

課題番号 : 26指102

研究課題名 : HIV感染者の長期合併症の早期診断・治療法の開発に関する研究

主任研究者名 : 木内 英

分担研究者名 : 濱田 哲暢、土屋 亮人、萩原将太郎、廣井 透雄

キーワード : HIV 関連神経認知障害、中枢神経系薬剤移行性、HIV 関連悪性リンパ腫、HIV 関連心血管障害

研究成果

## 1. 日本における HIV 関連神経認知障害に関する疫学研究 (分担研究者: 木内)

研究の概要: 全国の HIV 拠点病院を対象に、日本人における HIV 関連神経認知障害の有病率や関連因子を調査する横断的観察研究である。

進捗状況: 平成 26 年 7 月に本研究が開始され、その後全国 17 施設の参加を得て、平成 28 年 7 月でリクルートを終了した。最終的に 1399 例のリクルートが行われ、うち同意かつ神経心理検査施行 728 例、除外 407 例、拒否 215 例、同意撤回 35 例、同意後未受診 14 例であった。神経心理検査を行った 728 例のうち、HAND と判定されたのは 184 例 (25. 3%)、うち無症候性神経認知障害 (ANI) 98 例 (13. 5%)、軽度神経認知障害 (MND) 77 例 (10. 6%)、HIV 関連認知症 (HAD) 9 例 (1. 2%) であった。神経認知領域別には、実行機能を測る Trail-Making Test B と視空間関連機能の検査 (Rey-Osterreich Complex Figure Tests, 模写・即時再生・遅延再生) で他検査より成績が悪い傾向が認められた。多変量解析では年齢とウイルス学的失敗歴がリスク因子であり、抗 HIV 療法 (ART) と就労が改善因子であった。また 50 歳以上では診断後 2 年未満での HAND 有病率が若年者に比べて有意に高く、高齢者では感染後早期の治療が必要であることが示唆された。一方、診断後 5 年以降は、年齢や ART の有無や治療失敗歴の有無にかかわらず HAND 有病率が増加する傾向が認められ、HIV 以外の慢性炎症など非特異的な要因が関与している可能性が示唆された。

本研究は日本で初めての HAND に関する大規模疫学研究である。HIV 感染者では薬物使用や精神疾患などの認知機能低下因子が多数絡んでおり、HAND の疫学研究が困難であったが、今回厳密なランダムリクルートを行い、交絡因子を注意深く除外し、なおかつ統一したバッテリーを用いて検査した結果、ほぼ正確な有病率の推定を行うことができた。今後はこの膨大なデータベースを用いて、HAND の病態解明の研究に利用することが可能である。

## 2. 抗 HIV 薬の脳内分布と移行性に関する動物モデルを用いた研究 (分担研究者: 濱田、土屋)

野生型ラットを用いて予備実験、追加予備実験、再追加予備実験を行い、その後ノックアウトラットを用いた本実験を行った。

最適な投与後回収時間を決定するために予備実験を行った。8 週齢野生型ラット (n=6) に RAL 3 mg/kg を尾静脈投与し、10 分後 (n=2)、30 分後 (n=2)、60 分後 (n=2) に血液、髄液および脳をそれぞれ回収した。投与 10 分後の RAL 血漿中濃度は平均 1260ng/ml、RAL 髄液中濃度は平均 8. 6ng/ml で、投与 30 分後はそれぞれ 489ng/ml、6. 68ng/ml、投与 60 分後はそれぞれ 155ng/ml、0. 85ng/ml であった。この結果から投与後回収時間は 10 分とした。

予備実験では薬剤濃度が低値であったため、投与濃度を上げて追加予備実験を行った。10 mg/kg (n=2)、20 mg/kg (n=2)、50 mg/kg (n=2) を 5 ml/kg で尾静脈投与し、10 分後に血液、髄液および脳をそれぞれ回収した。結果、10 mg/kg の RAL 血漿中濃度は平均 10410ng/ml、RAL 髄液中濃度は平均 106ng/ml

で、20 mg/kg はそれぞれ 20150ng/ml、213ng/ml、50 mg/kg はそれぞれ 30550ng/ml、497ng/ml であった。

追加予備実験では RAL 血漿中・髄液中濃度のばらつきが大きく、RAL 脳内濃度が低値であったため、例数を増やし、かつ 100 mg/kg (n=3) も含めた再追加予備実験を行った。20 mg/kg (n=3)、50 mg/kg (n=3)、100 mg/kg (n=3) を投与した結果、20 mg/kg の RAL 血漿中濃度は平均 14300ng/ml、RAL 髄液中濃度は平均 66ng/ml、RAL 血漿髄液比は平均 0.46%で、50 mg/kg はそれぞれ 43000ng/ml、250ng/ml、0.59%、100 mg/kg はそれぞれ 106000ng/ml、1173ng/ml、1.11%であった。

予備実験結果から、投与量を 50 mg/kg と 100 mg/kg、回収時間を 10 分後と 30 分後とし、ノックアウトマウスを用いて本実験を行った。RAL 50 mg/kg (n=10) と 100 mg/kg (n=10) を投与し、10 分後 (n=5) と 30 分後 (n=5) に血液、髄液および脳を回収した。現在、これら回収した検体で RAL 濃度を測定中である。

本実験では動物は 8 週齢雄野生型ラットおよび 8 週齢雄 ABCB1 (P-gp) / ABCG2 (BCRP) ノックアウトラットを用いて、ラルテグラビル (RAL) 50mg/kg (n=10) と 100mg/kg (n=10) を 5ml/kg で尾静脈へ投与した。投与 10 分後 (n=5)、30 分後 (n=5) に大槽 (小脳延髄槽) から髄液を約 200 $\mu$ l 採取、後大動脈から全血を約 8ml 採血。髄液および血漿中 RAL 濃度は LC-MS/MS (Nexera X2 (Shimadzu) および QTRAP5500 (AB SCIEX)) にて測定した。測定の結果、野生型ラットおよび ABCB1/ABCG2 ノックアウトラットの血漿中 RAL 濃度はほぼ同程度であった。髄液中 RAL 濃度および髄液移行率は ABCB1/ABCG2 ノックアウトラットの方がそれぞれ 2.4~5.0 倍、2.2~5.1 倍高かった。髄液中 RAL 濃度は ABCB1 の影響を大きく受けることが明らかとなった。ABCB1 は血液脳関門に発現しており、その発現量が低下したため RAL の脳間質液への移行性が高くなり、髄液中濃度が高値になったと考えられた。

また、脳組織中のイメージング結果では、脳組織への分布量は少なく、脈絡叢に局在することが確認された。脳組織への薬剤分布は、脈絡叢に存在する血液に含まれる RAL の濃度を測定した結果を示しており、脳組織への血液脳関門を越えて分布したとは言えない可能性が示唆された。この現象は、イメージング解析により、RAL の分布が血液に含まれる Hem の分布と一致されることから推定される。

### 3. 末梢血液における DNA メチル化修飾変動による HIV リンパ腫の発症予測 (分担研究者: 萩原)

研究の概要: HIV 感染者に潜在するリンパ腫予備軍を DNA メチル化アレイ変動において見だし、予後予測、早期診断治療に貢献せんとするもの。

方法: HIV 感染陽性リンパ腫患者のリクルートおよび末梢血血液細胞から DNA を回収し、メチル化アレイ解析及びゲノム不安定性の解析を行った。結果、HIV 関連リンパ腫患者とリンパ腫未発症 HIV 感染患者の一部で共通したメチル化パターンが見出され、ゲノムの不安定性も確認できた。将来のリンパ腫発症予備軍である可能性が示唆された。さらに、バイオバンクで同意を得たリンパ腫発症患者 1 例の保存検体を用いて時系列的に解析した。リンパ腫発症の 35 ヶ月前、16 ヶ月前、7 ヶ月前のナイーブ B 細胞の 13 番染色体のメチル化パターンを比較すると、経時的に DNA メチル化が増加していることが判明した。今後は例数を増やして、共通したメチル化パターンを中心に絞り込みを行い、リンパ腫発症関連遺伝子を特定し、DNA メチル化 PCR 解析を確立する。

### 4. HIV 感染患者の生命予後を規定する、循環器疾患の実態調査と早期介入の研究 (分担研究者: 廣井)

研究の概要: 当センター病院に通院中の HIV 感染患者約 2500 名の電子カルテを参照し、循環器疾患の有病率、危険因子などをレトロスペクティブに検討する。更に前向き調査として、発病率を明らかに

し、心電図、負荷心電図、心エコーなどの早期診断における有用性、HIV 感染患者における循環器疾患の予防法を明らかにする。

進捗状況：当センターACCにおける患者データベースから、すでに診断のついている虚血性心疾患、肺高血圧症などの循環器疾患の有病率を明らかにするとともに、冠動脈危険因子、罹病期間、内服薬などを抽出する他、3年以内に心電図を検査されている場合には、虚血性心疾患、右室肥大などの所見を循環器医が判読してデータベースに登録を行ってきた。その中で特に虚血性心疾患に着目すると、HIV 感染でもやはり高血圧、脂質、糖尿病、喫煙の有無などの一般的な冠疾患リスクが、虚血性心疾患と関連することがわかった。3年度目以降は、2年の研究で明らかになった危険因子、症状に加えて、早期発見マーカーとして、HIV 感染や ART による治療で上昇することが報告されている血管炎症マーカー(IL-6 や高感度 CRP など)の測定や、冠動脈 CT や心臓超音波検査、運動負荷試験などで冠動脈評価、虚血評価を前向きに行っている。

Subject No. : 26 指 102

Title : The research for early diagnosis and therapy for age-related complication of HIV-infected patients.

Researchers : Ei Kinai, Akinobu Hamada, Kiyoto Tsuchiya, Shotaro Hagiwara, Yukio Hiroi

Key word : HIV-associated neurocognitive disorder (HAND), CNS-penetration of antiretrovirals, HIV-associated malignant lymphoma (ML), HIV-associated cardiovascular disease (CVD)

Abstract :

1. The study for the prevalence of HAND in Japan (J-HAND study) (researcher; E Kinai)

The aim of study is to estimate the prevalence of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) in Japan by a cohort cross-sectional study. This study started July 2014 and ended July 2017. As a result, 17 facilities/hospital have participated in the study, and a total of 1399 HIV-infected patients have been recruited. Of those, informed consent was obtained from 738 patients, 407 patients were excluded, 215 patients declined to enrollment, 35 withdrew consent after enrollment, and 14 did not visit during the study period.

The prevalence of HAND was 25.3% [13.5% asymptomatic neurocognitive impairment, 10.6% mild neurocognitive disorder (MND), and 1.2% HIV-associated dementia (HAD)]. Tests that assess executive and visuospatial functions showed better diagnostic accuracy than other tests for HAND. Multivariate analysis identified age ( $\geq 50$  years) and incomplete virological suppression as risk factors for MND and HAD, and current ART as a protective factor. The prevalence of MND and HAD was low in the early stage of infection (6.3% in  $\geq 2$  to  $< 6$  years), then increased in the later stage [17.3% in  $\geq 11$  years,  $p=0.001$  (vs.  $\geq 2$  to  $< 6$  years)], independent of age or treatment. Older patients were more likely to show MND or HAD in the early stage of HIV infection (26.7 vs. 8.7% for  $< 2$  years and 17.4 vs. 3.1% for  $\geq 2$  to  $< 6$  years,  $p=0.040$  and  $0.004$ , respectively) compared to younger ones. In conclusion, MND and HAD were more commonly found in later years since diagnosis of HIV infection irrespective of age, treatment, or incomplete virologic failure, which suggested there might be different mechanism of neuroinjury other than HIV infection itself. Older patients are at risk of neurocognitive decline at the early stage of HIV infection. Tests for executive and visuospatial functions seem more sensitive than other tests for diagnosing HAND. This study was the first Japanese nationwide epidemiologic study of HAND using universal neuropsychiatric tests with restrict randomized recruitment and careful exclusion of confounding factors of neurocognitive impairment. The accumulated database can contribute the development of further new studies searching pathologic mechanism of HAND.

2. The study for CNS-penetration and distribution in brain of antiretrovirals using animal models (researchers: A Hamada and K Tsuchiya)

CNS penetration of Raltegravir, which is one of the major current antiretroviral agents, was evaluated by measurement of CSF/plasma concentration ratio in rats using LC-MS/MS and by

the image of drug distribution in rats' brain using imaging mass spectrometry. In imaging mass spectrometry of brain, raltegravir (RAL) can be spread from choroid plexus to ventricle as the dosage increased. Moreover, the relationship between the CSF penetration and drug transporters in blood-brain-barrier was evaluated. First, three preliminary studies using wild rats were conducted to optimize the sampling time and the dosage of raltegravir, respectively. According to the results of preliminary studies, the optimized sampling time was determined at 10 and 30 min. since drug administration, and dosage was determined at 50mg/kg and 100mg/kg. Second, we conducted the relatively-large population study using drug-transporter gene (ABCB1 (P-gp), ABCG2 (BCRP), and double) knock-out rat. As a result, RAL concentration and its CSF-penetration rate were higher in ABCG2 knockout and ABCB1/ABCG2 double knockout rats than in wild type, whereas ABCG1 knockout rats showed comparable level to wild type. CSF-penetration rate of RAL can be significantly inhibited by ABCG2 gene, instead of ABCB1. Because ABCG2 gene is expressed at blood-brain barrier, ABCG2 knockout rats showed higher CSF-penetration of RAL than wild type. On the other hand, according to the result of imaging mass spectrometry, RAL was not detected in brain tissue and was concentrated in choroid plexus. Furthermore, RAL distribution in brain was closely consistent with hemoglobin distribution in brain. These findings suggested the possibility that RAL could not be transported or penetrate via blood-brain barrier.

### 3. The study for establishment of early diagnostic techniques of HIV-associated malignant lymphoma (researcher: S Hagiwara)

The aim of this study is an evaluation of the association between the variabilities of DNA methylation or genome instabilities in peripheral blood lymphocytes of HIV-infected patents and HIV-associated malignant lymphoma (ML). In comparison of DNA methylation analysis between HIV-infected patients with and without malignant lymphoma, we found a common methylation patterns and stability loss of genomes between them, which can be possible markers of the prediction of HIV-related malignant lymphoma. Furthermore, for a patient who developed malignant lymphoma and registered BioBank, we compared naïve B cells DNA methylation patterns among 35 months, 16 months, and 7 months before onset of ML. DNA methylation pattern significantly increased along the time. In detail, DNA methylation point were 8 points at 35 months, 11 points at 16 months, and 16 points at 7 months before onset. These finding suggested that sequential DNA methylation analysis of naïve B cell can be useful for early diagnosis of ML.

### 4. The study for the prevalence of cardiovascular disease and the development of early diagnostic procedures for CVD (researcher: Y Hiroi)

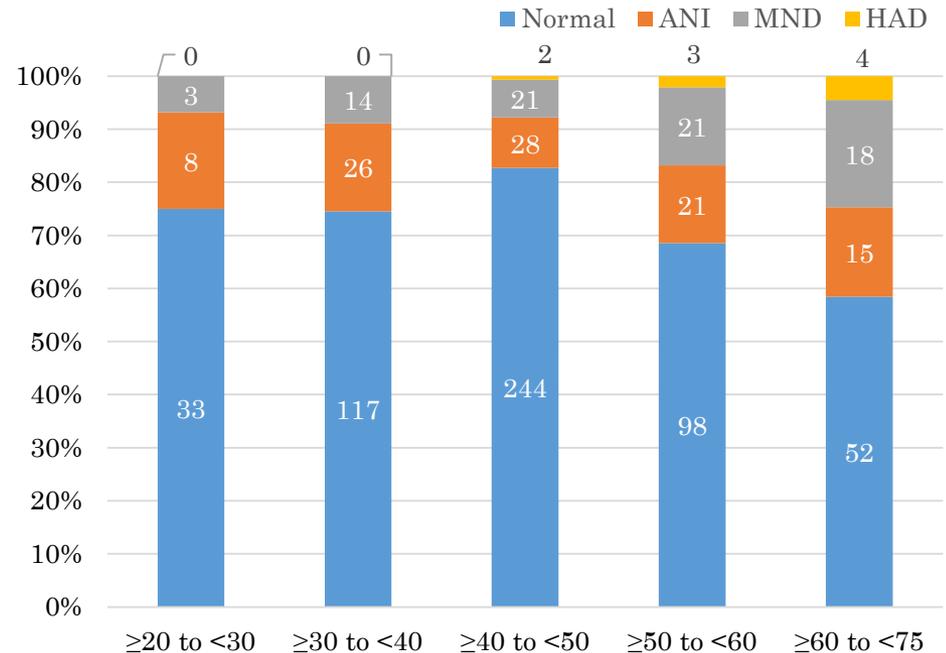
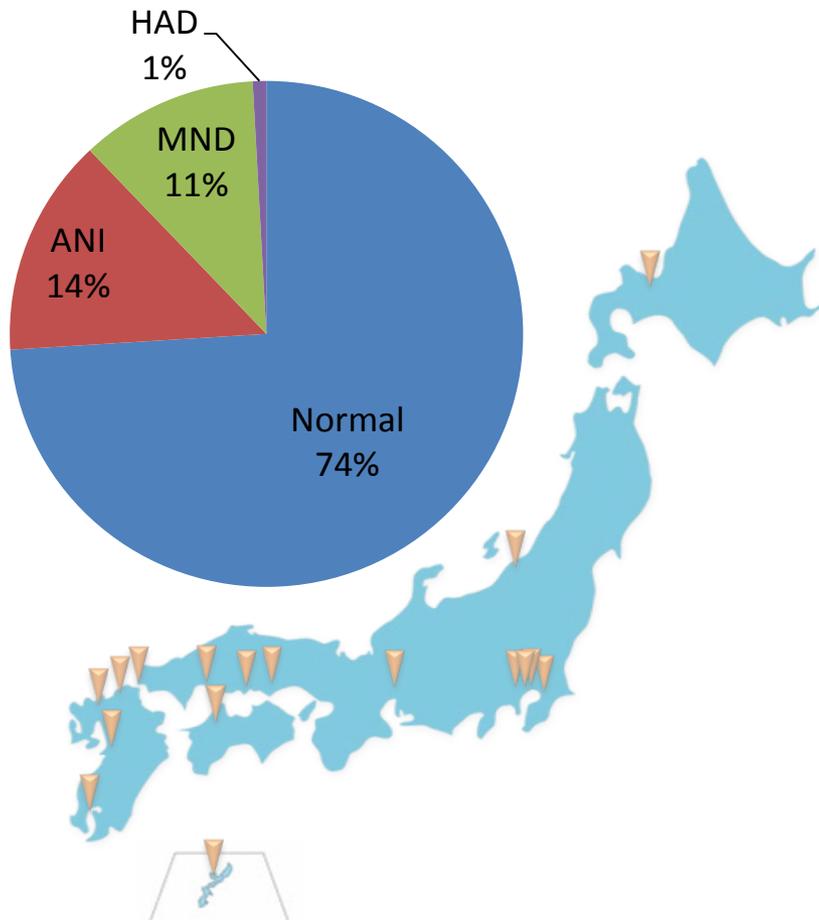
This study is a retrospective study for the prevalence of cardiovascular disease and risk factors of HIV-infected patients. During first 2 years, we accumulated the related data of HIV-infected patients, including coronary risk factor, duration of HIV-infection, antiretroviral

therapy, and other comorbidities. In HIV-infected patients, it became clear that ischemic heart disease can be associated with common coronary risk factor such as hypertension, hyperlipidemia, diabetes, or smoking. We are newly conducting a cohort study to evaluate the association between ischemic heart disease and inflammation biomarkers such as IL-6 and high sensitive CRP, which are reported to increase in HIV-infected patients.

# 課題番号(26指102) HIV感染者の長期合併症の 早期診断・治療法の開発に関する研究

## HIV関連神経認知障害(HAND)の疫学研究

J-HAND研究: HAND有病率(n=728)と参加17施設



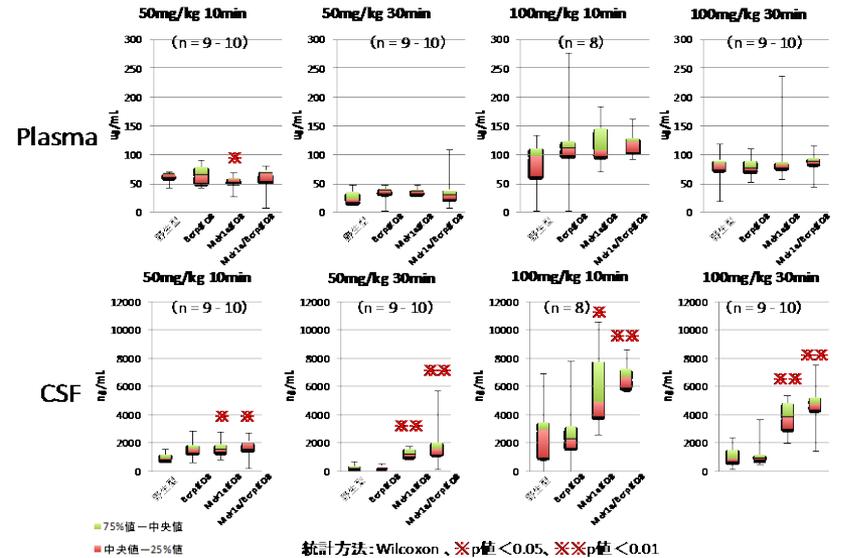
- 日本人HAND有病率は25.3%
- 加齢がリスク因子、ARTが改善因子。
- 有病率は診断後早期は減少するが、その後は治療していても増加する。
- 実行機能と視覚機能に障害が出やすい。

# HIV関連神経認知障害の治療を目指した抗HIV薬の脳内分布と移行性に関する研究

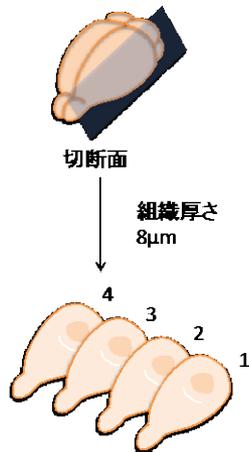
Mdr1a, Bcrp, Mdr1a/Bcrp doubleノックアウトラットにRALを投与、血漿、髄液、脳組織切片におけるRAL濃度を測定。

CSF中のRAL濃度は、BcrpよりMdr1aに影響を強く受ける。脳組織から抽出されたRAL濃度とも相関していた。

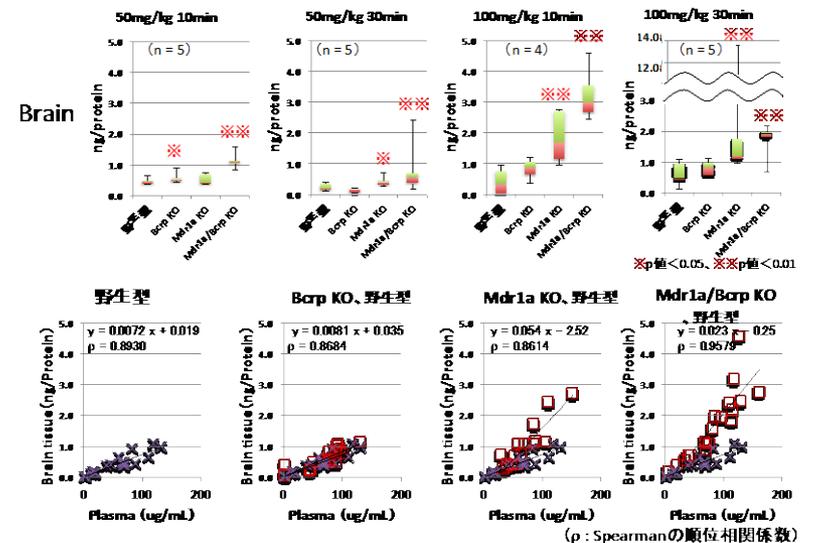
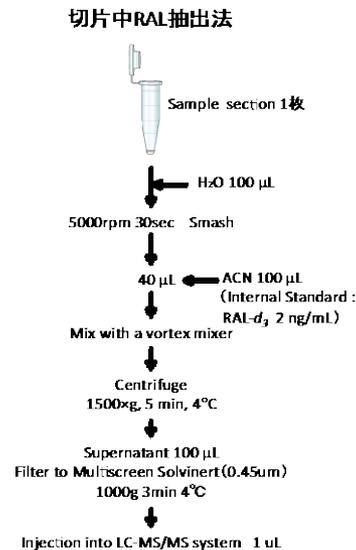
また、脳組織中のイメージング結果では、脳組織への分布量は少なく、むしろ、脈絡叢に局在しており、BBBを通過しない可能性が示唆された。



## Rat 脳組織におけるRAL測定手順



1. HE染色用
2. LC/MS/MS分析用
3. imaging分析用
4. LC/MS/MS分析用 (-80°C保存)



# 動物モデルを用いた抗HIV薬 髄液中濃度の薬理遺伝学的 解析

## 結果

野生型ラットおよびABCB1/ABCG2 ノックアウトラットの血漿中RAL濃度はほぼ同程度であった。

髄液中RAL濃度および髄液移行率はABCB1/ABCG2ノックアウトラットの方がそれぞれ2.4~5.0倍、2.2~5.1倍 高かった。

## まとめ

髄液中RAL濃度はABCB1の影響を大きく受けることが明らかとなった（昨年度の結果よりABCG2の影響は少ない）。

ABCB1は血液脳関門に発現しており、その発現量が低下したためRALの脳間質液への移行性が高くなり、髄液中濃度が高値になったと考えられる。

## ラルテグラビル測定結果

WT (50mg/kg)		Mean ± SD
Time (min)	Plasma (µg/ml)	CSF (ng/ml)
10	66.6 ± 3.9	888.6 ± 203.6
30	27.5 ± 15.1	244.8 ± 205.6

Time (min)	CSF/Plasma ratio (%)
10	1.33 ± 0.26
30	0.79 ± 0.31

ABCB1/ABCG2 KO (50mg/kg)		
Time (min)	Plasma (µg/ml)	CSF (ng/ml)
10	72.9 ± 5.0	2146.2 ± 430.8
30	31.9 ± 9.6	1233.0 ± 172.5

Time (min)	CSF/Plasma ratio (%)
10	2.94 ± 0.52
30	4.04 ± 0.89

WT (100mg/kg)		
Time (min)	Plasma (µg/ml)	CSF (ng/ml)
10	112.3 ± 12.5	1632.2 ± 1027.5
30	90.7 ± 20.4	906.3 ± 431.2

Time (min)	CSF/Plasma ratio (%)
10	1.40 ± 0.71
30	0.97 ± 0.26

ABCB1/ABCG2 KO (100mg/kg)		
Time (min)	Plasma (µg/ml)	CSF (ng/ml)
10	133.4 ± 19.0	6298.5 ± 898.9
30	102.3 ± 14.3	4408.0 ± 437.1

Time (min)	CSF/Plasma ratio (%)
10	4.74 ± 0.52
30	4.33 ± 0.21

# 課題番号(26指102) HIV感染者の長期合併症の 早期診断・治療法の開発に関する研究

HIV感染者の循環器疾患

HIV感染者悪性リンパ腫研究:  
HIV感染者はDNAメチル化が多い。

平成  
26,  
27  
年度

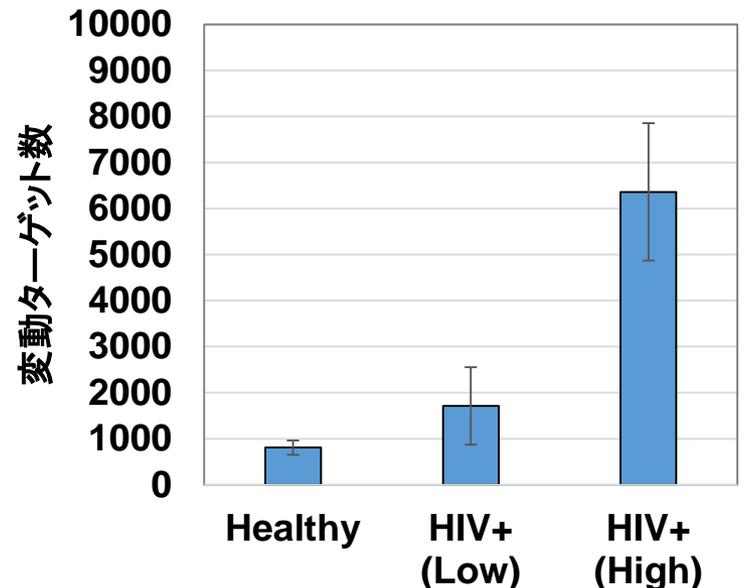
ACC患者600名のデータ解析  
(後ろ向き研究)

虚血性心疾患の罹患率低い  
若年者  
HIV罹患年数短い  
非感染者と同じリスク因子

平成  
28  
年度

前向き研究開始  
hCRP, IL-6  
心エコー、冠動脈CT

### DNAメチル化変化変動



HIV感染者にDNAメチル化変動の小さい集団と大きい集団が存在する

# HIV関連神経認知障害の治療を目指した抗HIV薬の脳内分布と移行性に関する研究

## 研究概要

HIV関連神経認知障害の治療において、抗HIV薬の脳内への移行は極めて重要である本検討では、中枢神経系への移行が良いとされているラルテグラビル(RAL)について、脳内輸送を制御する ABCB1, ABCG2, double knockout ラットの脳内移行性を質量分析イメージング装置にて解析を行い、LC-MS/MSを用いた髄液移行性率(血液、髄液、脳組織)と併せて評価した。

## 方法

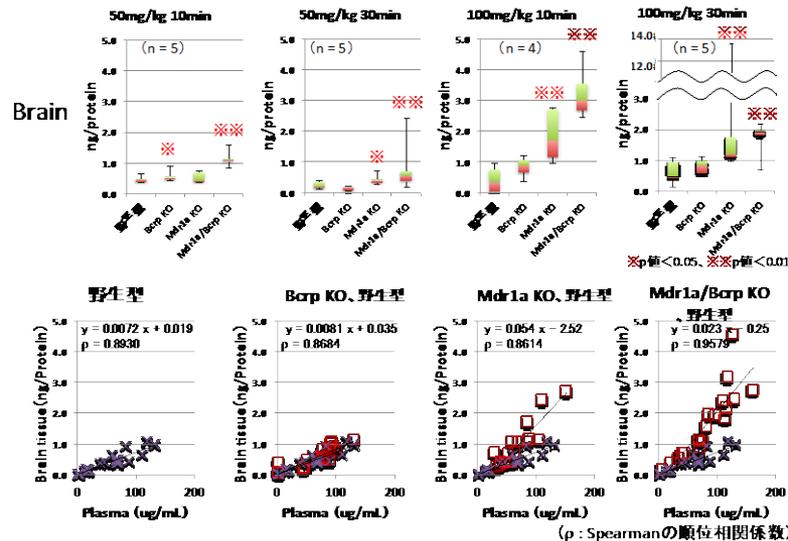
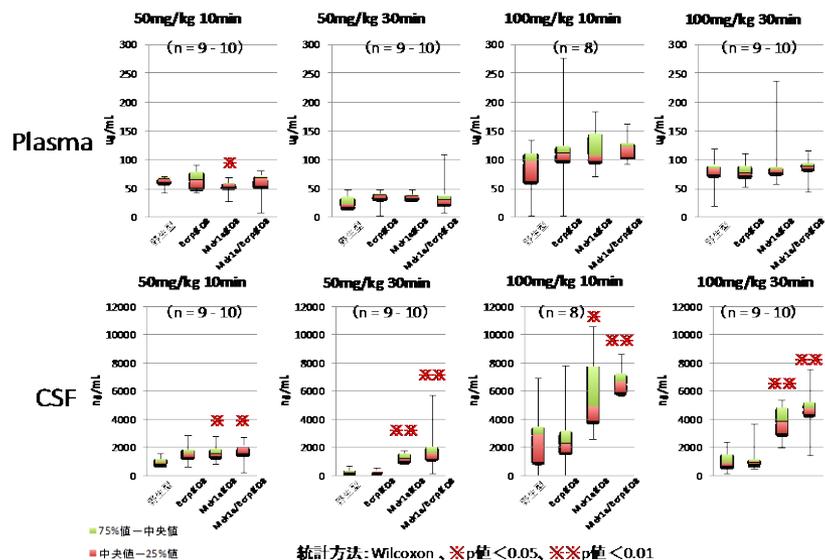
ラット尾静脈内に被験物質投与液50, 100 mg/kg用量を5 mL/kgを尾静脈内投与した。投与から10, 30分後に、大槽内より脳脊髄液を採取した。その後、全採血を行い、ラットから脳を採取し、液体窒素で凍結後保管した。その後、脳、脳脊髄液および血漿は、LC-MS/MS(QTRAP 5500, ABSciex)にて濃度を測定し、脳は、質量分析イメージングにて、薬剤分布の画像化した。

## 結果・考察

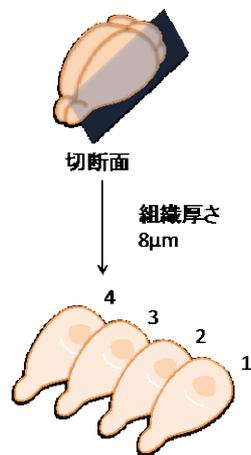
CSF中のRAL濃度が、Bcrp KOよりMdr1aKOラットの方が影響を強く受けることから、RALのCSF中移行性に影響を与えていると推定される。その結果は、脳組織から抽出されたRAL濃度とも相関することが確認された。

また、脳組織中のイメージング結果では、脳組織への分布量は少なく、むしろ、脈絡叢ならびに局在することが確認された。また、イメージング解析により脳組織内へのRAL移行性を評価することは定量限界の観点から困難であった。すなわち、脳組織への薬剤分布は、脈絡叢に存在する血液に含まれるRALの濃度を測定した結果を示しており、脳組織への血液脳関門を越えて分布したとは言えない可能性が示唆された。この現象は、イメージング解析により、RALの分布が血液に含まれるHemの分布と一致されることから推定される。

# Mdr1a, Bcrp, Mdr1a/Bcrp double KOラットに100, 50mg/kgを投与(iv)後の血漿、髄液、脳組織切片におけるRAL濃度推移(10, 30min)、ならびにラット毎の血漿/脳組織切片の相関図

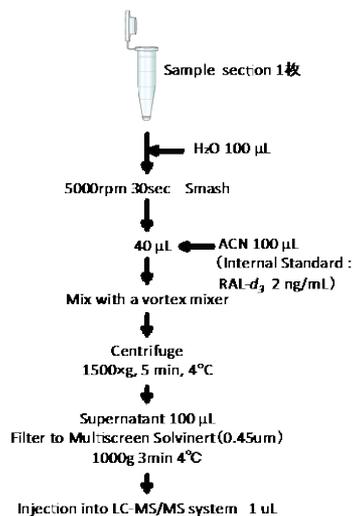


## Rat 脳組織におけるRAL測定手順

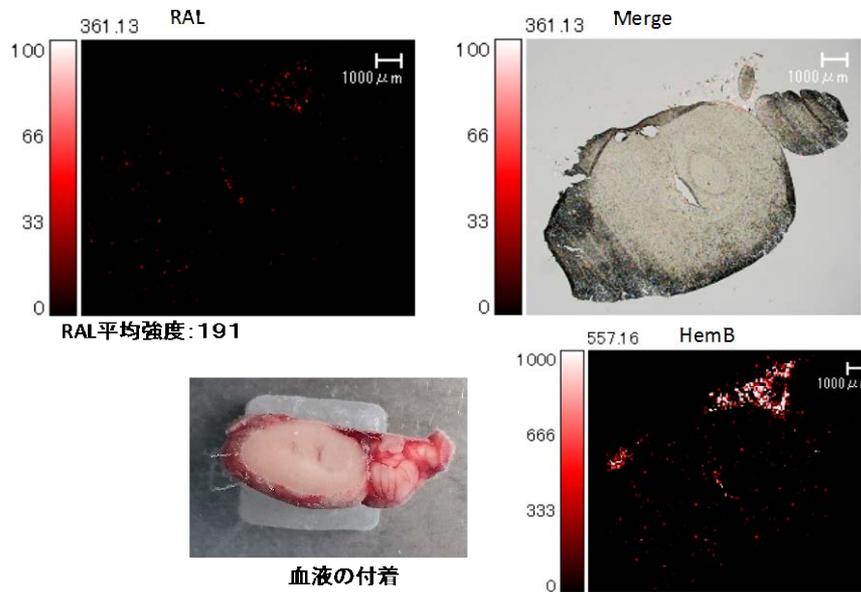


1. HE染色用
2. LC/MS/MS分析用
3. imaging分析用
4. LC/MS/MS分析用 (-80°C保存)

## 切片中RAL抽出法



## Mdr1a KOラットに100mg/kgを投与後のimaging結果



平成28年度 国際医療研究開発費 26指102 木内班 研究報告書(分担 土屋亮人)  
**動物モデルを用いた抗HIV薬髄液中濃度の薬理遺伝学的解析**

## 研究の概要

HIV関連神経認知障害の治療において、抗HIV薬の脳内への移行は極めて重要である。そこで本検討では、中枢神経系への移行が良いとされているラルテグラビル(RAL)について、髄液中濃度に影響を与える薬物トランスポータのノックアウトラットを使用して髄液中濃度と薬物トランスポータの関連を解析した。

## 方法

動物は8週齢雄 Sprague-Dawley 野生型ラットおよび8週齢雄 Sprague-Dawley ABCB1 (P-gp) / ABCG2 (BCRP) ノックアウトラットを用いた。

RAL ( dimethyl sulfoxide 溶液 / polyethylene glycol 400 / water で 20:60:20 に調製 ) 50mg/kg ( n=10 ) と 100mg/kg ( n=10 ) を 5ml/kg で尾静脈へ投与した。

投与10分後 ( n=5 )、30分後 ( n=5 ) にイソフルランによる深麻酔下にて大槽 (小脳延髄槽) から髄液を約200 $\mu$ l採取、後大動脈から全血を約8ml採血。全血は遠心分離後血漿のみを保存し、採取された血漿と髄液は測定まで-80 $^{\circ}$ Cで凍結保存した。

髄液中および血漿中RAL濃度はLC-MS/MS (Nexera X2 (Shimadzu) および QTRAP5500 (AB SCIEX)) にて測定した。

## ラルテグラビル測定結果

WT (50mg/kg)		Mean ± SD
Time (min)	Plasma (µg/ml)	CSF (ng/ml)
10	66.6 ± 3.9	888.6 ± 203.6
30	27.5 ± 15.1	244.8 ± 205.6
Time (min)	CSF/Plasma ratio (%)	
10	1.33 ± 0.26	
30	0.79 ± 0.31	

### ABCB1/ABCG2 KO (50mg/kg)

Time (min)	Plasma (µg/ml)	CSF (ng/ml)
10	72.9 ± 5.0	2146.2 ± 430.8
30	31.9 ± 9.6	1233.0 ± 172.5
Time (min)	CSF/Plasma ratio (%)	
10	2.94 ± 0.52	
30	4.04 ± 0.89	

### WT (100mg/kg)

Time (min)	Plasma (µg/ml)	CSF (ng/ml)
10	112.3 ± 12.5	1632.2 ± 1027.5
30	90.7 ± 20.4	906.3 ± 431.2
Time (min)	CSF/Plasma ratio (%)	
10	1.40 ± 0.71	
30	0.97 ± 0.26	

### ABCB1/ABCG2 KO (100mg/kg)

Time (min)	Plasma (µg/ml)	CSF (ng/ml)
10	133.4 ± 19.0	6298.5 ± 898.9
30	102.3 ± 14.3	4408.0 ± 437.1
Time (min)	CSF/Plasma ratio (%)	
10	4.74 ± 0.52	
30	4.33 ± 0.21	

## 結果

野生型ラットおよびABCB1/ABCG2ノックアウトラットの血漿中RAL濃度はほぼ同程度であった。髄液中RAL濃度および髄液移行率はABCB1/ABCG2ノックアウトラットの方がそれぞれ2.4～5.0倍、2.2～5.1倍高かった。

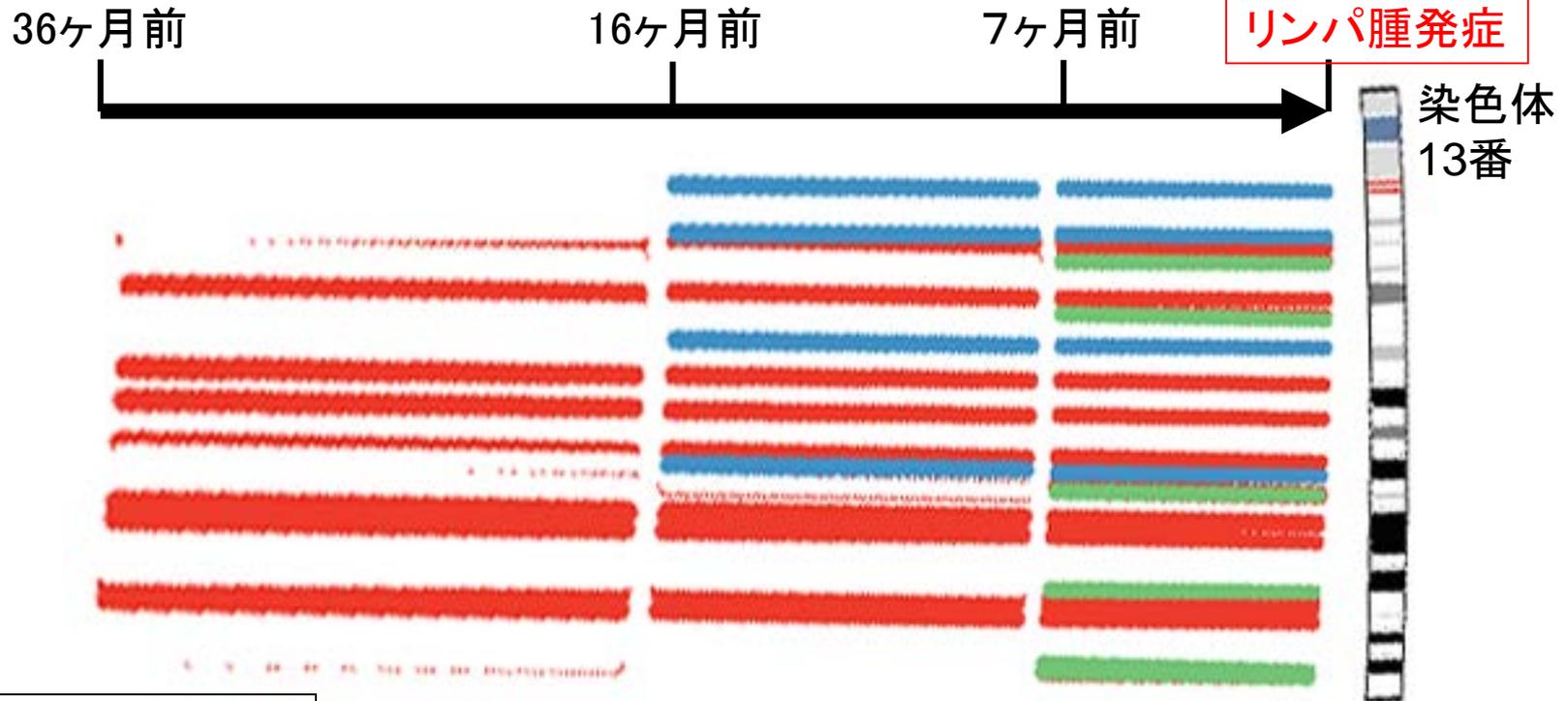
## まとめ

髄液中RAL濃度はABCB1の影響を大きく受けることが明らかとなった（昨年度の結果よりABCG2の影響は少ない）。

ABCB1は血液脳関門に発現しており、その発現量が低下したためRALの脳間質液への移行性が高くなり、髄液中濃度が高値になったと考えられる。

# HIV感染者のDNAメチル化変動は、リンパ腫発症前から始まっている

症例1: バイオバンク保存血を用いた、初診時と比較したDNAメチル化解析



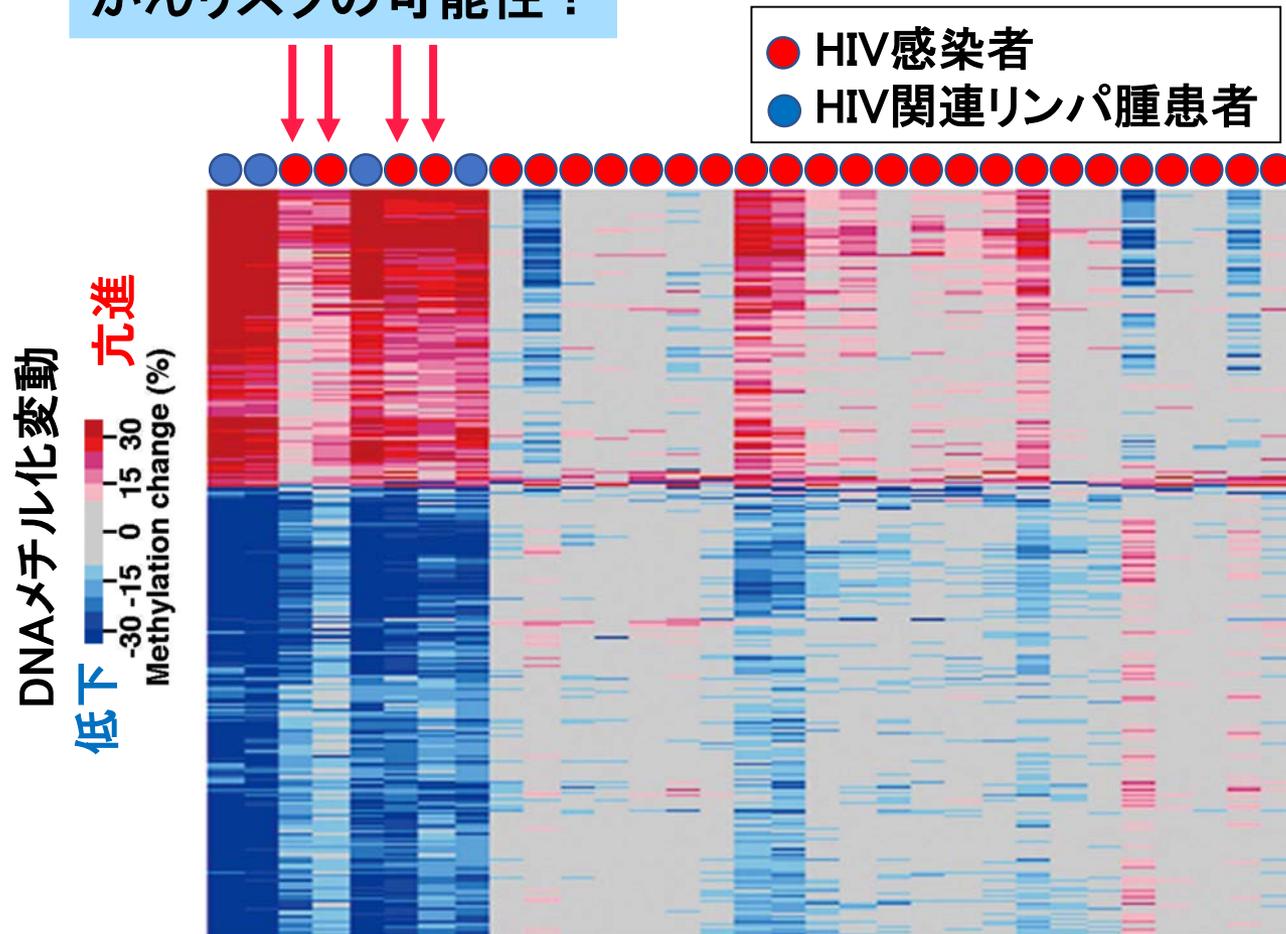
- 35ヶ月前~発症
- 16ヶ月前~発症
- 7ヶ月前~発症

B細胞がん関連標的がメチル化早期診断の可能性？

# HIVリンパ腫と類似したDNAメチル化様式を示すHIV感染者が存在する(矢印)

Prematured B細胞によるDNAメチル化解析

がんリスクの可能性？



# HIV感染患者の生命予後を規定する、循環器疾患の実態調査と早期介入の研究

分担研究者: 廣井 透雄  
協力医師: 上村 宗弘  
久保田 修司

## ■研究内容及び、その背景

HIV感染症は免疫能低下を引き起こし、日和見感染症により死に至っていたが、早期からの集学的な化学療法が進歩により感染による死亡は減少し、健常者と同様の寿命が期待できるようになった。そのような中で問題となってきたのが、HIV感染もしくは治療薬による循環器疾患であり、その報告のほとんどは海外のものであり、本邦のようにほとんどの患者が最適な医療を受けている状態での報告はない。

当センター病院に通院中のHIV感染患者について、循環器疾患(特に虚血性心疾患)の有病率、危険因子などをレトロスペクティブに検討する。

更にそれらの考察から前向き調査として、HIV感染患者における循環器疾患のリスク因子の検討、並びに予防法を明らかにすることを目標とする。

## ■方法

当センターACCにおける患者データベースから、すでに診断のついている虚血性心疾患、肺高血圧症などの循環器疾患の有病率を明らかにするとともに、冠動脈危険因子、罹病期間、内服薬などを抽出する他、3年以内に心電図を検査されている場合には、虚血性心疾患、右室肥大などの所見を循環器医が判読してデータベースに登録を行う。またそのデータに基づき、HIV感染と特に虚血性心疾患との関連を、画像ツールと炎症マーカーの測定などから前向きに研究する。

## ■ 研究結果

当院ACCIに通院中の患者のうち、データが揃っている477名について解析を行った。5.2%に治療を要する虚血性心疾患が認められた。そのような患者は年齢が高く、高血圧や糖尿病の割合が高い他、罹病期間が有意に長かった。そこで年齢や生活習慣病など、一般的な虚血性心疾患のリスクについて傾向スコアマッチングさせたところ、有意差こそなかったものの罹病期間が長いほど虚血性心疾患の率が高い傾向にあることがわかった。この結果については、2017年度の日本心臓病学会学術集会にて発表を予定している。またその他に得られた成果として、廣井医師にてHIVと循環器疾患との関係をまとめた総説が示された。

この後ろ向き研究から得られた結果から、HIV感染に伴う長期の慢性炎症が罹病期間と虚血性心疾患との関係の原因となっていることが考えられた。

そこでHIV患者における炎症マーカーの値と、頸動脈エコーやABIなどで評価する動脈硬化との相関を調べる研究を現在行っている。国内で循環器疾患、特に虚血性心疾患とHIVとの関連の報告は少なく、HIVの患者が多く通院する当院のデータは価値があるものと考えられ、今回の研究をベースに更なるデータの蓄積が望まれる。

## 研究発表及び特許取得報告について

課題番号：26指102

研究課題名：HIV感染者の長期合併症の早期診断・治療法の開発に関する研究

主任研究者名：木内 英

### 論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
該当なし				

### 学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
日本におけるHIV関連神経認知障害（HAND）の有病率と関連因子（J-HAND研究結果報告）	木内 英	白馬シンポジウム2016	山梨	2016年10月
日本におけるHIV関連神経認知障害（HAND）の有病率と関連因子（J-HAND研究結果報告）	木内 英	第30回日本エイズ学会	鹿児島	2016年11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
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。