上減少すると推計された。また、感染者の減少により未感染 MSM は増加し(図 d)、10,000 人以上増えて、比率では 1% 以上増加すると推計された。



しかしながら、現在の日本では 2014 年頃から既に新規感染者数の減少傾向が見られており、将来を予測した数理モデル(緑)ではこのまま減少が続くことが見込まれている。これに Rapid ART の効果を当てはめても(赤)、影響が少ないことが追加の研究で示された。

②NDB データからエイズ発症者の解析：エイズ指標疾患を発症した患者を傷病名で抽出した。エイズ未発症群 4,220 名、エイズ発症群 3,673 名となり、エイズ発症群は全体の 46.5%を占めた。年齢調整医療費ではエイズ未発症群を 100 とした場合にエイズ発症群は ART 開始当月に 96.5 と 3.5%低い、ART 開始前月に 130.7 と 30.7%高く、また ART 開始 1 ヶ月後は 174.5 と 74.5%高く、ART 開始後 12 ヶ月間は医療費がエイズ未発症群よりも高い傾向が持続した。エイズ発症と未発症者の ART 開始後 12 ヶ月の医療費は平均で一人あたり 105 万円ほどの差があることがわかった。



③Rapid ART 実現のための経済的実態調査：名古屋医療センターに初診未治療で受診した患者 434 名を分析した。治療導入は 401 名、未治療は 33 名。ART 導入までの日数の中央値は 42 日、90%の患者は 161 日、半年未満で治療が開始されている。未治療 33 名では受診中断が 9 名、CD4 値もしくは HIV-RNA 量で基準を満たさずに 4 級が取得できない人が 8 名、3 級要件待ちが 11 名などであった。結論として 4 級が取得不可で治療ができない患者は 1.8%という結果であった。2015～2019 年に初診時 ART 導入済みで受診した 134 人のうち、身体障害者手帳を持たない人が 26 人 (19.4%)、この中で海外にて診断された 16 人のうち、海外より ART を輸送している人が 4 人、限度額認定が 2 人であった。

4. 考察

数理モデルから導き出される早期 ART を導入することによる新規感染者の減少、そして累計感染者数の減少に対する影響は現在既に新規感染者数が減少傾向であるのが持続した場合には限定的であることがわかった。しかしながら何らかの理由で減少傾向の勢いが鈍化した場合には有効な施策となりうる。NDB の解析ではエイズ発症群が 46.5%を占め、過大評価になっている可能性もあるが医療費が ART 開始後 12 ヶ月間持続的に多く、エイズ未発症の状態でも ART 開始するほうが当然のごとく医療費を抑えられる。現行の公費による治療の基準が当てはまらずに ART を開始できないのが 1.8%と実態調査で明らかにな

った。また名古屋医療センターにおける ART 導入済みの患者 134 人のうち海外で診断されて更生医療を使わずに治療している人が 4.5%いる実態が明らかになった。

5. 自己評価

1) 達成度について

数理モデルの作成に関しては、さらに詳細を詰める予定であるが日本のような低蔓延国と海外の高蔓延国における早期 ART の影響を対比させながら論文化を進める。NDB を用いた解析ではエイズ発症とエイズ未発症を分けて医療費を解析することができた。この妥当性の評価を行い、年齢分布や人数などを推測モデルに流用する予定である。公費を利用して HIV の治療ができるまでの期間、何らかの理由で公費を受けられていない感染者の推計や実態調査に関しては、かなり進んでいる。令和 5 年度は早期 ART を実現させるための海外における医療費助成制度の調査などを行う予定であり、概ね順調に研究は進んでいる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

Rapid ART は HIV 終焉のために必要であると世界的に導入されている治療戦略である。日本では HIV 感染症の治療に対する医療制度などの問題があり実現できていないが、本研究により早期 (Rapid) ART による感染者減少や医療経済的な優位性を示すことできる。

3) 今後の展望について

本研究では現行の HIV 医療体制に Rapid ART の導入を検証するための基礎資料を作成する。推理モデルを用いた研究は論文化を目指す。公費制度に条件を満たすことができずに治療できない HIV 感染者がいることが判明したので、すべての感染者に ART を導入できる体制を目指す。

6. 結論

Rapid ART を導入することにより、加療率を向上させ、いままでよりも早期に治療を開始することができれば、新規感染者数が減少に転じることが数理モデルにより示された。HIV 感染者の補足率 (検査体制) の向上によりさらなる効果が期待できる。エイズ発症者に関しては医療費がエイズ未発症者よりも多いことが明らかとなった。公費の基準を満たさないために約 1.8%の患者が治療を受けられない状況が判明した。これらの患者が感染者数や医療経済にどのような影響を与えるのか今後、解析していく。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特になし。

研究開発代表者

谷口俊文

原著論文による発表 欧文

- 1) Mashimo Y, Yamazaki K, Kageyama T, Tanaka S, Taniguchi T, Matsushita K, Igari H, Hanaoka H, Yokote K, Nakajima H, Onouchi Y. Germline variants of IGHV3-53 / V3-66 are determinants of antibody responses to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Journal of Infection*. 2022 Dec 1;85(6):702–69.
- 2) Imaizumi Y, Ishige T, Fujikawa T, Miyabe A, Murata S, Kawasaki K, Nishimura M, Taniguchi T, Igari H, Matsushita K. Development of multiplex S-gene-targeted RT-PCR for rapid identification of SARS-CoV-2 variants by extended S-gene target failure. *Clinica Chimica Acta*. 2022 Nov 1;536:6–11.

研究開発分担者

尾又一実

口頭発表 海外

- 1) K Omata, Y Kikuchi, T Taniguchi, T Noda, M Imahashi, S Oka, H Mitsuya. Mathematical Model Analyses of the Effects of Rapid ART on HIV and AIDS. #P113. The 43rd Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (ISCB43)21-25 August 2022, New Castle upon Tyne, UK

口頭発表 国内

- 2) 尾又一実、菊池嘉、谷口俊文、野田龍也、今橋真弓、岡慎一、満屋裕明. HIV 感染拡大に対する Rapid ART の効果. O-S10-4. 第 36 回エイズ学会学術集会・総会. 2022 年 11 月 18 日(金)～20 日(日). アクトシティ浜松/Web

研究開発分担者

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) Toshihiro Yamaguchi, Masao Iwagami, Chieko Ishiguro, Daisuke Fujii, Norihisa Yamamoto, Manabu Narisawa, Takashi Tsuboi, Hikari Umeda, Natsumi Kinoshita, Toyotaka Iguchi, Tatsuya Noda, Shinya Tsuruta, Akira Oka, Tomohiro Morio, Kiyohito Nakai, Shuichiro Hayashi. Safety monitoring of COVID-19 vaccines in Japan. *Health Policy*. 2022;23:100442.

研究開発分担者

今橋真弓

原著論文による発表 欧文

- 1) Kasahara T, Imahashi M, Hashiba C, Mori M, Kogure A, Yokomaku Y, Hashimoto N, Iwatani Y, Hasegawa Y. Retrospective Analysis of the Efficacy of Early Antiretroviral Therapy in HIV-1-Infected Patients Coinfected with *Pneumocystis jirovecii*. *AIDS research and human retroviruses*. 2021;37(10):754-60.
- 2) Imahashi M, Ode H, Kobayashi A, Nemoto M, Matsuda M, Hashiba C, Hamano A, Nakata Y, Mori M, Seko K, Nakahata M, Kogure A, Tanaka Y, Sugiura W, Yokomaku Y, Iwatani Y. Impact of long-term antiretroviral therapy on gut and oral microbiotas in HIV-1-infected patients. *Scientific reports*. 2021;11(1):960.

研究課題：地域における MSM の HIV 感染・薬物使用予防策と支援策の研究

課題番号：21HB10004

研究代表者：樽井 正義（特定非営利活動法人ふれいす東京 理事）

研究分担者：生島 嗣（特定非営利活動法人ふれいす東京 代表）、大木 幸子（杏林大学保健学部 教授）、
野坂 祐子（大阪大学大学院人間科学研究科 教授）、塩野 徳史（大阪青山大学健康科学部 教授）

1. 研究目的

MSM の HIV 感染と薬物使用の予防策と支援策を、5 つの研究により策定する。

- (1) MSM を対象としたメンタルヘルスと性行動に関する web 調査（生島嗣） 2016 年実施の LASH 調査を拡充してウェブによる質問紙調査を行い、MSM の性行動と薬物使用、背景をなすコミュニケーション、メンタルヘルス、トラウマ経験等の現状を、全国の地域毎に明らかにする。HIV 感染と薬物使用の予防啓発情報の、とくに若年（10～20 代）に有効な発信の方策を検討する。
- (2) ゲイコミュニティにおける性行動および予防啓発に関する動向の把握と効果評価（塩野徳史） 全国 6 か所のコミュニティセンターによる HIV 感染予防啓発活動（対面、印刷物、web 等）の利用者への効果を評価し、センターのない地域や一般の MSM と比較する。東京と大阪のセンターにおいて、若年層と薬物使用者に対面による感染・薬物使用予防介入を行い、効果を評価する。
- (3) MSM を対象とした健康のためのコミュニケーション支援ツールの開発と評価（野坂祐子） MSM の HIV 感染と薬物使用を予防し、リスク行動を避けて健康に生活するコミュニケーションスキルの向上を目的に、とくに adverse experiences により感情表出や安定した対人関係構築が苦手な傾向の若年 MSM を考慮し、オンラインでセルフスタディ可能な支援ツールを開発し評価する。
- (4) 薬物使用の問題を抱える HIV 陽性者への支援のための精神保健福祉センターとのネットワークモデルの検討（大木幸子） 薬物使用の問題を抱える HIV 陽性者への支援にあたって、HIV 診療機関や陽性者支援組織と精神保健福祉センターとの連携方策を明らかにし、ネットワークモデルを提示する。HIV 陽性者からの相談経験は少なく、陽性者、性的少数者対応に抵抗感も認められる。
- (5) HIV 陽性者と薬物使用者への支援策と感染・薬物使用予防策の検討（樽井正義） 薬物使用に関わる生活上、医療上の問題を明らかにし、使用者の感染症罹患予防に必要とされる情報を整理し、提供する方策を検討する。

2. 研究方法

- (1) 2016 年調査を踏まえ、インフルエンサーの助言を受けて、全 94 問からなる自己回答式インターネット調査の質問紙を作成した。MSM が利用する出会い系アプリや SNS 上の媒体を通じて調査への参加者を募集して、第 2 回 LASH（Love Life and Sexual Health）調査を実施した。2022 年 11 月～23 年 1 月に寄せられた回答から、性別・性自認が女性の回答、重複回答、矛盾回答等を除き、6,071 人からの回答を解析対象とした。単純集計の後、予防行動とリスクのある行動の背景要因、幼少期体験との関連等を検討した。
- (2) コミュニティセンターにおける HIV 感染予防啓発活動の効果測定の指標として利用者の予防意識・行動（コンドーム使用、検査行動、U=U と PrEP の知識等）を調査する質問紙を作成し、1 年目には全国 6 か所のセンター、加えてセンターのない地域の 3CBO、SNS を基点に調査を実施した（各 668 人、321 人、2,980 人）。2 年目には、MSM の全体像を見るために、アンケートモニター登録男性（94,001 人）から、男性との性交渉の経験をもつ男性（5,010 人）を抽出し、調査対象とした。
- (3) トラウマインフォームドケアの観点を踏まえてコミュニケーションスキルの向上を図る自己学習ツールとして、4 本の動画教材（各 15 分）、①よりよいコミュニケーションってなに（4 つのタイプ）、②気持ちに気づこう（感情の理解）、③適切な境界線とは（自他のバウンダリー）、④主語は「私」（I（アイ）メッセージ）、及び解説冊子を作成し、啓発ウェブサイト（<https://stayhealthy.tokyo/>）に掲載した。これを教材に MSM 対象のオンライン講座（各 90 分 4 回）を、また支援者を対象に研修会（各 150 分 2 回）を開催し、教材の評価と活用を検討を行った。
- (4) 精神保健福祉センターの薬物相談担当者（5 名）に対して、利用者を支援する姿勢や方法等について、また同センターにおいて相談と回復プログラムを利用した経験をもつ HIV 陽性の MSM（4 名）に対して、利用動機と継続の理由等について、インタビューを行った。これを

分析し、利用者が要請することと支援者が配慮することとの関連を指摘した。またセンターと HIV 診療機関、陽性者支援組織、保健所の相談担当者による事例検討会を実施し、これらの連携の方策を検討した。

(5) HIV 陽性者と薬物使用者に関する先行研究の調査と、薬物使用の経験を持つ HIV 陽性の MSM、使用者と陽性者の支援者への面接調査を行い、これを踏まえて、薬物使用の予防および使用に関連する感染予防のために求められる情報を整理し、それを必要としている集団への提供方法を策定した。

(倫理面への配慮)

各研究分担者が所属する機関の倫理委員会に審査を申請する。質問紙調査は無記名であり、回答をもって参加への同意とみなした。面接調査に際しては、説明の上同意書を取得し、個人情報保護を徹底した。

3. 研究成果

(1) 回答した MSM (同性愛 76.7%、両性愛 19.1%、異性愛 0.3%) の性行動・予防行動については、過去 6 ヶ月間にアナルセックスをした人は 67.0%、その内コンドームを常用した人は 20.5%、使うことが多かった 17.5%、使わないことが多かった 26.6%、全く使わなかった人は 20.7%だった。HIV 抗体検査を受けたことがある人は 65.5%、その内 1 年以内の受検は 50.8%で、コロナ流行下でも、2016 年 (62.3%、54.4%) と大差なかった。

HIV の新知識である U=U については 72.3%、PrEP については 72.2%が知っていると回答し、2016 年調査より (43.0%、10.6%) 普及が見られた。PrEP の利用者は、過去において 3.5%、現在は 6.4%、計 9.9%だった。

(2) 2021 年の基点別 MSM 調査では、コミュニティセンター基点の HIV 抗体検査受検率 (71.6%)、同センターの利用率 (26.3%) が、他の基点でよりも高かった。3 基点全体では、過去 6 ヶ月間に男性と性交渉したのは 74.7%、2022 年のモニター登録者調査では 24.4%、それぞれの 8 割がアナルセックスをしていたが、コンドーム常用率は 19.2%と 31.5%だった。これまでの HIV 抗体検査経験率は、それぞれで 68.7%と 30.7%、過去一年では 28.9%と 7.4%、U=U の認知率は 51.0%と 31.8%、PrEP の認知率は 76.6%と 43.3%だった。参加者のセクシュアリティについては、3 基点調査では 76.5%が同性愛者と回答したが、モニター登録者では 16.3%にとどまり、50.2%は異性愛と答えた。

(3) 教材の利用者からは、自分の感情と表出の傾向を自覚して、アサーティブなコミュニケーションについて理解する機会が得られたとの感想が聞かれた。教材の個人で

の視聴より、講座等のグループで話し合う資料としての活用可能性が示唆された。

(4) 薬物使用者の相談利用の動機で肝心な通報されない安心感は、相談担当者の支援の姿勢でも重視されており、また個別の伴走支援とグループによる回復プログラムの両方が、利用者にも担当者にも評価されていた。

(5) 薬物使用と感染症 (HIV、HBV、HCV) に関する基本的情報をまとめたパンフレットを作成し、裏面に薬物使用と感染症の相談窓口と情報サイトを掲載した。これを、「声の架け橋プロジェクト」の協力を得て転帰調査への参加案内とともに、保護観察対象者に配布した。

4. 考察

MSM の性と健康について異なるアプローチの調査を行うことによって、MSM 集団の全体像として、男性と性交渉の経験を持つ人の半数は異性愛を自認しているが、ゲイ向け出会い系サイトや商業施設を利用する MSM の多くは同性愛を自認していること、HIV 抗体検査の受検率、U=U、PrEP の認知率が高いことが示された。これはコミュニティセンター、CBO、研究班が啓発活動を集中させてきた成果と見ることができる。しかし、とくに性的に活発な若い世代で、コンドーム利用率は下がっており、その要因の分析と対策の検討が求められる。

MSM の感染と薬物使用の予防に必須なコミュニケーションスキルの向上、精神保健福祉センターにおける陽性者支援の促進、薬物使用者への感染予防・支援情報の提供の実践的方策が試みられた。

5. 自己評価

1) 達成度について

計画に沿って進めることができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

MSM コミュニティの多様性を示し、感染予防と薬物使用予防の啓発活動において、とくにコミュニティセンターの寄与と、取り組むべき課題が明らかにされた。

3) 今後の展望について

行政と関連組織による予防支援活動の推進に有意義な資料の作成し提供する。

6. 結論

MSM の HIV 感染と薬物使用に関わる現状の調査と予防策の具体化が試みられた。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし

研究発表

研究代表者

樽井正義

論文

- 1) 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>
- 2) Koto, G., Tarui, M., Kamioka, H., and Hayashi, K. Drug use, regulations and policy in Japan. *Japan Advocacy Network for Drug Policy*. April 2020. http://files.server.idpc.net/library/Drug_use_regulations_policy_Japan.pdf

学会発表

- 1) Hayashi, K., Wakabayashi, C., Ikushima, Y., and Tarui, M. Characterizing changes in drug use behaviour following bans of 5-MeO-DIPT, amyl nitrite and new psychoactive substances among men living with HIV in Japan, 日本エイズ学会、2021 年.
- 2) 樽井正義、生島嗣、徐淑子、山本大. ダルクにおける性的少数者および HIV 陽性者への薬物依存回復支援の現状. 日本エイズ学会、2020 年.

研究分担者

生島嗣

論文

- 1) 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) 生島嗣. HIV の新たな予防方法 PrEP の登場と様々な動き. 季刊セクシュアリティ. 107: 96-103, 2022.

学会発表

- 1) 生島嗣、村崎美和、牧原信也. NPO による HIV 陽性者／勾留者への手紙による相談・支援“お手紙プロジェクト”～報告と考察. 日本エイズ学会、2022 年.
- 2) 生島嗣、三輪岳史、山口正純、大槻知子、水島大輔、高野操、岡慎一. GPS 機能付き出会い系アプリを利用する MSM の PrEP 利用に関する実態調査 2021. 日本エイズ学会、2021 年.
- 3) 生島嗣、三輪岳史、大槻知子、山口正純、大木幸子、若林チヒロ、樽井正義. HIV 検査と告知時期に関する考察—「HIV 陽性者の健康と生活に関する全国調査」の結果から—. 日本エイズ学会、2020 年.
- 4) 生島嗣. 地域における HIV 検査—「HIV 陽性者の健康と生活に関する全国調査」の結果から（第 2 報）. 日本公衆衛生学会総会、2020 年.
- 5) Ikushima, Y. Patterns of PrEP use among men who have sex with men in Japan. *Asia Pacific AIDS & Co-infections Conference (APACC) 2020*, October 15-17, 2020.
- 6) Miwa, T., Yamaguchi, M., Ohtsuki, T., Wakabayashi, C., Nosaka, S., Ikushima, Y., and Tarui, M. Associations of recreational drug use with HIV-related sexual risk behaviours among men who have sex with men in Japan: results from the cross-sectional LASH study. *The 23rd International AIDS Conference*. July 6-10, 2020.

大木幸子

学会発表

- 1) 大木幸子、生島嗣、樽井正義. 精神保健福祉センターにおける HIV 陽性者への薬物相談対応の現状. 日本エイズ学

会、2020 年.

- 2) 大木幸子、若林チヒロ、斎藤可夏子、生島嗣. 40 歳以上の HIV 陽性者の将来の介護希望場所と関連要因—「HIV 陽性者の健康と生活に関する全国調査」の結果から—. 日本エイズ学会、2020 年.
- 3) 大木幸子. 高齢期の備えと関連要因—「HIV 陽性者の健康と生活に関する全国調査」の結果から (第 3 報) . 日本公衆衛生学会総会、2020 年.

野坂祐子

論文

- 1) 野坂祐子. 闘争後の闘争—トラウマティックな関係性の再演と回復. 栗本英世, モハーチ ゲルゲイ, 山田一憲編, 争う. 大阪大学出版会. 163-184, 2022.
- 2) 野坂祐子. 司法矯正領域におけるトラウマインフォームドケア対象者・支援者・組織の再トラウマを防ぐアプローチ. 刑政. 132(11): 12-25, 2021.

塩野徳史

論文

- 1) 金子典代, 塩野徳史. コミュニティセンターに来場するゲイ・バイセクシュアル男性の HIV・エイズの最新情報の認知度と HIV 検査経験, コンドーム使用との関連. 日本エイズ学会誌. 23(2): 78-86, 2021.
- 2) 宮田りりい, 塩野徳史, 金子典代. MSM (Men who have sex with men) に割り当てられるトランスジェンダーを対象とする HIV/AIDS 予防啓発に向けた一考察—ハッテン場利用経験のある女装者 2 名の事例から. 日本エイズ学会誌. 23(1): 18-25, 2021.
- 3) 金子典代, 塩野徳史. MSM を対象にした当事者主体の HIV 検査の取り組みと意義. 日本エイズ学会誌. 22(3): 136-146, 2021.
- 4) Kaneko, N., Shiono, S., Hill, A. O., Homma, T., Iwahashi, K., Tateyama, M., and Ichikawa, S. Correlates of lifetime and past one-year HIV-testing experience among men who have sex with men in Japan. AIDS care. 1-8, 2020.

研究課題：HIV 感染症診療の提供体制の評価及び改善のための研究

課題番号：21HB1005

研究代表者：内藤 俊夫（順天堂大学 教授）

研究分担者：大塚 文男（岡山大学 教授）、鈴木 麻衣（順天堂大学 准教授）、森 博威（順天堂大学 准教授）、塚田 訓久（独立行政法人国立病院機構東埼玉病院）

1. 研究目的

本邦では HIV 感染症が専任医によって拠点病院で集中して診療されており、地域のクリニックや一般病院における「早期診断」や「慢性期の管理」は適切に行われていない。地域に密着した医師（非専任医）も HIV 診療に参加することが不可欠であるが、総合診療医/プライマリケア医の HIV 感染症の知識は不十分であり、教育のための基盤データも整備されていない。特に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行下では情報通信技術（ICT）を用いた革新的で効率的な介入が必要である。

このため我々は、①ナショナルデータベース（NDB）や MDV データベースを用いた、早期診断・長期管理を行うための基盤データ整備、②性感染症啓発アプリケーションのデータ解析と非専任医向けアプリの開発、③早期発見のため電子カルテへの HIV アラートシステムの導入、④ Virtual Reality（VR：仮想現実）による非専任医教育、⑤LINE を用いて 1 日 1 問の問題を配信する教育システム、⑥ビッグデータによる「COVID-19 流行が HIV 感染症診療に及ぼす影響」や「HIV 感染者の COVID-19 罹患状況」の解析、⑦上記の教育・研究結果による各地域での医療提供体制の評価・課題の抽出、得られた教育効果の分析、フィードバック、成果発表、からなる 3 ヶ年の計画を実施している。

COVID-19 による受診控えが様々な疾患で世界的に問題になっている。このため、ビッグデータを用いて「パンデミックが日本の HIV 感染症診療に及ぼす影響」を解析し、高年齢化する HIV 感染者の長期の予後や医療費との関連を明らかにする。一方、現時点で 3 年以上のパンデミックにもかかわらず本邦での HIV 感染者の COVID-19 罹患状況についての報告はない。我々は全国の入院患者のデータを集計し解析を行った。

本邦では 2020 年より DTG/3TC による 2 剤療法が処方可能となり、安全性や薬剤負荷軽減を鑑み、多疾患併存や多剤併用（ポリファーマシー）の患者への使用が期待されている。安全に持続可能な抗 HIV 薬を知ることは大変重

要であるが 2 剤療法の処方割合、継続率についての報告はなく、本事業でビックデータ研究を行った。

本研究ではこれまでの実績を生かし、NDB や iPhone アプリ、LINE から得られた解析結果を、非専任医の教育コンテンツとして活用し、最新の HIV 感染症の知識を定期的に供給する。また、非専任医の知識が不足している部分を解析し、「非専任医が HIV 診療を敬遠している理由」を明らかにする。さらには、電子カルテアラートシステムや AI、VR による診断支援を研究・普及させ、非専任医の HIV 診療をサポートする体制を構築する。

2. 研究方法

①NDB を用いて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、併存症や投薬状況などを詳細に解析し、非専任医が診療する際の留意事項を整理した基盤資料を作成する。さらに、MDV を用いて、DTG/3TC（249 名）または BIC/FTC/TAF（1,280 名）に処方変更された患者について、年齢や併存症、継続率を比較した。

②2021 年度に Apple 社の性感染症啓発アプリを作成しリリースした。全国から瞬時に大量のデータを収集できるアプリを用いた研究であるアプリを用いた性感染症診療情報データ収集は世界の先駆けとなる研究である。

③「性感染症や帯状疱疹の既往があると HIV 検査を促すアラート画面を電子カルテ上に表示するシステム」を導入し、22,264 名のうち 2 名の HIV 感染が診断された。現在は、本システムによる早期診断への効果データを蓄積・解析・改良を行っており、今後は一般病院への普及を行う。

④国内初となる「Virtual Reality（VR：仮想現実）を活用した HIV 感染症の告知に関する教育プログラム」を作成した。VR を活用して、HIV 患者の間診・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プログラムであり、医師教育を開始した。シミュレーターも併用し、呼吸器症状と頭痛を訴える HIV 感染症患者に対するアプローチ方法とその後の対応を学ぶことが可能である。

⑤携帯端末の LINE で 1 日 1 問の問題を解くシステムを実施している。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。現在約 2,000 名の医師・医学生が登録しており、20 歳代、30 歳代を中心に幅広い年齢層が参加している。非専任医に HIV 感染症の教育を行うと同時に、ChatGPT を活用した解説が行われ、診療体制の改善に役立てる。

⑥COVID-19 流行により本邦で治療中の HIV 感染者にどのような影響が起きているかの報告はない。さらには、全国の HIV 感染者の COVID-19 罹患状況、重症化のリスクファクターについて解析した。

(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、個人情報に厳重に保護され、研究への参加は自由意志に基づき不参加によって何も不利益はないことを伝え、同意を得て研究に参加していただく。

3. 研究結果

NDB 解析では、本邦の HIV 感染者に対するキードラックは NNRTI: 325 名 (19.8%)、PI: 564 名 (35.0%)、INSTI: 723 名 (44.8%) の処方割合であった。INSTI の処方率は 30% から 95% に増加していた。バックボーンに関しては、2017 年からは TAF の使用が増加しており、2019 年には 70% に達している。

研究期間中に 3,108 名 (19.3%) にキードラックの変更があった。薬剤変更の率は年々増加し、特に NNRTI (95%CI: 14.9-65.5%) と PI (13.2-67.7%) では 8 年間増加が続いたが、INSTI では低い割合でしか認めなかった (3.0-7.6%)。

内服薬がスイッチされた患者の平均年齢は、DTG/3TC 群 49 ± 12.5 歳、BIC/FTC/TAF 群 45 ± 11.4 歳であり、2 剤療法群で有意に高かった ($P=0.005$)。性別では有意差を認めなかった。併存症については、脂質異常症 ($P=0.002$) または糖尿病 ($P=0.011$) を有する患者で、有意に BIC/FTC/TAF よりも DTG/3TC にスイッチされていた。処方開始後 700 日の時点で、DTG/3TC 群と BIC/FTC/TAF 群で継続率の有意差を認めなかった。

全国で 100 名が HIV 感染症の診断前に梅毒と診断されていたが、その中で HIV 感染症の検査が実施されていたのはわずかに 17 名 (17.0%) であった。

MDV データベースを用いて、COVID-19 のため入院した 85 名の HIV 感染者を抽出した。このうち 9 名 (10.6%) が重症であり、1 名 (1.2%) が死亡していた。年齢 ($p=0.002$)、高血圧症 ($p=0.032$) が重症化との関連が強かった。

性感染症啓発アプリは全国で 530 名の利用があり、男性 280 名 (52.8%)、女性 250 名 (47.2%) であった。性交歴は 81.3%、アナルセックスの経験は 16.0% に認めた。「性教育を受けたことがある」との回答は 81.3% であった。

アプリの使用により、530 名のうち 155 名 (29.2%) に行動変容が得られた。40 歳以上のアプリ使用者は「検査を受ける」という行動変容が有意に少なかった。「感染歴あり」や「性教育を受けたことがある」使用者では、コンドームをつける行動変容を起こしやすかった。25 歳～30 歳は、「アプリの使用の友人への推奨」という行動が有意に多かった。

4. 考察

我々は現在までに「高年齢化する HIV 感染者の診療において、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病が重要であること」を示している。HIV 診療医はこれらの生活習慣病の診療に関する正しい知識を持つとともに、この状況下でも継続可能な抗 HIV 薬について理解する必要がある。

28,089 名を対象としたビックデータ解析により、INSTI が抗 HIV 薬のキードラックの中で、最も長い期間変更されにくいものだと明らかになった。この結果は、AIDS 指標疾患やバックボーンドラックの違いに関わらず同じ結果であった。

2 剤療法の内服による安全性のメリットが重視されたためか、高年齢の患者、高血圧症や糖尿病を有する患者、に優先的に投与されていることも明らかになった。本邦で「2 剤療法がどのような対象に処方されているか」の報告はなく、今後の薬剤選択のための貴重な基盤データとなりうる。

HIV 感染症の早期発見は重要であるが、NDB 研究からも本邦では梅毒患者の多くが HIV 感染の合併を見逃されていた。早期発見と早期の治療開始により、2 次感染の予防と治療費の削減が見込まれる。この結果は今後、皮膚科医や泌尿器科医も含め、非 HIV 専任医に広く周知を行う必要がある。HIV 感染症の診断後も梅毒に罹患する患者は多く、HIV 感染症診断時の患者教育も大切である。

中年男性ではアプリを利用しても「検査を受ける」行動変容が起きないことが今後の課題として明らかになった。また、過去に性教育を受けたことがある集団ではアプリの利用により「コンドームを使用する」という行動変容が起きており、従来の性教育を継続する必要性も示された。アプリインストール理由が「心配/不安」の場合、アプリ使用後に行動変容が起きやすい傾向にあることも興味深い。

5. 自己評価

1) 達成度について

NDBを用いた日本人 HIV 感染者の併存症・併存薬についての解析は *HIV Medicine* 誌(英国エイズ協会)、抗 HIV 薬の処方割合の報告は *Scientific Report* 誌、梅毒患者における HIV 検査の施行率についての研究と MDV を用いた抗 HIV 薬の継続率の研究は *Journal of Infection and Chemotherapy* 誌(日本感染症学会)に、患者アプリの効果についての研究は *JMIR Formative Research* 誌にそれぞれ掲載された。この他に複数の英文論文を投稿中である。

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、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、さらには 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

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となる。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る。啓発活動は日本病院総合診療医学会等の学会ホームページにも掲載され、広く一般市民に公開される。

この活動を元に、日本医師会・東京都医師会・プライマリケア連合学会などや、皮膚科医や泌尿器科医等も含め教育・啓発する対象者を拡大する。さらに本研究で得られた知識・教育手法は、2018 年から育成が開始された今後のプライマリケアを担う日本専門医機構認定・総合診療専門医の教育への応用が期待できる。

LINE を使用した感染症教育プログラムに関する先行研究報告はこれまで存在しない。本研究では医学生、医師ともに其々 28%, 38%が 90 日後のポストテストを受けており、アプリケーションを使用することで、継続して多くの医学生、医師が HIV 感染症を中心とした感染症を学ぶことができた。また医師・医学生共に継続後に正答率が上昇しており、LINE を使用した HIV 感染症教育プログラムの有用性が示された。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。

3) 今後の展望について

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ため、モデル地域特有の課題の抽出だけでなく、他の地域の医療体制を改善し連携を構築することが可能となる。さらに、非専任医が HIV 感染症を理解することやアラートシステム・AI 診断サポートを用いることにより、早期発見に繋がり 2 次感染の予防と治療費の削減が見込まれる。

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とした。

COVID-19 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。この結果を元に、Yahoo の検索履歴などのビックデータを使用し全国での影響を解析している。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。

6. 結論

NDB 研究の結果から、INSTI は最も継続しやすい抗 HIV 薬であると示された。さらには、2 剤療法が高年齢患者や生活習慣病を有する患者に積極的に用いられていることが明らかになった。HIV 感染者数の増加や高年齢化により併存症が増えることにより、今後日本では HIV 診療専任医だけでなく総合診療医/プライマリケア医が処方する機会が増えることが予想される。今回の研究の結果は、総合診療医/プライマリケア医が利用しやすい抗 HIV 薬についてのビックデータ解析による有用な情報である。

本邦での HIV 感染者の COVID-19 重症化においては AIDS の既往よりも年齢や高血圧症が重要な因子であり、生活習慣病の管理の重要性が再認識された。

スマートフォンアプリや幅広い年代層に普及している LINE を用いることにより、性感染症に関する意識や効率的な行動変容の促し方について、重要な知見を得ることができた。非専任医が幅広く HIV 感染症診療に携わるために、ICT を効率的に利用し、効果的な啓発活動が必要である。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

特になし。

研究発表

研究開発代表者

内藤俊夫

1. Suzuki M, 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;7:e43527.
2. Naito T. Will the introduction of the hospitalist system save Japan? *Intern Med.* 2023;62(8):1105-1106.
3. Kanamori R, Yan Y, Ito K, Fukuda H, Hori S, Yamamoto T, Igawa G, Saito K, Horiuchi Y, Nojiri S, Nishizaki Y, Tabe Y, Takahashi K, Naito T. Increased SARS-CoV-2 seroprevalence and spread of infection without awareness among healthcare workers through 2020-2022 in a Japanese medical center. *Sci Rep.* 2023;13(1):4941.
4. Nagai M, Moriyama M, Ishii C, Mori H, Watanabe H, Nakahara T, Yamada T, Ishikawa D, Ishikawa T, Hirayama A, Kimura I, Nagahara A, Naito T, Fukuda S, Ichinohe T. High body temperature increases gut microbiota-dependent host resistance to influenza A virus and SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2023;14(1):3863.
5. Nojiri S, Irie Y, Kanamori R, Naito T, Nishizaki Y. Mortality Prediction of COVID-19 in Hospitalized Patients Using the 2020 Diagnosis Procedure Combination Administrative Database of Japan. *Intern Med.* 2023;62(2):201-213.
6. Hosaka Y, Yan Y, Naito T, Oyama R, Tsuchiya K, Yamamoto N, Nojiri S, Hori S, Takahashi K, Tabe Y. SARS-CoV-2 evolution among patients with immunosuppression in a nosocomial cluster of a Japanese medical center during the Delta (AY.29 sublineage) surge. *Front Microbiol.* 2023;14:944369.
7. 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.
8. Naito T, Suzuki M, Fukushima S, Yuda M, Fukui N, Tsukamoto S, et al. Comorbidities and co-mediations among 28 089 people living with HIV: A nationwide cohort study from 2009 to 2019 in Japan. *HIV Med.* 2022;23(5):485-93.
9. Prasertbun R, Mori H, Mahittikorn A, Siri S, Naito T. Pneumonia, influenza, and dengue cases decreased after the COVID-19 pandemic in Thailand. *Trop Med Health.* 2022;50(1):27.
10. 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.
11. Yan Y, Tomooka K, Naito T, Tanigawa T. Decreased number of inpatients with community-acquired pneumonia during the COVID-19 pandemic: A large multicenter study in Japan. *J Infect Chemother.* 2022;28(5):709-13.
12. Naito T, Mori H, Fujibayashi K, Fukushima S, Yuda M, Fukui N, et al. Syphilis in people living with HIV does not account for the syphilis resurgence in Japan. *J Infect Chemother.* 2022;28(11):1494-1500.
13. Naito T, Yan Y, Tabe Y, Seyama K, Deshpande GA. Real-world evidence for the effectiveness and breakthrough of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine at a medical center in Japan. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):1-2.
14. Wang X, Schmerold L, Naito T. Real-world medication persistence among HIV-1 patients initiating integrase inhibitor-based antiretroviral therapy in Japan. *J Infect Chemother.* 2022.
15. Namkoong H, Edahiro R, Takano T, Nishihara H, Shirai Y, Sonehara K, et al. DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19. *Nature.* 2022.
16. Naito T, Tsuchida N, Kusunoki S, Kaneko Y, Tobita M, Hori S, et al. Reactogenicity and immunogenicity of BNT162b2 or mRNA-1273 COVID-19 booster vaccinations after two doses of BNT162b2 among healthcare workers in Japan: a prospective observational study. *Expert Rev Vaccines.* 2022;21(9):1319-1329.
17. Wang QS, Edahiro R, Namkoong H, Hasegawa T, Shirai Y, Sonehara K, et al. The whole blood transcriptional regulation landscape in 465 COVID-19 infected samples from Japan COVID-19 Task Force. *Nat Commun.* 2022;13(1):4830.
18. Komori A, Mori H, Naito T. The impact of the COVID-19 pandemic on other infections differs by their route of transmission: A retrospective, observational study in Japan. *J Infect Chemother.* 2022;28(12):1700-1703.

**研究課題名：拠点病院集中型の HIV 診療から、地域分散型の HIV 感染症患者の医療・介護体制の構築
HIV 感染症患者の長期療養体制に関する研究**

課題番号：21HB1006

研究代表者：猪狩 英俊（千葉大学医学部附属病院 感染制御部 教授）

研究分担者：谷口 俊文（千葉大学医学部附属病院 准教授）、坂本 洋右（千葉大学医学部附属病院 講師）、
塚田 弘樹（東京慈恵会医科大学附属柏病院 教授）、鈴木 明子（城西国際大学看護学部 教授）、
鈴木 貴明（千葉大学医学部附属病院 准教授）、葛田 衣重（千葉大学医学部附属病院 特任研究員）
矢幅 美鈴（千葉大学医学部附属病院 助教）

1. 研究目的

抗 HIV 薬の開発によって、HIV 感染症患者の予後は改善し、長期生存が可能になった。エイズ拠点病院が中心となり、行政と協力しながら、HIV 感染症患者の診療に寄与してきた貢献は大きい。

この結果、非 HIV 感染症患者と同様に、悪性腫瘍・心臓血管疾患・慢性腎臓病・透析などの併存疾患を有する HIV 感染症患者も増加している。認知機能低下、一人暮らし世帯の増加など、生活支援を要する患者も増加してきている。そして、その延長には介護・看取りなどの終末期医療も見据えた医療体制の整備が求められてくる。

このような状況を鑑みて、拠点病院集中型の HIV 診療から、地域連携を重視した分散型の HIV 診療への転換が必要になってきた。エイズ予防指針では、拠点病院と地域の医療機関の診療連携を重要視してきた。厚生労働省も終末期医療も見据えて、厚生労働省は「後天性免疫不全症候群に関する長期療養体制構築事業の手引き」を策定した。（2021 年）

本研究の第 1 目的は、HIV 患者の長期療養体制の課題抽出を行い、行政（千葉県健康福祉部疾病対策課）と協働する。モデルケースを設定し、効果的な制度運営に結びつけていくことを目的とする。

第 2 の目的は、HIV 患者の動向を自治体別・医療圏別・年齢別に分析し、長期療養体制に向けた基礎的資料とする。

第 3 の目的は、職種別活動を通して、長期療養体制構築に寄与する。

千葉県 HIV 拠点病院会議は、千葉県の委託事業であり、医師・歯科医師・看護師・薬剤師・カウンセラー・医療ソーシャルワーカーによる多職種連携組織である。①看護師部会では長期療養体制にむけた患者の社会的背景調査、②薬剤師部会では保険薬局の教育啓発、③歯科医師部会では地域分担型の歯科診療移行の課題分析を行う。

2. 研究方法

1 HIV 患者の長期療養体制の構築

「後天性免疫不全症候群に関する長期療養体制構築事業の手引き Ver. 1. 1」（厚生労働省）に基づき進める。千葉県からの委託事業「千葉県 HIV 拠点病院会議」（事務局：千葉大学）を、長期療養体制構築会議に位置づける。

①自立支援医療の制度の課題、②教育・啓発活動、③ACP（アドバンス・ケア・プランニング）と告知、④地域の医療インフラストラクチャーの可視化を優先順位の高い課題とした。

自立支援医療は、2021 年末の厚生労働省通知により、複数医療機関を指定することが可能になった。拠点病院と地域の診療所、または介護施設の後方病院との連携も可能になった。連携のカウンターパートとして、1) 感染対策向上加算を算定している病院、2) 地域のクリニック の 2 モデルケースを設定し、制度の効果的柔軟な運用に努めていく。全国の感染対策向上加算を算定する医療機関（n=3955）を対象に HIV 感染症患者の診療受入、特に併存疾患についての受入についてアンケート調査を行った。また、喫緊の症例があったため、地域のクリニックが自立支援医療の指定医療機関となる場合の課題について報告する。

教育・啓発活動は、千葉県の健康福祉部疾病対策課の支援をうけて、訪問看護ステーション、居宅介護支援事業所をターゲットに展開する。

ACP は、慢性期疾患の医療と生活の意思決定の場であり、長期療養の基盤となると考えている。終末期医療で使われる、延命治療や看取りに関する意思確認とは異なるものとする。カウンセラーの役割を重視し、高齢 HIV 感染症患者の意志決定支援のあり方を検討する。千葉大学病院に通院する患者を対象に、1) 後方視的に意思決定の課題分析、2) 意思決定をする場合の促進因子と阻害因子について分析

する。

地域の医療インフラストラクチャーとして、HIV 感染症患者に対応できる血液透析施設と、福祉サービスについて可視化する。具体的には、千葉県 HIV 透析ネットワークと千葉県福祉サービスネットワークである。可視化までは至らないが、抗 HIV 薬を処方する保険薬局との連携の課題分析を行う。

2 HIV 患者の動向分析。

1) 千葉県庁が公表している身体障害者手帳(免疫機能障害 ほぼ HIV 患者と一致)を基に、①市町村別の患者分布、②年齢層の変化(65 歳以上に患者数)を明らかにする。

2) 千葉県疾病対策課と千葉市障害者センターの協力を依頼し、千葉県内都市部(千葉市・船橋市・市川市・松戸市・柏市・浦安市)の HIV 患者の年齢分布と受診行動を経年的に明らかにする。

3) 千葉市障害者センターの協力を依頼し、千葉市内の HIV 患者の受診行動と服薬状況を明らかにする。

3 歯科診療の課題分析

千葉大学病院を受診する HIV 感染症患者の歯と口腔内の観察を行い、歯科診療の需要と課題を分析する。

4 地域のエイズ拠点病院での診療体制の構築

1) 千葉県の東葛地域のエイズ診療拠点病院である東京慈恵会医科大学附属柏病院にて、地域完結型の医療介護体制の確立について実践的研究を行う。

(倫理面への配慮)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針令和 3 年 3 月 23 日(令和 4 年 3 月 10 日一部改正)文部科学省、厚生労働省、経済産業省を遵守することとする。必要に応じて研究計画書を倫理審査委員会に提出し、承認をえることとする。

3. 研究結果

1 HIV 患者の長期療養体制の構築

1-1 感染対策向上加算を算定している医療機関との連携
これまでの研究を通して、HIV 感染症患者の居住地区と感染対策向上加算を算定している医療機関の立地は一致していることは把握している。施設の人材と設備も考慮した場合、感染管理向上加算を算定している病院との連携は最も実現性がある。

3955 施設にアンケートを送付し、Microsoft Form で回答を得た。回答は 802 医療機関、回収率は 20.3%であった。

自立支援医療(免疫障害)を算定しているのは、42 施設(5%)、実際に HIV 感染症患者が通院している施設は 119(15%)、HIV 感染症患者の入院が可能なのは 272 施設

(34%)、HIV 感染症患者の外来診療が可能なのは 489(62%)であった。HIV 感染症患者の受入の課題として、専門医が不在であること、針刺し事故対応ができないこと、があげられた。

感染対策向上加算を算定している病院は、拠点病院との連携によって、HIV 感染症患者の受入が可能である。

1-2 地域のクリニックが自立支援医療を取得する

この件は、喫緊の症例があったため千葉県健康福祉部を訪問し、実現性を打診した。施設要件に、5 年以上の研究・診療従事年数の常勤医師、との記載があることが課題であることが分かった。現在、千葉県では、厚生労働省に照会し、柔軟運用の可能性を探っている。

2 教育啓発活動

訪問看護ステーションなど在宅医療を提供する施設を対象に「HIV 感染症患者を地域で支えていくために」を理念に、意見交換会を開催してきた。今年で 6 年目になります。

3 ACP と告知

長期療養を支援するためには、HIV 感染症患者の意思決定支援が重要であり、カウンセラーによる支援を検討している。

HIV 感染症で死亡した患者の後方視分析(n=8)では、心理社会的課題は全ての患者で存在していた。加えて「援助要請の難しさ」(支援を求めない、支援を受入ない)ことが分かった。カウンセラーが介入する時期は、必要性が生じた後であった。

現在、カウンセラーによる支援の促進因子と阻害因子について分析を進めている。

4 地域のイリョインフラストラクチャーの可視化

千葉県 HIV 透析ネットワークと千葉県 HIV 福祉サービスネットワークを立ち上げた。

千葉県 HIV 透析ネットワークでは、HIV 患者の受入可能な透析施設をリストアップし、透析導入を必要とする患者の調整を行う。参加施設は 20 施設であり、全ての医療圏を網羅した。

千葉県福祉サービスネットワークでは、要介護状態や生活の不安や困難が生じた HIV 感染症患者が、住み慣れた地域や希望する場所で、必要な福祉や介護のサービスをスムーズに利用できるようにする。

拠点病院と保険薬局の連携について分析したところ、病院薬剤師が薬局へ伝えた医情報が伝わっていないことが分かった。特に、服薬指導時の注意点、ART 選択理由と開始時期、併用薬、服薬アドヒアランス状況、現在の副作用。

5 HIV 感染症患者の動向分析

2022 年 3 月時点で、千葉県で免疫機能障害を取得してい

る患者(HIV 感染症患者)は 1522 人で、前年より 55 人増加した。65 歳以上の高齢者の割合は 14.7%であった。

都市部(千葉、船橋、市川、柏、松戸、浦安)に限定した分析でも高齢化が進行している。千葉市では 50 歳以上の患者が 53%となり、半数を超えた。千葉以外の都市部では東京都内の医療機関を受診する患者が 58%から 84%に及ぶ。高齢患者を中心に地元に戻ってくる現象も起こっている。

6 歯科診療の課題分析

千葉県歯科医師会では、HIV 感染症患者の歯科診療対応可能な施設登録が行われており、40 施設を超え、全ての医療圏を網羅した。

歯科診療の需要を確認するため、千葉大学医学部附属病院に受診する HIV 感染症患者の口腔歯科病変をチェックする観察研究を開始している。

7 柏地区(東京慈恵会医科大学柏病院)の取り組み

薬業連携勉強会(病院薬剤師と保険薬局)、訪問看護師向けの勉強会、柏市健康医療部との連携(高齢者施設向けの勉強会)、東葛地域(東京隣接地区)拠点病院との情報交換会を開催している。

4. 考察(太字)

長期療養体制を整備するには、拠点病院集中型の診療体制から地域連携へ移行が必要である。そのカウンターパートとして、感染対策向上加算を算定している医療機関はほぼ必要な要件を備えている。専門医不在や針刺し対応の課題は残るが、拠点病院との連携によって解決可能である。

更に、カウンターパートを地域のクリニックまで拡大しようとする、常勤医師の条件(5 年以上の研究診療従事歴)が課題になった。

教育啓発活動は継続的に実施する必要がある。COVID-19 のパンデミックで、感染対策に対する教育が重点的に実施されたこともあり、HIV 感染症に対する抵抗感が少なくなってきた印象を持つ。

私たちは、HIV 感染症患者の ACP に取り組んだ。ACP という終末医療と同義にとらえられがちである。今回は、慢性期医療の意思決定として取り組んでいる。また、HIV 感染症患者の立場からは、意思決定が困難な方もいる。意思決定を支援する役割として、カウンセラーに焦点を当てて研究を進めていく。

医療インフラストラクチャーについては、HIV 感染症に特化したものはない。既存のものを利用していくためには、施設管理者の理解を得ること、可視化して利用を促進することが重要である。今回、千葉県 HIV 透析ネットワークと千葉県 HIV 福祉サービスネットワークが設立できたことは大きい。現時点では少数施設の登録であるが、今後の発展に向けて努力が求められる。

5. 自己評価

1) 達成度について

長期療養体制にむけて、「後天性免疫不全症候群に関する長期療養体制構築事業の手引き(原案) Ver.1.1」に基づき研究を進めてきた。

長期療養体制は、地域連携が基盤である。今回の研究を通して、地域連携に必要な医療機関が存在すること、教育啓発活動を重点的に実施したこと、医療機関のネットワーク(透析と福祉サービス)作りと可視化が進んだことは、大きい。

政策的には、自立支援医療の柔軟運用について、千葉県に要請した。現在、厚生労働省への照会が行われている。

長期療養にむけては、HIV 感染症患者の意思決定とそれを支援することが重要である。意思決定支援の役割をカウンセラーに求めたことは、新たな取り組みである。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

学術的にも国際的にも HIV 感染症患者の長期療養体制は大きな関心で、Long Term Treatment Success(LTTS)という言葉が使われるようになってきている。

日本の長期療養体制には、「尊厳ある生活」という言葉に象徴されているように、HIV 感染症患者に寄り添ったもので、LTTS より一歩先を見据えたものである。これを実現するために、慢性期 ACP は大変重要になってくると考える。このことは、社会的にも大きな意義をもつものである。

3) 今後の展望について

今後、HIV 感染症患者の高齢化が急速に進むことが想定されます。今回の研究を通して、明かになった件を、迅速に進める必要があります。

2 つのネットワークも円滑に実働させるためには、不断の努力が求められます。

6. 結論

長期療養体制を整備するために、拠点病院集中型の医療体制から地域連携を進めるため研究を進めてきた。

そのためには、制度的には自立支援医療の柔軟な運用が求められ、施設としては感染対策向上加算を算定する医療機関は重要な連携対象である。

HIV 感染症診療に積極的な人材を育成するには、継続的教育・啓発活動が必要である。

HIV 感染症患者の意思決定支援をするために、慢性期 ACP の導入を提案したい。

医療インフラストラクチャーの可視化を目的に、透析ネットワークと福祉サービスネットワークを設立した。

ありません。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

研究発表

研究開発代表者

猪狩 英俊

原著論文による発表

欧文

- 1) Otani M, Igari H, Taniguchi 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. Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. J Int AIDS Soc. 2023;26:e26086.

和文

- 1) 田代萌、谷口俊文、猪狩英俊 MMPI を用いた HIV 感染者の心理的特徴の検討 日本エイズ学会誌 2023;25:76-83

口頭発表

国内

- 1) 猪狩英俊、渡邊未来、鈴木明子、葛田衣重. HIV 感染症患者の長期療養体制にむけての検討 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会 2022 年 浜松
- 2) 築地茉莉子、谷口俊文、矢幅美鈴 2、鈴木貴明、猪狩英俊 石井伊都子. ドルテグラビル/ラミブジン 2 剤療法の有効性に対する後方視的観察研究. 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会 2022 年 浜松
- 3) 菊地正、谷口俊文、猪狩英俊、他 2021 年 3 国内新規診断未治療 HIV 感染者・AIDS 患者薬剤耐性 HIV-1 の動向. 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会 2022 年 浜松

研究開発分担者

谷口 俊文

口頭発表

- 1) 谷口俊文. PrEP の時代における大学病院のセクシャルヘルス外来のあり方 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会 2022 年 浜松

鈴木 貴明、築地茉莉子（研究協力者）

口頭発表

- 1) 築地茉莉子、谷口俊文、矢幅美鈴、鈴木貴明、猪狩英俊、他. ドルテグラビル/ラミブジン 2 剤療法の有効性に対する後方視的観察研究. 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会 2022 年 浜松

葛田 衣重

口頭発表

- 1) 葛田衣重. HIV 感染症患者の療養支援に関する Ns と MSW の協働について～第 1 回 Ns と MSW の協働シンポジウムのアンケート結果から～ 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会 2022 年 浜松

鈴木 明子

口頭発表

- 1) 松尾尚美、鈴木明子、他. HIV 陽性者の長期療養の支援に関する文献検討. 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会 2022 年 浜松
- 2) 佐藤 愛、鈴木明子、他. 在宅で生活する HIV 感染者への服薬支援に関する文献検討—地域における HIV 感染者への支援に着目して— 第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会 2022 年 浜松

研究課題名：ブロック拠点病院のない自治体における中核拠点病院の機能評価と体制整備のための研究
～オール四国の体制の整備～

課題番号：21HB1007

研究代表者：高田 清式（愛媛大学医学部 教授）

研究分担者：末盛 浩一郎（愛媛大学医学部 准教授）、武内 世生（高知大学医学部 准教授）、今滝 修（香川大学医学部 講師）、尾崎 修治（徳島県立中央病院 医療局長）、井門 敬子（南松山病院 薬剤部長）、若松 綾（愛媛大学医学部附属病院総合診療サポートセンター 看護師）、中村 美保（高知大学医学部附属病院総合診療部 看護師）、小野 恵子（愛媛大学医学部附属病院総合診療サポートセンター ソーシャルワーカー）

1. 研究目的

ブロック拠点病院が近辺にない四国は近年 HIV・エイズ患者の増加が著しく、かつ高齢化率が各県 32.2～35.9% であり、都市に比べ高齢者の HIV・エイズ患者が多く、HIV 感染および合併症が進行し日常生活に差し障りが著しく自宅以外での長期療養が必要な例も少なくない。また、高齢などの事由で帰郷される患者も少なくない。本研究は、高齢化と患者数の増加にて同様の背景がある四国 4 県全域の拠点病院も研究対象として活動していく計画である。四国各県内の病院・施設との連携整備、さらには県・市の保健行政との連携も踏まえ、HIV 感染者・エイズ患者に対する診療体制を整備し充実を図りたいと考えている。各県の研究分担者と連携し、【オール四国の体制整備】を念頭に置き、ブロック拠点病院が存在しない四国地区全体の HIV・エイズ診療体制の充実を努めることを、主たる目的としたい。

本研究の特色及び独創的な点は、(1) 拠点病院から介護療養施設に至るまで幅広く診療体制の充実を試みること、(2) HIV 感染者・エイズ患者の増加および全国的な高齢化の進行のため病診連携や療養介護は近未来においてどの地域でも必要な問題であり今回の研究が全国のモデルとなり得ること、(3) ブロック拠点病院のない四国全体の診療体制の充実が図れること、である。

2. 研究方法

【研究 1】拠点病院を中心とした教育講演、意見交換、研修教材の作製

四国全体の各拠点病院の HIV に関する啓蒙、意見交換を図るために、各県の行政の協力を得て HIV 診療ネットワーク会議（各県全域の拠点病院が参加）や各病院にて講演会を開催し、かつ情報収集のため意見交換を行う。また、四国地区で使用可能な研修教材の作製に着手する。四国全体で合同の看護師研修会、症例検討会を行う（コメンテ

ーターとして国立国際医療研究センター医師も参加）。

【研究 2】四国の高齢者施設における HIV 感染症等に関する研修会の開催および実態調査

各県の行政の協力のもと高齢者施設から現場の福祉・介護担当者に参加してもらい、HIV 感染症等に関する研修会を開催する。特に高齢の HIV 感染者が多い実情や今後介護の面で問題になると考えられる HIV 関連認知機能障害（HAND）、最新の知見（治療が良好なら感染しない U＝U）についても啓蒙するとともに参加者各自に HIV 感染者を支援することの自覚を促すことを目的に、研修会の終了時に HIV 感染者の福祉・介護についてアンケートを行う（参加者 100 名前後の予定）。

【研究 3】福祉療養施設への出張研修、意見交換

積極的に HIV 感染者の介護・受け入れを推進するために地域の療養型病院および福祉施設へ直接出張講義を年に数施設単位（各参加者 30～100 名程度）で行う。当院から医師・看護師・薬剤師・MSW の HIV 診療チームとして出向して講義をし、かつ各出張講義の終了時に全参加者に HIV 感染者の福祉・介護についてアンケートを行う。またこの講義の理解度・感想も確認する。

【研究 4】地域で実践的なポケット版小冊子の作製

四国地方で HIV・エイズ患者を積極的に介護施設で分け隔てなく介護をしてもらうための試みとして、介護時の HIV 感染予防対策なども折り込んだ、各地区で実用的な（最新の四国の現況や感染予防内服薬を配備している病院名など具体的に刷り入れた）HIV に関するポケット冊子（18 x 10cm 大程度の予定）を作製し四国の主だった HIV 診療施設に配布する。

【研究 5】在宅介護職員の実施研修

HIV 患者の介護に直接あたってもらうことが差し迫った事情であることを踏まえ、愛媛県内の在宅介護職の看護師に各々 3 日間、当院の HIV 患者の実施研修（外来、病棟）と講義・討議を年に数回行う。診療に不慣れである拠

点病院からの実施研修も併せて募集する。

（倫理面への配慮）

患者および関係者に対する人権の保護に配慮して行い、調査に協力できない場合も不利益にならないようにする。

3. 研究結果

【研究 1】

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ことを計画し、愛媛県では令和 5 年 2 月 22 日に実施した（WEB 会議とのハイブリッドで行い四国や岡山県からも参加）。拠点病院間で意見交換を行った後に県の行政（衛生研究所）から現在の県内 HIV 感染者の現況報告、各拠点病院のアンケート集計と討議、当大学病院の HIV 診療の現況を報告した。さらに高知県では、令和 5 年 2 月 11 日に集合型で「第 7 回高知県 HIV 感染症研修会」を開催した。内容は「高知県の現状」を看護師が「HIV 感染症の治療薬について」を薬剤師が報告した。また、兵庫医科大学病院澤田暁宏先生を講師に迎え「HIV 感染症と COVID-19 について」の講演を行った。

なお、四国内の拠点病院の意見交換目的で、令和 5 年 2 月 5 日に四国地区エイズ診療中核拠点病院 HIV 担当看護師連絡会を WEB 会議にて行い 4 県の看護師が集まり、各病院の実情や行政との連携に関して、討議を行った（看護師 7 名、医師 9 名）。さらに、同日午後四国地区エイズ診療中核拠点病院 HIV 診療医師研修会を開催し四国各地区から計 3 例の問題事例（外国籍の AIDS と癌の合併例、HIV-2 症例、非結核性抗酸菌と CMV 感染の難治例）を提示・報告し、コメンテーターとして照屋勝治先生（国立国際医療研究センター）にも参加していただき（看護師 7 名、医師 9 名）、四国の医師、看護師、参加にて合同で各症例の討議を行い情報と知識を共有できた。

今年度は、新たに研修教材の作製として、介護をするうえで必要になる抗 HIV 薬などの薬の紹介と内服法の冊子「在宅介護に役立つ薬の情報～抗 HIV 薬の基礎知識～」を作製し、愛媛県の拠点病院や高齢者施設および全国の中核拠点病院へ配布した。

また、今年度の注目点として、円滑な歯科診療を図るため、令和 4 年 5 月に愛媛県歯科医師会が『愛媛県 HIV 歯科診療ネットワークの手引き』を作成され（当研究班も参画）歯科医師会会員のみならず県内の中核拠点病院・拠点病院にも配布していただいた。

【研究 2】

介護保険サービス従事者を対象に松山保健所とエイズ対策セミナー「介護保険サービスに役立つ感染症の話題」を令和 5 年 2 月 10 日に開催した。なお開催した内容に基づいた冊子を作成し（講演内容を補足する目的で）各高齢者施設に配布し最先端の HIV 感染症の話題・知識の啓蒙を行った。

【研究 3】

HIV 感染者の増加に対応するため積極的に HIV 感染者の介護・受け入れを推進するために愛媛県内の地域の療養型病院および福祉施設へ直接出張講義を行う予定であったが、新型コロナウイルス蔓延にて愛媛県では今年度は実施しなかった。なお、高知県では今年度は訪問支援の形で、HIV 患者を受け入れている施設に対し、障害施設では 3 ～4 か月に 1 回多職種カンファレンスを開催し（入所中の状況や退所に向けての課題等を検討）、地域医療機関へは 2 週間に 1 回訪問し、必要な支援（治療、病室訪問、心理士との面談、HAND 検査、在宅療養支援等）を実施した。

【研究 4】

介護時の HIV 感染予防対策なども折り込んだ、愛媛および四国での実用的な（最新の愛媛や四国の現況や針刺し事故時の感染予防内服薬を配備している病院名など具体的に刷り入れた）HIV に関するポケット冊子（携帯できるように 18x10cm 大で三つ折り）を作製し県内および四国の主な HIV 診療施設に配布した（安心して介護ができるように、針刺し事故後の感染確率や高齢化が進み全国的に 50 歳以上の HIV 感染者が 35%を占めているグラフも紹介し、高齢化の対応が四国地方での必要性を強調した）。

【研究 5】

愛媛県内の在宅介護職の看護師 2 名に令和 4 年 10 月 24 日に当院の HIV 患者の実地研修（外来、病棟）と講義・討議を 1 回実施した。（3 回計画したが新型コロナウイルス蔓延にて 1 回のみ実施）。

高知県では、2 施設から 3 名の訪問看護師（看護師歴平均 17.6 年：訪問看護師歴平均 5 年）が参加し、日程を決めて 1 名ずつ参加して実地研修を行った。

4. 考察

HIV 感染者・エイズ患者が全国的に増加する傾向にあるが、四国も例外ではなく、愛媛県においても新たに毎年 10 名以上の新規感染者・患者が報告されているが高齢の HIV・エイズ患者が比較的多く令和 5 年 3 月現在 50 歳以上の 8 割は発見時にエイズ患者であるという現実があり、各拠点病院と長期療養患者を受け入れ得る介護・福祉施設間の連携はまさに喫緊の課題である。四国全体でも初診時に進行したエイズの状態が 4 割以上を占め、また年配の四国への帰郷者も少なからずあり、そのため高齢の HIV

感染者が多く見られ、この観点からも HIV 診療の充実には早急に迫りつつある課題であると考えられる。

なお、高齢化の進んだ地方においては、薬剤の改良・開発が年々進んでいるものの、今後 HIV 感染者の高齢化とともに薬剤の副作用を考慮した内服継続・薬剤の減量なども重要な観点として検討していく必要があると思われ、今後の 1 課題と考えのもとに、まず四国地区に応じた実践的な（針刺し事故時の対応方法および配備薬剤も具体的にどの病院に備わっているかなど、どの地区においても素早く対応ができるような内容も含めて）抗 HIV 薬および併用薬に関する資料を作製した。

本研究の成果を通じ期待される効果として、具体的には、(1)地域での診療経験のないあるいは不十分な知識・経験しかない多くの拠点病院での診療体制の充実が図られ、さらに本研究により介護療養施設までも含めて充実を図ることで、比較的重症で喫緊に綿密な介護・療養が必要な場合においても、円滑で十分な HIV 感染者・エイズ患者の受け入れを行うことが推進される。

(2) 地域における福祉連携のモデル構築という観点からも、当地域での研究成果は学会活動や講演を通じて公表し、全国的な診療体制の向上の面でも十分に期待される。

(3) ブロック拠点病院との連携が不足している四国全体の診療体制の充実が図れる。

(4) 医療・保健対策に関して行政との連携がさらに綿密になり、また独自で活動しつつある NGO の活性と効果的な連携が促進される効果がある。

(5) 個々の拠点病院等で医師、看護師、薬剤師、ソーシャルワーカー、臨床心理士などを含めた包括的な HIV 診療チームの充実の促進が期待される。

(6) 四国各県の連携が円滑になり、各県での問題点を共有でき、国立国際医療研究センターの照屋勝治先生も研究協力者として助言・連携してもらい HIV 診療の充実がさらに図れる、などの点が挙げられる。

いずれにしても HIV 患者の早期発見を目的として、HIV 感染に対する予防啓発とともに、現実の感染者に対して四国地方の各地域・病院において HIV 診療の向上と福祉の連携体制の充実を図ることは重要な課題であり、今後もさらに指導・教育および現況を把握するための調査研究に努めたいと考える。特に、帰郷される高齢の感染者も増加しており、充足した生活が 1 人では十分には送れない HIV 感染患者に対し、拠点病院および介護福祉間の連携が円滑にできるように努めていく必要があると考えられる。さらに、その介護福祉連携のモデル地域として今後も研究・報告を当地区から全国に発信していきたいと考えている。

5. 自己評価

1) 達成度について

当初の目標である、四国のようにブロック拠点病院が近辺になく、地方の比較的医療過疎である地区に HIV 診療の充実や均てん化を促すために様々な研究活動を実践し、計画は順調に進捗している。また、今年度はこの研究を通じて、愛媛県・高知県・徳島県・香川県の四国全体で福祉連携体制などについて十分討議・連携ならびに情報共有ができた（令和 5 年 2 月 5 日）ことは四国地方全体を考えると上でも有意義であった。地域の HIV 診療体制が向上したことは言うまでもないが、さらに、これらの研究成果は日本エイズ学会での公表・報告をはじめ、学術論文で国内外に発信している。

昨年度厚生労働省の健康局結核感染症課から直接アドバイスをいただき、受け入れに難渋する症例などを今後蓄積し検討していくことも踏まえ、いわゆる長期療養体制構築事業として、①長期療養体制会議（中核拠点病院・拠点病院・介護施設・介護員・本人・家族などの現場の会議）と②政策を行うエイズ対策推進会議（行政主体の開催で、拠点病院医療従事者と行政職員、介護支援専門員などの政策会議）の 2 つの会議を立ち上げ円滑な受け入れのシステムを整備することが課題であるが、まず今年は②のエイズ対策推進会に準じた会議を令和 5 年 2 月 22 日に行った。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 感染者の高齢化にあたり、HIV 診療および福祉連携のあり方についてさらに充実に努め、高齢化率の高い愛媛県のような四国地方において、その介護福祉連携のモデル地域として今後も研究・報告を全国に発信したい。

3) 今後の展望について

高齢者の HIV・エイズ患者および、HIV 感染および合併症が進行し日常生活に差し障りが著しく自宅以外での長期療養が必要な例に対し、当地区での福利厚生としても意義が高いが、さらに全国的なモデル地区としての発信は発展性の面で四国のみならず他府県にも有意義である。

6. 結論

ブロック拠点病院がない四国地域において、HIV 診療体制整備のために高齢介護施設の介護・福祉担当者への啓蒙、さらに積極的に治療指導や講義・資料配布、ポケット版小冊子の配布などを行い、具体的な問題を整理し知識・経験を共有できた。高齢化社会を迎え介護・療養が必要な HIV 感染・エイズの増加に対応するために、HIV 診療体制の整備は、特に地方においては拠点病院間のみならず介護・福祉施設との福祉連携の充実が不可欠であり研究を継

続し地方のモデルの立場からもさらに向上に努めたい。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む） なし。

研究発表

研究開発代表者

高田清式

- 1) 中村美保、前田英武、岡崎雅史、西田拓洋、朝霧正、四國友理、笹岡優衣、高田清式、武内世生. HIV 陽性者の就労状況調査-10年前と比較して-. 日本エイズ学会誌 24(3):99-103,2022
- 2) 中村美保、岡崎雅史、西田拓洋、高橋武史、朝霧 正、宮崎詩織、武内あかり、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(1):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(1):106-111,2023

研究開発分担者

武内世生、中村美保

- 1) 中村美保、前田英武、岡崎雅史、西田拓洋、朝霧正、四國友理、笹岡優衣、高田清式、武内世生. HIV 陽性者の就労状況調査-10年前と比較して-. 日本エイズ学会誌 24(3):99-103,2022
- 2) 中村美保、岡崎雅史、西田拓洋、高橋武史、朝霧 正、宮崎詩織、武内あかり、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(1):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(1):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、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

口頭発表

1. 高田清式. 愛媛での HIV 診療の現況～必要とされている四国地方での実際～. 第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会シンポジウム、2022 年、長崎.
2. 臼井麻子、中尾 綾、西田拓洋、吉川由香、海面 敬、赤松祐美、谷英俊、池谷千恵、中村美保、川田通子、武内世生、佐藤 穰、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. 日本エイズ学会、2022 年、浜松.
3. 中尾 綾、レイシー清美、山之内純、末盛浩一郎、河邊憲太郎、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. 日本エイズ学会、2022 年、浜松.
4. 菊池正、西澤雅子、小島潮子、大谷眞智子、椎野禎一郎、程野哲朗、高田清式、吉村和久、杉浦互他. 2021 年の国内新規診断未治療 HIV 感染者・AIDS 患者における薬剤耐性 HIV-1 の動向. 日本エイズ学会、2022 年、浜松.
5. 中村美保、四國友理、西田拓洋、高橋武史、前田英武、岡崎雅史、宮崎詩織、武内あかり、中尾 綾、高田清式、武内世生. MSW と看護師の連携による ADL 低下患者への復職支援. 日本エイズ学会、2022 年、浜松.
6. 若松 綾、本園 薫、中尾 綾、永井祥子、池田 聖、乗松真大、井門敬子、末盛浩一郎、越智俊元、山之内純、高田清式. 長期療養患者への関わりについて. 日本エイズ学会、2022 年、浜松.
7. 末盛浩一郎、谷口裕美、本園 薫、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、浜松.

研究課題名：HIV 感染者の妊娠・出産・予後に関するコホート調査を含む疫学研究と情報の普及啓発方法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究

課題番号：21HB1008

研究代表者：喜多 恒和（奈良県総合医療センター産婦人科 参事）

研究分担者：高野 政志（防衛医科大学校産婦人科講座 教授）、出口 雅士（神戸大学大学院医学研究科地域社会医学健康科学講座地域医療ネットワーク学分野 特命教授）、吉野 直人（岩手医科大学微生物学講座 准教授）、杉浦 敦（武蔵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病院小児科 医員）、山田 里佳（JA 愛知厚生連海南病院産婦人科 外来部長）、北島 浩二（国立国際医療研究センター臨床研究センターJCRAC 運営部臨床データ管理室 室長）

1. 研究目的

HIV 感染者の妊娠・出産・予後に関する全国調査によりわが国における発生動向を解析し、感染女性とその児のコホート研究では抗 HIV 治療の長期的影響を検討する。HIV 等の性感染症と妊娠に関する資料を妊婦に配布して知識の向上効果を検証し、資料を国民に周知する方法を開発する。「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン」と「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の改訂により、わが国独自の HIV 感染妊娠の診療体制を整備する。さらに情報の集積・解析における IT 支援を行う。

2. 研究方法

1) HIV 感染妊娠に関する研究の統括とこれまでの研究成果の評価と課題の抽出、2) 国民への HIV 感染妊娠に関する情報の普及啓発、3) 医療従事者への HIV 感染妊娠に関する情報の普及啓発と診療体制の整備と均てん化、4) HIV 感染妊婦とその出生児の発生動向および妊婦 HIV スクリーニング検査等に関する全国調査、5) HIV 感染妊娠に関する臨床情報の集積と解析およびデータベースの更新、6) HIV 感染女性と出生児の臨床情報の集積と解析およびウェブ登録によるコホート調査の全国展開、7) 「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン」と「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の改訂、8) HIV 感染妊娠に関する全国調査とデータベース管理の IT 化およびコホート調査のシステム支援を行う。

（倫理面への配慮）

当班の研究は、HIV 感染に関わる産科医療と小児医療および社会医学の中で行われることから、基本的に「倫理面への配慮」は必須である。調査研究においては、文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守しプライバシー

の保護に努める。個人の識別は本研究における通し番号を用いるため、個人情報の漏洩はなく、個人を特定することも不可能である。対象の個人情報を求める調査であることから、研究計画は研究代表者並びに研究分担者が所属する施設の倫理審査委員会の承認を得ることとし、調査結果を公表する場合は個人情報の保護を第一義とする。

3. 研究結果

1) 令和4年度には、研究計画評価会議と全体班会議を各2回行い、研究は予定通り進行した。「日本における HIV 母子感染に関する研究のあゆみ（概要版）」を刊行した。1997 年から3年ごと9期にわたる研究課題を経時的にまとめ、研究成果を俯瞰的に理解できるよう概略版とし、今後の研究計画の立案に資することとした。

2) ホームページとツイッターを運用して国民への啓発を行った。ホームページの閲覧数は月平均 1459 回で、Q&A、HOME、ガイドライン・マニュアル・リーフレットのページ順に 36.6%、28.7%、18.1%を占める。HIV や性感染症に関するショート動画を 55 本試作し、21 本を選別した。字幕付加やデザイン調整を行い、令和5年1月12日から2月10日にかけて YouTube、Instagram、TikTok にて公開した。3月10日時点での視聴回数は、それぞれ 10,123～144 回、1,406,000～14,000 回、630,800～2,714 回となっている。研究班ツイッター上で HIV に関する国内外の情報を毎週発信しているが、フォロワーは 362 人にとどまっている。横浜と京都の AIDS 文化フォーラムで公開セミナーを、短期大学の臨床検査学科で出前講座を行った。妊娠初期妊婦へのアンケート調査では、全国定点と奈良市内診療所から 647 例の回収があった。HIV 検査の偽陽性率について以前から知っていたものは配布資料の既読群で 7.3%、未読群で 2.8%と、例年同様低いままであ

った。令和4年4月から令和5年2月の間に、全国自治体や保健所、学校、病院等の感染症関連部門76か所から教育啓発資料（A3折込型リーフレット「クイズでわかる生と感染症の新ジョーシキ」2020年3月発刊とA6サイズ小冊子「HIVや梅毒をはじめとする性感染症のすべてが簡単にわかる本」2021年3月発刊）の提供依頼があり、各依頼者に5部〜2,200部（提供総数はリーフレット10,260部、小冊子13,795部）と広報カード15枚〜800枚（総数8,035枚）を送付した。用途は小中高大の学校授業、成人式、研修会や出前講座、イベント、病院外来、検査受検者、駅前街頭での配布等であった。

3) 最も長時間、妊婦に対応する看護職における経膈分娩への認容度が、施設の方針に最も影響すると考えられる。そこでHIV感染妊婦の分娩が受け入れ可能な104施設の助産師に対して、若手・中堅・ベテラン・師長に区別し第4次アンケート調査を行った。3割程度が経膈分娩を支持したが、分娩介助経験を積むほど帝王切開を支持する傾向にあり、二極化した。若手vs中堅・ベテランでは帝王切開支持の割合は有意に異なり、若手では帝切分娩支持者が少なかった。

4) 全国一次調査は、小児科病院2200施設、産科病院1083施設に行い、スクリーニング検査率は99.9%で、のべ64例のHIV感染妊娠が報告され2次調査に移行した。HIV母子感染予防のための医療提供にCOVID-19の影響はなかった。

5) 産科小児科統合データベースの更新においては、2021年12月までに妊娠転帰となったHIV感染妊娠数は、28例増加し1156例となった。母子感染は2例追加され62例となった。2022年度産科二次調査では24施設から43例の回答があった。母子感染も2例報告され、近年でもほぼ毎年発生しており、妊娠初期のスクリーニング検査陰性例が多い。母子感染の1例目は2021年第2児妊娠時に感染が判明し、2020年第1児妊娠時の初期検査が陰性であったにもかかわらず経膈分娩の第1児の母子感染が判明した。2例目は2021年の妊娠中期検査では陰性であったが、2022年後期検査で陽性が判明。1〜2週間の投薬と帝切分娩と児へのAZT予防投与を行うも、分娩5か月後にPCR検査が陽転化した。経膈分娩は2例報告され、1例目は母子感染の1例目で、2例目はすでに治療中で、2021年妊娠25週の破水陣発による経膈分娩で、母子感染はなかった。

6) 小児科二次調査では、23施設に対して調査を行い、18施設から35例の回答を得た。感染児の報告が1例あった。コホート調査には3例の新規登録があり、HIV感染女性は累計38例が登録され、その出生児は53例である。女

性、および児の生命予後は良好であるが、女性についてはHIV非関連疾患の合併や、児においても先天形態異常や発達異常、頭部画像異常、発達検査異常などを一定数認めており、今後も症例の蓄積が必要である。

7) 「HIV感染妊娠に関する診療ガイドライン」第3版への改訂では、令和4年度のわが国の医療事情や施設の診療能力に関する実態調査の結果を踏まえて、わが国の診療体制の実態に則した分娩様式の推奨することを目標としている。参考文献のエビデンスレベルと要約の推奨度を決定し、2024年3月発刊に向け準備中である。2022年3月に刊行した「HIV母子感染予防対策マニュアル」第9版は、研究班HPに公開し、エイズ治療拠点病院や周産期母子医療センターなどに周知配布した。

8) 産科・小児科2次調査回答は、令和4年度まではウェブ登録と郵送回答の併用で実施し、ほとんどの施設からウェブ回答が得られたため、令和5年度にはウェブ登録に一本化する。さらに産科小児科統合データベース管理における共有化の精度も検証した。HIV感染女性と出生児のコホート調査のシステム支援も継続して行った。HIVスクリーニング検査率と感染妊娠の診療に関する全国一次調査回答のウェブ化は、デメリットが優ると判断し中止とした。

4. 考察

1) 新型コロナ感染拡大の影響で、対面での研究計画評価会議や研究班全体会議がウェブ開催となり、十分な議論ができなかったが、当初の研究計画はほぼ達成されたと考える。厚労科研費によるHIV母子感染に関する研究の成果をまとめた「日本におけるHIV母子感染に関する研究のあゆみ」（概要版）の発刊により、1997年から3年ごと9期にわたる研究課題及び研究分担課題を経時的にまとめることができ、長年の研究成果の流れを俯瞰的に理解できるようになった。研究初期からHIV感染妊娠と母子感染の発生の経年的動向把握を骨幹として、研究中期には母子感染機序の解明と母子感染予防を目的とした基礎研究も同時に試みられた。しかし研究後期では動向把握に加えて、HIVや梅毒をはじめとする性感染症を中心とした国民への教育啓発活動にも重点が置かれるようになった。

2) 研究班ホームページでは、引き続き研究成果やHIV感染妊娠に関する国内外の情報を適時公開していくことに変わりはないが、ホームページの閲覧数に増加がみられないことから、最も閲覧数の多いQ&Aの内容を改訂し、充実させることが閲覧数の増加に有効であると考えられた。令和4年度のようなSNSを利用した動画の作成と公開は、若者を中心とする一般国民への正確な情報提供と教育啓

発に大変有効であると考えられた。令和5年度においても動画シリーズの続編として40本の録画が終了し、編集集中である。またSNS上でのインフルエンサーの協力は、研究成果や正確な情報の拡散に多大な影響をもたらすと思われる。必要な情報を必要な国民に届けられるよう、教育啓発方法のさらなる開発を目指したい。妊婦へのアンケート調査は教育啓発方法としても有効で、若者の知識レベルの向上効果を検証できるツールにもなり得ると考えられ、継続する必要がある。

3) HIV感染妊婦の分娩受け入れ施設における助産師を対象としたアンケート調査から、最も長時間妊婦に対応する助産師における経膈分娩への認容度が、施設の方針に最も影響すると考えられた。これまでの調査ではHIV感染妊婦の経膈分娩を進める上で、産科医師確保の問題が明確となっていたが、今回の調査では、経膈分娩では帝王切開分娩よりも助産師のマnpワ-が必要になることが明らかとなった。分娩の集約化が進んでいない国内では、夜間休日の助産師のマnpワ-の減少や、助産師の経膈分娩介助経験数の減少などの問題がある。HIV感染妊婦への対応における不安も根強く、助産師の間でも経験を積むほど帝王切開分娩賛成と経膈分娩賛成に二極化していることから、急速な経膈分娩への転換は非現実的である。限定した施設でHIV感染妊婦の経膈分娩を行い、その結果を公開することとあわせ、正確な情報提供活動により助産師の理解を求め、経膈分娩への不安を少なくしていくことが必要である。

4) 5) 6) HIV母子感染は散発的に発生し続けており、特に妊娠中・産褥期に母体が感染したことによると思われる垂直感染例が報告されている。抗HIV治療の発展により、分娩前の血中ウイルス量は、妊娠中にHIV感染と診断された場合には56%の症例で検出限界未満となり、妊娠前に診断されていた場合には74%の症例で検出限界未満となることが分かった。そして妊娠初期か中期にHIV感染と診断され治療された場合、母子感染は1例も報告されていない。HIV感染妊娠発生の全国調査によりHIV感染妊婦および母子感染例の詳細な情報の把握と解析により、HIV感染妊娠や母子感染の予防につなげることができる。さらに、医療従事者に限らず国民全体に対してHIV感染症に関する啓発を進め、どのようなタイミングでもHIV感染は生じ得ることを周知し、早期発見に努めることが最重要と思われる。そのためには、HIV母子感染予防に関する研究のさらなる継続が必要と考える。

7) HIV感染妊婦の分娩受け入れ施設における助産師を対象としたアンケート調査結果およびわが国の分娩施設の医療態勢ならびに医療経済事情などを勘案すると、HIV感染妊婦の経膈分娩は、妊婦のウイルス学的条件やインフ

ォームドコンセント取得などの基準(症例基準)および分娩施設の態勢基準(施設基準)が満たされている場合のみ可能であると考えられる。ガイドラインやマニュアルの改訂においては医療現場に則した記載が適切であろう。

5. 自己評価

1) 達成度について

多くの分担研究課題を擁するが、研究は当初の計画通り達成されている。ただ、「日本におけるHIV母子感染に関する研究のあゆみ」の発刊は(概要版)にとどまり、分担研究毎の副課題の研究結果も含めた(詳細版)の発刊と、広く一般にも理解しやすく記述された(一般国民向け)の発刊は令和5年度の課題となっている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

国民への教育啓発ではSNS上でのショート動画の公開による成果から、教育方法の開発の方向性が明確になりつつある。医療従事者へのアンケートによりわが国に特徴的な国民性と医療事情を考慮した医療体制の整備が整いつつあり、これを考慮した欧米とは異なるわが国独自のガイドラインの改訂が進んでいる。国内の新規HIV感染者の減少が報道されているが、一般感染率の推測に有効であると考えられる妊婦の感染率は減少しておらず、新型コロナウイルス感染のパンデミックによる検査数の激減を無視することはできないと推測する。抗HIV療法を受けたHIV感染妊婦からの出生児のコホ-ト調査は、母体への治療による特に非感染児への長期的影響を観察するうえで有効な方法であるため、研究の継続的遂行が必須である。

3) 今後の展望について

HIV感染妊娠の発生動向の把握と感染女性とその児のコホ-ト研究の全国展開およびガイドラインやマニュアルの改訂は、継続必要な研究と考える。そしてわが国の医療状況に適した独自の医療体制を整備したい。さらに教育啓発資料の作成と拡散はより実効的なものとすべきで、その効果を検証する必要もある。一般国民に対する正確で適切な情報の拡散には、SNSを活用した動画の公開は非常に有効であると考えられた。HIV感染妊娠の発生動向の継続的な把握と一般国民を対象とした教育啓発資料の作成ならびにその拡散方法の開発を推進し、医療従事者向けの啓発により分娩様式の選択を中心とした医療体制の整備を進めたい。

6. 結論

多岐にわたる研究分担課題のそれぞれで、当初の研究計

画がほぼ完遂されたと考える。「日本における HIV 母子感染に関する研究のあゆみ(概要版)」の発刊は、今後の HIV 母子感染に関する研究の継続において、研究計画の立案に大いに役立つものと考えられた。永続的な HIV 感染妊娠発生の全国調査は必要不可欠なものであり、母子感染予防対策の最新化やガイドラインやマニュアルの改訂の根拠となる。HIV 感染女性とその出生児のコホート研究は抗別紙

研究発表

研究代表者

喜多恒和

- 1) 喜多恒和：[総説] 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雑誌．7：9-16, 2023

研究分担者

田中瑞恵

- 1) 田中瑞恵：後天性免疫不全症(HIV 感染症)．小児科診療ガイドラインー最新の診療指針ー第 5 版、総合医学社 東京 pp633-637, 2023
- 2) 田中瑞恵：後天性免疫不全症.小児血液・腫瘍学改訂第 2 版、診断と治療社 東京 pp442-446, 2022
- 3) 田中瑞恵：小児、青少年期における抗 HIV 療法．(四本美保子、渡邊大編) 抗 HIV 治療ガイドライン，令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 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班 東京 pp124-135, 2022

HIV 療法の長期フォローアップに有効である。そして HIV 感染に関する国民への教育啓発活動は、最も確実な感染予防対策になり得ると考える。欧米とは異なるわが国に特徴的な環境に則した医療体制の整備が求められる。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

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

課題番号: 21HB1009

研究代表者: 田沼 順子 (国立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)

研究分担者: Stuart Gilmour (聖路加国際大学生物統計学教授)、村松 崇 (東京医科大学病院臨床検査医学科臨床講師)

1. 研究目的

本研究は、オリンピックや万博といった国際イベント開催を契機とした性感染症のまん延を防ぎつつ、かつエイズ流行終結に向けた国際連携の取り組みを推進することを目的に計画された。

国連合同エイズ計画 (以下 UNAIDS) は、「2030 年までのエイズ流行終結と HIV 感染者に対する差別根絶」という世界目標を掲げ、エイズに関する国連総会ハイレベル会合に合わせて 5 年計画 Global AIDS Strategy (国際エイズ戦略) を採択している。エイズ流行終結に向けた国際連携は、この国際エイズ戦略に沿って進めることが期待されている。また、UNAIDS は、国際エイズ戦略の達成度を評価するために、年次調査 Global AIDS Monitoring (以下 GAM) を行っている。GAM は、約 55 の疫学指標の他、政策に関する調査項目が含まれている。GAM においては、2030 年までに、HIV 感染者の 95%以上を診断し、診断された 95%以上を治療につなげ、治療を受けている者の 95%以上で血中ウイルス量を低く抑えるという、いわゆる“95-95-95”目標の達成度の推計や、持続可能な開発目標 (SDGs) 3.3.1 HIV 感染新規発生率の推計方法について、国際的な質の標準化を進めている。日本においても、UNAIDS の求める水準に合致した推計手法を開発することは急務である。

性感染症の予防啓発事業には複数の学問領域にわたる多角的アプローチが必要である。世界的にみてエイズ対策立案では市民や当事者の意見を反映させることが必要とされており、GAM でも市民や当事者の意見に関する調査項目がある。国際的イベント開催の有無に関わらず訪日外国人の数が増えていることから、外国人を対象とした対策や、エムボックスや梅毒といった近年流行が拡大している他の性感染症対策との連動・連携も不可欠である。

これらの背景をふまえ、本研究班では 2022 年度までの課題設定を見直し、1. 領域横断的な性感染症対策に関する研究 (GAM に準じた日本のエイズ政策評価に関する研究、訪日外国人対応の推進)、2. UNAIDS 95-95-95 推

計法の日本における最適化に関する研究、3. エイズ関連政策の国際比較に関する研究の 3 つの課題構成に 2023 年度より変更した。

2. 研究方法

各分担課題の進め方は以下のとおりである。

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

方法) ①GAM の報告指針に基づき、学術文献・公的機関の報告書・レセプトデータ等の公的情報源から各種指標を収集する。市民・当事者の政策立案への参画に関する項目においては、セクシャル・ヘルス推進に取り組む市民・当事者団体に対し、HIV の複合的予防に関する情報の普及度、実装性、市民参画の度合いについてアンケート調査を行う。アンケート項目は、GAM の報告指針を活用して用いる。②セクシャル・ヘルス関連の情報発信サイト Tokyo Sexual Health の多言語化をはかり、アクセス情報を解析する。

研究期間と各年度の計画) 2021 年度から 2022 年度にかけてデータ収集を行い、2023 年度は得られたデータを解析し学会や専門誌等で結果を公表する。2022 年度までの分担課題「訪日外国人へのセクシャル・ヘルス関連情報の提供のあり方についての研究」は終了し、データ収集などの残された作業を上記②において行う。

課題 2. UNAIDS 95-95-95 推計法の日本における最適化に関する研究 (分担研究者: Stuart Gilmour)

方法) GAM では、HIV 罹患率や 95-95-95 指標 (ケアカスケード指標) について、UNAIDS が開発したプログラム Spectrum®を用いて推計することになっている。本研究課題では、Spectrum®を用いた日本での推計手順を整理し、最も適した設定を見出すための感度分析を行う。また、コンドームの使用や PrEP の普及の影響などの複合的施策が、将来の感染者動向 (HIV 罹患率) にどのような影響を与えるのか、数理モデルを用いて検討する。

研究期間と各年度の計画) 2022 年度までに AIDS

Impact Model を用いて感度分析を行い、その結果をもとに 2023 年度末までに日本での Spectrum®活用法について提言をまとめる。

課題 3. エイズ関連政策の国際比較に関する研究（分担研究者：村松崇）

方法）学術文献・公的機関の報告書・レセプトデータ等の公開文書や Fast Track Cities Initiatives のネットワークを通じて情報収集し、エイズ政策の国際比較を行って、我が国の対策の制度面での課題を明らかにする。国際的大規模イベント開催時に行われた性感染症対策があれば、その情報収集と分析も行う。

研究期間と各年度の計画）2022 年度までの分担課題「国際的イベントと性感染症対策に関する研究」は終了し、同分担課題で行ってきた国際的なエイズ政策比較に関する作業を本課題で引き継ぐ。2023 年度末までに結果を公表する。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則り、厚生労働省・文部科学省が定めた「人を対象とする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」および「国立研究開発法人国立国際医療研究センターの保有する個人情報の保護に関する規定」を遵守して実施した。

3. 研究結果

課題 1. 領域横断的な性感染症対策に関する研究（分担研究者：田沼順子）

UNAIDS の GAM に含まれる疫学指標を精査し、日本からの報告法について検討を行った。GAM は、①HIV 罹患率やケアカスケード達成率（いわゆる 95-95-95 指標）に関する疫学推計、②各種国別指標（その他の疫学指標）、③政策に関する質問（National Commitments and Policy Instrument, NCPI）、④薬剤と検査に関する質問、⑤その他記述報告（Narrative reports）に大別される。これらの調査の日本での進め方について課題や手順の整理を行い、②その他の疫学指標については、日本が優先して報告すべき 14 項目を選出した。

政策に関する質問（NCPI）は、政府が回答する Part A と市民団体が回答する Part B に分かれているが、Part B については質問をすべて日本語に翻訳し、2023 年 3 月までに 3 つの市民団体に Part B の回答を頂いた。2023 年度末までに総計 8-10 の団体の回答を得て、最終的に結果をまとめる予定である。

また、2020 年 6 月 1 日に東京 2020 公認プログラムとして開始した多言語性感染症情報サイト Tokyo Sexual

Health <http://www.tsh.ncgm.go.jp/en/index.html> のコンテンツについて、既存の英語（2020 年設置）・中国語（繁体字・簡体字）・ベトナム語・タイ語（2021 年設置）に加え、ネパール語とスペイン語の翻訳を行った。また、セクシャル・ヘルスに関する市民団体の取り組みを取材し同ウェブサイトに掲載した。Google アナリティクスによる閲覧分析では、昨年中国語・ベトナム語・タイ語ページを設置した直後より、閲覧数がそれまでの数十件/日から約 500 件/日と急激に増えていることが分かった。日本語・英語に続いて最も閲覧された言語サイトはベトナム語で、中国語（簡体字）が続いた。最も閲覧数の多かったページは「経口妊娠中絶薬」で、「セクシャリティとは？」が続いた。課題 2. エイズ対策に関する政策評価に関する研究（分担研究者：Stuart Gilmour）

前述のとおり、GAM では HIV 罹患率やケアカスケード達成率については、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®を用いて日本の HIV ケアカスケード推計する際の手順をまとめ、最も適した設定を見出すための感度分析を行った。

Spectrum®に搭載されているいくつかのモデルのうち、UNAIDS のガイダンスに従って Case surveillance and vital registration（以下 CSAVR）を選択した。CSAVR では、国内で感染した者と海外で感染した者を区別することが求められたが、それぞれの年齢別人数が不明であったため、仮に外国籍の患者を移民と設定して感度分析を行った。その結果、推定生存 HIV 感染者数は、2021 年末で 30,010 人、推定 HIV 感染診断後人数は 29,380 人であった。

そのほか、複合的予防策の実装度と将来の HIV 感染者動向についての数理モデル研究を行い医学誌（Wang et al. Lancet Reg Health West Pac. 23: 100467, 2022）や市民団体（NPO 法人 akta）と共同で学会発表を行った。課題 3. エイズ関連政策の国際比較に関する研究（分担研究者：村松崇）

エイズ政策の国際比較と日本の課題抽出、セクシャル・ヘルス推進に取り組む医療機関と支援団体のネットワーク構築の 2 つを目的とし、2022 年 11 月 16 日に日本エイズ学会と国際エイズケア提供者協会（IAPAC）と Fast Track Cities Workshop Japan を共催した。会場およびオンライン聴講のハイブリッドで開催され、計 83 名が参加した。海外からは以下の 5 名の演者をお招きした。

・Yuki Takemoto 氏（Country Director for Pakistan and Afghanistan, UNAIDS）世界の HIV 対策への UNAIDS の取り組みの概要と、コミュニティへの支援につきご講演頂いた。

- ・ Goncalo Lobo 氏 (Vice President, Fast-Track Cities Institute) Fast Track Cities Initiative の取り組みを紹介した上で、日本加盟のメリットについて解説頂いた。
- ・ Siobhan Crowley 氏 (動画出演) (Head of HIV/AIDS team, Technical Advice and Partnerships Department, The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria) Global Fund の戦略、特に HIV 対策で取り組む上で、重要視している点をご講演頂いた。
- ・ Matthew Vaughan 氏 (Director, HIV and Sexual Health Division, ACON) ACON は 1985 年からオーストラリアを拠点としてセクシャル・ヘルスの取り組みを行う市民団体で、同団体が行う HIV 対策の経験をお話頂いた。
- ・ Deborah Gold 氏 (オンライン出演) (Chief Executive, National AIDS Trust) 英国の市民団体である National AIDS Trust が、いかに政府と協働し、政策提言を行っているかご発表頂いた。

さらに、海外演者に続き、国内の市民団体の代表者らを招き「HIV 対策の歴史から学ぶ」と題したパネルディスカッションを 2 つ実施した。市民団体や会場からは、HIV 対策で培われた政策立案や実装における市民参画の経験をどのように他の感染症対策に生かすかという意見や、限られた人的リソースと予算では効果に限界があるが、その責任を市民団体に転嫁することがあってはならない等の意見が出た。このほか UNAIDS 事務局次長 Eamonn Murphy 氏の東京訪問にあわせ、2022 年 11 月 17 日に日本の市民団体と Eamonn 氏を交えた懇談会を開催し、更なる意見交換を行った。

4. 考察

課題 1 と課題 2 では、UNAIDS の GAM に含まれる疫学指標のうち、日本からの優先報告項目を選出し、GAM への日本での 95-95-95 の推計方法の確立に貢献した。感度分析では、ART 実施者数の推計や、国内で感染した者と海外で感染した者についての年齢別分布に関する推計の 2 点が今後の課題と考えられた。

また課題 1 では経口避妊薬やセクシャルマイノリティといった、より広いセクシャル・ヘルスに関する話題に関心をひくことや、多言語、特にベトナム語ページのニーズが高いことが分かった。社会全体で性の健康に関する意識を高め、セクシャルマイノリティへの理解や HIV 感染者

に対する差別をなくすためには、広いテーマを扱い、幅広い層の視聴者を獲得していくことが重要と考えられる。

課題 3 では Fast Track Cities のネットワークを活用し、海外のエイズ対策について効率よく情報収集することができた。Fast Track Cities への加盟は、国内 HIV 対策に重要かつポジティブな効果をもたらすものであり、世界の様々な都市や国際組織との強力なパートナーシップが、日本の HIV 対策の可能性を広げると考えられる。日本では COVID-19 流行後から保健所等での HIV 検査件数が激減しており、海外で広く普及している郵送検査の積極的活用を急ぐ必要がある。日本の自治体が Fast Track Cities に加盟すると、そのような新しい施策の実装が進むものと考えられた。

5. 自己評価

1) 達成度について

ほぼ計画通り進捗した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は、日本エイズ学会と Fast Track Cities 協会/国際エイズケア提供者協会との関係構築に貢献し、両団体日本での Fast Track Cities Initiatives 推進に関して覚書を締結するに至った (2022 年 11 月 16 日)。

また、市民団体と UNAIDS 事務局次長との懇談会を調整したり、GAM 報告に道筋をつけたりと、UNAIDS と我が国との連携関係構築に貢献した。

3) 今後の展望について

Spectrum[®]を用いて日本の HIV ケアカスケード推計については、更なる精度向上のため専門家による検討の場を設ける、また、UNAIDS は当事者や市民のエイズ政策立案・評価への参画を推進しており、GAM NCPI Part B について、特に積極的に取り組みを進める。

6. 結論

COVID-19 流行により各国のエイズ対策が停滞している今、エイズ対策の進捗・実装状況を評価し、改善のための提言を行うことは極めて重要である。今後も、国際的な指標による政策評価と提言作成を進めていく。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む) (

特になし。

研究開発代表者

田沼 順子

原著論文による発表

- 1) Rupasinghe D, Choi JY, Yuniastuti E, Kiertiburanakul S, Ross J, Ly PS, Chaiwarith R, Do CD, Chan YJ, Kumarasamy N, Avihingsanon A, Kamarulzaman A, Khusuwan S, Zhang F, Lee MP, Van Nguyen K, Merati TP, Sangle S, Oon Tek N, **Tanuma J**, Ditangco R, Sim BLH, Pujari S, Jiamsakul A. Factors associated with high alanine aminotransferase (ALT) and cirrhosis in people living with HIV on combination antiretroviral treatment (cART) in the Asia-Pacific. *J Med Virol*. 94: 5451-5464, 2022.
- 2) Teeraananchai S, Law M, Boettiger D, Mata N, Gupte N, Chan YL, Pham TN, Chaiwarith R, Ly PS, Chan YJ, Kiertiburanakul S, Khusuwan S, Zhang F, Yuniastuti E, Kumarasamy N, Pujari S, Azwa I, Somia IKA, **Tanuma J**, Ditangco R, Choi JY, Ng OT, Do CD, Gani Y, Ross J, Jiamsakul A. Virological failure and treatment switch after ART initiation among people living with HIV with and without routine viral load monitoring in Asia. *J Int AIDS Soc*. 25: e25989, 2022.
- 3) Khuon D, Rupasinghe D, Saphonn V, Kwong TS, Widhani A, Chaiwarith R, Ly PS, Do CD, Avihingsanon A, Khusuwan S, Merati TP, Van Nguyen K, Kumarasamy N, Chan YJ, Azwa I, Ng OT, Kiertiburanakul S, **Tanuma J**, Pujari S, Ditangco R, Zhang F, Choi JY, Gani Y, Sangle S, Ross J, Gorbach PM, Jiamsakul A. BMI as a predictor of high fasting blood glucose among people living with HIV in the Asia-Pacific region. *HIV Med*. 2023 Feb;24(2):139-152.
- 4) Wang Y, **Tanuma J**, Li J, Iwahashi K, Peng L, Chen C, Hao Y, **Gilmour S**. Elimination of HIV transmission in Japanese MSM with combination interventions. *Lancet Reg Health West Pac*. 23: 100467, 2022.
- 5) Kim JH, Jiamsakul A, Kiertiburanakul S, Huy BV, Khusuwan S, Kumarasamy N, Ng OT, Ly PS, Lee MP, Chan YJ, Gani YM, Azwa I, Avihingsanon A, Merati TP, Pujari S, Chaiwarith R, Zhang F, **Tanuma J**, Do CD, Ditangco R, Yuniastuti E, Ross J, Choi JY; IeDEA Asia-Pacific. Patterns and prognosis of holding regimens for people living with HIV in Asian countries. *PLoS One*. 17: e0264157, 2022.
- 6) Han WM, Law MG, Choi JY, Ditangco R, Kumarasamy N, Chaiwarith R, Ly PS, Khusuwan S, Merati TP, Do CD, Yuniastuti E, Azwa I, Lee MP, Pham TN, Chan YJ, Kiertiburanakul S, Ng OT, **Tanuma J**, Pujari S, Zhang F, Gani Y, Mave V, Ross J, Avihingsanon A. Weight changes, metabolic syndrome and all-cause mortality among Asian adults living with HIV. *HIV Med*. 23: 274-286, 2022.

研究開発分担者

Stuart Gilmour

原著論文による発表

- 1) Wang Y, **Tanuma J**, Li J, Iwahashi K, Peng L, Chen C, Hao Y, **Gilmour S**. Elimination of HIV transmission in Japanese MSM with combination interventions. *The Lancet Regional Health-Western Pacific*. 23: 100467, 2022.
- 2) Gilmour S, Li J, Wang Y, Gu J, Lau JT. Time to consider elimination of HIV in China. *The Lancet Regional Health-Western Pacific*. 24: 100497, 2022.
- 3) Yoneoka D, Eguchi A, Nomura S, Kawashima T, Tanoue Y, Murakami M, Sakamoto H, Maruyama-Sakurai K, **Gilmour S**, Shi S, Kunishima H, Kaneko S, Adachi M, Shimada K, Yamamoto Y, Miyata H. Identification of optimum combinations of media channels for approaching COVID-19 vaccine unsure and unwilling groups in Japan. *Lancet Reg Health-West Pac*. 18:100330, 2022.

研究課題名：HIV 陽性者に対する精神・心理的支援のための身体科主治医と精神科専門職の連携体制構築に資する研究

課題番号：21HB1010

研究代表者：池田 学（大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室教授）

研究分担者：白阪 琢磨（国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター長）

橋本 衛（近畿大学医学部 精神神経科学教室 主任教授）

仲倉 高広（京都ノートルダム女子大学現代人間学部 講師）

1. 研究目的

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が、一方で精神疾患や認知機能の低下、その他多様な心理的問題を有する HIV 陽性者が一定数いることが指摘されるようになった。このように多様化する HIV 陽性者の精神症状に対して、精神・心理的支援のための HIV 陽性者の身体科医師（かかりつけ医）と大学病院精神科、総合病院精神科、精神科病院、精神科診療所の精神科医（ならびに協働している臨床心理士／公認心理師・精神保健福祉士）が連携する診療体制の構築が望まれている。

われわれは、令和元年度からの厚生労働科学研究（研究代表者：白阪琢磨／山田富秋）の分担研究者として、「HIV 陽性者の精神疾患医療体制と連携体制の構築に関する研究」に取り組んできた。その結果、HIV 研修会への精神科医の参加率は依然として低いものの、研修への参加希望が多いことから、HIV 陽性者の精神科診療に必要な技術や連携に関する研修会の開催し、HIV 診療の啓発の場が必要であることが示唆された。また、HIV 陽性者の精神科診療はエイズ拠点病院に一極化していたが、うつ病や適応障害、不眠などの治療が多く、通常の精神科診療と同様に行えることから、HIV 陽性者の身体科医師と精神科医療機関の連携体制構築の重要性が示唆された。

そこで本研究では、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・構築を推進し、精神科医療の専門職（精神科医、臨床心理士／公認心理師、精神保健福祉士／社会福祉士、看護師／保健師など）がこの連携に積極的に関与できるようなマニュアルや研修教材を作成する。特に主治医と精神科医療者相互の診療体制の連携・構築を促進するための精神科医療専門職の研修体制、主治医が精神科医療者への共同診療を依頼するための精神症状の見立てやタイミングを見極めるための研修教材の開発を目指す。

研究1（池田） コメディカルを対象に、HIV に関する知識・理解を深める啓発研修を行うことで、HIV に対する抵抗感や不安感を軽減し、HIV 陽性者の支援を行うことが可能になるかを明らかにする。

研究2（白阪） HIV 陽性者の精神的・心理的健康状態、精神科受診・カウンセリング利用のニーズと阻害要因を明らかにし、陽性者への援助を促進する方法を検討する。

研究3（橋本） ART の進歩により HIV 患者の生命予後は延長し、今後 HIV 陽性高齢者の増加が予想される。本研究では、HIV 陽性高齢者における HAND の実態を明らかにし、今後の高齢者対策に役立てる。

研究4（仲倉） HIV 医療と精神科医療の連携に関与する看護・福祉・心理職の技術共有とネットワークを構築する。

2. 研究方法

研究1（池田） 2021 年度に実施した精神科医の HIV 研修会を基に 2022 年 12 月にコメディカルを対象とした研修会を実施し、研修会前後でアンケート調査を実施する。

（倫理面への配慮）大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得た。

研究2（白阪） 国立病院機構大阪医療センター外来通院中の陽性者 500 名を対象に、精神症状、受診行動、相談行動などに関して無記名・自記式の調査を行う。

（倫理面への配慮）大阪医療センターの倫理委員会に相当する受託研究審査委員会の承認を得た。

研究3（橋本） 大阪医療センターに通院中の 60 歳以上の HIV 陽性患者 100 名（予定人数）を対象に、心理検査、頭部 MRI 検査を実施し、認知機能低下・精神症状を認める患者の割合、認知機能の障害プロフィールを明らかにする。

（倫理面への配慮）本研究は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則を遵守し、研究実施計画書、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

研究4（仲倉） ブロック拠点病院勤務 MSW を対象に HIV 医療と精神科医療の連携事例に関与した看護・福祉・心理職の機能と困難さについて分析する。

3. 研究結果

研究1（池田） 研修会前は 21 名、研修会後は 17 名からアンケートの協力が得られた。専門資格は公認心理師、臨床心理士、社会福祉士、精神保健福祉士、保健師、作業療法士等多職種の参加が得られた。研修会後に HIV への不安や抵抗感が軽減したと 70.6%が回答し、知識を得たことで対応ができると 94.1%が回答した。

研究2（白阪） 対象者 245 名（49%）中の精神科未受診者のうち、自他が受診の必要性を認識している 25 名（14.3%）における未受診の理由は、「精神科医に HIV 感染症についての偏見があるのではないかと思う」などであった。

研究3（橋本） HAND に関する文献レビューで得られた知見を基に「高齢 HIV 陽性患者の認知機能障害の実態調査」の研究計画書を作成した。現在調査研究開始に向けて、大阪医療センタースタッフと実施手順について調整中である。

研究4（仲倉） 同意が得られたブロック拠点病院勤務 MSW と HIV 医療から精神科医療へ連携する際のチェック票を作成した。

4. 考察

研究1（池田）

精神科医の調査結果と同様にコメディカルにおいても、研修会で知識を得ることで HIV 陽性者への対応の不安や抵抗感が低下することが示唆された。研修会で得たものは、医師の場合は感染対策や薬物治療等であったが、コメディカルは心理面や直接的な支援方法についてという回答が多かった。

研究2（白阪） 精神科受診の阻害要因として、精神科医による偏見に対する恐れが存在が推察された。研修等によって精神科医の受け入れを促進し、HIV 診療施設との連携を深める必要がある。

研究3（橋本） 倫理委員会の承認後、速やかに調査開始予定である。

研究4（仲倉） 精神科医療機関との連携を行う MSW が HIV 医療から精神科医療へ連携する際のチェック票を作成し、今後、MSW を対象とした模擬事例によるロールプレイングと、連携のための技術習得・研修を行い、研修前後の MSW の意識調査を実施する予定である。

5. 自己評価

1) 達成度について

研究1（池田） コメディカルへの研修会も好評であった。ほぼ予定通りに進行している。

研究2（白阪） 概ね順調であり、より詳細な分析を予定している。

研究3（橋本） 本年度後半には調査開始予定であったが、現時点で調査を開始できておらず、当初の目標より進行が遅れている。

研究4（仲倉） 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

研究1（池田） 精神科受診が必要な HIV 陽性者がより安心して受診できる体制づくりに向けて、HIV に関する正しい知識の普及は精神科医と HIV 陽性患者双方の抵抗感を下げることにつながれると考える。

研究2（白阪） HIV 陽性者の精神科受診およびカウンセリング利用の阻害要因に関するこの規模の調査は、本邦で別紙

は実施されておらず、学術的・社会的意義を有すると考えられる。

研究3（橋本） 高齢 HIV 患者の認知機能が明らかになることにより、今後増加する高齢 HIV 患者のマネジメント方法の改善に寄与すると考えられる。

研究4（仲倉） HIV 医療と精神科医療の連携に関わる看護・福祉・心理職の技術の均てん化に寄与し、連携促進が期待できる。連携時の困難さを明確化し、連携の課題と対処法の明確化が期待できる。

3) 今後の展望について

研究1（池田） これまでの研修会で用いた資料をもとに、精神科医向け・コメディカル向けの HIV ハンドブックの作成を行う。

研究2（白阪） 今後詳細な分析を行い、得られた知見を次年度作成のハンドブックに反映し、広く HIV 臨床および精神科臨床の現場に還元する。

研究3（橋本） 調査結果を学会発表、論文化するとともに、本研究成果を若年性認知症コーディネーターや認知症専門医の啓発資料開発や研修会の企画・実施に役立てる。

研究4（仲倉） 連携に関わる看護・福祉・心理職のマニュアル作成と研修、およびネットワークを構築する。

6. 結論

HIV 陽性者の多様な精神疾患や認知機能障害に対して、医師だけではなく多職種がより HIV の理解を深めるためには知識の普及は効果的である。また、HIV 陽性者が精神科による偏見や恐れがあることから、より安心して精神科を受診できるようにするためにも連携に携わる心理士、ソーシャルワーカー、看護師のための教育資料の開発が求められる。

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

池田 学

1. 論文発表

- 1) Edahiro A, Okamura T, Arai T, Ikeuchi T, Ikeda M, Utsumi K, Ota H, Kakuma T, Kawakatsu S, Konagaya Y, Suzuki K, Tanimukai S, Miyanaga K, Awata S. Initial symptoms of early-onset dementia in Japan: nationwide survey. *Psychogeriatrics*. 2023 Feb 22. doi: 10.1111/psyg.12949.
- 2) Igarashi A, Sakata Y, Azuma-Kasai M, Kamiyama H, Kawaguchi M, Tomita K, Ishii M, Ikeda M. Linguistic and Psychometric Validation of the Cognition Bolt-On Version of the Japanese EQ-5D-5L for the Elderly. *J Alzheimers Dis*. 2023;91(4):1447-1458. doi: 10.3233/JAD-221080.
- 3) Satake Y, Kanemoto H, Taomoto D, Suehiro T, Koizumi F, Sato S, Wada T, Matsunaga K, Shimosegawa E, Gotoh S, Mori K, Morihara T, Yoshiyama K, Ikeda M. Characteristics of very late-onset schizophrenia-like psychosis classified with the biomarkers for Alzheimer's disease: a retrospective cross-sectional study. *Int Psychogeriatr*. 2023 Jan 30:1-14. doi: 10.1017/S1041610222001132.
- 4) Shimizu H, Mori T, Yoshida T, Tachibana A, Ozaki T, Yoshino Y, Ochi S, Sonobe N, Matsumoto T, Komori K, Iga JI, Ninomiya T, Ueno SI, Ikeda M. Secular trends in the prevalence of dementia based on a community-based complete enumeration in Japan: the Nakayama Study. *Psychogeriatrics*. 2022 Sep;22(5):631-641. doi: 10.1111/psyg.12865.
- 5) Nagata Y, Hotta M, Satake Y, Ishimaru D, Suzuki M, Ikeda M. Usefulness of an online system to support daily life activities of outpatients with young-onset dementia: a case report. *Psychogeriatrics*. 2022 Nov;22(6):890-894. doi: 10.1111/psyg.12896.
- 6) Shinagawa S, Kawakami I, Takasaki E, Shigeta M, Arai T, Ikeda M. The Diagnostic Patterns of Referring Physicians and Hospital Expert Psychiatrists Regarding Particular Frontotemporal Lobar Degeneration Clinical and Neuropathological Subtypes. *J Alzheimers Dis* 88:601-608, 2022
- 7) Yoshiura K, Fukuhara R, Ishikawa T, Tsunoda N, Koyama A, Miyagawa Y, Hidaka Y, Hashimoto M, Ikeda M, Takebayashi M, Shimodozono M. Brain structural alterations and clinical features of cognitive frailty in Japanese community-dwelling older adults: the Arao study (JPSC-AD). *Sci Rep*. 2022 May 17;12(1):8202. doi: 10.1038/s41598-022-12195-4.

2. 口頭発表

- 1) 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. 日本エイズ学会, 浜松 (Web), 2022
- 2) 池田 学: シンポジウム ICD を適切に使うための知識 「ICD-11 における神経認知障害群」. 第 118 回日本精神神経学会学術総会. 福岡, 6 月 16 日-18 日, 2022
- 3) 池田 学: シンポジウム 前頭葉性行動障害の症候学 「脱抑制」. 第 27 回日本神経精神医学会. WEB, 10 月 14 日-15 日, 2022
- 4) 池田 学: シンポジウム 認知症初期集中支援チームの認知症医療に果たす役割 「全国調査から見てきた認知症初期集中支援チームの活動状況」. 第 37 回日本老年精神医学会・第 41 回日本認知症学会学術集会. 東京, 11 月 25 日-27 日, 2022

研究開発分担者

白坂琢磨

1. 論文発表

- 1) Yoshihara Y, Kato T, Watanabe D, Fukumoto M, Wada K, Nakakura T, Kuriyama K, Shirasaka T, Murai T. Altered white matter microstructure and neurocognitive function of HIV-infected patients with low nadir CD4. *J Neurovirol*. 2022 Jun; 28(3): 355-366, Epub 2022 Jul 1
- 2) Sakai M, Higashi M, Fujiwara T, Uehira T, Shirasaka T, Nakanishi K, Kashiwagi N, Tanaka H, Terada H, Tomiyama N. MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: diagnosis by pattern recognition in daily practice. *Jpn J Radiol*. 2021 Nov; 39(11): 1023-1038, Epub 14 June 2021
- 3) Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K, Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study. *J Epidemiol*. 2021 Sep 11. Online ahead of print.
- 4) Hirota K, Watanabe D, Koizumi Y, Sakanishi D, Ueki T, Nishida Y, Takeda M, Taguri T, Ozawa K, Mikamo H, Shirasaka T, Uehira T. Observational study of skin and soft-tissue *Staphylococcus aureus* infection in patients infected with HIV-1 and epidemics of Panton-Valentine leucocidin-positive community-acquired MRSA infection in Osaka, Japan. *J Infect Chemother*. 2020 Dec; 26(12):1254-1259.
- 5) Kato T, Yoshihara Y, Watanabe D, Fukumoto M, Wada K, Nakakura T, Kuriyama K, Shirasaka T, Murai T.

Neurocognitive impairment and gray matter volume reduction in HIV-infected patients. J Neurovirol. 2020 Aug; 26(4):590-601. Epub 2020 Jun 22.

6) 櫛田宏幸, 中内崇夫, 矢倉裕輝, 渡邊 大, 上平朝子, 白阪琢磨. HIV-1, HBV 共感染血液透析症例におけるテノホビル血中濃度推移を測定した 1 症例. 感染症学会雑誌 95(3): 319-323, 2021 年 5 月 20 日

2. 口頭発表

1) 安尾利彦, 神野未佳, 西川歩美, 森田眞子, 富田朋子, 宮本哲雄, 水木薫, 牧寛子, 渡邊大, 白阪琢磨: コロナ禍における HIV 陽性者の心理社会的経験とメンタルヘルスに関する研究. 第 36 回日本エイズ学会学術集会総会, 2022 年 11 月、静岡

2) 神野未佳, 安尾利彦, 西川歩美, 森田眞子, 富田朋子, 宮本哲雄, 水木薫, 牧寛子, 渡邊大, 白阪琢磨: AIDS 発症に影響する心理的要因に関する研究. 第 36 回日本エイズ学会学術集会総会, 2022 年 11 月、静岡

橋本 衛

1. 論文発表

1) Hashimoto M, Manabe Y, Yamaguchi T, Toya S, Ikeda M. Treatment needs of dementia with Lewy bodies according to patients, caregivers, and physicians: a cross-sectional, observational, questionnaire-based study in Japan. *Alzheimers Res Ther*. 2022 14(1): 188. doi: 10.1186/s13195-022-01130-4.

2) Hidaka Y, Hashimoto M, Suehiro T, Fukuhara R, Ishikawa T, Tsunoda N, Koyama A, Honda K, Miyagawa Y, Yoshiura K, Boku S, Ishii K, Ikeda M, Takebayashi M. Impact of age on the cerebrospinal fluid spaces: high-convexity and medial subarachnoid spaces decrease with age. *Fluids Barriers CNS*. 2022 19(1):82. doi: 10.1186/s12987-022-00381-5.

3) Kanemoto H, Satake Y, Suehiro T, Taomoto D, Koizumi F, Sato S, Wada T, Matsunaga K, Shimosegawa E, Hashimoto M, Yoshiyama K, Ikeda M. Characteristics of very late-onset schizophrenia-like psychosis as prodromal dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. *Alzheimer's Research & Therapy* (2022) 14:137. doi.org/10.1186/s13195-022-01080-x

4) Yoshiura K, Fukuhara R, Ishikawa T, Tsunoda N, Koyama A, Miyagawa Y, Hidaka Y, Hashimoto M, Ikeda M, Takebayashi M, Shimodozono M. Brain structural alterations and clinical features of cognitive frailty in Japanese community-dwelling older adults: the Arao study (JPSC-AD). *Sci Rep*. 2022 ; 12(1): 8202. doi: 10.1038/s41598-022-12195-4.

5) Sugawara H, Koyama A, Maruyama T, Koda Y, Fukunaga H, Ishikawa T, Takebayashi M, Okamoto K, Fukui T, Hashimoto M. Prospective clinical intervention study of aripiprazole and risperidone in the management of postoperative delirium in elderly patients after cardiovascular surgery. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2022 Jul 6. doi: 10.1111/pcn.13446.

6) Yanagi M, Tsuchiya A, Hosomi F, Terada T, Osaki S, Shirakawa O, Hashimoto M. Evaluating delay of gamma oscillations in patients with schizophrenia using evoked response audiometry system. *Scientific reports*, 2022 doi.org/10.1038/s41598-022-15311-6

7) Kazui H, Hashimoto M, Takeda S, Chiba Y, Goto T, Fuchino K. Evaluation of Patients with Cognitive Impairment Due to Suspected Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus at Medical Centers for Dementia: A Nationwide Hospital-Based Survey in Japan. *Front Neurol*. 2022 May 27; 13: 810116. doi: 10.3389/fneur.2022.810116.

8) 橋本衛. 認知症診療の基本. *CURRENT THERAPY* 41 (1); 31-36, 2023

9) 橋本衛. 症候学から捉える早期認知症. *CLINICIAN* 70 (695); 41-46, 2022

10) 橋本衛. レビー小体型認知症の精神症状. *老年精神医学雑誌* 33(5); 429-438, 2022

2. 口頭発表

1) 橋本衛. 「前頭側頭型認知症と気分障害」. 第 19 回日本うつ病学会総会、J:COM ホルトホール大分（大分市）、7 月 14-15 日、2022（シンポジウム）

2) 橋本衛. 「認知症の早期診断と自殺予防」. 第 46 回日本自殺予防学会総会、市民会館シアーズホーム夢ホール（熊本市）、9 月 9-11 日、2022（シンポジウム）

3) 橋本衛、山陰 一、遠矢 俊司、池田 学. 「レビー小体型認知症における認知の変動に関連する因子の探索的研究」. 第 27 回日本神経精神医学会学術集会、WEB 開催、10 月 14-15 日、2022（口演）

4) 橋本衛、眞鍋 雄太、山口 拓洋、遠矢 俊司、池田 学. 「レビー小体型認知症における介護負担度に影響を与える要因の探索的解析」. 第 41 回日本認知症学会学術集会/第 37 回日本老年精神医学会、東京国際フォーラム（東京）、11 月 25-27 日、2021（ポスター）

仲倉高広

1. 口頭発表

1) 荒木浩子, 山崎基嗣, 高橋紗也子, 市原有希子, 大澤尚也, 清水亜紀子, 田中史子, 仲倉高広, 野田実希, 山本喜晴, 小山智明, 中野祐子, 大山泰宏. HIV 陽性者の理解にかかわる表現の多層性—描画を中心とした多面的指標を手掛かりに—. *日本箱庭療法学会* 第 35 回大会（鳴門）. 2022 年 10 月

令和5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：血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

課題番号：21HB2002

研究代表者：江口 晋（長崎大学大学院 医歯薬総合研究科 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）、江川 裕人（浜松ろうさい病院 院長）、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）、玄田 拓哉（順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 教授）、嶋村 剛（北海道大学病院 臓器移植医療部 部長）、長谷川 康（慶應義塾大学病院 一般・消化器外科 専任講師）、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 診療科長）、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）、中尾 一彦（長崎大学大学院 医歯薬総合研究科 教授）、原 哲也（長崎大学大学院 医歯薬総合研究科 教授）、八橋 弘（長崎医療センター 副院長）、永田 康浩（長崎大学大学院 医歯薬総合研究科 教授）、藤田 文彦（久留米大学外科学時講座 消化器外科 教授）、日高 匡章（島根大学 医学部 消化器・総合外科 教授）

1. 研究目的

HIV/HCV 重複感染者（以下重複感染者）は近年 HIV による関連死は激減した一方、SVR 後も HCV による肝疾患死が一定数残存しており問題となっていた。また当該患者群は徐々に高齢化しており、様々な悪性腫瘍を発症している。背景として血友病が存在するため、術前術後管理が複雑で標準的な治療を受けられていない可能性がある。1. 各ブロック拠点病院と連携、当該患者における悪性腫瘍に対して適切な治療が行われるよう適応、周術期管理について診療ガイドを作成する。肝移植に関しては各ブロック拠点病院と連携、オンライン診療、面接の推進を図り肝不全へ陥る前に肝移植適応を診断、適切に対処していく。2. 肝移植の適応基準と周術期の最適・最新プロトコルを確立、ACC 救済医療室と連携し患者情報を共有し、適切なタイミングでの移植医療の提示を行うこと、前述の1、2を目的とする。また血友病合併の重複感染者に対する適切な外科治療の提供と治療ハンドブック作成は薬害患者救命のために急務であり、独創性も極めて高い。

2. 研究方法

- ① 重複感染者（血友病）における悪性腫瘍等に対する外科診療、治療ガイド作成。
- ② HIV/HCV 重複感染者における肝移植周術期プロトコルの改訂
- ③ HIV/HCV 重複感染者における肝細胞癌（HCC）に対する肝移植（脳死、生体）の検討。
- ④ エイズ診療拠点病院との連携（オンライン診療、面談の施行・実証研究）
- ⑤ 肝移植適応基準の検証・改訂
- ⑥ 重複感染者の肝機能検査データの蓄積と解析。

（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。

3. 研究結果

① 分担研究者と協力し、外科診療ガイド作成へ向け、各テーマを決定し、定期班会議にてレビューを行った。令和5年度末の外科診療ガイド策定を目指している。

② 2022 年に慶応大学で脳死肝移植登録を行い、4 月脳死肝移植を施行した症例の術後経過のレビューおよび論文化を行った。大阪医療センターより肝機能低下症例の脳死肝移植登録相談を受け、現在、脳死肝移植登録を完了した。現在 5 名の脳死肝移植待機患者がおられ、研究班内で情報共有しつつ各施設にて治療、管理されている。

③ ACC と連携し、長崎大学で肝移植を行った患者、現在脳死肝移植登録中の患者と主治医含め、定期的にオンラインでの面談、診察を研究的に継続してきた。また大阪医療センターとオンラインで相談を受け、肝移植登録を行い、経過共有も継続している。肝移植相談患者があれば、拠点病院と連携し、オンラインでの面談の形式を確立していく。

肝移植を考慮している北海道大学の患者で肝細胞癌が併発した。肝機能不良であるが、陽子線治療は可能であったため、本研究として施行した。

④ 令和4年まではコロナ禍による移動制限のため、全国の重複感染者は、長崎大学への受診が出来なかったが、R

5に再開できた。ブロック拠点病院へ周知した FIB4 アプリのアクセス状況を確認、肝硬度が高値の患者さんはかかりつけ医と相談するようブロック拠点病院へ促した。HCV に対する DAA 治療後の肝機能変化について、全国調査を開始した。また今後、悪性腫瘍の発生頻度についても研究の準備を行っている。

4. 考察

2023 年 7 月までに本邦で脳死肝移植 6 例、生体肝移植 12 例が HIV/HCV 重複感染者に施行されている。脳死肝移植症例は、1 例術後早期悪性リンパ腫を発症、1 例 5 年経過後、脳出血で死亡された。その他は全例生存で短期成績は良好であった。しかし生体肝移植後には短期死亡 4 例認め、生体肝移植症例は 5 年生存率 50%であった。生体肝移植後 SVR を得られなかった症例での成績は悪く、DAA によって近年の症例は長期予後が得られている。近年脳死重複感染症例においてもその有効性が報告されており、今後 SVR 後も肝予備能が改善しないのか、検討を進める必要がある。HCC 治療に関して全国調査を行ったが、単発、ChildA という比較的肝機能が保たれている症例に対しても局所療法（TACE, RFA）のみが選択されており、背景に血友病もあるためか、標準手術、治療が施行されていない可能性が示唆された。専門施設での肝胆膵手術は比較的安全に施行されていることが示唆されたが、今後、HIV 陽性患者における日本肝癌全国登録を用いた後向き研究を予定している。また、重複感染患者は長期生存が望める時代になっており、肝癌以外の悪性腫瘍の罹患も報告されてきている。今年度末には血友病症例の悪性腫瘍に対する外科診療ガイドを作成していく予定である。

E. 結論

今後も各研究項目についてデータ収集、解析を行い、発表、報告を行っていく。班研究の進捗を社会に発信していくことを今後も継続していく。

HIV は長期的治療疾患であり、四柳班、藤谷班との連携を十分に行い、肝不全の予防、啓発活動、血友病に対する外科治療の標準化を追求していく。また COVID-19 感染拡大の現状でも救済が必要な方を的確に拾い上げ、必要な治療を行っていくことを継続した。

5. 自己評価

1) 達成度について

令和 5 年度については「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究」の担当者がシステマチックレビューを適宜行い、班会議にて発表しブラッシュアップしている。年度内発刊に向けて概

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV・HCV 重複感染者の肝不全に対する肝移植医療の確

立および症例の解析は、当然ながら患者の救命を第一の目的とするものであるが、本研究により得られたデータを多角的に解析することにより HIV・HCV 感染のさらなる病態解明につながる可能性がある。また、肝移植は血友病の治療としての側面も併せ持ち、同疾患に対する根治療法のオプションとして定着する可能性もある。AIDS の治療が確立されたことにより、HIV は長期的治療疾患ととらえられる。薬害患者の現時点の問題点は HCV による肝不全および肝癌による死亡、さらに他の癌による死亡である。また、肝移植や血友病に対する外科治療を確立することで感染被害者救済という厚生労働行政に大きく貢献できる。血友病を背景とした重複感染者の悪性腫瘍（肝臓以外）に対する外科治療ハンドブック作成、腹腔鏡手術の適応、肝移植適応、治療プロトコル策定は薬害患者救命のために急務であり、独創も極めて高い。

3) 今後の展望について

現在 COVID-19 の全国的感染拡大により人の移動が規制されたため、今後、患者参加型の肝機能検査やエイズ診療拠点病院との連携により肝移植が必要な患者へ訪問、説明を行う事が難しくなったが、平時に戻りつつある。重複感染者が COVID 時代、通院を控えることなどが生じると必要な治療が遅れる可能性がある。そのため、今後オンライン診療などにより肝移植が必要な方に対する診察、面談を進めていく。また最終的には血友病患者に対する肝移植を含めた外科治療ハンドブック策定を発刊し今後の連携水平展開につなげる今後の連携水平展開につなげる。

6. 結論

HIV は長期的治療疾患であり、ACC, 四柳班との連携を十分に行い、肝不全の予防、啓発活動、血友病に対する外科治療の標準化を追求していく。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

研究発表

研究開発代表者

江口 晋 (長崎大学大学院 医歯薬総合研究科 教授)

- 1) Taura K, Shimamura T, Akamatsu N, Umeshita K, Fujiyoshi M, Abe H, Morita S, Uemoto S, Eguchi S, Furukawa H, Takada Y, Egawa H, Ohdan H, Hatano E, the Japanese Liver Transplantation Society. No Impact of Donor Sex on the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation. ,Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 29(5), 570-584. 2022

研究開発分担者

江口 英利 (大阪大学大学院 消化器外科学 教授)

- 1) Fang W, Gotoh K, Kobayashi S, Sasaki K, Iwagami Y, Yamada D, Tomimaru Y, Akita H, Noda T, Takahashi H, Doki Y, Eguchi H, Umeshita K. Short- and Long-Term Impacts of Overweight Status on Outcomes Among Living Liver Donors. Transplant Proc, 54(3) 690-695. 2022

江川 裕人 (浜松ろうさい病院 院長)

- 1) Kuramitsu K, Yamanaga S, Osawa R, Hibi T, Yoshikawa M, Toyoda M, Shimata K, Ebisu Y, Ono M, Kenmochi T, Sogawa H, Natori Y, Yano H, Chen-Yoshikawa T, Yoshida K, Fukumoto T, Yuzawa K, Egawa H. Impact of COVID-19 on living donor liver and kidney transplantation programs in Japan in 2020. Transpl Infect Dis, 24(3) e13845. 2022

上平 朝子 (大阪医療センター感染制御部 部長)

- 1) Yamagishi, T., Matsui, M., Sekizuka, T., Ito, H., Fukusumi, M., Uehira, T., Tsubokura, M., Ogawa, Y., Miyamoto, A., Nakamori, S., Tawa, A., Yoshimura, T., Yoshida, H., Hirokawa, H., Suzuki, S., Matsui, T., Shibayama, K., Kuroda, M., and Oishi, K. A prolonged multispecies outbreak of IMP-6 carbapenemase-producing Enterobacterales due to horizontal transmission of the IncN plasmid. Sci Rep. 10(1): 4139. 2020

四柳 宏 (東京大学医学研究所 先端医療研究センター 教授)

- 1) 四柳 宏【肝炎 - 過去・現在・未来】C型肝炎 治療の変遷、臨床とウイルス 48:146-149, 2020

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) Ara T, Endo T, Goto H, Kasahara K, Hasegawa Y, Yokoyama S, Shiratori S, Nakagawa M, Kuwahara K, Takakuwa E, Hashino S, Teshima T, Antiretroviral therapy achieved metabolic complete remission of hepatic AIDS related Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumor. Antiviral Therapy, 27, 1359653-5221126-828. 2022

長谷川 潔 (東京大学医学部附属病院 肝胆脾外科 教授)

- 1) Bae SK, Arita J, Akamatsu N, Maki H, Nishioka Y, Kawahara T, Miyata A, Kokudo T, Nagata R, Mihara Y, Ichida A, Inagaki Y, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Kaneko J, Tamura S, Tanaka Y, Moriya K, Hasegawa K. The impact of the covalently closed circular DNA level on recurrence of hepatocellular carcinoma after initial hepatectomy: an analysis of patients with resolved hepatitis B virus infection. HPB (Oxford) 24(10), 1780-1788. 2022

玄田 拓哉 (順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 教授)

- 1) Genda T, Ichida T, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Terai S, Inui A, Ueda Y, Ohdan H, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Inomata Y. Allograft liver failure awaiting liver transplantation in Japan. J Gastroenterol 57495-504. 2022

嶋村 剛 (北海道大学病院 臓器移植医療部 部長)

- 1) Kawamura N, Goto R, Koshizuka Y, Watanabe M, Suzuki T, Yamashita K, Endo T, Kondo K, Taketomi A, Shimamura T. The second case of deceased donor liver transplantation in a patient co-infected with HIV and HCV in Japan: Special reference to the management of complicated coagulopathy due to a diverse spectrum of preformed anti-HLA antibodies, Japanese journal of infectious disease, 73 (5), 369-372. 2020

長谷川 康（慶應義塾大学病院 一般・消化器外科 専任講師）

- 1) Hasegawa Y, Nitta H, Takahara T, Katagiri H, Kanno S, Umemura A, Akiyama Y, Iwaya T, Otsuka K, Sasaki A. Surgical outcomes of 118 complex laparoscopic liver resections: a single-center experience. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2020.

高槻 光寿（琉球大学大学院 消化器・一般外科 教授）

- 1) Takatsuki M, Eguchi S, Yamamoto M, Yamaue H, Takada Y. The outcomes of thrombotic microangiopathy after liver transplantation: A nationwide survey in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 29, 282-292. 2022

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) HIV/HCV 重複感染患者における HCV 排除後の HCC 発症に関する研究

原 哲也（長崎大学大学院 医歯薬総合研究科 教授）

- 1) Ichinomiya T, Murata H, Sekino M, Sato S, Higashijima U, Matsumoto S, Ishizaki H, Yoshitomi O, Maekawa Eguchi S, Hara T. Postoperative coagulation profiles of patients undergoing adult-to-adult living donor liver transplantation- a single-center experience, Transplantation Reports, 5, 100037, 2020

八橋 弘（長崎医療センター 副院長）

- 1) Yuki Tahata1・ Hayato Hikita1・ Satoshi Mochida2・ Norifumi Kawada3・ Nobuyuki Enomoto4・ Akio Ido5・ Hitoshi Yoshiji6・ Daiki Miki7・ Yoichi Hiasa8・ Yasuhiro Takikawa9・ Ryotaro Sakamori1・ Masayuki Kurosaki10・ Hiroshi Yatsushashi11・ Ryosuke Tateishi12・ Yoshiyuki Ueno13・ Yoshito Itoh14・ Taro Yamashita15・ Tatsuya Kantol16・ Goki Suda17・ Yasunari Nakamoto18・ Naoya Kato19・ Yasuhiro Asahina20・ Kentaro Matsuura21・ Shuji Terai22・ Kazuhiko Nakao23・ Masahito Shimizu24・ Taro Takami25・ Norio Akuta26・ Ryoko Yamada1・ Takahiro Kodama1・ Tomohide Tatsumi1・ Tomomi Yamada27・ Tetsuo Takehara, Sofosbuvir plus velpatasvir treatment for hepatitis C virus in patients with decompensated cirrhosis: a Japanese real-world multicenter study, Japanese Society of Gastroenterology, 56:67- 77, 2021

中尾 一彦（長崎大学大学院 医歯薬総合研究科 教授）

- 1) Okamura T, Ichikawa T, Miyaaki H, Miura S, Motoyoshi Y, Yamashita M, Yamamichi S, Koike M, Nakano Y, Honda T, Yajima H, Miyazaki O, Kuribayashi Y, Ikeda T, Taura N, Nakao K, Change in tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b levels, a marker of bone metabolism, in patients with chronic hepatitis B treated with tenofovir alafenamide. Biomed Rep16(1)6. 2022

永田 康浩（長崎大学大学院 医歯薬総合研究科 教授）

- 1) HIV/HCV 重複感染患者の過去のデータの解析、最新データのアップデート（血友病患者の外科治療）

藤田 文彦（久留米大学外科学時講座 消化器外科 教授）

- 1) HIROYUKI NAKANE1, TOMOYA SUDO1, AKIHIRO KAWAHARA2, TAKATOU YOMODA1, TAKAHIRO SHIGAKI 1, KENJI FUJIYOSHI 1, TAKAFUMI OHCHI 1, KENICHI KOSHII 1, TAKEFUMI YOSHIDA1, TOSHIRO OGATA1, FUMIHIKO FUJITA1 and YOSHITO AKAGI 1, Simplified and Optimized Immune Score for Colorectal Cancer Microenvironment, ANTICANCER RESEARCH 43: 3793-3798 (2023)

日高 匡章（島根大学 医学部 消化器・総合外科 教授）

- 1) Masaaki Hidaka1, Susumu Eguchi1, Kiyoshi Hasegawa2, 3, Tsuyoshi Shimamura4, Etsuro Hatano5, Hideki Ohdan6, Taizo Hibi7, Yasushi Hasegawa8, Junichi Kaneko2, 3, Ryoichi Goto4, Hiroto Egawa9, Hidetoshi Eguchi10, Kuniyoshi Tsukada11, Hiroshi Yotsuyanagi12, Akihiko Soyama1, Takanobu Hara1, Mitsuhisa Takatsuki13, 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,

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 診療科長）

- 1) Tsubokawa M, Fujitani J, Ashida K, Hayase M, Kobayashi N, Horita C, Sakashita M, Tokunaga T, Hamano T, Kikuta KI, Fujieda S. Potential of Rice-Flour Jelly Made from High-Amylose Rice as a Dysphagia Diet: Evaluation of Pharyngeal Residue by FEES. Dysphagia. 2023・Aug; 38 (4) : 1080-1086. 2022. 10

研究課題名：HIV 感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究

課題番号：21HB2003

研究代表者：渡邊 大（独立行政法人国立病院機構大阪医療センターエイズ先端医療研究部 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 講師）、矢田 弘史（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター血友病科 科長）、野上 恵嗣（奈良県立医科大学小児科 教授）、松本 剛史（三重大学医学部附属病院輸血・細胞治療部 講師）、木村 宏之（名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 准教授）、安尾 利彦（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター臨床心理室 主任心理療法士）、矢倉 裕輝（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター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 副看護部長）

1. 研究目的

HIV 感染者・血友病患者ともに治療環境の向上によって、ライフスタイルの変化や高齢化がみられている。そのため、包括的なチーム医療が極めて重要になってきている。HIV 感染症および血友病にはそれぞれの課題が残されており、ことに非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の医療の質の改善に対しては、HIV 感染症と血友病の両者の医療水準の向上が必要にである。本研究では下記のテーマに注目して、チーム医療の構築と医療水準の向上を目指す。

【抗 HIV 療法ガイドラインに関する研究】以下、ガイドライン研究とする。抗 HIV 治療ガイドラインを作成し、印刷物の配布とホームページ上の公開によって最新の知識を広く普及させ、日本の HIV 診療水準の向上に寄与することを目的とする。

【抗 HIV 療法および HIV 診療のチーム医療に関する研究】以下、抗 HIV 療法とチーム医療研究とする。研究分担者らは、薬物代謝酵素と抗 HIV 薬の血中濃度との関連、神経性神経有害事象との関連を明らかにしてきた。本研究では抗 HIV 薬に関わる薬物トランスポーターの遺伝子多型にも注目し、抗ウイルス効果および有害事象などの関連を明らかにする。また、血友病研究と連携して、ウイルス抑制された HIV 感染者の包括的凝固機能について検討する。HIV 診療のチーム医療のためのマニュアルをならびに抗 HIV 薬に関する情報を纏めたマニュアルの改定を行う。

【HIV 領域のコンサルテーション・リエゾン精神医学診療体制の調査・開発】以下、CLP 研究とする。身体疾患の患者に併存する精神医学的問題を解決するコンサルテーション・リエゾン精神医学は患者ケアに効果があるにもかかわらず、HIV 感染者の併存精神疾患について、HIV 診療チームと精神医療チームの連携体制の構築が十分とは言え

ない現状がある。シームレスな精神医療の提供を目指すため、全国の拠点病院の心理士への半構造化面接等を用いて阻害要因について探索し、啓発することを目的とする。

【受診中断の心理的要因および心理面に対するコロナ禍の影響に関する研究】以下、心理研究とする。新型コロナウイルス感染症が HIV 感染者に対してどのような心理的影響を及ぼしているのについては昨年度に報告を行った。本年度は HIV 感染者の受診中断の心理的背景と、受診継続のための介入方法について検討した。

【血友病患者の凝固機能及び血友病診療の包括的チーム医療に関する研究】以下、血友病研究とする。血友病患者の受診動向やコメディカルが血友病診療で直面している困難点について検討し、血友病チーム医療のモデルを構築すること、血友病患者の包括的凝固機能を調べることであり、より詳細な病態解析を行うことを目的とする。

【地域医療連携に関する研究】以下、地域医療連携研究とする。効果的な地域医療連携における HIV 感染血友病患者を含む HIV 感染者への支援の充実と地域連携の課題の検討を目的とする。

2. 研究方法

【ガイドライン研究】ガイドライン改訂委員により国内外の学会や論文などから最新の抗 HIV 治療の情報をレビューし、ガイドラインの改訂を行う。

【抗 HIV 療法とチーム医療研究】治療経験者を対象に、薬物トランスポーター・薬物代謝酵素（*UGT1A1*・*CYP3A5*・*ABCG2*・*OCT2*・*MATE-1*）の遺伝子多型を決定し、血漿中薬物濃度測定を行う。遺伝子多型と血漿中薬物濃度に関連する因子を探索する。また、包括的凝固機能検査として rotational thromboelastometry (ROTEM) を実施し、凝固時間・血餅形成時間と内服中の抗 HIV 薬の関連性について

検索する。

【CLP 研究】拠点病院に勤務する心理士ならびに比較対照群として総合病院に勤務する心理士を対象に「HIV 感染者の併存精神疾患について、HIV 診療チームと精神医療チームの連携体制」を阻害する要因について半構造化面接を行う。面接内容について頻出語句の抽出と階層的クラスタ分析を用いて解析し、阻害要因を明確化する。

【心理研究】大阪医療センター通院中の HIV 感染者のうち、受診中断経験がある群（中断群）と、年齢・治療状況等をマッチングさせた受診継続している群（継続群）を抽出する。P-F スタディを実施し、その結果を両群間および標準と比較する。HIV 感染の受容度および受診中断・再開・継続の理由に関しても聴取し、P-F スタディとの関連について検討する。

【血友病研究】血友病患者の受診動向については、大阪医療センター・奈良県立医大・三重大学に受診歴のある先天性血友病 A または B 患者を対象に、診療録から血友病の治療歴を含めた情報を抽出し解析する。大阪医療センターに通院中の血友病患者について、ROTEM およびトロンビン生成試験による病態解析を行う。

【地域医療連携研究】実際の患者支援に関連した研修会の開催や、疾病の情報など情報提供、精神面・社会面を含めた患者支援を通じて、近畿ブロックにおける地域医療連携の課題やあり方、患者支援状況の評価と課題を検討する。（倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針、個人情報保護に関する法律等に準拠し、研究実施施設における倫理申請承認のもとで研究を実施する。

3. 研究結果

【ガイドライン研究】ガイドライン改訂委員の推奨薬についての議論を行い、2023 年 3 月時点の推奨薬を決定した。推奨薬については昨年度とほぼ同様の内容とした。主な変更点として、U=U を HIV 陽性者に伝える必要があることを追記し、CAB/RPV の推奨度の変更、サルベージ療法の情報の追加、小児と青年期における治療の推奨薬を改定した。2023 年 7 月 26 日時点でホームページに公開した PDF の閲覧数は 6222 件、WEB 版（スマホ・PC 版）の閲覧数は 3749 件であり、広く利用された。

【抗 HIV 療法とチーム医療研究】208 例から検体を採取し遺伝子多型について検索した。BIC を内服中の 37 例では、*OCT2* 808G>T 多型を保有した症例で BIC 内服後の血清クレアチン上昇が統計学的有意に高かった（ $p=0.016$ ）。ウイルス抑制された 58 例の HIV 感染者では、ラルテグラ

ビル内服をしていた症例で凝固時間の短縮を認めた（ $p=0.002$ ）。抗 HIV 薬に関する情報を纏めたマニュアルについてはカボテグラビルとリルピビリンの情報を追加し、可読性を高くするためレイアウトを一新した。

【CLP 研究】拠点病院勤務の心理士 31 名、総合病院勤務の心理士 46 名から収集を行い、両群を比較した。QOL の尺度・健康と労働パフォーマンスに関する尺度は両群に差を認めなかった。階層的クラスタ分析および 2 群比較を行うと、7 つの困難場面のうち「対応可能な外部の精神科医療機関が無い」（ $p=0.0281$ ）と「外部の精神科医療機関との情報共有が難しい/受け入れが良くない」（ $p<0.001$ ）、6 つの対処方法のうち「外部の精神科医療機関に患者自身の口で伝えてもらう」（ $p=0.0139$ ）が、拠点病院勤務の心理士に有意に多かった。

【心理研究】中断群（ $n=13$ ）と継続群（ $n=13$ ）について P-F スタディを実施した。標準と比較して 1SD 以上、中断群は自責 I-A と無罰 M が高く、無責逡巡 M' が低く、継続群は自責逡巡 I' と自責固執 i、無罰 M が高く、他責 E-A と他罰 E が低かった。両群間では、中断群は継続群よりも自我防衛 E-D（特に自罰 I、 $p<0.05$ ）が高く、継続群は中断群よりも無責固執 m（ $p<0.01$ ）が高かった。

【血友病研究】受診動向については奈良県立医大 85 例・三重大学 73 例・大阪医療センター 146 例が対象となった。年齢の中央値は奈良/三重/大阪で、それぞれ 27/39/46 歳であり、それぞれの担当する診療科により通院患者年齢層が異なり、HCV/HIV 感染についても差を認めた。定期補充療法導入率は全体で 72.6%であったが、三重では 50.7%と低めであった。三重では他の 2 施設に比べ非重症血友病 A 患者の割合が高かった（奈良/三重/大阪 33.8/55.0/29.4%）。頭蓋内出血（ICH）は、9.4~17.1%の患者で発症し、ICH 後の後遺症は 34.1%にみられた。血友病性関節症の発症は年齢と相関し、関節症罹患率は、施設毎の通院患者年齢層により異なり、13.6~73.8%であった。血友病 A 患者 14 例の新規抗体製剤治療下の凝固機能について検討した。ROTEM に基づく凝固時間の中央値は 1319.5 秒、血餅形成時間の中央値は 519.5 秒であり、既報と同様に軽症血友病 A 患者相当であった。

【地域医療連携研究】2022 年度は 1382 件の地域支援活動を行い、そのうち HIV 感染血友病患者に関連する支援は 77 件であった。支援内容の内訳は、医療機関の受診支援が最も多く 98 件であった。HIV 感染血友病患者においても、歯科（2 件）・精神科（1 件）・整形外科（1 件）・神経症状に伴う受診先（1 件）の受診支援を行った。また、研修後の情報のアップデートの機会として「在宅療養を支えるみんなに知ってほしいこと」を改訂した。「在宅療養を

支えるみんなに知ってほしいこと」を症例検討会・関連講演会等の案内状とともに地域支援者に送付した。

4. 考察

【ガイドライン研究】抗 HIV 療法のエビデンスの蓄積により、ガイドラインの改定が必要であった。2023 年度は新規クラスの抗 HIV 薬が登場するため、最新情報を掲載したガイドラインの発行は継続していく必要がある。

【抗 HIV 療法とチーム医療研究】ラルテグラビルを内服していた HIV 感染者で ROTEM に基づく凝固時間の短縮を認めた。プロテアーゼ阻害剤を血友病患者に使用した時に出血が増加することや、特定の抗 HIV 薬と心血管疾患の関連性が示唆されていることから、今後はこのような事象との関連性を含め、解析を継続する。

【CLP 研究】拠点病院勤務の心理士では「外部医療機関との連携」が特異的であり、外部連携の充実と外部医療機関に対する HIV 理解のための啓発活動が必要になると考えられた。

【心理研究】欲求不満状態に陥ると、中断群は誰が悪いかに意識が向きやすく、特に自分の責任を自認し、自分を攻撃しやすい傾向が認められた。また、不満の軽視、欲求充足の遅延、別の方法での解決が少なく、不満の解決・解消が難しい。一方で、継続群は不満や障害を否定したり、障害の利益を強調したりする傾向を認めた。他者を責めることが少なく、自分から問題解決のための償いを申し出ることが可能であり、その状況に忍耐・順応することで解決を図ることが推測された。自分が悪いという気持ちにとらわれやすいこと、問題解決に向かいにくいことにより、持続的に欲求不満状態を体験していることが、受診中断と関連している可能性が示唆された。今後は、HIV 感染の受容度および受診中断・再開・継続の理由と P-F スタディとの関連性についての検討を追加する。

【血友病研究】今回、3つのブロック拠点病院について調査結果を集計した。それぞれの通院患者の主な年齢層の違いによって、感染症含む合併症の有無、ICH や関節症の状況に差はあるものの、ブロック拠点病院間の治療水準には差を認めなかった。地域の医療機関の連携に基づく効率的な受療によって、患者にとっての利便性を実現する一方、ブロック拠点病院の限られた受診機会には、関節症を含めた包括的なケアをいかに提供するかが重要であることが示唆された。他の調査項目についても解析し、血友病包括的チーム医療のモデルを構築するに値するデータを創出

する。

【地域医療研究】歯科診療ネットワーク形成など HIV 感染症の分野での地域医療連携については、進歩は見られているものの、現在も地域医療連携には課題は多く残されている。HIV 感染血友病患者を含む HIV 感染者への支援の充実のためには、地域支援者への教育活動及び地域医療連携の継続が必要であると考えられた。

5. 自己評価

1) 達成度について

各研究の進捗状況は異なるが、概ね目標を達成している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

【ガイドライン研究】わが国では公的な抗 HIV 治療ガイドラインは本ガイドラインのみである。信頼性の高い情報リソースとして社会的意義は大きい。

【抗 HIV 療法とチーム医療研究】血液凝固異常症のない HIV 感染者において包括的凝固機能を検討した報告は限られたものしかなく、学術的な意義は高い。ガイドラインを補佐する意味でチーム医療マニュアルの改訂も意義は大きい。

【CLP 研究】HIV 診療とコンサルテーション・リエゾン精神医療の連携モデルが構築され、HIV 診療の医療水準の向上が期待される。

【血友病研究】血友病研究で得られた知見を学術集会や学術論文で広く公知することにより、血友病医療の発展に寄与するとともに、医療資源の適切な使用に貢献する。

3) 今後の展望について

各研究について研究計画に沿った研究をすすめ、データの蓄積と解析を行っていく。ガイドラインおよび各種マニュアル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。

6. 結論

チーム医療の構築と医療水準の向上には、各職種のレベルの向上に加え、地域医療を支える医療機関を含めた連携の必要性が示唆された。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし。

研究開発代表者

渡邊 大

- 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.

研究開発分担者

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.* 2023 Jun 22:S1341-321X(23)00151-4. doi: 10.1016/j.jiac.2023.06.007. Online ahead of print.

矢田 弘史

- 1) Takeyama, M., Matsumoto, N., Abe, H., Harada, S., Ogiwara, K., Furukawa, S., Shimonishi, N., Nakajima, Y., Yada, K., Soeda, T., Nogami, K. Coagulant potentials of emicizumab in the plasmas from infant and toddler patients with hemophilia A. *Pediatr. Blood. Cancer.* 2023 Jul 19:e30590. doi: 10.1002/pbc.30590. Online ahead of print.

野上 恵嗣

- 1) Takeyama, M., Ozu, N., Kasama, S., Kasahara, M., Matsumoto, M., Shima, M., Nogami, K. Study protocol for assessment of the coagulation potential of concomitantly used factor VIII concentrates in patients with haemophilia A with emicizumab prophylaxis (CAGUYAMA Study): a multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ. Open.* 13: e072565, 2023.

松本 剛史

- 1) Tanaka, Y., Matsumoto, T., Kadoya, K., Shimokaria, Y., Tawara, I., Katayama, N., Ohishi, K. Overestimation of fibrinogen concentration in cryoprecipitate by repeated freeze-thawing with long thawing period as used in the Clauss method. *Transfusion.* 2023 Jul 14. doi: 10.1111/trf.17483. Online ahead of print.

木村 宏之

- 1) Kimura, H., Kishi, S., Narita, H., Tanaka, T., Okada, T., Fujisawa, D., Sugita, N., Noma, S., Matsumoto, Y., Ohashi, A., Mitsuyasu, H., Yoshida, K., Kawasaki, H., Nishimura, K., Ogura, Y., Ozaki, N. Comorbid psychiatric disorders and long-term survival after liver transplantation in transplant facilities with a psychiatric consultation-liaison team: a multicenter retrospective study. *BMC. Gastroenterol.* 23: 106, 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.

研究開発課題名：非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究
課題管理番号：21HB2004

研究代表者：藤谷順子（国立研究開発法人国立国際医療研究センター リハビリテーション科 医長）

研究分担者：田沼順子（国立研究開発法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター 医療情報室長）、大金美和（国立研究開発法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター 患者支援調整職）、遠藤知之（北海道大学血液内科 講師）、茂呂 寛（新潟大学医歯学総合病院 感染管理部 准教授）、南留美（NHO 九州医療センター・免疫感染症内科・医長）木村聡太（国立研究開発法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター 心理療法師）、柿沼章子（社会福祉法人はばたき福祉事業団 事務局長）、長江千愛（聖マリアンナ医科大学 小児科 講師）、石原美和（神奈川県立保健福祉大学実践教育センター・センター長）

1. 研究目的

非加熱血液製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養上の問題点の実態を調査し、支援するとともに、適切な医療・ケア・支援を長期にわたり地域格差なく提供できる体制の構築に貢献する事が目的である。様々な側面を包括的かつ、患者視点に配慮しつつ検討し、その成果を均等化、より良い制度の実現、人材育成に生かす提言を行う。

2. 研究方法

【サブテーマ 1】医学的管理・医療連携・受領支援：田沼らは①PMDA 資料に基づく感染被害者に対する個別救済として、ACC 救済医療室でピアリングを実施の上、病病連携支援を実施した症例のまとめを行った。また、②首都圏の首都圏のエイズ治療拠点病院における薬害 HIV 感染者の通院状況に関する調査を行った。遠藤らは、①北海道内の薬害 HIV 感染症患者を対象として、個別リハビリ検診およびアンケート調査を行った。また、患者を対象としたオンラインイベントを開催した。②北海道内の薬害 HIV 感染症患者の健診事業として行ってきた冠動脈 CT の結果および患者背景から冠動脈狭窄の危険因子を解析した。また、冠動脈狭窄と心臓首血管指数（CAVI）との相関を検討した。③北海道薬害被害者支援プロジェクトにおいて、「薬害被害者支援会議」および「薬害被害者に係る施設間情報共有」を Web にて開催した。また、医療福祉の視点で生活環境を把握し、その上で環境整備の必要性を検討し支援に活かすことを目的として、患者の自宅訪問を行った。なお、Web での事例検討の際には個人情報保護の観点から問題が生じる可能性があるため、個人情報保護委員会の承認を得、患者からの文書同意を取って施行した。茂呂らは、新潟県内の医療機関を対象に、HIV 感染症の基礎知識定着を図るため、研修会を開催、また、「新潟医療関連感染制御コンソーシアム」のネットワークを介し、介護施設等に感染対策の研修を行った。南らは、九州福岡県の医療介護福祉専門職や各事業所に向けた HIV の啓発として、地域の支援施設や職能団体と直接あるいはオンラインでの面談を行い、HIV 医療の現状の報告および HIV 患者受け入れのための協力を依頼し、意見交換を行った。また HIV 陽性者支援実務者の連携強化のために「第 1 回福岡県 HIV サポーター連携カンファレンス」をオンラインで開催した。

【サブテーマ 2】運動機能の低下予防：藤谷らは、全国のブロック拠点病院と協力して、個別リハビリ検診・リハビリ検診会を実施し、運動機能の測定、日常生活動作の聞き取り調査を行い、困難な事例への対処方法や自主トレーニングについて指導した。また、患者参加型のオンラインイベントを企画・実行した。

【サブテーマ 3】神経認知障害・心理的支援：木村らは、①薬害 HIV 感染者の生きがいについて調査し、生きがいに関する問題を明らかにする横断研究を準備した。②薬害 HIV 感染者のメンタルヘルスに関する情報発信と、心理職の連携強化を目的として、全国の心理職を対象とした「薬害 HIV 感染症患者のメンタルヘルス研修会と、ブロック拠点病院の心理職を対象とした“薬害 HIV 感染症患者の心理臨床情報交換会”を実施した。

【サブテーマ 4】生活実態・生活レベルでの健康維持：柿沼らは、患者の生命および QOL 向上のために複数の検討を行った。すなわち、1. 健康状態・日常生活の把握方法

の検討として手法 1.1：薬害 HIV 感染被害患者への聞き取り調査、手法 1.2：安否確認アプリを利用した日常生活の実態調査、手法 1.3：ipad を用いた生活状況調査）、2. 個別ニーズに応じた支援方法として手法 2.1：医療行為を伴わない健康訪問相談、手法 2.2：血友病リハビリ勉強会・検診会、手法 2.3：生活居住環境実践モデル調査、手法 2.4：生きがいのある長期療養生活・就労支援についての検討である。大金らは、ACC 救済医療室が病病連携を行った症例の実践を振り返り、コーディネーターナース（以下 CN）活動内容と支援過程を整理し、医療提供と医療連携の在り方について検討し多職種連携・チーム医療による個別支援モデルを作った。

【サブテーマ 5】QOL 調査：長江らは、2022 年 5 月より 2023 年 3 月末までの期間に WEB 調査と郵送によるハイブリッド方式で日本全国の血友病や HIV 患者を対象とした QOL に関するアンケート調査を実施した。石原らは、継続課題として、半構成的インタビュー調査による、HIV/AIDS 患者自身による 25 年間の療養経験に関する振り返り研究をオンラインで実施した。

（倫理面への配慮）

すべての研究は必要な倫理面の配慮を行い、各分担研究者の所属する施設・団体の倫理審査を経て行われている。

3. 研究結果

【サブテーマ 1】田沼らは 2017 年 4 月から 2022 年 12 月末までに 316 名の他院通院中の患者に対して相談対応を行った。医学的な相談 179 件に対し生活・福祉に関する相談も 186 件で、両者の数は拮抗していた。医学的な相談の内訳は血友病関連が 39 例、抗 HIV 療法関連が 21 例、肝炎・肝硬変・肝疾患が 30 件であった。肝移植適応検討症例は 10 例で、そのうち脳死肝移植実施が 3 例、登録が 2 例、適応外が 5 例だった。肝細胞癌への重粒子線治療適応検討症例が 9 名、うち 8 名が治療につながり、適応外が 1 名であった。生活・福祉に関する相談の内訳は、医療費の負担軽減に関する相談が 141 件と最も多く、社会資源に関する情報提供が 32 件、在宅療養環境の調整が 13 件であった。2021 年度首都圏のエイズ治療拠点病院に通院する薬害 HIV 感染者数は 246 名で、NCGM、荻窪病院、東京医大の 3 施設で全体の 84%を占めているほか、18 施設に各 1-4 名の患者が通院していた。2022 年は 226 名と 20 名減少し、80%が上記 3 つの施設に集中し、他は各施設 1-9 名が 20 施設に通院していた。北海道のリハビリ検診での運動機能測定結果では、65%が転倒危険群の範疇であった。2 回以上検診を受診された 20 名で運動器不安定症機能評価基準の推移をみると、改善を認めた例が 8 例、悪化を認めた例が 1 例で、不変が 11 例であった。5 回の健診連続受診者 6 症例中 5 症例において運動器不安定症機能評価基準の改善が認められた。リハビリ検診の満足度に対して、「満足」または「やや満足」という結果が 7 割以上を占めていた。自由記載においては、「身体機能を知ることによって運動の励みになる」「毎年の数値を気にしていくことができ、自己点検のために大切」「前回のデータと比べられた」などの記載が見られた。北海道内の薬害被害者 33 名中、19 名にこれまで冠動脈 CT を施行しており、5 名に高度狭窄（70-99% 狭窄）、2 名で中等度狭窄（50-69% 狭窄）を認めた。冠動脈狭窄の危険因子

について単変量解析を行った結果、年齢 52 歳以上、糖尿病合併例、脂質異常症合併例において、中等度以上の冠動脈狭窄が有意に多かった。2022 年 1 月に発足した「北海道薬害被害者医療支援プロジェクト」に対し、2022 年度は、薬害被害者が通院しているすべての病院に対してプロジェクトへの参加を依頼し、1 施設を除き参加の回答を得た。薬害被害者支援会議を 2 回行い、施設間情報共有 WEB 会議を 2 回、メーリングリストでの発信を適宜行い、薬害被害者の自宅への訪問を 1 件実施した。茂呂らは、新潟県内医療機関対象の研修会を WEB で開催し、佐渡など直接の訪問が困難な地域からも参加があった。また、新潟医療関連感染制御コンソーシアムの事業に、「HIV 診療体制の構築」の追加が会員により承認された。南らは、福岡県社会福祉士会、福岡県精神保健福祉士協会、福岡県介護支援専門員協会、福岡県医療ソーシャルワーカー協会、福岡県介護福祉士会の 5 つの職能団体との連携を開始し、会員へのフライヤー 4350 枚の配布と、福岡県精神科病院協会と福岡県介護学会での講演機会を得た。オンラインで開催した「第 1 回福岡県 HIV サポーター連携カンファレンス」には 17 事業から計 24 名が参加した。アンケート(n=17)では、薬害被害 HIV 患者の支援に関しては血友病についての知識不足、現場職員の理解、薬害被害者のメンタルケア、利用できる制度等の懸念事項を挙げていた。

【サブテーマ 2】 運動機能の低下予防:リハビリ検診は、令和 4 年度は令和 3 年度同様、新型コロナウイルス感染拡大により、仙台医療センターでは規模を縮小して集団形式、北海道大学・名古屋医療センター・九州医療センター・国立国際医療研究センターでは個別検診形式で開催した。全施設で 94 名が参加した。運動機能の調査結果は、関節可動域・筋力・歩行速度において、同世代の健常者と比して低下が認められ、特に肘関節の伸展、膝関節の伸展、足関節の背屈が不良であった。今年度新たに計測項目とした体幹の可動域では、回旋可動域には低下はみられず、側屈可動域に低下がみられた。各関節の筋力では、上肢筋力に比較し下肢筋力より筋力低下を認め、足関節の底屈筋が顕著に筋力低下を認めていた。握力に関しては、各世代の標準値を下回る結果であった。運動器不安定症としての検討を行うと、レベル C 以下の転倒危険群が 57% を占めた。歩行については、歩幅、歩行速度ともに高齢者ほど低下を認めていたが、NCGM の連続参加者 6 名の縦断的变化をみると、普通・速足歩行共に、この 10 年間で歩行速度・歩幅共に概ね横ばいで推移し、昨年と比較すると 6 名中 5 名で普通・速足ともに歩行速度の向上がみられた。単関節または複数の関節に痛みがある参加者は 94 名中 80 名 (85%) で、痛みが出現する関節は、足関節が 35% と最も多く、次いで肘関節、膝関節、肩関節、股関節の順であった。基本動作で不可能な動作は、床にしゃがむ (36%)、床に座る (28%)、床から立ち上がるは (18%) であった。ADL 動作では階段昇降 (78%)、坂道歩行 (64%)、足爪切り (38%)、杖なし歩行 (37%) などが困難であった。通院手段が一番多かったのは「自動車」の 54%、次いで「公共交通機関」の 31% であったが、利用していても困難さを感じている人も多く、その理由は「関節可動域」>「痛み」>「筋力低下」>「その他」であった。家事動作でやりにくい・不可能と答えた動作は掃除 (34%)、買い物 (22%) であった。自己注射動作は 5% ができず、16% が手の震え等で困難と回答していた。運動習慣については、約 4 割の参加者は日常的に運動を実施していた。困っていることでは、関節可動域制限を挙げた人がもっとも多く、次いで高齢な両親の現在や今後の心配、自分の高齢化、自分の今後の生活が不安と挙げる参加者が多かった。

【サブテーマ 3】 薬害 HIV 感染者の生きがいについての横断的研究は、国立国際医療研究センター倫理審査委員会より承認を得 (NCGM-S-004605-00)、リクルートを開始した。薬害 HIV 感染症患者のメンタルヘルス研修会には 23 名が参加し、8 割が医療機関所属だった。事前質問では、患者さんとの関わり方に悩む内容が多かった。ブロック拠点病院の心理職を対象とした「薬害 HIV 感染症患者の

心理臨床情報交換会には、全国 8 ブロックのうち、5 ブロックから 10 名の参加があった。「(患者に) 声をかけるタイミングが難しい」「心理士の関りに消極的であったり、関わったとしても心理面を扱うことが難しいケースがある」等についての情報交換を行い、また臨床面で工夫していることの情報交換を行った。

【サブテーマ 4】 柿沼らは手法 1.1: 薬害 HIV 感染被害患者への聞き取り調査を、全国 12 名の患者に実施した。様々な健康上の問題点を抱えているにもかかわらず、その問題点を医療者に相談できていないことが明らかになった。調査の結果を踏まえ、ブロック拠点病院の医療者や入院検査、長崎大学肝臓検診などの医療につなげることが出来た。手法 1.2: 安否確認アプリを利用した日常生活の実態調査は 12 名で継続し、新型コロナウイルス感染時や血友病治療への不安・疑問が明らかになり、相談対応につなげることが出来た。手法 1.3: ipad を用いた生活状況調査は専用アプリを用いて 19 名で継続的に実施し、医療面においては高血圧の悪化や、腎臓機能の悪化、出血回数の増加、がんの治療中の患者の疼痛、体重減少、等の把握例があり、医療者への相談・訪問診療・検査入院の勧奨などにつながった。手法 2.1: 医療行為を伴わない健康訪問相談は 9 名に実施した。継続的な自宅訪問は、医療機関受診相談、体調管理、家族関係調整、地域情報の提供 (ワクチン接種、福祉情報)、人とのつながり支援などに機能し、健康状態や生活環境の悪化予防に寄与した。特にコロナ禍において定期的訪問は有用であった。手法 2.2: 血友病リハビリ勉強会・検診会には計 94 名が参加した。手法 2.3: 生活居住環境実践モデル調査では、①ACC 近隣に転居したケース 2 名の家計調査で、食費を中心とした生活費の経年上昇が明らかとなった。また、体調不良時の支援の必要性が明らかとなった。②知的障害のある患者 2 名のケースについておこなった聞き取り調査では、親がいなくなっても在宅で生活できる支援の充実と施設の必要性が明らかとなった。③ファイナンシャルプランについて 3 本の動画を作成して WEB で公開かつブロック拠点病院への配布を行い、さらに 2 名にファイナンシャルプランナーの個別相談支援を提供した。その結果 1 名は日常生活を改善させた。手法 2.4: 生きがいのある長期療養生活のための就労支援として、40-50 代の就労していない被害患者 18 名に在宅就労支援への声かけを行い、3 名の参加があった。参加しない理由として、就労への自信のなさ、就労への意欲の低さ、就労前の生活スキルの獲得不十分などがあった。大金らは、症例分析から、2 段階よりなる個別支援モデルを作成した。個別支援は、ACC 救済医療チーム内でのステップ 1 (本人同意・情報収集・情報の整理・医療的課題と緊急性の評価・初回ゴール設定) および他施設との連携によるステップ 2 (多施設チーム形成・役割分担・課題の整理・方針の共有) より成り、個別支援には、あらゆる疾患に共通する普遍的な要素と、薬害被害救済であるが故の特殊性の両者に配慮する必要があることを確認した。その観点から、【医療】情報収集シート/療養支援アセスメントシートおよび【福祉・介護】情報収集シート/療養支援アセスメントシートを改訂した。

【サブテーマ 5】 長江らは QOL アンケートを回収中であり、2023 年 1 月中旬でのアンケート回答数は WEB、郵送合わせて 635 件である。石原らの構造的インタビューの結果、25 年前に比し、抑うつ傾向は半数以上が低くなっていたが、半数は「正常」に至っていないかった。生活満足度は、10 名中 7 名は上昇していた。CD4 は全員 200/ μ L 以上であったが、身体症状は増加していた。

4. 考察 病病連携の実績に関する調査においては、医療に関しては救済医療室の個別支援が肝移植・肝細胞癌に対する重粒子線治療を提供する施設とかかりつけ施設との連携に重要な役割を担っていることが改めて示された。いっぽうで、生活・福祉に関する相談が多いことが明らかとなった。今後、救済医療の現場においては、医療連携を円滑に進めるスキルと生活・福祉面への支援がより一層必要となるものと考えられる。

冠動脈狭窄の危険因子の解析では、糖尿病や脂質異常症が抽出され、生活習慣の見直しが重要と考えられた。薬害被害者は高度な血友病性関節症を有している症例が多く、心臓に負荷がかかる労作自体が少ないために、無症状であっても冠動脈スクリーニングを行う意義はあるものと思われた。

北海道では、道内3つのブロック拠点病院を中心とした連携をネットも利用して構築しつつある。新潟県においても、既存のネットワークである CHAIN に、HIV 診療体制の構築事業を追加できたことで、今後は HIV 受け入れ可能な体制の整備を進めていくことが可能となった。福岡医療圏では、各「職能団体」の協力により HIV に対する正しい知識の普及・啓発を効率良く行う土台が出来た。運動機能の低下は、関節障害を中心として歩行能力、ADL、社会参加の障害につながっており、評価と支援を行うリハビリ検診の重要性が示唆された。連続参加者の解析により、リハビリ検診が運動機能の維持につながっていることが示唆された。

関節障害による運動機能の障害や、疼痛の存在はそれ自体でQOLの低下の要因となることに加えて、平均年齢は54.1歳であるにもかかわらず、家事や、公共交通機関の利用、自動車運転が出来なかったり困難である症例が一定数いることは、今後、医療を受けるための移動機会の確保や、生活の維持のための支援が必要となることを示している。今後増加が予想される、必要な支援の見積もりについても、リハビリ検診が有用であることが示唆された。

薬害 HIV 感染症患者のメンタルヘルス研修会研修会では、具体的な支援を知ることへのニーズの高さがうかがえた。ブロック拠点病院心理職の情報交換会により、今後のスムーズな連携が期待できる。一方で、各施設での困りごとがある程度共通していることがわかり、今後ガイドやマニュアルなどを作成し、体制を整えていくことにつながり得る。過去3年間の薬害 HIV 感染被害患者の死因は、HIV ではなく悪性腫瘍や肝臓疾患、脳出血が多く、さらに高齢化によって生活習慣病に起因する症状も増えている。直接聞き取り調査や、医療行為を伴わない健康訪問相談を行った結果、通院している患者においても、自ら医療機関に適切な情報提供や相談をしているとは限らず、支援者が対面で話を聞き、状況を確認するアウトリーチが現状把握に効果的であることが明らかとなった。さらに、IT を使うことが出来る症例においては、安否確認アプリを利用した日常生活把握や、iPad を用いた生活状況把握も有効であると考えられた。被害患者や家族からの自発的な医療機関での申し出のみに頼らず、アウトリーチと IT による遠隔支援の双方を組み合わせることにより、より正確な情報を把握でき、個別の支援につなげられる。個別ニーズに応じた支援方法としては、健康訪問相談のような「伴走型支援」が、悪化する前の支援開始に有効だった。

血友病と HIV があり、かつ様々な疾患への罹患リスクのある被害患者にとって、医療を受けることと地域生活の共存は重要な課題である。高度な医療を提供できる医療機関の近隣への転居もその選択肢だが、生活居住環境実践モデル調査では、経済的な余裕が必要であることが明らかになった。さらに、転居後、医療機関通院以外の地縁の形成が重要である。また、知的障害がある被害患者の場合には、HIV、血友病、そして様々な疾患を併せ持つため、生活の場としての受け入れ施設がないのが現状である。現在は医療によって支えているのが現状であり、今後福祉面で支えていく方法をも検討する必要がある。

被害患者・家族にとって、生活状況は経済状況に大きく左右される。そのため、FP による相談支援を活用する試みを開始した。また、在宅就労支援も開始した。いずれも利用者はまだ少ないが、引き続いての機会の提供は有用と考える。

QOL の追跡調査では、25 年間で、抑うつ傾向は少なくなっていたが正常には至っていない者が半数いる現状が確認された。25 年の変遷をみると、ART の奏功、肝炎の治療薬の開発により、病状は大きく改善する一方で、先の見通しが立てられない状態が続くいっぽう、親の介護や看取りな

ど加齢に応じた新たな問題も生じていた。

5. 自己評価

1) 達成度について

病病連携支援の実施、冠動脈検診の実施、リハビリ検診の実施、iPad による支援、訪問看護師による訪問支援などが継続されており、いずれも満足感が高く、機能維持にも一定の成果を上げている。継続していることによる効果や、アウトリーチ手法により、相談力の乏しい症例に対しても支援をおこなって医療福祉生活支援につないでいるところが有用である。北海道・新潟・福岡の3地域において、地域の実情に合わせた連携体制を構築している。

生活面を支えるために、ファイナンス管理の支援、就労継続や在宅就労支援、医療機関近隣への転居の可能性の実証研究も行っている。

QOL 調査については全国アンケートは順調に解析に進み、25 年の歴史を踏まえた縦断調査も終了予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

薬害被害血友病患者が、HIV 感染症と肝炎ウイルスに対する医学的治療の進歩の恩恵をうけて中高年に達している現在は、人類にとって未体験の状態である。血友病と HIV を併せ持ち、かつさまざまな合併症の可能性もある患者群に、いかに長期療養の支援を効果的に行うかを検討することは学術的にも、社会的にも意義が大きい。

また、個々の治療行為ではなく、病病連携などを研究課題とするということも、多病時代を迎える本邦において意義のある研究である。リハビリテーションを、「受ける」ものとのみならず、自己管理そしてセルフエフィカシーの面から支援するリハビリ検診がこれだけ喜ばれ継続参加者が増えていることも、今後の医療サービスの在り方として、示唆に富むものである。

3) 今後の展望について

長期療養体制の構築には、病病連携、福祉へのアクセス、生活自体の安定などが必要で、経済的要因・地理的要因も重要である。本研究班ではそれらの実情に基づいた視点をさらに継続し、アウトリーチ・検診会・訪問・IT など様々な手法を組み合わせている。北海道地域、新潟地域、福岡地域では、地域の現況に合わせた連携体制を構築することが期待できる。

6. 結論

HIV 感染血友病等患者の長期療養体制の構築にあたっては、血友病・HIV・肝炎に対する対応のみならず、多病化に対する予防的対応と対応、運動機能障害の低下に由来する日常生活動作や社会参加の障害への支援と低下予防、心理的支援、生活を維持していくことへの支援、加齢に伴う問題解決を支援していくことが必要である。

本研究班では病病連携、地域ネットワークの構築、福祉・介護サービスへの紹介、既存の枠組みにないサービスの模索、精神的サポート、就労や経済面への直接的間接的サポートの提供の実証研究をしてきた。さまざまな方面からの支援がそれぞれ重要であるが、方法論としては、単に医療機関の外来受診による医療の提供に限局せず、予防的な視点、そしてアウトリーチにより問題点を発見し、緩やかに並走して支援しつつ問題解決能力の向上や生活習慣の改善を図る方法の重要性が明らかとなった。長期療養とは単に介護や福祉を受けることを確保するのではなく、疾患の性質上必要な先端的な医療も確保しつつ、介護や生活支援、心理的支援、生きがい支援、経済的支援、今後に対する不安への支援の視点が必要である。多方面からの支援の選択肢があっても、患者によって、それを利用する力やそれができる準備状況かどうか異なるため、働きかけ方も単一ではなくさまざまな方法を行って支援に結びつけることが重要である。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし。

研究開発代表者：藤谷順子

- 1) Kikuchi K, Komachi T, Honma Y, Endo T, Watabe K, Yokomaku Y, Hashiba C, Yamamoto M, Nagayo Y, Ito T, Imamura J, Suzuki T, **Fujitani J**. Survey of motor function and activities of daily living in hemophilia patients with HIV. *Global Health and Medicine Open* 2021;doi: 10.35772/ghmopen.2021.01007116.015147.
- 2) Kikuchi K, Komachi K, Honma Y, **Fujitani J**. Benefits of physical therapy for people living with hemophilia. *Global Health & Medicine* 2021 doi.org/10.35772/ghm.2021.01026
- 3) Kimura Y, Ueha R, Furukawa T, Oshima F, **Fujitani J**, Nakajima J, Kaneoka A, Aoyama H, Fujimoto Y, Umezaki T. Society of swallowing and dysphagia of Japan: Position statement on dysphagia management during the COVID-19 outbreak. *Auris Nasus Larynx*. 2020 Oct;47(5):715-726. doi: 10.1016/j.anl.2020.07.009.

研究開発分担者：田沼順子

- 1) Rupasinghe D, Choi JY, Yuniastuti E, Kiertiburanakul S, Ross J, Ly PS, Chaiwarith R, Do CD, Chan YJ, Kumarasamy N, Avihingsanon A, Kamarulzaman A, Khusuwan S, Zhang F, Lee MP, Van Nguyen K, Merati TP, Sangle S, Oon Tek N, **Tanuma J**, Ditangco R, Sim BLH, Pujari S, Jiamsakul A. Factors associated with high alanine aminotransferase (ALT) and cirrhosis in people living with HIV on combination antiretroviral treatment (cART) in the Asia-Pacific. *J Med Virol*. 2022 Nov;94(11):5451-5464.
- 2) Teeraananchai S, Law M, Boettiger D, Mata N, Gupte N, Chan YL, Pham TN, Chaiwarith R, Ly PS, Chan YJ, Kiertiburanakul S, Khusuwan S, Zhang F, Yuniastuti E, Kumarasamy N, Pujari S, Azwa I, Somia IKA, **Tanuma J**, Ditangco R, Choi JY, Ng OT, Do CD, Gani Y, Ross J, Jiamsakul A. Virological failure and treatment switch after ART initiation among people living with HIV with and without routine viral load monitoring in Asia. *J Int AIDS Soc*. 2022 Aug;25(8):e25989.
- 3) Mizushima D, Hayashida T, Nguyen DHT, Nguyen DT, Matsumoto S, **Tanuma J**, Gatanaga H, Nguyen KV, Oka S. Possible association of HLA-DP polymorphism and antiretroviral therapy with hepatitis B virus clearance in an HIV-infected Vietnamese population. *Glob Health Med*. 2022 Jun 30;4(3):146-151.
- 4) Khuon D, Rupasinghe D, Saphonn V, Kwong TS, Widhani A, Chaiwarith R, Ly PS, Do CD, Avihingsanon A, Khusuwan S, Merati TP, Van Nguyen K, Kumarasamy N, Chan YJ, Azwa I, Ng OT, Kiertiburanakul S, **Tanuma J**, Pujari S, Ditangco R, Zhang F, Choi JY, Gani Y, Sangle S, Ross J, Gorbach PM, Jiamsakul A. BMI as a predictor of high fasting blood glucose among people living with HIV in the Asia-Pacific region. *HIV Med*. 2022 Jun 24. doi: 10.1111/hiv.13351.
- 5) Wang Y, **Tanuma J**, Li J, Iwahashi K, Peng L, Chen C, Hao Y, Gilmour S. Elimination of HIV transmission in Japanese MSM with combination interventions. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022 Jun;23:100467.
- 6) Kim JH, Jiamsakul A, Kiertiburanakul S, Huy BV, Khusuwan S, Kumarasamy N, Ng OT, Ly PS, Lee MP, Chan YJ, Gani YM, Azwa I, Avihingsanon A, Merati TP, Pujari S, Chaiwarith R, Zhang F, **Tanuma J**, Do CD, Ditangco R, Yuniastuti E, Ross J, Choi JY, IeDEA Asia-Pacific. Patterns and prognosis of holding regimens for people living with HIV in Asian countries. *PLoS One*. 2022 Mar 30;17(3):e0264157.
- 7) Han WM, Law MG, Choi JY, Ditangco R, Kumarasamy N, Chaiwarith R, Ly PS, Khusuwan S, Merati TP, Do CD, Yuniastuti E, Azwa I, Lee MP, Pham TN, Chan YJ, Kiertiburanakul S, Ng OT, **Tanuma J**, Pujari S, Zhang F, Gani Y, Mave V, Ross J, Avihingsanon A. Weight changes, metabolic syndrome and all-cause mortality among Asian adults living with HIV. *HIV Med*. 2022 Mar;23(3):274-286.

研究開発分担者：南 留美

- 1) The association of HIV-1 subtypes and transmission clustering with late diagnosis: the first nationwide study in Japan Machiko Otani, Teiichiro Shiino, Masako Nishizawa, Atsuko Hachiya, Hiroyuki Gatanaga, Dai Watanabe, **Rumi Minami**, Mayumi Imahashi, Kazuhisa Yoshimura, Wataru Sugiyama, Tetsuro Matano, Tadashi Kikuchi, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network, *AIDS* 2022, 7.29-8. Montreal, Canada (web)
- 2) Assessment of the effectiveness, safety and tolerability of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in routine clinical practice: 12-month results of the retrospective patients in the BICSTaR Japan study Tomoyuki Endo, Mayumi Imahashi, Dai Watanabe, Katsuji Teruya, **Rumi Minami**, Yasuko Watanabe, Andrea Marongiu, Tetsuya Tanikawa, Marion Heinzkill, Takuma Shirasaka, Yoshiyuki Yokomaku, Shinichi Oka Asia-Pacific AIDS & Co-Infections Conference (APACC) 2022, 2022年6月16-18日, (web)
- 3) Assessment of the effectiveness, safety and tolerability of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in routine clinical practice: The 2nd analysis of 12-month results of the BICSTaR Japan study Dai Watanabe, Katsuji Teruya, Yoshiyuki Yokomaku, **Rumi Minami**, Tomoyuki Endo, Yasuko Watanabe, Andrea Marongiu, Tetsuya Tanikawa, Marion Heinzkill, Takuma Shirasaka, Shinichi Oka Korean AIDS Society 2022, 2022年11月18日, 韓国(ソウル) (web)

研究開発分担者：木村聡太

- 1) 小松賢亮, **木村聡太**, 霧生瑠子, 加藤 温, 岡 慎一, 藤谷順子 (in press). HIV 感染血友病等患者のメンタルヘルスに関する文献レビュー. 日本エイズ学会誌.

研究開発分担者：柿沼章子

- 1) 関由起子, **柿沼章子**, 久地井寿哉, 岩野友里. 社会的孤立状態にある薬害 HIV 感染被害患者への訪問看護師による健康訪問相談活動. 日本エイズ学会, 2022年, 浜松.

研究課題：非加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染血友病等患者に合併する腫瘍への包括的対策に関する研究

課題番号：21HB2005

研究代表者：四柳 宏（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症分野・教授）

研究分担者：江口 晋（国立大学法人長崎大学・医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科・教授）

渡邊 大（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター・臨床研究センターエイズ先端医療研究部・HIV 感染制御研究室長）

遠藤 知之（北海道大学病院・血液内科・講師）

照屋 勝治（国立国際医療センター病院・エイズ治療・研究開発センター・ACC科医長）

南 留美（国立病院機構九州医療センター・免疫感染症内科・医長）

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）

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）

三田 英治（国立病院機構大阪医療センター・副院長）

木内 英（東京医科大学・臨床検査医学分野・主任教授）

高橋 俊二（公益財団法人がん研究会有明病院・総合腫瘍科・部長）

古賀 道子（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症分野・助教）

1. 研究目的

HIV感染者の予後は抗ウイルス療法の進歩で大きく改善してきた。新たな感染者に対しては早期からの治療導入が可能になり、健常人と生命予後に大きな変わりがなくなっている。しかしながら加齢とともに様々な生活習慣病、さらに悪性腫瘍の合併が問題になってきている。

血液凝固因子製剤による感染者の場合これまでHCV感染に起因する肝細胞癌が圧倒的に多かったが患者の高齢化に伴いその他の悪性腫瘍が問題となってきている。その実態解明、対策は十分とは言えない。

HIV感染者が悪性腫瘍に罹患した場合、非感染者に比べて抗腫瘍免疫が十分に働かないことが想定される。従って早期診断・治療が大切であるが身体障害、精神的負担などから検診を受検している感染者はごく一部であり、特に血液凝固因子製剤による感染者における健康診断の方法を見直す必要がある。

また、血液凝固因子製剤による感染者は血液凝固異常の治療・関節内出血に伴う身体の不自由・HIV感染症に罹患したことによる精神的苦痛など数多くの障害を抱えている。悪性腫瘍を合併した場合、適切な医療機関を受診することが困難である場合もある。また多くの精神的苦痛に対する対応も難しい場合もある。

以上のようにHIV感染者、ことに血液製剤による感染

者に対しては健康診断の受検、適切な医療への紹介、精神的サポートなどの課題がある。こうした課題に包括的に取り組むための制度構築と実践が本研究班の目的である。

2. 研究方法

本研究は

1. 健康診断受検のための制度設計の構築と運用
2. 悪性腫瘍診断時・診断後の診療支援
3. 悪性腫瘍罹患に伴う精神的ケア
4. 支援・疾患に関する広報

の4つの項目から構成される。令和5年度は以下の研究を進めている。

令和5年度計画

1. 健康診断受検のための制度設計の構築と運用
 - 各ブロック拠点施設での検診プログラムに関して問題点がないかどうかに関してアンケート調査を行う。
 - ブロック拠点施設以外に検診プログラムを設置する上での問題点をまとめる。
2. 悪性腫瘍診断時・診断後の診療支援
 - 感染者に合併した悪性腫瘍について行った全国調査の結果をまとめる。
 - 感染者の罹患した悪性腫瘍に関する情報を収集し、

診断上・治療上の問題を抽出する。

- 感染者が悪性腫瘍に罹患した際の受診・受診後の問題点に関して情報を収集する

3. 悪性腫瘍罹患に伴う精神的ケア

- 2で収集した問題点を参考にして感染者の支援に関する問題点をまとめる
- 患者の精神面での支援に際して必要な体制を整えるために必要な調査を行う

4. 支援・疾患に関する広報

- 令和3年度に行った患者・かかりつけ医向きの案内を継続する。特に肝細胞癌に対する注意喚起を行う。（倫理面への配慮）

3、4に関しては患者に対する倫理面での配慮が必要である。ウェブサイトを通じての面接に関する倫理申請は2021年12月に医科学研究所の倫理審査を通過している（2021-71-1216）。

3. 研究結果

1. 健康診断受検のための制度設計の構築と運用

- 昨年度までの調査で各ブロック拠点施設ではそれぞれ特徴ある検診プログラムを持ち、患者から利用されていた。
- 東京医科大学病院、東京大学医科学研究所附属病院は拠点病院ではない。こうした施設で被害者のための検診プログラムを組むことは医療体制上困難であることがわかった。

2. 悪性腫瘍診断時・診断後の診療支援

- 感染者に令和4年度に新たに発生した悪性腫瘍はブロック拠点からは肝細胞癌1名（再発1名、死亡1名）、膵癌1名であった。
- はばたき事業団の調査では、2021年に亡くなった患者は7名（肝がん2名、肝硬変1名、脳内出血2名）であった。また、2022年は9名（肝がん3名、脳出血2名、肝移植後2名）であった。
- 患者の罹患する悪性腫瘍の全国調査を行い、2015年1月から2021年12月の7年間で合計37名の悪性腫瘍患者の発生が確認された。このうち15名が肝細胞癌であった。

3. 悪性腫瘍罹患に伴う精神的ケア

- がんを発生した際の対応の問題として、（1）HIV診療医とがんの担当医と間でコミュニケーションがとれているかどうか分からない、（2）観血的処置の際に血液が止まりにくいことがあった、（3）標準治療の効果が悪い場合の対応が不十分である、などが指摘された。

- 医療機関の体制に関して（1）がんに関して相談する人（コーディネーターナースのような人）がいない、（2）救済医療の手厚さががん診療では不十分である、といった問題があり、被害者の精神的不安につながっていることが指摘された。

- （1）を受け、葉害 HIV 患者が癌に罹患した際に連携する職種に関してアンケート調査を行った。心理士、緩和ケア認定看護師、社会福祉士、精神科医、がん看護専門看護師の順であった。心理士が多忙であり十分に対応できていないとの回答もあった。
- 診断当初は冷静に受け止めていても、闘病が長く続く中で予後に対する不安、合併症の辛さなど精神的負担が本人、家族で受け止めにくい場合もあった。

4. 支援・疾患に関する広報

- 研究班から患者、患者の通院する医療機関に送付するニューズレター（肝炎）を取りまとめた。

4. 考察

各ブロック拠点では既に検診の導入を行っている。全対象者の半数弱はブロック拠点病院に通院であり、検診を受ける体制が保証されているが、そうした機会のない患者も多い。被害者は公的検診を身体的な問題などから受けづらいため、ブロック拠点に普段通院していない患者に対する受診体制の整備、各拠点施設で検診を受ける体制の検討を行うことが大切であることが示唆された。

今回ブロック拠点の調査だけではわからない新規悪性腫瘍の発生実態が主任施設の全国調査、患者団体の調査からわかった。前者によれば7年間で37例の悪性腫瘍が診断されている。患者の50%が捕捉されているとすると年率1～2%の患者が悪性腫瘍と診断されていることになり、昨年の調査と一致した。その4割は肝細胞癌であり、まずは肝細胞癌の早期診断、早期治療が大切であることが示唆された。

感染者の精神的負担は診断時には目立たないが、HIV診療医のもとを長期に離れることにより顕在化する。従って癌診療医とHIV診療医との連携が極めて大切であることが改めて確認された。母親と二人暮らしの患者もおり、家族の役割が大切であることも指摘された。

患者・家族支援のためには様々な対策を連携させて発展していく必要がある。昨年度患者・かかりつけ医に検診の大切さを啓発する資料を送付したが、上記の理由もあり、昨年度は肝細胞癌に関するリーフレットを配布した。今年は改めて検診の重要性などの注意を喚起する予定である。

5. 自己評価

1) 達成度について

1. 健康診断受検のための制度設計の構築と運用：各ブロック拠点での実情を把握し、問題点を抽出することができた。

2. 悪性腫瘍診断時・診断後の診療支援：血液凝固因子製剤による感染者の2分の1の発癌の実態をつかむことができた。

3. 悪性腫瘍罹患に伴う精神的ケア：患者団体の調査を通じて新たな発見があった。

4. 支援・疾患に関する広報：患者の4割を占める肝細胞癌に関して情報提供を行った。

以上、全体としては達成すべき内容以上の研究が遂行できたものと考えている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

昨年度までの研究は現状の確認が主であったが、悪性腫瘍に罹患した患者に対する検診・診療体制の構築、情報提供に関して今年度は一部具体的目標を示すことができたと考えている。

3) 今後の展望について

前述の通り、現在検診にたどり着くことのできない被害者への支援をどうするかが問題である。国立国際医療研究

センターからは被害者に推奨される検診が本年度公表され、その中には造影CT検査などの画像検査が含まれている。被害者の地元でもかなりの検診は実施可能であるが、被害者の半数弱が通院する拠点以外の医療機関では検診を行うことが困難であるため、今後体制構築を考えることが必要である。

精神的支援に関しては各施設での支援の方法がばらばらであり、支援にあたる職種が多忙である問題が指摘された。また、個人に対する治療だけではなく、感染者間、家族への支援が大切であることが示唆され、解決が必要である。

6. 結論

血液凝固因子製剤による感染者における健康診断・発見された悪性腫瘍に関する実態調査を行った。悪性腫瘍を合併した患者に対する精神的問題点の把握、支援・情報提供を行った。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

該当なし。

別紙

研究発表

研究開発代表者

四柳 宏

- 1) Adachi E, Ikeuchi K, Koga M, Yotsuyanagi H. Changes in inflammatory biomarkers when switching from from 3-drug regimens to dolutegravir plus lamivudine in people living with HIV. AIDS Res Hum Retroviruses 2022 ;38:881-883..
- 2) Matsubara Y, Ota Y, Yotsuyanagi H et al. Altered mucosal immunity in HIV-positive colon adenoma: decreased CD4+ T cell infiltration is correlated with nadir but not current CD4+ T cell blood counts. Int J Clin Oncol 2022 ;27:1321-1330

研究開発分担者

江口 晋

- 1) Hasegawa Y, Obara H, Eguchi S, et al. Malignant lymphoma after liver transplantation for liver cirrhosis caused by human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection. J Infect Chemother. 2023 Aug 3:S1341-321X(23)00184-8
- 2) Hidaka M, Eguchi S, Hasegawa K, 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
- 3) Taura K, Shimamura T, Eguchi S, et al. No impact of donor sex on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation.. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2022;29:570-584

渡邊 大

- 1) Yotsumoto M, Kinai E, Watanabe D, et al. Latency to initiation of antiretroviral therapy in people living with HIV in Japan. *J Infect Chemother*. 2023 Jun 22:S1341-321X(23)00151-4..

遠藤 知之

- 1) Ara T, Endo T, Goto H et al. Antiretroviral therapy achieved metabolic complete remission of hepatic AIDS related Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumor.. *Antivir Ther*. 2022;27:13596535221126828.

照屋 勝治

- 1) Shinohara K, Uehara Y, Teruya K, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Ψ USA300 among Japanese people with HIV, resulted from stepwise mutations in 2010s. *Sci Rep*. 2023;13:8322. doi: 10.1038/s41598-023-35171-y.

南 留美

- 1) 合原嘉寿、大石裕樹、南留美ほか 抗 HIV 薬の残薬発生に関連する因子の調査と認知機能の影響 日本エイズ学会誌(1344-9478)25 巻 1 号 Page1-10

木内 英

- 1) 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.. *J Pharm Health Care Sci*. 2023 2;9:9.

三田 英治

- 1) Murai H, Kodama T, Mita E, et al. Multiomics identifies the link between intratumor steatosis and the exhausted tumor immune microenvironment in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;77:77-91
- 2) Tahata Y, Sakamori R, Mita E, et al. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in hepatitis C virus patients without advanced liver fibrosis. *Hepatol Res*. 2022;52(824-832).

高橋 俊二

- 1) Kage H, Shinozaki-Ushiku A, Takahashi S, et al. Clinical utility of Todai OncoPanel in the setting of approved comprehensive cancer genomic profiling tests in Japan. *Cancer Sci*. 2023;114:1710-1717.

古賀 道子

- 1) Adachi E, Ikeuchi K, Otani A, Saito M, Koga M, Yotsuyanagi H. Mpox associated with Panton-Valentin leucocidin-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among people with HIV. *J Infect Chemother*. 2023 Apr 1:S1341-321X(23)00080-6.
- 2) Adachi E, Ikeuchi K, Koga M, Yotsuyanagi H. Background factors in people living with HIV in Japan who switch to cabotegravir plus rilpivirine: A pilot study. *J Infect Chemother* 2023;29:109-111.

研究課題名：国内未承認エイズ治療薬等を用いた HIV 感染症治療薬及び HIV 感染症至適治療法の開発に係る応用研究

課題番号：21HB2006

研究代表者：天野 景裕（東京医科大学 臨床検査医学分野 教授）

研究分担者：福武 勝幸（東京医科大学 臨床検査医学分野 兼任教授）、木内 英（東京医科大学 臨床検査医学分野 主任教授）、萩原 剛（東京医科大学 臨床検査医学分野 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）、菊地 嘉（国立国際医療研究センター病院・広報管理部門長）、渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター・臨床研究センター エイズ先端医療研究部・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. 研究目的

HIV 感染者の中には血液製剤を通して HIV 感染した血友病患者が、現在も数パーセント程度を占めている。これらの患者は感染から長期間が経過しているために免疫機能低下の進行した症例が多く、慢性肝炎などの合併症も深刻である。海外で有効性が認められ承認されている HIV 感染症とその随伴症状としての各種日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療薬の情報を収集するとともに薬剤を迅速に導入して、血液製剤による感染者およびその他の病状の進行が早い感染者等で国内の承認薬だけでは治療が難しい患者の治療を行うことは重要な意味を持つ。また、血液凝固因子製剤により HCV に感染した血友病患者等の肝炎はウイルス量が多く難治性であり、HIV 感染症との合併により進行が早く肝臓の発生も多かったため、研究班では早くから強力な治療法の導入に努力した。HIV 感染症の治療を充実させるため国内未承認薬の使用も含めて医療機関が対応できるよう必要な薬剤を迅速に使用できる体制を作り、至適治療法を患者に届けることが本研究の目的である。

この研究は 1996 年度に当時の厚生省薬務局研究開発振興課との協力により、HIV 感染症およびエイズとその随伴症状として日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療法を迅速に導入するための一つの方策として開始された。最新の情報技術を活用しながら、患者への人道的配慮と倫理的配慮を行いつつ、適切な治療が行えるよう現場の臨床医の個人輸入にかかる負担を軽減し、公的研究費により薬剤を研究代表者の医師個人輸入により輸入・備蓄しておき必要時に提供して、患者の生命を保護しようとするものである。

2. 研究方法

国内未承認薬を研究班（研究代表者の医師個人輸入）として輸入備蓄し、HIV 感染症の診療拠点病院等において、未承認薬による治療が必要な患者の治療を行うために、患者の同意のもとに患者の要望に沿った研究班の薬剤を提供し、主治医が治療を行える環境を作り、維持していく。抗 HIV 薬、HIV 感染症に発生する日和見感染症、腫瘍の治療に必要な薬剤など研究対象薬品について継続的に提供を続ける。新規の治療薬の開発に着目して研究対象を吟味するため分担研究者の意見を聞き、対象薬剤や疾患の検討を行う。インターネットサーバー、データベースサーバーなどのデータ管理を厳格に行い、専門家の監視のもとに最新のセキュリティを維持する。老朽化により新規機器の導入が必要である場合は適宜更新する。情報機器はセキュリティを確保し、廃棄時にデータ破壊を確実にするため、全ての情報機器は買い取りを行う。

（倫理面への配慮）

患者の人権を尊重し患者に不利益が及ぶことの無い様に十分な配慮を行うものとする。提供する治療薬は米国あるいは EU で既に承認されている薬剤であり、承認内容に沿って用いることとしており、国内未承認薬ではあるが他に有効な治療がなく入手が困難である薬剤を人道的配慮により提供し、治療を受ける患者にとって不利益が起らないよう配慮する。日本人についての臨床経験がない薬剤であり、有効性や有害事象についての成績は海外の成績しかないことを患者に十分に説明し同意を得てから使うこととしている。また、万一の重篤な副作用の発生に対しての患者への保証を確保するために、医師賠償責任保険を用意して、実際の治療に当たる研究協力者に対して加入を推奨している。患者の個人情報の保護には万全を期しており、

同意書以外には氏名が記載されることは無く、委託業者も同一の CRO を継続して使い、個人情報の管理を厳重に行う計画である。薬剤の利用情報等、情報処理は研究班専用の機器を用い、研究班のサーバー内のデータベースには患者の個人情報を持たない設計にし、かつ暗号化して保管しており、セキュリティ対策を充実して安全を確保する。

3. 研究結果

この研究は 1996 年度に当時の厚生省薬務局研究開発振興課との協力により、HIV 感染症およびエイズとその随伴症状として日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療法を迅速に導入するための一つの方策として開始された。国内の HIV 感染者には、多くの血液製剤により感染した血友病患者が含まれており、これらの患者は感染から長期間が経過しているために免疫機能低下の進行した症例も多く、慢性肝炎などの合併症もあり特に深刻である。この研究は行政機構との協力により、治療に必要な国内未承認薬で治療し、患者の生命を守る人道的な見地に立ちながら、貴重な臨床経験を収集して全ての HIV 感染者の治療に有用な治療薬の開発に貢献してきた。研究班の発足当時、AIDS による死亡者が急激に増加していた中で、新規多剤併用抗 HIV 療法の治療薬を導入し、死亡者の減少を米国と比べて 1 年以内の遅れに収めたことなど、人道的救命に寄与してきた。その後も、多くの国内未承認の日和見感染症治療薬や母子感染予防薬、乳幼児のための抗 HIV 薬などを継続的に供給している。2022 年はダラプリム、スルファジアジン、静注用レトロビル、小児用エピビル、小児用レトロビル、小児用ビラミューン、小児用ザイアジェン、小児用テビケイを供給した。

4. 考察

1996 年にエイズ治療薬の今後の取り扱いについての方針（厚生省薬務局の文書）が示され、①迅速審査の実施 ②拡大治験の実施 ③治験の対象とすることが困難な治療薬の提供（研究班の仕組み）が開始された。その施策の一つとして、本研究は 1996 年 10 月に当時の厚生省薬務局研究開発振興課との協力により、国内に承認薬がない HIV 感染症およびエイズとその随伴症状としての日和見感染症・腫瘍・ウイルス性肝炎等に国外の承認薬による適切な治療法を迅速に導入するための方策として開始された。当初より通称名は「厚生労働省エイズ治療薬研究班」（厚生科学研究費補助金）と呼ばれ、新規多剤併用療法に必要な抗 HIV 薬の輸入・供給と随伴疾患に対する国内での希少薬剤の臨床開発を促進する活動を開始し、27 年にわたり継続している。本研究が毎年継続的に実施されていることが、

HIV 感染症の治療環境を整えており、重要な役割を果たしている。

5. 自己評価

1) 達成度について

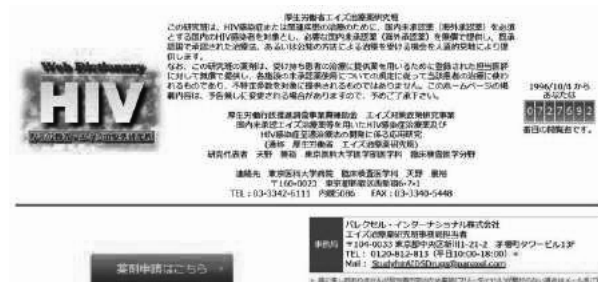
1996 年 10 月 4 日から 2023 年 3 月 31 日までに、全薬剤の送付回数は 11,229 回、延症例数は 4,606 症例であった。準備薬は 48 種類で、そのうち抗 HIV 薬は 31 種類であった。研究班からの薬剤による治療を要した疾患と患者数

	1996 - 2022	患者数
①	ニューモシスチス肺炎	954
②	HIV 感染症	908
③	母子感染予防	673
④	トキソプラズマ症	662
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

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 2023 年 8 月 11 日時点で 72 万 7692 件である。

(<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrughlw/portal>)



3) 今後の展望について

日本の HIV 感染者の数は欧米と比較すると非常に少な

いものの、感染者総数は今なお増加を続けており、この状況には引き続き強い危機意識をもって臨まなければならない。また、本研究の根底には、日本では本疾患の発生当初には血液凝固因子製剤による感染者が多数を占めていたなど、わが国では特殊な環境にある疾患であったことが重要な問題として存在している。HIV 感染の病態は放置すれば進行性であり、治療が遅れると様々な合併症が出現して、今でも予後は不良となる。また、治療薬はまだ未成熟なものがあり、アドヒアランスの改善や耐性獲得の防止、副作用の軽減などの重大な問題も多く残っている。幸い、匿名無償検査の普及と治療薬の進歩により適切な時期から治療を行うことにより、予後は劇的に改善し非感染者と同等な生活ができるコントロールは可能の疾患となった

が、治癒するには至っておらず、さらなる治療法の改良が必要である。

6. 結論

新たに開発された HIV 感染症の治療薬の導入は、今後も感染者の生命を守るために迅速でなければならない。本研究は今後とも HIV 感染症に係る適切な治療の発展のために重要であり、継続的な活動が必要である。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特になし。

研究発表

研究代表者

天野 景裕

- 1) 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) Yotsumoto M, Hachiya A, Ichiki A, Amano K, Kinai E. Second-generation integrase strand inhibitors can be effective against elvitegravir-derived multiple integrase gene substitutions. *AIDS* 34(14):2155-2175, 2020
- 3) 萩原 剛, 横田 和久, 宮下 竜伊, 上久保 淑子, 一木 昭人, 近澤 悠志, 備後 真登, 関谷 綾子, 村松 崇, 金子 誠, 四本 美保子, 天野 景裕, 福武 勝幸. HIV 感染者における 2018 年に日本でアウトブレイクした A 型急性肝炎の病態解析 *日本エイズ学会誌* 22(3):165-171, 2020
- 4) Yokota K, Yotsumoto M, Muramatsu T, Saito M, Kamikubo Y, Ichiki A, Chikasawa Y, Bingo M, Hagiwara T, Amano K, Fukutake K. Long-term administration of pegylated liposomal doxorubicin at almost twice the recommended lifetime dose in 10 years without cardiotoxicity in a Japanese patient with HIV-associated Kaposi sarcoma. *Journal of Infection and Chemotherapy(J Infect Chemother)* 26(2):289-291, 2020 Feb

研究分担者

渡邊 大

- 1) Yoshihara Y, Kato T, Watanabe D, Fukumoto M, Wada K, Nakakura T, Kuriyama K, Shirasaka T, Murai T. Altered white matter microstructure and neurocognitive function of HIV-infected patients with low nadir CD4. *J Neurovirol.* 2022 Jun;28(3):355-366.
- 2) Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K, Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to

2017: a descriptive study. J Epidemiol. 2021 Sep 11. doi: 10.2188/jea.JE20210150. Online ahead of print.

- 3) 中内崇夫、矢倉裕輝、櫛田宏幸、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、吉野宗宏、白阪琢磨:抗 HIV 療法施行中患者のポリファーマシーに関する調査。日本エイズ学会誌、2022 年、24(1):21-28
- 4) 櫛田宏幸、中内崇夫、矢倉裕輝、渡邊 大、上平朝子、白阪琢磨: HIV-1, HBV 共感染血液透析症例におけるテノホビル血中濃度推移を測定した一症例。感染症学雑誌、2021 年、95(3):319-323

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.
- 3) 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.
- 4) Matsubara Y, Ota Y, Tanaka Y, Denda T, Hijikata Y, Boku N, Lim LA, Hirata Y, Tsurita G, Adachi E, Yotsuyanagi H. Altered mucosal immunity in HIV-positive colon adenoma: decreased CD4+ T cell infiltration is correlated with nadir but not current CD4+ T cell blood counts. Int J Clin Oncol. 2022 May 29. doi: 10.1007/s10147-022-02188-8. Online ahead of print.

萩原 剛

- 1) Takatsuki M, Natsuda K, Hidaka M, Sawada K, Shindo M, Endo T, Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Koibuchi T, Tsukada K, Uemura H, Hayashi K, Uehira H, Mita E, Yamamoto M, Takahama S, Eguchi S. The treatment choices and outcome of hepatocellular carcinoma in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus (HIV/HCV) coinfection due to contaminated blood products in Japan. J Gastrointest Oncol 2021 | <https://dx.doi.org/10.21037/jgo-21-157>
- 2) 萩原 剛, 横田 和久, 宮下 竜伊, 上久保 淑子, 一木 昭人, 近澤 悠志, 備後 真登, 関谷 綾子, 村松 崇, 金子 誠, 四本 美保子, 天野 景裕, 福武 勝幸. HIV 感染者における 2018 年に日本でアウトブレイクした A 型急性肝炎の病態解析. 日本エイズ学会誌 22(3):165-171, 2020

菊池 嘉

- 1) Yanagawa Y, Izumiyama S, Saito-Nakano Y, Nakada-Tsukui K, Kobayashi S, Yoshida N, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S, Nozaki T, Watanabe K. Gene expression of axenically-isolated clinical *Entamoeba histolytica* strains and its impact on disease severity of amebiasis. PLoS Pathog. 2022 Sep 30;18(9):e1010880.
- 2) Hirata K, Watanabe K, Sasaki T, Yoshimasu T, Shimomura A, Ando N, Yanagawa Y, Mizushima D, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Tsukada K. Unmasking latent extrapulmonary tuberculosis with newly diagnosed HIV-1 infection in a COVID-19 patient with prolonged fever Oxf Med Case Reports 2022 Jul 26;2022(7):omac079.
- 3) Yanagawa Y, Shimogawara R, Takano M, Aoki T, Mizushima D, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Yagita K, Watanabe K. Identification of asymptomatic *Entamoeba histolytica* infection by a serological screening test: A cross-sectional study of an HIV-negative men who have sex with men cohort in Japan PLoS Negl Trop Dis 2022 Apr 25;16(4):e0009793

令和5年度
厚生労働行政推進調査事業費補助金
エイズ対策政策研究事業
エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究
総括研究報告書

研究代表者 天野 景裕
東京医科大学 臨床検査医学分野 教授

令和6年3月31日発行

印刷・製本（株）創栄企画

事務局： 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1
東京医科大学 臨床検査医学分野
TEL： 03-3342-6111 FAX： 03-3340-5448