

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

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

研究要旨

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

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

しかし、昨年度に引き続き、今年度も新型コロナウイルス感染症の対策からヒアリング会、研究成果発表会ともに集合形式での会議は行えず、令和3年8月23日（月）を締め切りにして、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とした。研究開発管理システムが役立ち、全てをリモートで行ったが、研究者との対話が出来なかった点が今後の課題である。次年度もリモートで行う場合は、ネット上でのバーチャルミーティングを企画したい。

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、国際的情況も十分に調査し、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月頃に1年目の研究を対象にエイズ対策関連研究の新規研究代表者会議(ヒアリング会)を開き各研究代表者間の意見交換を行い、各研究課題の相補性を高め、各研究班の研究の範囲と方向性を吟味し、エイズ対策関連研究の総合的発展を目指した。併せて、各研究班に関する評価委員のコメントに対する研究代表者の対応策を確認してきた。今年度はCOVID-19対策のため、抄録と10分程度で閲覧できるパワーポイントによるスライドを作成し、ノート欄に説明を記載して研究開発管理システムを利用しWEBで登録し、評価者が閲覧した。また、前記4) を実践するために、例年8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、今年度は前述のヒアリング会と同様の対応とした。

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

[年間スケジュール]

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

(6月) 通常1年目の研究を対象に抄録とスライドを登録し、ヒアリング会で討議してきたが、今年度は8月にWEB評価となった。

(8月) 通常2、3年目の研究を対象に抄録とスライドを登録し、研究成果発表会で討議してきたが、今年度は8月にWEB評価となった。

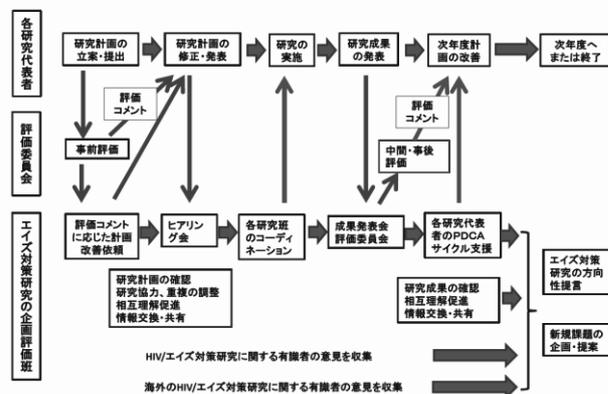


図1 企画・評価研究班のフロー

(倫理面への配慮)

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

3. 研究結果

a. 1年目の研究を対象に抄録とスライドのWEB評価

1年目の研究班を対象として、COVID-19対策のため、抄録と10分程度で閲覧できるパワーポイントによるスライドを作成し、ノート欄に説明を記載して研究開発管理システムを利用し、8月23日(月)正午を締め切りとしてWEBで登録し、評価者が閲覧した。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実施し、年度初めに評価委員会からフィードバックされたコメントに対して、各研究代表者の対応等の確認が行われた。

b. 2、3年目の研究を対象に抄録とスライドのWEB評価

研究成果発表会は2年目、3年目の研究班を対象として実施し、COVID-19対策のため、抄録と10分程度で閲覧できるパワーポイントによるスライドを作成し、ノート欄に説明を記載して研究開発管理システムを利用し8月23日(月)正午を締め切りとしてWEBで登録し、中間・事後評価として評価者が閲覧した。AMEDの11課題、厚生労働省の12課題の計23課題の抄録とスライドを本研究

の代表者、分担研究者、学術顧問である AMED と厚生労働省エイズ対策政策研究事業の評価者、AMED と健康局結核感染症課エイズ対策推進室の担当官が閲覧した。

c. 研究開発管理システムの確立の研究

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開発した。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。今後、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、今年度からは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導入した。



図2 研究班のログイン画面



図3 共有情報のアップロード画面

4. 考察

本研究は、厚生労働行政推進事業費補助金エイズ対策政策研究事業と日本医療研究開発機構のエイズ対策実用化研究事業の核研究を合同して研究計画やその成果を発表し、相互の関係の調整や協力体制の確立、そして研究者のインセンティブとなる環境の醸成の場として、両組織の評価委員会からの支持を受けてきた。エイズ研究の方向性については、我が国のみならず世界的視野から把握する必要があり、そのためエイズ対策関連研究事業の企画・立案に当たっては広く基礎的、臨床的、疫学的研

究のみならず、社会医学的立場までふまえて検討し、適切に行う必要があることから、この分野に関わりの深い有識者や研究代表者との意見交換を行い、立案、評価に還元する仕組みを構築した。今年度は COVID-19 対策のため、抄録と 10 分程度で閲覧できるパワーポイントによるスライドを作成し、ノート欄に説明を記載して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となったため、討議の機会を作ることが出来ず、目標を満たすことが出来なかった。次年度もこの環境である場合は、オンラインミーティングなどの双方向会議の導入を行うと良いと考える。また、エイズ対策研究評価システムの存在はコロナ禍においても各研究者をインターネット上で結び、ホームページから情報を提供するとともに、抄録や発表スライドの登録や修正が 24 時間いつでもできる環境として機能した。

5. 自己評価

1) 達成度について

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

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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

3) 今後の展望について

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

6. 結論

本研究においては、厚生労働省のエイズ対策政策研究事業と日本医療研究開発機構のエイズ対策実用化研究事業の適性かつ円滑な実施を図るために、その企画と評価に関する検討を行った。今年度は COVID-19 対策のため、抄録と 10 分程度で閲覧できるパワーポイントによるスライドを作成し、ノート欄に説明を記載して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となったため、討議の機会を作ることが出来ず、目標を満たすことが出来なかった。

今後、更なる合理化 IT 化により各研究者と一いつそう緊密な連携をとることを可能とするなど、新しい環境の中で、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。次年度もこの環境である場合は、オンラインミーティングなどの双方向会議の導入を行うべきである。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特になし。

研究発表

研究代表者

天野 景裕

- 1) Shinozawa K, **Amano K**, Hagiwara T, Bingo M, Chikasawa Y, Inaba H, Kinai E, Fukutake K. Genetic analysis of carrier status in female members of Japanese hemophilia families. *J Thromb Haemost.* 19(6) : 1493-1505, 2021
- 2) Shima M, Nagao A, Taki M, Matsushita T, Oshida K, **Amano K**, Nagami S, Okada N, Maisawa S, Nogami K. Long-term safety and efficacy of emicizumab for up to 5.8 years and patients' perceptions of symptoms and daily life: A phase 1/2 study in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 27(1) : 81-89, 2021
- 3) Tamura A, Shinozawa K, Uemura S, Nakamura S, Fujiwara T, Tahara T, Yamamoto N, Saito A, Kozaki A, Kishimoto K, Ishida T, Hasegawa D, Muramatsu T, **Amano K**, Fukutake K, Kosaka Y. Early elevation of factor IX level in Japanese brothers with Haemophilia B Leyden who are carrying c. -35 g > a mutations in the promoter region of F9. *Haemophilia.* 27(4) : e510-e512, 2021
- 4) Chikasawa Y, **Amano K**, Endo K, Kinai E. Safety and blood loss in spinal surgery for haemophiliacs: Case series of Japanese haemophiliacs. *Haemophilia.* 27(1) : e143-e146, 2021

研究分担者

菊池 嘉

- 1) Yanagawa Y, Nagata N, Yagita K, Watanabe K, Okubo H, **Kikuchi Y**, Gatanaga H, Oka S, Watanabe K. Clinical Features and Gut Microbiome of Asymptomatic Entamoeba histolytica Infection. *Int J Infect Dis.* 2021 Nov 2;73(9):e3163-e3171.
- 2) Aoki T, Mizushima D, Takano M, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Watanabe K, Gatanaga H, **Kikuchi Y**, Oka S. Efficacy of 1 g Ceftriaxone Monotherapy Compared to Dual Therapy With Azithromycin or Doxycycline for Treating Extragenital Gonorrhoea Among Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis.* 2021 Oct 20;73(8):1452-1458.
- 3) Shiojiri D, Mizushima D, Takano M, Watanabe K, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, **Kikuchi Y**, Gatanaga H, Oka S. Anal human papillomavirus infection and its relationship with abnormal anal cytology among MSM

with or without HIV infection in Japan. *Sci Rep.* 2021 Sep 28;11(1):19257.

- 4) Ando N, Nishijima T, Mizushima D, Inaba Y, Kawasaki Y, **Kikuchi Y**, Oka S, Gatanaga H. Long-term weight gain after initiating combination antiretroviral therapy in treatment-naïve Asian people living with human immunodeficiency virus. *Int J Infect Dis.* 2021 Sep;110:21-28.
- 5) Ando N, Mizushima D, Watanabe K, Takano M, Shiojiri D, Uemura H, Aoki T, Yanagawa Y, **Kikuchi Y**, Oka S, Gatanaga H. Modified self-obtained pooled sampling to screen for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections in men who have sex with men. *Sex Transm Infect.* 2021 Aug;97(5):324-328.
- 6) Katsura M, Okuhama A, Koizumi Y, Ando N, Yanagawa Y, Mizushima D, Aoki T, Tsukada K, Teruya K, **Kikuchi Y**, Oka S, Watanabe K. Progressive Cytopenia Developing during Treatment of Cryptococcosis in a Patient with HIV Infection and Bone Marrow Cryptococcal Infection. *Intern Med.* 2021 Jul 30. doi: 10.2169/internalmedicine.7282-21. Online ahead of print.
- 7) Yoshikawa S, Yoshio S, Yoshida Y, Tsutsui Y, Kawai H, Yamazoe T, Mori T, Osawa Y, Sugiyama M, Iwamoto M, Watashi K, Kawaguchi T, Akita T, Tanaka J, **Kikuchi Y**, Mizokami M, Oka S, Kanto T, Gatanaga H. Impact of Immune Reconstitution-Induced Hepatic Flare on Hepatitis B Surface Antigen Loss in Hepatitis B Virus/Human Immunodeficiency Virus-1 Coinfected Patients. *J Infect Dis.* 2021 Jun 15;223(12):2080-2089.

福武 勝幸

- 1) Shinozawa K, Amano K, Hagiwara T, Bingo M, Chikasawa Y, Inaba H, Kinai E, **Fukutake K**. Genetic analysis of carrier status in female members of Japanese hemophilia families. *J Thromb Haemost.* 19(6) : 1493-1505, 2021
- 2) Tamura A, Shinozawa K, Uemura S, Nakamura S, Fujiwara T, Tahara T, Yamamoto N, Saito A, Kozaki A, Kishimoto K, Ishida T, Hasegawa D, Muramatsu T, Amano K, **Fukutake K**, Kosaka Y. Early elevation of factor IX level in Japanese brothers with Haemophilia B Leyden who are carrying c. -35 g > a mutations in the promoter region of F9. *Haemophilia.* 27(4) : e510-e512, 2021

令和3年度
厚生労働省・AMED 合同 初年度研究ヒアリング会 抄録集目次

令和3年8月

種類	課題番号	研究開始年度	研究終了年度	氏名	研究課題名	頁	
1	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	1
2	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	5
3	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	9
4	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	13
5	MHLW	21HB1005	2021	2023	内藤 俊夫	HIV感染症の早期診断と慢性期管理のための医療従事者に対する普及啓発に係る研究	17
6	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	21
7	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～	25
8	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	29
9	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	33
10	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」	37
11	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	41
12	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	45
13	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	49
14	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	53
15	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	57
16	AMED	21fk0410035 j0001	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	61
17	AMED	21fk0410036 j0001	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	65
18	AMED	21fk0410037 h0001	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	69
19	AMED	21fk0410038 h0001	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	73
20	AMED	21fk0410039 h0001	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	77
21	AMED	21fk0410040 h0001	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	81
22	AMED	21fk0410041 h0001	2021	2023	増田 貴夫	HIV多機能分子が制御する新規感染機構の根幹構造の解明	85
23	AMED	21fk0410042 j0001	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	89
24	AMED	21fk0410043 h0001	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	93
25	AMED	21fk0410044 h0001	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	97
26	AMED	21fk0410045 h0001	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	101
27	AMED	21fk0410046 h0001	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	105

研究課題：エイズ予防指針に基づく対策の推進のための研究 (210821)

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）、
塩野 徳史（大阪青山大学・健康科学部看護学科・准教授）

1. 研究概要

我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。この領域の世界的進歩に対応した改定が平成30年1月に行なわれ、そのモニタリングのために本研究班が組織された。本研究班では、優先順位の高い課題として、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予防の普及に注目してきた。一方、令和2年の第2四半期のエイズ発生動向調査の結果は衝撃的なものであった。保健所等におけるHIV抗体検査件数が前年の73%と大きく減少した。このデータが示すように、これまで積み上げられてきたエイズ対策は、COVID-19のために再構築を余儀なくされている。本研究班では、令和3年度に「エイズ予防指針に基づく課題の一覧表」を用いて、我が国におけるエイズ施策に関する動向を継続的に把握するとともに、ウイズコロナ時代の課題を抽出し、広くエイズ対策に関わる人々、当事者（NGO）、医療従事者（拠点病院）、基礎研究者（感染予防研究者）、行政担当者（保健所など）の協力を得て意見を集約し、新たな時代のエイズ対策を総合的に推進する方策を探る。令和4年度はこれらの取り組みについて、大規模な意見集約を行い、次期の予防指針につながる提言をまとめる。令和5年度は、エイズ予防指針改定に研究成果を反映するとともに、新たなモニタリングの手段を提案する。世界的なU=UやPrEPを含む感染予防戦略の動きの中で、我が国が進むべきエイズ対策の方向性を明らかにし、これを次世代のエイズ予防指針に生かす政策形成に貢献する。これらの努力は、感染例の早期発見・早期治療開始を促進するばかりでなく、新規エイズ/HIV感染者数の減少をもたらし、我が国の保健医療に貢献する。

2. 研究目的

本研究の目的は、平成30年1月に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、課題抽出を行うことで、一貫したエイズ対策を推進

するところにある。我々は、昨年度までに「エイズ予防指針に基づく課題の一覧表」を用いて討議を深め、次の予防指針改定までに議論を深めるべき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予防の普及の3課題を確認した。一方、令和2年のCOVID-19パンデミックは、保健所を中心とした検査体制の脆弱さばかりでなく、外国人症例や地元医療機関で診療を受けにくい症例の存在など、HIV診療体制の問題点をも顕在化させた。これらは、予防指針の根本にかかわる課題であり、抗ウイルス療法（ART）の進歩した現状において、with/post コロナ時代に対応した新たな仕組みの提案につなげる。いきなりエイズを含む“Late Presenter”は、感染者の半数以上を占め、わが国では、その数は減っていない。早期検査・早期診断を可能にするためには、このような方々の特徴を知る新たな方策が必要である。本研究班では早期診断に資するいわば「マーケティング戦略」を打ち立てることを目指し、これまでの視点とは違う「HIV検査の売り込み」を目的とした研究を行う。具体的には、検査が遅れがちな陽性者の特徴を示す一般的なパーソナリティ変数を、自由文形式のアンケート調査とその構文解析を用いて分析することで、多様性の高い当事者の実際の特徴と彼らを個別に検査等に誘導するために必要な対策を探索する。社会医学系では、我が国におけるエイズ施策の状況を把握し、予防啓発の浸透を比較評価するために、一般成人を対象として、先行研究で個別施策層向けに行われている調査項目と内容を一致させた経年的なアンケート調査を実施する。その結果をもとに、HIV陽性者やMSM、セックスワーカー、薬物使用者を対象にした他の調査の結果や当事者および支援団体と、PrEP導入を踏まえた日本におけるコンビネーションHIV予防の普及に関して、ウイズコロナ時代に対応した取り組みを討議する。

3. 研究方法

医療機関を通じて感染してからの検査が比較的早かった感染者と遅れた感染者を募り、対象者にHIVに関する

基本的理解を問うとともに、HIV とは関係ない「個人的興味」「社会性」「自己評価」「金銭的価値」「コロナ禍」の5つのテーマから成る質問を行う。回答は、フリーテキストで文字数未制限の長文で得てAIで解析することで、感染から検査までの時間と関連する回答文中の因子を探るマーケティング研究を行う。対象は、過去5年以内にHIV検査陽性で当該医療機関に来診し、現在も継続して診療が続けられている感染者とし、再診時または初診時に検査機会・検査動機・検査前に持っていたHIVに対する印象等のHIVに関する質問と共に、本人の嗜好性等に関するいくつかの一般的事項を質問し、感染者の長文の回答をそのまま文章化し、そこに現れた語彙の関連誠意をAI手法で解析する。また、被検者の長文テキストを得るために音声入力された被検者の回答をテキストデータ化するためのAI文字起こしツールを利用するとともに、SNS様のWebツールを開発し、できるだけ多くの文章情報を得るようにする。

令和3年度は「エイズ予防指針に基づく課題の一覧表」を参考に、自治体担当者および当事者団体の関係者等を対象として、エイズ予防指針に記載された各項目の実施状況に関するモニタリング調査を行い、予防指針の目標の達成状況を把握するとともに、各領域の協力者との意見交換により、現場における優先度の高い課題を抽出する。また、また我が国におけるHIV感染者の合併症診療の実態を把握するために、HIV感染症を専門としない医療従事者（特に重要度の高いプライマリ・ケア領域、合併症診療領域を含む）を対象としたアンケート調査を実施する。令和4年度以降も関係者を対象とした同様の調査を継続するとともに、抽出された課題を解決するための方策に関する意見集約を行い、with/post コロナ時代に対応可能な次期予防指針につながる提言をまとめる。令和5年度は、新たに改定されるエイズ予防指針に研究成果を反映するとともに、新たなモニタリングの手段を提案する。

一般成人調査は、先行研究で個別施策層向けに行われている調査項目を検討し、日本のインターネットサイトを運営するA社が保有するアンケートモニター登録者を対象に、居住地と年齢階級の二段層化抽出法を用いて質問紙調査を実施する。本調査はエイズ対策モニタリングの一環として3年間実施する。初年度は分析を進め、HIV感染者・エイズ患者に関わる様々な専門家コミュニティなどの当事者団体との意見交換を行い、ウイズコロナ時代の取り組みに関して課題を抽出する。次年度以降、研究成果を踏まえ、HIV陽性者やMSM、セックスワーカー、薬物使用者を対象にした他の調査の結果を踏まえて、次期の予防指針につながる提言をまとめる。

(倫理面への配慮)

(椎野) 臨床研究に際しては、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和3年6月30日施行)で定めた倫理規定等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。

(塩野) 本研究は大阪青山大学研究倫理審査委員会より承認を得て実施する。

4. 予想される成果

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を行うことで、「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、今までの社会学的研究とは違う切り口で理解することができる。さらに最新のマーケティング理論を応用することで、早期診断・早期治療開始を可能にする施策を立案し、これまで検査行動につながらなかった根本的な問題が明らかとなり、検査行動に向けた心理的支援などの道が開ける。

自治体関係者や当事者団体を対象としたモニタリング調査により、予防指針に記載された各項目のうち、十分な対応がなされていない部分を明らかにできると期待される。また、同様の調査を継続することにより、COVID-19の流行がHIV予防領域に及ぼした影響を解析することにより、今後の施策および予防指針の改善に寄与する。

COVID-19の流行によって、保健所のHIV検査の利用機会が減り、検査利用者も減少している。一方でMSM集団ではコンドーム使用が顕著に低下しており、見守りのないPrEP使用は増加している。個別施策層の状況のみならず、日本全体の状況をふまえ、ウイズコロナ、ウイズエイズを前提としたコンビネーションHIV予防の枠組みを、当事者を含む社会のボトムアップから構築することは、我が国が進むべきエイズ対策の方向性を明らかにし、これを次世代のエイズ予防指針に生かす政策形成に貢献する。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

COVID-19のパンデミックによって、HIV研究のこれまでの取り組みは困難となっているものが多い。本研究でも、C 実際の研究調査がOVID-19の全国的な流行とともに、対象医療機関がHIV感染者への研究事業を行うために人的資源を割くことができなくなってしまうことと、臨床心理士による被検者への質問という行為自体が、SARS-CoV2の感染リスクとなることから、COVID-19ワクチン接種が進み、医療機関への負担が減らなければ、開始できないと考えている。研究課題の3年間には達成できるよう、準備を進めていきたい。

現在、自治体担当者および当事者団体の関係者等を対象としたモニタリング調査用のウェブサイトの構築を進めている。調査票をウェブ形式とすることにより担当者の負担を軽減するとともに担当者の異動時の引継ぎを容易とすることを狙っている。年度内には初回調査を完了することを目指しているが、COVID-19の流行状況によっては一部の自治体で遅れが生じることが予想される。

一般成人を対象とした調査手法は前研究班と同様の方法を用いることで、経年比較も可能である。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検討し、可能な限り一致させることで、汎用性の高いデータが得られる。年末に調査を実施する予定で進めている。調査結果をもとに当事者および支援団体との検討には、新型コロナウイルス感染症の流行により、各地域の情報共有が困難になっているが、可能な範囲で今年度末より次年度に実施する。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

検査の行き届かないhard-to-reach層に効果的なマーケティングを行うという視点は、これまでの研究報告にない独創的な研究と言える。この調査研究を行うことで、情報が近くにありながら、検査行動につながらない当事者たちの検査行動を促す仕組みを、次期予防指針に取り入れられれば、我が国のエイズ予防政策上、また学術的、社会的な意義が極めて大きい。

これまで比較対象の少なかった一般成人の汎用性の高

いデータを得ることができ学術的な意義は高い。また、当事者を含む社会のボトムアップから構築するHIV予防の枠組みは、これまでより持続性の高いものになると期待でき、戦略的な視点を創出し効果的なエイズ対策となるため、社会的意義もある。

3) 今後の発展性について

基礎研究分野の研究成果のimplementation scienceへの応用は、HIV/AIDSの研究において以前より国際的に望まれていたが不十分であった部分である。今回の解析法は、こうした研究から実際の予防施策への活用の道を切り開き、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と思う。検査が遅れがちなMSM層の特徴について、HIV感染時期の異なる感染者の一般的なパーソナリティ変数を、自由文の構文解析を用いて分析することで、さらに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。評価委員の指摘にもあったように、新型コロナウイルスの流行によって、感染症と偏見が課題となっている。HIV感染症でもU=U普及といった、社会に根付いた偏見から内在化するスティグマに対応する手段が浸透しつつあるが、日本における効果評価に資する結果は少なく、本研究で得られる成果は、社会が取り扱うべき感染症へのアプローチにもつながると考える。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

松下修三

- 1) Zahid HM, Kuwata T, Takahama S, Kaku Y, Biswas S, Matsumoto K, Tamamura K, Matsushita S. Functional analysis of a monoclonal antibody reactive against the C1C2 of Env obtained from a patient infected with HIV-1 CRF02_AG, *Retrovirology*, in press, 2021.
- 2) Kaku Y, Kuwata T, Zahid HM, Hashiguchi T, Noda T, Kuramoto N, Biswas S, Matsumoto K, Shimizu M, Kawanami Y, Shimura K, Onishi C, Muramoto Y, Suzuki T, Sasaki J, Nagasaki Y, Minami R, Motozono C, Toyoda M, Takahashi H, Kishi H, Fujii K, Tatsuke T, Ikeda T, Maeda Y, Ueno T, Koyanagi Y, Iwagoe H, Matsushita S. *Cell Rep.* 36(2):109385, 2021.

研究分担者

椎野禎一郎

- 1) Otani M., Shiino T., Kondo M., Hachiya A., Nishizawa M., Kikuchi T., Matano T. Phylodynamic analysis reveals changing transmission dynamics of HIV-1 CRF01_AE in Japan from heterosexuals to men who have sex with men. *International Journal of Infectious Diseases*. S1201-9712(21)00469-0. doi:10.1016/j.ijid.2021.05.066. 2021
- 2) Shiino T., Hachiya A., Hattori J., Sugiura W., Yoshimura K. Nation-wide viral sequence analysis of HIV-1 subtype B epidemic in 2003-2012 revealed a contribution of men who have sex with men to the transmission cluster formation and growth in Japan. *Front. Reprod. Health* doi: 10.3389/frph.2020.531212. 2020.

塚田訓久

- 1) Oka S, Ikeda K, Takano M, Ogane M, Tanuma J, Tsukada K, Gatanaga H, Pathogenesis, clinical course, and recent issues in HIV-1-infected Japanese hemophiliacs: a three-decade follow-up. Glob Health Med. 2(1):9-17, 2020.
- 2) Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with the general population in Japan. AIDS. 34(6) :913-921, 2020.

塩野徳史 (太字)

- 1) 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.
- 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 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 : 1-8, 2020.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) HIV 感染症は今回のコロナ禍で大きな影響を受けているが、その詳細は明らかでないので、ぜひ明確化していただきたい。
- 2) 新型コロナウイルスの発生により、検査数が激減した現状に対して、対応策を創出しようとしている。
- 3) これまで不足していた施策評価を一元化し、しかも多角的に、メンバーも多様にそろえて実施する点
高い評価をいただきありがとうございます。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の影響を大きく受けている領域であることは間違いなく、ウイズコロナ時代の次期予防指針と施策の立案に貢献する提案をすることを目的としています。実際、COVID-19 の流行を、感染者がどう受け止め、どう行動するかは、HIV 予防対策の検討に重要な示唆を与えると考えております。ウイズコロナ時代に適応したフリーテキスト解析に盛り込んでいきたいと考えております。また、コロナ禍によって、陰性者には受検行動や予防行動に、陽性者には受診行動に影響を受けていることが想定されます。ICT 化が進み、郵送検査機会の創出、オンライン診療やカウンセリング等メリットになる部分も見られると思いますが、自粛等の影響を受け、これまで商業施設ベースであった予防啓発活動が縮小を余儀なくされています。これらの変化を整理して、ウイズコロナ時代の予防指針に活かしていくことが必要だと考えます。
- 4) 各分担研究者がどのテーマに取り組むのかが、申請書上では明確ではない。
ご指摘ありがとうございます。研究の立案・統括は、研究代表者 (松下) が行い、共同研究者 (椎野; 基礎、塚田; 臨床、塩野; 社会) が各領域の研究協力者の意見を集約します。本研究班で注力する課題別には、1) 早期診断治療のための仕組み作り (塚田)、2) エイズ発症例を含む Late Presenter に対する対策 (椎野)、3) PrEP 導入を踏まえた日本におけるコンビネーション HIV 予防の普及 (塩野) という担当者となっています。
- 5) 抗 HIV 療法が劇的に開戦した現在、検査体制や拠点病院中心の医療体制が旧態依然としたままであることも我が国の大きな問題であることを正面からとらえていない。研究協力者も旧態依然のメンバーでこの分野の様々な領域で若手の登用ができていない。
重要な点をご指摘いただきました。旧態依然とした検査体制と拠点病院の枠組みが、日本が世界の標準的対応から遅れている要因の一つだと考えますが、これを変革するには多くの障壁があり、これまでの予防指針改定でも正面から議論されてこなかったと理解しております。しかしながら、ウイズコロナ時代にはそのような変革が可能になるかもしれません。研究協力者に関しては、すそ野を広げ、次期改定時には、多くの若手の意見を聞く予定です。
- 6) 新型コロナウイルス感染症でも感染症と偏見が問題となっています。より大きな枠組みで感染症を社会がどのように取り扱うべきかというアプローチも考えていただければと思います。
偏見と、その具体的な行動への反映である差別・スティグマの問題は、検査の遅れにつながる感染者の行動変容にも大きく影響する因子です。「フリーテキスト解析」では、スティグマの心理的影響を反映する質問を計画しております。ウイズコロナ、ウイズエイズを前提としたコンビネーション HIV 予防の枠組みには、社会の偏見や差別の低減も含まれます。その取り組みを実際に展開していくためにも、現在日本で流布しつつある U=U 等の効果の評価を進めていきます。

研究課題：エイズ予防指針に基づく対策の評価と推進のための研究

課題番号：21HB1002

研究代表者：白阪 琢磨（国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター長）

研究分担者：四本 美保子（東京医科大学臨床検査医学分野 講師）、西浦 博（京都大学大学院医学研究科 教授）、大北 全俊（東北大学大学院医学系研究科 准教授）、江口 有一郎（医療法人ロコモディカル総合研究所 所長）、渡部 健二（大阪大学大学院医学系研究科 教授）、栗原 健（大阪医科薬科大学薬学部 特任教授）

1. 研究概要

わが国におけるエイズ対策はいわゆるエイズ予防指針に沿って展開されている。本研究班では平成30年改定の現エイズ予防指針に基づき、陽性者を取り巻く課題等に対する各種施策の効果等を経年的に評価し、一元的に進捗状況を把握し、課題抽出を行い、次回改定に資する事を目的とする。具体的には「1. エイズ予防指針の施策実施の評価と課題抽出に関する研究（研究分担者：四本美保子）」班内に各分野専門家で構成する委員会を設け、課題一覧の作成、課題一覧とこれまでの事業及び研究、各種ガイドラインとの関連性の整理、課題の抽出等の作業を進める。可能であれば各種課題の解決策の検討を行う。予防指針の改定においても、HIV陽性者のケアカスケードの推計と将来予測は重要であり、「2. 日本におけるケアカスケードの推定に関する疫学研究（西浦博）」で実施する。最近、効果の進歩によって「U=U」という臨床研究に裏打ちされた新しい考え方が出現し、HIV感染症のイメージを大きく変えつつあり、倫理的側面からの研究を含め「3. HIV領域の倫理的課題に関する研究（大北全俊）」で実施する。治療によって慢性疾患となり、感染性も実質的に無視出来るまでになっているが、国民の大半が正しく理解していないことが前回の世論調査で示され、有効な啓発方法の検討を「4. 一般若年層を対象とした有効な啓発方法の開発研究（江口有一郎）」で行い、有効であれば予防指針に提示する。医療現場でも未だにHIVに対する診療忌避が散見され、医学生や薬学生への卒前・卒後のHIV教育プログラムの必要性を「5. 医学教育に効果的なHIV教育プログラムの開発研究（渡部健二）」あるいは「6. 薬剤師のHIV感染症専門薬剤師育成プログラムの開発研究（栗原健）」で検討する。研究成果を基に一般診療医あるいは医学生の卒前卒後教育にも役立つ手引きを作成する。最終的にエイズ施策推進に資する事とする。

2. 研究目的

研究1 HIV陽性者を取り巻く課題ごとに平成30年改定エイズ予防指針に基づく各種施策の検討を行い、その効果を評価し、進捗状況の把握と課題抽出を行う。研究2

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こと。研究3 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 先行研究でソーシャルマーケティング手法を用いた効果的啓発手法の開発研究を実施して来た。本研究では、さらに2017年度から情報発信しているSNS（Twitter）「大阪HIV検査.jp」で獲得したフォロワー属性を解析し、フォロワー内の「インフルエンサー（SNSで情報発信をするユーザーでSNSの世界で影響力があるユーザー。例：YouTubeでユーチューバーと言われるユーザー）」の抽出を行う。研究5 本研究では、大阪大学の医学教育に効果的なHIV教育プログラムを導入することにより、HIV知識の定着およびHIV診療への意識変容を導くことを目的とする。研究6 本研究は、大学での薬学教育および卒後の薬剤師養成課程におけるHIV感染症認定・専門薬剤師育成プログラムと、その評価方法の開発を目的とする。その他 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。

3. 研究方法

研究1 2021年度は平成30年度改定エイズ予防指針と施策との繋がり、ガイドラインなどの策定状況について、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委員会にて課題の洗い出しを行い、2022年度は評価し、2023年度にまとめる。研究2 流行対策の策定支援の基盤的データを提供するために、疫学研究データを基に実施できる推定手法の改善を図り、あわせて献血者における感染リスクなど別途の推定手法とデータ分析体制の構築に努める。研究3 記述倫理的研究（国内報道記事見出し調査・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に関する文献研究）。研究4 Twitterフォロワーの特徴、その他を分析し、イ

ンフルエンサーの発見と、発言内容へのリアクションを調査する。研究5 1年次では、まず、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い、さらに HIV/ADS についての基礎知識を中心とした講義を行う。4年次では、HIV 診療に関するより進んだ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。各講義・演習の前後でアンケート調査を行い、HIV 知識の定着および HIV 診療への意識変容を調べる。研究6 病院、薬局で実務実習を行う薬学生、並びに認定資格取得を目指す薬剤師に対する教育プログラムの試案を作成し、作成したプログラムの試案を試行。試行結果の解析・評価を実施し、教育プログラムの最終版を確定させる。その他 高校生にフォーカスした啓発のための e ラーニングサイト開発にあたり高校保健教育教諭にアンケート調査を行い、結果を反映させる。啓発活動においては費用対効果の高い方法、媒体等を検討し、公開したサイトの情報を盛り込みサイトの広報を行う。

(倫理面への配慮)

本研究では HIV 陽性者へのアンケート調査研究などの臨床研究は、現在、計画していないが、令和3年3月30日に制定された「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。

4. 予想される成果

研究1 エイズ予防指針に基づく課題の一覧、事業及び研究、各種ガイドラインとの関連性の整理、各課題の解決策の検討を行い、エイズ予防指針改定作業に資する報告書の作成。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する。研究3 記述倫理的研究からは過去の国内報道記事の傾向性と一般医療者(医師)の倫理的論点に関する意識について、規範倫理的研究からは倫理的論点における文献上の議論の概要及びU=Uに関する国内外の調査研究について知見を得ることが見込まれる。研究4 2017年度から情報発信しているSNS(Twitter)「大阪 HIV 検査.jp」フォロワーの中には、SNSにおける莫大な数のフォロワーに与えるいわゆるインフルエンサーを見出すことで、より効果的で効率的な情報発信の戦略立案の基礎情報とする。研究5 医学部の医学生に対して HIV の正しい知識を定着させ、将来 HIV 患者を適切に診療できるための準備を完了させる。研究6 専門教育を受けた薬学生や、認定・専門薬剤師が増加することで、正確な服薬継続が治療の鍵となる HIV 感染症の服薬指導等をより充実させることが可能となり、

服薬アドヒアランス低下による治療の失敗を防ぎ、医療費の抑制にも寄与できるものとする。その他 「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」で行った調査から、多くの高校で HIV・エイズを含むテーマが授業で取り上げられていることが推察され、e ラーニングサイトの開発による高校での授業を補完した教材を開発し、HIV 感染症に関する知識の増進に役立てる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

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委員会で課題の洗い出しを行い、それに基づいて2022年度以降の評価を行う。研究2 疫学データを基に実施可能な推定について初年度は概ね達成できる見通しである。研究3 記述倫理的研究である国内報道記事調査はおおよそその分析を、一般医療者に対する意識調査は調査実施及び結果の収集を終える見通しである。規範倫理的研究は継続的な課題であり、本年度分のアップデートを行う予定である。研究4 Twitterにおける「LGBTQ」と推定されるインフルエンサーの発言内容と、その発言に対するTwitterユーザーのリアクションを分析し、これらのデータの中より有意な差分を発見し、22年度以降の取組時の有効なアセットとする。研究5 大阪大学医学部において5月21日に1年次を対象とした講義を行い、7月6日に6年次を対象とした演習を行った。アンケート調査も並行して行い、その結果を分析する。研究6 国立病院機構大阪医療センター薬剤部、国立国際医療研究センター病院薬剤部、広島大学病院薬剤部、並びに、これら病院と連携する薬局の研究協力を得ることが可能であることから、教育プログラム作成、並びに試行については問題ないと考えている。その他 高校での HIV 感染予防教育について、必要性は理解されているものの実施されていないところが多い。高校保健教育担当者のアンケートへの協力を求め、また、開発にあたりオープンソースのeラーニングシステムの利用を予定する。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

研究1 エイズ予防指針に基づく対策を推進するにあたって現状の評価を行うことは次回改定のための基礎資料となる。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の潜在的 가능성이極めて高い。研究3 いずれもこれまで行われることの少なかった倫理的論点に関する調査研究であり、国際的な議論の動向を踏まえ、かつ社会学等専門の研究者の協力を得

ながら実施するため、意義及び科学的妥当性は十分にあるものとする。研究4 HIVハイリスクグループが高頻度利用するSNSである「Twitter」において、より莫大な数のフォロワーに与えるいわゆるインフルエンサーを見出すことで、より効果的で効率的な情報発信の戦略立案の基礎情報となる。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できる様になると期待される。研究6 大学や卒後教育において現在、HIV感染症認定・専門薬剤師育成プログラムは存在しないことから、学術・教育的意義は大きい。薬局薬剤師については厚労省の「患者のための薬局ビジョン」において、HIV感染症患者に対する高度薬学管理機能が提言されるなど、達成の社会的意義は大きい。その他 エイズ動向委員会報告によると2019年の新規HIV感染報告は25～29歳が最も多く、高校での予防教育が正しい知識を獲得する重要な機会とも言え、社会的意義は高いと考える。いずれの研究も次のエイズ予防指針改定における重要な資料を提供できると考えられ、社会的意義は高い。

3) 今後の発展性について

研究1 2021年7～8月に個々の専門家の意見を収集し、

共有、ディスカッションを通して12月までに課題一覧候補を明らかにする。研究2 地域別・年齢群別の推定を実施して子細に特性を明らかにすること、新型コロナウイルス感染症の流行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 意識調査の分析などを経ながらHIVに関する報道の傾向性や一般医療者の意識を明確にし、また倫理的論点に関する規範的議論の概要を踏まえることで、倫理的・科学的妥当性のある有用な手引きの作成を行う。研究4 2021年6月～12月で精査を行う。研究5 アンケート調査の分析を続けるとともに、12月に4年次を対象とした講義を行う予定である。研究6 今年度は各病院、薬局で実施されている教育プログラムについて調査を実施し、教育プログラムの試案を完成させる。その他 価値観の多様化、情報ツールの多角化・複雑化した現代において、高校教育は共通したテーマを学習する最後の機会であり、時代に即した学習教材の開発と啓発活動の継続的実施が重要である。いずれの研究も、エイズ予防指針の改定に資する資料作成を目的としているが、エイズ施策の基本的理解と課題の抽出、対策の立案などの今後の展開を検討する重要な機会となり得ると考えられ、今後の発展性は高いと考える。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

白阪琢磨

1) 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.

2) 白阪琢磨: HIVの新常識、適切な治療続ければ「感染しない」、朝日新聞、2020年12月1日

3) Hirota K, Watanabe D, Koizumi Y, Sakanishi D, Ueji 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.

研究分担者

四本美保子

1) Mihoko Yotsumoto, Atsuko Hachiya, Akito Ichiki, Kagehiro Amano, Ei Kinai: Second-generation integrase strand inhibitors can be effective against elvitegravir-derived multiple integrase gene substitutions. *AIDS* 34(14): 2155-2157, 2020

2) 萩原剛、横田和久、宮下竜伊、上久保淑子、一木昭人、近澤悠志、備後真登、関谷綾子、村松崇、金子誠、四本美保子、天野景裕、福武勝幸: HIV感染者における2018年に日本でアウトブレイクしたA型急性肝炎の病態解析、日本エイズ学会誌 22(3):2 165-171、2020

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.
- 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):2 165-171、2020

渡部健二

- 1) 渡部 健二、北村 温美、家平 裕三子、新開 裕幸、徳永 あゆみ、中島 和江、和佐 勝史：初期研修医が報告したインシデントの分析、医療の質・安全学会誌、2020年15（115-118）
- 2) 渡部 健二、河盛 段、木村 公一、和佐 勝史：大阪大学におけるMD研究者育成プログラム10年の成果、日本生理学雑誌、2020・82（12-16）

栗原 健

- 1) 栗原健、木村健 他：病態を理解して組み立てる 薬剤師のための疾患別薬物療法 III 心臓・血管系疾患／腎疾患／泌尿・生殖器疾患改訂第2版、南江堂、2018年3月27日
- 2) 栗原健、薬事衛生研究会：薬事関係法規・制度解説 2020-21年版、薬事日報社、2020年4月1日

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.

大北全俊

- 1) 大北全俊、井上洋士、山口正純、白阪琢磨：Undetectable=Untransmittable (U=U) とは何か：「ゼロ」の論理について、日本エイズ学会誌 22（1）、pp.19-27、2020
- 2) 景山千愛、花井十伍、横田恵子、大北全俊：HIV・エイズに関する報道の転換点の分析-KH coder での新聞見出しの分析から-。第72回関西社会学会大会、2021年6月、オンライン開催

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

1) 評価出来る点、推進すべき点

- ア) エイズ予防指針に基づく課題、事業及び研究、各種ガイドラインとの関連性の整理、各課題の解決策の検討が行われ、次回のエイズ予防指針改定に資する資料作成に関連する研究であり、重要な研究である。
⇒コメント有難うございます。ご趣旨を踏まえ、研究を進めて参ります。
- イ) HIV 予防指針の対策上、見えづらい分野の問題をカバーしている。
⇒コメント有難うございます。ご趣旨を踏まえ、研究を進めて参ります。

2) 疑問点、改善すべき点、その他の助言等

- ア) 金額が結構高額だが、その積算根拠が申請書からは読み取りづらい。
⇒ご指摘有難うございます。研究では予見しきれないところもございますが、今後、一層、留意致します。
- イ) 課題設定が総花的で喫緊の問題を外している。医学教育、薬剤師教育を設定することも外的に外れている。
⇒ご指摘恐縮です。いわゆるエイズ予防指針に基づく対策の評価と推進には、中心的ではありませんが、いずれも重要なポイントと考え、検討に加えさせて頂きました。ご理解の程よろしくお願い致します。

研究課題：HIV・エイズの早期治療実現に向けての研究

課題番号： 21HB1003

研究代表者：谷口 俊文（千葉大学医学部附属病院 講師）

研究分担者：野田 龍也（奈良県立医科大学 准教授）、今橋 真弓（名古屋医療センター 感染症研究室 室長）、

尾又 一実（国立国際医療研究センター 数理疫学研究室長）

1. 研究概要

本研究では日本においてRapid ARTの導入を検証するための基礎資料として、以下3項目について研究する。

1) Rapid ARTにより新規感染者やエイズ発症症例がどの程度減少するのかをシミュレーション・モデルにて検証

HIV感染症に対する早期治療（Rapid ART）の効果としてHIVが診断されているがARTによる治療を受けていない感染者に対する新規感染者減少を推測する。従来のHIV感染者の診断から治療までの経過から未治療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。

2) NDBから得られるデータに基づいた医療経済的な効果の算出

NDB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して、エイズ発症に伴う入院医療費などを計算する。(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から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

Rapid ART実現のために経済的実態調査を行う

①海外でのRapid ARTに関する情報収集

②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
- ・ 海外で治療を受けていた患者を含め、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など

2. 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人が抗HIV薬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、②HIVウイルスが抑制されるまでの時間が短縮、③HIV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。日本ではHIV診断後に4週間以上間隔のあいた検査値が2つ以上なければARTによる治療を開始できない。

そこで日本でRapid ART導入を検証する基礎資料を作成するため、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、3) Rapid ART実現のための経済的実態調査を行う。

3. 研究方法

1) Rapid ARTにより新規感染者やエイズ発症症例がどの程度減少するのかをシミュレーション・モデルにて検証
HIV感染症に対する早期治療（Rapid ART）の効果としてHIVが診断されているがARTによる治療を受けていない感

感染者に対する新規感染者減少を推測する。従来の HIV 感染者の診断から治療までの経過を①早い治療、②遅い治療、③極めて遅くエイズ発症してから治療の 3 段階に割り振り、国立国際医療センターにおけるデータを基に条件設定行いつつ、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、「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。2) NDB から得られるデータに基づいた医療経済的な効果の算出

NDB から得られる HIV 感染者のコホートで一人あたりの年間の総医療費などを算出する。また NDB 上の HIV 感染者のうち、エイズ指標疾患を発症している患者のコホート化する。エイズ発症に伴う入院医療費などを計算する。

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

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)

本研究は倫理委員会の承認を得て実施する。人権に対する配慮等の観点から次に述べる研究指針、及び倫理規定に従

って実施する。ヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、個人情報保護に関する法律。コンピューターでの情報解析を行う場合、インターネット接続ができない状態のものを使って、外部からの侵入ができない状況で行う。

4. 予想される成果

① Rapid ART の新規 HIV 感染者数およびエイズ発症者の減少に関する推測の提示

② Rapid ART による医療経済的インパクトに関する推測の提示

Rapid ART に関して、新規 HIV 感染者数やエイズ発症者数の減少などを示し、また医療経済的な効果を示すことができれば、Rapid ART の導入を検証するための基礎資料として使用されることが期待される。Rapid ART が導入されれば、新規 HIV 感染者治療開始基準が海外と同等となること、90-90-90 の 2 番目の 90 (診断されてから ART による治療されている患者の割合) が改善される、などの効果が期待される。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

シミュレーション・モデル構築のために国立国際医療研究センターのデータを抽出する作業が律速段階となる。そのデータを基にしたモデル構築のためにさらに時間を要する。NDB のデータによる HIV 感染者のコホート化は方法が確立しており、令和 2 年度の新年度分を追加するなどの作業を行う。実態調査はコロナ禍であり現地調査を行うのは難しいため、インターネットなどで得られる最大限の情報を収集する。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 感染症に対する診断後、早期に治療する Rapid ART は世界各国で開始されており、標準治療戦略となる。しかしながら日本においては様々な障壁があり実現ができていない。少しでも実現可能に向けた基礎資料となることにより、世界の標準治療戦略に遅れを取らないようにする。

3) 今後の発展性について

現在、日本では様々な障壁により Rapid ART が実現できていないが、90-90-90 の達成による HIV 感染症の撲滅はグローバルな課題でもあり、実現に向けての基礎資料としては有意義であると考えている。Rapid ART による新規感染者数に与える影響、およびその医療経済効果またエイズ患者が減少することによる影響などについて報告したい。海外の Rapid ART を導入している事情を調査して日本でも実現可能な方法などを提案する。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

谷口俊文

- 1) Igari H, Yamagishi K, Yamazaki S, Yahaba M, Takayanagi S, Kawasakis Y, Taniguchi T. A retrospective observational study of antibiotics treatment for sepsis using a nationwide claim database in Japan. *J Infect Chemother.* 2020 Nov;26(11):1111-5.
- 2) Yoneoka D, Tanoue Y, Kawashima T, Nomura S, Shi S, Eguchi A, Ejima K, Taniguchi T, Sakamoto H, Kunishima H, Gilmour S, Nishiura H, Miyata H. Large-scale epidemiological monitoring of the COVID-19 epidemic in Tokyo. *The Lancet Regional Health - Western Pacific.* 2020 Oct;3:100016.

研究分担者

野田龍也

- 1) Yuichi Nishioka, Tatsuya Noda, Sadanori Okada, Tomoya Myojin, Shinichiro Kubo, Tsuneyuki Higashino, Hitoshi Ishii, Tomoaki Imamura. Incidence and Seasonality of Type 1 Diabetes: A Population-Based 3-year Cohort Study Using the National Database in Japan. *BMJ Open Diabetes Research & Care.* 2020 Oct; 8 (1) :e001262.
- 2) Seitaro Suzuki, Tatsuya Noda, Yuichi Nishioka, Tomoaki Imamura, Hideyuki Kamijo, Naoki Sugihara. Evaluation of tooth loss among patients with diabetes mellitus using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. *International Dental Journal.* 2020 Aug; 70 (4) :308-315.

今橋真弓

- 1) 今橋真弓, 金子典代, 高橋良介, 石田敏彦, 横幕能行. 名古屋市無料匿名性感染症検査会受検者における性感染症既往認識と検査結果. *日本感染症学会誌*, 31(1), 2020.
- 2) 蜂谷 敦子, 今橋 真弓, 岩谷 靖雅, 横幕 能行. HIV-1 陽性検体を用いた Alinity m システムによる HIV-1 ウイルスの核酸定量検査の検討. *医学と薬学.* 77(10):1443-8. 2020.

尾又一実

- 1) Omata K. Mathematical Modelling and Computer Analysis of Diabetes to Develop Novel Index for Diagnosis and Risk Prediction of Pathogenesis. *Adv. Intell. Systems. Comput.* 2020;1152;440-44. https://doi.org/10.1007/978-3-030-44267-5_66.
- 2) 尾又一実. 最初の90とわが国の実情. 第33回日本エイズ学会学術集会・総会 シンポジウム 2019;21(4):300.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 「数理モデルに関わるパラメーターが得られにくく、投入する結果が動く」ことに関しては、今までの研究結果などを参照しながら最適化する。「実態調査研究の結果を早期に出すことが望ましい」というコメントがあり、実態調査研究を厚生労働省、他の研究班などと調整しながら早急に取り組みたい。
- 2) 「CD4 が 500 以上、RNA 量が 5000 未満」で治療ができていない感染者がいることは把握しており、実態調査を行い、報告することで、そのような問題があることを明確化したいと考えている。
- 3) 「医療費の観点から早期治療の是非と問うのであれば、そもそも日本の高い薬価を問うべきであろう」というコメントをいただいた。日本において後発薬の利用などによる医療経済的な影響などは野田班と共同して明らかにしていきたい。
- 4) 「1 ヶ月間治療開始が遅れることにより、日本でエイズ発症が増えているか」についてはデータが無いため、本研究結果で明らかにしたい。治療の機会損失はグローバルではエイズ発症や死亡のリスク因子として挙げられている。

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：21HB1004

研究代表者：樽井 正義（特定非営利活動法人ぶれいす東京 理事）

研究分担者：生島 嗣（特定非営利活動法人ぶれいす東京 代表）、大木 幸子（杏林大学保健学部 教授）、
野坂 祐子（大阪大学大学院人間科学研究科 准教授）、塩野 徳史（大阪青山大学健康科学部 准教授）

1. 研究概要

MSM の HIV 感染と薬物使用の予防策と支援策の策定に資する 5 つの研究を行う。

(1) MSM を対象としたメンタルヘルスと性行動に関する web 調査（生島嗣） 2016 年実施の LASH 調査を拡充してウェブによる質問紙調査を行い、MSM の性行動と薬物使用、背景をなすコミュニケーション、メンタルヘルス、トラウマ経験等の現状を、全国の地域毎に明らかにする。HIV 感染と薬物使用の予防啓発情報の、とくに若年（10～20 代）に有効な発信の方策を検討する。

(2) ゲイコミュニティにおける性行動および予防啓発に関する動向の把握と効果評価（塩野徳史） 全国 6 カ所のコミュニティセンター利用者における HIV 感染予防啓発活動（対面、印刷物、web 等）の予防意識・行動への効果を評価し、センターのない地域や非利用者の MSM と比較する。東京と大阪のセンターにおいて、若年層と薬物使用者に対面による感染・薬物使用予防介入を行い、効果を評価する。

(3) MSM を対象とした健康のためのコミュニケーション支援ツールの開発と評価（野坂祐子） MSM の HIV 感染と薬物使用を予防する上で、リスク行動を避け健康に生活するコミュニケーションスキルの向上が求められるが、とくに adverse experiences により感情表出や調整、安定した対人関係構築が苦手な傾向をもつ若年 MSM に考慮し、オンラインでセルフスタディが可能な支援ツールを開発し評価を行う。

(4) 薬物使用の問題を抱える HIV 陽性者への支援のための精神保健福祉センターとのネットワークモデルの検討（大木幸子） 薬物使用の問題を抱える HIV 陽性者への支援にあたって、HIV 診療機関や陽性者支援組織と精神保健福祉センターとの連携方策を明らかにし、ネットワークモデルを提示する。同センター職員調査では、HIV 陽性者から相談を受けた経験は少なく、陽性者、性的少数者への対応への抵抗感も認められた。

(5) HIV 陽性者と薬物使用者への支援策と感染・薬物使用予防策の検討（樽井正義） 薬物使用に関わる生活上、医療上の問題を明らかにし、関係者の連携による HIV 陽性者への支援策と薬物使用者の感染予防策を検討する。薬物

使用経験をもつ HIV 陽性者、拠点病院、陽性者支援組織、依存回復支援施設の支援者への面接調査と先行研究調査により問題の所在と対処の可能性を探る。

2. 研究目的

(1) SNS や出会い系サイトを利用する MSM を対象に、性行動、薬物使用、メンタルヘルス等について質問紙調査により現状を明らかにする。これを踏まえて、とくに若年層に有効な HIV 感染と薬物使用の予防啓発情報発信の方策を策定する。

(2) コミュニティセンター利用者の HIV 感染予防意識と行動について質問紙調査を行い、コミュニティセンター事業の効果を評価する。若年層と薬物使用者に対面により感染・薬物使用予防介入を行い、効果を評価する。

(3) MSM を対象に、健康リスク行動（HIV 感染、薬物使用）を回避するコミュニケーションスキルの向上をはかる自己学習ツールを開発し、評価を行う。

(4) 薬物使用問題を抱える HIV 陽性者への支援のために、精神保健福祉センター、HIV 診療機関、陽性者支援組織、保健所のネットワークモデルを作成する。

(5) 薬物使用との関連における HIV 陽性者の現状とニーズを文献と面接調査により明らかにし、陽性者の支援策と薬物使用者の感染予防策を策定する。

3. 研究方法

(1) 1 年目は、MSM の性行動と薬物使用等に関する質問紙を、Trauma Informed Care の先行研究等を踏まえて作成する。新型コロナウイルスの感染拡大による出会いの場やツールの変化、MSM の意識や行動、メンタル面への影響が明らかになるよう配慮する。コミュニティセンターが存在しない地域の回答者をリクルートするため、MSM が利用する SNS や出会い系サイトなどの選定を行う。2 年目にはウェブ調査を実施し（7000 人）、調査結果の集計と分析を行う。3 年目に、とくに若年 MSM に向けた HIV 感染と薬物使用の予防啓発メッセージを作成する。前研究班から運営を継続しているウェブサイト「Stay Healthy」の活用、コミュニティセンターやメディアとの連携により、情報発信と効果測定を行う。

(2) 1年目には、コミュニティセンターにおける HIV 感染予防啓発活動の効果測定の指標として利用者の予防意識・行動（コンドーム使用、PrEP、U=U、検査行動等）を調査する質問紙を作成し、全国 6 か所のセンターとセンターのない 3 地域を基点に実施する（1500 人）。調査は新型コロナウイルス感染症流行の影響に注視し、3 年間毎年行う。2 年目には、基点を増やし SNS、アプリ等でも参加者を募り、同様の調査を行う（2000 人）。翌年の対面による感染・薬物使用予防介入の準備を行う。3 年目には、東京と大阪で若年層と薬物使用者に対する対面による予防介入を実施し、効果を測定する（200 人）。3 年間の利用者調査結果を分析して他地域の調査結果と比較し、コミュニティセンター事業の意義と改善策を検討する。

(3) 1 年目は文献調査によりセルフスタディツールを作成し、MSM に関わる NPO において試行する（15 人）。コミュニティのキーパーソンへの面接により、ツールの改訂と提供拡大のためのネットワーク形成を行う（5 人）。2 年目には開発したツールをウェブに掲載し、10～20 代の参加者を募集して、ツールによるセルフスタディを依頼し、あわせて対象者のニーズ把握とツール効果測定のために、性行動、薬物使用行動を把握し、精神健康、コミュニケーションスキルを評価する質問紙調査を行う（200 人）。3 年目には研究過程で得られたコミュニケーション課題への対処事例集を作成する。若年 MSM を支援するコミュニティセンターや NPO の職員に、ツールと事例集を含めたパッケージを用いて研修を行う（50 人）。

(4) 1 年目は、東京都内の精神保健福祉センターの薬物相談担当者およびセンターの薬物相談プログラム利用者（各 3～5 事例）からインタビューを行い、精神保健福祉センターにおける MSM の薬物相談機能の分析を行う。2 年目は、精神保健福祉センターと 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、精神保健福祉センターと HIV 診療機関、陽性者支援機関、保健所の間でどのような連携が求められるか、また可能であるか、その方策を検討する（検討事例数 3～6 事例）。3 年目は、前 2 年間の調査結果をもとに、連携が求められる課題と対応策を解明し、各機関のネットワークモデルを作成する。

(5) 1 年目には文献により薬物使用の文脈における HIV 陽性者、MSM の特性を探り、薬物使用経験をもつ HIV 陽性 MSM、拠点病院、陽性者支援組織、依存回復施設の支援者（各 2 名）に予備面接調査を行い、質問紙を作成する。2 年目には面接調査を拡大し（各 5 名）、HIV 陽性 MSM の生活上、健康上の困難とその対処法（薬物使用開始時、継続時、回復時；HIV 感染、受診以降）について情報を

得て整理する。3 年目には、上記支援者による研修を実施し、情報の共有をはかるとともに、HIV 感染と薬物使用の予防、陽性者・使用者の支援に資する成果物を作成する。（倫理面への配慮）

各研究分担者が所属する機関の倫理委員会に審査を申請する。質問紙調査は無記名であり、回答をもって参加への同意とみなす。面接調査に際しては、説明の上同意書を取得し、個人情報保護を徹底する。

4. 予想される成果

(1) 性的に活発な MSM の利用が多いメディアを通じた質問紙調査により、前調査で予防介入がとくに必要な対象とされた若年層を含む MSM の性行動と薬物使用の現状が把握され、適切な情報発信の検討が可能となる。

(2) コミュニティセンターによる HIV 感染予防事業の利用者と他の MSM の予防意識・行動調査と比較により啓発効果を可視化し、事業の改善をはかる。若年層と薬物使用者に対し、対面による直接的な予防介入を試みる。

(3) 若年の MSM、とくにコミュニケーションスキルが足りず HIV 感染・薬物使用の予防行動がとりづらい集団に、スキル向上のセルフスタディの機会を提供することにより、健康な生活を支援する。

(4) 薬物使用者の支援に困難を抱えている HIV 感染症の診療組織や支援機関と精神保健福祉センターの連携が促進され、その機能が十分に発揮されることは、HIV 陽性者の薬物依存回復のための有効な社会資源となる。

(5) 依存回復施設と HIV 陽性者支援組織の連携により、陽性者と薬物使用者に求められる支援策と薬物使用者の感染予防策の試案を提案する。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

各分担研究において、主としてリモートにより研究協力者との作業、関係諸機関との調整が進められている。関係諸機関とはすでに協力関係が築かれており、準備は円滑に行われている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

MSM の HIV 感染・薬物使用予防策策定の基礎資料が得られ、若年層への介入策(1)、コミュニティセンター事業(2)、コミュニケーションスキル自己学習(3)の効果が測定される。HIV 陽性者支援における精神保健福祉センター(4)およびダルク(5)との連携が強化される。

3) 今後の発展性について

MSM の HIV 感染・薬物使用予防と陽性者への支援の研究を継承し、施策を提言する。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

樽井 正義

1. 論文・著書

- 1) Koto, G., Tarui, M., Kamioka, H., Hayashi, K. Drug use, regulations and policy in Japan. Japan Advocacy Network for Drug Policy. April 2020. http://filesserver.idpc.net/library/Drug_use_regulations_policy_Japan.pdf
- 2) 樽井正義、宮田一雄 共訳. ピーター・ピオット著, エイズは続いている—科学と政治をつなぐ9つの視点. 慶應義塾大学出版会. 2019.

2. 学会発表

- 1) 樽井正義、生島嗣、徐淑子、山本大. ダルクにおける性的少数者および HIV 陽性者への薬物依存回復支援の現状. 日本エイズ学会、2020年.

研究分担者

生島 嗣

1. 論文・著書

- 1) 生島嗣. HIV 陽性者支援の現場から—MSM (男性とセックスをする男性) への支援を中心に. 松本俊彦編, 「死にたい」に現場で向き合う 自殺予防の最前線. 日本評論社. 121-132, 2021.
- 2) 生島嗣. ゲイ・バイセクシュアル男性のネットワークと相談行動—HIV・薬物使用との関連を中心に. 松本俊彦編, 「助けて」が言えない SOS を出さない人に支援者は何ができるか. 日本評論社. 218-230, 2019.

2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 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 陽性と就労に関する考察—「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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 生島嗣、三輪岳史、山口正純、大槻知子、水島大輔、岡慎一. GPS 機能付きアプリケーションを利用する MSM における PrEP の利用経験とその実態 (1). 日本エイズ学会、2019年、熊本.
- 6) Yamaguchi, M., Miwa, T., Ohtsuki, T., Ikushima, Y., Mizushima, D., and Oka, S. Change in awareness of, willingness to and utilization of PrEP over the past two years in Japan. The 10th IAS Conference on HIV Science, July 21-24, 2019, Mexico City, Mexico.
- 7) Ikushima, Y. Experiences of PLACE TOKYO: Challenges of Japan and Asia. The 5th AIDS Forum of Beijing, Hong Kong, Macau, and Taiwan, April 12-13, 2019, Taipei, Taiwan.

大木 幸子

1. 論文・著書

- 1) 加藤昌代, 藤井広美, 小松実弥, 大木幸子. 看護師基礎教育課程における地域ケア実習の教育評価. 保健師教育. 4(1): 68-76, 2020.

2. 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

1. 論文・著書

- 1) 野坂祐子. トラウマインフォームドケア. 藤岡淳子編, 司法・犯罪心理学. 257-270, 2020.
- 2) 野坂祐子. 対人暴力被害が及ぼす影響. 藤岡淳子編, 司法・犯罪心理学. 70-88, 2020.
- 3) 野坂祐子. ジェンダーにおける加害者性と被害者性：トラウマティックな関係性の再演から. こころの科学 SPECIAL ISSUE 2020. 146-152, 2020.
- 4) 野坂祐子. トラウマインフォームドケア：“問題行動”を捉えなおす援助の視点. 日本評論社. 2019.
- 5) 野坂祐子. トラウマからの回復に治療共同体を生かす. 藤岡淳子編, 治療共同体実践ガイド：トラウマティックな共同体から回復の共同体へ. 133-150, 2019.
- 6) 野坂祐子. 性的虐待, 性暴力. 日本健康心理学会編, 健康心理学事典. 580-581, 2019.
- 7) 野坂祐子. 第 11 章 性の発達と関係性における暴力. 外山紀子, 安藤智子, 本山方子編, 生活のなかの発達：現場主義の発達心理学. 151-166, 2019.

塩野 徳史

1. 論文・著書

- 1) 金子典代, 塩野徳史. コミュニティセンターに来場するゲイ・バイセクシュアル男性の HIV・エイズの最新情報の認知度と HIV 検査経験, コンドーム使用との関連. 日本エイズ学会誌, 23(2): 78-86, 2021.
- 2) 宮田りりい, 塩野徳史, 金子典代. MSM(Men who have sex with men)に割り当てられるトランスジェンダーを対象とする HIV/AIDS 予防啓発に向けた一考察-ハッテン場利用経験のある女装者 2 名の事例から. 日本エイズ学会誌, 23(1): 18-25, 2021.
- 3) 金子典代, 塩野徳史. MSM を対象にした当事者主体の HIV 検査の取り組みと意義. 日本エイズ学会誌, 22(3): 136-146, 2021.
- 4) Kaneko, N., Shiono, S., Hill, A. O., Homma, T., Iwahashi, K., Tateyama, M., and Ichikawa, S. Correlates of lifetime and past one-year HIV-testing experience among men who have sex with men in Japan. AIDS care, 1-8, 2020.
- 5) 金子典代, 塩野徳史, 本間隆之, 岩橋恒太, 健山正男, 市川誠一. 地方都市在住の MSM(Men who have sex with men)における調査時点までと過去 1 年の HIV 検査経験と関連要因. 日本エイズ学会誌, 21(1): 34-44, 2019.

7. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 「国際的な動向と同じく、国内の HIV/エイズ対策も新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の流行の影響を強く受け、予防啓発活動にもその影響の克服および活用が迫られている。コミュニティセンターを中心にした活動にそうした視点を組み込み、研究の成果としてほしい。」

ウェブによる MSM コミュニティ調査、コミュニティセンター調査では、新型コロナウイルス感染症流行がコミュニティと啓発活動に及ぼす影響にとくに留意をする。

- 2) 「代表後継者を育て、指名する必要がある。」

指摘を真摯に受け止める。

研究課題：HIV 感染症の早期診断と慢性期管理のための医療従事者に対する普及啓発に係る研究

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（国立国際医療研究センター 専門外来医長）

1. 研究概要

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効率的であり、かかりつけ医の協力が不可欠である。しかし、総合診療医/プライマリケア医の HIV 感染症の知識は不十分であり、その教育のための基盤データも整備されていない。また、COVID-19 流行下では、単なる集合研修による知識普及に限界があり、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。

我々は厚生労働省のレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いてデータ解析を実施した。この中で、2009 年から 2019 年の間に抗 HIV 薬を内服中の患者が 28,089 名抽出された。これには本邦で治療実施中である HIV 患者のほぼ全員が登録されている。解析により、多くの HIV 感染者が、梅毒と診断されながら HIV スクリーニングは未検査だったことが明らかになった。また、加齢による併存症の増加やポリファーマシーの問題について、正確なデータを得ることができた。

さらに、性行為感染症や帯状疱疹の既往がある患者に HIV スクリーニング検査の実施を勧めるシステムを導入した。HIV 感染症は初診時に見逃される事も多いが、ハイリスク患者を自動的に検出するアラートシステムにより早期発見に寄与することが明らかになった。

ICT を用いた教育システムを構築したことにより、今後 HIV 感染症の早期発見、長期管理に関する教育を実施することが可能となった。このシステムにより、一方的な教育ではなく、回答者の問題への正誤を分析することにより診療の障壁となっている問題点の抽出が可能となった。今後、LINE、携帯アプリ等を効率的に利用し、泌尿器科医や皮膚科医等への啓蒙も進める予定である。

2. 研究目的

①NDB を用いた早期診断、長期管理を行うための基盤データ整備と総合診療医/プライマリケア医に対する教育システムへの活用、②性感染症啓蒙アプリのデータ解析と総合診療医/プライマリケア医向けアプリの開発、③Web

システムを用いた日常診療での知識普及、課題の抽出、④早期発見のため電子カルテへの HIV アラートシステムの導入、⑤AI を用いた非専門医の HIV 感染症診療サポート、⑥ビッグデータや ICT での集積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 ヶ年の計画を立案した。

本研究ではこれまでの実績を生かし、NDB や性感染症啓蒙用 iPhone アプリから得られた解析結果を、非専任医の教育コンテンツとして活用し、最新の HIV 感染症の知識を定期的に供給する。また、非専任医の知識が不足している部分を解析し、非専任医が HIV 診療を敬遠している理由を明らかにする。さらには、電子カルテアラートシステムや AI による診断支援を研究、普及させ、非専任医の HIV 診療をサポートする体制を構築する。

3. 研究方法

本研究では、NDB やアプリにより得られたデータを解析し、早期診断や慢性期の管理のために HIV 非専任医が注力すべき点を明らかにする。これらの情報から、日本病院総合診療医学会の医師を中心に、全国幅広い地域の非専任医を対象とした研修プログラムの構築や地域ごとの医療連携体制に必要な基盤整備を行う。

①NDB を用いた早期診断、長期管理を行うための基盤データ整備と総合診療医/プライマリケア医に対する教育システムへの活用

我々はこれまでに 1,700 万名のデータから 1,455 名の HIV 感染者を抽出し解析を行った。この結果、患者年齢が上がるごとに合併症の数の上昇が認められた。また、HIV 感染者では同年齢の非感染者に比較して約 20 歳差に匹敵する生活習慣病を有していた。高齢化する感染者の長期管理において生活習慣病が重要であり、総合診療医の役割が大切と考えられた。

本研究では、NDB を用いて抽出した本邦のほぼ全ての HIV 患者（28,089 名）のデータについて、併存症や抗 HIV 薬以外の投薬状況などを詳細に解析し、非専任医が診療する際の留意事項を整理した基盤資料を作成する。

②性感染症啓蒙アプリのデータ解析と総合診療医/プライ

マリケア医向けアプリの開発

我々は Apple 社のリサーチキットの性感染症啓蒙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ことがアプリを用いた研究の特徴である。本アプリを総合診療医向けに改変することにより、性感染症の検査を行わなかった医師の情報も収集することができ、積極的な診察・検査を促すための情報発信が可能となる。携帯情報端末のアプリを用いた医師の性感染症診療情報データ収集の報告はなく、世界の先駆けとなる研究となる。

③Web システムを用いた日常診療での知識普及、課題の抽出

COVID-19 流行下でも日本病院総合診療医学会（896施設、1,890名）のネットワークで非専任医への教育を行えるよう、Web 上で HIV に関する質問に答え、その正誤の結果に合致した動画解説を行うシステムを構築した。アンケートでは約半数が「HIV 診療の経験がない」としており、まさに非専任医を対象とした優れた仕組みだと考える。本研究では、対象者を総合診療専門医、日本医師会、東京都医師会などに拡大し、さらなる知識普及と課題の抽出を行う。

④早期発見のため電子カルテへの HIV アラートシステムの導入

これまでに我々は患者に性感染症や帯状疱疹の既往があると HIV 検査を促すアラート画面を電子カルテ上に表示するシステムを導入した。受診した 22,264 名のうち、このシステムにより 2 名の HIV 感染が診断された。本研究では、本システムによる早期診断への効果データを蓄積・解析・改良を行い、一般病院への普及を行う。

⑤AI を用いた非専門医の HIV 感染症診療サポート

問診項目から適切な鑑別疾患を提示する診断サポート AI の開発が開始されている。我々は、タブレット端末で利用可能な AI 問診支援システムを順天堂医院に導入した。COVID-19 の早期診断に重点をおいた改変も行われているが、HIV 感染症の診断における有効性を評価した研究はなく、HIV 感染症診断における AI 問診システムの有用性と妥当性を検証する。

⑥ビッグデータや ICT での集積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

①～⑤の研究で得られた医療者の意識・疑問点・意見は研究代表者らによって集計される。全国の様々な規模の 896 病院を網羅したグループの研究であることから、参加者の医療施設規模、地域別（都市部・地方など）の問題意識・改善希望点を統計学的に分析することができる。現在の医療提供体制においての地域ごとの問題点、医療機関の

背景による課題の違い、専任医と非専任医による体制の差異などを検討し、現行の医療体制問題点の解決策を見出す。（倫理面への配慮）

本研究は、順天堂大学医学部倫理委員会で審査を受け、承認を得たうえで実施する。対象者には研究の趣旨説明文書を配布し、研究の目的・プログラム内容の説明・調査は匿名で行い、個人情報には厳重に保護され、研究への参加は自由意志に基づき不参加によって何も不利益はないことを伝え、同意を得て研究に参加していただく。

4. 予想される成果

総合診療医/プライマリケア医のネットワークを利用し、Web システムやアプリを活用することにより、ニーズ（何を知らないのか、何を知りたいのか）の調査が可能になる。このデータを元に、拠点病院以外の非専任医に対する HIV 感染症専任医による効率的な知識普及と医療体制の改善ができる。

Web 教育システムやアプリでは幅広い年代・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、LINE を用いた教育システムで非専任医が 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。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

NDB を用いた日本人 HIV 感染者の併存症についての解析は [Analysis of comorbidities and use of co-medications in 28,089 HIV-positive patients: a nationwide cohort study from 2009 to 2019 in Japan] として米国感染症学会 (ID Week) にて 2021 年 9 月に発表予定である。本研究も含め、NDB 関連の英文論文を作成・投稿中である。

LINE を用いた感染症教育システムは現在システム構築中であり、2021 年 10 月の登録開始を予定している。性感染症啓蒙アプリについては一般公開、プレス発表を済ませており、登録者 1,000 名を目標としている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

米国総合診療学会においては、HIV 診療における総合診療医の在り方が議論されており、本研究の成果が発表される。特に HIV 感染者の高齢化については世界的にも注目の高い問題であり、本邦のデータベース研究は有用であ

ると考えられる。啓蒙活動の実践は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・東京都医師会・プライマリケア連合学会など、教育・啓蒙する対象者を拡大する。さらに本研究で得られた知識・教育手法は、2018年から育成が開始された今後のプライマリケアを担う日本専門医機構認定・総合診療専門医の教育への応用が期待できる。

3) 今後の発展性について

Web や LINE を用いた教育システムやアプリは幅広い年代・地域の非専任医を対象としており、「HIV 診療の経験がない医療者」の実情を知ることができるため、モデル地域特有の課題の抽出だけでなく、他の地域の医療体制を改善し連携を構築することが可能となる。さらに、非専任医が HIV 感染症を理解することやアラートシステム・AI 診断サポートを用いることにより、早期発見に繋がり 2 次感染の予防と治療費の削減が見込まれる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

内藤俊夫

- 1) Naito T, Endo K, Fukushima S, Suzuki M, Fukui Y, Saita M, Yokokawa H. A preliminary analysis of the performance of a targeted HIV electronic medical records alert system: A single hospital experience. *J Infect Chemother.* 27: 123-125, 2021
- 2) Yano S, Fukui S, Inui A, Naito T. Cavitory pulmonary Kaposi's sarcoma in AIDS. *ID Cases* 24: e01162, 2021
- 3) Miyagami T, Harada T, Terukina H, Komori A, Watari T, Shimizu T, Naito T. Diagnostic Difficulties in Treating a Typical Case of a Patient Being a Doctor. *Am J Med* 134: 52-53, 2021
- 4) Miyagami T, Uehara Y, Harada T, Watari T, Shimizu T, Nakamura A, Ogura N, Kushiro S, Masuyama K, Kanai Y, Yang KS, Naito T. Delayed treatment of bacteremia during the COVID-19 pandemic. *Diagnosis (Berl).* 2021 Jan 19
- 5) Miyagami T, Takada A, Shimizu T, Naito T. Delayed diagnosis of a piriformis abscess due to hyposkillia and communication error. *BMJ Case Rep* 14: e242088, 2021
- 6) Komori A, Mori H, Kojima Y, Tabe Y, Naito T. Preoperative universal SARS-CoV-2 screening for asymptomatic patients: A report from Tokyo, Japan. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 35: 1265-1267, 2021
- 7) Komori A, Iriyama H, Kainoh T, Aoki M, Naito T, Abe T. The impact of infection complications after trauma differs according to trauma severity. *Sci Rep* 11: 13803, 2021
- 8) Komori A, Iriyama H, Aoki M, Deshpande GA, Saitoh D, Naito T, Abe T. Assessment of blood consumption score for pediatrics predicts transfusion requirements for children with trauma. *Medicine (Baltimore)* 100: e25014, 2021
- 9) Kainoh T, Iriyama H, Komori A, Saitoh D, Naito T, Abe T. Risk factors of fat embolism syndrome after trauma: a nested case-control study using a nationwide trauma registry in Japan. *Chest* 159: 1064-1071, 2021
- 10) Du M, Hu W, Tamura T, Alshahni MM, Satoh K, Yamanishi C, Naito T, Makimura K. Investigation of the physiological, biochemical and antifungal susceptibility properties of *Candida auris*. *Mycopathologia.* 186: 189-198, 2021
- 11) Hiki M, Tabe Y, Ai T, Matsue Y, Harada N, Sugimoto K, Matsushita Y, Matsushita M, Wakita M, Misawa S, Idei M, Miida T, Tamura N, Takahashi K, Naito T. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Japanese COVID-19 patients. *PLoS One* 16: e0249449, 2021
- 12) Yokokawa H, Fukuda H, Saita M, Goto K, Kaku T, Miyagami T, Takahashi Y, Hamada C, Hisaoka T, Naito T. An association between visceral or subcutaneous fat accumulation and diabetes mellitus among Japanese subjects. *Diabetol Metab Syndr* 13: 44, 2021
- 13) Hayashi Y, Yokokawa H, Fukuda H, Saita M, Miyagami T, Takahashi Y, Hisaoka T, Naito T. Association

between Visceral or Subcutaneous Fat Accumulation and B-Type Natriuretic Peptide among Japanese Subjects: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med* 10: 1315, 2021

- 14) Matsushita Y, Kusaoi M, Hiki M, Murayama G, Abe Y, Nozawa K, Takahashi K, Yamaji K, Tamura N, Naito T. Combination therapy with plasma exchange and glucocorticoid may be effective for severe COVID-19 infection: A retrospective observational study. *Ther Apher Dial* 2021
- 15) Wakita M, Idei M, Saito K, Horiuchi Y, Yamatani K, Ishikawa S, Yamamoto T, Igawa G, Hinata M, Kadota K, Kurosawa T, Takahashi S, Saito T, Misawa S, Akazawa C, Naito T, Miida T, Takahashi K, Ai T, Tabe Y. Comparison of the clinical performance and usefulness of five SARS-CoV-2 antibody tests. *PLoS One* 16: e0246536, 2021
- 16) Fukuda H, Seyama K, Ito K, Ai T, Nojiri S, Hori S, Wakita M, Saito K, Shida Y, Nagura R, Hasegawa M, Kanemoto C, Tokuhara M, Okajima K, Yoshikawa Y, Katsuta N, Yamamoto T, Idei M, Horiuchi Y, Yamatani K, Misawa S, Naito T, Miida T, Sato H, Hattori N, Tabe Y, Takahashi K. SARS-CoV-2 seroprevalence in healthcare workers at a frontline hospital in Tokyo. *Sci Rep* 11: 8380, 2021
- 17) Yan Y, Naito T, Hsu NC, Shin DH, Kang HJ, Vidyarthi AR, Tazuma S, Hayashi J, Deshpande GA. Adoption of hospitalist care in Asia: Experiences from Singapore, Taiwan, Korea, and Japan. *J Hosp Med* 16: 443-445, 2021
- 18) Fukui S, Kawamura W, Uehara Y, Naito T. A patient with psittacosis from a pigeon: A reminder of the importance of detailed interviews and relative bradycardia. *ID Cases* 25: e01164, 2021
- 19) Kushiro S, Miyagami T, Kanai Y, Yang KS, Naito T. Delayed diagnosis of portal vein thrombosis due to premature closure of cholecystitis. *Am J Med.* 2021
- 20) Fukao Y, Nagasawa H, Nihei Y, Hiki M, Naito T, Kihara M, Gohda T, Ueda S, Suzuki Y. COVID-19-induced acute renal tubular injury associated with elevation of serum inflammatory cytokine. *Clin Exp Nephrol.* 2021
- 21) Sasano H, Yoshizawa T, Kawakami T, Takahashi T, Suzuki M, Fukui Y, Uehara Y, Arakawa R, Miida T, Hori S, Naito T. Improvements in Quality Indicators for the Treatment of Infectious Diseases with Intervention by an Antimicrobial Stewardship Team. *Journal of Hospital General Medicine* 3: 1-10, 2021
- 22) Iriyama H, Saita M, Yokomaku Y, Tsukada K, Naito T. Online-Learning Program for Japanese General Physicians to Promote an Appropriate Screening Test for Human Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of Hospital General Medicine* 3: 118-123, 2021
- 23) Goto K, Yokokawa H, Fukuda H, Saita M, Hamada C, Hisaoka T, Naito T. An association between subcutaneous fat mass accumulation and hypertension. *J Gen Fam Med* 22: 209-217, 2021
- 24) Chen Q, Tsubaki M, Minami Y, Fujibayashi K, Yumoto T, Kamei J, Yamada Y, Kominato H, Oono H, Naito T. Using Mobile Phone Data to Estimate the Relationship between Population Flow and Influenza Infection Pathways. *Int J Environ Res Public Health* 18: 7439, 2021

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

1) 「開業医が不十分な知識で感染者の生活習慣病管理を行っている危険性も考えられる。検討をお願いしたい。」

集合研修や Web 講演会に自ら参加しないプライマリケア医への教育は重要な課題である。このため、日本医師会、東京都医師会、新家庭医療専門医（日本プライマリケア・連合学会）との連携を開始している。また、能動的に知識更新に参加しない医療従事者を対象に、LINE を用いてクイズ形式の問題が自動的に毎日配信されるシステムを開発した。

2) 「泌尿器科や皮膚科の医師が診療することも多いので、それらの医師へのアプローチが必要と思われる。」

特に性行為感染症の診療時において、泌尿器科医や皮膚科医が HIV 感染症の合併を想起することが重要である。NDB を用いて、本邦での梅毒の診断時に HIV 感染症をスクリーニングされている患者は 17.3%のみだと明らかになった (Naito T *et al.*, *J Infect Chemother*, submitted)。今後、他の性行為感染症での状況も検討・発表し、泌尿器科医や皮膚科医への啓蒙を行う。

令和3年度 エイズ対策研究事業

研究課題：拠点病院集中型のHIV診療から、地域分散型のHIV患者の医療・介護体制の構築

課題番号：21HB1006

研究代表者：猪狩 英俊（千葉大学医学部附属病院 感染制御部長 准教授）

研究分担者：谷口 俊文（千葉大学医学部附属病院 講師）、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 技術系職員）
矢幅 美鈴（千葉大学医学部附属病院 助教）、

1. 研究概要

千葉県HIV拠点病院会議(事務局 千葉大学医学部附属病院)の活動基盤を利用し、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・介護体制の構築を目指す。

抗HIV薬が開発されART療法の普及した結果、HIV感染症患者の生命予後が改善された。この結果HIV感染症患者の高齢化が進行し、生活習慣病などの合併症に対する医療、介護・看取りも視野にいれた診療体制が必要になってきた。千葉市のHIV感染症患者は、44%が50歳以上であり、これからの10年間で、高齢化と医療介護問題が顕在化すると考えられる。その解決策として、地域分散型の診療体制を提案する。

千葉県HIV拠点病院会議は、医療関連の多職種連携組織である。この枠組みのなかで、HIV感染症患者の医療課題を完結させる試みをしていた。しかし、個人的つながりや、病院間の連携だけで課題解決することには限界があった。地域の医療資源である拠点病院以外の医療機関、訪問看護事業所、薬局、介護サービス事業所との連携を通して、地域分散型の診療体制を構築する。

今回の我々の研究では、厚生労働省が推進する「エイズに関する長期療養体制構築事業」と協働することとした。ここでは、「行政の関与」を求める医療体制作りがある。医療関係者だけでは、解決に至らない課題を、行政と連携することで、解決を促進する。当初の研究計画を拡大修正することとした。

第一段階として、高齢化と長期療養体制の構築に向けて、課題の抽出を行う。具体的には、悪性腫瘍合併例、透析導入例、認知症のために介護看取りが必要な症例を選び、課題を抽出する。第二段階として、千葉県健康福祉部疾病対策課への提言とし、政策に反映させることを最終目的とする。

診療体制としての「地域分散型」、診療目標として「長期療養」を融合させることを、本研究の概要とする。(800字)

2. 研究目的

ART療法の進歩と普及によって、HIV感染症患者の予後が改善し、高齢化が進んでいる。この結果、HIV感染症患者に提供する医療は多様化してきた。エイズ予防指針(厚生労働省)では、拠点病院の機能を明確化し、エイズ治療拠点病院と地域の病院等間の機能分担による診療連携の重要性が示されている。悪性腫瘍・慢性腎臓病・透析・認知症などの合併症に対応できる医療体制、介護・看取りなどの老後と終末期に対応できる医療体制の整備が急務であると考えた。

千葉県では、エイズ治療拠点病院集中型の医療体制から地域連携を強化する研究活動を行い、一定の効果をみた。(透析医療、歯科医療など、厚生労働科学研究) 千葉県HIV拠点病院会議の組織活動を通して、拠点病院の機能強化を目指す。また、拠点病院の機能補完として、職能別組織のネットワーク作りを行う。特に、看護師、薬剤師、心理士、ソーシャルワーカーに注目し、職能別組織のネットワークを梃子に非専門医師及び非専門スタッフに“繋ぎ”、地域連携・診療連携の推進力としたい。地域の医療リソースである、訪問看護事業所、薬局、介護サービス事業所との連携によって、地域分散型の診療体制を構築する。

厚生労働省から、「エイズ患者の長期療養体制構築事業」との協働の提案があった。エイズ予防指針をもとに、HIV感染症患者が良質かつ適切な医療を居住地で安心して受けられる体制を求めるものである。私たちの研究内容と合致するものが多く、協働することとした。

特に、注目するのは行政の関与が盛り込まれていることである。医療従事者や医療機関の連携に加えて、行政の関わりが入ることで、我々が意図するHIV感染症患者の医療体制整備を急ぎたい。

3. 研究方法

1 拠点病院の担う役割を評価し、地域連携を進める上で

の課題を抽出する。

中核拠点病院である千葉大学医学部附属病院を対象に、診療連携について分析を行い、医療体制を整備する上での課題抽出を行う。

2 職能別組織のネットワーク(病院間診療連携の補完機能) 千葉県 HIV 拠点病院会議の職能別部会がある。(薬剤師、心理士、看護師、ソーシャルワーカー) このインフラを利用し病院間診療連携の保管機能を構築する。患者情報の共有、地域へ情報発信と診療支援を推進する。

3 長期療養体制の構築(モデル事業)

HIV 感染症患者の合併症・介護・看取りを視野においた長期療養体制を構築する。

初年度は、千葉県庁疾病対策課との共同で、①個別の症例の課題を抽出、②エイズ対策推進協議会への問題提起、③行政担当部署でのアクション、④問題解決といった循環型の PDCA サイクルの端緒となる環境整備を行う。

キックオフとして、①千葉大学医学部附属病院に通院する患者の課題抽出を行う。加齢、合併症、家族、居住地の医療インフラ、職能別の役割を検討課題とする。②千葉県庁疾病対策課の協力を得て、既存の組織の利用の可能性を探る。

(倫理面への配慮)

HIV 感染症患者を取り扱う研究内容については、千葉大学医学部附属病院等に研究計画を提出し、倫理審査をうけて実施する。また、感染症に対する偏見・差別があることに細心の注意を払いながら研究を行う。

4. 予想される成果

HIV 感染症患者の高齢化に備えた長期療養体制を構築することが成果である。患者視点にたては、HIV 感染者が安心して生活し人生の最後まで過ごせる環境を構築することである。

エイズ予防指針にも盛り込まれた内容であり、新規のものではない。しかし、継続的に取り組み、少しでも前進することが求められている。

高齢化社会をむかえた日本では、様々な医療関連リソースが整備されている。HIV 感染症患者用の特別なリソースを再整備することを想定したものではない。既存の医療関連リソースを活用することが重視している。

HIV 感染症患者に対する偏見と差別によって発生する障壁を取り除く。HIV に限定されず、感染症全般の課題であるが、教育啓発活動によって、低減化することは可能である。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

厚生労働省が提示する HIV 長期療養体制の構築にむけたロードマップに従う。

初年度は、千葉県と愛媛県にて長期療養体制のモデル事業を開始する。長期療養体制の課題抽出を行う。エイズ対策推進協議会が本来の受け皿であるが、行政組織内での位置づけはないため、千葉県健康福祉部疾病対策課への問題提起までを実施する。

この作業を通して、手引き書を策定する。特に、個別困難事例を特に重視する。

2 年目と 3 年目は、手引き書の改訂を行い、千葉県全県での検証を行う。

最終的には、HIV 感染者が安心して生活し人生の最後まで過ごせる環境を構築する。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

学術的意義は、地域保健の実践的内容を記述し、他地域でのモデルとして提案することにある。

HIV 感染症の受け入れには、適切な科学的根拠に基づく感染対策が求められる。長期療養体制のバックヤードには、医療従事者に対する、啓発教育活動が重要になってくる。HIV 感染症に関する最新の情報提供を行い、適正な医療を提供できる体制を作ることも重要である。

国際的意義は、高齢化社会の HIV 診療の実践を提示することである。日本は世界一の高齢化社会となっている。その中で、日本型の保健医療政策の成否は世界中が注目している。HIV 診療においても同様である。

社会的意義は、私たちが最も重視するところである。HIV 感染症に限定した保健医療リソースを追求するものではない。既存のリソースを有効に活用し、HIV 感染症の長期療養体制を構築するところに一番の意義を感じています。

3) 今後の発展性について

HIV 感染症患者の長期療養体制は、全国的な課題になってくる。現在の患者は、40-50 歳の頻度が多くなっています。この 10 年後には、50-60 歳台へのピークシフトが進み、70 歳以上の高齢者への医療介入の機会は常態化することが予想されます。

基本は、既存の医療リソースを利用した療養体制を整備することになり、HIV 感染症に限定したのリソースを準備することは想定していない。

そのためには、HIV 感染症独自の課題を抽出し、医療リ

ソースに適合させることである。

多くは、医療従事者の偏見・差別・理解不足といったこれまでの課題があがってくる。このような課題は、新型コロナウイルス感染症の流行でも起こったことである。

しかし、新型コロナウイルス感染症にても、科学的根拠に基づく感染対策を提示することによって、多くの国民や医療従事者の理解を得ることができ、感染対策が進んだ経

緯がある。HIV 感染症についても、同様のプロセスを踏んでいくことを考えています。

地域の保健医療体制が大きく影響する研究内容になっています。しかし、特殊性に拘泥するのではなく、同じ保健医療リソースを使用して、全国展開できる普遍的なものに持って行きたいと考えています。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

猪狩英俊

- 1) 猪狩英俊、柴田幸治他 「高齢者福祉施設等職員の HIV 感染者受け入れに関する調査結果 ～HIV に関するバイアスの無い対象者に対し～」 日本エイズ学会、2020 年、千葉
- 2) 猪狩英俊 遠藤千鶴他 「HIV 患者の社会的背景やニーズ、不安、差別体験が治療継続に及ぼす影響に関する研究 第一報」 日本エイズ学会、2020 年、千葉
- 3) 猪狩英俊、柴田幸治 「歯科診療施設に求められる感染対策」 千葉県歯科医学会雑誌 2019;8:17-18

研究分担者

谷口俊文

- 1) Komatsu K, Taniguchi T, et al. ;HIV-Associated Neurocognitive Disorders in Japanese (J-HAND) Study Group (The J-HAND Study Group). Various associations of aging and long-term HIV infection with different neurocognitive functions: detailed analysis of a Japanese nationwide multicenter study. J Neurovirol. 2019 Apr;25(2):208-2
- 2) 谷口俊文 「日本における PrEP の現状 千葉大学における MSM コホートの取り組み」 日本エイズ学会 シンポジウム、2020 年、千葉
- 3) 谷口俊文 「新型コロナ重点医療機関の役割と HIV 診療への影響」 日本エイズ学会 シンポジウム、2020 年、千葉
- 4) 谷口俊文他「レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を利用した HIV 感染症における医療経済的分析」 日本エイズ学会、2020 年、千葉
- 5) 谷口俊文「長期療養時代におけるダルナビルの臨床的意義」 日本エイズ学会、2020 年、千葉
- 6) 谷口俊文「処方経験から見えてくる 2 剤療法 (DTG/3TC) の価値」 日本エイズ学会、2020 年、千葉

鈴木明子

- 1) 鈴木明子他「地域で HIV 陽性者を支えるために実施した意見交換会の成果」 日本エイズ学会、2020 年、千葉

鈴木貴明

- 1) 築地茉莉子 鈴木貴明他「地域で HIV 陽性者を支えるために実施した意見交換会の成果」 日本エイズ学会、2020 年、千葉
- 2) 築地茉莉子 鈴木貴明他「抗 HIV 療法における意思決定とアドヒアランスに関する他施設共同研究 (DEARS-J study)」 日本エイズ学会、2020 年、千葉

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 地域の医療リソースを活用した診療体制の構築は、HIV/エイズ分野で拠点病院体制がつけられた四半世紀前から指摘されていた。それが未だに課題であり続けているのはどうしてなのか。

私見ではありますが、患者数が少なく、長期生存が見込めない時代（1980年から2000年）には、拠点病院での自己完結型の診療体制に軸足があり、地域に求めることが少なかったと考えます。2000年以降、ARTの導入が本格化し、長期生存が顕著になってきました。この時点では、まだHIV感染症患者の高齢化は顕在化していなかったと考えます。このため、拠点病院完結型の診療体制が維持できていたと考えます。

2010年以降は、HIV感染症は長期生存可能な疾患であることが明確になり、同時に高齢化と併存疾患への医療介入が必要になってきました。

1980年台から2010年までの約30年間は、拠点病院が中心になりHIV感染症患者を診療していた時代であり、大きな役割を果たしました。専門性を有する疾患であり、当然のことでもあったと思います。

その一方で、HIV感染症患者を抱えこんでしまったことも事実です。HIV感染症患者の診療、特に抗HIV薬、が進歩しました。にも関わらず、多くの医療従事者からは「HIV感染症は死ぬ病気」という発言がしばしば聞かれます。拠点病院が奮闘する一方で、多くの医療従事者では新しい知見の更新がなされず、思考停止状態が続いてしまったのではないかと思います。

このような経験から、HIV感染症に対する新しい知識、特に感染対策や治療方法について、啓発教育活動を行い、診療体制の構築が必要と考えています。

- 2) HIVエイズ分野における経験には、現在のCOVID-19対策における病床逼迫にも通底する教訓があるのではないかと。HIV/エイズに関わる個別の事情に留意しつつ、感染症対策全般の医療者ならびに社会における心理的課題にも目配りしつつ研究を進めて欲しい。

感染症医療においては、不安、偏見、差別、未知のものに対する恐怖感が伴います。こうした感情から湧き出る問題について、理詰めで押さえ込まない工夫と配慮をしていきたいと思えます。COVID-19の流行が明らかになったのは2020年1月です。私たちもCOVID-19患者を受け入れる際には、相当な感染対策を勉強しました。これを、病院全体や地域の医療機関に普及させるには、更なる試練がありました。感染症に対する不安、偏見、差別、恐怖感について、科学的なエビデンスを示すことは重要です。しかし、これだけに頼らず、時には医療従事者に寄り添うことで、軽減、払拭することに努めました。

同様の取り組みは、HIV感染症患者の診療についても必要と考えています。特に、教育と啓発活動を重視しています。

- 3) 重要なテーマですが、介入が難しそうな内容です。

個別には理解できたが、全体をどう統合していくのか、3年間でどう進めていくのか、そして、千葉県及び東京近郊での試みをどうモデル化し全国的に波及するつもりか大きな疑問である。

時間も労力も要する課題であると認識しています。

今回は、厚生労働省からの事業提案もうけました。「エイズに関する長期療養体制構築事業」では、行政の関わりを求める内容になっています。医療従事者だけの努力ではなく、行政のコミットメントをいただくことで、より実行性のあるものにしたいと考えています。

研究課題：ブロック拠点病院のない自治体における中核拠点病院の機能評価と体制整備のための研究

～オール四国の体制の整備～

課題番号：21HB1007

研究代表者：高田 清式（愛媛大学医学部 教授）

研究分担者：末盛 浩一郎（愛媛大学医学部 准教授）、武内 世生（高知大学医学部 准教授）、窪田 良次（香川大学医学部 教授）、尾崎 修治（徳島県立病院 医療局次長）、井門 啓子（愛媛大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長）、若松 綾（愛媛大学医学部附属病院総合診療サポートセンター 看護師）、中村 美保（高知大学医学部附属病院総合診療部 看護師）、小野 恵子（愛媛大学医学部附属病院総合診療サポートセンター ソーシャルワーカー）

1. 研究概要

ブロック拠点病院が近辺にない四国の愛媛県で当院は、エイズ地域中核拠点病院に指定され、累計 200 名以上の患者を診療している。四国地区は近年 HIV・エイズ患者の増加が著しく、当県もエイズ拠点病院に指定されている病院が 17 施設もあるものの殆どが診療未経験であり、大半の患者が当院に受診している。かつ四国地区は、高齢化率が 29%前後の地方であり、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。当院は急性期病院の立場であり、自宅で生活困難な長期療養患者の対応については、他の施設への紹介・受け入れを個々の事例において行っているが HIV に対する不安や感染リスクが問題になり、受け入れに難渋しているのが実情である。さらに治療以外にも家族対応および就業面など社会的な対応も迫られることも多い。これらの実情のもと、数多くの医療スタッフによるチーム医療が必要な領域であることを踏まえて、当院では約 10 年前より HIV 診療チームを立ち上げ活動しつつある。こうして愛媛県各地域の各病院・施設と連携を行うように努めているものの、対応すべき HIV 感染症患者は多くかつ経済・人材面も満たされておらず、連携しうる病院・施設への啓蒙や人材の育成も患者数の増加からは極めて不十分な状況である。このような背景のもと、中核拠点病院の立場から、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。また、高齢化と患者数の増加にて同様の背景である四国の他県の拠点病院も研究対象として活動していく計画である。ブロック拠点病院が存在しない四国地区全体の HIV/エイズ診療体制の充実に努めることを計画したい。

2. 研究目的

高齢化と患者数の増加にて同様の背景である四国 4 県全域の拠点病院も研究対象として活動していく計画であ

る。四国各県内の病院・施設との連携整備、さらには県・市の保健行政との連携も踏まえ、HIV 感染者・エイズ患者に対する診療体制を整備し充実を図りたいと考えている。各県の研究分担者と連携し、【オール四国の体制整備】を念頭に置き、ブロック拠点病院が存在しない四国地区全体の HIV/エイズ診療体制の充実に努めることを、主たる目的としたい。

本研究の特色及び独創的な点は、(1) 拠点病院から介護療養施設に至るまで幅広く診療体制の充実を試みること、(2) HIV 感染者・エイズ患者の増加および全国的な高齢化の進行のため病診連携や療養介護は近未来においてどの地域でも必要な問題であり今回の研究が全国のモデルとなり得ること、(3) ブロック拠点病院のない四国全体の診療体制の充実が図れること、である。

3. 研究方法

HIV 感染者・エイズ患者に対する中核拠点病院の機能評価と医療体制の整備のために、令和 3～5 年度に以下の研究を行う。なお、愛媛県保健医療対策協議会（会長：村上博典医師会長）、愛媛県および四国の各県県庁の各健康増進・対策課、および NGO 団体 HaaT えひめ（代表：新山賢）には、一連の研究に関して、相談、意見聴取に参加いただくことのできることを得ている。研修協力者の立場で研修会等での助言をいただくため、国立国際医療研究センター照屋勝治先生の了解も得ている。さらにこれらの研究成果は、エイズ学会をはじめ多くの機会でご発表・報告し、全国のエイズ診療の充実に繋げていく。

【分担研究 1】拠点病院を中心とした教育講演、意見交換、研修教材の作製

《令和 3 年度》

四国全体の各拠点病院の HIV に関する啓蒙、意見交換を図るために、各県の行政の協力を得て HIV 診療ネットワーク会議（各県全域の拠点病院が参加）や各病院にて講演会を開催し、かつ情報収集のため意見交換を行う。また、四国地区で使用可能な研修教材の作製に着手する。四国全

体で合同の看護師研修会、症例検討会を行う。

《令和4、5年度》

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

【分担研究2】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

《令和3年度》

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)、や最新の知見(治療が良好なら感染しないU=U)についても啓蒙する。知識啓蒙とともに参加者各自にHIV感染者を支援することの自覚を促すことを目的に、研修会の終了時にHIV感染者の福祉・介護についてアンケートを行う(参加者100名前後の予定)。

《令和4、5年度》

開催を継続し、かつ研修会の終了時にHIV感染者の福祉・介護についてアンケートを毎回行い、意見の推移などを確認する。

【分担研究3】福祉療養施設への出張研修、意見交換

《令和3年度》

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。なおそれらの意見を、介護用の小冊子(分担研究4)にも反映させる。

《令和4、5年度》

出張研修を継続するとともに、四国全体に拡大し、HIV感染者の福祉・介護についてアンケートの内容や理解度・感想をもとに講義や説明を改良する。

【分担研究4】地域で実践的なポケット版小冊子の作製

《令和3年度》

四国地方でHIV/エイズ患者を積極的に介護施設で分け隔てなく介護をしてもらうための試みとして、介護時のHIV感染予防対策なども折り込んだ、各地区で実用的な(最新の四国の現況や感染予防内服薬を配備している病院名など具体的に刷り入れた)HIVに関するポケット冊子(18x10cm程度の予定)を作製し四国の主だったHIV診療施設に配布する。

《令和4、5年度》

最新のHIVの診断・治療の情報を内容に折り込みつつ、かつ分担研究2および3の研修会や出張研修でのアンケートの内容や理解度・感想および意見をもとに小冊子の改訂を図る。

【分担研究5】在宅介護職員の実施研修

《令和3年度》

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。

《令和4、5年度》

在宅介護職の看護師の実施研修を継続する(年々研修者の意見を反映して改正しながら)。さらに、四国の各県の中核拠点病院にても実施研修実施を拡大していく。

(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。

4. 予想される成果

四国のようにブロック拠点病院が近辺になく、県内の個々のエイズ拠点病院が十分に機能していない地区に、本研究によりHIV診療の充実や均てん化が促されていくことが期待される。

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、比較的重症で緊喫に綿密な介護・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。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

愛媛県および四国全体における、HIV 感染者・エイズ患者に対する中核拠点病院としての機能的な運用と診療体制の整備という目的については、令和 3~5 年度の 3 年間研究を行うことで、まず当初の目的はほぼ達成できると考えている。なお、2 年目を降もさらなる研究体制を整えていきつつ、場合によっては新たな計画も必要と考えている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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が少ない地区である愛媛県および四国全体において、HIV 診療体制が充実し個々に整うことで、将来的に円滑な診療の流れができあがり患者の福利厚生に大きく寄与すると考えられる。さらになお、その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くことは極めて有意義と考える。

3) 今後の発展性について

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、愛媛および四国全体の HIV 診療の体制が充実することは、当該地区の患者にとって福利厚生上も意義が高いが、さらに全国的なモデル地区としての発信は発展性の面からも四国のみならず他府県にも

有意義である。

6. これまでの関連研究発表等

1. 末盛浩一郎、田中景子、石川明子、小野恵子、芝田佳香、武田玲子、若松綾、宮崎雅美、中尾綾、乗松真大、木村博史、山岡多恵、井門敬子、竹中克斗、高田清式. 愛媛県の各医療機関における HIV/AIDS 研修会後のアンケート調査を介した比較検討. 日本エイズ学会誌、23(1):26-32,2021
2. 中村美保、前田英武、西田拓洋、四國 友理、小松直樹、武内世生：HIV 陽性者の医療機関受診についての実態調査. 日本エイズ学会誌、21(2):256-257,2019
3. 石川朋子、末盛浩一郎、小野恵子、滝本麻衣、若松綾、中尾綾、乗松真大、木村博史、井門敬子、高田清式、安川正貴：愛媛県におけるエイズ診療地域連携を目指した研修会の評価—アンケート調査による研修会有用性の検討と MSW の役割—。日本エイズ学会誌、20(2),2018
4. 高田清式：HIV 感染症を中心とした性感染症対策～地域におけるエイズ拠点病院の取り組み。日本性感染症学会誌、28(1):35-40,2017
5. 中村美保、岡崎雅史、西雅恵、見元尚、武内世生：抗 HIV 薬の院外処方促進への取り組み。日本エイズ学会誌、18: 174-178, 2016
6. 中村美保、岡崎雅史、見元尚、前田武英、光畑知佐子、西原えり子、北村直也、有瀬和美、西崎紗矢香、武内世生：エイズ中核拠点病院における訪問看護師に対する実地研修の有用性。日本エイズ学会誌 17: 106-112, 2015

研究代表者

高田清式

- 1) 末盛浩一郎、田中景子、石川明子、小野恵子、芝田佳香、武田玲子、若松綾、宮崎雅美、中尾綾、乗松真大、木村博史、山岡多恵、井門敬子、竹中克斗、高田清式. 愛媛県の各医療機関における HIV/AIDS 研修会後のアンケート調査を介した比較検討. 日本エイズ学会誌,23(1):26-32,2021
- 2) 高田清式. 臨床検査を使いこなす. EB ウイルス、サイトメガロウイルス. 日本医師会雑誌生涯教育シリーズ 150 巻特別号：290-293,2021
- 3) Nakao A, Yamanouchi J, Takenaka K, Takada K. The Iowa Gambling Task on HIV-infected subjects. J Infect Chemother. 26(3):240-244,2020
- 4) Yanagisawa N, Takeuchi S, Nakamura M, Yoshida Y, Teruya K, Takada K: Large abscess formed in the abdominal wall by Mycobacterium avium complex : A case of unmasking immune reconstitution inflammatory syndrome. IDCases.: 2019 Jul 27;18 : e00609

研究分担者

末盛浩一郎、井門啓子、若松綾、小野恵子

- 1) 末盛浩一郎、田中景子、石川明子、小野恵子、芝田佳香、武田玲子、若松綾、宮崎雅美、中尾綾、乗松真大、木村博

史、山岡多恵、井門敬子、竹中克斗、高田清式. 愛媛県の各医療機関における HIV/AIDS 研修会後のアンケート調査を介した比較検討. 日本エイズ学会誌, 23(1):26-32,2021

- 2) 石川朋子、末盛浩一郎、小野恵子、滝本麻衣、若松綾、中尾綾、乗松真大、木村博史、井門敬子、高田清式、安川正貴: 愛媛県におけるエイズ診療地域連携を目指した研修会の評価—アンケート調査による研修会有用性の検討と MSW の役割—。日本エイズ学会誌, 20(2):155-159,2018

武内世生、中村美保

- 1) Okazaki M, Okazaki M, Nakamura M, Asagiri T, Takeuchi S: Consecutive hypoglycemia attacks induced by co-trimoxazole followed by pentamidine in a patient with acquired immune deficiency syndrome. International Journal of STD & AIDS 30(1):86-89,2019
- 2) 中村美保、前田英武、西田拓洋、四國 友理、小松直樹、武内世生: HIV 陽性者の医療機関受診についての実態調査. 日本エイズ学会誌, 21(2):256-257,2019

窪田良次

- 1) Maruoka T, Kitanaka A, Kubota Y, Yamaoka G, Kameda T, Imataki O, Dobashi H, Bandoh S, Kadowaki N, Tanaka T. Lemongrass essential oil and citral inhibit Src/Stat3 activity and suppress the proliferation/survival of small-cell lung cancer cells, alone or in combination with chemotherapeutic agents. Int J Oncol. 52(5):1738-1748, 2018

尾崎修治

- 1) Ozaki S, Harada T, Yagi H, Sekimoto E, Shibata H, Shigekiyo T, Fujii S, Nakamura S, Miki H, Kagawa K, Abe M. Polyclonal immunoglobulin recovery after autologous stem cell transplantation is an independent prognostic factor for survival outcome in patients with multiple myeloma. Cancers 12(1): 12, 2020
- 2) 村尾史子, 木下導代, 武田美佐, 垂髪祐樹, 尾崎修治. 眼科受診を機に診断され, 急激な視力低下を認めた HIV 関連進行性多巣性白質脳症の 1 例. 神経眼科 35 (2):202-207,2018

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 「高齢者施設、福祉療養施設への出張研修において、職員の HIV 感染症に対する知識を高め、受け入れに理解を得られる活動は評価でき、さらに推進すべきと考える」という評価に関して、新たな介護を必要とする患者の増加を見据えて、これからも活動を継続すべき方針ですが、今回、計画をより発展させるために、厚生労働省の健康局結核感染症課からも直接アドバイスをいただきました。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・家族など含めた現場の会議）と②政策を行うエイズ対策推進会議（行政が主体の開催で、拠点病院医療従事者から行政職員、介護支援専門員などでの政策会議）の 2 つの会議を立ち上げるシステムです。お互いの会議が連携することで円滑に患者の受け入れを行う（モデル事業として）体制を計画してみたいと考えます。評価委員会からも中核拠点病院だけでなく、各拠点病院も関与して体制整備が必要とのコメントもいただき、2 つの会議の構築・充実が望ましいと考えます。なお、評価委員会でも大学病院間の制約はあるが自治体との境界を越えた連携構築の努力も評価していただきました。
- 2) ポケット冊子を今後 SNS など、公開していくことも評価委員会からアドバイスをいただき、四国各県および全国に適応・発信できるように検討したいと考えます。

研究課題：HIV 感染者の妊娠・出産・予後に関するコホート調査を含む疫学研究と情報の普及啓発方法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究

課題番号： 21HB1008

研究代表者：喜多 恒和（奈良県総合医療センター周産期母子医療センター兼産婦人科 センター長兼統括部長）

研究分担者：吉野 直人（岩手医科大学微生物学講座 准教授）、杉浦 敦（奈良県総合医療センター産婦人科 副部長）、田中 瑞恵（国立国際医療研究センター病院小児科 医員）、山田 里佳（JA 愛知厚生連海南病院産婦人科 外来部長）、北島浩二（国立国際医療研究センター臨床研究センターデータサイエンス部 上級研究員）

1. 研究概要

目的：HIV 感染者の妊娠・出産・予後に関して全国調査し、発生状況を把握する。コホート調査により抗 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国民向け A3 折込型リーフレット「クイズでわかる性と感染症の新ジョーシキ」（2019 年度作成）や A6 サイズ 34 ページの小冊子「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」（2020 年度作成）を妊娠初期に配布し、知識の向上効果を検証する。「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン」と「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の改訂により、わが国独自の HIV 感染妊娠の診療体制を整備し均てん化する。

必要性及び特色・独創的な点：HIV 感染妊娠の全国調査とコホート調査は、発生動向の予測と抗 HIV 治療の早期化による有害事象の早期発見に重要である。また、わが国の医療体制や国民性を考慮し、ガイドラインやマニュアルを改訂することも必要である。HIV 等の性感染症と妊娠に関する若者の知識レベルは低く、学校教育以外の方法でもこれを向上させる必要があることから、国民向けリーフレットや小冊子の改訂や新規作成は、情報の普及啓発につながる。

研究計画・方法：1) HIV 感染妊娠に関する研究の統括と情報の普及啓発方法の開発および診療体制の整備と均てん化、2) 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、3) 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、4) 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、5) 「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、6) HIV 感染妊娠に関する全国調査とデータベース管理の IT 化とコホート調査のシステム支援を行う。

2. 研究目的

HIV 感染の妊娠・出産・予後に関して全国調査によりわが国における動向を解析する。さらに HIV 感染女性とその児のコホート研究により、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国民向けリーフレットや小冊子を妊娠初期に配布し、知識の向上効果を検証する。既刊の「HIV 母子感染予防対策マニュアル」や「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン」の改訂により、わが国独自の HIV 感染妊娠の診療体制を整備し均てん化する。さらに全国調査回答をウェブ化し、データベース管理やコホート研究における IT 支援を行う。

3. 研究方法

1) HIV 感染妊娠に関する研究の統括と情報の普及啓発方法の開発および診療体制の整備と均てん化（喜多分担班）
①研究分担者相互による研究計画評価会議や、研究協力者も加えた全体班会議を行い、研究の進捗状況と途中成績を相互評価し研究計画の修正を行う。

②研究班ホームページ上で研究成果や HIV 感染妊娠に関する国内外の情報を適時公開し、HIV 感染妊娠に関わる国民の知識向上を図る。さらにホームページの表示形態を PC 用に加えスマートフォンにも対応できるものとする予定である。

③地域や医療レベルの異なる 6 か所の定点施設および奈良市内 5 か所の有床診療所の妊娠初期妊婦に対し、HIV をはじめとする性感染症に関する一般国民向けリーフレットや小冊子を配布した上で、HIV 感染や性感染症に関するアンケート調査を毎年行う。これにより HIV の母子感染やスクリーニング検査の偽陽性および性感染症に関する理解度など妊婦の知識レベルの変化を把握し、教育啓発効果を検証する。

④妊婦を含めた若者に対して、リーフレットや小冊子などを用いた HIV をはじめとする性感染症と妊娠に関する情報の普及啓発方法を、ツイッターやホームページ以外の手

段として開発する。

⑤研究班ホームページ上での掲載の許諾が得られた HIV 感染妊婦の診療をおこなう 60 施設を、2020 年度に公開した。HIV 感染妊婦の分娩が可能と回答している 113 施設に対して、2021 年度に経膈分娩の適応条件と安全性に関する情報提供と第 3 次アンケート調査を行う。この調査結果はマニュアルやガイドラインの改訂に資し、適切で実行可能な HIV 感染妊婦の診療体制の整備と均てん化につなげる。

2) HIV 感染妊婦とその出生児の発生動向および妊婦 HIV スクリーニング検査等に関する全国調査（吉野分担任）

①HIV 感染妊婦とその出生児の発生動向調査や妊婦の HIV スクリーニング検査実施率などを、全国の産科病院約 1100 か所と小児科施設約 2300 か所を対象に毎年実施する。2021 年度は産科診療所約 3100 か所も対象とする。

②杉浦産科分担任や田中小児科分担任との共同により、毎年 HIV 母子感染全国調査報告書を作成し、全国の産科小児科施設や地方自治体などに配布し、診療体制や医療行政の改善に寄与する。

3) HIV 感染妊婦に関する臨床情報の集積と解析およびデータベースの更新（杉浦分担任）

①毎年の吉野分担任による全国 1 次調査結果の報告を受け、妊婦の診療施設に対し産科 2 次調査を、2021 年度からウェブ上で行い、臨床情報を集積する。

②吉野分担任や田中分担任との共同により、HIV 感染妊婦および出生児の臨床情報を照合し、産婦人科小児科統合データベースの更新と解析を行い、HIV 感染妊婦の発生動向を把握する。

4) HIV 感染女性と出生児の臨床情報の集積と解析およびウェブ登録によるコホート調査の全国展開（田中分担任）

①毎年の吉野分担任による全国 1 次調査結果の報告を受け、出生児の診療施設に対し小児科 2 次調査を、2021 年度からはウェブ上で行い、臨床情報を集積する。

②HIV 感染女性と出生児の予後に関するコホート調査のためのウェブ登録システムは国際医療研究センターはじめ 4 施設で稼働し 24 例が登録済みで、今後登録症例の蓄積と定期的な情報入力による追跡を行う。さらに施設登録依頼を全国に展開する。

5) 「HIV 感染妊婦に関する診療ガイドライン」と「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の改訂（山田分担任）

①2018 年度発刊の「HIV 母子感染予防対策マニュアル」第 8 版を、診療現場の実際に合わせて修正し、2021 年度に改訂する。

②2020 年度発刊の「HIV 感染妊婦に関する診療ガイドライン」第 2 版を、わが国の医療事情や施設の診療能力を考

慮して、2023 年度に改訂する。

6) HIV 感染妊婦に関する全国調査とデータベース管理の IT 化とコホート調査のシステム支援（北島分担任）

①2020 年度に完成した産科・小児科 2 次調査（杉浦分担任、田中分担任）のウェブ化およびデータベース管理の IT 化を、2021 年度の全国調査で実証する。HIV 感染妊婦の発生に関する全国 1 次調査（吉野分担任）のウェブ化についても実行性を検討する。

②HIV 感染女性と出生児のコホート調査のシステム支援を継続的に行う。

（倫理面への配慮）

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、個人情報の保護に努めた。

4. 予想される成果

HIV 感染妊婦と母子感染およびスクリーニング検査の偽陽性に関するアンケート調査により、妊婦の知識レベルの変化を把握するとともに、リーフレットや小冊子の配布による啓発効果を検証することができる。研究班のホームページ上で、研究成果やガイドライン・マニュアルを公開し、さらに HIV をはじめとする性感染症に関するリーフレットや小冊子をホームページやツイッターその他の方法で一般国民へ周知することにより、HIV をはじめとする性感染症全般に関する関心と知識の向上につながる。

HIV 感染妊婦・出産・母子感染児の発生を毎年調査することにより、わが国の動向を適時把握することができ、今後の対策に資することができる。またウェブ登録による全国調査およびデータベース管理の IT 化により、情報の共有化・精度の向上・解析の迅速化を図る。さらに HIV 感染女性と出生児のウェブ登録によるコホート調査の全国展開により、HIV 感染女性や出生児の予後を把握ことができ、抗 HIV 治療の長期的な安全性の検証につながる。HIV 感染妊婦の診療に関する医療機関の現状調査により、欧米諸国とは異なるわが国の医療レベル、医療経済事情および国民性を重視した診療体制を整備することができ、受け入れ医療機関の拡大と均てん化が可能となる。さらに、「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の改訂は、HIV 感染妊婦の診療現場における医療従事者にとっては手引書となり、「HIV 感染妊婦に関する診療ガイドライン」の改訂は、現状に則した最適な診療体制構築の指針となる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

(1)新型コロナウイルスの蔓延により現地集合での会議は全

く不可となった、ウェブ会議により研究成果の中間解析の検討や研究計画の修正は可能で、研究の進捗に影響はないと推測する。しかし、国民向けのリーフレットや小冊子は刊行し、これまでの研究報告書とともにホームページでの公開と関係機関への印刷物の配布は終了しているものの、実際に若者を中心とする教育啓発対象の手にこれらの啓発資料が届くかが大きな課題である。これらの資料は2021年度になり多くの自治体の医療福祉関連部署や保健所などから数百部単位で追加送付の請求が届いており、施設内での配布や学校における出前講座で教育啓発資料として配布されつつあり、今後さらなる拡散が期待される。さらに著名人の推薦やマスコミ報道などの巨大な拡散力の協力を得る方法を検討する必要がある。一方で全国定点施設や奈良市内診療所における妊娠初期妊婦を対象とした母子感染に関するアンケート調査では、確実に成果が得られており、30%前後の妊婦でリーフレットや小冊子の配布により知識レベルの向上があったと回答している。種々の教育現場での出前講座や妊娠初期の妊婦健診での資料の配布は、着実な情報の普及啓発方法であろうと思われる。また HIV 感染妊婦の診療を行う全国 113 施設の医療従事者への教育啓発に関して、母子感染リスクや医療従事者への水平感染リスクなどに関する正確な情報をガイドラインやマニュアルなどにより、さらに普及啓発する必要がある。そして人員の充足など産科医療態勢の根本的な改善が必須である上に、経膈分娩の許容に関しては、わが国独自の推奨を提案する必要があると考える。

(2) HIV 感染妊娠の発生に関する全国 1 次調査は、継続的に実施されており、今後 3 年間での遂行に問題はない。HIV 感染妊娠の発生状況のほか、他の感染症へのスクリーニング検査率や未受診妊婦数の把握も合わせて調査することは、これまでの調査結果と比較することができ、課題の抽出に有効である。

(3) 産婦人科全国 2 次調査も継続的に実施されており、紙回答と CDR での回答を併用してきたため、回答のウェブ化に支障はないと考える。また産科小児科統合データベースの更新においてもデータの精度と解析の迅速化が期待できる。

(4) 小児科全国 2 次調査のウェブ化も支障はない。コホート調査への登録数の増加を推進する。

(5) 「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の第 9 版への改

訂は部分的であろうと考えている。「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン」の第 3 版への改訂は、診療施設への第 3 次アンケート調査の結果を踏まえて、主に分娩様式について明確な指針を提示したい。

(6) 産科・小児科 2 次調査のウェブ化は 2021 年度に実証される予定で、この結果をみて 1 次調査回答のウェブ化についても実行性を検討する。コホート調査へのシステム支援は継続して行う。

以上 6 項目の分担研究は、各年度および 3 年間の計画を完遂できる見通しである。しかし(1)の教育啓発活動の成果においては、リーフレットや小冊子などの情報資料の周知方法が大きな課題である。これらの情報を実際に若者を中心とした一般国民のもとへ届ける具体的な方法を明確にする必要がある。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 感染妊娠の発生動向とその出生児の予後に関して臨床疫学的全国調査を行い、エイズ拠点病院や周産期センターを中心に HIV 感染妊娠に対する診療体制の整備を行うことにより、わが国独自の HIV 感染妊娠に関する診療体制を構築することができる。さらに研究成果や教育啓発資料の作成とこれを周知することにより、国民の HIV 感染に対する認識と知識が向上し、HIV 感染妊娠の減少や HIV 母子感染の防止に多大な効果をもたらす。また HIV 感染妊婦からの出生児の成長発達に関するコホート調査により、妊婦に対する抗 HIV 治療の安全性の検証と改善につながる可能性がある。HIV 感染妊娠の報告が年間 30 例程度と少ないわが国においては、選択的帝切分娩か経膈分娩かを選択するにあたって、欧米と異なる医療レベルや医療保険制度および医療機関の診療体制の現状を考慮した本邦独自の推奨を提案すべきである。

3) 今後の発展性について

わが国の HIV 感染妊娠の発生動向の把握は、HIV 感染妊娠の減少や母子感染予防のために、継続的に必要な研究と考える。既刊の「HIV 母子感染予防対策マニュアル」や「HIV 感染妊娠の診療ガイドライン」は、わが国の医療体制や医療経済事情の現状に則して改訂されるべきものであり、わが国とは異なる事情を有する諸外国にとっても、理想的なモデルとなる可能性がある。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

喜多恒和

- 1) 喜多恒和：E. 女性医学 6.感染症 5) STI (5) HIV. 産婦人科専門医のための必修知識 2020年度版（編集・監修 公益社団法人日本産科婦人科学会）株式会社杏林舎 東京 ppE88-E90, 2020

研究分担者

吉野直人

- 1) 吉野直人、田中瑞恵、岩動ちず子、伊藤由子、大里和広、小山理恵、杉浦敦、喜多恒和. HIV 感染児の診療に関する全国調査. 日本エイズ学会誌 In press

田中瑞恵

- 1) 田中瑞恵：小児の HIV 感染症. 今日の小児治療指針第 17 版（水口雅編） 医学書院 東京 pp.330, 2020
- 2) 田中瑞恵：HIV 感染症. 小児感染免疫学（一般社団法人 日本小児感染症学会編） 朝倉書店 東京 pp.534-541, 2020
- 3) 田中瑞恵：HIV 母体児への対応とフォローアップ. 小児内科 52：101-104, 2020

山田里佳

- 1) 山田里佳、白野倫徳、谷口晴記、喜多恒和：HIV 母体管理—分娩管理を含めて. 小児内科 52：96-100, 2020
- 2) 山田里佳、谷口晴記：HIV 感染症. 臨床と微生物 48：71-76, 2021

7. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 「研究目的」で「HIV 等の性感染症と妊娠に関する若者の知識レベルは低く」と謳い、「研究計画・方法」の④で「小冊子などを用いた(中略)情報の普及啓発方法をツイッターやホームページ以外の手段として開発する」としているが、若者向けの啓発手段として適切であろうか。スマートフォンで一定程度の知識の普及・習得ができるプログラムの開発の方が現実的であると考えられる。

>>>ご指摘内容は十分理解しております。ホームページの表示形態は、PC用に加えスマートフォン対応も準備中です。

さらに「研究計画・方法」の④でツイッターやホームページ以外の手段と記載した意図は、研究班のホームページで種々の情報を掲示公開しても、本来ホームページを閲覧してもらわなければ効果はありません。ツイッターも同様にフォロワー数を増加させないと拡散能力は期待できません。つまり「以外の手段」とは、既刊のリーフレットや小冊子などの教育啓発資料を、確実に若者をはじめとする一般国民の手元に届ける具体的な方法という意味です。HIVをはじめとする性感染症や他の感染症と妊娠とのかかわりという課題が、学校教育の一環として認知されるにはハードルが高いことから、学校における保健所を介した出前講座、マスコミや著名人などによる研究班ホームページや啓発資料の紹介など、国民へ直達できる手段の開発が必要であると認識しています。その中で妊娠初期妊婦へのアンケート調査で事前にリーフレットや小冊子を配布することは、確実に 30%程度の妊婦において知識レベルの向上に役立つことが期待できると考えています。

- 2) 実施した結果、狙った効果が見られたのかどうかを確認・評価する方法を計画の中でご教示いただきたい。

>>>全国定点 6 か所奈良市内の有床診療所 5 か所における妊娠初期妊婦へのアンケート調査により、リーフレットや小冊子の配布による教育啓発効果を検証することを研究方法に記載しました。また妊婦に限らず広く国民へ啓発する有効な方法とその知識レベルの向上を確認・評価する方法は現在検討中です。やはり妊婦や生徒・学生などフォローアップが可能な集団における教育啓発活動が適切であろうと考えます。

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

課題番号: 21HB1009

研究代表者: 田沼 順子 (国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター 医療情報室長)

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

1. 研究概要

オリンピック・パラリンピック競技大会 (以下オリンピック) のような国際的イベントは感染症拡大リスクと考えられ、様々な感染対策が行われてきたが、性感染症も例外ではない。我々は、2019-2020 年にかけて、過去のオリンピック開催都市における性感染症対策に関する調査や、東京と近郊 3 県の医療機関・医師を対象にしたセクシャル・ヘルス関連の医療資源調査を行った。それら調査を通じ、COVID-19 流行により訪日する外国人の数が一時的に減っているとはいえ、留学・就業目的で長期滞在している外国人は増えており、セクシャル・ヘルスの分野においても、多言語による対応力を高め、ケアの需要を経時的に評価するしくみが必要であることを明らかにした。

本研究は、これらの経験とネットワークを最大限活用し、特に国連合同エイズ計画等の国際機関と連携するなどして、国際的イベント時に取り組むべき施策や、2030 年までの日本における HIV 流行制圧に向けて必要な施策を整理、提案することを目的とする。

具体的には、【課題 1】国際的イベントと性感染症対策に関する研究、【課題 2】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、【課題 3】HIV 関連政策立案に資する国際協力とエビデンス構築に関する研究の、3 つの課題に取り組む。

本研究を通じて日本のセクシャル・ヘルス推進に取り組む各種団体のネットワークを構築・拡大し、国連合同エイズ計画の Fast Track Commitments の達成とそれによる HIV の流行阻止、梅毒の流行阻止、HIV 感染者や Key population に対する偏見・差別の撤廃、HIV 感染者の生活の質向上等に幅広く貢献することを目標とする。

2. 研究目的

オリンピックや万国博覧会のような国際的イベントは、性感染症を含む様々な感染症拡大のリスクと考えられている [WHO Communicable disease alert and response for mass gatherings.2008; Abubakar I, Lancet Infect

Dis 2012]。梅毒の国内届出数は 2014 年頃から急増しており、COVID-19 流行下でも高く推移している。加えて、オリンピック期間中は世界中から東京を訪問する人が一時的に増えることから、性感染症に関連したケアの需要も高まる可能性がある。2012 年ロンドン大会では、電話相談件数が大会後に 33% も増加したという [Sile B, Sex Transm Dis. 2015; Hall V, Sex Transm Infect. 2015; Hartley A, Int J STD AIDS. 2015]。一方、COVID-19 流行により観光目的で訪日する外国人の数が一時的に減っているとはいえ、留学・就業目的で長期滞在している外国人は増えており、セクシャル・ヘルスの分野においても、多言語による対応力を高めておく取り組みや、セクシャル・ヘルスケア需要を経時的に評価するしくみは必要である。

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。2012 年ロンドンオリンピックではセクシャル・ヘルス関連事業が多数展開され、分野を超えた人的交流がさかんに行われた。その取り組みは同市の HIV 対策に大きく貢献し 2018 年までの 5 年間で男性同性間の新規 HIV 感染者は 40% も減少した [Loren A, J Public Health. 2015; Public Health England.2018 report]。国際的イベントを人的交流促進かつ社会の関心を惹起する好機ととらえ、HIV・性感染症対策を強化することは、極めて重要である。

我々は、これまでに過去のオリンピック開催都市における性感染症対策や、東京と近郊 3 県の医療機関・医師を対象にしたセクシャル・ヘルス関連の医療資源調査を行ってきた。本研究は、これらの経験と調査基盤を最大限活用し、過去の国際的大規模イベント開催都市におけるセクシャル・ヘルス関連の取り組みを調査し、オリンピックや万博で特に懸念される課題を整理して、必要な方策を検討する。また、2030 年までの日本における HIV 流行制圧に向け、国連合同エイズ計画など国際機関と連携し、日本での必要な施策を検討・提案することを目的とする。

3. 研究方法

具体的には、1) 国際的イベントと性感染症対策に関する研究、2) 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、3) HIV 関連政策立案に資する国際協力とエビデンス構築に関する研究の、3つの分担課題に取り組む。

【課題1】国際的イベントと性感染症対策に関する研究

【課題2】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

【課題3】HIV 関連政策立案に資する国際協力とエビデンス構築に関する研究

課題1を田沼が、課題2を杉浦と田沼が、課題3をギルモアと田沼が担当する。全体を通して、ギルモアは生物統計が専門であるため統計的手法の支援を担当し、杉浦は外国人診療が専門であるため、訪日外国人に対する診療体制についての監修を行い、研究代表者である田沼はすべての課題の計画と実行に責任を持ち全体の統括を行う。

また、必要に応じて、救急医療の専門家、性暴力被害者に対するケアの専門家、セクシャルマイノリティに関する専門家など、広く性に関する健康課題に取り組む専門家に参加して頂く。

以下、研究方法の概要を述べる。

【課題1】国際的イベントと性感染症対策に関する研究方法) 国際的イベント開催地域において、セクシャル・ヘルスケアに積極的に取り組む医療機関と支援団体の情報共有ネットワークを構築する。同ネットワーク内の医療機関においては、抗 HIV 薬の予防的使用（曝露前予防、曝露後予防）の処方に関する指針を作成・配布し、指針通りに行われたか実態を把握する。

【課題2】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

方法) 2020 年度までに作成したセクシャル・ヘルス関連の情報発信サイト Tokyo Sexual Health の多言語化をはかり、ウェブサイトのアクセス情報を解析する。

【課題3】HIV 関連政策立案に資する国際協力とエビデンス構築に関する研究

方法) 1. 公表・入手可能な日本の HIV 関連疫学指標と、国連合同エイズ計画の世界的 HIV 疫学調査である Global AIDS Monitoring (以下 GAM) で定義される各種指標について比較検討し、日本からの GAM 登録の手法を提案する。2. レセプトデータ等のオープンアクセス可能なデータを活用した HIV を含む性感染症に関する調査方法を検討する。特に、オリンピック等の国際的イベントによる影響が評価可能かどうかを検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則り、厚生労働省・文部科学省が定めた「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。研究において使用する研究計画書その他の資料は、国立国際医療研究センターの倫理審査委員会にて審議・承認を得てから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様に同委員会での審議・承認及び許可を得てから実施する。

4. 予想される成果

【課題1】国際的イベントと性感染症対策に関する研究 国際的大規模イベント開催時のセクシャル・ヘルス推進の取り組み事例について情報収集を続け、日本の現状と比較することで、日本に欠けている政策を明らかにすることができる。また、首都圏のセクシャル・ヘルスケアに取り組む医療機関や団体の情報共有ネットワークを構築することで、予防的抗 HIV 療法（曝露前予防、曝露後予防）の適正な使用方法を普及させることができる。またオリンピックを含め、国内での国際的イベントの感染症診療や感染症動向への影響や、各種施策の効果をどのように評価すべきか、検討し、最適な方法を示すことができる。

【課題2】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

2020 年度までに作成したセクシャル・ヘルス関連の情報発信サイト Tokyo Sexual Health やソーシャル・ネットワークキング・サービス（以下 SNS）を用い、多言語による性感染症予防やセクシャル・ヘルス関連情報の発信を行い、従来情報が難しかった外国人ハイリスク層に、HIV 予防啓発に関する情報を届けることができるようになる。グローバル化時代の効果的な性感染症予防啓発の手法の開発に貢献する。

【課題3】HIV 関連政策立案に資する国際協力とエビデンス構築に関する研究

学術文献・公的機関の報告書・レセプトデータなどの公的データを活用し、国内の HIV 等性感染症の疫学指標を収集することで、エビデンスに基づく HIV 関連政策立案のための基盤整備に貢献する。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

以下、具体的なタイムスケジュールを示す。

【課題1】国際的イベントと性感染症対策に関する研究 2021 年度内に研究計画を立案し、2022 年 12 月までにデータ収集を行い、2023 年度に解析を終えて学会や専門誌等で結果を公表する。

【課題2】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

2021年6月までにツールや動画の開発・作成を終える。
2022年度末までにウェブサイトのアクセスデータを収集し、2023年度に解析を終えて学会や専門誌等で結果を公表する。

【課題3】HIV関連政策立案に資する国際協力とエビデンス構築に関する研究

2021-2022年度に、日本のHIV関連疫学指標と国連合同エイズ計画のGAMで定義される各種指標を収集し相違点を整理する。2022年度までにNDB等からのデータ抽出など、新たな解析方法を検討する。2023年度までにそれらGAM報告の手順をとりまとめ公表する。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

国際的イベントに限らず、他国のHIV政策について調べ、日本と比較することは、エビデンスに基づく政策の導入および国際協調の観点から極めて重要である。

また、首都圏のセクシャル・ヘルスケアに取り組む医療機関や団体の情報共有ネットワークの構築は、これまで職種や専門性の壁によって十分に行き渡らなかった新しい予防的に関する情報、特に曝露前予防や曝露後予防について、その適正な方法を普及させる上で重要である。その他、情報発信サイトTokyo Sexual Healthの多言語化については、外国人ハイリスク層にHIV予防啓発に関する情報を届けることができるようになるだけでなく、日本で医療

機関を受診する時の注意点についても多言語で事前に情報提供でき、初診や問診時の医療機関の負担を軽減することができる。

国連合同エイズ計画の世界的HIV疫学調査であるGAMに対しては、日本からしばらく報告がなく、国内のHIV対策の成果を発信する貴重な機会を逃していたといえる。GAMには、持続可能な開発目標3.3.1「1000人当たりの新規HIV感染発生件数」が含まれており、その報告の社会的重要性は近年特に増している。本研究班において、日本からのGAM報告についてその手順を整備し、日本からの報告が継続的に行われるようにすることは、日本のHIV対策の成果を発信するという点で、国際的・社会的意義がある。

これら研究班の活動は、エビデンスに基づくHIV関連政策立案のための基盤整備に貢献するものであり、同じテーマの中でも、学術性、国際性、社会的価値のすべてにおいて意義の高い課題に優先的に取り組むことを目指している。

3) 今後の発展性について

本研究を通じてセクシャル・ヘルスに関わる団体のネットワークを構築し、国連合同エイズ計画のFast Track Commitmentsの達成とそれによるHIVの流行阻止、梅毒の流行阻止、HIV感染者やKey populationに対する偏見・差別の撤廃、HIV感染者の生活の質向上等に幅広く貢献することが期待できる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

田沼順子

原著論文による発表

欧文

- 1) Han WM, Bijker R, Chandrasekaran E, Pujari S, Ng OT, Ly PS, Lee MP, Van Nguyen K, Chan YJ, Do CD, Choi JY, Chaiwarith R, Merati TP, Kiertiburanakul S, Azwa I, Khusuwan S, Zhang F, Gani YM, Tanuma J, Sangle S, Ditangco R, Yuniastuti E, Ross J, Avihingsanon A. Validation of the D: A: D Chronic Kidney Disease Risk Score Model Among People Living With HIV in the Asia-Pacific. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 85:489-497, 2020.
- 2) Oka S, Ikeda K, Takano M, Ogane M, Tanuma J, Tsukada K, Gatanaga H. Pathogenesis, clinical course, and recent issues in HIV-1-infected Japanese hemophiliacs: a three-decade follow-up. *Glob Health Med*. 2:9-17, 2020.
- 3) Matsumoto S, Nguyen HDT, Nguyen DT, Van Tran G, Tanuma J, Mizushima D, Van Nguyen K, Oka S. The patient voice: a survey of worries and anxieties during health system transition in HIV services in Vietnam. *BMC Int Health Hum Rights*. 20:1, 2020.
- 4) Mizushima D, Dung NTH, Dung NT, Matsumoto S, Tanuma J, Gatanaga H, Trung NV, Kinh NV, Oka S.

Dyslipidemia and cardiovascular disease in Vietnamese people with HIV on antiretroviral therapy. *Glob Health Med.* 2(1):39-43, 2020.

和文

- 1) 田沼順子. 東京 2020 に向けた性感染症・HIV 対策. *公衆衛生.* 83:324-329, 2020.

研究分担者

Stuart Gilmour

原著論文による発表

欧文

- 1) Gilmour S, Peng L, Li J, Oka S, Tanuma J. New strategies for prevention of HIV among Japanese men who have sex with men: a mathematical model. *Sci Rep.* 10:18187, 2020.
- 2) 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.* 35:1253-1262, 2020.
- 3) Hill A, Distefano A, Gilmour S, Bavinton B, Hidaka Y, Bourne A, Armstrong G. Social correlates of recent suicidal ideation among men who have sex with men in greater Tokyo. *Sex Res Soc Policy.* 18: 467-478, 2021.
- 4) Nguyen PT, Gilmour S, Le PM, Nguyen TT, Tanuma J, Nguyen HV. Factors associated with high-risk behaviors of people newly diagnosed with HIV/AIDS: results from a cross-sectional study in Vietnam. *AIDS Care.* 13:1-9, 2020.

口頭発表

海外

- 1) Gilmour S, Peng L, Li J, Hoshino H, Endo T, Minami R, Yotsumoto M, Tanuma J, Oka S. A mathematical model of HIV prevention strategies in Japanese MSM. *Asia Pacific AIDS & Co-infections Conference.* June 26-29, 2019, Hong Kong, China.

国内

- 1) Gilmour S, Peng L, Li J, Hoshino H, Oka S, Tanuma J. A mathematical model of HIV prevention strategies in Japanese MSM. 日本エイズ学会学術集会、2019年、熊本.

7. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 「オリンピック・パラリンピックの開催に有無にかかわらず、国際的イベントに関わる性感染症対策を整理・検討しておくことは重要である」

昨年度までの研究班において、オリンピック・パラリンピック競技大会に向けて必要な施策を整理し、研究班報告書に提言としてまとめた。本研究班では、オリンピック・パラリンピック競技大会に限定せず、様々な国際イベント時の対応について整理する予定である。

- 2) 「新型コロナウイルス感染症の流行により外国籍感染者が増加した場合、国内の医療がひっ迫し、医療崩壊につながることはないか、早急に検討してほしい」

本研究班に属する Gilmour が、2021年2月当時のオリンピック参加表明国の流行状況を鑑みた患者数の試算を行うなど、関連の研究を行った。また、本研究班において、国連合同エイズ計画の COVID-19 流行による HIV 関連サービスの途絶の有無に関する調査「HIV service monitoring」について検討する予定である。

- 3) 「現在、COVID-19 が流行しており、オリンピック・パラリンピックでの来日者が減少する可能性が高い。そのような場合に柔軟に変更できる研究体制を作ることが必要と思われる」

ご指摘のとおり、来日者の減少を想定している。国際的イベントの量的な側面（マスコギャザリング）のみならず、質的な側面（国際的連携、人権尊重、制度の見直しなど）に焦点をあてた研究にも取り組む予定である。

(以上)

研究課題：「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 教授）

研究分担者：白阪 琢磨（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（京都橋大学健康科学部 助教）

1. 研究概要

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。

研究1（池田）精神科医が HIV に関する知識・理解を深める啓発研修を行うことで、HIV 陽性者の受診できる医療機関を拡充できるかを検証する。

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、援助を促進する方法を検討することを目的に、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・自傷行為の有無、精神的・心理的問題への対処行動などについて無記名自記式の調査を行う。

研究3（橋本）HIV 関連神経認知障害（HAND）の病態、臨床症候、検査・診断方法、治療介入について文献レビューを行い、精神科医に向けた HAND に関する教材を作成する。

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。昨年度まで実施している HIV 陽性者へのカウンセリングの効果を実証する（継続）。

2. 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ている。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同士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。特にコロナ感染症蔓延下での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）精神科医を対象に、HIV に関する知識・理解を深める啓発研修を行うことで、HIV 陽性者の受診できる医療機関を拡充できるかを検証する。

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、陽性者に対する精神医学的ならびに臨床心理学的な援助を促進する方法を検討する。

研究3（橋本）HIV 患者では、その 20-30%に認知障害と伴うことが報告されており、これらは HIV 関連神経認知障害（HIV associated neurocognitive disorder ; HAND）と称されている。本研究では、精神科医に向けた HAND に関する教材の作成を目的とする。

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・心理職の技術の調査を行いその共有とネットワークを構築する。また、カウンセリングの効果評価の指標を抽出する。

3. 研究方法

研究1（池田）2018 年と 2019 年に実施した大阪府下精神科施設に対する受診状況調査と研修会参加状況調査ならびに研修内容のニーズ調査の結果を基に、精神科医療に携わる多職種に対する研修会と HIV 陽性者の身体科主治医との連携に関する研修後のアンケート調査を実施する。研究2（白阪）大阪医療センター外来通院中の陽性者 500 名を対象に、以下の項目について無記名・自記式の調査を行う。1) 基本属性、2) 治療状況・身体状態、3) ソーシャルサポート、4) 精神症状・自傷行為、5) 精神的・心

理的問題への対処行動、6) 短縮版自己評価感情尺度。
研究3 (橋本) 海外ならびに本邦における HAND に関する文献レビューを行い、HAND の病態、臨床所見、検査・診断方法、治療・介入方法について調査する。調査結果を基に精神科医に向けた HAND に関する教材を作成する。
研究4 (仲倉) 予備調査にて調査票を作成し、HIV 医療の MSW を対象に困難事例の概要等を調査し、分類化を試みる。試行的カウンセリングを行い、前後にて評価し、分析する。

(倫理面への配慮)

研究1 (池田) 大阪大学医学部倫理委員会にて審査予定。アンケート調査の際に、研究の趣旨を説明し、同意を得られた者に対して実施する。

研究2 (白阪) 大阪医療センター倫理委員会にて審査予定。

研究3 (橋本) 既存の文献のレビューであるため、倫理的な配慮は必要としない。

研究4 (仲倉) 京都橋大学研究倫理委員会、京都市立病院倫理委員会の承認の上実施する。

4. 予想される成果

HIV 陽性者の多様な精神疾患や認知機能障害に対して、見立てや紹介のタイミングを習得することにより、ニーズに合わせた身体科医師から精神科医療機関への適時適切なリエゾン診療体制のモデルを構築でき、今後全国に波及効果が期待できる。また、HIV 感染症専門医や HIV 陽性者を診療する身体科医師と精神科専門職の連携も容易になり、総合診療的な受け皿が構築できる。さらに、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を開発することができる。

研究1 (池田) HIV 陽性者の多様な精神疾患に対して、ニーズに合わせた身体科 (かかりつけ医) - 精神科医療機関による診療体制のモデルを構築でき、今後全国に波及効果が期待できる。

研究2 (白阪) 陽性者の精神科受診やカウンセリング利用のニーズと阻害要因を明らかにすることで、受診・利用促進のための介入方法の検討が可能となり、その知見を全国の HIV 診療拠点病院等に還元できると予想される。

研究3 (橋本) 海外の文献に加えて本邦の文献まで幅広くレビューすることにより、最新の知見に基づき、本邦の実態に応じた教育用の教材作成へとつながる。

研究4 (仲倉) 連携上の困難さ・対処を明確にでき、全国の MSW で共有することで、均てん化が図れる。カウンセリングの効果評価の視点を明確にでき、介入方法に資することができる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

研究1 (池田) 研修会の講師の選定と共に、研修会実施に向けての準備を整えており、本年度研修会の実施と共に、アンケート調査を実施できる状況にある。

研究2 (白阪) 先行研究を基に調査票は作成済みであり、今年度前半には当院倫理委員会における審査を受け、今年度後半には調査を完了できる見通しである。

研究3 (橋本) 文献収集とレビューは既に開始しており、本年度中に資料の作成は可能と考える。

研究4 (仲倉) MSW のメーリングリスト管理者、試行カウンセリング実施許可施設の協力を得ることができ、調査を実施できる状況にある。

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) 大阪府における精神科医療連携事業が構築されることで、全国に波及効果が期待される。

研究2 (白阪) 陽性者におけるメンタルヘルスに関する研究は国内外でなされているが、精神科受診やカウンセリング利用の阻害・促進要因を検討した研究は少ない。HIV 陽性者の精神的・心理的問題については数多くの指摘があり、それに対する援助を促進する知見を得るための本研究は、十分な意義を有すると考えられる。

研究3 (橋本) 海外の文献に加えて本邦の文献まで幅広くレビューすることにより、最新の知見に基づき、本邦の実態に応じた教育用の教材作成が可能となる。本教材を用いて研修を実施することにより、精神科医が HIV 患者を診療する際の苦手意識が軽減され、受診受け入れの促進や、マネジメントスキルの向上につながることを期待される。

研究4 (仲倉) 連携上の問題で未経験によるものは知的共有による解消でき、ネットワークを構築することで連携促進が期待できる。カウンセリングの効果指標を明確化することで、介入の工夫が期待できる。

3) 今後の発展性について

研究1 (池田) 大阪府における連携体制の構築が、モデルとなり、全国的に効果が波及することが期待される。

研究2 (白阪) 陽性者が精神的・心理的問題に対する必要なケアを受けることの阻害要因に関する本研究は、受診中断例や未受検による AIDS 発症例など、セルフケア困難の問題を有する陽性者全般への援助に関する知見をも提供すると同時に、新たな研究に発展する可能性があると考えられる。

研究3 (橋本) 本研究の結果を活用し、HIV 患者が呈する精神症状の病態やマネジメントについての教材作成へとつなげていく予定である。

研究4 (仲倉) 調査結果に基づき、本班や他班の研修やマニュアル作成にて啓発できる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

池田 学

- 1) 金井講治、長瀬亜岐、池田学. 大阪府精神科診療機関の HIV 診療の実態と研修ニーズ. 日本エイズ学会誌. 2021. (印刷中)
- 2) 金井講治、長瀬亜岐、池田学: 大阪府の精神科医療機関における HIV 陽性者の外来診療の実態. 日本エイズ学会学術集会総会、2020 年 Web 開催.
- 3) Awata S, Eda Hiro A, Arai T, Ikeda M, Ikeuchi T, Kawakatsu S, Konagaya Y, Miyanaga K, Ota H, Suzuki K, Tanimukai S, Utsumi K, Kakuma T. Prevalence and subtype distribution of early-onset dementia in Japan. *Psychogeriatrics* 20 : 817-823, 2020
- 4) 金井講治、長瀬亜岐、池田学: 大阪府内における精神科診療機関の HIV 陽性者の受診および受け入れ体制. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、2019 年、熊本.

研究分担者

白阪琢磨

- 1) 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.
- 2) Tominari S, Nakakura T, Yasuo T, Yamanaka K, Takahashi Y, Shirasaka T, Nakayama T. Implementation of mental health service has an impact on retention in HIV care: a nested case-control study in a Japanese HIV care facility. *PLoS One*, 8(7) : e69603. doi : 10.1371/journal.pone.0069603.
- 3) 安尾利彦、水木薫、西川歩美、神野未佳、富成伸次郎、白阪琢磨. HIV 陽性者を含む慢性疾患患者の行動と心理に関する研究. 日本エイズ学会学術集会総会、2020 年、Web 開催.
- 4) 水木薫、安尾利彦、西川歩美、白阪琢磨. HIV 陽性者の行動面の障害を伴う問題の心理的背景に関する研究. 日本エイズ学会学術集会総会、2018 年、大阪.
- 5) 加藤賢嗣、吉原雄二郎、渡邊大、福本真司、和田恵子、安尾利彦、白阪琢磨、村井俊哉. HIV 関連神経認知障害 (HAND) と脳構造. 日本エイズ学会学術集会総会、2018 年、大阪.
- 6) 西川歩美、安尾利彦、水木薫、白阪琢磨. 薬害 HIV 遺族健診事業に関する研究—利用動機、利用上の困難、利用者による事業への評価、検診後の地元医療機関受診状況に関する検討—. 日本エイズ学会学術集会総会、2017 年、東京.

仲倉高広

- 1) 田中史子、荒木浩子、市原有希子、大澤尚也、清水亜紀子、高橋紗也子、仲倉高広、野田実希、山崎基嗣、山本喜晴、大山泰宏. HIV 陽性者に対する臨床心理学的援助の検討—模擬的カウンセリングを通して—. 箱庭療法学研究第 33 巻 3 号、2021 年夏発行予定.

橋本衛

- 1) 橋本衛、池田学. 精神科診療における高次脳機能障害の基本的理解. *精神神経学雑誌* 119: 516-523, 2017

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) HIV 感染者を診療する医師と精神科医師の連携を構築するために、多職種での研究をすすめていく。
- 2) 抗 HIV 治療の進歩により、HIV 陽性者が長期にわたって社会生活を続ける中で、精神・心理的な課題への対応は重要であり、そのためには HIV 陽性者のニーズを満たす多様な受け皿が必要であると考えます。HIV 陽性者の診療をしている総合病院の精神科だけでなく、精神科病院、精神科クリニックなどへの教育・啓発を図る。

- 3) 先行研究において、HIV 研修会への精神科医の参加率は依然として低いことが明らかになった。この背景として、精神科医療関係者の研修ニーズが十分捉えられていない可能性を考えられた。その後の調査により、研修内容のニーズとして、診療に関する知識として「HAND」、薬物治療に関する内容として「抗 HIV 薬と向精神薬の薬物相互作用」、HIV 治療薬の副作用としての精神症状」、社会的支援に関する内容として「緊急入院の連絡先」、利用できる訪問看護や施設」、教育に関する内容として「針刺し事故における対応」が特に高いことが明らかになった。このような多様なニーズは精神科の医療機関の形態により異なっていることも明らかになっており、ニーズに応じた研修会を行うとともに、研修会内でのアンケート調査により、研修会内容のブラッシュアップを図っていく。
- 4) 本研究の目的は HIV 陽性者の精神科医療へのアクセス向上を主目的としているが、感染症や精神疾患には社会におけるスティグマが大きく、それが受診障壁となっていることが指摘されており、本研究が、今後 HIV 感染症に限らず、「全ての感染症を偏見なく対応する医療におけるメンタルヘルスサポート体制の構築」につながる発展性を視野に入れて、研究を進めていく。

研究課題：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学総合研究科 教授）

研究分担者：江川 裕人（東京女子医科大学 消化器外科 教授）、江口 英利（大阪大学大学院 消化器外科 教授）、上平 朝子（大阪医療センター 感染症内科 科長）、遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）、玄田 拓哉（順天堂大学医学部附属静岡病院 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）、高槻 光寿（琉球大学 医学研究科 教授）、塚田 訓久（国立国際医療研究センター エイズ治療・開発センター）、中尾 一彦（長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授）、原 哲也（長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授）、長谷川 潔（東京大学 医学部附属病院 教授）、長谷川 康（慶応義塾大学医学部 助教）、八橋 弘（長崎医療センター副院長）、四柳 宏（東京大学大学院 先端医療研究センター 感染症分野 教授）、四柳 宏（東京大学医科学研究所 教授）

1. 研究概要

血友病等の治療目的で使用された血液凝固因子製剤による HIV/HCV 重複感染者（重複感染者）は 30 年来の社会問題である。同患者は HCV に約 90% 共感染、AIDS 関連の死亡は激減した一方、肝疾患関連死が問題となっている。さらに、重複感染者は徐々に高齢化しており、様々な悪性腫瘍を発症している。ただ血友病が存在するため標準的な治療を受けられていない可能性がある。今回、我々の研究班では、血液製剤による重複感染者に対する肝移植を含めた外科治療に関して様々な角度から検証し、3 年間で治療の手引きとなるハンドブックを策定し、社会へ貢献することを目標とする。

2. 研究目的

令和 2 年度血液凝固異常症全国調査報告書では、血友病患者は 538 名、HCV 陽性患者約 300 名、肝硬変 54 名、肝癌治療を受けた方が 22 名と報告されている。本邦血液製剤による重複感染者は HCV 単独感染症例と比較して門脈圧亢進症の所見が強く、線維化による肝不全への進行が早いため予後不良であった。よって脳死肝移植登録のランクアップが認められ早期登録が可能となった。2019 年脳死肝移植登録基準が Model for end-stage liver diseases (MELD) スコアに変更されたが、ランクアップが適用された。肝移植の適応基準と周術期の最新プロトコルを確立すること、国際国立医療研究センター (ACC) 救済医療室と連携し患者情報を共有、適切に移植医療の提示を行うことを大きな目的とする。

昨年コロナ禍で重複感染者は受診の頻度が低下、各ブロック拠点病院と連携、オンライン診療、面談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。また C 型肝硬変に合併する肝細胞癌 (HCC) について、HCC 治療の解析、HCC に対する肝移植の適切な時期（脳

死、生体）も検討していく。重複感染者は徐々に高齢化、様々な悪性腫瘍を発症している。血友病のため標準的な治療を受けられていない可能性がある。そのため重複感染者に対する診療、治療ハンドブック策定を検討する。

3. 研究方法

①重複感染者の肝機能検査データの蓄積と解析

長崎大学病院および研究班関連施設加えてブロック拠点病院では、エイズ対策事業『非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究』（藤谷班）と連携し、平成 21 年より肝機能検査を行ってきた。今後もデータの蓄積と解析を継続、ブロック拠点病院での肝移植適応の判断および患者本人の診療に寄与するべく還元する。以前肝線維化に有用と報告した M2BPGi や FIB4/APRI のうち、現在開発されている FIB4 アプリを改良し、全国の患者へ啓蒙を行い、肝移植が必要な方の拾い上げを行っていく。

②肝移植適応基準の検証・改訂

重複感染者における脳死登録ポイントのランクアップを行い、2019 年 MELD スコア加点の制度が導入された。今後さらに症例の蓄積、データ解析を行い、改訂された適応基準が適切であるかを検証、適宜見直し改訂案を検討する。これまで重複感染者に対して施行された肝移植（脳死、生体）症例（約 20 例）の成績を検証する。

③エイズ診療拠点病院との連携（オンライン診療、面談の推進）

ACC の「救済医療室」内に『C 型肝炎に対する治療（肝検診・肝移植相談）』の相談窓口を開設、患者から直接の肝移植に関するコンサルトに対して連携して対応していく。研究代表者江口晋が ACC の診療登録医となっている。

④HIV/HCV 重複感染者における肝移植周術期プロトコルの確立

脳死肝移植を施行した3施設（長崎大学、北海道大学、慶應大学）5症例について、研究者間での情報交換を密に行い、免疫抑制療法、HIV治療、HCV治療に関してほぼ同一のプロトコルで良好な成績を得られた。ただ血友病を伴う末期肝硬変では通常の移植より血小板低値、凝固能低下の状態であるため、術中大量出血を来した症例を経験した。第8、第9因子補充は術中採血にて確認しながら行っているが、リアルタイムにモニタリングが必要である。今年度よりリアルタイムに血液凝固能と凝固因子の測定が可能なRotemを導入、肝移植においてリアルタイムモニタリングを行い、術中大量出血を防ぎ安全に肝移植が行えるようなデータを解析、蓄積していく。今後さらに症例の蓄積を行い、周術期管理、中、長期管理を含めた適切なプロトコル確立を検討する。

⑤HIV/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

HCCに対する肝移植の適応は、大きさと個数および脈管浸潤の有無によるミラノ基準に加え、2019年腫瘍径5cm、個数5個、AFP500以下が追加された。HCCに対する全国調査を行った。Child-Pugh A状態でHCCを発症、その後、再発を繰り返している患者も多数存在していた。重複感染者の肝予備能Child-Pugh Aの状態に発生したHCCの本邦での生体肝移植適応を検討するため、HCCに対する適切な肝移植時期、腫瘍条件を検討し、生体肝移植ドナー候補の妥当性も含め、その可能性を探索する。

⑥血友病症例（悪性腫瘍）に対する肝胆膵外科手術の全国調査

肝移植は肝胆膵外科手術の中でも最も高侵襲手術であり、肝不全も相まって大量出血のリスクは高く術中出血の制御が特に重要である。本邦における血友病症例に対して、特に肝胆膵外科手術の全国調査を行い、治療ハンドブック策定の参考とする予定である。

⑦重複感染者（血友病）に対する外科診療、治療ハンドブック策定

重複感染者の高齢化に伴い、HCCを始めとする様々な悪性腫瘍の罹患が散見されている。同様の疾患でも非感染者との予後より低下していく可能性がある。凝固因子（第8、9因子等）が低下している重複感染者（血友病）や一般手術における術中凝固のモニタリングを、トロンボエラストグラムにて施行し、ハンドブック策定の一助とする。今後、エイズ拠点病院、四柳班と連携、実態調査を行うとともに、血友病を有する重複感染者に対する外科診療、治療ハンドブックの策定を、本研究班の目標の一つとする。

（倫理面への配慮）

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。得られたデータは全て匿名化し、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。上記のデータは個人が特定されないように十分に配慮された状況で患者団体や厚生労働省および関連学会の介入のもと透明性の高い研究とし報告する。

4. 予想される成果

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、患者の救命を第一の目的とするものである。コロナ禍の状況があり、適切な医療機関を受診することが困難である場合も多く、オンライン診察・面談が重要になってくると考え、肝移植後の全国の患者さんとのオンライン診察・面談システムについても検討したい。さらに高齢化に伴う悪性腫瘍に対し、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、悪性腫瘍患者の予後も非感染者に比べ不良の傾向がある。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する感染者はごく一部であり、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。

高齢化した重複感染者（血友病）に対する外科的疾患に関する診察・治療ハンドブックが策定されれば、HIV患者の社会への参画が積極的になり、HIV疾患への理解が深まることが期待される。移植医療に関しても社会の関心や理解がより深まり、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。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

重複感染者に対する肝移植（脳死）は、これまで当研究班において5名の方に対して遂行し、救済している。その周術期管理にて培った管理を元に、前研究班にてベストプラクティスを発刊した。本研究班でも、全国の重複感染者に対する肝機能検査の啓蒙のため、FIB4アプリの改良を行っていく予定である。またオンラインによる相談を増やしていき、肝移植適応のある方を的確に診断していくことを予定している。血友病を背景とした重複感染者に対する外科治療として、標準的治療が行われるよう診療の手引きとなるハンドブックを策定することを予定、全国の主要施設へ送付することも予定している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本邦の少ない臓器提供数の現況、重複感染者に対する待機順位が加点方式となり、本邦独自システムとして意義が深いと考えられる。肝不全のみならず悪性腫瘍（HCC、そ

の他)に対する外科治療の解析は他国では詳しく行われていない。血友病を背景とした重複感染者に対する外科治療のハンドブック策定は全国の施設で当該患者が均等な医療を受けるうえで重要である。また ACC との連携は本邦の中央施設を介した肝移植医療の展開であり、全国施設の連携として社会的な意義も深い。

3) 今後の発展性について

HIV/HCV 重複感染で肝移植を施行した症例を蓄積する

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

江口 晋

- 1) 江口 晋, 夏田孔史, 曾山明彦, 日高匡章, 原 貴信, 高槻光寿. 本邦での HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植待機優先度の変遷と現状 日本エイズ学会誌, 22(3); 182-187, 2020 年

研究分担者

江川 裕人

- 1) Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Outcome of patients with acute liver failure awaiting liver transplantation in Japan. *Hepatol Res.* 2020 Oct;50(10):1186-1195

江口 英利

- 1) Sugimura K, Miyata H, Tanaka K, Makino T, Takeno A, Shiraishi O, Motoori M, Yamasaki M, Kimura Y, Hirao M, Fujitani K, Yasuda T, Mori M, Eguchi H, Yano M, Doki Y. Multicenter Randomized Phase 2 Trial Comparing Chemoradiotherapy and Docetaxel Plus 5-Fluorouracil and Cisplatin (DCF) Chemotherapy as Initial Induction Therapy for Subsequent Conversion Surgery in Patients with Clinical T4b Esophageal Cancer: Short-term Results. *Ann Surg.* 2020, Epub ahead of print.

上平 朝子

- 1) Yukawa S, Watanabe D, Uehira T, Shirasaka T. Clinical benefits of using inulin clearance and cystatin C for determining glomerular filtration rate in HIV-1-infected individuals treated with dolutegravir. *J Infect Chemother.* 2018;24:199-205.

遠藤 知之

- 1) 遠藤知之、センテノ田村恵子、渡部恵子、後藤秀樹、宮下直洋、荒隆英、笠原耕平、橋野聡、豊嶋崇徳: 北海道 HIV 透析ネットワークの構築とその有効性の検討、日本エイズ学会誌, 20: 199-205 2018,

玄田 拓哉

- 1) Mochida S, Nakayama N, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H. Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res.* 2018;48:219-224

嶋村 剛

- 1) Emoto S, Shibasaki S, Nagatsu A, Goto R, Ono H, Fukasaku Y, Igarashi R, Ota T, Fukai M, Shimamura T, Saiga K, Taketomi A, Murakami M, Todo S, Yamashita K: Triazolopyrimidine derivative NK026680 and donor-specific

ことにより、肝移植適応 MELD スコア基準のランクアップの妥当性を検証、移植周術期の管理を確立する。HCC についての特徴を明らかにし、HCC 適応基準であるミラノ基準や近年採用された Japan Criteria が妥当であるかを検証する。本研究班で作成予定の血友病患者に対する外科治療ハンドブックは、本邦における重複感染者に対する福音となる可能性が高い。

transfusion induces, CD4+CD25+Foxp3+T cells and ameliorates allograft rejection in an antigen-specific manner. *Transplant Immunology* 3;101338, 2020.

高槻 光寿

- 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

塚田 訓久

- 1) Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with the general population in Japan. *AIDS.* 2020 May 1;34(6):913-921.

原 哲也

- 1) Ichinoimiya T, Murata H, Sekino M, Sata S, Higashijima U, Matsumoto S, Ishizaki H, Yoshitomi O, Maekawa T, Eguchi S, Hara T: Postoperative coagulation profiles of patients undergoing adult-to-adult living donor liver transplantation - A single-center experience. *Transplantation Reports* 2020;5:100037

長谷川 潔

- 1) Miyata A, Arita J, Shirata C, Abe S, Akamatsu N, Kaneko J, et al. Quantitative Assessment of the Accuracy of Real-Time Virtual Sonography for Liver Surgery. *Surg Innov.* 2020;27(1):60-7.

長谷川 康

- 1) Hasegawa Y, Nitta H, Takahara T, Katagiri H, Kanno S, Umemura A, Akiyama Y, Iwaya T, Otsuka K, Sasaki A. Surgical outcomes of 118 complex laparoscopic liver resections: a single-center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2020 Oct 15.

中尾 一彦

- 1) Miyazoe Y, Miura S, Miyaaki H, Kanda Y, Nakashiki S, Sasaki R, Haraguchi M, Shibata H, Honda T, Taura N, Nakao K: Extracellular vesicles from senescent hepatic stellate cells promote cell viability of hepatoma cells through increasing EGF secretion from differentiated THP-1 cells. *Biomed Rep* 12(4): 163-170, 2020

八橋 弘

- 1) Takatsuki M, Yamasaki K, Natsuda K, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Yatsushashi H, Eguchi S. Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein as a predictive marker of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatol Res.* 50(4): 419-425, 2020

四柳 宏

- 1) Ikeuchi K, Adachi E, Sasaki T, Suzuki M, Lim LA, Saito M, Koga M, Tsutsumi T, Kido Y, Uehara Y, Yotsuyanagi H. An outbreak of USA300 MRSA among people with HIV in Japan. *J Infect Dis.* 2020 Oct 15:jjaa651.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- ・血友病患者に対する肝切除の技法について得られた知見もまとめてほしい。→ 血友病患者の肝胆膵外科の全国調査からの知見をまとめ、班員はエキスパートが多く、ハンドブック内にも記載する予定です。

研究課題：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）

研究分担者：四本 美保子（東京医科大学臨床検査医学分野 講師）、矢田 弘史（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター血友病科・科長）、野上 恵嗣（奈良県立医科大学小児科 教授）、松本 剛史（三重大学医学部附属病院輸血・細胞治療部 講師）、木村 宏之（名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 准教授）、安尾 利彦（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター臨床心理室 主任心理療法士）、矢倉 裕輝（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤部 研究教育主任）、東 政美（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター看護部 副看護部長）

1. 研究概要

【背景と目的】抗 HIV 療法の進歩により HIV 感染者の予後は改善した。HIV 感染者は HIV 感染や抗 HIV 療法の問題に加え、その社会背景についても未解決な問題が多い。血友病患者も治療の改善により診療体制の変化が起こった。新規製剤の登場により治療は多様化し、従来の凝固測定法では正確な凝固機能が評価できない状況も出現している。HIV 感染者および血友病患者にはそれぞれの問題が残されており、ことに非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の医療の質の改善に対しては、HIV 感染症と血友病の両者の医療水準の向上が必要である。本研究ではそれらの問題について選択的に注目し、チーム医療の構築と医療水準の向上を目指す。【方法】HIV 感染症についてはガイドライン、抗 HIV 療法とチーム医療、コンサルテーション・リエゾン精神医療体制の現状と課題、HIV 感染者の心理面の問題をとりあげる。血友病については、受診動向・治療状況の調査やコメディカルが直面している課題に関して研究を行う。包括的凝固機能検査および *FVIII* 遺伝子 (*F8*) または *F9* の遺伝子解析を追加し、より詳細な病態評価を行う。地域医療連携については、HIV 感染血友病患者を含む HIV 感染者への支援充実を目的とした研究を実施する。【期待される効果】抗 HIV 治療ガイドラインは、最新かつ標準的な治療内容を提示することにより、国内の HIV 診療水準の向上に寄与している。地域医療も含めた HIV 診療のチーム医療やコンサルテーション・リエゾン精神医療体制のモデルの構築により、医療水準の向上が期待できる。血友病患者の受診動向及び症状・治療の実際について最新状況を明らかにすることで、より血友病患者の病態・ニーズに沿った治療の標準化が期待できる。

2. 研究目的

抗 HIV 療法の進歩により、HIV 感染症は慢性疾患となり、

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

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

以上のように HIV 感染者および血友病患者にはそれぞれの問題が残されており、ことに非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の医療の質の改善に対しては、HIV 感染症と血友病の両者の医療水準の向上が必要である。本研究ではそれらの問題について選択的に注目する。まず、HIV 感染症についてはガイドライン、抗 HIV 療法とチーム医療、コンサルテーション・リエゾン精神医療体制の現状と課題、HIV 感染者の心理面の問題をとりあげる。血友病については、受診動向・治療状況の調査やコメディカルが直面している課題に関して研究を行う。治療状況については包括的凝固機能検査および *FVIII* 遺伝子 (*F8*) または *F9* の遺伝子解析を追加し、より詳細な病態評価を行

う。地域医療連携については、HIV 感染血友病患者を含む HIV 感染者への支援充実を目的とした研究を実施する。以上の研究によりチーム医療の構築と医療水準の向上を目指す。

3. 研究方法

本研究班は 6 つの柱から構成される。

(1) 抗 HIV 療法ガイドラインに関する研究

改定委員により抗 HIV 治療ガイドラインの改定を行い、各年度末に改訂版を発行する。より広く活用されるように、印刷物と PDF 版に加え、目次と各章のリンクを備えたレスポンスデザイン WEB 版も作成する。

(2) 抗 HIV 療法および HIV 診療のチーム医療に関する研究

抗 HIV 薬に関する代謝酵素と薬物トランスポーターの遺伝子多型 (*UGT1A1*・*CYP3A5*・*ABCG2*・*OCT2* など) と、抗ウイルス効果および有害事象などの関連を検討する。令和 3 年度はデータ解析を行い、200 例を目標とする。令和 4 年度に成果を報告する。令和 5 年度は HIV 診療のチーム医療のための各職種が果たすべき役割に関するマニュアルを改訂する。抗 HIV 薬に関する情報を纏めたマニュアルについては、各年度で新薬が登場した時に改定を行う。

(3) 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

血友病患者の受診動向・治療状況の調査と、コメディカルスタッフが直面している問題点の調査に関して研究を行う。令和 3 年度に研究の体制の準備を行い、データ収集を開始する。研究分担施設に受診歴のある先天性血友病患者を対象に、診療録から患者基本背景、治療歴、合併症などの情報を抽出する。300 例を目標とする。コメディカルが血友病診療で直面している問題点に関して、それぞれの施設で面接による調査を行う。エミズマブを含めたさまざまな治療環境下での包括的凝固機能検査を実施し、正確な凝固機能についての検討を行う。血友病患者の *F8* または *F9* 遺伝子解析を開始する。令和 5 年度も引き続きデータを収集し、得られたデータの統計解析を行う。

(4) 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

HIV 感染者に併存した精神疾患が発症した時、精神科で治療されるまでの困難について、HIV 診療に従事する心理士を対象に実施する。令和 3-4 年度はエイズ治療拠点病院の心理士に対する半構造化面接を行い、現在の HIV 診療におけるコンサルテーション・リエゾン精神医療体制の課題を抽出する。令和 4-5 年度はそれをもとにした精神科医への調査を行い、令和 5 年度にコンサルテーション・リエゾン精神医療体制に対する提言を行う。

(5) 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

令和 3 年度は、受診中断の心理的要因に関して心理検査と質問紙を用いた調査(約 40 例)を行うと同時に、コロナ禍の心理社会的影響に関する質問紙調査(約 200 例)を行う。令和 4-5 年度は結果の分析および臨床現場に対する提言を行う。

(6) 地域医療連携に関する研究

令和 3 年度は、実際の患者支援に関連した医療連携のための研修会の開催を行う。非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者については、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行う。令和 4-5 年度も同様に研修会の開催、患者支援を継続する。実際の医療連携・患者支援・アンケート調査等により、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)

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に該当する研究は、指針に順守する。臨床研究の開始前に各施設で倫理審査を行い、承認後に研究を開始する。症例報告などの上記指針に該当しない研究においても、個人情報の取り扱いには十分留意し、所属施設・所属学会の規定に従う。

4. 予想される成果

以下のようなことが期待される。

1. 抗 HIV 治療ガイドラインは、最新かつ標準的な治療内容を提示することにより、国内の HIV 診療水準の向上に寄与している。
2. 地域医療も含めた HIV 診療のチーム医療やコンサルテーション・リエゾン精神医療体制のモデルの構築により、医療水準の向上が期待できる。
3. 血友病患者の受診動向及び症状・治療の実際について最新状況を明らかにすることで、より血友病患者の病態・ニーズに沿った治療の標準化が期待できる。
4. 血友病患者の凝固機能をより正確に評価できる包括的凝固機能検査の開発が期待される。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

代謝酵素と薬物トランスポーターの遺伝子多型・受診中断の心理的要因・心理面に対するコロナ禍の影響に関する研究は倫理審査が終了し、すでに研究が開始されている。コンサルテーション・リエゾン精神医学診療体制の研究と、血友病患者の凝固機能及びチーム医療に関する研究についても、現在倫理審査中であること、過去に同じ分野で多

くの業績を残していることから、問題なく進捗している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

血友病患者の包括的凝固機能を測定することによって、患者の病態をより正確に評価できるようになり、病態に即した医療資源の適正使用に貢献する。抗 HIV 薬に関与する薬物トランスポーターの遺伝子多型と有害事象の関連性については報告がなく、学術的な意義が高い。

3) 今後の発展性について

ガイドラインやチーム医療の構築は、医療水準に必要なものであり、新しいエビデンスを取り入れながら発展する必要がある。薬物代謝酵素やトランスポーターの遺伝的多型の解析は、個別化医療として発展する可能性がある。血友病患者の遺伝子変異の解析は、次世代治療としての遺伝子編集における基礎的情報を明らかにする効果が期待できる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

渡邊 大

- 1) Hirota K., Watanabe D., Koizumi Y., Sakanashi D., Ueji 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 Pantone-Valentine leucocidin-positive community-acquired MRSA infection in Osaka, Japan. *J Infect Chemother.* 26:1254-1259, 2020.

研究分担者

四本美保子

- 1) Yotsumoto M., Hachiya A., Ichiki A., Amano K., Kinai E. Second-generation integrase strand inhibitors can be effective against elvitegravir-derived multiple integrase gene substitutions. *AIDS.* 34:2155-2157, 2020.

矢田弘史

- 1) Yada K., Nogami K. Novel Insights and New Developments Regarding Coagulation Revealed by Studies of the Anti-Factor IXa (Activated Factor IX)/Factor X Bispecific Antibody, Emicizumab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 40:1148-1154, 2021.

野上恵嗣

- 1) Nakajima Y., Tonegawa H., Noguchi-Sasaki M., Nogami K. Predicted coagulation potential using an in vitro simulated model of emicizumab prophylaxis and immune tolerance induction therapy in hemophilia A patients with inhibitor. *Int J Hematol.* 113:789-796, 2021.

松本剛史

- 1) Wada H., Shiraki K., Matsumoto T., Ohishi K., Shimpo H., Sakano Y., Nishii H., Shimaoka M. The Evaluation of APTT Reagents in Reference Plasma, Recombinant FVIII Products; Kovaltry® and Jivi® Using CWA, Including sTF/7FIX Assay. *Clin Appl Thromb Hemost.* 27:1076029620976913, 2021.

木村宏之

- 1) Sato Boku A., Kimura H., Tokura T., Umamura E., Miyauchi T., Ito M., Kishi S., Ogi N., Tonoike T., Ozaki N., Nakano Y., Okuda M. Evaluation of patients suffered from burning mouth syndrome and persistent idiopathic facial pain using Japanese version PainDETECT questionnaire and depression scales. *J Dent Sci.* 16:131-136,

2021.

安尾利彦

- 1) 安尾利彦、水木 薫、西川歩美、神野未佳、富成伸次郎、白阪琢磨. HIV 陽性者を含む慢性疾患患者の行動と心理に関する研究. 日本エイズ学会、2020 年、WEB.

矢倉裕輝

- 1) 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. 95:319-323, 2021

東 政美

- 1) 東 政美、中濱智子、渡邊 大、上平朝子、池田和子、杉野祐子、谷口 紅、生島 嗣、若林チヒロ. 高齢化への対応と介護について「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). 日本エイズ学会、2020 年、WEB.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 【コメント】新規抗体製剤の凝固能を正確に測定する方法についても提案を出して欲しい。
【取り組み】ご指摘の通り、エミシズマブ投与下では従来の止血モニタリングとして行われてきた活性化部分トロンボプラスチン時間や、凝固第 VIII 因子活性が正確に評価できません。研究分担者である野上・松本・矢田は、エミシズマブ存在下検体における様々な止血モニタリングの方法の開発を行ってきました。本研究の実施にあたり大阪医療センターでは、トロンボエラストグラフィ測定機器である rotational thromboelastometry (ROTEM) を導入します。この機器を用いて臨床の場における包括的凝固機能検査を実施し、より正確な凝固機能の評価を行える測定系の開発を行いたいと思います。
- 2) 【コメント】HIV 診療の中で、抗 HIV 治療ガイドラインは、診療水準を向上させるために必要なものである。HIV 感染症および血友病の診療にはチーム医療が不可欠である。これらはさらに推進されるべきである。
【取り組み】抗 HIV 治療ガイドラインは、最新のエビデンスを取り入れ、毎年アップデートを行いたいと思います。チーム医療に関しても、薬害被害者・HIV 感染者・血友病患者はいずれも高齢化しており、その時の診療水準の変化に合わせてチーム医療を推進するための研究を行います。
- 3) 【コメント】患者に対するメンタルケア研究については、四柳班の計画と重複する部分があるように思われる。本研究代表者は四柳班の分担研究者でもあるので、その点に注意して研究を進めて欲しい。
【取り組み】四柳班は、HIV 感染血友病患者の癌に特化した研究班です。精神腫瘍医を加えた研究班と医療チームによる現状の評価と、問題点の抽出、支援体制の整備、ケアが行われます。本研究班のメンタルケア研究は、HIV 感染者を精神科診療につなげる時のボトルネックや受診中断の心理的要因などを明らかにすることが目的です。いずれの分担研究も HIV 感染者全体に対して行われるため、性感染による HIV 感染者のデータが大部分を占めると予想されます。対象症例が大きく異なるため重複部分は少ないと予想されます。
- 4) 【コメント】HIV 感染症と血友病の関係についても対象を整理・限定して臨まないと、知見を還元し予防対策に活かすことが難しくなるものと危惧される。
【取り組み】HIV 感染症に関する研究は HIV 感染者全体を対象とし、血友病に関する研究では血友病患者全体に研究が行われます。両者の疾患は別個で研究が行われますが、融合した研究も必要と考えます。地域医療連携に関する研究では、集団ではなく個人に注目して研究が行われます。従って、性感染による HIV 感染者だけではなく、HIV 感染血友病患者にも重点がおかれ、HIV 感染症からの側面と血友病からの側面の両方から検討させていただきます。予防対策への還元も含め、留意して研究を進めて参ります。

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

課題番号：21HB2004

研究代表者：藤谷 順子（国立国際医療研究センター リハビリテーション科 医長）

研究分担者：鴻永 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 治療開発室長）、大金 美和（国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター 患者支援調整職）、遠藤 知之（北海道大学 血液内科 講師）、茂呂 寛（新潟大学医歯学総合病院感染管理部 准教授）、小松 賢亮（国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター 心理療法士）、柿沼 章子（はばたき福祉事業団事務局 事務局長）、長江 千愛（聖マリアンナ医科大学小児科 講師）、石原 美和（神奈川県立保健福祉大学 実践教育センター 教授）

1. 研究概要

（800 字）本研究の目的は、非加熱血液製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養上の問題点の実態を把握し、支援するとともに、その状況を分析し、今後適切な医療・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。非加熱血液製剤による HIV 感染血友病等患者は、かつては HIV の診療と血友病の診療、共感染のウィルス性肝炎の診療の確保が重要であったが、今日、それらに加えて、長期 HIV 罹患、長期抗 HIV 薬内服によって同年代の健常者に比し併存症の頻度が高い可能性が指摘されている。いっぽうで、血友病性関節症の長期罹患による関節状況の悪化、加齢、親の加齢による家族内役割の変化や生活上の負荷の増大などもある。65 歳以上ではないが日常生活機能の障害があり、かつ専門職による医療連携が必要である。HIV 関連認知症をはじめとする神経認知障害及び、心理的不安等への対処も必要で、COVID-19 感染症蔓延による心身への悪影響も懸念される。

本研究では、併存症も含めた包括的連携医療体制の供給に関する実証研究、運動機能と日常生活機能の維持向上に関する実証研究、心理社会的問題への課題解決手法の検討、生活レベルでの健康維持のための支援方法の実証的研究、生活モデル実践調査、そして、QOL 調査をおこなう。特に大学病院をブロック拠点病院とする北海道地域と、甲信越地域での、地域の実情に応じた連携の構築を行う。

本研究により、適切な長期療養体制の構築の一翼を担うとともに、国内における長期療養体制の構築に資する材料を得る。均霑化については、研究班としても努力するとともに、医療体制班とも協力していく。

2. 研究目的

本研究の目的は、非加熱血液製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養上の問題点の実態を把握し、支援するとともに、その状況を分析し、今後適切な医療・ケア・支援を長期にわたり地域格差なく提供できる体制の構築に貢献する事が目的である。

サブテーマ1の医学的管理・医療連携・受療支援としては、共感染の肝炎による肝硬変・肝癌以外の合併症が多岐に報告されており、当研究班では、はそれらの研究を行う。がんおよび肝移植を含む外科的治療については、今年度から他班が中心に行うこととなり、協力していく。また、専門医療とかかりつけ医慮、また多科にまたがる医療連携や医療介護福祉の連携のための受療支援や連携支援について検討する。さらに、広い地域に患者が分散している北海道地区と北関東・甲信越地域において、地域特性を踏まえたうえでの長期療養体制の構築の実証研究を行う。

サブテーマ2の運動機能・ADLの低下予防として、前研究班で実施・普及してきて効果のあるリハビリ検診会の普及や発展を図る。さらに適切な外来リハビリテーションについて検討する。

サブテーマ3の神経認知障害・心理的支援として、有効な心理的アプローチや抱えている心理社会的が課題に関

する検討を行い、患者の心理社会的問題の解消やメンタルヘルスの向上・維持を図る。

サブテーマ4の生活実態・生活レベルでの健康維持として、分担研究者柿沼は、a) 自立生活困難な患者の実態調査、b) 訪問看護師による健康訪問相談事例の分析、c) iPadを活用した患者支援、d) リハビリ検診会を通じた社会参加と健康の自己管理の推進、e) 専門医療施設近隣に転居した被害者2名の生活モデル実践調査と評価を通して、安定した生活の確立に必要な要素の検討を行う。また分担研究者大金は、患者支援職種の機能解析と均霑化のための検討を行う。

サブテーマ5のQOL調査として、分担研究者長江は、前班で竹谷が実施したQOL調査を引き続き行うことで、経年的な評価も踏まえ、今後の課題を考察する。分担研究者石原は、前班での縦断的QOL調査を引き続き実施し、HIV感染症における治療やACC及びエイズ診療拠点病院体制などの整備が進む25年間の療養生活の経過と認識、生活満足度を明らかにすることで、今後の厚生行政への示唆を得る。

本研究では、特に、分担研究者間の協力連携、また、救済医療室や医療体制班および今年度新設される他班との協力を密にして、実践的な研究を行う。（971 字）

3. 研究方法

サブテーマ1. 医学的管理・医療連携・受療支援

（鴻永）【合併症とその管理体制・連携体制を把握する】

1年目：NCGM症例を中心とした合併症の実態把握。

2年目：全国レベルでの医療連携体制の問題点の把握

3年目：問題点の解析と解決のためのモデルの提案と普及活動

（遠藤）【北海道地域における長期療養体制の構築】

1年目：HIV感染血友病患者の定期通院施設への受診コストと問題点、現在の生活環境の調査を行う。また、長期療養に関与する合併症につき調査を行い、今後必要となる医療・福祉サービスについて検討する。

2年目：居住地においても適切な医療・サービスが受けられる体制を構築するために、近隣医療施設や福祉関連施設に対して研修を行う。

3年目：ブロック拠点病院と患者居住地域との連携状況および患者の利便性向上に関して評価する。

（茂呂）【北関東・甲信越地域における長期療養体制の構築】

1年目：①薬害被害者における血友病性関節障害を念頭にいたリハビリテーション体制の確立、②訪問看護の充実に向けた関連職員の教育・啓発の準備を行う。

2年目：①リハビリ検診会ないしはリハビリテーションの提供モデルの構築、②訪問看護の充実に向けた関連職員の教育・啓発活動を行う。

3年目：2年目の実践の継続と共に療養体制モデルとしての効果とコストの検討を行う。

サブテーマ2. 運動機能・ADLの低下予防（藤谷）

1年目：コロナ感染症流行下におけるリハビリ検診のバリ

エーションの検討と実施及び効果の検討、自宅でできるリハビリテーション手法の検討。

2年目：リハビリ検診の均霑化および外来リハビリテーションの実態と効果の検討。

3年目：運動機能とADL低下予防のための各リハビリテーション手法の検討と実現化モデルの検討。

サブテーマ3. 神経認知障害・心理的支援（小松）

1年目：HIV感染血友病等患者への心理的な介入面接研究の実施、有効な心理的アプローチの検討

2年目：患者が抱えている心理社会的な課題に関する検討および、その結果をふまえた、患者や支援者に対する教育・啓発活動の実施。

3年目：教育・啓発活動の評価・検討。

サブテーマ4. 生活実態・生活レベルでの健康維持

（柿沼）【安定した生活に維持に必要な患者支援のための実証研究】多角的な方策として、a) 自立生活困難な患者の実態調査、b) 訪問看護師による健康訪問相談事例の分析、c) iPadを活用した患者支援、d) リハビリ検診会を通じた社会参加と健康の自己管理の推進、e) 専門医療施設近隣に転居した被害者2名の生活モデル実践調査と評価を毎年実施していく。a) については1年目に、特にコロナ感染症警戒警戒下の現況に合わせた実態調査を計画実施し、2年目には結果を検討分析するとともに、アプリを使った調査・支援を検討する。3年目：健康維持・生活維持に必要な支援について複数の側面から包括的に検討する。b) c) については、継続的に実施し、その時々の問題点をc)で調査する等の検討を行う。d)については、当面個別リハ検診+WEBイベントの開催とし、初年度は、WEBイベントの参加を可能とするための、在宅患者のWEBリテラシー改善支援も行う。

（大金）【受療支援と連携支援に必要な業務の検討】

1年目：HIVコーディネーターナースの業務内容と時間の集計、支援コストの量的側面の評価。

2年目：業務の質的な検討を行う。

3年目：全国での支援の実現に向けた人員数および業務内容モデルの提案。

サブテーマ5. QOL調査

（長江）【横断的調査】1年目：企画・構築年として、QOL調査のアンケート方法、内容や結果について、前回アンケートの実態を踏まえて検討する。2年目：QOL調査のアンケートの実施準備の進行と実施。3年目：QOL調査アンケートの回収と結果の解析・考察

（石原）【縦断的調査】1年目：前班からの継続研究で残り20名への面談を実施する。2年目：縦断的QOL検討結果の分析と解析・考察、還元

（倫理面への配慮）

各分担研究者の研究は、前年より継続されてるものについてはすでに倫理審査を経ており、開始する研究についても、その都度、所属施設の適切な倫理審査あるいは多施設研究としての倫理審査を受ける。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

藤谷順子【英論文】

- 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

4. 予想される成果

HIV医療の進歩と、患者の高齢化、罹患期間・治療期間の長期化に伴い、非加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染血友病等患者の抱える問題点は多彩かつ変化しつつある。さまざまな併存症の頻度が高いことも含め、寿命が延伸した患者の長期療養は未知の分野である、本研究では、複数の側面から調査研究を行いつつ、あわせてモデル的支援を展開することによる実践的な研究であるため、実現可能性にも配慮した包括的な支援体制の構築への提言が可能となる。均霑化へのモデルの提供とサービスのコスト検討も行うことで、厚生労働行政の施策等への直接反映に貢献する。また、多彩な内科的合併症の早期発見と治療、運動機能の低下に対する予防、認知症や精神的な不健康への対策ができることで、薬害患者救済になるとともに医療経済学的効果が高い。また、支援の目標を、精神的健康、自己管理意識や自己効力感の実現にもおけるので、QOLの向上が得られるとともに、二次・三次の合併症や生活の破綻予防ともなり、感染被害者救済としての厚生行政にも貢献するとともに、他の病態に対する長期療養支援の参考資料となる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

新型コロナウイルス感染症の流行という悪条件下ではあるが、WEB会議等を利用し、また、これを機に患者におけるITリテラシーの向上や、テレメディスンあるいはテレコンサルティング、テレカンファレンスを実施し、これらに関する実証研究を進めることで、研究の達成は十分に可能と考えている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染血友病等者の長期経過という未体験の分野の研究を行う本研究の学術的価値は高く、国際的にも類を見ない。

社会的意義としては、実践的な研究であるため、実現可能性にも配慮した支援体制の構築に寄与する。

多彩な内科的合併症の早期発見と治療、運動機能の低下に対する予防、認知症や精神的な不健康への対策ができることで、篤化を防ぎ、医療経済学的にも効果的である。また、支援の目標を、精神的健康、安心感、自己管理や自己効力感の実現にもおいているので、QOLの向上が得られるとともに、生活の破綻予防ともなり、薬害によるHIV感染被害者救済としての厚生行政にも貢献する。また、その他の病態に対する長期療養支援の参考になりうる資料となる。

3) 今後の発展性について

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把握し、支援するとともに、その状況を分析し、今後適切な医療・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ことで、厚生行政上に資する実証研究のモデルとなりうるとともに、他の薬害症例や、他の希少疾患の長期療養体制の構築にも、発展的利用が可能である。

with HIV. Global Health and Medicine Open DOI: 10.35772/ghmopen.2021.01007

- 2) Kikuchi K, Komachi K, Honma Y, Fujitani J. Benefits of physical therapy for people living with hemophilia. Global Health & Medicine 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, 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. Epub 2020 Jul 23.
- 4) Yagi M, Yasunaga H, Matsui H, Morita K, Fushimi K, Fujimoto M, Koyama T, Fujitani J. Impact of Rehabilitation on Outcomes in Patients With Ischemic Stroke: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Japan. *Stroke*. 2017 Mar;48(3):740-746. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015147. Epub 2017 Jan 20.
- 5) Yagi M, Morita K, Matsui H, Michihata N, Fushimi K, Koyama T, Fujitani J, Yasunaga H. Outcomes After Intensive Rehabilitation for Mechanically Ventilated Patients: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021 Feb;102(2):280-289. doi: 10.1016/j.apmr.2020.09.389. Epub 2020 Oct 22.

研究分担者

瀧永博之【英論文】

- 1) Nagai R, Kubota S, Ogata M, Yamamoto M, Tanuma J, Gatanaga H, Hara H, Oka S, Hiroi Y. Unexpected high prevalence of severe coronary artery stenosis in Japanese hemophiliacs living with HIV-1. *Global Health and Medicine*. 2020 Vol.2 (367-373)
- 2) Yoshikawa S, yoshio S, Yoshida Y, Tsutsui Y, Kawai H, Yamazoe T, Mori T, Osawa Y, Sugiyama M, Iwamoto M, Watashi K, Kawaguchi T, Akita T, Tanaka J, Kikuchi Y, Mizokami M, Oka S, Kanto T, Gatanaga H. Impact of immune reconstitution-induced hepatic flare on HBsAg loss in HBV/HIV-1-coinfected patients. *J Infect Dis*. 2021 Jun 15;223(12):2080-2089. doi: 10.1093/infdis/jiaa662.
- 3) Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Uemura H, Tsuchiya K, kikuchi Y, Mizokami M, Oka S, Gatanaga H. Full-genome analysis of hepatitis C virus in HIV-coinfected hemophiliac Japanese patients. *Hepatology Research* 2020 Vol.50 (763-769)
- 4) Oka S, Ikead K, Takano M, Ogane M, Tanuma J, Tsukada K, Gatanaga H. Pathogenesis, clinical course, and recent issues in HIV-1-infected Japanese hemophiliacs: a three-decade follow-up. *Global Health and Medicine* 2020 Vol.2 (9-17)
- 5) Oka S, Ogane M, Takano M, Minaminoto R, Hotta M, Tajima T, Nataga N, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H. Cancer Screening in Hemophiliac/HIV Patient Study Group. Non-AIDS-defining malignancies in Japanese hemophiliacs with HIV-1 infection. *Global Health and Medicine* 2019 Vol.1 (49-54)

研究分担者

遠藤知之【和英論文】

- 1) 遠藤知之、センテノ田村恵子、渡部恵子、後藤秀樹、宮下直洋、荒隆英、笠原耕平、橋野聡、豊嶋崇徳: 北海道 HIV 透析ネットワークの構築とその有効性の検討、日本エイズ学会誌, 2018, 20: 199-205
- 2) Endo T, Goto H, Miyashita N, Ara T, Kasahara K, Okada K, Shiratori S, Sugita J, Onozawa M, Hashimoto D, Nakagawa M, Kahata K, Fujimoto K, Kondo T, Hashino S, Houkin K, Teshima T. The prevalence of cerebral microbleeds in HIV-infected hemophilia patients. *J AIDS Clin Res*, 2017, 8:11. DOI: 10.4172/2155-6113.1000747
- 3) 富田健一、白坂るみ、遠藤知之、渡部恵子、武内阿味、坂本玲子、センテノ田村恵子、石田陽子、豊嶋崇徳: 北海道 HIV 福祉サービスネットワークの構築、日本エイズ学会誌, 2017, 19: 180-18

研究分担者

茂呂 寛【英論文】

- 1) Hakamata, M., Moro, H., Matsumoto, S. et al. Higher genome mutation rates of Beijing lineage of Mycobacterium tuberculosis during human infection. *Scientific Reports* 10 (1), 17997 (2020)
- 2) Bamba, Y., Moro, H. et al. Multiplex cytokine analysis in Mycobacterium avium complex lung disease: relationship between CXCL10 and poor prognostic factors. *BMC Infect Dis* 19, 263, (2019).
- 3) Bamba, Y., Moro, H. et al. Increased presepsin levels are associated with the severity of fungal bloodstream infections. *PLoS One* 13, e0206089, (2018).
Aoki, A., Moro, H. et al. Clinical Significance of Interferon-gamma Neutralizing Autoantibodies Against Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Clin Infect Dis* 66, (2018).7

研究分担者

小松賢亮【英論文】

- 1) Imai K, Kimura S, Kiryu Y, Watanabe A, Kinai E, Oka S, Kikuchi Y, Kimura S, Ogata M, Takano M, Minamimoto R, Hotta M, Yokoyama K, Noguchi T, Komatsu K. Neurocognitive dysfunction and brain FDG-PET/CT findings in HIV-infected hemophilia patients and HIV-infected non-hemophilia patients. *PLoS One* 15(3): e0230292, 2020
- 2) Komatsu K, Kinai E, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Sakata T, Iizuka A, Koyama T, Ogata T, Inui A, Oka S; HIV-Associated Neurocognitive Disorders in Japanese (J-HAND) Study Group (The J-HAND Study Group). Various associations of aging and long-term HIV infection with different neurocognitive functions: detailed analysis of a Japanese nationwide multicenter study. *J Neurovirol* 25: 208-220, 2019

研究分担者

柿沼章子【国内外学会発表】

- 1) 久地井寿哉, 柿沼章子, 岩野友里, 武田飛呂城, 大平勝美. 薬害 HIV 感染被害患者における健康関連 QOL の実態と長期療養における通院・医療の確保および生活再構築支援の必要性. 第 46 回日本保健医療社会学会大会、2020 年 9 月、口演、オンライン
- 2) 柿沼章子, 岩野友里, 武田飛呂城, 久地井寿哉. 薬害 HIV 感染被害患者における長期療養への支援提言～健康訪問相談の成果（医療行為を伴わない訪問看護師による訪問支援）. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会、2020 年 11 月、口演、オンライン
- 3) 武田飛呂城, 柿沼章子, 岩野友里. 薬害 HIV 感染被害患者における長期療養への支援提言～外出自粛要請下における薬害 HIV 感染被害患者の変化について～. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会、2020 年 11 月、口演、オンライン
- 4) 岩野友里, 柿沼章子, 武田飛呂城, 久地井寿哉. 薬害 HIV 感染被害患者における長期療養への支援提言～脳出血後の後遺症や知的障害をもつ患者の長期療養における施設等の課題～. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会、2020 年 11 月、口演、オンライン
- 5) 久地井寿哉, 柿沼章子, 岩野友里, 大平勝美. 薬害 HIV 感染被害患者における医療行為を伴わない健康訪問相談の支援成果（第 2 報）—支援事例の分析—. 第 45 回日本保健医療社会学会大会、2019 年 5 月、示説、東京
- 6) 久地井寿哉, 柿沼章子, 岩野友里, 大平勝美. 全国の HIV 感染血友病患者のリハビリテーション勉強会・検診会の参加継続による支援成果. 第 28 回日本健康教育学会大会、2019 年 6 月、口演、東京
- 7) 久地井寿哉, 柿沼章子, 岩野友里, 大平勝美. 薬害 HIV 感染被害者の受療実態と今後の病態悪化に伴う転居・転院意向の分析. 第 78 回日本公衆衛生学会総会、2019 年 10 月、示説、高知
- 8) 久地井寿哉, 柿沼章子, 岩野友里, 武田飛呂城, 大平勝美. 薬害 HIV 感染被害患者における長期療養への支援提言（第二報）～全国実態調査からみた、病態悪化時に備えた生活再構築の課題と支援対応. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、2019 年 11 月、口演、熊本
- 9) 岩野友里, 久地井寿哉, 柿沼章子, 武田飛呂城, 大平勝美. 薬害 HIV 感染被害患者における長期療養 への支援提言（第三報）～リハビリ検診会・勉強会の支援成果と全国の均てん化 に向けた課題. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、2019 年 11 月、口演、熊本
- 10) 柿沼章子, 久地井寿哉, 岩野友里, 武田飛呂城, 大平勝美. 薬害 HIV 感染被害患者における長期療養への支援提言（第一報）～現状の取り組みと今後の支援課題について. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、2019 年 11 月、示説、熊本

研究分担者

長江千愛【和英論文】

- 1) Yamashita A, Nagae C, Mori M, Ashikaga T, Kojima T, Taki M. First case report of hemophilia B Leyden in Japan. *Int J Hematol.* 2017;106:135-137.
- 2) Nagae C, Yamashita A, Ashikaga T, Mori M, Akita M, Kitsukawa K, Yamazaki S, Yoshikawa K, Yamamoto H, Taki M. A cohort study of the usefulness of primary prophylaxis in patients with severe haemophilia A. *Int J Hematol.* 2016 Aug;104(2):208-15.
- 3) 遠田 七彩, 植原 健二, 大沼 弘幸, 木城 智, 皆川 直毅, 長江 千愛, 仁木 久照. 定期補充療法で止血コントロール下にある血友病 A 患者に前十字靭帯再建術を施行した 1 例. *関東整形災害外科学会雑誌* 2020;51:193-6.
- 4) 長江 千愛, 小倉妙美, 長尾 梓, 堀越 泰雄, 鈴木 隆史, 小松京子, 寺野博子, 瀧 正志. 日本人小児血友病 B 患者におけるノナコグベータペゴルの有効性及び安全性の解析. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2020; 56: 441-446.
- 5) 徳川多津子, 石黒 精, 大平 勝美, 岡本 好司, 酒井 道生, 鈴木 隆史, 竹谷 英之, 長江 千愛, 野上 恵嗣, 藤井 輝久, 天野 景裕, 岡 敏明, 小倉 妙美, 嶋 緑倫, 白幡 聡, 瀧 正志, 西田 恭治, 日笠 聡, 福武 勝幸, 堀越 泰雄, 松下 正, 松本 剛史, 窓岩 清治, 血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会, 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会, 日本血栓止血学会 血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2019 年補遺版 ヘムライブラ(エミシズマブ)使用について. *日本血栓止血学会誌* 2020; 31; 93-104.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) どこが患者参加型なのか？ 本研究班では、まず、分担研究者として患者団体が入っており、患者自身が必要と考えることの実証研究を計画していることで患者参加型である。また、当研究班では分担研究者相互の協力を重視しており、その他の分担研究者の課題設定や実施自体にも、患者の意見を取り入れている。具体的には、分担研究者である患者団体の意見を聞くほかにも、北海道地区、甲信越地区の患者の要望などを取り入れて研究計画を立てている。また、実証研究は対象としての患者の協力なしに、遂行することができない。このように、さまざまな接点での患者の意見を取り入れ、患者の参加協力を得ている点で患者参加型である。
- 2) 昨年度までの研究班との違いは？ 共感染のウィルス肝炎・肝線維症・肝がんに関連する部分が、昨年度までの班では「肝臓グループ」としてウェイトを占めていたが、今年度から、肝臓関連およびその他の悪性腫瘍については、外科手術も含め、四柳班および江口班の担当となった。当班は、長期療養体制の構築として「HIV と血友病と肝臓以外の全身臓器の多彩な併存症についても適切にスクリーニングできるような連携診療体制を作る」を分担する。治療方法自体の検討や効果の検討ではなく、均霑化や評価へのアクセスの問題に取り組む。

研究課題：非加熱血液凝固因子製剤によるH I V感染血友病等患者に合併する腫瘍への包括的対策に関する研究

課題番号：21HB2005

研究代表者：四柳 宏（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 教授）

研究分担者：江口 晋（長崎大学医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授）、渡邊 大（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センターエイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室長）、遠藤 知之（北海道大学病院 血液内科 講師）、照屋 勝治（国立国際医療センター病院 エイズ治療・研究開発センター ACC 科医長）、南 留美（国立病院機構九州医療センター 免疫感染症内科 医長）、木内 英（東京医科大学 臨床検査医学分野 主任教授）、三田 英治（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 副院長）、高橋 俊二（がん研究会有明病院 総合腫瘍科 部長）、古賀 道子（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症分野 助教）

1. 研究概要

非加熱血液凝固因子製剤によるH I V感染血友病等患者に合併する腫瘍としてはこれまでエイズ指標疾患（カポジ肉腫・悪性リンパ腫・浸潤性子宮頸癌）に加え、HCV 関連肝細胞癌が大きな問題であった。しかしながら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た。本研究班はその包括的対策を行うことを目的とする。

主な研究項目は

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
1. 健康診断受検のための制度設計の構築と運用 に関しては現在各ブロック拠点施設での検診プログラム・受検実態に関して調査を行う。この際対象者の受診を難しくしている背景に関する調査も行う。調査結果をまとめた後、検診プログラムを再度見直す。最終的には希望者全員が検診を受けることのできる制度設計の構築を目標とする。
2. 悪性腫瘍診断時・診断後の診療支援 に関しては、感染者に多い悪性腫瘍の実態をブロック拠点病院及び患者団体での調査により明らかにする。その中で診断後の問題も明らかにしていく。調査結果に基づいてブロックでの診療支援の方法、さらには腫瘍専門医との連携の方法を確立していく。
3. 悪性腫瘍罹患に伴う精神的ケア に関しては、感染者の支援に関する問題点をまとめ、精神面での支援に際して必要な体制を整える。実際の支援の中で認知機構の問題や社会的問題が明らかになることが想定されるため、そうした問題に対する対策を提案する。
4. 支援・疾患に関する広報 に関しては、頻度の高い悪性腫瘍を中心にニューズレターの作成を行い、感染者のみならず診療に関わる人に対する情報提供を行っていく。

2. 研究目的

H I V感染者の予後は抗ウイルス療法の進歩で大きく改善してきた。新たな感染者に対しては早期からの治療導入が可能になり、健常人と生命予後に大きな変わりがなくなってきた。しかしながら加齢とともに様々な生活習慣病、さらに悪性腫瘍の合併が問題になってきている。

性交渉による感染者の場合血液悪性腫瘍・消化器系腫瘍・肺がん・頭頸部腫瘍などウイルス感染、生活習慣など関連のある腫瘍が多い。一方血液凝固因子製剤による感染者の場合これまでH C V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た。その実態解明、対策は十分とは言えない。

H I V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・H I V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H I V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。

3. 研究方法

以下の予定である。

<令和3年度>

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・受検実態に関して調査を行う
 - 検診受診についてのアンケートを感染者に対し行う。

2. 悪性腫瘍診断時・診断後の診療支援
 - 感染者に多い悪性腫瘍について調査を行う。
 - 感染者の罹患した悪性腫瘍に関する情報を収集する。
 - 肝疾患・消化器疾患・頸部・呼吸器の悪性腫瘍に関して支援を行う体制を準備する。
 - 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
 - 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。
4. 支援・疾患に関する広報
 - 患者支援体制の構築に関する情報を取りまとめ、感染者に提供する情報をまとめ、発信を開始する。

<令和4年度>

1. 健康診断受検のための制度設計の構築と運用
 - 検診プログラム・受検実態に関する調査結果をまとめ、検診プログラムの構築を行う。
 - 検診受診についてのアンケート結果をまとめ望ましい検診像に関して医療者と相談する。
2. 悪性腫瘍診断時・診断後の診療支援
 - 感染者に多い悪性腫瘍についての調査結果を取りまとめ、ブロックでの診療支援の方法をまとめる。
 - 感染者の罹患した悪性腫瘍に関して収集した情報をまとめ、診療上の問題を提起する。
 - 症例の比較的多い肝疾患・消化器疾患に関して患者支援体制を構築する。
 - 以上の情報に基づき、患者の支援体制を構築する。
 - 感染者が悪性腫瘍に罹患した際の受診・受診後の問題点を整理し、医療者とともに支援体制を構築する。
3. 悪性腫瘍罹患に伴う精神的ケア
 - 感染者の精神面での支援を開始する。
 - 患者の精神面での支援に加え認知機能上の問題に際して情報を共有する。
4. 支援・疾患に関する広報
 - 患者支援・疾病の情報など感染者に提供する情報提供を継続する。

<令和5年度>

1. 健康診断受検のための制度設計の構築と運用
 - 構築した検診プログラムに従って検診を開始する。
 - 検診受診開始後の問題点に関して検討する。
2. 悪性腫瘍診断時・診断後の診療支援
 - 感染者の診療支援にあたっての問題点を収集する。
 - 肝疾患・消化器疾患に関して患者支援体制を構築する。

- 患者の支援開始後の問題点を整理する。
 - 感染者が悪性腫瘍に罹患した際の受診・受診後の支援に関する問題をまとめる。
3. 悪性腫瘍罹患に伴う精神的ケア
 - 感染者の精神面での支援を開始する。
 - 患者の精神面での支援に加え認知機能上の問題に際して情報を共有する。
 4. 支援・疾患に関する広報
 - 患者支援・疾病の情報など感染者に提供する情報提供を継続する。
- (倫理面への配慮)

患者の悪性腫瘍に関する情報収集、支援活動が含まれているため、倫理委員会を通過させ、その指示に従って研究を遂行する。

4. 予想される成果

1. 健康診断受検のための制度設計の構築と運用

これまで検診を受診したくてもできなかった感染者が検診を受診することにつながる。
2. 悪性腫瘍診断時・診断後の診療支援

感染者がよりよい治療を受ける機会を作ることになる。
3. 悪性腫瘍罹患に伴う精神的ケア

感染者が悪性腫瘍にかかった後、あるいはかかるのではないかという不安にある状態を緩和できる。
4. 支援・疾患に関する広報

感染者および主治医に対する適切な情報提供により、悪性腫瘍の適切な治療を受ける機会が増える。

5. 達成までの課題

- 1) 達成の見通し

4. で挙げた4項目の検討は困難なことではない。しかしながらブロック拠点病院から離れた地方に住み、その地域の医師に診療を受けている患者に別の施設で検診を受けるように促すのは困難な点もある。こうした問題の克服のために、患者団体との協力、地元の主治医に案内を同時に送ることを考えている。
- 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

世界的に見ても血液凝固因子製剤を使って年少時にHIVに感染した人の長期予後を調べた研究は少ない。そのため研究成果は学術的意義のあるものと考えられる。

また、被害者にとっては悪性腫瘍に新たに合併することの肉体的・精神的苦痛は大きい。従って検診によって悪性腫瘍を治療可能な早期に診断することの社会的意味は大きい。また、悪性腫瘍の進行した患者にとっても苦痛を分かち合ってくれる専門家の存在は大きい。

3) 今後の発展性について

感染者の診療上、精神的な支援になることが本研究の第一目的であるが、実際の支援はコロナ禍ということもあり、ウェブによる面談が主体になると思われる。ウェブによる面談は感染者がどこでも参加できるという大きな利点があり、頻回に行うこともできることから今後の診療支援の一つの雛型になることが期待される。

また孤独な状況に置かれる感染者も多い中、ウェブにより同じ状況にある感染者との交流の場もできることから、こうしたことによる精神的救済効果も期待できる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

四柳 宏

- 1) Tsuda H, Koga M, Nojima M, Senkoji T, Kubota M, Kikuchi T, Adachi E, Ikeuchi K, Tsutsumi T, Koibuchi T, Yotsuyanagi H. Changes in survival and causes of death among people living with HIV: Three decades of surveys from Tokyo, one of the Asian metropolitan cities *J Infect Chemother* 2021;27:949-956. doi: 10.1016/j.jiac.2021.02.003. Epub 2021 Mar 1.
- 2) Yamamoto S, Saito M, Nagai E, Toriuchi K, Nagai H, Yotsuyanagi H, Nakagama Y, Kido Y, Adachi E. Antibody response to SARS-CoV-2 in people living with HIV. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54:144-146. doi: 10.1016/j.jmii.2020.09.005. Epub 2020 Oct 2.

研究分担者

江口 晋

- 1) Eguchi S, Soyama A, Hara T, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Hamada T, Kugiyama T, Ito S, Kanetaka K, Maekawa T, Sekino M, Hara T, Nagai K, Miyazaki Y. Packing procedure effective for liver transplantation in hemophilic patients with HIV/HCV coinfection. *Surg Today*. 2020 Oct;50(10):1314-1317. doi:10.1007/s00595-020-02051-1. Epub 2020 Jun 22.
- 2) Takatsuki M, Yamasaki K, Natsuda K, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Yatsuhashi H, Eguchi S. Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein as a predictive marker of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatol Res*. 2020 Apr;50(4):419-425. doi: 10.1111/hepr.13468. Epub 2020 Jan 9.

渡邊 大

- 1) Watanabe D, Uehira T, Suzuki S, Matsumoto E, Ueji T, Hirota K, Minami R, Takahama S, Hayashi K, Sawamura M, Yamamoto M, Shirasaka T. Clinical characteristics of HIV-1-infected patients with high levels of plasma interferon- γ : a multicenter observational study. *BMC Infect Dis*. 2019 Jan 5;19(1):11. doi: 10.1186/s12879-018-3643-2.
- 2) Koizumi Y, Imadome KI, Ota Y, Minamiguchi H, Kodama Y, Watanabe D, Mikamo H, Uehira T, Okada S, Shirasaka T. Dual Threat of Epstein-Barr Virus: an Autopsy Case Report of HIV-Positive Plasmablastic Lymphoma Complicating EBV-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Clin Immunol*. 2018 May;38(4):478-483. doi: 10.1007/s10875-018-0500-4. Epub 2018 Apr 23.

遠藤 知之

- 1) Kawamura N, Goto R, Koshizuka Y, Watanabe M, Suzuki T, Endo T, Kondo T, Taketomi A, Shimamura T. 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. *Jpn J Infect Dis*. 2020 Sep 24;73(5):369-372. doi: 10.7883/yoken.JJID.2019.487. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32350218.

照屋 勝治

- 1) Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with the general population in Japan. *AIDS*. 2020 May 1;34(6):913-921. doi: 10.1097/QAD.0000000000002498..
- 2) Oka S, Ogata M, Takano M, Minamimoto R, Hotta M, Tajima T, Nagata N, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H; Cancer Screening in Hemophiliac/HIV Patient Study Group. Non-AIDS-defining malignancies in Japanese hemophiliacs with HIV-1 infection. *Glob Health Med*. 2019 Oct 31;1(1):49-54. doi: 10.35772/ghm.2019.01015.

南 留美

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

木内 英

- 1) Komatsu K, Kinai E, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Sakata T, Iizuka A, Koyama T, Ogata T, Inui A, Oka S; HIV-Associated Neurocognitive Disorders in Japanese (J-HAND) Study Group (The J-HAND Study Group). Various associations of aging and long-term HIV infection with different neurocognitive functions: detailed analysis of a Japanese nationwide multicenter study. *J Neurovirol*. 2019 Apr;25(2):208-220. doi: 10.1007/s13365-018-0704-7. Epub 2019 Mar 11.

三田 英治

- 1) Myojin Y, Kodama T, Maesaka K, Motooka D, Sato Y, Tanaka S, Abe Y, Ohkawa K, Mita E, Hayashi Y, Hikita H, Sakamori R, Tatsumi T, Taguchi A, Eguchi H, Takehara T. ST6GAL1 Is a Novel Serum Biomarker for Lenvatinib-Susceptible FGF19-Driven Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020 Dec 7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3382. Epub ahead of print.
- 2) Maesaka K, Sakamori R, Yamada R, Urabe A, Tahata Y, Oshita M, Ohkawa K, Mita E, Hagiwara H, Tamura S, Ito T, Yakushijin T, Iio S, Kodama T, Hikita H, Tatsumi T, Takehara T. Therapeutic efficacy of lenvatinib in hepatocellular carcinoma patients with portal hypertension. *Hepatol Res*. 2020 Sep;50(9):1091-1100. doi: 10.1111/hepr.13537. Epub 2020 Aug 3.

高橋 俊二

- 1) Sato Y, Nakano K, Fukuda N, Wang X, Urasaki T, Ohmoto A, Yunokawa M, Ono M, Tomomatsu J, Hayakawa K, Funauchi Y, Tanizawa T, Ae K, Matsumoto S, Takahashi S. Pre-treatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Efficacy of Eribulin for Soft-tissue Sarcoma. *Anticancer Res*. 2021 Jan;41(1):527-532. doi:10.21873/anticancer.14804.
- 2) Hanai N, Shimizu Y, Kariya S, Yasumatsu R, Yokota T, Fujii T, Tsukahara K, Yoshida M, Hanyu K, Ueda T, Hirakawa H, Takahashi S, Ono T, Sano D, Yamauchi M, Watanabe A, Omori K, Yamazaki T, Monden N, Kudo N, Arai M, Sakurai D, Asakage T, Doi I, Yamada T, Homma A. Effectiveness and safety of nivolumab in patients with head and neck cancer in Japanese real-world clinical practice: a multicenter retrospective clinical study. *Int J Clin Oncol*. 2020 Nov 21. doi: 10.1007/s10147-020-01829-0. Epub ahead of print.

古賀 道子

- 1) Koibuchi T, Koga M, Kikuchi T, Horikomi T, Kawamura Y, Lim LA, Adachi E, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Prevalence of Hepatitis A Immunity and Decision-tree Analysis Among Men Who Have Sex With Men and Are Living With Human Immunodeficiency Virus in Tokyo. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 27;71(3):473-479. doi: 10.1093/cid/ciz843.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

初年度のため特になし。

研究課題：国内未承認エイズ治療薬等を用いた HIV 感染症治療薬及び HIV 感染症至適治療法の開発に係る応用研究

課題番号： 21HB2006

研究代表者：天野 景裕（東京医科大学 臨床検査医学分野 教授）

研究分担者：福武 勝幸（東京医科大学 臨床検査医学分野 特任教授）、木内 英（東京医科大学 臨床検査医学分野 主任教授）、萩原 剛（東京医科大学 臨床検査医学分野 講師）、野坂 圭子（東京医科大学 臨床検査医学分野 講師）、関根 祐介（東京医科大学病院 薬剤部 薬剤師）、味沢 篤（がん・感染症センター東京都立駒込病院 感染症科 非常勤医師）、菊地 嘉（国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 部長）、白阪 琢磨（国立病院機構大阪医療センター 免疫感染症科 エイズ先端医療研究部長）、藤井 輝久（広島大学病院 輸血部 准教授）、四柳 宏（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野 教授）

1. 研究概要

HIV 感染者の中には血液製剤を通して HIV 感染した血友病患者が存在し、現在も数パーセント程度を占めている。これらの患者は感染から長期間が経過しているために免疫機能低下の進行した症例が多く、慢性肝炎などの合併症も深刻である。海外で有効性が認められ承認されている HIV 感染症とその随伴症状としての各種日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療薬の情報を収集するとともに薬剤を迅速に導入して、血液製剤による感染者およびその他の病状の進行が早い感染者等で国内の承認薬だけでは治療が難しい患者の治療を行うことは重要な意味を持つ。国内未承認薬の使用も含めて必要な薬剤を迅速に使用できる体制を作ることが本研究の目的である。

この研究は 1996 年度に当時の厚生省薬務局研究開発振興課との協力により、HIV 感染症およびエイズとその随伴症状として日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療法を迅速に導入するための一つの方策として開始された。最新の情報技術を活用しながら、患者への人道的配慮と倫理的配慮を行いつつ、適切な治療が行えるよう現場の臨床医の個人輸入にかかる負担を軽減し、公的研究費により薬剤を研究代表者の医師個人輸入により輸入・備蓄しておき必要時に提供して、患者の生命を保護しようとするものである。同時に協力が得られる場合は、患者の同意のもとに後方視的観察研究としてその治療成績を集積することで、日本の至適治療法を開発し、治療薬の公知承認による承認推進に協力するなど、この分野の医療の発展にも貢献することを目的とした独創的な臨床研究の形態をとっている。当初より通称名は「厚生労働省エイズ治療薬研究班」（厚生科学研究費補助金）と呼ばれ、新規多剤併用療法に必要な抗 HIV 薬の輸入・供給と随伴疾患に対する国内での希少薬剤の臨床開発を促進する活動を開始し、25 年にわたり継続している。

2. 研究目的

日本では HIV 感染者の中に血液製剤を通して HIV 感染した血友病患者の割合が高く、現在も数パーセント程度を占めている。これらの患者は感染から長期間が経過しているために免疫機能低下の進行した症例が多く、慢性肝炎などの合併症も深刻である。海外で有効性が認められ承認されている HIV 感染症とその随伴症状としての各種日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療薬の情報を収集するとともに薬剤を迅速に導入して、血液製剤による感染者およびその他の病状の進行が早い感染者等で国内の承認薬だけでは治療が難しい患者の治療を行うことは重要な意味を持っている。また、血液凝固因子製剤により HCV に感染した血友病患者等の肝炎はウイルス量が多く難治性であり、HIV 感染症との合併により進行が早く肝癌の発生も多かったため、研究班では早くから強力な治療法の導入に努力した。HIV 感染症の治療を充実するため国内未承認薬の使用も含めて医療機関が対応できるよう必要な薬剤を迅速に使用できる体制を作り、その治療成績をもとに至適治療法を開発することが本研究の目的である。

この研究は 1996 年度に当時の厚生省薬務局研究開発振興課との協力により、HIV 感染症およびエイズとその随伴症状として日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療法を迅速に導入するための一つの方策として開始された。インターネットなどの最新の情報技術を活用しながら、患者への人道的配慮と倫理的配慮を行いつつ、適切な治療が行えるよう現場の臨床医の個人輸入にかかる負担を軽減し、公的研究費により薬剤を研究代表者の医師個人輸入により輸入・備蓄しておき必要時に提供して、患者の生命を保護しようとするものである。同時に協力が得られる場合は、患者の同意のもとに後方視的観察研究としてその治療成績を集積することで、日本の至適治療法を開発し、治療薬の公知承認による承認推進に協力するなど、この分野の医療

の発展にも貢献することを目的とした独創的な臨床研究の形態をとっている。

3. 研究方法

海外では必須薬剤の無償供与などの制度はあるが、研究としての性格はほとんどなく類似の研究についての情報はない。この研究では、インターネットなどの最新の情報技術を活用しながら、患者への人道的配慮と倫理的配慮を行いつつ、適切な治療が行えるよう現場の臨床医の個人輸入にかかる負担を軽減し、公的研究費により薬剤を購入し提供して、患者の生命を保護しようとするものである。同時に協力が得られる場合は、患者の同意のもとに後方視的観察研究としてその治療成績を集積することで、日本の至適治療法を開発し、この分野の医療の発展にも貢献することができるという独創的な臨床研究の形態をとっている。また、状況によっては製薬会社からの薬剤供与も受け高価な医薬品の購入費を抑え、研究費を合理的に利用することを目指している。

国内の未承認薬を研究班として研究代表者の医師個人輸入として輸入備蓄し、HIV 感染症の診療拠点病院等において、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。同時に後方視的観察研究として、これまでに行った治療成績を回収し、治療の実態を調査するという大変特色の有る研究方法をとることで、日本では数少ない臨床経験を集約する。

HIV 感染症に発生する日和見感染症、腫瘍の治療に必要な薬剤、免疫機能の低下した患者に必要な感染症の予防ワクチンなど研究対象薬品については継続的に提供を続ける。新規の治療薬の開発に着目して研究対象を吟味するため分担研究者の意見を聞き、対象薬剤や疾患の検討を行う。症例の集積できた対象薬について治療成績のまとめを行い公表する。インターネットサーバー、データベースサーバーなどのデータ管理を厳格に行い、専門家の監視のもとに最新のセキュリティを維持する。老朽化により新規機器の導入が必要である場合は適宜更新する。情報機器はセキュリティを確保し、廃棄時にデータ破壊を確実にするため、全ての情報機器は買い取りを行う。

(倫理面への配慮)

患者の人権を尊重し患者に不利益が及ぶことの無い様に十分な配慮を行うものとする。提供する治療薬は米国あるいは EU で既に承認されている薬剤であり、承認内容に沿って用いることとしており、国内未承認薬ではあるが他

に有効な治療がなく入手が困難である薬剤を人道的配慮により提供し、治療を受ける患者にとって不利益が起らないよう配慮する。日本人についての臨床経験がない薬剤であり、有効性や有害事象についての成績は海外の成績しかないことを患者に十分に説明し同意を得てから使うこととしている。また、万一の重篤な副作用の発生に対しての患者への保証を確保するために、医師賠償責任保険を用意して、実際の治療に当たる研究協力者に対して加入を推奨している。新しい形態の研究として、提供した薬剤による治療を受けた患者への説明による同意に基づく、国内未承認薬を海外の承認条件等に基づき治療した症例の臨床成績を収集し、日本人に対する至適治療法を開発するための「観察研究」として、ヘルシンキ宣言に則り患者の保護を万全にして開始する。患者の個人情報の保護には万全を期しており、同意書以外には氏名が記載されることは無く、委託業者も同一の CRO を継続して使い、個人情報の管理を厳重に行う計画である。薬剤の利用情報等、情報処理は研究班専用の機器を用い、研究班のサーバー内のデータベースには患者の個人情報を持たない設計にし、かつ暗号化して保管しており、セキュリティ対策を充実して安全を確保する。

4. 予想される成果

この研究は 1996 年度に当時の厚生省薬務局研究開発振興課との協力により、HIV 感染症およびエイズとその随伴症状として日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療法を迅速に導入するための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、これまでに複数の未承認薬剤の供給を行い、その承認に際して、日本人における治療経験と有害事象の発生状況を提供しており、今後も重要な役割を果たすことができる。1996 年 10 月 4 日から 2020 年 12 月 31 日までに、全薬剤の送付回数は 10,605 回、延症例数は 4,279 症例であった。対象薬は 38 薬剤 47 剤型で、そのうち抗 HIV 薬は 16 薬剤、29 剤型であった。

研究班からの薬剤による治療を要した疾患と患者数

	1996 - 2020	患者数
①	ニューモシスチス肺炎	954
②	HIV 感染症	825
③	トキソプラズマ症	643
④	母子感染予防	617
⑤	HIV 感染症合併結核	198
⑥	非定形抗酸菌症	193
⑦	カポジ肉腫	119
⑧	CMV 感染症	70
⑨	MAC 予防	65
⑩	カンジダ症	12

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

1996年にエイズ治療薬の今後の取り扱いについての方針(厚生省薬務局の文書)が示され、①迅速審査の実施 ②拡大治験の実施 ③治験の対象とすることが困難な治療薬の提供(研究班の仕組み)が開始された。その施策の一つとして、本研究は1996年10月に当時の厚生省薬務局研究開発振興課との協力により、国内に承認薬がないHIV感染症およびエイズとその随伴症状としての日和見感染症・腫瘍・ウイルス性肝炎等に国外の承認薬による適切な治療法を迅速に導入するための方策として開始された。当初より通称名は「厚生労働省エイズ治療薬研究班」(厚生科学研究費補助金)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、25年にわたり継続している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

研究代表者と研究分担者として参加しているHIV感染症専門医が、早急に日本への導入が必要と判断した海外での承認薬、国際的に第一選択薬でありながら国内未承認で入手できない薬剤や国内承認薬のみでは治療が困難な患者のための海外承認薬を確保して、これらの治療に必要な未承認薬を人道的見地から緊急提供し、海外の既存の治療プロトコールによる治療を各施設で行ってきた。その後、治療の経過や効果の情報を収集し観察研究としてとりまとめ、至適治療法の開発を目指しながら国内承認のための日本人で使用成績として報告してきた。希少疾患であるため、限られた対象であり症例数は少なく、研究成果の集積は緩徐にしか進まないが、日本人データを集積する重要な

役割を果たしてきた。また、情報公開のためインターネット上に専用のサーバーを置き、研究班のホームページを有し(<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhlw/portal>)、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することを目的とした。研究班のホームページへのアクセス数は2021年7月時点で71万件を超えている。



3) 今後の発展性について

日本のHIV感染者の数は欧米と比較すると非常に少ないものの、感染者総数は今なお増加を続けており、この状況には引き続き強い危機意識をもって臨まなければならない。また、本研究の根底には、日本では本疾患の発生当初には血液凝固因子製剤による感染者が多数を占めていたなど、わが国では特殊な環境にある疾患であったことが重要な問題として存在している。HIV感染の病態は放置すれば進行性であり、治療が遅れると様々な合併症が出現して、今でも予後は不良となる。また、治療薬はまだ未成熟なものがあり、アドヒアランスの改善や耐性獲得の防止、副作用の軽減などの重大な問題も多く残っている。幸い、匿名無償検査の普及と治療薬の進歩により適切な時期から治療を行うことにより、予後は劇的に改善し非感染者と同等な生活ができるコントロールは可能な疾患となったが、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。したがって、新たに開発されたHIV感染症の治療薬の導入は、今後も感染者の生命を守るために迅速でなければならない。本研究は今後も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。

6. これまでの関連研究発表

研究代表者

天野 景裕

- 1) Yotsumoto M, Hachiya A, Ichiki A, Amano K, Kinai E, Second-generation integrase strand inhibitors can be effective against elvitegravir-derived multiple integrase gene substitutions. *AIDS*. Nov;34(14):2155-2175, 2020
- 2) 萩原 剛横田 和久, 宮下 竜伊, 上久保淑子, 一木 昭人, 近澤 悠志, 備後 真登, 関谷 綾子, 村松 崇, 金子 誠, 四本美保子, 天野 景裕, 福武 勝幸. HIV感染者における2018年に日本でアウトブレイクしたA型急性肝炎の病態解析. *日本エイズ学会誌* 22(3):165-171, 2020
- 3) Yokota K, Yotsumoto M, Muramatsu T, Saito M, Kamikubo Y, Ichiki A, Chikasawa Y, Bingo M, Hagiwara T, Amano K, Fukutake K. Long-term administration of pegylated liposomal doxorubicin at almost twice the recommended lifetime dose in 10 years without cardiotoxicity in a Japanese patient with HIV-associated Kaposi sarcoma. *Journal of Infection and Chemotherapy(J Infect Chemother)* 26(2):289-291, 2020 Feb
- 4) Nakamura I, Fujita H, Tsukimori A, Kobayashi T, Sato A, Fukushima S, Amano K, Abe Y. Scenario-based simulation health care education for performance of hand hygiene. *Am J Infect Control*. 2019 Feb;47(2):144-148. doi: 10.1016
- 5) 関谷 綾子, 城川泰司郎, 宮下 竜伊, 一木 昭人, 近澤 悠志, 備後 真登, 村松 崇, 横田 和久, 四本美保子, 萩原 剛, 天野 景裕, 福武 勝幸. 水痘・帯状疱疹ウイルスによる免疫再構築症候群で多発脳神経麻痺を来したHIV感染者の1例. *感染症学雑誌* 93(6):775-779, 2019
- 6) 備後 真登, 上久保淑子, 一木 昭人, 近澤 悠志, 村松 崇, 横田 和久, 四本美保子, 萩原 剛, 天野 景裕, 福武 勝幸. アタザナビルからドルテグラビルへ変更し約1年後にアタザナビルによる尿路結石を再発した1例. *日本エイズ学会誌* 21(2) : 90-94, 2019
- 7) Muramatsu T, Amano K, Chikasawa Y, Bingo M, Yotsumoto M, Otaki M, Hagiwara T, Fukutake K. Chronic kidney disease is related to femoral neck bone loss among HIV-1-infected patients: a retrospective study. *東京医科大学雑誌 (東医大誌)* 77(1):11-22, 2019

研究分担者

福武 勝幸

- 1) 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. *J Infect Chemother*. 2019 Sep 16. pii: S1341-321X(19)30265-X. doi: 10.1016
- 2) Yanagisawa N, Muramatsu T, Koibuchi T, Inui A, Ainoda Y, Naito T, Nitta K, Ajisawa A, Fukutake K, Iwamoto A, Ando M. Prevalence of Chronic Kidney Disease and Poor Diagnostic Accuracy of Dipstick Proteinuria in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals: A Multicenter Study in Japan. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Sep 5;5(10):ofy216. doi: 10.1093/ofid/ofy216. PMID:30320149

菊池 嘉

- 1) 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. *PLoS One*. 2019 Dec 10;14(12):e0220072. doi: 10.1371
- 2) Suzuki T, Uemura H, Yanagawa Y, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Successful treatment for Kaposi sarcoma inflammatory cytokine syndrome in a severe CD4+ lymphocytopenic HIV patient. *AIDS*. 2019 Sep 1;33(11):1801-1802. doi: 10.1097

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

特にコメントはありませんでした。

本研究の意義と成り立ちをご理解いただきありがとうございます。

研究課題：HIV 粘膜感染防御ワクチンに関する研究開発

課題番号：21fk0410035j0001

研究代表者：俣野 哲朗（国立感染症研究所エイズ研究センター センター長）

研究分担者：田畑 寿晃（株式会社 ID ファーマ研究開発センター 副センター長）、三浦 智行（京都大学ウイルス・再生医科学研究所 准教授）、保富 康宏（医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センター センター長）、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）

1. 研究概要

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。我々は、デリバリー系としてセンドライウイルス (SeV) ベクターを用いた細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 誘導ワクチン開発を進め、国際共同臨床試験第 1 相にて安全性・免疫原性を確認した。さらに、HIV の優先的標的となる HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導せずに Gag CA・Vif 特異的 CTL を誘導する新規 TC11 抗原 (CaV11) を構築し、サル低用量 SIV 経直腸接種モデルで感染防御効果を示す結果を得た。そこで本研究は、粘膜感染防御効果を有する予防 HIV ワクチン開発研究として、TC11 発現 SeV を基盤とするワクチンの実用化に向けた至適化を目的とし、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すこととした。

CaV11 発現ワクチンについてサルモデルでの粘膜感染防御効果が確認され、CA 特異的 CTL 誘導との関連が示されたことから、抗原至適化については、Vif を除き CA に絞った TC11 抗原 (Ca11) の構築を進めることとした。デリバリー系至適化については、SeV に加えて新たなデリバリー系の併用を進めることとし、VSV ベクターワクチンおよび mRNA ワクチンの設計を開始した。我々が開発を進めてきた新規 EnvF 抗原発現 SeV (SeV-EnvF) および EnvF 搭載非感染性 SeV 粒子 (NVP-EnvF) を用いた抗体誘導ワクチンの併用についても検討することとし、改変第二世代 EnvF の構築を進めることとした。ワクチン評価のための基盤情報収集については、サル SIV/SHIV 感染モデル評価系の整備を継続発展させるとともに、アフリカ・アジアにおいて臨床試験に向けた基盤データ解析を推進することとした。

本研究によって至適化された TC11 発現 SeV を基盤とするワクチンは、粘膜 HIV 感染防御ワクチンとして、実用化に向けた臨床試験有効性評価段階に進展することが期待される。

2. 研究目的

HIV 感染症制圧は国際的重要課題であり、予防ワクチン開発が切望されている。感染拡大抑制には、早期診断・治療促進だけでは不十分で、有効性 50-70% のワクチンでも導入効果が期待しうることが試算されている。我々は、SeV ベクターを用いた CTL 誘導ワクチン開発を進め、国際共同臨床試験第 1 相にて安全性・免疫原性を確認した。さらに、HIV の優先的標的となる HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導せずに Gag CA・Vif 特異的 CTL を誘導する新規 TC11 抗原 (CaV11) を構築し、サル低用量 SIV 経直腸接種モデルで感染防御効果を示す結果を得た。本研究は、粘膜感染防御効果を有する予防 HIV ワクチン開発研究として、TC11 発現 SeV を基盤とするワクチンの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。

3. 研究方法

(1) 抗原至適化：Vif を除き CA に絞った TC11 抗原 (Ca11) の構築を進める。

(2) デリバリー系至適化：誘導免疫増強あるいは持続性強化を目指し、ブーストに用いる SeV ベクターと併用するプライム用のデリバリー系として、これまで用いてきた DNA ワクチンではなく、VSV ベクターワクチンあるいは mRNA ワクチンの併用を進める。

(3) 抗体誘導ワクチン併用：これまで開発を進めてきた SeV-EnvF および NVP-EnvF を用いた抗体誘導ワクチンの至適化に向け、改変第二世代 EnvF の構築を進める。

(4) SIV/SHIV 感染モデル評価系整備：サルにおいて低用量 SIV・SHIV 経直腸接種実験のデータ蓄積を進める。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推進する。

(5) 臨床試験に向けた基盤情報解析：ベトナムでの HIV-1 subtype AE 感染者の PBMC を用いて、ウイルス特異的 T 細胞反応を解析する。さらに臨床データと T 細

胞応答との相関を解析し、体内で HIV-1 増殖抑制に関与している CTL を同定する。ガーナでの HIV subtype AG 感染者における感染免疫学的解析を進める。

(6) SIV 感染サルで ART 下における Ca11 発現ワクチン接種実験を行い、治療ワクチン効果を検討する。

(倫理面への配慮)

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

4. 予想される成果

(1) 抗原至適化：Ca11 抗原発現 cDNA、さらには Ca11 発現 SeV ベクター等のワクチンが構築され、以下の動物実験における免疫原性・有効性の評価に結びつく。

(2) デリバリー系至適化：Ca11 発現 VSV ベクターワクチンおよび Ca11 発現 mRNA ワクチンが構築され、動物実験にて免疫原性が示される。さらに動物実験で、SeV ベクターワクチンとの併用について、免疫原性・有効性の評価に結びつく。

(3) 抗体誘導ワクチン併用：改変第二世代 EnvF を発現する SeV および搭載する NVP が構築され、動物実験で中和抗体誘導能が示される。さらに動物実験で、SeV ベクターワクチンとの併用について、免疫原性・有効性の評価に結びつく。

(4) SIV/SHIV 感染モデル評価系整備：低用量 SIV・SHIV 経直腸接種サル実験のデータが蓄積される。抗 SIV 中和抗体誘導モデルおよび抗 SHIV 中和抗体誘導モデルにおいて、中和抗体誘導機序に関する知見が得られる。

(5) 臨床試験に向けた基盤情報解析：ベトナムで流行の HIV subtype AE を認識できる CTL が明らかとなり、ウイルス増殖抑制に寄与するエピトープが同定される。ガーナで流行の HIV subtype AG 感染者における感染免疫学的解析も進展する。

(6) Ca11 発現ワクチンの治療ワクチンとしての応用の可能性に関する知見が得られる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

Ca11 抗原構築によって、抗原至適化は確実に進展する。デリバリー系として、VSV ベクターワクチン構築により、免疫原性増強・持続期間強化に結びつくと考えられる。mRNA ワクチン構築は新たな試みであるが、大幅な免疫原性の増強に結びつく可能性が期待される。抗体誘導ワクチンについては、第二世代 EnvF でどの程度の広域交差性を有する中和抗体誘導が可能かは未知数である。評価基盤情報については、着実な蓄積が期待される。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

TC11 発現 SeV を基盤とするワクチンは独創性も高く、サル低用量 SIV 経直腸接種モデルで感染防御効果を示していることから、学術的・国際的意義は高い。粘膜感染防御機序の解明についても、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。

3) 今後の発展性について

本研究の抗原改変および新規デリバリー系併用によって、プロトコール至適化およびワクチン効果持続性強化に至れば、非臨床試験 POC とし、実用化に向けて臨床試験に進展することができる。ベクター併用でより強力な CA 特異的 CTL 反応を誘導することによって、感染防御効果の向上も期待される。特に VSV ベクター併用を選択する場合は、VSV ベクター臨床試験実績のある IAVI との連携による国際共同臨床試験の推進検討の可能性がある。EnvF 至適化により Tier 2 HIV に対する中和抗体誘導が可能となり、T 細胞誘導ワクチンと抗体誘導ワクチンの併用で感染防御効果の向上に至れば、さらに有効な予防 HIV ワクチンとして、臨床試験への進展が期待される。サルモデルで感染防御効果と関連するマーカーを同定できれば、学術的にも重要な意義を有することに加え、ワクチン評価における有効性指標として有用である。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 流行抑制に貢献するものである。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

侯野哲朗

- 1) Kanno Y, Hau TTT, Kurokawa R, Nomura T, Nishizawa M, Matano T, Yamamoto H. Late-phase dominance of a single epitope-specific CD8⁺ T-cell response in passive neutralizing antibody-infused SIV controllers. *AIDS*, in press.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Tanimoto K, Naruse TK, Matano T, Kimura A. Development and evaluation of a rapid and cost-efficient NGS-based MHC class I genotyping method for macaques by using a prevalent short-read sequencer. *Immunogenetics*, 73:175-186, 2021.
- 7) Pomplun NL, Vosler L, Weisgrau KL, Furlott J, Weiler AM, Abdelaal HM, Evans DT, Watkins DI, Matano T, Skinner PJ, Friedrich TC, Rakasz EG. Immunophenotyping of rhesus CMV-specific CD8 T cell populations. *Cytometry A*, 99:278-288, 2021.
- 8) 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. Fecal microbiome composition in healthy adults in Ghana. *Jpn J Infect Dis*, 74:42-47, 2021.
- 9) Nakamura-Hoshi M, Takahara Y, Matsuoka S, Ishii H, Seki S, Nomura T, Yamamoto H, Sakawaki H, Miura T, Tokusumi T, Shu T, Matano T. Therapeutic vaccine-mediated Gag-specific CD8⁺ T-cell induction under anti-retroviral therapy augments anti-virus efficacy of CD8⁺ cells in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Sci Rep*, 10:11394, 2020.
- 10) Ishii H, Terahara K, Nomura T, Takeda A, Okazaki M, Yamamoto H, Tokusumi T, Shu T, Matano T. A novel immunogen selectively eliciting CD8⁺ T cells but not CD4⁺ T cells targeting immunodeficiency virus antigens. *J Virol*, 94:e01876-19, 2020.
- 11) Ishii H, Matsuoka S, Ikeda N, Kurihara K, Ueno T, Takiguchi M, Naruse TK, Kimura A, Yokoyama M, Sato H, Matano T. Determination of a T cell receptor of potent CD8⁺ T cells against simian immunodeficiency virus infection in Burmese rhesus macaques. *Biochem Biophys Res Commun*, 521:894-899, 2020.
- 12) Adusei-Poku MA, Matsuoka S, Bonney EY, Abana CZ, Duker EO, Nii-Trebi NI, Ofori SB, Mizutani T, Ishizaka A, Shiino T, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Human leukocyte antigen-associated HIV-1 CRF02_AG gag and vif polymorphisms in Ghana. *Jpn J Infect Dis*, 72:374-380, 2019.
- 13) Hau TTT, Nakamura-Hoshi M, Kanno Y, Nomura T, Nishizawa M, Seki S, Ishii H, Kawana-Tachikawa A, Hall WW, Nguyen LAT, Matano T, Yamamoto H. CD8⁺ T cell-based strong selective pressure on multiple simian immunodeficiency virus targets in macaques possessing a protective MHC class I haplotype. *Biochem Biophys Res Commun*, 512:213-217, 2019.
- 14) Takahashi N, Matsuoka S, Thi Minh TT, Ba HP, Naruse TK, Kimura A, Shiino T, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Matano T, Nguyen Thi LA. Human leukocyte antigen-associated gag and nef polymorphisms in HIV-1 subtype A/E-infected individuals in Vietnam. *Microbes Infect*, 21:113-118, 2019.
- 15) Seki S, Nomura T, Nishizawa M, Yamamoto H, Ishii H, Matsuoka S, Shiino T, Sato H, Mizuta K, Sakawaki H, Miura T, Naruse TK, Kimura A, Matano T. In vivo virulence of MHC-adapted AIDS virus serially-passaged through MHC-mismatched hosts. *PLoS Pathog*, 13:e1006638, 2017.
- 16) Nyombayire J, Anzala O, Gazzard B, Karita E, Bergin P, Hayes P, Kopycinski J, Omosa-Manyonyi G, Jackson A, Bizimana J, Farah B, Sayeed E, Parks CL, Inoue M, Hironaka T, Hara H, Shu T, Matano T, Dally L, Barin B, Park H, Gilmour J, Lombardo A, Excler J-L, Fast P, Laufer DS, Cox JH, the S001 Study Team. First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of a replicating intranasally administered Sendai HIV-1 Gag vaccine: induction of potent T-cell or antibody responses in prime-boost regimens. *J Infect Dis*, 215:95-104, 2017.
- 17) Ishii H, Matsuoka S, Nomura T, Nakamura M, Shiino T, Sato Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Mizuta K, Sakawaki H, Miura T, Koyanagi Y, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Association of lymph-node antigens with lower Gag-specific central-memory and higher Env-specific effector-memory CD8⁺ T-cell frequencies in a macaque AIDS model. *Sci Rep*, 6:30153, 2016.
- 18) Iseda S, Takahashi N, Popliment H, Nomura T, Seki S, Nakane T, Nakamura M, Shi S, Ishii H, Furukawa S, Harada S, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H. Biphasic CD8⁺ T-cell defense in elite SIV control by acute-phase passive neutralizing antibody immunization. *J Virol*, 90:6276-6290, 2016.

研究分担者

三浦智行

- 1) Iwamoto Y, Seki Y, Taya K, Tanaka M, Iriguchi S, Miyake Y, Nakayama EE, Miura T, Shioda T, Akari H, Takaori-Kondo A, Kaneko S. Generation of macrophages with altered viral sensitivity from genome-edited rhesus macaque iPSCs to model human disease. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 21:262-273,2021.
- 2) Kato S, Shida H, Okamura T, Zhang X, Miura T, Mukai T, Inoue M, Shu T, Naruse TK, Kimura A, Yasutomi Y, Matsuo K. CD8 T cells show protection against highly pathogenic simian immunodeficiency virus (SIV) after vaccination with SIV gene-expressing BCG prime and Vaccinia virus/Sendai virus vector boosts. *J Virol*, 95(4): e01718-20, 2021.
- 3) Kobayakawa T, Tsuji K, Konno K, Himeno A, Masuda A, Yang T, Takahashi K, Ishida Y, Ohashi N, Kuwata T, Matsumoto K, Yoshimura K, Sakawaki H, Miura T, Harada S, Matsushita S, Tamamura H. Hybrids of small-molecule CD4 mimics with polyethylene glycol units as HIV entry inhibitors. *J Med Chem*, 64: 1481-1496, 2021.
- 4) Pisil Y, Yazici Z, Shida H, Matsushita S, Miura T. Specific substitutions in region V2 of gp120 env confer SHIV neutralisation resistance. *Pathogens* 9: 181, 2020.
- 5) Himeno A, Ishida Y, Mori H, Matsuura K, Kikukawa M, Sakawaki H, Miura T. Induction of neutralizing antibodies against tier 2 human immunodeficiency virus 1 in rhesus macaques infected with tier 1B simian / human immunodeficiency virus. *Arch Virol*, 164: 1297-1308, 2019.

保富康宏

- 1) Kato S, Shida H, Okamura T, Zhang X, Miura T, Mukai T, Inoue M, Shu T, Naruse TK, Kimura A, Yasutomi Y, Matsuo K. CD8 T cells show protection against highly pathogenic simian immunodeficiency virus (SIV) after vaccination with SIV gene-expressing BCG prime and vaccinia virus/Sendai virus vector boosts. *J Virol*, 2021, 95(4), e01718-20.
- 2) Tsujimura Y, Shiogama Y, Soma S, Okamura T, Takano J, Urano E, Murakata Y, Kawano A, Yamakawa N, Asaka MN, Matsuo K, Yasutomi Y. Vaccination with intradermal bacillus Calmette-Guerin (BCG) provides robust protection against extrapulmonary tuberculosis but not pulmonary infection in cynomolgus macaques. *J Immunol*, 2020, 205:3023-3036
- 3) Fujimoto M, Matsumoto T, Serada S, Tsujimura Y, Hashimoto S, Yasutomi Y, Naka T. Leucine-rich alpha 2 glycoprotein is a new marker for active disease of tuberculosis. *Sci Rep*, 2020, 10(1):3384.
- 4) Mizuno S, Soma S, Inada H, Kanuma T, Matsuo K, Yasutomi Y. SOCS1 antagonist-expressing recombinant BCG enhances anti-tuberculosis protection in a mouse model. *J Immunol*, 2019, 203:188-197.
- 5) Yamamoto T, Kanuma T, Takahama S, Okamura T, Moriishi E, Ishii KJ, Terahara, K, Yasutomi Y. STING agonists activate latently infected cells and enhance SIV-specific responses *ex vivo* in naturally SIV controlled cynomolgus macaques. *Sci Rep*, 2019, 9(1):5917.
- 6) Soma S, Kawai S, Inada H, Watanabe K, Mizuno S, Kato S, Matsuo K, Yasutomi Y. Primary role of suppressor of cytokine signaling 1 in *Mycobacterium bovis* BCG infection. *Infect Immun*, 2018, 30:471-480.
- 7) Tsujimura Y, Yasutomi Y. Development of a mucosal TB vaccine using human parainfluenza type 2 virus (HPIV2). 2018, *Mucosal Vaccine Book (Innovation for Preventing Infectious Diseases, 2e, Chapter 38,*

久世 望

- 1) Murakoshi H, Chikata T, Akahoshi T, Zou C, Borghan MA, Van Tran G, Nguyen TV, Van Nguyen K, Kuse N, Takiguchi M. Critical effect of Pol escape mutations associated with detrimental allele HLA-C*15: 05 on clinical outcome in HIV-1 subtype A/E infection. *AIDS*, 2021,35: 33-43.
- 2) Zou C, Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Hanke T, Takiguchi M. Effective suppression of HIV-1 replication by cytotoxic T lymphocytes specific for Pol epitopes in conserved mosaic vaccine immunogens. *J Virol*, 2019, 93: e02142-18.
- 3) Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Zhang Y, Chikata T, Borghan MA, Gatanaga H, Oka S, Sakai K, Takiguchi M. Broad recognition of circulating HIV-1 by HIV-1-specific cytotoxic T-lymphocytes with strong ability to suppress HIV-1 replication. *J Virol*, 2018, 93: e01480-18.
- 4) Murakoshi H, Zou C, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Hanke T, Takiguchi M. CD8+ T cells specific for conserved, cross-reactive Gag epitopes with strong ability to suppress HIV-1 replication. *Retrovirology*. 2018, 15: 46.
- 5) Chikata T, Tran GV, Murakoshi H, Akahoshi T, Qi Y, Naranbhai V, Kuse N, Tamura Y, Koyanagi M, Sakai S, Nguyen DH, Nguyen DT, Nguyen HT, Nguyen TV, Oka S, Martin MP, Carrington M, Sakai K, Nguyen KV, Takiguchi M. HLA class I-mediated HIV-1 control in Vietnamese infected with HIV-1 subtype A/E. *J Virol*, 2018, 92: e01749-17.

7. 評価委員会のコメントに対する取り組み

コメントの抜粋：代表者の負担が大きく、10%の-effortで開発に向けた研究の実施が可能か懸念があります。研究開始にあたっては、研究内容の的を絞り最終目標に向かってスピードアップを図っていただけるよう研究を進めていただきたい。

コメントに対する取り組み： コメントをふまえ、至適化についての的を絞った取り組みを進めることとし、各々の取り組みについて、適任の研究協力者を配置して、研究推進を図ることとする。

研究課題：HIV 根治に向けた新規免疫細胞療法に関する研究

課題番号：21fk0410036j0001

研究開発代表者：立川 愛（国立感染症研究所エイズ研究センター 室長）

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

1. 研究概要

HIV 感染症根治に向けて、新規治療戦略の開発が急がれている。潜伏感染細胞排除を目的とした”kick and kill”治療戦略には、再活性化した潜伏感染細胞排除が重要なステップとなるが、現在有効な手段は見出されていない。本研究では、”kill”を担うエフェクターとして HIV 特異的 CTL を位置付け、iPS 細胞技術を用いて作製した高機能 HIV 特異的 CTL による再活性化 HIV 感染細胞の排除による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 HIV 感染者由来 CTL クローンから作製された iPS 細胞を用いて高いサイトカイン産性能・細胞傷害活性・増殖能・長期生存能を有する iPS 細胞由来 HIV 特異的 CTL の創出に成功し、アカゲザルを用いて iPS 細胞由来 CD8⁺T 細胞の自家/他家移植実験を実施し、その安全性を確認した。さらに、急性感染期 SIV 感染アカゲザルへ iPS 細胞由来 SIV-Gag 特異的 CTL の他家移植を実施し、in vivo で一定の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”kick and kill”戦略を念頭におき、cART によるウイルス複製抑制状態にある SIV 感染アカゲザルでの SIV-Gag 特異的 CTL の移植実験を実施し、その有効性を検証する。また、臨床実用化を想定し、クラスタリング技術等を用いて抗 HIV 効果の高い HIV 特異的 T 細胞受容体(TCR)を同定、ヒト iPS 細胞へ導入し、iPS 由来 HIV 特異的 CTL を作製、その抗ウイルス効果を明らかにするとともに、single cell 解析等により iPS 由来 HIV 特異的 CTL の詳細な性状解析を行い、細胞製剤としての品質管理に必要な基盤情報を得る。

2. 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戦略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。さらに、既に体内に存在する逃避変異ウイルスについては抑制効果が期待されないことも想定される。高機能性を有し、逃避変異に対応可能な 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 細胞技術を用いて、再活性化潜伏感染細胞排除による HIV 根治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・長期生存能を有する iPS 細胞由来 HIV 特異的 CTL の創出に成功し、サルエイズモデルを用いての動物実験での安全性・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 CD8⁺T 細胞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、iPS 細胞由来 SIV 特異的

CD8+T 細胞が *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ている。本研究では、これまでの成果を基盤とし、以下の2点について、さらに研究開発を推進する。

- ① サルエイズモデルを用いた iPS 細胞由来 SIV-Gag 特異的 T 細胞(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 臨床応用を想定した高品質な 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

3. 研究方法

① サルエイズモデルを用いた iPS 細胞由来 SIV-Gag 特異的 T 細胞(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

先行研究にて急性感染期に一定のウイルス複製抑制効果の見られた Gag9-241 特異的 SIV-iPS-T を用いて、cART によるウイルス抑制下の SIV 感染アカゲザルへの移植実験を実施する。SIV-iPS-T 移植後に cART を中断し、ウイルス量を主評価項目としてモニタリングすることにより、その効果を検証する。また、Gag9-241 については逃避変異の出現が知られているが、変異エピトープに交差反応性を示す CTL の存在も明らかとなっている。逃避変異ウイルスと交差反応性を示す TCR についても探索を行い、交差反応性 TCR 導入 SIV-iPS-T を用いた移植実験についても検討する。また、移植細胞についてはシングルセル解析を行い、*in vivo* で効果を有する SIV-iPS-T の発現プロファイルを明らかにする。

② 臨床応用を想定した高品質な 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

先行研究にて独自のクラスタリング解析技術を用いて構築した抗原特異的 TCR クラスタ検索プラットフォームを用いて、HIV 特異的 TCR クラスタを同定する。HIV 感染者末梢血単核球より HIV 特異的 T 細胞を分取し、NGS にて TCR 遺伝子情報を網羅的に入手する。既に抗 HIV 効果について報告のある HLA/エピトープ特異的 TCR に加えて、未知のエピトープ特異的な TCR も対象とするため、Gag タンパク質を抗原とした解析も行う。得られた TCR 情報にエピトープ毎の逃避変異情報・臨床情報を紐付けし、*in vivo* でのウイルス複製抑制効果の期待される TCR を見出す。また、TCR はクローンレベルでの T 細胞の特定が可能であるため、TCR 情報を入手することで T 細胞の感染個体内での挙動を個のレベルで解析することが可能となる。長期経過を追跡可能な臨床検体を使

用し、病態の進行と個々の HIV 特異的 CTL の時間的動態について関連を明らかにし、病態と関連する TCR クラスタを探索する。これらの方法で得られたウイルス複製抑制効果の期待される TCR をヒト iPS 細胞に遺伝子導入し、*in vitro* での機能解析(HIV 感染細胞傷害活性、増殖能など)を行い、臨床応用に向けて高機能 HIV-iPS-T の作製法を確立する。さらに、シングルセル解析により発現プロファイルを解析し、PBMC 由来 HIV 特異的 CTL や、①で *in vivo* 移植実験に使用する SIV-iPS-T と比較解析を行い、臨床実用化に向けた品質管理戦略に必要な基盤情報を入手する。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を用いる場合は、各所属機関等の倫理委員会にて承認を得た後、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。

4. 予想される成果

SIV 感染アカゲザルへの SIV-iPS-T 移植実験を行うことにより、iPS 細胞技術により再生した HIV 特異的 CTL の kick and kill 治療戦略におけるエフェクターとしての有効性の概念実証が可能となる。また、HIV 感染者臨床検体、独自のクラスタリング解析技術を用いて網羅的 TCR 解析を行うことで、感染者体内でウイルス複製抑制に寄与する T 細胞を個のレベルで特定できる可能性がある。ウイルス複製抑制効果の高い TCR の同定、またシングルセル解析による HIV-iPS-T の詳細なプロファイリングは、臨床応用に向けた細胞製剤としての高品質な HIV-iPS-T の作製に不可欠であるため、本研究成果で得られる基盤情報の蓄積は今後の iPS 細胞由来 T 細胞による免疫細胞療法の開発に有用である。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

これまでの研究で、SIV-iPS-T の樹立、大量調製系を確立し、感染アカゲザルへの移植実験を実施している。また、アカゲザルでの cART によるウイルス複製抑制にも成功しているため、アカゲザルでの *in vivo* 有効性の検証実験の実験基盤は既に整っている。本研究期間内に他家・自家移植実験を実施し、SIV-iPS-T による *in vivo* での抗ウイルス効果についての検証は達成可能と考える。また、臨床

経過や病態の異なる多数の HIV 感染者臨床検体は既に入手済みであり、10 年を超える長期間の経時的解析が可能な検体も多数保有している。また TCR クラスタ検索プラットフォーム等解析に必要な技術、ヒト iPS 細胞への TCR 導入技術等についても既に確立されているため、本研究期間内に抗ウイルス効果の高い TCR を用いた HIV-iPS-T の作製・機能評価についても達成可能である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

SIV 感染サルへの同種 iPS 由来 T 細胞の移植実験は世界で初めてである。これまでに SIV 特異的 T 細胞移植によりウイルス複製抑制効果を示した研究は未だ報告がなく、本研究で得られる成果は HIV 感染症に対する免疫細胞療法の可能性について新たな知見を得られると考える。iPS 細胞技術を用いて再生した抗原特異的 T 細胞は、がん

等他疾患に対する免疫細胞療法としても開発が進められており、臨床応用も視野に入っている状況であるが、大型動物を用いた安全性・有効性については十分なデータが得られていない。本研究で用いる霊長類モデルは抗原特異的 T 細胞応答の解析が可能であり、効果検証も容易である点で、免疫細胞療法開発における動物モデルとして貴重である。各種疾患に対する免疫細胞療法の開発にも重要な知見を得られる可能性がある。

3) 今後の発展性について

本研究において霊長類モデルでの iPS 細胞由来 T 細胞のウイルス複製効果が確認されれば、kick and kill 治療戦略におけるエフェクター強化としての iPS 細胞由来 HIV 特異的 CTL の有用性が示唆されると考えられ、臨床応用への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

立川 愛

- 1) Kawai Y, [Kawana-Tachikawa A](#), Kitayama S, Ueda T, Miki S, Watanabe A, [Kaneko S](#). Generation of highly proliferative rejuvenated cytotoxic T cell clones through pluripotency reprogramming for adoptive immunotherapy. *Mol Ther*. 2021 May 20;S1525-0016(21)00268-9.
- 2) Higaki K, Hirao M, [Kawana-Tachikawa A](#), Iriguchi S, Kumagai A, Ueda N, Bo W, Kamibayashi S, Watanabe A, Nakauchi H, Suzuki K, Kaneko S. Generation of HIV-Resistant Macrophages from iPSCs by Using Transcriptional Gene Silencing and Promoter-Targeted RNA. *Mol Ther Nucleic Acids*. 12:793-804, 2018.
- 3) Nishiyama-Fujita Y, [Kawana-Tachikawa A](#), Ono T, Tanaka Y, Kato T, Heslop HE, Morio T, Takahashi S. Generation of multivirus-specific T cells by a single stimulation of peripheral blood mononuclear cells with a peptide mixture using serum-free medium. *Cytotherapy*. 20:1182-1190, 2018.
- 4) Ono T, Fujita Y, Matano T, Takahashi S, Morio T, [Kawana-Tachikawa A](#). Characterization of in vitro expanded virus-specific T cells toward adoptive immunotherapy against virus infection. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 71:122-128, 2018.

研究分担者

金子 新

- 1) Kawai Y, [Kawana-Tachikawa A](#), Kitayama S, Ueda T, Miki S, Watanabe A, [Kaneko S](#). Generation of highly proliferative rejuvenated cytotoxic T cell clones through pluripotency reprogramming for adoptive immunotherapy. *Mol Ther*. 2021 May 20;S1525-0016(21)00268-9.
- 2) Koga K, Wang B, [Kaneko S](#). Current status and future perspectives of HLA-edited induced pluripotent stem cells. *Inflammation and Regeneration* 2020, 40(23)
- 3) Kawai Y, [Kaneko S](#). Redifferentiation of Adaptive Naïve-Like CTL from T-Cell-Derived iPSC. *Methods Mol Biol.*, 2019, 2048:71-75.
- 4) [Kaneko S](#). In Vitro Generation of Antigen-Specific T Cells from Induced Pluripotent Stem Cells of Antigen-Specific T Cell Origin. *Methods in Molecular Biology*, 2016, 1393:67-73.

三浦 智行

- 1) Nakamura-Hoshi M, Takahara Y, Ishii H, Seki S, Matsuoka S, Nomura T, Yamamoto H, Sakawaki H, Miura T, Tokusumi T, Shu T, Matano T. Therapeutic vaccine-mediated Gag-specific CD8⁺ T-cell induction under anti-retroviral therapy augments anti-virus efficacy of CD8⁺ cells in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Sci Rep*, 2020, 10, 11394.
- 2) Pisl Y, Yazici Z, Shida H, Matsushita S, Miura T. Specific substitutions in region V2 of gp120 env confer SHIV neutralisation resistance. *Pathogens*, 2020, 9, 181.

石井 洋

- 1) Ishii H, Terahara K, Nomura T, Takeda A, Okazaki M, Yamamoto H, Tokusumi T, Shu T, Matano T. A novel immunogen selectively eliciting CD8⁺ T cells but not CD4⁺ T cells targeting immunodeficiency virus antigens. *J Virol*, 2020, 94:e01876-19.
- 2) Ishii H, Matsuoka S, Ikeda N, Kurihara K, Ueno T, Takiguchi M, Naruse TK, Kimura A, Yokoyama M, Sato H, Matano T. Determination of a T cell receptor of potent CD8⁺ T cells against simian immunodeficiency virus infection in Burmese rhesus macaques. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521:894-899.
- 3) Ishii H, Matsuoka S, Nomura T, Nakamura M, Shiino T, Sato Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Mizuta K, Sakawaki H, Miura T, Koyanagi Y, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Association of lymph-node antigens with lower Gag-specific central-memory and higher Env-specific effector-memory CD8⁺ T-cell frequencies in a macaque AIDS model. *Sci Rep*, 2016, 6:30153.

山下 和男

- 1) Takeda K, Sakakibara S, Yamashita K, Motooka D, Nakamura S, El Hussien MA, Katayama J, Maeda Y, Nakata M, Hamada S, Standley DM, Hayama M, Shikina T, Inohara H, Kikutani H. Allergic conversion of protective mucosal immunity against nasal bacteria in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clinical Immunol*. 2019, 143, 1163-1175.e15.
- 2) Schritt D, Li S, Rozewicki J, Katoh K, Yamashita K, Volkmuth W, Cavet G, Standley DM. Repertoire Builder: high-throughput structural modeling of B and T cell receptors. *Molecular Systems Design Engineering*. 2019, 4, 761-768.
- 3) Ise W, Fujii K, Shiroguchi K, Ito A, Kometani K, Takeda T, Kawakami E, Yamashita K, Suzuki K, Okada T, Kurosaki T. T Follicular Helper Cell-Germinal Center B Cell Interaction Strength Regulates Entry into Plasma Cell or Recycling Germinal Center Cell Fate. *Immunity* 2018, 48, 702-715.
- 4) Sakakibara S, Arimori T, Yamashita K, Jinzai H, Motooka D, Nakamura S, Li S, Takeda K, Katayama J, El Hussien MA, Narazaki M, Tanaka T, Standley DM, Takagi J, Kikutani H. Clonal evolution and antigen recognition of anti-nuclear antibodies in acute systemic lupus erythematosus. *Sci Rep* 2017, 7, 16428.

鹿島 幸恵

- 1) Kashima Y, Sakamoto Y, Kaneko K, Seki S, Suzuki Y, Suzuki A. Single-cell sequencing techniques from individual to multiomics analyses, *Experimental & Molecular Medicine*, (2020) 52(9):1419-1427
- 2) Kashima Y, Suzuki A, Suzuki Y. An Informative Approach to Single-Cell Sequencing Analysis, Single Molecule and Single Cell Sequencing, Series: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Year: 2019, Volume 1129, Page 81, 2019, Volume 1129
- 3) Kashima Y, Suzuki A, Liu Y, Hosokawa M, Matsunaga H, Shirai M, Arikawa K, Sugano S, Kohno T, Takeyama H, Tsuchihara K, Suzuki Y. Combinatory use of distinct single-cell RNA-seq analytical platforms reveals the heterogeneous transcriptome response, *Scientific Reports* (2018) 8(1):3482

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

評価委員からのコメント：細胞免疫療法の臨床応用がどこまで達成されているのかが不明確な点として挙げられる。研究開始にあたっては、臨床応用に至るまでの過程をより具体的に示しながら研究を進めていただきたい。

取り組み：iPS 細胞技術を利用した免疫細胞療法については、がん領域を中心に臨床実用化に向けて企業導出が行われ、研究開発が進んでいる。先行分野での臨床研究により安全性・有効性が確認された際に、HIV 感染症についても臨床実用化に向け移行できるよう、基盤情報の収集を着実に進めたい。

研究課題：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：21fk0410037h0001

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 講師）、柿沼 章子（はばたき福祉事業団 事務局長）

1. 研究概要

- 1) 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。そのために、疾患治癒を目指した治療開発や血友病診療体制の構築は重要な意味をもつ。我々は、これまでに遺伝子治療の基盤整備、血友病患者に関する遺伝子・インヒビター発生に関する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、血友病遺伝子診断法の確立、研究成果の共有による患者支援を行ってきた。本研究では、これらの貴重なプラットフォームを利用し、患者・家族と共に新たなフェーズで研究を展開させる。
- 2) 方法：新たに開発した高活性型第 VIII 因子（FVIII）を利用した血友病 A 遺伝子治療・ゲノム編集治療、更に効果的な薬剤モダリティの非臨床 POC を取得し、特許出願・企業導出を目指す。さらに、凝固因子機能を分子レベル、立体構造解析で理解し、高機能型凝固因子を開発する。治療開発に加え、時代に即した新たな患者予後を縦断的に評価しうる血友病患者データベースを（J-HOS）を構築する。また、日常診療で保因者を予測するツール、軽症・中等症の関節症を予測可能な臨床診断法を開発し、ガイドラインへ反映させる。これらの研究開発結果や血友病診療情報を WEB 配信や市民公開講座によって、患者・家族と共有する。
- 3) 期待される効果：効果的、かつ安定した治療効果が得られる新規治療は、幅広い患者に対する根治に結びつく。結果的に遺伝性疾患としての精神的苦痛も軽減できる。長期的な多面的予後を評価しうるデータベースの構築によって、長期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は、診療体制の整備に結びつく。以上の研究を双方向性のコミュニケーションを取りながら進めることで、患者・家族への支援、豊かな未来への希望に繋がる。

2. 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。過去に非加熱凝固因子製剤によって、当時の血友病患者の約 1,500 名が HIV に感染した。被害者やその家

族は健康被害だけでなく、いわれなき偏見により社会から差別を受け、大きな悲劇を生んだ。その後、薬害エイズ訴訟の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。しかし、半数を超える被害者が尊い命を落としただけでなく、和解から 25 年経過した今も薬害 HIV 感染被害者は健康状態や差別・偏見に苦しんでいる。薬害 HIV 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事である。よって、薬害 HIV 感染被害者に対する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もつ。

血友病に対する止血療法が進歩し、血友病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、止血だけがゴールではない。過去の調査からも、血友病患者の身体的 QOL は健常人よりも低く、ウイルス感染が QOL 低下に拍車をかける。さらに、QOL 低下、ウイルス感染、生涯続く製剤の投与の必要性、さらには遺伝の問題が、低就労率や未婚率の高さに繋がっている。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。そのために、本研究提案では、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包括的予後を評価する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することで、血友病診療体制の構築に役立てる。

3. 研究方法

- 1) 画期的遺伝子治療法の開発（大森）：高活性型 FVIII を搭載した 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、機能性を評価する。血友病治療の新規アウトカム評価システムである

J-HOS について、全国の主要血友病治療専門施設でも前向きコホート研究として患者登録を開始し、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) : 大森班、野上班で得られた高機能型凝固因子・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) : 血友病患者家族女性と健常女性を対象に、出血症状の調査、凝固因子活性測定、包括的な凝固能試験、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。統計解析によって、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。全国の協力施設で被験者を登録し、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) : WEB のアクセス・質問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。検索エンジンの最適化を行い、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。

4. 予想される成果

高機能型凝固因子と新しいドラッグモダリティを組み合わせることで、低用量のベクターでも高く安定した治療効果が期待できる。また、現行の遺伝子治療の適応外であるインヒビター症例や抗 AAV 抗体陽性患者、小児での疾患根治に結びつく可能性がある。これらは幅広い患者の疾患根治に繋がる画期的治療となり、製剤投与の必要性は軽減され、遺伝性疾患としての精神的苦痛も軽減できる。基盤整備面では、これまでの前向きコホート研究 J-HIS を発展させた J-HOS 研究によって、疾患表現系と遺伝子との関連、生活関連の身体的・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ことが期待される。保因者を予測するツールの開発は、遺伝子解析診断なしに出血症状

の予測に結びつくため、家族の健康問題の解決に役立つ。軽症・中等症血友病患者の関節症発症を予測し得れば、適切な凝固因子製剤の投与法が提唱でき、ひいては患者全体の QOL 改善・医療財源の効率化が期待できる。以上について、患者・家族と研究者が双方向性の担保しながら研究を進めることで、患者・家族が未来に希望を持ち、国民の理解を得ながら研究を進めることができる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

7月2日にスタートアップミーティングを行い研究の方向性と進捗を確認した。高活性 FVIII は 10 種以上の改変体を作製し、弁理士と出願について相談中である(大森)。FVIII 産生細胞に発現可能なプロモーターを同定し、新たな AAV 血清型についての検討も開始した(大森)。FVIII 活性化に重要なドメインを見出し、インヒビターに抑制されない新規 FVIII についてプレリミナリーなデータを得ている(野上)。新たな前向き調査研究 J-HOS は実施予定施設の半数の9施設において倫理承認済みであり、患者組入を開始した(野上)。種々の小型化ゲノム編集ツールを大森班に提供し、VIII 構造解析を効率化させるためのアフィニティクロマトグラフィーの条件検討の手法について意見交換をした(濡木)。保因者予測ツール開発については倫理委員会に臨床研究の申請中で、技術面では X 染色体不活性化簡易法の条件を検討している(篠澤)。関節症発症と出血との関係を調査する研究計画書の作成に着手した(松本)。研究班 WEB サイトでは、患者・家族の質問に随時回答することで WEB アクセスを更に増やす取り組みを始めた(現在約 3 万件/年)(柿沼)。市民公開講座は、WEB 配信で昨年度 4,086 名、15,095 回のページビューの実績があり、本年も同様に WEB での配信予定である(柿沼)。以上より、最終的な研究の目標達成に向けて研究班は順調にスタートしており、マイルストーンは当初の予定通り達成可能と考えている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

我々はこれまで厚労省・AMED の支援を長年受け、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(J-HIS)の構築、QOL 調査による患者の潜在的ニーズの抽出を行った。これらの取り組みは世界血友病機構の機関誌に総説“Hemophilia gene therapy – New country initiatives”として掲載された。J-HIS データベースや保因者診断の結果も、国際学術誌にも掲載され高い評価を得ている。本研究で目指す根治療法は、これまでよりも幅広い患者への根治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、国内でのアカデミアで発信される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

基盤を形成することで、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。本研究では患者・家族との双方向性のコミュニケーションを担保することで、国民の理解を得ながら研究を進めることができる。

3) 今後の発展性について

高機能型 FVIII、新規ベクター等、本研究事業の成果は

知財化を行い、可能であれば企業導出する。これらは、他の疾患にも応用が可能であり、遅れが指摘されている国内バイオ産業の活性化にも繋がる。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。さらには、本研究事業を介して、次世代研究者や医師を育成することは薬害 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のが期待される。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

大森 司

- 1) Hayakawa M, Sakata A, Hayakawa H, Matsumoto H, Hiramoto T, Kashiwakura Y, Baatartsogt N, Fukushima N, Sakata Y, Suzuki-Inoue K, and Ohmori T. Characterization and visualization of murine coagulation factor VIII-producing cells in vivo. *Scientific Reports*. 11: 14824, 2021.
- 2) Baatartsogt N, Kashiwakura Y, Hayakawa M, Kamoshita N, Hiramoto T, Mizukami H, and Ohmori T. Development of a sensitive and reproducible cell-based assay using secNanoLuc to detect neutralizing antibody against adeno-associated virus vector capsid. *Mol Ther Method and Clin Dev*. (in press)
- 3) Reiss UM, Zhang L, Ohmori T. Hemophilia gene therapy – New country initiatives. *Haemophilia*. Supple 3: 132-141, 2021.
- 4) Ohmori T. Advances in gene therapy for hemophilia; basis, current status, and future perspectives. *Int J Hematol*. 111: 31-41, 2020.
- 5) Ohto-Ozaki H, Hayakawa M, Kamoshita N, Maruyama T, Tominaga S-I, Ohmori T. Induction of $\text{IkB}\zeta$ augments cytokine and chemokine production by IL-33 in mast cells. *J Immunol*. 204: 2033-2042, 2020.

研究分担者

野上 恵嗣

- 1) Takeyama M, Furukawa S, Yada K, Ogiwara K, Shimonishi N, Nakajima Y, Mizumachi K, Noguchi-Sasaki M, Shima M, Nogami K. Ex Vivo Prediction of Comprehensive Coagulation Potential Using Simulated Blood Concentrations of Emicizumab in Patients with Acquired Hemophilia A. *Thromb Haemost*. (in press)
- 2) Nakajima Y, Minami H, Nogami K. Acidic Region Residues 1680-1684 in the A3 Domain of Factor VIII Contain a Thrombin-Interactive Site Responsible for Proteolytic Cleavage at Arg1689. *Thromb Haemost*. (in press)
- 3) Nakajima Y, Nogami K. The C-terminal acidic region in the A1 domain of factor VIII facilitates thrombin-catalyzed activation and cleavage at Arg³⁷². *J Thromb Haemost*. 19: 677-688, 2021.
- 4) Shimonishi N, Ogiwara K, Oda Y, Kawabe T, Okazaki S, Shima M, Nogami K. A Novel Assessment of Factor VIII Activity by Template Matching Utilizing Weighted Average Parameters from Comprehensive Clot Waveform Analysis. *Thromb Haemost*. 121: 164-173, 2021.
- 5) Yada K, Nogami K. Novel Insights and New Developments Regarding Coagulation Revealed by Studies of the Anti-Factor IXa (Activated Factor IX)/Factor X Bispecific Antibody, Emicizumab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 40: 1148-1154, 2020.

濡木 理

- 1) Nagiri C, Kobayashi K, Tomita A, Kato M, Kobayashi K, Yamashita K, Nishizawa T, Inoue A, Shihoya W, Nureki O. Cryo-EM structure of the $\beta 3$ -adrenergic receptor reveals the molecular basis of subtype selectivity. *Mol Cell*. 81: 3205-3215, 2021.
- 2) Higuchi A, Shihoya W, Konno M, Ikuta T, Kandori H, Inoue K, Nureki O. Crystal structure of schizorhodopsin reveals mechanism of inward proton pumping. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 118: e2016328118, 2021.
- 3) Takeda S. N, Nakagawa R, Okazaki S, Hirano H, Kobayashi K, Kusakizako T, Nishizawa T, Yamashita K,

- Nishimasu H, Nureki O. Structure of the miniature type V-F CRISPR-Cas effector enzyme. *Mol Cell*. 81: 558-570. e3, 2021.
- 4) Ikuta T, Shihoya W, Sugiura M, Yoshida K, Watari M, Tokano T, Yamashita K, Katayama K, Tsunoda S. P, Uchihashi T, Kandori H, Nureki O. Structural insights into the mechanism of rhodopsin phosphodiesterase. *Nat Commun*. 11: 5605, 2020.
- 5) Shimada H, Kusakizako T, Dung Nguyen T. H, Nishizawa T, Hino T, Tominaga M, Nureki O. The structure of lipid nanodisc-reconstituted TRPV3 reveals the gating mechanism. *Nat Struct Mol Biol*. 27: 645-652, 2020.

野坂 (篠澤) 圭子

- 1) Shinozawa K, Amano K, Hagiwara T, Bingo M, Chikasawa Y, Inaba H, Kinai E, Fukutake K. Genetic analysis of carrier status in female members of Japanese hemophilia families. *J Thromb Haemost*. 19: 1493-1505, 2021.
- 2) Tamura A, Shinozawa K, Uemura S, Nakamura S, Fujiwara T, Tahara T, Yamamoto N, Saito A, Kozaki A, Kishimoto K, Ishida T, Hasegawa D, Muramatsu T, Amano K, Fukutake K, Kosaka Y. Early elevation of factor IX level in Japanese brothers with Haemophilia B Leyden who are carrying c. -35g>a mutations in the promoter region of F9. *Haemophilia*. 27: e510-e512, 2021.
- 3) Shinozawa K, Yada K, Kojima T, Nogami K, Taki M, Fukutake K, Yoshioka A, Shirahata A, Shima M; study group on JAPAN HEMOPHILIA INHIBITOR STUDY (J-HIS). Spectrum of F8 Genotype and Genetic Impact on Inhibitor Development in Patients with Hemophilia A from Multicenter Cohort Studies (J-HIS) in Japan. *Thromb Haemost*. 121: 603-615, 2021.

松本 剛史

- 1) Hasegawa M, Tone S, Wada H, Naito Y, Matsumoto T, Yamashita Y, Shimaoka M, Sudo A. The Evaluation of Hemostatic Abnormalities Using a CWA-Small Amount Tissue Factor Induced FIX Activation Assay in Major Orthopedic Surgery Patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 27: 10760296211012094, 2021.
- 2) Wada H, Shiraki K, Matsumoto T, Ohishi K, Shimpo H, Sakano Y, Nishii H, Shimaoka M. The Evaluation of APTT Reagents in Reference Plasma, Recombinant FVIII Products; Kovaltry® and Jivi® Using CWA, Including sTF/7FIX Assay. *Clin Appl Thromb Hemost*. 27: 1076029620976913, 2021.
- 3) Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Shiraki K, Shimaoka M. Update on the Clot Waveform Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 26: 1076029620912027, 2020.

柿沼 章子

- 1) 竹谷 英之, 稲垣 有佐, 大平 勝美, 柿沼 章子, 小粥 美香, 小島 賢一, 後藤 美和, 鈴木 隆史, 瀧 正志, 近澤 悠志, 長江 千愛, 野島 正寛, 牧野 健一郎, 村上 由則. 令和2年度血友病 QOL 調査結果. *日本血栓止血学会誌*. 32(2): 185, 2021.
- 2) 岩野 友里, 柿沼 章子, 武田 飛呂城, 久地井 寿哉. 薬害 HIV 感染被害患者における長期療養への支援提言 脳出血後の後遺症や知的障害をもつ患者の長期療養における施設等の課題. *日本エイズ学会誌*. 22(4): 472, 2020.
- 3) 柿沼 章子, 岩野 友里, 武田 飛呂城, 久地井 寿哉. 薬害 HIV 感染被害患者における長期療養への支援提言 健康訪問相談の成果 医療行為を伴わない訪問看護師による訪問支援. *日本エイズ学会誌*. 22(4): 471, 2020.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

コメント: QOL を著しく損なう HIV に合併する血友病について、血友病の根治を目指す新しい治療法を開発し、診療基盤整備につながる研究開発を目指しており、事業趣旨と目標に合致していると思われます。また、高活性型第 VIII 因子を利用した血友病 A 遺伝子治療・ゲノム編集に対する技術を有しており、臨床への応用が期待できる点も評価できます。一方で代表者が多くの他の研究を抱えており、本研究に時間を費やせるか不安があります。研究開始にあたっては、目標を明確にし、優先順位をつけて遺伝子治療法を早期に臨床で検討できるよう、しっかりと計画を立てた上で研究をすすめていただきたい。

取り組み: 他研究と同時に行うことでエフォートは減少しますが、其々の研究の相互理解から新たなシーズや研究のヒントが見つかり、研究が促進される利点もあります。本研究開発においては、しっかりと計画を立て、目的の結果が導き出せるように研究を進めていきます。

研究課題：ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究

課題番号：21fk0410038h0001

研究代表者：照屋勝治（国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター ACC 科医長）

研究分担者：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. 研究概要

本研究班では HIV 診療全般の諸問題について、臨床・基礎研究の両面からアプローチし、日本の HIV 診療の実態解明および診療能力の底上げを全体の目標としている。

日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

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

日和見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を解明するとともに発症機構に基づいた新規診断、治療法の開発とワクチンを含めた新規予防法を開発する。

現在の HIV 臨床における未解決の重要課題の一つに高齢化に伴う非エイズ関連悪性腫瘍がある。研究開発代表者の所属する医療機関は全国最大規模の症例数であり、単施設のデータをまとめ、以上の問題に関する現状を明確にしておくことは日本における臨床のマネジメントの底上げに貢献すると考えられる。どのような癌腫があり、その頻度や予後により現状把握と今後の展望、対策を考える。

HIV 感染者の CD4/8 陽性 T リンパ球数と相関する QFT 中サイトカインを明らかにした。今後は非 HIV 感染者の結果と比較し、HIV 感染リンパ球の機能を解明する。

IRIS（免疫再構築症候群）の適切なマネジメント

IRIS の実態や病態、対応法の解明を目指し、基礎的・臨床的に検討する。臨床的アプローチとして日和見合併症発症後の抗 HIV 治療開始時期の現状を調査する。動物モデルを用いた基礎的アプローチによりその病態を解明して病態制御の可能性を検討する。

早期診断のための医療機関における検査促進

HIV 感染者の早期発見は感染拡大予防としても非常に重要な課題である。当院での感染状況および早期診断の方策を探るために通院中の HIV 感染者にアンケート調

査を行った。

2. 研究目的

日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

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

KSHV、EBV の感染様式、潜伏感染機構の解析、および、カポジ肉腫、リンパ腫のゲノム解析から、標的分子を同定し、新規治療薬の開発を試みる。また、KSHV ワクチン開発と、分子標的を定めた新規予防薬、発症予測法を確立する

非 HIV 関連悪性腫瘍については本研究班による全国アンケートで大まかな概要は把握できているものの、それぞれの腫瘍の重症度や、治療の忍容性、予後に関する具体的なデータがない。疫施設研究より HIV 感染が、癌治療における予後不良因子となっていないか、臨床データの集計、解析を行い、診断および治療上における問題点を把握する。

HIV 感染者の CD4/8 陽性 T リンパ球数が、QFT の Ni1、Mitogen tube 残血漿中サイトカイン値に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

IRIS（免疫再構築症候群）の適切なマネジメント

日和見合併症後の抗 HIV 治療開始時期は、IRIS 発症に関連する要因の一つであるためわが国の現状を把握する。また IRIS マウスモデルを用いて、マクロライド系抗菌薬による病態制御機構を免疫学的観点から明らかにする。

早期診断のための医療機関における検査促進

HIV 感染が診断されていない感染者の診断遅延によるエイズ発症や HIV 感染拡大の抑制を目指す。

3. 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

KSHV の病原性の主要な因子の一つである viral IL-6 (vIL-6) について、前年度に新たな高感度モノクローナル抗体の作成に成功しており、KSHV 感染での感染防御能や病態への作用の検討を *in vitro*, *in vivo* で行う。また、申請者らが開発した KSHV の cell to cell 感染実験系により、cell to cell 感染系での受容体の同定とその機能の検索を行う。リンパ腫細胞内で活性化するシグナル伝達分子や機能性分子を阻害する化合物のスクリーニングを実施し、リンパ腫細胞にアポトーシスを誘導する化合物を同定する。さらには、KSHV ワクチン候補である K8.1 の評価を行う。

研究代表者の単施設のデータをレトロスペクティブに解析し、非 HIV 悪性腫瘍の臨床像と予後を明らかにする。CD4 数や治療レジメンとの関連も調査する予定である。8 月に施設の倫理委員会により研究が承認されており、これからデータの収集・解析を始める予定である。

HIV 感染者および非感染者の QFT 残血漿中のサイトカイン値を Magpix 法で測定した。また、HIV 感染者の CD4/8 陽性 T リンパ球数をカルテから抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京病院および国立国際医療研究センターの臨床研究倫理審査委員会承認され、院内掲示およびホームページにより情報公開を行った。

IRIS (免疫再構築症候群) の適切なマネジメント

日和見合併症発症後の抗 HIV 治療開始時期に関する調査票を作成し、臨床医の回答を集計する。*Mycobacterium avium* complex (MAC) を感染させた IRIS モデルを用いて、マクロライド系抗菌薬の病態抑制効果を検討する。

(倫理面への配慮)

臨床的検討は研究内容を施設の倫理委員会に諮る。基礎的検討は動物実験等の実施に関する法律・指針を遵守し、適性に行う。

早期診断のための医療機関における検査促進

当院における HIV 感染が判明した契機等の解析。また当院通院中の HIV 感染患者に対して「HIV 検査に至った経緯から HIV 早期発見に関する意見等」のアンケート調査を行った。

4. 予想される成果

日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

HIV 感染に合併する日和見感染症の最新動向を明らかにするとともに、非指標悪性腫瘍の動向と罹患率、その他の合併症に関する最新データを得ることができ、その後の対策に活かすことが可能となる。2018 年までの日和見感染症に関する成果は、8 月に PLOS ONE 誌へ投稿しアクセプトされた (PLoS One . 2021 Aug 19;16(8):e025645)。悪性腫瘍のデータについても投稿準備中である。国レベル集計した頻度に関する報告はほとんどなく、国際的にも価値が高いと思われる。

日和見疾患の診断および治療法

カポジ肉腫、リンパ腫の新規治療薬の候補を上げることができ、分子標的薬の開発に結び付く成果が得られることが期待される。

HIV 感染者では全国アンケート調査において、各種の多様な癌腫が発生する事が分かっており、膵癌や精巣癌など一部の癌の頻度が高い事が分かっている。単施設研究でも同様の結果が出ると予想されるが、それぞれの発生時期(年齢、CD4 数)や治療反応性、および転帰についてまとめる事で、HIV 患者における悪性腫瘍の今後のインパクトを想定する事ができる。本データをもとに禁煙指導の重要性や悪性腫瘍の早期発見の提言につながるヒントが見つかる可能性を期待している。

今年度は、QFT 残血漿中サイトカイン値が、活動性結核と LTBI の鑑別に有用であった結果を論文発表した。また、HIV 感染者において、QFT Mitogen tube 中サイトカイン値の中でも CD4 陽性細胞数と相関するサイトカインを見出し、学術誌へ投稿した。

IRIS (免疫再構築症候群) の適切なマネジメント

わが国における日和見合併症発症後の抗 HIV 治療開始時期の現状を把握できる。IRIS の基礎的検討では、マクロライド系抗菌薬による病態抑制効果とその機序の解明が期待される。

早期診断のための医療機関における検査促進

HIV 検査の受検契機と HIV 感染者に多い STI の傾向が判明する。また、HIV 感染者へのアンケート調査により、各々の HIV 検査に至るまでの経過や考えを追跡することができ、今後どのような点に注意すれば、検査数が増加するかを考える礎となりうる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

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

すでに倫理委員会の承認を得ており、データ収集は問題なく行える予定である。癌研究のアドバイザーとして、乳腺腫瘍科の癌研究に精通した医師を研究協力者として加えた。1年程度を目途に成果をまとめ、論文発表を行えるものと予想している。

今後は QFT 残血清の非 HIV 感染者と同様の解析を行い、今年度得られた HIV 感染者の結果と比較することで、HIV 感染者のリンパ球機能を評価できる見通しである。

IRIS (免疫再構築症候群) の適切なマネジメント

年内中に調査票の回収、集計は可能である。IRIS マウスモデルに対するマクロライド系抗菌薬の抗炎症効果は、年度内に結果が得られる見通しである。

早期診断のための医療機関における検査促進

HIV 検査の受検契機や様々なアンケートを継続的に行うことが重要であり、それを解析し、行政や STI 関連診療施設もしくは国民に周知していくことで、徐々にではあるが HIV 検査数も増えていくと考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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は、しかも、20年以上にわたる推移を検証した研究はなく、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 関連リンパ増殖性疾患の予防法、治療法は確立されておらず、治療法の開発研究は国際的にも意義深い。

非 HIV 悪性腫瘍は患者の高齢化に伴い、これから問題となる領域であるが、日本全体の患者数が少ない事もあり、データが非常に乏しいという現状がある。国際的にも各種癌についての頻度は出ているが、予後に関するデータはまだ不十分である。本研究で日本における疫学と、治療成績(転帰)をまとめ、論文としてまとめる事は国内外における学術的意義は大きい。患者にとっての臨床的メリットについても同様である。

これまでに QFT 残血清の臨床検体を用いて HIV 感染リンパ球機能を明らかにした同種の報告は確認できず、新規の知見となる。

IRIS (免疫再構築症候群) の適切なマネジメント

臨床的検討は 2005 年以降に行った 4 回の結果と比較することができるので、意義のある調査であると考えられる。基

礎的検討からは、IRIS の治療法としてのマクロライド抗菌薬の有用性を提案できる。

早期診断のための医療機関における検査促進

未診断である HIV 感染者の早期発見に寄与し、感染拡大を抑制する。

3) 今後の発展性について

日本の HIV 関連日和見疾患の疫学調査

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

日和見疾患の診断および治療法

KSHV の感染機序やヘルペスウイルスの発癌機構が解明されれば、他のウイルスの発癌機構にも共通の機構が発見される可能性がある。また、カポジ肉腫に対する疫学研究の結果はカポジ肉腫対策、ないしは MSM の間で広まる HIV 感染症、KSHV 感染を防ぐための施策を提言する科学的根拠が示されることが期待される。カポジ肉腫の発症はエイズの MSM に患者がほぼ限定されるので、ワクチンなどの有効な予防法が開発されれば、MSM への啓蒙を行うことにより、普及は早く、大きな効果が期待できる。

非 HIV 悪性腫瘍の現状に関する概要とインパクトを明確にすることは、早期治療による予後の改善を臨床医に啓蒙し、可能であれば早期診断のためのスクリーニングマニュアルに発展できる可能性がある。現状を数字で示す事で、患者に癌予防のための禁煙指導に役立てる資料ともなりえるため、癌発生を抑える取り組みとしても活用できると考えている。

QFT 検査における CD4/8 陽性 T リンパ球数および HIV 感染に影響されないサイトカインを同定できれば、HIV 感染者、免疫不全患者においてもバイオマーカーとしての有用性が期待できる。

IRIS (免疫再構築症候群) の適切なマネジメント

調査結果を HIV 診療医に提供し、臨床現場に還元することができる。IRIS モデルに対するマクロライド系抗菌薬の病態抑制効果から、感染局所での免疫応答抑制の詳細を明らかにする。

早期診断のための医療機関における検査促進

HIV 感染者へのアンケート調査から、どのようなことに配慮すれば HIV 検査が増加するか解析することで、行政とも連携をとりながら、検査数増加の方策を現実化していく。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

照屋勝治

- 1) Izumikawa K, Kakeya H, Sakai F, Shibuya K, Sugita T, Takazono T, Takata T, Tashiro M, Teruya K, Nakamura S, Noguchi H, Hiruma M, Makimura K, Miyazaki T, Miyazaki Y, Yamagishi Y, Yoshida K, Watanabe A. Executive Summary of JSMM Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Cryptococcosis 2019. *Med Mycol J.* 2020;61(4):61-89
- 2) Mutoh Y, Teruya K, Aoki T, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Safety and efficacy of reduced-dose pentamidine as second-line treatment for HIV-related pneumocystis pneumonia. *J Infect Chemother.* 2020 Nov;26(11):1192-1197
- 3) Akagi K, Yamamoto K, Umemura A, Ide S, Hirayama T, Takazono T, Imamura Y, Miyazaki T, Sakamoto N, Shiraishi H, Takahata H, Zaizen Y, Fukuoka J, Morikawa M, Ashizawa K, Teruya K, Izumikawa K, Mukae H. Human immunodeficiency virus-associated vacuolar encephalomyelopathy with granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease improved after antiretroviral therapy: a case report. *AIDS Res Ther.* 2020 Jul 9;17(1):38

研究分担者

片野晴隆

- 1) Sunagawa K, Nakamura S, Sato Y, Iida S, Miyazaki Y, Suzuki T, Katano H: Morphological and genetic identification of fungal genus/species in formalin-fixed, paraffin-embedded specimens obtained from patients with histologically proven fungal infection. *Mycoses* 2021 (in press)
- 2) Iida S, Mine S, Ueda K, Suzuki T, Hasegawa H, Katano H: Suberoyl bis-hydroxamic acid reactivates Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus through histone acetylation and induces apoptosis in lymphoma cells. *J Virol* 2021 95: e01785-20.
- 3) Takahashi K, Sato Y, Sekizuka T, Kuroda M, Suzuki T, Hasegawa H, Katano H: High expression of JC polyomavirus-encoded microRNAs in progressive multifocal leukoencephalopathy tissues and its repressive role in virus replication. *PLoS Pathog* 2020. 16:e1008523.

永井英明

- 1) Keita Takeda, Hideaki Nagai, Maho Suzukawa, Ryo Sekiguchi, Shunsuke Akashi, Ryota Sato, Osamu Narumoto, Masahiro Kawashima, Junko Suzuki, Nobuharu Ohshima, Akira Yamane, Atsuhisa Tamura, Hirotohi Matsui, Shigeto Tohma. Comparison of QuantiFERON-TB Gold Plus, QuantiFERON-TB Gold In-Tube, and T-SPOT.TB among patients with tuberculosis. *J Infect Chemother.* 2020 Nov;26(11):1205-1212.
- 2) Maho Suzukawa, Keita Takeda, Shunsuke Akashi, Isao Asari, Masahiro Kawashima, Nobuharu Ohshima, Eri Inoue, Ryota Sato, Masahiro Shimada, Junko Suzuki, Akira Yamane, Atsuhisa Tamura, Ken Ohta, Shigeto Tohma, Katsuji Teruya, Hideaki Nagai. Evaluation of cytokine levels using QuantiFERON-TB Gold Plus in patients with active tuberculosis. *J Infect.* 2020 May;80(5):547-553.

古西満

1. 古西__満, 宇野健司, 治田匡平, 青井博志, 川崎裕貴, 小川吉彦, 小川 拓, 笠原 敬, 三笠桂一. HIV 感染者における定量的超音波骨量定量と骨折リスク評価ツールとの関係. *日本エイズ学会誌.* 2018, 20, 70-73.
2. 治田匡平, 市田裕之, 石樋康浩, 宇高 歩, 日笠真一, 尾崎淳子, 大槻真央, 矢倉裕輝, 吉野宗宏, 古西 満, 杉山幸正. 外来 HIV 感染症診療における薬剤師介入に対する患者評価. *医療薬学.* 2019, 45, 44-53.
3. 古西__満: 今注目されている免疫再構築症候群 (IRIS) とは何か. *SRL 宝函.* 2019, 39, 21-27.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

ご期待に沿えるような研究といたします。

研究課題：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

課題番号：21fk0410039h0001

研究代表者：佐藤 佳（東京大学医科学研究所・准教授）

研究分担者：宮川 敬（横浜市立大学医学部医学科・講師）、竹内 理（京都大学医学研究科・教授）、小柳 義夫（京都大学ウイルス・再生医科学研究所・教授）、白川 康太郎（京都大学医学研究科・助教）

1. 研究概要

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、少なくとも9つの亜集団（クラスター）に分類されることを見出した。また、それぞれのクラスターにおけるウイルス RNA の発現レベルが顕著に異なり、特に、ウイルス RNA の発現レベルが顕著に高いクラスターと顕著に低いクラスターが混在することを見出している（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)に言及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。以上の背景をふまえ、本研究では、上述のヒト化マウスを用いた研究に加え、培養細胞と臨床検体を用いた最先端研究、および、大規模データ解析とバイオインフォマティクス解析技術を統合することにより、HIV-1 の複製、潜伏感染、再活性化、感染病態発現という側面をさまざまな階層から多角的に捉え、それを他の階層に敷衍させて発展的に研究を展開し、それを解明していくことを目的とする。培養細胞系から見出されたマイ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、それぞれの階層の専門家が協同することにより、HIV-1 感染症の根治治療に資する多階層かつ頑健な次世代の HIV-1/エイズの基礎研究基盤が創出されることが期待できる。

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マイ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。

3. 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 「ウイルス感染に应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、個人情報すべては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」)。

4. 予想される成果

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マイクロな知見をより高次の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。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

本研究課題では、研究代表者・佐藤と研究分担者・小柳が、HIV-1 感染ヒト化マウスを用いて見出してきた事象を中心に、HIV-1 の感染病態発現や潜伏感染、再活性化に関連すると考えられる、生体内におけるウイルス産生細胞の不均一性を規定する要因・因子を同定、解明する。併せて、cART 治療 HIV-1 感染ヒト化マウスと、先行研究 (Aso et al, Cell Rep, 2020*) で実施・構築したマルチオミクス解析

技術を用い、生体内における HIV-1 の潜伏感染と再活性化に関与する宿主側およびウイルス側の要因を同定する。また、研究分担者・竹内、宮川が主導する培養細胞系での新規宿主因子に関する基礎研究、および、研究分担者・白川が主導する臨床検体を用いた研究を統合することで、HIV-1 の複製、再活性化、潜伏感染、感染病態を多角的に理解・解明し、HIV 感染症の根治治療に資する多階層な基礎エイズ学研究を展開する。さらに、研究代表者・佐藤が「エイズ対策実用化研究事業 若手育成枠 (平成 30 年度～令和 2 年度)」を通して進めてきた大規模なウイルス配列とヒト遺伝子発現情報を統合した独自のデータベースをさらに発展させることで、本研究課題で見出した事象にフィードバックする。逆に、それぞれの課題から見出された事象を、構築したデータベースに照らし合わせて検証することにより、本研究で見出した発見のウイルス学的意義の解釈の向上に努めると共に、他のエイズ対策実用化研究事業との情報共有、相互利活用を図る。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究課題では、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チームで構成されている。HIV-1 の複製、潜伏感染、再活性化、感染病態発現という側面をさまざまな階層から捉え、それを他の階層に敷衍させて発展的に展開させていくことを目的としている点が、本研究課題の特色・独創的な点である。それぞれの階層の専門家が協同し、それぞれの長所を融合させることにより、HIV-1 感染症の根治治療に資する多階層かつ頑健な基礎研究基盤を創出する。これにより、本研究課題の実施で得られる研究成果の、学術的・国際的・社会的意義に繋げる。

3) 今後の発展性について

研究代表者・佐藤と研究分担者・宮川はそれぞれ、「エイズ対策実用化研究事業 若手育成枠 (平成 30 年度～令和 2 年度)」の研究代表者を努め、高い研究成果を挙げるとともに、次世代の基礎エイズ学研究を牽引してきた実績がある。また、研究分担者・竹内と研究代表者・佐藤は、本研究課題の研究分担者・小柳が代表を努める「エイズ対策実用化研究事業 (平成 30 年度～令和 2 年度)」に研究分担者として、また、研究分担者・白川と研究分担者・宮川はそれぞれ、上述の小柳班の研究分担者である高折教授 (京都大学)、梁教授 (横浜市立大学) の研究班員として、これまでの小柳班の研究活動に貢献してきた実績がある。以上のことから、本研究課題は、若手育成枠で研究を実施してきたふたりの若手研究者が協同し、かつ、小柳班の各研究班員が世代交代することで、これまでの小柳班の研究活

動を踏襲・後継し、本邦の基礎エイズ学研究をより発展的に展開するための礎となる研究課題である。

研究代表者・佐藤は、これまでの研究業績が認められ、ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞（第 26 回日本エイズ学会学術集会、2012 年）、杉浦奨励賞（第 63 回日本ウイルス学会学術集会、2015 年）、令和 2 年度 文部科学大臣表彰 若手科学者賞（2020 年）を受賞している。また、2018 年 4 月に東京大学医科学研究所に准教授として着任し、現在、研究室主宰者として 18 名の研究室員を束ね、研究室を運営している。以上のことから、比較的若年な研究代表者が、代表者として本研究班を束ね、HIV・エイズ

に関する国際競争力のある高い研究成果に繋げることができる実力と研究基盤はすでに整っていると言える。

本研究課題では、若手研究者として、ウイルス学のバイオインフォマティクス研究に精通する、伊東潤平 特任助教の登用した。本研究を通し、本研究に従事する大学院生やポスドクなどの若手研究者が、HIV・エイズ研究でより重要度が増していくと思われるバイオインフォマティクス解析技術、NGS 技術、学際融合研究手法を習得できるよう尽力する。さらに、これまでの共同研究で培った国際ネットワークを駆使し、国際共同研究も精力的に実施することで、国際的に活躍できる研究者を育成する。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

佐藤 佳

- 1) H. Aso, S. Nagaoka S, E. Kawakami, J. Ito, S. Islam, B.J.Y. Tan, S. Nakaoka, K. Ashizaki, S. Shiroguchi, Y. Suzuki, Y. Satou, Y. Koyanagi, **K. Sato***. Multiomics investigation revealing the characteristics of HIV-1-infected cells in vivo. *Cell Reports* 32:107887, 2020.

研究分担者

宮川 敬

- 1) **Miyakawa K.** Matsunaga S, Yokoyama M, Nomaguchi M, Kimura Y, Nishi M, Kimura H, Sato H, Hirano H, Tamura T, Akari H, Miura T, Adachi A, Sawasaki T, Yamamoto N, Ryo A: PIM kinases facilitate lentiviral evasion from SAMHD1 restriction via Vpx phosphorylation *Nature Communications* 10 (1), 1844, 2019

竹内 理

- 1) Yamasoba D, Sato K, Ichinose T, Imamura T, Koepke L, Joas S, Reith E, Hotter D, Misawa N, Akaki K, Uehata T, Mino T, Miyamoto S, Noda T, Yamashita A, Standley DM, Kirchhoff F, Sauter D, Koyanagi Y, **Takeuchi O***. N4BP1 restricts HIV-1 and its inactivation by MALT1 promotes viral reactivation. *Naure Microbiology*. 2019 Sep;4(9):1532-1544.

小柳 義夫

- 1) H. Aso, S. Nagaoka S, E. Kawakami, J. Ito, S. Islam, B.J.Y. Tan, S. Nakaoka, K. Ashizaki, S. Shiroguchi, Y. Suzuki, Y. Satou, **Y. Koyanagi**, K. Sato*. Multiomics investigation revealing the characteristics of HIV-1-infected cells in vivo. *Cell Reports* 32:107887, 2020.

白川 康太郎

- 1) **Shirakawa K.** Wang L, Man N, Maksimoska J, Sorum AW, Lim HW, Lee IS, Shimazu T, Newman JC, Schröder S, Ott M, Marmorstein R, Meier J, Nimer S, Verdin E. Salicylate, diflunisal and their metabolites inhibit CBP/p300 and exhibit anticancer activity. *Elife*. 5. pii: e11156. 2016

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 研究代表者のエフォートについて：申請時は、前年度の研究課題や併願していた課題の関係でエフォートを計上できませんでしたが、今年度の研究課題が確定しましたので、エフォート率を高め、研究を邁進いたします。

研究課題：免疫学的リンパ組織解析に基づく HIV 感染症治癒戦略の構築

課題番号：21fk0410040h0001

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

研究分担者：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. 研究概要

本研究は、エイズ根治のためのメインターゲットである cART 治療中の患者における HIV-1 潜伏感染細胞の排除を目指した研究である。まず、既に樹立した SIV 慢性感染 cART モデルを用いて、潜伏感染細胞の集積することの知られるリンパ組織におけるウイルス感染細胞-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 CD8 T 細胞反応を明らかにする。特に、慢性持続感染によりリンパ組織中に集積することが知られる濾胞性 CD8 T 細胞 (fCD8 T 細胞) のマルチオミクス解析を行い、潜伏感染細胞排除に重要な fCD8 T 細胞の性質を明らかにする。その上で、これら fCD8 T 細胞反応を血液中でモニタリングできる特定の細胞集団（ここでは便宜的に peripheral fCD8 T 細胞 (pfCD8 T 細胞) とする) を見出し、pfCD8 T 細胞機能解析に基づく臨床応用可能な血中免疫サロゲートマーカーを同定する。本研究により、サルモデルを用いた「免疫学的リンパ組織解析」を行うことで、ウイルス感染細胞-宿主免疫細胞間の相互関係を明らかにし、その成果をもとに「ヒトでの HIV 感染症治癒戦略を構築」することができれば、全く新しいエイズ根治療法の創出へと繋がる基盤的研究となることが期待される。

2. 研究目的

HIV-1 感染者に対する多剤併用療法 (cART) が確立されて以降、HIV 治療における現在の世界共通の目標は、潜伏感染細胞の完全排除、いわゆる機能的治癒の実現である。過去の報告を総括すると、この機能的治癒を実現するためには 1) 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、2) 抗 HIV-1 免疫反応の強力な活性化を誘導することの両者の重要性が示唆されている (Nat Rev Immunol. 2020 Aug;20(8):471-482.)。しかし、現行の方法では上記 1)、2) の両者を同時に誘導することは難しい状況であり、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解明することが、潜伏感染細胞排除には重要であると考えられる。

近年になり、ヒト及びサル由来リンパ組織解析を通じて、

胚中心 Germinal Center に存在する CD8 T 細胞のうち、特に CXCR5 陽性 CCR7 陰性濾胞 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た (Sci Transl Med. 2017 9(373); J Clin Invest. 2018 128(5), 2089-2103.)。これを機に改めて組織レベルでの CD8 T 細胞機能解析に注目が集まっているが、未だに抗原特異的 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なされていない。

我々はこれまでに SIV 慢性感染カニクイザルの血中 SIV 量を検出限界以下で長期間制御する cART プロトコールの確立を世界に先駆けて成功しており、本研究では、この SIV 慢性感染 cART モデルを用いて、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 fCD8 T 細胞反応の全容を明らかにする。さらには、これら fCD8 T 細胞反応を血液中でモニタリングできる特定の細胞集団（ここでは便宜的に peripheral fCD8 T 細胞 (pfCD8 T 細胞) とする) を見出し、pfCD8 T 細胞機能解析に基づく臨床応用可能な血中免疫サロゲートマーカーの同定することを目的とする。

3. 研究方法

本年度は、既に採取している非感染及び SIV 慢性感染 cART サルモデル由来検体を用いて、まず fCD8 T 細胞、及び non-fCD8 T 細胞を分取し、その後 TCR 刺激を加えた後に RNAseq することにより、定常状態の遺伝子発現プロファイル及びその TCR 依存的变化について遺伝子発現解析を行う (山本)。その後、SIVgag 刺激により抗原特異的 fCD8 T 細胞を分取し、同様に遺伝子発現解析を行い、未刺激あるいはグローバルな TCR 刺激で得られるプロファイルとの比較により、SIVgag 抗原特異的なプロファイルを同定する。

同様に、ウイルス学的 SIV 感染細胞解析に関しては、これまで HIV-1 解析で確立された高精度プロウイルス解析を応用する形で SIV プロウイルス定量法と SIV 配列の決定法

の確立を試みる（佐藤）。

並行して、非感染カニクイザル由来リンパ組織を新しく採取し、bulk fCD8 T 細胞及び non-fCD8 T を分取し、また血液中の各 CD8 T 細胞も同個体より分取する。

pfCD8 T 細胞の解析に関しては、pfCD8 T 細胞マーカーとなり得る細胞表面抗原 6 種類 (PD-1, CXCR3, CCR7, ICOS, CD150, CD28) を事前に想定しており、核酸バーコードを付与したこの 6 種類の表面抗原に対する各抗体によりラベルした CXCR5 陽性 CD8 T 細胞サブセットを 10xGenomics 社の scRNAseq のプラットフォームで解析する。これにより、複雑なソーティングをすることなく、表面抗原の発現量の程度 (High/Mid/Dim/Nega) を加味した組み合わせにより得られる多様な CXCR5 陽性サブセット（理論上は、 $4^6=4096$ パターンの組み合わせ）を一気に解析することで、カウンターパートとなる細胞集団マーカーとなる表面抗原の組み合わせを同定する（山本）。必要に応じて TCR レパトア解析を行うことで、bulk fCD8 T 細胞と同様の遺伝子発現プロファイル、TCR レパトアを有するような末梢血中のカウンターパートとなる pfCD8 T 細胞を探索する。

またこれまで HIV-1 解析用に最適化されていた高精度プロウイルス解析系を、SIV 感染 PBMC 及びリンパ組織中の潜伏感染細胞数を経時的に定量評価するために、SIV 解析用に最適化する（佐藤）。

ヒト臨床検体に関しては、50 名以上の cART 治療患者の PBMC を収集し、その中に、protective epitopes を認識する CD8+ T 細胞が存在するかを、テトラマーを用いて解析する（滝口）。

（倫理面への配慮）

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

4. 予想される成果

これまで SIV 感染サルモデルにおいて、cART 下で CD8 T 細胞の枯渇実験を行うと、ウイルス変異出現の有無にかかわらず、ウイルス血症がおきることが示されており（Immunity 2016 45(3), 656-668.）、CD8 T 細胞が cART 下でウイルス制御に重要な役割を果たすことが示されている。この際、生体内で誘導されている中和抗体量と潜伏感染細胞量の相関は見られない。つまり組織レベルでの抗原

特異的 fCD8 T 細胞機能解析を行うことは、潜伏感染細胞の排除に向けた現状の課題点を克服する有用な手がかりとなることが期待される。他方、仮に cART 下における fCD8 T 細胞の意義が見出せたとしても、実際の臨床現場では組織学的解析を常に行うことは困難であり、臨床的評価系として応用されにくいことが想像される。そのため、組織における fCD8 T 細胞機能解析と並行して、fCD8 T 細胞機能を予測可能な血中バイオマーカーを同定することが必要であると考えている。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

本研究班の強みとして、既にサル検体を用いた免疫学的マルチオミックス解析プラットフォームが確立されていることあり、このような解析基盤を有するグループは世界的にみても極めて少ない。この強みを生かして、ヒト臨床応用に直結する SIV 慢性感染 cART モデルを用いた組織学的解析を行い、さらにはヒト臨床検体の解析結果を融合することによって、エイズ根治につながる新規治療法開発の道筋をより具現化できる基盤的研究となることが期待される。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

近年重要視されているエビデンスとして、cART 下で潜伏感染細胞は全身に広がっており、特にリンパ組織中の濾胞ヘルパー T 細胞 (Tfh 細胞) 領域に集積するという報告がある (Nat Med 2016 22(7), 754-761.)。そのため、これら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解明することが、潜伏感染細胞排除には重要であると考えられる。

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。申請者らもこれまでに HIV/SIV/SHIV 感染下における Tfh 細胞解析を軸として、血中、組織中潜伏感染細胞の機能解析を行ってきた。(Yamamoto, et al, Sci Transl Med. 2015; Hataye, et al. Cell Host Microbe. 2019.)。一方、宿主免疫細胞側の組織レベルでの解析に関しては、前述の通り未だに抗原特異的 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なされておらず、本研究成果はその直接的証明の手がかりとなる可能性がある。

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 pfCD8 T 細胞を見出すことができれば、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

トマーカーの同定を通じたより詳細な HIV 潜伏感染状態のモニタリングが可能となる。

3) 今後の発展性について

本研究により、サルモデルを用いた「免疫学的リンパ組織解析」を行うことで、ウイルス感染細胞-宿主免疫細胞

間の相互関係を明らかにし、その成果をもとに「ヒトでの HIV 感染症治療戦略を構築」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. これまでの関連研究発表等

研究代表者

山本拓也

原著論文による発表

欧文

- 1) Hataye JM, Casazza JP, Best K, Liang JC, Immonen TT, Ambrozak DR, Darko S, Henry AR, Laboune F, Maldarelli F, Douek DC, Hengartner NW, Yamamoto T, Keele BF, Perelson AS, Koup RA. Principles governing establishment versus collapse of HIV-1 cellular spread. *Cell Host Microbe*. 2019 Dec 11;26(6):748-763. e20. 5.
- 2) Kuse N, Sun X, Akahoshi T, Lissina A, Yamamoto T, Appay V, Takiguchi M. Priming of HIV-1-specific CD8+ T cells with strong functional properties from naïve T cells. *EBioMedicine*. 2019 Apr;42:109-119.
- 3) Gutjahr A, Papagno L, Nicoli F, Kanuma T, Kuse N, Cabral-Piccin M, Rochereau N, Gostick E, Lioux T, Perouzel E, Price DA, Takiguchi M, Verrier B, Yamamoto T*, Paul S*, Appay V*. (*co-corresponding authors) The STING ligand cGAMP potentiates the efficacy of vaccine-induced CD8+ T cells. *JCI Insight*. 2019 Apr 4;4(7).
- 4) Yamamoto T*, Kanuma T, Takahama S, Okamura T, Moriishi E, Ishii KJ, Terahara K, Yasutomi Y. (*corresponding author) STING agonists activate latently infected cells and enhance SIV-specific responses ex vivo in naturally SIV controlled cynomolgus macaques. *Sci Rep*. 2019 Apr 11;9(1):5917
- 5) Masuta Y*, Yamamoto T*, Natsume-Kitatani Y, Kanuma T, Moriishi E, Kobiyama K, Mizuguchi K, Yasutomi Y, Ishii KJ. (*contributed equally to this work) An antigen-free, pDC-targeting immunotherapy to bolster memory CD8+ T cells in non-human primates. *J Immunol*. 2018 Mar 15;200(6):2067-2075.
- 6) Lissina A*, Ambrozak DR, Boswell KL, Yang W, Boritz E, Wakabayashi Y, Iglesias MC, Hashimoto M, Takiguchi M, Haddad E, Douek DC, Zhu J, Koup RA, Yamamoto T*, Appay V. (*co-corresponding authors) Fine-tuning of CD8(+) T-cell effector functions by targeting the 2B4-CD48 interaction. *Immunol Cell Biol*. 2016 Jul;94(6):583-92.

研究分担者

滝口雅文

原著論文による発表

欧文

- 1) Zhang Y, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Murakoshi H, Takiguchi M. Role of Escape Mutant-Specific T Cells in Suppression of HIV-1 Replication and Coevolution with HIV-1. *J Virol*. 2020, 94: e01151-20.
- 2) Zou C, Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Hanke T, Takiguchi M. Effective Suppression of HIV-1 Replication by Cytotoxic T Lymphocytes Specific for Pol Epitopes in Conserved Mosaic Vaccine Immunogens. *J Virol*. 2019, 93: e02142-18.
- 3) Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Zhang Y, Chikata T, Borghan MA, Gatanaga H, Oka S, Sakai K, Takiguchi M. Broad Recognition of Circulating HIV-1 by HIV-1-Specific Cytotoxic T-Lymphocytes with Strong Ability to Suppress HIV-1 Replication. *J Virol*. 2018, 93: e01480-18.

- 4) Murakoshi H, Zou C, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Hanke T, Takiguchi M. CD8+ T cells specific for conserved, cross-reactive Gag epitopes with strong ability to suppress HIV-1 replication. *Retrovirology*. 2018, 15: 46.
- 5) Chikata T, Murakoshi H, Koyanagi M, Honda K, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Control of HIV-1 by an HLA-B*52:01-C*12:02 Protective Haplotype. *J Infect Dis*. 2017, 216: 1415-1424.
- 6) Murakoshi H, Koyanagi M, Chikata T, Rahman MA, Kuse N, Sakai K, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Accumulation of Pol Mutations Selected by HLA-B*52:01-C*12:02 Protective Haplotype-Restricted Cytotoxic T Lymphocytes Causes Low Plasma Viral Load Due to Low Viral Fitness of Mutant Viruses. *J Virol*. 2017, 91: e02082-16.

佐藤賢文

原著論文による発表

欧文

- 1) Iwase S, Miyazato P, Katsuya H, Islam S, Tan BJY, Ito J, Matsuo M, Takeuchi H, Ishida T, Matsuda K, Maeda K and Satou Y. HIV-1 DNA-capture-seq is a useful tool for the comprehensive characterization of HIV-1 provirus. *Sci Rep*, 9(1):12326, 2019.
- 2) Stanoeva K, König A, Fukuda A, Kawanami Y, Kuwata T, Satou Y §, Matsushita S §. Total HIV-1 DNA dynamics and influencing factors in long-term ART-treated Japanese adults: retrospective longitudinal analysis. *JAIDS*, 78(2):239-247, 2018. (§ contributed equally to the work)
- 3) Satou Y #*, Katsuya H#, Fukuda A, Misawa N, Ito J, Uchiyama Y, Miyazato P, Islam MS, Fassati A, Melamed A, Bangham CRM, Koyanagi Y, Sato K. Dynamics and mechanisms of clonal expansion of HIV-1-infected cells in a humanized mouse model. (# equal contribution, *corresponding author) *Sci Rep*, 7: 6913, 2017.
- 4) Miyazato P, Katsuya H, Fukuda A, Uchiyama Y, Matsuo M, Tokunaga M, Hino S, Nakao M, and Satou Y. Application of targeted enrichment to next-generation sequencing of retroviruses integrated into the host human genome. *Sci Rep*, 6:28324, 2016.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) まず、fCD8 細胞機能を予測可能な血中バイオマーカーの同定に関して、改めて提案時の計画で十分であるか検討するようにコメントいただいた。そこで、提案段階では「健常サル の 遺 伝 子 発 現 プ ロ フ ァ イ ル に 基 づ く 同 定 を 目 指 す」となっていたが、コメントを踏まえて時系列での fCD8T 細胞機能変化を解析組み入れるなどの工夫が必要であると考えた。具体的には、同一個体の感染前後での fCD8 T 細胞解析を計画に加え、それら同タイムポイントで得られる PBMC を用いて pfCD8T 細胞集団の同定を目指すこととする。さらに、技術的にも scRNAseq 及び CITEseq の手法を取り入れ、より網羅的かつ非バイアスに fCD8 T 細胞の血中カウンターパートを同定できるように計画を修正することとした。
- 2) 研究計画の中で優先順位を明確にして研究を遂行するようコメントを頂いた。改めて、本研究の軸となるのは、リンパ組織を用いた解析であるため、サルにおける fCD8 T 細胞解析を最優先して、研究計画を進めていく。

研究課題：HIV 多機能分子が制御する新規感染機構の根幹構造の解明

課題番号：21fk0410041h0001

研究代表者：増田 貴夫（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 准教授）

研究分担者：小谷 治（国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター 主任研究官）、鈴木 陽一（大阪医科大学医学部 講師）、河合 剛太（千葉工業大先進工学部 教授）、芳田 剛（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 助教）

1. 研究概要（800 字）

HIV 持続・潜伏感染細胞集団は、インテグラーゼ (IN) による HIV ゲノムの染色体「組み込み」が起点となり形成される。HIV IN はウイルス複製の様々なステップで機能する多機能タンパク質の性質を有するが、その動作発現原理は不明のまま残されている (IN 未知機能)。近年、増田らは、IN 未知機能が Pol 前駆体由来 RT-IN 融合タンパク質を介して発現されることを見出した (J. Virol. 2017)。一方、増田と河合らは、HIV 転写開始点のゆらぎにより生じる、5'末端塩基の違いが HIV ゲノム RNA のパッケージング効率と逆転写効率にも影響を及ぼすことを世界で初めて見出している (Sci. Rep. 2015; BBRC. 2019)。その後、5'末端塩基の違いが HIV RNA の 5'UTR (非翻訳領域) 構造や機能に大きく影響する構造解析結果が河合ら及び国外の研究機関からも相次いで報告されている (PNAS. 2016 ; Science. 2020; Sci. Rep. 2021)。

本研究班は、[柱 1] Pol 前駆体構造を標的とする次世代型 IN 阻害剤開発に向けた創薬構造基盤の構築と [柱 2] 5'UTR 構造を標的とした創薬構造基盤の構築を中心に展開する。[柱 1]では、Pol 前駆体の構造機能相関解析を増田と小谷が、Pol 前駆体の細胞内発現制御機構を鈴木が解析する。[柱 2]では、5'末端塩基の違いにより生じる 5'UTR の未知機能を規定する分子構造の解明を河合が遂行し、細胞内での HIV RNA の機能的分業の分子機構を芳田が解析する。以上、Pol 前駆体と 5'UTR の一方あるいは双方の未知機能と多機能を規定する分子根幹構造やその制御に関わるウイルス・宿主因子等の解析し、新たな HIV 感染機構とそれらを規定する分子構造の解明から次世代 HIV 阻害剤開発に向けた創薬構造基盤の提示に向け、研究班での連携をとりながら各分担研究課題に着手した。

2. 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、インテグラーゼ (IN) による HIV ゲノムの染色体「組み込み」が起点となり形成される。「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 IN と 5'UTR の多機能発現機構の解明に基づき、HIV 持続・潜伏感染細胞集団の拡大阻止・消滅につながる新しい創薬標的の同定を目指す。申請者らの視点と研究成果に基づき、既存薬剤とは標的構造と作用点が全く異なり、かつより強い抗 HIV 活性が期待される次世代の創薬研究展開に向けた分子構造基盤情報を取得することを目的とする。

3. 研究方法

[柱 1] HIV Pol 前駆体の分子・構造生物学研究

1) 増田は、RT と IN 融合したタンパク質 (RT-IN) の発現と精製及び機能解析する。BL21 株由来でレアコドン相補可能な大腸菌 (Roseeta 株) に pET 発現ベクター系を用いて HIV-1 RT-IN の DNA 配列を導入し、RT-IN の発現と可溶性等など発現誘導条件の至適条件を決定後、機能解析に十分な量をタグアフィニティカラム法、イオン交換カラム法およびゲル濾過等により精製する。可溶性分画から十分な量回収が困難な時は、不溶性分画からの精製も試みる。精製 RT-IN タンパク質が得られたら、独自に確立した無細胞アッセイ系を用いて、逆転写過程での機能解析を遂行する。本アッセイ系により、IN が融合することによる各活性への影響を RT (単独) タンパク質との比較解析により調べる。逆転写過程での RT-IN タンパク質の直接的関与が確認された場合、さらに酵素反応速度論的解析を遂行し、ウイルス RNA 及び dNTP 基質親和性への影響を検討し、IN 融合による RT 活性促進への具体的関与の分子機構を探る。また、クライオ電顕構造解析にむけ、ゲル濾過法によるタンパク質精製法の確立をする。

2) 小谷は、RT-IN 融合タンパク質の構造機能制御部位の解明と創薬標的候補部位同定を進める。これまでに増田らは、RT-IN が逆転写反応促進活性を持つ事を見出している (J Virol. 2017)。そこでホモロジーモ

デリング法により HIV-1_{NL4-3} 株の種々の RT-IN 分子モデル (unliganded form と ligand-bound form) を構築し、分子動力学法と *in silico* site-directed mutagenesis により RT-IN の構造機能制御部位を予測し、増田と共同して検証する。これにより創薬標的候補部位を同定し、*in silico* スクリーニングと実験により候補化合物を選別する)。

- 3) 鈴木は、HIV-1 感染細胞において宿主因子 RyDEN を介した Gag-Pol フレームシフトとウイルス複製を制御する因子を、質量分析法とウイルス学的手法により明らかにする。ビオチン化酵素融合 RyDEN を発現させた細胞に HIV-1 を感染させ、ビオチン修飾された分子群をアフィニティ精製することによって感染細胞内で形成される RyDEN 複合体を抽出し、質量分析法を用いて HIV-1 感染細胞における RyDEN の相互作用分子を同定する。次に同定された分子の HIV-1 Gag-Pol フレームシフトやウイルス複製に対する影響を解析する。

[柱 2] HIV 5'UTR の分子・構造生物学研究

- 4) 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 T_m 値の測定などを行い、キャップ付加が立体構造や熱安定性に与える影響を明らかにする。3 つの転写開始点から転写された RNA の構造を 5'末端にキャップ構造が存在する状態で解析し、5'末端の G 残基の数の違いが立体構造に与える影響を明らかにする。さらに逆転写反応に着目し、その反応状態を再現した RNA、DNA および RT (RT-IN) との複合体を調製し、その状態での RNA の構造も決定する。
- 5) 芳田は、HIV 転写開始点領域の変異体を作成し、レンチウイルスベクター発現系を用いたリバースジェネティック解析を遂行し、細胞内で発現されるウイルス RNA の転写開始点の違いによるウイルス RNA の機能的分業を調べる実験系を確立する。

(倫理面への配慮)

該当なし。

4. 予想される成果

- 1) HIV Pol 前駆体を介した IN 多機能発現 の分子機構の解明と、HIV 阻害剤のアンメットニーズに貢献すべく、単剤で高い耐性変異バリア・長期作用効果を有する薬剤開発 に向けた分子構造基盤の構築が期待される。

- 2) フレームシフト制御宿主因子 (RyDEN) の分子メカニズムの解明から、HIV 持続・潜伏感染細胞の制御と新型コロナウイルスを含む広域スペクトラム活性を示す抗ウイルス剤開発 への展開。

- 3) HIV RNA の 5'UTR 構造の逆転写反応における分子機構の解明や感染細胞内での機能の解明から、HIV 以外のゲノム発現制御機構にも応用可能な「転写開始点のゆらぎによる RNA 機能制御」の概念の創生と関連学術領域に大きなインパクトを与える研究成果の公表が期待される。

- 4) 5'UTR 構造の機能や転写開始点制御の機構解明は、HIV 持続・潜伏感染制御における新たな標的候補の探索・同定研究への展開と現在開発が進んでいる RNA を標的とした「核酸ベース創薬創薬技術」等の創薬手法に対する、重要な分子標的構造の取得が期待される。

1) 達成の見通し

[柱 1] HIV Pol 前駆体の分子・構造生物学研究

RT-IN の発現と可溶性等など発現誘導条件の至適条件を決定し、機能解析に十分な量をタグアフィニティカラム法、イオン交換カラム法により RT-IN の調整法を確立できた。よって、初年度の達成目標である「RT-IN の発現と精製及び機能解析」は、概ね順調に進んでいる。課題としては、今後の構造解析に向け、さらにタンパク質の純度の向上が必要となる。現在、ゲル濾過カラム法によるタンパク質精製系を確立中である (増田)。

in silico 解析による RT-IN 融合タンパク質の構造機能制御部位の解明と創薬標的候補部位同定に向けた研究では、既に RT-IN モデリングに必要な PDB 構造情報を入手し、分子モデリングを開始している。分子動力学法、*in silico* site-directed mutagenesis、*in silico* screening を実験研究者と共同で進めるための豊富な経験と実績を持ち、分担計画の達成可能性は高い (小谷)。

HIV-1 感染細胞内での宿主因子 RyDEN を介した Gag-Pol フレームシフトとウイルス複製を制御する因子の同定に向け、HIV Gag-Pol のフレームシフトシグナル (-1PRF) をプラスミドに組み込み、2 種類のルシフェラーゼの発現によってフレームシフト効率を評価できる系を確立した。そして、この実験系を用いて RyDEN が -1PRF を抑制することをすでに確認している。また、RyDEN 会合分子を近位依存性ビオチン標識法によって網羅的に同定するための実験系を構築しており、初年度の達成目標に向けては概ね順調に進んでいる (鈴木)。

[柱 2] HIV 5'UTR の分子・構造生物学研究

研究項目 1 について、キャップアナログ (GpppG) を用いた転写反応によるキャップ構造を持つ RNA の調製について、一定量の取り込みを確認している。現在、取り込み効率の高い転写条件および精製の条件を検討している。一方、研究項目 2 について、RNA と DNA の複合体の調製を開始した。両項目において、末端の G 残基の数が 1 つである TP-G1G-36 の構造が極めて安定であることから反応しにくい傾向があるが、この課題については 3'末端側の配列を変えることで解決できると考えている (河合)。

HIV の転写開始点により RNA 分業の運命決定がなされる可能性を評価するため、ウイルスタンパク質用 mRNA を HIV から、ゲノム RNA を HIV とレンチウイルスベクターから供給する実験系を構築した。解析の結果、ある開始点から転写された RNA が優先的に感染性粒子のゲノムになることを見出しており、概ね順調に進んでいる。現在はその機序解明に取り組んでいる (芳田)。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究成果から得られるタンパク質・核酸分子機能・構造情報を統合し、IN と 5'UTR の多機能発現、および HIV

複製における連動性を構造レベルで説明する新しい分子メカニズムモデルの提唱は、いずれも独創性が高く、学術面での大きな貢献が期待される。さらに 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貢献が期待される。

3) 今後の発展性について

2021 年 5 月末に、増田と河合は、HIV-1 ゲノム RNA の 5'-UTR の構造特性とその立体構造を NMR 法によって決定し報告した。これまで HIV-1 に対する創薬はタンパク質を対象として行われてきたが、この機能的に重要な RNA の立体構造は、新しい創薬のターゲットとなると期待される。今後は、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し、核酸とタンパク質の両サイドから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. これまでの関連研究発表等

研究代表者

増田貴夫

原著論文による発表 欧文

- 1) Obayashi, C.M., Shinohara, Y., Masuda, T., and Kawai, G. Influence of the 5'-terminal sequences on the 5'-UTR structure of HIV-1 genomic RNA. *Sci. Rep.* 11: 10920, 2021.
- 2) Huang, Y.L., Kawai, G., Hasegawa, A., Kannagi, M., and Masuda, T. Impact of 5'-end nucleotide modifications of HIV-1 genomic RNA on reverse transcription. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 516:1145-1151, 2019.
- 3) Takahata, T., Takeda, E., Tobiume, M., Tokunaga, K., Yokoyama, M., Huang, Y.L., Hasegawa, A., Shioda, T., Sato, H., Kannagi, M., and Masuda, T. Critical contribution of Tyr15 in the HIV-1 integrase (IN) in facilitating IN assembly and nonenzymatic function through the IN precursor form with reverse transcriptase. *J. Virol.* 91(1), 2017.
- 4) Masuda T., Sato Y., Huang Y.L., Koi S., Takahata T., Hasegawa A., Kawai, G., and Kannagi, M. Fate of HIV-1 cDNA intermediates during reverse transcription is dictated by transcription initiation site of virus genomic RNA. *Sci. Rep.* 5:17680, 2015.

研究分担者

小谷 治

原著論文による発表 欧文

- 1) Sakuragi, S*, Kotani, O*(equally contributed), Yokoyama, M., Shioda, T., Sato, H., Sakuragi, JI. Identification of a Novel Cis-Acting Regulator of HIV-1 Genome Packaging. *Int J Mol Sci*, 22:3435, 2021.
- 2) Kobayakawa, T., Yokoyama, M., Tsuji, K., Fujino, M., Kurakami, M., Boku, S., Nakayama, M., Kaneko, M., Ohashi, N., Kotani, O., Murakami, T., Sato, H., Tamamura, H. Small-Molecule Anti-HIV-1 Agents Based on HIV-1 Capsid Proteins. *Biomolecules*, 11:208, 2021.
- 3) Koma, T*, Kotani, O*(equally contributed), Miyakawa, K., Ryo, A., Yokoyama, M., Doi, N., Adachi, A., Sato, H., Nomaguchi, M. Allosteric regulation of HIV-1 capsid structure for Gag assembly, virion production, and viral infectivity by a disordered interdomain linker. *J Virol*, 93:e00381-19, 2019.

鈴木陽一

原著論文による発表 欧文

- 1) Suzuki, Y., Chin, W.X., Han, Q., Ichiyama, K., Lee, C.H., Eyo, Z.W., Ebina, H., Takahashi, H., Takahashi, C., Tan, B.H., Hishiki, T., Ohba, K., Matsuyama, T., Koyanagi, Y., Tan, Y.J., Sawasaki, T., Chu, J.J.H., Vasudevan, S.G., Sano, K., and Yamamoto, N. Characterization of RyDEN (C19orf66) as an interferon-stimulated cellular inhibitor against dengue virus replication. *PLOS Pathog.* 12, e1005357, 2016.

河合剛太

原著論文による発表 欧文

- 1) Obayashi, C.M., Shinohara, Y., Masuda, T., and Kawai, G. Influence of the 5'-terminal sequences on the 5'-UTR structure of HIV-1 genomic RNA. *Sci. Rep.* 11: 10920, 2021.
- 2) Shibata, T., Nagano, K., Ueyama, M., Ninomiya, K., Hirose, T. Nagai, Y., Ishikawa, K., Kawai, G., and Nakatani, K. Small molecule targeting r(UGGAA)_n disrupts RNA foci and alleviates disease phenotype in *Drosophila* model, *Nature Commun.* 12, 236, 2021.
- 3) Huang, Y.L., Kawai, G., Hasegawa, A., Kannagi, M., Masuda, T. Impact of 5'-end nucleotide modifications of HIV-1 genomic RNA on reverse transcription. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 516:1145-1151, 2019.
- 4) Slack, R.L., Ilina, T.V., Xi, Z., Giacobbi, N.S., Kawai, G., Parniak, M.A., Sarafianos, S.G., Cremer, N.S., and Ishima, R.. Conformational Changes in HIV-1 Reverse Transcriptase that Facilitate Its Maturation. *Structure* 27, 1581. 2019.
- 5) Masuda, T., Sato, Y., Huang, Y.L., Koi, S., Takahata, T., Hasegawa, A., Kawai, G., and Kannagi, M. Fate of HIV-1 cDNA intermediates during reverse transcription is dictated by transcription initiation site of virus genomic RNA. *Sci. Rep.* 5:17680, 2015.

芳田剛

原著論文による発表 欧文

- 1) Suzuki, N., Yoshida, T., Takeuchi, H., Sakuma, R., Sukegawa, S., Yamaoka, S. Robust enhancement of lentivirus production by promoter activation. *Sci. Rep.*, 8: 15036, 2018.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 2020 年度公募採択時のコメントとして、研究課題の独創性、競争力、優位性については評価された一方で、各分担研究の計画通りの遂行に懸念を指摘された。このコメントに対する取り組みとして、本研究班の課題設定や準備状況に関する研究打ち合わせ会議を 2021 年 3 月より開催し、随時、分担研究者と情報交換により分担課題準備状況を確認している。また、2021 年 5 月末には、本研究班の成果として、増田と河合は、HIV-1 ゲノム RNA の 5'-UTR の構造特性とその立体構造の解析結果を学術誌とプレスリリースにより開示した。

研究課題：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

課題番号： 21fk0410042j0001

研究代表者：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）

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

1. 研究概要

本研究では、ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) エンベロープ (Env) 蛋白質に見出された、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。

これまで、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。ここでセクターとは、機能的あるいは構造的に制約がかかっている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。

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、この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。

本研究では、分子動力学計算などの計算科学で得られた情報をウイルス学分野の実験手法により検証を行い、実験により得られた情報を計算科学により検証する。計算科学と実験ウイルス学が互いに相互作用することにより、HIV 感染機構における新たな知見を得ることが期待される。さらに、創薬化学の手法を取り入れることにより、脆弱部位を標的とする新しいコンセプトの医薬品シーズ探索が可能となることが期待される。

2. 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。

3. 研究方法

Env 脆弱部位の構造制御における意義・役割を検討するため、gp160 の構造解析を分子動力学計算などの計算科学により行う (横山)。さらに、脆弱部位を標的とする医薬品シーズ探索のために、Env-gp41 構造を用いて化合物のデザインを行う (横山)。

5 つの Env-gp41 変異体に対し、Env-gp120/gp41 切断欠損のコントロール変異体を作製する。細胞内および粒子の Env 発現などウイルス学的特性について解析する (野

間口)。コントロール変異体と Env-gp41 変異体群の糖鎖修飾を解析し Env-gp41 変異群による Env の細胞内輸送経路への影響を明らかにする(野間口)。

HIV-1 Env-gp41 の six helix bundle 形成を阻害する化合物(特に HIV-1 Env の脆弱部位の1つである W612 と疎水性結合する化合物)を in silico screening し(横山)、その中から結合親和性(GBVI/WSA dG)の強いものを選定し、さらにその中から 10 個ピックアップし、その内の 1 つの化合物に対し、効率的な有機合成スキームを考案し、合成をスタートする(小早川)。

計算科学(横山)により見出された Env 脆弱部位を標的として設計・合成された各種候補化合物群(小早川)に対して、薬剤感受性・細胞毒性などのウイルス学的有効性試験を展開後(原田)、ヒット化合物に対して、耐性機序・結合部位・交差耐性・ジェネティックバリアを解析し(原田)、リード化合物の選定を進める。

(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る。

4. 予想される成果

1) 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。

2) 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新知見取得を通じた知的財産の創出。

3) HIV のエンベロープ部位に存在する、変異を許容しない脆弱部位に着目した「six-helix bundle 構造形成阻害」を主軸とする新規治療薬シーズの提案。

4) in silico スクリーニングの新たな基盤技術の創薬研究領域での幅広い貢献。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

本研究では、HIV-1 Env 蛋白質構造の詳細な解析を、分子動力学計算などの計算科学により行う。蛋白質は柔らかい分子機械であり、熱揺らぎにより機能する。分子動力学計算は、蛋白質のような柔らかい分子機械の解析に最適な研究手法である。Env 生合成における脆弱部位の意義・役割を検討するため、gp160 の構造解析を行う(横山)。また、脆弱部位の変異体をウイルス学的・生化学的に解析

することによって、HIV-1 Env 生合成・複製での Env-gp41 領域の役割の解明を目指す。脆弱部位は Env-gp120/gp41 の生合成に重要であることが示唆される結果を得ており(野間口)、順調に進んでいる。

脆弱部位を標的とする医薬品シーズ探索するために、Env-gp41 構造を用いて化合物のデザインを行った(横山)。in silico スクリーニングで分子設計された化合物群についての有機合成の実行可能性、有機合成経路の合理性の検討を始めた(小早川)。順調に進んでいる。今後、精査された候補化合物について合成を行い、抗 HIV 活性評価を進める(原田)。

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、アミノ酸残基が高度に保存された、Env-gp41 の進化的に制約された脆弱部位に注目している。この脆弱部位は、我々が世界で初めて見出した部位であり、これまで詳細な報告は全く無い。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となることが期待される。

我々が着目する脆弱部位は変異を許容することができないことから、脆弱部位に結合する化合物による耐性変異は生じにくいと考えられる。そのため、この脆弱部位に結合する化合物は、変異株に対して有効であることが期待される。さらに、この化合物は、エントリーを阻害するだけではなく、変異を誘導することにより、HIV-1 を進化の袋小路に追い込み、自滅に導くことが期待される。この化合物は、これまでに無い新しいコンセプトの医薬品シーズとなる。研究成果は、感染者の薬剤治療に大きな影響を及ぼすことや、ワクチン開発にも大きな影響を与えることが期待される。

3) 今後の発展性について

本研究では、分子動力学計算などの計算科学で得られた情報をウイルス学分野の実験手法により検証を行い、実験により得られた情報を計算科学により検証する。計算科学と実験ウイルス学が互いに相互作用することにより、HIV 感染機構における新たな知見を得ることが期待される。さらに、創薬化学の手法を取り入れることにより、脆弱部位を標的とする新しいコンセプトの医薬品シーズ探索が可能と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

横山 勝

- 1) Koma, T., Yokoyama, M., Kotani, O., Doi, N., Nakanishi, N., Okubo, H., Adachi, S., Adachi, A., Sato, H., and Nomaguchi, M. Species-specific valid Ternary interactions of HIV-1 Env-gp120, CD4, and CCR5 as revealed by an adaptive single-amino acid substitution at the V3 loop tip. *J Virol*, 95:e02177-20. (The first two authors contributed equally)
- 2) Kobayakawa, T., Yokoyama, M., Tsuji, K., Fujino, M., Kurakami, M., Boku, S., Nakayama, M., Kaneko, M., Ohashi, N., Kotani, O., Murakami, T., Sato, H., and Tamamura, H. Small-molecule anti-HIV-1 agents based on HIV-1 capsid proteins. *Biomolecules* 2021, 11, 208.
- 3) Doi, N., Yokoyama, M., Koma, T., Kotani, O., Sato, H., Adachi, A., and Nomaguchi, M. Concomitant Enhancement of HIV-1 Replication potential and neutralization-resistance in concert with three adaptive mutations in Env V1/C2/C4 domains. *Front. Microbiol.* 10:2, 2019.
- 4) Alam, M., Kuwata, T., Shimura, K., Yokoyama, M., Ramirez Valdez, K.P., Tanaka, K., Maruta, Y., Oishi, S., Fujii, N., Sato, H., Matsuoka, M., and Matsushita, S. Enhanced antibody-mediated neutralization of HIV-1 variants that are resistant to fusion inhibitors. *Retrovirology*, 13:70, 2016.
- 5) Hikichi, Y., Yokoyama, M., Takemura, T., Fujino, M., Kumakura, S., Maeda, Y., Yamamoto, N., Sato, H., Matano, T., and Murakami, T. Increased HIV-1 sensitivity to neutralizing antibodies by mutations in the Env V3-coding region for resistance to CXCR4 antagonists. *J. Gen. Virol.*, 97(9):2427-40, 2016.

研究分担者

野間口 雅子

- 1) Koma, T., Yokoyama, M., Kotani, O., Doi, N., Nakanishi, N., Okubo, H., Adachi, S., Adachi, A., Sato, H., and Nomaguchi M. Species-specific valid ternary interactions of HIV-1 Env-gp120, CD4, and CCR5 as revealed by an adaptive single-amino acid substitution at the V3 loop tip. *J. Virol.* 95:e0217720, 2021.
- 2) Doi, N., Yokoyama, M., Koma, T., Kotani, O., Sato, H., Adachi, A., and Nomaguchi, M. Concomitant enhancement of HIV-1 replication potential and neutralization-resistance in concert with three adaptive mutations in Env V1/C2/C4 domains. *Front. Microbiol.* 10:2, 2019.
- 3) Nomaguchi, M., Doi, N., Koma, T., and Adachi, A. HIV-1 mutates to adapt in fluxing environments. *Microbes Infect.* 20:610-614, 2018.
- 4) Doi, N., Miura, T., Mori, H., Sakawaki, H., Koma, T., Adachi, A., and Nomaguchi, M. CXCR4- and CCR5-tropic HIV-1 clones are both tractable to grow in rhesus macaques. *Front. Microbiol.* 9:2510, 2018.
- 5) Yokoyama, M., Nomaguchi, M., Doi, N., Kanda, T., Adachi, A., and Sato, H. In silico analysis of HIV-1 Env-gp120 reveals structural bases for viral adaptation in growth-restrictive cells. *Front. Microbiol.* 7:110, 2016.

原田 恵嘉

- 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., and Tamamura, H. Hybrids of small-molecule CD4 mimics with polyet. *Journal of Medical Chemistry.* 64: 1481-1496, 2021.
- 2) Kobayakawa, T., Konno, K., Ohashi, N., Takahashi, K., Masuda, A., Yoshimura, K., Harada, S.** , and Tamamura, H.**. Soluble-type small-molecule CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 29: 719-723, 2019 (**Equal contribution).
- 3) Kobayakawa, T., Ohashi, N., Hirota, Y., Takahashi, K., Yamada, Y., Narumi, T., Yoshimura, K., Matsushita, S., Harada, S.** , and Tamamura, H.**. Flexibility of small molecular CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 26: 5664-5671, 2018 (**Equal contribution).

- 4) Harada, S., and Yoshimura, K. Driving HIV-1 into a vulnerable corner by taking advantage of viral adaptation and evolution. *Front. Microbiol.* 8: 390, 2017.
- 5) Ohashi, N*, Harada, S*, Mizuguchi, T., Irahara, Y., Yamada, Y., Kotani, M., Nomura, W., Matsushita, S., Yoshimura, K., and Tamamura, H. Small-molecule CD4 mimics containing mono-cyclohexyl moieties as HIV entry inhibitors. *Chem Med Chem.* 11: 940-946, 2016 (*Equal contribution).
- 6) Mizuguchi, T*, Harada, S*, Miura, T., Ohashi, N., Narumi, T., Mori, H., Irahara, Y., Yamada, Y., Nomura, W., Matsushita, S., Yoshimura, K., and Tamamura, H. A minimally cytotoxic CD4 mimic as an HIV entry inhibitor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26: 397-400, 2016 (*Equal contribution).
- 7) Boonchawalit, S., Harada, S., Shirai, N., Gatanaga, H., Oka, S., Matsushita, S., and Yoshimura, K.. Impact of maraviroc-resistant mutation M434I in the C4 region of HIV-1 gp120 on sensitivity to antibody-mediated neutralization. *Jpn. J. Infect. Dis.* 69: 236-243, 2016.

小早川 拓也

- 1) Kobayakawa, T., Yokoyama, M., Tsuji, K., Fujino, M., Kurakami, M., Boku, S., Nakayama, M., Kaneko, M., Ohashi, N., Kotani, O., Murakami, T., Sato H. and Tamamura, T. Small-molecule Anti-HIV-1 Agents Based on HIV-1 Capsid Proteins, *Biomolecules*, 11(2): 208, 2021.
- 2) Kobayakawa, T., Takano, H., Ishii, T., Tsuji, K., Ohashi, N., Nomura, W., Furuta, T., and Tamamura, H. Synthesis of hydrophilic caged DAG-lactones for chemical biology applications. *Org. Biomol. Chem.* 18: 4217-4223, 2020.
- 3) Kobayakawa, T., Ebihara, K., Honda, Y., Fujino, M., Nomura, W., Yamamoto, N., Murakami, T., and Tamamura, H. C34 dimeric derivatives utilizing disulfide bridges as novel HIV-1 fusion inhibitors. *ChemBioChem: Special Issue dedicated to the 10th IPS in Kyoto* 20(16): 2101-2108, 2019.
- 4) Sakyiamah, M. M., Kobayakawa, T., Fujino, M., Konno, M., Narumi, T., Tanaka, T., Nomura, W., Yamamoto, N., Murakami, T., and Tamamura, H. Design, synthesis and biological evaluation of low molecular weight CXCR4 ligands. *Bioorg. Med. Chem.: Special Issue entitled "Strategic Basic Molecular Medicinal Chemistry"* 27(6): 1130-1138, 2019.
- 5) Kobayakawa, T., Konno, K., Ohashi, N., Takahashi, K., Masuda, A., Yoshimura, K., Harada, S., and Tamamura, H. Soluble-type small-molecule CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 29(5): 719-723, 2019.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) HIV-1 エンベロープ蛋白質の脆弱部位の報告について再度確認した。これまで、数理科学的に進化的に制約された脆弱部位に関する報告は、ウイルスでは HIV-1 Gag の報告はあるが (Dahirel V et al. *PNAS*, 2011)、他の蛋白質では未だ無い。次に、我々が着目している脆弱部位の位置を確認した。これまで、HIV-1 エンベロープを標的にした多くの低分子化合物は、Env-gp120 では CD4 結合部位に、Env-gp41 では HR1 や HR2 のヘリックスに結合する。我々が着目している脆弱部位は Env-gp41 の HR1 と HR2 をつなぐループ (天然変性部位) であり、これまでの低分子化合物とは異なる。天然変性部位は、近年注目されている創薬標的の 1 つである。天然変性部位が作る芳香族アミノ酸のクラスターを標的とする低分子化合物などが報告されている (Iconaru LI et al. *Sci. Rep.*, 2015 など)。
- 2) HIV-1 エンベロープをターゲットにした多くの低分子化合物との差別化を明確するために、変異株に対する有効性を検討した。我々が着目している脆弱部位は高度に保存されており、その脆弱部位を構成するアミノ酸残基のエントロピーは、それぞれ 0 bits である。さらに、それらのアミノ酸残基の変異により、ウイルスは感染性が消失することから、変異株に有効であると考えられる。この脆弱部位を標的とする化合物は、HIV-1 のエントリーを阻害するだけでなく、変異を誘導することで HIV-1 を進化の袋小路に追い込み、自滅に導くことも期待される。以上の特長を活かすために、Env-gp41 三量体構造をもとに、脆弱部位の 1 つである W612 に結合する化合物のデザインを行った。

研究課題：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

課題番号： 21fk0410043h0001

研究代表者：辻 耕平（東京医科歯科大学生体材料工学研究所 助教）

研究分担者：なし

1. 研究概要

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。HIV 感染者の根治治療はいまだほとんどなされておらず、その罹患者は一生に渡り服薬する必要がある。医薬科学の目覚ましい発展により、当該患者は健常者と変わらない寿命を迎えることが可能となったが、その服薬遵守により Quality of Life (QOL) は低下し、さらに一生の投薬による医療費の負担も問題となる。また、長期間の投与による薬剤耐性株の出現も懸念される。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予定である。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 (Herschhorn, A. et al. *mBio* 7: e01598-16, 2016.)。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、熊本大学の松下修三教授らによって開発された gp120 の V3 loop を認識する中和抗体 KD-247 が CD4 mimic 分子存在下でその活性が向上することを報告している (Ohashi, N. et al. *ChemMedChem* 11: 940-946, 2016.)。V3 loop は gp120 が CD4 に結合し、open 構造となった後に露出する領域である。すなわち、我々が開発した CD4 mimic 分子により HIV-1 gp120 タンパク質の構造変化を惹起させることにより当該過程に係る膜融合阻害ペプチドや中和抗体の更なる活性向上が期待される。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る新規抗 HIV 剤の創出を試みることにした。

2. 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)。

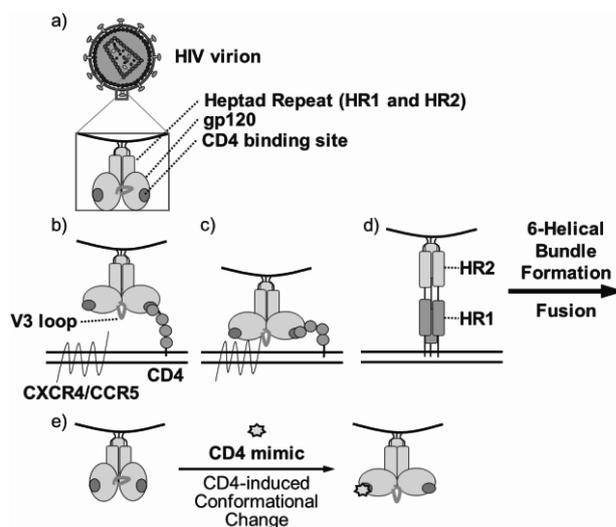


図 1. HIV の宿主細胞への侵入機構および CD4 mimic 分子による gp120 構造変化概略. (a) HIV ウィルスおよびスパイクタンパク質概略図; (b) HIV の CD4 への結合および gp120 の構造変化; (c) HIV の第二受容体への結合; (d) HR1 の露出および宿主細胞膜への結合; (e) CD4 mimic 分子による gp120 構造変化の惹起.

そこで申請者はこれらペプチド、抗体と CD4 mimic 分子とのコンジュゲート分子の開発により、HIV-1 gp120 タンパク質の構造変化を惹起する CD4 mimic 分子を足掛かりとする高活性な膜融合阻害ペプチドおよび中和抗体の創製を試みることにした。さらに、我々が開発した CD4 mimic 分子はいずれも高い疎水性を有しており、難溶性、組織移行性などの欠点を持っている。そのため、本研究において開発されるペプチドや抗体とのコンジュゲート分子はその物性、薬物動態の課題を解決する一助になりうると思われる。

3. 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 (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)。

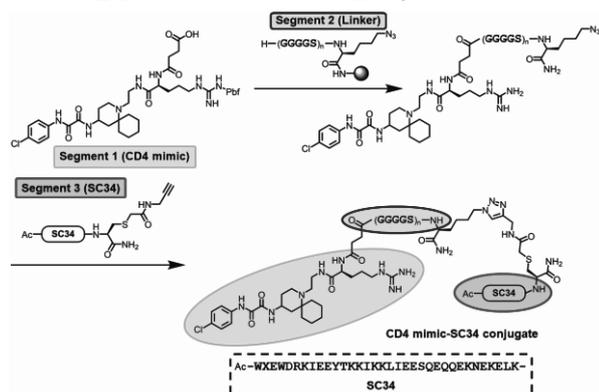


図 2. CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子①の合成概略。

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 (図 3)。具体的には既に報告されている Fc-affinity peptide (Ito, Y. WO2016/186206 A1, 2016., Yamada, K. et al. Angew. Chem. Int. Ed. 58: 5592-5597, 2019.) を利用することにより、その近傍に存在する Lys248 のみを修飾する戦略である。ADC②では親水性、生体適合性の観点から PEG リンカー (CH₂CH₂O)_n を用いてその最適化を図る予定である。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。

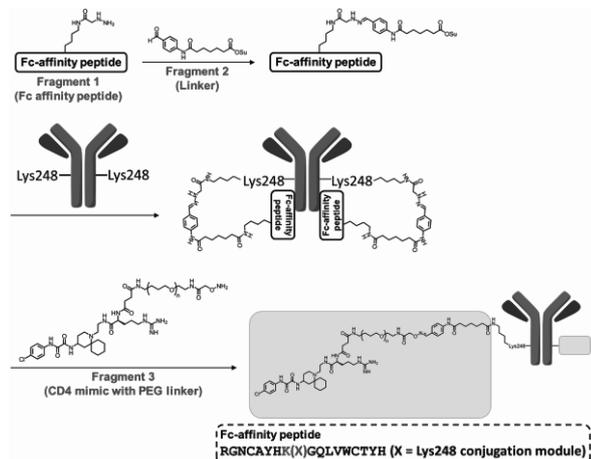


図 3. CD4 mimic-KD-247 ADC②の合成概略。

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。

4. 予想される成果

CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子①の開発により、より高活性な膜融合阻害剤のリード化合物の創出、抗 HIV 剤レパートリーの拡充が期待される。

CD4 mimic-KD-247 ADC②の開発により、根治治療を指向した高活性 ADC の開発が期待される。

KD-247 でも用いられているヒト IgG 抗体はトラスツズマブ (商品名: ハーセプチン®) などに代表される抗体医薬品にも用いられているクラスの抗体であり、本研究で開発される抗体修飾法はこれらに共通の Fc 領域選択的な修飾方法であるため、HIV 感染症のみならず、他の疾患治療薬開発にも応用展開可能な基盤技術であり、創薬研究領域での幅広い貢献が期待される。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子①については、初年度に計上した全自動ペプチド合成機が納品されたため、HR 2 由来膜融合阻害ペプチドやペプチド性リンカーなど、従来のマニュアル合成では合成に 1~2 か月を要していたペプチドが数日で合成可能になった。このため、リンカー長の検討、種々の膜融合阻害ペプチドと CD4 mimic 分子の組み合わせの精査が容易になった。

CD4 mimic-KD-247 ADC②については、合成に必要な CD4 mimic 分子、リンカー、Fc-affinity peptide を合成中である。また予備的検討としてリンカーおよび Fc-affinity peptide のコンジュゲーションを行ったところ、期待していた反応が進行しなかったため、反応条件の検討、合成スキームの見直しが必要であると考えられる。したがって、既に報告されている Fc-affinity peptide を用

いた抗体修飾法による CD4 mimic-KD247 ADC^②の合成も並行して行い、リンカー長の検討を図る。また、コントロール化合物として、非特異的修飾による CD4 mimic-KD247 ADC の合成も検討する。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV 感染者の根治治療はいまだほとんどなされておらず、その罹患者は一生に渡り服薬する必要がある。そのため、Quality of Life (QOL) は低下し、さらに長期間の投与による医療費の負担、薬剤耐性株の出現、副作用の重篤化などが問題となる。すなわち、HIV 感染症に対する化学療法においては、新規抗 HIV 剤の創出による抗 HIV 剤レパートリーの拡充や根治治療、副作用の低減が期待される高活性な中和抗体の開発が望まれている。すなわち、本研究で開発する抗 HIV 活性低分子化合物 CD4 mimic 分子を基盤とした HIV の宿主細胞への侵入過程に着目した新規 HIV 侵入阻害剤の開発に挑戦することとした。

3) 今後の発展性について

CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子^①については、現在合成中である。ペプチド自動合成機の導入により、より多くの誘導体合成が可能になると思われる。また、最近の報告として Gaffny, A.らは HIV-1 gp41 Membrane

Proximal External Region (MPER) 由来のペプチド (Trp3) への CD4 mimic 分子 (BNM-III-170) のコンジュゲーションによる阻害活性の向上を報告している (Gaffny, A. et al. ACS Chem. Biol. 16: 193-204, 2021.)。このように CD4 mimic 分子と fusion inhibitor のコンジュゲート分子の開発は盛んに行われており、本研究課題である CD4 mimic-SC34 コンジュゲート分子^①についても開発を急ぐ必要があると思われる。CD4 mimic-KD-247 ADC^②については、現在までに多くの部位特異的な抗体修飾法が開発されており、これらに対して優位性のある抗体修飾法の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。すなわち、より有用な部位特異的抗体修飾法が開発できれば、HIV-1 に対する CD4 mimic-KD-247 ADC^②のみならず、他の疾患を標的とした ADC の開発へと展開可能であると考えられる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

辻 耕平

原著論文による発表

欧文

- 1) Tsuji, K., Ishii, T., Kobayakawa, T., Ohashi, N., Nomura, W., Tamamura, H. Fluorescence Resonance Energy Transfer-based Screening for Protein Kinase C Ligands Using 6-Methoxynaphthalene-labeled 1,2-Diacylglycerol-lactones. Org. Biomol. Chem. 2021, in press. doi: 10.1039/d1ob00814e
- 2) Matsuda, K., Kobayakawa, T., Kariya, R., Tsuchiya, K., Tsuji, K., Ishii, T., Gatanaga, H., Yoshimura, K., Okada, S., Mitsuya, H., Tamamura, H., Maeda, K. A Therapeutic Strategy to Combat HIV-1 Latently Infected Cells with a Combination of Latency-reversing Agents Containing DAG-lactone PKC Activators. Frontiers in Microbiology 12: 636276, 2021.
- 3) Kobayakawa, T., Yokoyama, M., Tsuji, K., Fujino, M., Kurakami, M., Boku, S., Nakayama, M., Kaneko, M., Ohashi, N., Kotani, O., Murakami, T., Sato, H., Tamamura, H. Small-molecule Anti-HIV-1 Agents Based on HIV-1 Capsid Proteins. Biomolecules 11: 208, 2021.
- 4) 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. ([#]equal contribution) Hybrids of Small-Molecule CD4 Mimics with Polyethylene Glycol Units as HIV Entry Inhibitors. J. Med. Chem. 64: 1481-1496, 2021. (Supplementary Journal Cover)

- 5) Tsuji, K., Wang, R., Kobayakawa, T., Owusu, K. B.-A., Fujino, M., Kaneko, M., Yamamoto, N., Murakami, T., Tamamura, H. Potent Leads Based on CA-19L, an Anti-HIV Active HIV-1 Capsid Fragment. *Bioorg. Med. Chem.* 30: 115923, 2021. (Front Cover Picture)
- 6) Kobayakawa, T., Ebihara, K., Tsuji, K., Kawada, T., Fujino, M., Honda, Y., Ohashi, N., Murakami, T., Tamamura, H. Bivalent HIV-1 fusion inhibitors based on peptidomimetics. *Bioorg. Med. Chem.* 28: 115812, 2020.
- 7) Qi, J., Tsuji, K., Hymel, D., Burke, T. R. Jr., Hudecek, M., Rader, C., Peng, H. Chemically Programmable and Switchable CAR-T Therapy. *Angew. Chem. Int. Ed.* 59: 12178-12185, 2020.
- 8) Tsuji, K., Owusu, K. B.-A., Kobayakawa, T., Wang, R., Fujino, M., Kaneko, M., Yamamoto, N., Murakami, T., Tamamura, H. Exploratory Studies on CA-15L, an Anti-HIV Active HIV-1 Capsid Fragment. *Bioorg. Med. Chem.* 28: 115488, 2020.
- 9) Hwang, D., Tsuji, K., Park, H. J., Burke, T. R. Jr., Rader, C. Site-Specific Lysine Arylation as an Alternative Bioconjugation Strategy for Chemically Programmed Antibodies and Antibody-Drug Conjugates. *Bioconjugate Chem.* 30: 2889-2896, 2019.

和文総説による発表

- 1) 玉村啓和、小早川拓也、辻耕平、「環状ペプチドで標的細胞へターゲティングする」、「Drug Delivery System」特集 “中分子創薬と DDS” (日本 DDS 学会 東京)、35 巻、3 号、170-180、2020 年

研究分担者

なし

7. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) 「コンジュゲートを形成することで、CD4 mimic 分子の物性や薬物動態が改善されたとしても、CD4 mimic 分子の活性が失われたり、膜誘導阻害ペプチドや中和抗体の本来の機能を損なう可能性が懸念として残ります。」

合成したコンジュゲート分子の活性評価の際に、それぞれの分子単独投与および同時投与による活性評価を併せて行うことでコンジュゲーションによる相乗効果が得られるか、単独投与に比し活性が低下していないかなどを確認する予定である。特に中和抗体に関しては、そのウイルス結合能、中和活性、ADCC 活性などについて精査する必要があると思われる。コンジュゲーションによって個々の薬剤の機能が損なわれた場合は、リンカーの種類や長さ、結合させる位置等を検討する。

- 2) 「研究開始にあたっては、誘導体の合成を増やすなど、特許の範囲を広げるための施策を検討しながら研究を進めていただきたい。」

本年度に計上した全自動ペプチド合成機が納品されたため、HR 2 由来膜融合阻害ペプチドやペプチド性リンカーなど、従来のマニュアル合成では合成に 1~2 か月を要していたペプチドが数日で合成可能になった。したがって、リンカー長の検討、SC34 以外の種々の膜融合阻害ペプチドと CD4 mimic 分子の組み合わせの精査が容易になったため、コンジュゲート分子の合成法を確立した後は、合成可能な誘導体数は飛躍的に増えると期待している。

研究課題：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

課題番号：21fk0410044h0001

研究代表者：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）

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

1. 研究概要

エイズ完治療法の一つとして再活性化した HIV-1 潜伏感染細胞を HIV-1 特異的細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞 (CTL) で排除するという戦略が考えられている。一方で、長期間 cART 治療を受けている HIV-1 感染者では、エフェクター T 細胞の消失、メモリー T 細胞の減少や機能の低下が見られるため感染細胞の排除に必要な HIV-1 特異的 CTL の誘導が困難である。そこで強いエフェクター機能を有した HIV-1 特異的 CTL をナイーブ T 細胞から新たに誘導するか、メモリー T 細胞としてまだ残っている CTL の機能を活性化させて再誘導する新たな技術が完治療法にとって必要になってくる。研究代表者は先行研究で高機能を有している protective エピトープ特異的 CTL を、HIV-1 非感染者のナイーブ T 細胞から STING リガンドを用いて誘導できることを明らかにした。本研究ではこの技術をさらに改良して、長期間 cART 治療を受けている HIV-1 感染者から完治療法に有効な HIV-1 特異的 CTL を効率的に誘導可能にする技術を確立することを目的とする。①治療に効果のある多種類の conserved 領域を認識できる protective エピトープ特異的 CTL を、長期 cART 治療患者のナイーブ T 細胞から誘導を試みる。さらに②メモリー T 細胞として残存している conserved/protective エピトープ特異的 CTL を活性化し、高機能を有する CTL の再誘導の可能性を明らかにする。本研究での成果が得られることによって、感染細胞を排除できる CTL の誘導が困難な cART 治療患者に潜伏感染細胞の排除に効果的な CTL を誘導できる治療法の基盤技術の確立ができる。これにより潜伏感染細胞の活性化を起こす薬と組み合わせることなどによって、今後のエイズの完治療法が進展することが期待できる。

2. 研究目的

多剤併用療法(cART)によって長期的に HIV-1 感染者の体内のウイルス量を低く抑制できるようになったが、潜伏ウイルスまでは体内から完全に排除することができない。そのため再活性化させた HIV-1 を HIV-1 特異的 T 細胞や抗体などで排除するという戦略がエイズ完治療法の一つと

して提案されている。CTL を用いた方法では、HIV-1 感染者でウイルスを排除できる機能を十分に持った HIV-1 特異的 CTL を誘導することが必要であるが、長期間 cART を受けている HIV-1 感染者ではエフェクター T 細胞の消失、メモリー T 細胞の減少が見られる。またメモリー T 細胞から再誘導された CTL には機能の低下が見られるとの報告もある。さらに CTL の認識部位の HIV-1 逃避変異の蓄積によって CTL が誘導できないことや感染細胞に対する認識能が低下するなどの問題が生じ、HIV-1 潜伏感染細胞を排除できないことが考えられる。これらの課題を解決するためにウイルスの変異性が少ない conserved 領域を認識でき、強いエフェクター機能を有した HIV-1 特異的 CTL をナイーブ T 細胞から新たに誘導するか、メモリー T 細胞としてまだ残っている CTL の機能を活性化させて再誘導する新たな技術が完治療法にとって必要になってくる。我々はこれまでに HIV-1 感染者体内で HIV-1 抑制に効果を示し、治療や予防ワクチンに有効な多くの protective CTL エピトープを同定してきた。また研究代表者は先行研究で、高機能を有している protective エピトープ特異的 CTL を、HIV-1 非感染者のナイーブ T 細胞から STING リガンドを用いて誘導できることを明らかにしている。一方で非感染者のナイーブ T 細胞からの CTL の誘導法に成功したが、慢性 HIV-1 感染者ではナイーブ T 細胞の頻度が減少するため、長期 cART 治療患者から CTL の誘導が可能か明らかにすることが必要である。そこで本研究では、長期 cART 治療患者のナイーブ T 細胞から機能を有する conserved/protective エピトープ特異的 CTL の誘導が可能か明らかにする。さらにメモリー T 細胞として残っている conserved/protective エピトープ特異的 T 細胞から、STING リガンドを用いて高機能を有したエフェクター T 細胞の再誘導が可能か検討を行う。これらの解析により治療に応用できる特異的 T 細胞の誘導が長期治療患者で可能かを明らかにする。

3. 研究方法

1. ナイーブ T 細胞からの CTL の誘導

- ・これまでに確立した方法でナイーブ T 細胞から誘導さ

れた CTL の機能をよりエフェクター機能の強い CTL に分化させるため誘導法をさらに改良する。2 年以上 cART 治療を受け、血漿中のウイルスが検出されない HIV-1 感染者を選別し、その末梢血リンパ球(PBMC)から分離したナイーブ CD8T 細胞と STING リガンド cGAMP と 3 つの HLA-B*52:01 拘束性エピトープペプチドで刺激した CD8T negative 細胞 (抗原提示細胞を含む) を様々なサイトカイン存在下で共培養する。テトラマーを用いて CTL の誘導を確認し、同時にパーフォリン、グランザイムの発現量も解析を行う。以前の方法で誘導された CTL と機能の強さを比較し、どちらの誘導法が最適か明らかにする。

・新たに改良した誘導法を用いて治療に有効だと報告している 20 種類の conserved/protective エピトープ特異的 CTL を ART 患者のナイーブ T 細胞から誘導し、誘導が可能なエピトープを明らかにする。

2. メモリーT細胞からの CTL の再誘導

各患者でメモリーT細胞が残っているエピトープ特異的 CTL を明らかにするため、2 年以上長期間 cART 治療を受けウイルスが検出できない約 50 名の感染者の PBMC を用いて、20 種類のエピトープ特異的 CTL を、ELISpot またはテトラマーを用いて検出する。メモリーT細胞が検出できた cART 治療患者の PBMC を用いて、メモリーT細胞をペプチドや STING リガンドで再活性化させる。

3. HIV-1 特異的 CTL の機能解析

長期 cART 治療患者のナイーブ T 細胞から誘導できた CTL およびメモリーT細胞から再活性化できた CTL の機能を詳細に解析し、治療に有効な CTL が誘導できているかを評価する。CTL line を樹立してウイルス感染細胞に対する認識能、HIV-1 増殖抑制能を評価する。また細胞傷害活性の強さに重要な細胞内のパーフォリン、グランザムの発現量を解析する。これらの機能は無治療 HIV-1 感染者から誘導された CTL clone(エフェクターT細胞)と比べて機能の強さを比較する。

(倫理面への配慮)

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

4. 予想される成果

本研究により治療に応用できる特異的 T 細胞の誘導が

長期治療患者で可能かを明らかにできる。また conserved/protective エピトープの中でもナイーブ T 細胞から誘導されやすいまたはメモリーT細胞が残存しやすい HLA/エピトープを明らかにすることができ、治療法に応用できるエピトープ特異的 CTL の情報が得られることが期待される。長期 cART 治療 HIV-1 感染者で高機能を有した conserved/protective エピトープ特異的 CTL がナイーブ T 細胞やメモリーT細胞から誘導できれば、活性化させた HIV-1 潜伏感染細胞を排除するためのエフェクターとして利用でき、エイズの完治療法に必要な免疫面での課題を解決に寄与できる。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

STING リガンドを用いて HIV-1 非感染者のナイーブ T 細胞から HIV-1 の増殖抑制能が強い CTL を効率的に誘導できる *in vitro* のプライミングの技術は、研究代表者によって既に確立できている。これまでに確立した技術を改良することによって、非感染者と比べてナイーブ T 細胞が少ない長期 cART 治療患者からも HIV-1 特異的 CTL の誘導は十分可能であると考えられる。また本研究課題で研究に必要な 2 年以上 cART 治療を受け、血漿中のウイルスが検出されない HIV-1 感染者の PBMC は 100 名程度の患者から収集済みである。現在、これらの PBMC を用いて治療患者に長期間残存しているメモリーT細胞の検出を行っている。解析後は残っているメモリーT細胞から CTL の再活性化を STING リガンドを用いて試みることができる。また研究代表者および研究分担者はこれまで多くの HIV-1 特異的 CTL の機能解析を行ってきたため、本研究課題で誘導できた CTL の機能を十分に評価することができる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

エイズの完治療法の戦略の一つに、「再活性化させた潜伏感染細胞を、体内で誘導した HIV-1 特異的 CTL で排除する」ことが考えられる。しかし、どのようにして HIV-1 感染者から感染細胞を排除できるだけの機能を持った CTL を誘導できるのかが課題の一つであり、本研究は完治療法を進展させるために学術的にも社会的に強く求められている研究分野である。本研究により、エイズ完治療法やワクチン開発に貢献することにより、日本ばかりでなく世界の感染症研究、感染症医療、治療・予防に貢献ができ、国際的に大きなインパクトを与えると思われる。

3) 今後の発展性について

本研究での成果が得られることによって、実際の完治療法で、感染細胞を排除できる CTL の誘導が困難な cART 治療患者において、潜伏感染細胞の排除に効果的な CTL を誘導できる治療法の基盤技術の確立ができる。STING リガンドは癌治療分野で臨床試験でも使われ、生体内での

安全性も評価されている。そこで conserved/protective エピトープを組み込んだ抗原あるいはこの抗原を発現するウイルスベクターワクチンと STING リガンドを用いて、長期 cART 治療患者に対する完治療法の確立が期待される。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

久世 望

- 1) Zhang Y, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Murakoshi H, Takiguchi M. Role of Escape Mutant-Specific T Cells in Suppression of HIV-1 Replication and Coevolution with HIV-1. *J Virol.* 2020, 94: e01151-20.
- 2) Papagno L, Kuse N, Lissina A, Gostick E, Price DA, Appay V, Nicoli F. The TLR9 ligand CpG ODN 2006 is a poor adjuvant for the induction of de novo CD8⁺ T-cell responses in vitro. *Sci Rep.* 2020, 10: 11620.
- 3) Kuse N, Sun X, Akahoshi T, Lissina A, Yamamoto T, Appay V, Takiguchi M. Priming of HIV-1-specific CD8⁺ T cells with strong functional properties from naïve T cells. *EBioMedicine.* 2019, 42: 109-119.
- 4) Gutjahr A, Papagno L, Nicoli F, Kanuma T, Kuse N, Cabral-Piccin MP, Rochereau N, Gostick E, Lioux T, Perouzel E, Price DA, Takiguchi M, Verrier B, Yamamoto T, Paul S, Appay V. The STING ligand cGAMP potentiates the efficacy of vaccine-induced CD8⁺ T cells. *JCI Insight.* 2019, 4: e125107.
- 5) Zou C, Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Hanke T, Takiguchi M. Effective Suppression of HIV-1 Replication by Cytotoxic T Lymphocytes Specific for Pol Epitopes in Conserved Mosaic Vaccine Immunogens. *J Virol.* 2019, 93: e02142-18.
- 6) Murakoshi H*, Kuse N*, Akahoshi T, Zhang Y, Chikata T, Borghan MA, Gatanaga H, Oka S, Sakai K, Takiguchi M. Broad Recognition of Circulating HIV-1 by HIV-1-Specific Cytotoxic T-Lymphocytes with Strong Ability to Suppress HIV-1 Replication. *J Virol.* 2018, 93: e01480-18. (*equal contribution)
- 7) Murakoshi H, Zou C, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Hanke T, Takiguchi M. CD8⁺ T cells specific for conserved, cross-reactive Gag epitopes with strong ability to suppress HIV-1 replication. *Retrovirology.* 2018, 15: 46.
- 8) Murakoshi H, Koyanagi M, Chikata T, Rahman MA, Kuse N, Sakai K, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Accumulation of Pol Mutations Selected by HLA-B*52:01-C*12:02 Protective Haplotype-Restricted Cytotoxic T Lymphocytes Causes Low Plasma Viral Load Due to Low Viral Fitness of Mutant Viruses. *J Virol.* 2017, 91: e02082-16.

研究分担者

近田 貴敬

- 1) Zhang Y, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Murakoshi H, Takiguchi M. Role of Escape Mutant-Specific T Cells in Suppression of HIV-1 Replication and Coevolution with HIV-1. *J Virol.* 2020, 94: e01151-20.
- 2) Zou C, Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Hanke T, Takiguchi M. Effective Suppression of HIV-1 Replication by Cytotoxic T Lymphocytes Specific for Pol Epitopes in Conserved Mosaic Vaccine Immunogens. *J Virol.* 2019, 93: e02142-18.
- 3) Murakoshi H*, Kuse N*, Akahoshi T, Zhang Y, Chikata T, Borghan MA, Gatanaga H, Oka S, Sakai K, Takiguchi M. Broad Recognition of Circulating HIV-1 by HIV-1-Specific Cytotoxic T-Lymphocytes with Strong Ability to Suppress HIV-1 Replication. *J Virol.* 2018, 93: e01480-18. (*equal contribution)

- 4) Murakoshi H, Zou C, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Hanke T, Takiguchi M. CD8⁺ T cells specific for conserved, cross-reactive Gag epitopes with strong ability to suppress HIV-1 replication. *Retrovirology*. 2018, 15: 46.
- 5) Chikata T, Murakoshi H, Koyanagi M, Honda K, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Control of HIV-1 by an HLA-B*52:01-C*12:02 Protective Haplotype. *J Infect Dis*. 2017, 216: 1415-1424.
- 6) Murakoshi H, Koyanagi M, Chikata T, Rahman MA, Kuse N, Sakai K, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Accumulation of Pol Mutations Selected by HLA-B*52:01-C*12:02 Protective Haplotype-Restricted Cytotoxic T Lymphocytes Causes Low Plasma Viral Load Due to Low Viral Fitness of Mutant Viruses. *J Virol*. 2017, 91: e02082-16.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

評価コメント：

長期 cART 治療患者のナイーブ T 細胞やメモリー T 細胞を用いて治療に有効な CTL を誘導、再誘導する方法の確立を目指した研究であり、事業趣旨、目標に合致していると思われる。また有効な HIV-1 特異的 CTL を効率的に誘導可能にする手法について多くのエビデンスを創出している点、HIV-1 抑制に効果を示す 20 種類の CTL エピトープをすでに同定している点も評価できる。1) 一方で、CTL が実際上問題となる深部リンパ節などの潜伏部位でも作用できるのかという懸念がある。2) 研究開始にあたっては臨床応用を目標とし、企業との協議の予定なども検討しながら研究を進めていただきたい。

取り組み：

- 1) 貴重なコメントをいただきありがとうございます。ご指摘されるようにリンパ節などへ CTL をどのように移動させ作用させるかという大きな問題はあります。そのため末梢血で誘導された CTL をリンパ節へ遊走するデリバリーシステムの構築を検討する必要があります。これまでに SIV 感染サルモデルにおいて IL-15 superagonist が SIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞を末梢血からリンパ節に遊走させるとの報告があります。そこでこのような agonist とワクチン、STING リガンドを投与することによってリンパ節でも CTL の機能を作用させることが可能になるのではと思います。まずは CTL の誘導系の構築をしっかりと確立して今後の臨床応用に発展できるような基盤研究を行い、リンパ節などの潜伏部位に関する課題は、サルモデルの研究班と連携を取り、今後の研究体制を考えたいと思います。
- 2) 貴重なご意見ありがとうございます。我々の研究室ではこれまでに、Oxford 大学の Tomas Hanke 教授と conserved 領域のエピトープを組み込んだワクチンの共同研究を行ってきました。本研究課題の成果が達成できたのち、STING リガンドとワクチンを投与するような臨床応用を目指すための研究を、Hanke 教授と協議する予定です。

研究課題：HIV 潜伏感染ミクログリアモデルの作製と応用

課題番号：21fk0410045h0001

研究代表者：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 病態制御部門 助教）

研究分担者：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 治療研究部門 教授）

1. 研究概要

(800字) HIV感染症においては潜伏感染細胞（リザーバー）の克服が強く望まれている。本研究では、組織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考えられているものの、長期ART治療感染者からの組織採取のハードルが高く、ほとんど解析されていない脳ミクログリアに着目する。大きな目標として、iPS細胞を材料にHIV潜伏感染ミクログリアモデルを作製し、それを応用して脳潜伏感染マウスモデルを作製する。まずヒトiPS細胞からミクログリアを誘導し、GFP発現HIVを感染させ、感染細胞をクローン化する。多種のクローンについて、プロウイルスやウイルスmRNAと抗原の発現を解析し、遺伝子発現プロファイルと合わせて、ミクログリアにおける潜伏感染に必要な宿主遺伝子を同定する（計画1）。最も効果的な、ウイルス遺伝子発現の再活性化剤（LRA）も同定する（計画2）。それらが静止期CD4陽性T細胞で得られた結果と同じかも明らかにする。一方で、樹立した潜伏感染ミクログリアのin vivo応用研究も進める。脳潜伏感染マウスモデル作製に向け、各クローンをLRAで刺激後、ヒト化マウスの脳内に移植し、経時的に採取した末梢血、骨髄、脾臓など組織中のウイルス（GFP+）あるいはプロウイルス陽性のヒトT細胞数を定量し、感染拡大を評価する（計画3）。研究室で同定した、HIVの細胞間伝播を担う宿主タンパク質M-Sec研究へも応用し、M-Secノックダウンクローンをヒト化マウスに移植すると感染拡大が減弱するかを確認する（計画4）。近年、ミクログリアは胎生期に出現した集団がそのまま生涯、脳に常在するなど、非常に寿命が長いことも明らかとなり、リザーバーとしての解析の重要性が増している。これら解析に、本研究で確立する2つのモデルが有効に活用されることが予想される。また、治療感染者においてもしばしば認められる、HIV関連神経認知障害（HAND）の原因説明・治療法開発への貢献も期待される。

2. 研究目的

抗ウイルス療法（ART）の劇的な進歩により、HIVに感染しても薬を服用し続ける限り、ウイルスの抑制が可能

で予後も大幅に改善した。しかし完全には排除されていないため、服薬中断によりウイルスはリバウンドする。これはART下でも体内のどこかにHIV潜伏感染細胞が存在しているからであり、このウイルスリザーバーの排除が重要となっている。静止期にあるCD4+ T細胞が代表的なリザーバーとして知られ、潜伏感染機構の解明やウイルス遺伝子の転写を再活性化する薬剤（LRA）の探索が進んでいるが、完全排除までの道りは未だ遠いのが現状である。一方、マクロファージはCD4+ T細胞と並びHIVの主要標的であり、有力なリザーバー候補とされてきた。ただT細胞が末梢血からでも解析可能なのに対し、マクロファージの解析には組織が必要で、長期治療感染者からの採取は倫理面のハードルも高く、T細胞に比べて研究は大きく遅れている。マクロファージの中でもリザーバーとしての可能性が特に高いと予想されるのが脳のミクログリアであるが、脳の組織は採取が特に難しく、解析が限られる。そこで本研究では、ヒトiPS細胞からミクログリアを誘導し、HIVを感染させ、クローンレベルで培養し、HIV潜伏感染ミクログリアモデルを作製する。さらに、その潜伏感染機構などの性状解析と同時に、ヒト化マウスの脳に移植してHIV脳潜伏感染マウスモデルの作製も試みる。

3. 研究方法

本研究ではiPS細胞を材料にHIV潜伏感染ミクログリアモデルを作製し、それをヒト化マウスの脳に移植することで脳潜伏感染マウスモデルの作製を試みる。まずヒトiPS細胞からミクログリアを誘導し、GFP発現HIVを感染させ、感染細胞をクローン化する。多種のクローンについて、プロウイルスやウイルスmRNAおよびタンパク質の発現を解析し、遺伝子発現プロファイルと合わせて、ミクログリアでの潜伏感染に必要な宿主遺伝子を同定する（計画1）。潜伏感染ミクログリアに対して最も効果的なLRAも同定する（計画2）。同定遺伝子・LRAが静止期CD4+ T細胞研究で得られたものと同じかも調べる。一方、樹立した潜伏感染ミクログリアのin vivo応用研究も進める。脳潜伏感染マウスモデル作製に向け、各クローンをLRAで刺激後、ヒト化マウスの脳内に移植し、経時的に

末梢血、骨髄、脾臓などを採取し、ウイルス (GFP) あるいはプロウイルス陽性のヒト T 細胞数を定量し、脳から全身への感染拡大を評価する (計画 3)。研究室で同定した (J Immunol 2016)、HIV の細胞間伝播を担う宿主タンパク質 M-Sec 研究へも応用し、M-Sec ノックダウンクローンをヒト化マウスに移植すると感染拡大が減弱するかを確認する (計画 4)。

(倫理面への配慮)

iPS 細胞および対照として一部の実験で用いるヒトミクログリアについては、すでに製品として販売されているものを購入するため、倫理上の問題はない。マウスを用いた実験に関しては、研究代表者および分担者の所属する熊本大学の動物実験委員会において既に申請・承認されている範囲内で行う。ヒト化マウスを作製時のヒト血液細胞の採取にあたっては、同意・インフォームドコンセントを得られた場合のみ行い、番号化して保存・使用する。動物愛護の立場から実験に用いる動物は必要最小限数に抑える。

HIV 感染実験などの BSL3 レベルの実験は、所属する熊本大学の承認を受けた P3 実験室内で行う。使用した器具・検体はオートクレーブまたは次亜塩素酸ナトリウム処理を行い、ウイルスを完全に不活化して廃棄する。

4. 予想される成果

本研究では潜伏感染ミクログリアと脳潜伏感染マウスという、2つの新たなモデルの作製を目指す。治療感染者においてもしばしば HIV 関連神経認知障害が認められることなどから、ミクログリアの中に HIV が潜伏する可能性は以前から指摘されてきた。近年、ミクログリアの寿命が極めて長いことも新たに分かり、リザーバーとしての解析の重要性が増しているため、本研究のモデルが活用されると期待される。研究の発展のため、モデルは領域内で積極的な共有を図る。本研究では LRA による再活性化に伴うウイルス産生には影響せず、その後の細胞間伝播を阻止するモデルも作製する。将来的に、Shock and kill の併用療法へと発展する可能性も期待される。血液脳関門により抗 HIV 薬剤が脳内に到達しにくいことから、感染者のミクログリアは厳密な意味では潜伏感染ではなく、低レベルの持続感染の状態であることも考えられる。それは iPS 細胞由来ミクログリアでも同様かも知れない。その場合、ヒト化マウスの脳に移植し、末梢や各臓器へ感染が拡大するか解析することで、HIV 脳“持続感染”モデルとしての活用が期待される。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

申請者はこれまで、感染者における HLA 関連 HIV 変

異 (Microbe Infect 2018)、SIV 感染サルの中の細胞傷害性 T 細胞 (PLoS One 2013; J Virol 2016) および腸管マクロファージ (J Immunol 2019) に関して解析を行い、そして現在、分担者の岡田博士と HTLV-1 感染ヒト化マウスについて共同研究を行っている (投稿中)。所属施設には本研究で必要な、HIV 感染マウスの飼育設備および感染細胞純化用の BSL3 対応セルソーターが整備され、代表者および分担者が恒常的に活用している。代表者は改変型 iPS 細胞由来マクロファージを用いた解析も行っており、本計画の遂行に何ら問題はない。

また、比較対照として用いる予定の初代ヒトミクログリアについては、日本向けに販売する企業が限られるため、海外の研究者との共同研究を視野に入れてやりとりを行っている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

申請者はこれまで、HIV 近縁サル指向性ウイルス SIV 感染サルモデルにおいて、マクロファージに着目した研究を行ってきた (Takahashi et al, J Immunol 2019: UC Davis 黒田研)。その過程で、腸管には寿命が短い集団と長い集団の 2 種類が存在し、SIV 感染で寿命が短い方は速やかに新たなマクロファージの置換を受けるが、長い方には変化がないことを見出した。これは、寿命が長いマクロファージが HIV リザーバーになりやすい可能性を示唆するものである。このように寿命が長いマクロファージの典型がミクログリアであり、実際、胎生期に出現した集団がそのまま生涯、脳に常在することが分かってきた (総説例: Wynn et al, Nature 2013; Ginhoux and Guillian, Immunity 2016 など)。しかし、HMC3 など幾つかの細胞株が樹立されているものの腫瘍細胞としての性質が強く、リザーバーとしてのミクログリアの意義検証には、より生理的なモデル細胞や動物モデルが望まれる。海外グループがごく最近、iPS 細胞誘導ミクログリアを用いた HIV 感染実験を報告しているが (Rai et al, Retrovirology 2020)、動物モデルの作製には踏み込んでいない。特に、サルよりも安価で取り扱いが容易なマウスなどのモデルが望まれている。

3) 今後の発展性について

前述のように、ART 下でも体内のどこかに存在していると考えられる HIV 潜伏感染細胞の排除が、AIDS 撲滅への大きな課題となっている。本研究では iPS 細胞から樹立する HIV 潜伏感染ミクログリアモデルと、それを用いた HIV 脳潜伏感染マウスモデルの作製を目指す。これにより将来的に、根治戦略のための候補の一つである Shock and kill 療法に使用する薬剤開発を推進できると

考えられる。また、ヒト化マウスの脳にこの HIV 潜伏感染ミクログリアを移植した際に末梢や各臓器へウイルス

感染が拡大するか解析することで、HIV 持続感染メカニズムの解明につながると考えられる。

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

高橋 尚史

- 1) Takahashi N, Ardeshir A, Holder GE, Cai Y, Sugimoto C, Mori K, Araínga M, He Z, Fukuyo Y, Kim WK, Didier ES, Kuroda MJ. Comparison of predictors for terminal disease progression in simian immunodeficiency virus/simian-HIV-infected rhesus macaques. *AIDS*. 2021, 35(7):1021-1029.
- 2) Takahashi N, Sugimoto C, Allers C, Alvarez X, Kim WK, Didier ES, Kuroda MJ. Shifting Dynamics of Intestinal Macrophages during Simian Immunodeficiency Virus Infection in Adult Rhesus Macaques. *Journal of Immunology* 2019, 202 (9): 2682-2689.
- 3) Takahashi N, Matsuoka S, Thi Minh TT, Ba HP, Naruse TK, Kimura A, Shiino T, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Matano T, Nguyen Thi LA. Human leukocyte antigen-associated gag and nef polymorphisms in HIV-1 subtype A/E-infected individuals in Vietnam. *Microbes and Infection* 2018, 21 (2): 113-118.
- 4) Yamamoto H, Iseda S, Nakane T, Nomura T, Takahashi N, Seki S, Nakamura M, Ishii H, Matano T. Augmentation of anti-simian immunodeficiency virus activity in CD8+ cells by neutralizing but not non-neutralizing antibodies in the acute phase. *AIDS* 2016, 30 (15): 2391-2394.
- 5) Iseda S, Takahashi N (co-first author), Popliment H, Nomura T, Seki S, Nakane T, Nakamura M, Shi S, Ishii H, Furukawa S, Harada S, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H. Biphasic CD8+ T-Cell Defense in Simian Immunodeficiency Virus Control by Acute-Phase Passive Neutralizing Antibody Immunization. *Journal of Virology* 2016, 90 (14): 6276-6290.

研究分担者

岡田 誠治

- 1) Tsukamoto T, Nakamura K, Okada S. Simian immunodeficiency virus infection and flow cytometric characterization of Japanese macaque (*Macaca fuscata*) hematopoietic cells. *Journal of Medical Primatology* 2020, 49 (2): 116-120.
- 2) Hagiwara S, Nagai H, Uehira T, Saito AM, Okada S. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed/refractory HIV-associated lymphoma: a phase II clinical study. *International Journal of Hematology* 2020, 111(3):434-439.
- 3) Panaampon J, Kudo E, Kariya R, Okada S. Ephedrine enhances HIV-1 reactivation from latency through elevating tumor necrosis factor receptor II (TNFR2) expression. *Heliyon* 2019, 5 (9): e02490.
- 4) Vaeteewoottacharn K, Kariya R, Pothipan P, Fujikawa S, Pairojkul C, Warasawapati S, Kuwahara K, Wongkham C, Wongkham S, Okada S. Attenuation of CD47-SIRPα Signal in Cholangiocarcinoma Potentiates Tumor-Associated Macrophage-Mediated Phagocytosis and Suppresses Intrahepatic Metastasis. *Translational Oncology* 2018, 12 (2): 217-225.
- 5) Yotsumoto M, Ito Y, Hagiwara S, Terui Y, Nagai H, Ota Y, Ajisawa A, Uehira T, Tanuma J, Ohyashiki K, Okada S. HIV positivity may not have a negative impact on survival in Epstein-Barr virus-positive Hodgkin lymphoma: A Japanese nationwide retrospective survey. *Oncology Letters* 2018, 16 (3): 3923-3928.
- 6) Kudo E, Taura M, Suico MA, Goto H, Kai H, and Okada S. Transcriptional regulation of HIV-1 host factor COMMD1 by the Sp family. *International Journal of Molecular Medicine* 2018, 41: 2366-2374.
- 7) Ogata-Aoki H, Higashi-Kuwata N, Hattori SI, Hayashi H, Danish M, Aoki M, Shiotsu C, Hashiguchi Y, Hamada A, Kobayashi H, Ihn H, Okada S, Mitsuya H. Raltegravir blocks the infectivity of red-fluorescent protein

- (mCherry)-labeled HIV-1JR-FL in the setting of post-exposure prophylaxis in NOD/SCID/Jak3^{-/-} mice transplanted with human PBMCs. *Antiviral Research* 2018, 149: 78-88.
- 8) Higashi-Kuwata N, Ogata-Aoki H, Hattori SI, Hayashi H, Danish M, Aoki M, Shiotsu C, Kawamura T, Ihn H, Kobayashi H, Okada S, Mitsuya H. Early phase dynamics of traceable mCherry fluorescent protein-carrying HIV-1 infection in human peripheral blood mononuclear cells-transplanted NOD/SCID/Jak3^{-/-} mice. *Antiviral Research* 2017, 144: 83-97
 - 9) Goto H, Kariya R, Kudo E, Okuno Y, Ueda K, Katano H, Okada S. Restoring PU.1 induces apoptosis and modulates viral transactivation via interferon-stimulated genes in primary effusion lymphoma. *Oncogene* 2017 36 (37): 5252-5262.
 - 10) Alam MM, Kariya R, Kawaguchi A, Matsuda K, Kudo E, Okada S. Inhibition of autophagy by chloroquine induces apoptosis in primary effusion lymphoma in vitro and in vivo through induction of endoplasmic reticulum stress. *Apoptosis* 2016, 21 (10): 1191-1201.
 - 11) Goto H, Kariya R, Matsuda K, Kudo E, Katano H, Okada S. A potential role of the NOD genetic background in mouse peritoneal macrophages for the development of primary effusion lymphoma. *Leukemia Research* 2016, 42 (1): 37-42.
 - 12) Vaeteewoottacharn K, Kariya R, Dana P, Fujikawa S, Matsuda K, Ohkuma K, Kudo R, Kraiklang R, Wongkham C, Wongkham S, Okada S. Inhibition of carbonic anhydrase potentiates bevacizumab treatment in cholangiocarcinoma. *Tumor Biology* 2016, 37 (7): 9023-9035.
 - 13) Hattori S, Matsuda K, Kariya R, Harada H, and Okada S. Expansion of functional human Natural Killer cells with anti-HIV-1 activity in NOD/SCID/Jak3null mice. *Microbiology and Immunology* 2016, 60 (2): 106-113

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

- 1) “*iPS* 細胞から誘導するミクログリアが、脳内のミクログリアを再現できているのかという懸念があり、客観的な評価が必要です。”：ミクログリア樹立の際に、市販のヒトミクログリアを用いて比較解析を検討する。例として、前述の3つの論文を参考に、CD45、CD11b、CX3CR1、TMEM119などのミクログリアに特徴的な細胞表面抗原発現パターンをフローサイトメーターで解析する。
- 2) “マウスモデルにて抗 *HIV* 剤を投与した際の体内のウイルスの減少状況を組織も含めて検討していただきたい。”：マウスへの直接の薬剤投与は動物実験委員会における申請と承認が別途必要となるため、現時点では遂行不可能であるが、将来的に脳リザーバーからのウイルス伝播阻止の可能性を評価するために検討していきたい。

研究課題：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

課題番号：21fk0410046h0001

研究代表者：本園 千尋（熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター 講師）

研究分担者：石川 勇人（千葉大学 大学院薬学研究院 教授）

1. 研究概要

(800 字) HIV (Human immunodeficiency virus) 感染症は未だ不治の病である。近年の抗レトロウイルス療法の進歩により HIV 感染症の治療効果は劇的に改善したが、治療中の HIV 感染者における生活習慣病などの様々な長期合併症が大きな問題となっている。その要因の一つとして、HIV 感染者で生じる慢性炎症があるが、その分子機序は依然として不明である。本研究では、パターン認識に近い自然免疫様の応答を示す自然免疫型 T 細胞が HIV 感染細胞の認識を介して炎症惹起に関与している可能性を提案する。Mucosal-associated invariant T 細胞 (MAIT 細胞) は最近明らかになってきた自然免疫型 T 細胞の一つであり、インバリエントな T 細胞受容体 (TCR) α 鎖を介して MHC class I-related 1 (MR1) 分子に提示された細菌由来のビタミン B2 合成経路の中間代謝産物 (5-OP-RU; 5-(2-oxopropylideneamino)-6-D-ribitylaminoouracil) を認識する (Nature, 491(7426):717-23, 2012)。本研究の研究協力者である Prof. Sewell らは MAIT 細胞以外に腫瘍細胞の内因性リガンドを特異的に認識する新たな MR1 拘束性 T 細胞サブセットを同定した (Nature Immunology, 21, 178- 185, 2020)。また我々も自己免疫疾患を発症するマウスモデルにおいて、炎症増悪に関与する自己反応性の MR1 拘束性 T 細胞と非ペプチド抗原の同定に成功している (投稿準備中)。これらの知見から、我々は、このような自然免疫型 T 細胞が HIV 感染細胞を異常な細胞として感知し、炎症性サイトカインの産生による炎症増悪に関与しているのではないかと仮説を立てた。本研究では、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。本研究成果は、HIV 感染者における慢性炎症を軽減する薬剤の開発ならびにヒトで高く保存されている自然免疫型 T 細胞応答を制御するユニバーサルな新たな免疫療法の開発に繋がると期待される。

2. 研究目的

本研究では、HIV 感染細胞を異常な自己として認識する新たな自然免疫型 T 細胞の同定をメインに行うが、「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」、という問いについても検証を行う。本研究では、自然免疫型 T 細胞のうち、これまでの研究において既にリガンド同定に関する方法論を確立している MR1 拘束性 T 細胞に焦点を絞る。

3. 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
抗原ペプチドを提示する HLA 分子を欠損させた細胞株 (T 細胞もしくはミエロイド細胞) に MR1 分子を高発現させた 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 依存的に増殖する T 細胞の同定を行う。活性化マーカー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 Jurkat 株に発現させたエフェクター細胞を作製し、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調べる。その後、それらの TCR が、a) 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、b) ウイルス量の低い HIV 潜伏感染細胞を認識出来るか否かについて明らかにする。

3) Ex vivo ならびに in vitro における HIV 感染者由来の自然免疫型 T 細胞の機能解析
HIV 感染者由来の末梢血単核球についてシングルセル RNA

seq と TCR 解析を同時に行い、上記で同定した TCR を指標として、HIV 感染者末梢血中に含まれる自然免疫型 T 細胞を同定する。それらの遺伝子発現プロファイルを解明することにより HIV 感染者における炎症応答との関連を明らかにする。自然免疫型 T 細胞はヒトで高く保存されているため、遺伝的背景が異なる日本人ならびにアフリカ人 HIV 感染者で検証する。

4) 非ペプチド抗原の同定と改変リガンドの創出

HIV 感染細胞由来成分を有機化学的手法で精製した後、MR1 拘束性 TCR 導入細胞の活性を指標として活性画分の絞り込みを行う。それらと MR1 タンパク質の In vitro 巻き戻し法を用いて、MR1 タンパク質に結合するリガンド成分を捕捉し、その分子構造を決定する。同定した構造を基にアナログ化合物を合成し、薬剤開発に向けたアゴニストならびにアンタゴニスト化合物の創出を行う。

(倫理面への配慮)

ヒト由来の検体に関しては、ヒトゲノムならびに臨床研究に関する倫理指針を遵守し、熊本大学、九州医療センター、ムンビリア大学 (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。

4. 予想される成果

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、

6. これまでの関連研究発表等

研究代表者

本園千尋

本研究に関連する主な原著論文による発表

欧文

自然免疫型 T 細胞の抗原提示分子 (MR1) は、通常型 T 細胞の MHC class I ならびに MHC class II 分子とは異なり多型性がない点である。即ち、すべてのヒトが同一の抗原提示分子を有する。本研究では日本人だけでなくアフリカ人 (タンザニア人) の HIV 感染者の検体も用いて検証を行う予定であり、本研究の成果は、特に HIV 感染者の多い発展途上国を含むすべての HIV 感染者の慢性炎症を制御するユニバーサルな治療法の開発に直結すると期待される。

5. 達成までの課題

1) 達成の見通し

本園 (代表者) は第 1 年度には、T 細胞誘導法の樹立ならびに HIV 感染細胞に対する認識能について解析する。また非ペプチド抗原特異的 TCR を同定する。第 2 年度には、TCR 再構築系を用いて活性画分の絞り込みを行う。最終年度には、HIV 感染者の検体を用いて、非ペプチド抗原特異的 T 細胞の遺伝子発現プロファイルを明らかにする。

石川 (分担者) は、第 1 年度に非ペプチド性リガンドの精製法を樹立する。第 2 年度にはリガンドの同定、最終年度には改変リガンドの創出を行う。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究によって HIV 感染者に存在する自然免疫型 T 細胞の炎症増悪への関与が明らかになれば、それらを標的とした慢性炎症を軽減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利点は、自然免疫型 T 細胞の抗原提示分子 (MR1) はすべてのヒトで共通である点である。このことから、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ヒトを対象とした慢性炎症を制御するユニバーサルな治療法の開発に直結すると期待される。

3) 今後の発展性について

本研究によって炎症増悪に関連する自然免疫型 T 細胞を同定することが出来れば、他の慢性ウイルス感染症のみならず、自己免疫疾患や腫瘍の分野にも応用可能である。また同定したリガンドを合理的に改変することで、炎症増悪に関連する自然免疫型 T 細胞を制御する新たな薬剤の開発にも発展することができる。

- 1) Matsuoka, T., Motozono, C., Hattori, A., Takeya, H., Yamasaki, S., Oishi, S., Ohno, H., Inuki, S. The effects of 5-OP-RU stereochemistry on its stability and MAIT-MR1 axis. *Chembiochem.* 22(4):672-678, 2020.
- 2) Braganza, CD., Motozono, C., Sonoda, KH., Yamasaki, S., Shibata, K., Timmer, MSM., Stocker, BL. Agonistic or antagonistic mucosal-associated invariant T (MAIT) cell activity is determined by the 6-alkylamino substituent on uracil MR1 ligands. *Chem Commun (Camb).* 56(39):5291-5294, 2020.
- 3) Braganza, CD., Shibata, K., Fujiwara, A., Motozono, C., Sonoda, KH., Yamasaki, S., Stocker, BL., Timmer, MSM. The effect of MR1 ligand glycol-analogues on mucosal-associated invariant T (MAIT) cell activation. *Org Biomol Chem.* 17(40):8992-9000, 2019.
- 4) Ishifune, C., Tsukumo, SI., Maekawa Y., Hozumi, K., Chung, DH., Motozono, C., Yamasaki, S., Nakano, H., Yasutomo, K. Regulation of membrane phospholipid asymmetry by Notch-mediated flippase expression controls the number of intraepithelial TCR $\alpha\beta$ +CD8 $\alpha\alpha$ + T cells. *PLoS Biol.* 17(5):e3000262, 2019.

研究分担者

石川 勇人

- 1) Tsai, A Y.-L., Iwamoto, Y., Tsumuraya, Y., Oota, M., Konishi, T., Ito, S., Kotake, T., Ishikawa, H., Sawa, S. Root-knot nematode chemotaxis is positively regulated by l-galactose sidechains of mucilage carbohydrate rhamnogalacturonan-I. *Sci Adv.* 7(27):eabh4182, 2021.
- 2) Oota, M., Tsai, A Y.-L., Aoki, D., Matsushita, Y., Toyoda, S., Fukushima, K., Saeki, K., Toda, K., Perfus-Barbeoch, L., Favery, B., Ishikawa, H*, Sawa, S. Identification of Naturally-Occurring Polyamines as Nematode *Meloidogyne incognita* Attractants, *Mol. Plant* 13, 658-665, 2020.
- 3) Shiomi, S., Wada, K., Umeda, Y., Kato, H., Tsukamoto, S., Ishikawa, H.*, Total Syntheses and Stereochemical Reassignments of Mollenines A and B, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 28, 2766–2769, 2018.
- 4) S. Tadano, Y. Sugimachi, M. Sumimoto, S. Tsukamoto, H. Ishikawa*, Collective Synthesis and Biological Evaluation of Tryptophan-based Dimeric Diketopiperazine Alkaloids, *Chem. Eur. J.* 22, 1277–1291, 2016.

6. 評価委員会のコメントに対する取り組み

1) 自然免疫型 T 細胞の慢性炎症以外の役割の解明について

本研究では HIV 感染症の慢性炎症に関わる自然免疫型 T 細胞の同定を目的としている。評価委員会より、「自然免疫型 T 細胞の慢性炎症以外の役割について解析刷ることも考慮して研究を進めて頂きたい」とコメントを頂いた。この点に関して、最終年度に、HIV 感染者における自然免疫型 T 細胞の同定とシングルセルレベルでの遺伝子プロファイルの解析を予定している。これにより、当初想定していなかった HIV の感染制御に関わる自然免疫型 T 細胞のサブセットなどを同定できる可能性もある。この可能性を念頭におき、シングルセルレベルで詳細な解析を進めていく予定である。

令和3年度 厚生労働省・AMED 合同 研究成果発表会 抄録集目次

令和3年8月

類型	課題番号	研究開始年度	研究終了年度	氏名	研究課題名	頁
1	MHLW 20HB1001	2020	2022	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	1
2	MHLW 20HB1002	2020	2022	松岡 佐織	日本における HIV 感染症の発生動向に関する研究	5
3	MHLW 20HB1003	2020	2022	川畑 拓也	健診施設を活用した HIV 検査体制を構築し検査機会の拡大と知識の普及に挑む研究	9
4	MHLW 20HB1004	2020	2022	横幕 能行	職域での健診機会を利用した検査機会拡大のための新たな HIV 検査体制の構築に向けた研究	13
5	MHLW 20HB1005	2020	2022	今村 顕史	HIV 受検勧奨のための性産業従事者や事業者等に対する効果的な介入に向けた研究	17
6	MHLW 20HB1006	2020	2022	塩野 徳史	MSM に対する有効な HIV 検査提供とハイリスク層への介入に関する研究	21
7	MHLW 20HB1007	2020	2022	水島 大輔	HIV 感染症の曝露前及び曝露後の予防投薬の提供体制の整備に資する研究	25
8	MHLW 20HB2001	2020	2022	横幕 能行	HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究	29
9	AMED 21fk0410033h0002	2020	2022	明里 宏文	HIV 感染量長類モデルを用いた HIV 根治療法の有効性評価に関する研究	33
10	AMED 21fk0410034h0002	2020	2022	高折 晃史	アルパカ VHH 抗体技術を用いた HIV-1 感染症の抗体製剤及び CAR-T 療法の開発	37
11	MHLW 19HB1001	2019	2021	今村 顕史	HIV 検査体制の改善と効果的な受検勧奨のための研究	41
12	MHLW 19HB1002	2019	2021	北島 勉	HIV 検査と医療へのアクセス向上に資する多言語対応モデル構築に関する研究	45
13	MHLW 19HB1003	2019	2021	岡 慎一	血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立に関する研究	49
14	AMED 21fk0410023h0003	2019	2021	佐藤 賢文	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	53
15	AMED 21fk0410024j0003	2019	2021	野村 拓志	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	57
16	AMED 21fk0410025h0003	2019	2021	松下 修三	中和抗体による HIV 感染症の治癒を目指した研究開発	61
17	AMED 21fk0410026h0003	2019	2021	門出 和精	HIV-1 Gag タンパク質を標的とした薬剤スクリーニングシステム構築	65
18	AMED 21fk0410027j0003	2019	2021	小谷 治	HIV 複製と創薬研究を推進する革新的な構造生物学研究基盤の創成	69
19	AMED 21fk0410028j0003	2019	2021	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	73
20	AMED 21fk0410030h0003	2019	2021	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	77
21	AMED 21fk0410031j0003	2019	2021	石井 洋	HIV 感染増強に結びつくワクチン誘導免疫に関する研究	81
22	AMED 21fk0410032h0003	2019	2021	近田 貴敬	LC-MS/MS を用いた HIV 根治療法に関わる T 細胞の同定	85

研究開発課題名：HIV 感染症及びその併存疾患や関連医療費の実態把握のための研究

課題管理番号：20HB1001

研究開発代表者：野田 龍也（奈良県立医科大学 公衆衛生学講座 准教授）

研究開発分担者：谷口 俊文（千葉大学・医学部附属病院 講師）

研究開発分担者：佐藤 大介（千葉大学・医学部附属病院 特任准教授）

研究開発分担者：横幕 能行（名古屋医療センター エイズ治療開発センター センター長）

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

研究開発分担者：西岡 祐一（奈良県立医科大学 公衆衛生学講座 助教）

1. 研究目的

近年の抗 HIV 療法 (ART) 普及により HIV 感染症は慢性疾患化しつつあり、中長期的な対応が臨床上、患者支援上の大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。

(1) HIV 感染症及びその併存疾患の医療状況

分析対象の HIV 感染症の併存疾患としては、エイズ指標疾患のほか、各種の感染症、血液凝固異常症、慢性疾患化に伴い罹患数が増えている糖尿病や高血圧症などの生活習慣病、がん、免疫・アレルギー疾患、筋骨格系の異常などを幅広く対象とする。特に、本研究課題の公募要項で「エイズの併存疾患として重点的に対策すべき」とされている血友病（血液凝固異常症）については、全国的な医療状況の把握を含め、重点的な研究対象とする。

HIV 感染者における悪性新生物や心血管疾患などの発症率が HIV 非感染者と比較して多いという報告が世界中で相次いでいることから、NDB を利用して HIV 感染者の併存疾患（上記）の状況を把握し、リスク因子を推定する。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、生活習慣病やがんなどに対する各種薬剤の処方分布や処方組み合わせの一覧、後天性血友病の全国患者数推計を行い、HIV 感染症に関する患者疫学、薬剤疫学の総合分析を実現する。

(2) HIV 感染症の関連医療費分析及び医療経済評価分析

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、医療費の増大も懸念されている。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。

本研究では、2 剤併用療法（提案治療）と 3 剤併用療法（既存治療）を比較した医療経済評価を行う。過去の臨床試験（GEMINI 試験）において、HIV 治療薬の 2 剤併用療法（ドルテグラビル/ラミブジン）と 3 剤併用療法（ドルテグラビル/ラミブジン/アバカビル）を比較したジェミニ試験において、両群の治療効果は同等（非劣勢）であることが報告されたことから、予算影響分析（Budget Impact Analysis; BIA）を行う。分析方法は、新たな治療戦略によって重症度（無症状、軽症、AIDs 発症）や患者数の中長期的に変化したアウトカム（死亡率、合併症、HIV の進行、治療期間等）を疾患モデルに用いる手法医療経済モデルを作成する。HIV 感染患者数や重症度別患者数および死亡率等の疫学データについては NDB を用いて算出した値を用いる。ただし COVID-19 の影響による保健所の HIV 検査中断に伴う無症状感染者の拡大リスクや早期発見の遅れに伴う影響については、感度分析を用いてモデルシミュレーションを実施することで分析を行う。

2. 研究方法

本研究は、NDB を活用し、HIV 感染症及びその併存疾患の医療状況と医療費を全国悉皆的に分析する。今年度は 3 年間計画の 2 年目である。

- ・研究の準備状況と対象年・データ

NDB データは 2013～2018 年度までの 6 年分全国データを利用中であり、分析基盤は完成している。令和 3 年度は、2019 年度と 2020 年度の NDB データを追加して分析する予定である。

- ・令和 3 年度の計画

HIV 感染症の主要な疫学指標（罹患、有病、死亡）について分析する。また、HIV 感染症の併存疾患として、糖尿病や高血圧症などの生活習慣病、がん、免疫・アレルギー

ギー疾患、筋骨格系の異常など、臨床現場で課題となっている併存疾患を臨床専門家を含む全体班会議にて選定する。ターゲットとなる併存疾患が決まった後、その有病率や薬剤処方状況をNDBを用いて分析する。結果の一部は、エイズ動向委員会に提出する。

NDB分析では、疾患定義（バリデーション）が重要であり、ターゲットとなった疾患の分析にあたっては、何度か再集計を繰り返しつつ、疾患ごとの定義を決めていく必要がある。特に血液凝固異常症分野について、カルテレビューによるバリデーション研究を今年度開始する。

分担研究者の横幕・今橋は、抗HIV薬の処方動態（全国、地方別）や処方組み合わせに関する分析を行い、厚生労働省「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」（横幕班）の全国実態調査とNDB集計値の比較を進める。

分担研究者の谷口・佐藤は、抗HIV薬の3剤併用療法から2剤併用療法への切り替えによる医療経済的効果を解析モデルに基づき検証する。検証に必要な変数に係る重症度別感染患者数および死亡者数ならびに後発医薬品の処方状況についてNDBを用いて算出し、COVID-19の感染拡大の影響に関連する変数については感度分析を行い、検証を行う。ARTとして2drug(DTG+3TC)を受けている患者を評価対象とし、No-ART、寛解維持療法(3drugs)、標準治療(DTG + ABC + 3TC)を比較対照群として、QALE、Virologic suppression(48weeks)、Virologic failureを評価する。分析期間は1年、5年、10年（生涯割引率は費用・効果ともに年率2%）、ART治療費+関連医療費を費用とし、分析モデルとしてCEPAC-US(性・年齢、CD4 cell、HIV RNA levelのマルコフモデル)を用いる。

・令和4年度以降

野田・横幕らは、HIV感染者の8年分コホートを構築し、HIV感染者の死亡率や他疾患死亡率との比較、併存疾患の罹患率の算出、抗HIV薬の処方動態の把握を行う。谷口らはHIVに関する薬剤費を中心とした医療費の将来予測およびTest and TreatやPrEPによる感染者動向予測を他の研究班と共同で進めて、それに伴う医療経済的影響の推定を行う。

（倫理面への配慮）

本研究では完全に匿名化された個票を用い、個人情報や動物愛護に関わる調査・実験は行わない。研究の遂行に当たっては、各種法令や「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を含めた各種倫理指針等の遵守に努める。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、必要な申請を行う。なお、NDBの個票を用いた研究の実施に対して、奈良県立医科大学医の

倫理委員会の承認（受付番号2142。2019年2月）を得ている。

3. 研究結果

令和3年8月時点での成果を記載する。

(1) HIV感染症及びその併存疾患の医療状況

NDBを用いて以下の患者数等を推計し、結果は第155回～157回のエイズ動向委員会へ提出した：

1. 抗HIV薬処方患者数（現在継続的に投薬を受けている患者数）（年齢階級別）（都道府県別）

2019年12月～2020年3月の4ヶ月間の時点で、通院して処方を受けているHIV/AIDS患者は、全国で23698人（男性22085人、女性1613人）であった。年齢階級別では全体、性別ともに45～49歳が最多であり、都道府県別では東京都の9332人が最多、大阪府の3034人がそれに次いだ。

2. 新規に投薬を開始された患者数（2019年）（年齢階級別）（都道府県別、ウォッシュアウト期間別）

新規処方開始者（新規患者）数は1905人であり、感染症法による届出数1236人に比べ、1.5倍であった。都道府県別では東京都の698人が最多で、大阪府の218人が続いた。

3. HIV感染者+エイズ患者（累積患者数）

2013年4月～2019年12月の6年9ヶ月間に抗HIV薬の処方を受けた累積患者数は合計で29354人となり、感染症法届出の累積患者数31368人に近い集計値であった。

4. HIV感染者の死亡

2014～2019年の6年間における各年の死亡数は87～105人の範囲であった。また、2014年1月～12月の1年間に抗HIV薬を処方されていた患者（18161名）を6年間追跡したところ、1年ごとに64～81人が死亡しており、2019年末における生存率（≒6年生存率）は97.7%であった。

5. 都道府県別・ブロック別患者数（2019年第4四半期新規及び累積患者数）

2019年10月～12月の3ヶ月間（第4四半期）に新規に抗HIV薬の処方を受けた患者数（地域別）を集計したが、公表基準未済のため、東京都の175人などを除き、多くの都道府県で結果非公表となった。

2013年4月～2019年12月の6年9ヶ月間に抗HIV薬の処方を受けた累積患者数（都道府県別）は東京都の11396人が最多であった。

厚生労働省「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」

(横幕班)の全国実態調査とNDB集計値の比較については、以下の集計を行った(令和2年度の成果)。

1. 検査(Retained)患者数と、そのうち治療(On Treatment)へ移行した患者数(全国)

検査(Retained)された患者は通年では2万5千人前後であり、第4四半期の集計では2万人前後であった。検査の後に治療(On Treatment)へ移行した患者数は、通年では2万人台前半、第4四半期集計では2万人前後であった。On Treatment / Retained比は90%前後であった。年齢階級別では、Retained及びOn Treatmentの患者数は40歳代がもっとも多かった。On Treatment / Retained比は、未成年や高齢者で低かった。

2. Retained/On Treatmentの病院・診療所別患者数

Retained及びOn Treatmentの患者数は、いずれも、診療所が1千人台後半~2千人前後、病院が2万人~2万人台前半であった。

3. Retained/On Treatmentの都道府県別患者数

都道府県(医療機関所在地)別のRetained及びOn Treatmentの患者数では、東京都が最多であり、大阪府がそれに次いだ。

4. 治療中HIV患者(On Treatment)の透析受療数

抗HIV薬の処方を受けた患者のうち、同一観察年度に人工透析を受けていた患者数はどの年度でも10名前後であった。また、多くが血液透析(HD)であった。

なお、令和3年度はRetained / On treatmentの定義を再度精査し、再集計を行っている。

(2) HIV感染症の関連医療費分析・医療経済評価分析

HIVを対象とした費用効果分析及び財政影響分析のために先行研究のレビューを中心に以下の検討を行った。

(1) GEMINI試験のレビュー

HIV治療薬の2剤併用療法(ドルテグラビル/ラミブジン)と3剤併用療法(ドルテグラビル/ラミブジン/アバカビル)を比較した臨床試験において、両群の治療効果は同等(非劣性)であるが、CD4細胞が200/ μ L以下の患者を対象としたサブ解析においては、2剤併用療法が治療効果は低いことが報告された。これは適切に追跡できなかった患者がいたため、2剤併用療法の効果が低かったと考察される。CD4細胞が200/ μ L以下の患者については2剤併用療法が推奨されない旨がガイドラインにも記載されていたが、1年後に撤回され、現時点では2剤併用療法と3剤併用療法で治療効果に差が無いというのが一般的な見解になっていることが明らかとなった。

(2) HIV感染について

後天的なHIV感染については無症状+軽度、AIDsを発症した人の2分類に分けることができ、それぞれの集団に対する統計データが発表されていた。先天性のHIV感染はほぼ無視できるレベルの患者数であった。わが国の場合、感染の可能性について自覚がある者の多くは、保健所や無料で実施されている検査で発覚し、病院に受診するケースが多く、手術のスクリーニングの中でHIV感染が発覚するケースが見られた。

(3) HIVの治療について

アバカビルは心血管疾患のリスク因子であることが報告されているため、2剤併用療法により発症のリスクを削減させる可能性はあるが、明確なエビデンスは証明されていない。わが国においては、3剤併用療法がB型肝炎の予防効果もあるため、2剤併用療法のシェアが伸び悩んでいる一つの要因となっていることが明らかとなった。

4. 考察

現在継続的に投薬を受けている患者数及び新規に投薬を開始された患者数はNDBによる集計値が感染症法に基づく報告(エイズ動向委員会の報告値でもある。)と大きく乖離しておらず、感染症法の報告値に一定の信頼性があることが裏打ちされた。HIV/AIDS患者の死亡については、同期間における人口動態統計における「死因:ヒト免疫不全ウイルス[HIV]病」の死亡者数よりも多い。これは、NDB集計が「HIV感染症を有しているヒトの死亡」(HIV感染症以外で死亡した場合を含む。)のに対し、人口動態統計はHIV感染症を主たる死因として死亡した患者を主な対象としているという違いによるが、NDBは主死因でない死亡も把握できる強みがある。

また、NDB集計によるRetained/On Treatment比は80%台後半であり、あくまで粗い参考値ではあるが、Retainedの定義を新規検査受診に変更することで、90-90-90の達成状況をモニタリングする参考指標になると考えられる。Retained/On Treatmentの病院・診療所別患者数は、おおむね予想通りの値となった。観察期間内に同一患者が複数の医療機関種別を受診した場合は、1名ずつとして重複集計していることと、診療所で検査を受け、病院で処方を受ける患者が存在することから、ある医療機関種別で検査を受けた患者が同じ種別の医療機関でどの程度抗HIV薬の処方を受けたかは、個人追跡を伴う精緻な集計が必要である。治療中HIV患者(On Treatment)の透析受療数については40代~70代まで10名以上の患者数があり、特に患者数が突出して多い年齢層はない。

HIV感染症の関連医療費分析及び医療経済評価分析に

については、GEMINI 試験において 2 剤併用療法に対する 3 剤併用療法は非劣性であることが報告されていることから、わが国における HIV 感染症の医療経済分析においては、Cost-effectiveness を評価する「費用効果分析」ではなく 2 剤併用療法が政府や保険者にどの程度の財政的影響を与えるかを評価する「Budget Impact Analysis モデルによる分析が望ましいことが明らかとなった。モデル作成にあたっては HIV の各重症度（無症状、軽症、AIDs 発症）における母集団を分析対象とすることとした。また、アバカビル的心血管疾患のリスクに関するデータについては先行研究を参考に設定し、感度分析によってリスクが結果に与える影響につき、引き続き検討を行うこととした。

(2) コロナ禍による影響について

新型コロナウイルス感染症の影響により、HIV の早期発見ができなくなり、発見時には AIDs が進行している可能性が指摘されている。これらの情報をモデルに組み込むかについては感度分析等による方法を含めて引き続き検討を進めることとした。

5. 自己評価

1) 達成度について

研究はほぼ計画通りに達成されている。HIV/AIDS 患者の医療状況については、ほぼ網羅的に把握する手段が確立し、第 153 回～第 157 回のエイズ動向委員会に資料を提供している。Retained/On Treatment についての集計も厚労科研「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」(横幕班)とのコラボレーションが進んでおり、令和 3 年度中の論文投稿を目指している。医療費分析についても、本研

別紙

研究発表

研究開発代表者

野田 龍也

- 1) Yoshihara S, Yamana H, Akahane M, Kishimoto M, Nishioka Y, Noda T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Kasahara K, Imamura T. Association between prophylactic antibiotic use for transarterial chemoembolization and occurrence of liver abscess: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2021 Jan 16:S1198-743X(21)00041-0.

研究開発分担者

佐藤 大介

1. Fukuda H, Sato D, Moriwaki K, Ishida H. Differences in healthcare expenditure estimates according to statistical approach: A nationwide claims database study on patients with hepatocellular carcinoma. PLoS One. 2020 Aug 13;15(8):e0237316.

究では HIV を対象とした医療経済評価について、先行研究のレビューに基づき検討し確定した点において計画通りに達成されており、令和 3 年度において Budget Impact Analysis のモデルを専用ソフトウェアを用いて開発する予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

悉皆性の高い世界最大級のヘルスデータベースを用いて、比較的患者数の少ない疾患の医療受療状況を明らかにする研究であり、同様の標本サイズでの研究は海外に存在せず、学術的な意義は大きいと考える。

感染症法届出(従来の集計)と NDB が並立することで、報告値の正確さが増し、UNAIDS への報告にも数値を提供できるため、国際的な責任が果たせると考えられる。

3) 今後の展望について

今後は、データベース上の疾患定義の構築、併存疾患(特に悪性腫瘍)の患者数把握、薬剤のスイッチングなどの分析をさらに進展させる。

6. 結論

わが国の保険診療の全数(悉皆)調査であるレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を活用し、HIV 感染症及びその併存疾患の「医療状況」と「医療費」の実態把握を多彩な切り口で分析する手段を確立した。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

なし。

研究開発課題名：日本における HIV 感染症の発生動向に関する研究

課題番号：20HB1002

研究開発代表者：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）

研究開発分担者：砂川 富正（国立感染症研究所実地疫学研究センター センター長）、西浦 博（京都大学大学院 医学研究科 教授）、長島 真美（東京都健康安全研究センター微生物部 副主査）、松山 亮太（広島大学医系科学研究科 助教）、櫻木 淳一（神奈川県衛生研究所微生物部 部長）

1. 研究目的

日本国内における HIV 感染拡大抑制に向け、精度の高い HIV 発生動向の把握が重要である。WHO は HIV 感染後の早期診断・早期治療を推進し、その数値目標としてケアカスケードに基づく 90-90-90 戦略を発表した。これは、HIV 陽性者（未診断者を含む）が診断を受け自らの感染の事実を知り（診断率）、診断者の治療率（治療率）、治療者のウイルス複製抑制を達成率（治療成功率）のすべてを 90% に達成し、集団における感染拡大防止に結びつけることを目標としている。日本のエイズ発生動向調査では新規報告数の約 3 割がエイズ発症により見出されており、上記 3 項目のうち特に診断率が 90% に達していない可能性が高い。診断率の把握のためは精度の高い HIV 感染者数の推定が極めて重要である。現在、国際的には WHO 主導のもと HIV 感染者数の推定法に関するガイドラインの整備が進んでおり、診断時の特定の抗 HIV 抗体結合力または CD4 数のバイオマーカーを指標に組み込んだ方法論等が主に推奨されている。我々は先行研究（厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業）において新規 HIV 診断者にしめる早期診断者割合の把握に向けた地域別血清学的調査を実施し、この早期診断率を指標を用いて日本国内 HIV 感染者数を推定し、我が国において診断率が 90% に達していないことを示した。この報告はバイオマーカーを指標とした国内初の HIV 感染者数の推定値である。この推定においては、大都市圏以外の地方での血清学的解析による早期診断率の把握が困難であることが課題である。本研究ではこの高い独創性を維持・活用し、血清学的調査を基盤とした早期診断率の評価を継続するとともに、2019 年よりエイズ動向調査に追加された診断時 CD4 数との関連解析を進め、更に精度の高い国内感染者数を推定することを目指す。

2. 研究方法

(1) 大都市圏における早期診断率の評価に関する研究

HIV 感染から診断に至る期間を推定するための一環として、東京都、大阪府、福岡県において HIV Incidence assay を活用した血清学的調査を実施し、早期診断率を調査した。血清学的調査は地方衛生研究所にご協力いただき（東京都健康安全研究センター、独立行政法人大阪健康安全研究所、福岡県環境保健研究所、福岡市環境保健研究所）、各自自治体を実施する HIV 行政検査にて HIV 陽性が同定された全検体を解析対象とし、Sedia HIV-1 Limiting Antigen Avidity EIA を用いて HIV 感染後半年以内と推定される検体数の割合を調査した。

（倫理面への配慮）

血清学的調査の実施に際し研究計画、データの管理に関して国立感染症研究所倫理委員会にて承認を得た後、実験の実施に関与する各機関（東京都健康安全研究センター、大阪健康安全基盤研究所、福岡県保健環境研究所）の倫理委員会の承認を得た。

(2) 診断時 CD 数の把握、および情報収集体制の強化に対する研究

2019 年よりエイズ動向調査の調査項目として追加された診断時 CD 数について、2020 年 6 月 1 日時点（2019 年 12 月 31 日までに報告、修正された情報はエイズ発生動向調査年報に確定値として公開された）で NESID (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases) に CD 数の報告がない例について、その属性を解析した。また協力が得られた関係者（保健所、医療機関、自治体の感染症疫学センターなど）に対し、CD4 数の情報収集、届け出方法に対し聞き取り調査を実施し、課題を厚生労働省結核感染症課に報告した。なお、確定値以外のデータ閲覧に関しては NESID 管理規約に従った。

(3) 大都市圏以外の地域における早期診断率の推定に向けた研究

血清学調査を実施することが難しい大都市圏以外の早期診断率を推定することを目的とし、(1) の血清学的調査から得られた早期診断率と診断時 CD4 値の分布と、大都

市圏以外の地方自治体における診断時 CD4 の分布とを比較可能にするため、Incidence assay の結果と対応する検体の CD4 数、自治体毎の新規診断者に占める AIDS 患者の割合などのデータ整理を行い、統計学的解析に着手した。

3. 研究結果

(1) 大都市圏における早期診断率の評価に関する研究

大都市圏における新規 HIV 感染者（診断者）に占める早期感染者の割合を評価した。その結果、特に東京都において行政検査にて陽性が判明した HIV 感染者のうち感染半年以内と推定される早期診断者の割合は 2006 年から 2015 年の 10 年間は 40%前後で推移していたのに対し、2015 年以降、その割合は低下している可能性が示唆された。東京都の早期診断者割合の低下については感染から診断までの遅れが関与していると推察されるものの、更に詳細な分析を進めるため、現在東京都内での新規 HIV 診断者（医療機関にて診断を受けた報告者を含む）の診断時 CD4 数を含めた解析を進めている。

(2) 診断時 CD 数の把握、および情報収集体制の強化に対する研究

2019 年に国内で診断されエイズ発生動向調査に報告があった新規診断者のうち、2019 年 12 月 31 日時点（確定値の集計時点）で診断時 CD4 値の報告があったのは約 50%であった。しかしその後、行政検査にて診断を受けた報告者を中心に追加報告が確認されている。2021 年 8 月現在、2019 年の新規報告数のうち CD4 値の報告があった割合は約 7 割まで上昇していることが明らかとなった。追加報告分を含めた 2019 年診断時 CD4 数の分布については、今後再集計し、研究班として公表することを検討している。

4. 考察

エイズ発生動向調査（速報値）によると、2020 年の日本国内新規報告数は前年と比較し大きく減少した。これは国内で 2020 年 1 月に初めて報告された新型コロナウイルス感染症に伴う検査機会の減少、医療機関への受診控え等の影響があると考えられる。その一方で、HIV 検査数に対する陽性割合、新型コロナウイルス感染症の蔓延状況も地域により異なることから、HIV 検査数の減少が及ぼす診断数の影響は地域により異なることが予測される。仮に検査体制が一定程度維持されていた場合には新たに HIV を診断される人（報告数）が必ずしも減少するとは限らず、検査総数の減少が報告数に与える影響は限定的である可能

性も否定できない。しかしながら、現時点で検査数と診断数の低下に関する科学的な証拠は示されていない。

本研究の柱として実施している血清学的調査は、より直接的に HIV 急性期感染者を同定できるため、特定の地域における HIV 発生数の把握、診断率の変動をより鋭敏に評価することが可能である。今後、日本国内の HIV 感染症診断数に及ぼす新型コロナウイルス感染拡大の影響等、詳細な動向解析を進め、その結果を踏まえて日本国内 HIV 感染者数の推定につなげていくことを計画している。

5. 自己評価

1) 達成度について

研究は概ね予定どおり進行している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究で実施する血清学的調査は感染約 1 月以内の早期診断者数を直接的に把握することが可能である。故に継続的な評価の実施により、当該期間に実施された予防対策の評価に応用することが可能であり、学術的のみならず社会的な意義が多い。また国際的には本研究の成果は日本国内の HIV ケアカスケードの評価につながる基盤情報としての活用が期待される。

3) 今後の展望について

大都市圏における早期診断者数割合と診断時 CD4 数の関連分析を進め、そのデータを基に大都市圏外の地域の早期診断率の推定を進める。更に HIV 感染症診断数に及ぼす新型コロナウイルス感染拡大の影響、詳細な動向解析結果を踏まえて精度の高い日本国内 HIV 感染者数の推定につなげていくことを計画している。

6. 結論

より精度の高い日本国内 HIV 感染者数の推定に向け、①血清学調査に基づく早期診断率の評価、②早期診断率と診断時 CD4 値の分布の関連解析、③地方における早期診断率の推定を柱とし、研究を推進した。今後血清学的調査の早期診断率と診断時 CD 数の関連分析結果を踏まえ、血清学的調査の難しい地方での早期診断率の推定を行い、日本国内 HIV 感染者数の推定値の更新、精度の向上につなげる。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特記すべき事項はない。

研究発表

研究代表者

松岡 佐織

(原著)

1. Nagashima M, Kumagai R, Kitamura Y, Matsuoka S, Imamura A, Chiba T, Sadamasu K. : Examination of Efficient HIV Confirmatory Testing Protocols Using an HIV-1/2 Antibody Differentiation Assay. *Jpn J Infect Dis.* 2020 ;73(2):173-175.
2. Matsuoka S, Kuwata T, Ishii H, Sekizuka T, Kuroda K, Sano M, Okazaki M, Yamamoto H, Shimizu M, Matsushita M, Seki Y, Saito A, Sakawaki H, Hirsch V, Miura T, Akari H, and Matano T. A potent anti-simian immunodeficiency virus neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in rhesus macaques. *Journal of Virology*, 2021.
3. 松岡佐織. 早期診断率に基づく日本国内 HIV 感染者数の推計. 病原微生物検出情報 (IASR), 2020. 41 : 177.
4. 草川茂, 松岡佐織, 立川愛, 俣野哲朗. In-house HIV-1 核酸増幅検査法精度管理. 病原微生物検出情報 (IASR), 2020. 41 : 179.

(口頭発表)

1. 松岡佐織 臨床医に知ってほしい HIV の基礎知識 疫学にみる最近の傾向 日本感染症学会学術集会総会、2020 年、東京

研究分担者

砂川 富正

(口頭発表)

1. 松山亮太、渡邊大、土橋西紀、鍵浦文子、加納和彦、高橋琢理、松井佑亮、白阪琢磨、砂川富正、梯正之. CD4 細胞数データとインシデンス法を利用した日本における HIV 感染者数の推定. 日本疫学会学術総会、佐賀 (オンライン開催)、2021 年 1 月

長島 真美

(原著)

1. Nagashima M, Kumagai R, Kitamura Y, Matsuoka S, Imamura A, Chiba T, Sadamasu K. : Examination of Efficient HIV Confirmatory Testing Protocols Using an HIV-1/2 Antibody Differentiation Assay. *Jpn J Infect Dis.* 2020 ;73(2):173-175.
2. 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. 25;10(2):e031605.

(口頭発表)

1. 北村有里恵、長島真美、熊谷遼太、河上麻美代、山崎貴子、藤原卓志、長谷川道弥、浅倉弘幸、林真輝、永野美由紀、矢尾板優、千葉隆司、城所敏英、貞升健志、吉村和久. 新型コロナウイルス流下における東京都内公的検査機関での HIV 検査への影響について. 日本エイズ学会学術集会. 2020 年、千葉.

西浦 博

(原著)

1. Sun X, Nishiura H, Xiao Y. Modeling methods for estimating HIV incidence: a mathematical review. *Theor Biol Med Model*, 2020. 22;17(1):1
2. Nishiura H. Bayesian Modeling Method for an Observational Data Analysis. *Intern Med.* 2020 Nov

3. 鈴木絢子、西浦博. 感染症の数理モデルと対策. 日本内科学会雑誌 2020;109:2276-2280.

松山 亮太

(口頭発表)

2. 松山亮太、渡邊大、土橋西紀、鍵浦文子、加納和彦、高橋琢理、松井佑亮、白阪琢磨、砂川富正、梯正之. CD4 細胞数データとインシデンス法を利用した日本における HIV 感染者数の推定. 日本疫学会学術総会、佐賀 (オンライン開催)、2021 年 1 月

櫻木 淳一

(原著)

1. Sakuragi S., Kotani O., Yokoyama M., Shioda T., Sato H. and Sakuragi J. Identification of a Novel Cis-Acting Regulator of HIV-1 Genome Packaging. International Journal of Molecular Sciences, 2020. v. 22, 34352021

(口頭発表)

1. 佐野貴子、近藤真規子、櫻木淳一、中澤よう子、今井光信. 神奈川県域の保健所等における HIV 検査数の推移と陽性例の推移 日本エイズ学会学術集会. 2020 年、千葉.
2. 西浦博. 新興感染症の制御と数理モデル. 第 79 回日本公衆衛生学会総会、京都市、2020 年 10 月 21 日 (口頭)
3. 土屋菜歩、佐野貴子、佐野貴子、カエベタ亜矢、関なおみ、城所敏英、根岸 潤、堅多敦子、川畑拓也、貞升健志、須藤弘二、加藤眞吾、大木幸子、生島 嗣、今井光信、今村顕史: 保健所・検査所における梅毒検査実施状況および陽性率に関するアンケート調査、第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会 (Web 開催)、2020 年.

研究開発課題名：健診施設を活用した HIV 検査体制を構築し検査機会の拡大と知識の普及に挑む研究

課題番号：20HB1003

研究代表者：川畑 拓也（地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 主幹研究員）

研究分担者：本村 和嗣（地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課長・感染症情報センター長）、森 治代（地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 総括研究員）、阪野 文哉（地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 研究員）、駒野 淳（大阪医科大学 教授）、渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター HIV 感染制御研究室長）、大森 亮介（北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 准教授）

1. 研究目的

日本では症状が出て初めて感染が判明する HIV 症例が新規報告数の約 30%を占め、様々な取り組みにも関わらず低下する兆しが見られない。これは、現在 HIV 検査の軸である保健所等における検査の限界を示しており、新しい検査機会の創出と普及が必要である。また、日本において WHO の推奨するケアカスケードを実現するために既感染者の診断率上昇を達成するには、今よりもはるかにアクセスしやすい HIV 検査環境を構築しなければならない。

一方、HIV 検査の利用者を増加させるには、早期検査のメリットを国民に理解してもらう事が重要である。しかし、内閣府の調査(平成 30 年)や民間団体の調査(令和元年)等の HIV に関する世論調査や意識調査の結果が示すように、いまだに国民の多くが HIV 感染症を「死に至る病」と考えているなど、HIV に関する最新の情報が普及していない。本研究において、健診場面における HIV 検査機会の提供と同時に HIV 感染症・エイズの最新情報を啓発・普及させる方法を検討する必要性は大きい。

本研究では、健診施設において実施される就労者の職域健診等の機会を活用することで、雇用者に結果を知られることなく HIV 検査を受けられる体制を構築する。加えて健診受診者に HIV 感染症・エイズの予防・治療に関する最新情報を提供し、知識の習得と検査意欲の向上を図る手法を検討し、その費用対効果について検証を行う。

2. 研究方法

(1)協力健診施設における無料 HIV 検査・梅毒検査提供の実践: 昨年から引き続き協力の得られた那覇市医師会生活習慣病検診センター（以下、協力検診センター）において、健康診断の機会を利用した無料 HIV・梅毒検査を提供する。検診受診予定者へ発送される健康診断の間診票に HIV・梅毒検査案内パンフレットを同封し、検査の提供について周知する。パンフレットには、HIV・梅毒検査の説

明や申込み方法のほかに、「HIV 感染症・エイズはもはや『死に至る病』では無い」「一日一回一錠の服薬で治療可能」などの HIV 感染症・エイズの印象を改善する HIV 治療の最新情報と、「検査結果はあなたただけにお伝えします」など、受検したことや結果が秘匿されることを明記する。検査は HIV 抗原抗体スクリーニング検査と梅毒 TP 抗体検査を提供し、民間検査会社に外部委託する。

検査結果の返却は、2 種類の検査の結果が両方陰性の場合は検査申込時に受検者本人が申告した住所に、親展の圧着ハガキで郵送し、どちらかの検査結果が陽性の場合は、申込時に本人が申告した電話番号に連絡し、健診施設を訪れるよう促す。来所後は、医師が面談し結果通知を行う。HIV スクリーニング検査が陽性の場合は、あらかじめ研究協力を得た、地域の保健所に HIV 確認検査を受けに行くよう紹介する。梅毒 TP 抗体陽性の場合は、梅毒治療を行っている地域の診療所を紹介する。

(2)職場における定期健康診断の機会を利用した HIV・梅毒検査の有効性に関する研究: 本研究では、令和元年 8 月～12 月に協力検診センターで健康診断の機会を利用した無料 HIV・梅毒検査を試験的に実施した結果と、期間中に検査を受検した方を対象に行ったアンケート調査の結果を用い、健診施設における HIV・梅毒検査の有効性を評価する。

(3)健診施設における HIV 検査の陽性率の推計のためのゲイ・バイセクシャル男性向け HIV 検査の実施: 検診施設全体へ HIV 検査を普及させた場合の HIV 陽性率を推定するためには、健診施設における受検割合や、受検者に含まれる個別施策層の割合、その個別施策層の陽性率など、様々なパラメーターが必要である。そこで今年度は、個別施策層の HIV 陽性率を推定するために、診療所を窓口としたゲイ・バイセクシャル男性向け HIV・性感染症検査を実施し HIV 陽性率を調べる。

(4)健診機会に配布する検査案内パンフレットを利用した

広報・啓発による HIV 知識習得の有効性の推定：協力検診センターにおいて、HIV 感染症・エイズの最新情報の啓発を兼ねた検査案内パンフレットを受け取った受診者に対するアンケート調査（以下、介入後調査と呼ぶ）を実施し、知識習得の効果の評価を行う。アンケートの質問は一昨年度と昨年度行った知識提供前（パンフレット配布前）のアンケート調査（以下、介入前調査と呼ぶ）と同じにし、回収数は年齢階級ごとに 60 件を目標とする。得られたアンケートの結果を介入前調査の結果と比較し、独立性の検定を行う。

(5)自治体への職域健診 HIV・性感染症検査モデル事業予算化の勧奨：HIV 対策における重点都道府県等自治体向けのモデル検査事業として本研究事業を令和 3 年から実施するために、令和 2 年の上半期に自治体に協力を求め、事業予算の確保を働きかける。

(6)梅毒等トレポネーマ感染症に関する調査研究：一昨年度に我々が国内で初めて発見したトレポネーマ亜種

（*Treponema pallidum* subsp. *endemicum*：TEN）の探索を引き続き行いながら、国内での流行が衰えない梅毒トレポネーマ（TPA）についても性状や遺伝子の解析を行う。（倫理面への配慮）

各種ガイドラインを遵守し、高い匿名性と倫理性を担保しながら、被検者、HIV 陽性者の人権に最大限配慮して研究を遂行する。本研究は地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 倫理審査委員会の承認を得て実施した（申請番号：1802-07-3、0810-04-5）。

3. 研究結果

(1)協力健診施設における無料 HIV 検査・梅毒検査提供の実践：協力検診センターにおいて、令和 2 年 6 月 1 日から検査案内パンフレットの同封を開始し、令和 3 年 2 月 27 日受診者分まで発送した。9 ヶ月間の総受診者数は 19,258 名で、そのうち検査案内を送付された人は 12,790 名、無料 HIV・梅毒検査受検者数は 2,000 名（15.6%）であった。HIV スクリーニング検査陽性者は 2 名（0.11%）で、2 名とも治療中の HIV 陽性者であった。梅毒抗体陽性者は 19 名（0.95%）で、治療のため地域のクリニックへ紹介した。

(2)職場における定期健康診断の機会を利用した HIV・梅毒検査の有効性に関する研究：令和元年 8 月から 12 月の 5 ヶ月間で総受診者数は 10,380 名であった。そのうち、検査案内を送付された人は 7,036 名、無料 HIV・梅毒検査受検者数は 1,103 名（15.7%）であった。検査の結果 HIV 陽性と判定されたのは 1 名、梅毒抗体が陽性と判定されたのは 9 名であった。総健診受診者数における HIV 陽性率は

0.01%、梅毒抗体陽性率は 0.09%であった。無料 HIV・梅毒検査の利用者に占める HIV 陽性率は 0.09%、梅毒抗体陽性率は 0.82%であった。

(3)健診施設における HIV 検査の陽性率の推計のためのゲイ・バイセクシャル男性向け HIV 検査の実施：コロナ流行下で協力体制の構築が難しかったため、沖縄県内のクリニックにおけるゲイ・バイセクシャル向け HIV 検査の提供を断念し、その代替として大阪府内 1 ヶ所、兵庫県内 4 ヶ所、計 5 ヶ所の診療所・クリニックの協力を得て、大阪府・ふれんどりーKOBE、MASH 大阪との協働でゲイ・バイセクシャル男性向け HIV 検査を令和 2 年 11 月 2 日から 12 月 12 日までと、令和 3 年 2 月 1 日から 2 月 27 日までの 2 期実施した。検査項目は HIV 抗原抗体スクリーニング検査、梅毒抗体（TPHA、RPR）定量検査、B 型肝炎抗原検査、C 型肝炎抗体検査、クラミジア遺伝子検査（尿からの核酸増幅検査）とし、結果は 1 週間後以降に返却した。期間中に 230 名の受検があり、HIV 陽性者は 3 名（陽性率 1.3%）であり、うち 2 名は HIV 治療中の方、1 名が新規 HIV 陽性者であった。

(4)健診機会に配布する検査案内パンフレットを利用した広報・啓発による HIV 知識習得の有効性の推定：令和 2 年 9 月 18 日から 10 月 12 日までの間に協力検診センターを受診した、パンフレットを事前に配布され HIV 知識を習得したと考えられる者で、無料 HIV・梅毒検査を希望しない健診受診者を対象に、HIV の知識を問う介入後調査を実施し、676 名の回答を得た。この介入後調査の結果を、介入前調査の結果（2018 年：103 名、2019 年：429 名）と比較し、独立性の検定を行った。その結果、介入前後において、HIV 知識の習得度に顕著な差は見られなかった。

(5)自治体への職域健診 HIV・性感染症検査モデル事業予算化の勧奨：これまで協力関係を構築してきた沖縄県と大阪府に対し、協力検診センターで提供した無料 HIV・梅毒検査の昨年度の実績を示し、国の「職域健診 HIV・性感染症検査モデル事業」の予算化を働きかけたが、新型コロナウイルス対策と HIV 対策を同じ部署が担当しており、多忙により具体的な動きには繋がらなかった。

(6)梅毒等トレポネーマ感染症に関する調査研究：梅毒患者の硬性下疳から採取したスワブ検体 12 例の梅毒遺伝子検出 PCR を行い、4 例の陽性例を得た。また、TPA と TEN を容易に鑑別できる検出法を構築するため、スペインの研究者らと共同研究を開始する準備を行った。

4. 考察

(1)協力健診施設における無料 HIV 検査・梅毒検査提供の実践：新型コロナウイルス流行下においても健診施設に

において HIV 検査が提供できる事が明らかとなった。また検査案内配布済の者に占める受検者の割合は 15.6%であり、全国の健診施設を対象とした調査における HIV 検査利用割合 (0.16%) と比較して約 98 倍と高い値であった。

(2)職場における定期健康診断の機会を利用した HIV・梅毒検査の有効性に関する研究:昨年度検診センターにて検査提供したのと同期間の沖縄県内の新規 HIV 報告数は 10 例で、その内 1 名が本研究の事例である事から、11.1%増のインパクトを与えたといえる。また、日本人一般成人の梅毒血清反応陽性者は 0.57~1.33%と報告されているが、昨年度の梅毒検査陽性率は 0.82%でよく一致しており、受検者は必ずしも性感染症の感染リスクが高い者とは言えない。一方、昨年度の検査提供施設は 1ヶ所で、判明した HIV 陽性者も 1 名と限定的であるため、同様の検査提供を大規模に行う場合の効果と正確に推定するのは困難である。今後の課題としては、試験的な取組をより多くの自治体で行うことで、参加者数を増やし、より信頼性のある統計学的な推定ができるようにする必要がある。

(3)健診施設における HIV 検査の陽性率の推計のためのゲイ・バイセクシャル男性向け HIV 検査の実施:今年度、診療所を窓口としたゲイ・バイセクシャル向け HIV 検査を実施し、HIV 陽性率を推計する資料を得た。今後は、健診受診者の性的指向の内訳や地域によるゲイ・バイセクシャル男性の健診受診割合などの検討を行い、健診施設における HIV 陽性率推計の資料としたい。

(4)健診機会に配布する検査案内パンフレットを利用した広報・啓発による HIV 知識習得の有効性の推定:一昨年度と昨年度に行った介入前調査の結果と、今年度に行った介入後調査の結果を比較解析したところ、介入前後において HIV に関する知識習得度に顕著な差は見られなかった。この結果の原因には、1)本研究以外の介入により対象者が HIV 知識習得を行ってしまった、2)アンケート調査の質問項目が HIV 知識習得を測りにくいものであった、3)HIV 知識習得の教材が知識習得を促しにくいものであった等の可能性があげられる。1)については、現在の調査地域以外での調査を行う事を検討、2)については質問項目の再検討、3)については教材の再検討が必要である。

(5)自治体への職域健診 HIV・性感染症検査モデル事業予算化の勧奨:令和 3 年度、「職域健診 HIV・性感染症検査モデル事業」が国で予算化されなかった。今後は自治体と共に、国の特定感染症等検査事業の補助金を利用できるよう検討したい。

(6)梅毒等トレポネマ感染症に関する調査研究:新型コロナウイルスが流行し、他の様々な感染症の報告数が軒並み激減しているが、大阪府において梅毒の届出は前年比十

数パーセントの減少に留まっており、依然流行中である。施策の科学的根拠を得るため、海外の研究者とも協力し、梅毒トレポネマについて引き続き基礎的な検討を行う。

5. 自己評価

1) 達成度について

今年度、新型コロナウイルス感染症流行の影響が非常に大きく、予定していた新たな健診施設での検査提供や、自治体における国のモデル事業の予算確保は進まなかった。一方で協力検診センターにおいて無料 HIV・梅毒検査の提供を継続できたことで、本研究が目指す検査機会提供の手法が感染症の大規模流行にも強いことが明らかになり、また、現在使用中の検査案内パンフレットによる知識習得の有効性に関して評価ができたことは大きな前進である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

健診施設における HIV・梅毒検査の提供を行い、協力健診施設を増やししながら取り組みを拡大していくことは、新たな HIV 検査機会を創出するという点で非常に価値があり、また我々の検査提供が実際に複数名の HIV 陽性の検出と、実際に 1 名の新規 HIV 陽性者の診断とその後の治療に繋がったように、医療機関である健診施設において HIV 検査を提供する事は、HIV 陽性者を確実に治療へ繋げることが可能な点で意義が大きい。特にコロナ禍で保健所業務が逼迫し、無料匿名 HIV 検査の実施が満足に行えなくなってきた場合に、自治体が新たな選択肢として健診施設を利用することで、保健所の HIV 検査の補助となる可能性もあり、社会的意義が大きいと考える。さらに、梅毒トレポネマ(TPA)やその亜種 TEN に関して国際共同研究を行うことは、学術的にも意義がある。

3) 今後の展望について

新型コロナウイルス流行中ではあるが、新しい健診施設・自治体にアプローチし、少しずつではあるが着実に前進させていきたい。

6. 結論

健診施設における検査の提供を引き続き行い、検査案内パンフレットが及ぼす知識習得効果について評価した。健診施設の努力によりコロナ禍においても検査の提供を継続できた。一方、使用中の検査案内パンフレットによる知識習得の効果は認められず、パンフレットおよび評価アンケートの内容の修正が必要であることが示唆された。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特になし。

研究発表

研究代表者

川畑拓也

- 1) 川畑拓也、伊禮之直、真栄田哲、崎原永辰、仲宗根正、仁平 稔、久高 潤、渡邊 大、大森亮介、駒野 淳、阪野文哉、森 治代、本村和嗣、健康診断機会を利用した HIV・梅毒検査の提供、第 34 回日本エイズ学会学術集会、web、2020
- 2) 川畑拓也、阪野文哉、塩野徳史、田邊雅章、朝来駿一、澤田暁宏、西岡弘晶、荒川創一、MSM 向け HIV・性感染症検査キャンペーン・2019 年度実績報告、日本性感染症学会第 33 回学術大会、web、2020

研究分担者

森 治代

- 1) 菊地 正、蜂谷敦子、西澤雅子、椎野禎一郎、俣野哲朗、佐藤かおり、豊嶋崇徳、小島洋子、森 治代、吉村和久、(他 33 名)、国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向、第 34 回日本エイズ学会学術集会、web、2020

駒野 淳

- 1) Yoshiyama H, Ueda K, Komano J, Iizasa H. Infection-Associated Cancers. J Oncol. 2020 Mar 16;2020:4979131. doi: 10.1155/2020/4979131. eCollection 2020.
- 2) Okai N, Miyamoto K, Tomoo K, Tsuchiya T, Komano J, Tanabe T, Funahashi T, Tsujibo H. VuuB and IutB reduce ferric-vulnibactin in Vibrio vulnificus M2799. Biometals. 2020 Oct;33(4-5):187-200. doi: 10.1007/s10534-020-00241-5. Epub 2020 Jul 17.

本村和嗣

- 1) Kanbayashi D, Kurata T, Kubo H, Kaida A, Yamamoto SP, Egawa K, Hirai Y, Okada K, Ikemori R, Yumisashi T, Yamamoto A, Yoshida H, Hirayama T, Ikuta K, Motomura K. Ongoing rubella epidemic in Osaka, Japan, in 2018–2019, Western Pacific surveillance and response journal. 2020; 11:1-3.
- 2) Kurata T., Kanbayashi D., Egawa M., Motomura K., A measles outbreak from an index case with immunologically confirmed secondary vaccine failure. Vaccine 38:1467-1475 2020.

阪野文哉

- 1) 川畑拓也、阪野文哉、塩野徳史、田邊雅章、朝来駿一、澤田暁宏、西岡弘晶、荒川創一、MSM 向け HIV・性感染症検査キャンペーン・2019 年度実績報告、日本性感染症学会第 33 回学術大会、web、2020

渡邊 大

- 1) Tadatsugu Kato, Yujiro Yoshihara, Dai Watanabe, Masaji Fukumoto, Keiko Wada, Takahiro Nakakura, Keiko Kuriyama, Takuma Shirasaka, Toshiya Murai. Neurocognitive impairment and gray matter volume reduction in HIV-infected patients. J Neurovirol. 2020. 26(4):590-601.

大森亮介

- 1) Ryosuke Omori, Kenji Mizumoto, Gerardo Chowell. Changes in testing rates could mask the novel coronavirus disease (COVID-19) growth rate. Int. J. Inf. Dis. 2020. 94: 116-118.
- 2) Ryosuke Omori, Kenji Mizumoto, Hiroshi Nishiura. Ascertainment rate of novel coronavirus disease (COVID-19) in Japan. Int. J. Inf. Dis. 2020. 96: 673-675.

研究開発課題名：職域での健診機会を利用した検査機会拡大のための新たな HIV 検査体制の構築に向けた研究

課題番号：20HB1004

研究開発代表者：横幕 能行(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター エイズ総合診療部長 エイズ治療開発センター センター長)

研究開発分担者：高橋 秀人(国立保健医療科学院 統括研究官)、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)、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. 研究目的

我々は HIV 感染症/エイズ及び梅毒（以下、エイズ等）の検査利用機会拡大と疾病の早期発見・早期治療を促進するモデル事業を受託した愛知県から委託され、郵送検査キット利用と適切な企業選択により「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の提供を行った。令和2年度（2020年度）には継続して4企業でエイズ等検査機会の提供を行い、全従業員の10%程度が利用し、その約7割が初めての制度利用でありかつ生涯初めての HIV 検査の機会であったことを示した。

先行研究においては、郵送検査キットを任意に取り寄せた人の約2割が実際には受検に至らなかった。また、巡回健診契約事業所（341事業所）に対する郵送式アンケート調査から、健診センター等で健診時オプション検査として実施することは、検査結果のプライバシーの保護が難しい、陽性だった場合の職場の受け入れ環境・支援環境が整っていない、事業所内での導入に向けた合意形成が難しい等の理由から困難とされた。さらに、例えば、人間ドック等を受診した職員に対して、本人結果の控え（コピー）の提出を求めることがある事業所が半数を超えていること、「健康情報取扱規定」を策定している企業が2割を下回っているなどの課題も存在した。

モデル事業は評価・総括が行われない状態で厚生労働省により終了された。そこで、今年度、まず当研究班で受託していた愛知県におけるモデル事業について総括を行う。また、モデル事業に参画した企業において、企業個別にカスタマイズしたエイズ等健診の実施を継続して試みる。その中で、受検動向、受検者属性および郵送検査キット未使用の原因の解析を行うとともににより多くの業種・企業での実証を試みる。また、健診センターでのエイズ等健診の実施の可能性を検討する。健診センターの健診担当者に対する郵送検査キットの提供と自己実施を通じた具体的なあり方に対する意見の聴取や保健所の代理機関として HIV 検査をすでに提供している健診センターに対するインタ

ビュー調査及び健診センターの委託事業所におけるエイズ等健診機会提供の実施に向けた協力事業所の確保を試みる。

2. 研究方法

研究協力企業での継続的なエイズ等検査機会提供による従業員受検動向の調査

モデル事業終了に伴い研究班の研究として名古屋医療センターが主体となり実施する。対象は原則としてモデル事業で研究協力が得られた企業の正規従業員とする。検査機会提供時には企業が主体となってエイズ等の疾病知識の普及啓発の取組みを行う。エイズ等検査機会は主に郵送検査キットによって提供する。

受検希望者及び受検者数、受検及び未受検理由、啓発効果の調査

企業内の健診で HIV 検査を実施した場合、郵送検査キット配布数及びキット利用者数を調査する。受検者には先行研究で行ったアンケート調査を実施する。検査機会提供時に、HIVに関する知識確認を継続して行い啓発効果を検証する。キットを取り寄せながら受検しなかった原因を検討するために、研究参画企業の全従業員を対象としたアンケート調査の実施を検討する。

健診センターにおけるオプション検査としての実施の可能性の検討

健診センターの健診担当者（20-30名）に対する郵送 HIV 検査キットの提供、自己実施を通じた、具体的なあり方に対する意見聴取を行う。また、保健所の代理機関として HIV 検査をすでに提供している健診センター（京都工場保健会など）に対するインタビュー調査を行う。健診センター委託事業所向けに健康情報管理に関するリーフレットを開発する。「新型コロナウイルス感染拡大期における保健所 HIV 等検査の実施体制に関する研究」における郵送検査キットを利用した方法（iTesting）などを改変するなどして、受検者が健診センターでエイズ等検査を受けやすい検査機会提供方法を検討する。健診センターの委託事

業所におけるモデル事業の実施に向けた協力事業所の確保を試みる。

データ解析

受検希望者及び受検者数、受検及び未受検理由、啓発効果の解析を行う。受検希望者及び受検者数の解析は、研究企画企業から従業員に対する受検勧奨圧力が生じないようにとの要望を受け、研究終了時点で企画企業全体を対象に解析を行う。企業個別の結果は公表しない方針とする。

(倫理面への配慮)

本研究班の研究活動においても患者個人のプライバシーの保護、人権擁護に関しては最優先される。本研究班における臨床研究によっては、人を対象とする医学系研究に関する倫理審査を当該施設において適宜受けてこれを実施する。職場健診におけるエイズ検査の実施に際しては、「職場におけるエイズ問題に関するガイドライン」を遵守する。情報の収集、解析及び公開等について、国立病院機構名古屋医療センター臨床研究審査委員会で承認を得た(整理番号：2018-039、2018-035、2018-105)。

3. 研究結果

愛知県におけるモデル事業の総括

モデル事業はHIV感染者・エイズ患者報告数が全国水準より高い重点都道府県等が応募でき、事業予算から2自治体で実施予定となった。モデル事業は実施主体となる目的で立てられた研究班と連携して実施することとされ、本研究班は事業に応募した愛知県と連携してモデル事業に関わった。その結果、「職場におけるエイズ問題に関するガイドライン(平成7年)」の(2)職場におけるエイズ対策の基本的考え方を、1~10のうち2の産業医の役割を研究班が代替することで遵守し、特定の職域(企業)において郵送検査キットを活用したHIV検査機会を提供することができた。また、民間企業との連携は、HIVへの理解を社会に広め、職場での健診機会や治療サービスを強化し、HIV対策の社会的ネットワークを高めることを証明した。また、「保健所におけるHIV検査の実施について」(令和3年3月11日付け)の発出にも貢献した。

HIV検査の受検ニーズ調査

インターネットを介し一般の19,941人を対象に調査を行なった。男性は11,163人(56.0%)、女性は8,778人(44.0%)、全回答者のうち無職の者は333人(1.7%)であった。20~34歳の男女の約1割がHIV検査の受検歴があり、3割以上で受検意思があった。また、HIV検査の受検機会として、同年齢層の男性では保健所、職域及び自宅、女性では職域での提供を選択する比率が高かった。一方、

50~65歳の男性は医療機関を選択した割合が最も高かった。

HIV検査を受けやすい検査機会提供方法の検討

上記調査結果を受けて、職域健診もしくは就労者がHIV検査を受けられるよう、様々な検査機会の設定を試みた。令和3年度からモデル事業の枠組みがなくなったことから、以下のような様々な方法を検討、実施している。

- ✓ 特定の企業の健診機会での郵送検査キット提供
- ✓ 健診センターでの「iTesting」
- ✓ 特設検査場における「iTesting」
- ✓ 医療機関での検査
- ✓ 薬局での郵送検査キット販売

上記、検査機会の利用者に対するアンケート調査結果を本研究班で解析し、これらのHIV検査受検の啓発効果や行動変容に与える影響を解析評価を行う予定である。

4. 考察

従業員の健康情報の適正な管理やプライバシー保護が適切に行われている企業では、職域でのエイズ等検査機会提供が可能であることが実証された。一方で、エイズ等に対する疾病知識の欠如以前に、我が国では、多くの企業で、そもそも従業員の健康情報の適正な管理やプライバシー保護に課題を有していることが明らかになった。しかしながら、多くの課題を有している職場環境下でも、郵送検査キットの利用などの工夫により、ガイドライン遵守下、職域でエイズ等検査機会提供が可能であることが証明された。

職域健診時等におけるエイズ等検査機会の提供は保健所検査を利用していない層の受検にもつながる可能性がある。新型コロナウイルス感染症拡大により実施が困難な状況となっている保健所HIV検査を利用できない事態となっている現在は、HIV検査機会の提供の場として職域が検討されるのかもしれない。職域でのHIV検査の実施は、産業医や保健師などの専門職の役割を確認する契機にもなり、最終的にHIV感染者が不条理な扱いを受けない職場環境が整備される可能性がある。また、本研究への関与により職域でエイズ等に対する認識が変化すれば「職場におけるエイズ問題に関するガイドライン」の見直しが議論される可能性がある。

5. 自己評価

1) 達成度について

福岡県も本モデル事業を行なったが、本研究班と同じ目的で立てられた他の研究班が関与せず、利用者がほぼなかった。愛知県でのモデル事業実施主体としての本研究班の

課題の達成度は高いと考える。また、本モデル事業での知見を活用することにより、新型コロナウイルス感染拡大下での HIV 検査の方法を提案・実施し、最終的に「保健所における HIV 検査の実施について」の発出に貢献したことは、検査機会提供をいかに増やすかという研究班の根本的な目的からすれば、達成度を評価する事項になると考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究班での実施経験や知見を、APHA 2021 Annual Meeting & Expo (アメリカ公衆衛生学会総会) で発表予定である。研究での知見を我が国の HIV 検査のポリシーの変化に繋げたことは、学術的、国際的にも評価された結果と考える。また、新型コロナウイルス感染拡大状況下、保健所での HIV 検査の実施が困難な状況が続いている。本研究の知見も活かされ通知が改正されたことにより保健所検査の外部委託等がより柔軟に実施できるようになった。保健所 HIV 検査を代替する仕組みが生まれる可能性があり、社会的意義も大きいと考えられる。

3) 今後の展望について

職域での HIV 検査機会提供を考える場合、検診時のオプション検査等で利用可能で、かつ、適正かつ低コストの

HIV 検査の仕組みを構築することが現実的である。今後、様々な HIV 検査の質を担保する評価システムやガイドライン等の設定を促しながら、HIV 検査を通じて、企業等の健康情報に関わるプライバシーポリシーの向上を求め、自己管理可能な性感染症、一般の疾病の一つとして HIV 感染症が位置付けられるように取り組みを進める。

6. 結論

平成 30 年度から令和 2 年度までモデル事業の実施主体として職域における HIV 検査機会の提供に取り組んだ。本研究で得られた知見も活かされて、「保健所における HIV 検査の実施について」が発出され、HIV 検査の受検機会が増加することが期待される。今後、本通知を契機に、様々な HIV 検査機会の方法が検討・実施される可能性がある。HIV 検査の受験者数増加によるコスト低下効果により、保健所による無料匿名検査以外に市中に利便性高く安価かつ適正な HIV 検査機会が増えることが、職域等での HIV 検査機会提供等につながる可能性がある。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特になし。

評価委員のコメント

- 研究費の有効利用の点からも、郵送検査キットを任意に取り寄せながら検査を行わない集団の分析を行って欲しい。
- 今後は枠を広げた形での試行が期待される。

キットを使用しなかった理由等はモデル事業参画企業でアンケート調査を行い解析する予定です。また、薬局や医療機関の協力を得て検査機会提供の場の拡大や有償での検査機会提供の方法検討や効果検証を行います。

- 簡易キット検査で WINDOW 期に採取された検体により偽陰性が生ずるリスクをどの様に考えているか。
どの検査であっても存在する問題であり、提供する検査の特性や限界を利用者に理解できるように十分周知するとともに検査相談体制を充実させることで受検者の不利益につながらないように留意しています。
- 最終的には学校教育を含めた各種媒体による教育・啓発の徹底の方が効果があると思われるが、その点はどのように考えているか。

教育機関での啓発も行なっていますが、最も HIV に関する情報過疎状態にあるのは教育現場で情報が提供されなかった中高年層の成人です。教育・職域で検討・実証できる立場にありますので検討したいと考えています。

- モデル事業により検査を受けた人の中で、HIV 陽性と判明した人はどのくらいいるのか。
医療機関への連携を要したケースはありません。
- 90-90-90 ターゲットの中で HIV 検査の普及を図ることは「陰性確認」を目的とするものでないと思う。この点はどう考えるのか。企業健診での検査機会を「保健所検査の代替」とするのは無理があるのではないか。
ご指摘のように 1st の 90 達成よりも予防啓発に重点があります。定期的な陰性確認目的の受検が早期発見につながる可能性を考えると本研究の取り組みは 1st の 90 達成に貢献するかもしれません。また、二点目についてもご指摘の通り、取り組んでみて保健所検査と同様の形での実施は困難と感じており、代替よりも保健所検査の利用が困難な層への提供機会創出というべきだと考えます。一方で、行政が風疹ワクチンや新型コロナウイルス感染対応の中で企業の協力を得ることによって課題解決を試みていることを考えると、モデル事業は終了されてしまいましたが、HIV 検査機会提供の枠組みとして本研究で検討・実施したことは意味があったと考えています。

研究発表

研究開発代表者

横幕 能行

- 1)Noboru Urata,Tsunamasa Watanabe,Noboru Hirashima,Yoshiyuki Yokomaku,Junji Imamura,Yasumasa Iwatani,Masaaki Shimada and Yasuhito Tanaka.Cytokines and Chemokines Involved in Hepatitis B Surface Antigen Loss in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis B Virus Coinfected Patients. *J. Clin. Med.* 10(4), 833.2021. doi.10.3390/jcm10040833.
- 2)Hashiba C, Imahashi M, Imamura J, Nakahata M, Kogure A, Takahashi H, Yokomaku Y. Factors Associated with Attrition: Analysis of an HIV Clinic in Japan. *Journal of immigrant and minority health.* 2020.
- 3)Shiroishi-Wakatsuki T, Maejima-Kitagawa M, Hamano A, Murata D, Sukegawa S, Matsuoka K, Ode H. Hachiya A. Imahashi M. Yokomaku Y. Nomura N. Sugiura W. Iwatani Y .. Discovery of 4-oxoquinolines, a new chemical class of anti-HIV-1 compounds. *Antiviral research.* 162:101-9.2019.
- 4)Ode H, Kobayashi A, Matsuda M, Hachiya A, Imahashi M, Yokomaku Y, 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.
- 5)Kunitomi A, Hasegawa Y, Lmamura J, Yokomaku Y, Tokunaga T, Miyata Y, Iida H, Nagai H. Acute Promyelocytic Leukemia and HIV: Case Reports and a Review of the Literature. *Internal medicine (Tokyo, Japan).* 58(16):2387-91.2019.

研究開発分担者

高橋 秀人

- 1)Hishiki T, Matsumoto K, Ohira M, Kamijo T, Shichino H, Kuroda T, Yoneda A, Soejima T, Nakazawa A, Takimoto T, Yokota I, Teramukai S, Takahashi H, Fukushima T, Kaneko T, Hara J, Kaneko M, Ikeda H, Tajiri T, Nakagawara A; Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG). Correction to: Results of a phase II trial for high-risk neuroblastoma treatment protocol JN-H-07:a report from the Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG). *Int J Clin Oncol.* 2020; 25(9):1744-1745. doi:10.1007/s10147-020-01752-4.
- 2)Ueshima H, Yozu A, Takahashi H, Noguchi H, Tamiya N. The association between activities of daily living and long hours of care provided by informal caregivers using a nationally representative survey in Japan. *SSM Popul Health.* 2020; 11:100565. doi:10.1016/j.ssmph.2020.100565. eCollection 2020.
- 3)Miyawaki A, Kobayashi Y, Noguchi H, Watanabe T, Takahashi H, Tamiya N. Effect of reduced formal care availability on formal/informal care patterns and caregiver health:a quasi-experimental study using the Japanese long-term care insurance reform. *BMC Geriatr.* 2020; 20(1):207. doi:10.1186/s12877-020-01588-7.

生島 嗣

- 1)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 (online).*
- 2)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. 日本公衆衛生学会総会、2020年(オンライン).
- 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(オンライン).

石丸 知宏

- 1)Ishimaru T: Presenteeism and absenteeism: Implications from a study of job insecurity. *Journal of occupational health* 2020;62(1):e12158.
- 2)Ishimaru T, Ando S, Umishio W, Kubo T, Murakami S, Fujino Y, Ikaga T: Impact of Cold Indoor Temperatures on Overactive Bladder: A Nationwide Epidemiological Study in Japan. *Urology* 2020;145:60-65.
- 3)Ishimaru T, Fujino Y, Anzai T, Matsuda S, Tanaka Y: Validity and responsiveness of the Work Functioning Impairment Scale (WFun) in rheumatoid arthritis patients: A multicenter prospective study. *Mod Rheumatol* 2020;30(5):821-827.

今橋 真弓

- 1) 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.* 11(1):960. doi: 10.1038/s41598-020-80247-8. 2021.
- 2)今橋真弓, 金子典代, 高橋良介, 石田敏彦, 横幕能行. 名古屋市無料匿名性感染症検査会受検者における性感染症既往認識と検査結果. *日本感染症学会誌*, 31(1), 2020.

令和3年度 エイズ対策政策研究事業「研究成果概要」

研究開発課題名：HIV受検勧奨のための性産業従事者や事業者等に対する効果的な介入に向けた研究

課題管理番号：R02-エイズ・一般・20HB1005

研究開発代表者：今村 顕史（東京都立駒込病院感染症科 部長）

研究開発分担者：塩野 徳史（大阪青山大学健康科学部看護学科 准教授）、
青山 薫（神戸大学大学院国際文化学研究科 教授）

1. 研究目的

近年、梅毒の増加が続いており、特に性産業に従事する女性の増加が問題となっている。現代の性産業はSNSの普及とともに多様化してきていることで、性感染症のハイリスク層であるが、正しい知識や情報にスムーズにアクセスできる環境にない性産業の従事者への効果的な受検勧奨と予防啓発が喫緊の課題である。

各分担研究では、女性のSW、トランスジェンダーなど女性以外のSW、外国人のSWを対象とする調査によって、多様化・複雑化している性産業の実態を明らかにする。さらに、検査行動や予防行動に影響する就労環境の調査も行うことで、当事者にとって利用しやすい、予防行動や受検勧奨につながる啓発方法を検討する。

分担研究「流行する性感染症に対する効果的な介入と評価」では、各分担研究で得られる情報をもとに、梅毒等の性感染症に対する効果的な啓発プログラム開発を目指す。

これらの研究によって、現代の性産業の実態を明らかにし、その多様性・複雑性に合った効果的な介入と検査機会の拡大へ向けた提言を行っていく。

2. 研究方法

本研究班においては以下の分担研究が計画されている。

【研究1】女性のSW（セックスワーカー）に対する予防啓発及び効果評価

女性のSWを対象に質問紙調査を実施し、検査行動（定期受検の有無、郵送検査の有無）や予防行動に影響する就労環境についてベースライン調査を実施する。実施方法は、twitterなどのSNSによる当事者のソーシャルネットワークを活用した無記名磁気式のインターネット調査、A社に登録しているモニターを対象に現在SWに従事している女性を対象にしたパネル調査等を検討する。2年度目以降はモニタリング調査及び支援団体と協働した意見交換のためのネットワークミーティングを開催し、女性のSWを取り巻く環境を踏まえ、セックスワーカーに関するスティグマやHIV感染症・性感染症に対するスティグマの低減を目指し、予防啓発介入

を行う。それとともに、当事者が利用しやすい環境でのHIV検査の受検機会を提供し、受検者にとって利便性の高い検査装置の確立を目指す。その効果評価としてのモニタリング調査を実施する。

【研究2】トランスジェンダーのSWに対する効果的な介入方法

トランスジェンダーのSWに対する効果的な介入方法について検討する。トランスジェンダーについては、日本では十分に現状把握がされておらず、MSMへの支援と比べて支援体制も整っていない不安定な環境にあることを十分に踏まえる必要がある。

先行研究のデータおよび追加調査を基に、数回のミーティングを通してトランスジェンダーへの効果的な予防啓発、情報提供方法について検討する。トランスジェンダー向けのインターネット調査や情報交換イベントの実施、健康情報等を掲載したリーフレットの作成等を行う。

【研究3】外国人SWの現状調査と効果的な介入方法

本研究は、日本在留の「外国人セックスワーカー」とその雇用者等を対象に実効性の高いHIV・STI受検勧奨の介入方法の検討をめざす。性取引に携り「脱法/不法就労・在留者」とされる人々、人身取引対策等によって「被害者」とされる人々両方への詳細な聞き取り調査（3年間で20人）を実施する。その後、当事者と性風俗産業をつなぐ仲介者あるいは人身取引トラフィッカーの関係を中心とするネットワーク分析（当事者20人と雇用者等から得たSNS等の記録を基礎データとする）を行う。これらによって、一般的に仕事の好条件に結び付く関係をモデル化し、これに保健行動を流し込むことと、悪条件を改善する条件を探り、検査受検への誘導を目指す。対象地は首都圏と関西圏で、主に中国、韓国、フィリピン、タイ出身者を対象にする。研究者が現在実施しているグローバル性取引の研究と連携し、関係各地・国の支援者・研究者等にも協力を仰ぐ予定である。

【研究4】流行する性感染症に対する効果的な介入と評価

本研究では、流行する性感染症に対するハイリスク層への効果的な介入方法を検討する。

現在、流行しているCOVID-19の性産業自体への影響、検査受検の状況、梅毒の発生動向等を分析し、総合的な啓発へ繋げていく。

性産業従事者に影響力のある複数のインフルエンサーと連携しながら、啓発のためのネットワーク構築をすすめる。さらに、ホームページ、動画、複数のSNSなどを利用した、知識認知や受検動機づけにつながる現代型の啓発プログラム開発を行う。その新たな啓発プログラムを利用して、梅毒等の性感染症の啓発を集中的に実施する。その効果については、SNSやホームページのアクセス評価、性産業従事者へのアンケート調査、数理モデルによる疫学調査など、複数の手法による評価を行う。

さらに、郵送検査、保健所検査、性感染症診療クリニックの利用に関する実態調査を検討する。また、各対象者の現状やニーズに合わせた啓発プログラムをまとめ、HIV・性感染症の検査ガイドライン作成に向けた検討を行う。それらにより、より効果的な介入と検査機会の拡大に向けた提言を目指す。

(倫理面への配慮)

厚労省・文科省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って全ての研究を行う。また、現場の従事者にインタビュー等を行う際には、特にプライバシーの保護に配慮するとともに、偏見差別のない接遇に心がける。そして、得られた情報については、社会的な影響も考慮して慎重に扱い、対象者への迅速な還元に努める。

3. 研究結果

【研究1】女性のSW（セックスワーカー）に対する予防啓発及び効果評価

国勢調査を基に二段層化抽出で比例配分した成人女性103,075人を対象にスクリーニング調査を実施し、その後、過去5年以内にセックスワークの経験を有する1,183人を対象に本調査を実施。質問項目にはHIV検査経験や検査指向、感染リスク行動や情報の浸透度を含み、ベースラインデータを得た。また、女性のSWを取り巻く環境を踏まえ、セックスワークに関するスティグマやHIV感染症・性感染症に対するスティグマの低減を目指し、予防啓発介入の方向性を検討し、啓発資料を作成した。

【研究2】トランスジェンダーのSWに対する効果的な介入方法

先行研究のデータを基に、数回のミーティングを通して介入内容を検討し、12月のエイズウィーク2020で当事者による、オンラインでのパネルディスカッションを実施した。また、トランスジェンダー当事者のネットワーク構築に向けてイベントを東京で開催、トランスジェンダー対象のインターネットを利用したアンケート調査を実施した。(回答;288人)。HIV検査の受検割合は34%で、自分の行動を振り返ってもHIV感染の可能性はない(全く、あまりない)としたのが、86%であった。

【研究3】外国人SWの現状調査と効果的な介入方法

神奈川県、兵庫県の繁華街で外国人SW及び店舗経営者の聞き取り調査の実施を検討したが、COVID-19流行下で外国人SWが繁華街での活動が困難な状況であることから、引き続き、状況を把握しながら、実施を検討していく。

【研究4】流行する性感染症に対する効果的な介入と評価

性産業従事者への支援団体と協力し、影響力のある複数のインフルエンサー(ピンサロ、デリヘル、ソープ等7分野)が出演する啓発用動画コンテンツを制作し、複数のSNSやセックスワーカー向けポータルサイトに掲載し、幅広く発信した。インフルエンサーからも発信してもらい、啓発のためのネットワーク構築を進めている。

また、若者向けに検査情報サイトに梅毒啓発ページを作成し、梅毒啓発動画とともに、検査情報サイト「HIV検査・相談マップ」に掲載した。

今後、知識認知や受検動機づけにつながる現代型の啓発プログラム開発を検討し、その効果については、SNSや関連サイトのアクセス評価、性産業従事者へのアンケート調査、疫学調査等の複数の手法での評価を行っていく。

4. 考察

近年は、梅毒の流行が深刻な状況となっており、若い女性における報告数の増加が大きな問題となっている。そして、現代の日本においても、HIV感染と同じ性感染症が、異性間でも急増する環境が明らかとなったことで、今後の受検勧奨法についても再検討することが求められている。その一方で、女性が従事する性産業の形態は急速に複雑化・多様化しており、一般市民の性サービスに対する意識や行動も大きく変化してきている。したがって、潜在的なハイリスク層への感染拡大を防ぐためには、早期に実態を

把握するための調査を行い、よりリスクの高い対象者への受検勧奨と予防啓発を行うことが、我が国の HIV 感染症を含む性感染症対策における重要な課題となっている。

各分担研究の調査では、各ハイリスク層における現代の性産業の実態を明らかにし、その多様性・複雑性に合った効果的な介入と検査機会の拡大へ向けた提言を目指す。さらに、これらの研究によって得られる情報や、現在流行している COVID-19 の性産業自体への影響、検査受検の状況、梅毒の発生动向等を踏まえた総合的な性感染症に対する効果的な啓発プログラム開発も進めていく。当事者ネットワークの構築とともに、ホームページや複数の SNS を利用して実施される新たな啓発プログラムは、評価と改善を繰り返すことで、流行する性感染症の制御へ向けて寄与していくことが期待される。

5. 自己評価

1) 達成について

現場で働いている従事者への調査については、プライバシーや人権についての十分な配慮、得られた情報についての慎重な扱いが必要とされる。そのため、性産業従事者に直接関わる分担研究では、従事者をサポートする当事者グループや個人、セクシャルマイノリティに関わる NPO の代表者、文化人類学者、自治体行政の担当者などを研究協力者とする研究体制を構築した。

さらに、性感染症クリニックおよび風俗街を有する自治体の保健所と連携した性感染症の実態調査も加えるなど、多方面からの調査も綿密に計画されており、個々の研究についての達成可能性も高い。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究によって、時代とともに変化してきている性産業の実態が詳細に調査される。そして、現代の性産業の多様性や複雑性に合った、より有効な啓発法の検討なども行う。

さらに、自治体の担当者と連携した研究計画を進めることで、より実効性をもった事業としても機能するような、HIV を含む性感染症の新たな受検勧奨法の開発につながる

8. これまでの関連研究発表等

研究開発代表者

今村 顕史

- 1) Yuri Echigoya, Takayuki Yamaguchi, Akifumi Imamura, Hiroshi Nishiura. Estimating the syphilis incidence and diagnosis rate in Japan: a mathematical modelling study. *Sex Transm Infect.* 2020 Nov;96(7):516-520.
- 2) Kazuki Shimizu, Hiroshi Nishiura, Akifumi Imamura. Investigation of the Proportion of Diagnosed People Living with HIV/AIDS among Foreign Residents in Japan. *J. Clin. Med.* 2019, 8(6). 804.

ることが期待される。

3) 今後の展望について

女性の性産業従事者へのアンケートや女性以外の性産業従事者への調査など多角的な研究を実施し、より感染リスクの高い MSM やトランスジェンダーの従事者への調査など、各計画を具体化しながら実施していく予定である。本研究によって、時代とともに変化してきている現代の性産業の実態を明らかにし、自治体の担当者とも連携して、その多様性・複雑性に合ったより効果的な啓発・受検勧奨法の立案につながっていくことが期待される。

6. 結論

女性が従事する性産業の形態は急速に複雑化・多様化しており、一般市民の性サービスに対する意識や行動も大きく変化してきている。したがって、潜在的なハイリスク層への性感染症の感染拡大を防ぐためには、早期に実態を把握するための調査を行い、よりリスクの高い対象者への受検勧奨と予防啓発を行うことが、我が国の HIV 感染症を含む性感染症対策における重要な課題である。

各分担研究の調査では、各ハイリスク層における現代の性産業の実態を明らかにし、その多様性・複雑性に合った効果的な介入と検査機会の拡大へ向けた提言を目指す。さらに、これらの研究によって得られる情報や、現在流行している COVID-19 の性産業自体への影響、検査受検の状況、梅毒の発生动向等を踏まえた総合的な性感染症に対する効果的な啓発プログラム開発も進めていく。当事者ネットワークの構築とともに、ホームページや複数の SNS を利用して実施される新たな啓発プログラムは、評価と改善を繰り返すことで、流行する性感染症の制御へ向けて寄与していくことが期待される

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

特になし

- 3) 今村顕史. HIV/AIDS の医療体制とその問題点. 呼吸器内科 2019. 36(5): 490-493.
- 4) 笠松垂由、福島一彰、今村顕史. 梅毒 感染症専門医の視点より. 腎と透析 2019. 86(1): 399-402.
- 5) 田中勝、今村顕史. HIV と悪性腫瘍. 新薬と臨床 2019. 31(1): 121-124.
- 6) 福島一彰、今村顕史. 現代の梅毒 2018. モダンメディア 2018. 64(8): 261-270.

研究開発分担者：

塩野 徳史

- 1) Kaneko N, Shiono S, Hill A O, 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. 1- 8.
- 2) 金子典代, 塩野徳史, 本間隆之, 岩橋恒太, 健山正男, 市川誠一. 地方都市在住の MSM (Men who have sex with men) における調査時点までと過去 1 年の HIV 検査経験と関連要因. 日本エイズ学会誌, 21(1) : 34-44, 2019.
- 3) 塩野徳史, 市川誠一, 金子典代, 佐々木由理. 都市部保健所における HIV 抗体検査受検者の特性. 厚生指標, Vol. 65 (5) : 35-42, 2018.
- 4) 金子典代, 塩野徳史, 内海眞, 山本政弘, 健山政男, 鬼塚哲郎, 伊藤俊広, 市川誠一: 成人男性の HIV 検査受検, 知識, HIV 関連情報入手状況, HIV 陽性者の身近さの実態 - 2009 年調査と 2012 年調査の比較-. 日本エイズ学会誌, 19(1) : 16-23, 2017.

青山 薫

- 1) 青山薫, 2019, 「「移住セックスワーカー」に対する暴力を防ぐには」現代思想 特集：新移民時代：83-91

研究課題名：MSM に対する有効な HIV 検査提供とハイリスク層への介入に関する研究

課題番号：20HB1006

研究代表者：塩野 徳史（大阪青山大学健康科学部看護学科 准教授）

研究分担者：金子 典代（公立大学法人名古屋市立大学大学院看護学研究科 准教授）、和田 秀穂（川崎医科大学血液内科学 教授）、健山 正男（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 准教授）

1. 研究目的

日本では MSM (men who have sex with men) におけるエイズ対策として、全国 6ヶ所のコミュニティセンターが設置され、当事者性を活用し、HIV 抗体検査の自発的な受検勧奨を推進しており、MSM における受検割合は 7 割程度まで上昇している。一方で、現状の検査体制では対応できていない未診断感染者が一定程度存在することが指摘されている。世界では ART 普及の効果について、UNAIDS 主導でケアカスケード分析がおこなわれ、各国のエイズ対策の柱となっている。また、ART の早期導入は、HIV 感染症の生命予後が著しく改善されるだけでなく、パートナーへの感染予防効果も示され、「U=U」としてメッセージは広がり、HIV 感染症に対する恐怖やスティグマの低減に加え、受検行動にも影響を与えることが示唆されている。

日本の現状は、感染者の診断率が 6 割から 8 割程度と報告されており、達成目標である 9 割に届いていない。エイズ動向委員会の報告では、新規 HIV 感染報告における感染経路の 7 割は男性同性間の性的接触によるもので、加えて新規感染報告数に占める AIDS 患者割合が約 3 割であり、早期受検、早期治療の重要性をふまえると、MSM における HIV 抗体検査の受検勧奨は必須である。

CBO (Community based organization) が主体的になって取り組んだ検査事業では、陽性割合が保健所より高く、県レベルでの新規感染報告数に占める AIDS 患者割合の減少がみられるなど、一定の成果を得てきたが、日本全体に影響を及ぼすには、提供できた検査機会が少ない。また、感染リスクの高い層には性行動が活発な人、未受検者や薬物使用者が内包され、都市部と地方の実態も異なる。先行研究では介入認知群の受検割合は 9 割に到達しつつあるが、非認知群では 5 割程度と低いことも明らかとなった。MSM では、これまでの介入が届きにくい層が存在しており、新たな知見を活用し、今後は、感染リスクの高い層に焦点をあてた介入を積極的に展開していく必要がある。

加えて新型コロナウイルス感染症の拡大の影響で、全国で MSM の検査機会も減少し、エイズ発症割合も増加していることが指摘されている。コミュニティセンターの開館時間も大幅に短縮となり、ゲイ向け商業施設やイベントも激減し、啓発普及の変更を余儀なくされた。一方で保健所等の検査機会も縮小する場合も多く、潜在的な HIV 検査ニーズは高まっていると考えられる。

市販の郵送検査には自宅都合の良い時間に受けられるメリットもあるが、利用は検査意識の高い人や経済的に余裕のある人となり、感染リスクの高い人にとっては支援や情報提供が不足しがちになることや同居家族のいる MSM にとってはセクシュアリティに対する偏見等の観点から使用しにくいといったデメリットもある。

クリニック・診療所での検査は行政・医療との連携が重要でハードルが高いが、MSM にとって時間や距離の制限を受けずに利用でき、感染リスクの高い人にとっては、検査判明後の治療や支援も継続しやすい。

そのため、本研究では、6ヶ所のコミュニティセンターを中心に日本 9 地域で郵送検査やクリニック・診療所での検査を活用し、三密を避けながら保健所以外の場所で、検査を受けられる方策の整備を行い、MSM の中でもより感染リスクの高い、かつ、これまで検査につながるできなかった人への受検機会を拡大することを目的とした。そのため受検者アンケート体制を構築し、オールジャパン統一で広報体制を構築することを試みた。

2. 研究方法

対象地域は、ゲイコミュニティが存在し、当事者を中心とした CBO と行政、医療者、研究者との協働体制が構築されている地域、あるいはその可能性が高い地域（北海道、東北、東京都・神奈川県・首都圏、愛知県・東海、大阪府・近畿、岡山県・中国、愛媛県・四国、福岡県・九州、沖縄県）で、より感染リスクの高い層（ハッテン場等を利用する性的に活発な層）やこれまで介入が届きにくかった層（SNS を活用して出会いの機会が多い若年層）を対象とした検査機会を提供することとした。自粛の影響をふまえ、保健所などの検査機会の現状を共有し、各地域で新たな有効な検査手法を検討し、啓発介入とその効果評価の体制整備として利用前に無記名自記式のアンケート調査を WEB 上で実施し、その後の利用や結果と一致させ、評価とした。

また、検査行動に関する形成調査を実施し、様々な検査機会利用者の特性を明らかにすることを目的とした。具体的には日本のインターネットサイトを運営する A 社が保有するアンケートモニター登録者を 47 都道府県と年齢階級によって層化し二段層化抽出法を用いて MSM を対象に、本調査を 2020 年 12 月に 3,000 人を対象に実施し、その結果について分析を行った。

本調査の質問項目は検査行動や新型コロナウイルス感染症拡大の影響、HIV 検査機会の指向性などを尋ねた。データの集計および統計処理には IBM SPSS Statistics 23 (Windows) を用いた。有意水準を5%未満とした。

啓発介入で展開する検査提供が、意図した対象に提供されていたかを評価するために、受検機会を利用した人を対象に質問紙調査の準備進め、受検経験・性行動などの受検者特性の把握および地域間比較、一部地域では保健所受検者との比較、初期の診断状況を把握する仕組みを検討した。(倫理面への配慮)

本研究は大阪青山大学倫理委員会、また研究分担者や研究協力者所属の研究機関に組織される倫理委員会の承認を得て実施される。ゲイ・バイセクシュアル男性や HIV 陽性者は社会からの偏見・差別が強くこれらの点についての配慮が必要である。このため本研究では各地域の当事者を中心とした9地域のCBOやゲイコミュニティのキーパーソン、HIV 陽性者当事者団体および支援団体と連携し、意見聴取を行いつつ、調査方法や介入内容を検討し、対象者が本研究参加によって性的指向や感染の有無による差別や偏見を受けないように配慮した。

3. 研究結果

研究1 北海道における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

他地域の取り組みを参考に、コミュニティセンターがない地域での検査提供方法を検討し、道内5か所で配布場所を設定し、WEB 配布も組み合わせ、総計100キットを配布した。対面では86件配布した。事前アンケート回答は101名であり、実際に検体を郵送会社に郵送したのは79名であった。91.1%が結果を確認していた。HIV 新規陽性は2件、梅毒陽性は15件(既往含む)であった。追跡可能な73人のうち初受検割合は26.0%であった。

研究2 東北における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

東北地域で郵送検査を SNS 上で広報し、総計172キットを配布した。コミュニティセンターでの対面配布40件、WEB 配布132件であった。事前アンケート回答は180名であり、実際に検体を郵送会社に郵送したのは133名であった。96.2%が結果を確認していた。HIV 新規陽性は2件、梅毒陽性は8件(既往含む)であった。追跡可能な96人のうち初受検割合は28.1%であった。また「GO TO 検査 TOHOKU」キャンペーンを実施し、保健所クリニック等の検査機会の再普及に取り組んだ。

研究3 首都圏における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

自粛の影響を考慮しつつ、コミュニティセンター等で密を避け郵送検査を対面で提供する方法を検討し、試行した。

東京地域ではコミュニティセンターでの対面配布のみで総計95キットを配布した。予約サイトを活用し、密を避けて受付対応を行った。事前アンケート回答は118名であり、実際に検体を郵送会社に郵送したのは79名であった。96.2%が結果を確認していた。HIV 新規陽性は1件、

梅毒陽性は15件(既往含む)であった。追跡可能な71人のうち初受検割合は8.5%であった。

神奈川地域では総計160キットを配布した。貸し会議室やコミュニティセンターでの対面配布75件、WEB 配布85件であった。事前アンケート回答は178名であり、実際に検体を郵送会社に郵送したのは137名であった。95.6%が結果を確認していた。HIV 新規陽性は3件、梅毒陽性は27件(既往含む)であった。追跡可能な121人のうち初受検割合は25.6%であった。

研究4 東海における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

名古屋、岐阜県でクリニック検査を新たに取り組んだ。クリニック検査は MSM にとって利便性の高いクリニックを選定し協力を得た。2クリニックで総計31名、初受検は19.4%であった。HIV 新規陽性は0件であり、梅毒陽性は8名(既往含む)であった。また、郵送検査は総計79キットを配布した。コミュニティセンター-rise での対面配布64件、WEB 配布15件であった。事前アンケート回答は71名であり、実際に検体を検査会社に郵送したのは60名であった。96.7%が結果を確認していた。HIV 新規陽性は0件、梅毒陽性は7件(既往含む)であった。追跡可能な49人のうち初受検割合は16.3%であった。

研究5 近畿における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

初年度は大阪府、大阪市と連携して保健所を含め受検者調査の実施体制を整備した。また大阪府と協働したクリニック検査(2期間にわたって224件の利用)、大阪市と協働したコミュニティセンターでの検査(年6回、総計114件の利用)を継続した。また自粛の影響を考慮しつつ、郵送検査を対面で提供する方法を検討し、試行した。総計142キットを配布した。コミュニティセンターでの対面配布69件、WEB 配布73件であった。WEB 配布では SNS 上でスタッフとのやりとりをふまえ、知識や支援情報に接触しやすい機会を作り、配布サイトに誘導した。事前アンケート回答は103名であり、実際に検体を郵送会社に郵送したのは87名であった。96.6%が結果を確認していた。HIV 新規陽性は2件、梅毒陽性は14件(既往含む)であった。追跡可能な69人のうち初受検割合は21.7%であった。

研究6 中国・四国における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

岡山県行政と協働クリニック検査を継続し、夏季に31件、冬季に25件の利用があった。郵送検査は、総計124キットを配布した。コミュニティセンターはないため、すべてWEB 配布とした。事前アンケート回答は141名であり、実際に検体を郵送会社に郵送したのは84名であった。100%結果を確認していた。HIV 新規陽性は0件、梅毒陽性は13件(既往含む)であった。追跡可能な59人のうち初受検割合は32.2%であった。

研究7 九州における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

自粛の影響を考慮しつつ、コミュニティセンターで、郵送検査を対面で提供する方法を検討し、試行した。イベン

トや商業施設での広報により、コミュニティセンターでの対面配布のみで総計 104 キットを配布した。事前アンケート回答は 106 名であり、実際に検体を郵送会社に郵送したのは 68 名であった。97.1%が結果を確認していた。HIV 新規陽性は 1 件、梅毒陽性は 6 件（既往含む）であった。追跡可能な 64 人のうち初受検割合は 20.3%であった。

研究 8 沖縄における MSM に対する検査提供と介入の効果評価

沖縄県でクリニック検査を新たに取り組み、39 人が利用した。HIV 新規陽性は 0 件、梅毒陽性は 2 件であった。また郵送検査は、コミュニティセンターでの対面配布のみで総計 77 キットを配布した。事前アンケート回答は 50 名であり、実際に検体を郵送会社に郵送したのは 42 名であった。92.9%が結果を確認していた。HIV 新規陽性は 1 件、梅毒陽性は 8 件（既往含む）であった。追跡可能な 29 人のうち初受検割合は 24.1%であった。

初年度、各地域連携のもと、郵送検査キットを 1,053 キット配布し、事前アンケート回答は 1,048 人であった。このうち、実際に利用したのは 769 人、配布数に占める利用者の割合は 73.0%であった。このうち、判定不能で再検査になった人は 1.4%、結果画面を視認した人は 95.7%であった。事前アンケート、利用状況および結果と一致でき、追跡可能であった 603 人（判定不能者は除く）では、新規 HIV 陽性率は 1.8%、新規梅毒陽性率は 5.6%であり、平均年齢は 35.0±9.5 歳、初受検割合は 22.2%であった。

また岐阜県・愛知県・大阪府・岡山県・沖縄県地域では行政や医療機関と協働したクリニック検査も実施継続し、総計 350 人の利用があった。

初年度は、MSM を対象に検査行動に関する形成調査を実施し、3,205 人の回答を得た。これまでの HIV 検査経験は 32.5%であり、過去 1 年間では 15.1%であり 2019 年に実施された同様の調査と比べてやや上昇していた。また利用した検査機関で最も高かったのは保健所即日検査 13.1%、クリニック 6.6%、郵送検査 2.3%であった。これまでに、医療機関で医療職者から、HIV 検査をすすめられたことがあった人は 12.8%であり、過去 1 年間では 9.6%であった。今年度新型コロナウイルス感染症拡大の影響で HIV 検査を利用する回数や頻度は減ったと回答した人の割合は 16.1%であり、この期間に検査を受けることができたという回答した人は 11.7%であった。本調査では検査機会の指向に関して尋ねており、最も利用希望の高かったのは保健所即日検査 35.5%で、郵送検査は 10.0%であった。

4. 考察

初年度は、ゲイコミュニティが存在し、当事者を中心とした CBO と行政、医療者、研究者との協働体制が構築されている地域、あるいはその可能性が高い地域で、より感染リスクの高い層やこれまで介入が届きにくかった層を対象とした検査機会を提供する手法を検討した。新型コロナウイルス感染症拡大の影響でコミュニティセンター等を通じた検査キット配布と郵送検査を組み合わせた手法が主流となった。人的資源を鑑み、統一した広報も試行した

が、結果的に地域の実状に併せて北海道・東北・大阪・九州・沖縄では Twitter 等の SNS での広報を組み合わせることで、HIV 新規陽性率が高かったことから、感染リスクの高い層に訴求効果があったと考えられる。実施の過程で対面配布と WEB 配布を並行して行うことになり、評価方法の想定ができていなかったため、いずれの方法が効果的はわかっていない。今年度より事後アンケートを組み込み、この点も明らかにしていく。

二段層化抽出法を用いた形成調査 (n=3,205) より、これまでの HIV 検査経験は 32.5%であり、過去 1 年間では 15.1%であり先行研究と比べてやや上昇していた。全国で CBO は年 1 回の定期受検を啓発してきたことが影響していると考えられる。本研究の効果により、クリニックでの受検者や郵送検査利用者が増加することが期待される。

5. 自己評価

1) 達成度について

CBO が協働した保健所以外の検査は、本研究開始以前には全国で約 1,000 件であった。本研究ではその 4 倍の検査機会を、より感染リスクの高い MSM に提供することを目標としている。初年度は全体で 1,000 件程度にとどまっているが、新型コロナウイルス感染症拡大の影響で既存の検査機会が失われた状況を鑑み、前年度の水準を維持できたと考えられる。自粛や商業施設の休業に伴い、MSM コミュニティ全体の検査行動が減退しているため、twitter 等の SNS を活用した効果的な介入方法を検討し、今年度も継続して実施していく。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ゲイコミュニティ当事者を中心とした CBO と協働して介入することで予防啓発効果が高く、HIV 感染症に対する恐怖やスティグマの低減と併せて展開することで、予防行動の促進と共に HIV 抗体検査に対するハードルを下げる、持続可能な介入モデルを開発することができる。本研究で開発されたモデルは、アジア圏等の海外や他の個別施策層においても汎用性があると考えられる。

3) 今後の展望について

HIV 感染症は治療により体内のウイルス量を下げることによって他者への感染を防ぐことができるようになった。U=U のメッセージも、コミュニティセンター利用層を中心に徐々に普及し、スティグマ低減や検査へのハードル低下にも影響すると考えられるが、保健所などの検査機会には限界もあり、地方では AIDS 発症で感染がわかる割合も高い水準である。また保健所の人的資源の多くが新型コロナウイルス感染症の対策割かれている現状であり、HIV 検査体制の取り組みは停滞しつつある。したがってクリニックと連携した検査、ハイリスク MSM が利用する場所へ出向く検査、コミュニティセンターを活用した検査、郵送検査などの保健所以外の検査機会の構築と拡充は今後のエイズ対策の要になると考えられる。

6. 結論

二段層化抽出法を用いた形成調査より、新型コロナウイルス感染症拡大の影響で HIV 検査を利用する回数や頻度は減ったと回答した人の割合は 16.1%であり、検査ニーズは高まっている。初年度は、クリニック検査の地域が増加し、350 件の利用であった。郵送検査は 769 人が利用し、新規 HIV 陽性率や梅毒陽性率が保健所より高かったこと

から、件数は少ないが、感染リスクの高い層に検査機会を提供できた。今年度も環境の変化に応じつつ、継続的に実施し、地域性の重視した効果的な啓発手法を検討していく。

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

研究代表者

塩野徳史

- 1) 金子典代, 塩野徳史. コミュニティセンターに来場するゲイ・バイセクシュアル男性の HIV・エイズの最新情報の認知度と HIV 検査経験, コンドーム使用との関連. 日本エイズ学会誌, 23(2):78-86, 2021.
- 2) 宮田りりい, 塩野徳史, 金子典代. MSM (Men who have sex with men) に割り当てられるトランスジェンダーを対象とする HIV/AIDS 予防啓発に向けた一考察-ハッテン場利用経験のある女装者 2 名の事例から. 日本エイズ学会誌, 23(1):18-25, 2021.
- 3) 金子典代, 塩野徳史. MSM を対象にした当事者主体の HIV 検査の取り組みと意義. 日本エイズ学会誌, 22(3):136-146, 2021.
- 4) Noriyo Kaneko, Satoshi Shiono, Adam O Hill, Takayuki Homma, Kohta Iwahashi, Masao Tateyama, Seiichi Ichikawa. Correlates of lifetime and past one-year HIV-testing experience among men who have sex with men in Japan. AIDS care : 1-8. 2020.
- 5) 細川陸也, 井上洋士, 戸ヶ里泰典, 阿部桜子, 片倉直子, 若林チヒロ, 大木幸子, 山内麻江, 塩野徳史, 米倉佑貴, 大島岳, 高久陽介. HIV 陽性者の子どもを持つことへの思いと医療機関における相談・情報提供の実状. 日本エイズ学会誌, 22(2) : 87-99, 2020.

研究分担者

金子典代

- 1) 金子典代, 塩野徳史. コミュニティセンターに来場するゲイ・バイセクシュアル男性の HIV・エイズの最新情報の認知度と HIV 検査経験, コンドーム使用との関連. 日本エイズ学会誌, 23(2):78-86, 2021.
- 2) 宮田りりい, 塩野徳史, 金子典代. MSM (Men who have sex with men) に割り当てられるトランスジェンダーを対象とする HIV/AIDS 予防啓発に向けた一考察-ハッテン場利用経験のある女装者 2 名の事例から. 日本エイズ学会誌, 23(1):18-25, 2021.
- 3) 金子典代, 塩野徳史. MSM を対象にした当事者主体の HIV 検査の取り組みと意義. 日本エイズ学会誌, 22(3):136-146, 2021.
- 4) Noriyo Kaneko, Satoshi Shiono, Adam O Hill, Takayuki Homma, Kohta Iwahashi, Masao Tateyama, Seiichi Ichikawa. Correlates of lifetime and past one-year HIV-testing experience among men who have sex with men in Japan. AIDS care : 1-8. 2020.
- 5) 金子典代, 塩野徳史, 本間隆之, 岩橋恒太, 健山正男, 市川誠一. 地方都市在住の MSM (Men who have sex with men) における調査時点までと過去 1 年の HIV 検査経験と関連要因. 日本エイズ学会誌, 21(1) : 34-44, 2019.

和田秀穂

- 1) Nakagiri I, Wada H. A Follow up Study on False-Positive Preoperative HIV Test Results. Health Science Journal. 14 : 713, DOI: 10.36648/1791-809X.14.2.713, 2020.
- 2) Nakagiri I, Tasaka T, Okai M, Nakai F, Bunya R, Nagai S, Yoshida T, Tokunaga H, Kondo E, Wada H. Screening for human immunodeficiency virus using a newly developed fourth generation lateral flow immunochromatography assay. J. Virol. Methods. 274 :113746, 2019.
- 3) 中桐逸博, 岡井美樹, 仲井富久江, 文屋涼子, 徳永博俊, 松橋佳子, 田坂大象, 通山薫, 和田秀穂: 輸血後感染症検査にて HIV-1 p24 抗原が一過性に偽陽性反応を呈した症例の検討. 日本輸血細胞治療学会誌, 2017, 63(1) : 36-39.

健山正男

- 1) Nanako Oshiro1 KK, Shoji Tsuneyoshi3, Masao Tateyama4, Ryo Zamami2, Hitoshi Uehara5, Jiro Fujita4 and Yusuke Ohya :Changes in serum concentration of rilpivirine in an HIV-infected patient treated with a combination therapy of hemodialysis and peritoneal dialysis. Renal Replacement Therapy. 6. 33. 2020.
- 2) Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, et al. :Human immunodeficiency virus-associated pulmonary sarcoidosis in a Japanese man as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. Clinical case reports. 8:3440-4. 2020.
- 3) Noriyo Kaneko, Satoshi Shiono, Adam O Hill, Takayuki Homma, Kohta Iwahashi, Masao Tateyama, Seiichi Ichikawa. Correlates of lifetimes and past one-year HIV-testing experience among men who have sex with men in Japan. AIDS care : 1-8. 2020.
- 4) 金子典代, 塩野徳史, 本間隆之, 岩橋恒太, 健山正男, 市川誠一. 地方都市在住の MSM (Men who have sex with men) における調査時点までと過去 1 年の HIV 検査経験と関連要因. 日本エイズ学会誌, 21(1) : 34-44, 2019.

研究開発課題名：HIV感染症の曝露前及び曝露後の予防投薬の提供体制の整備に資する研究

課題管理番号：20HB1007

研究開発代表者：水島 大輔（国立研究開発法人国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 医師）

研究開発分担者：谷口 俊文（千葉大学医学部附属病院 講師）、生島 嗣（ふれいす東京 代表）、照屋 勝治（国立研究開発法人国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 病棟医長）

1. 研究目的

先行研究（H29-エイズ一般-009）で、我々は、HIV感染症の曝露前予防（PrEP：pre-exposure prophylaxis）の実証研究の中間報告として、日本のMSMのHIV感染リスクは高いが、PrEPが感染を有効に予防すること、MSMのPrEPに対するニーズも高く、日本におけるPrEPの実現性が高いことを示した。同研究の結果を受け、PrEPの提供体制の整備に向け、以下の研究を実施する。

①前述のPrEPの実証研究を継続し、我が国での妥当性、実現可能性について評価する。同実証研究は、当院に設立された男性間性交渉者（MSM：men who have sex with men）コホートで実施している、単群介入試験による小規模のpilot studyである。我が国のMSMにおけるPrEPの安全性とPrEP導入による性感染症の罹患率へのより長期間での影響を評価する。また、ジェネリック薬を自己輸入してPrEPを行うMSMが急増していることが先行研究で明らかになっており、その実態把握を並行して行い、そのフォロー施設のネットワークを構築し、PrEP提供のための医療体制の整備・強化・相互連携を図る。

②PrEP提供体制整備の一環として、日本におけるPrEPの指針を日本エイズ学会と共同して策定し、現在、公知申請中の抗HIV薬ツルバダがPrEP用に承認された際には、ガイドラインへと発展させる。同時に、海外での導入経験を参考に、日本でのPrEPの導入法についても検討し、提言を行う。

③MSMのPrEPに関する認知は日本でも草の根で広まりつつあるが、PrEPの医学的フォローを受けずに自己判断で実施している者も散見され、安全性や耐性ウィルスの獲得等のリスクが懸念される。フォローを受けていないMSMの中には、医療機関で受診を拒否された例もあり、PrEP使用者だけでなく医療従事者にもPrEPに関する正確な情報提供が急務である。NPO ふれいす東京を中心として、PrEPに関する正しい情報発信のプラットフォームを構築し、コミュニティ側からも、適正なPrEP使用の提供体制の整備に務める。

④日本における非職業従事者の曝露後予防内服（nPEP：non occupational post-exposure prophylaxis）の提供体制に関して現状把握を行い、PrEPおよびnPEPに関する効果的な提供体制について検討する。

2. 研究方法

①PrEPのpilot studyでは、対象者にツルバダ一日一回内服のdaily PrEPを実施し、PrEP開始前後のHIV/STIの罹患率を評価するために、一群による介入試験を2018年より実施しており、これを継続する。当研究とは独立して、当院で実施しているMSMコホート研究（Sexual health（SH）外来）で3か月毎のHIV/STI検査とともに、safer sexの指導を行っている。当研究の対象者としては、SH外来に定期的に通院しPrEPによるHIV予防の意義及び重要性を理解した非HIV感染MSMで、1年以内に性感染症罹患歴がある等の高リスク者を対象とする。症例数及び追跡期間として、約120症例を最低2年間以上フォローする。主要評価項目としてPrEP使用者におけるHIV罹患率をPrEP介入前後で比較することを主目的とする。副次評価項目として（1）PrEPにおけるSTIの罹患率、（2）ツルバダによる有害事象の発生率、（3）高リスク性行為等の頻度、（4）定期受診率および内服遵守率を評価する。ツルバダはギリアドより提供を受け、定期的な検査に関しては当該研究費を充填予定である。また、ジェネリック薬の自己輸入による自己判断でのPrEP使用者の実態把握に関して、SH外来での調査に加えて、すでにPrEPのフォロー検査を提供している性感染症クリニックと提携して、東京近郊での実態把握に努めるとともにPrEPのフォロー検査の提供施設のネットワークを構築する。

（倫理面への配慮）

当研究は、国立国際医療研究センターの倫理委員会承認済みであり、インフォームド・コンセントによる文書による同意を取得する。ツルバダの適応外使用についても、同院適応外使用委員会承認済みである。また、臨床研究法の施行にあたり、平成30年度に認定臨床研究審査委員会

で利益相反管理を含む研究計画の審査を受け、厚生労働大臣に研究計画を提出済みである。

②日本におけるPrEPの指針策定に関して、すでに草の根でPrEP使用者は増加していることを踏まえ、日本エイズ学会の協力のもと、医療従事者、コミュニティと共同し、日本の実情を踏まえたPrEP指針の初年度内の策定を目指す。PrEPが日本で承認された際には、同指針をガイドラインに発展させることを予定している。また、次年度よりPrEPの日本への導入に向けた提言について、当研究の先行研究で実施した海外におけるPrEP導入事例調査の成果をもとに導入法の検討を行う。最終年度に、検討結果を元に日本におけるPrEP導入の提言を行う。

③PrEPの正確な情報提供のプラットフォームの構築に関しては、MSM当事者の状況を調査しつつ、初年度は、②のPrEPの指針策定と共同して、PrEPの安全な使用法等の正しい情報のコンテンツを策定する。次年度は、PrEP情報提供のプラットフォームを構築し、知識の普及を開始するとともに、PrEPに関してのコミュニティからの行政・医療機関への意見・要望をくみ上げる。最終年度には、PrEPのコミュニティ側からのPrEPに関する提言を行う。

④nPEPの実態把握に関して、初年度に、全国におけるnPEP実施の現状把握目的で拠点病院とMSMを対象としたSTIクリニックを中心に全国的なアンケート調査を行う。質問内容としては、nPEPの提供体制と実症例数およびnPEP普及の障害や改善策等に関する質的調査を行う。この結果を集計・解析し、東京都および都内の拠点病院、拠点病院以外の医療施設等と得られた知見を情報共有し、都内での現実的なnPEP提供体制の構築へ取り組みを開始する。最終年度には、次年度の取り組みの成果を全国的な体制で展開することを目指し、①の成果であるPrEPのフォロー検査の提供施設のネットワークの情報と統合し、nPEPおよびPrEPを提供可能なネットワークの施設マップを作成する。

3. 研究結果

①PrEPのpilot studyを継続し1年間のフォローアップを終了した。PrEP開始1年後の時点では、受診継続率91.1%および内服順守率96.4%と極めて高く、新規HIV感染者は認めなかった。一方で、コンドームの平均利用率はPrEP開始時点の65.7%が開始1年後に56.1%に低下し、他の性感染症の罹患率は、PrEP開始前後一年間で21.5%/人年から40.9%/人年へと増加を認めた。SH外来における個人輸入のPrEP使用者は2020年9月末時点で315名に到達し、東京近郊のPrEP提供施設について把握中であり、協力施設であるプライベートヘルスクリニック（PHC）ではPrEPのジェネリック薬の処方5月より開始し、参加者は370名に達しており、

当院と併せてPrEP使用者は800名を超えている。PHCにおいては、遠隔診療によるPrEPも実施しており、地方在住者でのPrEP希望者も60名程度おり、地方におけるニーズも高いことが示唆された。

②日本におけるPrEPの指針策定を日本エイズ学会の協力のもと、医療従事者、コミュニティと共同して年度内にまとめる予定であったが、新型コロナウイルス感染症の影響のため共同作業を取りまとめることができなかった。次年度までに海外のPrEPのガイドラインをもとに指針案を作成、方向性を定めて日本におけるPrEPの導入方法の検討を行う。

③PrEPを安全に実施するためには地域の見守り環境が重要であるが、初年度ではPrEPの見守りを行うクリニックの実践（東京、大阪）、MSM9人の経験談を紹介する動画を作成している。2月にはMSMを対象にPrEPに関する意識・行動調査(N=5000)を実施予定で、新型コロナウイルスの感染拡大による影響、MSMの実態・課題の把握を行う。今後はwebサイト上にて、MSMなどがより安全にPrEPを実施するために有効な情報発信を、当事者向け、見守り医療機関向けに行う予定である。

④nPEPの実態把握の全国的なアンケート調査は新型コロナの蔓延で延期している一方、STIクリニックでのジェネリック薬のnPEP処方が増加しているため、その現状の把握に努めている。PHCにおいては5月より80名程度にnPEP処方しており、MSMのほぼ全例がPrEPへと移行していた。

4. 考察

①前述のPrEPの先行研究の報告により、日本においても、MSMはPrEPの適応となるリスク集団であり、PrEPはそのHIV感染を強力に予防することが認められ、日本におけるPrEPの必要性が高いことが示されている。一方、今年度の成果として、PrEPに伴い性感染症の罹患率が増加する可能性が示唆され、PrEPとパッケージとしてのsafer sexの重要性に関する正しい情報提供が一層必要である。また、ジェネリック薬剤の自己輸入による自己判断でのPrEP使用者が急増しており、その実態把握が急務となっている。これに対する今年度の成果として、2020年5月からは協力施設であるPHCがジェネリック薬を検査とセットでの処方を開始しており、新規PrEP希望者が急増している。SH外来でも同様に新規PrEP使用者が増加しており、これと併せるとPrEP使用者数は2021年3月には1,000名を超えると推測される。このようなPrEPの認知度の増加に伴う自己PrEP使用者の増加により、HIV感染者が未検査のままPrEPを行うことによる薬剤耐性ウイルス症例が散見されており、対応が急務である。未だ医療的なフォ

ローを受けていない自己PrEP使用者へアプローチするためには、本研究の②、③、④と連携して、PrEPの正しい情報提供を行う必要がある。そのためにも、ツルバダの予防薬としての早期承認、一般医療化が、PrEPを含めたHIV感染予防の正しい情報提供に大いに寄与する。加えて、地方と都市圏とのPrEP提供体制の格差を克服する方法として、PHCで実践しているon line診療によるPrEP (tele-PrEP) のニーズは高く、その有用性についての継続的な評価が必要である。

②PrEPは、MSMにおいて草の根で無視できないレベルで普及しつつあり、PrEPの正しい情報提供とその指針の作成が急務である。

③PrEPの認知度の増加に伴い、多くのMSMがPrEP情報をネットから取得しているが、ネット上のPrEP情報は玉石混交であり、以前にも増して正しい情報提供のプラットフォームが必要となっていると考えられる。

④本研究でのnPEPの実態の評価からは、本邦におけるnPEP提供の担い手に関して、PrEPと同様民間クリニックが中心となっていく可能性が示唆されている。民間クリニックでは、nPEPからPrEPへの移行も促進しており、今後の包括的なHIV予防のモデルの一形態として、継続的な実態評価が必要と考えられる。

5. 自己評価

1) 達成度について

①PrEPのpilot studyに関して、SH外来の設立など当研究開始前の準備状況が進んでいたため、スムーズにpilot studyの組み入れを完了し、PrEP開始前後一年間のHIV/STIの罹患率等の評価をすることができた。また、PrEPと重要な関係にある直腸STIに関して、その治療法に関するエビデンスを論文化するとともに(JAC. 2020 Nov 4: dkaa437)、STIの効率的な診断法としての咽頭うがい液、尿、直腸の混合検体(pooled sample collection)の新規検査法に関するエビデンスを論文化した(STI. 2020 Oct 20: sextrans-2020-054666)。また、PrEP研究とは別に、SH外来に加えて、協力施設であるPHCも加えてジェネリック薬の自己輸入による自己判断でのPrEP使用者の急増を把握し、PrEPの提供体制のネットワークの構築に取り組んでおり、既に800名を超えるPrEP使用者をフォローしており、PrEP研究は順調に進行していると考えられる。

②PrEPの指針策定に関しては、COVID-19の影響で策定の進捗状況が遅れてはいるが、日本エイズ学会でPrEP導入準備委員会を発足し、本研究の指針策定をアジェンダに組み込んでおり、次年度に取り組みを進めていく。

③PrEPの正しい情報コンテンツの策定を進めており、

当初の計画の通り研究は進捗している。

④nPEPの各都道府県の医療機関へのアンケートはCOVID-19の影響で延期しているが、一方で、民間クリニックでのnPEP展開例の実態を把握しており、次年度には、アンケート調査とクリニックでのnPEPの実態評価を進めていく予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

①本研究の学術的意義は、PrEPのpilot studyの準備段階として実施しているMSMコホート研究の疫学データが詳細に整えられていることにある。従来のPrEP研究は数多く存在するが、PrEP開始前のHIV・STIの罹患率が詳細に評価されていることは少なく、PrEPの導入によりコンドーム使用が減り、STIが増加するかどうか、本研究で明らかになることが期待される。国際的意義として、本研究に関してWHOや各国のPrEP担当者から、本研究に関して問い合わせが増えており、注目されている。各国のPrEPの取り組み情報を交換することにより、最適なPrEPの体制構築に協力することになる。社会的意義としては、国内外のPrEPの課題を明らかにすることにより、pilot study終了後の出口戦略を提示され、PrEPの日本における社会実装につながり、日本における新規HIV感染者の抑制につながることが期待される。

3) 今後の展望について

①PrEP pilot studyを継続するとともに、今後急増が見込まれる自己判断でのPrEP使用者のフォローアップ体制を構築し、東京近郊の新規HIV感染症の大幅な削減を目指す。②③これと並行して、PrEPの指針策定及び情報発信を行い、PrEPの提供体制のネットワークの構築を目指す。④nPEPの実施体制を把握し、PrEPとPEPの統合した提供体制の構築を目指す。

6. 結論

①日本におけるPrEPの妥当性、実現可能性を評価するために、PrEPの準備研究として、pilot studyを継続した。PrEP使用者は本研究のネットワークだけでも800名以上に上り、本邦のMSMのPrEPのニーズは極めて高い。

②日本においても早期導入および指針策定が必要である。

③PrEPの情報発信のコンテンツを作成した。

④nPEPも草の根で普及しつつあり、さらなる実態評価が必要である。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

なし

研究発表

研究開発代表者 水島大輔

原著論文による発表 欧文

- 1) 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.
- 2) Aoki T, Mizushima D, Takano M, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Efficacy of 1g ceftriaxone monotherapy compared to dual therapy with azithromycin or doxycycline for treating extragenital gonorrhoea among men who have sex with men. Clin Infect Dis. 2021 May 17:ciab455.
- 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) 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* in men who have sex with men. Sex Transm Infect. 2020 Oct 20:sextrans-2020-054666.

口頭発表 海外

N. Ando, D. Mizushima, M. Takano, S. Oka, H. Gatanaga. Modified self-obtained pooled sampling to screen for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria* in men who have sex with men. ASIA PACIFIC AIDS and CO-INFECTIONS CONFERENCE (APACC), Bangkok, Thailand, 4-6 June 2020.

ポスター発表 海外

H. Uemura, D. Mizushima, M. Takano, S. Oka. Change of seroconversion rate after vaccination with Aimugen® among MSM. ASIA PACIFIC AIDS and CO-INFECTIONS CONFERENCE (APACC), Bangkok, Thailand, 4-6 June 2020.

口頭発表 国内

- 1) 水島 大輔、高野操、上村 悠、柳川 泰昭、青木 孝弘、潟永 博之、菊池 嘉、岡 慎一. HIV 非感染 MSM コホートにおける PrEP 研究に関する中間報告. 第 34 回日本エイズ学会学術集会、2020 年、千葉.
- 2) 上村 悠、高野 操、水島 大輔、安藤 尚克、柳川 泰昭、青木 孝弘、潟永 博之、菊池 嘉、岡 慎一. 輸入 PrEP 輸入内服者のテノビル血中濃度の調査. 第 34 回日本エイズ学会学術集会、2020 年、千葉.
- 5) 高野 操、水島 大輔、田中 和子、青木 孝弘、柳川 泰昭、上村 悠、潟永 博之、菊池 嘉、岡 慎一. SH 外来における PrEP ユーザーの増加と実施状況. 第 34 回日本エイズ学会学術集会、2020 年、千葉.
- 6) 塩尻 大輔、水島 大輔. パーソナルヘルスクリニックにおける PrEP の取り組みと将来的展望. 第 34 回日本エイズ学会学術集会、2020 年、千葉.

研究開発分担者 生島嗣

ポスター発表 海外

- 1) Y. Ikushima, T. Miwa, M. Yamaguchi, T. Ohtsuki, D. Mizushima, S. Oka. Patterns of PrEP use among men who have sex with men in Japan, ASIA PACIFIC AIDS and CO-INFECTIONS CONFERENCE (APACC). Bangkok, Thailand, 4-6 June 2020

研究開発課題名：HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究

課題番号：20HB2001

研究開発代表者：横幕 能行(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター エイズ総合診療部長 エイズ治療開発センター センター長)

研究開発分担者：田沼 順子(国立研究開発法人国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター医療情報室長)、伊藤 俊広(独立行政法人国立病院機構仙台医療センター診療部 HIV/AIDS 包括医療センター室長)、南 留美(独立行政法人国立病院機構九州医療センター 免疫感染症内科医長)、内藤 俊夫(順天堂大学医学部 教授)、豊嶋 崇徳(北海道大学大学院医学研究院内科系部門内科学分野血液内科学教室 教授)、茂呂 寛(新潟大学医学総合病院感染管理部 准教授)、渡邊 珠代(石川県立中央病院 免疫感染症科 診療部長)、今橋 真弓(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 感染・免疫研究部 感染症研究室長)、渡邊 大(独立行政法人国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター エイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室長)、藤井 輝久(広島大学病院 輸血部 准教授)、宇佐美 雄司(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 歯科口腔外科 医長)、池田 和子(国立研究開発法人国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 看護支援調整職)、矢倉 裕輝(独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 薬剤部 研究教育主任)、本田 美和子(独立行政法人国立病院機構東京医療センター 総合内科 医長)、葛田 衣重(千葉大学医学部附属病院 患者支援部技術系職員)

1. 研究目的

毎年、「拠点病院診療案内」の編纂・改訂を主な目的として全拠点病院及び HIV 感染者/AIDS 患者の診療(以下、エイズ治療)に携わる医療機関を対象に、全国の自治体を通じて診療体制及びエイズ治療の現況に関するデータ提供依頼し集計を実施している。2016 年以降 2020 年まで依頼全施設から回答を得ている。この取り組みの継続により、HIV 感染症及びその併存疾患や関連医療費の実態把握のための研究班(野田班)の NDB オープンデータ(以下 NDB)解析の結果を当研究班での集計データを比較することにより正しきの検証が可能となった。また、2020 年に深刻化した新型コロナウイルス(以下、SARS-CoV-2)感染拡大が HIV 感染症/AIDS の診断及びエイズ治療に与える影響の解析が可能になった。

また、全国のエイズ治療の拠点病院体制の実態も明らかになっている。とりわけ、拠点病院においてエイズ治療を担ってきた医師の高齢化の進行と後継医不在が深刻になりつつある。また、現在もなお、要支援・要介護者の転地・転院は困難であり、歯科及び透析領域では診療の忌避・拒否事例が散発する。

血友病薬害被害者は、様々な血友病に起因する合併症に加え、血友病治療の進歩により梗塞・塞栓機序による合併症など、血友病の専門医の関与が必要な課題に直面している。今後も、当研究班等によって、治療成功率、死亡者数や国籍など NDB では収集・解析が困難な臨床情報は、今後も医療機関からの情報提供により継続的に取得する必要がある。また、最近ますます深刻化している新型コロナウイルス感染拡大が HIV 感染症/エイズの検査体制やエイズ

治療に与える影響を評価するために継続的に診療現場の現況調査が必要である。そして、エイズ治療に関わる医師の育成が必要であるが、有効な育成プログラムは構築されていない。また、歯科、透析及び長期療養に関わる課題については未解決である。日本血栓止血学会主導で血友病拠点病院制度の運用が開始されているが、エイズ治療の拠点病院との連携は密ではない。また、血友病薬害被害者が求める治療・支援体制とその他 HIV 感染者/AIDS 患者に必要なそれには大きな乖離がある。

令和3年度、本研究では血友病薬害被害者への救済医療提供の基盤ともなるエイズ治療の拠点病院体制の再構築に向けた基盤整備を継続して行う。また、指定研究班再編及び他の指定研究班との連携により各種検診等被害者救済医療の提供を行う体制を整備する。

2. 研究方法

エイズ診療状況把握のための情報収集

全国の拠点病院および拠点病院以外でエイズ医療に関わる医療機関に調査票を郵送し、自治体を通じて情報の提供を求める。

SARS-CoV-2 感染拡大下におけるエイズ診療の現況調査

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(ACC)およびブロック代表の分担研究者の医療施設(ブロック拠点病院)に以下の項目の調査を行う。

1. 2021 年 1 月～12 月の診療状況
2. 地域の保健所等による検査提供体制
3. 研修・講習の実施状況
4. 所属施設の SARS-CoV-2 感染症への対応状況

5. 診療担当医の SARS-CoV-2 感染症への従事状況

医師以外の職種によるネットワーク構築

拠点病院の診療状況の調査依頼時にブロックおよび中核拠点病院を対象に、外来初診受診時等の問い合わせ先とは別に転地療養・転院時の相談窓口の設置を依頼する。拠点病院にはチーム医療加算の算定要件である専任看護師や専任薬剤師の配置を促すとともにチーム医療加算の算定のための施設申請を勧める。

重点診療課題に対応するネットワーク構築

全都道府県で歯科および透析の関連学会・団体が主体となって診療相談窓口の設置と連携構築を試みる。

組織間連携における拠点病院間の診療連携・支援

エイズ治療に関わる人材の育成や診療支援体制の構築する際の課題の検討を大学病院・附属病院および国立病院機構で行う。

(倫理面への配慮)

本研究班の研究活動においても患者個人のプライバシーの保護、人権擁護に関しては最優先される。本研究班における臨床研究によっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査、人を対象とする医学系研究に関する倫理審査を当該施設において適宜受けてこれを実施する。情報の収集、解析及び公開等について、国立病院機構名古屋医療センター臨床研究審査委員会で承認を得た（整理番号：2016-86）。

3. 研究結果

2021年7月16日に全拠点病院及びエイズ治療に関わる医療施設に対し、「拠点病院診療案内」の改訂のための調査票を発送した。医師以外の職種によるネットワーク構築のために、外来初診受診時等の問い合わせ先とは別に転地療養・転院時の相談窓口の設置及び問合せ先の調査項目を調査票に加えた。また、昨年度から引きつづき、チーム医療加算の算定要件である専任看護師や専任薬剤師の配置を促し、チーム医療加算の算定のための施設申請を勧めた。

なお、各自治体においてエイズ治療の拠点病院体制の再構築を促すため、調査票には、「保健所における HIV 検査の実施について」（令和3年3月11日付け健感発0311第3号 健発0311第8号厚生労働省健康局結核感染症課長・厚生労働省健康局健康課長連名通知）及び

「HIV 感染症・エイズに関する医療体制について（依頼）」（令和3年3月11日付け健感発0311第4号厚生労働省健康局結核感染症課長通知）を添付し、全自治体と全拠点病院に周知を図った。

SARS-CoV-2 感染拡大下におけるエイズ診療の現況調査

は令和3年度の第2回班会議の際に実施し集計する予定である。

歯科診療ネットワーク構築については、岡山県や愛媛県など検討が開始されていない自治体と歯科医師会への一層の働きかけを行なっている。また、透析診療ネットワークも、すでに構築されている北海道、東京都以外に愛知県、大阪府等大都市圏で、透析医会を中心に構築の試みが始まっている。

SARS-CoV-2 感染拡大に伴い診療・会議に多用されるようになった web 会議システムを活用することによる組織間連携における拠点病院間の診療連携・支援のための研究計画を立案した。順天堂医院総合診療科の支援により順天堂大学医学部附属静岡病院では従来エイズ治療に主に関わっていた血液内科に加えて呼吸器内科が診療に従事することになったが、web による支援体制が構築されている。また、東京医療センターによって、全国の医療現場で苦慮している症例を抱える医療従事者を対象に、匿名化された情報をもとに HIV 診療の専門家とオンラインによる相談システムを構築しその効果を検証する研究が立案された。現在、研究審査を受けており、承認され次第実施予定である。

4. 考察

研究での継続的なエイズ治療の現況把握により NDB からは把握困難な診療情報を得ることができる。全国の全拠点病院および非拠点病院の全てを網羅し、SARS-CoV-2 感染拡大下での実施であるが、継続することで100%の返答率の調査システムの維持でき、UNAIDS の「90-90-90」及び「95-95-95」ターゲットの達成状況評価が可能になる。また、NDB からの抽出データの蓋然性評価の指標としても重要である。

職種・診療科連携構築による広域な診療・療養支援が構築されると期待される。オンラインシステム構築により、医療者・診療科・施設間の診療・療養支援体制が構築される。その結果、施設内および施設間、職種内・職種間連携の構築・強化によりエイズ治療に従事する医療者の負担軽減が図られ、診療体制の維持や参画する医療者の増加につながる可能性がある。

新型コロナウイルス感染拡大がエイズ治療に及ぼす影響解析が可能になる。正確な疫学情報、新型コロナウイルス感染対策を契機とした種々の新しい連携を基に自治体と拠点病院等が検討することで、感染症の課題が発生した時にもその対策に有用で、今後も持続可能なエイズ治療の医療体制整備が実現される可能性がある。

5. 自己評価

1) 達成度について

令和3年度、「拠点病院診療案内」を改訂のための調査票の情報活用によるエイズ診療状況把握のための情報収集はSRAS-CoV-2感染の第5波の最中の調査依頼となったが今年度も100%の回答率が達成できる見込みである。また、各都道府県の中核拠点病院等での福祉・療養相談窓口の設置は達成できる見込みである。重点診療課題に対応する診療ネットワーク構築や薬剤師や薬剤師の組織間連携も構築されつつある。エイズ治療の拠点病院体制の再構築はSRAS-CoV-2感染の第5波の影響を受けているが2年目の段階ではほぼ予定通りの達成度を考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

現在、野田班と共同で我が国のエイズ治療の現状について論文化している。2020年末時点の「90-90-90」のうち、2nd、3rdの90の高い達成度と我が国のエイズ治療体制について報告できる予定である。また、本研究班の調査結果も契機となりエイズ治療の拠点病院体制の再構築の通知が発出され、また、その際に留意すべき点が明確になっている。研究成果の学術的・国際的・社会的意義は大きいと考える。

3) 今後の展望について

SARS-CoV-2感染拡大を契機に活用が進んだwebシステムを活用し、維持可能なエイズ治療の拠点病院体制の構築を進める。また、予防・診療体制構築のための基礎的情

評価委員のコメント

➤ **新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の流行による影響が我が国の HIV 診療にどのような影響を与えているのかを見るうえで、これまでの研究データの蓄積が生かせるかたちになった。**

都道府県と拠点病院及びエイズ治療に携わる医療機関の多大なご協力でも毎年診療の現況の情報が得られており、COVID-19 がエイズ治療に与える影響の評価も可能になると考えます。分担研究者としてブロック拠点病院の診療責任者が加わっています。ブロック拠点病院は受診者が多いばかりではなく、診療状況を記録解析する人材がおり、情報の質が高いことが疫学情報の収集解析に重要な強みとなります。今後も全般的情報収集とともに定点的な解析を行い、データの蓄積と解析を行なっていきたいと考えております。また、データの収集・解析・提供が継続して適正・公正にできる仕組みを整えたいと思います。

➤ **新興感染症のアウトブレイクによって、我が国の医療体制が抱えている課題を解決するためのヒントも本研究の蓄積から得られることが期待できる。**

➤ **COVID-19 の第3波による病床逼迫の背景には、これまで HIV/エイズ診療で指摘されてきた課題も多い。長期にわたる経験とデータの蓄積を踏まえ、新興感染症のアウトブレイクに対応できる医療体制の構築に向けた病院間や診療科間の協力、連携の道筋を示していけるような成果も期待したい。**

HIV の分野では専従医療者や基礎研究者の減少および基礎・臨床・疫学・行政・社会をつなぐ人材の不足が顕著になりつつあると認識しています。直面している人材育成・維持の困難さも実感しています。一方で、エイズ治療に関わる医療機関は、行政と協働し多職種が組織や地域を超えて連携する経験が豊富な人材のプールでもあります。また、エイズ治療は継続的に感染症診療に従事することができる貴重な現場です。新興感染症のアウトブレイク時には最も重要で必要な役割を果たす人材をプールする場として位置付けることができるのではと思います。骨太の方針にも書き込まれたことを根拠にし、エイズ治療の拠点病院体制の再構築を新興感染症対策と同時に進めるよう、厚生労働省を通じて都道府県に働きかけをすることも有意義ではと考えます。

報として重要な HIV 感染症/エイズに関する診療情報については、NDB や G-MIS の活用に加え、診療現場の負担が少なくかつ良質な情報が継続して得られ、かつ、行政や研究者が公正公平に利用できるシステムの構築を目指したい。

また、骨太の方針 2021 の①感染症の克服と経済の好循環で、感染症に対し強靱で安心できる経済社会の構築の中で、「感染症有事に備える取組について、より実効性のある対策を講じることができるよう、法的措置を速やかに検討。行政の体制強化。」にエイズ治療体制を組み込むことが可能か検討するのも有意義ではないかと考える。

6. 結論

SARS-CoV-2 感染拡大下であるが、エイズ治療の医療体制整備に必要な情報収集と課題抽出、課題克服のための取り組みを継続している。拠点病院体制の再構築については、施設及び診療従事者等の連携構築を重要視し、SARS-CoV-2 感染拡大を契機に活用範囲が拡大された web ツールを積極的に活用し基盤整備を進めている。

HIV 感染症/AIDS は医療者が継続して診療に関わる数少ない感染症の一つであり、今後の国の感染症対策に資するような拠点病院体制の再構築が達成できればさらに本研究の意義は大きなものとなる。

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

横幕 能行

1) Hashiba C, Imahashi M, Imamura J, Nakahata M, Kogure A, Takahashi H, Yokomaku Y. Factors Associated with Attrition: Analysis of an HIV Clinic in Japan. *Journal of immigrant and minority health*. 2020.

研究開発分担者

田沼 順子

1)Matsumoto S, Yamaoka K, Nguyen HDT, Nguyen DT, Nagai M, Tanuma J, Mizushima D, Nguyen KV, Pham TN, Oka S. Validation of the Brief Coping Orientation to Problem Experienced (Brief COPE) inventory in people living with HIV/AIDS in Vietnam. *Global Health and Medicine* 2(6): 374-383, 2020.

伊藤 俊広

1)阿部憲介、神尾咲留未、近藤旭、若生治友、内山真理子、新木貴大、屋地慶子、佐藤麻希、吉野宗宏、伊藤俊広、後藤達也：薬学部実務実習生に対する HIV 感染症/AIDS 関連教育プログラムの実践：日本エイズ学会誌 21(2)、103-110、2019

南 留美

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

内藤 俊夫

1)Naito T, Endo K, Fukushima S, Suzuki M, Fukui Y, Saita M, Yokokawa H. A preliminary analysis of the performance of a targeted HIV electronic medical records alert system: A single hospital experience. *J Infect Chemother*. 27: 123-125, 2021.

茂呂 宏

1)Imoto W, Yamada K, Hajika Y, Okamoto K, Myodo Y, Niki M, Kuwabara G, Yamairi K, Shibata W, Yoshii N, Nakaie K, Yoshizawa K, Namikawa H, Watanabe T, Asai K, Moro H, Kaneko Y, Kawaguchi T, Itoh Y, Kakeya H, Disseminated Mycobacterium abscessus subsp. massiliense infection in a Good's syndrome patient negative for human immunodeficiency virus and anti-interferon- γ autoantibody: a case report. *BMC Infect Dis*. 2020, 20, 431.

今橋 真弓

1)Mayumi Imahashi,Hiroataka Ode,Ayumi Kobayashi,Michiko Nemoto,Masakazu Matsuda,Chieko Hashiba,Akiko Hamano Yoshihiro Nakata,Mikiko Mori,Kento Seko,Masashi Nakahata,Ayumi Kogure,Yasuhito Tanaka, Wataru Sugiura,Yoshiyuki Yokomaku,Yasumasa Iwatani.Impact of long-term antiretroviral therapy on gut and oral microbiotas in HIV-1-infected patients.Sci Rep. 11: 960.2021.

渡邊 大

1)Hirota K, Watanabe D, Koizumi Y, Sakanashi D, Ueji 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.

藤井 輝久

1)Teruhisa Fujii, Tomie Fujii, Hideyuki Takedani. Long-term impact of haemarthrosis on arthropathy and activities of daily living in Japanese persons with haemophilia. *Haemophilia* 26;3:e124-7, 2020.

宇佐美 雄司

1)萩野浩子, 重富俊夫, 荒川 美貴子, 總山貴子, 松浦由佳, 宇佐美雄司. ヒト免疫不全ウイルス感染者に生じた下唇扁平上皮癌の1例. *日本口腔外科学会雑誌*. 66(7):324-9.2020.

本田 美和子

1) Yoshida S, Mori N, Honda M, Cytomegalovirus colitis in a patient with HIV infection shortly after initiation of antiretroviral therapy, ID Case, 2019 May 4;17:e00552. doi: 10.1016

研究課題：HIV感染霊長類モデルを用いたHIV根治療法の有効性評価に関する研究

課題番号：21fk0410033h0002

研究代表者：明里 宏文（京都大学 霊長類研究所 教授）

研究分担者：塩田 達雄（大阪大学 微生物病研究所 教授）、岩谷 靖雅（国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 部長）、原田 恵嘉（国立感染症研究所 エイズ研究センター 主任研究官）、石井 洋（国立感染症研究所 エイズ研究センター 主任研究官）、齊藤 暁（宮崎大学農学部 准教授）

1. 研究目的

HIV感染症は適切な抗HIV療法（ART）により、AIDSに至ることなく日常生活を送ることが可能な慢性疾患となった。しかし、ART中断によりHIVリバウンドが生じるため、今もなお終生のART治療が必要となっている。そのためHIV感染者は、①治療の長期化に伴う様々な非感染性・感染性合併症への高い発症リスク、②ART長期服用による経済的・社会的負担増、③非常に大きな精神的・社会的リスク、などといった重いハンデを負って生涯を送らねばならないのが実情である。こうした状況を鑑み、HIV感染症の根治を実現するため、新たな根治療法の開発・実用化を目指した具体的な試みが求められている。

HIV根治に向けた新时期療法開発に当たっての最大の課題は、ART治療中の健常HIV感染者がコホートとなる臨床試験を行うことの難しさにある。即ち、ARTにより血漿中ウイルスRNAは検出限界以下となるため、被験者にとってリスクがあるART中断（interruption of ART: ATI）によるHIVリバウンドで評価されているのが実情である。理想的には、リンパ組織内に局在するとされているリザーバーサイズ定量が望ましいが、介入試験におけるリンパ節等の生検を伴うリザーバーサイズの評価は倫理的に非常に困難を伴う。さらに、評価すべきリザーバーサイズについて信頼性、再現性と実用性の高い定量法がまだ確立されていない状況である。

我々はこれまでにカニクイザルHIV潜伏感染霊長類モデルを確立した。このモデルを用いて、リザーバーサイズの定量法確立を初めとする一連のHIV根治療法評価システムを構築した。そこで本研究では、この霊長類モデルを用いて、HIV感染症の根治療法創出に向けた前臨床評価研究を実施する。すなわち、我々が独自に開発したHIV活性化薬とARTを組み合わせたshock and kill療法、iPS技術とゲノム編集技術を応用したCCR5 Δ 32造血幹細胞の移植療法を中心とした新たなHIV根治療法の有効性について、我々の新規霊長類評価システムにより評価することが本研究の非常に大きな特色である。

2. 研究方法

1) HIV活性化薬とARTを組合わせたshock and kill療法：これまでに、PKC活性化薬であるアプリアトキシンの新規誘導体である10MA-1（プリオスタチンと比べ低毒性かつ大量合成が容易：京都大学・入江教授との共同研究）が、BET阻害薬であるJQ1との併用により、潜伏HIV感染細胞株からの相乗的な強いHIV再活性効果を示す一方、10MA-1による副反応である炎症応答を効率良く抑制するといった理想的なcombined latency-reversing agent（cLRA）を見出した（Washizaki et al., ssubmitted）。これらの結果に基づき本研究では、10MA-1、JQ-1単剤および併用での①健常サル個体への投薬による薬物動態試験およびサル個体への安全性に関する検証実験、②HIV潜伏感染ザルにおける安全性やリンパ球活性化、HIV誘導能について検討を行う。一方、ARTコントローラー（ART治療により長期に亘りPVLが検出限界以下となっているHIVキャリア）へのLRA投薬によるリザーバーサイズ縮減効果を検討するためには、前述のようにリンパ組織でのリザーバーサイズ動態解析が不可欠である。これを踏まえ、ARTコントローラーにおけるLRAのリザーバー縮減効果をモデリングするため、① HIV潜伏感染霊長類モデルへのART投与によりリザーバーサイズ、特にリンパ節濾胞ヘルパーT細胞（Tfh）で見られるHIV複製許容細胞への抑制効果が見られるか、② 前述の「ATIによる（リンパ節内での小規模の）HIVリバウンド」が見られるか、について検討する。これらの解析により有望な結果が得られた場合、さらに10MA-1、JQ1からなるcLRAとARTの同時投与によるリンパ節内のリザーバーサイズ縮減効果について検討する。

2) iPS技術とゲノム編集技術を応用したCCR5 Δ 32造血幹細胞の移植療法：サルiPS細胞から造血幹細胞やリンパ球・マクロファージへの分化誘導法に加え、ゲノム編集法を組み合わせることでiPS由来免疫細胞におけるHIV/SIV感受性操作を可能とする技術を確立する。次に、本技術を応用してHIV感染セカンドリセプターであるCCR5の機能欠損変異（Δ CCR5）およびマーカー遺伝子（tEGFR：免疫原性が低い小分子で、かつ細胞膜上に発現する）をサルiPS細

胞へ導入し、クローン選抜評価を経て、 Δ CCR5導入iPS細胞由来造血幹細胞 (Δ R5-iHSC) を樹立し、 Δ R5-iHSCのサル個体への自家移植実験を行う。特に、本研究ではiPS細胞を樹立した個体に病原性R5指向性SHIV (R5-SHIV) を接種し、CD4+T細胞が減少し外来性CD4+T細胞増殖のためのニッチ形成を促した後、当該サル個体への Δ R5-iHSC自家移植を実施する。これにより安定した Δ R5-iHSCの定着、CD4+T細胞等への分化誘導、R5-SHIV感染制御効果について検討する。

3) HIV 潜伏感染におけるリザーバーの組織分布・比較定量および潜伏化に寄与する宿主側・ウイルス側要因の解析：これまでの解析より、HIV 潜伏感染霊長類モデルでは免疫学的な機能的根治 (Immunological controller) 状態が成立していることが示唆されている。そこで、① HIV 潜伏感染状態において HIV 増殖制御に関わる CTL および中和抗体による免疫学的制御機構、② HIV 潜伏感染状態においてウイルスの免疫制御機構に関する低機能性、について検討を行う。

(倫理面への配慮)

本研究では動物実験を行うことから、動物愛護法に基づいた動物福祉規程に則り、実験動物の飼育・実験・解剖作業を行う。既に実際に動物実験を行う医薬基盤・健康・栄養研究所および京都大学において実験動物委員会による研究計画の承認を得ている。

3. 研究結果

1) HIV 活性化薬と ART を組合わせた shock and kill 療法・10MA-1, JQ1 それぞれのサル個体への投薬による薬物動態試験、安全性試験：漸次容量増加試験 (dose-escalation test) により、順調に投与量を上げているが、これまでのところ安全性に問題は見られていない。末梢血リンパ球への活性化効果が見られる容量まで継続する。HIV 潜伏感染ザルへの 10MA-1, JQ1 併用投与に向けた準備を進めている。
・ART コントローラーにおける LRA のリザーバー縮減効果モデリング：viremia 陽性の HIV 持続感染サルへの ART により viremia 検出感度以下となり、また ATI によりリバウンドが検出された。次に HIV 潜伏感染ザルでは、ART によりリンパ節細胞における proviral DNA, vRNA が低下、特に vRNA の大幅な低下により、active reservoir の指標 vRNA/pDNA (R/D 比) が著減した。さらに ATI により proviral DNA, vRNA ともに増加し ART 以前のレベルに復帰した。

2) iPS 技術とゲノム編集技術を応用した CCR5 Δ 32 造血幹細胞の移植療法：

・サル血液から樹立した iPS 細胞に CCR5 欠損及びマーカー遺伝子を導入しクローン細胞を樹立、機能性などを確認後、造血幹細胞に分化誘導可能であること、さらに少なくとも in vitro において Δ R5-iHSC から CD8T 細胞やマクロ

ファージへの終末分化誘導が可能であること、またこの終末分化誘導細胞が本来の免疫細胞としての機能性を保持していることを報告した (Iwamoto et al., 2021)。これまでに Δ R5-iHSC の自家移植パイロット実験を実施し、現在経過観察中である。これまでに、 Δ R5-iHSC 移植による安全性を示唆する結果が得られている。

3) HIV 潜伏感染におけるリザーバーの組織分布・比較定量および潜伏化に寄与する宿主側・ウイルス側要因の解析：

・CD8 depletion によりリバウンドを起こしたサルで中和抗体：接種ウイルス Env への中和抗体価は比較的早期から検出される一方、リバウンドで出現したウイルス Env に対する中和活性がリバウンド直後の急速な viremia 低下・消失に伴い上昇した。従って、リバウンドウイルスの Env は感染初期とは異なりエスケープ変異を有していることが示唆される。また、この Env に対する中和活性を有する抗体上昇に伴う viremia 低下・消失から、CD8T と独立したウイルス制御に寄与している事が示唆された (Harada et al., 論文準備中)。

・サル感染実験に用いている HIV の感染急性期における viremia はヒト感染と同レベルであるが、多くの場合セツトポイントを生じず潜伏化もしくは低レベルの viremia へと移行する。この原因として、HIV のインターフェロン (IFN) 抵抗性が減弱していること、また Gag 領域のアミノ酸置換変異により抗 IFN 活性を回復 (再獲得) することを明らかにした (Saito et al., 2020)。

・腸管リンパ組織におけるリザーバーを評価する目的で、直腸生検法を確立した。安定して繰り返し採取が可能であり、サル個体への侵襲は許容範囲であった。今後腸管リンパ組織におけるリザーバーについてリンパ節との比較評価を行う。

4. 考察

1) HIV 活性化薬と ART を組合わせた shock and kill 療法：これまでの研究結果から、以下のような成果を得た。①免疫学的コントローラー状態であっても、リザーバーサイズの定量評価が可能であること、②ART 抵抗性リザーバーが存在すること、③ART フリー状態での LRA による HIV 再活性化効果を評価可能な潜伏感染モデル (エリートコントローラー (EC) に相当する免疫学的コントローラー) であること、④EC への予防的 ART によるリザーバーサイズ縮減効果ならびに loss of control 治療効果の可能性 (モデリング) を示した。これらの成果より、優勢な抗ウイルス免疫機能 (特に CTL 活性) 状態を維持した潜伏感染ザルで、ART&LRA によるリザーバーサイズ縮減効果を評価が可能となる理論的根拠を得たものと考えられた。今後、これらの結果を論文化するため、リザーバーサイズ細胞における

ウイルスゲノムの解析を含め、必要な知見を蓄積する。さらに、10MA-1, JQ1 からなる cLRA と ART の同時投与によるリンパ節内のリザーバーサイズ縮減効果について検討を進める。

2) iPS 技術とゲノム編集技術を応用した CCR5 Δ 32 造血幹細胞の移植療法：これまでに Δ R5-iHSC の自家移植パイロット実験を実施し、一定の有望な結果を得た。今後、Δ R5-iHSC から分化誘導した免疫細胞の血中での出現やその HIV 抵抗性機能等について経過観察を行う。さらに、移植細胞数を増やして再移植するなどの試みを実施する予定である。

3) HIV 潜伏感染におけるリザーバーの組織分布・比較定量および潜伏化に寄与する宿主側・ウイルス側要因の解析：HIV 潜伏感染ザルにおける一過性 CD8T 細胞除去により、CTL のみならず中和抗体が HIV の機能的根治状態の維持に寄与していることが強く示唆される知見を得た。このことは、EC における HIV 制御には、細胞性・液性免疫による協調的作用が必要であることを示唆するものであり、これまで未報告の重要な成果であると考えられる。今後、HIV リバウンドが生じたサル個体における中和抗体の推移およびウイルスゲノムにおけるエスケープ変異解析による実証試験を行う。

サル指向性 HIV の IFN 抵抗性が減弱していること、また Gag 領域のアミノ酸置換変異により抗 IFN 活性を回復（再獲得）することを明らかにした。このことは、この変異を導入するにより良好な持続感染能や病態発現能を有する HIV 作出が期待される。今後、変異導入 HIV クローンを構築し、サル感染実験による検討を進めたい。

5. 自己評価

1) 達成度

コロナ禍の影響（当ラボで感染発症者が出たことによりラボが長期閉鎖となったことや、所属機関の規則により緊急事態宣言に伴いサル施設への出張自粛を余儀なくされたなど）でサル実験実施が想定通り進める事が困難な状況であった。しかし、分担・協力研究者の尽力により結果としては概ね計画通りの進捗が得られた。特に、HIV 活性化薬と ART を組み合わせた shock and kill 療法に関連して、潜伏感染ザルにおけるリザーバーの定量解析や、それに基づく ART 投与におけるリザーバー・ウイルス動態などに関する知見は、今後の根治研究において非常に重要であり、想定以上の進捗と言えよう。

iPS 技術とゲノム編集技術を応用した CCR5 Δ 32 造血幹細胞の移植療法とともに、霊長類モデルを用いた前臨床試験を進めるべく最善を尽くしている。有効性、安全性の評価は研究期間内に可能と考えている。

1) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

欧米諸国においては、HIV リザーバーの排除に向けた根治への試みが精力的に進められている。これまでに、Berlin patient, London patient として知られる 2 症例において、CCR5 Δ 32 造血幹細胞移植による HIV 寛解が報告されたが、費用や再現性、安全性の面から現状では一般化は厳しい。Shock and kill 療法に関しては、様々な LRA が開発され、その一部は臨床試験が実施されているが、まだリザーバーサイズ縮減を可能とする方法論の確立には至っていない。

3) 今後の展望について

他の霊長類モデル（SIV, SHIV 感染アカゲ、カニクイ、ブタオザル）と比較して本カニクイザル HIV 感染モデルは、①ウイルスゲノムの 90%以上が HIV であり HIV を標的とした各種治療法の評価が可能であること、②獲得免疫応答による強力な HIV 複製増殖の制御が生じていること、といった優位性が考えられる。特に後者の、優勢な HIV 制御免疫は、他の霊長類モデルではほとんど成立しない。HIV 根治療法のゴールは病原性 HIV が対象であるが、HIV 根治にはリザーバー制御（活性化）技術と抗 HIV 免疫の付与、増強という 2 つのタスクを同時に達成する必要がある。しかし、これらのリザーバーへの効果を同時に定量評価する事は事実上難しい。この点において、免疫学的に HIV が制御され、EC に相当する状態にある当該 HIV 感染霊長類モデルを用いたリザーバー制御（活性化）評価は大きな優位点があると考えられる。また同時に、当該モデルでは優勢な HIV 制御免疫により EC 状態となっていることから、この免疫応答の解明により人為的 controller（＝機能的根治状態）の成立に必要な免疫学的機序を明らかに出来るものと期待される。

6. 結論

本研究では、本邦での入手・実験使用が容易であるカニクイザルに感染性を有する「サル指向性 HIV」を用いて長期潜伏・持続感染霊長類モデルを確立した。このモデルを用いて確立したリザーバーサイズ定量法を活用し、HIV 根治治療法の評価システム完成に至った。これらを用いて、LRA の in vivo における効果や副反応を的確に評価し最適化することが可能となり、これらは既に実施中である。我々が独自に開発した HIV 活性化薬と ART を組み合わせた shock and kill 療法、iPS 技術とゲノム編集技術を応用した CCR5 Δ 32 造血幹細胞の移植療法を中心とした新たな HIV 根治治療法の有効性を明らかに出来れば、HIV 感染者への臨床応用が可能な根治治療法の創出に繋がるものと期待される。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

研究発表

研究開発代表者

明里宏文

1. Iwamoto Y, Seki Y, Taya K, Tanaka M, Iriguchi S, Miyake Y, Nakayama EE, Miura T, Shioda T, Akari H, Takaori-Kondo A, Kaneko S. Generation of macrophages with altered viral sensitivity from genome-edited rhesus macaque iPSCs to model human disease. *Mol Ther Methods Clin Dev* 21, 262-273, 2021.
2. Izaki M, Yasunaga J-i, Nosaka K, Sugata K, Utsunomiya H, Suehiro Y, Shichijo T, Yamada A, Sugawara Y, Hibi T, Inomata Y, Akari H, Melamed A, Bangham C, Matsuoka M: In vivo dynamics and adaptation of HTLV-1-infected clones under different clinical conditions. *PLoS Pathog* 17: e1009271, 2021.
3. Matsuoka S, Kuwata T, Ishii H, Sekizuka T, Kuroda M, Sano M, Takeda A, Okazaki M, Yamamoto H, Shimizu M, Matsushita S, Seki Y, Saito A, Sakawaki H, Hirsch MV, Miura T, Akari H, Matano T: A potent anti-simian immunodeficiency virus neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in rhesus macaques. *J Virol* 95, e02455-20, 2021.
4. Murata M, Yasunaga, J, Washizaki A, Seki Y, Kuramitsu M, Tan W. T, Hu A, Okuma K, Hamaguchi I, Mizukami T, Matsuoka M, Akari H: Frequent horizontal and mother-to-child transmission may contribute to high prevalence of STLV-1 infection in Japanese macaques. *Retrovirology* 2020, 17, 15.

研究開発分担者

塩田達雄

1. Watanabe S, Fujino M, Saito Y, Ahmed N, Sato H, Sugimoto C, Okamura T, Hanaki K, Nakayama EE, Shioda T, Matsushima K, Ansari AA, Villinger F, Mori K. Protective Immune Responses Elicited by Deglycosylated Live-Attenuated Simian Immunodeficiency Virus Vaccine Are Associated with IL-15 Effector Functions. *J Immunol* 205, 1331-1344, 2020.
2. Kubota-Koketsu R, Terada Y, Yunoki M, Sasaki T, Nakayama EE, Kamitani W, Shioda T. Neutralizing and binding activities against SARS-CoV-1/2, MERS-CoV, and human coronaviruses 229E and OC43 by normal human intravenous immunoglobulin derived from healthy donors in Japan. *Transfusion* 61, 356-360, 2021.

岩谷 靖雅

1. Ozono S, Zhang Y, Ode H, Sano K, Tan TS, Imai K, Miyoshi K, Kishigami S, Ueno T, Iwatani Y, Suzuki T, Tokunaga K. SARS-CoV-2 D614G spike mutation increases entry efficiency with enhanced ACE2-binding affinity, *Nature Communications* 12, 848, 2021.
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. *Sci Rep*. 11, 910, 2021.
3. Kondo T, Iwatani Y, Matsuoka K, Fujino T, Umemoto S, Yokomaku Y, Ishizaki K, Kito S, Sezaki T, Hayashi G, Murakami H. Antibody-like proteins that capture and neutralize SARS-CoV-2. *Science Advances* 6, eabd3916, 2020.
4. Saito A, Sultana T, Ode H, Nohata K, Samune Y, Nakayama EE, Iwatani Y, 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.

石井 洋

1. Nakamura-Hoshi M, Takahara Y, Matsuoka S, Ishii H, Seki S, Nomura T, Yamamoto H, Sakawaki H, Miura T, Tokusumi T, Shu T, Matano T: Therapeutic vaccine-mediated Gag-specific CD8⁺ T-cell induction under anti-retroviral therapy augments anti-virus efficacy of CD8⁺ cells in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Sci Rep*. 10, 11394, 2020.
2. Ishii H, Terahara K, Nomura T, Takeda A, Okazaki M, Yamamoto H, Tokusumi T, Shu T, Matano T: A Novel Immunogen Selectively Eliciting CD8⁺ T Cells but Not CD4⁺ T Cells Targeting Immunodeficiency Virus Antigens. *J Virol*. 94, e01876-19, 2020.

齊藤 暁

1. 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, 1124-1136, 2021.
2. Ferreira I, Kemp S, Datir R, Saito A, Meng B, Rakshit P, Takaori-Kondo A, Kosugi Y, Uriu K, Kimura I, Shirakawa K, Abdullahi A, CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration, The Indian SARS-CoV-2 Genomics Consortium (INSACOG), Agarwal A, Ozono S, Tokunaga K, Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Sato K, Gupta RK. SARS-CoV-2 B.1.617 mutations L452 and E484Q are not synergistic for antibody evasion. *J Inf Dis*. 2021 Jul 14;jiab368.
3. Saito A, Sultana T, Ode H, Nohata K, Samune Y, Nakayama EE, Iwatani Y, 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.

研究開発課題名：アルパカ VHH 抗体技術を用いた HIV-1 感染症の抗体製剤及び CAR-T 療法の開発

課題管理番号：21fk0410034h0002

研究開発代表者：高折 晃史（京都大学医学研究科 教授）

研究開発分担者：白川 康太郎（京都大学医学研究科 助教）

1. 研究目的

長期的な抗 HIV-1 薬投与を終結させるには、治療を中止してもウイルス血症のない状態を維持できる寛解状態 (HIV Remission) を目指した治療の開発が必要である。これまでの広域中和抗体 (broadly neutralizing antibodies: bNAb) の研究から bNAb 投与により抗 HIV-1 薬投与なしで長期寛解が得られる可能性が報告されている (Borducchi, Nature 563:360, 2018)。さらに白血病などの血液腫瘍を対象としてキメラ抗原受容体 T 細胞 (Chimeric antigen receptor T cell: CAR-T) 療法が開発されており、抗体を修飾改変し T 細胞に導入することにより従来の抗体療法よりはるかに強力に標的細胞を殺傷することができる。血液疾患領域において臨床的にも目覚ましい成果をあげており、HIV-1 を含む難治性感染症領域でもその応用が期待されている。本研究ではこの VHH 抗体作製技術を基盤として HIV-1 中和抗体の皮下注射製剤開発を進めるとともに、この技術を CAR-T 療法へ応用し、寛解状態さらには治癒を目指すための新規 HIV-1 免疫療法の基盤技術開発を行う。

2. 研究方法

アルパカを免疫して、すでに樹立した HIV-1 Env に対する 8 万の VHH 抗体ライブラリの次世代シーケンス結果から 50 クラスターに分類し、その代表配列を用いて HIV-1 中和活性を持つ候補 VHH クローン 2803 および候補 VHH 抗体を得ている。TZM B1 アッセイにより NL4-3 の中和試験を行うとともに、HIV パネル (国立感染症研究所原田恵嘉室長) への広域中和活性を検討する。すべての抗 HIV-1 Env VHH 抗体に対して HIV-1 Env 発現細胞と既存の中和抗体 (VRC01, PG121 等) を用いたエピトープ解析、生体分子間相互作用解析システム Octet red96 を用いた SPR 解析によるカイネティクス、結合親和性の解析を行う。以上のデータから広域中和活性を持つ、または中和活性はなくとも高い結合能を有する抗体を選抜しリンカーでつなぐことで、より高効率に HIV-1 に対する中和活性を示す抗 HIV-1 Env

マルチドメイン抗体を開発する。抗 HIV-1 Env マルチドメイン抗体の bi/multi-specific 化、PEG 化、ヒト IgG Fc との結合、Fc 領域の改変、アルブミンやフェリチンとの結合等により半減期延長型に改変しヒト化マウスモデルでの検証を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は遺伝子組換え HIV ウイルスを用いるため P2 及び P3 レベルの封じ込めが必要な機関承認実験並びに一部は大臣確認実験であり、「組換えヒト免疫不全ウイルスを用いたエイズ発症機構の解明と抗 HIV 宿主因子 APOBEC3 ファミリー蛋白によるウイルスの感染性抑制機構の解明に関する研究 (第二期)」として大臣確認及び京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部付属病院、医の倫理委員会の審査、承認を受けている (令和2年12月24日、承認番号 994、第2種使用等拡散防止措置確認済み)。

3. 研究結果

VHH 抗体ライブラリ 50 クラスターから最終的に 105 の VHH monomer を人工合成した。うち 12 クローンはタンパク精製できず、最終的に 93 クローンの中の活性を NL4-3 Env で pseudotype した HIV-1 を用いた TZM-b1 アッセイで検討した。クローン 134 が IC_{50} 7.4 μ g/mL で唯一中和活性を示した。同時にクローン 134 を含む 60 クローンの VHH を 20 アミノ酸のリンカー配列でつなぎ homodimer を人工合成した。20 クローンで精製タンパクが得られなかったが、40 クローンの精製タンパクが得られ、同様に TZM-b1 アッセイで中和活性を検討した。134 以外の homodimer は中和活性が検出できず、134-134 dimer は IC_{50} 1.08 μ g/mL で中和活性を示した。クローン 134 はクラスター 42 に属しており、同じクラスターには唯一属するクローン 527 の monomer および dimer を合成した。527-527 dimer は IC_{50} 0.45 μ g/mL で中和活性を示しクローン 527 でより強い抑制効果が見られた。さらに trimer をそれぞれ作製し 134-134-134 が IC_{50} 0.15 μ g/mL、527-527-527 が IC_{50} 0.11 μ g/mL でより強い中和活性を示した。

VHHおよび既知の中和抗体をパニングする前に Env に先に結合させパニングし次世代シーケンスすることで欠落する配列から、エピトープの推測をすることができ、VHH 134 は CD4 結合領域にエピトープを持つ VRC01、V1/V2 領域にエピトープを持つ CH01 および CH04、さらに V3 領域にエピトープを持つ PGT126 と競合することが予測されている。HIV パネルのうち5種を用いた感染実験ではクローン 134 と 527 は Tier 1B だけでなく Tier 2 の THR04156.18 や CAP210.2.00.E8 を IC₅₀ 0.01 μg/mL 未満で抑制し、Clade C ウイルスを含む Tier 2 ウイルスに対して既存の中和抗体より強い中和活性を示した。

これらの VHH 抗体を応用した CAR-T 療法の開発に関して抗 HIV-1 Env VHH を組み込んだ CAR ベクターを作製中である。

4. 考察

既存の多くの中和抗体のエピトープは CD4 結合領域、V1/V2 領域、V3 領域、gp120/gp41 境界領域、膜近傍領域大きく5つに分類される。それぞれの中和抗体が認識できる部位は Env 三量体のコンフォメーションによりエピトープが異なる。CD4 に結合するまで三つのコンフォメーションを取ると考えられている (Herschorn *mBio* 2016)。本研究では各 5 領域をカバーする既存の中和抗体 5 種 (PG16:V2 apex、2G12:V3 high mannose patch、b12:CD4 結合領域、2F5:膜近傍領域、447-52D:V3 領域) と比較しどの中和抗体に対しても強い抑制効果を示した。これらの抗体が中和活性を示さない Clade C や Tier 2 のウイルスの抑制に成功している。CD4 結合領域得られた VHH は monomer では dimer で高い中和活性を示し、中和抗体を結合させた Env のパニング実験からクラスター42 の VHH のエピトープはともに CD4 結合領域、V1/V2 領域、V3 領域に重なって広がる領域である可能性がある。VHH は分子量で IgG の 1/10 程度と小さく、これまで中和抗体 IgG では到達できない領域に結合している可能性があり構造的な評価が必要である。

5. 自己評価

1) 達成度について

ライブラリのスクリーニングを TZM BL アッセイでやり直したため時間がかかったが、ウイルスパネルを用いた試

験では既存の中和抗体よりも高い中和活性をもつ VHH を同定できている。VHH では分子量が小さく血中半減期が短すぎるため、抗体製剤としてのエンジニアリングが必須となる。また、*in vitro* の評価しか本研究期間中にはできていなかったが、動物を用いた感染実験系での評価が待たれる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究はアルパカ VHH ライブラリを用いて短期間で既知のエピトープを標的とする VHH を選抜するのに必要なアルゴリズムの開発に貢献している。HIV-1 感染症だけでなくエボラウイルス感染症や COVID-19 など新興感染症に対する中和抗体療法の迅速な開発に貢献できる基盤技術となると考えられる。

3) 今後の展望について

有望な VHH シーズを選択できており、さらにウイルスパネルを増やし広域中和活性を持つことを確認する。クライオ電子顕微鏡による構造的な評価を行い、そのエピトープを同定する。活性を上げるためのリンカー長の変更による影響の検討、hetero dimer 化、hetero trimer 化した場合の中和活性を評価する。PEG 化、ヒト IgG Fc との結合、Fc 領域の改変、アルブミンやフェリチンとの結合等により半減期の延長化をするためエンジニアリングを予定している。

6. 結論

アルパカ VHH 抗体技術を用いてこれまでとエピトープが異なることが予想される HIV-1 Env に対する VHH 抗体を2クローン選抜した。既存の中和抗体より高い中和活性が得られており、その修飾により更なる活性の強化、対象ウイルスの広域化が期待され、新たな HIV-1 感染症の治療薬となる可能性があり、CAR-T 療法への応用など HIV-1 感染症の根治療法となる基盤技術になることを期待する。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

クラスター42 のエピトープ情報および VHH の配列情報から物質特許と用途特許を取得予定である。

別紙

研究発表

研究開発代表者

高折 晃史

原著論文による発表

欧文

- 1) Iwamoto Y, Seki Y, Taya K, Tanaka M, Iriguchi S, Miyake Y, Nakayama EE, Miura T, Shioda T, Akari H, **Takaori-Kondo A**, Kaneko S. Generation of macrophages with altered viral sensitivity from genome-edited rhesus macaque iPSCs to model human disease. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021 Mar 17;21:262-273. doi: 10.1016/j.omtm.2021.03.008. eCollection 2021 Jun 11
- 2) Matsui H, Shirakawa K, Konishi Y, Hirabayashi S, Sarca AD, Fukuda H, Nomura R, Stanford E, Horisawa Y, Kazuma Y, Matsumoto T, Yamazaki H, Murakawa Y, Battivelli E, Verdin E, Koyanagi Y, **Takaori-Kondo A**. CAGE-seq reveals that HIV-1 latent infection does not trigger unique cellular responses in a Jurkat T cell model. *J Virol*. 2021 Jan 27;95(8):e02394-20. doi: 10.1128/JVI.02394-20. Online ahead of print. PMID: 33504604
- 3) Sarca AD, Sardo L, Fukuda H, Matsui H, Shirakawa K, Horikawa K, **Takaori-Kondo A**, Izumi T. FRET-Based Detection and Quantification of HIV-1 Virion Maturation. *Front Microbiol*. 2021 Mar 9;12:647452. doi: 10.3389/fmicb.2021.647452. eCollection 2021. PMID: 33767685

学会発表

研究開発分担者

白川 康太郎

原著論文による発表

欧文

- 1) Matsui H, **Shirakawa K**, Konishi Y, Hirabayashi S, Sarca AD, Fukuda H, Nomura R, Stanford E, Horisawa Y, Kazuma Y, Matsumoto T, Yamazaki H, Murakawa Y, Battivelli E, Verdin E, Koyanagi Y, Takaori-Kondo A. CAGE-seq reveals that HIV-1 latent infection does not trigger unique cellular responses in a Jurkat T cell model. *J Virol*. 2021 Jan 27;95(8):e02394-20. doi: 10.1128/JVI.02394-20. Online ahead of print. PMID: 33504604
- 2) Sarca AD, Sardo L, Fukuda H, Matsui H, **Shirakawa K**, Horikawa K, Takaori-Kondo A, Izumi T. FRET-Based Detection and Quantification of HIV-1 Virion Maturation. *Front Microbiol*. 2021 Mar 9;12:647452. doi: 10.3389/fmicb.2021.647452. eCollection 2021. PMID: 33767685

令和3年度 エイズ対策政策研究事業「研究成果概要」

研究開発課題名：HIV検査体制の改善と効果的な受検勧奨のための研究

課題管理番号：R01-エイズ-一般-19HB1001

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）、本間 隆之（山梨県立大学看護学部 准教授）、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）、後藤 直子（日本赤十字社血液事業本部 安全管理課長）、井戸田 一郎（しらかば診療所 院長）、加藤 眞吾（株式会社ハナ・メディック 代表取締役社長）、貞升 健志（東京都健康安全研究センター 微生物部長）、佐野 貴子（神奈川県衛生研究所微生物部 主任研究員）、渡會 睦子（東京医療保健大学医療保健学部 教授）、日高 庸晴（宝塚大学看護学部 教授）

1. 研究目的

HIV感染症は、より早期に治療を開始することで、患者の予後がさらに改善し、二次感染の予防にもつながることが明らかとなり、これまで以上に早期診断が求められるようになってきている。しかし、我が国における診断の遅れは深刻な状況が続いており、新規HIV感染者の約3割が、エイズ発症をきっかけに診断されているのが現状であり、検査体制の更なる取組の検討が喫緊の課題となっている。

我が国の現状では、より丁寧な Opt-In(自発的検査体制)の組み合わせによる検査普及を目指すことが必要である。その一方で、医療機関における検査推進、郵送検査などの新たな検査法の有効利用も検討していく必要がある。

現在の COVID-19 流行下において、保健所等での HIV 検査が休止されたところが多く、検査機会の減少で、HIV 陽性者の把握が十分にできない状況になってきていると考えられる。そのため、現状におけるハイリスク層の HIV 検査にかかる実態及び各保健所の状況・実態を十分把握した上で、COVID-19 流行下での HIV 検査について、将来において行政が事業として受け入れやすい新たな検査戦略の構築を目指す。

本研究班では、郵送検査のような受検ハードルの低い検査に対して「プレ検査」という概念を提唱しており、今後はプレ検査としての郵送検査を利用した新たな検査手法を検討計画である。そして将来的には、各地方の特徴や保健所のマンパワーを考慮して、プレ検査を含めた複数の検査手法の中から、その地域に適したものを選択できるような検査体制の構築を目指した研究を行っていく。これらは、今後、新たな感染症が流行した場合にも、対応できるものとする。

そして、これまで受検勧奨が十分に届いていない地方のハイリスク層への新たな受検勧奨モデルを構築していく

ことを目指し、日本における HIV 検査の今後の方向性についての提言と、我が国の現状に合った質の高い検査体制の整備へつなげていくことを目標とする。それにより、日本全体の検査体制を向上させ、HIV 陽性者の早期診断を進めることを目的とする。

2. 研究方法

本研究においては、各分担者による研究過程が、そのまま事業としての実効性をもって機能するように組み立てられている。これによって、HIV 感染症の早期診断に、直接的な影響を与えていくことを目標としている。

「受検アクセスの改善」、「検査所の利便性向上」、「HIV 診断検査の充実」という、大きな「3 つの柱」に基づいて、各分担研究者は詳細な検討と改善を加えていく。

①COVID-19 流行拡大に伴い、自治体モデル構築のために検討していた、自治体・保健所と連携した対面での HIV 検査会等の実施が困難となった。さらに、COVID-19 対応のため保健所での HIV 検査が休止や縮小になり、大幅に検査件数が減少し、新規報告数の減少が懸念された。

そこで、HIV のハイリスク層である MSM を対象に、非接触での無料匿名の郵送検査を支援団体と協働で計画した。実施にあたっては、検査実施方法の解説、検査申込み、HIV の情報提供、アンケート調査、相談・サポート等の必要な事柄に対応した専用の Web サイトを構築した。

そして、交通事情や保健所での検査実施状況、匿名性の確保が難しい北陸において新たな検査モデルとしての検証を行うこととした。

事前周知・広報については、出会い系アプリとともに、北陸のゲイコミュニティを対象とした出会い系サイトに検査 Web サイトの紹介と郵送検査が無料匿名で受検できることのバナー広告を掲載した。さらに、協力が得られ

た北陸のゲイバーやLGBT団体等でフライヤーの設置や配布を行った。検査受検前後の相談支援については、支援団体に協力を求め、確認検査が必要な場合は、地域のエイズ治療拠点病院を紹介することとした。

②疫学的調査を行う分担研究では、保健所におけるHIV検査の相談および検査件数の動向を、統計モデルを用いて時系列解析をすることで、2020年第1～2四半期での両者の件数がどの程度減少したか(もしもCOVID-19が流行しなかったら本来は何人が検査を受けることができていたか)を推定した。

③保健所に関する研究では、全国の保健所等を対象としたHIVと梅毒の検査に関するアンケート調査を実施した。

HIV郵送検査について現状を把握するため、郵送検査会社に対してアンケート調査を行い、検体、検査法、検査結果の通知法等に関する実態調査を行った。郵送検査会社全体のHIV年間検査数は105,808件であり、昨年と比較して15.0%減少していた。団体検査の推定受検者率は42%であった

④研究班協力施設である41か所の民間クリニックにおけるHIV検査実施状況調査を実施した。

⑤HIV検査ガイドラインである「診療におけるHIV-1/2感染症の診断ガイドライン2008」の改訂版を、HIV検査にかかる専門家を中心に検討会等を行い作成した。

3. 研究結果

①北陸3県のMSMを対象とした郵送検査を実施するためのHIV検査サイトを構築し、そのサイトを通して申込を行う郵送検査の実証研究を行った。2020年3月1日から21日までの申込期間中、173件の検査キットの申込みがあり(自宅宛て144件、郵便局留め・バー団体29件)、検体返送数は135件、陽性数は0件であった。さらに、検査サイトを通じて検査申込み前と検査実施後のアンケート調査を行った。非対面での本検査再度利用したいとの意見は約90%であった。また、過去のHIV検査受検場所は保健所が70%強であった。

今回の検査は、コミュニティセンターがない地域において、地元のネットワークを活用したきめ細かな周知広報を行った結果、多くの検査申し込みを得ることができた。検査勧奨が届きにくい地方のハイリスク層に検査受検の機会を提供できたことが、確認できた。本形態での検査は、引き続き、対象地域を拡大しての実施を検討していく。

②令和2年度のHIV感染者中の診断者割合の推定結果は以下のようにまとめられる：

1. 保健所における検査および相談件数は、それぞれ第1四半期で前年の7-8割および8-9割程度に減少した。第2

四半期でいずれも前年の2-3割程度に減少した。

2. 保健所における検査および相談件数の減少で推定すると感染者数が多い傾向を認めた(∴感染していない者のほうがより検査機会を失う傾向を認めた)

3. 感染者が非感染者よりも3-4倍受検しやすいと仮定すると、第2四半期において多いと89人程度が診断の機会を失ったと考えられるが、その程度は相対的受検率に依存するものと考えられた。

COVID-19流行の影響により「本来HIV陽性が発見できたはずの感染者」が多く見逃がされていることが浮き彫りになった。

③保健所アンケート調査の回収率は保健所で57%(305/531施設)、特設施設で74%(15/19施設)と例年よりかなり低いものとなった。

COVID-19により検査・相談の休止、縮小などの変化があった保健所は約7割に上り、理由として人員不足や感染対策が十分に取れないことが挙げられた。

④民間クリニックにおける調査では、昨年に延べ26,284件の検査が行われ、70件が確認検査によりHIV感染が証明され、陽性率は0.27%であった。検査数は2001年本調査開始以降最多であり、COVID-19流行に伴い、保健所等でのHIV検査数が減少しているにも関わらず、民間クリニックの検査数は減少せず、検査のニーズは保たれていた。

⑤「診療におけるHIV-1/2感染症の診断ガイドライン2020」は、新たに薬事承認されたHIV-1/2抗体確認検査法と既に使用されている核酸増幅検査法(NAT)の結果の解釈を中心に記載し、2020年10月に日本エイズ学会ホームページに掲載された。

その他、MSM等へのインターネット調査、郵送検査会社の実態調査、MSM向けの即日検査の実施、インターネットサイトでのHIV検査情報の発信、唾液検査の検討等の研究を実施した。

4. 考察

本研究においては、COVID-19流行下における「検査所の利便性向上」、「受検アクセスの改善」、「HIV診断検査の充実」を目指して各分担研究が検査の質を丁寧に高めていくよう計画されている。それぞれの研究は「自治体モデル構築」の研究を介して、事業としても同時に機能していくように組み立てられており、日本における保健所か民間クリニックを含めた各検査の今後の方向性についての提言、各地方の現状に合った質の高い検査体制の整備につなげられていくことになる。

本研究によって構築されていく検査体制は、長期的な戦

略としても、我が国における HIV 早期診断に直接的な影響を与えていくことが期待される。その結果として、エイズ発症者が減少し、早期治療による長期合併症予防、さらには感染拡大を防ぐという、我が国のエイズ対策の大きな目標に貢献する、社会的意義の高いものであると考えられる。

また、検査の機会は、HIV 感染症の正しい知識を受検者に与え、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。従って本研究班の活動は、検査の受検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ことも期待される。

5. 自己評価

1) 達成について

本研究では、各分担者による研究過程が、そのまま事業としての実効性をもって機能するように組み立てられている。これによって、HIV 感染症の早期診断に、直接的な影響を与えていくことを目標としている。各分担研究によって、これまで以上に丁寧な Opt-In が積み上げられ、個々の研究についての達成度は高い。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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

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

研究開発代表者

今村 顕史

- 1) Yuri Echigoya, Takayuki Yamaguchi, Akifumi Imamura, Hiroshi Nishiura. Estimating the syphilis incidence and diagnosis rate in Japan: a mathematical modelling study. *Sex Transm Infect.* 2020 Nov;96(7):516-520.
- 2) Kazuki Shimizu, Hiroshi Nishiura, Akifumi Imamura. Investigation of the Proportion of Diagnosed People Living with HIV/AIDS among Foreign Residents in Japan. *J. Clin. Med.* 2019, 8(6). 804.
- 3) 今村顕史 . HIV/AIDS の医療体制とその問題点. *呼吸器内科* 2019. 36(5): 490-493.

研究開発分担者

西浦 博

- 1) Nishiura H. Estimating the incidence and diagnosed proportion of HIV infections in Japan: a statistical modeling study. *PeerJ* 2019;7:e6275. DOI: 10.7717/peerj.6275
- 2) Shimizu K, Nishiura H, Imamura A. Investigation of the proportion of diagnosed people living with HIV/AIDS among foreign residents in Japan. *Journal of Clinical Medicine* 2019; 8: Article ID 804

3) 今後の展望について

世界における HIV 検査体制では、自己検査の拡大が推奨されるようになってきている。当班においても、COVID-19 などの感染症流行時における効果的な検査体制の構築をはかるため、各分担研究の方策を組み込みながら、郵送検査の信頼度向上と新たな利用法の開発、郵送検査・自己採血等の自己検査の「プレ検査」としての有用性の検討をさらにすすめるとともに、保健所や民間クリニックの検査との連携をはかり、受検勧奨が十分でなかった各地方のハイリスク層への新たな受検勧奨モデルを構築していく。

6. 結論

本研究班によって構築される検査体制は、長期的な戦略としても、我が国における HIV 早期診断に直接的な影響を与えていくことが期待される。その結果、エイズ発症者が減少し、早期治療による長期合併症予防、さらには感染拡大を防ぐという、我が国のエイズ対策の大きな目標に貢献する社会的意義の高いものであると考えられる。

また、現在の COVID-19 流行下のような社会環境の変化に応じた幅広い検査の機会は、HIV 感染症の正しい知識を受検者に与え、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、検査の受検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ことも期待される。

7. 知的所有権の出題・取得状況

特になし

- 3) Kayano T, Lee KD, Nishiura H. Estimating the force of infection with *Helicobacter pylori* in Japan. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2019; 2019:Article ID 1451490.

本間 隆之

- 1) 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.
- 2) 金子 典代, 塩野 徳史, 本間 隆之, 岩橋 恒太, 健山 正男, 市川 誠一. 地方都市在住のMSM(Men who have sex with men)における調査時点までと過去1年のHIV検査経験と関連要因. *日本エイズ学会誌*, 21 (1), 34-44, 2019.

土屋 菜歩

- 1) Impact of the Great East Japan Earthquake on the Employment Status and Mental Health Conditions of Affected Coastal Communities. Katayanagi M, Seto M, Nakaya N, Nakamura T, Tsuchiya N, Narita A, Kogure M, Sugawara Y, Kodaka A, Utsumi Y, Usukura H, Kunii Y, Hozawa A, Tsuji I, Tomita H. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 3;17(21):8130.
- 2) Sugiyama K, Tsuboya T, Okita T, Tsuchiya N, Tarasawa K, Ogata T, Yanaka S, Tomoda A. Residents in a Remote Island Having Family Members in Distant Areas Showed Higher Preference for Place of End-of-Life Care: The Ajishima Study. *JMA J*. 2020 Apr 15;3(2):138-145. doi: 10.31662/jmaj.2019-0026.

佐野 貴子

- 1) 石田倫也、白井宏幸、白井宏直、土岐平、野々田豊、岩崎俊之、石倉健司、野々山勝人、佐野貴子. 流行性筋痛症とヒトパレコウイルス. *小児科*, 60 : 1395-1400, 2019
- 2) 貞升健志、長島真美、吉村和久、川畑拓也、佐野貴子、近藤真規子、松岡佐織、立川 愛、草川 茂、病原体検査マニュアル「後天性免疫不全症候群/HIV感染症」改訂の経緯、病原微生物検出情報、40、10、166-167、2019

加藤 眞吾

- 1) 加藤眞吾. (2020) 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に有効な消毒法. *医学のあゆみ*. 274(3).
- 2) Murayama M, Yamazaki S, Yamada E, Ikeno R, Nagata M, Takagi R, Kato S. (2019) Evaluation of intravirion human immunodeficiency virus type 1 RNA degradation activity in saliva by an RNA cleavage quantification method. *Oral Science International*. 00: 1-7, 2019. DOI: 10.1002/osi2.1032

貞升 健志

- 1) Nagashima M, Kumagai R, Kitamura Y, Matsuoka S, Imamura A, Chiba T, Sadamasu K. : Examination of Efficient HIV Confirmatory Testing Protocols Using an HIV-1/2 Antibody Differentiation Assay. *JpnJ Infect Dis*. 2020 Mar24;73(2):173-175. doi: 10.7883/ yoken. JJID.2019.447. Epub 2020 Feb 28.
- 2) 貞升健志、HIV感染症の診断ガイドライン : HIV感染症とAIDSの治療、11、2020 (印刷中)

研究開発課題名：HIV 検査と医療へのアクセス向上に資する多言語対応モデル構築に関する研究

課題番号：19HB1002

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）

1. 研究目的

近年、我が国の在留外国人が増加傾向にある。2020 年は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行のため前年に比べて減少したものの、288 万人が滞在していた。2019 年の出入国管理法改正により、今後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る。また、AIDS で HIV 感染が発見される割合が上昇しており、2020 年では 28.6%であった。このような背景のもと、本研究では、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、保健所等にとっても HIV 検査を提供しやすい多言語対応モデルを構築することを目的とする。

2. 研究方法

上記の目的のために令和元年度については以下のような一連の調査研究を行った。

(1) エイズ診療拠点病院等の HIV 陽性外国人の受領動向と診療体制に関する検討

全国のエイズ診療拠点病院及びエイズ患者に対する自立支援医療機関として登録されている病院・診療所 391 施設を対象として、外国人対応の現状の把握と多言語対応に向けた取り組みや課題について調査を実施した。調査は令和 2 年 1 月に開始し、回答を得られなかった施設には令和 2 年 10 月までに最大 3 回の調査協力をお願いした。

質問票では、2013 年 4 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日までの 6 年間にそれぞれの病院を訪れた新規の HIV 陽性外

国人の有無・国籍・性別・人数について尋ねた。施設の診療体制に関する調査は、外国人患者を診療することの困難さに対する認識、言葉が不自由な外国人受診時の対応、通訳の手配の状況、医療ソーシャルワーカーの配置といった外国人患者の受け入れの準備状況を尋ねた。

(2) HIV 及び結核の検査・治療に活用できる医療通訳の教育・活用方法の検討

HIV 検査陽性者に対する告知、HIV 感染症や結核の治療に対応できる通訳者を育成するために 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 4 日間の研修を企画した。COVID-19 が流行したため、研修は Zoom によるオンラインで実施することにした。

それぞれの研修の 1 日目は、HIV と結核に関する基礎知識に関する講義を行い、研修の効果を測定するために、研修前後での HIV 及び結核に関する知識や意識に関する質問票による調査を行った。

2 日目以降は通訳基礎トレーニング演習とロールプレイ演習を行った。通訳基礎トレーニング演習では、医療通訳者に必要な心得と通訳スキルを向上するための方法論の講義と演習を行い、参加者に半構造質問による自記式質問票により有効性と自由所感を回答してもらった。

ロールプレイ演習では、HIV 陽性告知や治療の現場に関する 3 種類のシナリオを利用し、各参加者が同じシナリオを二回通訳するようにし、正確性と迅速性の観点から評価シートにより採点を行った。

(3) COVID-19 が及ぼす外国人労働者の経済・健康への影響に関する調査

関東、関西、東海、九州地域のベトナム人協会の協力を得て、ベトナム人 600 人を対象に質問票による Web 調査を行った。質問票では、基本属性、日本での生活習慣、HIV 検査へのアクセス、COVID-19 の影響などを聞いた。Web 調査は 2021 年 1 月から 3 月に実施した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に関し、研究代表者が所属する杏林大学大学院国際協力研究科の研究倫理委員会から承認を得た。

3. 研究結果

(1) エイズ診療拠点病院等の HIV 陽性外国人の受領動向と診療体制に関する検討

調査票を送った 391 施設のうち、332 施設(84.9%)から回答が寄せられた。そのうち 169 施設(50.9%)が過去 6 年間に外国人の新規患者があり、合計患者数は 1033 人で、東南アジア出身者が 33.5%と多かった。

HIV 陽性の外国人が紹介されてきた際に「やや困難を感じる」が半数を超えており、「大いに困難」と合わせて 82.5%を占めた。困難を感じた理由(複数回答)は、90.5%が言葉の対応、次いで医療費に関する問題(65.5%)であった。46.2%が医療通訳を利用する制度はなく、直接雇用の医療通訳がいる施設は 9.5%であった。外部の団体と契約して派遣を依頼できる施設数は 59 であった。

過去 6 年間に日本語も英語も不自由な外国人を診療した医療施設数は 121 で、通訳利用は、訓練された通訳者を手配 38.8%、受診者の職場関係者・知人・家族が通訳 38.9%、アプリを使用 8.3%であった。

(2) HIV 及び結核の検査・治療に活用できる医療通訳の教育・活用方法の検討

2020 年 8 月と 2021 年 1 月に行ったオンライン研修に、7 言語 95 人が参加した。女性 92.6%、主な生育地が日本 67.4%であった。医療通訳経験なしが 30 人、HIV 感染者の通訳経験者 10 人であった。

研修効果については、AIDS と CD4、主な日和見感染症、ART の薬剤数、HIV の治療予後に関する正答率が研修後に上昇した。また、HIV への認識・行動意志についてもすべての設問で改善が見られた。

医療通訳基礎トレーニング演習には、CHARM 主催の研

修では 23 人(10 言語)、MIC かながわ主催の研修では 91 人(11 言語)であった。ロールプレイ演習では、それぞれ 8 人(中国語 2 人、ネパール語 4 人、フィリピン語 2 人)、27 人(中国語 17 人、ネパール語 2 人、ベトナム語 8 人)であった。

医療通訳基礎トレーニング演習の成果については、研修終了後のアンケートから、回答者の 90%が「通訳技法の理解が深まった」、80%以上がシャドーイング等の通訳技法の有効性を感じていた。オンラインでの演習の効果についても、対面と比較して同等という評価も含めると 8 割がポジティブな回答であった。

ロールプレイ演習の 1 回目と 2 回目の正確性の改善率は CHARM 主催の研修で 0.61、MIC かながわ主催の研修では 0.47 であった。迅速性の改善率については、それぞれ 0.22、0.19 であった(前年度の対面演習では正確性改善率 0.24、迅速性改善率 0.3)。オンラインでのロールプレイ演習に対する参加者の反応は概ね好評であった。

(3) COVID-19 が及ぼす外国人労働者の経済・健康への影響に関する調査

回答が得られた 600 人のうち男性 40.1%、平均年齢 24.8 歳、未婚 82.3%、高校卒業が 54.8%と最も多かった。就業先で最も多かったのは工場(29.7%)であった。

過去 3 ヶ月間に性行為をしたと回答した者は 159 人(26.5%)で、83.0%が毎回コンドームを使用していた。過去 3 ヶ月間にセックスワーカーと性行為をした者 10 人、過去 6 ヶ月間に男性と性行為をした男性は 15 人であった。過去 1 年間に性感染症に罹患していた者は 11 人で、内訳は梅毒 4 人、淋病 2 人、カンジダ症 5 人であった。

ベトナムで HIV 検査を受けたことがある者は 109 人(18.2%)であったが、日本で受けたことがある者は 33 人(5.5%)であった。受検に関心がある者は 182 人(30.4%)であったが、どこで受けられるか知っている者は 50 人(8.4%)であった。

COVID-19 に感染した者は 16 人で、無症状か軽症であった。COVID-19 に関する情報は地域のベトナム人コミュニティから入手しているのが 357 人(59.7%)と最も多かった。COVID-19 流行後に失業した者は 231 人(38.5%)で

あった。母国の家族への定期送金をしている者（277人）のうち、COVID-19流行の前年に比べて送金額が減少した者は180人であった。食事の量を減らしたり、スキップした者は305人（50.8%）であった。日本政府の特別定額給付金を受け取った者は487人（81.2%）であった。

4. 考察

2013年の調査と比較して、エイズ診療拠点病院等の外国人患者受入の困難感については、大きな変化はなく、特に日本語も英語も困難な外国人の診療に多くの施設が苦慮していることが改めて示された。国内の外国人HIV陽性者における東アジア・東南アジア出身者が占める割合が高くなっており、対応すべき言語が増えていることも確認された。

通訳研修をオンラインで実施したが、研修の効果については、対面での研修と大きく違いがなかった。複雑なコミュニケーションを要するHIV診療やHIV検査の結果の告知においては、遠隔通訳の利用が必ずしも便利ではないかもしれないが、日本に長期滞在する外国人の言語が多様化している中で、HIV検査や医療へのアクセスを改善するために、遠隔通訳利用の可能性を示唆する結果であった。

在留ベトナム人を対象とした調査では、危険な性行為をしている者が一定割合存在し、性感染症に罹患している者も少数ではあるがいることがわかった。実際に日本でHIV検査を受検した者は少なかったが3割程度はHIV検査受検に興味を持っていた。15人がCOVID-19に罹患していたが、いずれも無症状か軽症であった。COVID-19流行後、回答者の約4割が失業しており、母国への送金額の減少、食事を減らす等の影響があったことがわかった。一方で、約8割に特別定額給付金が届いていたこともわかった。

5. 自己評価

1) 達成度について

コロナ禍ではあったが、エイズ診療拠点病院等を対象とした多言語対応に関する調査では、対象施設の84.9%から回答を得られた。2019年までの6年間におけるHIV診療に関する多言語対応の状況については概ね把握できた

と考える。また、医療通訳研修をオンラインで実施し、対面で実施した昨年度と比べると参加者数は約2倍となったが、研修の効果については、昨年度とほぼ同等であった。

在留外国人の中でも人口が増加しているベトナム人を対象に調査を実施した。HIV検査受検へのニーズがあることがわかった。また、COVID-19による生活への影響についても把握することができた。一方、COVID-19の影響で、ベトナムとネパールから来日予定の技能実習生と日本語学校留学生を対象としたコホート研究、周辺国のHIV対策に関する情報収集、都内の保健所職員を対象については、予定通り実施できなかった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

前回エイズ診療拠点病院等における外国人対応に関する実態調査が実施されたのは2013年であった。その後6年間で在留外国人は約100万人増加した。そのような状況において多くの医療施設が多言語対応に苦慮していること、言語のサポートが必要であることを明らかにできた意義は大きい。

その言語的なサポートを提供する医療通訳者を養成する研修をオンラインで提供し、その成果において対面での研修と同等であることを明らかにした。オンラインで研修を実施した場合、地理的な制約がなく参加することができ、実際に参加者は対面で実施した前年と比べて約2倍であった。質を落とさずより多くの医療通訳者に研修に参加する機会を提供できることを示すことができた。

在留ベトナム人を対象とした調査では、HIV感染リスクが高い行動をとっている人が一定数いることと、HIV検査へのニーズがあること、COVID-19による経済的な影響を大きく受けていたことが明らかとなった。

3) 今後の展望について

COVID-19流行後のエイズ診療拠点病院等における多言語対応の変化について調査を実施したい。また、医療通訳者を言語的なサポートを必要としている医療機関と効率的につなぐ方法について、遠隔通訳の導入も含めて、その実施可能性について検討したい。さらに、在留外国人の

HIV 検査へのニーズはあるが、COVID-19 の影響で、東京都内では保健所が HIV 検査を停止又は縮小していることもあり、HIV 検査の機会が減少した。そのため、医療通訳を伴う HIV 検査会を都内の医療機関と NPO の協力のもと実施し、その効果や持続可能性について検討したい。

6. 結論

エイズ診療拠点病院の外国人患者受入に対する困難感については、2013 年の調査と比較して大きな変化はなく、特に日本語も英語も困難な外国人の診療に多くの医療施設が苦慮していた。外国人 HIV 陽性者に占める東アジア・東南アジア出身者の割合が高くなっており、対応すべき言語が増加していることが確認できた。

在留ベトナム人技能実習生や日本語学校留学生の中には危険な性行為をしている者が一定割合存在し、性感染症に罹患している者も少数ではあるがいることがわかった。回別紙

研究発表

研究代表者

北島 勉

1) Shakaya P, Sawada T, Zhang H, Kitajima T. Factors associated with access to HIV testing among international students in Japanese language schools in Tokyo. PLOS ONE 15(7):e0235659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235655>

2) 北島 勉 新型コロナウイルス感染症拡大の HIV 感染症対策への影響 杏林社会科学研究 36 : 85-92, 2020

研究開発分担者

沢田 貴志

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

2) 沢田貴志. 第 79 回日本公衆衛生学会. NPO の立場で見た外国人の COVID-19 対策の課題と連携. メインシンポジウムⅢ「新型コロナウイルス感染症対策と地域社会における連携」. 日本公衆衛生学会総会. 2020. 京都

3) 沢田貴志. コロナ禍で見てきた在住外国人の医療アクセスの課題. シンポジウム「スティグマとの闘い」第一回 First Truck Cities Workshop Japan Tokyo 2021

宮首 弘子

1) 張弘(宮首弘子)(2021)「音声翻訳機の医療通訳における有用性」『杏林大学外国語学部紀要』第 33 号 117-148.

2) 張弘(宮首弘子). 「日本医疗口译发展现状及面临的问题」《翻译与传播》2020 年第 2 期、(中国) 社会科学文献出版社. pp. 89-110.

答者の 3 割程度が HIV 検査受検に興味を持っていた。

COVID-19 流行のため、医療通訳研修をオンラインで実施したところ、研修の効果については対面での研修とほぼ同等であった。2019 年の時点では HIV 診療で遠隔通訳を利用していた医療機関は少なかった。複雑なコミュニケーションを要する HIV 診療や HIV 検査の結果の告知においては、遠隔通訳の利用が必ずしも便利ではないかもしれないが、日本に長期滞在する外国人の言語が多様化している中で、HIV 検査や医療へのアクセスを改善するために、遠隔通訳利用の可能性を示唆する結果であった。今後の研究において、遠隔通訳を含めた HIV 検査と医療の多言語対応モデルの構築を行って行きたい。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし。

研究開発課題名：血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立に関する研究

課題番号：19HB1003

研究開発代表者：岡 慎一（国立研究開発法人 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター センター長）

研究開発分担者：永田 尚義（東京医科大学 医学部 准教授）、大野 達也（群馬大学大学院 医学系研究科 教授）、石坂 幸人（国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 難治性疾患研究部 部長）、木内 英（東京医科大学 医学部臨床検査医学分野 主任教授）

1. 研究目的

先行研究のFDG-PETを用いた癌スクリーニングでは、癌（腫瘍）のprevalence5.9%とincidence2.9/100PYは、予想以上に高率で、血友病HIV感染者に対する癌スクリーニングの重要性を示唆した。しかし、FDG-PETでは、全国施設への均質化はできないという課題が残った。C型肝炎はほぼ全員治癒したものの、その中から今後肝臓癌の発生が危惧されている。特に、血友病患者においては、非観血的かつ非侵襲的な治療法を確立する必要性も高い。一方、エミシズマブは皮下注射型Ⅷ因子類似作用を持つ抗体医薬であり需要が高まっているが、本剤使用患者での術中の凝固能検査法は確立されていない。本研究では、従来の研究で明らかになってきたこれらの課題を克服する目的で、以下の5つの研究を実施する。

分担1（岡）：血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニング法の確立に関する研究

分担2（永田）：血友病 HIV 感染者に対する消化管の癌スクリーニングと治療に関する研究

分担3（大野）：血友病/HIV/HCV 重感染患者の肝細胞癌に対する重粒子線治療の安全性・有効性試験

分担4（石坂）：HIVに関連する液性因子による血友病 HIV 感染者の癌スクリーニングの研究

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

2. 研究方法

分担1/分担2では、どの施設でも実施可能な検査による癌スクリーニングの有用性を検証する目的で、甲状腺・前立腺を含んだ胸部腹部 CT スキャン、上部内視鏡と必要な場合の下部内視鏡を実施する。血友病 HIV 感染者は、癌の有病率が高いことは先行研究で明らかとなったが、さらに、分担2では、血友病を含む HIV 感染者 1100 名のコホートを作成し、HIV 感染者においてどのような癌腫に注目し癌スクリーニングを行えば良いかを検証した。次に、癌予測モデルを作成し、ベースラインの患者情報からその後のNADC 発症の予測因子解析をおこない多変量解析で有意となった関連係数から点数付けをおこなった。分担3の研究は、先行研究からの継続であるが、血友病患者に対する重粒子線治療の有効性・安全性に関し症例を増やして検証する事を目的とする。分担4は、分担研究者の開発した HIV の Vpr を検出する ELISA を使い、血中の Vpr を測定し、Vpr が、長い HIV 罹患期間を持つ血友病患者の易発癌性に関連するのかを明らかにしていく目的で、一般の HIV 患者も含め基礎検討を行う。さらに、患者末梢血中の抗 Vpr 抗体を検出可能な ELISA システムを新たに構築し、測定・評価

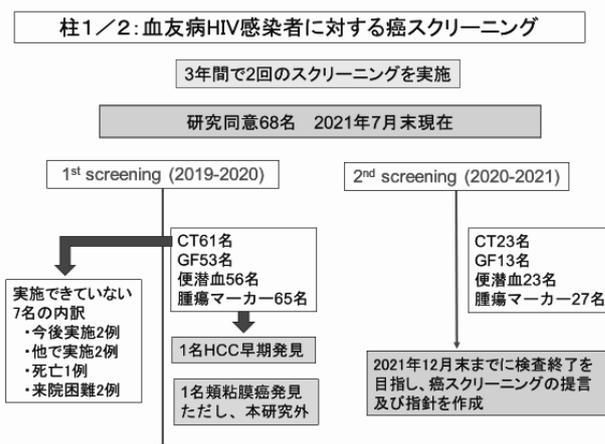
をおこなう。分担5では、血友病 HIV 感染者の高齢化で急速に普及する二重特異性抗体における、APTTに代わる新規凝固検査系を確立する。具体的には、合成基質法を応用した新規凝固検査を確立し、エミシズマブ投与時の生体内の凝固モニタリングを迅速・簡便に行うことを可能にする。これにより、血友病患者の悪性腫瘍の手術治療における止血管理をより確実かつ安全なものとするを目的とする。

（倫理面への配慮）

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

3. 研究結果

分担1/分担2では、2020年後半から2回目のスクリーニングを開始、現在下図の通りほぼ予定通り進行している。



今回のスクリーニングでも2例のNADMが見つかった。今年の年末までにスクリーニングを終了し、癌スクリーニングの重要性に関し、提言と指針を作成する。

分担2では、さらに血友病を含む HIV 感染者 1100 名のコホートを作成し、過去 15 年間の長期データベースから予後解析を行ったが、この集団の約 10%に NADM が発生していた。年齢と性別を一致させた一般人口と比較し HIV 感染者では、肝臓癌、大腸癌、胃癌がリスクであると判明し、これら癌種を早期診断できる検査方法、つまり胸部腹部 CT、上下部内視鏡検査が、HIV 感染者では癌スク

リーニング法として重要と考えられた。

HIV感染者	N=1,100	一般人口と比較した標準化罹患比	P-value
Non-AIDS defining cancer (NADC)	61 (5.1%)		
消化器癌	31(3.1%)		
大腸癌	12	1.9 (1.1-3.0)	<0.05
胃癌	11	1.8 (1.0-3.1)	<0.05
肝臓癌	9	4.7 (2.1-8.2)	<0.05
肺癌	8	1.8 (0.8-3.3)	NS
ホジキン病	4		
肛門管癌	3	1.6 (0.5-3.4)	NS
食道癌	3	1.4 (0.1-4.0)	NS
膵癌、胆管癌、膀胱癌	2		
皮膚癌、前立腺癌、甲状腺癌、乳癌	1		

次に、ベースラインの患者情報からその後の NADM 発症の予測因子解析をおこない多変量解析で有意となった関連係数から点数付けを下記の様に行うと (1 点 : 血友病患者、HBV 感染 2 点 : 40-49 歳、喫煙者、Injection drug use、3 点 : 50-69 歳、4 点 : 70 歳以上)、5 年後の、10 年後の NADM 発症を予測に役立つ事が判明した。このツールにより、現在診療している HIV 感染者がどのくらい癌リスクであるのかを層別化 (明瞭化) することができた。

点数	実際の NADCs 数 / Non-NADCs 数	5 年後の NADC 発症率 (95% CI)	10 年後の NADC 発症率 (95% CI)	発症リスク Hazard ratio (95% CI)
0	2/ 222	0.9 (0.2-3.7)	0.9 (0.2-3.7)	1 (reference)
1	1/ 91	0	1.4 (0.2-9.7)	0.9 (0.08-10.2)
2	6/ 273	0.4 (0.1-2.8)	1.4 (0.4-4.4)	2.5 (0.5-12.3)
3	8/ 174	2.9 (1.2-6.9)	2.9 (1.2-6.9)	5.1 (1.1-23.9)
4	11/ 101	5.8 (2.7-12.5)	10.7 (5.5-20.4)	12.6 (2.8-56.7)
≥5	33/ 79	20.2 (13.5-29.7)	41.3 (29.7-55.3)	53.2 (12.7-222.5)
Total	61/ 940			P for trend <0.001

C-statistics: 0.8 (95%CI, 0.8-0.9, P<0.001)

分担 3 では、登録症例数は昨年度まで 4 例、本年度 1 例の 5 例に実施した。年齢中央値は 65 歳であった。重粒子線治療は全例で完遂した。Grade2 以上の急性期有害反応は認められなかった。今年度の 1 例を除き観察期間の中央値 12 か月時点において、局所制御は全例で得られ、Grade 3 以上の重篤な晩期有害反応は認められなかった。

分担 4 では、自身が作成した Vpr-および抗 Vpr 抗体の ELISA により、血友病 HIV 患者と一般の HIV 患者の Vpr 陽性率はほぼ同等であった。また、担癌 HIV 患者は、そうでない患者より Vpr が高く、Vpr 抗体が低かった。さらに、各癌ごとの陽性率を見ると、胃癌や膵癌では Vpr が高く、Vpr 抗体が低いことがわかった。

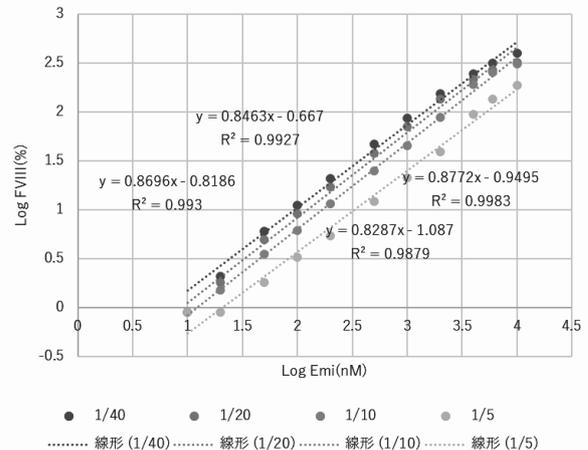
柱4: HIVに関連する液性因子による血友病HIV感染者の癌スクリーニングの研究

Tumor	患者数	Vpr陽性 (%)	抗Vpr抗体 (%)
AIDS-defining cancer			
カポジ肉腫	21	47.6	38.1
非ホジキンリンパ腫	18	55.6	27.8
Non-AIDS defining cancer			
大腸	12	50.0	33.3
肛門	8	50.0	25.0
胃癌	7	71.4	14.3
肝臓	4	0.0	0.0
膵臓	4	75.0	0.0
ホジキンリンパ腫	4	50.0	50.0
皮膚	3	0.0	33.3
食道	2	50.0	0.0
甲状腺	2	0.0	0.0
前立腺	2	50.0	0.0
咽頭	2	100.0	0.0
肺	2	50.0	0.0

各癌における血中Vpr及びVpr抗体の陽性率

- 胃癌や膵癌では、Vpr陽性率が高く、抗Vpr抗体陽性率が低い。
- 肝臓では、Vprや抗Vpr抗体陽性者は認められない。(HCCは、HCVが直接関与?)

分担 5 では、エミシズマブ投与中の凝固能測定法を検討した。トロンビン生成試験 (TGA) では、①エミシズマブ濃度と FVIII 活性は一次線形関係にある、②エミシズマブ 2000nM 以上では反応性が低下した。合成基質法でもエミシズマブ濃度と FVIII 活性で一次線形関係が得られ、2000nM 以上での反応性の低下は見られなかった。合成基質法において、相関を両対数グラフで取ると完全な一時線形等価式となった。



4. 考察

第 1 期からの血友病 HIV 感染者約 70 名を対象とした癌スクリーニングの昨年度までの 5 年間の研究から、既に NADM が 8 例見つかっている。4 例はスクリーニング 1 回目での診断で有り、prevalence に相当するが、残り 4 例は、経過中の新たな癌発症であり、incidence にあたる。今回、HIV 感染者の発癌リスクに関し、ベースラインの患者情報からその後の NADM 発症の予測因子解析をおこない多変量解析で有意となった関連係数から点数付けを行いそのリスクを層別化したところ、40 歳以上の血友病 HIV 感染者では、3 点になり 5 年後の発癌リスクが有意に高いことが示された。現在の血友病 HIV 感染者は、平均年齢が 50 歳に近づいており、当院では、最も若年者でも 40 歳である。このことからすると、血友病 HIV 感染者は全員癌スクリーニングを行うべき対象となる。

重粒子線治療に関しては、これまで 5 例が登録され、重篤な有害事象や照射部位の腫瘍再発はないことから重粒子線治療は安全で有効と考えられた。引き続き登録を継続し、有効性と安全性の評価を行う予定である。

Vpr の研究から血友病 HIV 患者では、末梢血中 Vpr の陽性割合は約 40%と血友病でない一般の HIV 感染者と同等であったが、血中 Vpr に対する中和活性が期待できる抗 Vpr 抗体の保有率が低い傾向にあった。癌を発症した HIV 感染者では、有意に Vpr 陽性者が多く、抗 Vpr 抗体保有者が少なかったことから、これらの 2 つが癌のリスク因子であると考えられた。血友病 HIV 患者では抗 Vpr 抗体保有が少ないことから、癌リスクが高い可能性が考えられる。この末梢血中 Vpr と抗 Vpr 抗体は、大腸癌、胃癌、膵癌といった特定の癌での関連性が高く、Vpr 関連リスク因子保有者では、特にこれらの癌に対する癌検診が重要であると考えられる。

高齢化が進む HIV 合併血友病患者において、急速にエ

ミシズマブ使用が広がるなか、簡便で汎用性のある合成基質法を用いた凝固学的検査方法の確立は急務である。今回の基礎検討では、TGA・合成基質法いずれでも、10-2000nMの範囲ではエミシズマブ濃度とFVIII活性が一次線形関係を示し、合成基質法をTGAにあわせて補正可能であることが判明した。今後は臨床検体における評価を行うために、特定臨床研究を開始する(2021年7月23日、東京医科大学臨床研究審査委員会承認)。臨床研究においても今回の方法の有用性が示されれば、癌手術治療における簡便で迅速な凝固モニタリングが可能となるであろう。

5. 自己評価

1) 達成度について

今年度は、3年目の最終年度に当たる。あと半年を残し、分担1/2の分担4の研究は、ほぼ予定通り進行しているといえる。分担3は、年間2例を目標にしてきたが、今年度は1例であり、新型コロナウイルス感染症の影響で県をまたぐような遠方への移動が難しい状況の患者がいる可能性がある。エイズ治療・研究開発センターとの連携をはかり、広く集患を心がける。分担5は、2020年に基礎的検討を開始し、今年度で概ね基礎的検討を終了する。今後、臨床での応用に向けた研究に進む予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

血友病 HIV 感染者は、現在全国で約700名である。この数字を今回の研究の癌発生 incidence に当てはめると、毎年全国で20例近い癌の発生がある事になる。この意味では、癌スクリーニングの意義は大きく、この研究からの提言、指針を発信する社会的意義は大きい。また、分担2の研究で今回判明した胃癌は日本における癌の特徴であり、世界の NADM リスクとしては報告が皆無である。そのため海外の知見をそのまま日本の HIV 感染者に適用できるものとしてないものがあることが分かり、日本独自の研究実施が重要であると改めて分かった。この成果を論文で発表し、HIV の癌対策指針の基盤を日本と世界に情報発信する。分担3の血友病/HIV/HCV 共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療の臨床研究は世界で唯一、群馬大学にて実施されている。これは、大学に設置された重粒子線治療施設がドイツのハイデルベルグ大学、マールブルグ大学、山形大学(令和3年稼働開始)と群馬大学の4施設しかなく、血友病/HIV の治療と重粒子線治療を並列で行う実施体制がそもそも十分でないためと推測される。分担4でウイルス蛋白 Vpr の存在、ならびに抗 Vpr 抗体の未保有が癌のリスクと認められたことから、抗 Vpr 抗体医薬による癌化リスクの低減の可能性が考えられ、この予防薬開発は HIV 感染者の QOL 改善に重要であると考えられる。分担5では、多種類の凝固学的検査を行い、簡便で汎用性のある合成基質法でのエミシズマブ評価方法を確立した。本研究によってエミシズマブ濃度と第VIII因子活性が比例関係にあることが判明したため、エミシズマブ

用法用量の個別化が可能となる。さらに、エミシズマブと第VIII因子の併用療法の凝固学的特徴が明らかになったことから、破綻出血や手術時のVIII因子併用ガイドラインが大幅に変更される可能性がある。

3) 今後の展望について

分担1/2の国立国際医療研究センターで行われた血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニングから、全国規模への実施にどうつなげていくかが重要なポイントである。本研究班としては、血友病 HIV 感染者の発癌リスクが一般に比べ有意に高いことを示すことができた。全国の血友病 HIV 感染者の癌スクリーニングの重要性を提言し、指針を作っていきたい。また、HIV 感染者全体としての NADM に対する診療および予防ガイドラインや指針はないため、本研究を通して HIV 感染者のための手引きの基盤となる知見を創出していきたい。分担3の重粒子線治療においては、引き続き症例登録を行うとともに、より長期的な経過観察の中で安全性や有効性を確認していく。分担4では、癌発症時点における末梢血中 Vpr の解析から癌への関与が認められたが、癌発症のどのくらい前段階から血中 Vpr 陽性であるのかが未解析である。今後は癌発症患者の保存血を用いた Vpr 解析を行い、発症前のリスクマーカーとしての有用性の検証し発癌における Vpr の関与を明らかにすることにより、予防薬ターゲットとしての可能性を評価する。また、Vpr は、細胞外から細胞の核に移行し、ゲノム DNA を切断する作用が認められており、この作用がエイズ患者での癌の発症に関与している可能性が推測されるため、今後、癌組織中のゲノム DNA が、Vpr の影響で変化しているかどうかを解析する予定である。分担5で、基礎検討ではエミシズマブ濃度と第VIII因子の関係は綺麗な相関が認められたが、臨床では大きくばらつきが出ることが予想される。臨床研究「インヒビター非保有血友病 A 患者を対象とした、エミシズマブ評価のための合成基質法を用いた新規凝固検査の臨床的妥当性に関する研究」が東京医科大学臨床研究審査委員会にて承認され、今後は臨床的ばらつきを評価していくための特定臨床研究に発展することになった。

6. 結論

今回は、血友病 HIV 感染者を対象とした癌スクリーニングとその治療の関連する一連の研究を行ったが、血友病 HIV 感染者に留まらず、どのようなリスクを持つ HIV 感染者に対し癌スクリーニングを効率よく行えば良いのかなど、HIV 感染全体への発展性をもたらす結果が得られた。重粒子線治療やエミシズマブ使用時の凝固能評価法の確立など本研究班終了後も継続すべき研究も有り、次年度以降の研究班への発展を期待する。

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

岡 慎一

- 1) **Oka S**, Ikeda K, Takano M, Ogane M, Tanuma J, Tsukada K, and Gatanaga H. Pathogenesis, clinical course, and recent issues in HIV-1-infected Japanese hemophiliacs: a three-decade follow-up. *Global Health & Medicine*. 2 (1); 9-17, 2020. (Review)
- 2) Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and **Oka S**. Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with general population in Japan. *AIDS* 34: 913-921, 2020.
- 3) Orkin C, Arasteh K, Hernández-Mora MG, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, **Oka S**, Walmsley S, Bettacchi C, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1124-1135.
- 4) Orkin C, **Oka S**, Philibert P, Brinson C, Bassa A, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the randomized, open-label, Phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV* 8: e185-196, 2021.

研究開発分担者

永田 尚義

- 1) Okubo H, Akiyama J, Kobayakawa M, Kawazoe M, Mishima S, Takasaki Y, **Nagata N**, Shimada T, Yokoi C, 2 omori S, Kimura K, Hisada Y, Iwata E, Watanabe K, Yanagisawa N, Shiroma S, Shimomura A, Okahara K, Cho H, Uemura N. Vonoprazan-based triple therapy is effective for Helicobacter pylori eradication irrespective of clarithromycin susceptibility. *J Gastroenterol*. 2020 Nov;55(11):1054-1061
- 2) Yanagawa Y, **Nagata N**, **Oka S**, et al. Clinical features and gut microbiome of asymptomatic Entamoeba histolytica infection. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 21; ciaa820.doi: 10.1093/cid/ciaa820

大野 達也

- 1) Okazaki S, Shibuya K, Shiba S, Okamoto M, Miyasaka Y, Osu N, Kawashima M, Kakizaki S, Araki K, Shirabe K, **Ohno T**. Carbon ion radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma in the caudate lobe carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma in caudate lobe. *Hepatol Res*. 2021 Mar;51(3):303-312.
- 2) Shiba S, Shibuya K, Okamoto M, Okazaki S, Komatsu S, Kubota Y, Nakano T, **Ohno T**. Clinical impact of Hypofractionated carbon ion radiotherapy on locally advanced hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol*. 2020 Aug 14;15(1):195.

石坂 幸人

- 1) Ueno M, **Matsunaga A**, Teratake Y, **Ishizaka T**. "Retrotransposition and senescence in mouse heart tissue induced by vif protein R of human immunodeficiency virus-1" *Exp. Mol. Pathol*, (2020), 114:104433.

木内 英

- 1) Chikasawa Y, Amano K, Endo K, **Kinai E**. Safety and blood loss in spinal surgery for haemophiliacs: Case series of Japanese haemophiliacs. *Haemophilia*. 2021 Jan;27(1):e143-e146.
- 2) **Kinai E**, Nguyen HDT, Do HQ, Matsumoto S, Nagai M, Tanuma J, Nguyen KV, Pham TN, **Oka S**. Influence of maternal use of tenofovir disoproxil fumarate or zidovudine in Vietnamese pregnant women with HIV on infant growth, renal function, and bone health. *PLoS One*. 2021 Apr 29;16(4):e0250828.

研究開発課題名：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

課題番号：21fk0410023h0003

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部 微生物学 助教）

1. 研究目的

H I V 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ものの、治療に至る道筋が全く見えていないのが現状である。そのような状況を打破するためには、H I V 治療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、ウイルス持続潜伏感染細胞がどのようにして生まれ、さらにそれが強力な抗ウイルス薬の存在下にも関わらず長期間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。本研究課題は、申請者らがこれまでに確立してきた①次世代シーケンスを活用した高精細な DNA, RNA 解析技術、②ウイルス遺伝子発現の活性化および潜伏化の時間的動態を解明するためのタイマー蛍光タンパク解析とシングル細胞解析技術、③潜伏感染細胞を用いたウイルス潜伏状態維持に関わる宿主細胞側因子のゲノムワイドスクリーニング技術を活用する。ウイルス学、分子生物学、数理生物学、感染症内科学の専門家からなる班を立ち上げて、最新技術を活用した革新的研究アプローチを展開する事で、従来型研究では未特定のH I V潜伏感染に関する新知見を創出し、潜伏感染克服へ向けた薬剤標的探索を行う事を目的とする。

2. 研究方法

①感染早期における潜伏感染細胞形成メカニズム解明（主にT細胞系感染細胞）（担当：佐藤・岩見・門出）

1) タイマー蛍光タンパクを搭載したH I Vウイルスの作製および感染細胞の樹立

タイマー蛍光タンパクの遺伝子配列は研究協力者：小野昌弘博士より入手して、組み換えウイルス作成は実績のある研究分担者：武内、門出ら施行する。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（論文投稿中）。1年度目に Jurkat 細胞での感染細胞、2-3年度目にプライマリー T細胞での感染細胞樹立を行う。

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 single cell RNA-seq (scRNA-seq) 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2,500個の細胞を分取し、10x Chromium システムによる single cell RNA-seq (scRNA-seq) 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

取得したシングルセル解析データを用いて、複数の細胞から得たトランスクリプトームデータをつなぎ合わせて擬似的な時系列データを再構成する Pseudotime 解析：Monocle 法：(Nature Biotech 2014)を行う。感染細胞集団の一部から潜伏感染細胞が生まれる過程を連続時間的に捉えることが可能となる。

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

予備的研究で単球系細胞 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)

3) SIV 感染霊長類モデルのリンパ節検体を用いて、20 を超える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、感染個体におけるリンパ節細胞の表現型解析を行う。さらに、感染細胞を多く含む分画 (Tfh 等) をソーティングしたのちに、シングルセル RNA-seq 解析を行うことで、本研究の in vitro の知見と in vivo の知見の統合的解析を行う。

(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

タイマー蛍光タンパクを搭載した組み換え HIV を作製

し、Jurkat T 細胞、THP-1 への感染をおこない、FACS による蛍光タンパク発現データ取得を行った。想定通り感染後 24 時間後より、タイマー青が陽性となり、その後タイマー青・赤の共陽性細胞が出現した。経時的に青の単陽性細胞が減少し、青赤共陽性細胞が増加、その後、赤の単陽性細胞が出現した。

更に感染した細胞を用いて、Limiting dilution を行うことにより、Jurkat と THP-1 細胞で合計 10 のタイマー HIV 感染クローン樹立を行った。各クローンにおけるプロウイルスのコピー数と全塩基配列、組み込み部位情報を、本研究班で確立した HIV-1 DNA-capture 法にて決定した (Sci Rep 2019)。これらの感染クローンシリーズは今後の HIV 潜伏感染を標的とした薬剤評価やメカニズム研究に有用なマテリアルになると考えられる。当初目標の 1 つであるウイルス遺伝子発現動態の定量的評価のために、取得した HIV タイマーデータを研究分担者岩見真吾博士に提供し、タイマー蛍光タンパク計測による HIV 感染細胞の内部状態を考慮した多階層数理モデルを用いて、潜伏感染解除薬剤 (LRA) のウイルス遺伝子発現への影響など研究を推進中である。また、タイマー HIV 感染細胞の in vivo 動態解析のために、複製可能な CCR5 指向性タイマー HIV を作成し、in vitro において感染性やタイマー蛍光タンパク発現が想定通り作動することを確認した。

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に関して

初年度に引き続き、従来とは異なる新しい作用機序、よりウイルス特異性の高い作用機序を有する LRA の開発を目指した研究を進めた。NanoLuc レポーター遺伝子を搭載 HIV 潜伏感染細胞 THP-1 クローンをを用いて機能遺伝子発現抑制細胞ライブラリー解析で特定した、潜伏感染維持に関わる宿主分子を同定し、その中の 1 つ分子 MAPKK について更なる検討を進めた。その遺伝子発現をノックダウンすると HIV の再活性化を認め、RNA-seq 解析により、従来の LRA 処理に比べ、ノックダウン細胞では、プロウイルスにより特異的高く転写活性促進作用を有するとの結果を得た。これらの結果から、分子 MAPKK はプロウイルス特異的潜伏感染解除薬剤 (LRAs) の標的候補分子と考えられる。

③ In vivo 解析に関して

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て HIV 感染者症例の集積を継続して行った。また、バイオバンクサンプル (約 2000 検体の時系列検体) の活用を行うためにバイオバンク利用申請をして承認を受けた (承認番号 T20190704-1)。Blip を 2 回以上認めた cART 中感染者 PBMC 検体を用いて、末梢血液中の感染細胞の割合、およびプロウイルスのタイピング (完全長か欠損型か)

を行い、末梢血に完全長プロウイルスを持つ感染細胞が多く出現する検体の選定を進めた。

分担研究者山本拓也博士とともに SIV 感染カニクイザルの controller (抗ウイルス療法無しでウイルス量が低値となった) 群で脾臓中の CD4T 細胞分画をソーティングして、DNA, RNA 抽出を行い、DNA を用いて cell-associated gag DNA 量を ddPCR にて、欠損型ウイルスの評価を single genome PCR で行った。その結果リンパ濾胞の Tfh 細胞において、感染細胞の比率が高く、かつ完全長プロウイルスの割合が高かった。従来の報告と同様に、SIV 感染カニクイザルにおいても、リンパ組織のリンパ濾胞の Tfh 細胞がウイルスリザーバー細胞を多く含んでいることが判明し、本研究班のメカニズム解析において、有用な試料と考えられる。

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？どのようなプロセスを経て潜伏感染細胞が発生するのか？HIV-timer 感染系の解析により今後明らかになると期待される。

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。

③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、従来薬剤よりもよりウイルスに選択性高く作用することが判明したが、その作用機序を解明する必要がある。

④ヒト臨床検体、SIV 感染カニクイザルモデルにおいて、ウイルスリザーバー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い。同内容を演題登録した 2021 年の Cold Spring Harbor Laboratory Meeting Retroviruses では、口頭発表に選定されるなど注目度が高い。LRA, LPA など、HIV 治癒へ向けた治療薬の新規評価系としての有用性も期待され、NIH HIV Reagent Program (HRP) at ATCC の担当者からマテリアルとして登録するように依頼が来るなど、HIV 研究者にとって有用な系になる事が期待される。

潜伏維持メカニズム研究から見出した MAPKK はその分子を阻害することで、従来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

残りの研究期間で、以下の 2 つを予定。①LRA (Latency Reversing Agents) や LPA (Latency Promoting Agents) の薬効評価解析系として最適化 ②潜伏感染細胞成立時のメカニズムについてシングルセル RNA-seq と ATAC-seq の同時解析により、明らかにする予定。

・潜伏維持メカニズム研究から見出した MAPKK に関して、今後の薬剤シーズとしての評価や低分子化合物に関する検討を進める。

6. 結論

HIV 治癒に向け山積している未解決課題を解決するために計画した研究が概ね順調に進んでいる。今後の更なる発展が期待される。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特に無し

別紙

研究発表 (太字)

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*, in press.

研究開発分担者

武内寛明

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

山本拓也

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

土屋亮人

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

岩見真吾

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

門出和精

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

研究開発課題名：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

課題管理番号：21fk0410024j0003

研究開発代表者：野村 拓志（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

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 は感染細胞の染色体内にプロウイルスとして長期間存在し、ART 中断後に復帰する起源となる潜伏感染細胞を体内から完全に排除することはできない。HIV の完治を目指した一般的な治療は現在までになく、その確立が望まれる。しかしながら ART 下での潜伏細胞の同定はなされておらず、基礎研究を積み重ねている段階である。

ART 中には体内のウイルス RNA 量は極めて低くなる一方で、プロウイルスゲノムを保有する細胞の減少は緩やかである。さらに、多数の複製能をもたない潜伏細胞のなかに、少数の複製能をもつ「機能的 HIV 潜伏細胞」が存在すると考えられている。また、HIV 感染者からのウイルスの完全な排除には薬剤だけでは不十分であり、CTL を有効に惹起する必要があるとの議論がなされている。HIV 感染者体内からのウイルスの完全な排除を目指した治療法の確立のためには、動物モデルを用いた潜伏細胞を含む組織・細胞分画の詳細な解析とともに、ウイルス特異的 CTL 反応と体内ウイルス排除の機構のより詳細な解析が必要である。

機能的な潜伏細胞の同定は、現在のウイルスゲノムの検出法では感度その他の問題で難しい。今回の研究開発では従来とは異なる発想より得られた新規手法をサルモデルにおいて実施し、「機能的な潜伏細胞」を同定することを提案する。所属研究室で所有する MHC-I ハプロタイプ 90-120-Ia 共有 SIV 複製制御アカゲザル群は、申請者の過去の研究により病態進行の差異を識別できる唯一の CTL 依存的な長期複製制御動物モデルであり、本研究に適する。長期 SIV 複製制御サルのコホート群より凍結サンプルを用い、CTL 反応を指標として機能的潜伏細胞の同定・動態把握を行うことを本研究では主目的とする。さらに複製制御個体における病態を決定する宿主側の因子として、組織中の特異的 CTL の頻度の解析を行い、長期複製制御維持に必要な CTL 反応の性質を解明する。これらは完治に向けた基礎知見となりうる。

本研究では 2021 年度までに、CTL 依存的な SIV また

は SHIV 複製制御サルにおけるウイルス特異的 CTL の分布動態の解析を前年度までと継続して行うことで、CTL 反応を指標とした間接的な機能的潜伏細胞の同定をより詳細に行い、さらに高感度 gag エピトープ領域 nPCR 法による各組織におけるプロウイルスゲノム中の CTL 逃避変異解析を行うことで機能的な潜伏感染ウイルスを含む組織の直接検出を試みた。加えて本研究では、能動的なプロウイルスゲノム排除の手法の基礎研究として、rAAV を用いた CRISPR/SaCas9 ベクターの導入によるプロウイルスゲノムの欠損ないし不活化手法の検討を行った。

2. 研究方法

本研究では 2020 年度までに、6 個体の MHC-I ハプロタイプ 90-120-Ia 共有 SIV 感染ビルマ産アカゲザルを用いて複数の組織よりリンパ球を分離し、Gag241-249 野生型および Gag241-249 変異型エピトープ-Mamu-A1*065:01 tetramer を用いた細胞表面染色法により、SIV エピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞の頻度の解析を行った。交差反応性のある Gag241-249 エピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞がワクチンにより誘導された個体では SIVmac239 感染後に CTL 逃避変異は検出されなかったが、誘導されなかった個体では CTL 逃避変異が選択されていた。ワクチンにより誘導された交差反応性のある Gag241-249 エピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞が SIV 複製制御に寄与することを示唆する知見である。複製制御個体の感染後 1 年の時点での複数の組織における Gag241-249 エピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞頻度の解析の結果、組織によってウイルス特異的 CTL の分布が異なることを見出し、ウイルス特異的 CD8 陽性 T 細胞が特に多く集簇する組織を見出した。このようにウイルス特異的 CTL の体内動態を解析することにより、機能的な潜伏細胞が多く含まれる組織を間接的に示すことができた。いっぽうで複製制御個体ごとにウイルス特異的 CTL の体内分布は異なっており、機能的な潜伏細胞が多く含まれると推測される組織に差異が生じる可能性が示されたが、レゾリューションを増すためにさらなる追加解析が必要であった。

CTL 依存的な複製制御個体において、機能的な潜伏感染細胞が多く含まれると推測される組織が個体によってまちまちであることを追認することを目的として、2020年度および2021年度第1Qまでに新たに4個体のSHIV感染インド産アカゲザルを用いて追加解析を行った。このインド産アカゲザルは protective MHC-I allele である *Mamu-B*017* または *Mamu-A1*001* を保有（2個体は *Mamu-B*017* および *Mamu-A1*001* の両方を保有、2個体は *Mamu-B*017* のみを保有）しており、SHIV 感染に対して自己 CTL 依存的に複製制御を示している個体群である。これらの個体を感染後半年以降の感染慢性期の各組織からリンパ球を分離し、それぞれの MHC-I テトラマーである Gag181-189Tet/Vif100-109-Mamu-A*001 tetramer または Vif44-52Tet/Vif66-73-Mamu-B*017 tetramer を用いて染色し、フローサイトメーターで解析することで、CD8 陽性 T 細胞中の Tet 陽性細胞の頻度を解析した。解析に供した組織は Tissue A、Tissue B1、Tissue B2、Tissue C1、Tissue C2 および Tissue D の6か所であり、これまでに SIVmac239 感染アカゲザルで行った検討（Tissue A、Tissue B および Tissue C）を拡大し、特に Tissue D を追加してレゾリューションを高めたものとなっている。

2020年度までに組織におけるウイルス特異的 CTL の分布を解析した6個体の MHC-I ハプロタイプ *90-120-Ia* 共有 SIV 感染ビルマ産アカゲザルのうち、2個体では血中ウイルス量が制御されなかったが、4個体が長期複製制御に至った。機能的な潜伏細胞においてはプロウイルスゲノム中に CTL 逃避変異選択の蓄積が生ずると想定されることから、2020年度第1Qまでに樹立した高感度 *gag* エピトープ領域 nPCR 法を用いることで複製制御個体内の各組織におけるプロウイルスゲノムを高感度で解析し、CTL 逃避変異選択プロウイルスゲノムの直接検出を行うことで、機能的な潜伏感染ウイルスを含む組織の同定を試みた。（倫理面への配慮）

本研究における遺伝子組み換え生物等を用いる実験については、機関承認および文部科学大臣承認（第二種使用等拡散防止措置確認申請承認）を必要に応じて既に取得済みである。

3. 研究結果

4個体のSHIV複製制御インド産アカゲザルはすべての個体が Vif66-73-Mamu-B*017 tetramer に認識される CD8 陽性 T 細胞を幅広い組織で誘導していた。この Vif66-73 エピトープは SIVmac239 感染 Elite controller の解析では変異が選択されづらいことが報告されており

(Friedrich, T. C. *et al.* J. Virol. 81, 3465–3476 (2007).)、今回の動物群でも感染慢性期まで逃避変異が蓄積せずに CD8 陽性 T 細胞反応が保持された可能性がある。他のエピトープ特異的な CTL 反応に関しては、1個体での *Mamu-A*001* に拘束される Vif100-109 特異的 CD8 陽性 T 細胞を除き全体的に頻度は低調であった。これらのことから、Vif66-73 エピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞を基準の指標として組織における特異的 CD8 陽性 T 細胞の分布を評価することとした。2個体では Tissue C1 または C2 で特に Vif66-73 エピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞の頻度が大きく、そのうち1個体では Tissue D でも頻度が大きかった。1個体は Tissue D において Vif66-73 エピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞の頻度が大きかった。残りの1個体では各組織における Vif66-73 エピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞の頻度に大きな差がなかった。

4個体の MHC-I ハプロタイプ *90-120-Ia* 共有 SIV 複製制御ビルマ産アカゲザルの感染後1年の時点での複数の組織における Gag241-249 エピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞頻度の解析の結果、組織 B で頻度が最も高い個体が2個体、組織 C で頻度が最も高い個体が2個体であり、それぞれ組織 B または組織 C が SIV 抗原発現の最も大きな場であり、複製可能なウイルスを多く含む組織であると考えられる。これらの個体の組織におけるプロウイルスゲノムの高感度検出系を用いた Gag206-216 および Gag241-249 エピトープの逃避変異蓄積の解析の結果、一部個体では Gag241-249 エピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞の頻度が最も高い組織から CTL 逃避変異プロウイルスが検出された。

4. 考察

2020年度までの MHC-I ハプロタイプ *90-120-Ia* 共有 SIV 複製制御ビルマ産アカゲザルの解析と同様に、今回新たに解析に供した SHIV 複製制御インド産アカゲザルにおいても特異的 CD8 陽性 T 細胞が特に多く集簇する組織は個体によって差異があり、機能的な潜伏感染細胞が多く含まれると推測される組織が個体によってまちまちであることが追認された。新たな知見として、リンパ組織ではない Tissue D にウイルス特異的 CD8 陽性 T 細胞が多く分布する個体が見いだされた。HIV/SIV 感染症においては、Elite controller での CTL 依存的な複製制御下においても病態が進行することが知られている。本研究で用いた SIV 複製制御ビルマ産アカゲザル、SHIV 複製制御インド産アカゲザルの複製制御状態の差異が機能的な潜伏感染細胞の動態に影響する可能性があると考えられる。例えば、複製制御状態が良いとある組織にのみ機能的な潜伏感染細

胞が存在するものの、悪化すると分布が変化し、最終的にすべての組織で CTL が比較的均一な分布となるのかもしれない。いっぽうでリンパ節の CD4 陽性 T 細胞をリザーバーとするようなこれまで主として議論されてきたような定型なものではなく、さまざまな組織が機能的な潜伏感染細胞を含むと推定され、同時にさまざまな細胞分画が機能的な潜伏感染細胞を含むとも想定されるため、本研究で試みていた能動的なプロウイルスゲノム排除の手法の基礎研究としての rAAV を用いた CRISPR/SaCas9 ベクターの導入によるプロウイルスゲノムの欠損ないし不活化手法の探索は単一の標的を想定したものでは不十分である可能性が高く、前向きな意味での戦略の再検討が必要であることが分かった。

4 個体の MHC-I ハプロタイプ *90-120-Ia* 共有 SIV 複製制御アカゲザルの組織におけるプロウイルスゲノムの高感度検出系を用いた Gag206-216 および Gag241-249 エピトープの逃避変異蓄積の解析の結果、解析済みの一部個体では、Gag241-249 エピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞の頻度が最も高い組織から CTL 逃避変異プロウイルスが検出され、CTL 反応を指標とした間接的な機能的潜伏細胞の同定の結果と、CTL 逃避変異プロウイルスゲノムの直接検出による機能的潜伏細胞の同定の結果が合致し、実際に機能的な潜伏感染細胞を含むであろうと考察できた。

5. 自己評価

1) 達成度について

新たに SHIV 複製制御インド産アカゲザルを追加することで、CTL 反応を指標とした間接的な機能的潜伏細胞を含む組織の評価の確度が上がり、CTL 依存的な複製制御個体ではさまざまな組織が機能的な潜伏感染細胞を含む可能性があることが強く示された。CTL 逃避変異プロウイルスゲノムの直接検出を解析中であり、CTL 反応を指標とした間接的な機能的潜伏細胞の同定の結果と、CTL 逃避変異プロウイルスゲノムの直接検出による機能的潜伏細胞の同定の結果が解析済みの一部個体では合致した。本研究開発では従来とは異なる発想より得られた新規手法を用いて機能的潜伏細胞を同定することを提案しており、複製制御個体において組織中の SIV エピトープ特異的 CTL の分布および動態を指標として比較することで、各組織でのウイルス抗原の発現量を知ることができ、潜伏細胞を含む組織を間接的に解析できると考えていた。これまでの解析により、実際に本研究の機能的な潜伏細胞の体内動態の解析法の仮説が補強されたことは本研究の目的の達成のための大きな前進であると評価する。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

これまで CTL 依存的な複製制御個体を対象とした検討でも機能的な潜伏細胞の体内動態の報告はほとんどなく、不明瞭であった。2021 年度第 1Q までの本研究開発により、長期複製制御維持に必要な CTL 反応の性質の解明がなされるとともに、CTL 反応を指標とした間接的な機能的潜伏細胞の同定が進捗し、潜伏感染細胞を含む組織は多様であることが示唆された。同時に CTL 逃避変異プロウイルスゲノムの直接検出においても進捗があり、一部の個体の組織から CTL 逃避変異プロウイルスが検出できた。CTL 反応を指標とした間接的な機能的潜伏細胞の同定の結果と、CTL 逃避変異プロウイルスゲノムの直接検出による機能的潜伏細胞の同定の結果が解析済みの一部個体では合致しており、本研究の機能的な潜伏細胞の体内動態の解析法の仮説が補強され、新規性の高い知見を得たと考える。これらの研究成果は、HIV 感染者体内からのウイルスの完全な排除を目指した治療法の確立に将来的に寄与すると考える。

新型コロナウイルス感染症の流行発生により、所属機関の緊急対応の一環としてカニクイザルへの SARS-CoV-2 経鼻感染実験のプロトコルの作成・実験スケジュールの調整を行い、ABSL3 内での動物感染実験において主要な役割を担った。HIV 感染症の研究においてこれまで研鑽してきた動物モデルにおける免動態疫の解析や動物の各種組織（特に Tissue D）の細胞分離法の技術および知見と、前所属で扱った呼吸器感染症の病原体の ABSL3 での動物感染実験の経験が、一連の新型コロナウイルス感染症の解析にも有効に運用されており、一連のエイズ対策の研究の副次的な成果が得られていると考える。

3) 今後の展望について

引き続き MHC-I ハプロタイプ *90-120-Ia* 共有 SIV 複製制御ビルマ産アカゲザルの各組織における CTL 逃避変異プロウイルスゲノムの直接検出を行い、CTL 反応を指標とした間接的な機能的潜伏細胞の同定の結果と合致するかを継続して評価する。

6. 結論

本研究開発では 2020 年度第 1Q までに、複製制御に寄与するワクチン誘導 SIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞の性状を明らかとし、長期複製制御維持に必要な CTL 反応の性質を部分的に解明した。また 2021 年度までに CTL 依存的な複製制御個体ではさまざまな組織が機能的な潜伏感染細胞を含む可能性があることを示した CTL 反応を指標とした間接的な機能的潜伏細胞の同定の結果と、CTL 逃避

変異プロウイルスゲノムの直接検出による機能的潜伏細胞の同定の結果が一部の個体で合致したことから、複製制御個体において組織中の SIV エピトープ特異的 CTL の分布および動態を指標として比較することで、各組織でのウイルス抗原の発現量を知ることができ、潜伏細胞を含む組織を間接的に解析できるとの本研究の仮説が補強された。引き続き SIV 複製制御アカゲザルの各組織における CTL

逃避変異プロウイルスゲノムの直接検出を行い、CTL 反応を指標とした間接的な機能的潜伏細胞の同定の結果と合致するかを継続して評価する。

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

野村拓志

欧文

- 1) [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(7):e1009668. 2021
- 2) Kanno Y, Hau TTT, Kurokawa R, [Nomura T](#), Nishizawa M, Matano T, Yamamoto H. Late-phase dominance of a single epitope-specific CD8+ T-cell response in passive neutralizing antibody-infused SIV controllers. *AIDS*. Online ahead of print. 2021

和文

- 1) [野村拓志](#). 「サルを用いた SARS-CoV-2 感染症研究」. *オベリスク* 26(2):12-17, 2021

口頭発表

国内

- 1) [野村拓志](#). サルエイズモデルにおける組織リザーバー解析. 第 34 回日本エイズ学会学術集会、2020 年、オンライン. 招待講演

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：21fk0410025h0003

研究開発代表者：松下 修三（国立大学法人 熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター 特任教授）

研究開発分担者：玉村 啓和（東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授）、三浦 智行（京都大学・ウイルス・再生医学研究所 准教授）、保富 康宏（医薬基盤・健康・栄養研究所・霊長類医学研究センター・センター長）、上野 貴将（国立大学法人 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

本研究の目的は、中和抗体を用いた HIV 感染症の治癒を目指した治療法の開発である。HIV 感染の「治癒」を目指した治療法の目標として、ART を要しない HIV 感染コントロール状態、すなわち「HIV 寛解 (HIV remission)」が想定されている。本研究では、HIV 寛解に至る治療法として、中和抗体 (1C10) と CD4mimic (CD4mc) の非臨床開発を行う。

我々はこれまでの研究で、ヒト型中和単クローン抗体 (KD-247) の投与によって HIV 感染患者のウイルス量を下げる効果を示した (Matsushita et al., AIDS 2015)。また、CURED 社や免疫生物研究所との共同研究により、KD-247 よりも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、非ヒト霊長類 (NHP) で POC 試験が可能な量の抗体を作製した (特許出願済)。昨年度までの研究により、高用量の中和抗体 1C10 投与 (60mg/kg) によって、SHIV 感染サルに「HIV 寛解」が誘導されることが示唆されたことから、新たなカニクイザルを用いた薬効作用の追加試験を行うとともに、1C10 の薬効作用をあきらかにし、ウイルス増殖を制御する免疫機構を解明する。また、並行して 1C10 を医薬品として開発する活動を進める。

一方、CD4mc は中和抵抗性のウイルスを中和感受性に変えることから、CD4mc 投与によって HIV 感染症例にすでに誘導されている抗体が自己のウイルスを中和することができる。CD4mc の効果で残存する持続感染細胞を排除し、慢性感染症例を「HIV 寛解」例にする治療法として開発を進めている。これまでの研究により、我々の開発した CD4mc、YIR-821 は体内半減期が短いことが問題であったが、PEG 修飾した TKB002 は体内動態が大幅に改善された (特許出願済)。引き続き、体内動態改善、抗 HIV 活性向上を目指し、新たな CD4mc をデザイン、創製し、TKB002 などの有用な化合物については NHP モデルを用いて検証する。また、臨床応用に向けた研究の一環

として、日本やタンザニアで構築した HIV 陽性コホートを基に、臨床検体を用いて CD4mc の有効性を評価する。

2. 研究方法

1. NHP モデルを用いた 1C10 投与効果の評価

カニクイザルに SHIV を接種し、中和抗体 1C10 を投与して、その薬効評価を行う。抗体の血中濃度測定は従来の V3 ペプチドを用いた方法に加え、抗イディオタイプ抗体を用いた特異的方法を用いる (特許出願済)。1C10 投与 NHP に抗薬剤抗体 (anti-drug antibody : ADA) が誘導されたかどうかは、ピアコアを用いて測定する。カイクオおよび CHO 細胞を用いて作製した由来の異なる 1C10 について、低用量 (30mg/kg)、高用量 (60mg/kg) の投与効果を検討する。ウイルスを制御した個体については、抗 CD8 抗体の投与や SIV 再接種によるウイルス増殖の解析や、リンパ節の single cell RNAseq 解析などによって治療効果をもたらすメカニズムを解析する。中和単クローン抗体 1C10 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。具体的には IND 申請データ取得のための動物実験 (GLP 含む) の企画推進、臨床試験の枠組み検討・準備などである。

2. CD4mc の開発と NHP モデルを用いた POC 試験

中和抗体の効果を飛躍的に増強する YIR-821 を基に種々の誘導体を合成し、体内動態改善と抗 HIV 活性向上を目指した新たな CD4mc を作成する。一方、PEG 修飾により半減期が向上した TKB002 について、SHIV 感染サルにおけるウイルス増殖抑制効果を検証する。

CD4mc の臨床応用の道筋を開くために、日本から 28 名、タンザニアから 52 名の HIV 感染者 (未治療) の血液サンプルを集め、同一のドナー由来のウイルスと血漿抗体で CD4mc の効果を解析する。

(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。

3. 研究結果

NHP を用いた POC 試験として、カニクイザルに SHIV89.6P を直腸接種後 3 日目から、1 週おきに 3 回、カニコ由来 1C10 (1C10SW) 抗体を投与するプロトコルでウイルス抑制効果の検討を行った。昨年度までに、低用量 (30 mg/kg) で 4 頭中 1 頭、高用量 (60 mg/kg) で 3 頭中 3 頭がウイルスを完全に制御するという結果を得た。高用量投与によるウイルス抑制効果を確認するため、本年度は、新たに 4 頭のカニクイザルを用いて 1C10SW の高用量投与を行なった。その結果、4 頭中 3 頭でウイルスを完全に制御し、1 頭は一過性に制御を認めた。先行した実験同様に抗 CD8 抗体の投与を行ったところ、血中の CD8+細胞の消失後にウイルスの再活性化を認めたことから、ウイルス抑制への細胞性免疫の関与が示唆された。また高用量投与群で高いレベルの抗原特異的 IFN- γ 産生細胞の誘導を確認した。

1C10SW 投与によるウイルス抑制のメカニズムを解析するため、ウイルス感染前と感染後 4 週、または 8 週のリンパ節生検を行い、single cell RNAseq ライブラリーを構築した。Next generation sequencing 解析を行い、リンパ節内の細胞集団を同定してウイルスを制御しているコントローラーに特異的な遺伝子発現の検索を行なった。4 週のリンパ節の解析では、TIGIT, APOD などの遺伝子がコントローラーで特異的に発現が上昇しており、さらに解析を続けている。

CD4mc の改良のため、YIR-821 の疎水性部位を親水性に変えた種々の新規 CD4mc を作成し、今後、評価を行なっていく。PEG 修飾によって優れた体内動態と高い抗 HIV 活性を示した TKB-002 については、合成法の改良を行ない、POC 試験のための大量合成を行なっている。先行して、1 頭の SHIV-KS661 感染アカゲザルに中和抗体 KD-247 と KB-002 を投与する実験を行い、KB-002 によってウイルス抑制効果が増強される結果を得た。今後、サル数を増やして TKB-002 の効果をあきらかにしていく。

日本の HIV 感染例から分離した *env* 遺伝子を持つシュードウイルスを用いて YIR-821 の効果を解析したところ、28 ウイルス中 9 ウイルスの感染が YIR-821 で阻害された。また、14 ウイルス (50%) で YIR-821 による中和抗体増強効果が確認された。タンザニアでは、HIV-1 サブタイプ A, C, D およびサブタイプ間組換え体など、日本とは全く異なるウイルスが流行していた。これらのうち、サブタイ

プ D のウイルスが YIR-821 による阻害、中和抗体増強効果ともに顕著にみられた。さらに、サブタイプ CRF02_AG に感染した患者から分離したモノクローナル抗体 1E5 を用いて YIR-821 の効果を調べたところ、YIR-821 によって抗体依存性細胞障害活性が劇的に上昇することが示された。この結果は、中和活性だけでなく、抗体依存性細胞障害活性も CD4mc によって増強されることを示唆している。

4. 考察

先行して行った実験結果と合わせると、中和抗体 1C10 高用量投与群は 7 頭中 6 頭でウイルスを制御した。CD8+細胞によるウイルス制御や IFN- γ 産生細胞の誘導が確認されたことから、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大きな役割を果たしていることを示唆している。ウイルスを制御したサルに特異的な抗ウイルス応答をあきらかにしていくことが重要である。

CD4mc の体内動態改善に PEG 化が有効であることがわかり、YIR-821 の PEG 化誘導体 TKB-002 は高い抗 HIV 活性、中和抗体を示すこともわかった。また、1 頭だけではあるが、TKB-002 のウイルス増殖抑制効果が NHP モデルで確認され、*in vivo* での有効性が示唆された。日本やタンザニア由来の多くの臨床ウイルス株に YIR-821 が有効であることがあきらかになってきたが、さらに多くのウイルス株をカバーするためには新規 CD4mc の開発が必要である。

5. 自己評価

1) 達成度について

先行して行った試験結果を含め、カニコ由来 1C10 抗体投与については、NHP モデルで「HIV 寛解」が誘導されることを確認できた。CD4mc については、予備的な結果ではあるが、NHP モデルでウイルス抑制効果を確認することができた。これらの結果は当初の想定以上の前進であり、研究が計画的かつ効率的に遂行されたことを示している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV に対する新規予防・治療法の臨床開発には多くのハードルが存在するが、NHP モデルでの検証が不可欠である。中和抗体 1C10 や CD4mc の応用による、安価で確実な「HIV 寛解」をもたらす新規治療戦略が現実のものになれば、我が国ばかりか、世界の保険、医療、福祉の向上に役立つ成果が期待できる。

3) 今後の展望について

これまでの研究成果で、高用量の中和抗体 1C10 投与によって、被験個体 7 頭中 6 頭に「HIV 寛解」が誘導されたことを確認した。ウイルス制御は長期間に及び、細胞性免疫主体の防御機構が大きな役割を果たしていることがあきらかになった。今後は、リンパ節の RNAseq 解析や、フローサイトメーターによる細胞群の解析等によって、「HIV 寛解」の機序をあきらかにしていきたい。一方、CD4mc は、NHP モデルで有効性を示唆する結果を得られたことから、今後、さらに NHP モデルを用いた評価を行なっていく。現在解析の中心となっている YIR-821 は多くの HIV-1 臨床分離株に有効であることが分かったが、env 遺伝子のアミノ酸配列や糖鎖などの解析によって有効な株の特徴をあきらかにし、より多くのウイルス株をカバーする新規 CD4mc のデザインを行なっていく

6. 結論

我々の中和抗体の研究は、「HIV 寛解」誘導という予想以上の効果を NHP モデルで示すことができた。ウイルス増殖を制御する細胞性免疫がどのように誘導されるのかが臨床応用への課題である。一方、CD4mc の研究も NHP モデルで有効性を示唆する結果が得られた。CD4mc 投与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というコンセプトも、臨床検体を用いて in

研究発表

研究開発代表者

松下修三

- 1) Zahid HM, Kuwata T, Takahama S, Yu K, Biswas S, Matsumoto K, Tamamura H, Matsushita S. 2021. Functional analysis of a monoclonal antibody reactive against the C1C2 of Env obtained from a patient infected with HIV-1 CRF02_AG. *Retrovirology in press*
- 2) Kaku Y, Kuwata T, Zahid HM, Hashiguchi T, Noda T, Kuramoto N, Biswas S, Matsumoto K, Shimizu M, Kawanami Y, Shimura K, Onishi C, Muramoto Y, Suzuki T, Sasaki J, Nagasaki Y, Minami R, Motozono C, Toyoda M, Takahashi H, Kishi H, Fujii K, Tatsuke T, Ikeda T, Yosuke M, Ueno T, Koyanagi Y, Iwagoe H, Matsushita S. 2021. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by antibodies induced in convalescent patients with COVID-19. *Cell Rep* 36:109385.
- 3) Katsuya H, Cook LBM, Rowan AG, Melamed A, Turpin J, Ito J, Islam S, Miyazato P, Jek Yang Tan B, Matsuo M, Miyakawa T, Nakata H, Matsushita S, Taylor GP, Bangham CRM, Kimura S, Satou Y. 2021. Clonality of HIV-1- and HTLV-1-Infected Cells in Naturally Coinfected Individuals. *J Infect Dis* <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab202>.

研究開発分担者

上野貴将

vitro で観察された。抗体と CD4mc を用いた「HIV 寛解」を目指した治療法をヒトでの臨床試験に進めるために、NHP モデルでの検証を進めていきたい。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 出願番号：特願 2019-195967、発明者：松下 修三、吉村 和久、玉村 啓和、増田 亜美、高橋 耕平、小早川 拓也、原田 恵嘉、三浦 智行、発明の名称：抗 HIV 活性を有する CD4 ミミック化合物、出願人：国立大学法人熊本大学、国立大学法人東京医科歯科大学、国立感染症研究所、出願日：2019 年 10 月 29 日
2. 出願番号：特願 2020-553897、発明者：松下 修三；桑田 岳夫；清水 衛；富田正浩；道下 眞
発明の名称：抗 HIV 抗体及びその製造方法、出願人：国立大学法人熊本大学、株式会社 免疫生物研究所、株式会社 CURED、出願日：2019 年 10 月 28 日
3. 出願番号：PCT/JP2020/036760、発明者：松下修三、桑田岳夫、郭悠、発明の名称：抗 HIV-1 V3 抗体 1C10 (0.5 γ) に結合する抗体及びその抗原結合断片並びにその応用、出願人：国立大学法人熊本大学、出願日：2020 年 9 月 29 日

- 1) GP Judicate, G Barabona, D Kamori, M Mahiti, TS Tan, S Ozono, AS Mgunya, T Kuwata, S Matsushita, B Sunguya, E Lyamuya, K Tokunaga, T Ueno: Phenotypic and genotypic co-receptor tropism testing in HIV-1 epidemic region of Tanzania where multiple non-B subtypes co-circulate. *Frontiers in Microbiology*, 12:703041, 2021
- 2) M Toyoda, D Kamori, TS Tan, K Goebuchi, J Ohashi, J Carlson, A Kawana-Tachikawa, H Gatanaga, S Oka, M Pizzato, T Ueno: Impaired ability of Nef to counteract SERINC5 is associated with reduced plasma viremia in HIV-infected individuals. *Scientific Reports* 10:19416, 2020
- 3) S. Masoud, D. Kamori, G. Barabona, M. Mahiti, B. Sunguya, E. Lyamuya, T. Ueno, Circulating HIV-1 integrase genotypes in Tanzania: Implication on the introduction of integrase inhibitors-based antiretroviral therapy regimen. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2020, 36, 539-543

玉村啓和

- 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., and Tamamura, H. Hybrids of Small-Molecule CD4 Mimics with Polyethylene Glycol Units as HIV Entry Inhibitors. *J. Med. Chem.* 64: 1481-1496, 2021.
- 2) Tsuji, K., Owusu, K.B.-A., Kobayakawa, T., Wang, R., Fujino, M., Kaneko, M., Yamamoto, N., Murakami, T., and Tamamura H. Exploratory Studies on CA-15L, an Anti-HIV Active HIV-1 Capsid Fragment. *Bioorg. Med. Chem.* 28: 115488, 2020. doi.org: 10.1016/j.bmc.2020.115488.
- 3) Kobayakawa, T., Ebihara, K., Tsuji, K., Kawada, T., Fujino, M., Honda, Y., Ohashi, N., Murakami, T., and Tamamura H. Bivalent HIV-1 Fusion Inhibitors Based on Peptidomimetics. *Bioorg. Med. Chem.* 28: 115812, 2020. doi.org: 10.1016/j.bmc.2020.115812.

保富康宏

- 1) Tsujimura Y, Shiogama Y, Soma S, Okamura T, Takano J, Urano E, Murakata Y, Kawano A, Yamakawa N, Asaka MN, Matsuo K, Yasutomi Y. Vaccination with intradermal bacillus Calmette-Guerin (BCG) provides robust protection against extrapulmonary tuberculosis but not pulmonary infection in cynomolgus macaques. *J. Immunol.* 2020, 205:3023-3036
- 2) Kato S, Shida H, Okamura T, Zhang X, Miura T, Mukai T, Inoue M, Shu T, Naruse TK, Kimura A, Yasutomi Y, Matsuo K. CD8 T Cells Show Protection against Highly Pathogenic Simian Immunodeficiency Virus (SIV) after Vaccination with SIV Gene-Expressing BCG Prime and Vaccinia Virus/Sendai Virus Vector Boosts. *J Virol.* 2020 Oct 21:JVI.01718-20.

三浦智行

- 1) Matsuoka S, Kuwata T, Ishii H, Sekizuka T, Kuroda M, Sano M, Okazaki M, Yamamoto Y, Shimizu M, Matsushita S, Seki Y, Saito A, Sakawaki H, Hirsch V, Miura T, Akari H, Matano T. A potent anti-simian immunodeficiency virus neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in rhesus macaques. *J Virol.* 2021, 95 (7):e02455-20
- 2) Iwamoto, Y., Seki, Y., Taya, K., Tanaka, M., Iriguchi, S., Miyake, Y., Emi E. Nakayama, E. E., Miura, T., Shioda, T., Akari, H., Takaori-Kondo, A., Kaneko, S. Generation of macrophages with altered viral sensitivity from genome-edited rhesus macaque iPSCs to model human disease. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, 21, 262-273, 2021.

研究開発課題名：HIV-1 Gag タンパク質を標的とした薬剤スクリーニングシステム構築

課題管理番号：21fk0410026h0003

研究開発代表者：門出 和精（熊本大学大学院生命科学研究部微生物学講座 助教）

研究開発分担者：立石 大（熊本大学大学院生命科学研究部サイエンスファーム生体機能化学共同研究講座 助教）

1. 研究目的

現在、抗 HIV-1 戦略として、核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、CCR5 阻害剤の多剤併用療法が導入されている。しかし、薬剤耐性ウイルス出現の問題が残されているため、他の HIV-1 複製機構を標的とした新たな治療薬が必要とされている。その一つとして、HIV-1 粒子の出芽に重要な HIV-1 Gag タンパク質を標的とした新規薬剤の開発が、多剤併用療法の進展のために注目されているが、いまだに実用化には至っていない。Gag タンパク質は4つのドメインで構成されており、MA ドメインは Gag タンパク質の細胞膜への結合、CA ドメインは Gag タンパク質の二量体化、NC ドメインはゲノム RNA の結合を介した Gag タンパク質の多量体化、p6 ドメインは ESCRT タンパク質との結合を介したウイルス粒子の pinch-off に重要である。更に、Gag タンパク質は、HIV-1 粒子の形成や出芽だけでなく、Env の粒子内への取り込みや Env の粒子上での流動性、HIV-1 粒子の成熟、さらには標的細胞内での uncoating 等の侵入後の過程にも関与し、多彩な機能を担っている。各々の機序に関与する責任領域については明らかにされつつある一方で、Gag は CTL 等の免疫の標的になっていることでも注目されている。生体内では、ウイルス複製能と免疫逃避の均衡の中で、Gag 配列が決定されていると考えられるが、この均衡を左右するコンセンサス領域についてはわかっていない。Gag のコンセンサス領域を特定することは、HIV-1 Gag を標的とした薬剤開発を推進する上で重要な基盤研究となるだけでなく、CTL からの HIV-1 逃避機構を解明する上で重要な知見となることが期待される。更に、HIV-1 粒子に受動的に取り込まれる発光酵素を用いることで、ウイルス出芽量、ウイルス吸着量、ウイルス感染量をそれぞれ迅速かつ簡易的に多検体を定量可能となる。これは、現在注目されている Gag を標的とした候補薬剤の探索のための重要なスクリーニングシステムとなると期待される。

2. 研究方法

計画1 Gag のコンセンサス配列の決定

① HIV-1 Gag ライブラリーを用いた Gag のコンセンサス領域の特定

Los Alamos データベースを参照した HIV-1 Gag ライブラリーを作製する。HIV-1 Gag は全長約 500 アミノ酸残基のタンパク質で非常に大きい、ウイルス複製に必須な責任領域やプロテアーゼ切断領域に変異が入らないように Gag ライブラリーを設計する。そのため、約 100-150 アミノ酸残基の組み合わせに絞られる。ライブラリー Gag は、R5 strain の JRFL に導入する。この HIV-1 Gag ライブラリーを Primary CD4+ T 細胞に感染させ培養し、増殖の早いウイルス群を次世代シーケンスで解析する。

② ナイーブ株の複製機構解明

増殖の早いウイルス（ナイーブ株）を分離し、HIV-1 Gag の細胞膜への結合能、細胞膜への局在、多量体形成、pinch off、HIV-1 Env の取り込みについて解析する。細胞膜への Gag 結合に関しては、liposome binding assay で解析する。Gag の局在に関しては、FRET や TIRF で観察する。HIV-1 Env の粒子上での流動性については、本研究室で報告した Electron spin resonance spectroscopy 法により解析する。成熟 HIV-1 粒子については、電子顕微鏡で観察し定量する。HIV-1 core の安定性については、シヨ糖密度勾配法により core を精製し、解析を行う。インテグレーションについては、次世代シーケンス解析により、その効率と場所の解析を行う。

計画2 創薬に向けた応用研究

③ スクリーニングシステムの構築

発光因子を恒常的に発現した T 細胞株に HIV-1 を感染させ、ウイルス放出量を間接的に発光因子量で定量できるスクリーニングシステムを構築する。このシステムが候補薬剤スクリーニングシステムに応用できるか検討するため、Gag を標的とした既存化合物（L-HIPPO）等を用いて検証する。

④ HIV-1 Gag に対する効果的な候補薬剤の探索

化合物ライブラリーを東京大学創薬機構から提供いただき、HIV-1 放出を阻害する候補化合物を探索し、基本構造を同定する。これらの候補化合物がナイーブ株に対して抑制効果を示すか検討し、ナイーブ株の放出に対して阻害効果の高い誘導体を合成する。この候補化合物の中から、コンセンサ領域に変異を入れた HIV-1 変異株に対して、抑制効果が低くなる化合物を選択する。また、この誘導体から、安全性、特異性、Drug ability、広範性等を考慮し、阻害剤を開発する。

⑤ 候補薬剤に対する耐性ウイルスの探索

本研究で開発した候補薬剤に対する耐性株を分離するため、Primary CD4+ T 細胞に、HIV-1 Gag ライブラリーを感染させ、候補薬剤存在下でも増殖可能な耐性株を次世代シーケンスにより解析する。薬剤耐性株の Gag エピトープが CTL 応答にどのように影響を受けるか検討する。(倫理面への配慮)

健康人末梢血を用いる実験は、本研究の趣旨に同意を得られた場合にのみ、第3者による暗号化、管理を厳密に行った後、使用する。

遺伝子組換え実験に関しては「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」を遵守して行う。本研究で使用する複製可能な組換えウイルスは大臣確認済み、組換え実験においては機関承認済みである。

3. 研究結果

計画1 Gag のコンセンサ配列の決定

① HIV-1 Gag ライブラリーを用いた Gag のコンセンサ領域の特定

前年度までの研究から、HIV-1 Gag ライブラリーを用いて、T 細胞株で効率よく複製する HIV-1 集団 (ナイーブ株) の分離に成功した。このナイーブ株の Gag には、MA に8箇所のアミノ酸置換が確認された。そこで、MA 領域を JRFL と組み替えた MA 変異体を作製し、そのウイルス複製能を検討した。さらに、この MA 変異体のアミノ酸置換を1つずつ WT に変換した変異体8種類作製し、複製能への影響を検討した。しかし予想と異なり、変異体の複製効率が大きく上がることはなく、分離したナイーブ株とは複製効率が異なることがわかった。以上の結果から、ナイーブ株には MA 以外に変異が入ることにより複製能が上がっている可能性が考えられた。

② ナイーブ株の複製機構解明

ナイーブ株の全長配列を再検討し、Gag 以外の領域に変異が入っていないかを確認する。変異が確認された際には、

その変異と Gag との関係性について詳しく解析を行う予定である。

計画2 創薬に向けた応用研究

③ スクリーニングシステムの構築

前年度作製した Vpr/HiBiT を恒常的に発現させた Jurkat T 細胞株を用いたスクリーニングでは、HiBiT と LgBiT の複合体形成阻害剤が選ばれやすい欠点が問題点であった。そこで、Vpr/HiBiT が最適かどうかを再検討するために、Vpr/NLuc、Vpr/FLuc、Vpr/RLuc 発現 T 細胞株を新たに作製し、比較、検討を行った。その結果、Vpr/HiBiT 以外はほとんど粒子内に取り込まれないことがわかった。このことから、本研究で樹立した Vpr/HiBiT 発現 T 細胞株以外は、ウイルス粒子の迅速定量に適していないことがわかった。

④ HIV-1 Gag に対する効果的な候補薬剤の探索

放出阻害剤などの感染後期阻害剤のスクリーニングに焦点を絞るために、感染15時間後に化合物を処理した。過去の報告から、15時間でインテグレーションまでは完了することはすでにわかっている。前年度、化合物ライブラリーの中から、感染細胞上清中のウイルス量を低下させ、かつ細胞毒性の低い候補化合物を選択した。しかし、低濃度で効果があり、毒性のない候補化合物の多くは、HiBiT と LgBiT の複合体合成阻害剤であった。このことから、本スクリーニング法で選択後、p24 ELISA により HIV-1 Gag 量を確認する必要があることがわかった。上清中の HIV-1 Gag 量を減らす候補化合物の中から、類似構造を基本骨格に持つ化合物 SF102 に標的を絞り、誘導体 SF103 の合成を行った。SF103 は多少の毒性はあるが、上清中のウイルス量を減少することがわかった。細胞膜に強固に結合する Gag 変異体 Fyn(10)Gag に対しても、SF103 により上清中のウイルス量が減少したことから、SF103 は Gag の細胞膜への結合を阻害するわけではないことが示唆された。SF103 が HIV-1 Gag の局在に及ぼす影響を調べた結果、細胞膜上の Gag の集積が減少していることがわかった。このことから、ウイルスの pinch-off に影響するのではなく、Gag の集積に影響している可能性が示唆された。また、Flowcytometry 解析の結果から、SF103 により細胞内の Gag 量が増加していたことから、放出阻害により、Gag が細胞内に蓄積している可能性が考えられた。これらの結果から、SF103 は Gag の細胞膜結合や pinch-off ではなく、Gag の重合を阻害することで、ウイルス粒子形成を阻害している可能性が示唆された。さらに、SF103 の構造をもとに新たに合成した SF116 は、さらに毒性を軽減することができ、上清中のウイルス量を40%近く抑えることがわかった。現在、様々な HIV-1 Gag

変異体を用いて、ウイルス放出阻害機構の解析を行っている段階である。

⑤ 候補薬剤に対する耐性ウイルスの探索

候補化合物の誘導体合成は進展しているが、耐性ウイルスを分離するための十分な阻害効果は得られていない。これまでの誘導体の結果をもとに、SF116 構造に改良を加え、阻害効果の高い誘導体を合成する必要がある。

4. 考察

計画1 Gag のコンセンサス配列の決定

今回見つかった高複製能 HIV-1 集団（ナイーブ株）は、MA 以外にも重要なアミノ酸置換が起きている可能性があることがわかった。MA はウイルス粒子内への Env の取り込みに関与しているため、Env にアミノ酸置換が起きているかもしれない。粒子内への Env の取り込み促進がナイーブ株の出現に関与するのであれば、*in vivo* では CTL や中和抗体によって、MA と Env が効率よく相互作用するようなアミノ酸置換が起きにくい環境になっているのかもしれない。

計画2 創薬に向けた応用研究

今回開発したスクリーニングシステムは、LgBiT と HiBiT の複合体形成阻害剤が選択される欠点が残されているが、簡易的に高感度に粒子量を定量するには最適であることがわかった。今回、東京大学創薬機構、小野薬品などの化合物ライブラリーを使って Gag を標的とした化合物のスクリーニングを行ったが、期待するような阻害効果を示すような薬剤は存在しなかった。その理由として、Gag が酵素ではないこと、細胞内発現量が多いことを考えている。1500 から 2000 近くの HIV-1 Gag が集合することでウイルス粒子が形成されるといわれているが、この HIV-1 Gag 数の多さが阻害剤開発を困難にしているのかもしれない。たとえ HIV-1 Gag の一部が阻害剤と結合したとしても、HIV-1 粒子は問題なく放出される可能性が予想される。それは、我々の過去の研究の内在性レトロウイルス Gag の干渉研究からも推察することができ、ウイルス粒子形成は完全 Gag がある程度集合できれば成立する可能性がある。もちろん成熟粒子形成（Core 形成）は成立できない可能性は残されているが、今回のスクリーニングではまだ検証していない。今後は、阻害剤存在下で放出されたウイルス粒子の感染性についても検証していく必要がある。また、今回開発した誘導体では十分な放出阻害効果は得られていないが、リード化合物としては期待できると考えている。このリード化合物を基盤に、今後も合成展開を行なっていく予定である。

5. 自己評価

1) 達成度について

本研究では、Gag ライブラリーの構築とコンセンサス領域の探索、Gag を標的とした候補薬剤スクリーニングシステムの確立と探索、更に薬剤耐性ウイルス予測可能システムの構築を目的としている。ナイーブ株の分離には成功したが、Gag だけでは高複製能とならず、予想と異なる方向に展開している。そのため、当初予定していた CTL との関連を検討するには至っていない。今後、Env と Gag との関係も視野に入れて、研究を進めていく必要がある。候補薬剤をリード化合物とした誘導体の合成に関しては、当初の計画通りに進行しているが、低濃度で効率よく放出を阻害する化合物には更なる合成展開が必要である。この化合物による阻害機構解明に関しては、当初の計画通りに完了できる予定である。この化合物に対する耐性ウイルスの分離に関しては、今後の合成展開次第になるので、計画より遅れがでている。全体的には当初の予定よりも遅れがでているので、今年度中に仕事をまとめるように更に尽力する必要がある。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究で開発したウイルスライブラリーは、Gag を標的とした研究に応用できる可能性がある。また、ナイーブ株の詳細な解析は、ウイルス複製と免疫の均衡の中でコンセンサスとなった責任領域を同定できる可能性があるため、学術的に貢献できることが期待される。また、本研究で開発した新規スクリーニングシステムは、従来の p24 ELISA 法に比べると感度、コスト、検出範囲などに優れており、今後の HIV-1 研究に応用できることが期待される。さらに、今回発見した候補化合物が Gag を標的としているのであれば、誘導体の展開次第では HIV-1 治療に有用となる可能性があり、国際的・社会的に大きく貢献できることが期待される。

3) 今後の展望について

今後の課題として、免疫存在下でナイーブ株が出現できない理由を特定することで、Gag を標的とした薬剤と免疫の相乗効果を視野に入れた化合物の探索を試みる。さらに安全性、特異性、Drug ability、広範性を考慮し、薬剤への展開を視野に入れた誘導体を開発する。

6. 結論

今回開発した Jurkat/Vpr/HiBiT を用いたウイルススクリーニングシステムは、ウイルス放出を標的とした薬剤スクリーニングに限らず、核酸系逆転写阻害剤、非核酸系逆

転写阻害剤、インテグレーション阻害剤など様々なステップの阻害効果を確認する際にも利用することができる。ウイルスにレポーターを入れる必要がないため、臨床分離株なども簡易的に検査することができる。また、今回見つかった候補化合物をリード化合物とすることで、有用な放出

阻害剤が合成できれば、今後の多剤併用療法のための新たな治療薬とな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

門出和精

- 1) Ciftci H, Tateishi H, Koiwai K, Koga R, Anraku K, Monde K, Dağ Ç, Destan E, Yuksel B, Ayan E, Yildirim G, Yigin M, Ertem FB, Shafiei A, Guven O, Besler SO, Sierra RG, Yoon CH, Su Z, Liang M, Acar B, Haliloglu T, Otsuka M, Yumoto F, Fujita M, Senda T, DeMirci H. Structural insight into host plasma membrane association and assembly of HIV-1 matrix protein. Sci.Rep. 4. 2021.

研究開発分担者

立石大

- 1) Ciftci H, Tateishi H, Koiwai K, Koga R, Anraku K, Monde K, Dağ Ç, Destan E, Yuksel B, Ayan E, Yildirim G, Yigin M, Ertem FB, Shafiei A, Guven O, Besler SO, Sierra RG, Yoon CH, Su Z, Liang M, Acar B, Haliloglu T, Otsuka M, Yumoto F, Fujita M, Senda T, DeMirci H. Structural insight into host plasma membrane association and assembly of HIV-1 matrix protein. Sci.Rep. 4. 2021.

研究開発課題名：HIV複製と創薬研究を推進する革新的な構造生物学研究基盤の創成

課題管理番号：21fk0410027j0003

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 主任研究官）

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）、村上 努（国立感染症研究所 エイズ研究センター 主任研究官）、佐藤 裕徳（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）

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。その根本原因は、HIV-1 粒子形成の主役を担う Gag 前駆体タンパク質 (Pr55^{Gag}) の全構造情報の欠如にある。研究代表者は、*in silico* 構造解析により、既報の 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。そこで本研究では、この分子モデルの解析で得られる情報を起点として HIV 粒子形成初期の素過程を構造ベースで理解するための先駆的構造生物学の連携研究基盤を創成し、新しい HIV 複製研究と創薬研究を推進することを目的とする。

2. 研究方法

(全体戦略)

研究代表者（小谷）は、Pr55^{Gag} 分子モデルの解析成果を基に、双方向性と補完性を持つ「予測↔実験・理論」連携研究基盤の構築を主導する。特に、重要でありながら研究が遅れている Pr55^{Gag} disorder 領域、細胞内 Pr55^{Gag} 構造、並びに Pr55^{Gag} 共進化セクターの情報取得に重点を置く。これにより、HIV 粒子形成初期過程の制御機構解明と創薬標的の同定を同時並行で推進する新しい Gag 構造生物学研究基盤を創成する。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。

(1) Pr55^{Gag} 構造研究 (柱1)

A) In silico 構造研究 (小谷)：Pr55^{Gag} モデルの *in silico* 構造解析により、Pr55^{Gag} 立体構造と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。その際、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 disorder 領域) に着目し、その構造機能を解析する基盤を作る。また、HIV 粒子形成に関わる RNA の構造・相互作用解析系を整備する。B) NMR 構造研究 (片平)：溶液・細胞内 Pr55^{Gag} NMR 解析系を立ち上げる。特に、生体分子の機能発現の

理解に不可欠でありながら情報が欠如する細胞内分子構造の解析基盤 (in cell NMR) の構築に重点を置く。世界的にも未開拓な先端研究である。分子シミュレーション研究 (小谷) と連携しながら、溶液中と細胞内の Pr55^{Gag} 構造の違いとその意義の解明を進めることで、新しい Gag NMR 解析基盤を作る。

(2) Pr55^{Gag} 機能・可変性研究 (柱2)

A) Pr55^{Gag} 機能研究 (野間口、村上)：*In silico* で予測した構造・機能制御部位のうち disorder 領域を中心に変異導入解析を行う。変異がウイルス粒子形成初期の素過程に与える影響を検証し、*in silico* 解析を取り入れて当該アミノ酸残基の生物化学的役割と制御機構を明らかにする。

・トランス制御因子の網羅的探索 (野間口)：Pr55^{Gag} 複合体の質量分析により、HIV 粒子形成の開始を司る因子群を包括的に探索する。B) Pr55^{Gag} 進化研究 (佐藤)：数理科学的手法を用いて Pr55^{Gag} の進化的脆弱部位を探索する。必然的に共進化する Pr55^{Gag} 残基群 (共進化セクター) を包括的に探索し、保存される共進化セクターの有無を明らかにする。これにより、単独変異が許容されない残基群 (創薬標的) を同定する。

(3) 柱1、2の連携基盤構築

双方向性と補完性を持つ「予測↔実験・理論」連携基盤を構築し、HIV 複製研究と創薬標的探索研究を推進する。

・HIV 複製研究：小谷は、Pr55^{Gag} 構造・相互作用の解析成果を分担研究者に提供し、上述の実験・理論による Pr55^{Gag} 構造・機能・変化能研究を支援する (「予測→実験・理論」)。また、分担研究者が独自に見出した Pr55^{Gag} 機能・変化能の知見を構造の観点から説明するための *in silico* 構造解析を行う (実験・理論→予測)。

・創薬標的探索：disorder 領域、細胞内 Pr55^{Gag} 構造、並びに共進化セクターの解析情報を収集・分析し、これまでにないタイプの Pr55^{Gag} 創薬標的を提案する。

(倫理面への配慮)

本研究の一部は、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

(1) 「予測→実験・理論」の連携研究基盤開発

「*In silico* 構造研究 (予測)」→構造機能研究 (実験) の流れを作った (小谷→野間口、村上、片平、佐藤)。

(i) Pr55^{Gag} 構造・機能制御部位の包括的探索系構築と候補部位の同定 : Pr55^{Gag} 単量体分子モデルの網羅的 *in silico* 変異導入解析と MD シミュレーションにより、Pr55^{Gag} 単量体折り畳みの制御残基を 11 箇所予測した。さらに Pr55^{Gag} 二量体分子モデルの網羅的 *in silico* 変異導入解析により、二量体化制御残基を 12 箇所予測した (小谷)。これらの情報を分担研究者に提供し、変異導入解析が進行中。現在までに、Pr55^{Gag} disorder 領域の 1 つであるマトリックス (MA) N 末端領域のセリン残基 (S9) が Pr55^{Gag} 二量体形成能と粒子産生能の制御機能を持つことを世界で初めて見出している (野間口)。

(ii) Pr55^{Gag} 構造機能のアロステリック制御部位の包括的探索系構築と候補部位同定 : タンパク質分子表面の構造揺らぎは、分子間相互作用の効率を決める要因である。自然界における揺らぎには、しばしば共振現象が見られる。Pr55^{Gag} 単量体分子モデルの MD シミュレーションにより得られる時系列構造データを用いて、一緒に揺らぐ Pr55^{Gag} 部位を検出する系を作った。この系を用いて、disorder 領域の 1 つである MA-CA linker 領域の N131 アミノ酸残基は、既知の Pr55^{Gag} 相互作用部位 (MA 三量体境界面, CA-CypA binding site, NC-Zinc finger domain) と同じ方向または逆方向に共振する物理現象を見出した (Correlation >0.5 or <-0.5)。N131 残基は、これらの相互作用部位の揺らぎと活性を制御するアロステリック調節部位である可能性がある。今後、共振の意義を *in silico* と実験の変異導入解析で検証する (小谷→野間口、村上、片平、佐藤)。

(iii) RNA 構造・機能解析基盤の整備 : RNA は、HIV 粒子形成の必須因子である。そこで RNA の *in silico* 構造・機能解析系を整備した。A) tRNA 作用機構の解明。tRNA は Pr55^{Gag} の MA 領域と相互作用し、Pr55^{Gag} の細胞膜への特異的輸送を司る。tRNA と Pr55^{Gag} -MA ドメインの複合体モデルを構築して tRNA の相互作用部位を予測し、実験の変異導入・組み替え実験の結果と合わせて tRNA の活性制御部位を明らかにした (小谷、佐藤⇨小野)。B) ゲノム RNA パッケージング制御部位の同定。HIV ゲノム LTR の ψ 領域は、ゲノムの粒子への取り込みを司る。

HIV-1 NL4-3 の LTR ψ 領域の構造解析基盤を構築し、実験の変異導入解析の情報を取り入れて、 ψ 領域の構造・機能のアロステリック制御部位を同定した (小谷、佐藤⇨木 Int J Mol Sci, 22:3435, 2021)。

(2) Pr55^{Gag} の新しい NMR 解析基盤の構築

Pr55^{Gag} 部分ペプチド(MA-CA_{NTD}:1-283)の溶液内、大腸菌内、及びヒト生細胞内構造の NMR 解析を実施した。全てのペプチドについて、NMR スペクトルを取得することに成功した。ただし、in-cell NMR スペクトルは微弱で、立体構造の構築には至っていない。しかし、測定条件等を最適化する事で、生細胞中における Pr55^{Gag} の構造、並びに Pr55^{Gag} 変異やトランス制御因子候補による構造変化の情報を取得できる可能性がある。今後、最適条件を検討することで、世界初の Pr55^{Gag} in-cell NMR 構造情報の取得を目指す (片平)。

(3) 「実験・理論→予測」の連携研究基盤開発

(i) Pr55^{Gag} 構造機能のトランス制御部位の探索

Pr55^{Gag} 発現細胞抽出液の密度勾配遠心により Pr55^{Gag} 集合中間体を分画し、各画分の Pr55^{Gag} -FLAG 免疫沈降/質量分析を行い、Pr55^{Gag} 多量体化制御候補因子を 8 つ選定した。候補因子の siRNA によるノックダウン実験を実施し、ウイルス粒子産生の制御に関わることを確認した。今後、MEGA-sec 法などを用いてゲノム RNA 取り込み制御機能の有無を調べる (野間口)。

(ii) Pr55^{Gag} 共進化セクターの探索

HIV sequence データベースに格納されているアミノ酸配列情報を用いて、HIV-1 Pr55^{Gag} の個々のアミノ酸残基の多様性を評価する情報エントロピー解析系を作り、本研究で見出される Pr55^{Gag} 構造機能部位、並びに創薬標的の多様性を定量的に評価する準備を整えた (佐藤)。HIV-1 envelope タンパク質を対象に、統計的カップリング行列とランダム行列理論を用いて共進化セクターを同定する手法を作り、HIV 感染性粒子形成における Env 共進化セクターの重要性を立証した (横山協力研究者、野間口)。今後、この系を用いて、Pr55^{Gag} 共進化セクターの有無を明らかにする。

4. 考察

本研究により、*in silico* 構造解析、相互作用解析研究、NMR 構造研究、ウイルス学研究が、双方性と補間性を保ちながら連携できる新しい構造生物学研究基盤の創成が進んだ。この連携研究基盤の潜在的な活用範囲は広い。中でも特に disorder 領域の構造機能、細胞内構造、並びに共進化セクターの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、並びにこれまでとは異なるタイプの創薬標的の同定が同時並行で進むことが期待される。

Pr55^{Gag} は HIV 感染性粒子のキープレーヤーである。様々な因子との相互作用を介して構造を順次変えながら、最終的に HIV 感染性粒子を作る。この多機能性・多相互作用性の発現を可能とする仕組みの一つに disorder 領域による構造柔軟性の付与が考えられた (Koma T, Kotani O, *et al.*, 93:e00381-19, 2019)。本研究により、CA interdomain linker に加えて、Pr55^{Gag} MA N 末、並びに MA-CA linker の disorder 領域が HIV 粒子形成に重要な役割を果たすことがわかってきた。今後さらに disorder 領域の構造機能を探究することにより、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。

細胞内 Pr55^{Gag} 構造と Pr55^{Gag} 共進化セクターの情報取得は、今後の課題として残されている。これらの情報は、HIV 複製と進化機構の理解に役立つ。Pr55^{Gag} 機能発現際の構造の実態、Pr55^{Gag} に作用する構造機能の変化の制約の実体、HIV の進化的脆弱部位 (変異がウイルスの自滅につながる部位) の解明に不可欠な基盤情報となる。さらには、抗 HIV 物質の改良と作用機構の解明、単独変異を許容しない変異に強い創薬標的の同定、ウイルスを進化の袋小路 (自滅) に追い込む物質の設計など、抗 HIV 物質の評価・同定・改良を進め基盤情報となる。このため、残りの期間で、細胞内構造、並びに 共進化セクターの情報取得を進めたい。

5. 自己評価

1) 達成度について

新型コロナウイルス感染症対策及び研究に従事したため、HIV 研究の制限が生じた。しかし班員の工夫と努力により、当初計画で立案した連携研究基盤の構築は概ね順調に進んだ。この連携解析基盤の活用も始まり、論文発表に結びついた。現時点での計画の達成度は概ね 80%と考えている。

別紙

研究発表

研究開発代表者

小谷 治

- 1) Koma, T., Yokoyama, M., Kotani, O., Doi, N., Nakanishi, N., Okubo, H., Adachi, S., Adachi, A., Sato, H., and Nomaguchi, M. Species-specific valid ternary interactions of HIV-1 Env-gp120, CD4, and CCR5 as revealed by an adaptive single-amino acid substitution at the V3 loop tip. *J. Virol.* 95:e0217720, 2021.
- 2) Sakuragi, S., Kotani, O., Yokoyama, M., Shioda, T., Sato, H., and Sakuragi, JI. Identification of a Novel

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 8 報公表した。また片平らが発表した in cell NMR の論文は、*Chemical Communication* 雑誌の

「Hot article」に選出され、化学分野の研究者からも高く評価された。HIV 複製研究に残されている重要な未解決課題 (HIV 粒子形成初期の制御機構) に関する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 disorder 領域の構造機能、細胞内構造、並びに共進化セクターの情報は、様々なウイルスの複製研究、並びに生命科学研究の発展を促す基盤情報となる。また、ウイルス感染症や他の疾患を克服するための論理的創薬の発展を促す基盤情報となる。国内の知的財産の強化と公衆衛生の向上に直接・間接に貢献するため、社会的意義も高いと考えられる

3) 今後の展望について

Pr55^{Gag} disorder 領域の構造機能、細胞内構造、並びに共進化セクター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 NMR 研究、ウイルス学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の構築が概ね計画通りに進み、論文成果も出始めた。この基盤を用いて Pr55^{Gag} disorder 領域の構造機能、細胞内構造、並びに共進化セクター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解明、並びにこれまでとは異なるタイプの創薬標的の同定が同時並行で進むことが期待される。

7. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし。

Cis-Acting Regulator of HIV-1 Genome Packaging. *Int J Mol Sci*, 22:3435, 2021.

- 3) Kobayakawa, T., Yokoyama, M., Tsuji, K., Fujino, M., Kurakami, M., Boku, S., Nakayama, M., Kaneko, M., Ohashi, N., Kotani, O., Murakami, T., Sato, H., and Tamamura, H. Small-Molecule Anti-HIV-1 Agents Based on HIV-1 Capsid Proteins. *Biomolecules*, 11:208, 2021.

研究開発分担者

片平 正人

- 1) Sakamoto, T., Yamaoki, Y., Nagata, T. and Katahira, M. Detection of parallel and antiparallel DNA triplex structures in living human cells using in-cell NMR. *Chem. Commun.* in press, 2021. (selected as a HOT article and an inside front cover)
- 2) Hamad, N., Yoneda, Y., So, M., Kurokawa, R., Nagata, T. and Katahira, M. Non-coding RNA suppresses FUS aggregation caused by mechanistic shear stress on pipetting in a sequence-dependent manner. *Sci. Rep.* 11: 9523, 2021.

野間口 雅子

- 1) Koma, T., Yokoyama, M., Kotani, O., Doi, N., Nakanishi, N., Okubo, H., Adachi, S., Adachi, A., Sato, H., and Nomaguchi, M. Species-specific valid ternary interactions of HIV-1 Env-gp120, CD4, and CCR5 as revealed by an adaptive single-amino acid substitution at the V3 loop tip. *J. Virol.* 95:e0217720, 2021.

村上 努

- 1) Kobayakawa T, Yokoyama M, Tsuji K, Fujino M, Kurakami M, Boku S, Nakayama M, Kaneko M, Ohashi N, Kotani O, Murakami T, Sato H, and Tamamura H: Small-molecule anti-HIV-1 agents based on HIV-1 capsid proteins. *Biomolecules*. 2021 Feb 3;11(2):208. doi: 10.3390/biom11020208.2021.
- 2) Tsuji K, Wang R, Kobayakawa T, Baffour-Awuah Owusu K, Fujino M, Kaneko M, Yamamoto N, Murakami T, and Tamamura : 2021. Potent leads based on CA-19L, an anti-HIV active HIV-1 capsid fragment. *Bioorg Med Chem.* Jan 15; 30:115923. doi: 10.1016/j.bmc.2020.115923. Epub 2020 Dec 7. 2021.
- 3) Kobayakawa T, Ebihara K, Tsuji K, Kawada T, Fujino M, Honda Y, Ohashi N, Murakami T, and Tamamura H: Bivalent HIV-1 fusion inhibitors based on peptidomimetics. *Bioorg Med Chem.* Dec 15;28(24):115812. doi: 10.1016/j.bmc.2020.115812. Epub 2020 Oct 9. 2020.
- 4) Tsuji K, Baffour-Awuah Owusu K, Kobayakawa T, Wang R, Fujino M, Kaneko M, Yamamoto N, Murakami T, and Tamamura H: Exploratory studies on CA-15L, an anti-HIV active HIV-1 capsid fragment. *Bioorg Med Chem.* 2020 Jun 1;28(11):115488. doi: 10.1016/j.bmc.2020.115488. Epub 2020 Apr 8. 2020.

佐藤 裕徳

- 1) Koma, T., Yokoyama, M., Kotani, O., Doi, N., Nakanishi, N., Okubo, H., Adachi, S., Adachi, A., Sato, H., and Nomaguchi, M. Species-Specific Valid Ternary Interactions of HIV-1 Env-gp120, CD4, and CCR5 as Revealed by an Adaptive Single-Amino Acid Substitution at the V3 Loop Tip. *J. Virol.* 95:e0217720, 2021.
- 2) Sakuragi, S., Kotani, O., Yokoyama, M., Shioda, T., Sato, H., and Sakuragi, J. Identification of a Novel Cis-Acting Regulator of HIV-1 Genome Packaging. *Int J Mol Sci*. 22:3435, 2021.
- 3) Kobayakawa, T., Yokoyama, M., Tsuji, K., Fujino, M., Kurakami, M., Boku, S., Nakayama, M., Kaneko, M., Ohashi, N., Kotani, O., Murakami, T., Sato, H., and Tamamura, H. Small-Molecule Anti-HIV-1 Agents Based on HIV-1 Capsid Proteins. *Biomolecules*. 11:208, 2021.

研究開発課題名：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

課題管理番号：21fk0410028j0003

研究開発代表者：菊地正（国立感染症研究所 エイズ研究センター主任研究官）

研究分担者：西澤雅子（国立感染症研究所エイズ研究センター）、椎野禎一郎（国立国際医療研究センター臨床研究センター）、増田純一（国立国際医療研究センター病院薬剤部）、豊嶋崇徳（北海道大学血液内科学）、吉田繁（北海道医療大学新学部設置準備室）、古賀道子（東京大学医科学研究所先端医療研究センター）、渡邊大（大阪医療センター臨床研究センター）、近藤真規子（神奈川県衛生研究所微生物部）、健山正男（琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学）、中島秀明（横浜市立大学医学部血液・免疫・感染症内科学）、森治代（大阪健康安全基盤研究所微生物部）、吉野友祐（帝京大学医学部内科学講座）、茂呂寛（新潟大学歯学部総合病院感染管理部）、南留美（九州医療センター免疫感染症内科）、松下修三（熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター）、伊藤俊広（仙台医療センター血液内科）、藤井輝久（広島大学病院輸血部）、高田清式（愛媛大学医学部附属病院）、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（東埼玉病院呼吸器疾患部門）、宇野俊介（慶応義塾大学医学部感染制御センター）、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

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 HIV 株の動向と薬剤耐性 HIV 感染拡大等の背景等を明らかにし、今後の HIV 感染拡大予防策に有益な情報の抽出とその活用を目的とし、以下3項目の研究に取り組む。

(1) 分子疫学調査研究：全国の協力医療機関で新規に診断された HIV/AIDS 症例の臨床・疫学情報を収集するとともに、HIV 薬剤耐性検査、一部は指向性検査、サブタイプングを行い、臨床・疫学情報とともに HIV 遺伝子配列情報を蓄積する。伝播性薬剤耐性の動向調査を行う。また、遺伝子配列の質的担保のための外部精度管理を行う。

(2) 情報分析研究：HIV 遺伝子配列を解析し、過去の17年以上にわたるデータの蓄積の上で、疫学データと統合したデータベースおよび伝播クラスタ解析ツールを引き続き構築し発展させるとともに活用する。HIV 遺伝子配列のクラスタリングにより地域別、key population 別の動向、および海外流行株との関連も含めた HIV 流行状況を把握し、key population に対する効果的な対策の立案に役立つ。

(3) 抗 HIV 薬使用動向が薬剤耐性動向に与える影響についての研究：抗 HIV 薬の使用動向や治療失敗例の動向は国内流行薬剤耐性株の動向に影響を与えうる。特に治療失敗例、治療困難例やドロップアウト例などに重点をおき、その臨床指標、薬物動態、リスク因子を解析する。

2. 研究方法

(1) 分子疫学調査研究

①薬剤耐性検査・HIV 遺伝子配列解析

全国の調査参加施設で新規に診断される HIV/AIDS 症例を対象とし、プロテアーゼ領域(297bps)、逆転写酵素領域(720bps)、インテグラーゼ領域(864bps)の遺伝子配列解析、必要に応じて env 領域の配列からウイルス指向性検査および、gag 領域も含めたサブタイプングを行う。

②薬剤耐性検査の外部精度管理

収集する遺伝子配列の質的担保のために各施設における検査法の確認と検査精度の評価を行う。

③個体内、集団内の HIV の分子進化の解析

個体内の HIV 株の quasispecies を解析し、集団内伝播や選択圧に伴う分子進化の特徴を明らかにし、本研究班での分子疫学的解析の基盤とする。

④アフリカ諸国の高流行国での薬剤耐性 HIV の伝播について、タンザニアを例として解析を行う

(2) 情報分析研究

①HIV 遺伝子配列を用いた感染クラスタの同定：pol 領域の遺伝子配列から近隣接合法・最尤法およびベイズ法の組み合わせによって進化的に有意な国内で流行する伝播クラスタをサブタイプ B と CRF01_AE において同定。②同定した国内伝播クラスタ (dTC) に遺伝的に近接する新たな症例を検出しデータベース化する国内 HIV 伝播クラスタ検索プログラム (SPHNCS) を用いて新規未治療症例の dTC を判定。③各 dTC の拡大状況等から、我が国における HIV 感染の直近の状況を分析し、HP 等による情報提供を行う。

(3) 抗 HIV 薬使用動向が薬剤耐性動向に与える影響についての研究：①血中濃度測定検査の提供：HP を利用した血中濃度測定検査を提供する。②薬物動態解析研究：新規薬剤の測定系を確立し、データ収集・解析する。③HIV 感染者背景調査、使用抗 HIV 薬動向調査を行い、国内流行 HIV 耐性株に与える影響を調べる。

(倫理面への配慮)

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、研究倫理委員会の承認を得て、対象患者の同意を得た上で行われた。

3. 研究結果

(1) 分子疫学調査研究：

①2003-2020 年に新規 HIV/AIDS 診断症例 10414 症例が収集された。2020 年(1月~12月)は 449 症例を収集し、エイズ動向調査の新規報告数を分母とすると、同時点の捕捉率は 41.0%であった。2020 年新規登録例の年齢中央値 36 (IQR28-45) 歳、日本国籍男性 79.7%、日本国籍女性 3.8%、外国国籍男性 14.5%、外国国籍女性 1.8%、サブタイプは B:79.0%、CRF01_AE:12.4%、G or CRF02_AG:1.6%、C:1.4%、CRF07_BC:1.2%であり、外国国籍男性の占める割合が近年増加傾向である一方、近年増加傾向であった CRF01_AE の占める割合はやや減少した。診断時の CD4 数<50/μL の占める割合は 2020 年に増加した。急性感染者の割合は近年増加傾向であったが 2020 年はわずかに減少した。伝播性薬剤耐性変異 (TDR) 保有率は NRTI 7.2% (31/433)、NNRTI 1.6% (7/433)、PI 0.7% (3/433)、INSTI 0.2% (1/428)、何らかの TDR 保有率は 9.2% (40/434) であった。内訳は NRTI:D67G 1 例、K70E 1 例、V75A 1 例、M184V 3 例、L210W 1 例、T215X 24 例、NNRTI:K101E 1 例、K103N 2 例、V106M 1 例、Y181C 3 例、G190A 1 例、PI:M46I 2 例、I50V 1 例、N83D 1 例、INSTI:R263K 1 例であった。TDR のうち本邦

で最も多い T215X 保有率は 2018-2019 年に 2% 台に減少していたが 2020 年は 5.5% へ再増加した。その他の耐性関連変異 (Stanford database で単独スコアがあるもののみを列挙) は NRTI:A62V 1 例, K70T 1 例, T215L 4 例, NNRTI:A98G 1 例, V106I 23 例, V108I 4 例, E138A/G 2 例, E138K 2 例, V179D/E3 1 例, K238T 2 例, PI:L33F 7 例, G73D 1 例, INSTI:E157Q 14 例, G163R 4 例であった。

②9 施設を対象に外部精度評価 (EQA) を行った。PR/RT 領域 (1017bp) および INT 領域 (864bp) の平均一致率はともに 98% 以上と良好な成績であった。マイナーバリエーションの一致率は約 50% であり施設間差は認められたが、今まで実施した EQA と比較すると最も良好な成績であった。

③感染伝播クラスター (TC) に属する患者 HIV の env 領域の多様性と感染伝播による経年変化を解析し、個体内および集団内での V1、V2、V4 領域の挿入・欠失の特徴を明らかにした。別の一部の検体について PRRT、IN 領域の NGS 解析を行い、個体内ウイルス多様性の指標と感染時期との関連について現在解析中である。

④subtypeB 以外が主流のタンザニアの HIV-1 感染者 52 名の env 領域のクローンについて、シェードウイルス感染系でのトロピズムと Geno2pheno 等の遺伝子配列に基づく予測アルゴリズムを比較検討し、X4 トロピックの予測は正確だったものの、R5 トロピックは 20% 程度しか一致せず、予測信頼性が低いことが明らかになった。

(2) 情報分析研究：

2020 年までに協力診療機関で診断された症例・検体データのクレンジングが終了した HIV-1 サブタイプ B および CRF01_AE 新規感染者の pol 領域の遺伝子配列と必要な疫学情報を収集して SPHNCs に入力した。SPHNCs における新規報告症例の解析は、近年巨大な国内伝播クラスターの多くに所属する新規感染者が抑制されつつあることを示した。一方で、TC2、TC3 などの一部の巨大クラスターは、依然として成長が続いている。これらは、分化が少なく密度が高いネットワーク構造を持ち、若年者が多かった。巨大クラスターの拡大は、特定地域におけるいくつかのアウトブレイクからなる傾向があった。結果として、近年大きなクラスターは、より地域性を高めていることが観察された。また、九州、沖縄、首都圏など同一地域の少数症例で成り立っていたいくつかのクラスターにおいても、1~2 年の間に感染者が急増するアウトブレイク例が観察された。Subtype B の伝播クラスターに属する症例は、2016 年までは全体の 3/4 を占めていたが、2020 年には 65% まで減っていた。それに対して、孤発例 (B:14%, CRF01_AE:7%) や、CRF01_AE のクラスター例 (6%)、その他のサブタイプ (8%) が増加していた。CRF01_AE の伝播クラスター解析は、その多くが近年は MSM が主体であることが明らかとなった。早期診断されていない HIV 感染者の因子を明らかにするために、研究班登録例のうち 2003-2019 年に診断され診断時 CD4 値が得られた 7853 人を対象に CD4 値 < 350/μL に関連する因子を解析した。多変量解析で以下の因子が有意に関連していた。診断年:2009-2014 年 (vs 2015-2019 年)、年齢:30-44 歳, 45 歳以上 (vs 30 歳未満)、推定感染経路:異性間, その他・不明 (vs MSM)、地域:東京都以外, Ssubtype:CRF07_BC 以外, 伝播クラスター:非所属, HCV 抗体陽性。

(3) 抗 HIV 薬使用動向が薬剤耐性動向に与える影響についての研究：

①HP を利用した血中濃度測定検査の提供

(3) 抗 HIV 薬使用動向が薬剤耐性動向に与える影響についての研究：

①HP を利用した血中濃度測定検査の提供

2020 年度は全国 23 施設より計 545 検体の測定依頼を受け、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、NVP、ABC、MVC、DOR は名古屋医療センターにて測定を行った。同年の研究班のホームページへのアクセス総数は 1,985 件、訪問者数は 716 名、ID、パスワード取得者 251 名であった。

②LC-MS/MS を用いた新規抗 HIV 薬の測定系の開発
液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置

(LC-MS/MS) による抗 HIV 薬の血中濃度測定系の開発を行った。NCGM にて TFV の測定系を開発し、名古屋医療センターにて 2020 年に発売になった新規非核酸系逆転写酵素阻害剤のドラビリン (DOR) のアッセイ系を構築した。また、末期腎不全における血液透析下での DRV/c を併用した DOR の血中濃度測定を行うことで、新規薬剤の透析による除去や薬物相互作用による影響を明らかにし、薬剤耐性を発現することなく治療を実施することが出来た。

③抗 HIV 薬の使用動向調査

ACC において 2019 年度に処方された ART 処方状況を調査した。ART 全体としては、2,378 名に ART が処方され、最も多い ART の組合せは BVY (21%) であった。シングルタブレットレジメンの使用率は全体の 57% であり、2018 年度 (47%) より増加した。新規 ART 処方 158 名であった。新規導入 ART では 158 名のうち 76% が BVY であり、次いで DVY+DTG (9%) が処方されていた。新規導入 ART における BVY の割合は、2019 年度 (32%) から大きく増加した。COVID-19 流行前後での ART の動向について調査した。新規 ART 導入件数は、COVID-19 流行前 (2019 年度) は 13.2 件/月に対して、2020 年 4 月~6 月末まで (第一波の流行期) は 7 件/月、2020 年 7 月~8 月末まで (第一波終了後から第 2 波) では 11.5 件であった。また ART 変更件数は、COVID-19 流行前は 43.5 件/月に対して、第一波の流行期は 5 件/月、第一波終了後から第 2 波では 3 件/月であり、変更が少なかった。

INSTI の耐性関連変異として頻度の高い IN_E157Q について、ART 開始後のウイルス抑制率を後方視的に検討した。研究班協力機関において 2008 年~2019 年に未治療時の耐性検査を施行し IN_E157Q が検出された 163 例のうち、ART 開始後 20 週以上フォローできた HIV 感染者 134 例を解析。30 例で第一世代 INSTI、55 例で第二世代 INSTI が導入され、その約 9 割で 48 週後のウイルス抑制を達成できていた。

4. 考察

伝播性薬剤耐性変異の保有率は 2017 年まで 10% 前後で推移し、2018-2019 年は 5-6% 前後へと一時減少したが、2020 年は 9.2% へと増加した。本邦の TDR の主体で国内伝播がみられる M46I/L、T215X、K103N のうち、T215X をもつ既存の dTC の新規報告が 2020 年に再増加し、TDR 保有率増加の主因となった。また、HBV 先行治療によると考えられる耐性の報告も続いており、近年は TAF による HBV 先行治療による耐性の報告も散見される。サブタイプや国籍、地域別の動向も含め今後の流行動向の変化に注意する必要がある。

情報分析研究においては、国内 HIV 伝播クラスター検索プログラム (SPHNCs) により、国内での巨大な伝播クラスターの多くが成長を止めている一方で、特定地域で成長を続けている伝播クラスターがあり、それらのクラスターの特徴を明らかにすることができた。新規の伝播イベントは、地理的に近い集団で発生しているが、同一地域でも複数の伝播クラスターの同時アウトブレイクが発生する場面がある。このことは、今までの検査戦略で捉えきれない感染者の存在を示唆する。こうしたクラスターの多くは、若年層を中心に一部年齢の高い層の MSM で形成されており、また診断の遅れている因子として高齢、MSM 以外、伝播クラスター非所

属、HCV 陽性などが明らかとなり、このような属性が Hard-to-reach 層になりうることを示唆している。また、MSMでの流行が国内で定着している CRF01_AE や中国の MSM で流行し国内で近年の感染が多い CRF07_BC など non subtype B の動向にも注意が必要である。

抗 HIV 薬の測定系の開発により、抗 HIV 治療ガイドライン (2021 年 3 月発行) の推奨薬の全てのキードラッグ及び TFV の測定体制が整備された。引き続き、ウイルス学的失敗例や治療困難例等に対する薬物血中濃度測定的重要性は高いと考える。COVID-19 感染症の流行により、新規 HIV 患者の ART 導入件数が低下しており、HIV 感染症の早期発見・早期治療への影響が考えられた。HIV 診療では電話診療が積極的に活用され、免疫状態を考慮した診療体制の整備が推進された。また、HIV 感染症の状態が安定している患者においては、現行の治療を継続し、ART の変更による受診回数を抑えた可能性が考えられた。

5. 自己評価

1) 達成度について

2020 年は本邦での新規 HIV 感染者・AIDS 患者報告の 41.0% の HIV-1 遺伝子配列を収集した。一部は検査会社での検査結果を患者の同意のもとで医療機関経由で入手している。また過去に遡って追加で提出された例もあり、2019 年の捕捉率は 46.4% まで上昇した。2003 年以降、全国をできるだけ網羅する多くの病院のご協力のもと、継続的に 40% 前後の遺伝子配列を収集しており、全国の HIV/AIDS の動向を正確に反映した流行株の把握に成功しているといえる。本研究で得られた HIV 薬剤耐性遺伝子データに基づき、以前よりも迅速に疫学動向の詳細を解析し、巨大な伝播クラスタの多くが成長を止めている一方で、関東、九州、沖縄での急増クラスタ、東京都を中心とする MSM での CRF01_AE のクラスタ、北海道の日本人 MSM を中心とする CRF07_BC のクラスタなど、一部の伝播クラスタが成長を続けていること、それらのクラスタの特徴を明らかとすることができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

国内の流行は、一部海外とのつながりを持ちながら、別紙
研究発表

研究開発代表者

菊地 正

1. 菊地正, 2019 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), 2020 年 10 月, Vol. 41, No10 (488) 182-183
2. Ishizaka A, Koga M, Mizutani T, Parbie PK, Prawisuda D, Yusa N, Sedohara A, Kikuchi T, Ikeuchi K, Adachi E, Koibuchi T, Furukawa Y, Tojo A, Imoto S, Suzuki Y, Tsutsumi T, Kiyono H, Matano T, Yotsuyanagi H. Unique Gut Microbiome in HIV Patients on Antiretroviral Therapy (ART) Suggests Association with Chronic Inflammation. *Microbiol Spectr.* 2021 Aug 11:e0070821

研究開発分担者

椎野 禎一郎

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

増田 純一

1. Keita Uchitsubo, Junichi Masuda, Tsubasa Akazawa, Risako Inoue, Kuniyoshi Tsukada, Hiroyuki Gatanaga, Hiroyuki Terakado, Shinichi Oka. Nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens in the era of standard 3-drug combination therapies for HIV-1 infection. *Global Health & Medicine.* 2020, 2(6):384-387.
2. Mizuki Kobayashi, Miria Chinen, Atsushi Hirano, Tsunefusa Hayashida, Koji Watanabe, Junichi Masuda. Successful treatment by doravirine with cobicistat-boosted darunavir for end-stage renal failure under chronic haemodialysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2021, 76:1370-1372.

国内独自のクラスタを作り広がっていることが明らかになっており、流行初期からのデータに基づいた日本の HIV 感染流行の特徴をクラスタ解析の面から明らかにすることは学術的・社会的にも重要である。近年、本邦で伝播性薬剤耐性変異が治療失敗に結びつくことは少なくなったものの、長期的には今後の治療・予防戦略の変化や、低中所得国でのインテグラーゼ阻害薬の今後の普及などの影響を受ける可能性がある。臨床的に重要な伝播性薬剤耐性株を世界的に監視するシステムの一つとしての役割も期待される。この研究を継続していく事で、今後の治療戦略、予防戦略の変化や、海外からの流出入なども含めた人の行動の変化が、今後どのように我が国の HIV 流行に影響を及ぼしてくるか見極めるための重要な指針となることが期待される。

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 HIV 株の動向をさらに迅速に分子疫学的に明らかにする。また、蓄積されたデータベースに基づいて伝播クラスタを解析するツールを活用し、現場にフィードバックし、分子疫学的根拠に基づいた予防対策立案やその評価に役立てる。また、感染者数や key population、感染経路ごとの患者数などの推計にも役立てることが期待され、他の方法での推計を分子疫学的に補強することができる。

6. 結論

本研究班で長期にわたり構築してきた全国を網羅する調査ネットワークで得られた質の高い薬剤耐性変異データ、ウイルス遺伝子配列および臨床情報と薬剤血中濃度を統合して解析することにより、海外からの流入も含めた本邦の HIV 感染動向や、疫学上、臨床上の課題が明らかになりつつある。本研究ではその対策につながる基礎的データを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)

特になし

3. 増田純一, 渡邊大, 横幕能行, 四本美保子. 主要 AIDS 治療拠点病院での HIV 感染症治療の実際. HIV 感染症と AIDS の治療. 2020, (11):78-85.
- 西澤 雅子**
1. Kanno Y, Hau TTT, Kurokawa R, Nomura T, Nishizawa M, Matano T, Yamamoto H. Late-phase dominance of a single epitope-specific CD8+ T-cell response in passive neutralizing antibody-infused SIV controllers. AIDS. 2021 Jul 1.
- 上野 貴将**
1. Salim Masoud, Doreen Kamori, Barabona Godfrey, Macdonald Mahiti, Bruno Sunguya, Eligius F Lyamuya, Takamasa Ueno (2020) Circulating HIV-1 integrase genotypes in Tanzania: Implication on the introduction of Integrase Inhibitors-based ART regimen. AIDS Res Hum Retrovirus, 36, 539-543
2. Francis MWIMANZI, Isaac NGARE, Mako TOYODA, Masahiko MORI, Jaclyn MANN, Thumbi NDUNG' U, Phillip GOULDER, Takamasa UENO (2020) An HIV-1 Nef genotype that diminishes immune control mediated by protective HLA alleles. AIDS, 2020 Jul 15;34(9):1325-1330
3. Mako Toyoda, Doreen Kamori, Toong Seng Tan, Kageaki Goebuchi, Jun Ohashi, Jonathan Carlson, Ai Kawana-Tachikawa, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, Massimo Pizzato, Takamasa Ueno: Impaired ability of Nef to counteract SERINC5 is associated with reduced plasma viremia in HIV-infected individuals. Scientific Reports (2020) 10:19416
- 松下 修三**
1. Maeda Y, Takemura T, Chikata, Kuwata T, Terasawa H, Fujimoto R, Kuse N, Akahoshi T, Murakoshi H, Tran G, Zhang Y, Pham C, Pham A, Monde K, Sawa T, Matsushita S, Nguyen T, Nguyen K, Hasebe F, Yamashiro T, and Takiguchi M. Existence of replication-competent minor variants with different coreceptor usage in plasma from HIV-1-infected individuals. J Virol 2020; 94 (12) e00193-20.
2. Matsuoka S, Kuwata T, Ishii H, Sekizuka T, Kuroda M, Sano M, Okazaki M, Yamamoto Y, Shimizu M, Matsushita S, Seki Y, Saito A, Sakawaki H, Hirsch V, Miura T, Akari H, Matano T. A potent anti-simian immunodeficiency virus neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in rhesus macaques. J Virol. 2021, 95 (7):e02455-20 April 2021
3. Kobayakawa T, Tsuji K, Konno K, Himeno A, Masuda A, Yang T, Takahashi K, Ishida Y, Ohashi N, Kuwata T, Matsumoto K, Yoshimura K, Sakawaki H, Miura T, Harada S, Matsushita S and Tamamura H. Hybrids of Small-Molecule CD4 Mimics with Polyethylene Glycol Units as HIV Entry Inhibitors, J. Med. Chem. 2021, 64, 3, 1481- 1496.
- 古賀 道子**
1. Tsuda H, Koga M, Nojima M, Senkoji T, Kubota M, Kikuchi T, Adachi E, Ikeuchi K, Tsutsumi T, Koibuchi T, Yotsuyanagi H. Changes in survival and causes of death among people living with HIV: Three decades of surveys from Tokyo, one of the Asian metropolitan cities. J Infect Chemother. 2021 Mar 1:S1341-321X(21)00034-9.
2. Ikeuchi K, Adachi E, Sasaki T, Suzuki M, Lim LA, Saito M, Koga M, Tsutsumi T, Kido Y, Uehara Y, Yotsuyanagi H. An Outbreak of USA300 Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Among People With HIV in Japan J Infect Dis. 2021 Feb 24;223(4):610-620.
3. Tsutsumi T, Sato H, Kikuchi T, Ikeuchi K, Lim LA, Adachi E, Koga M, Okushin K, Kawahara T, Koibuchi T, Yotsuyanagi H. Factors associated with clearance of hepatitis B virus surface antigen in patients infected with human immunodeficiency virus Medicine (Baltimore). 2020 Jul 17;99(29):e21271.
- 南 留美**
1. 南留美, 高濱宗一郎, 小山和彦, 小松真梨子, 城崎真弓, 長与由紀子, 犬丸真司, 山本政弘. HIV感染者における血漿Pentraxin3濃度と生活習慣病, 日本エイズ学会誌vol. 22(1), p28-35, 2020
- 吉野 友祐**
3. Yoshino Y, Koga I, Kitazawa T, Oba H, Furui S, Matsuda H, Ota Y. Magneticresonance imaging changes in Asian people living with HIV. Infect Dis (Lond). 2021 Feb;53(2):89-93.
5. Yoshino Y, Koga I, Wakabayashi Y, Kitazawa T, Ota Y. Prevalence of and RiskFactors for Low Free Testosterone Levels in Japanese Men with Well-controlledHuman Immunodeficiency Virus Infection. Curr HIV Res. 2020;18(5):381-386.
- 藤井輝久**
1. Shintani T, Iwata T, Okada M, Nakaoka M, Yamasaki N, Fujii T, Shiba H. Clinical Outcomes of Post-exposure Prophylaxis following Occupational Exposure to Human Immunodeficiency Virus at Dental Departments of Hiroshima University Hospital. Curr HIV Res. 2020, 18(6), 475-479.
- 茂呂 寛**
1. Hakamata M, Takihara H, Iwamoto T, Tamaru A, Hashimoto A, Tanaka T, Kaboso SA, Gebretsadik G, Ilinov A, Yokoyama A, Ozeki Y, Nishiyama A, Tateishi Y, Moro H, Kikuchi T, Okuda S, Matsumoto S. Higher genome mutation rates of Beijing lineage of Mycobacterium tuberculosis during human infection Scientific Reports 2020 17997
- 猪狩英俊**
1. Igari H, Yamagishi K, Yamazaki S, Murata S, Yahaba M, Takayanagi S, Kawasaki Y, Taniguchi T. A retrospective observational study of antimicrobial treatment for non-tuberculous mycobacteria disease using a nationwide claims database in Japan. J Infect Chemother. 2020 :26:349-352.
- 高田 清式**
1. 末盛浩一郎, 田中景子, 石川明子, 小野恵子, 芝田佳香, 武田玲子, 若松綾, 宮崎雅美, 中尾綾, 乗松真大, 木村博史, 山岡多恵, 井門敬子, 竹中克斗, 高田清式. 愛媛県の各医療機関における HIV/AIDS 研修会後のアンケート調査を介した比較検討. 日本エイズ学会誌. 2021, 23(1):26-32.
- 今橋 真弓**
1. 今橋真弓, 金子典代, 高橋良介, 石田敏彦, 横幕能行. 名古屋市無料匿名性感染症検査会受検者における性感染症既往認識と検査結果. 日本感染症学会誌, 31(1), 2020.
2. 蜂谷 敦子, 今橋 真弓, 岩谷 靖雅, 横幕 能行. HIV-1 陽性検体を用いた Alinity m システムによる HIV-1 ウイルスの核酸定量検査の検討. 医学と薬学. 77(10):1443-8. 2020.
3. Hashiba C, Imahashi M, Imamura J, Nakahata M, Kogure A, Takahashi H, Yokomaku Y. Factors Associated with Attrition: Analysis of an HIV Clinic in Japan. Journal of immigrant and minority health. 2021 Apr;23(2):250-256.

令和3年度 エイズ対策実用化研究事業『研究成果概要』

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

課題管理番号：21fk0410030h0003

研究開発代表者：木村 公則（東京都立駒込病院 肝臓内科 部長）

研究開発分担者：渦永 博之（国立研究開発法人国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 科長）、四柳 宏（国立大学法人東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症分野 教授）、柳瀬 幹雄（国立研究開発法人国立国際医療研究センター 消化器内科 第二消化器内科医長・診療科長（肝臓担当））、今村 顕史（東京都立駒込病院 感染症科 部長）

1. 研究目的

目的：本研究では、AMED エイズ対策実用化研究事業の支援により、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進める。

背景：1986年以前の非加熱血液製剤の投与によりヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染した血友病患者の約95%は、C型肝炎ウイルス（HCV）重複感染例である。HCV感染の場合、感染後30年以上が経過しており、インターフェロン療法などによるHCV治療が成功していなければ、肝硬変や肝がんを発症している患者が多い（平成25年厚生労働省報告書）。HIVに重複感染したC型慢性肝炎例はHCV単独感染例に比べ線維化の進行が急速で（Hepatology 1999）、またHIV/HCV重複感染の肝硬変は門脈圧亢進症を伴いやすく、食道静脈瘤からの出血が臨床問題となっている（Clin. Infect. Dis. 2014）。最近のHIV感染症の死亡例はHCV感染などによる肝疾患に起因する症例が増加しており、平成22年度厚生労働省の調査で、HIV/HCV重複感染患者における死因の1/3は肝疾患であることが報告されている（Nihon Rinsho. 2015）。血友病合併HIV/HCV重複感染患者は国内で629人が存在し（血液凝固異常症全国調査・令和元年度報告書）、肝硬変まで進行している患者は50人である。

令和3年度の到達目標：OP-724の医師主導治験（Phase I 試験）の患者の観察終了、データ固定、統計解析、治験総括報告書作成までとする。

2. 研究方法

Phase I 試験の実施目的は薬物動態を含めた安全性と忍容性の検討で、目標症例数は6例（3例/1コホート）、2種類（コホート1：140 <開始用量>、コホート2：280 mg/m²/4hr）の投与用量で、治験薬投与は単回投与とサイ

クル投与の2パートから成る。単回投与にて治験薬および抗HIV薬との併用の安全性を確認し、サイクル投与を開始する。単回投与では、第1サイクルの投与14日前に4時間持続静脈内投与により第1サイクルで予定している用量を1回投与する。抗HIV薬のキードラッグとしてインテグラーゼ阻害剤を併用している場合は、単回投与時のみインテグラーゼ阻害剤は治験薬投与開始と同時に投与する。サイクル投与では、週2回、4時間持続静脈内投与を1サイクルとし、12サイクル（合計12週間）実施する。コホート移行等に関しては、効果安全性評価委員会に諮問した上で決定する。主要評価項目は治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（副作用）の発現割合の観察で、副次評価項目は以下である；有害事象発現割合 / 副作用発現割合 / 薬物動態（OP-724及びC-82、インテグラーゼ阻害剤）/ 各測定時点における血中HIV-RNA量、CD4陽性Tリンパ球数のベースラインからの変化量 / 投与後12週時点におけるFibroScan®による肝臓組織の硬さの測定値のベースラインからの変化量 / 投与後12週時点におけるFIB-4 index、APRI、Child-Pugh Score及びMELDスコアのベースラインからの変化量。

（倫理面への配慮）

「世界医師会ヘルシンキ宣言」及び「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、被験者となるべき者が治験に参加する前に、説明文書を用いて十分に説明し、治験の参加について自由意思による同意を文書により得る。

3. 研究結果

a) Phase I 試験への準備

第3回PMDA事前面談（令和元年8月13日）の助言に基づいてDDI試験を追加実施したことで初年度の治験

開始のスケジュールが翌年に繰り越しとなったが、試験データを研究開発協力者（大原薬品工業）から提供されたトランスポート試験データと併せて再度事前面談及び対面助言で提示説明したことにより、対面助言において Phase I 試験の実施に合意が得られたことが、本研究課題にとっての大きな進歩で、到達目標までのスケジュールが具体的に計画できるようになった。

b) Phase I 試験の実施

東京都立駒込病院にて、令和 3 年 2 月に第 1 例目と第 2 例目の同意を取得し、第 1 例目は 3 月から、第 2 例目は 4 月から治験薬の投与（コホート 1：140 mg/m²/4hr）を開始した。また令和 3 年 6 月にさらに 1 名の患者より同意を取得して 7 月から投与を開始（第 3 例目）した。現時点（令和 3 年 8 月）で 2 例の治験薬投与が終了（1 例は追跡期間）し、1 例が治験薬投与中である。残り 3 例の候補患者はすでに確保済みであるが、コホート 1 から 2（280 mg/m²/4hr）へ用量漸増の評価（令和 3 年 9 月上旬に予定）のために待機中である。治験薬を投与した 3 例の安全性に関しては、現時点までに重篤な有害事象の発現はなく、また因果関係があると判断された有害事象も認められていない。さらに重大な不遵守・逸脱も発生しておらず、適切に治験を進めている。

4. 考察

現時点までに治験薬を投与した 3 例から重篤な有害事象の発現はなく、因果関係があると判断された有害事象も認められていない。また治験薬投与を終了した 2 例の血中 HIV-RNA 量と CD4 陽性 T リンパ球数の観察結果より、HIV 感染症の病状コントロールが治験薬投与中も良好であると考えられる。また治験薬を投与した 3 例の単回投与時の薬物動態の観点からは、以下が考察される。

- ① OP-724（親化合物）、C-82 とともに、投与開始 24 時間後（投与終了後 20 時間後）の血中濃度の蓄積は見られず、十分に消失していると言える。
- ② C-82 最高血漿中濃度は、PRI-724-2101 試験（HBV, HCV 肝硬変患者対象試験）のレベル 1（140 mg/m²/4hr 単回投与時、n=3）のデータを用いた母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションによる 90% 予測区間（500 ~ 2043 ng/mL）の範囲であり想定内の動態であると考えられる。

5. 自己評価

1) 達成度について

a) Phase I 試験への準備

達成度：100%

令和 2 年度の本報告時には、まだ準備（治験実施計画書の完成、IRB 申請資料準備）を進めていたため、達成度を 80% と報告したが、その後 Phase I 試験を開始することができた。

b) Phase I 試験の実施

達成度：40%

コホート 1 の 3 例は 2 例の治験薬投与が終了し、1 例が治験薬投与中で、待機中の 3 例の候補患者についても、用量漸増の判断がされ次第に速やかにコホート 2 に登録予定である。今後の進捗については、コホート 2 では安全性に対して更なる慎重を期すため、プロトコル上で全ての被験者について 1 例毎に Cycle2Day7 が終了するまで登録の中断が規定されており、このプロセスからの影響も配慮する必要がある。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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。そこで本剤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、本剤により蛋白質合成能などの肝機能を改善することが出来れば、合併症を軽減することが可能となり、予後の延長が期待出来る。有効な治療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

a) Phase I 試験への準備

目標とした項目<PMDA 薬事戦略相談（対面助言）の実施 / 治験実施計画書の完成 / IRB 申請資料準備 / 治験届の提出 / 患者登録の開始>を全て終了させ、計画どおりに次課題（Phase I 試験の実施）へ移行させた。

b) Phase I 試験の実施

患者の登録状況：コホート 1 では 2 例の治験薬投与が終了し、1 例が治験薬投与中である。コホート 2 も 3 例の候補患者が、用量漸増の評価（令和 3 年 9 月上旬に予定）のために待機中である。安全性の観察状況：現時点までに治験薬を投与した 3 例から重篤な有害事象は認められて別紙

研究発表

研究開発代表者

木村 公則

- 1) ○Nishikawa K, Osawa Y, Kimura K. Wnt/ β -Catenin Signaling as a Potential Target for the Treatment of Liver Cirrhosis Using Antifibrotic Drugs. *Int J Mol Sci.* 2018 Oct 10;19(10). (review)
- 2) ○Osawa Y, Kojika E, Hayashi Y, Kimura M, Nishikawa K, Yoshio S, Doi H, Kanto T, Kimura K. Tumor necrosis factor- α -mediated hepatocyte apoptosis stimulates fibrosis in the steatotic liver in mice. *Hepatol Commun.* 2018 Feb 13;2(4):407-420.
- 3) ○Kimura K, Ikoma A, Shibakawa M, Shimoda S, Harada K, Saio M, Imamura J, Osawa Y, Kimura M, Nishikawa K, Okusaka T, Morita S, Inoue K, Kanto T, Todaka K, Nakanishi Y, Kohara M, Mizokami M. Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of the Anti-Fibrotic Small Molecule PRI-724, a CBP/ β -Catenin Inhibitor, in Patients with Hepatitis C Virus-related Cirrhosis: A Single-Center, Open-Label, Dose Escalation Phase 1 Trial. *EBioMedicine.* 2017 Sep;23:79-87.
- 4) Shoji M, Yoshio S, Mano Y, Doi H, Sugiyama M, Osawa Y, Kimura K, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Aoki Y, Fukai M, Taketomi A, Mizokami M, Kanto T. Pro-angiogenic TIE-2-expressing monocytes / TEMs as a biomarker of the effect of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 2017 (in press)

研究開発分担者

瀧永 博之

- 1) Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Tsuchiya K, Kikuchi Y, Mizokami M, Oka S, Gatanaga H, Full-genome analysis of hepatitis C virus in Japanese and non-Japanese patients coinfecting with HIV-1 in Tokyo. *J. Acquir Immun Defic Syndr* (in press)
- 2) Nagata N, Nishijima T, Niikura R, Yokoyama T, Matsushita Y, Watanabe K, Teruya K, Kikuchi Y, Akiyama J, Yanase M, Uemura N, Oka S, Gatanaga H, Increased risk of non-AIDS-defining cancers in Asian HIV-infected patients: a long-term cohort study. *BMC Cancer* 18:1066, 2018
- 3) Chikata T, Murakoshi H, Koyanagi M, Honda K, Gatanaga H, Oka S, and Takiguchi M, Control of HIV-1 by an HLA-B*52:01-C*12:02 protective haplotype, *J Infect Dis* 216:1415-1424, 2017
- 4) Murakoshi H,* Koyanagi M,* Chikata T, Rahman MA, Kuse N, Sakai K, Gatanaga H, Oka S, and Takiguchi M (*equal contribution), Accumulation of Pol mutations selected by HLA-B*52:01-C*12:02 protective haplotype-restricted CTLs causes low plasma viral load due to low viral fitness of mutant viruses, *J. Virol* 91:e02082-16, 2017

いない。また治験薬投与を終了した 2 例の血中 HIV-RNA 量と CD4 陽性 T リンパ球数の観察結果より、HIV 感染症の病状コントロールが治験薬投与中も良好であると考えられる。

以上の状況より、今後も各関連法規・ガイドラインに従って、慎重に観察を進めて行く。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

本年度は該当しない。

四柳 宏

- 1) Enooku K, Kondo M, Fujiwara N, Sasako T, Shibahara J, Kado A, Okushin K, Fujinaga H, Tsutsumi T, Nakagomi R, Minami T, Sato M, Nakagawa H, Kondo Y, Asaoka Y, Tateishi R, Ueki K, Ikeda H, Yoshida H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Kadowaki T, Fukayama M, Koike K. Hepatic IRS1 and β -catenin expression is associated with histological progression and overt diabetes emergence in NAFLD patients. *J Gastroenterol.* 2018 Dec;53(12):1261-1275.
- 2) Ogishi M, Yotsuyanagi H. Prediction of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) from three genetic features of envelope gp120 glycoprotein. *Retrovirology.* 2018 Jan 27;15(1):12.
- 3) Yamada N, Sugiyama R, Nitta S, Murayama A, Kobayashi M, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K, Wakita T, Kato T. Resistance mutations of hepatitis B virus in entecavir-refractory patients. *Hepatol Commun.* 2017 Mar 9;1(2):110-121.
- 4) Ogishi M, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K. Delineation of autoantibody repertoire through differential proteogenomics in hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Sci Rep.* 2016 Jul 12;6:29532.

柳瀬 幹雄

- 1) Nagata N, Nishijima T, Niikura R, Yokoyama T, Matsushita Y, Watanabe K, Teruya K, Kikuchi Y, Akiyama J, Yanase M, Uemura N, Oka S, Gatanaga H. Increased risk of non-AIDS-defining cancers in Asian HIV-infected patients: a long-term cohort study. *BMC Cancer.* 2018 Nov 6;18(1):1066.
- 2) Yanase M, Murata K, Mikami S, Nozaki Y, Masaki N, Mizokami M. Hepatitis B virus vaccination-related seroprevalence among health-care personnel in a Japanese tertiary medical center. *Hepatol Res.* 2016 Dec;46(13):1330-1337.
- 3) Nozaki Y, Yanase M, Masaki N. Drug-Drug Interactions in Patients Co-infected With HCV and HIV. *JAMA.* 2015 Jul 14;314(2):186.
- 4) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsuhashi H, Ide T, Toda N, Nirei K, Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Mo H, Garrison K, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Jun;15(6):645-653.

今村 顕史

- 1) Nah K, Nishiura H, Tsuchiya N, Sun X, Asai Y, Imamura A. Test-and-treat approach to HIV/AIDS: a primer for mathematical modeling. *Theor Biol Med Model.* 2017 Sep 5;14(1):16.
- 2) Kato H, Imamura A. Unexpected Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis in a Well-controlled HIV-infected Case. *Intern Med.* 2017 Aug 15;56(16):2223-2227.
- 3) Furuhashi M, Yanagisawa N, Nishiki S, Sasaki S, Suganuma A, Imamura A, Ajisawa A. Severe Thrombocytopenia and Acute Cytomegalovirus Colitis during Primary Human Immunodeficiency Virus Infection. *Intern Med.* 2016;55(24):3671-3674.
- 4) Yanagisawa N, Sasaki S, Suganuma A, Imamura A, Ajisawa A, Ando M. Comparison of cystatin C and creatinine to determine the incidence of composite adverse outcomes in HIV-infected individuals. *J Infect Chemother.* 2015 Feb;21(2):84-9.

研究開発課題名：HIV 感染増強に結びつくワクチン誘導免疫に関する研究

課題管理番号：21fk0410031j0003

研究開発代表者：石井 洋（国立感染症研究所エイズ研究センター 主任研究官）

1. 研究目的

効果的な HIV ワクチンの開発は世界的な HIV 感染拡大を抑制するための重要な戦略であるが、慢性持続感染を引き起こす HIV 感染症に対しては、新たな免疫誘導戦略の確立が不可欠である。HIV 感染は自然感染において誘導される適応免疫反応によって制御されないことから、「感染の模倣による免疫記憶の構築」という従来のワクチン戦略は効果的ではなく、ウイルス複製増殖に対してより大きな抑制効果を示す必要十分な免疫反応を選択的に誘導することが重要となる。

効果的なワクチンの開発には、ワクチン抗原の設計と抗原デリバリーツールについて検討することが必要となるが、ワクチン抗原の設計は効果的な適応免疫反応を選択的に誘導するための根幹となる戦略である。近年、抗体誘導ワクチン、T細胞誘導ワクチンともに、ウイルス複製抑制に効果的な免疫反応や宿主因子の同定と、その選択的誘導のためのワクチン抗原開発研究が進められている一方で、ウイルス複製増強に結びつく免疫反応の解析は進められていない。宿主個体内で誘導される免疫反応は優位性 (dominancy) をもって互いに制御し合っているため、HIV 複製抑制に有効でない免疫反応の誘導は有効な免疫反応誘導の妨げとなる。加えて、HIV の主要な感染標的が CD4 陽性 T 細胞であることから、個体内における免疫環境の活性化やともすればワクチンによって誘導された免疫反応自身を介して、HIV 感染増殖を促進することが危惧される。

本研究課題は、HIV 複製の増強に結びつくワクチン誘導免疫を同定することを目的とし、(1)感染標的となりうるワクチン誘導 CD4 陽性 T 細胞反応、(2)ウイルス複製抑制に有効でない CD8 陽性 T 細胞反応の 2 点に着目して、サルエイズモデルにおいてウイルス複製増殖と正に相関する宿主免疫反応の詳細な解析を行う。さらに、同定した感染増強に結びつく免疫反応の知見を元に、ワクチン接種

などを通してウイルス複製抑制に効果的な免疫反応を選択的に誘導するための戦略を検討し、それに伴うウイルス複製動態や免疫反応への影響についても解析する。

2. 研究方法

国立感染症研究所エイズ研究センターでは、MHC-I ハプロタイプを共有するアカゲザル群を保有し、サル免疫不全ウイルス (SIV) を用いたサルエイズモデルを用いて、ワクチン開発や免疫反応動態の解析を行っている。このサルエイズモデルおよびこれまでに蓄積された T 細胞免疫反応に関する知見を活用し、ウイルス複製増強に結びつく宿主免疫反応を同定するために以下の 2 点に着目し研究を進める。

(1)感染標的となりうるワクチン誘導 CD4 陽性 T 細胞反応

先行研究において、ワクチンによって誘導された SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞が、SIV 感染急性期における感染標的となりウイルス複製増殖を促進していることを示唆した (Terahara K, et al. *J Virol* 2014)。本研究では、SIV 複製増殖の増悪に寄与する免疫細胞集団を同定するため、ワクチン接種後のサル PBMC を用いて *in vitro* における SIV 感染感受性の解析を行う。異なる抗原特異性を有する CD4 陽性 T 細胞の SIV 感染感受性を比較することで、SIV 複製増殖への寄与が大きい CD4 陽性 T 細胞を同定する。また、ワクチン接種個体における SIV 感染後の CD4 陽性 T 細胞反応動態を詳細に解析し、ワクチン接種が CD4 陽性 T 細胞反応に与える影響を解析する。

(2)ウイルス複製抑制に有効でない CD8 陽性 T 細胞反応

先行研究において、リンパ節における Env 特異的エフェクターメモリー CD8 陽性 T 細胞頻度が SIV 複製量と正の相関を示すことを報告した (Ishii H, et al. *Sci Rep* 2016)。これは Env 特異的 CD8 陽性 T 細胞のウイルス複製抑制への寄与が小さいことから、ウイルス増殖により抗原刺激が増大した結果を反映していると示唆される。本研

究では、体内ウイルス量と相関を示す CD8 陽性 T 細胞反応を同定・解析することによって、ウイルス複製抑制に有効でない CD8 陽性 T 細胞反応が共通してもつ性質を明らかにする。また、ワクチン接種が CD8 陽性 T 細胞反応および CD8 陽性 T 細胞によるウイルス複製抑制能に及ぼす影響について検討する。

(倫理面への配慮)

遺伝子組換え生物等を用いる実験については、実施機関の承認あるいは文部科学大臣の確認を得ている。動物実験については、動物実験等の実施に関する基本指針を遵守し、動物実験実施施設における動物実験委員会の承認を得ている。

3. 研究結果

(1) 感染標的となりうるワクチン誘導 CD4 陽性 T 細胞反応

蛍光標識法を用いることにより、*in vitro*において抗原刺激により増殖した抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞集団を区別し、SIV 感染感受性を比較する解析系を確立した。ワクチン接種後の PBMC 検体を用いて解析したところ、SIV 抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞はセンダイウイルス (SeV) ベクター特異的 CD4 陽性 T 細胞よりも SIV 感染感受性が高いことが示唆された。

近年、我々は SIV 感染増強に寄与する SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導せず、SIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞を選択的に誘導する新規免疫抗原 CaV11 を開発した (Ishii H, et al. *J Virol* 2020)。CaV11 ワクチン接種個体では、SIV 感染後に非ワクチン接種群よりも有意に高い SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞反応が誘導されており、新たに誘導された SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞の保護につながったと考えられる。また、*in vitro*において SIV 感染感受性の低かった SeV 特異的 CD4 陽性 T 細胞頻度が SIV 慢性期ウイルス量と逆相関することを明らかにし、ワクチンベクター特異的 CD4 陽性 T 細胞のウイルス複製抑制への寄与を示唆した。

(2) ウイルス複製抑制に有効でない CD8 陽性 T 細胞反応

先行研究において、SIV 複製量と正の相関を示した Env 特異的 CD8 陽性 T 細胞について詳細に解析した結果、Env 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応は Env の中でもアミノ酸の保存性が高い領域に集中しており、逃避変異の蓄積は比較的少ないことを明らかにした。

SIV 感染サルへの抗レトロウイルス薬治療 (ART) 下における治療ワクチン接種実験を行ったところ、ワクチン接種によりウイルス複製抑制に有効な GagVif 特異的

CD8 陽性 T 細胞頻度が増加し、*in vitro*における CD8 陽性細胞によるウイルス複製抑制能が増強することを明らかにした。

4. 考察

感染標的としての CD4 陽性 T 細胞の解析においては、SIV 抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞の *in vitro*における SIV 感染感受性が高いことを示唆し、ワクチン誘導 CD4 陽性 T 細胞のウイルス複製増悪への寄与を示した。一方で、SeV ベクター特異的 CD4 陽性 T 細胞は SIV 感染感受性が低いこと、ワクチンによって誘導された SeV 特異的 CD4 陽性 T 細胞頻度がウイルス複製抑制と相関することから、HIV 抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞の誘導を回避するワクチン抗原設計戦略において、SeV 特異的 CD4 陽性 T 細胞のヘルプによる効率的な HIV 抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞反応誘導の有効性を示した。CaV11 抗原発現 SeV ベクターによる SIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞の選択的誘導は、SIV 経直腸感染モデルにおける感染防御効果を示すデータも得られており、ワクチンによって腸管粘膜におけるウイルス感染標的細胞を増やさないことの重要性を示唆する結果となっている。

ウイルス複製量と正の相関を示す Env 特異的 CD8 陽性 T 細胞は、Env 抗原の中でも比較的配列保存性の高い領域を標的としていることを示し、低いウイルス複製抑制能が感染細胞内における抗原の発現動態や抗原提示効率などの要因によるものであることを示唆した。また、Env 特異的 CD8 陽性 T 細胞を優位に誘導している SIV 感染サルに対して GagVif 発現ワクチンを接種したところ、ウイルス複製抑制に効果的な CD8 陽性 T 細胞反応を誘導し、*in vitro*における CD8 陽性細胞のウイルス複製抑制能が亢進していた。これは既に HIV 感染が成立した個体においても、適切な治療ワクチン接種などによって、ウイルス複製抑制に効果的な CD8 陽性 T 細胞が優位な免疫反応に変化させることが可能であることを示唆している。

5. 自己評価

1) 達成度について

ワクチン抗原のみならずウイルスベクターに対する CD4 陽性 T 細胞の動態や性状を解析することによって、ワクチンによって誘導される多様な免疫反応のウイルス複製との相互作用を理解することができた。特に新規抗原ワクチン接種の影響や SIV 感染サルへの治療ワクチン接種の影響を解析したことは、今後さらに効果的な HIV ワクチン開発を進める上で有用な知見になると考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

サルモデルを用いて抗原特異的 T 細胞反応動態を詳細に解析することは、個体レベルでのウイルス複製と宿主免疫反応との相互作用を明らかにし、より効果的な HIV ワクチンシーズに向けた新たな戦略を構築することに繋がると考えられる。また、個体レベルでの宿主免疫反応動態やウイルス複製との相互作用を基盤としたワクチン開発戦略は、他の感染症へのワクチン開発においても応用可能である。

3) 今後の展望について

サルエイズモデルにおいて SIV 複製と相関する免疫反応を解析することは、ワクチンによって選択的に誘導すべき免疫反応の選別に有用な知見となる。新たに設計したワクチン抗原を用いた非臨床試験において、同様にウイルス複製増殖と宿主免疫反応の解析を進めることで、より効果的なワクチン開発に向けた抗原の最適化につながることが期待される。

別紙

研究発表

研究開発代表者

石井 洋

原著論文による発表

- 1) Nomura, T., Yamamoto, H., Nishizawa, M., Hau, T.T.T., Harada, S., Ishii, H., Seki, S., Nakamura-Hoshi, M., Okazaki, M., Daigen, S., Kawana-Tachikawa, A., Nagata, N., Iwata-Yoshikawa, N., Shiwa, N., Iida, S., Katano, H., Suzuki, T., Park, E.S., Maeda, K., Suzaki, Y., Ami, Y., and Matano, T.* Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8⁺ T cells in cynomolgus macaques. *PLoS Pathog.* 17:e1009668, 2021.
- 2) Nomura, Y., Matsuoka, S., Okazaki, M., Kuwata, T., Matano, T., and Ishii, H.* Neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in neutralization-resistant SIVsmE543-3 infection. *Viruses* 13:1181, 2021.
- 3) Matsuoka, S.¹, Kuwata, T.^{1*}, Ishii, H.¹, Sekizuka, T., Kuroda, M., Sano, M., Okazaki, M., Yamamoto, H., Shimizu, M., Matsushita, S., Seki, Y., Saito, A., Sakawaki, H., Hirsch, V.M., Miura, T., Akari, H., and 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.
- 4) Nakamura-Hoshi, M., Takahara, Y., Matsuoka, S., Ishii, H., Seki, S., Nomura, T., Yamamoto, H., Sakawaki, H., Miura, T., Tokusumi, T., Shu, T., and Matano, T.* Therapeutic vaccine-mediated Gag-specific CD8⁺ T-cell induction under anti-retroviral therapy augments anti-virus efficacy of CD8⁺ cells in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Sci. Rep.* 10:11394, 2020.
- 5) Yamamoto, H., Ishii, H., and Matano, T. Mucosal vaccines against HIV/SIV infection. *Mucosal Vaccines*, 2nd Ed. (Ed.: Kiyono, H. and Pascual, D.W.), Academic Press, Chapter 42, p.713-722, 2020.
- 6) Ishii, H., Terahara, K., Nomura, T., Takeda, A., Okazaki, M., Yamamoto, H., Tokusumi, T., Shu, T., and Matano, T.* A novel immunogen selectively eliciting CD8⁺ T cells but not CD4⁺ T cells targeting immunodeficiency virus antigens. *J. Virol.*

6. 結論

感染標的としての CD4 陽性 T 細胞と、効果的でない免疫エフェクターとしての CD8 陽性 T 細胞の両方の側面から、サルエイズモデルにおいて SIV 複製増強につながる T 細胞反応の解析を行った。HIV の優先的な感染標的となるワクチン抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導しない新規ワクチン抗原を設計し、ワクチン接種およびウイルス感染後に誘導される T 細胞反応への影響を明らかにした。また、治療ワクチン接種によって感染成立後の CD8 陽性 T 細胞反応の優位性を変化させ、ウイルス複製抑制能を増強可能であることを示した。これらの研究結果は、効果的な HIV ワクチン開発のための抗原設計の基盤情報として有用な知見であると考えられる。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

無し。

94:e01876-19, 2020.

- 7) Nakamura-Hoshi, M., Suzuki, T., Aina, A., Hasegawa, H., Ishii, H., and Matano, T. Inefficient Tax-specific T-cell responses in mice after syngeneic transplantation with tax-transgenic mouse-derived adult T-cell leukemia cells. *Jpn. J. Infect. Dis.* 73:221-225, 2020.
- 8) Ishii, H., Matsuoka, S., Ikeda, N., Kurihara, K., Ueno, T., Takiguchi, M., Naruse, T.K., Kimura, A., Yokoyama, M., Sato, H., and Matano, T. Determination of a T cell receptor of potent CD8⁺ T cells against simian immunodeficiency virus infection in Burmese rhesus macaques. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 521:894-899, 2020.

口頭発表

海外

- 1) Ishii, H., Terahara, K., Nomura, T., Tokusumi, T., Shu, T., Sakawaki, H. Miura, T., and Matano, T. Anti-Env antibody-independent protection of repeated intrarectal low-dose SIVmac239 challenges in rhesus macaques by vaccination inducing Gag/Vif-specific CD8⁺ T but not CD4⁺ T cells. HIV Research for Prevention (HIV R4P 2020). January 17-21, 2021, virtual.
- 2) Nakamura-Hoshi, M., Ishii, H., Tokusumi, T., Shu, T., and Matano, T. Immunogenicity of Sendai virus particles carrying HTLV-1 Env. The 21th Kumamoto AIDS Seminar. November 11, 2020, virtual.
- 3) Ishii, H., Terahara, K., Nomura, T., Tokusumi, T., Shu, T., Suzuki, H., Fujiwara, D., Sakawaki, H. Miura, T., and Matano, T. Protective efficacy of a vaccine inducing Gag/Vif-specific CD8⁺ T but not CD4⁺ T cells against repeated intrarectal low-dose SIVmac239 challenges. 23rd International AIDS Conference (AIDS2020: Virtual). 2020.

国内

- 1) 石井 洋. 慢性持続感染を呈する HIV 感染症の克服に向けたワクチン開発戦略 (シンポジウム 4: Emerging infectious disease に対するワクチン開発) . 第 24 回日本ワクチン学会学術集会、2020 年、WEB.
- 2) 石井 洋. 寺原 和孝、野村 拓志、徳炭 剛、朱 亜峰、阪脇 廣美、三浦 智行、俣野 哲朗. GagVif 特異的 CD8 陽性 T 細胞の選択的誘導による SIV 経直腸感染阻害効果. 第 34 回日本エイズ学会学術集会、2020 年、WEB.
- 3) 関 紗由里、岩谷 靖雅、石井 洋. 俣野 哲朗. Vif の抗原提示に関する研究. 第 34 回日本エイズ学会学術集会、2020 年、WEB.
- 4) 石井 洋. サルエイズモデルにおける抗原特異的 T 細胞反応動態の解析と効果的な HIV ワクチン開発への応用 (シンポジウム 23 : HIV 学術研究の今「感染免疫学の視点から」) . 第 34 回日本エイズ学会学術集会、2020 年、WEB.
- 5) 野村 拓志、寺原 和孝、石井 洋. 山本 浩之、三浦 智行、俣野 哲朗. ワクチン誘導 Gag241-249 エピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞の交差反応性が SIV 感染に与える影響の解析. 第 33 回日本エイズ学会学術集会、2019 年、熊本
- 6) 関 洋平、齊藤 暁、原田 恵嘉、村田 めぐみ、鷲崎 彩夏、引地 優太、吉村 和久、石井 洋. 佐藤 賢文、Islam M Saiful、大出 裕高、岩谷 靖雅、芳田 剛、保富 康宏、俣野 哲朗、三浦 智行、明里 宏文. HIV-1 潜伏感染霊長類モデルにおける HIV 複製リザーバーの定量解析とその意義. 第 33 回日本エイズ学会学術集会、2019 年、熊本
- 7) 松岡 和弘、中田 佳宏、鷲崎 彩夏、芳田 剛、齊藤 暁、大出 裕高、蜂谷 敦子、関 洋平、保富 康宏、原田 恵嘉、石井 洋. 俣野 哲朗、三浦 智行、佐藤 賢文、明里 宏文、岩谷 靖雅. in vivo passage で獲得したサル馴化 HIV-1 の vif 遺伝子領域における欠損変異の役割. 第 33 回日本エイズ学会学術集会、2019 年、熊本
- 8) 石井 洋. 中村 (星) 碧、徳炭 剛、朱 亜峰、俣野 哲朗. 効果的な抗体誘導に向けた新規 Env 搭載センダイウイルス粒子ワクチンの性状解析. 第 33 回日本エイズ学会学術集会、2019 年、熊本
- 9) Nakamura-Hoshi, M., Ishii, H., Tokusumi, T., Shu, T., and Matano, T. The potential of noninfectious virus particles carrying HTLV-1 Env to boost anti-HTLV-1 antibody response. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会、2019 年、東京

ポスター発表

海外

- 1) Ishii, H., Matsuoka, S., Nomura, Y., Kuwata, T., and Matano, T. Neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in rhesus macaques after neutralization-resistant SIVsmE543-3 infection. 11th IAS Conference on HIV Science, July 18-21, 2021, virtual.

研究開発課題名：LC-MS/MS を用いた HIV 根治療法に関わる T 細胞の同定

課題管理番号：21fk0410032h0003

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（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-1 潜伏感染細胞排除を達成するための治療ワクチン開発において、Protective epitope を認識する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) をより多く同定することが求められている。これまで我々は、日本人 HIV-1 感染者において、13 種類の Protective epitope を認識する CTL を同定してきた。つまりこれらの Protective epitope は、ウイルスの増殖抑制能力が非常に高い CTL の誘導をするための治療ワクチンの開発において、非常に有望なエピトープの候補になると考えられる。一方で、これらの CTL が拘束されている 6 種類の HLA 型 (HLA-A*02:06、B*40:02、B*40:06、B*52:01、B*67:01、C*12:02) を、どれか一つでも持つ日本人の割合は 50%程度にとどまる。そのため、100%に近い日本人 HIV-1 感染者を対象とする治療ワクチンを開発するためには、より多くの様々な HLA 型に拘束される Protective epitope を探す必要がある。

最近申請者は、近年高性能化が進んでいる LC-MS/MS を用いて、HIV-1 感染 HLA-C*12:02 発現細胞を解析し、既報の 2 種の免疫原性が高いエピトープ (Pol IY11、Nef MY9) の検出に成功し、さらに新規の免疫原性の高いエピトープ Env RL9 を同定することに成功した (Chikata T, et al., J Virol. 2019)。この研究により LC-MS/MS を用いて、効率良く免疫原性が高いエピトープを同定できることが示された。

本研究では日本人 HIV-1 感染者のコホートにおいて病態進行遅延との相関関係が比較的強く、なおかつ日本人の中で頻度の高い HLA 型である HLA-A*11:01、A*33:03、B*15:01、B*44:03、C*14:03 および、日本人の中で特に頻度の高い (70%程度) HLA 型である HLA-A*24:02 を選択し、HIV-1 感染単一 HLA 発現細胞に提示されるペプチドを LC-MS/MS によって網羅的に同定し、続いてエピトープとして CTL を誘導できるかどうかを評価する。以上により、ほぼ全ての HIV-1 感染者において CTL を誘導することを本研究開発の目的とする。

2. 研究方法

1) LC-MS/MS を用いた HLA 結合ペプチドの解析

HLA-A*11:01、HLA-A*24:02、C*14:02 および C*14:03 を候補とし、LC-MS/MS によって HIV-1 感染細胞表面に提示されるペプチドを網羅的に同定した。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た。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。本実験は、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) LC-MS/MS により同定されたペプチドの HLA 分子への結合能の解析

LC-MS/MS によって同定されるペプチドは HLA 分子に結合し提示されたものであるが、それらペプチドの HLA 分子に対する結合を確認する必要がある。そこで各種 HLA 遺伝子を導入したマウスリンパ腫 TAP-2 欠損細胞株 RMA-S 細胞を用いて、HLA stabilization assay を行った。

3) HIV-1 感染者における特異的 CTL 反応の解析

CTL 反応を解析するため、まず瀧永博之医師 (国立国際医療研究センター) の協力の下、対象の HLA 型を持つ日本人 HIV-1 感染者の血液検体を収集した。収集した血液検体より PBMC を分離し、上述の実験で結合能が確認できたペプチドを対象として IFN- γ ELISPOT assay によって CTL 反応を解析した。また、CTL 反応の頻度を調べ、免疫原性が高いエピトープであるかどうかを明らかにした。

4) エピトープ特異的 CTL を用いた拘束分子の確認および感染細胞の認識

CTL 反応を示したペプチドを対象として、実際にそのペプチドが対象としている HLA 分子に拘束されているかを明らかにする。まず、CTL 反応を示した日本人 HIV-1 感染者の PBMC を刺激し、エピトープ特異的 CTL の誘

導を試みた。続いて、ペプチドをパルスした HLA 発現 721.221-CD4 陽性細胞に対するエピトープ特異的 CTL の認識能を、IFN- γ 産生を指標として ICS assay により解析した。続いて 721.221-CD4 陽性細胞に HIV-1 NL4-3 を感染させ、エピトープ特異的 CTL が認識できるかどうかを ICS assay により解析した。

(倫理面への配慮)

国立国際医療研究センターの患者の血液を用いる分に関しては、対象患者に対して、免疫学的解析・ウイルス学的解析・臨床経過解析を行うことを説明し、国立国際医療研究センター倫理委員会で承認された同意文書に署名してもらった。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-A*11:01, A*24:02 および C*14:03)

まず、HLA-A*11:01, A*24:02 および C*14:03 について、HIV-1 感染細胞に提示されるペプチドを、それぞれ 2 回解析した。その結果、HLA-A*11:01 : 11,673 個、A*24:02 : 5,305 個および C*14:03 : 13,419 個のペプチドが同定された。それぞれのペプチド長は一般的な HLA 結合ペプチドの長さである 9mer を中心とした分布であり、HLA-A*11:01 はやや 10mer-11mer の頻度が高かった。また、それぞれのペプチド結合モチーフを解析した結果、既報のデータベース (NetMHCpan-4.0, *The Journal of Immunology* 2017) と同等であった。HIV-1 由来ペプチドに絞って抽出したところ、それぞれ HLA-A*11:01 : 19 個、A*24:02 : 10 個および C*14:03 : 22 個であった。以上の結果より、先行研究と同様に、細胞表面上に提示される膨大な量のペプチドのうち、HIV-1 のペプチドは非常にわずか (0.2%未満) であることが明らかになった。

2) HLA-C*14 サブタイム間の比較解析

これまでに報告された HLA-C14 拘束性エピトープは、1 種類のみである (Gag LL8 : A list in HIV Molecular Immunology Database)。そこで、まずは HLA-C*14:03 を対象としてその結合ペプチドを詳細に解析することにした。一方で、HLA-C*14:03 を持つ感染者は低いウイルス量と相関しているが、HLA 分子構造が非常に近い HLA-C*14:02 は有意な相関関係を示さない。そこで、HLA-C*14:02 に関しても同様に解析を行い、両サブタイプ間の違いが無いかを解析した。

2-1) HLA 結合ペプチドの比較

最初に HLA-C*14:03 と同様に LS-MS/MS によって HLA-C*14:02 結合ペプチドを解析したところ、14,461 個のペプチドが同定され、HIV-1 実験株由来のペプチドは 16 個であった。ペプチド長分布や、ペプチド結合モチーフは HLA-C*14:03 とほぼ同様であった。合計 25 個の HLA-C*14 結合ペプチドが同定され、共通して同定された HIV-1 ペプチドは 13 個であった。また既報の Gag LL8 も含まれていた。

2-2) 結合ペプチドの HLA 分子結合能解析

変異性の高い領域を除く 18 個のペプチドを対象として、HLA-C*14:02 または C*14:03 発現 RMA-S 細胞により HLA 分子結合能を解析した。その結果、14 個のペプチドが HLA-C*14:02 および C*14:03 に結合した。また、多くのペプチドにおいて、HLA-C*14:03 よりも HLA-C*14:02 に対する結合能が強かった。続いて、以前我々が報告したシークエンスデータを分析し、日本人 HIV-1 感染者コホート (430 名) 内で比較的多く観測される変異ペプチドを合成し、同様に HLA 分子結合能を解析した。その結果、14 個中 11 個のペプチド領域にアミノ酸変異蓄積が同定され、Nef FL9 以外の変異ペプチドは結合が確認された。この結果より、流行している HIV-1 に見られる多くのアミノ酸変異は HLA 分子結合能に大きな影響を与えるものではないことが明らかになった。

2-3) HLA-C*14 結合ペプチドの特異的 CTL 反応の解析

続いて、HLA 分子結合能が認められた変異ペプチドを含む 14 グループのペプチド (23 個の NL4-3 由来および変異ペプチド) を、HLA-C*14:02 または C*14:03 を有する 20 名の日本人 HIV-1 感染者の PBMC に処理し、CTL 反応を解析した。その結果、7 グループ 10 個ペプチドで CTL 反応が検出された。この結果により、既報エピトープである Gag LL8 は日本人 HIV-1 感染者では変異ペプチドだけが 1 名のみ HIV-1 感染者で弱い CTL 反応を示し、Gag LY9 が最適長エピトープであることが明らかになった。そこでこれ以降の解析は 6 グループに限定した。HLA 分子結合能と CTL 反応の頻度の相関関係を分析した結果、有意に非常に強い相関関係 ($p < 0.0001$) が認められた。この結果より、結合力が強いエピトープほど、特異的 T 細胞を誘導できる可能性があることが示唆された。

2-4) 拘束分子および特異的 T 細胞の認識能の解析

それぞれの NL4-3 由来ペプチドを用いて特異的 CTL を誘導し、HLA-C*14:02 もしくは C*14:03 発現 721.221 細胞を用いて拘束分子を調べたところ、6 グループ全てが HLA-C*14:02 および C*14:03 拘束性であることが確認された。さらに、これら特異的 CTL は NL4-3 感染 721.221

細胞を認識した。以上の結果より、免疫原性の高い6個の新規 HLA-C*14:02/C*14:03 拘束性エピトープを同定することができた。

4. 考察

まず、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、HIV-1 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、本研究方法により非常に効率よく目的のペプチドを検出することができることが証明された。引き続き、HLA-A*33:03、B*15:01、B*44:03 の解析を進め、HIV-1 エピトープの候補となるペプチド同定していく予定である。

本年度は、HIV-1 感染者のコホートにおいて病態進行遅延との相関関係が比較的強い HLA-C*14:03 および、元々対象ではなかったものの、HLA 分子構造が非常に近い HLA-C*14:02 (21 番目の 1 アミノ酸置換) とを比較し、その結合ペプチドの詳細な解析を行った。その結果により、先行研究の HLA-C*12:02 を対象とした研究結果と同様に、HLA-C*14:02/C*14:03 に結合/提示され溶出されたペプチドであっても、そのいくつかのペプチドは RMA-S 細胞を用いた実験では HLA 分子結合能が認められなかった。これは、非特異的な弱い結合や乖離速度が速く HLA stabilization assay では検出ができないことが考えられ、結合を確かめる場合には別の方法を行う必要があると考えられる。他方、HLA 分子結合能と CTL 反応の頻度の相関関係を分析したところ、有意に非常に強い相関関係が認められた。実際の生体内において抗原特異的 T 細胞が誘導されるためには、ある程度の HLA 分子結合能が必要であることが示唆された。

一方で、CTL 反応解析により変異性の高い領域を除く 18 個のペプチドのうち、既報の 1 個および新規の 6 個が HLA-C*14:02/C*14:03 拘束性の免疫原性の高いエピトープであることが証明された。先行研究の結果では溶出された 14 個のペプチドのうち、既報の 1 個および新規の 2 個が HLA-C*12:02 拘束性エピトープであったことから、より効率的にエピトープの同定をすることができたと考えられる。また、HLA-C*14:02 および HLA-C*14:03 のわずかな分子構造の違いは、感染細胞に提示されるペプチドや感染細胞認識能に大きな違いは与えないことが明らかになったが、RMA-S 細胞を用いたペプチド結合の解析では、わずかな差が見られたことから、この差が T 細胞の認識や変異の選択、また誘導能に影響を与えるかを今後解析する予定である。HLA-C*14:02 は有意に病態進行遅延との相関関係はないものの、その傾向は示すことから、

HLA-C*14:03 や他の Protective epitope と共に非常に重要な HLA 型であることが示唆された。

今後は HLA-A*11:01 および A*24:02 の結合ペプチドに対する T 細胞の反応を評価していくことで、本研究によって得られた知見を深め、さらに免疫原性の高いエピトープ同定の効率性を向上させていく予定である。他方、実際に有用な T 細胞誘導型ワクチンを開発する際には、Protective epitope であるかどうかの証明をする必要がある。現時点で 20 名の検体数を今後さらに増やし、HIV-1 感染症の病態との関係性を解析する予定である。

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の HLA 型である HLA-A*11:01、A*33:03、B*15:01、B*44:03、C*14:03 および HLA-A*24:02 のうち、3 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、さらに HLA-C*14:02 も C*14:03 と同様に重要な HLA 型であることを示した。また、残りの HLA 型である HLA-A*33:03、B*15:01 および B*44:03 をそれぞれ単一に発現する 721.221-CD4 陽性細胞は樹立済みである。そこで、まずは既に同定されているエピトープの評価を進める。

その一方で、新型コロナウイルスの影響により、英国への渡航またオックスフォード大学の施設の利用が制限されているため、現在 Persephone Borrow 教授らの協力の下、感染細胞からのペプチド抽出の一連の実験を国内で行えるよう実験系の構築および設備の拡充を進めている。今後、HLA-A*33:03、B*15:01、B*44:03 に関してペプチド抽出を試み、続く LC-MS/MS による解析をオックスフォード大学の施設にて行う予定である。

以上により、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。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HIV-1 感染症の機能的治癒を達成するため、「Shock and Kill」と呼ばれる手法が提唱されており、HIV-1 潜伏感染細胞を効率良く確実に排除するためにはワクチン等によりウイルスの増殖抑制能力が非常に高い CTL を誘導することが望まれている。一方で 100%に近い感染者で 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、特定の HLA 型だけではなく、より多くの様々な HLA 型に拘束される Protective epitope を探す必要が

ある。本研究で得られる成果および知見により、効率よくエピトープを同定することができれば、様々な地域で共通している HLA 型を解析することで国際的に応用することのできる治療ワクチンの開発に貢献することができると考えられる。

3) 今後の展望について

本研究が終了するまでに、より簡便かつ確実に有用なエピトープを同定できる基盤技術の確立ができ、また 6 種の HLA 型に拘束される Protective epitope を多く同定することで、ほぼ 100% の日本人感染者をカバーできる T 細胞誘導型治療ワクチン (ペプチドワクチン、ベクターワクチン等) の開発に寄与することができると考えられる。また、本研究の成果は 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

LC-MS/MS によって同定された HIV-1 感染単一 HLA 発現細胞に提示される HLA 結合ペプチドを評価し、HIV-1 エピトープを効率よく同定できることを示した。したがって、我々の構築した実験系により、細胞表面に提示されるわずかな HIV-1 エピトープを捉えることができ、新たな Protective epitope を同定することができると考えられる。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし

別紙

研究発表

研究開発代表者

近田 貴敬

- 1) Murakoshi H, Chikata T, Akahoshi T, Zou C, Borghan MA, Van Tran G, Nguyen TV, Van Nguyen K, Kuse N, Takiguchi M. 2021. Critical effect of Pol escape mutations associated with detrimental allele HLA-C*15: 05 on clinical outcome in HIV-1 subtype A/E infection. AIDS. 35:33-43.
- 2) Zhang Y, Murakoshi H, Chikata T, Akahoshi T, Van Tran G, Nguyen TV, Gatanaga H, Nguyen KV, Oka S, Kuse N, Takiguchi M. 2020. Effect of difference in consensus sequence between HIV-1 subtype A/E and subtype B viruses on elicitation of Gag-specific CD8+ T cells and accumulation of HLA-associated escape mutations. J Virol. 95(6):e02061-20.
- 3) Paes W, Leonov G, Partridge T, Chikata T, Murakoshi H, Frangou A, Brackenridge S, Nicastrì A, Smith AG, Learn GH, Li Y, Parker R, Oka S, Pellegrino P, Williams I, Haynes BF, McMichael AJ, Shaw GM, Hahn BH, Takiguchi M, Ternette N, Borrow P. Contribution of Proteasome-Catalyzed Peptide cis-splicing to Viral Targeting by CD8 + T Cells in HIV-1 Infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019, 116, 24748–24759.
- 4) Chikata T, Paes W, Akahoshi T, Partridge T, Murakoshi H, Gatanaga H, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Identification of Immunodominant HIV-1 Epitopes Presented by HLA-C*12:02, a Protective Allele, Using an Immunopeptidomics Approach. Journal of Virology. 2019, 93, e00634-19.

研究開発分担者

久世 望

- 1) Zhang Y, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Murakoshi H, Takiguchi M. 2020. Role of Escape Mutant-Specific T Cells in Suppression of HIV-1 Replication and Coevolution with HIV-1. J Virol. 94(19):e01151-20.
- 2) Kuse N, Sun X, Akahoshi T, Lissina A, Yamamoto T, Appay V, Takiguchi M. Priming of HIV-1-specific CD8+ T cells with strong functional properties from naïve T cells. EBioMedicine. 2019, 42:109-119.

令和3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4年4月30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