

課題番号 : 25指106
研究課題名 : HIV感染者の高齢化に伴う合併症対策のための研究
主任研究者名 : 湯永博之 (ACC)
分担研究者名 : 竹田秀 (東京医科歯科大学)

キーワード : 腎、脂質、骨

研究成果 :

抗 HIV 療法の著しい進歩により HIV 感染者の予後が改善しているが、それに伴って HIV 感染者の高齢化に伴う合併症対策が急務となっている。具体的には、腎障害・脂質代謝異常・血管障害・骨代謝異常などの合併症が重要性を増してきており、一部は抗 HIV 薬との関連が指摘されている。更に合併症治療薬は、抗 HIV 薬との相互作用のため併用禁忌・併用注意になっているものが多く、その使用に際しては厳重な注意が必要である。そのため、HIV 感染者の高齢化に伴うこれらの合併症対策のための研究を行い、平成 25 年度は以下の成果を得た。

抗 HIV 薬の逆転写酵素阻害薬である tenofovir (TDF) は、種々のガイドラインで第一選択薬として推奨されているが、腎障害を引き起こし得るところがほぼ唯一の欠点である。更に、TDF による腎障害は、体重が軽いほど生じやすい傾向にあり、欧米人よりも小柄な日本人においては、より一層問題であることを我々は報告してきた。また更に、昨年本邦でも承認された TDF を含む一日一回一錠 (Single Tablet Regimen) で治療できる合剤である Stribild は、ブースターとして cobicistat を含む。Cobicistat は、尿管上皮に存在するクレアチニンのトランスポーターである MATE-1 を阻害するため、腎機能とは無関係に血清クレアチニンを上昇させ、計算上の糸球体ろ過率を低下させる。そのため、血清クレアチニンによらない TDF 腎障害のマーカーの開発が急務となっていた。治療ガイドラインや Stribild の添付文書では尿蛋白や血清リンのフォローが推奨されていたが、我々は、それらよりも尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンが鋭敏であり TDF 腎障害のスクリーニングマーカーとして適切であることを報告した (Gatanaga, et al. J Acquir Immune Defic syndr 2014)。

プロテアーゼ阻害薬である atazanavir (ATV) も、第一選択薬として推奨されている抗 HIV 薬であるが、我々は、ATV の使用は他のプロテアーゼ阻害薬に比較して腎結石や尿路結石を生じやすいことを報告した。また、ATV による腎結石・尿路結石の発生に関わると思われる、ATV をグルクロン酸抱合する酵素の遺伝子の SNP を同定し、発表準備中である。

プロテアーゼ阻害薬は一般に、脂質の上昇を齎すが、非核酸系逆転写酵素阻害薬である rilpivirine (RPV) はそのような副作用はないとされている。日本人の HIV 感染者でも、プロテアーゼ阻害薬による治療から RPV による治療に変更したところ、有意に中性脂肪が減少することが確認された。しかしながら、RPV の抗 HIV 作用は他の第一推奨薬に比較するとやや弱く、耐性変異が出現しやすいため注意が必要である。RPV の耐性変異は、逆転写酵素の 138 番目のアミノ酸が E から K に変異するものが最も出現頻度が高いが、我々は、A や G への変異も有意な RPV 耐性を齎すことを明らかにした。また、逆転写酵素のこの部位は、HLA-B*18 拘束性 CTL のエピトープになっており、138 番目のアミノ酸変異はこの CTL からの逃避変異でもあり、実際に、HLA-B*18 陽性の感染者では未治療であっても、高頻度に 138 番のアミノ酸変異が見られることを報告した (Gatanaga, et al. Clin Infect Dis 2013)。

HIV 感染者は骨折の頻度が高く、骨密度が低いと報告されている。我々は、日本人感染者でも、やはり骨密度が低いことを確認した。抗 HIV 薬による骨密度への影響を探るため、抗 HIV 療法導入前と導入一年後の種々の骨代謝マーカーを保存血清を用いて測定した (治療法は Darunavir + Abacavir + Lamivudine に統一した)。治療導入後、ほとんどの症例で、オステオカルシン、骨型 ALP、ペントジーンが上昇していた。抗 HIV 薬のいずれかが骨代謝に強く影響していることを示唆しており、今後、治療法によるマーカー変化の違いを調べる予定である。また、骨芽細胞の培養系を確立し、抗 HIV 薬を添加することにより in vitro で再現性を解析する予定。

Subject No. : 25-206
Title : Study for management of complications associated with aging of HIV patients
Researchers : Hiroyuki Gatanaga (ACC, NCGM), Shu Takeda (Tokyo Medical & Dental Univ.)
Key word : kidney, lipid, bone
Abstract :

As the prognosis of HIV patients is improving, the complications associated with their aging are emerging problems to be approached. Specifically, renal dysfunction, dyslipidemia, vascular diseases, and bone metabolism disorders are becoming more important, and partially they are associated with antiretroviral agents. Furthermore, many drugs for the complication treatment cannot be, or should be used carefully with antiretroviral agents. We are performing researches for management of the complications associated with aging of HIV patients, and obtained the results described below in the fiscal year of H25.

Though the use of tenofovir (TDF), a nucleotide reverse-transcriptase inhibitor, is recommended as one of the first choice in treatment guidelines, its use is sometimes associated with renal dysfunction. As TDF-causing renal dysfunction tends to occur in the patients with small body weight, it is a more critical problem in Japanese patients than in those in US and Europe. Furthermore, Stribild, a combination tablet containing TDF approved in Japan last year, also contains cobicistat as a booster. Because cobicistat inhibits MATE-1, a creatinine-transporter, its use increases serum creatinine and decreases calculated GFR, which is not associated with renal dysfunction. Therefore, identifying an appropriate monitoring marker for TDF-causing renal dysfunction has been urgently necessary. Though treatment guidelines and package insert recommend to measure urinary protein and serum phosphate, we found and reported that urinary beta-2 microglobulin is more sensitive and appropriate as a screening marker for TDF-causing renal dysfunction.

We reported that the use of atazanavir (ATV), one of first-choice protease inhibitor, is more frequently associated with the development of kidney stone and urinary tract stone, and that the development of ATV-causing stone is associated with a gene SNP of ATV-glucuronidating enzyme.

Amino acid substitution at the 135th position of HIV-1 reverse transcriptase, not only to K, but also A and G, confers rilpivirine (RPV) resistance. We found and reported that these substitutions are escape mutations from HLA-B*18-restricted cytotoxic T lymphocytes (CTL) and that they are detected more frequently in HLA-B*18-positive HIV-1-infected patients.

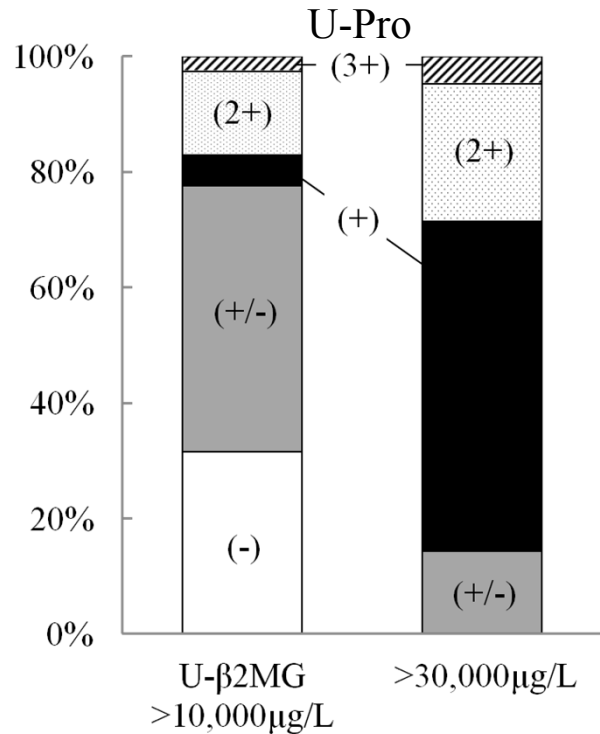
We confirmed that bone mineral density is low in many HIV-1-infected Japanese patients. In order to analyze the effect of antiretroviral agents, we measured several serum markers of bone metabolism before and one-year after the introduction of antiretroviral therapy, and we found that osteocalcin, bone-alkaline phosphatase, and pentidine increased in most of all analyzed patients, suggesting that some of antiretroviral agents had significant effect on bone metabolism. We have a plan to measure the serum markers in patients treated with various antiviral regimens in order to identify which antiviral agents have strong effect. Further, we will set up in vitro culture system of osteoblasts in the presence of antiretroviral agents.

HIV感染者の高齢化に伴う合併症対策のための研究

主任研究者: ACC 湯永博之



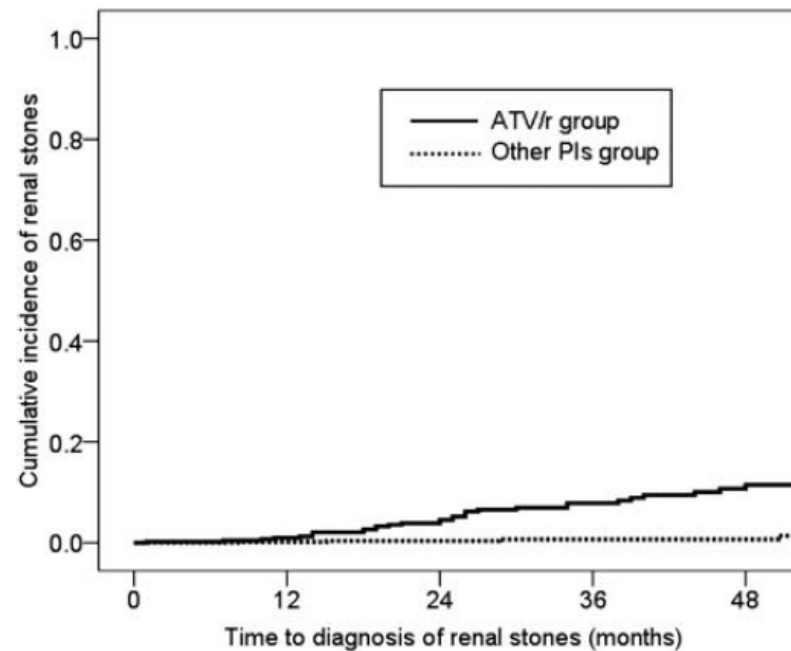
TDF内服患者の尿蛋白と尿中β2ミクログロブリン



抗HIV薬tenofovir(TDF)による腎障害のマーカーとして尿蛋白(U-Pro)をフォローすることが推奨されているが尿中β2ミクログロブリン(U-β2MG)のほうが感度がよい。

Gatanaga, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2014

ATV尿路結石と関連するSNP

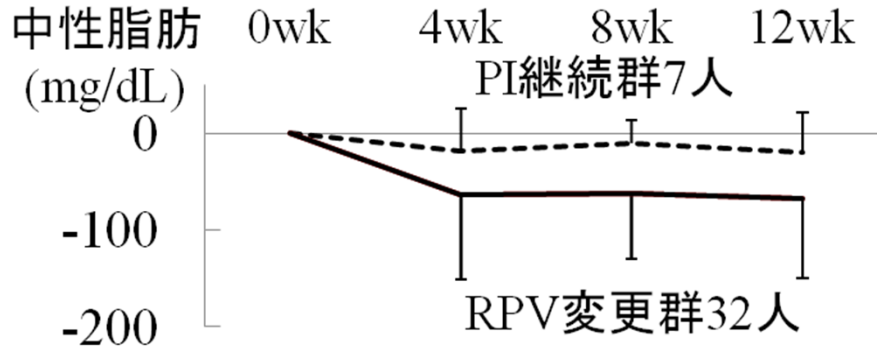


抗HIV薬atazanavir(ATV)は尿路結石を生じることにより腎障害をもたらす。ATV尿路結石の発生に関連するSNPを同定した。ATVをグルクロン酸抱合する酵素の遺伝子のSNPである。

Nishijima & Gatanaga, et al. (in preparation)

脂質

RPVへの抗HIV薬変更に伴う脂質改善とRPV耐性



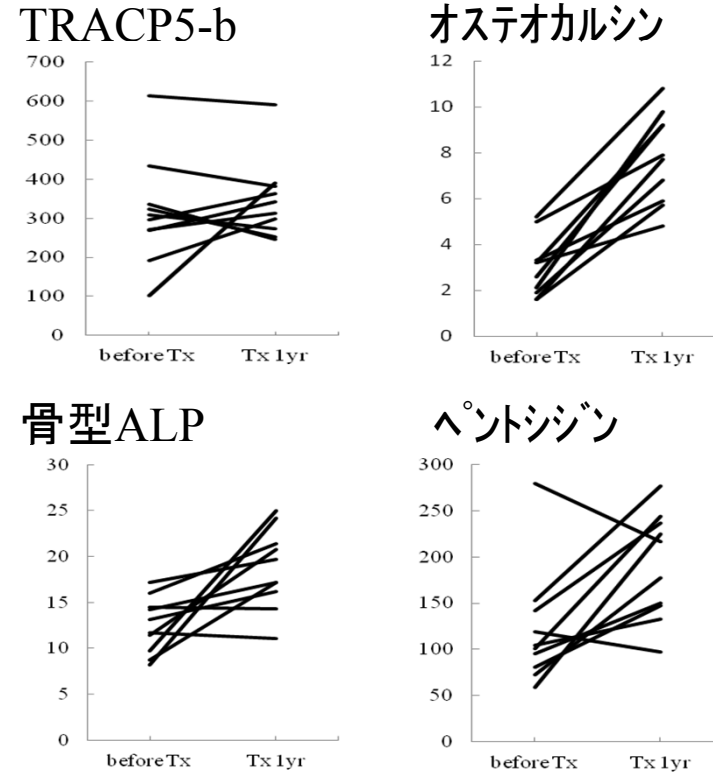
138thアミノ酸	HLA-B18 ⁺	HLA-B18 ⁻
E(wildtype)	15	1,084
A, G, or K	4 (21%)	4 (0.4%)

$\chi^2 p=4.9 \times 10^{-25}$

抗HIV薬をプロテアーゼ阻害薬(PI)からrilpivirine (RPV)に変更すると脂質が改善するが、HIV逆転写酵素の138番目のアミノ酸に生じるRPV耐性変異(E → A, G, or K)に注意が必要。これらの変異はHLA-B*18拘束性CTLからの逃避変異でもあり、HLA-B*18を持つ患者に多く見られる。
Gatanaga, et al. Clin Infect Dis 2013

骨

抗HIV療法導入に伴う骨代謝マーカ-の変化



HIV感染者は骨密度が低く骨折の頻度が高いがその原因は不明。抗HIV療法導入前後の骨代謝マーカ-の変化を確認。骨芽細胞の培養系を確立し抗HIV薬を添加し *in vitro* での再現性を解析中。
 (分担研究者: 東京医科歯科大・竹田秀)

HIV感染者の高齢化に伴う合併症対策のための研究

分担研究課題「HIV感染者の腎・脂質代謝・血管障害に関する研究」

ACC 湯永博之

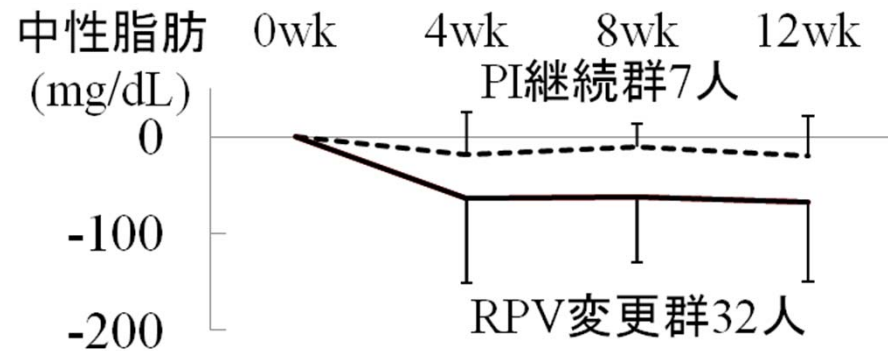
脂質

RPVへの抗HIV薬変更に伴う脂質改善とRPV耐性

抗HIV薬をプロテアーゼ阻害薬(PI)から非核酸系逆転写酵素阻害薬であるrilpivirine (RPV)に変更すると、HIV感染者の中性脂肪をはじめとする脂質プロファイルの改善が認められた。

しかし、RPVの耐性変異である逆転写酵素の138番目のアミノ酸に生じる耐性変異 (E → A, G, or K)が一部の未治療感染者にも認められることが明らかとなった。これらの変異はHLA-B*18拘束性CTLからの逃避変異でもあり、HLA-B*18を持つ患者に多く見られることが明らかとなった。

Gatanaga, et al. Clin Infect Dis 2013

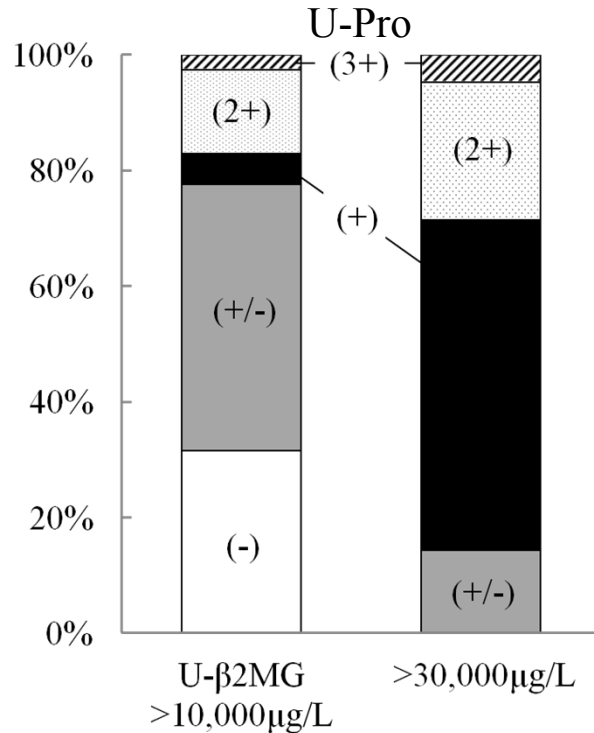


138thアミノ酸	HLA-B18 ⁺	HLA-B18 ⁻
E(wildtype)	15	1,084
A, G, or K	4 (21%)	4 (0.4%)

$\chi^2 p=4.9 \times 10^{-25}$



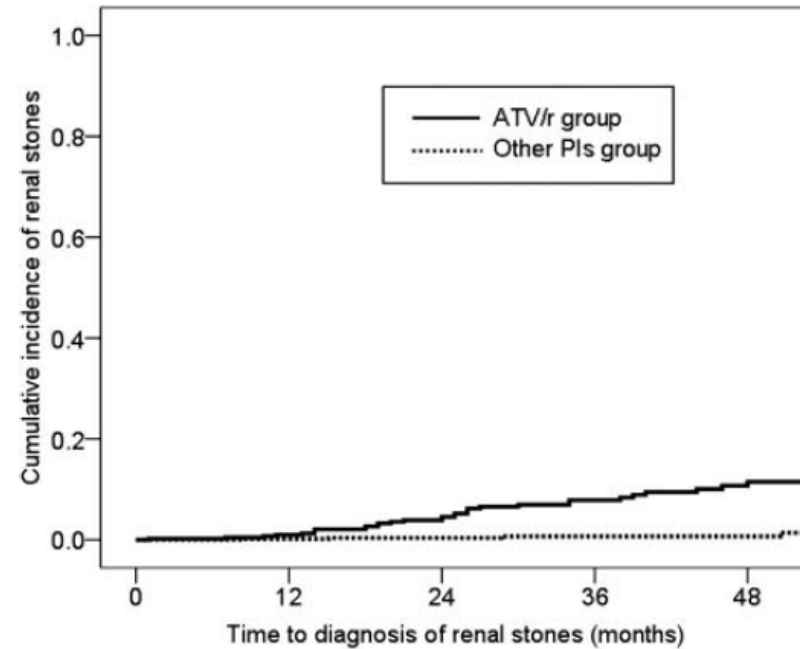
TDF内服患者の尿蛋白 と尿中β2ミクログロブリン



抗HIV薬tenofovir(TDF)による腎障害の
マーカーとして尿蛋白(U-Pro)をフォローする
ことが推奨されているが尿中β2ミクログロブリン
(U-β2MG)のほうが感度がよいことが明らか
となった。

*Gatanaga, et al. J Acquir Immune Defic
Syndr 2014*

ATV尿路結石と関連するSNP



抗HIV薬atazanavir(ATV)は尿路結石を生じ
ることにより腎障害をもたらす。ATV尿路結
石の発生に関連するSNPを同定した。ATV
をグルクロン酸抱合する酵素の遺伝子のSNP
である。

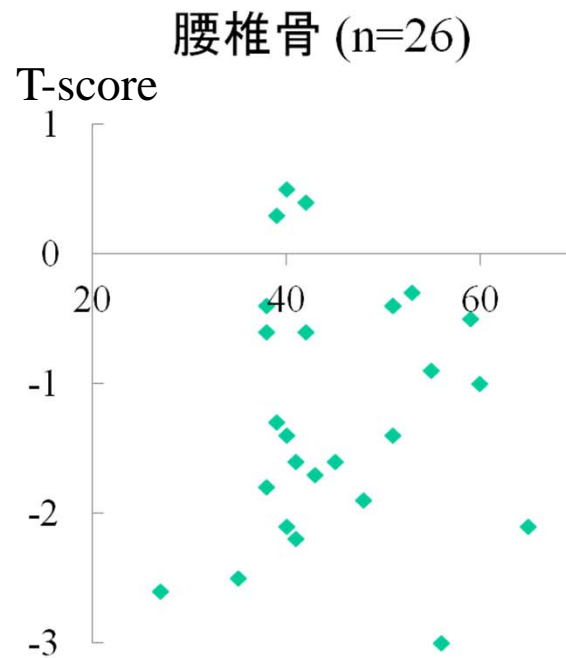
Nishijima & Gatanaga, et al. (in preparation)

HIV感染者の高齢化に伴う合併症対策のための研究

分担研究課題「HIV感染者の骨代謝異常に関する研究」

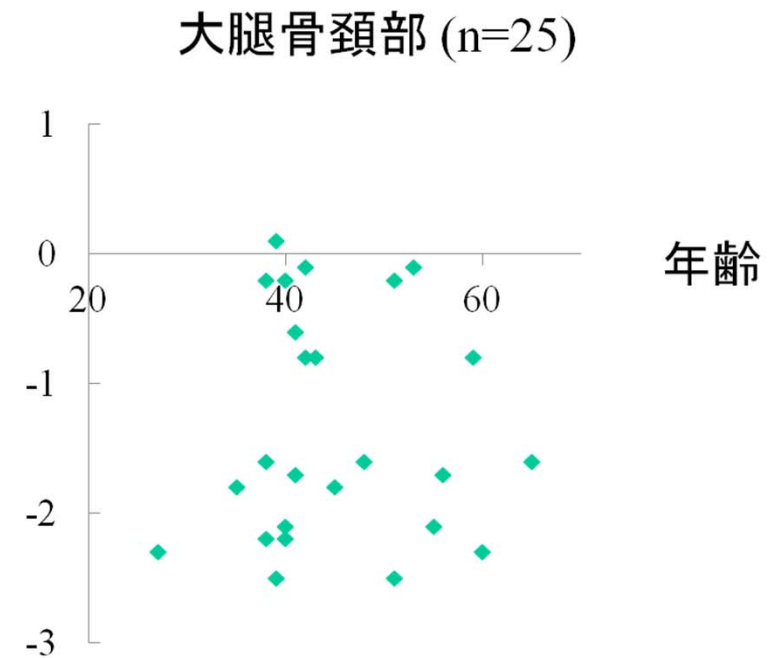
東京医科歯科大 竹田秀

HIV感染者は骨折の頻度が高いと言われているが、実際に骨密度が低いことを日本人感染者で確認した(左図)。この骨密度の低値は、年齢にかかわらず若年者にも見られることが特徴である。中には20代で骨粗鬆症となっている者も見られた。



< -1 : 15例 (58%)

< -2.5 : 3例 (12%)

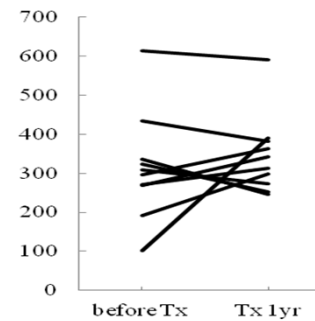


< -1 : 15例 (60%)

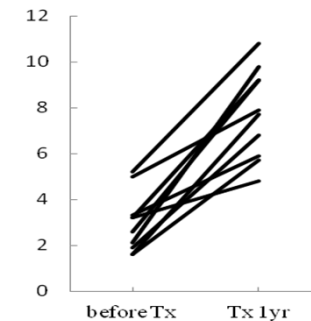
< -2.5 : 2例 (8%)

抗HIV薬による骨密度への影響を探るため、抗HIV療法導入前と導入一年後の種々の骨代謝マーカーを保存血清を用いて測定した(治療法はDarunavir + Abacavir + Lamivudine に統一した)。治療導入後、ほとんどの症例で、オステオカルシン、骨型ALP、ペントシジンが上昇していた。抗HIV薬のいずれかが骨代謝に強く影響していることを示唆しており、今後、治療法によるマーカー変化の違いを調べる予定である。また、骨芽細胞の培養系を確立し、抗HIV薬を添加することにより *in vitro* で再現性を解析する予定。

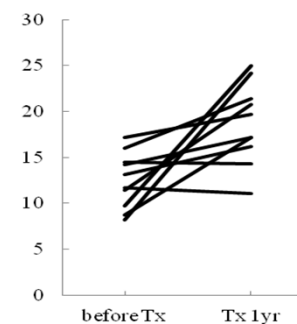
TRACP5-b



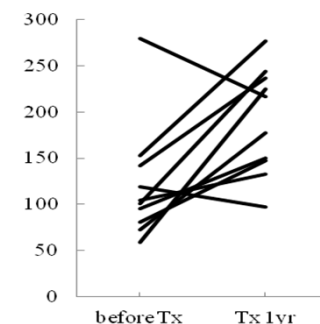
オステオカルシン



骨型ALP



ペントシジン



研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 25指106

研究課題名： HIV感染者の高齢化に伴う合併症対策のための研究

主任研究者名： 湯永 博之

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Naturally selected rilpivirine-resistant HIV-1 variants by host cellular immunity	Gatanaga H, Murakoshi H, Hachiya A, Hayashida T, Chikata T, Ode H, Tsuchiya K, Suhiura W, Takighuchi M, Oka S.	Clinical Infectious Diseases	Vol. 57 (7)	2013
Clinical importance of hyper-beta-2-microglobulinuria in patients with HIV-1 infection on tenofovir-containing antiretroviral therapy	Gatanaga H, Nishijima T, Tsukada K, Kikuchi Y, Oka S.	Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome	Vol.88 (9)	2014

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。