

第12回日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞受賞研究

アジアにおける HIV に関する多施設共同研究の基盤形成に関する活動

Activities for the Establishment of the Multicenter Cohort
of HIV-Infected Individuals in Asia

田 沼 順 子

Junko TANUMA

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

AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine

日本エイズ学会誌 14: 83-88, 2012

はじめに

このたび、第12回日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞の受賞内容について、エイズ学会誌誌面で概説する機会を与えていただいた。途上国でのコホート研究は成果が出るまでに手間と時間がかかり、その大半を占める裏方仕事は評価されにくい。論文業績も少ない段階で、活動全体を評価していただいたことに、たいへん感謝している。

ベトナムでの活動は、日本初多施設共同 HIV コホート東アジア多施設共同 HIV コホート: East Asia Clinical HIV Cohort (EACH Cohort) 設立へと続いている。受賞に際し、EACH Cohort への期待を強く感じ、実現に向けて努力を続けようと思いを新たにしたい。

本稿では、これまでのベトナムでの活動概要を紹介させていただくとともに、EACH Cohort 設立への抱負を述べる。

研究の背景

HIV 感染症に対する治療は、さまざまな抗レトロウイルス薬の登場により進化を遂げ、感染者の予後を革命的に改善させた。一方で、長期内服に伴う副作用や、非エイズ悪性腫瘍¹⁾ や心血管系合併症²⁾ など、新たな課題が出現している。これら予後の改善や新たな課題の多くは、欧米の大規模なコホート研究により明らかにされ、その後の治療に大きな影響を与えてきた。HIV 治療は、これら欧米の大規模なコホート研究から得られた臨床疫学データによって裏付けされながら、歴史を歩んできたといっても過言ではない。

ところが、近年人種の違いが副作用³⁾ や血中濃度などに

影響することが明らかになってきた。はたして、欧米のコホート由来のデータに基づく治療ガイドラインは、日本の実情に沿っているのか、その検証が必要と考えられる。また、病状の進行や感染防御能には HLA 等の宿主因子が深く関わっていることが分かっているが、アジア地域における宿主因子の地域特性と病状との関連については、十分に検討されていない。さらに、HIV は遺伝学的に地域特有の流行株があることが知られており、感染伝播のしやすさや薬剤耐性変異のパターンなどで流行株間に差があることが知られている。このような背景から、HIV 研究においては、地域性を考慮した研究が求められている。

しかし、残念ながらそういったニーズに応えるような研究基盤が日本にはない。日本では、基礎医学の分野において数々の優れた研究成果が発信されているが、臨床・疫学研究においては小規模の後向き試験が多く、結果として良質なエビデンスを発信することが難しいのが現状である。また、個々の臨床医においては、良質な研究テーマを持っていても、多忙な臨床業務と研究活動を両立させることが物理的に難しく、せっかくのアイデアを成果として昇華させることができないことが多い。良質な臨床・疫学研究を行う環境、臨床家のアイデアを生かした研究ができる環境、そして基礎研究と臨床研究を有機的に結ぶ環境を日本で育て、そしてアジアに広げていくことは、今後の HIV 研究に不可欠と考えられる。

ハノイコホート設立

われわれは日本でのコホート設立活動に先駆けて、2005年に文部科学省の「新興・再興感染症研究拠点形成プログラム(第I期)」に参加したことがきっかけとなり、ハノイで HIV 感染者コホートを立ち上げることとなった。同プログラムは、2010年に「感染症研究国際ネットワーク推進プログラム(第II期) Japan Initiative for Global Research

著者連絡先: 田沼順子 (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 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)

2012年2月10日受付

Network on Infectious Diseases : J-GRID」と名を変えつつ現在まで続けられているプロジェクトで、多くの国際感染症研究に貢献している⁴⁾。SARSの流行により感染症の国際的研究ネットワークの必要性が広く認識されて始まった国家的事業であり、開始当初のミッションは、その名のとおり「海外に日本人が主導する感染症研究拠点を構築する」というものであった。日本の感染症研究のリーダー的存在の、蒼々たるメンバーが参加し、立派な実験室を構えた「拠点」が世界各地に次々と整備されていった。その一方で、当時国立病院に所属していたわれわれは、諸般の事情により国外に実験室を築いて研究員を常駐させることができなかつたため、別な方法で「拠点」形成を考えなければならなかつた。

ところで、われわれのカウンターパートは、あらかじめベトナム国立熱帯病病院（旧国立感染症熱帯病研究所）（図1）と決まっていた。比較的大きな病院であるため、それなりに設備や体制が整った病院を想像していたことから、最初は、薬物代謝に関連した臨床研究を行う計画であった。ところが、現地の外来を実際に訪れてみると、まさに野戦病院のごとく、限られた時間で多くの患者さんを診療しなければならず、臨床データの系統的な収集や解析などする余裕がない。北部ベトナム最大の政府系病院でありながら治療成績や合併症の頻度について十分に把握されていなかつた。また、かなり昔から十分な服薬指導をされずにARTが行われているケースが目立ち、薬物代謝より

も、薬剤耐性のほうが差し迫った問題であることが分かった。そこで、まずHIV感染者コホートを設立して基礎的なデータベースを構築し、次に薬剤耐性に関する研究を行うことにした。

いざベトナムでの研究活動を開始することになったとはいえ、最初の2～3年は文化や慣習の違いに翻弄され続け、活動は困難を極めた。ベトナム人は日本人以上に警戒心が強く、強い信頼関係がないとissäいの協力が得られない。共同研究に合意してもらうのに1年、それから倫理委員会を開催してくれるまで1年と、本格的に活動が開始されるまで、歳月だけが流れていった。また、当時まだ国立病院であったわれわれの施設は、研究費による物品購入は、必ず日本円で決済し、日本語の会計書類を提出するように義務づけられていた。このルールは、ベトナムドンでの支払いを原則とする同国のルールと相容れないどころか、複雑な日本語の書類を作成できるベトナム企業は少なく、活動上、たいへん不都合であった。物品のすべてを日本で購入したり、貿易会社に仲介をお願いしたりと、何とか策を講じて乗り切った。他にも、運営上の問題が次から次へと発生し、そのつど、コスト・時間・労力のいずれもが無駄に消費され、本来の研究業務に打ち込める環境ではなかつた。このときの辛い体験は、EACH Cohortのシステム作りに大きく影響している。研究者が本来の研究業務に集中できるようにするために何が必要なのか、つきつめて考えるときの材料になった。

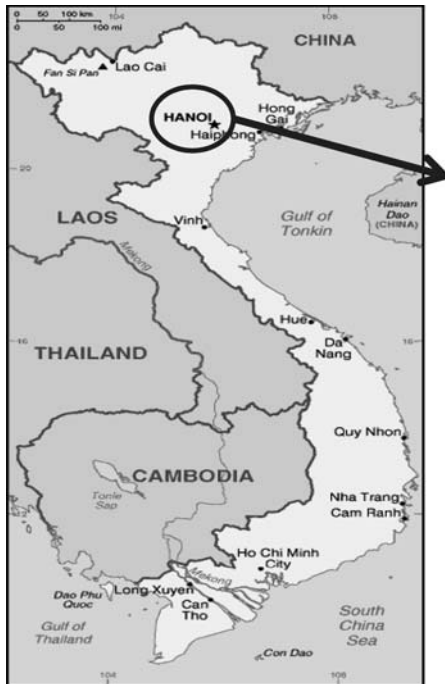


図1 ベトナム国立熱帯病病院（旧国立感染症熱帯病研究所）

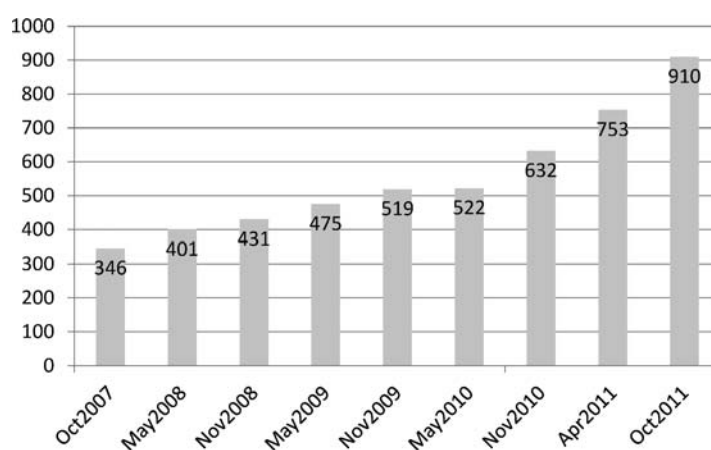


図 2 ハノイコホート（ベトナム国立熱帯病病院）登録者数の推移

いったん研究が始まると、ハノイコホートは順調に患者登録数を増やしていった(図2)。われわれのコホート研究では、HIV ウイルス量の定期検査と薬剤耐性検査が無料で受けられるため、患者自身が自発的に参加を希望してきたケースが多かったという。HIV ウイルス量検査も薬剤耐性検査(ゲノタイプ)も先進国のHIV診療では欠かせない検査であるが、ベトナムでは高額なため、よほどの事情がない限り実施されない。先進国と途上国の医療格差を実感し、ベトナムにおけるHIV診療レベル向上のために、是非とも良質な研究成果をもって貢献したいと考えた。

ベトナムにおける HIV 薬剤耐性に関する研究

多くの開発途上国と同様、当時のベトナムのHIV治療では⁹⁾、初回治療にプロテアーゼ阻害剤は用いられず、非核酸系逆転写酵素阻害剤1剤(NVPもしくはEFV)に核酸系逆転写酵素阻害剤2剤(AZT+3TCもしくはd4T+3TC)を組み合わせたレジメンが中心であった。そこで、逆転写酵素阻害剤の耐性、特に、近年研究が盛んな逆転写酵素C末側の薬剤耐性変異を調べることにした。逆転写酵素のC末端側は、活性中心から離れた場所に位置するが、近年その変異が薬剤耐性に関与することが分かっている。しかし、東南アジア流行株であるCRF01_AE型HIV-1では、まだ詳細な研究が行われていなかった。そこで、ハノイコホート内の治療失敗者(CRF01_AE型)における逆転写酵素C末端側の変異を調べた。また、当時、サブタイプBにおいて、逆転写酵素のconnection subdomainのG335DとA371Vという2つの変異が治療失敗時に出現することが報告されていたが、ベトナムに流行するCRF01_AE型では、ポリモルフィズムとしてこれらの変異がほぼ100%の頻度で自然にみられることが分かっていた。そこでわれわれは、治療失敗者のCRF01_AE型の逆転写酵素C末側の

薬剤耐性変異を解析した後、組み替えウイルスを用いた実験を行い、CRF01_AE型に特徴的なポリモルフィズムであるG335DとA371Vが、核酸系逆転写酵素阻害剤の耐性をどの程度増加させているか、詳細な検討を行い、その結果を加えて報告した⁶⁾(表1)。

われわれの研究結果は、CRF01_AEでは、AZTを含んだ初回治療に失敗した場合、耐性度がサブタイプBよりも高くなることを示唆している。この報告が、ベトナムで増え続ける初回治療失敗者に対し、最適な二次治療を検討しているWHOとベトナム保健省エイズ対策室の目にとまり、ベトナム国内の主なHIV診療施設の代表を集めた意見交換会が開催されることとなった。その意見交換会で、われわれは、一連の研究結果を発表する機会を与えられた。そもそも、HIVウイルス量の定期的な測定や薬剤耐性検査は、ベトナムでは高額なためルーチン検査として実施されることはない。しかし、ベトナム国立熱帯病病院のわれわれのコホートでは、HIVウイルス量の定期的な測定や薬剤耐性検査により、二次治療が必要な患者を適切に選択し、効果的なマネージメントを実現している。この経験を保健省の意見交換会で発表することで、HIVウイルス量測定をより安価に行えるようにし、広めていくことの重要性を訴えることができた。

多くの日越共同研究へ

ベトナムでの活動開始から2~3年を経てハノイコホートが軌道にのった頃、ベトナムの他の医療施設とも共同研究を展開する余裕ができた。しかし、ベトナムの病院にとって、日本との共同研究は、それなりの研究資金や資機材が流入することを意味するため、周囲の嫉妬や反感を買ってしまうことがあるという。そのような確執は、われわれが研究基盤を拡大するうえでも、障壁となってしま

表 1 HIV 逆転写酵素 G335D・A371V 変異の有無と核酸系逆転写酵素阻害剤に対する薬剤感受性 (組み替えウイルスを用いた実験)

変異	EC ₅₀ (μM) (fold increase)									
	AZT		d4T		ddI		ABC		TDF	
野生株	0.050 ±0.002		2.55 ±0.07		1.90 ±0.17		2.48 ±0.21		0.020 ±0.0023	
335D 371V	0.052 ±0.010	(1)	3.52 ±0.06	(1.4)	3.38 ±0.21	(1.8)	2.39 ±0.12	(1)	0.025 ±0.0031	(1.2)
TAM1 ^b	0.200 ±0.016	(4) ^a	4.78 ±0.30	(1.9)	5.35 ±0.79	(2.8)	4.20 ±0.25	(1.7)	0.043 ±0.0030	(2.2)
TAM2 ^b	0.396 ±0.076	(7.9) ^a	6.18 ±0.11	(2.4)	6.71 ±0.57	(3.5) ^a	2.97 ±0.29	(1.2)	0.033 ±0.0026	(1.7)
TAM1 335D 371V	1.160 ±0.078	(23.2) ^a	9.01 ±0.206	(3.5) ^a	7.87 ±0.35	(4.1) ^a	7.57 ±0.57	(3.1) ^a	0.056 ±0.0004	(2.8) ^a
TAM2 335D 371V	2.634 ±0.132	(52.6) ^a	13.71 ±0.76	(5.4) ^a	13.76 ±0.51	(7.2) ^a	7.57 ±21	(3.1) ^a	0.105 ±0.0030	(5.2) ^a

^a Wild type に比し 3 倍以上の EC₅₀ を認めたもの。

^b TAM (thymidine analogue mutation) : TAM-1 (M41L, L210W, T215Y), TAM-2 (D67N, K70R, T215F)。



図 3 2011 年までに行われたベトナムとの共同研究

ことから、ベトナムの施設同士・スタッフ同士の友好関係に配慮しながら、慎重に交渉を進めた。

2012 年 1 月現在までに、ホーチミン市立熱帯病医院での

未治療 HIV 感染の薬剤耐性サーベイランスや、ベトナム国立小児病医院での HIV 感染児の発育栄養調査、抗レトロウイルス薬の細胞内濃度に関する研究など、4 つのベトナム

の医療施設で9つの日越共同研究プロジェクトが実施されている(図3)。幸いにも、ハノイコホートは2011年に多施設化を達成し、ひとつの区切りを迎えることとなった。

ベトナムから日本へ—EACH Cohort 設立に向けて

ベトナムでの研究活動も軌道に乗り始めた2009年の終わり、その経験を生かして、今度は日本にHIV感染者コホートを構築するプロジェクトが始まった。東アジア多施設共同HIVコホート: East Asia Clinical HIV Cohort (EACH Cohort) である。

冒頭で述べたとおり、欧米には、Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe (CASCADE)⁷⁾ や、Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE)⁸⁾ など、比較的規模の大きい国際的HIV感染者コホートが多数存在し、臨床データの体系的な収集が行われている。また、スイスは、人口700万人の小国でありながら、国家的事業としてSwiss HIV Cohort Studyを展開していることで有名である。その総登録者数は16,000例にのぼり、毎年、新たに500から700例(新たにHIV感染と診断された者の70%)がこのコホートに登録され続けている。検体バンクや母子コホートも併設されるなど、多くの分野のHIV研究に貢献し、毎年30~40もの研究論文を生み出している⁹⁾。こういった欧米のコホート研究をモデルとしている。

このようなコホート研究事業自体、構造はシンプルであるが、アイデアしだいでも活用の幅を広げることができる。また、①研究者のネットワークが形成され、活発な議論が進む、②研究計画を複数の研究者が吟味することで、研究の質が向上する、③生物統計学者をチームに迎えることで、臨床医は複雑な統計理論に精通しなくともよい、④データマネージャーの育成が期待できる、また何より、⑤日本におけるHIV感染者の治療成績や予後について、より信頼性のあるデータを得ることができる、など、コホート研究のメリットは多数ある。

Evidence based medicine (EBM) の時代にあって、世界的なエビデンスとなるような質の高い臨床研究が、日本では増えないどころか減少しているという。2008年8月の報告によると¹⁰⁾、主要医学雑誌(基礎医学系: Nature Medicine, Cell, J Exp Med, 臨床医学系: New Eng J Med, Lancet, JAMA)に2003年~2008年に掲載された論文数において、日本は、基礎医学系では、米国とドイツに続き第3位であるにもかかわらず、臨床系は第18位と、大きな差があった。EACH Cohortのような、臨床研究の活性化につながる活動を広げてゆく必要があると考えられる。

ベトナムでの活動を通じ、施設や国境という枠組みを越えて、多くの研究者とともに働く喜びを知った。これから

は日本の中で、新たな仲間を作りながら、EACH Cohort 設立に向けて努力してゆきたいと考えている。

おわりに

Apple社のカリスマ経営者Steve Jobsは、生前“Stay hungry. Stay foolish.”(ハングリーであれ。愚かであれ。)と語ったそうである。その言葉とおり、既成の社会に革命の風穴を空けるためには、現状に甘んじない精神と、不可能に見える課題に取り組む“愚直さ”が必要なのかもしれない。本稿で述べたとおり、ハノイコホートは、活動開始当初、文化・風習の違いに翻弄されて思うように仕事が進まず、実現は遠い夢のように思われた。EACH Cohortも、互いに異なる考えを持つ施設や研究者をまとめるのは容易ではないと思われる。他人からみると絵空事のような目標であろうが、EACH Cohortの掲げる高い理想を原動力として、これからも小さな前進を愚直に積み重ねてゆきたい。

謝辞

第12回日本エイズ学会ECC山口メモリアルエイズ研究奨励賞の受賞にあたって、この大きな課題を与えていただき、根気よくご指導いただきました国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター岡 慎一先生、本賞へご推薦いただきました湯永博之先生、活動を支えていただいたエイズ治療・研究開発センターのスタッフの皆様、そして本賞の選考にあたられました委員の先生方に、厚く御礼申し上げます。加えて、忙しい業務のなか、拙稿に目を通してくださったすべての皆様に感謝致します。ひとりでも多くの方がEACH Cohortの理念に賛同し、仲間となっていただけることを願ってやみません。

文 献

- 1) Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, Rapiti E, Levi F, Jundt G, Fisch T, Bordoni A, De Weck D, Franceschi S: Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: Associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy; Swiss HIV Cohort. *J Natl Cancer Inst* 97: 425-432, 2005.
- 2) Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, Mengoli C, Parisi SG, Moyle G: Abacavir use and cardiovascular disease events: A meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 25: 1993-2004, 2011.
- 3) Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT: Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to

- HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 359 : 727-732, 2002.
- 4) 感染症研究国際ネットワーク推進プログラム Japan Initiative for Global Research Network on Infectious Diseases : J-GRID. [http : //www.crnid.riken.jp/jgrid/](http://www.crnid.riken.jp/jgrid/)
- 5) Ministry of Health of Viet Nam : Decision by the Minister of Health on the issuance of the guidelines for HIV/AIDS diagnosis and treatment. Guidelines for HIV/AIDS diagnosis and treatment, Health Publishing House, No : 06/2005QD- BYT, 2005.
- 6) Tanuma J, Hachiya A, Ishigaki K, Gatanaga H, Lien TT, Hien ND, Kinh NV, Kaku M, Oka S : Impact of CRF01_AE-specific polymorphic mutations G335D and A371V in the connection subdomain of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcriptase (RT) on susceptibility to nucleoside RT inhibitors. *Microb Infect* 12 : 1170-1177, 2010.
- 7) Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe (CASCADE). <http://www.ctu.mrc.ac.uk/cascade/default.asp>
- 8) Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE). <http://www.chip.dk/COHERE/tabid/295/Default.aspx>
- 9) Swiss HIV cohort study. [http : //www.shcs.ch/](http://www.shcs.ch/)
- 10) 高鳥登志郎 : わが国における臨床医学研究の現状と国際比較. 政策研ニュース 25 : 18-23, 2008.