

HIV 感染制御研究室

室長 渡邊 大

当研究室は、白阪琢磨が室長を兼任しているエイズ先端医療開発室と共同で、HIV 感染症の診療における多く問題に対して研究を行っております。

多剤併用による抗 HIV 療法の開発によって、HIV 感染症はコントロール可能な疾患となりました。しかし、長期間生存している潜伏感染細胞を駆逐できないが故に、一生の内服加療を強いられます。当研究室では抗 HIV 療法の最適化のための指標として残存プロウイルス量に注目し研究を行っています。残存プロウイルス量は、抗 HIV 療法を行っている場合、潜伏感染細胞数を示していると考えられています。しかし、抗 HIV 療法下では残存プロウイルス量は低レベルに抑えられており検出は困難でした。我々は高感度の測定法の開発を行い、早期に治療を開始した症例では残存プロウイルス量が低く抑えられていることを明らかとしました (BMC Infect Dis. 2011)。

抗 HIV 療法によって長期間血中ウイルス量が測定感度未満に押さえられていたとしても、免疫系は改善に回復したわけではありません。その例として、ウイルス量が抑えられていた症例においても血中インターフェロン γ が持続的に高値を示す症例が存在すること (Viral Immunol. 2010)、水痘帯状疱疹ウイルスに対す細胞性免疫の回復は不十分なこと (J Med Virol. 2013) を報告しました。抗 HIV 薬の長期毒性も懸念されます。実際抗 HIV 薬の一つであるテノホビルによって血中ミトコンドリア CK 活性は上昇し (J Infect Chemother. 2012)、ddI の長期内服に伴う非硬性門脈圧亢進症を呈した症例 (J Infect Chemother. 2014) を経験しました。

診療のために必要な検査の一部も研究室で実施しております。近年においても様々な抗 HIV 薬が登場しました。このような薬剤は、副作用の少ない治療を可能にし、薬剤耐性ウイルスに対しても有効です。しかし、感受性を決定する検査 (薬剤耐性検査や指向性検査) や薬剤血中濃度の測定も必要となります。当研究室では薬剤耐性検査や薬剤血中濃度に関する研究も行っております (Antiviral Res. 2010, J Infect Chemother. 2015, Inter Med. in press)。

HIV 感染症の診療において多くの課題が残されているのが急性 HIV 感染症です。診断が困難であることから、多くの症例が見逃されております。急性 HIV 感染症の患者さんは、急性期症状が軽度であった患者さんと比較して、HIV 感染症の病气進行が早いことを報告しました (AIDS Res Ther. 2015)。当研究室では、厚生労働省エイズ対策研究事業を中心に、この病態における問題点の解明に取り組み、多施設共同臨床調査や臨床的課題について取り組んでおります。

【2015 年度 研究発表業績】

A-0

Watanabe D, Suzuki S, Ashida M, Shimoji Y, Hirota K, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, and Shirasaka T : Disease progression of HIV-1 infection in symptomatic and asymptomatic seroconverters in Osaka, Japan: a retrospective observational study. AIDS Res Ther. 2015 May 22;12:19. doi: 10.1186/s12981-015-0059-6. 2015 年 5 月 22 日

Yagura H, Watanabe D, Ashida M, Kushida H, Hirota K, Ikuma M, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, Yoshino M, Shirasaka T : Correlation between UGT1A1 polymorphisms and raltegravir plasma trough concentrations in Japanese HIV-1-infected patients. J Infect Chemother. 2015;21(10):713-717、2015年7月6日

Ikuma M, Watanabe D, Yagura H, Ashida M, Takahashi M, Shibata M, Asaoka T, Yoshino M, Uehira T, Sugiura W, and Shirasaka T : Therapeutic Drug Monitoring of Anti-human Immunodeficiency Virus Drugs in a Patient with Short Bowel Syndrome. Intern Med. in press.

A-3

櫛田宏幸、富島公介、矢倉裕輝、吉野宗宏、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨 : 当院HIV感染症症例におけるニューモシスチス肺炎に対するアトバコンの使用状況。日本エイズ学会誌17(2):101-105、2015年5月30日

A-4

渡邊大 : 診断と治療のTopics 「ドルテグラビルの臨床評価」。HIV感染症とAIDSの治療6(1):19-24、メディカルレビュー社、2015年5月20日

小川吉彦、渡邊大 : エイズに見られる感染症と悪性腫瘍 (24) 「マルネツフェイ型ペニシリウム症」。化学療法の領域 31(6):P1228-1234、医薬ジャーナル社、2015年6月25日

A-5

渡邊大 : 急性感染期の診断および治療に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 (エイズ対策研究事業 (エイズ対策政策研究事業)) 「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」平成27年度研究報告書、P146-150、2016年3月31日

B-2

Yajima K, Yagura H, Yukawa S, Hirota K, Ikuma M, Ogawa Y, Kasai D, Watanabe D, Nishida Y, Uehira T, Shirasaka T : Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naïve Japanese Patients with HIV-1 Infection. World STI & HIV Congress, Brisbane, Australia, 2015年9月13日

Yagura H, Watanabe D, Ashida M, Kushida H, Tomishima K, Hirota K, Ikuma M, Yajima K, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, Yoshino M, Shirasaka T : UGT1A1*6 Polymorphisms are Predictive of High Plasma Concentrations of Dolutegravir in Japanese Individuals. 2015 World STI & HIV Congress, Brisbane, Australia, 2015年9月13日

B-3

渡邊大 : ドルテグラビルの国内臨床経験 (ランチョンセミナー) 「SPRの今後の展望」。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月30日

B-4

小川吉彦、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：髄液中Adenosine deaminase高値を示した急性HIV感染症の一例。第89回日本感染症学会学術講演会、京都、2015年4月17日

林 晴香、元岡大祐、中山英美、渡邊 大、白阪琢磨、塩田達雄、中村昇太、飯田哲也：PacBioを用いたHIV薬剤標的遺伝子領域の多様性解析。第63回日本ウイルス学会学術集会、福岡、2015年11月23日

岡崎玲子、蜂谷敦子、瀧永博之、渡邊 大、長島真美、貞升健志、近藤真規子、南 留美、吉田 繁、小島洋子、森 治代、内田和江、椎野禎一郎、加藤真吾、豊嶋崇徳、伊藤俊広、猪狩英俊、上田敦久、石ヶ坪良明、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、古賀道子、岩本愛吉、西澤雅子、林田庸総、岡 慎一、松田昌和、服部純子、重見 麗、保坂真澄、横幕能行、中谷安宏、田邊嘉也、白阪琢磨、藤井輝久、高田 昇、高田 清式、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦 互、吉村和久、岩谷靖雅：本邦の新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの傾向。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年12月1日

椎野禎一郎、蜂谷敦子、瀧永博之、吉田 繁、石ヶ坪良明、近藤真規子、貞升健志、横幕能行、古賀道子、中谷安宏、田邊嘉也、渡邊 大、森 治代、南 留美、健山正男、杉浦 互、吉村和久：国内感染者集団の大規模塩基配列解析に見るMSM伝搬ネットワークの感染拡大パターン。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月30日

湯川理己、渡邊 大、山本雄大、廣田和之、上地隆史、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：国立大阪医療センターでのドルテグラビル変更例における血清 Cre 変化に関する検討。第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015 年 11 月 30 日

富島公介、櫛田宏幸、矢倉裕輝、山本雄大、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV感染症患者におけるバルガンシクロビル投与時の臨床検査値の変化に関する調査。第29回日本エイズ学会学術集会、東京、2015年11月30日

矢倉裕輝、櫛田宏幸、富島公介、山本雄大、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨：日本人HIV-1感染症患者における1日1回ドルテグラビル投与時の血漿トラフ濃度に関する検討。第29回日本エイズ学会学術集会、東京、2015年11月30日

櫛田宏幸、富島公介、矢倉裕輝、山本雄大、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨：キードラッグがテノホビルの血中濃度に及ぼす影響。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月30日

笠井大介、山本雄大、湯川理己、廣田和之、上地隆史、伊熊素子、矢嶋敬史郎、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、池田正孝、石田 永、三田英治：HIV感染者に施行した摘

脾の影響に関する検討。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年12月1日

矢嶋敬史郎、矢倉裕輝、山本雄大、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：当院におけるドルテグラビル中止例に関する検討。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年12月1日

渡邊 大、上平朝子、山本雄大、湯川理己、上地隆史、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、白阪琢磨：当院のHIV感染者における長期合併症の有無と抗HIV薬の選択の関連性の検討。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年12月1日

伊熊素子、廣田和之、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV患者に生じたPenicillium marneff-fei脳膿瘍の一例。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年12月1日

廣田和之、山本雄大、湯川理己、上地隆史、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV感染者の梅毒性ぶどう膜炎の症例。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年12月1日

小川吉彦、渡邊 大、小川 拓、米川真輔、宇野健司、中村（内山）ふくみ、古西 満、笠原 敬、白阪琢磨、三笠桂一：長期間 HIV western blot 法の陽転化を認めず免疫機能不全を呈した HIV 感染症の一例。第29回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年12月1日

B-6

林 晴香、元岡大祐、中山英美、渡邊 大、白阪琢磨、塩田達雄、中村昇太、飯田哲也：PacBioを用いたHIV薬剤標的遺伝子領域の多様性解析。NGS現場の会第四回研究会、茨城、2015年7月2日。

湯川理己、渡邊 大、山本雄大、廣田和之、上地隆史、西本亜矢、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：国立大阪医療センターにおけるTDF+FTC+RAL処方例における腎機能についての検討。第29回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2015年6月6日

渡邊 大、鈴木佐知子、蘆田美紗、松本絵梨奈、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV感染者におけるカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスに対する抗体保有率と抗体陽転率の検討。第29回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2015年6月6日

矢倉裕輝、渡邊 大、蘆田美紗、櫛田宏幸、富島公介、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨：日本人HIV-1感染症患者におけるUGT1A1遺伝子多型とラルテグラビル血漿トラフ濃度の関連。第29回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2015年6月6日

廣田和之、渡邊 大、山本雄大、湯川理己、上地隆史、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：Mycobacterium genavense 感染症による大腰筋膿瘍、シヨツ

クを呈した HIV 感染者の 1 例。第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会/第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会合同開催、奈良、2015 年 10 月 15 日

B-7

渡邊 大：大阪医療センターにおけるドルテグラビルの臨床経験より～DTG+ABC/3TCレジメンを中心に～。ドルテグラビル発売1周年記念講演会、大阪、2015年4月19日

渡邊 大：HIV診療における困難症例 エファビレンツを含む抗HIV療法からラルテグラビルを含む抗HIV療法に変更した一例。第5回北海道HIVセミナー、札幌、2015年5月9日

渡邊 大：HIV感染者の長期合併症の管理 インテグラーゼ阻害剤の位置づけ。HIV Specialist Forum in Osaka、大阪、2015年7月4日

B-8

渡邊 大：HIV と急性感染。平成 27 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生実習、大阪、平成 27 年 8 月 19 日

渡邊 大：HIV 感染症の診断。平成 27 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2015 年 9 月 28 日

渡邊 大、矢倉裕輝：初回抗 HIV 療法の実際。平成 27 年度 HIV 感染症研修会、大阪、2015 年 9 月 28 日

渡邊 大：HIV 急性感染。平成 27 年度 HIV 感染症医師実地研修会（1 ヶ月コース）、大阪、2015 年 10 月 5 日

渡邊 大：抗 HIV 療法の変更と薬剤耐性。平成 27 年度 HIV 感染症医師実地研修会（1 ヶ月コース）、大阪、2015 年 10 月 5 日

渡邊 大：HIV 感染症の診断。平成 27 年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、平成 27 年 10 月 7 日

B-9

渡邊 大：感染症 TODAY 「今後の抗 HIV 薬の展望」。ラジオ NIKKEI。2015 年 5 月 6 日