

令和 3 年度
『医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業』
地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)
中間評価結果報告書

1. 研究開発課題名

ベトナムにおける治療成功維持のための“bench-to-bedside system”構築と新規 HIV-1 感染阻止プロジェクト

[平成 30 年 (2018 年) 6 月—令和 6 年 (2024 年) 3 月 (予定)]

2. 研究開発代表者

2. 1. 日本側研究開発代表者：岡 慎一

(国立研究開発法人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 センター長)

2. 2. 相手国側研究開発代表者：Pham Ngoc Thach

(ベトナム社会主義共和国 国立熱帯病病院 病院長)

3. 研究概要

本国際共同研究は、ベトナムにおける (1) 効果的な抗 HIV 療法を維持するための “bench-to-bedside system” の構築と、(2) 曝露前予防 (Pre-exposure prophylaxis; PrEP) による新規 HIV-1 感染阻止、および (3) 将来のワクチン開発に繋がるデータの収集 を目標としている。(1) では、サンプル輸送システムと地域医療施設と国立熱帯病病院 (中央) を結ぶ抗 HIV 療法モニタリングシステム (HIV Data Network) を構築し、ウイルス量と薬剤耐性データの持続的な監視および治療現場での迅速なデータ活用を可能とするモデルを確立する。(2) では、ベトナムで新規に開始される PrEP の有効性を評価するため、PrEP 失敗事例 (HIV 感染) と薬剤耐性ウイルスの関連を評価する。(3) では、HIV に曝露した HIV 非感染者※で誘導される HIV 特異的 T 細胞の解析と HIV-1 増殖抑制に関与する T 細胞の同定を行い、ワクチンターゲットとして有効なエピトープ領域を評価する。

※HIV に頻回に暴露されている人 (例えばセクシャルワーカー) で、抗体検査陰性、ウイルス検査で陰性の者が、「HIV に曝露した HIV 非感染者」に該当する。

4. 評価結果

本研究では、(1) 北ベトナムにおける抗ウイルス療法 (Antiretroviral Therapy: ART) モニタリングシステムの構築、(2) ハノイにおける曝露前予防 (Pre-exposure prophylaxis, PrEP) の有効性の評価、(3) HIV に曝露されたが感染しなかった人における有効な細胞性免疫の解析、といった 3 つの目標が掲げられている。(1) に関しては、これまでに 10 の地域医療施設と国立熱帯病病院から約 2000 名以上の患者をリクルートしたことは評価できる。(2) については約 2000 名以上の PrEP 参加者から、8 名に PrEP 失敗例が見つかり、内 2 名の HIV には PrEP 薬 (3TC) に耐性の変異を認めた。(3) HIV に曝露されたが感染しなかった人における有効な細胞性免疫の解析に関しては、非感染者 1 名から HIV-1 特異的 T 細胞を検出し、その T 細胞が認識する Nef のエピトープの同定と拘束 HLA 分子の同定に成功したことを評価する。

当初予期されなかった、COVID-19 による影響は大きいですが、移動制限がある中でも工夫を重ね、一部計画に遅れはあるものの、全体としては一定の成果を上げており、今後の発展が期待できる。

構築した HIV Data Network を使用して、ウイルス量や薬剤耐性変異が定期的にモニタリングされ、検査結果の各施設へリアルタイムなフィードバックが可能となるなど、中間地点としては十分な成果を

挙げている。コロナ禍においても、良好な共同研究関係を構築し、また継続して試料や症例の蓄積を進めている。また、薬剤耐性の解析や技術移転も滞りなく行っており、概ね当初の計画に沿って実施していることが評価できる。細胞性免疫に関する研究は興味深く、今後の成果が期待される。

コロナ禍で遅れが出ている部分がある一方、コロナ禍に対応した研究を積極的に行い、相手国の要望に添ったタイムリーな国際共同研究を進めている。今後の対外的な発信が期待される。

4-1. 国際共同研究の進捗状況について

計画されている3つの課題について、それぞれ実績が上がっている。COVID-19 流行による影響はあるものの一定の成果が得られつつある。ベトナムにおいて10の地域医療施設と国立熱帯病病院から2000名以上の患者をリクルートし、研究体制を整備したこと、ベトナム人テクニシャンを日本で2か月間教育し、末梢血単核球(PBMC)の分離保存と長期培養技術の一部を技術移転したことなど、高く評価できる。コロナ禍において、PrEPを郵送で実施することの有効性や自己採取の混合検体を用いた性感染症のスクリーニングについて、オンラインワークショップを開催し、臨床医や若手研究者の人材育成を進めるなど、COVID-19による遅れをカバーしようとしている姿勢も評価される。

予期できない新型コロナウイルス感染拡大の事態を、HIV感染の新型コロナウイルス感染拡大に対する影響の解析などを通じて、前向きに取り入れ、新たな展開へと発展させた。昨年より、研究代表者の渡航が出来ない状況が続いている為、現地の研究実施体制を踏まえて現実的に実施可能なものに計画が変更された。一方で、HIVに曝露されたが感染しなかった人における有効な細胞性免疫の解析を行うために、HIVに曝露した男性同性愛者(MSM)をリクルートする必要があったものの、コロナ禍でのロックダウンによってリクルート数が少なくなってしまった為、今後の成果への影響が心配される。

4-2. 研究開発の成果について

抗HIV療法モニタリングシステムの構築を通じて、相手国のHIVの治療方針決定に指針を与えうる点が社会的ニーズとマッチする。地球規模課題でもありベトナムのHIV治療にとって重要な薬剤耐性対策に繋がる成果が得られている。検査技術の移転、サンプル輸送システムの確立に加えて、治療有効例、失敗例、新規感染者またPrEPの参加者から相当数のサンプルを集めて解析している。北ベトナムの10の地域医療施設と国立熱帯病病院(中央)を結ぶ抗HIV療法モニタリングシステム(HIV Data Network)を構築し、薬剤耐性HIVに対して効果的な治療の選択ができるようになったことは、相手国の医療向上に貢献できたと言える。また、PrEPプロジェクトの薬剤耐性検査は患者の適切な治療に加えて、薬剤耐性HIV発生リスクの評価に繋がる成果が得られてきている。構築したHIV Data Networkを使用して、ウイルス量や薬剤耐性変異が定期的にモニタリングされ、検査結果の各施設へリアルタイムなフィードバックが可能となるなど成果を生んでいる。

細胞性免疫の解析のためのサンプルの収集、保管も進んでおり、成果が得られていると判断できる。コロナ禍においても、HIV-1 特異的T細胞の検出およびHIV-1 特異的T細胞の検出に成功するなど、研究成果を得ている。また、相手国にPBMCの分離保存と長期培養技術の一部は技術移転している。医療に対する貢献が成されていると考える。コロナ禍で遅れが出ているが、コロナに対応した研究も行い、内容としてベトナムでのHIV対策・治療上タイムリーで現場に有用な研究を進めている。研究当初に掲げた3つの目標についてそれぞれに成果は挙がっており、さらなる展開があれば今後ベトナムへの医療分野の進展に資する可能性がある。

一方、HIV接触非感染者のT細胞レパトアおよびエピトープ解析は研究としては興味深い、その頻度から言って、ワクチン開発に直接つながるとは考えにくい。また、対象者を前向きに調査して解析後の発症がないか確認が必要であると考えられる。日本から渡航ができない為、高度な技術を要する、T細胞の長期培養、HIV-1 特異的T細胞の検出技術の移転はできていない点が気になる。新型コロナウイルスの流行状況が改善し実施可能になることを期待したい。

4-3. 国際共同研究の実施体制について

長年の相手国との共同研究体制の構築により、効率的でかつ有効な研究体制が構築されている。倫理審査等のコンプライアンスも適切に保たれている。サンプルが順調に収集できていることから、ベトナム側研究者グループとも研究体制が適切に組織され、連携体制が構築できると判断できる。コロナ禍においても、研究協力体制維持のため、定期的なカンファレンス、勉強会をオンラインで積極的に行っている点が評価される。国立研究開発法人国立国際医療研究センター（NCGM）のハノイオフィスに日本人・ベトナム人が相当数配置されており、研究代表者のリーダーシップの下、カウンターパートと十分な連携が図られ、適切に国際共同研究が推進されている。

一方、コロナ禍による移動制限により、日本に技術者を招いての研修や技術移転に影響が出ているのは残念である。また、ベトナム側研究者の多くが病院長であり、若手人材育成、研究の継続性の点で疑問が残る。

4-4. 科学技術の発展と今後の研究について

地方クリニックと中央検査病院との連携を、相手国が自立的に運用できるようになると高い達成度が得られるように考える。HIV ワクチン開発のための基礎研究など、世界的に必要とされる研究への展開が期待される。コロナによる移動制限が解除された時に、研究を遂行するための準備が整っていると思われる。現時点で研究を進める上での問題はないと思われる。今後の研究計画は具体的に示されており、ART モニタリングシステムの構築でリクルートした患者のモニタリングと解析結果を期待したい。PrEP の有効性の評価では、目標である PrEP 参加者 200 名の登録の達成を目指し、PrEP 失敗の原因の適切な評価を期待したい。ベトナムへの科学技術向上への貢献度が評価できる。

一方、日本における今後の展開・発展性について不明である。細胞性免疫の解析によるワクチン開発のための研究については今後の発展が必要であろう。細胞性免疫の解析の遂行に必要な、ベトナム人研究者、技術者への T 細胞の誘導、検出技術移転が進んでいない状況であり、今後、海外出張が解禁となることを期待する。

4-5. 持続的研究活動等への貢献の見込みについて

技術移転については COVID-19 の影響を受けているが、研修等で着実にできていると思われる。ベトナム側メンバーを日本側の有期研究員として雇用するなど、コロナ下での連絡調整に有用な活動をしていると判断される。ベトナム人技師への技術移転計画が明確に示されている点、それによってベトナムである程度独立して研究開発を進められるような体制整備が計画されている。NCGM の ACC ハノイオフィスに日本側スタッフ（日本人、ベトナム人）が入っていることは、持続的研究活動に重要である。日本側には若手研究者が参加しており、グローバルに対応した日本人人材育成の見通しがある。

一方、現時点で、専門誌や学会での講演が行われておらず、国内、相手国ともに、外部の人々に対する科学技術コミュニケーション活動が不足しているように見られる。研究成果は不足気味であるが、患者をリクルートし、一定期間モニタリングを行って評価する、という本研究開発の内容を勧案すると、成果が得られるまで時間がかかると思われる。日本とベトナム両国において、若手の人材育成に関する取り組みが不足しているのではないかと。検査技術の移転は見られるが、カウンターパートは臨床の現場であるため、研究者の育成、そのキャリア形成・支援がどのように計画されているか不明瞭。学術誌への発表やアウトリーチ活動は限られているため、今後、積極的な活動が望まれる。

5. 今後の課題

COVID-19の影響はこれからもあると考えられるので、計画内容を調整する必要がある。細胞性免疫の機能解析がワクチン開発につながるという合理的な理由は聞き取れなかった。細胞性免疫解析技術の移転と実施が課題である。北ベトナムにおける抗ウイルス療法（Antiretroviral Therapy: ART）モニタリングシステムの構築後の検査結果について明らかにされていない。また、PrEP失敗例の原因の評価についても、コロナ禍で遅れているようなので、事後評価での報告を期待する。憂慮されるのは、細胞性免疫の解析の遂行に必要な、ベトナム人研究者、技術者への T 細胞の誘導、検出技術移転が進んでいない

いことである。今後COVID-19の状況が改善することを祈願する。全体として、現地への往来が可能になってからの活動が期待される場所である。また、研究成果の論文発表、学会での講演など、アウトリーチ活動に更なる努力を必要とするものとするものとする。

以上