

19. 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35年以上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、世界のHIV感染者数は3600万人を超え、年間約180万人が新たにHIVに感染し、約100万人がエイズ関連で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、日本国内においてもエイズ動向委員会によると、HIV感染者数・エイズ患者数をあわせた新規報告数は毎年1,300—1,500件(2018年:1,317件)で、感染者数増大が続いている。特にエイズ発症で感染が判明する件数が多く(2018年:377件)、多くの感染者が早期診断に至っていないと考えられ、憂慮すべき事態である。抗HIV薬治療によりエイズ発症抑制が可能となってきたが、感染者はほぼ一生にわたる服薬が必要で、副作用・薬剤耐性・高額医療費等の問題が生じている。さらに近年、エイズ発症に至らなくとも発癌や骨粗鬆症・心血管障害等の種々の加齢関連疾患の進行が大きな問題となってきている。当センターは、このHIV感染症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HIVワクチン開発」、「HIV感染者に対する治療法向上」、

「施策基盤となる情報収集・発信」の3点を主目的とする研究を推進している。

予防HIVワクチン開発を目的とする研究では、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、ワクチン開発を進めている。特に、優れた免疫誘導能を有するセンダ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(IAVI)等との国際共同研究が進展し、ルワンダ・ケニア・英国での臨床試験第I相にて安全性・免疫原性が確認されたところである。さらに抗原最適化研究を進展させ、有望な結果が得られてきている。

HIV感染者治療に関しては、国内の抗HIV薬治療感染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。近年、国内HIV感染者臨床ゲノムデータベースを構築し、ウイルスゲノム・宿主ゲノム情報等の解析研究を推進している。さらに、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。また、感染者のHIV治療に向け、HIV複製制御維持・潜伏機序の解明を目指した研究を展開している。

施策基盤情報収集・発信に向けては、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おり、今後も精度の高い診断体制の確立・整備に貢献していく予定である。国内外の疫学的調査研究を推進し、アジア諸地域を中心とした疫学情報を得てきたが、特に近年、ベトナム国立衛生疫学研究所および西アフリカのガーナ野口記念医学研究所との国際共同研究を推進している。また、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およびサーベイランス強化を目的として、国際協力機構の協力によるHIV感染診断技術・サーベイランスに関する国際研修を年一回開催している。

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。

業績

調査・研究

I. HIV 感染免疫動態と予防 HIV 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) 抗 SIV 中和抗体の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、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してきた。前年度までは、非中和抗体 (nNAb) 受動免疫の個体レベルにおける持続感染阻止能の欠失、中和抗体受動免疫による 100 週単位の SIV 制御、NAb 受動免疫後の CTL エスケープ変異体の *in vitro* 複製抑制能の亢進と *in vivo* での CTL エスケープ変異の蓄積阻止、NAb 誘導群における主要 CTL の pAMPK 低発現の亜集団保有、CD8 陽性細胞集団の SIV 複製抑制能の NAb 受動免疫による選択的亢進を示し、MHC クラス I ハプロタイプ 90-010-Ie 及び 90-010-Id に関連するエピトープ候補領域 (各 2 個、計 4 個) と、選択されるウイルス変異の絞り込みを行った。本年度は、CTL エピトープとして 90-010-Ie で Tat₃₇₋₄₄、90-010-Id において Vif₁₉₁₋₂₀₁ の同定に至った。当該 CTL 群におけるリン酸化 AMPK 低発現 CTL 集団のマーカー解析を行った結果、転写因子 Eomesodermin の発現が当該集団において高い可能性を見出している。次年度以降はこの関連解析を行うことを予定している。

[山本浩之、Hau Thi Thu Trang、菅野芳明、関紗由里、中村碧、石井洋、野村拓志、俣野哲朗]

(2) 抗 SIV 中和抗体誘導サル群の同定と免疫関連の解析

高度の NAb 抵抗性 (誘導障害) を自然感染経過で示す SIV_{mac239} 株感染アカゲサル群を継続スクリーニングした結果 NAb 高誘導を示す新規サル群を同定し、細胞関連遺伝因子及びウイルス学的因子の包括的な相関解析を進め、これまでに NAb 誘導群ではウイルス特異的 B 細胞サブセットレベルでの応答亢進が生じ、Env 可変領域 1、2、4、5 に単独及び多重の残基置換を有する抗体エスケープ変異 SIV に対する中和能は累加的に低下する可能性を見出している。本年度は、上記 4 領域の点変異 SIV が中和エスケープ変異であることを見出すと共に、SIV_{mac239} 中和は複数の標的領域 (V1+V2+V4+V5 領域) に対する組合せで達されることを示した。また上記に対応し Env 領域における宿主選択圧の解析を行った結果、NAb 誘導群において Env 領域の選択圧が亢進していることを見出した。本実験系は新たなタイプの NAb 誘導型ワクチン開発への基礎知見として有用となりうる。

[山本浩之、菅野芳明、Hau Thi Thu Trang、野村拓志、俣野哲朗]

(3) 新規サル馴化 HIV-1 (HIV-1mt) における液性免疫応答研究

現在、完全治癒や機能的治癒の実現に向けた様々な基礎研究が行われているが、それらの有効性や安全性を評価するための介入試験を HIV 感染者において実施することは難しいのが実情である。そこで、我々はそれらの評価研究に適した新規霊長類モデルとして HIV-1 の感染伝播に重要な CCR5 指向性を有する新規サル馴化 HIV-1 (HIV-1mt) を構築し、カニクイザルを用いて感染実験を行っている。

本年度は、急性期および持続感染期の自己 Env キメラ感染性クローンを構築し、自己 Env に対する血漿中中和抗体活性解析を進めた。結果、持続感染期も含めて、全ての感染個体で自己ウイルスに対する中和活性が確認され、局所ウイルス増殖に対応するため中和抗体が持続的に誘導されている可能性が見出された。本実験系は、潜伏感染における液性免疫応答の機能的意義の解明に繋がることを期待できる。

[原田恵嘉; 明里宏文 (京都大学)、吉村和久]

(4) RNA-Seq による SIV 初期感染、免疫細胞における遺伝子発現の網羅的解析

慢性感染を経て AIDS 発症に至る HIV 感染症において、感染初期の宿主応答の詳細を明らかにすることは、治療法・ワクチン開発において重要である。エイズウイルス感染初期の宿主応答は、感染予後・病態に重大な影響を与えることから、感染初期の免疫応答を、各種免疫細胞の性質・機能から明らかにすることを目的とする。これまでの糖鎖変異生ワクチン Δ5G と野生株 SIV_{mac239} の初期感染の解析に基づき、血中ウイルス量のピークから 3-5 日目の感染 7 日に採取した 4 群 (SIV 発症型感染、SIV 感染制御、Δ5G 生ワクチン感染、非感染) の末梢血単核球を用い sorting により CD4+T、CD8+T、B 細胞、単球、DC+NK 細胞を分離し、RNA-seq により網羅的な遺伝子発現解析を行った。細胞ごとの群間比較では、DC、CD4+T 細胞において有意な遺伝子発現レベルの違いが多く見られた。発現変動遺伝子をカテゴライズしたところ、遺伝子発現調節と免疫応答関連の遺伝子が多く検出された。CD4+T、CD8+T、B 細胞では SIV_{mac239} 感染と Δ5G 感染において共通のクラスターを形成した。RNA-Seq による解析は、マイクロアレイによる全末梢血単核球解析から得られた発現変動遺伝子について各免疫細胞の寄与を明らかにした。今年度は群間の遺伝子発現の違いが個体差ではないことを確認するために、追加解析を行った。

[藤野真之、森一泰; 金城その子、池尾一穂 (国立遺伝学研究所)]

(5) SIV/HIV 感染制御における IL-15 応答エフェクター細胞の重要性

高い多様性を示す病原体 (HIV・インフルエンザウイルス等) に有効なワクチン開発は公衆衛生における最重要課題であるが、防御免疫の詳細は不明のままである。我々は、糖鎖変異 SIV ワクチンがワクチン株とはサブタイプ (亜種) が異なる SIVsmE543-3 (HIV-1 の亜種間の違いに相当) に有効な防御免疫を誘導すること報告した。しかし感染制御はワクチン群の 2/3 で確認されたが、1/3 ではチャレンジウイルスとワクチンの組み換えウイルスが出現、AIDS を発症した。当該ワクチンは同種ウイルス感染に対してはすべてのワクチン接種個体で感染は制御されたことから、異亜種ウイルス感染の 2/3 の感染制御群では、ワクチンと接種ウイルスの違いから、獲得免疫では抑制できないウイルス感染を抑制する免疫が誘導されたと推測される。そこで感染制御群と非感染制御群の免疫を比較することにより異亜種ウイルスに有効な防御免疫の同定を試みた。まず、CD8 抗体投与により感染制御個体から CD8+細胞を一時的に減少させると感染制御が一時的に失われることから、CD8+細胞が感染防御に働くことを明らかにした。次に感染制御群と非感染制御群の免疫比較解析から、SIV 特異的 CD8+T 細胞レベルには違いは見られなかったが、IL-15 応答性の CD8+T 細胞と NK 細胞レベルに有意の違いが検出された。次に IL-15 応答性のエフェクター機能は単球等に依存することが明らかになった。これらの結果から、単球等による自然免疫が異なる亜種ウイルス感染制御に重要な役割をすることが推測された。

[森一泰、藤野真之]

2. HIV ワクチンに関する研究

(1) CTL 細胞誘導センダイウイルスベクター HIV ワクチンの抗原設計に関する研究

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 感染拡大抑制効果が期待される。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 (第 1 相) により安全性と免疫原性が確認されており、現在 SeV ベクターワクチンの抗原最適化に向けた研究を展開している。これまでの研究で有効な CTL の標的抗原として有望であると考えられる Gag・Vif を抗原とし、HIV 感染の優先的な標的となり得るウイルス特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導しないワクチン抗原を開発した。具体的には、Gag・Vif 抗原を断片化し連結した抗原を設計し、アカゲザルを用いて DNA プライム・SeV ベクター

ブースト法によるワクチン接種実験を行った。ワクチン接種後の T 細胞応答を解析した結果、効果的な Gag・Vif 特異的 CTL 応答が観察された一方で、Gag・Vif 特異的 CD4 陽性細胞の誘導は限定的であった。ワクチン接種サルに対してサル免疫不全ウイルス (SIV) を経静脈接種した結果、ワクチン接種による SeV ベクター特異的 CD4 陽性 T 細胞応答の高い個体において効果的な SIV 複製制御が観察された。これはベクター特異的免疫応答が効果的なワクチン免疫の誘導に寄与することを示唆しており、ワクチンによる免疫応答誘導機序の解明に向けた重要な知見であると考えられる。また先行研究において、ワクチン接種・SIV 複製非制御サルにおいては急性期ウイルス量の増加が認められた一方で、新規ワクチン接種サルにおいてはそのような急性期ウイルス量の増加は認められなかった。このウイルス特異的 CTL を選択的誘導するワクチン抗原設計は、ウイルス感染標的を増やすことなくウイルス複製制御に効果的な免疫応答を誘導することを可能とし、効果的な HIV ワクチン開発に向けた新規性の高い抗原設計戦略である。

[石井洋、中村碧、関紗由里、山本浩之、武田明子; 徳炭剛、弘中孝史、原裕人、朱亜峰 (ID ファーマ)、俣野哲朗]

(2) 抗体誘導 HIV ワクチンに関する研究

CTL 誘導に加えて、抗体誘導は HIV ワクチン開発における重要戦略である。有効な抗体誘導には、標的となる Env 抗原の構造を考える必要があり、Env 三量体は有望な抗原の一つである。本研究ではセンダイウイルス (SeV) 粒子に効率よく取り込まれる新規改変 EnvF 抗原を設計し、それを発現する SeV ベクター (SeV-EnvF) および EnvF を効率よく取り込む非感染性 SeV 粒子 (NVP-EnvF) を開発した。この新規改変 EnvF 抗原の機能構造解析を推進し、EnvF 抗原を発現させた細胞を用いて解析した結果、EnvF は抗 HIV モノクローナル中和抗体によって認識されることを明らかにした。中でも、Env 三量体を特異的に認識する中和抗体によって EnvF 抗原が認識されたことから、EnvF 抗原は Env と同様の三量体構造を有していることが示唆された。また、EnvF 抗原が低効率ながらも Env と同様に CD4 および CCR5 を介した膜融合能を保持することを明らかにし、EnvF 抗原が免疫抗原として三量体 Env 抗原と高い類似性をもつことが示唆された。

[石井洋、中村碧、野村柚仁; 徳炭剛、弘中孝史、原裕人、朱亜峰 (ID ファーマ)、俣野哲朗]

II. HIV 感染病態と感染者治療法に関する研究

1. HIV 複製および感染病態に関する研究

(1) SIV 複製制御維持群の解析

我々はこれまで、Gag を主抗原とする DNA プライム・センダ

イウイルス (SeV) ベクターブーストワクチンを開発し、MHC-I ハプロタイプ A 共有サル群では、ワクチン接種サル全頭で SIV 持続感染成立が阻止されることを示し、その SIV 複製制御に Gag206-216 エピトープ特異的 CTL および Gag241-249 エピトープ特異的 CTL が中心的役割を担っていることを明らかにしてきた。さらに、SIV 複製制御状態維持機序の解明に向けた研究を推進し、SIV 感染後 2 年以上の長期にわたり SIV 複製制御状態を維持した MHC-I ハプロタイプ A 共有サル群において、感染後 2 年のプロウイルス gag 領域に CTL 逃避変異蓄積が認められ複製制御状態が劣ると考えられる群と、変異蓄積が認められず複製制御状態が優れると考えられる群があることを見出した。一方で複製制御状態に差異が生ずる機構については未だ不明瞭でありさらなる解析が必要であることから、Gag241-249 特異的 CD8 陽性 T 細胞に着目し検討を行った。野生型または変異型エピトープ -Mamu-A1*065:01 tetramer を用い、PBMC 中の Gag241-249 特異的 CD8 陽性 T 細胞の野生型および変異型エピトープに対する交差反応性を解析したところ、複製制御状態が優れる群では変異型エピトープに交差性のある Gag241-249 特異的 CD8 陽性 T 細胞が早期に誘導される傾向があったが、複製制御状態が劣る群ではみられない傾向にあった。SIV 複製制御に関わる宿主免疫動態の一端を明らかとする重要な知見である。

[野村拓志、山本浩之、石井洋、Ntim Afia Asante、椎野禎一郎；明里宏文 (京都大学)、成瀬妙子、木村彰方 (東京医科歯科大学)、俣野哲朗]

(2) 国内 HIV 感染者の臨床ゲノム情報データベース構築

国内 HIV 感染者の大部分は抗 HIV 薬治療を受け、エイズ発症には至らない。しかし、抗 HIV 薬治療をほぼ生涯にわたって受ける必要があり、長期療養下で骨粗鬆症・心血管障害・脳認知障害・腎障害等の加齢関連疾患発症や発癌が問題となってきている。これらの各種疾患促進に関連する宿主遺伝子の検索を主目的として、国内 HIV 感染者の臨床ゲノム情報を収集し、データベースを構築するプロジェクトを開始した。データベースを構築し、ウイルスゲノム、HLA 遺伝子型等のデータ収集・蓄積が進んでいる。特に HLA 領域については NGS による高精度な HLA タイピングに加え、領域内一塩基多型についても情報を収集し、病態との関連について解析を進めた。

[立川愛、吉村和久、椎野禎一郎、西澤雅子、菊地正、石井洋、中村碧；四柳宏、古賀道子、松田浩一 (東京大学)、岩谷靖雅 (名古屋医療センター)、塩田達雄 (大阪大学)、湯永博之、岡慎一 (国立国際医療研究センター)、細道一善 (金沢大学)、大橋順 (東京大学)、俣野哲朗]

2. 新規治療法開発に関する研究

(1) HIV エンベロープの治療標的構造研究を基盤とする新規治療薬に関する研究

我々は、これまでに標的細胞受容体 CD4 の類似低分子化合物 (CD4mc: 新規 Env 標的薬) が、HIV エンベロープ蛋白 (Env) gp120 の立体構造変化を誘起し、エピトープを露出させることで抗 HIV-1 抗体の中和活性を増強させることを見出している。そこで、この研究成果をより発展させて、脆弱な状況の Env を誘導する「新規 Env 標的阻害剤 (二機能性 Env 阻害剤)」の研究開発を進めている。

本年度は、大規模スクリーニングにより、CD4mc、In Silico Guided Hits、第二世代 Triterpenes から有用候補化合物を見出すことができた。さらに、得られた第二世代 Triterpenes のキャラクタリゼーションを進め、広域かつ高い抗 HIV 活性、広域な中和抗体活性増強作用、および標的部位、などの各データも得られた。加えて、第二世代 Triterpenes は血中動態が良く忍容性も高いことが判明した。本成果は、ART 下で、広域中和抗体の交差性を増強させて潜伏感染を制御する新規治療法開発への基礎知見として有用となりうる。

[原田恵嘉、引地優太；横山勝 (病原体ゲノム解析研究センター)、前田賢次 (国立国際医療研究センター)、野村渉 (東京医科歯科大学)、鳴海哲夫 (静岡大学)、吉村和久]

(2) MVC 耐性誘導による Env の変異が中和抗体感受性に及ぼす影響に関する研究

CCR5 阻害剤マラビロック (MVC) は初めての宿主因子を標的とする抗 HIV 認可薬であり、耐性機序に関しては未だに明らかでないことが多い。さらに MVC は間接的にエンベロープ (Env) 蛋白に作用することもあり、感染者体内に存在する中和抗体との相互作用についても興味注がれている。そこで我々は、これまでに、血友病症例から分離した HIV-1 サブタイプ B (KP-5) を用いて、MVC に対する in vitro 耐性誘導を行い、MVC 耐性獲得によるエンベロープ Env の構造変化と中和抗体に対する感受性の関係を解析している。

本年度は、これまでの KP-5 ウイルスパネルに加えて、サブタイプ C および CRF08_BC の各臨床分離株を用いて in vitro 耐性誘導を開始し、各種解析を進めた。本ウイルスパネル系は、MVC および中和抗体の組み合わせによる新規治療法への基礎知見として有用となりうる。

[原田恵嘉、吉村和久]

(3) iPS 細胞技術を用いた HIV 特異的 T 細胞による免疫細胞療法の開発に関する研究

HIV 感染症治療達成のためには潜伏感染細胞除去が必

須である。潜伏感染細胞を再活性化し、感染細胞除去を目指す”Kick and Kill” 戦略が提唱されているが、潜伏感染細胞の再活性化、感染細胞除去について、いずれも有効な手段は確立されていない。本来 CTL は感染細胞排除を担う有用な宿主免疫監視機構であるが、慢性期の HIV 感染者は不可逆的な免疫老化状態に陥っており、HIV 特異的 CTL も十分に機能できないことが明らかとなっている。HIV 感染症の治癒を目指した治療戦略として、人工多能性幹細胞 (induced Pluripotent Stem Cell, iPS 細胞) 技術を用いて再生した HIV 特異的 CTL を、再活性化感染細胞の排除を担うエフェクターと位置づけ、新たな免疫細胞療法の開発を目指した研究を進めている。昨年度までに、HIV 感染者 CTL クローンより樹立した iPS 細胞由来 HIV 特異的再分化 T 細胞 (T-iPSC-CTL) の機能評価を行い、高品質な T-iPSC-CTL の作製が達成された。HIV 特異的 CTL は、その標的とするエピトープ、個々の T 細胞受容体 (TCR) により抗 HIV 効果が異なるため、T 細胞受容体 (TCR) に着目し、本治療戦略に有用な CTL の探索を進めている。

一方で、安全性評価・効果検証のため、SIV 感染サルエイズモデルを用いた研究も進めている。アカゲザル由来 iPS 細胞より再分化 T 細胞を作製し、昨年度までにアカゲザルへの移植実験を実施、安全性の確認を行った。効果検証実験に向けて、SIV 特異的 T 細胞の作製を進めている。

[立川愛、侯野哲朗、石井洋；三木祥治、横田恭子、寺原和孝、岩淵龍太郎 (免疫部)、金子新、三浦智行 (京都大学)、山下和男 (KOTAI バイオテクノロジー)]

(4) HIV 感染者や免疫不全患者で問題となるウイルス感染症に対する特異的 T 細胞を用いた免疫細胞療法の開発に関する研究

cART により HIV 感染症の予後は改善されているが、未だに AIDS 患者では日和見合併症の発症が問題であり、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症などのウイルス感染症もその原因の一部となっている。また、非エイズ指標疾患悪性腫瘍としてパピローマウイルス (HPV) を原因とする肛門癌の増加も懸念されており、新たな治療法の開発が急務である。一方、各種移植医療においても、移植後の免疫抑制状態での CMV, EBV, AdV などの日和見ウイルス感染症が問題となるが、米国ではウイルス特異的 T 細胞を用いた免疫細胞療法が有効であることが報告されており、我が国でも臨床実用化が待たれている。我が国でのウイルス特異的 T 細胞療法の実用化に際しては、日本人の HLA 遺伝子型背景を考慮した抗原デザインや評価系の構築が重要である。我々は、HIV, CMV, EBV, AdV, HPV などのウイルスタンパク質の Overlapping peptide (OLP) を用いて、エピトープマッピング法

を確立し、各ウイルスタンパク質において日本人集団で高頻度に T 細胞応答の標的となる部位の同定を行った。また、各ウイルス特異的 T 細胞の HLA 拘束性を決定するため、日本人に特化した HLA 単独発現株パネルを作製した。HLA-A, B, C については、9 割以上の日本人で 6 座位中 5 座位以上の HLA をカバーしており、T 細胞応答の HLA 拘束性決定について実装が完了した。感染症のみならず、癌等を対象とした本邦での免疫細胞療法の臨床応用に向けて、有用なツールを提供できる。

[立川愛；高橋聡 (東京大学医科学研究所)、森尾友宏 (東京医科歯科大学)、川名敬 (日本大学)]

(5) HIV-1 Gag タンパク質を標的とした中分子および低分子によるウイルス複製制御に関する研究

・Gag 機能部位を標的とする低分子化合物の創出

昨年度までに CA を標的とする候補化合物の抗 HIV-1 活性および細胞毒性の評価を行い、候補化合物が中程度の抗 HIV-1 活性を有することを明らかにしてきた。さらに、この化合物が、種々の HIV-1 亜株に対してほぼ同程度の抗 HIV-1 活性を有すること、臨床使用されている抗 HIV-1 薬に耐性を示すウイルスに対しても有効性を示すことを明らかにした。また、作用機序に関する研究では、この化合物は HIV-1 感染において標的細胞での逆転写過程を阻害すること、一方ウイルス複製後期過程にはほとんど影響を与えないことも明らかにした。H30 年度は、候補化合物の存在下で産生させた HIV-1 の形態にはほとんど変化が認められないこと、CA を SIV に置換した組換えウイルスにも候補化合物が有効であることからこの化合物の主標的は HIV-1 CA ではない可能性が高いことを明らかにした。

・Gag 蛋白質部分ペプチドを用いた抗 HIV 中分子の創出

HIV-1 CA のヘリックス 9 の部分ペプチドは、誘導体等の解析から、標的アミノ酸のリン酸化に対してデコイとして作用している可能性が示唆された。CA のヘリックス 9 を含む部分ペプチドが中程度の抗 HIV-1 活性を示すことを明らかにしている。H30 年度は、この領域付近の部分ペプチドの設定や長さを色々変えることによってより高い抗 HIV-1 活性を示す誘導体を検索した。その結果、ヘリックス 9 からヘリックス 10 の一部を含む部分ペプチドが元化合物以上の抗 HIV-1 活性を示すこと、およびヘリックス 8 に係る誘導体も高い抗 HIV-1 活性を示すことが明らかになった。

[藤野真之；野村渉、小早川拓也、玉村啓和 (東京医科歯科大学)、村上努]

(6) HIV-1 膜融合阻害剤の二量体化戦略によるウイルス感染制御に関する研究

我々はこれまで、HIV-1 gp41 の C 末端側ヘリックス領域 (CHR)由来の C34 ペプチドを PEG リンカーで二量体化することによって、抗 HIV-1 活性が単量体に比べ約 100 倍向上することを報告した。そこで本研究では、C34 ペプチド二量体の構造情報解析を実施し、二量体化によって抗 HIV-1 活性が顕著に向上した機構の解明を試みた。さらに、この二量体化による活性向上化の概念を低分子膜融合阻害剤へも応用可能か否かの検証を行った。CD スペクトル解析は、C34 ペプチド誘導体(CC34REG)単量体および C 末端側および N 末端側を架橋した二量体について N 末端側ヘリックス領域 (NHR)ペプチド、N36RE の存在または非存在下で測定した。さらに、種々の比率の CC34REG 二量体と N36RE の混合 CD スペクトル解析も行った。CC34REG 単量体または二量体と N36RE の混合物について熱変性試験を行った。Bogerらによって報告された低分子 HIV-1 膜融合阻害剤について、種々の長さの PEG リンカーで連結した二量体を合成し、それらの抗 HIV-1 活性と細胞毒性を TZM-bl 細胞を標的細胞に用いて評価した。

CD スペクトル解析の結果から、CC34REG 二量体は N36RE と2本のペプチド鎖で相互作用していることが示唆された。また、熱変性試験において、二量体は単量体に比べて約 10°C 変性温度が向上しており、二量体化によって NHR との相互作用がより強固となることが示された。二量体化した Bogerらの低分子 HIV-1 膜融合阻害剤は、PEG を9個連結した場合に著しくその抗 HIV-1 活性が向上することが明らかになった。以上の結果は、gp41CHR の部分ペプチドやそれをミミックした低分子において、二量体化が高い抗 HIV-1 活性を有する膜融合阻害剤の創製に有効であることを示している。[藤野真之;海老原健人、小早川拓也、野村渉、玉村啓和(東京医科歯科大学)、村上努]

III. エイズ対策等の施策基盤構築に関する研究

1. 世界の HIV 感染動向に関する研究

(1) ベトナムにおける感染者の HIV ゲノムと HLA ゲノムの解析

HIV 感染症は世界三大感染症の一つであり、その克服は国際的最重要課題の一つである。CTL 反応は HIV 複製抑制に中心的な役割を担っており、CTL 逃避変異を有するウイルスの選択は感染病態に大きく影響する。この CTL 逃避変異を反映する HLA 関連 HIV 変異の動向把握は、HIV 感染症のコントロールに重要である。各 HLA アレル頻度は人種間で大きく異なるため、世界各地の流行 HIV 株の HLA 関連変異同定が必要であり、特にベトナムはアジアの HIV 感染流行地域の一つとして重要な対象地域である。本研究は、ベトナム国立衛生疫学研究所(National Institute of

Hygiene and Epidemiology, NIHE)との共同研究として行われており、ハノイの HIV 感染者検体を用いて HLA タイピングおよび流行 HIV 株の遺伝子解析を行った。系統樹解析の結果、数例を除いてウイルスサブタイプは東南アジアで流行する CRF01_AE であり、他サブタイプではこれまでに報告されていない複数の HLA 関連変異が同定された。さらに、HLA 遺伝子型と病態との関連解析を行ったところ、欧米・アフリカ諸国のコホート研究で見られる特定の HLA 遺伝子型の病態との関連が、本研究では確認されなかった。各流行地域でのコホート研究の重要性が示唆された。本研究の推進においては、感染研研究者が定期的に NIHE を訪問、また NIHE 若手研究者を感染研に招聘し、若手研究者への技術指導や研究討議を精力的に行なっている。

[立川愛、高橋尚史、石川晃一、松岡佐織、椎野禎一郎; Nguyen Thi Lan Anh, Tran Thi Minh Tam (NIHE)、成瀬妙子、木村彰方(東京医科歯科大学)、大橋順(東京大学)、俣野哲朗]

(2) ガーナにおける感染者の HIV ゲノムと HLA ゲノムの解析
西アフリカ地域における HIV ゲノムおよび宿主ゲノムの多様性解析を行う目的で、ガーナ共和国の野口記念医学研究所(Noguchi Memorial Institute for Medical Research)との共同研究を推進している。ガーナ中央部に位置するコフォルディアの州立病院においてこれまでに 600 検体以上の HIV 感染者血液を採取し、臨床情報を収集するとともに、HLA 遺伝子型およびガーナ流行 HIV 株ゲノム塩基配列の解析を推進中である。さらに、健常者および感染者の糞便を採取し、腸内マイクロバイオーーム解析を開始している。

[石川晃一、Nicholas Nii-Trebi、Mildred Amoa-Bosompem、Parbie Prince Kofi、関紗由里、王雋安、松岡佐織、立川愛、椎野禎一郎;石坂彩、水谷壮利(東京大学)、William Ampofo(野口記念医学研究所)、成瀬妙子、木村彰方(東京医科歯科大学)、俣野哲朗]

2. 国内の HIV 感染動向に関する研究

(1) 国内で流行する HIV とその薬剤耐性株の長期動向把握に関する研究

15年以上継続的に進めている日本における薬剤耐性HIV動向調査をおこなう研究で、我が国の薬剤耐性HIVの発生动向調査を主軸に国内で流行するHIV株の動向と薬剤耐性HIV感染拡大等の背景等を明らかにし、今後のHIV感染拡大予防策に有益な情報の抽出とその活用を目的とし、以下3項目の研究に取り組んだ。

(7)分子疫学調査研究: 新規 HIV/AIDS 診断症例については 510 例(H30 年 1 月~12 月)が収集された。同時点の補

足率は 39.5%であった。収集された症例の主体は日本人、男性、20-40 歳台、MSM、そしてサブタイプは B であり、この傾向は 2003 年に調査を開始して以来一貫している。何らかの伝播性薬剤耐性変異を有するものは 4.9%確認された。薬剤クラス別内訳では核酸系逆転写酵素阻害剤 2.8%、プロテアーゼ阻害剤 1.4%、非核酸系逆転写酵素阻害剤 0.8%であった。インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異は見つかっていない。個別の耐性変異を見ると AZT 耐性変異の T215X は 2.4%、PI 耐性変異の M46I/L は 1.2%、そして NNRTI 耐性変異の K103N は 0.6%であった。過去にも報告してきたようにこれらの変異を保有する株はすでに耐性株の一つとして集団に定着したことを裏付けている。

pol 領域配列で同一の Transmission cluster に属する患者検体の env gp120 のシーケンス解析において、V1~V4 領域は検体採取時期が下るにつれて indel が入り、その indel が入った HIV が感染伝播する傾向が見られた。

(イ)情報分析研究:国内伝播クラスターの迅速判定プログラム SPHNCS による判定の精度を検証するため、沖縄地域から採取された 2013~2016 年の新規患者由来の 87 検体を用いて、従来の方法と SPHNCS の双方で行ったクラスター同定結果を比較した結果、システムの特異度と感度(検出力)はそれぞれ、0.952 と 0.591 であった。先行研究で定められたリンク閾値 1.5%は、特異度と感度のバランスのもっとも良い数値であった。

(ウ)薬剤血中濃度モニタリング研究:平成 30 年 4 月から 7 月までの 4 か月に、研究班で測定した検体の測定件数は 145 件、16 施設からの利用があった。測定薬剤は DTG(33 件)が最も多く、TFV, RAL, EVG, COBI が続いた。HP へのアクセス数や血中濃度測定依頼のためのパスワード取得者も年々増加傾向にあり、抗 HIV 薬の血中濃度測定に関する関心の高さが伺えた。今後はより多くのデータを集積・解析することで、長期の臨床効果について検討する必要があると考えられた。また、新規の合剤における夫々の薬剤の濃度に関しても今後重要となってくると考える。

[菊地正、吉村和久、西澤雅子、椎野禎一郎;松田昌和、蜂谷敦子(名古屋医療センター)]

(2) 国内HIV伝播に関する研究

開発を進めてきた国内伝播クラスターの検索プログラム(SPHNCS)を用い、同じ伝播クラスター(TC)に属すると推定される患者検体間で、特に採血年月日に開きがある検体について HIV env領域の変化の推移について、TC間の比較検討を試みた。1998年~2008年に採取された患者検体約660症例中500症例がTCに属し、また患者検体採取時期が7年以上の期間に渡っているTCを18個同定した。この中から最も多くの症例を含

むTC1及び各配列同士の距離が近いTC9を解析対象とし、env領域(gp120全長)の多様性と感染伝播による経年変化を解析した。その結果、TC1、TC9ともに感染伝播に寄与したと推定される配列が同定された。また各年代のgp120遺伝子にV領域に挿入・欠失変異が見られ、2つのTCで挿入・欠失の入る領域はV1、V2、V4で共通だった。しかし挿入・欠失が生じる部位と挿入変異、欠失変異のパターンはTC1とTC9では異なっており、今後TC間の比較検討を進めている。

[西澤雅子、椎野禎一郎、吉村和久、菊地正]

(3) 国内 HIV 感染者数の推定法に関する研究

HIV 感染症の拡大防止の施策に向けて、未診断者を含む日本国内の HIV 感染者の動向把握は重要である。本研究では日本国内 HIV 動向把握を目的とし、過去 10 年(2006-2015)の東京都、大阪府、福岡市の HIV 発生動向分析を試みた。初めに 2006-2015 年に公的機関で実施する無料匿名検査により HIV 陽性と診断された HIV 感染者血液を用いて新規診断者に占める早期診断率を把握するため HIV incidence assay を実施した。各自治体における早期診断率、新規 HIV 報告数、新規報告数にしめる AIDS 患者の割合を基に統計学的手法を用いて解析し、HIV 感染後の期間と診断までの時間(以下、診断速度)に関する確率密度分布を推定した。さらに診断速度分布をエイズ発生動向調査報告数に外挿し、拡張型逆算法(Extended Back-calculation Method)を用いて 2006-2015 年の国内の推定 HIV 年間発生数、累計 HIV 発生総数を算出した。本研究により早期診断率及び HIV 感染から診断に至るまでの平均期間は地域により有意に異なり、診断率は地域差があることが示唆された。より精度の高い日本国内 HIV 発生動向の把握に向けて、地域別調査の重要性を示した。

[松岡佐織;貞升健志(東京都健康安全研究センター)、森治代(独立行政法人大阪健康安全基盤研究所)、財津修一(福岡市保健環境研究所)、中村麻子(福岡県保健環境研究所)、Mark de Souza、俣野哲朗]

3. 検査・研究技術の開発・確立に関する研究

(1) HIV-1 抗原検出感度試験法の確立

リアルタイム RT-PCR 法を使って定量した HIV-1 サブタイプ/CRF/グループの分離ウイルスをスパイクした抗原検出感度評価用パネルの作製法を確立し、作製したパネルが抗原抗体同時検出試薬の評価に有用であることを示してきた。反応性の優劣が HIV-1 サブタイプ/CRF/グループ特異的なものかウイルス株特異的なものかを判別するため、新ロットのパネルに使用する新たなウイルスの培養を行なった。増殖が見られなかった検体については、さらにレトロウイルス濃縮用磁気ビ

ーズを用いた分離法を用いて検討を行った。28 検体で細胞変性および培養上清中に p24 抗原を確認できた。

[草川茂]

(2) HIV 確認検査についての検討

HIV 確認検査法の補助として使用を検討した核酸増幅検査法の精度管理に資する目的で、標準物質の樹立を試みた。HIV-1LAI株を60°C1時間熱処理をした後、MAGIC5細胞に吸着、10日間培養後に感染の有無を確認し、ウイルスが不活化されていることを確認した。この不活化ウイルス液をHIV陰性血漿に添加し標準物質とした。HIV-1 RNA 国内標準品 (JIV-(B) No.JP-1、国立感染症研究所 血液・安全性研究部より譲渡)と本標準物質の段階希釈列を既承認 HIV-1 RNA 定量診断薬および in house HIV-1 RNA 定量法を用いて3回測定、平行線定量法を用いて、本標準物質の力価を 6.71 Log10IU/mL (3.81E+06 copies/mL)と決定した。

[草川茂]

(3) 地方衛生研究所の HIV 検査体制の整備に関する研究

2006年以降、日本国内の年間 HIV 新規報告約1500件のうち、初回診断時に AIDS 関連疾患を伴わない「HIV 感染者」が約70%、AIDS 発症により診断される「AIDS 患者」が約30%である。このうち約500件が保健所等の公的 HIV 検査で診断されている。多くの地方衛生研究所が保健所における公的 HIV 検査のスクリーニング及び確定検査に関与していることから、日本国内の HIV 感染症診断における地方衛生研究所の役割は極めて大きい。本研究では地方衛生研究所における HIV 検査体制の維持及び検査技術の向上に向けて、HIV 診断法のマニュアルを作成し、このマニュアルに則して地方衛生研究所 HIV 検査担当者を対象に東京都健康安全研究センターにて技術講習会を実施した。さらに HIV 遺伝検査については技術支援を行うと共に、すでに測定系が立ち上がっている所を対象に精度管理調査を実施した。

[草川茂; 貞升健志(東京都健康安全研究センター)、川畑拓也(独立行政法人大阪健康安全基盤研究所)、近藤真規子(神奈川県衛生研究所)、松岡佐織]

IV. その他のレトロウイルスに関する研究

1. HTLV-1 に関する研究

(1) HTLV-1 感染予防を目的とした液性免疫誘導に関する研究

HTLV-1 感染症は ATL(成人 T 細胞白血病)等の重篤な疾病発症に結びつくことから、その感染・発症の防御法の開発は重要課題である。本研究では、HTLV-1 感染拡大抑制を目的とした抗体誘導ワクチン開発を目指すこととした。HIV ワ

クチン研究で開発した Env 三量体抗原発現 SeV ベクターおよび Env 三量体抗原搭載 NVP の技術を HTLV-1 ワクチン開発に応用することとし、HTLV-1 Env 三量体抗原発現 SeV ベクターおよび HTLV-1 Env 三量体抗原搭載 NVP を構築した。これらのワクチンについて、マウス実験にて、抗体誘導能を確認した。さらに、サルにて HTLV-1 感染系を構築した。また、HTLV-1 感染者の免疫反応解析のため、検体収集し、抗 HTLV-1 抗体反応および Tax 特異的 T 細胞反応解析を開始した。

[中村碧、野村拓志、石井洋、菅野芳明; 網康至、須崎百合子(動物管理室)、徳炭剛、弘中孝史、原裕人、朱亜峰(ID ファーマ)、内丸薫、渡邊俊樹(東京大学)、俣野哲朗]

2. フォーミーウイルスに関する研究

(1) カニクイザルフォーミーウイルスに関する研究

フォーミーウイルス (foamy virus; FV) はレトロウイルス科 スプーマウイルス亜科に属し、サル、ウシ、ウマ、ネコ等に自然感染していることが知られている。我々は主に感染研における実験用カニクイザルの FV 感染状況について、サル検体(腎、唾液、全血、PBMC)を用いて PCR および遺伝子解析法により調査を行い、ウイルス分離も試みてきた。過去7年間の累積検査頭数は189頭。うち FV 陽性は88頭(47%)であった。また、1 個体からの複数ウイルス株分離も含めて合計63株のウイルス分離に成功した。更に昨年報告した複数の分子クローンのシーケンス解析の結果、ダイレクトシーケンスでは検出できなかったウイルスゲノム全領域に分散する塩基変異の存在が明らかになった。これが human immunodeficiency virus などに見られる” quasispecies”に相当するのか、あるいは分子クローニングの過程で生じたものなのかを、ウイルスの生物学的クローニング法等を用いて精査している。

[阪井弘治; 網康至、須崎百合子(動物管理室)、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、HIV 検査試薬2件の承認前試験を行い、試験成績書を提出した。

[草川茂]

II. 標準血清パネル及び遺伝子多型標準品作成等事業

1. HIV 検体パネルの譲渡

体外診断薬の製造販売承認申請に必要な、国内臨床検体を用いた同一検出原理の既承認品との相関性試験に供

するための検体パネルを譲渡する事業を行っている。2018年度現在、HIV-1陽性検体パネルは80検体、HIV-1陰性検体パネルは70検体からなるパネルを提供している。本年度は2社からパネル譲渡の申請があり、4セットのHIV-1陽性検体パネルを譲渡した。さらに承認前試験用検体として、HIV-1陽性検体パネル2セット、陰性検体パネル1セットを使用した。

[草川茂、立川愛]

2. 日赤献血由来検体を用いた新たなパネル検体の整備

日本赤十字社より2013年度から2015年度に譲渡を受けたHIV-1陽性検体が89検体、HIV陰性検体が115検体となった。これらの検体の評価のため、一般社団法人日本臨床検査薬協会技術部会を通じ診断薬メーカーとの既承認HIV診断薬19品目の性能評価を兼ねた共同研究を実施した。検出感度は全ての診断薬で100%、検出特異性は3品目で99%、それ以外の診断薬では100%であった。核酸増幅定量試薬3品目中1品目でわずかな加算誤差を示す傾向が見られたが、良好な相関性を示した。検体に問題が見られなかったことから、スクリーニング試薬測定時のCOI分布、HIV-1 RNAコピー数の分布、HIV-1サブタイプの分布を考慮して選択した、HIV-1陽性80検体からなる新ロットのHIV-1陽性検体パネルを登録した。またHIV陰性80検体からなる新ロットのHIV-1陰性検体パネルを登録するとともに、2016年ロットのHIV-1陰性検体パネルに10検体を追加し、80検体からなるパネルとして変更登録を行った。

[草川茂、立川愛；加藤孝宣(ウイルス二部)、浜口功、松岡佐保子(血液・安全性研究部)、高橋宣聖(免疫部)、森嘉生(ウイルス三部)、石丸健(日本赤十字社血液事業本部)]

III. HIV 感染診断のための標準品整備

1. WHO 主催第 1 次 HIV p24 レファレンスパネル国際標準品制定協力への参加

近年、HIV スクリーニング検査試薬は、抗原・抗体同時検出の第 4 世代試薬が主流となっている。しかしながら、その HIV-1 抗原検出感度を検証するための国際標準品は 1 種類(サブタイプ B、90/636)しかない。そのため 2015 年の ECBS において、様々な HIV-1 サブタイプ/CRF/グループに対する抗原検出感度を保証するための国際標準品制定が提案され、その測定に参加した。弊センターを含む参加 9 カ国の 15 機関から提出された結果が取りまとめられた。パネル候補品には 10 種類の HIV-1 Group M(サブタイプ/CRF)と HIV-1 Group O、HIV-2 が含まれていた。HIV-1 で構成されるパネルは 90/636 との相対値で国際単位を定めたパネルとして、HIV-2 抗原を測定する診断薬が存在せず検体の評価が難し

いことから、HIV-2 抗原国際標準品は国際単位を定めずに ECBS に議題提出され、承認された。

[草川茂、立川愛、俣野哲朗]

2. WHO 主催第 2 次 NAT 用 HIV-2 国際標準品制定協力への参加

HIV-2 感染は国内を含め流行地域である西アフリカ以外でも散発的に感染例が報告されている。HIV-2 陽性検体は確認検査において HIV-1 抗原と高い交差反応を示すため、抗体検査のみでは鑑別が難しいケースがあること、血液行政において HIV-2 核酸増幅検査が行われていることから、HIV-2 核酸増幅検査法精度管理のための国際標準品が必要である。現行 NAT 用 HIV-2 国際標準品(08/150)は 2009 年の ECBS において制定され在庫も充分であるが、そのコピー数が低すぎるため、定性法の最小検出感度評価には活用できないものの、定量法の検量線の検討には使えないことが指摘されてきた。そこで 2016 年の ECBS において、高いコピー数の新しい国際標準品との置換が提案され、その測定に参加した。弊センターを含む参加 11 カ国の 15 機関から提出された結果が取りまとめられた。提出された素データには多少の加算誤差・比例誤差が見られたものの、平行線定量法によって得られた $5.46\text{Log}10\text{IU/mL}$ を国際単位として定め ECBS に議題提出、承認された。

[草川茂、立川愛、俣野哲朗]

国際協力関係業務

I. 平成 30 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 を含む各種感染症コントロールのための検査技術とサーベイランス強化」(平成 30 年 6 月 5 日-7 月 13 日)

いまだに世界的に拡大を続けている HIV 感染のグローバルな抑制のためには、確固とした診断技術に基づいた HIV 感染診断による世界における HIV 蔓延状況の正確な把握が欠かせない。近年、HIV 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 法を始めとした核酸増幅に基づいた診断法が重視されるようになってきている。さらに、継時的に変化する HIV 多様性に対応することも重要で、そのためにはウイルス DNA 配列解析のような高度な技術が求められる。しかし、現在感染の中心となっている発展途上国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 との共催によりアジア・アフリカ等の HIV 流行国等の研修員を対象に HIV-1 の感染診断のための技術講習コースを 1993 年以降毎年 1 回開催している。過去 6 フェーズ(各フェーズ 5 年間、3 回前のフェ

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。前回のフェーズ(H26-H28年度)では、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、「サーベイランスを含むHIV対策のための検査技術・実験室マネジメント」を実施した。昨年度からは、従来の内容に加えて、HIV関連感染症を含む検査技術およびサーベイランスが研修項目に加わった。今年度は、ガーナ、ホンジュラス、マラウイ、ミャンマー、フィリピン、スーダン、東チモールの7カ国8名の研修員を対象に、6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。研修内容は検査診断、実験マネジメント、さらにサーベイランス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2-3名ずつ3班に分けて行った。研修員に好評を博してきた「PCRワークショップ」は3日間実施した。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。今回も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。なお、施設見学は昨年度と同じく計4施設(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、日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター、SRL、大阪健康安全基盤研究所)で実施した。また、研修員の帰国後の活動のためのアクションプランの作成のためのワークショップを国際開発機構(FASID)から講師を招いて3回に分けて実施した。

[村上努、立川愛、山本浩之、石川晃一、原田恵嘉、草川茂、西澤雅子、松岡佐織、菊地正、藤野真之、石井洋、野村拓志、阪井弘治、森一泰、関紗由里、中村碧、Mark de Souza、俣野哲朗、棚林清、伊木繁雄(バイオセーフティ管理室)、神谷元、椎野禎一郎、大石和徳(感染症疫学センター)、高崎智彦(神奈川衛生研究所)、石川尚子(WPRO)、武部豊(横浜市立大学)、Jintana Ngamvithayapong-Yanai(TB/HIV Research Foundation、タイ)、田沼順子(独立行政法人国立国際医療研究センター)、佐藤佳(東京大学医科学研究所)、Lay Myint(長崎大学熱帯医学研究所)、半田祐二郎(国際テクノセンター)、小島牧子(日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター)、小島卓(SRL)、浜岡真紀(国際開発機構)、山形律子(国際協力機構人間開発部)]

II. その他

1. 平成30年度 JICA・結核予防会結核研究所共催「UHC時代の結核検査マネージメント強化コース」講師(平成30年11月26日)[村上努]

研修業務

1. 医師卒後臨床研修プログラム講義 感染研(平成30年11月14日)[山本浩之]
2. 平成30年度エイズ対策研修講義 国立保健医療科学院(平成30年9月11日)[松岡佐織]
3. SATREPS プログラム・ガーナ野口医学研究所長研修支援(平成30年6月3~12日)[石川晃一]
4. 平成30年度地方衛生研究所 HIV 検査技術講習会 東京都健康安全研究センター (平成30年10月11日)[草川茂、松岡佐織]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表
 - 1) Ono T, Fujita Y, Matano T, Takahashi S, Morio T, Kawana-Tachikawa A: Characterization of in vitro expanded virus-specific T cells toward adoptive immunotherapy against virus infection. *Jpn J Infect Dis* 71:122-128, 2018.
 - 2) Saso W, Tsukuda S, Ohashi H, Fukano K, Morishita R, Matsunaga S, Ohki M, Ryo A, Park S-Y, Suzuki R, Aizaki H, Muramatsu M, Sureau C, Wakita T, Matano T, Watashi K: A new strategy to identify hepatitis B virus entry inhibitors by AlphaScreen technology targeting the envelope-receptor interaction. *Biochem Biophys Res Commun* 501:374-379, 2018.
 - 3) Kato H, Kanou K, Arima Y, Ando F, Matsuoka S, Yoshimura K, Matano T, Matsui T, Sunagawa T, Oishi K: The importance of accounting for testing and positivity in surveillance by time and place: an illustration from HIV surveillance in Japan. *Epidemiol Infect* 146:2072-2078, 2018.
 - 4) Naruse TK, Akari H, Matano T, Kimura A: Diversity of ULBP5 in the Old World monkey (Cercopithecoidea) and divergence of ULBP gene family in primates. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 94:441-453, 2018.
 - 5) Kobayakawa T, Ohashi N, Hirota Y, Takahashi K, Yamada Y, Narumi T, Yoshimura K, Matsushita S, Harada S, Tamamura H: Flexibility of small molecular CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorg Med Chem* 26:5664-5671, 2018.

- 6) Kaweewan I, Hemmi H, Komaki H, Harada S, Kodani S: Isolation and structure determination of a new lasso peptide specialicin based on genome mining. *Bioorg Med Chem* 26:6050-6055, 2018.
- 7) Higaki K, Hirao M, Kawana-Tachikawa A, Iriguchi S, Kumagai A, Ueda N, Bo W, Kamibayashi S, Watanabe A, Nakauchi H, Suzuki K, Kaneko S: Generation of HIV-Resistant Macrophages from iPSCs by Using Transcriptional Gene Silencing and Promoter-Targeted RNA. *Mol Ther Nucleic Acids* 12:793-804, 2018.
- 8) Nishiyama-Fujita Y, Kawana-Tachikawa A, Ono T, Tanaka Y, Kato T, Heslop HE, Morio T, Takahashi S: Generation of multivirus-specific T cells by a single stimulation of peripheral blood mononuclear cells with a peptide mixture using serum-free medium. *Cytherapy* 20:1182-1190, 2018.
- 9) Siarot L, Chutiwitoonchai N, Sato H, Chang H, Sato M, Fujino M, Murakami T, Aono T, Kodama E, Kuroda K, Takei M, Aida Y: Identification of human immunodeficiency virus type-1 Gag-TSG101 interaction inhibitors by high-throughput screening. *Biochem Biophys Res Commun* 503(4): 2970-2976, 2018.
- 10) Zhou W, Wang Y, Fujino M, Shi L, Jin L, Li XK, Wang J: Significant genes reveal acute rejection in murine allograft models: a standardized fold change method for microarray differential expression analysis. *FEBS Open Bio* 8(3):481-490, 2018.
- 11) Joyce D, Fujino M, Morita M, Araki R, Fung J, Qian S, Lu L, Li XK: Induced pluripotent stem cells-derived myeloid-derived suppressor cells regulate the CD8+ T cell response: *Stem Cell Res* 29:32-41, 2018.
- 12) Zhao M, Yang M, Que W, Zhong L, Fujino M, Li XK: Myeloid heme oxygenase-1: a new therapeutic target in anti-inflammation. *Front Biosci (Landmark Ed)* 23:2001-2015, 2018.
- 13) Li S, Fujino M, Ichimaru N, Kurokawa R, Hirano S, Mou L, Takahara S, Takahara T, Li XK: Molecular hydrogen protects against ischemia-reperfusion injury in a mouse fatty liver model via regulating HO-1 and Sirt1 expression. *Sci Rep* 8(1):14019, 2018.
- 14) Liu C, Yang X, Zhu P, Fujino M, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Wang J, Zhuang J, Zou H, Li XK: Combination of 5-aminolevulinic acid and iron prevents skin fibrosis in murine sclerodermatous graft-versus-host disease. *Exp Dermatol* 27(10):1104-1111, 2018.
- 15) Takahashi N, Matsuoka S, Minh TTT, Ba HP, Naruse TK, Kimura A, Shiino T, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Matano T, Thi LAN: Human leukocyte antigen-associated gag and nef polymorphisms in HIV-1 subtype A/E-infected individuals in Vietnam. *Microbes Infect* 21:113-118, 2019.
- 16) Tsukamoto T, Yamamoto H, Matano T: CD8⁺ cytotoxic T lymphocyte breadth could facilitate early immune detection of immunodeficiency virus-derived epitopes with limited expression levels. *mSphere* 4:e00381-18, 2019.
- 17) Hau TTT, Nakamura-Hoshi M, Kanno Y, Nomura T, Nishizawa M, Seki S, Ishii H, Kawana-Tachikawa A, Hall WW, Nguyen LAT, Matano T, Yamamoto H: CD8⁺ T cell-based strong selective pressure on multiple simian immunodeficiency virus targets in macaques possessing a protective MHC class I haplotype. *Biochem Biophys Res Commun* 512:213-217, 2019.
- 18) Kobayakawa T, Konno K, Ohashi N, Takahashi K, Masuda A, Yoshimura K, Harada S, Tamamura H: Soluble-type small-molecule CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 29:719-723, 2019.
- 19) Nakata H, Maeda K, Das D, Chang SB, Matsuda K, Rao KV, Harada S, Yoshimura K, Ghosh Ak, Mitsuya H: Activity and structural analysis of GRL-117C: a novel small molecule CCR5 inhibitor active against R5-tropic HIV-1s. *Sci Rep* 18:4828, 2019.
- 20) Hikichi Y, Takeda E, Fujino M, Nakayama E, Matano T, Murakami T: HIV-1 matrix mutations that alter Gag membrane binding modulate mature core formation and post-entry events. *Virology* 532:97-107, 2019.
- 21) Abana CZ, Sagoe KWC, Bonney EY, Maina EK, Aziati ID, Agbosu E, Mawuli G, Styer LM, Ishikawa K, Brandful JAM, Ampofo WK. Drug resistance mutations and viral load in human immunodeficiency virus type 2 and dual HIV-1/HIV-2 infected patients in Ghana. *Medicine (Baltimore)* 98(6):e14313, 2019.
- 22) Sakyiamah MM, Kobayakawa T, Fujino M, Konno M, Narumi T, Tanaka T, Nomura W, Yamamoto N, Murakami T, Tamamura H: Design, synthesis and biological evaluation of low molecular weight CXCR4 ligands. *Bioorg Med Chem* 27: 1130-1138, 2019.
- 23) Kobayakawa T, Ebihara K, Honda Y, Fujino M, Nomura W, Yamamoto N, Murakami T, Tamamura H: Dimeric C34 derivatives linked through disulfide bridges as new

HIV-1 fusion inhibitors. *ChemBioChem* 20:2101-2108, 2019.

- 24) Adusei-Poku MA, Matsuoka S, Bonney EY, Abana CZ, Duker EO, Nii-Trebi NI, Ofori SB, Mizutani T, Ishizaka A, Shiino T, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T: Human leukocyte antigen-associated HIV-1 CRF02_AG gag and vif polymorphisms in Ghana. *Jpn J Infect Dis*, in press.

2. 和文発表

- 1) 石井洋, 俣野哲朗 エイズワクチンの開発戦略と開発の現況. *HIV 感染症と AIDS の治療*, 9(2): 58-61, 2018.
- 2) 松岡佐保子, 水澤左衛子, 落合雅樹, 草川茂, 百瀬暖佳, 池辺詠美, 宮川恵子, 五反田裕子, 長谷川隆, 富樫謙一, 中里見哲也, 塚原美由紀, 前田豊, 福田修久, 古田美玲, 内田恵理子, 川村利江子, 岡田義昭, 山口照英, 浜口功 血液製剤の安全性確保のためのウイルス核酸増幅検査 (NAT) 国内標準品の再評価. *日本輸血細胞治療学会誌*, 64(3):502-509, 2018.
- 3) 草川茂 HIV 検出ウエスタンブロット診断薬の評価とわが国における HIV 検査における使用法の検討. *感染症学雑誌*, 93(1):12-17, 2019.

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Matano T: Efficacy of CD8⁺ T cells targeting HIV antigens. XIII Advanced Course on HIV Pathogenesis, School of Medicine, University of Sao Paulo, Apr 11, 2018, Sao Paulo, Brazil.
- 2) Matano T: HIV vaccines: Immunogen design for induction of anti-HIV immune responses. Plenary, 4th National HIV and AIDS Research Conference (NHARCON 2018), May 10, 2018, Accra, Ghana.
- 3) Hikichi Y, Harada S, Narumi T, Matano T, Yoshimura K: Resistance of HIV-1 to small-molecule fusion inhibitors requires mutations in the ectodomain of gp41. 43rd Annual Meeting on Retroviruses, Cold Spring Harbor Laboratory, May 21-26, 2018, New York, USA.
- 4) Murakami T, Fujino M, Yokoyama M, Kobayakawa T, Takeuchi H, Masuda T, Kotani O, Tamamura H, Sato H: Biological and molecular characterization of a novel anti-HIV-1 compound created by *in silico* design and *de novo* organic synthesis. 43rd Annual Meeting on Retroviruses, Cold Spring Harbor Laboratory, May 21-26, 2018, New York, USA.

- 5) Matano T: Virus, Host and Microbiome Interaction in HIV Infection. Noguchi Hideyo Memorial Museum Symposium on Infectious Disease and Immunity, Jun 9, 2018, Inawashiro, Japan.
- 6) Matano T: Current Research Progress toward Global HIV Control. 5th Anniversary Symposium for Asian International Institute of Infectious Disease Control (ADC), Teikyo University, Jun 22, 2018, Tokyo, Japan.
- 7) Li S, Takahara T, Fujino M, Li XK, Takahara S: Astaxanthin Prevents Ischemia-Reperfusion Injury of the Steatotic Liver in Mice. 27th International Congress of The Transplantation Society Jun 30 - Jul 5, 2018, Madrid, Spain.
- 8) Matano T: Virus-host T and B cell interaction in a macaque AIDS model. Seminar, University Duisburg-Essen, Jul 20, 2018, Essen, Germany.
- 9) Ishii H, Nakamura-Hoshi M, Inoue M, Hironaka H, Shu T, Matano T: A novel vaccine platform using Env-incorporated particles for induction of broader anti-HIV antibody responses. 22th International AIDS Conference (AIDS 2018), Jul 23-27, 2018, Amsterdam, Netherlands.
- 10) Harada S, Yokoyama M, Hikichi Y, Sato H, Matano T, Yoshimura K: Efficacy of a novel entry inhibitor in combination with neutralizing antibodies against HIV-1 infection. 22th International AIDS Conference (AIDS 2018), Jul 23-27, 2018, Amsterdam, Netherlands.
- 11) Sato H, Ota Y, Matsubara Y, Kikuchi T, Koga M, Koibuchi T, Tsuzumi T, Matano T, Kawana-Tachikawa A, Yotsuyanagi H, Adachi E: Gut homing CD4⁺ T cell count is associated with chronic gastritis activity. 22th International AIDS Conference (AIDS 2018), Jul 23-27, 2018, Amsterdam, Netherlands.
- 12) Nomura T, Ishii H, Terahara K, Yamamoto H, Miura T, Tokusumi T, Hironaka H, Shu T, Matano T: Induction of Gag-specific CD8⁺ T cell responses in rhesus macaque rectum mucosa by intranasal Sendai virus vector immunization. 36th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS (NHP 2018), Oct 2-5, 2018, Seattle, USA.
- 13) Harada S, Hikichi Y, Seki Y, Iwatani Y, Yasutomi Y, Miura T, Matano T, Akari H, Yoshimura K: Molecular characterization of the *env* gene during transmission of macaque-tropic human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1mt). 36th Annual Symposium on Nonhuman

- Primate Models for AIDS (NHP 2018), Oct 2-5, 2018, Seattle, USA.
- 14) Seki Y, Saito A, Harada S, Washizaki A, Murata M, Hikichi Y, Yoshimura K, Ishii H, Satou Y, Saiful IM, Ode H, Iwatani Y, Yoshida T, Yasutomi Y, Matano T, Miura M, Akari H. Cooperative cellular and humoral immunity may contribute to the efficient control of HIV-1 replication in macaques. 36th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS (NHP 2018), Oct 2-5, 2018, Seattle, USA.
- 15) Mori K, Watanabe S, Fujino M, Okamura T, Sugimoto C: Protective immune responses elicited by a live-attenuated SIV vaccine required for containment of heterologous SIV infection. 30th International Workshop on Retroviral Pathogenesis, Oct 8-12, 2018, Awaji, Japan.
- 16) Ishii H, Terahara K, Nomura T, Tokusumi T, Hironaka T, Shu T, Matano T: A novel immunogen selectively eliciting CD8⁺ T cells but not CD4⁺ T cells targeting viral antigen. HIV Research for Prevention 2018 (R4P 2018), Oct 21-25, 2018, Madrid, Spain.
- 17) Ishii H, Nakamura-Hoshi M, Tokusumi T, Hironaka T, Shu T, Matano T: Sendai virus particles carrying an HIV Env-Sendai virus F chimeric protein for induction of anti-HIV antibodies. HIV Research for Prevention 2018 (R4P 2018), Oct 21-25, 2018, Madrid, Spain.
- 18) Hau TTT, Nomura T, Seki S, Kanno Y, Nakamura-Hoshi M, Ishii H, Matano T, Yamamoto H: Candidate CD8⁺ T-cell epitopes in SIV-infected rhesus macaques sharing protective versus non-protective MHC class I haplotypes. 19th Kumamoto AIDS Seminar, Nov 6-7, 2018, Kumamoto, Japan.
- 19) Parbie PK, Seki S, Matano T: Effect of immunoglobulin Fc domains spiked into virions on their uptake by antigen presenting cells. 19th Kumamoto AIDS Seminar, Nov 6-7, 2018, Kumamoto, Japan.
- 20) Amoa-Bosompem M, Matsuoka S, Nii-Trebi N, Bonney E, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Ofori S, Ampofo W, Matano T: Analysis of human leukocyte antigen class I genotypes and viral sequences in HIV-1-infected Ghanaians. 19th Kumamoto AIDS Seminar, Nov 6-7, 2018, Kumamoto, Japan.
- 21) Nomura T, Ishii H, Terahara K, Yamamoto H, Matano T: Gag epitope-specific CD8⁺ T cell responses in SIV controllers. 19th Kumamoto AIDS Seminar, Nov 6-7, 2018, Kumamoto, Japan.
- 22) Harada S, Narumi T, Hikichi Y, Matano T, Yoshimura K: Efficacy of a novel triterpene derivative in combination with neutralizing antibodies against HIV-1 infection. 19th Kumamoto AIDS Seminar, Nov 6-7, 2018, Kumamoto, Japan.
- 23) Kobayakawa T, Takahashi K, Masuda A, Harada S, Miura T, Matsushita S, Yoshimura K, Tamamura H: Structure-activity relationship studies of CD4 mimic molecules for targeting an envelope protein gp120 on HIV-1. 19th Kumamoto AIDS Seminar, Nov 6-7, 2018, Kumamoto, Japan.
- 24) Hau TTT, Nomura T, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Ishii H, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H: MHC-I haplotype-associated CD8⁺ T-cell responses in simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques. 2nd Japan-Taiwan Joint Symposium on HIV/AIDS, Nov 11, 2018, Taipei, Taiwan.
- 25) Nakamura-Hoshi M, Matano T: Anti-HTLV-1 antibody induction using noninfectious virus particle. 2nd Japan-Taiwan Joint Symposium on HIV/AIDS, Nov 11, 2018, Taipei, Taiwan.
- 26) Ide R, Takeuchi R, Harada S, Narumi T: Structure-Activity Relationship Study of Oleanolic Acid Derivatives for Novel HIV-1 Entry Inhibitor. 7th International conference on Biotechnology for the wellness industry, Nov 27-28, 2018, Kuala Lumpur, Malaysia.
- 27) Toyoda M, Kamori D, Carlson J, Kawana-Tachikawa A, Gatanaga H, Oka S, Ueno T: Impaired Nef's ability to counteract SERINC5 by immune-driven mutations. 26th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2019). Mar 4-7, 2019, Seattle, USA.
- 28) Harada S, Hikichi Y, Narumi T, Yoshimura K: Mutations in the gp41 ectodomain can contribute to HIV-1 resistance to sMFI, 26th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2019), Mar 4-7, 2019, Seattle, USA
- 29) Koibuchi T, Koga M, Kikuchi T, Lim L, Sato H, Adachi E, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H: A decision-tree analysis for hepatitis A immunity among HIV-infected MSM in Tokyo. 26th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2019). Mar 4-7, 2019, Seattle, USA.

2. 国内学会

- 1) 古賀道子、津田春香、菊地正、佐藤秀憲、安達英輔、堤

- 武也、鯉淵智彦、四柳宏 HIV 感染者の治療導入率及び診療継続率の時代変遷、及び 20 年間通院者の罹患疾患の検討。第 92 回日本感染症学会総会・学術講演会、2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日、岡山
- 2) 草川茂 ラブプロット 1/2 の市販後調査と HIV-1/2 鑑別診断における問題点。第 92 回日本感染症学会総会・学術講演会、2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日、岡山
- 3) 原田恵嘉、横山勝、鳴海哲夫、玉村啓和、吉村和久 網羅的新規 bifunctional 抗 HIV 侵入阻害剤の探索。第 28 回 抗ウイルス療法学会総会、2018 年 6 月 7-9 日、札幌
- 4) 松田幸樹、小早川拓也、服部真一朗、土屋亮人、瀧永博之、遠藤泰之、原田恵嘉、吉村和久、岡慎一、玉村啓和、満屋裕明、前田賢次 Benzolactam 骨格を有する PKC activator による HIV 潜伏感染細胞の活性化及び治療を目指した新規抗 HIV 療法の開発。第 28 回 抗ウイルス療法学会総会、2018 年 6 月 7-9 日、札幌
- 5) 石井洋 抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の選択的誘導を目的とした新規抗原設計。第 21 回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE (SRC 2018)、2018 年 7 月 11-13 日、東京
- 6) 中村碧 HTLV-1 Env 搭載非感染性ウイルス粒子を用いた抗 HTLV-1 Env 抗体誘導。第 21 回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE (SRC 2018)、2018 年 7 月 11-13 日、東京
- 7) 俣野哲朗 Vif 抗原特異的細胞傷害性 T 細胞反応の有効性。第 20 回白馬シンポジウム、2018 年 9 月 4-6 日、屋久島
- 8) 原田恵嘉、引地優太、俣野哲朗、吉村和久 新規トリテルペン誘導体と抗 HIV 中和抗体の組み合わせによる抗 HIV 相乗効果能の検討。第 20 回白馬シンポジウム、2018 年 9 月 4-6 日、屋久島
- 9) 引地優太、原田恵嘉、俣野哲朗、吉村和久 新規トリテルペン誘導体に対する in vitro 耐性ウイルス誘導。第 20 回白馬シンポジウム、2018 年 9 月 4-6 日、屋久島
- 10) 小野敏明、立川(川名)愛、藤田由利子、高橋聡、森尾友宏 網羅的に刺激培養したウイルス特異的 T 細胞のエピトープマッピング。第 10 回血液疾患免疫療法研究会、2018 年 9 月 22 日、東京
- 11) 立川(川名)愛、小野敏明、藤田由利子、俣野哲朗、高橋聡、森尾友宏 網羅的に増幅されたウイルス特異的 T 細胞のエピトープマッピングと HLA 拘束性決定法の確立。第 27 回日本組織適合性学会大会、2018 年 9 月 22 日、松本
- 12) Harada S, Narumi T, Hikichi Y, Matano T, Yoshimura K: Triterpene derivative NAT-078 as a novel bifunctional HIV-1 entry inhibitor. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会、2018 年 10 月 28-30 日、京都
- 13) Hikichi Y, Harada S, Narumi T, Matano T, Yoshimura K: Mutations in the gp41 ectodomain can contribute to HIV-1 resistance to small-molecule fusion inhibitors. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会、2018 年 10 月 28-30 日、京都
- 14) Saso W, Tsukuda S, Ohashi H, Fukano K, Morishita R, Matsunaga S, Ohki M, Ryo A, Park SY, Suzuki R, Aizaki H, Muramatsu M, Wakita T, Matano T, Watashi K: AlphaScreen technology targeting the envelope-receptor interaction identified a novel HBV entry inhibitor, rapamycin. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会、2018 年 10 月 28-30 日、京都
- 15) Kanno Y, Nomura T, Hau TTT, Matano T, Yamamoto H: Characterization of neutralizing antibody responses induced in highly neutralization-resistant SIV_{mac239} infection. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会、2018 年 10 月 28-30 日、京都
- 16) Hau TTT, Nomura T, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Ishii H, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H: Protective and non-protective MHC-I haplotype-associated CD8⁺ T-cell responses in simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaque. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会、2018 年 10 月 28-30 日、京都
- 17) Nomura T, Terahara K, Ishii H, Yamamoto H, Miura T, Matano T: Crossreactivity of vaccine-induced CD8⁺ T cells targeting a Gag epitope. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会、2018 年 10 月 28-30 日、京都
- 18) 三木祥治、河合洋平、金子新、俣野哲朗、寺原和孝、横田(恒次)恭子、立川(川名)愛 Functional analysis of HIV-1 specific CTL rejuvenated by iPS cell technology. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会、2018 年 10 月 28-30 日、京都
- 19) Murakami T, Ebihara K, Fujino M, Honda Y, Kobayakawa T, Nomura W, Tamamura H: Development of new membrane fusion inhibitors against HIV-1 by dimerization strategy. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会、2018 年 10 月 28-30 日、京都
- 20) Kimura Y, Niimi Y, Katakura H, Suzuki T, Murakami T, Kodama E, Abe H: Development of 2'-β Seleno nucleoside analogs as irreversible inhibitors for viral polymerases. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会、2018 年 10 月 28-30 日、京都

- 21) Niimi Y, Katakura H, Suzuki T, Takeda A, Murakami T, Kodama E: Development of 2'-β modified nucleosides for irreversible viral polymerases inhibitor. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会、2018 年 10 月 28-30 日、京都
- 22) 俣野哲朗 Progress in ARC. CAIDS/ACC/ARC Joint Symposium 2018 - Retrospectives & Perspectives for the Next 10 Years toward Global HIV Control, Nov 10, 2018, 東京
- 23) 中村麻子、吉富秀亮、小林孝行、芦塚由紀、梶原淳睦、松岡佐織 福岡県の HIV/AIDS 発動におよび保健所 HIV 検査陽性検体の解析。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪
- 24) 桑田岳夫、佐野雅人、松岡佐織、俣野哲朗、関洋平、明里宏文、三浦智行、松下修三: SIV 中和抗体誘導における抗体遺伝子多型の影響。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪
- 25) 貞升健志、長島真美、北村有里恵、熊谷遼太、根岸あかね、松岡佐織、川畑拓也、近藤真規子、草川茂、新開敬行、今村顕史 全国の地方衛生研究所を対象とした HIV 検査精度管理の実施。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪
- 26) 立川(川名)愛、細谷(中山)香、関真秀、堀内映実、佐藤秀憲、古賀道子、鯉渕智彦、四柳宏、吉村幸浩、立川夏夫、鈴木穰、俣野哲朗 HIV 感染におけるメモリー CD4+T 細胞のメチローム解析。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪
- 27) 石坂彩、古賀道子、佐藤秀憲、菊地正、鯉渕智彦、立川(川名)愛、水谷壮利、四柳宏 Short transcript を指標とした残存感染細胞の性状解析。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪
- 28) 原田恵嘉、野村渉、鳴海哲夫、横山勝、前田賢次、竹内怜音、紺野奇重、引地優太、佐藤裕徳、玉村啓和、俣野哲朗、吉村和久 網羅的 Env 標的阻害剤ライブラリーの構築-3。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪
- 29) 岡崎玲子、蜂谷敦子、佐藤かおり、豊嶋崇徳、佐々木悟、伊藤俊広、林田庸総、岡慎一、湯永博之、古賀道子、長島真美、貞升健志、近藤真規子、椎野禎一郎、須藤弘一、加藤真吾、谷口俊文、猪狩英俊、寒川整、加藤英明、石ヶ坪良明、中島秀明、吉野友祐、太田康男、茂呂寛、渡邊珠代、松田昌和、重見麗、岩谷靖雅、横幕能行、渡邊大、小島洋子、森治代、藤井輝久、高田清式、南留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎、杉浦互、吉村和久、菊地正 国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪
- 30) 菊地正、佐藤秀憲、安達英輔、古賀道子、堤武也、鯉渕智彦、四柳宏 HIV/HCV 共感染の経過と治療—MSM 症例を中心に—。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪
- 31) 津田春香、古賀道子、千光寺智恵、久保田めぐみ、菊地正、佐藤秀憲、安達英輔、堤武也、鯉渕智彦、四柳宏 当院の約 30 年間にわたる HIV 感染者の診療転帰と死亡率の時代変遷に関する検討。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪
- 32) 林阿英、古賀道子、菊地正、佐藤秀憲、安達英輔、堤武也、鯉渕智彦、四柳宏 HIV 感染者における A 型肝炎の臨床的特徴—2 シーズンの比較—。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪
- 33) 村上努、木村康明、新美結士、藤野真之、片倉秀雄、鈴木哲朗、児玉栄一、阿部洋 ウイルスポリメラーゼの不可逆的阻害を目指した新規 2'-βセレノ核酸アナログの創製。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪
- 34) Siarot L, Chutiwitoonchai N, 佐藤洋隆、Chang H、小谷治、横山勝、佐藤裕徳、藤野真之、村上努、近藤恭光、本田香織、長田裕之、上田一樹、伊藤嘉浩、青野俊裕、児玉栄一、黒田和道、武井正美、間陽子 Characterization of novel HIV-1 inhibitors targeting Gag-TSG101 interaction. 第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪
- 35) 村上努、海老原健人、藤野真之、本田柚子奈、小早川拓也、野村渉、玉村啓和 二量体化に基づいた新規抗 HIV-1 膜融合阻害薬の創出。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪
- 36) 石井洋 HIV 複製抑制に効果的な T 細胞応答の選択的誘導を目的とした新規ワクチン抗原設計戦略(シンポジウム: HIV ワクチン開発の過去、現在、未来)。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪
- 37) 俣野哲朗 HIV ワクチン、シンポジウム「治療の手引き」。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪
- 38) 俣野哲朗 Global HIV control に向けたワクチン開発の進展、シンポジウム「新規ワクチン」。第 22 回日本ワクチン学会学術集会、2018 年 12 月 8 日、神戸
- 39) 吉田繁、蜂谷敦子、松田昌和、齊藤浩一、岡田清美、椎野禎一郎、加藤真吾、佐藤かおり、藤澤真一、豊嶋崇徳、杉浦互、吉村和久、菊地正 HIV 薬剤耐性検査の標準化に向けた取り組みの評価。第 36 回日本染色体遺伝子検査学会総会・学術集会、2018 年 12 月 15-16 日、東京

