

## 第17回日本エイズ学会学会賞（シミック賞）受賞研究

## HIV の臨床現場における研究

### HIV Research in Clinical Practice

湯 永 博 之

Hiroyuki GATANAGA

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

National Center for Global Health and Medicine, AIDS Clinical Center

日本エイズ学会誌 23: 63-64, 2021

私はこれまで、多くの HIV 感染者の診療を行っている施設に勤務し、臨床現場で得たヒントを基に研究を行い、その成果をまた臨床現場にフィードバックすることを心掛けてきた。2020 年日本エイズ学会賞（シミック賞）を受賞させていただいたことを機に、これまでの研究の概略を紹介させていただくこととする。

#### 1. 抗 HIV 薬の副作用に関する研究

非核酸系逆転写酵素阻害薬である efavirenz (EFV) は強力な抗 HIV 作用を持つが、多くの内服患者で不眠や集中力低下、抑うつ傾向などの中枢神経系の副作用が生じ、問題となっていた。EFV は肝臓の代謝酵素である cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) で代謝されるが、この CYP2B6 の遺伝子には G516T という一塩基多型があり、これを homozygote で持つと EFV の血中濃度がきわめて高くなり、中枢神経系副作用に苦しむことを報告した<sup>1)</sup>。また、このような患者では EFV の減量投与が安全に行えることを発表した<sup>2,3)</sup>。

Stavudine (d4T) や didanosine (ddI) などの核酸系逆転写酵素阻害薬は、ミトコンドリア DNA の合成酵素である polymerase  $\gamma$  (POLG) を抑制し、高乳酸血症などの致死的な副作用を生じることがある。重篤な高乳酸血症を生じた一人の患者の POLG 遺伝子にアミノ酸置換を伴う一塩基変異を homozygote で発見し、組み換え POLG 蛋白を作成し、変異蛋白の polymerase 活性が低下していることを見出した<sup>4)</sup>。生来、ミトコンドリア毒性の高い薬剤に弱い人もおり、注意が必要である。

核酸系逆転写酵素阻害薬である tenofovir は、特に体格の小さい日本人で尿管障害を主体とする腎障害をきたすことがあり<sup>5)</sup>、尿中  $\beta$ 2-microglobulin が早期スクリーニン

グマーカーとして有用であることを示した<sup>6-8)</sup>。

#### 2. 合併感染症に関する研究

性感染症として HIV に感染した患者は B 型肝炎ウイルスにも感染するリスクが高い。B 型肝炎ワクチンの接種が推奨されているが、接種しても十分な HBs 抗体価が得られない場合や抗体価が維持できない場合も多い。そのような場合に、tenofovir を含む抗 HIV 療法を行うと B 型肝炎感染予防効果があることを経時的に保存された血清の解析により示した<sup>9)</sup>。

薬害血友病患者の C 型肝炎ウイルスの遺伝子型は通常の日本の C 型肝炎ウイルスと異なり 1a や 3 などが多く、米国の遺伝子型の分布に近いことを示した<sup>10)</sup>。また、血友病以外の HIV 感染者の C 型肝炎ウイルスは、系統樹解析でクラスターを形成するものもあり、一部で活発な感染伝播が起こっていることを示した<sup>11)</sup>。

#### 3. HIV の変異に関する研究

非核酸系逆転写酵素阻害薬である rilpivirine の主要な薬剤耐性変異は、HIV 逆転写酵素の 138 番目のアミノ酸に起こることが知られているが、この場所は HLA-B\*18 拘束性細胞障害性 T 細胞 (CTL) のエピトープに含まれており、rilpivirine の耐性変異がこの CTL からの逃避変異になっており、HLA-B\*18 陽性の感染者に有意に多いことを明らかにした<sup>12)</sup>。また、この変異は HIV の増殖速度を落とさないため、HLA-B\*18 を持たない感染者に伝播した後も長期に維持されると考えられ、実際に HLA-B\*18 陰性感染者におけるこの変異の保有率は、その国の HLA-B\*18 陽性率に相関することを示した<sup>13)</sup>。

自分の免疫で自然に薬剤耐性変異を選択する HIV 感染者がいることが明らかとなり、未治療であってもこれらの耐性変異の存在に注意すべきである。

**利益相反：**本研究において利益相反に該当する事項はない。

著者連絡先：湯永博之（〒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）

2021 年 2 月 16 日受付

## 文 献

- 1) Tsuchiya K, Gatanaga H, Tachikawa N, Teruya K, Kikuchi Y, Yoshino M, *et al* : Homozygous CYP2B6 \*6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz-containing regimens. *Biochem Biophys Res Commun* 319 : 1322-1326, 2004.
- 2) Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, *et al* : Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 \*6 and \*26. *Clin Infect Dis* 45 : 1230-1237, 2007.
- 3) Gatanaga H, Oka S : Successful genotype-tailored treatment with small-dose efavirenz. *AIDS* 23 : 433-434, 2009.
- 4) Yamanaka H, Gatanaga H, Kosalaraksa P, Matsuoka-Aizawa S, Takahashi T, Kimura S, *et al* : Novel mutation of human DNA polymerase gamma associated with mitochondrial toxicity induced by anti-HIV treatment. *J Infect Dis* 195 : 1419-1425, 2007.
- 5) Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, *et al* : Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. *AIDS* 28 : 1903-1910, 2014.
- 6) Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Teruya K, Genka I, Honda M, *et al* : Urinary beta2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Res Hum Retroviruses* 22 : 744-748, 2006.
- 7) Gatanaga H, Nishijima T, Tsukada K, Kikuchi Y, Oka S. Clinical importance of hyper-beta-2-microglobulinuria in patients with HIV-1 infection on tenofovir-containing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 65 : e155-157, 2014.
- 8) Nishijima T, Kurosawa T, Tanaka N, Kawasaki Y, Kikuchi Y, Oka S, *et al* : Urinary beta 2 microglobulin can predict tenofovir disoproxil fumarate-related renal dysfunction in HIV-1-infected patients who initiate tenofovir disoproxil fumarate-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 30 : 1563-1571, 2016.
- 9) Gatanaga H, Hayashida T, Tanuma J, Oka S : Prophylactic effect of antiretroviral therapy on hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis* 56 : 1812-1819, 2013.
- 10) Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Uemura H, Tsuchiya K, Kikuchi Y, *et al* : Full-genome analysis of hepatitis C virus in HIV-coinfected hemophilic Japanese patients. *Hepatology* 50 : 763-769, 2020.
- 11) Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Tsuchiya K, Kikuchi Y, Mizokami M, *et al* : Full-genome analysis of hepatitis C virus in Japanese and non-Japanese patients coinfecting with HIV-1 in Tokyo. *J Acquir Immune Defic Syndr* 80 : 350-357, 2019.
- 12) Gatanaga H, Murakoshi H, Hachiya A, Hayashida T, Chikata T, Ode H, *et al* : Naturally selected rilpivirine-resistant HIV-1 variants by host cellular immunity. *Clin Infect Dis* 57 : 1051-1055, 2013.
- 13) Gatanaga H, Brumme ZL, Adland E, Reyes-Teran G, Avila-Rios S, Mejia-Villatoro CR, *et al* : Potential for immune-driven viral polymorphisms to compromise antiretroviral-based preexposure prophylaxis for prevention of HIV-1 infection. *AIDS* 31 : 1935-1943, 2017.

## 著者寸描

漏永博之 (がたなが ひろゆき)



1992年 東京大学医学部医学科卒業  
 東京大学医学部附属病院および東京厚生年金病院内科研修医  
 1994年 東京大学大学院医学系研究科博士課程進学 (東京大学医科学研究所)  
 1998年 博士 (医学) 取得  
 1999年 米国 NIH 国立癌研究所レトロウイルス感染症部 Visiting Fellow  
 2002年 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター  
 2006年 同 専門外来医長  
 2008年 同 治療開発室長  
 2012年 同 研究・開発科長  
 熊本大学エイズ学研究センター客員教授 (兼任)