

20. エイズ研究センター

センター長 俣野哲朗

概要

エイズ研究センターは、HIVの属するレトロウイルスに起因する感染症を対象とし、その疾病制圧に向けた研究を推進している。特に、世界三大感染症の一つであるHIV感染症の克服に結びつく研究の推進を主目的とし、わが国のエイズ対策研究において中核的役割を果たしてきた。

1981年、米国でエイズ症例の最初の報告がなされて以来、既に30年の歳月が流れている。この間の科学の進歩はめざましく、抗HIV薬開発も進展したが、未だに世界のHIV感染者数は3000万人を超え、毎年200万人近くの方がエイズにより亡くなっていると推定されている。このように世界のHIV感染拡大は極めて深刻な状況にあるが、国内に目を向けても、HIV感染者数増大は加速する傾向にあり、憂慮すべき事態である。当センターは、このHIV感染症の克服に向けたエイズ対策研究拠点として、総合的な戦略研究を推進している。

HIV感染症対策としては、衛生行政・国民への啓発等の社会的予防活動に加え、ワクチン、抗HIV薬を含めた総合戦略が重要である。症状の潜伏期間の長いHIV感染症では社会的予防活動のみによる封じ込めが困難であることから、グローバルなHIV感染拡大阻止の切り札として予防ワクチン開発は鍵となる戦略である。一方、国内のHIV感染症対策としては、上記のグローバルな視点での取り組みおよび国外の疫学情報収集に基づく国内への感染拡大の抑制に加え、国内の社会的予防活動の強化およびHIV感染者の治療法の向上を中心とする総合的かつ持続的な戦略が求められる。そこで当センターでは、「グローバルなHIV感染拡大阻止に必要な予防エイズワクチン開発」、「HIV感染者に対する治療法の向上」、「施策基盤となる情報獲得」の3点を主目的とする研究を推進している。

予防エイズワクチン開発を目的とする研究としては、優れたエイズモデルを構築し、この系を用いてHIV持続感染成立阻止に結びつく免疫機序の解明研究を展開するとともに、エイズワクチン開発を進めている。特に、世界有数の優れた細胞傷害性Tリンパ球誘導能を有するセンドライウイルスベクターを用いたワクチンについては、

国際エイズワクチン推進構想を中心とする国際共同臨床試験プロジェクトが進展中である。

HIV感染者の治療に関しては、国内の抗HIV薬治療患者検体の解析により、薬剤耐性株の出現・伝播についての調査を進め、臨床へのフィードバックを含め成果を得てきた。これらの解析を継続・発展させるとともに、新規治療薬開発に向けて、HIV複製・感染病態の分子生物学的解析を進め、治療標的となる機序・因子の同定を推進中である。

施策基盤情報獲得に向けては、まず国内の診断・検査技術の向上および精度管理に関して中心的役割を果たしてきており、今後も精度の高い診断体制の確立に貢献していく予定である。さらに、国内外の疫学的調査研究を推進し、これまで特にアジア諸地域の疫学情報を得てきた。また、当センターで構築した感染性分子クローン樹立系は、各HIV株の増殖能等の解析のための基本技術として有用である。一方、HIV流行地域であるアフリカ・アジア等を対象とし、その診断検査技術向上を目的として、国際協力機構の協力によるHIV感染診断技術に関する国際研修を年一回開催している。厚生労働省、文部科学省等の研究費による班研究等にも多数参加している。

以上のように、エイズ研究センターは、研究の推進ならびにその成果の国内外への発信・導入により、わが国におけるHIV感染拡大防止およびHIV感染者・エイズ患者のQOLの向上、さらには世界のHIV感染症の克服に貢献することを目標としている。

なお、平成23年4月1日付で松岡佐織研究員、山本浩之研究員が着任した。平成24年3月31日付で駒野淳主任研究員が退職した。草川茂主任研究員と藤野真之研究員は休職中である（平成21年4月1日より平成24年3月31日まで）。当センターの運営においては、渡邊治雄所長、倉根一郎副所長、岡部信彦感染症情報センター長、保富康宏医薬基盤研究所長類医科学研究センター長等の方々の協力を得た。

業績 調査・研究

I. HIV 感染免疫動態と予防エイズワクチンに関する研究

1. HIV 感染免疫動態に関する研究

(1) HIV 感染免疫動態の解析に結びつくエイズモデルに関する研究

HIV 複製抑制において細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応は中心的役割を果たしている。これまで我々を含む複数の研究グループが、特に Gag を標的抗原とする CTL 反応の有効性を指摘しているが、さらに最近、我々は Vif を標的抗原とする CTL 反応の有効性を示唆する結果を得ている。これら Gag および Vif 抗原特異的 CTL 反応を誘導するワクチンの効果を知るためには、サルエイズモデルにおける検証が重要であるが、その際、もともとワクチン非接種の状況でウイルス曝露後、Gag・Vif 抗原特異的 CTL 反応が誘導される個体群と誘導されない個体群の両方での検討が必要となる。本研究では、これまで確立を進めてきた各種 MHC-I ハプロタイプ共有アカゲサル群の解析を進展させ、SIV 感染急性期に Gag・Vif 抗原特異的 CTL 反応が優位に誘導される MHC-I ハプロタイプ W あるいは S 共有群、および SIV 感染急性期に Gag・Vif 抗原特異的 CTL 反応が優位に誘導されない E 共有群を獲得した。これらの SIV 感染系は、エイズワクチン開発における Gag・Vif 抗原特異的 CTL 反応を誘導効果の検証に極めて有用なモデルとなる。

[中村 碧、高原悠祐、石井 洋、阪脇廣美(京都大学)、堀池麻里子(京都大学)、三浦智行(京都大学)、五十嵐樹彦(京都大学)、明里宏文(京都大学)、保富康宏(医薬基盤研究所)、成瀬妙子(東京医科歯科大学)、木村彰方(東京医科歯科大学)、俣野哲朗、松岡佐織]

(2) 宿主細胞性免疫反応と HIV との相互作用に関する研究

エイズワクチン開発においては、ワクチン誘導免疫がウイルス感染防御に結びつく機序を知ることが重要である。本研究では、予防ワクチンによる CTL メモリー誘導がウイルス曝露後の CTL 反応の有効性に及ぼす影響をサルエイズモデルにて検討した。MHC-I ハプロタイプ A 共有サル群において、Gag206-216 特異的 CTL メモリーを誘導すると、SIV 曝露後の感染急性期にメモリー由来の Gag206-216 特異的 CTL 反応が優位となり、ナイーブ由来の Gag241-249 特異的 CTL 反応誘導が遅延することが判明した。その結果、Gag206-216 特異的 CTL 反応からの逃避変異の選択が加速し、場合によっては SIV 複製制御に至らない個体が数頭み

られた。一方、Gag241-249 特異的 CTL メモリーを誘導すると、SIV 曝露後の感染急性期にメモリー由来の Gag241-249 特異的 CTL 反応が優位となり、ナイーブ由来の Gag206-216 特異的 CTL 反応誘導が遅延した。その結果、Gag241-249 特異的 CTL 反応からの逃避変異選択は認められず、Gag206-216 特異的 CTL 反応からの逃避変異選択も遅延して、安定な SIV 複製制御が認められた。本研究結果は、CTL メモリー誘導が、ウイルス曝露後のワクチン抗原特異的 CTL 反応と非ワクチン抗原特異的 CTL 反応の協調作用に与える影響を明らかにし、CTL 誘導予防エイズワクチンの抗原選択に極めて重要な論理基盤を与えるものである。

[石井 洋、松岡佐織、山本浩之、関紗由里、椎野禎一郎、武田明子、寺原和孝(免疫部)、三浦聡之(東京大学)、森川裕子(北里大学)、成瀬妙子(東京医科歯科大学)、木村彰方(東京医科歯科大学)、滝口雅文(熊本大学)、俣野哲朗]

(3) 宿主液性免疫反応と HIV との相互作用に関する研究 A. SIV 中和抗体の感染個体レベルにおける防御機序の解析

エイズウイルス中和抗体 (NAb) は感染急性期の受動免疫により著明な持続感染阻止効果を示し得、機序として抗原提示修飾を介した特異的 T 細胞応答亢進が関わる可能性を我々は近年見出している。本研究では、受動免疫中和抗体およびそれに誘導される細胞性免疫による相乗的なエイズウイルス防御機構の解明を目標とした。これまでに NAb の抗原提示能に関わる DC 受容体を検索中、NAb 存在下における抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の直接的な CCL4 産生亢進を認めた。平成 23 年度は、抗体による CD8 直接誘導の知見に基づき抗体の中和能の必要性を検証することを最重要視し、①非・中和抗体 (nNAb) の大量精製を行い、②不活化 SIV 全粒子を抗原とする ELISA 法のスクリーニング系を立ち上げ、③背景研究で使用した NAb と同じ粒子結合能を有する nNAb を選抜し、④SIV 感染急性期のサル受動免疫実験を開始した。結果、持続感染の阻止には至らない可能性が示唆された。これは感染急性期における特異的 CD4 陽性 T 細胞保護が不十分な場合、抗エイズウイルス抗体による個体レベルの防御効果が発揮され得ないことを示唆しており、抗エイズウイルス抗体による感染成立阻止にも中和能が必要と示す別報告と機序的に異なりうる。本研究成果は、SIV 感染初期の受動免疫中和抗体によるウイルス制御の必要十分条件の解明に結び付くもので、中和抗体誘導型予防エイズワクチン開発への論理基盤に寄与するものである。

[山本浩之、中根 拓、野村拓志、岩本 南、高橋尚史、俣

野哲朗]

イ. SIV 感染細胞に対する抗体依存性細胞性ウイルス複製抑制機構の解析

サル末梢血単核球 (PBMC) をエフェクター細胞、サル CD4 陽性 T 細胞株を標的細胞とする抗体依存性細胞性ウイルス複製抑制 (ADCVI) アッセイ系を確立した。生理的濃度の中和抗体による高い ADCVI 能を確認し、同程度の濃度の非・中和 SIV 特異抗体においては高い ADCVI 能を認める群と認めない群に分かれた。非中和抗体の 2 群では、ELISA 法で評価したウイルス粒子結合性と照応の結果、結合性と ADCVI 能に比例傾向が認められた。粒子結合性及び ADCVI 能が高い SIV 特異的非・中和抗体を誘導するサル個体は、初期に一定以上の体内ウイルス量を示し、後に高度にウイルス量を抑制した個体に限られた。即ち T 細胞応答主体に有効な SIV 制御に至る個体でも、中和能で検出し得ない十分な液性免疫応答が認められる可能性が示唆された。抗 SIV・非中和抗体の感染サル受動免疫モデルを解析した結果、急性期中ウイルス量の削減への受動免疫の寄与を認めず、血漿中 SIV エンベロープ領域において ADCC エスケープに類する変異選択は認めなかった。即ち、選択圧がかかる水準の ADCVI 能を発揮するには極めて高い力価が求められることが分かった。以上から、中和抗体によるエイズウイルス持続感染成立阻止における ADCVI の寄与は、有効な細胞性免疫応答の誘導に至るまでの補助作用に留まる可能性が示唆された。

[中根 拓、山本浩之]

(4) 生ワクチンにより誘導される感染防御

糖鎖修飾変異株Δ5G は、野生株 SIVmac239 によるチャレンジ感染をほぼ完全に制御する防御免疫を誘導する。そのワクチン効果は、ウイルスの多様性および変異性にも対応することから、Δ5G 感染モデルは HIV ワクチン開発研究に必要な防御免疫の解明に貢献することが期待される。Δ5G 感染により誘導される宿主応答から SIV 感染防御に関わる免疫応答を解析し、糖鎖変異 SIV 感染が誘導する防御免疫に関し新たな知見が得られた。1) 多様な変異ウイルスに対する高い感染抑制効果が確認された。2) 慢性感染期の感染制御に働くエフェクター細胞について SIV 特異性に関する知見が得られた。3) HIV 感染防御に最も重要と考えられる初期感染期の防御免疫について、感染標的細胞の供給抑制が感染抑制の機構として働いている可能性を示唆する結果が得られた。これらの研究を進展させることにより HIV ワクチン・治療法の開

発研究に新たな方向性・戦略を提案することが可能となる。

[Nursarat Ahmed、森 一泰]

2. HIV 粘膜感染に関する研究

(1) 霊長類 in situ 器官組織培養 (直腸・膣・回腸パイエル板等) システムの構築と個体レベルにおける粘膜感染の実態解明に関する研究

既存の霊長類を用いた経膣感染モデルのように cell free virus のみを用いた経膣感染モデルを構築するのではなく、より実際の HIV 感染実態を反映した霊長類経膣感染モデルを本邦において構築し、真の HIV 粘膜感染の実態を明らかにすることを目的としている。モデルを作製するにあたり、インド産と比べ中国産のアカゲザルが SIV に対して感染抵抗性を示すことを考慮し評価した上で、本年度は以下の知見を得た。

- 1) ヒトの性周期と類似することやアカゲザルのように限定的に発情期 (11-2 月頃) があるわけではないため、性周期の観点から経膣感染モデル用霊長類としては、カニクイザルが適していると思われた。
- 2) Medroxyprogesterone acetate (15 mg) 筋注を行うことにより、個体の性周期を同調させ、さらに生理的子宮口びらんを誘導した状態で攻撃接種を行うことで、系全体のバラツキを抑える事が可能となった。
- 3) SIV の攻撃接種に関しては、ウイルス 10000 TCID₅₀/ml (1ml) を感染細胞及び精液とともに複数回接種するモデルが妥当である。

[仲宗根正、高橋義博(新日本科学)、高宗暢暁(熊本大学)、庄司省三(熊本大学)、三隅省吾(熊本大学)、俣野哲朗]

3. ワクチンデリバリーシステムに関する研究

(1) センダイウイルスベクターワクチンに関する研究

我々が開発してきたセンダイウイルス (SeV) ベクターを用いた CTL 誘導エイズワクチンは、SIV 感染サルエイズモデルで初めて有効性を示した点で注目され、接種者全員への効果は期待できないものの集団レベルでの HIV 感染拡大抑制効果の期待のもと、国際エイズワクチン推進構想 (IAVI) を中心とする国際共同臨床試験プロジェクトが進展中である。本研究では、このデリバリーシステムの最適化を目的とした研究を進めている。平成 23 年度には、前年度に得られた研究成果をさらに確認する方向で研究を進め、抗 SeV 抗体存在下での SeV ベクターワクチン経鼻接種による抗原特異的 CTL 誘導能を明らかにした。

[守屋智草(東京大学)、栗原京子、高原悠佑、井上 誠(デ

ィナベック(株))、飯田章博(ディナベック(株))、原 裕人(ディナベック(株))、朱 亜峰(ディナベック(株))、長谷川護(ディナベック(株))、俣野哲朗]

(2) DNA ワクチンに関する研究

本研究では、我々が開発してきた DNA ワクチンによる CTL メモリー誘導が、ウイルス曝露後の宿主 CTL 反応に及ぼす影響を、サルエイズモデルを用いて解析した。ワクチン接種によっても SIV 複製制御に至らない系を用いた解析を行い、曝露後急性期には、ワクチン抗原特異的 CTL 反応が優位となり、非ワクチン接種個体で誘導されるような非ワクチン抗原特異的 CTL 反応の誘導が遅れることを確認した。本研究結果は、ワクチン抗原デザインにおいて考慮すべき重要なポイントである。

[高原悠佑、松岡佐織、山本浩之、石井 洋、仲宗根正、武田明子、阪脇廣美(京都大学)、堀池麻里子(京都大学)、三浦智行(京都大学)、五十嵐樹彦(京都大学)、成瀬妙子(東京医科歯科大学)、木村彰方(東京医科歯科大学)、俣野哲朗]

4. ワクチンアジュバントに関する研究

(1) キトサンデリバティブの粘膜免疫能に関する研究

これまでに各種キトサンおよびキチン関連物質のアジュバント活性をマウスおよびカニクイサルを経鼻投与の接種実験で解析してきた。その中でキトサン微粒子およびカチオンキトサンの経鼻免疫アジュバントとしての有効性結果を抗体産生能を指標に確認してきた。また、マウスおよびカニクイサルにおいて副作用等は認められていない。ただし、その使用量は粘膜免疫アジュバントの陽性コントロールに使用したコレラ毒素 (CT) の 20 倍程度が必要であることから、今後、アジュバントとしての投与量の減量化が求められる。さらにキトサン関連物質の細胞性免疫能の誘導能に関しても検討したい。

[石川晃一、小林 丘(大日精化)、福島健司(大日精化)、滝口泰之(千葉工大)]

II. HIV 感染者の治療法に関する研究

1. HIV 複製機序に関する研究

(1) Rab 蛋白質とそのエフェクター蛋白質の HIV-1 複製における機能解析

HIV-1 粒子の主要な構造タンパク質である Gag タンパク質や、宿主細胞表面のレセプターに結合することでウイルスの侵入に関与する Env タンパク質のウイルス形成部位への輸送や、その分解がどのような宿主因子によって制御されているかについては不明な点が多い。そこで

本研究では、エンドサイトーシスやエキソサイトーシスといった細胞内小胞輸送を担う Rab タンパク質に着目した。H23 年度は、主に Rab11a の HIV-1 粒子形成への関与の可能性を想定し、検討した結果を報告する。Rab11a の発現抑制や機能阻害における、HIV-1 粒子形成への影響を検討した。293T 細胞において、shRNA 導入により内在性 Rab11a タンパク質のノックダウン、または Rab11a の野生型(WT)およびドミナントネガティブ変異体(DN)を一過的に過剰発現した細胞を作製した。引き続き細胞に HIV-1 分子クローンを導入し、ウイルスタンパク質産生やプロセッシング、ウイルス粒子への取り込みをウエスタンブロッティングによって解析した。また、ELISA 法によりウイルス放出量の測定、TZM-bl 細胞を用いた感染価の測定も行った。内在性 Rab11a のノックダウンおよび Rab11a DN 過剰発現の両方において、Gag のプロセッシングやウイルス放出量に影響は見られなかった。一方で、Env のプロセッシングおよびウイルス粒子への取り込みの低下が認められ、産生ウイルスの感染価が低下した。低下した感染価は VSV-G pseudotype によって回復が認められた。したがって、Rab11a が Env のプロセッシングまたは輸送に関与することによって Env のウイルス粒子への取り込み量を制御し、感染性 HIV-1 の粒子形成において一定の役割を演じている可能性を示唆している。

[竹村太地郎、呉 鴻規、川又美弥子、村上 努]

(2) HIV とサイクロフィリン A の相互作用に関する研究 ア. HIV-1 複製におけるサイクロフィリン A (CypA) の機能解析

宿主因子 CypA は HIV-1 複製をその前期過程においてサポートするが、その作用機序は未だ明らかにされていない。本研究ではこの作用機序を解明することを目的として、まず CypA 非依存的に増殖可能な変異 HIV-1 の分離と変異の同定を行った。NL4-3、または CypA 非結合型 NL4-3 をサイクロスポリン A 存在/非存在下で Jurkat 細胞に感染し継代培養を行い、ウイルス増殖が確認された感染細胞から抽出したウイルス DNA の Gag 領域の塩基配列解析を行った。既報の CypA 結合部位と異なる領域が CypA の機能に関与することが示唆された。得られた変異の 1 つである N121K 変異は CypA への依存性を野生型と大きく異にしており、現在 CypA 非依存的な HIV-1 複製機構について解析を行っている。さらに、CypA の異性化酵素活性欠失変異体を用いた機能解析も行った。異性化酵素活性を欠失した変異体発現プラスミドを 4 種類作製し、shRNA を用いて内在性 CypA 発現を抑制した

293T 細胞株にこれらの変異体を強制発現させ、HIV-1 感染前期過程に及ぼす影響を検討した。その結果、全ての異性化酵素活性欠失変異体は HIV-1 複製能を復帰させず、HIV-1 複製に CypA の異性化酵素活性が必要であることが示唆された。

[竹村太地郎、川又美弥子、卜部美帆、村上 努]

イ. HIV と SIV のサイクロスポリン A への感受性の相違に関する研究

ヒト細胞における HIV 複製においてサイクロフィリン (Cyp) A は促進的に働くことから、Cyp 阻害剤であるサイクロスポリン A は HIV 複製に阻害的に働く。本研究で我々は、ヒト細胞における SIV 複製にはサイクロスポリン A が促進的に働くことを明らかにした。一方、サル細胞における SIV 複製には、サイクロスポリン A は阻害的に働くことが判明した。これらの結果は、ウイルスと宿主因子の密接な相互作用を示すものとして重要である。

[武内寛明(東京医科歯科大学)、明里宏文(京都大学)、石井 洋、俣野哲朗]

(3) 宿主染色体への SIV プロウイルス組込み部位に関する研究

近年、次世代シーケンサーを用いた宿主染色体への HIV プロウイルス組込み部位の網羅的解析法が開発された。そこで我々は、各感染細胞においてこれら組込み部位の違いがどのように反映されるのかを、エイズモデルを用いて個体レベルで明らかにすることを目標として、まず、培養細胞レベルでの SIV プロウイルス組込み部位の網羅的解析系の確立を進めた。SIV で得られた結果を、HIV の報告と比較したところ、染色体ごとの組込み部位指向性に類似性が認められた。本解析系は、組込み部位決定に関与する宿主因子に関する研究に結びつくとともに、エイズモデルへの応用が期待される。

[竹村太地郎、村上 努、本村和嗣(病原体ゲノム解析研究センター)、横山 勝(病原体ゲノム解析研究センター)、佐藤裕徳(病原体ゲノム解析研究センター)、俣野哲朗]

2. HIV 感染病態に関する研究

(1) 初期感染において感染病態を決定するウイルス糖鎖の役割

HIV/SIV の糖鎖はウイルス-標的細胞の相互作用を調節している。SIVmac239 の gp120 の N 型糖鎖の一部を欠失した変異株Δ5G は、生ワクチンの性質を示すが、初期感染におけるウイルス増殖は SIVmac239 と同レベルで

ある。両ウイルスの病原性の違いは、感染免疫組織の違いによる。SIVmac239 の主要感染組織は、2 次リンパ組織 (インダクティブ部位) であり、感染により CXCR3+CCR5+ transitional memory CD4+T 細胞が消失した。Δ5G の主要感染組織は、小腸粘膜組織で、感染細胞は、小腸の粘膜固有層 (エフェクター部位) に局在した。SIVmac239 感染では、感染細胞は孤立リンパ小節 (インダクティブ部位) に局在していた。これらの結果から、ウイルス糖鎖は、免疫組織に局在する CD4+T 細胞サブセットへのターゲティングを調節し病原性を決定する。2 次リンパ組織の Th1 細胞の感染は、病原性感染の原因となる。一方、小腸粘膜組織 Th17 細胞の感染は、非病原性であることが示唆された。

[森 一泰]

(2) 抗 HIV 療法中の CTL 反応の解析

抗 HIV 薬多剤併用療法 (HAART) により HIV 感染者の体内ウイルス量は低下するが、CTL 反応もこのウイルス複製抑制に関与している。本研究では、HAART 中に低下する HIV 特異的 CTL 反応の増強を目的として、HAART 中の治療ワクチンとしての SIV 抗原発現セグメントウイルス (SeV) ベクター接種による抗原特異的 CTL 反応誘導効果を、サルエイズモデルにて検証した。SIV 感染サルにおいて抗 HIV 薬投薬開始後 3 ヶ月目に、Gag・Vif 発現 SeV ベクターを接種したところ、Gag・Vif 特異的 CTL 反応の誘導・増強を認めた。この治療ワクチンシステムは、HIV 感染症だけでなく HTLV 感染症への応用も期待できる。

[高原悠佑、中村 碧、松岡佐織、阪脇廣美(京都大学)、三浦智行(京都大学)、五十嵐樹彦(京都大学)、長谷川秀樹(感染病理部)、俣野哲朗]

3. 薬剤耐性に関する研究

(1) 抗 HIV-1 療法を受けている HIV/AIDS 患者の薬剤耐性モニタリング

我々は平成 8 年度より適切な抗 HIV-1 治療実現のための支援事業として、薬剤耐性 HIV-1 検査を実施してきた。薬剤耐性遺伝子検査の結果は約 3 週間で主治医に報告され、治療薬剤選択の指標として活用されてきた。解析を行った検体は平成 24 年 3 月の時点で累積 8951 検体に達している。尚、平成 18 年度からは薬剤耐性遺伝子検査が保険収載されたため、検査は民間の検査会社にゆだねられることになり、我々のところで実施する検体は、精査を目的とするもの、経済的な理由により検査が困難なもの、そして次項に述べる疫学調査を目的としたものに限

られるようになった。このため平成 18 年度以降は保険収載前と比較して解析検体数は大幅に減少した。更に cART の進歩により薬剤耐性獲得の為に治療に失敗する症例数が減少し、我々の調査では治療の約 1.5% 程度、送付される検体の多くは初診時もしくは治療開始時のものが多くなった。また本年度からは薬剤耐性検査に加えて CCR 5 阻害剤の使用に対応するために Env C2V3 領域の遺伝子配列解析による指向性検査を開始した。平成 24 年 3 月の時点で、626 検体の指向性検査を実施した。その結果 21.6% が X4 指向性と判定された。

[杉浦 互、服部純子(名古屋医療センター)、松田昌和(名古屋医療センター)、岩谷靖雅(名古屋医療センター)、宮崎菜穂子(東京大学)]

(2) 高感度薬剤耐性検査法を用いた微小集族薬剤耐性 HIV 検出の試み

ア. 高感度薬剤耐性検査法を用いた新規未治療患者における微小集族薬剤耐性 HIV 検出の試み

これまでに CDC で開発された定量 PCR を応用した Subtype B の逆転写酵素阻害剤(RTI)に対する高感度薬剤耐性検査法(高感度法)と CDC・感染研の共同研究で開発された CRF01_AE の RTI 耐性変異を検出する高感度法に加え、プロテアーゼ阻害剤(PI)に対する耐性変異の M46I/L を検出する高感度法の確立を行った。臨床検体での検出限界を解析した結果、M46I で 0.54%、M46L で 4.01% を検出限界として微小集族薬剤耐性変異を検出可能だった。CDC で既に開発されている PI 耐性変異の L90M 検出法と合わせて、(独)名古屋医療センターで 2008 年～2009 年にかけて薬剤耐性検査を行った 149 例について微小集族薬剤耐性変異を高感度法で解析した。その結果、ダイレクトシーケンス法(従来法)では M46I は 14 例から検出され検出率は 9.4% だったのに対し、高感度法では 15 例が微小集族として検出され、全体として 29 例から M46I を検出した。全体での薬剤耐性検出率は 19.46% に上昇した。また M46L、L90M は従来法では検出されなかったが高感度法では各々 5 例、4 例から検出された。RTI 耐性変異は M41L が 1 個、K65R が 2 個、K70R が 1 個、M184V が 1 個の計 5 つの薬剤耐性変異が微小集族薬剤耐性変異として新たに検出されており、薬剤耐性変異の検出率は高感度法によって従来法の 12.08% から 32.21% に上昇した。K103N や K65R は、抗 HIV 治療に多く用いられる Efavirenz や Tenofovir に対して高い耐性を与える変異であり、また M46I/L、L90M は複数の PI に対して耐性を与える。従来法ではこれらの変異を正確に検出できない可能性があり、高感度法による正確な薬剤

耐性検査は効果的な治療を行う上で重要と考えられる。

[西澤雅子、服部純子(名古屋医療センター)、Jeffrey Johnson(米国 CDC)、Walid Heneine(米国 CDC)、杉浦 互]

イ. 高感度薬剤耐性 HIV 検出法を用いた微小集族薬剤耐性 HIV の動態と HAART 治療効果との関連についての研究

5 年以上に渡って抗 HIV 治療(HAART)を受け、治療途中で薬剤変更と薬剤耐性変異のパターンに変化が見られた症例を 6 症例(Case1~Case6)を選択し、患者血中に微小集族として存在する逆転写酵素阻害剤(RTI)とプロテアーゼ阻害剤(PI)に対する耐性変異を高感度で検出可能な高感度薬剤耐性検査法(高感度法)によって解析した。その結果、6 症例全てから PI 耐性変異が微小集族として検出された。これらの変異はダイレクトシーケンス法(従来法)で検出されるよりも 3 カ月～数年前から存在しているものもあった。また従来法で検出されなくなった後も数カ月に渡り患者血中に存在していた。Case2、Case4 では微小集族として検出された M46I に、やはり従来法では検出されていない薬剤耐性変異が M46I とリンクする形で微小集族として存在していた(Case2: I54V、A71V、Case4: G48V)。Case 6 では RTI 耐性変異の T215I と K103N が従来法で検出される 1 年～3 年前からすでに微小集族として患者血中に存在していた事が高感度法によって示された。従来法による薬剤耐性検査では、T215I と K103N は HAART を Zidovudine, Lamivudine, Indinavir を含むレジメから Efavirenz, Lamivudine, Tenofovir を含むレジメに変更した直後に検出された。微小集族として検出された T215I と K103N についてそれぞれ系統樹解析を行った結果、これらの T215I と K103N は治療変更後に主要な集団として出現した HIV と近縁にあり、これらの変異は治療変更前から既に患者血中に微小集族として潜在していた事が明らかになった。これらの結果から、高感度法を用いた薬剤耐性検査を行う事でより正確な耐性変異の把握が可能になり、より効果的なレジメを選択できる可能性を示した。

[西澤雅子、Jeffrey Johnson(米国 CDC)、Walid Heneine(米国 CDC)、杉浦 互]

(3) ラルテグラビル耐性遺伝子143C及び140S+148Hに対する耐性クローンの薬剤感受性試験

HIV 多剤耐性患者の治療にはインテグラーゼ阻害剤、ラルテグラビル(RAL)が使用されるようになった。これまで RAL の主な耐性変異は 148H 及び 155H であった。

最近、新たに 143C が加わった。また 148H には 2 次変異 (140S) が出現することがわかった。今回は 143C 及び 140S+148H を HIV 多剤耐性患者 3 症例、HXB2 のインテグラーゼに導入し 8 種類の耐性クローンを作成した。前年度に引き続き、MAGIC5 細胞で薬剤感受性試験を行なった結果、143C、140S+148H は野生株 (WT) に比べて薬剤感受性が低下した。特に 140S+148H では、WY の 25 ~ 308 倍の IC₅₀ 値を示し、前回の 148K/R/H 及び 155H を含む全クローン中、最も高い耐性レベルであった。

[鈴木寿子、西澤雅子、杉浦 互]

4. 新規治療法開発に関する研究

(1) HIV-1 構造タンパク質 Gag を標的とした抗レトロウイルス薬の開発

現在 HIV-1 感染症に対する治療には多剤併用療法 (Highly Active Anti-retroviral Therapy, HAART) が用いられている。しかし、薬剤耐性ウイルスの出現等の問題点が指摘されている。多剤耐性ウイルスに対抗するためには、既存の治療薬と作用機序の異なる新規抗エイズ薬の開発が求められる。HIV-1 の構造タンパク質 Gag を標的にした抗レトロウイルス薬は未だ実用化されておらず、研究開発の余地がある。そこで我々は Gag 機能を阻害する抗レトロウイルス薬のリード化合物の同定を試みた。yeast membran-associated two-hybrid assay を利用した Gag-Gag 相互作用測定系を構築し、Gag 多量体化を阻害する活性を有する化合物のスクリーニングを行った。結果、多様な化学構造を有する 20000 種類の chemical library から、6 種類の候補化合物を同定した。これらの候補化合物による HIV-1 複製抑制をヒト T 細胞株及び PBMC で検証したところ、2-(benzothiazol-2-ylmethylthio)-

4-methylpyrimidine (BMMP) が 25 μM にて細胞障害性を示さず HIV-1 複製阻害効果を示した (TD₅₀ ≥ 50)。HeLa 細胞にて BMMP の作用機序を解析したところ、Gag の発現量、細胞内局在および形質膜輸送に影響を与えなかったが、HIV-1 粒子産生の抑制が観察された。In vitro viral core disassembly assay にて BMMP が成熟ウイルスコアの不安定化を誘導することが示唆された。本化合物は次世代 HIV-1 感染症治療薬の候補として有用かもしれない。

[浦野恵美子、市川玲子、宮内浩典、武部 豊、駒野 淳、供田 浩 (北里大学)、倉持紀子 (北里大学)、村山山縣瑠明 (北里大学)、森川裕子 (北里大学)]

(2) 経口投与可能な CXCR4 阻害剤の研究・開発

本研究の最終目的は、新規 CXCR4 阻害剤 KRH-3955 を材料として試験管内で薬剤耐性誘導を行い、耐性変異

のパターンや耐性機構を解析することにより、より耐性に出にくい薬剤を設計し、耐性変異パターンを予測することである。H22 年度は KRH-3955 と KRH-3148 (対照薬剤として、AMD3100 と AMD070) を用いた PM1/CCR5-NL4-3 の感染系による薬剤耐性誘導実験 (耐性誘導約 2 年) で得られた感染細胞から抽出した DNA について HIV-1 Env 領域全体を PCR 法にて増幅し、この領域に蓄積された変異を解析した。その結果、得られた耐性 HIV-1 株の Env 領域中の V3, V4 領域に共通した変異が認められ、いずれの CXCR4 阻害剤から誘導された耐性 HIV-1 由来 Env 組換え株もすべての CXCR4 阻害剤に対して同時に耐性を獲得していることが判明した。今年度は、得られた CXCR4 阻害剤耐性 HIV-1 株の HIV-1 コレセプター利用能の変化の有無について検討した。今回得られた変異を有する CXCR4 阻害剤耐性 HIV-1 についてはコレセプター利用能の変化は認められなかった。[竹村太地郎、川又美弥子、熊倉 成 (クレハ)、山崎 徹 (クレハ)、前田洋助 (熊本大学)、山本直樹 (国立シシガハール大学)、村上 努]

(3) HIV-1 マトリックスタンパク質 (MA) 部分ペプチド細胞内導入によるウイルス複製制御に関する研究

ペプチド化学的手法による HIV-1 CA 部分ペプチドの細胞内導入による HIV 複製制御の可能性を検証する準備段階として行ってきた MA 部分ペプチドの細胞内導入実験において Octa-Arg を付加した細胞内導入可能な MA 部分ペプチドの一部は、EC₅₀=数 μM で X4, R5 の両方のタイプの HIV-1 の複製を阻害することを明らかにした。さらに蛍光標識した MA 部分ペプチドを用いて Octa-Arg 付加によって実際に細胞内に取込まれていることも示すことができた。しかしながら、導入したペプチドの細胞内エンドソームからの脱出効率が悪いいため、細部毒性と抗 HIV-1 活性の濃度に十分な差異を出すことができないという問題が残っていた。この課題に対しては、細胞にエンドソーム酸性化阻害剤クロロキンを 5 μM 添加することによって細胞毒性に影響を与えずに抗 HIV-1 活性のみ数倍増強することに成功した。

[川又美弥子、野村 渉 (東京医科歯科大学)、鳴海哲夫 (東京医科歯科大学)、玉村啓和 (東京医科歯科大学)、村上 努]

(4) 糖鎖修飾中空糸による HIV 除去に関する研究

NEDO 「糖鎖機能活用技術開発」プロジェクトのテーマの一つである「糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発」において (株) DIC との共同研究の延長上の研究

として、糖鎖を固定化した中空糸によるHIV-1の除去方法の可否を検討した。H22年度には、糖鎖固定化の基盤として使用したアクリル酸グラフト中空糸や硫酸多糖を固定化した中空糸を使用するとウイルスはあまり除去されないが、処理したウイルスの感染能が顕著に減少することを見出した。今年度は、さらに種類の異なる陰電荷リガンドを固定化した中空糸を用いて同様の実験を行った。その結果、陰電荷リガンドがHIV-1 Envに作用し、その膜融合能を低下させることが処理したウイルスの感染能の低下をもたらしている可能性が示唆された。

[江原 岳((株)DIC)、川又美弥子、三浦 博((株)DIC)、村上 努]

(5) iPS 細胞を用いた新規治療法開発の試み

ア. iPS 細胞に HIV 抵抗性を付与

エイズの遺伝子治療において、患者より採取した HIV 標的細胞の前駆幹細胞に HIV 抵抗性を付与し患者体内に戻す方法は、HIV 非感染幹細胞の量的確保等の技術的な困難に直面している。ところが、2007年に京都大学の山中らによってヒト体細胞からの人工多能性幹細胞(Induced Pluripotent Stem Cells, iPS 細胞)の作製法が開発されたことにより、患者の HIV 非感染体細胞を初期化し、遺伝子操作した幹細胞を大量調製できる可能性が開けてきた。

昨年度、我々はヒト腎上皮細胞からの iPS 細胞の作製とその解析結果について報告した。今年度は、この iPS 細胞に遺伝子操作を施して HIV 抵抗性を付与する試みを開始した。第1歩として、HIV のコレセプターであるヒト CCR5 遺伝子に着目して、HIV 感染抵抗性遺伝子である CCR5 Δ 32 変異遺伝子を iPS 細胞の正常遺伝子と交換して、安定細胞株を樹立することを計画した。両遺伝子座共 CCR5 Δ 32 の iPS 細胞株を得ることを目標として遺伝子導入の技術的改良を進めている。

[阪井弘治、武田 哲、網 康至(動物管理室)、須崎百合子(動物管理室)、山本直樹(国立シンガポール大学)、梁 明秀(横浜市立大学)、松村隆紀(首都大学東京)、宮本寛治(首都大学東京)]

イ. 再生医療に根ざした HIV/AIDS 治療法開発にむけた技術基盤の構築

HIV 感染は宿主免疫を機能不全に陥らせるため、HIV 感染症の治療において免疫系の再構築は重要な要素を占める。しかし、現行の HAART では免疫再構築を達成することが困難であることが知られている。iPS 細胞は多能性を持っており免疫系の細胞へも分化が可能である。

我々は、HIV 感染者・エイズ患者の HIV 非感染の組織より iPS 細胞を樹立し、iPS 細胞に HIV 抵抗性を付与し、感染者・患者に自家移植する治療法の開発にむけた基盤研究を開始した。昨年度は、HIV 抵抗性因子として知られる変異型 APOBEC3G を恒常的に発現する iPS 細胞の樹立に成功した。さらに、HIV 複製実験を行うため、iPS 細胞を HIV 複製許容細胞であるマクロファージへ分化させる技術の確立を試みた。ES 細胞で構築された分化プロトコルを適応したところ、iPS 細胞からマクロファージの表面マーカーの一つである CD14 や HIV-1 の co-receptor でもある CCR5 陽性細胞への誘導が確認できた。今後、マクロファージ分化プロトコルを系統的に試験し、HIV 複製実験を可能にする技術基盤を確立し、新たな HIV/AIDS 治療戦略の概念検証を進めたい。

[武田 哲、駒野 淳]

(6) プロウイルスゲノム破壊による革新的 HTLV-1 関連疾患発症遅延法の開発

本研究では Zinc Finger Nuclease (ZFN)を応用して HTLV-1 プロウイルスを破壊する治療分子を開発し、HTLV-1 感染症に対する根本的な治療法の開発に対する可能性を示す。Double Strand Break は宿主細胞の修復系により再結合されるが、修復後の核酸配列は元の配列から変化する。この特性を生かして HTLV-1 プロウイルスの機能を不可逆的に破壊するような治療分子を開発する。標的配列にはウイルス遺伝子発現を担う唯一のウイルスプロモーターである LTR が理想的である。今年度はこの治療分子の一次機能評価を行うため、LTR 標的配列内の最小配列を利用してヒト細胞に一過性発現させた治療分子によって導入される核酸改変の効率と改変配列決定にかかる評価系のデザインと構築を試みた。今後、一次評価系の構築を進め、治療分子による活性を実際に評価する予定である。

[武田 哲、田中 淳(群馬大学)、駒野 淳]

III. エイズ対策等の施策基盤構築に関する研究

1. 国内外の HIV 流行の疫学的研究

(1) 中国を中心とする東アジア地域における HIV 流行に関する研究

ア. 中国における男性同性愛者 (MSM)間の HIV-1 流行の分子疫学と我が国への波及に関する新発見

MSM 間の HIV-1 流行の拡大は、全世界的傾向であり、我が国を含むアジア諸国も例外ではない。中でも中国においては、新規感染者報告に占める MSM の割合は 2.5% (2006 年)から 13.0% (2011 年前期)と 5 倍以上に急昇して

いる。解析の結果、中国における MSM 間の HIV-1 流行に関与する最も主要なウイルス株は CRF01_AE であり、全体の~60%を占める。しかも、CRF01_AE 株の 95%以上は、明確な 2 種のクラスター (CN.MSM.01-1 と CN.MSM.01-2)に分類された。この 2 種の variants は、その他の地域には見出されない中国の MSM 流行に固有のものと考えられる。一方、我が国 (首都圏) の MSM およびリスク因子不明の集団に流布する HIV-1 株の 97%以上は欧米型サブタイプ B であるが、ごく少数 (~2-3%) の CRF01_AE 株が検出され、さらに興味深いことに、この稀な CRF01_AE 株の約 1/4 は、中国 MSM 間の流行に特徴的な CRF01_AE variant の一つである CN.MSM.01-1 に属することを明らかになった。本研究の成果は、中国における MSM 間流行の動因となっているウイルス variant が、既に世界播種を開始している可能性を示すはじめての知見と考えられる。

[Minghui A(中国医科大学)、Han X(中国医科大学)、Shang H(中国医科大学)、Feng Y(中国 CDC)、He X(中国 CDC)、Shao Y(中国 CDC)、近藤真規子(神奈川衛研)、武部 豊]

イ. 中国における HIV-1 流行に関する包括的な分子疫学解析

中国における HIV 感染者数は約 78 万人、年間感染者数は約 4.8 万人と推定され (2011 年末)、HIV 流行は依然拡大傾向にある。中国における HIV 流行の動因となる HIV-1 流行株の遺伝子型分布に関して、中国全土 (海南省を除く 30 省)にわたり世界でも例を見ない大規模解析を行った。解析結果の概要は次のようである。1) 中国の分布する主要な HIV-1 genotype は、CRF07_BC, CRF01_AE, CRF08_BC, B'であり、この 4 種の遺伝子型が全体の 80%近くを占める。2) 遺伝子型分布にはリスク集団および地理的に著しい特徴が見られる。CRF07_BC, CRF08_BC は注射薬物乱用者 (IDU), B'はプラズマ供血経験者 (FPD), CRF01_AE は異性間性感染者 (Heterosexual), IDU により多く分布しているという一般傾向が見られる。しかし、3) 今後、大きなしかも急速な変化の兆候が見られる。そのような急速且つ顕著な変化が、FPD 間のサブタイプ B'による流行の一般集団 (Heterosexuals) への波及であり、また都市部を中心とする MSM 間の流行の急速な拡大に対応して欧米起源のサブタイプ B に代わって、CRF01_AE が急速に感染を拡大しているなどの新知見が得られつつある。

[He X(中国 CDC)、Shao Y(中国 CDC)、武部 豊]

(2) アフリカ地域における HIV/AIDS の疫学的、臨床学

的解析

ガーナにおける HIV 感染者の ART(抗ウイルス療法)における治療効果と薬剤耐性、蔓延 HIV 株と病態との関連、HIV サブタイプの解析および他の感染症の蔓延状況の調査結果等を解析している。ガーナ中央部に位置するコフォルディアおよび北部に位置するタマレにある州立病院を拠点に採血を行い、述べ 1000 人以上より血液材料を採取し、血清ウイルス量、CD4 値、遺伝子解析による薬剤耐性遺伝子変異および HIV サブタイプの同定を行っている。これまで得られている結果としては ART 治療者の 8 割以上はウイルス量が制御されており良好な治療効果がみられる。しかしながら一部の患者感染者には薬剤耐性変異が見られると併にウイルス量が高値を示すものも検出されている。また HIV 感染者の中に 10 数パーセントの B 型肝炎ウイルス感染者が存在することも明らかになり、さらに梅毒の感染者も多数検出された。今後ガーナにおいても第 2 世代の ART(プロテアーゼインヒビター等)の導入も予定されているが、薬剤耐性遺伝子解析はまだ十分に行われておらず、さらには他の感染症との混合感染の問題もあり治療指針等の見直しも必要になると思われる。今後さらに詳細にデータを検討し、ガーナにおける HIV 感染者およびエイズ患者の QOL 向上にサポートをしていきたいと考えている。

[石川晃一、杉浦 互、伊部史朗(名古屋医療センター)、感染症研究国際ネットワーク推進プログラム、ガーナ野口記念医学研究所]

(3) HIV ゲノムの HLA 関連変異の解析

ア. インドにおける感染者 HIV ゲノムの HLA 関連変異の解析

多種多様な宿主遺伝子の中で、最も HIV 複製への影響が大きい因子として HLA 遺伝子型が知られている。これまで数多くの研究で、HLA 遺伝子型と HIV 病態進行との相関が報告され、いくつかの protective HLA class I アレル (病態進行遅延と相関する HLA class I アレル) では、その HLA 拘束性エピトープ特異的 CTL 反応が HIV 複製抑制、病態進行遅延に中心的役割を担っていると考えられている。HIV 感染症では、CTL の HIV 複製抑制圧を反映して、CTL エピトープ領域のアミノ酸置換を引き起こす CTL 逃避変異の選択が認められることも知られている。これら逃避変異の有無が各々の HIV 感染者の HIV 感染動態に及ぼす影響をすることは重要である。また、集団全体として、HIV ゲノムに CTL 逃避変異が選択されてくる可能性も継続的に追求する必要がある。近年、これら CTL 逃避変異をある程度反映するものとして、

HLA 関連変異の同定の重要性が指摘されつつある。HIV 感染者数百人の HLA 情報とその体内 HIV ゲノム情報を収集して、統計的手法により各 HLA アリルに相関するウイルスアミノ酸変化を検出する方法である。各 HLA アリルの頻度は人種間で大きく異なっているため、世界の各地域において流行 HIV 株の HLA 関連変異を同定することは重要である。そこで我々は、アジア・アフリカのいくつかの地域における HIV ゲノムの HLA 関連変異の解析を進めることとした。平成 23 年度はまず、アジアの HIV 流行地域の一つであるインドを対象とした研究を推進することとし、国立コレラ下痢症研究所 (NICED) との共同研究を開始した。インド人の HLA タイピング系を確立し 10 数名について結果を得た。本研究の進展は、HIV と宿主 CTL 反応の相互作用の理解に結びつくことに加え、世界の HIV の HLA 関連変異動向把握への貢献が期待される。なお、HIV の HLA 関連変異解析研究の拡大に向け、西アフリカのガーナ共和国の野口記念医学研究所等との共同研究を検討中である。

[石川晃一、Sekhar Chakrabarti (National Institute of Cholera & Enteric Diseases)、William Ampofo (Noguchi Memorial Institute for Medical Research)、成瀬妙子 (東京医科歯科大学)、木村彰方 (東京医科歯科大学)、俣野哲朗]

(4) 新規 HIV/AIDS 診断患者の動向調査

HAART が普及した今日、HIV/AIDS に新たに感染し、治療前にもかかわらず既に薬剤耐性を獲得している症例が世界各国で報告されており、その頻度は 10-20% ともいわれている。日本では新規 HIV 感染者数およびエイズ患者数報告数が年々記録を更新する勢いで増加しており、また治療を受けている患者数も増加を続けている。このことから本邦においても新規 HIV/AIDS 診断確定未治療患者への薬剤耐性 HIV の拡大が大きな関心をもたれている。我々は 2003 年から 2009 年にかけて全国の治療拠点病院、衛生研究所等の協力のもとに新規 HIV/AIDS 診断患者を対象に耐性検査を実施した。薬剤耐性検査ではプロテアーゼおよび逆転写酵素領域を、サブタイピングでは *env* C2/V3 領域を RT-PCR にて増幅し、その配列解析を行った。対象症例は 03 年：273 例、04 年：306 例、05 年：429 例、06 年：457 例、07 年：482、08 年：626 例、09 年：617 例、10 年：656、11 年：672 検体であった。いずれの年においても調査対象となった症例は 30-40 歳代の男性が中心で (>90%)、感染経路は同性間性的接触が 65-72% を占めていた。サブタイプは、いずれの年も 70% 以上が B であり、次いで CRF_01AE であった。また少数ながらサブタイプ A、C、AG、G も観察された。

薬剤耐性症例の頻度は 03 年：5.9%、04 年：5.4%、05 年：8.0%、06 年：7.0%、07 年：9.9%、08 年：8.3%、09 年：8.6%、10 年：11.9%、11 年：9.1% であった。クラス別に見るとヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤耐性の頻度は 03 年：4.0%、04 年：4.0%、05 年：5.0%、06 年：5.2%、07 年：5.7%、08 年：3.7%、09 年：3.5%、10 年：5.5%、11 年：5.3% であった。非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤では 03 年：0.4%、04 年：0.7%、05 年：0.5%、06 年：0.7%、07 年：0.8%、08 年：1.3%、09 年：0.7%、10 年：2.8%、11 年：1.2% であった。同プロテアーゼ阻害剤では 03 年：1.5%、04 年：0.7%、05 年：2.6%、06 年：1.6%、07 年：3.3%、08 年：3.8%、09 年：4.3%、10 年：4.6%、11 年：3.0% であった。インテグラーゼ阻害剤耐性変異に関しては 2007 年の登場から 5 年が経っているが、現在のところ新規 HIV/AIDS 診断患者からは見いだされていない。

[杉浦 互、鈴木寿子、西澤雅子、服部純子 (名古屋医療センター)、松田昌和 (名古屋医療センター)、岩谷靖雅 (名古屋医療センター)]

2. 検査・研究技術の開発・確立に関する研究

(1) HIV-1 感染性クローン樹立法ならびに各種研究技術の確立

著しい多様性を示す HIV-1/2 において分離ウイルスから迅速に感染性分子クローンを樹立することを目的に方法論の改良を引き続き試みている。HIV-1/2 全長ゲノム増幅に用いる PCR 酵素及び Primer 設計をさらに検討したところ従来よりも迅速に多数の感染性分子クローンを樹立することが可能になった。本年度はこの方法論を本邦で検出された複数の HIV-2 ウイルスに応用して感染性分子クローンを樹立した。

[巽 正志]

ア. In-Fusion 酵素による One-Step HIV-1 Cloning Strategy の樹立

これまで HIV-1 ゲノムを上流、下流に区分し One Cut 制限酵素サイトを含む Primer で増幅した後、繋ぎ合わせる Half & Half 戦略による「HIV Trapping System」を用いて感染性分子クローンを樹立していた。この戦略は HIV-1/2 ゲノムに特異的な One -Cut 制限酵素を見出す過程で難儀する検体も希ながら存在する。より汎用性のある樹立法を確立するため制限酵素による繋ぎ合わせを必要としない方法論として Vaccinia Virus 由来の相同組換え酵素を用いた In-Fusion Cloning 系の感染性分子クローン作成への応用を試みてきた。この酵素は Vector と組込む Insert 両末端に 15 塩基の相同性を認識して末端同士

を結合する。HIV-1/2 の PBS 領域と 3'LTR の PolyA Signal 下流領域の塩基配列は多くの HIV-1 Group M 及び HIV-2 Group A/B でそれぞれ保存されている。これらの特徴を利用して作成したい HIV-1/2 の subtype/CRF が判明すれば、現在まで作成した感染性分子クローンから同じ subtype/CRF のクローンを選別し、Vector 側を pMT1/pMT4 の Not I サイト側を含む Primer と PBS 側で 5'LTR を含む Vector 片を用意し、標的の HIV-1/2 プロウイルスを 15 塩基配列が重複した PBS 領域配列と PolyA 下流領域と Vector Not I サイト領域を含んだ Primer Set で増幅し、両者を相同組換え酵素存在下で反応させる事で全長 HIV-1/2 クローンを樹立する方法論である。一昨年度はその樹立効率は実用にはほど遠く低かったが、昨年度は Primer 設計の改良と組換え酵素の安定性が向上したことにより樹立効率が向上した。本年度はさらに HIV-1/2 での Primer 設計などの実験条件を精査し、さらに増幅酵素の検討を行い、ほぼ高効率に HIV-1 のみならず HIV-2 でも感染性分子クローンを迅速に樹立することが可能になった。

[梅木優子、永井美智、巽 正志]

イ. HIV-2 標準品整備：本邦で検出された HIV-2 ウイルス感染性分子クローンの樹立と解析

これまで第2室では国内で流通する HIV 感染診断キットの性能試験に資するため、著しい多様性を呈する HIV-1 グループ M の様々な subtype/CRF ウイルスの感染性分子クローンを整備してきた。一方で昨今、東海地方において2名の日本人女性を含む5例の HIV-2 感染症例が報告され、現在感染者数は希であるとしても確実な HIV-2 感染診断のためレファレンスとして HIV-2 国内感染者検体とウイルスの整備が必要となる情勢である。遺伝子構造上 HIV-2 は HIV-1 より多様性を示すが、Los Alamos HIV Database によれば Near Full-genome 配列情報はこれまで25例ほどのウイルスで得られているのみで、感染性分子クローンに至っては Group A では ROD, GH1 など Prototype HIV-2 の5例、Group B では UC1 などしか報告されておらず、確定的な遺伝子診断のための標準品整備がなされていない状況である。これらの現況に鑑み、本年度は名古屋医療センターで近年検出された5例の HIV-2 感染者血漿検体から MAGIC-5A 細胞と磁気パーティクルを用いてウイルス分離を試み、ウイルス血症を示した4例の感染者血漿検体からウイルスが分離できた。これらのウイルス感染 MAGIC-5 細胞ゲノムを鋳型に HIV-2 provirus 増幅を試み In-Fusion 酵素による One-Step HIV Cloning Strategy により全例から感染性分子クロー

ンを樹立した。2名のナイジェリア出身感染者 (NMC307:2004 年保存血漿、NMC716:2007 年保存血漿) と1名の邦人女性感染者 (NMC842:2008 年保存血漿) から樹立した感染性分子クローンの塩基配列解析により全例 Group B を Backbone に env 領域に同じ Breakpoint で Group A の配列が組換わっている HIV-2 で初めて報告された組換体 HIV-2 CRF01_AB であり、Nigeria を含む西アフリカでは少なくとも10数年前既に、この組換体が流行し始めていたことが判明した。予備実験ではウイルス増殖能も一般的な HIV-2 よりも高い傾向があり、今後国内での流行の危険性があり、西アフリカでの浸淫状況を究める必要があることを示している。この組換体ウイルスに感染した邦人女性の同意を得て 10mL の血漿が得られ、HIV 感染体外診断薬承認前試験パネルに追加することが出来た。また1名のガーナ人感染者 (NMC786:2008 年保存血漿) から樹立した感染性分子クローンは HIV-2 Group A に属していた。これらのウイルスの性状を解析の途上である。

[伊部史朗(名古屋医療センター)、杉浦 互、梅木優子、永井美智、巽 正志]

(2) HIV-RT薬剤感受性迅速試験法の開発と技術移転

昨年度までに CDC と共同開発した HIV-RT 薬剤感受性迅速試験法の実用化を目指して海外技術移転を開始した。具体的には、厚生科学研究・地球規模保健課題推進研究事業「サハラ以南のアフリカにおけるエイズ・結核研究ネットワーク構築に関する研究」の分担課題として、サハラ以南のアフリカ諸国(ガーナ、ケニア、ザンビア、南アフリカ)への技術移転の可能性について検討した。これらの国から感染者血液検体を日本国内に輸送し、感染研で HIV-RT 薬剤感受性迅速試験を実施するにはいくつかの障壁がある。最大の障壁は、倫理面を含めた研究ルールの確立、特にヒト試料の有効活用のための国際的な標準ルールの確立である。これらの確立を模索するとともに、これによらない方法、すなわち現地で測定実施するべく技術移転の可能性について南アフリカ・ダーバンにおいて各国研究者と検討した。初年度は問題点の洗い出しを行いつつ、研究交流を開始した。

アフリカ諸国においては標準的多剤併用療法が導入されつつあり、早晩、先進国同様の薬剤耐性問題が顕在化すると予想されている。問題克服のための優先課題として本研究を推進していく。

[仲宗根正、Walid Heneine(米国 CDC)、服部俊夫(東北大学)、俣野哲朗]

品質管理に関する業務

I. 行政検査

1. 体外診断薬承認前試験

本年度は4件の体外診断薬の承認前試験を行った。

[巽 正志]

II. HIV 感染診断のための標準品整備

1. 日赤献血由来陽性検体からなる国内感染者 HIV 感染研パネル整備

国内で市販される HIV 感染診断キットの公的性能試験を第2室は担っている。現在診断キットの性能試験に用いている陽性検体の多くは HIV-1 流行初期の米国血液銀行より入手した血漿を供試している。HIV 感染診断キットの性能も技術革新により年々改良され、現在では第1次スクリーニング試験として抗原・抗体同時測定系が推奨され、ウインドウ期を短縮するため HIV-1 p24 gag 抗原検出感度が更に改良された診断キットが欧米先進国において既に市場に導入されている。感染者増加が続く本邦においては、感度と特異性に優れた HIV 感染診断キットの早期導入は感染者の早期発見と適切な治療の開始のみならず、感染者の増加に歯止めをかけるため第1義的に重要であるが、これまで国内感染者検体入手が個人情報保護の側面から困難であったため承認前試験申請に遅延をきたす例が多かった。この現状を改善するため日赤より2004年度から2006年度に互る HIV 陽性84検体と陰性50検体の譲渡を受けた。これらの検体は全て当室で分子遺伝学的特性付けを行い、また現在 HIV 感染診断キットを販売している主要な数社の協力を得て全検体の特性を検討した上で選別し、陽性80検体及び陰性20検体からなる感染研公的 HIV-1 パネルとして整備した。またパネル運営委員会規程など公正な運営に必要なシステムを構築した。診断キットメーカーからなる臨床診断薬協会を通じた説明会などを開催し平成24年度内の運営実用化に向けて努めている。

[巽 正志、水落利明(血液・安全性研究部)、百瀬俊也、柚木久雄、日野 学、田所憲治(日赤血液事業本部中央研究所)]

2. 国内感染者由来感染研 HIV 標準パネルの特性付け

HIV 感染診断キット及び HIV-1 RNA 定量測定キットの性能も技術革新により多様性に富む様々な HIV-1/-2 株に対応すべく年々改良されている。特に HIV-1 RNA 定量測定キットはキットにより HIV-1 ゲノムの標的領域が異なることから、国内感染者由来感染研 HIV 標準パネルの全ゲノムの配列決定を試みている。今年度はパネル構成全

検体の PR, RT, IN 領域の塩基配列を決定し系統樹解析をしたところ、既にパネル整備時に行った p17 gag 及び env C2/V3 領域の系統樹解析と相同な成績が得られた。解析した IN 領域は HIV-1 RNA 定量測定キットの標的領域であることから感染研 HIV 標準パネルの標準品としての価値を高めるものと考えられる。今後は更に他のゲノム領域についても配列決定を進める予定である。

[梅木優子、永井美智、巽 正志]

3. 各種 subtype/CRF 感染性分子クローン由来大腸菌発現 p24 gag 抗原発現の試み

各種 subtype/CRF 感染性分子クローンをを用いた抗原・抗体同時測定系の感度試験用標準パネルの可能性の目処は立ちつつあるが、これらの抗原濃度はある抗原測定系で計測した濃度であることから検出感度はあくまでも相対的な評価になる。また感染性分子クローンの発現により得られたウイルスを溶解処理してその感染性を除去しても配布に当たっての取扱いは安全上配慮を要する。そこで大腸菌における HIV-1 p24 gag タンパク抗原の発現と精製を試みている。複数の感染性分子クローンを鋳型に HisTag を付加した p24 gag を発現精製して複数の p24 gag 検出 ELISA 測定系で解析検討をしている。本年度は主要な subtype/CRF の p24 gag 精製抗原パネルを整備し、第四世代抗原・抗体同時測定系の抗原感度比較試験における標準とすべく進めていく。

[梅木優子、永井美智、巽 正志]

4. WHO 主催 2nd HIV-1 subtype Panel 国際標準品作製への参加

本年度 WHO 主催の 2nd HIV-1 subtype Panel 定量測定用国際標準品作製のため 11 カ国 15 機関の研究室が HIV-1 subtype 10 標準品候補品を測定することになり、日本では当室が参加し In-House Real-Time RT-PCR 法で測定報告した。各国からの測定値がまとめられ次回に開催される Expert Committee on Biological Standard で討議され国際標準単位を取り決めることとなった。

[梅木優子、巽 正志]

国際協力関係業務

I. 平成23年度 JICA とエイズ研究センター共催による JICA 研修員受入事業「HIV 感染診断とモニタリングのための実験室検査技術」(平成23年6月13日-7月15日)

現在世界的に拡大を続けている HIV-1 感染、AIDS 発症の予防のためには、HIV-1 の蔓延状況の正確な把握が欠かせない。このためには確固とした診断技術に基づいた

HIV-1感染診断が必須である。近年HIV-1の感染診断は従来の感染の有無のみを判断する血清学的診断に加えて、感染ウイルスの質、量を知ることができるPCR法に基づいた診断法が重視されるようになってきている。しかし、現在感染の中心となっている第三世界では必ずしもこれらの診断技術が確立されていないのが現状である。これらの状況に対応するため当センターではJICAとの共催により第三世界の研修員を対象にHIV-1の感染診断のための技術講習コースを毎年1回開催している。過去4フェーズ（各フェーズ5年間、前フェーズから3年間）に渡って血清診断を中心とした研修を行ってきた。第3フェーズでは、近年の核酸に基づいた診断技術への需要に答えて「HIV感染者のケアとマネジメントのための高度診断技術」と名称を改めPCRや塩基配列解析などを含めた研修を行った。そして平成20年度からは、途上国のナショナルレファレンスラボ（またはそれに準ずる組織）にHIV感染・エイズの診断とモニタリングに必要な理論的背景知識およびそれらの検査技術の普及を図るため、「診断とモニタリングのためのHIV感染検査マネジメント」というコース名で研修を3年間実施した。本年度からは3年計画で前回のコースとほぼ同じ目的や到達目標を設定した「HIV感染診断とモニタリングのための実験室検査技術」の第1回を実施した。平成23年度は、中国、ガーナ、インドネシア、ケニア、ミャンマー、スリランカ、タンザニア、ジンバブエの8カ国12名の研修員を対象に、5週間にわたって村山庁舎を中心として技術研修を行った。研修内容は診断に必要な関連分野の講義、診断技術実習、施設訪問等を組み合わせたもので、実習は4名ずつ3班に分けて行った。前回のコースで導入し研修員に好評を博した「PCRワークショップ」も2日半実施した。これまでと同様に、研修員が主体となり希望するPCR関係の実験や塩基配列解析を行い、学習した実験技術・解析方法の確実な習得を目指した。研修員の積極的な参加を得て高い成果をあげることが出来た。

[村上 努、仲宗根正、鈴木寿子、西澤雅子、武部 豊、巽正志、阪井弘治、武田 哲、森 一泰、石川晃一、駒野 淳、竹村太地郎、松岡佐織、山本浩之、俣野哲朗、杉山和良（バイオセーフティ管理室）、伊木繁雄（バイオセーフティ管理室）、横田恭子（免疫部）、椎野禎一郎（感染症情報センター）、岡部信彦（感染症情報センター）、Jintana Ngamvithayapong-Yanai（財団法人結核予防会結核研究所）、渡辺恒二（独立行政法人国立国際医療研究センター）、小柳義夫（京都大学）、若杉なおみ（筑波大学）、吉田レイミント（長崎大学）、増田道明（獨協医科大学）、鈴木 光（日本赤十字社中央血液研究所）]

II. その他

1. 平成 23 年度 JICA と国立病院機構熊本医療センター共催による「次の 10 年に向けての AIDS の予防と対策」コース 講師（平成 24 年 3 月 12 日）[武部 豊]

研修業務

1. MPJ ユース（ミレニアムプログラムジャパン、ユース） ガーナにおける感染症および医療に関する講義（平成 24 年 2 月 17 日）[石川晃一]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表
 - 1) Takahara Y, Matsuoka S, Kuwano T, Tsukamoto T, Yamamoto H, Ishii H, Nakasone T, Takeda A, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Sakawaki H, Horiike M, Miura T, Igarashi T, Naruse TK, Kimura A, Matano T: Dominant induction of vaccine antigen-specific cytotoxic T lymphocyte responses after simian immunodeficiency virus challenge. *Biochem Biophys Res Commun* 408:615-619, 2011.
 - 2) Naruse TK, Okuda Y, Mori K, Akari H, Matano T, Kimura A: ULBP4/RAET1E is highly polymorphic in the Old World monkey. *Immunogenetics* 63:501-509, 2011.
 - 3) Matsuoka S, Matano T: Strategy for prevention of HIV-1 transmission. *Journal of Disaster Research* 6:421-425, 2011.
 - 4) Nakamura M, Takahara Y, Ishii H, Sakawaki H, Horiike M, Miura T, Igarashi T, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Matsuoka S: Major histocompatibility complex class I-restricted cytotoxic T lymphocyte responses during primary simian immunodeficiency virus infection in Burmese rhesus macaques. *Microbiol Immunol* 55:768-773, 2011.
 - 5) Moriya C, Horiba S, Kurihara K, Kamada T, Takahara Y, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Matano T: Intranasal Sendai viral vector vaccination is more immunogenic than intramuscular under pre-existing anti-vector antibodies. *Vaccine* 29:8557-8563, 2011.
 - 6) Hoffmann D, Garcia A, Harrigan R, Johnston I, Nakasone T, Garcia Lerma JG, Heneine W. Measuring Enzymatic HIV-1 Susceptibility to Two Reverse Transcriptase Inhibitors as a Rapid and Simple Approach to HIV-1 Drug-Resistance Testing. *PLoS ONE* 6(7): e22019, 2011.

- 7) Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W: Outbreak of infections by hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in patients coinfecting with HIV-1 in Japan. *J Clin Microbiol* 49(3): 1017-1024, 2011.
- 8) Ibe S, Sugiura W: Clinical significance of HIV reverse-transcriptase inhibitor-resistance mutations. *Future Microbiology* 6(3): 295-315, 2011.
- 9) Shibata J, Sugiura W, Ode H, Iwatani Y, Sato H, Tsang H, Matsuda M, Hasegawa N, Ren F, Tanaka H: Within-host Co-evolution of gag P453L and protease D30N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor-exposed HIV-1 case. *Antiviral Res* 90(1): 33-41, 2011.
- 10) Yoshida I, Sugiura W, Shibata J, Ren F, Yang Z, Tanaka H: Change of positive selection pressure on HIV-1 envelope gene inferred by early and recent samples. *Plos One* 6(4): e18630, 2011.
- 11) Yotsumoto M, Sinozawa K, Yamamoto Y, Sugiura W, Miura T, Fukutake K: Mutations to the probe of cobas taqman HIV-1 ver. 1.0 assay causing undetectable viral load in a patient with acute HIV-1 infection. *J Infect Chemother* 17(6): 863-865, 2011.
- 12) Tanaka T, Narumi T, Ozaki T, Sohma A, Ohashi N, Hashimoto C, Itotani K, Nomura W, Murakami T, Yamamoto N, Tamamura H: Azamacrocyclic-metal complexes as CXCR4 antagonists. *Chem Med Chem* 6: 834-839, 2011.
- 13) Imadome K, Yajima M, Arai A, Nakazawa A, Kawano F, Ichikawa S, Shimizu N, Yamamoto N, Morio T, Ohga S, Nakamura H, Ito M, Miura O, Komano J, Fujiwara S: Novel mouse xenograft models reveal a critical role of CD4+ T cells in the proliferation of EBV-infected T and NK cells. *PLoS Pathog* 7(10): e1002326, 2011.
- 14) Takizawa M, Miyauchi K, Urano E, Kusagawa S, Kitamura K, Naganawa S, Murakami T, Honda M, Yamamoto N, Komano J: Regulation of the susceptibility of HIV-1 to a neutralizing antibody KD-247 by non-epitope mutations distant from its epitope. *AIDS* 25(18): 2209-2216, 2011.
- 15) Urano E, Kuramochi N, Ichikawa R, Murayama SY, Miyauchi K, Tomoda H, Takebe Y, Nermut M, Komano J, Morikawa Y: Novel postentry inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 replication screened by yeast membrane-associated two-hybrid system. *Antimicrob Agents Chemother* 55(9): 4251-4260, 2011.
- 16) Miyauchi K, Urano E, Yoshiyama H, Komano J: Cytokine signatures of transformed B cells with distinct EBV latencies as a potential diagnostic tool for B cell lymphoma. *Cancer Sci* 102(6): 1236-1241, 2011.
- 17) Aoki T, Miyauchi K, Urano E, Ichikawa R, Komano J: Protein transduction by pseudotyped lentivirus-like nanoparticles. *Gene Ther* 18(9): 936-941, 2011.
- 18) Yanagita H, Urano E, Matsumoto K, Ichikawa R, Takaesu Y, Ogata M, Murakami T, Wu H, Chiba J, Komano J, Hoshino T: Structural and biochemical study on the inhibitory activity of derivatives of 5-nitro-furan-2-carboxylic acid for RNase H function of HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorg Med Chem* 19: 816-825, 2011.
- 19) Li Y, Takebe Y, Yang J, Zhang W, Yang R: High prevalence of HIV-1 subtype B' among heterosexuals in western Hubei, Central China: bridging the epidemic into general population. *AIDS Res Hum Retrovirus* 27: 1025-1028, 2011.
- 20) Nakamura Y, Arai A, Takebe Y, Masuda M: A chemical compound for controlled expression of nmt1-driven gene in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Anal Biochem* 412(2): 159-164, 2011.
- 21) Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S; WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation (as a collaborator): Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS* 25(5): 679-689, 2011.
- 22) Saito Y, Naruse TK, Akari H, Matano T, Kimura A: Diversity of MHC class I haplotypes in cynomolgus macaques. *Immunogenetics* 64:131-141, 2012.
- 23) Ishii H, Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Matsuoka S, Shiino T, Takeda A, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Naruse TK, Kimura A, Takiguchi M, Matano T: Impact of vaccination on cytotoxic T lymphocyte immunodominance and cooperation against simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. *J Virol* 86:738-745, 2012.
- 24) Seki S, Matano T: CTL escape and viral fitness in HIV/SIV infection. *Front Microbiol* 2:267, 2012.
- 25) Takeuchi H, Ishii H, Kuwano T, Inagaki N, Akari H, Matano T: Host cell species-specific effect of cyclosporine A on simian 1 immunodeficiency virus

- replication. *Retrovirology* 9:3, 2012.
- 26) Narumi T, Komoriya M, Hashimoto C, Wu H, Nomura W, Suzuki S, Tanaka T, Chiba J, Yamamoto N, Murakami T, Tamamura H: Conjugation of cell-penetrating peptides leads to identification of anti-HIV peptides from matrix proteins. *Bioorg Med Chem* 20: 1468-1474, 2012.
- 27) Ablordey A, Amisshah DA, Aboagye IF, Hatano B, Yamazaki T, Sata T, Ishikawa K, Katano H: Detection of *Mycobacterium ulcerans* by the loop mediated isothermal amplification method. *PLoS Negl Trop Dis.* 6(4): e1590, 2012.
- 28) Takeuchi K, Nagata N, Kato S, Ami Y, Suzaki Y, Suzuki T, Sato Y, Tsunetsugu-Yokota Y, Mori K, Van Nguyen N, Kimura H, Nagata K: Wild-type measles virus with the hemagglutinin protein of the Edmonston vaccine strain retains wild-type tropism in macaques. *J Virol* 86: 3027-3037, 2012.
- 29) Raghwani J, Thomas XV, Koekkoek SM, Schinkel J, Molenkamp R, van de Laar T, Takebe Y, Tanaka Y, Mizokami M, Rambaut A, Pybus OG: The origin and evolution of the unique HCV circulating recombinant form 2k/1b. *J Virol* 86(4): 2212-2220, 2012.
- 30) Ambrose Z, Lee K, Ndjomou J, Xu H, Oztop I, Matous J, Takemura T, Unutmaz D, Engelman A, Hughes SH, KewalRamani VN: Human immunodeficiency virus type 1 capsid mutation N74D alters cyclophilin A dependence and impairs macrophage infection. *J Virol* 86(8): 4708-4714, 2012.
- 31) Hirano A, Ikemura K, Takahashi M, Amioka K, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W: Lack of correlation between UGT1A1*6,*28 genotypes, and plasma raltegravir concentrations in Japanese HIV type 1-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*, in press.
- 32) Watanabe T, Urano E, Miyauchi K, Ichikawa R, Hamatake M, Misawa N, Sato K, Ebina H, Koyanagi Y, Komano J: The hematopoietic cell-specific Rho GTPase inhibitor ARHGDI/D4GDI limits HIV type 1 replication. *AIDS Res Hum Retroviruses*, in press.
2. 和文発表
- 1) 高原悠佑, 俣野哲朗: HIV-1 感染症とワクチン開発. *Pharma Medica*. メディカルレビュー社 29(4): 37-41, 2011.
- 2) 俣野哲朗: Cutting Edge: エイズワクチン開発. *Medical Science Digest*. ニューサイエンス社 37(5): 171-172, 2011.
- 3) 俣野哲朗: ワクチン開発の理論. 連載: ウイルスの今日的意味 17, 基礎ウイルス学の観点から(9). 化学療法の領域. 医薬ジャーナル社 27(7): 1575-1582, 2011.
- 4) 石井 洋, 俣野哲朗: 予防エイズワクチン開発の現状. 日本臨床 特集: ワクチン. 日本臨床社 69(9): 1622-1627, 2011.
- 5) 栗原京子, 俣野哲朗: HIV ワクチン—近年の臨床試験から. 総合臨床 特集: Vaccine preventable diseases を制御するためのわが国の課題. 永井書店 60(11): 2204-2206, 2011.
- 6) 服部純子, 杉浦 互: 薬剤耐性検査の現状と課題. 化学療法の領域 27(3):78-84, 2011.
- 7) 杉浦 互: HIV の指向性検査(トロピズムアッセイ). *Confronting HIV* 40:1-3, 2011.
- 8) 杉浦 互, 服部純子: HIV 薬剤耐性変異の動向 2003 ~2010 年. 病原微生物検出情報 32(10):8-9, 2011.
- 9) 岡 慎一, Calvin Cohen, 松下修三, 高折晃史, 杉浦 互: HIV 感染症/AIDS 治療のマネジメント—国際エイズ学会 (IAS) 2011 から最新情報. *HIV 感染症と AIDS の治療* 2(2): 22-30, 2011.
- 10) 渡邊綱正, 杉浦 互, 田中靖人: HIV 合併例を含めた B 型肝炎肝臓症例の検討. *肝臓* 52(3):A733, 2011.
- 11) 村上 努, 高橋秀実: HIV と闘う宿主防御因子 序論. *The Journal of AIDS Research* 14(1): 1-2, 2012.
- 12) 石川晃一: ガーナを知るための 47 章 分担執筆 (病気編). 明石書店 2011.
- 13) 駒野 淳: 止まらないエイズウイルス流行の拡大. 中央論評 63(4): 130-137, 2012.
- II. 学会発表
1. 国際学会
- 1) Miyazaki N, Fujii T, Iwamoto A, Matsushita S, Sugiura W: Potential of recent antiretroviral treatments in controlling treatment-naive and drug-resistant HIV cases in Japan. *International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies*, Jun 6, 2011, Los Cabos, Mexico.
- 2) Murakami T, Wu H, Kawamata M, Chiba J, Takemura T: Role of Rab11a in HIV-1 assembly. *CSHL Meeting on Retroviruses*, May 23-28, 2011, Cold Spring Harbor, NY, USA.
- 3) Takemura T, Kawamata M, Murakami T: Selection and characterization of the mutant HIV-1 that can replicate

- without cypa in the cypa-dependent jurkat cell. CSHL Meeting on Retroviruses, May 23-28, 2011, Cold Spring Harbor, NY, USA.
- 4) Komano J: Inhibition of leukemic cell growth and HIV-1 propagation by HIV-1 protease-activable CASP3. CSHL Meeting on Retroviruses, May 23-28, 2011, Cold Spring Harbor, NY, USA.
 - 5) Hattori J, Shao W, Shigemi U, Hosaka M, Okazaki R, Yokomaku Y, Iwatani Y, Maldarelli F, Sugiura W: Molecular epidemiology of transmitted drug-resistant HIV among newly diagnosed individuals in Japan. 6th International Workshop on HIV Transmission, July 14-15, 2011, Rome, Italy.
 - 6) Nishizawa M, Heneine W, Johnson JA, Sugiura W: Highly-sensitive allele-specific PCR demonstrated that minority-population of drug resistance mutations may affect ART in ART-treated patients. 6th International Workshop on HIV Transmission, July 14-15, 2011, Rome, Italy.
 - 7) Nomura T, Iwamoto N, Inagaki N, Matsuoka S, Yamamoto H, Matano T. Dynamics of viral CTL escape mutations toward higher viral replicative ability in vivo. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Jul. 17-20, 2011, Rome, Italy.
 - 8) Suzuki H, Maejima M, Hattori J, Nishizawa M, Ibe S, Yokomaku Y, Iwatani Y, Sugiura W: Effects of HIV integrase polymorphisms on raltegravir-resistance susceptibility. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Jul. 17-20, 2011, Rome, Italy.
 - 9) Shiino I, Sadamasu K, Hattori J, Nagashima M, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W: Molecular phylogenetic analysis of nationwide HIV-1 infection in Japan: spreading dynamics of the epidemic estimated from surveillance data from 2003 to 2009. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Jul. 17-20, 2011, Rome, Italy.
 - 10) Barnor J, Brandful J, Ampofo W, Yamamoto N, Bonney K, Bonney E, Alale M, Ntim A, Amoah Y, Ofori S, Addo A, Nyarko A, Ido E, Ishikawa K, Yamaoka S: Establishment of in-house quantitative real-time RT-PCR assay for monitoring HIV-1 viral loads and efficacy evaluation of ART in Ghanaian AIDS patients in an urban setting. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Jul. 17-20, 2011, Rome, Italy.
 - 11) Takebe Y, Uenishi R, Tani H, Suzuki R, Akazawa D, Takagi M, Tsuchiura T, Hase S, Suzuki T, Shinya K, Wakita T, Matsuura Y, Patel A: Small molecules that elicit strong anti-HCV activity through down-modulation of HCV entry receptors. HCV2011, Sep. 8-12, 2011, Seattle, WA, USA.
 - 12) Takahashi N, Saito A, Nomaguchi M, Iwamoto N, Adachi A, Akari H, Matano T: Viral recovery from cynomolgus macaques controlling a simian-tropic HIV-1 challenge. XV International Congress of Virology (VI-PO21-7), Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
 - 13) Takahara Y, Nakamura M, Higashi R, Horiike M, Miura T, Igarashi T, Naruse T, Kimura A, Matano T: Matsuoka S. Cytotoxic T lymphocyte responses during highly active antiretroviral therapy in simian immunodeficiency virus-infected macaques. XV International Congress of Virology (VI-PO35-37), Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
 - 14) Nakane T, Matano T, Yamamoto H: Post-infection passive immunization of SIVmac239-specific, non-neutralizing antibodies does not control virus replication in vivo. XV International Congress of Virology (VI-PO51-16), Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
 - 15) Nomura T, Yamamoto H, Shi S, Iwamoto N, Matano T: Analysis of viral genome sequences in SIV controllers. XV International Congress of Virology (VI-SY41-4), Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
 - 16) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Yoshida T, Yasutomi Y, Matano T, Adachi A, Akari H: Genotypic variation of cynomolgus monkey TRIM5alpha determines the susceptibility to monkey-tropic HIV-1 infection. XV International Congress of Virology (VI-SY41-5), Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
 - 17) Ishii H, Iwamoto N, Matsuoka S, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Naruse T, Kimura A, Matano T: Efficacy of single epitope-specific cytotoxic T lymphocyte induction by vaccination against a simian immunodeficiency virus challenge. XV International Congress of Virology (VI-SY51-3), Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
 - 18) Hattori J, Shigemi U, Hosaka M, Okazaki R, Sugiura W: Characteristics of drug-resistant HIV-1 transmission: analysis of drug resistance in recently and not-recently infected treatment-naive patients in Japan. XV International Congress of Virology, Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.

- 19) Ibe S, Masaoka T, Yokomaku Y, Iwatani Y, Sugiura W: Identification of novel drug-resistance mutations selected during Abacavir + Lamivudine + Lopinavir/r therapy in HIV-2 CRF01_AB infection. XV International Congress of Virology, Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
- 20) Kitamura S, Nakasima M, Ode H, Saito A, Yoshii H, Yokomaku Y, Sugiura W, Iwatani Y: Identification of critical residues in APOBEC3C/F for HIV-1 Vif-mediated degradation. XV International Congress of Virology, Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
- 21) Iwatani Y, Kitamura S, Nakashima M, Ode H, Saito A, Yokomaku Y, Sugiura W: HIV-1 NC facilitates formation of efficient initiation complex for reverse transcription. XV International Congress of Virology, Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
- 22) Murakami T, Wu H, Kawamata M, Chiba J, Takemura T: Role of Rab11a in Virus Assembly of HIV-1. XV International Congress of Virology, Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
- 23) Takemura T, Kawamata M, Murakami T: Selection and Sequencing Analysis of the Mutant HIV-1 that can Replicate without CypA in Jurkat Cell. XV International Congress of Virology, Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
- 24) Urano E, Miyauchi K, Ichikawa R, Takizawa M, Komano J: HIV-1 protease-activable CASP3 as a therapeutic gene against HIV-1 infection. XV International Congress of Virology, Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
- 25) Watanabe T, Urano E, Miyauchi K, Ichikawa R, Hamatake M, Sato K, Ebina H, Koyanagi Y, Komano J: The hematopoietic cell-specific Rho GTPase inhibitor ARHGDI/D4GDI limits HIV-1 replication. XV International Congress of Virology, Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
- 26) Imadome K, Yajima M, Arai A, Nakazawa A, Shimizu N, Yamamoto N, Morio T, Ohga S, Ito M, Komano J, Fujiwara S: Novel mouse xenograft models of CAEBV and EBV-HLH reveals a critical role of CD4+ T cells in the proliferation of EBV-infected T and NK cells. XV International Congress of Virology, Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
- 27) Yanagita H, Hoshino T, Ogata M, Urano E, Ichikawa R, Murakami T, Komano J: Development of the compounds inhibiting RNase H enzymatic activity of HIV-1 reverse transcriptase. XV International Congress of Virology, Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
- 28) Miyauchi K, Urano E, Komano J: Induction of innate anti-viral response by XMRV infection. XV International Congress of Virology, Sep. 11-16, 2011, Sapporo, Japan.
- 29) Matsuoka K, Masaoka T, Tanabe F, Morishita R, Sawasaki T, Iwatani Y, Sugiura W: Development of in vitro enzymatic method for assessing susceptibility to HIV-1 reverse transcriptase inhibitors using a wheat-germ cell-free translation system. Protein Island Matsuyama International Symposium, Sep. 22, 2011, Matsuyama, Japan.
- 30) Matano T: Post-challenge SIV-specific CTL responses in vaccinated macaques. Bridging the Sciences, 25th Joint Meeting of the United States-Japan Cooperative Medical Science Program AIDS Panels, Sep.23, 2011, Atlanta, GA, USA.
- 31) Matano T: Impact of prophylactic vaccination with Sendai viral vectors on post-challenge CTL responses in a macaque AIDS model. 5th Vaccine and ISV Annual Global Congress, Oct. 2, 2011, Seattle, WA, USA.
- 32) Matano T: Impact of prophylactic vaccination on post-exposure CTL cooperation against SIV replication in rhesus macaques. 12th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 19-21, 2011, Kumamoto, Japan.
- 33) Takahara Y, Nakamura M, Sakawaki H, Miura T, Igarashi T, Koyanagi Y, Naruse T, Kimura A, Matano T, Matsuoka S. Impact of therapeutic vaccination during HAART on CTL immunodominance in SIV infection. 12th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 19-21, 2011, Kumamoto, Japan.
- 34) Kurihara K, Takahara Y, Matano T. Combination of intranasal and intramuscular Sendai virus vector immunization. 12th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 19-21, 2011, Kumamoto, Japan.
- 35) Takebe, Y: Reconstructing the epidemic history of HIV-1 subtype B' that is responsible for explosive blood-borne epidemics in Asia: its public health implications and the relevance for future vaccine strategies. 12th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 19-21, 2011, Kumamoto, Japan.
- 36) Takahashi N, Saito A, Nomaguchi M, Iwamoto N, Adachi A, Akari H, Matano T: Virus recovery from cynomolgus macaques controlling viremia in the chronic phase after a simian-tropic HIV-1 challenge. 29th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS. Oct 25-28, 2011, Seattle, USA.
- 37) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T,

- Yoshida T, Yasutomi Y, Takahashi N, Matano T, Adachi A, Akari H: Susceptibility of cynomolgus monkeys to monkey-tropic HIV-1 infection is determined by TRIM5 α genotypes. 29th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS. Oct 25-28, 2011, Seattle, USA.
- 38) Mori K, Sato H, Saito Y, Ahmed N, Sugimoto C: Potent protective response against highly diverse and pathogenic SIV elicited with deglycosylated SIV vaccine wanes due to strict containment of SIV infection. 29th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS. Oct 25-28, 2011, Seattle, USA.
- 39) Suzuki K, Ode H, Fujino M, Kimura Y, Masaoka T, Hattori J, Yokomaku Y, Iwatani Y, Suzuki A, Watanabe N, Sugiura W: Enzymatic and structural analyses of DRV-resistant HIV-1 protease. 12th Annual Symposium on Antiretroviral Drug Resistance, Nov. 6-9 2011, Hershey Pennsylvania, USA.
- 40) Ibe S, Yokomaku Y, Maejima M, Iwatani Y, Sugiura W: Drug-resistance profiles of HIV-2 CRF01_AB-infected case during Abacavir + Lamivudine + Lopinavir/r therapy. 6th German-Japanese HIV Symposium, Nov. 21-22, 2011, Bochum, Germany.
- 41) Takebe Y: Reconstituting the epidemic history of HIV-1 expansion in Asia: Understanding the genesis of Asia's AIDS epidemic, BIT's 2nd Annual World Congress of HIV. World AIDS Day, Dec 1-3, 2011, Beijing, China.
- 42) Nakamura M, Takahara Y, Matsuoka S, Matano T: Analysis of cytotoxic T lymphocyte responses under HAART in a macaque AIDS model. 3rd Korea-Japan Joint Symposium on HIV/AIDS, Dec. 10, 2011, Seoul, Korea.
- 43) Matano T: HIV vaccine development. Symposium on Research and Quality Control of Vaccines, Feb. 20, 2012, Beijing, China.
- 44) Suzuki K, Ode H, Fujino M, Masaoka T, Hattori J, Yokomaku Y, Iwatani Y, Suzuki A, Watanabe N, Sugiura W: Unique flap conformation of darunavir-resistant HIV-1 protease. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Mar. 3-5, 2012, Seattle Washington, USA.
- 45) Iwatani Y, Yoshii H, Kitamura S, Nakashima M, Naganawa Y, Imahashi M, Sugiura W: Constitutive JAK-stat activation is correlated to spontaneous APOBEC3G expression, which determines permissive phenotype against Vif-deficient HIV-1 replication in T-cell lines. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection, Mar. 3-5, 2012, Seattle Washington, USA.
- 46) Matano T: Progress in HIV vaccine research. Nekken Research Conference: HIV patient care and research in southeast Asia, Mar. 23, 2012, Nagasaki, Japan.
2. 国内学会
- 1) 伊部史朗, 横幕能行, 服部純子, 杉浦 互: 抗レトロウイルス治療中の HIV-2 CRF01_AB 感染症例に認めた薬剤耐性変異. 第 85 回日本感染症学会総会, 2011 年 4 月 21-22 日, 東京.
- 2) 今村淳治, 横幕能行, 服部純子, 岩谷靖雅, 杉浦 互: 新規 HIV/AIDS 診断症例におけるトロピズムに関する検討. 第 85 回日本感染症学会総会, 2011 年 4 月 21-22 日, 東京.
- 3) 平野 淳, 池村健治, 横幕能行, 杉浦 互: ラルテグラビル投与に伴う副作用発現並びに遺伝子多型と血中濃度に関する検討. 第 85 回日本感染症学会総会, 2011 年 4 月 21-22 日, 東京.
- 4) 伊部史朗, 正岡崇志, 横幕能行, 岩谷靖雅, 杉浦 互: 抗レトロウイルス療法中の HIV-2 CRF01_AB 感染症例に認めた薬剤耐性変異. 第 13 回白馬シンポジウム in 札幌—最先端のエイズ研究を徹底討論する—, 2011 年 5 月 19-20 日, 札幌.
- 5) Chie Hashimoto, Wataru Nomura, Aki Ohya, Kosuke Miyachi, Tetsuo Narumi, Jun Komano, Naoki Yamamoto, Hirokazu Tamamura: Synthesis of Trimeric Peptide Based on Gp41-C34 and its Anti-HIV effects(HIV 外被タンパク質 gp41-C34 3 量体の合成とその抗 HIV 作用). 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会, 2011 年 5 月 23-25 日, 東京.
- 6) Jun Komano: Cytokine signatures of transformed B cells with distinct EBV latencies as a potential diagnostic tool for B cell lymphoma. シンポジウム「ガン・免疫・代謝研究を加速する Multiplex Assay とその応用」, 2011 年 6 月 7 日, 東京.
- 7) 杉浦 互: ~難治性疾患の治療にむけて~「HIV/AIDS 治療の現状とこれからの課題」. 第 3 回富山ライフサイエンスシンポジウム, 2011 年 7 月 23 日, 富山.
- 8) 松永智子, 澤崎達也, 小島良績, 森下 了, 佐藤裕徳, 大出裕高, 古川亜矢子, 片平正人, 杉浦 互, 梁 明秀: コムギ無細胞タンパク質合成系を用いた Xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) プロテアーゼの解析. 日本ヒトプロテオーム機構第 9

- 回大会, 2011年7月28-30日, 新潟.
- 9) 滝口康之, 西河七恵, 横山真基, 福島健司, 小林 丘, 山南隆徳, 石川晃一: キトサンの経鼻免疫アジュバントとしての利用. 第25回キチン・キトサンシンポジウム, 2011年8月30-31日, 奈良.
 - 10) 俣野哲朗: サルエイズモデル: MHC-I 遺伝子型と病態の関連について. 難治疾患共同研究拠点研究集会「霊長類動物モデルを用いた難治疾患研究」, 2011年10月7日, 東京.
 - 11) 横幕能行, 鈴木奈緒子, 杉浦 互: 医療現場における HIV 暴露事故への対策と課題. 第65回国立病院総合医学会, 2011年10月7-8日, 岡山.
 - 12) 俣野哲朗: HIV 感染症の克服に向けて. 練馬医師会学術部主催学術講演会, 東京. 11/17/2011.
 - 13) 高橋尚史, 齊藤 暁, 野間口雅子, 松岡佐織, 足立昭夫, 明里宏文, 俣野哲朗: サル指向性 HIV-1 感染慢性潜伏期のカニクイサルからの感染性ウイルスの回収. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011年11月30-12月2日, 東京.
 - 14) 中村 碧, 高原悠佑, 阪脇廣美, 堀池麻里子, 三浦智行, 五十嵐樹彦, 成瀬妙子, 木村彰方, 俣野哲朗, 松岡佐織: サルエイズモデル感染初期における MHC クラス I ハプロタイプ別の CTL 反応優位パターンの解析. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011年11月30-12月2日, 東京.
 - 15) 栗原京子, 高原悠佑, 原 裕人, 井上 誠, 飯田章博, 朱 亜峰, 長谷川護, 俣野哲朗: センダイウイルスベクターワクチンの経鼻接種と筋肉内接種の併用効果の解析. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011年11月30-12月2日, 東京.
 - 16) 中根 拓, 山本浩之, 俣野哲朗: サル免疫不全ウイルス感染急性期における非中和結合抗体の受動免疫の影響. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011年11月30-12月2日, 東京.
 - 17) 齊藤 暁, 河野 健, 中山英美, 足立昭夫, 野間口雅子, 保富康宏, 俣野哲朗, 塩田達雄, 明里宏文: サル指向性 HIV-1 への感受性に影響を与えるマカクサル TRIM5 遺伝子の多様性. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011年11月30-12月2日, 東京.
 - 18) 西澤雅子, Jeffrey A. Johnson, Walid Heneine, 杉浦 互. 定量 PCR を応用した高感度薬剤耐性検査法による抗 HIV 治療患者からの微小集族薬剤耐性変異検出の試み. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011年11月30-12月2日, 東京.
 - 19) 田中勇悦, 児玉 晃, 西澤雅子, 杉浦 互, 田中礼子: CXCR4 架橋による CXCR4 および CCR5 親和性 HIV-1 の感染制御. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011年11月30-12月2日, 東京.
 - 20) 杉浦 互: インテグラーゼ阻害剤の臨床における耐性発現の実際. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011年11月30-12月2日, 東京.
 - 21) 杉浦 互: HIV 薬剤耐性検査と耐性 HIV の現状. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011年11月30-12月2日, 東京.
 - 22) 北村紳悟, 中島雅晶, 大出裕高, 前島雅美, 伊部史朗, 横幕能行, 渡邊信久, 鈴木淳巨, 杉浦 互, 岩谷靖雅: HIV-1 Vif 感受性に関する APOBEC3C/F のアミノ酸残基の同定. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011年11月30-12月2日, 東京.
 - 23) 伊部史朗, 近藤真規子, 今村淳治, 岩谷靖雅, 横幕能行, 杉浦 互: ウエスタンブロット法により HIV-1/HIV-2 重複感染が疑われた症例の精査解析. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011年11月30-12月2日, 東京.
 - 24) 岩谷靖雅, 北村紳悟, 前島雅美, 伊部史朗, 横幕能行, 杉浦 互: HIV-1 NC は逆転写開始反応を促進する. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011年11月30-12月2日, 東京.
 - 25) 服部純子, 椎野禎一郎, 湯永博之, 林田庸総, 吉田繁, 千葉仁志, 小池隆夫, 佐々木悟, 伊藤俊広, 内田和江, 原 孝, 佐藤武幸, 上田敦久, 石ヶ坪良明, 近藤真規子, 長島真美, 貞升健志, 古賀一郎, 太田康男, 山元泰之, 福武勝幸, 加藤真吾, 藤井 毅, 岩本愛吉, 西澤雅子, 岡 慎一, 伊部史朗, 横幕能行, 上田幹夫, 大家正義, 田邊嘉也, 渡辺香奈子, 渡邊 大, 白坂琢磨, 小島洋子, 森 治代, 中桐逸博, 藤井輝久, 高田 昇, 木村昭郎, 南 留美, 山本政弘, 松下修三, 藤田次郎, 健山正男, 杉浦 互: 新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の動向. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011年11月30-12月2日, 東京.
 - 26) 椎野禎一郎, 服部純子, 湯永博之, 吉田 繁, 伊藤俊広, 上田敦久, 近藤真規子, 貞升健志, 藤井 毅, 横幕能行, 上田幹夫, 田邊嘉也, 渡邊 大, 森 治代, 藤井輝久, 南 留美, 健山正男, 杉浦 互, 日本薬剤耐性 HIV 調査研究グループ: 国内感染集団の大規模塩基配列解 2: SubtypeB の動向と微小系統群の同定. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011年11月30-12月2日, 東京.
 - 27) 片野晴隆, 横幕能行, 菅野隆行, 福本 瞳, 中山智之,

- 新ヶ江章友, 杉浦 互, 市川誠一, 安岡 彰: 日本人 MSM におけるカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV/HHV-8) 抗体保有率について. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 28) 渡邊綱正, 横幕能行, 今村淳治, 杉浦 互, 田中靖人: HBV 新規感染における HIV 重感染の影響についての検討. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 29) 吉田 繁, 伊部史朗, 服部純子, 松田昌和, 橋本 修, 岡田清美, 和山行正, 巽 正志, 杉浦 互: HIV 薬剤耐性検査の外部精度管理. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 30) 今村淳治, 横幕能行, 服部純子, 岩谷靖雅, 杉浦 互: 薬剤耐性変異を認めた新規未治療 HIV/AIDS 症例の治療と予後の検討. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 31) 柴田雅章, 福島直子, 高橋昌明, 野村敏治, 今村淳治, 横幕能行, 杉浦 互: リトナビルソフトカプセルから錠剤への切り替えに伴うダルナビル血中濃度の変化に関する検討. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 32) 大久保奈美, 高橋昌明, 木下枝里, 柴田雅章, 福島直子, 野村敏治, 泉田真生, 今村淳治, 横幕能行, 杉浦 互: 抗結核薬リファンピシンが中止となった患者のラルテグラビル(RAL)の血中濃度推移をみた一症例. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 33) 横幕能行, 鬼頭優美子, 今村淳治, 大出裕高, 服部純子, 伊部史朗, 岩谷靖雅, 杉浦 互: HIV プロテアーゼ表現型検査法である VLP ELISA 法の実臨床への応用. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 34) 福島直子, 柴田雅章, 木下枝里, 大久保奈美, 高橋昌明, 野村敏治, 横幕能行, 杉浦 互: 薬剤師のための HIV 研修会開催に関するアンケート調査について. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 35) 桑原 健, 矢倉裕輝, 吉野宗宏, 上平朝子, 白坂琢磨, 杉浦 互: エトラビリン, ダルナビル, ラルテグラビルの血中トラフ値と海外データとの比較. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 36) 丸山笑里佳, 横幕能行, 松岡亜由子, 服部純子, 杉浦 互: 服薬アドヒアランスの低さに関連する要因の検討. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 37) 竹村太地郎, 川又美弥子, 村上 努: サイクロフィリン A 非依存的に増殖可能な新規 HIV-1 変異株の解析. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 38) 橋本智恵, 鳴海哲夫, 野村 歩, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和: HIV-1 第二受容体 CXCR4 の細胞外ドメインを基にしたエイズワクチンの開発研究. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 39) 呉 鴻規, 竹村太地郎, 川又美弥子, 千葉 丈, 村上努: HIV-1 粒子形成過程における Rab11a 蛋白質の機能解析. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 40) 柳田浩志, 横田瑞穂, 尾瀨将一, 浦野恵美子, 市川玲子, 村上 努, 駒野 淳, 星野忠次: HIV-1 逆転写酵素 RNase H 活性阻害剤の開発. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 41) 森 一泰, 佐藤洋隆, Nursarat Ahmed, 武田 哲, 宇田昌彦, 永井美之: 低病原性糖鎖修飾変異 SIV の初期感染, 生ワクチン感作ザルに誘導される宿主遺伝子発現の解析. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 42) Nursarat Ahmed, 齋藤陽平, 渡辺 哲, 山本直樹, 永井美之, 森 一泰: 高い多様性と高病原性を示す SIV に対する感染防御に有効な防御免疫. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 43) 浦野恵美子, 宮内浩典, 滝澤万里, 市川玲子, 駒野淳: HIV プロテアーゼ活性型 CAPS3 による HIV 複製抑制. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 44) 尾崎太郎, 浦野恵美子, 鳴海哲夫, 野村 渉, Maddali Kasthuraiah, Pommier Yves, 山本直樹, 駒野 淳, 玉村啓和: Vpr 由来インテグラーゼ阻害剤の構造活性相関. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 45) 武部 豊: 分子疫学的視点からみたアジアにおけるエイズ流行の最新動向の分析: 中国における特定リスク集団から一般集団への急速なウイルス播種. 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2011 年 11 月 30-12 月 2 日, 東京.
- 46) Matsuoka K, Masaoka T, Tanabe F, Morishita R, Sawasaki T, Iwatani Y, Sugiura W: Development of in

vitro enzymatic method for assessing susceptibility to HIV-1 reverse transcriptase inhibitors using a wheat-germ cell-free translation system. 第34回日本分子生物学会年会, 2011年12月13-16日, 横浜.

ンポジウム「エイズ克服への挑戦—エイズの治療と予防の最先端—」, 2012年1月28日, 名古屋.

- 47) 北村紳悟, 中島雅晶, 大出裕高, 前島雅美, 伊部史朗, 横幕能行, 渡邊信久, 鈴木淳巨, 杉浦 互, 岩谷靖 雅 : Structure-Guided Mutagenesis を用いた APOBEC3C/F の HIV-1 Vif 感受性に関するアミノ酸残基の同定. 第34回日本分子生物学会年会, 2011年12月13-16日, 横浜.
- 48) Murakami T, Wu H, Kawamata M, Hayashi K, Chiba J, Takemura T: Functional analysis of Rab11a in HIV-1 Replication. 第34回日本分子生物学会年会, 2011年12月13-16日, 横浜.
- 49) Emiko Urano, Kosuke Miyauchi, Mari Takizawa, Reiko Ichikawa, Jun Komano: Therapeutic potential of CASP3 engineered to be activated by HIV-1 protease. 第34回日本分子生物学会年会, 2011年12月13-16日, 横浜.
- 50) 齊藤達哉, 駒野 淳, 斎藤愛記, 山岡昇司, 山本直樹 : 好中球は Neutrophil extracellular traps により Human immunodeficiency virus-1 を排除する. 第34回日本分子生物学会年会, 2011年12月13-16日, 横浜.
- 51) Jun Komano, Kosuke Miyauchi, Emiko Urano, Yoshiaki Okada, Cheng Kui, Yin Hang. Activation of TRL3-mediated innate immune response by retroviral infection in human cells. 第34回日本分子生物学会年会, 2011年12月13-16日, 横浜.
- 52) 齊藤達哉, 駒野 淳, 斎藤愛記, 山岡昇司, 山本直樹, 審良静男 : Zinc finger antiviral protein はガンマレトロウイルスに対する感染防御応答を制御する. 第34回日本分子生物学会年会, 2011年12月13-16日, 横浜.
- 53) 俣野哲朗 : サルモデルを用いたエイズワクチン開発研究. 第4回滋賀医科大学サルシンポジウム「サル類と感染症、最近の話題」, 2011年12月19日, 大津.
- 54) Yaw O. Amoah, Afia A. Ntim, Jacob Barnor, James A.M. Brandful, William K. Ampofo, Samson B. Ofori, Koichi Ishikawa, Alexander K. Nyarko, Shoji Yamaoka, Eiji Ido: Evaluation of the Current First-Line ART for AIDS Patients in Ghana. 文部科学省「新興・再興感染症研究拠点形成プログラム」新興・再興感染症に関するアジアリサーチフォーラム-2012. Asian Research Forum on Emerging and Reemerging Infections – 2012. 2012年1月11-12日, 神戸.
- 55) 俣野哲朗 : HIV 感染症の克服に向けて. 市民公開シ