

抄 錄

特 別 講 演  
教 育 講 演

**【特別講演01】****「The Discovery of Isentress – From Bench to the Clinic」****■座 長：**岩本 愛吉（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）**■演 者：**Daria J. Hazuda（Merck Research Laboratories）

Although integrase has long been considered promising target for the development of novel antiretroviral agents to treat HIV-1 infection, the complexities of the integration process and technical challenges of studying the enzyme itself proved problematic for early drug discovery efforts. After many years of effort, the viability of integrase as a therapeutic target for small molecules has now been validated in vitro as well as in experimental animal model systems of retroviral infection and clinical proof of concept has finally been achieved in HIV-1 infected patients. Understanding the basic biology of integration in HIV-1 infection and elucidating the mechanism of action of prototype inhibitors of integrase in vitro was instrumental in the evolution of compounds suitable for clinic testing and the development of Isentress. This presentation will review the role of integrase in HIV-1 infection, the mechanism of integrase inhibitors and key features shared by recently compounds from our lab and other groups as well as summarize the results of clinical studies of Isentress including prospects and future drug discovery efforts in this class of agents.

**略歴**

Daria Hazuda, Ph.D. trained as a biochemist at the State University of New York at Stony Brook NY. After completing her postdoctoral research fellowship in the department of Immunology at Smith Kline, she joined the antiviral group at Merck in 1989. She has over 15 years of experience in drug discovery and development with over one hundred publications in the fields of HIV, HCV and Alzheimer's disease research. Her laboratory was the first to identify integrase inhibitors which inhibit integration in HIV infected cells, establish their biochemical mechanism of action and demonstrate efficacy in vivo.

Prior to assuming her current role, she was responsible for the Departments of Antiviral Research, Cancer Research, Molecular Endocrinology, Virus and Cell Support, and Medicinal Chemistry in Merck Basic Research at West Point, PA. She is currently Global Director of Scientific Affairs for Antivirals and World Wide Head of Antiviral Basic Research in Merck Research Labs.



**【特別講演02】****「New Developments in HIV/AIDS Prevention in the United States: Implications for Training Japanese Health Professionals」****■座長**：高田 昇（広島大学病院輸血部）**■演者**：Mitchell D. Feldman（University of California, San Francisco）

This lecture will provide an overview of the most significant developments in HIV/AIDS prevention in the United States over the past decade and how these changes have impacted the approach to education and training of Japanese health professionals in San Francisco. The International Medical Program for AIDS Clinical Training (IMPACT) was started in San Francisco not long after the Vancouver International AIDS Conference in 1996. At that time there was great optimism that breakthroughs in pharmacotherapy could lead to a significant change in the epidemic and perhaps even its eradication. While great strides have been made, there have also been some notable failures such as the failure to develop an effective HIV vaccine. In addition, new cases of HIV have remained at the same level year after year in the United States and the epidemic has reached further into minority communities and women. This past year the CDC has implicitly acknowledged that its primary prevention efforts have not succeeded and so recommended universal testing of all adults in the United States. These developments have significantly impacted the objectives of the IMPACT program in San Francisco. We have adopted new approaches to education as we strive to contribute to the training of doctors and other Japanese health professionals in HIV/AIDS so that they can effectively join efforts against the HIV/AIDS epidemic in Japan and the world.

**略歴**

Mitchell D. Feldman, MD, MPhil obtained his BA from the Johns Hopkins University in 1978, an MPhil from Cambridge University, England and his MD from the University of California, San Francisco (UCSF) where he also trained in Internal Medicine. Dr Feldman is a Professor of Medicine and the Director of Faculty Mentoring and the Director of the International Medical Program for AIDS Clinical Training at UCSF. He is the author of numerous peer reviewed articles, is a Section Editor for the widely distributed Ferris Textbook of Medicine and is the co-editor of the nationally distributed text “Behavioral Medicine: A Guide for Clinical Practice” published by McGraw-Hill. His honors include being named Clinician-Educator of the year in California and was awarded the National Award for Innovation in Medical Education by the Society of General Internal Medicine.



## 【教育講演01】

### 「医療者は患者にどう性の話をするのか」

■座 長：加藤 康幸（国立国際医療センター 国際疾病センター）

■演 者：井戸田 一朝（しらかば診療所 院長）

セクシュアリティとは、広義では性に関する広範な事柄を指し、狭義ではしばしば性的指向及びそれに関する事柄を指す。セクシュアリティは健康及び医療の分野で、臨床・公衆衛生を問わず重要であると認識されているにもかかわらず、わが国においては卒前卒後教育に系統的に組み込まれておらず、セクシュアルヘルスがプライマリーケアに統合されているとは言い難い状況にある。HIV感染症は、それ自身が性感染症であるため、セクシュアリティはHIV感染者にとって日常生活を送る上で重要な要素である。わが国のHIV感染者のセクシュアルヘルスへの支援にはさまざまな努力がなされてきたが、診療現場や予防の最前線においては、医療者が患者やクライアントとセクシュアリティについて話す際、（双方に）躊躇や困難が伴う。今回の講演では、そうした躊躇を軽減することを目的に、わが国でHIVにもっとも影響されているグループの一つであるMSM(men who have sex with men:男性と性交渉を持つ男性)を中心に、セクシュアリティに関する情報を、演者がMSM当事者として、また医療者として得た経験と研究結果に基づいて提供する。

HIV陽性MSMの抱える健康問題は幅広く、セクシュアルヘルスはもちろん、身体的合併症、精神症状もしくは疾患、HIVを抱えることによるストレス（服薬に関係するものを含む）、薬物乱用などが含まれ、セクシュアリティはこれらに広く横断して関連する。医療者がMSMに限らず、患者とセクシュアリティについて話す場合、

- 1) 医療者自身が、自己のセクシュアリティを知る
- 2) 自身のそれと異なるセクシュアリティについて正確な情報を得る
- 3) 個々のセクシュアリティを尊重し、多様性を受け入れる

というプロセスが前もって必要である。その上で、診療現場や予防の現場において、正確なセクシュアルヒストリー（セックスの相手、セックスの内容、過去に性感染症に罹患したことがあるか、性感染症をどのように予防しているか）を聴取することがセクシュアリティについて話す第一歩となる。本講演では、MSMを中心にセクシュアリティについて解説し、具体例を通じながらセクシュアルヒストリーの聴取の実際について述べたい。その後、演者が属する同性愛者の支援団体であるAGP(同性愛者医療・福祉・教育・カウンセリング専門家会議)が行なっている、MSMを対象にした無料電話健康相談「AGPからだの相談」に寄せられた相談内容の分析から、MSM当事者の抱えている健康問題やニーズを抽出し、また厚生労働省社会疫学研究班がHIV予防啓発団体と共働で行なった、関東圏下の開業医におけるMSMの受診状況についての調査結果を紹介し、両者を組み合わせるには何がなされるべきかについて考察する。最後に、そのアクションの一つとして、わが国で初めての、セクシュアルマイノリティ（性的少数者）の支援を目的とする医療機関「しらかば診療所」における試みを紹介する。

**略歴**

- 1995年 3月 岐阜大学医学部卒業
- 1995年 4月 東京都立駒込病院 内科レジデント
- 1999年 9月 東京女子医科大学感染症科 助教
- 2003年 3月 WHO(世界保健機関)南太平洋事務局 結核対策専門官
- 2005年 6月 東京女子医科大学感染症科 助教
- 2007年10月 しらかば診療所 院長

## 【教育講演02】

### 「HIV-1の種特異的増殖」

■座長：原田 信志（熊本大学大学院医学薬学研究部）

■演者：足立 昭夫（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部ウイルス病原学分野）

ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）の最も顕著なウイルス学的特性の一つにその細胞指向性（トロピズム）がある。トロピズムはそのウイルスの複製サイクル、伝播様式、病原性などを理解する上で極めて重要であるだけでなく、全てのウイルスに関係することから一般的普遍的意義がある。このトロピズムは様々なウイルス蛋白質と宿主細胞因子との相互作用によって決定されている。二つに大別すると、(1) ウイルス粒子蛋白質と細胞膜表面上の受容体（レセプター）によるものと (2) 細胞内ウイルス複製過程に関わるものがある。HIV-1の場合、(1) として、CD4トロピズムやX4/R5トロピズム、(2) は、VifあるいはVprが関与する自然宿主細胞トロピズム（CD4陽性のT細胞やマクロファージ）および種間トロピズム（ヒト/サル細胞での増殖性）があげられる。本講演では、HIV-1の種間トロピズムについて、それに関連するウイルス因子および細胞因子について解説する。また、このトロピズム研究により得られた、種間バリアーを越えたHIV-1の学術的意義についても言及する。

HIV-1は宿主域が非常に狭く、感染するのはヒトとチンパンジーのみで（細胞および個体レベル）、しかもチンパンジーは通常エイズを発症しない。したがって、ヒトのみが発症を伴うHIV-1の自然宿主である。一方、HIV-1に近縁であるHIV-2と同一のウイルスグループに属するアカゲザル由来免疫不全ウイルス（SIVmac）は、ヒト細胞に感染するだけでなく実験用マカクザル類にも感染・発症させるなど宿主域が広い。このウイルス学的性格から、SIVmacはHIV-1のモデルウイルスとしてマカクザルへの感染実験に盛んに使用され大きな成果をあげてきた。しかし、SIVmacとHIV-1は各遺伝子のホモロジーが低くだけでなくゲノムの遺伝子構成が明確に異なる。さらに、ウイルス学的性状にも異なるところがある。そこでこれまでに、SIVmacとHIV-1間で様々なキメラウイルス（SHIV）が作製され、ウイルストロピズムの責任領域を決定するなどの基礎研究とともに、ウイルス病原性解明やワクチン開発などを旨としたマカクザルへの感染実験が行われてきた。SHIVのサル細胞での増殖能から、トロピズムのウイルスゲノム内責任領域の一つは*gag*遺伝子（CAコーディング領域）であることが明らかにされた。他にも責任領域があるとされたが詳細は不明であった。

最近、強力な抗HIV-1細胞因子としてAPOBEC3GとTRIM5 $\alpha$ が報告された。前者はVif蛋白質のターゲットであり、後者もCAと結合したシクロフィリンAを介してウイルス複製を抑制するという結果が記載されていた。サル細胞に存在するこれらの因子がHIV-1複製を阻害している可能性を考え、演者らは*vif*遺伝子と*gag*遺伝子の一部（シクロフィリンA結合ループに対応する領域のみ）とをSIVmac型にしたHIV-1を構築した。サル細胞での馴化を経て得られたウイルスはゲノムの約93%がHIV-1で、かつ、サル細胞およびサル個体で複製・増殖した。しかしながら、SIVmacと比較すると増殖効率は悪く、まだ完全にはサル細胞に存在する何らかの抗ウイルス因子の抑制効果を回避できていないことが示された。現在、このウイルス増殖抑制に関わる細胞およびウイルス側要因について解析中である。

上述の如く、HIV-1種間トロピズムの分子機構は未だ完全には理解されていない。HIV-1/エイズ基礎・臨床研究の更なる進展、あるいは新しい展開のために、種間トロピズムの分子基盤の解明が急務である。

共同研究者：野間口 雅子（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部ウイルス病原学分野）

**略歴**

- 1974年 3月 東京大学医学部卒  
1978年11月 京都大学ウイルス研究所助手  
1988年 6月 京都大学ウイルス研究所助教授  
1995年12月 徳島大学医学部教授  
2002年 4月 徳島大学大学院医学研究科教授  
2004年 4月 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部教授

## 【教育講演03】

### 「HIV感染における神経障害：エイズ脳症の発症機序を中心に」

■座長：馬場 昌範（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 難治ウイルス病態制御研究センター）

■演者：出雲 周二（鹿児島大学医歯学総合研究科附属難治ウイルス病態制御研究センター 分子病理病態研究分野）

HAART導入によりHIV感染症は「死にいたる不治の病」から「長期間コントロール可能な慢性疾患」へと変貌したが、神経障害を初発とする例やHAART後に神経症状を発現する例など、神経疾患としてのHIV感染症への対応が急務である。本講演では、様々な神経障害のなかでHIV感染が直接神経障害に関与するエイズ脳症に絞り、臨床像・病理像の概略、想定される発症機序について紹介する。

エイズ脳症は精神運動活動の全般的な緩慢化が特徴的で、免疫不全が進行したHIV感染症の後期に起こるとされ、日和見感染症がなくてもエイズの発症とされる。運動失調、振戦などの運動障害を伴って亜急性に進行し、急速に高度の認知障害、無言無動状態となり死に至る。一方で、自発性低下や無関心、注意散漫、思考の緩慢化など知的活動の低下、動作の緩慢化などが緩徐に進行する例もあり、軽微な神経障害は無症候性HIV感染者の数10%に存在すると見積もられ、HAART導入後の長期生存と合わせて、エイズ脳症の有病率は増加している。

病理組織学的裏付けとして、大脳白質中心の炎症細胞浸潤と多核巨細胞を伴うミクログリア結節で特徴づけられるHIV脳炎と、大脳白質の瀰漫性淡明化を示すHIV白質脳症は、エイズ脳症に対応する病理組織所見として広く認められている。病巣にはHIV感染細胞が存在し、炎症細胞浸潤、ミクログリアの増生、炎症性サイトカインの発現などの免疫応答を伴い、この病変は感染症における基本的な構図により引き起こされている。慢性炎症は周囲の軸索、髄鞘の傷害を引き起こし、深部白質の瀰漫性淡明化すなわち白質脳症となると考えられる。一方で、大脳皮質の神経細胞の変性脱落に注目した報告もみられる。免疫不全のもとでウイルスの著明な増加とGP120やTatなどの神経傷害性ウイルス蛋白、酸化ストレスや組織傷害性サイトカインを介して生じていると想定されている。

上述したエイズ脳症の臨床像、病理像は一般によく知られているが、実際は臨床像と病理組織所見が対応していないことが繰り返し指摘されていた。特徴的な多核巨細胞や深部白質の淡明化はエイズ脳症と生前に臨床診断された患者の半数のみにみられたとの報告や、偶発死した神経症状の無いHIV-1感染者にも「大脳白質の多核巨細胞を伴うグリア結節」は高率に検出されたとの報告がそれである。エイズ脳症の典型的な病理像とされる「多核巨細胞を伴うミクログリア結節」の程度と臨床的重症度は相関していないことを示している。

我々はサルエイズモデルを用いて解析し、大脳白質の炎症性病変と大脳皮質の変性病変が、ウイルスの感染指向性の違いにより、独立して生じていることを見出した。マクロファージ指向性ウイルス感染サルは、リンパ節崩壊を伴わないで、大脳白質に多核巨細胞を伴うミクログリア結節病変を生じ、T細胞指向性ウイルス感染サルは、リンパ節の崩壊と大脳皮質変性を生じ、脳炎所見はなかった。さらに、ヒト剖検例でもHIV脳炎の所見と大脳皮質の変性病変について詳細に検討し、大脳皮質の変性病変はHIV脳炎やHIV感染細胞の局在とは独立して生じていることを見いだした。HIV感染は通常マクロファージ指向性ウイルスにより起こり、長期の無症候感染の期間を経てエイズ発症の時点ではT細胞指向性ウイルスが主体となる。マクロファージ指向性ウイルス優位の段階では慢性緩徐進行性の

HIV脳炎が生じ、T細胞指向性ウイルス優位となるエイズ発症期に亜急性の大脳皮質変性が生じると考えると、臨床像と病理組織所見の不一致を説明できるのかもしれない。

#### 略歴

- 1975年3月 鹿児島大学医学部卒業 鹿児島大学医学部第三内科入局。
- 1978年10月 新潟大学脳研究所神経病理学部門（生田房弘教授）へ国内留学
- 1983年4月 西ドイツ、マックス・プランク研究所多発性硬化症臨床研究部門客員研究員（Prof. Meyerman, Prof. Wekerle）
- 1985年11月 鹿児島大学第三内科助手に採用、1990年1月講師に昇任
- 1994年3月 鹿児島大学医学部附属難治性ウイルス疾患研究センター分子病理・遺伝子疫学研究分野 教授
- 2003年4月 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科附属難治ウイルス病態制御研究センター 分子病理病態研究分野 教授

## 【教育講演04】

### 「APOBEC3G/VifによるHIV-1の複製制御」

■座長：小柳 義夫（京都大学ウイルス研究所）

■演者：高折 晃史（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科）

HIV-1 Vifは、ウイルス複製に必須のアクセサリ蛋白であるが、長年の間、その機能の本態は未解明であった。2002年に、その宿主側の責任分子として同定されたのがAPOBEC3Gである。本分子は、cytidine deaminaseであるAPOBECファミリーに属し、逆転写の際に、ウイルス1本鎖DNAにdCからdUへの変異を導入することによりHIV-1の複製を阻害する。一方、Vifは、本分子と結合しユビキチン-プロテアソーム系を介してこれを分解することでその抗ウイルス活性を抑える。これらの研究成果は、近年におけるHIV複製を制御する宿主因子に関する研究の先駆けとなる非常に重要な発見であった。

さらに、その後の研究により、①本分子がHIV-1以外の他のレトロウイルス(SIV, MLV, HTLV-1)のみならず、HBV、AAVやさらにはレトロトランスポゾンをも抑制すること、②本分子以外のAPOBEC蛋白もまた同様な抗ウイルス活性を有すること、③逆に、ウイルスはそのウイルス独自の本分子回避機構を有することが示され、APOBEC蛋白が広範なウイルスに対する抗ウイルス自然免疫として重要な役割を担っていることが明らかになった。

本教育講演では、APOBEC3Gの同定の経緯から、その機能解析、さらにVifの機能解析へといたる歴史的背景から始まり、APOBEC蛋白による抗ウイルス自然免疫機構への広がりに関して、述べたいと思います。

#### 略歴

1986年 3月 京都大学医学部卒

京都大学医学部附属病院、静岡県立総合病院にて内科研修

1990年 4月 京都大学大学院医学研究科入学

1995年 5月 米国グラッドストーン研究所研究員

2000年 3月より現職（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 助教）

現在、抗HIV-1 宿主因子APOBEC 3とHIV-1 Vifの機能解析を中心に研究を進めている

## 【教育講演05】

### 「自立支援医療：患者への説明のコツ」

■座長：小西 加保留（関西学院大学社会学部）

■演者：伊賀 陽子（兵庫医科大学病院 地域医療・総合相談センター ソーシャルワーカー）

#### 1. 障害者自立支援医療

障害者自立支援医療は、平成18年4月に施行された「障害者自立支援法」に定められた障害児・者のための医療費助成制度である。障害者自立支援法が障害者福祉サービスを一元化することを目的に定められたことから、医療費助成制度に関しても育成医療（児童）・更生医療（障害）・通院医療費公費負担制度（精神）が統合され、障害者自立支援医療となった。

しかし、一元化されたのは医療費の自己負担額の体系のみであって、助成対象となる範囲は旧法と変わらない。すなわち、免疫機能障害に対する助成範囲は、「免疫機能障害の身体障害者手帳を持ち（18才未満は不要）、抗HIV療法、免疫調整療法等HIV感染症に対する医療」であり、未投薬の患者は非該当となる。

本制度は、通常患者の自己負担が3割であるところを1割に減額する制度であるが、免疫機能障害は重度継続治療者と見なされ、自己負担額に上限が設けられる。この自己負担上限額は、所得に応じて月額0円から最高2万円まで5段階に設定されている。

多剤併用療法を行うには、保険自己負担3割で6～10万円の請求となるため、本制度は患者の自己負担軽減の手段として有効なものの一つとなっている。

#### 2. 適切な説明とは

適切な説明とは、簡単に言えば「患者にとってわかりやすい説明」である。

わかりやすい説明をするためにまず大切なのは、患者の理解力を見極めることである。

患者には、複雑な情報の理解に長けている人もいれば、それがひどく苦手な人もいる。また、服薬を始めなければならない状態に置かれた人が、冷静な、もしくは通常通りの判断力を行使できる状況にあるとも限らない。

誰にでも同じ説明をすることが平等という考え方もあるが、個別の事情にあった適切な制度活用のためには、やはりそれぞれの状況にあった説明の仕方を工夫すべきである。

患者への説明では、「記憶にのこす」ということも重要である。通常何かを学習するためには、何度も繰り返すことが必要だが、制度説明は何度もできるとは限らない。そのため要点をメモしたり、図表を活用するなど工夫が必要である。また、患者自身が「復習」できるよう、文章やリーフレットにしたものを手渡すことも有効である。

#### 3. 適切な説明者とは

制度の説明を誰がするべきかといえば、本来はその制度を提供している行政機関であろう。しかし、患者が最も情報を得やすいのは医療機関であり、医療従事者がある程度の情報提供をできるに超したことはない。

医療従事者が情報提供を行う場合に重要なのは、「誰がするか」よりも「どこまでするか」である。それを判断する目安は、「説明についての責任がとれるかどうか」にある。

本制度は自治体による差がそれほどないが、それでも自己負担上限などに独自の基準を設けている

市町村もある。他の制度とのかねあいや、個別の事情を考え始めると、制度の説明といってもかなり個別性の高いものになる。

この個別性にどこまで介入できるのかによって説明する範囲は絞るべきである。職種によっても異なるであろうし、適切な職種がない場合は、確実な情報が得られるところへつなぐ努力が必要である。いずれにせよ、「自身が責任を持てるのはどこまでか」を自覚し、説明する内容が患者の利益につながる範囲に留まるよう配慮が必要である。

制度の説明は、患者自身がその制度を利用するかどうか判断するために必要なものである。制度をメリットと感ずるかどうかには個人差がある。「したほうが良い」と決めるのは患者自身であり、説明する側ではないことを肝に銘じるべきである。

#### 略歴

- 1990年 3月 神戸女学院大学文学部総合文化学科卒業
- 1990年 4月 兵庫医科大学病院 医療社会福祉部 ケースワーカーとして入職
- 2004年 4月 兵庫医科大学病院 医療社会福祉部 助手
- 2005年 3月 武庫川女子大学大学院 臨床教育学研究科 臨床教育学専攻卒業  
臨床教育学修士取得
- 2006年 4月 兵庫医科大学病院 地域医療・総合相談センター 助手

## 【教育講演06】

### 「薬物依存症とHIV感染症－予防的な働きかけを中心に－」

■座長：味沢 篤（東京都立駒込病院感染症科）

■演者：森田 展彰（筑波大学大学院人間総合科学研究科）

#### 1. はじめに

欧米ではHIV/AIDSの危険因子として、薬物乱用の問題が注目され、その研究や積極的な介入がなされている。一方日本の薬物乱用者では、HIV/AIDSが多く生じているという所見はないが、「回し打ち」や危険な性行動の頻度が高く、今後感染が広がる危険性がある。本発表では欧米での研究や援助について述べた上で、日本における現状と課題を示す。

#### 2. 薬物乱用とHIV/AIDSの関係

欧米では、薬物乱用がHIV/AIDSを促進する経路として以下のものが指摘されている。

- ①注射の回し打ちによる感染。HCVも同様であり、両方があれば更に病状が進みやすい。
- ②薬物の効果による判断力低下や、薬物乱用者にみられる危険な行動をとる傾向のために、危険な性行動などを生じる。
- ③薬物乱用による健康状態の悪化が、HIVへの易感染性やAIDSへの進行を促進する。乱用薬物が、HIVの脳への影響を促進する場合がある。
- ④ HAART(Highly active antiretrovirus therapy)と薬物乱用に対する代替薬物療法の間で、互いに効果を減少させる場合がある。また、薬物乱用者は服薬遵守性が低く、HARRTの施行に問題を生じやすい。

#### 3. 介入プログラム

欧米では、1980年代から、HIV/AIDSを防ぐことを目的に、薬物乱用への介入プログラムが用いられてきた。こうしたプログラムでは、薬物使用への介入以上に、薬物乱用に伴う健康被害を防ぐことに中心がおかれている。その内容は、a健康教育や情報提供、b交換する注射器や洗浄液の配布、cコンドームの交換、d薬物代替療法、e薬物関連以外の保健医療サービス、fカウンセリングと抗体検査、g薬物乱用予防プログラムを含む。

#### 4. 日本の薬物乱用者における現状と課題

「HIV感染症の動向と予防モデルの開発・普及に関する社会疫学的研究（主任研究員木原正博）」において分担研究者の和田清が1993年以降毎年本邦の医療機関及びその他の援助機関の薬物乱用者に対するHIV検査を行い、その累積対象者3399人中4名のHIV抗体陽性を確認している。同調査では、HCVの高感染率（30-50%）や「回しうち」経験の高頻度（50-80%）、無防備な性行動が多いことが報告されている。以上から、現時点では本邦の薬物乱用者ではHIV陽性率は低いが、今後一旦感染者がでてきた場合に大きく広がる可能性を否定できない状況であるといえる。薬物乱用者の援助機関のスタッフによればHIV/AIDSに関する相談が増えており、スタッフ自身がHIV問題を持つ薬物乱用者への援助に関する知識を得たいという要望をもっていることがわかった。

これまで、日本では「ダメ絶対」運動が行われてきたが、上記の現状を鑑みれば、断薬の強調のみでは不十分であり、薬物乱用者に対するHIV/AIDSを含む健康被害に対する啓蒙活動を行う必要がある。APARI（NPO法人アジア太平洋地域アディクション研究所）というDARC（Drug Addiction

Rehabilitation Center) の支援機関では、薬物乱用者に向けてのHIV/AIDS予防パンフレットの作成や専門カウンセラーによる相談を始めている。また、発表者は、病院や刑務所やDARCで薬物乱用への心理プログラムを行っているが、その中でHIV/AIDSについても取りあげている(嶋根, 森田, 2006)。今後、予防的な活動をより広げていく必要があるが、薬物依存に対する偏見を強めることのないことや守秘性の保護に十分配慮した情報提供や相談の体制を作っていくことが重要であると思われる。

#### 略歴

生年月日：1963年生まれ

筑波大学人間総合科学研究科ヒューマンケア科学専攻 講師

学位：医学博士(平成5年3月)

#### 学歴

1989年3月 筑波大学医学専門学群卒業

1989年4月 筑波大学大学院博士課程医学研究科入学

1993年3月 同校修了

1993年4月 筑波大学社会医学系助手

1996年3月 筑波大学社会医学系講師

専門：精神保健学(アルコール・薬物依存症の治療, 子ども虐待, DV, 犯罪, 非行の加害者・被害者のケア)

## 【教育講演07】

### 「HIV感染と免疫応答」

■座 長：山本 直樹（国立感染症研究所 エイズ研究センター）

■演 者：高橋 秀実（日本医科大学 微生物学免疫学教室）

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）はCD4陽性細胞上に発現したCXCR4あるいはCCR5といったケモカインレセプターを介して細胞内に侵入し、増殖する。これまで、血液中のCD4陽性ヘルパーT細胞がその標的であると考えられ、感染細胞制御法の研究が進められてきた。そして、これらのHIV感染CD4陽性ヘルパーT細胞はCD8陽性キラーT細胞（CTL）によって制御されることから、HIV感染制御におけるCTLの重要性ならびにその賦活法に対する方策を報告してきた。しかしながら、母子感染の原因となる母乳中の細胞にはこうしたCD4陽性ヘルパーT細胞の存在が確認出来ないこと、またHAART療法により末梢血中のウイルス量が検出感度以下に制御された場合においても、治療中段により速やかに血液中のウイルス量がもとの状態に戻ってしまうことが明らかとなり、血液中のみならず粘膜中のCD4陽性ヘルパーT細胞以外のHIV感染標的の実体を解明することの重要性が指摘されている。我々はこれまで、乳汁中のCD4陽性細胞の多くがCD83ならびに若干のDC-SIGN発現を有した樹状細胞前駆細胞ともいべき単球系の細胞群であることを見出し、これらCD4陽性の樹状細胞前駆細胞の表面にはケモカインレセプターが発現しHIV感受性を有すること、および感染後HIVの増殖を誘発することを明らかにした。このことから、CD4陽性のマクロファージ／樹状細胞群もHIVの重要な標的となることが判明した。さらには、比較的体表面に多く散見され、固定型のT細胞レセプター（invariant TCR）を発現しCD1d分子を介した脂質抗原により制御を受けると考えられるNKT細胞の中でCD4分子を発現しているNKT細胞亜群もまたHIV感受性を有することを見出した。興味深いことに、これらCD4陽性NKT細胞はHIVに感染しても容易に消滅することはなく、強いウイルス感染伝播能を有する可能性があることから、HIVに感染したCD4陽性NKT細胞を制御することもまた、HIVを制御するための重要な手だてであると推察された。

以上より、従来の血液中を循環する獲得免疫系の主役であるCD4陽性ヘルパーT細胞のみならず、粘膜などに局在する自然免疫系を構築するCD4陽性マクロファージ／樹状細胞群やCD4陽性NKT細胞もまた重要なHIVの標的であり、こうした細胞におけるHIV感染を制御することがエイズ撲滅には必須であるものと考えられる。

本教育講演では、まず、体内侵入異物を排除するための生体防御システムである血液中を循環する獲得免疫系と、体表面に局在し異物を侵入門戸において排除・制御するためのシステムである自然免疫系の概要について説明し、それぞれのシステムにおけるHIVの感染動態および制御法に関し、感染細胞上に発現されているクラス I MHC分子からの情報に則りウイルス感染の制御を担うCTLのみならず、HIV感染樹状細胞の制御を担うCD1分子拘束性のT細胞群の関与についても言及し、体内に潜入したHIVを制御するための方策を考えてみたい。

#### 略歴

1953年 8月13日生（54歳）

1980年 3月 日本医科大学医学部卒業、同大学付属病院第三内科学教室（消化器病学－肝臓病学 専攻）で医師研修

1985年 3月 日本医科大学大学院（博士課程）卒業、医学博士号取得

1987年 1月～1989年 9月

米国国立癌研究所(NCI, NIH) 留学、抗原認識機構の解明及びHIVワクチンの開発に関する研究に従事

1997年 8月 日本医科大学微生物免疫学教室 主任教授

1998年 4月 京都大学ウイルス研究所エイズ研究施設感染制御領域 客員教授

2005年 2月 日本医科大学付属病院東洋医学科部長（兼務）

## 【教育講演08】

### 「HIV定量法の進歩とその臨床応用（生殖医療への応用）」

■座長：花房 秀次（荻窪病院 血液科）

■演者：加藤 真吾（慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室）

1983年から1984年にかけてHIV-1が発見されて以来、様々な方法を用いて血中HIVの定量が試みられてきた。まずコア蛋白であるp24抗原の定量法が開発されたが、当時の技術では十分な感度が得られなかった。それに続いて定量的ウイルス分離法が用いられ、血漿中のウイルス力価が病期と相関があることが分かったが、この方法は操作が煩雑で感度や再現性にも問題があった。このような状況の中、革命的な技術として登場したPCR法によってHIV-1のプロウイルスDNAあるいはRNAを定量する方法が競って開発されることになった。まず1988年に末梢血単核球中のプロウイルスDNAの定量が報告され、病期進行や抗HIV治療効果と相関があることが示された。しかし、プロウイルスDNA量の変化量が小さいため、治療効果の代替指標としては使いづらいことが分かった。次に1991年に血清中のHIV-1 RNAのRT-PCRによる定量が報告され、血中HIV-1 RNA量が抗HIV治療の開始にともなって劇的に減少すること、またCD4陽性Tリンパ球数の減少速度と相関があることが示された。それ以来、血中HIV-1 RNA量がウイルス量（viral load: VL）の代表的指標として使用されている。その後、PCR法以外に、HIV-1 RNAの定量法として転写反応を利用したNASBA法、ハイブリダイゼーションシグナルを増幅する枝鎖DNA（bdNA）法などが開発され、PCR法と同等の感度と再現性が得られている。

当初、血中HIV-1 RNA量はCD4陽性Tリンパ球数の減少速度と相関があることから、抗HIV治療の開始時期を決定する指標として使われていた。しかし、この相関はあまり強くなく、患者ごとのバラツキが大きいことがその後分かってきたため、最近の治療ガイドラインでは使われなくなった。現在、血中HIV-1 RNA定量の意義として、抗HIV治療効果の判定、薬剤耐性ウイルス出現の推定、母子感染の診断、スクリーニング検査陽性・保留の場合の確認検査などを挙げることができる。一方、抗HIV治療によって血中HIV-1 RNA量が検出限界以下になってもリンパ球中のプロウイルスDNA量は長期にわたって検出され続けることが知られている。したがって、プロウイルスDNAの定量はHIV-1のリザーバーを評価する上で重要であるのかもしれない。

p24抗原定量法は感度が低いことが以前問題であったが、その後改良が重ねられ、現在では核酸検査法に匹敵する感度が得られるようになった。核酸検査法に比べて安価であることから、資源の乏しい国々を中心に再導入が図られている。他方、逆転写酵素活性測定法も非常に性能が良くなってきたが、他のウイルスや内在性の逆転写酵素活性を排除することが難しいためあまり一般的には使用されていない。核酸検査法に残された問題として、プロウイルス定量のための市販キットがないこと、HIV-2 RNAに対する標準化された定量法がないことが挙げられる。

我々は、1コピーのHIV-1 RNAをほぼ100%検出することのできる方法を確立し、これとポアソン分布を組み合わせることで標準品のHIV-1 RNA濃度を決定し、市販の血中HIV-1 RNA定量キットの検定を行っている。この方法はまた試料中にHIV-1が存在しないことをほぼ確実に示すことができるため、試料の感染リスクを否定するための究極の検査法と言える。「HIV-1除去精子を用いた体外受精の臨床研究」において、安全性を確保するためにこの方法による検査を実施している。この生殖医療への応用の状況について簡単に紹介する。

## 略歴

1981年：京都大学工学研究科博士課程終了

1982-1984年：NIH研究員

1985年以降：慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室、助教

## 【教育講演09】

### 「発展途上国における医療現場と分子レベルの医科学研究との架け橋」

■座長：石川 晃一（国立感染症研究所エイズ研究センター）

■演者：有吉 紅也（長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野／長崎大学医学部歯学部附属病院感染症内科（熱研内科））

発展途上国における医療現場と分子レベルの基礎科学的研究という一見両極端にかけ離れて見える世界がある。たとえ数円の医療資源も無駄にできない貧困が発展途上国の医療現場にある一方で、ひとつの臨床検体に対し、時には高額のコストをかけ高度な科学技術を駆使して実験や検査を行うのが基礎科学的研究である。この二つの世界は、HIV・エイズの領域において連結されるべき理由がある。

言うまでもないが、HIV感染者・エイズ患者の大半が発展途上国に居住している。近年、途上国においても抗HIV薬療法（HAART）が普及し始めたが、劣悪な医療インフラ、極端に限られた医療資源という現実のなかでは定期的なウイルス量モニタリングやCD4値測定は難しい。またHAARTという医療行為が増えた分、既に疲弊している現地の医療従事者への負担は、これから将来に向けて増える一方である。こういった途上国の医療現場の状況を直視すると、たとえHAARTが普及したとしても、根治治療や予防ワクチンが開発されない限り、これらの国々におけるHIV・エイズ問題の抜本的な解決はないと考えざるを得ない。そこで、HIV・エイズ問題の本質的解決に向けて一歩でも前進するには、新たな発想が必要であり、それを生み出すひとつの希望として基礎医科学研究があると筆者は考える。一方、基礎医科学研究の最終目標は、ひとへの裨益であり、感染症研究においては感染症抑圧である。実験室レベルで、どれだけ魅力的な仮説が立てられたとしても、実際のひと（フィールド）でその仮説と矛盾しない現象が観察され、究極的にはワクチントライアルなどの介入研究に至らなければ、基礎研究の成果が最終目標である感染症抑圧に生かされない。さらに、フィールドで起きている現象を分子レベルで細かく観察することにより、基礎医科学研究に新たな発想が生まれることも期待できる。

筆者は、アフリカ・アジアをベースに、発展途上国における医療現場と先端基礎医科学との架け橋になるような学際的研究を展開してきた。本教育講演では、西アフリカガンビア共和国にある英国医学研究評議会（Medical Research Council, MRC）研究所にて筆者が6年間従事したHIV-2に関するフィールド研究と、そこから得られた研究成果（HIV-2感染がHIV-1に比べ良好な自然経過を辿るメカニズムは何か、また、HIV-2感染者のHIV-1感染に対するクロス免疫抵抗性はあるか）を紹介する。また、筆者は、7年間に渡って北タイの政府系HIV診療拠点病院をベースにHIVに感染した夫婦を対象にしたコホート研究を、タイ国の共同研究者や日本国内の数多くの研究者らの協力を得て実施してきた。本講演では、HIVに感染したが長期生存している感染者のメカニズム解明やHIVに感染した配偶者を持ちHIVに何度も暴露されながら感染が成立していない配偶者のメカニズム解明など、ひとつのコホートから発展できる基礎医科学研究の広がりについて、これまで得られた研究成果とともに紹介する。

海外の臨床現場と最先端の医科学研究との架け橋には、海外で対象となるHIV感染者・エイズ患者の文化社会的背景を把握した上での息の長い臨床疫学と、相手国研究者との十分な信頼関係が必須である。筆者は、発展途上国をフィールドとして医学研究を行う場合、現地の感染者から収集された情報や検体を用いた医学研究は、原則として現地で行い、現地の研究者の手で実施されるべきであると

考える。本講演では、国境を越えた国際共同研究のあり方についてもディスカッションする。

#### 略歴

1986年3月旭川医科大学医学部卒

1990年9月ロンドン大学衛生熱帯医学校臨床熱帯医学修士修了

英国インペリアル・カレッジ医学校セントメリー病院臨床研究員

オックスフォード大学分子医学研究所客員研究員

英国MRCガンビア研究所上級研究員

国立感染症研究所主任研究員

タイ国立衛生研究所JICA専門家を経る

2005年3月現職

専門領域：熱帯医学、臨床疫学、感染症学

## 【教育講演10】

### 「血液はどこまで安全か」

■座長：高松 純樹（名古屋大学医学部附属病院輸血部）

■演者：日野 学（日本赤十字社 血液事業本部）

昨年（2006年）は約498万人にのぼる献血者から、約516万本の輸血用血液製剤を製造して、推計で約100万人の輸血を必要とした患者様に血液をお届けしました。

輸血に使用する血液は、現在では100%が善意無償の日本国内での献血により賄われていますが、1960年代まではいわゆる売血による血液が輸血に使用されていた時代がありました。当時の輸血後肝炎の発症率は50%を越えておりましたが、献血への移行とともに輸血後肝炎の発症は激減し、1986年には200mL献血に加えて400mL献血及び一人の患者様に必要な血小板や血漿を一人の献血者から採血する成分献血が新たに追加され、さらに発症率が減少しました。その後1989年には、世界で最初にC型肝炎ウイルス（HCV）に対する抗体検査を導入し、また1999年にはB型肝炎ウイルス（HBV）、HCV及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）の3種類のウイルスを同時に検査することができる核酸増幅検査（NAT）を導入したことで、輸血後肝炎の発症率は極めてまれな事象（0.001%以下）となっていきました。HCV及びHIVの感染リスクについては、症例数が極めて少なく、敢えて推計するならば1200～2400万献血に1回となりますが、輸血後のHIV感染例は2003年に1症例確認されています。

一方、HBV、HCV、HIVを初めとした血液スクリーニングが可能な検査項目以外の新興・再興感染症、プリオン病及び細菌感染症等は輸血後感染の残されたリスクとなります。残されたリスクに対しては、海外からの帰国から4週間の献血制限や英国渡航歴等のある人の献血制限を行っています。

さらに、献血後に献血者から健康情報が提供された場合や医療機関から感染症報告が血液センターにあった場合には、血液製剤の確保、回収等の遡及調査を実施しています。このような遡及調査は、感染被害の拡大防止を図るとともに既に輸血に使用された場合には、感染リスク情報を医療機関へ提供し感染の早期発見・早期治療を目的として、医療関係者に輸血後のフォローアップをお願いしています。

冒頭に記載しましたが、昨年は約100万人の輸血医療を受けられた患者様に約516万本の輸血用血液製剤をお届けしましたが、輸血による感染が確認された症例は、HBVが6症例、HCVが1症例でした。輸血との因果関係を科学的に検証するために必要となるのが、輸血に使用された血液の冷凍保管です。日本赤十字社では1996年9月から血漿分画センター（北海道千歳市）と血液管理センター（京都府福知山市）に4階建てに相当する冷凍設備を建設して、11年間（約6000万本）は血液を保管しています。万一、医療機関から感染症の報告があった場合、あるいは献血者の血液検査が次回に陽転した場合には、前回の献血血液が安全かどうかを確認するために、冷凍保管された保管検体を使用してNATなどの検査を実施して感染の可能性を評価しています。

HIV感染に対する安全対策として、1986年にHIV抗体検査を導入しましたが、1999年にはさらに検出感度の高いNATを導入しました。検査開始以来、献血者の中で検出されるHIV陽性者数は年々増加傾向にあり、2005年には一旦減少しましたが、2006年には増加しています。その中で、HIV抗体が陰性かつNAT陽性の感染極初期の血液がNAT開始以来2006年までに13件も見つかっており、NATを導入していなければ悲惨な症例を引き起こしていたことになります。

しかしNATと言えども、検査には検出限界があり輸血を受けられる方の安全のためには、責任ある献血をお願いするとともに、検査目的での献血を避けるためにも利便性・迅速性の高い無料匿名の公的なHIV検査施設の更なる強化が必要と考えています。

#### 略歴

- 1981年 3月 城西大学薬学部修士課程卒業
- 1981年 4月 東京都赤十字血液センター入社
- 1998年 7月 日本赤十字社血液事業部