

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 : 瀧永博之 (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、これらの一部は抗 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。欧米で行われた臨床試験は多数存在するが、その結果が、常に安全に日本人に適応できるとは限らず、日本人の HIV 感染者における詳細な解析が求められる。そこで我々は、HIV 感染者の高齢化に伴う合併症対策のための研究を平成 25 年度から平成 27 年度にわたって行い、以下の成果を得た。

抗 HIV 薬の逆転写酵素阻害薬である tenofovir disoproxil fumarate (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、より一層重要な問題であることを我々は指摘してきた。また更に、本邦でも既に承認された 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、尿細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 multidrug and toxin extrusion protein 1 (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、計算上の糸球体濾過率を低下させる。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 による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示した。具体的には、TDF 投与後の尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンが $3,000 \mu\text{g/L}$ 以下であれば、ほとんどの症例が一年後も TDF 治療を副作用なく継続しており、 $3,000\text{--}10,000 \mu\text{g/L}$ であれば一年後に約 17% が腎障害により TDF を中止しており、 $10,000\text{--}30,000 \mu\text{g/L}$ であれば一年後に約 30% が TDF を中止しており、 $30,000 \mu\text{g/L}$ 以上であれば一年後に約 63% が TDF を中止していることを報告した (Gatanaga, et al. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome 2014)。

欧米からの報告では、TDF による腎機能の低下は、治療導入初期に見られ、その後の腎機能はほぼ横ばいになると言われている。しかし、我々が日本人 HIV 感染者において長期に TDF を内服した患者と、コントロール群として abacavir (ABC) を内服した患者の腎機能低下を比較したところ、TDF 内服群においては 5 年以上経過した後も糸球体濾過率がより大きく低下を続け、TDF を内服している日本人患者では長期的な腎機能の低下に注意が必要であることを見いだした。具体的には、TDF を投与した患者群では、コントロール群と比較し、有意により高い割合で、糸球体濾過率を 10ml/min/1.73m^2 以上低下させ (odds ratio = 2.1)、25% 以上低下させ (odds ratio = 2.1)、 60ml/min/1.73m^2 以下に低下させていた (odds ratio = 3.9) (Nishijima, Gatanaga, et al. AIDS 2014, 28: 1903-1910)。

プロテアーゼ阻害薬である atazanavir (ATV)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が、すべての ATV 内服患者に生じるわけではない。そこで我々は、ATV による腎結石・尿路結石の発生に関連する SNP (single nucleotide polymorphism) を探索した。P-glycoprotein、すなわち ATP-binding cassette sub-family B member 1 (ABCB1)、nuclear receptor である pregnane X receptor (PXR)をコードする NR1I2、ATV をグルクロン酸抱合する UDP-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1)、organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1)をコードする SLC01B1、ATV の大部分を代謝する cytochrome P450 3A5 (CYP3A5)らの遺伝子内の 19 の SNP と、ATV による結石の発症を解析したところ、UGT1A1 の SNP との間に有意な関連が認められた (Nishijima, Gatanaga, et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014, 69: 3320-3328)。抗 HIV 療法導入前に、この SNP を有するか否かを検査することにより、SNP を有する患者では ATV を避けた治療を選択することにより、ATV による腎結石や尿路結石の発症を抑えるテーラーメイド治療を行うことが可能となると期待される。

また、ATV の長期使用は腎結石や尿路結石の発症のみならず、胆石の危険因子にもなっていることをレトロスペクティブに解析し示した。890 人の患者のカルテを調査し、9.4%に当たる 84 人が ATV を二年以上内服しており、これらの感染者のうち 18%である 15 人が胆石症を発症していた。これは、コントロール群である ATV 内服歴 2 年以下である 806 人の胆石症発症率 8.9%と比較し、有意に発症率が高く、少なくとも日本人では ATV の長期内服は胆石症の発症と関連することを示した (Nishijima, Gatanaga, et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014, 69: 1385-1389)。

B 型肝炎にも C 型肝炎にも感染しておらず、アルコールの過剰摂取もしていない HIV 感染者 435 人に腹部超音波検査を施行したところ、135 人 (31%) が非アルコール性脂肪肝と診断された。これらの患者のうち、Body mass index (BMI) 30kg/m² 以上の肥満が 18 人 (4.1%) にあり、BMI 25kg/m² 以上の肥満が 103 人 (24%) に認められた。多変量解析により、肥満と脂質異常症、高い alanine aminotransferase の aspartate aminotransferase に対する比率 (ALT/AST 比) が、非アルコール性脂肪肝の有病率との間に、有意な相関があった。高い BMI と脂質異常症が危険因子となっており、体重と脂質のコントロールが肝機能維持にも重要であることが示された (Nishijima, Gatanaga, et al. *PLoS One* 2014, 31: e87596)。

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。また、RPV に対する薬剤耐性変異は未治療の患者にも散見されるとの報告があり、問題となっていた。RPV による治療の失敗時に出現する耐性変異は、逆転写酵素の 138 番目のアミノ酸が glutamic acid (E) から lysine (K) に変異するもの (E138K) が最も出現頻度が高いが、我々は、E から alanine (A) や glycine (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 拘束性細胞障害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocytes: 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 番目のアミノ酸変異が見られることを報告した。具体的には、19 人の HLA-B*18 陽性の感染者のうち 4 人で E138A/G/K の変異が認められ (21%)、1,088 人の HLA-B*18 陰性の感染者のうち 19 人に E138A/G/K の変異が認められ (0.37%)、この変異は HLA-B*18 と強い相関が認められた ($p = 4.9 \times 10^{-25}$)。HLA-B*18 拘束性 CTL のエピトープが逆転写酵素の 138 番目のアミノ酸

を含む部位にあると考え、実際にこれを同定し確認した。このエピトープペプチドに E138A/G/K に相当する変異を入れたところ、CTL 反応は見られなくなり、E138A/G/K 変異がこの CTL からの逃避変異になっていることを示した (Gatanaga, et al. Clinical Infectious Diseases 2013)。未治療感染者における自然発生的な薬剤耐性変異のメカニズムの一つを解明し、治療導入前の薬剤耐性検査の重要性を示すことができた。

HIV 感染者は骨折の頻度が高く、骨密度が低いと欧米より報告されている。184 人の日本人 HIV 感染者の骨密度を調べたところ、腰椎で 46% に骨減少症、10% に骨粗鬆症が認められ、大腿骨頸部で、54% に骨減少症、12% に骨粗鬆症が認められた。また、プロテアーゼ阻害薬の使用歴が骨密度の減少と関連していた (Kinai, Gatanaga, et al. AIDS Research and Human Retroviruses 2014)。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ところ、ほとんどの症例で、オステオカルシン、骨型アルカリフォスファターゼ (bone-type alkaline phosphatase : BAP)、ペントシジンが上昇していた。プロテアーゼ阻害薬である lopinavir (LPV) を含む抗 HIV 療法導入後、破骨細胞の活性化マーカーである酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ-5B (tartrate-resistant acid phosphatase -5b : TRACP-5b) が大きく上昇することを見いだした。インテグラーゼ阻害薬である raltegravir (RAL) による治療ではこのような現象は見られなかった。従って、プロテアーゼ阻害薬の長期使用による骨密度の低下は、破骨細胞の活性化による骨吸収が進むことがその一因だと思われる。これらの研究成果に基づいて、長期にわたるプロテアーゼ阻害薬を含む治療を受けていた 3 人の HIV 感染者で、プロテアーゼ阻害薬を非核酸系逆転写酵素阻害薬である etravirine や RPV、または RAL に変更したところ、いずれの症例でも一年後に骨密度の回復が認められた。プロテアーゼ阻害薬を長期内服し骨密度が低くなった HIV 感染者に対して、プロテアーゼ阻害薬を他剤に変更することで、骨密度の回復が期待されることを示している。また、抗 HIV 療法の導入前に既に骨密度が低い感染者に対しては、プロテアーゼ阻害薬以外の薬剤を選択すべきであると思われる。これらの知見は、今後の実臨床に有益な成果をもたらす可能性が高いと言える。骨芽細胞の培養系に対する抗 HIV 薬の作用の解析も開始し、現在も継続しており、徐々にではあるが重要な結果を得つつある。実験動物の骨に対する抗 HIV 薬の影響などと共に解析する予定であり、今後の更なる成果やメカニズムの解明が期待される。

HIV 感染者の高齢化に伴う合併症対策のための研究として、腎臓、脂質、骨を対象に研究を行い、それぞれの項目で重要なデータを得ることができた。抗 HIV 薬の選択に関わる多数の知見を日本人 HIV 感染者について示すことができ、国内の臨床現場に対して大きくフィードバックすることができると思われる。今後ますます高齢化してくると予想される HIV 感染者について、その生活の質を確保するためにも、今後も同様の研究を継続するべきだと思われる。

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 had performed researches for management of the complications associated with aging of HIV patients.

Though the use of tenofovir disoproxil fumarate (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 recently, also contains cobicistat as a booster. Because cobicistat inhibits multidrug and toxin extrusion protein 1 (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. When urinary beta-2 microglobulin was lower than 3,000 microgram/L, most patients continued TDF-containing ART longer than one year. When urinary beta-2 microglobulin was high later than 3,000 microgram/L and lower than 10,000 microgram/L, 17% of the patients discontinued TDF-containing ART within one year. When urinary beta-2 microglobulin was higher than 10,000 microgram/L and lower than 30,000 microgram/L, 30% of the patients discontinued TDF-containing ART within one year. When urinary beta-2 microglobulin was higher than 30,000 microgram/L, 64% of the patients discontinued TDF-containing ART within one year (Gatanaga, et al. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome 2014).

Previously, US and European reports said the TDF-induced eGFR decline was only observed at the beginning of TDF-containing antiretroviral treatment (ART). However, our observational study showed eGFR decline was observed even several years after the introduction of TDF-containing ART. TDF-treated group had higher occurrence of more than 10ml/min/1.73m² decrease (odds ratio = 2.1), more than 25% of decrease (odds ratio = 2.1), and lower than 60ml/min/1.73m² (odds ratio = 3.9) of eGFR compared with control group (Nishijima, Gatanaga, et al. AIDS 2014, 28: 1903-1910). We have to observe eGFR carefully in Japanese patients treated with TDF-containing ART.

Researchers には、分担研究者を記載する。

We previously reported that the use of atazanavir (ATV) is more frequently associated with the development of kidney stone and urinary tract stone. However, not every patients under ATV-containing ART develop such stone. Therefore, we tried to identify a single nucleotide polymorphism (SNP) associated with the development of ATV-induced stones. 19 SNPs in the genes of ATP-binding cassette sub-family B member 1 (ABCB1), pregnane X receptor (PXR) coding gene NR1I2, UDP-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1), organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OAT1B1) coding gene SLCO1B1, and ATV-metabolizing enzyme cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) were analyzed and we identified an SNP of the UDP-glucuronosyltransferase 1A-3' untranslated region, which was associated with the development of ATV-induced nephrolithiasis (Nishijima, Gatanaga, et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014, 69: 3320-3328). Before the introduction of ART, we can screen the patients with risk of ATV induced nephrolithiasis by analyzing the SNP of the UDP-glucuronosyltransferase 1A-3' untranslated region.

Furthermore, our observational study showed that ATV use also induced the development of cholelithiasis by the retrospective analysis of 890 HIV-infected patients. 84 patients (9.4%) had received ritonavir-boosted ATV-containing ART longer than two years. Among them, 15 patients (18%) had developed cholelithiasis, which was more frequent than that of the 806 patients who had history of shorter than two years ritonavir-boosted ATV-containing ART. (Nishijima, Gatanaga, et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014, 69: 1385-1389).

Abdominal ultrasonography in 435 HIV-infected patients without infection of HBV and HCV and without excessive consumption of alcohol revealed non-alcoholic fatty liver in 135 patients (31%). Among them, 18 patients (4.1%) had higher body mass index than 30kg/m² and 103 patients (24%) had higher body mass index than 25kg/m². Multivariate analysis identified high body mass index, dyslipidemia, and high ratio of alanine aminotransferase to aspartate aminotransferase as significantly associated factors. These results indicate that control of body weight and lipid are important to maintain normal liver function (Nishijima, Gatanaga, et al. *PLoS One* 2004, 31: e87596).

Generally, the use of HIV protease inhibitor increases serum lipid. The use of rilpivirine (RPV) is increasing because it does not induce hyperlipidemia. Actually, the switch of protease inhibitor to RPV resulted in normalization of hyperlipidemia in several Japanese patients. However, it is relatively easy for HIV-1 to acquire RPV resistance. Furthermore, there are some reports that RPV resistance-associated mutations can be found in some of untreated patients. When virologic failure occurs during RPV-containing ART, amino acid substitution from glutamic acid (E) to lysine (K) at the 138th position of HIV-1 reverse transcriptase (E138K) often develops. We identified not only E to K, but also E to alanine (A) and glycine (G) as significant RPV resistance associated mutations. Furthermore, it was revealed that the 138th position of HIV-1 reverse transcriptase is included in one of epitopes of HLA-B*18-restricted cytotoxic T lymphocytes (CTL) and that E138A/G/K mutations are escape mutation from HLA-B*18-restricted CTL. Actually, 4 of 19 (21%) HLA-B*18-positive patients harbored E138A/G/K mutations, though only 4 of 1,088 HLA-B*18-negative patients harbored them ($p = 4.9 \times 10^{-25}$). These data indicates one mechanism

how drug resistance mutations can occur naturally and the importance of drug resistance testing even before the introduction of ART in treatment-naïve patients (Gatanaga, et al. *Clinical Infectious Diseases* 2013, 57: 1051-1055).

The analysis of bone density in 184 HIV-1-infected Japanese patients revealed that 46% were osteopenia and 10% were osteoporotic in the lumbar vertebra and 54% were osteopenia and 12% were osteoporotic in the femoral neck, and further the bone density was shown to be associated with the use of protease inhibitor (Kinai, Gatanaga, et al. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2014). 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. Further analysis of the serum markers of bone metabolism showed that TRACP-5b was increased after the introduction of lopinavir (LPV)-containing ART. This increase of TRACP-5b, a marker of osteoclast activity, was not observed after the introduction of raltegravir (RAL)-containing ART. These results indicated that protease inhibitor use activates the osteoclast, resulting the loss of bone mineral density. Actually, increased bone mineral density was observed in three previously osteoporotic patients after changing protease inhibitors to other antiretrovirals, which indicates that the use of protease inhibitors should be avoided in high-risk patients of osteoporosis. Our in vitro study of osteoblast cells are still ongoing and we are obtaining some interesting results. We have a plan of combining them with some experiments using animal model which shows the in vivo effects of antiretrovirals.

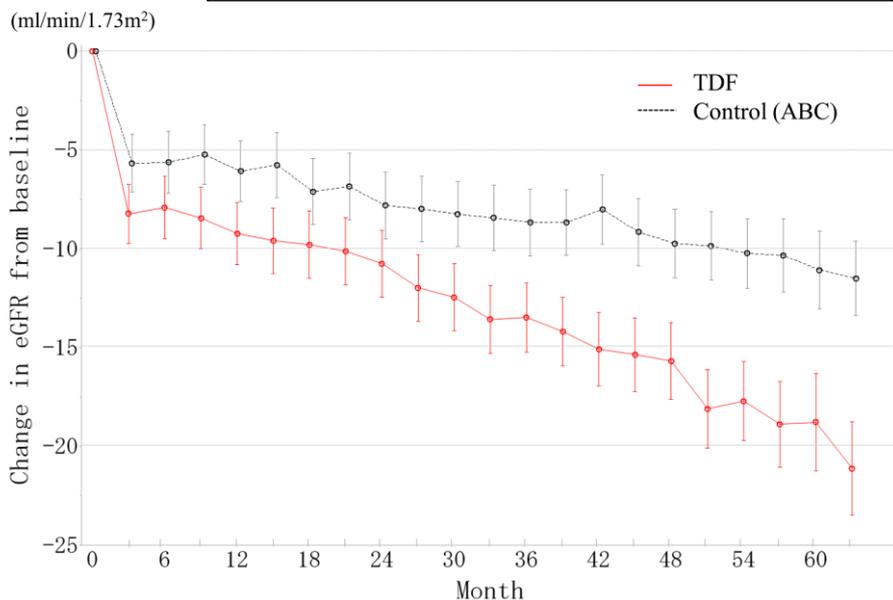
For management of complications associated with aging of HIV patients, we studied the effects of antiretrovirals on kidney, lipid, and bone. The obtained results can be expected to give some important notice into clinical fields. Considering the HIV-infected patients are getting older, this kind research should be continued.

HIV感染者の高齢化に伴う合併症対策のための研究

ACC 湯永博之、東京医科歯科大学 竹田秀



TDF内服患者の腎機能



抗HIV薬tenofovir(TDF)は欧米の臨床試験の結果により第一選択薬とされているが、小柄な日本人では長期的な腎機能の低下が著しく注意が必要である。

Nishijima, Gatanaga et al. AIDS 2014, 28:1903-1910.

ATV尿路結石と関連するSNP

	Adjusted OR	95% CI	P value
UGT1A-3'-UTR			
Genotype T/C versus C/C at position c.211	3.7	1.13-11.9	0.030
Genotype G/C versus C/C at position 339	5.8	1.56-21.3	0.009
Genotype G/G or G/C versus C/C at position 440	5.8	1.56-21.3	0.009

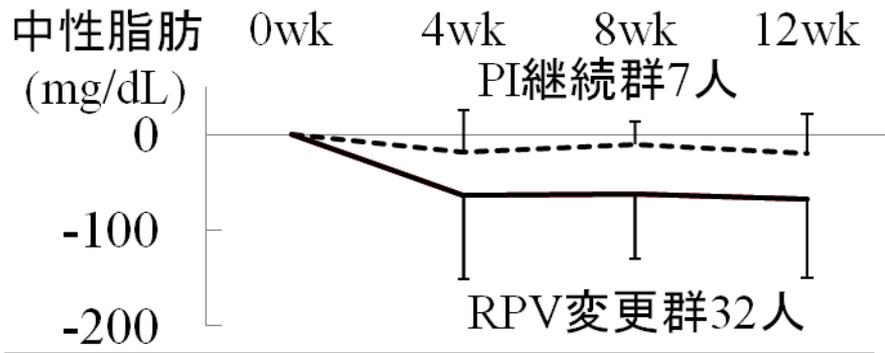
Each SNP was tested in the model separately.
Each variable was adjusted for sex, age and hepatitis C infection.

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(UGT1A)のSNPである。

Nishijima, Gatanaga, et al. J Antimicrob Chemother 2014, 69: 3320-3328.

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, 57: 1051-1055.

ATVの長期使用は胆石症発症の危険因子になる

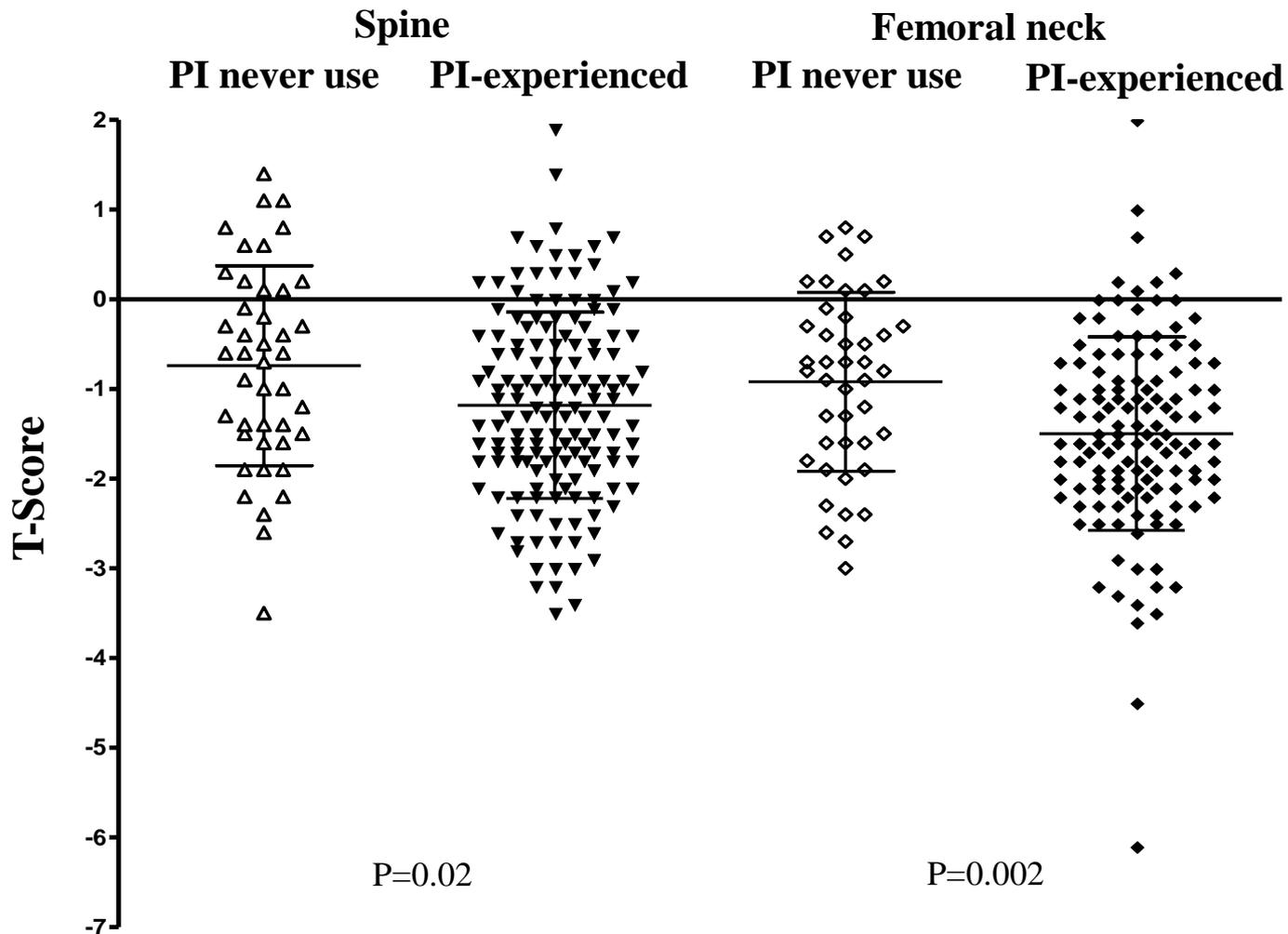
	Model 1, crude (n=890)		
	OR	95% CI	P
>2 years of atazanavir/ritonavir exposure	2.216	1.206-4.073	0.010
Age per 1 year increment	1.034	1.016-1.053	<0.001
Female sex	2.201	1.030-4.705	0.042
BMI per 1 kg/m ² increment	1.004	0.985-1.024	0.673
Cirrhosis	7.361	2.493-21.74	<0.001
Diabetes mellitus	2.295	1.110-4.748	0.025
CD4 count per 1 cell/μL increment	1.001	1.000-1.001	0.206
HIV viral load per log ₁₀ /mL increment	0.748	0.618-0.906	0.003
History of AIDS	1.111	0.700-1.765	0.655
Treatment naive	0.417	0.231-0.753	0.004
Hepatitis B or hepatitis C coinfection	0.958	0.581-1.582	0.868
Duration of ART per 1 year increment	1.077	1.040-1.115	<0.001

抗HIV薬のプロテアーゼ阻害薬(PI)のうち、atazanavir (ATV)は脂質上昇が少なく、第一選択薬とされている。しかし、ATVの長期使用は尿路結石(前述)の発症を増やすのみならず、胆石の危険因子にもなっていることをretrospectiveに解析し示した。
Nishijima, Gatanaga, et al. J Antimicrob Chemother 2014, 69: 1385-1389.



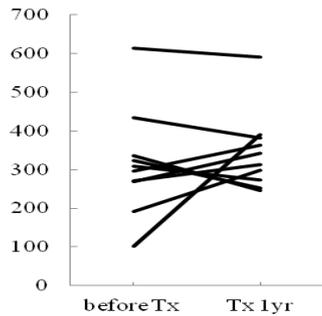
抗HIV療法の骨密度に対する影響

184人の日本人HIV感染者の骨密度を調べたところ、腰椎で、46%に骨減少症、10%に骨粗鬆症が認められ、大腿骨頸部で、54%に骨減少症、12%に骨粗鬆症が認められた。プロテアーゼ阻害薬(PI)の使用歴が骨密度の減少と関連していた。

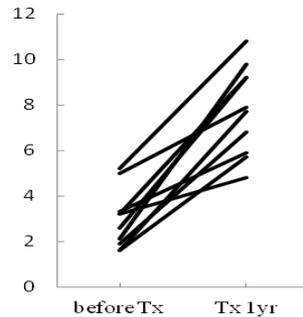


抗HIV療法の骨代謝マーカ―に対する影響

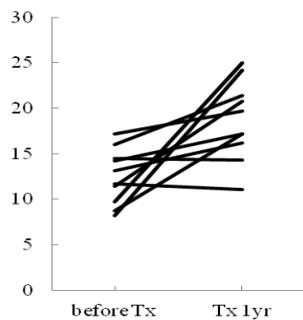
TRACP5-b



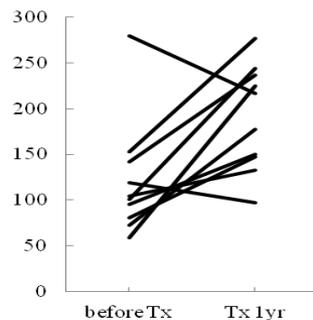
オステオカルシン



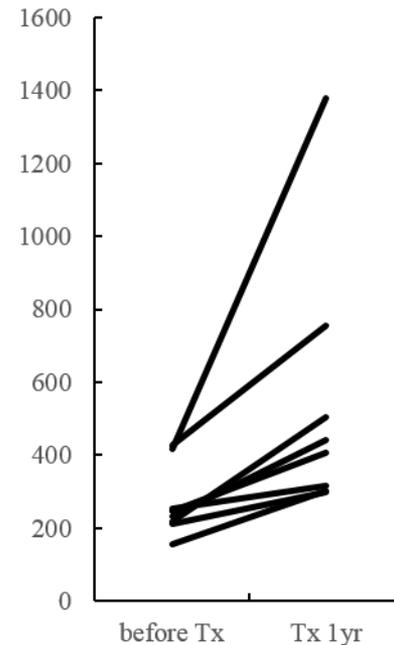
骨型ALP



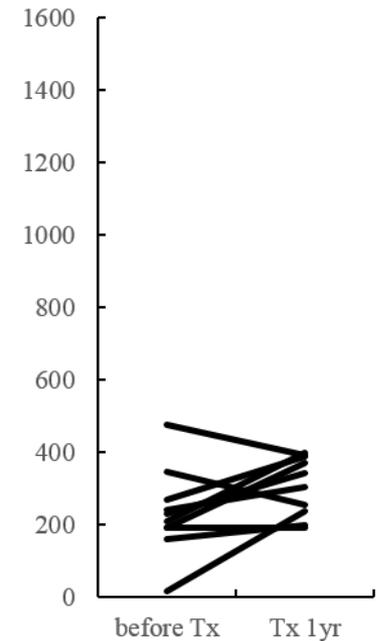
ペントシジン



TRACP-5b (LPV)



TRACP-5b (RAL)



10人の日本人HIV感染者について、抗HIV療法導入前後の骨代謝マーカ―を測定したところ、オステオカルシン、骨型ALP、ペントシジンが有意に上昇していた。

骨吸収マーカ―である TRACP-5b については、PI である lopinavir 投与後大きく上昇し、インテグラーゼ阻害薬である raltegravir 投与後には上昇していなかった。PI の長期使用により骨密度が低下するのは、骨吸収が進むことがその一因だと考えられる。

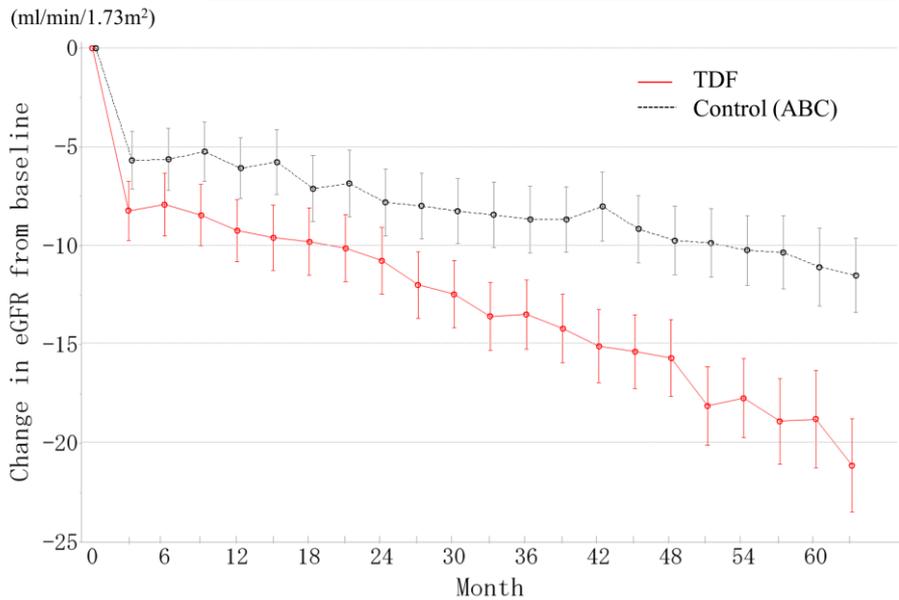
HIV感染者の高齢化に伴う合併症対策のための研究

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



TDF内服患者の腎機能



抗HIV薬tenofovir(TDF)は欧米の臨床試験の結果により第一選択薬とされているが、小柄な日本人では長期的な腎機能の低下が著しく注意が必要である。

Nishijima, Gatanaga et al. AIDS 2014, 28:1903-1910.

ATV尿路結石と関連するSNP

	Adjusted OR	95% CI	P value
UGT1A-3'-UTR			
Genotype T/C versus C/C at position c.211	3.7	1.13-11.9	0.030
Genotype G/C versus C/C at position 339	5.8	1.56-21.3	0.009
Genotype G/G or G/C versus C/C at position 440	5.8	1.56-21.3	0.009

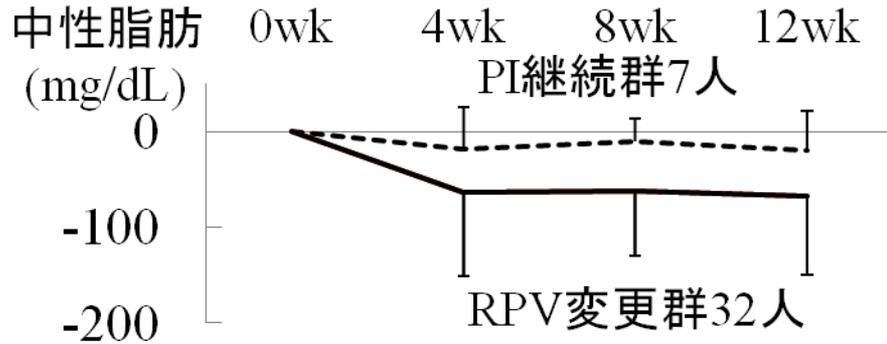
Each SNP was tested in the model separately.
Each variable was adjusted for sex, age and hepatitis C infection.

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(UGT1A)のSNPである。

Nishijima, Gatanaga, et al. J Antimicrob Chemother 2014, 69: 3320-3328.

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 (IF=8.886) 2013, 57: 1051-1055.

ATVの長期使用は胆石症発症の危険因子になる

	Model 1, crude (n=890)		
	OR	95% CI	P
>2 years of atazanavir/ritonavir exposure	2.216	1.206-4.073	0.010
Age per 1 year increment	1.034	1.016-1.053	<0.001
Female sex	2.201	1.030-4.705	0.042
BMI per 1 kg/m ² increment	1.004	0.985-1.024	0.673
Cirrhosis	7.361	2.493-21.74	<0.001
Diabetes mellitus	2.295	1.110-4.748	0.025
CD4 count per 1 cell/μL increment	1.001	1.000-1.001	0.206
HIV viral load per log ₁₀ /mL increment	0.748	0.618-0.906	0.003
History of AIDS	1.111	0.700-1.765	0.655
Treatment naive	0.417	0.231-0.753	0.004
Hepatitis B or hepatitis C coinfection	0.958	0.581-1.582	0.868
Duration of ART per 1 year increment	1.077	1.040-1.115	<0.001

抗HIV薬のプロテアーゼ阻害薬(PI)のうち、atazanavir (ATV)は脂質上昇が少なく、第一選択薬とされている。しかし、ATVの長期使用は尿路結石(前述)の発症を増やすのみならず、胆石の危険因子にもなっていることをretrospectiveに解析し示した。
Nishijima, Gatanaga, et al. J Antimicrob Chemother (IF=5.432) 2014, 69: 1385-1389.

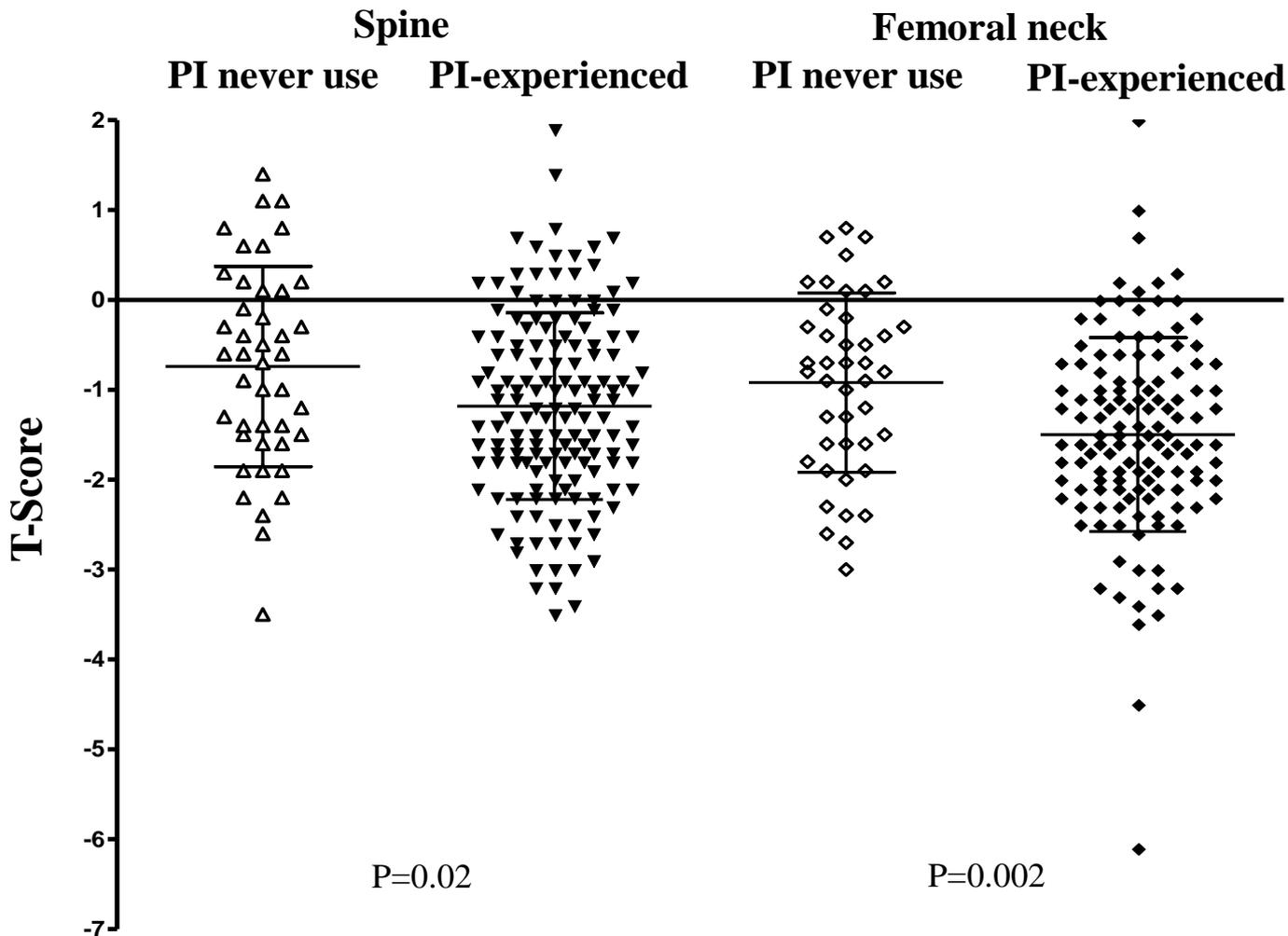
HIV感染者の高齢化に伴う合併症対策のための研究

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

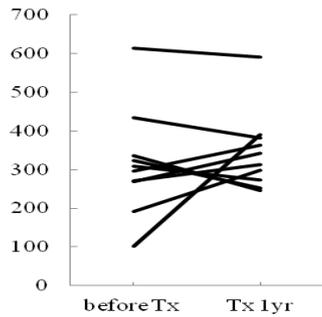
抗HIV療法の骨密度に対する影響

184人の日本人HIV感染者の骨密度を調べたところ、腰椎で、46%に骨減少症、10%に骨粗鬆症が認められ、大腿骨頸部で、54%に骨減少症、12%に骨粗鬆症が認められた。プロテアーゼ阻害薬(PI)の使用歴が骨密度の減少と関連していた。

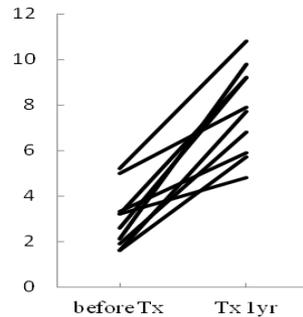


抗HIV療法の骨代謝マーカ―に対する影響

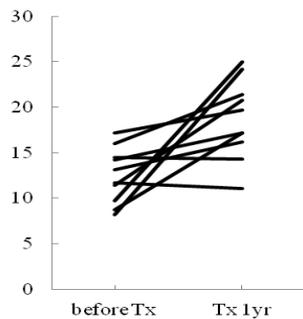
TRACP5-b



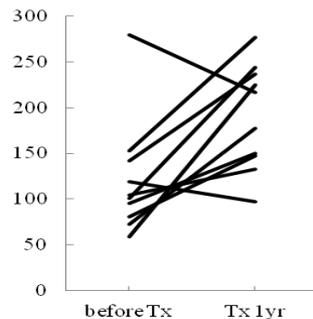
オステオカルシン



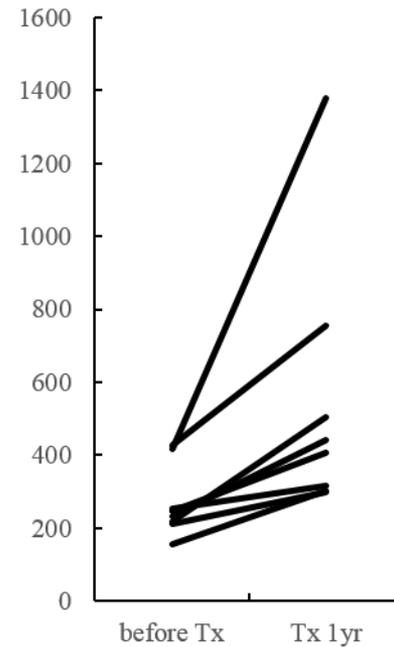
骨型ALP



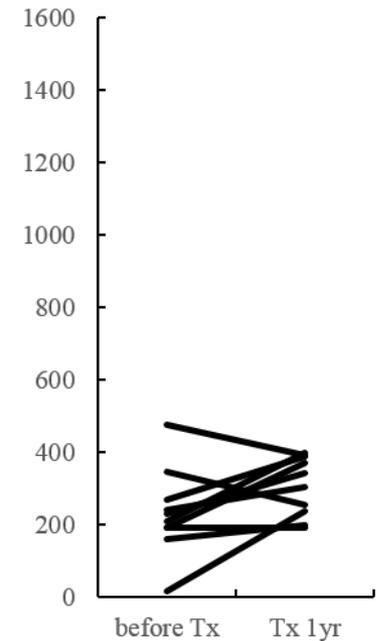
ペントシジン



TRACP-5b (LPV)



TRACP-5b (RAL)



10人の日本人HIV感染者について、抗HIV療法導入前後の骨代謝マーカ―を測定したところ、オステオカルシン、骨型ALP、ペントシジンが有意に上昇していた。

骨吸収マーカ―である TRACP-5b については、PI である lopinavir 投与後大きく上昇し、インテグラーゼ阻害薬である raltegravir 投与後には上昇していなかった。PI の長期使用により骨密度が低下するのは、骨吸収が進むことがその一因だと考えられる。

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
Cumulative exposure to ritonavir-boosted atazanavir is associated with cholelithiasis in patients with HIV-1 infection.	Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S.	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	Vol. 69 (5)	2014
Long-term use of protease inhibitors is associated with bone mineral density loss.	Kinai E, Nishijima T, Mizushima D, Watanabe K, Aoki T, Honda H, Yazaki H, Genka I, Tanuma J, Teruya K, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S.	AIDS Research and Human Retroviruses	Vol. 30 (6)	2014
Traditional but not HIV-related factors are associated with nonalcoholic fatty liver disease in Asian patients with HIV-1 infection.	Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Nozaki Y, Nagata N, Kikuchi Y, Yanase M, Oka S.	PLoS One	Vol. 9 (1)	2014
Single-nucleotide polymorphisms in the UDP-glucuronosyltransferase 1A-3' untranslated region are associated with atazanavir-induced nephrolithiasis in patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study.	Nishijima T, Tsuchiya K, Tanaka N, Joya A, Hamada Y, Mizushima D, Aoki T, Watanake K, Kinai E, Honda H, Yazaki H, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H.	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	Vol. 69 (12)	2014
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.	Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, Mizushima D, Aoki T, Watanake K, Kinai E, Honda H, Yazaki H, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S.	AIDS	Vol. 28 (13)	2014
Drug transporter genetic variants are not associated with TDF-related renal dysfunction in patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study.	Nishijima T, Hayashida T, Kurosawa T, Tanaka N, Oka S, Gatanaga H.	PLoS One	Vol. 10 (11)	2015
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.	Nishijima T, Kurosawa T, Tanaka N, Kawasaki Y, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H.	AIDS	Vol. 30 (10)	2016

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
該当なし				

研究発表及び特許取得報告について

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
該当なし				

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
該当なし				

※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。