

## 18. 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、約40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、世界のHIV感染者数は3800万人、年間約150万人が新たにHIVに感染し、約65万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感染拡大は未だ深刻な状況にあるが、本邦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概ね年間1,000件以上で推移しており(2021年:1,057件)で、感染者数の増大が続いている。特にエイズ発症で感染判明の比率が高く(2021年:315件[約30%])、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。2020年は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行があり、HIV検査数減少に伴うHIV感染者報告数減少が問題となっている。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・神経認知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り、早期診断・治療に加え、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組み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強化およびHIV感染者治療法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。

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、臨床試験第I相にて安全性・免疫原性が確認されている。さらに独自の抗原最適化によって、粘膜感染防御効果を示す有望な結果が得られている。HIV感染者治療に関しては、薬剤耐性株動向調査を継続、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・腸内マイクロバイオーム等の解析研究を推進するとともに、HIV複製・感染病態の解明、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。

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すとともに、国内HIV/AIDS動向・疫学的解析にも貢献し、国内感染者推定研究を展開して成果をあげている。さらに、ベトナム国立衛生疫学研究所ならびに西アフリカのガーナ大学野口記念医学研究所等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。日米連携および日仏連携シンポジウム開催をはじめとして、国際共同研究推進および若手研究者育成にも尽力している。

一方、HTLV感染症に関する研究では、感染者の感染免疫動態の解析を進めるとともに、ワクチン開発研究を推進している。HIV/HTLV感染症と同様、無症候感染者からの「みえない感染拡大」を特徴とするCOVID-19についても、HIV感染症研究で培われた最先端技術を駆使して感染免疫学的解析研究・ワクチン開発研究を展開している。

以上のように、エイズ研究センターは、HIV・HTLV 感染症、さらには「みえない感染拡大」の制圧に向けた研究の推進およびその成果の国内外への発信・導入により、わが国における感染拡大防止および感染者のQOLの向上、さらには世界の感染症の制圧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) 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におけるウイルス変異の絞り込み、MHC クラス I ハプロタイプ 90-010-Ie 及び 90-010-Id の感染初期の選択圧パターンに関する比較解析、immunodominant なエピトープ特異的 CTL 集団中における pAMPK 低発現亜集団の解析を行い、当該の集団中に消耗マーカー高発現を来さない亜集団がさらに存在することを見出した。本年度は、NAb 受動免疫により部分的かつ持続的な SIV 複製抑制を来した個体につきウイルス特異的免疫応答の解析を行った。結果、ウイルス制御期における各 SIV 蛋白質特異的 T 細胞応答のドミナンスの保持と、特定の Nef エピトープ特異的 CD107a 陽性・細胞傷害性 CD4 陽性 T 細胞応答の持続を見出した。本結果は、感染初期の NAb の存在によるウイルス特異的細胞性免疫応答の機能的保持につき示唆を与える知見である。

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

## (2) 中和抗体誘導サル群の同定と免疫相関の解析

高度の NAb 抵抗性 (誘導障害) を自然感染経過で示す SIV<sub>mac239</sub> 株感染アカゲザ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てきた。昨年度までに、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ること、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し、上記 4 領域の点変異は中和エスケープであって、SIV<sub>mac239</sub> 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、NAb 誘導群では Env 領域の選択圧が亢進していることを見出し、また SIV の各病原性蛋白質が B 細胞を侵襲し直接的に負の攪乱を与える機構を評価する *in vitro* 実験系を確立し、高精度イメー

ジング解析の条件設定を行い、SIV 感染個体における免疫細胞の *in vivo* イメージング解析を行った。本年度は、SIV が免疫細胞の攪乱をもたらす分子的基盤に関する相互作用解析の基礎的検討を行った。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) 中和抗体誘導に關与する B 細胞受容体遺伝子多型に関する研究

ワクチン接種やウイルス感染における中和抗体誘導には個人差が存在するが、その詳細な機序について十分には明らかになっていない。我々は、以前に中和抗体感受性 SIV 感染アカゲザルより広域交差性抗 SIV 中和抗体 B404 を同定し、その誘導機序を解析してきた。中和抗体感受性 SIV 感染アカゲザル 10 頭における抗 SIV 中和抗体誘導および B 細胞受容体 (BCR) 遺伝子を解析した結果、B404 クラス抗体が使用する可変領域の由来する *gemline* VH3.33 遺伝子には遺伝子多型が存在し、この遺伝子多型が SIV 感染個体における B404 クラス抗体の誘導を規定していることを明らかにした。また、中和抗体抵抗性 SIV 感染アカゲザルにおいても、*gemline* VH3.33 遺伝子多型依存的に B404 クラス抗体が誘導されることを明らかにし、中和抗体に抵抗性を有する Env からの抗原刺激においても、特定の中和抗体誘導に *gemline* 抗体遺伝子多型が影響することを示した。本研究結果は、中和抗体誘導の有無を規定する要因として *gemline* 抗体遺伝子多型もありうることを明らかにした点で重要である。また、この B404 クラス抗体誘導にいたる VH3.33 遺伝子型を有するサルを用いた系は、中和抗体誘導機序解明に有用である。

[松岡佐織、石井洋、山本浩之、野村柚仁、佐野雅人、岡崎みどり、俣野哲朗、関塚剛、黒田誠 (病原体ゲノム解析研究センター)、桑田岳夫、松下修三 (熊本大学)、Vanessa Hirsch (NIH/NIAID)、齊藤暁 (宮崎大学)、関洋平、明里宏文、阪脇廣美、三浦智行 (京都大学)]

## (4) 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、昨年度解析したサル個体とは別の約 300 週間の長期サル馴化 HIV 感染カニクイザル個体を用いて、感染急性期および感染慢性期 (CD8 枯渇後) 由来の各自己 Env クローンキメラウイルスパネルの構築を進め、それら Env クローンキメラパネルウイルスを用いて、潜伏・持続感染状態のサル馴化 HIV 感染カ

ニクイザルにおける中和抗体価測定を完了し、評価モデルとしてのウイルス制御液性免疫に関する基盤的情報を更に集積することができた。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事が期待できる。

[原田恵嘉、吉村和久;明里宏文(京都大学)]

## 2. HIV ワクチンに関する研究

### (1) CTL 細胞誘導 HIV ワクチンの抗原設計に関する研究

グローバルな HIV 感染拡大抑制にはワクチン開発が必要とされる。我々はこれまで CTL 誘導ワクチン開発研究を推進し、デリバリー系としてセンダイウイルス(SeV)ベクターを開発して、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で安全性と免疫原性の確認にいたっている。さらに抗原最適化に向けた研究を展開し、Gag・Vif を標的として、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(CaV11)を開発して、アカゲザルを用いた実験で、Gag・Vif 特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導せずに Gag・Vif 特異的 CTL を誘導することを確認した。低用量 SIV 経直腸反復接種実験においては、ワクチン接種による有意な感染防御効果が認められた。また、SIV 経直腸感染防御個体ではワクチン接種後に Gag 特異的 CTL が高頻度で誘導されていることを明らかにし、Gag 特異的 CTL が本ワクチンによる SIV 経直腸感染防御に主要な役割を果たしていることを示唆した。本研究結果は、Gold Standard Model において CTL 誘導ワクチンの経粘膜感染防御効果を示した有数の成果であり、有望な HIV ワクチン抗原デザインとして、今後の研究進展が期待される。

[石井洋、野村拓志、中村碧、関紗由里、山本浩之、武田明子、岡崎みどり、俣野哲朗;寺原和孝(治療薬・ワクチン開発研究センター)、阪脇廣美、三浦智行(京都大学)、徳炭剛、原裕人、朱亜峰(ID ファーマ)、David Watkins(George Washington Medical School)]

### (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。EnvF 抗原が広域交差性抗 HIV 中和抗体により認識されることおよび CD4・CCR5 を介した膜融合能を保持していることを明らかにし、抗体誘導のための抗原として構造的に適していることを示した。EnvF 抗原の免疫原性を解析するため、ウサギおよびカニクイザルへの SeV-EnvF および NVP-EnvF ワクチン接種実験を行ったところ、複数の HIV 株由来の Env gp120 に結合する抗体が誘導されることを明らかにした。また、複数のワクチン接種個体由来の血漿において抗 HIV 中和活性が観察され、EnvF 抗原が抗体誘導

ワクチンのための新規プラットフォームとして有用であることが示された。

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

## 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 全長または Gag206-216、Gag241-249 エピトープを主抗原とする 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実験で、MHC-I ハプロタイプ A 共有サル群は SIV 複製制御にいたることを示し、Gag206-216 および Gag241-249 エピトープ特異的 CTL がその複製制御に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、MHC-I ハプロタイプ A 共有サルの解析で、ワクチン誘導交差性 CD8 陽性 T 細胞が長期複製制御維持に寄与することを示唆する知見が得られている。本年度は7個体の MHC-I ハプロタイプ A 共有 SIV 複製非制御サルを用い、MHC-I ハプロタイプ A に関連する7つの CD8 陽性 T 細胞のエピトープ領域におけるウイルス変異選択の感染後週数および順序を検討した。感染後1年以内に7つの CD8 陽性 T 細胞のエピトープ領域のうち5から7か所でウイルス変異が選択されていた。Gag<sub>206-216</sub> と Nef<sub>9-19</sub> の2つのエピトープ領域で最初に変異が選択され、多くの個体では Vif<sub>14-124</sub> エピトープ領域での変異選択が遅かった。感染後6カ月間のウイルス量(AUC)は、感染後1年で変異が選択された CD8 陽性 T 細胞エピトープコード領域の数と正の相関があった。これらの複製非制御個体では Gag<sub>241-249</sub> 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応が早期に誘導されていたが、これは必ずしも Gag<sub>241-249</sub> エピトープ領域における変異の早期選択につながらず、エピトープ領域における変異選択の順序は免疫誘導の優位性のみでは決定されない可能性があることが示唆された。このモデルは、エピトープ領域における変異選択順序を決定する要因の解析に有用であり、本研究結果は、ウイルス複製制御下におけるウイルスと宿主 CTL との相互作用の理解に結びつく基盤情報として重要である。

[野村拓志、山本浩之、石井洋、Ntim Afia Asante、俣野哲朗;明里宏文、阪脇廣美、三浦智行(京都大学)]

#### (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症が問題となってきた。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して、ウイルスゲノム、HLA 遺伝子型、腸内マイクロバイオーーム等

のデータ収集・蓄積を進めた。HLA 領域についてはNGSによる高精度なHLAタイピングを行い、A型肝炎ウイルスワクチンに対する応答性との関連を見出した。

[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、俣野哲朗、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)、瀧永博之、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)]

## 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、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。本年度は、昨年度同様に in silico guided hits およびトリテルペン誘導体の設計・合成・評価を進めるとともに、新たに新規 gp41 阻害剤に関して開発を開始し、抗 HIV 活性、中和抗体の相乗効果、および分子動力学計算法を用いた結合領域推定等を進めることができた。本結果は、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、吉村和久;横山勝(病原体ゲノム解析研究センター)、玉村啓和(東京医科歯科大学)、鳴海哲夫(静岡大学)]

### (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。本年度も昨年度に引き続き、構築した KP-5 ウイルスパネルに対して、各種感受性解析を展開し、各点変異における詳細解析を進めた。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 感染症の治療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。これまでに、HIV 感染者 CTL クローンから iPS 細胞由来 HIV 特異的再分化 T 細胞 (HIV-iPS-T) の作製に成功しており、高い増殖能と機能性を有する HIV-iPS-T は試験管内で長期間にわたり HIV 複製抑制効果を示すことを明らかにした。本治療戦略の in vivo での効果検証を行うため、サルエイズモデルを用いて検討を進めている。アカゲザル由来 iPS 細胞から、SIV 感染細胞傷害活性を有する SIV 特異的再分化 T 細胞の作製、大量培養に成功し、SIV 感染アカゲザルへの移植実験を実施している。

[立川愛、俣野哲朗、石井洋、三木祥治、田部亜季;金子新、阪脇廣美、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、欧米諸国ではウイルス特異的 T 細胞を用いた免疫細胞療法の有効性が報告されている。我が国での日和見ウイルス感染症に対するウイルス特異的 T 細胞療法の臨床実用化に向け、新たなウイルス特異的 T 細胞培養技術の開発をおこなっている。高効率に機能的ウイルス特異的 T 細胞を増殖させ得る培養法を確立するとともに、日本人 HLA 遺伝子型に対応可能なウイルス特異的 T 細胞の HLA 拘束性決定法を確立した。また、T 細胞誘導を目的とした HPV に対する治療ワクチン開発において、T 細胞応答解析を担当した。

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

### (5) HIV-1 カプシドを標的とした低分子化合物によるウイルス感染制

## 御に関する研究

昨年度は、*insilico* スクリーニングによって、HIV-1 カプシド(CA)の二量体化に関与する Helix9-Helix9 相互作用を標的とする低分子化合物の中の一つ、MKN-3 誘導体(TKB063)について報告した。今年度は、TKB063 を用いた抗 HIV-1 作用機序の解析を行い、さらに TKB063 より活性が高く、細胞毒性が低い誘導体の創製を目指した。

293T 細胞において、TKB063 存在・非存在下で NL4-3 をトランスフェクトし、ウイルス産生量(p24 ELISA)および産生ウイルスの感染価(TZM-bl 細胞)を測定した。25  $\square$ M TKB063 処理においてウイルス産生量および感染価の部分的な低下が認められた。次に、MT-4 細胞に高濃度の HIV-1 を吸着させた後、TKB063 存在・非存在下で温度を 37°C に上げ感染を進行させ、感染後 30 時間に産生されたウイルス量および産生ウイルスの感染価を測定した。産生ウイルス量は 25  $\square$ M の TKB063 で処理した細胞においても大きな減少は認められなかった。一方、産生ウイルスの感染価は、処理した TKB063 の濃度に依存して低下していた。以上の結果は、新規抗 HIV-1 低分子化合物 TKB063 は、HIV-1 複製後期過程において CA に作用して、産生ウイルスの感染性を低下させている可能性を示している。また、TKB063 の誘導体合成では、疎水性および細胞膜透過性の変更に伴い、TKB063 より高い抗 HIV-1 活性を示す化合物の創製に成功した。

[村上努;佐藤裕徳、横山勝(病原体ゲノム解析研究センター)、辻耕平、小早川拓也、玉村啓和(東京医科歯科大学)]

(6) ウイルスポリメラーゼの不可逆阻害を目指した新規 2'- $\beta$  セレノ核酸アナログの創製研究

木村らは、これまでにウイルスポリメラーゼの不可逆阻害を目指した新規 2'- $\beta$  セレノ核酸アナログの創製研究を行ってきた。既に 2'- $\beta$  seleno NA (Pro Seleno A) が HBV および HIV-1 の複製を阻害し、HIV-1 に関しては核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 耐性 HIV-1 にも顕著な阻害を示すことを明らかにした。分担研究者(村上)は、これまでに、Pro Seleno A のセレノ(Se)の置換基をエステル基に置換した誘導体は Pro Seleno A より抗 HIV-1 活性がやや弱いこと、当置換基を特定の電子吸引基に置換した誘導体はやや強い抗 HIV-1 活性をそれぞれ示すことなどを明らかにしてきた。今年度は、木村らが Seleno A の核酸塩基誘導体を 6 種類合成し、その抗 HIV-1 活性を村上が評価した。その結果、今回合成した誘導体は、いずれも各種 NRTI 耐性 HIV-1 に対しても WT と同程度の抗 HIV-1 活性を示すことが明らかになった。

[村上努;木村康明、阿部洋(名古屋大学)]

## 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 と宿主のゲノム多様性に関する研究

## る研究

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。欧米・アフリカを中心に HIV と宿主ゲノム多様性に関する研究が行われているが、アジア地域における解析は十分でない。流行する HIV 株、宿主の遺伝的背景は地域によって異なっているため、アジア地域での解析を行うことが重要である。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、流行 HIV 株の遺伝子解析と、宿主免疫応答・免疫関連遺伝子の解析を実施している。B 細胞免疫応答について解析を進めており、HIV 感染者における HIV 特異的 B 細胞応答と、標的エンベロープ(Env)多型の間に相関が見られることを明らかにした。NIHE 若手研究者を大学院生として感染研に受け入れ研究指導を行うとともに、現地ベトナム若手研究者への技術指導や研究討議も精力的に行なっている。

[立川愛、山本浩之、Hau Thi Thu Trang、石川晃一、松岡佐織、椎野禎一郎、俣野哲朗;Nguyen Thi Lan Anh、Tran Thi Minh Tam (NIHE)、成瀬妙子(長崎大学)、木村彰方(東京医科歯科大学)、大橋順(東京大学)]

## (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 700 検体以上の HIV 感染者血液および 100 検体の HIV 陰性血液を採取し、また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。HLA に関しては新規アレルと考えられる検体を発見し、現在数検体に関して詳細な解析を開始した。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行いガーナ健常者および HIV 陽性者の腸内マイクロバイオーームを明らかにした。さらにガーナエイズコントロールプログラム(NACP)との共同研究として HIV 陽性者における HIV 薬剤耐性遺伝子解析を行い最新のガーナにおける HIV 薬剤耐性情報を両国で共有した。

[石川晃一、Mildred Amoa-Bosompem、Parbie Prince Kofi、Runtuwene Lucky Ronald、関紗由里、松岡佐織、立川愛、椎野禎一郎、俣野哲朗;神谷元(感染症疫学センター)、清野宏、石坂彩、水谷壮利(東京大学)、堀浩樹、谷口清州(三重大学)、William Ampofa、Dorothy Yeboah-Manu、Abraham Kwabena Anang、Dorothy Yeboah-Manu(野口記念医学研究所)、成瀬妙子(長崎大学)、木村彰方(東京医科歯科大学)]

## 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

## する研究

18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の発生動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。

(ア) 分子疫学調査研究: 2003-2021年に新規 HIV/AIDS 診断例 10838 件が登録された。2021年(1月~12月)は411件を登録し、エイズ動向調査の新規報告数を分母とすると、同時点の捕捉率は39.3%であった。2021年は日本国籍男性 82.5%、外国国籍男性 12.2%、日本国籍女性 2.9%、外国国籍女性 1.7%であり、近年外国国籍男性の占める割合が増加傾向であったが、2021年は減少した。急性期の割合は2015年 11.6%→2019年 18.9%へと増加傾向であったが、2020年 17.0%、2021年 16.0%へと減少した。2021年新規登録例においてサーベイランスのための伝播性薬剤耐性変異 (TDR)は 35 例(8.5%)に確認された。薬剤クラス別内訳では NRTI: 24 例(5.9%)、PI: 7 例(1.7%)、NNRTI: 5 例(1.6%)、INSTI: 2 例(0.5%)であった。3 例以上に検出された TDR は RT\_T215X:11 例、M184V/I: 3 例、K103N:3 例、K70R/E:3 例、PR\_M46I/L:4 例であった。M184V について 2020年 4 例に続いて 2021年に 3 例検出されており注意が必要である。

(イ) 情報分析研究:2021年新規登録例におけるサブタイプは B: 77.1%、CRF01\_AE: 13.9%、CRF07\_BC: 2.0%、C: 2.0%、G または CRF02\_AG: 1.7%であった。近年 B 以外が増加傾向であり、特に中国で近年増加している CRF07\_BC は本邦でも近年継続的に 2%前後に検出されている。国内伝播クラスターの迅速判定プログラム (SPHNCS)における新規報告例の解析の結果、九州、沖縄、首都圏などで 1-2 年の間に感染者が急増するアウトブレイクが観察された。さらに、北海道の日本国籍 MSM における CRF07\_BC の国内伝播クラスターが認められた。

本研究班登録例(2003-2019年)の 71.2%が診断時 CD4 値 350/ $\mu$ L 未満であり、高年齢、MSM 以外、東京都以外、CRF07\_BC 以外、伝播クラスター非所属、HCV 抗体陽性が診断時 CD4 値 <350/ $\mu$ L と有意に関連していた。

(ウ) 薬剤血中濃度モニタリング研究:国立国際医療研究センターおよび名古屋医療センターを中心として抗 HIV 薬血中濃度測定検査の提供、薬物動態解析を行った。

[菊地正、大谷眞智子、小島潮子、西澤雅子、椎野禎一郎、吉村和久、松田昌和、蜂谷敦子、今橋真弓(名古屋医療センター)、増田純一、林田庸総、鴻永博之、杉浦互(国立国際医療研究センター)、渡邊大(大阪医療センター)、南留美(九州医療センター)、佐藤かおり、豊嶋崇徳(北海道大学)、吉田繁(北海道医療大学)、伊藤俊広(仙台医療センター)、古賀道子(東京大学医科学研究所)、貞升健志(東京都健康安全研究センター)、近藤真規子(神奈川県衛生研究所)、宇野俊介(慶応義塾大学)、猪狩英俊(千葉大学)、寒川

整、中島秀明(横浜市立大学)、吉野友祐(帝京大学)、堀場昌英(東埼玉病院)、茂呂寛(新潟大学)、渡邊珠代(石川県立中央病院)、森治代(大阪健康安全基盤研究所)、藤井輝久(広島大学)、高田清式(愛媛大学)、中村麻子(福岡県保健環境研究所)、健山正男(琉球大学)、上野貴将、松下修三(熊本大学)]

## (2) 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、東京都、大阪府、福岡県の 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、未診断者数、診断率を推定した。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。本調査により得られた診断に至るまでの期間分布をエイズ発生動向調査報告値に外挿し、日本国内の HIV 診断率が 90%に達していないことを示した。さらに COVID-19 流行が HIV 早期診断率に及ぼす影響を解析するため、地域別結成学的調査を継続中である。国内 HIV 感染者数推定値の精度向上に向けて、まず東京都福祉保健局および東京都医師会の協力を得て診断時のより詳細な情報の収集を進めている。

[松岡佐織、Mark de Souza、俣野哲朗;貞升健志、長島真美(東京都健康安全研究センター)、森治代(大阪健康安全基盤研究所)、財津修一、和佐野ちなみ(福岡市保健環境研究所)、中村麻子(福岡県保健環境研究所)、城所敏英(東京都福祉保健局)]

## 3. 検査・研究技術の開発・確立に関する研究

## (1) HIV-1 ウイルス検出による感染急性期診断法についての検討

現在国内で承認されているイムノクロマト法 HIV スクリーニング検査試薬(ICA)は、抗 HIV-1/2 抗体と HIV-1 抗原をそれぞれ検出できる。抗 HIV 抗体陽性例は確認検査試薬 Geenius HIV 1/2 キットにより確認検査が可能であるが、HIV-1 抗原陽性の確認検査に応用可能な核酸増幅検査用診断薬は高価な反応・測定装置を使用する定量試薬しかなく、中・小規模検査室での実施は難しい。ICA のダイナスクリーン HIV Combo で抗原陽性、Geenius HIV 1/2 キットで判定保留または陰性となった 28 検体を ICA より検出感度に優れる抗原抗体同時検出 ELISA 法診断薬ジェンスクリーン HIV Ag-

Ab ULT および確立した in-house HIV-1 核酸増幅定性検査法で解析したところ、いずれの方法でも 27 検体を陽性、残る 1 検体を陰性 (ICA 偽陽性) と判定できた。追加スクリーニング検査法として抗原抗体同時検出 ELISA 法が有効であり、in-house HIV-1 核酸増幅定性検査法が確認検査補助手段として有効であることが示された。[草川茂]

#### (2) 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、改訂版を 2019 年 11 月に公開した。更に日本国内で COVID-19 の流行の影響を受けて HIV 診断薬の供給が不安定になったことを考慮し、国内の HIV 診断薬の流通状況および供給見込みを調査し、その情報を感染研ホームページにて公開した。

[草川茂、松岡佐織; 貞升健志、長島真美 (東京都健康安全研究センター)、川畑拓也 (大阪健康安全基盤研究所)、佐野貴子、近藤真規子、櫻木淳一 (神奈川県衛生研究所)]

### IV. その他の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、さらに、サルにて抗体誘導能を確認した。構築したサル経静脈 HTLV-1 感染モデルにおいて、CD8 陽性細胞枯渇実験を行い、HTLV-1 複製制御に CD8 陽性細胞が重要な役割を担っていることを示した。また、HTLV-1 感染者検体を収集し、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、データを蓄積している。

[中村碧、野村拓志、石井洋、菅野芳明、岡崎みどり、俣野哲朗; 網康至、須崎百合子 (安全実験管理部)、徳炭剛、原裕人、朱亜峰 (ID ファーマ)、内丸薫、渡邊俊樹 (東京大学)]

#### (2) HTLV 体外診断薬の性能評価

近年、HTLV 一次検査用診断薬が、標識抗原を検出に用いる感度・特異度に優れたサンドイッチ法へとアップデートされており、性能が向上した診断薬でカットオフ近傍を示す検体を含むパネルの整備と、そのパネルを用いた既承認品の性能評価および新規申請品の評価が求められている。日本赤十字社から譲渡を受けた検体を用いた HTLV-1 陽性・陰性検体パネル候補品を整備し、日本臨床検査薬協会技術部会の協力の下、診断薬性能評価研究を実施した。参加 10 品目の HTLV 一次検査用診断薬の特異度は全て 100%、感度は承認年度の古いもので低値陽性検体を検出できない場合があり、サンドイッチ法の診断薬が優れた成績を示した。抗 HTLV-1/2 抗体確認検査用診断薬イノリア HTLV は、従来法のウェスタンブロット法を原理とする診断薬より性能が優れているが、複数の一次検査用診断薬で低値陽性判定の検体で判定保留または陰性判定となる場合があり、さらにその性能の検討が必要だと思われる。

[草川茂、立川愛; 浜口功 (血液・安全性研究部)、蕎麦田理恵子、松林圭二 (日本赤十字社血液事業本部)]

#### 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 (*Macaca fascicularis*) 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 10 年間の累積検査頭数は 315 頭に上り、うち FV 陽性は 162 頭 (51%) 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 85 株のウイルス分離に成功した。更に、比較対照として実験用アカゲザル (*Macaca mulatta*) FV についても同様に調査・ウイルス分離を行ってきた。過去に報告した通り、1 個体に複数の遺伝子型のウイルスの存在が疑われる事例が数例見つかっており、これはカニクイザルのみならずアカゲザルの場合にも見られる。今回、アカゲザルより分離したウイルス株 1 例について全ゲノム長のシーケンスを行った結果、2 種類の塩基が混合している箇所が 15 ヶ所見つけた。同株を限界希釈法による生物学的クローニング及び分子クローニングにより解析した結果、少なくとも 2 種類のウイルス株からなる事が判明した。また、各々の分子クローンから感染性ウイルスが回収でき、元の分離株中で感染性ウイルスとして存在しうる事が示唆された。

[阪井弘治、俣野哲朗; 網康至、須崎百合子 (安全実験管理部)]

#### 3. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に関する研究

(1) COVID-19 患者における免疫応答に関する研究

COVID-19 の免疫病態については多くの報告がなされているが、重症化の詳細な機序など未だ明らかになっていないことが多い。我々は、COVID-19 患者臨床検体の解析を中心として病態解明に向けて研究を進めている。重症度の異なる COVID-19 患者の血液中の SARS-CoV-2 ウイルス RNA の定量を行い、重症者の一部でのみウイルス RNA が検出されることを明らかとした。また、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答の解析を進め、感染急性期での T 細胞応答の重要性を示唆するデータを得た。

[立川愛、俣野哲朗、鈴木忠樹(感染病理部)、高橋宣聖(治療薬・ワクチン開発研究センター)]

(2) SARS-CoV-2 感染免疫動態解明に基づく感染制御法開発に関する研究

COVID-19は、HIV/HTLV感染症と同様、無症候感染者からの「みえない感染拡大」を特徴とし、そのため感染拡大抑制が極めて困難である。我々は、HIV感染症研究で培われた最先端技術を駆使して、COVID-19についての感染免疫学的解析を推進し、感染制御法開発研究を展開することとした。サルにおける経鼻感染サルモデルを構築し、CD8陽性T細胞の機能不全が、病態増悪に直結するとは限らないことを明らかにした。

非S抗原を発現するワクチンを用いたサル実験では、ワクチンによって誘導される非S抗原特異的CD8陽性T細胞反応レベルと関連したSARS-CoV-2経鼻感染防御効果が明らかとなり、S抗原非依存的なSARS-CoV-2感染防御効果が示された。本結果は、ワクチン誘導CD8陽性T細胞のSARS-CoV-2感染防御効果を初めて証明したものであり、S変異株制御という観点からも重要である。

プラズマ乳酸菌はプラズマサイトイド樹状細胞(pDC)を活性化し、I型およびIII型インターフェロンの産生を促進することが知られている。インターフェロンを始めとする自然免疫反応は、広範なウイルス感染症に対して複製抑制効果を示すため、本研究ではプラズマ乳酸菌によるpDCの活性化がSARS-CoV-2感染増殖へ及ぼす影響について、培養細胞を用いて解析した。プラズマ乳酸菌を添加したpDCの培養上清でVero細胞を処理したところ、SARS-CoV-2複製増殖の低下が認められ、SARS-CoV-2増殖抑制効果が示唆された。

[石井洋、野村拓志、山本浩之、西澤雅子、Hau Thi Thu Trang、原田恵嘉、関紗由里、中村碧、野村柚仁、岡崎みどり、大源幸恵、立川愛、俣野哲朗、永田典代、岩田奈緒子、志和希、飯田俊、片野晴隆、鈴木忠樹(感染病理部)、朴ウンシル、前田健(獣医科学部)、小野寺大志、高橋宣聖(治療薬・ワクチン開発研究センター)、須崎百合子、網康至(安全実験管理部)、草野好司、島崎竜太郎(ID ファーマ)、城内健太、大塩木乃実、藤原大介(キリンホールディングス)]

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、承認前試験依頼がなかった。医薬品医療機器総合機構より、製造販売承認申請がなされた2品目の性能評価成績について相談があり対応した。

[草川茂]

2. HIV 行政検査

確認検査実施依頼が1件、HIV-1/2鑑別検査依頼が1件あり対応、試験成績報告書を提出した。

[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

体外診断薬製造販売承認申請書記載項目の一つである、国内臨床検体を用いた同一検出原理の既承認診断薬との関連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。本年度は、BCPの観点から村山庁舎も含めたパネル保管場所の検討、再配置を行った。譲渡申請、承認前試験における使用は無かった。

[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

体外診断薬製造販売承認申請の際、国立感染症研究所において承認前試験の実施が求められるウイルス検査品目のうち、HTLV診断薬のみ国内検体を用いた関連性試験用に配布可能な検体パネルが存在しなかった。日本赤十字社から供与を受けた検体を用いて整備したHTLV-1陽性およびHTLV陰性検体パネル候補品を複数の診断薬を用いて測定し、66検体からなるHTLV-1陽性検体パネル、80検体からなるHTLV陰性検体パネル2ロットを作製した。国内標準パネル委員会の審議を経て、製造販売承認申請用の検体パネルとして登録を行った。

[草川茂、立川愛、加藤孝宣(ウイルス第二部)、浜口功、百瀬暖佳(血液・安全性研究部)、寺原和孝(治療薬・ワクチン開発研究センター)、森嘉生(ウイルス第三部)、松林圭二(日本赤十字社血液事業本部)]

3. HIV体外診断薬性能評価用パネルの塩基配列解析

HIV体外診断薬性能評価用として配布している検体パネルが国内における診断薬の性能評価に妥当であるかどうかを確認する目的で、全173検体の塩基配列を決定し系統解析を行った。gag-pol領域の解析から、そのHIV-1サブタイプ/CRF分布は国内の感染状況を反映していることが示唆された。また2013年以降の検体からCRF02\_AG 3検体、サブタイプA、G間の孤立型組換体1検体が見

いただきました。分類の結果が検体配布時に申請企業に提供されるよう、データシートの改訂を行った。

[草川茂、立川愛]

### III. HIV 感染診断のための標準品整備

#### 1. HIV-1 NAT 検査精度管理用標準物質「18-00」配布と検査精度管理

HIV 無料匿名検査における要確認検査検体への対応を行っている地方衛生研究所を対象に、HIV-1 NAT 検査法の精度管理に資する目的で 2018 年度から配布を開始した標準物質「18-00」の測定を実施した。-80°C 保存 4 年目までの測定値は規格(値付け値 ± 0.5Log)の範囲内であり、安定性に問題は見られなかった。HIV-1 NAT 検査法の新規導入に関する相談があり、対応を行うとともに、標準物質「18-00」譲渡、試験法の確立および試験担当者の教育訓練に活用する目的で、HIV-1 陽性・陰性検体セットの配布を行った。  
[草川茂、松岡佐織、立川愛]

### 国際協力関係業務

#### I. 令和 3 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」(令和 4 年 1 月 17 日-1 月 27 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。前々回のフェーズ(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。平成 29 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。本年度は、COVID-19 感染拡大に伴い来日研修中止となり、既に本研修を修了した 2018 年度帰国研修員を主要対象とし

つつ、新たに新規研修員も受け入れて、最終的には 10 カ国 14 名の研修員に対して、HIV・COVID-19・各種関連感染症に関するフォローアップおよび最新知識・技術のアップデートを主目的とするにオンライン研修を実施した。具体的には、①帰国後の本研修の知識および技術の活用状況、各国が直面している諸課題、および COVID-19 対応に関するフォローアップ、および② HIV、COVID-19 そして各種関連感染症に関する最新知識・技術のアップデート、を主目的に、9 日間のライブオンライン・コンサルティング、および 21 講義から成るオンデマンド講義を展開し、主目的である①本研修の知識および技術のフォローアップ、および②最新知識・技術のアップデート、の双方を達成することができた。オンラインとしての制限はあったものの、関係者からも本研修について改めて非常に高い評価を頂き、本研修の効果・有効性を確認することができた。  
[原田恵嘉、村上努、立川愛、山本浩之、草川茂、西澤雅子、菊地正、Lucky Ronald Runtuwene、Parbie Prince Kofi、椎野禎一郎、俣野哲朗、黒田誠(病原体ゲノム解析研究センター)、神谷元(実地疫学研究センター)、棚林清(安全実験管理部)、田沼順子(国立国際医療研究センター)、高崎智彦(神奈川県衛生研究所)、吉田レイミント(長崎大学)、半田祐二郎(国際テクノ・センター)、谷口清州(三重病院)]

### 研修業務

1. 令和 3 年度エイズ対策研修講義 国立保健医療科学院 (令和 3 年 10 月 5-8 日)[松岡佐織]
2. 令和 3 年度ウイルス研修講義 国立保健医療科学院 (令和 3 年 11 月 11 日)[山本浩之]

### 発表業績一覧

#### I. 誌上発表

1. 欧文発表
  - 1) Tanimoto K, Naruse TK, Matano T, Kimura A. Development and evaluation of a rapid and cost-efficient NGS-based MHC class I genotyping method for macaques by using a prevalent short-read sequencer. *Immunogenetics* 73:175-186, 2021.
  - 2) Ohashi H, Watashi K, Saso W, Shionoya K, Iwanami S, Hirokawa T, Shirai T, Kanaya S, Ito Y, Kim KS, Nomura T, Suzuki T, Nishioka K, Ando S, Ejima K, Koizumi Y, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Suzuki T, Hashiguchi T, Maenaka K, Matano T, Muramatsu M, Saijo M, Aihara K, Iwami S, Takeda M, McKeating JA, Wakita T. Potential anti-COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment. *iScience* 24:102367, 2021.

- 3) [Mizutani T](#), [Aboagye SY](#), [Ishizaka A](#), [Afum T](#), [Mensah GI](#), [Asante-Poku A](#), [Asandem DA](#), [Parbie PK](#), [Abana CZ](#), [Kushitor D](#), [Bonney EY](#), [Adachi M](#), [Hori H](#), [Ishikawa K](#), [Matano T](#), [Taniguchi K](#), [Opare D](#), [Arhin D](#), [Asiedu-Bekoe F](#), [Ampofo WK](#), [Yeboah-Manu D](#), [Koram KA](#), [Anang AK](#), [Kiyono H](#). Gut microbiota signature of pathogen-dependent dysbiosis in viral gastroenteritis. *Sci Rep* 11:13945, 2021.
- 4) [Koga M](#), [Suganuma A](#), [Kikuchi T](#), [Yoshimura Y](#), [Shoji K](#), [Kobayashi I](#), [Takezaki S](#), [Kato Y](#), [Kimura M](#), [Maruyama H](#); Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases, Japan. Primaquine plus clindamycin as a promising salvage therapy for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A retrospective analysis in Japanese patients. *J Infect Chemother* 27(6):924-928, 2021.
- 5) [Tsuda H](#), [Koga M](#), [Nojima M](#), [Senkoji T](#), [Kubota M](#), [Kikuchi T](#), [Adachi E](#), [Ikeuchi K](#), [Tsutsumi T](#), [Koibuchi T](#), [Yotsuyanagi H](#). Changes in survival and causes of death among people living with HIV: Three decades of surveys from Tokyo, one of the Asian metropolitan cities. *J Infect Chemother* 27(7):949-956, 2021.
- 6) [Ishizaka A](#), [Koga M](#), [Mizutani T](#), [Parbie PK](#), [Prawisuda D](#), [Yusa N](#), [Sedohara A](#), [Kikuchi T](#), [Ikeuchi K](#), [Adachi E](#), [Koibuchi T](#), [Furukawa Y](#), [Tojo A](#), [Imoto S](#), [Suzuki Y](#), [Tsutsumi T](#), [Kiyono H](#), [Matano T](#), [Yotsuyanagi H](#). Unique Gut Microbiome in HIV Patients on Antiretroviral Therapy (ART) Suggests Association with Chronic Inflammation. *Microbiol Spectr* 9:e0070821, 2021.
- 7) [Ishizaka A](#), [Koga M](#), [Mizutani T](#), [Lim LA](#), [Adachi E](#), [Ikeuchi K](#), [Ueda R](#), [Aoyagi H](#), [Tanaka S](#), [Kiyono H](#), [Matano T](#), [Aizaki H](#), [Yoshio S](#), [Mita E](#), [Muramatsu M](#), [Kanto T](#), [Tsutsumi T](#), [Yotsuyanagi H](#). Prolonged Gut Dysbiosis and Fecal Excretion of Hepatitis A Virus in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Viruses* 13:2101, 2021.
- 8) [Nomura Y](#), [Matsuoka S](#), [Okazaki M](#), [Kuwata T](#), [Matano T](#), [Ishii H](#). Neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in neutralization-resistant SIVsmE543-3 infection. *Viruses* 13:1181, 2021.
- 9) [Nomura T](#), [Yamamoto H](#), [Nishizawa M](#), [Hau TTT](#), [Harada S](#), [Ishii H](#), [Seki S](#), [Nakamura-Hoshi M](#), [Okazaki M](#), [Daigen S](#), [Kawana-Tachikawa A](#), [Nagata N](#), [Iwata-Yoshikawa N](#), [Shiwa N](#), [Iida S](#), [Katano H](#), [Suzuki T](#), [Park ES](#), [Maeda K](#), [Suzaki Y](#), [Ami Y](#), [Matano T](#). Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8<sup>+</sup> T cells in cynomolgus macaques. *PLoS Pathog* 17:e1009668, 2021.
- 10) [Hau TTT](#), [Kanno Y](#), [Nishizawa M](#), [Nomura T](#), [Matano T](#), [Yamamoto H](#). Nef-specific CD107a + CD4 + T-cell responses in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*) showing partial simian immunodeficiency virus control following passive neutralizing antibody infusion. *J Med Primatol*. 51:56-61, 2022.
- 11) [Kanno Y](#), [Hau TTT](#), [Kurokawa R](#), [Nomura T](#), [Nishizawa M](#), [Matano T](#), [Yamamoto H](#). Late-phase dominance of a single epitope-specific CD8<sup>+</sup> T-cell response in passive neutralizing antibody-infused simian immunodeficiency virus controllers. *AIDS* 35(14):2281-2288, 2021.
- 12) [Parbie PK](#), [Mizutani T](#), [Ishizaka A](#), [Kawana-Tachikawa A](#), [Runtuwene LR](#), [Seki S](#), [Abana CZ](#), [Kushitor D](#), [Bonney EY](#), [Ofori SB](#), [Uematsu S](#), [Imoto S](#), [Kimura Y](#), [Kiyono H](#), [Ishikawa K](#), [Ampofo WK](#), [Matano T](#). Dysbiotic fecal microbiome in HIV-1 infected individuals in Ghana. *Front Cell Infect Microbiol* 11:646467, 2021.
- 13) [Kobayakawa T](#), [Tsuiji K](#), [Konno K](#), [Himeno A](#), [Masuda A](#), [Yang T](#), [Takahashi K](#), [Ishida Y](#), [Ohashi N](#), [Kuwata T](#), [Matsumoto K](#), [Yoshimura K](#), [Sakawaki H](#), [Miura T](#), [Harada S](#), [Matsushita S](#), [Tamamura H](#). Hybrids of small-molecule CD4 mimics with polyethylene glycol units as HIV entry inhibitors. *J Med Chem* 64:1481-1496, 2021.
- 14) [Anzurez A](#), [Naka I](#), [Miki S](#), [Nakayama-Hosoya K](#), [Isshiki M](#), [Watanabe Y](#), [Nakamura-Hoshi M](#), [Seki S](#), [Matsumura T](#), [Takano T](#), [Onodera T](#), [Adachi Y](#), [Moriyama S](#), [Terahara K](#), [Tachikawa N](#), [Yoshimura Y](#), [Sasaki H](#), [Horiuchi H](#), [Miyata N](#), [Miyazaki K](#), [Koga M](#), [Ikeuchi K](#), [Nagai H](#), [Saito M](#), [Adachi E](#), [Yotsuyanagi H](#), [Kutsuna S](#), [Kawashima A](#), [Miyazato Y](#), [Kinoshita N](#), [Kouno C](#), [Tanaka K](#), [Takahashi Y](#), [Suzuki T](#), [Matano T](#), [Ohashi J](#), [Kawana-Tachikawa A](#). Association of HLA-DRB1\*09:01 with severe COVID-19. *HLA* 98:37-42, 2021.
- 15) [Yamada S](#), [Fukushi S](#), [Kinoshita H](#), [Ohnishi M](#), [Suzuki T](#), [Fujimoto T](#), [Saijo M](#), [Maeda K](#); Virus Diagnosis Group (NIID Toyama). Virus Diagnosis Group (NIID Toyama): [Hanaoka N](#), [Nojiri N](#), [Kawana-Tachikawa A](#), [Kusagawa S](#), [Ishikawa K](#), [Harada S](#), [Matsuoka S](#), [Kikuchi T](#), [Ishii H](#), [Seki S](#), [Nakamura-Hoshi M](#), [Miki S](#), [Runtuwene LR](#), [Koizumi N](#), [Iyoda S](#), [Takahashi H](#), [Izumiya H](#), [Mitobe J](#), [Yamamoto S](#), [Morita M](#), [Lee K](#), [Shimuta K](#), [Saito K](#), [Fukasawa M](#), [Hoshino Y](#), [Miyazawa K](#), [Nagi M](#), [Shimokawa C](#), [Morishima Y](#), [Sakudoh T](#), [Kaku Y](#), [Lim CK](#), [Tajima S](#), [Maeki T](#), [Nakayama E](#), [Taniguchi S](#), [Ogawa M](#), [Kato T](#), [Aly HH](#), [Wakae K](#), [Fukano K](#). Assessment of SARS-CoV-2 infectivity of upper respiratory specimens from COVID-19 patients by virus isolation using VeroE6/TMPRSS2 cells. *BMJ Open Respir Res* 8:e000830, 2021.
- 16) [Otani M](#), [Shiino T](#), [Kondo M](#), [Hachiya A](#), [Nishizawa M](#), [Kikuchi T](#), [Matano T](#). Phylogenetic analysis reveals changing transmission dynamics of HIV-1 CRF01\_AE in Japan from heterosexuals to men who have sex with men. *Int J Infect Dis* 108:397-405, 2021.

- 17) [Kusagawa S](#), [Kawana-Tachikawa A](#), Matsubayashi K, Hoshi Y, Ishimaru K, Hamaguchi I. Evaluation of Geenius HIV-1/2 Confirmatory Assay for the confirmatory and differential diagnosis of HIV-1/HIV-2 in Japan and reliability of the Geenius Reader in the diagnosis of HIV-2. *BMC Infect Dis* 21:569, 2021.
- 18) [Kusagawa S](#), [Tatsumi M](#), Sakamoto-Umeki Y, Takekawa N, Matsubayashi K, Ishimaru K, [Kawana-Tachikawa A](#). Nucleotide Sequence of HIV-1-Positive Specimen Reference Panel for Evaluation of HIV In Vitro Diagnostics in Japan. *AIDS Res Hum Retroviruses* 37(12):994-997, 2021.
- 19) Kamori D, Hasan Z, Carlson J, [Kawana-Tachikawa A](#), Gatanaga H, Oka S, Ueno T. Impact of human leukocyte antigen-associated polymorphisms on variability of HIV-1 accessory and regulatory proteins. *AIDS Res Hum Retroviruses* 37:962-966, 2021.
- 20) Kawai Y, [Kawana-Tachikawa A](#), Kitayama S, Ueda T, [Miki S](#), Watanabe A, Kaneko S. Generation of highly proliferative rejuvenated cytotoxic T cell clones through pluripotency reprogramming for adoptive immunotherapy. *Mol Ther* 29:3027-3041, 2021.
- 21) Izumi K, Shindo T, Ngo HT, [Nakayama-Hosoya K](#), Akahane K, Tamai M, Nguyen TTT, [Kawana-Tachikawa A](#), Inukai T, Takaori-Kondo A. KIR3DL1 Allotype-Dependent Modulation of NK Cell Immunity against Chronic Myeloid Leukemia. *Immunohorizons*. 5:687-702, 2021.
- 22) Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, [Kawana-Tachikawa A](#), Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, [Matano T](#), Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, Takahashi Y. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. *Immunity*. 54:1841-1852.e4, 2021.
- 23) [Miki S](#), Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Yoshimura Y, Miyazaki K, Matsumura T, Takahashi Y, Suzuki T, [Matano T](#), [Kawana-Tachikawa A](#), Tachikawa N. On-admission SARS-CoV-2 RNAemia as a single potent predictive marker of critical condition development and mortality in COVID-19. *PLoS One* 16:e0254640, 2021.
- 24) Ikeda Y, Adachi K, Tomio K, Eguchi-Kojima S, Tsuruga T, Uchino-Mori M, Taguchi A, Komatsu A, Nagamatsu T, Oda K, [Kawana-Tachikawa A](#), Uemura Y, Igimi S, Osuga Y, Fujii T, Kawana K. A placebo-controlled, double-blind randomized (Phase IIB) trial of oral administration with HPV16 E7-expressing *Lactobacillus*, GBL101c, for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2). *Vaccines (Basel)* 9:329, 2021.
- 25) [Mizutani T](#), [Ishizaka A](#), Koga M, Ikeuchi K, Saito M, Adachi E, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Yasuhara A, Kiyono H, [Matano T](#), Suzuki Y, Tsutsumi T, Kawaoka Y, Yotsuyanagi H. Correlation Analysis between Gut Microbiota Alterations and the Cytokine Response in Patients with Coronavirus Disease during Hospitalization. *Microbiol Spectr* 10:e0168921, 2022.
- 26) [Ishii H](#), [Nomura T](#), [Yamamoto H](#), [Nishizawa M](#), [Hau TTT](#), [Harada S](#), [Sekii S](#), [Nakamura-Hoshi M](#), [Okazaki M](#), [Daigen S](#), [Kawana-Tachikawa A](#), Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Suzuki T, Park ES, Ken M, Onodera T, Takahashi Y, Kusano K, Shimazaki R, Suzaki Y, Ami Y, [Matano T](#). Neutralizing-antibody-independent SARS-CoV-2 control correlated with intranasal-vaccine-induced CD8<sup>+</sup> T cell responses. *Cell Rep Med* 3:100520, 2022.
- 27) [Ishii H](#), Terahara K, [Nomura T](#), [Okazaki M](#), [Yamamoto H](#), Shu T, Sakawaki H, Miura T, Watkins DI, [Matano T](#). Env-independent protection of intrarectal SIV challenge by vaccine induction of Gag/Vif-specific CD8<sup>+</sup> T cells but not CD4<sup>+</sup> T cells. *Mol Ther* 30:2048-2057, 2022.
- 28) [Ishii H](#), [Nakamura-Hoshi M](#), Shu T, [Matano T](#). Sendai virus particles carrying target virus glycoproteins for antibody induction. *Vaccine* 40:2420-2431, 2022.
- 29) [Nii-Trebi NI](#), [Matsuoka S](#), [Kawana-Tachikawa A](#), Bonney EY, Abana CZ, Ofori SB, [Mizutani T](#), [Ishizaka A](#), [Shiino T](#), [Ohashi J](#), [Naruse TK](#), Kimura A, Kiyono K, [Ishikawa K](#), Ampofo WK, [Matano T](#). Super high-resolution single-molecule sequence-based typing of HLA class I alleles in HIV-1 infected individuals in Ghana. *PLoS One* 17(6):e0269390, 2022.
- 30) [Ntim NAA](#), [Ishii H](#), Jomori M, [Yamamoto H](#), [Matano T](#), [Nomura T](#). Hierarchy of multiple viral CD8<sup>+</sup> T-cell epitope mutations in sequential selection in simian immunodeficiency infection. *Biochem Biophys Res Commun* 607:124-130, 2022.
- 31) [Kashima Y](#), Kaneko K, Reteng P, Yoshitake N, Runtuwene LR, Nagasawa S, Onishi M, Seki M, Suzuki A, Sugano S, Sakata-Yanagimoto M, Imai Y, [Nakayama-Hosoya K](#), [Kawana-Tachikawa A](#), [Mizutani T](#), Suzuki Y. Intensive single-cell analysis reveals immune-cell diversity among healthy individuals. *Life Sci Alliance* 5:e202201398, 2022.
- 32) Yoshimura Y, Sasaki H, Miyata N, Miyazaki K, Okudela K, Tateishi Y, Hayashi H, [Kawana-Tachikawa A](#), Iwashita H, Maeda K, Ihama Y, Hatayama Y, Ryo A, Tachikawa N. An autopsy case of COVID-19-like acute respiratory distress syndrome after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccination. *Int J Infect Dis* 121:98-101, 2022.

- 33) Miki S, Kawai Y, Nakayama-Hosoya K, Iwabuchi R, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Koga M, Matano T, Kaneko S, Kawana-Tachikawa A. Sustainable antiviral efficacy of rejuvenated HIV-specific cytotoxic T lymphocytes generated from induced pluripotent stem cells. *J Virol* 96:e0221721, 2022.
- 34) Koga M, Senkoji T, Kubota M, Ishizaka A, Mizutani T, Sedohara A, Ikeuchi K, Kikuchi T, Adachi E, Saito M, Koibuchi T, Hosomichi K, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A, Matano T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Predictors associated with a better response to the Japanese aluminum-free hepatitis A vaccine, Aimmugen<sup>®</sup>, for people living with HIV. *Hepatol Res* 52:227-234, 2022.
- 35) Shigemi U, Yamamura Y, Matsuda M, Okazaki R, Kubota M, Ibe S, Nemoto M, Maejima-Kitagawa M, Sukegawa S, Imahashi M, Kikuchi T, Sugiura W, Iwatani Y, Hachiya A, Yokomaku Y; Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Evaluation of the Geenius HIV 1/2 confirmatory assay for HIV-2 samples isolated in Japan. *J Clin Virol* 152:105189, 2022.
- 36) Okuda M, Sakai-Tagawa Y, Koga M, Koibuchi T, Kikuchi T, Adachi E, Lim LA, Yamamoto S, Yotsuyanagi H, Negishi K, Jubishi D, Yamayoshi S, Kawaoka Y. Immunological correlates of prevention of the onset of seasonal H3N2 influenza. *J Infect Dis* 226:1800-1808, 2022.
- 37) Tsuji K, Kobayakawa T, Konno K, Masuda A, Takahashi K, Ohashi N, Yoshimura K, Kuwata T, Matsushita S, Harada S, Tamamura H. Exploratory studies on soluble small molecule CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorg Med Chem* 56:16616, 2022.
- 38) Matsuoka S, Adusei-Poku MA, Abana CZ, Duker EC, Bonney EY, Ofori SB, Parbie PB, Okazaki M, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Assessment of the proportion of recent HIV-1 infections in newly-diagnosed cases in Ghana. *Jap J Infect Dis* 75:395-397, 2022.
- 39) Takeuchi R, Ogihara K, Fujimoto J, Sato S, Mase N, Yoshimura K, Harada S, Narumi T. Design, synthesis, and bio-evaluation of novel triterpenoid derivatives as anti-HIV-1 compounds. *Bioorg Med Chem Lett*, 69:128768, 2022.
- 40) Hau TTT, Nishizawa M, Harada S, Phan MH, Kanno Y, Nomura T, Matsuoka S, Kawana-Tachikawa A, Hall WW, Matano T, Nguyen LAT, Yamamoto H. Association of Envelope-specific B-cell differentiation and viral selective pressure signatures in HIV-1 CRF01\_AE infection. *AIDS* 36:1629-1641, 2022.
- 2) 北村義浩, 大曲貴夫, 俣野哲朗. コロナ感染症後遺症またはワクチン[免疫]. カレントセラピー [座談会]. 株式会社ライフメディアイコム. *Current Therapy* 39:1096-1105, 2021.
- 3) 松岡佐織. 2020年の日本国内 HIV 発生動向. 病原微生物検出情報(IASR)42:216, 2021.
- 4) 山本浩之. サル免疫不全ウイルス複製に対する中和抗体の *in vivo* 防御機序の解析. *ウイルス* 71:87-96, 2021.
- 5) 鹿島幸恵, 鈴木穰, 立川(川名)愛. 感染症の1細胞解析. *医学のあゆみ* 276(10):972-976, 2021.

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

- 1) Miki S, Kawai Y, Nakayama-Hosoya K, Iwabuchi R, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Matano T, Kaneko S, Kawana-Tachikawa A. Efficient viral suppression by an HIV specific cytotoxic T lymphocyte clone rejuvenated by induced pluripotent stem cell technology. virtual live Keystone eSymposia meeting “HIV Pathogenesis and Cure”, Jun 1-4, 2021, Virtual.
- 2) Nomura Y, Matsuoka S, Okazaki M, Kuwata T, Matano T, Ishii H. Neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in SIVsmH635FC and SIVsmE543-3 infections. 22nd Kumamoto AIDS Seminar. Oct 18-19, 2021, Online.
- 3) Ntim NAA, Nomura T, Ishii H, Matano T. Selection of multiple viral CD8<sup>+</sup> T-cell escape mutations associated with a protective MHC-I haplotype in persistent SIV infection. 22nd Kumamoto AIDS Seminar. Oct 18-19, 2021, Online.
- 4) Nakamura-Hoshi M, Nomura T, Ishii H, Okazaki M, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Analysis of immune responses after HTLV-1 infection in cynomolgus macaques. 22nd Kumamoto AIDS Seminar. Oct 18-19, 2021, Online.
- 5) Ishii H, Matsuoka S, Nomura Y, Kuwata T, Matano T. Neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in rhesus macaques after neutralization-resistant SIVsmE543-3 infection. 11th IAS Conference on HIV Science (IAS2021), Jul 18-21, 2021, Online.
- 6) Matsuoka S. Assessment of proportion of recent infections among newly-HIV-1 diagnosed cases, Ghana. Scientific symposium on SATREPS project, Nov 19, 2021, Virtual.
- 7) Parbie PK. HIV-associated fecal microbiome dysbiosis in Ghanaian adults. Scientific symposium on SATREPS project, Nov 18-19, 2021, Virtual.
- 8) Matsuoka S. Estimating HIV-1 incidence using biomarker approach. 1st Workshop on UNAIDS Global AIDS Monitoring, Dec 17, 2021, Virtual.

### 2. 和文発表

- 1) 俣野哲朗. COVID-19 の感染免疫学. カレントセラピー [特集: COVID-19—その診断と治療]. 株式会社ライフメディアイコム. *Current Therapy* 39:1087-1092, 2021.

## 2. 国内学会

- 1) 草川茂. HIV 確認検査法補助手段としての HIV-1 RT-PCR 検査法の検討, 第 95 回日本感染症学会学術講演会. 2021 年 5 月 7-9 日, 横浜/Web ハイブリッド開催.
- 2) 石井洋. 抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の選択的誘導による SIV 経直腸感染阻害効果. 第 23 回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE (SRC2021), 2021 年 7 月 1-2 日, Web 開催.
- 3) Ishii H, Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Suzuki T, Pak ES, Maeda K, Kusano K, Shimazaki R, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Development of a COVID-19 vaccine inducing non-S antigen-specific T-cell responses. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 2021 年 11 月 16-18 日, 神戸/Web ハイブリッド開催.
- 4) Yamamoto H. In vivo protective mechanisms of neutralizing antibodies against simian immunodeficiency virus replication. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 2021 年 11 月 16-18 日, 神戸/Web ハイブリッド開催.
- 5) 村上努, 小早川拓也, 大西立人, 朴清香, 横山勝, 小谷治, 辻耕平, 佐藤裕徳, 玉村啓和. カプシド二量体化に関与する相互作用を標的とした新規抗 HIV-1 低分子化合物の作用機序解析および誘導体の創製. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 2021 年 11 月 16-18 日, 神戸/Web ハイブリッド開催.
- 6) 石井洋. 感染免疫学的知見を元にした効果的な HIV ワクチン開発に向けた抗原設計. シンポジウム「感染免疫・ワクチン (Infection Immunity・Vaccine)」。第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
- 7) 石井洋, 野村拓志, 山本浩之, 西澤雅子, Hau Thi Thu Trang, 原田恵嘉, 関紗由里, 中村碧, 岡崎みどり, 大源幸恵, 立川(川名)愛, 永田典代, 岩田(吉河)奈織子, 志和希, 鈴木忠樹, 草野好司, 島崎竜太郎, 須崎百合子, 網康至, 俣野哲朗. ワクチン誘導 T 細胞反応による抗 S 抗体非依存的 SARS-CoV-2 感染防御効果. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
- 8) 中村碧, 野村拓志, 石井洋, 岡崎みどり, 須崎百合子, 網康至, 俣野哲朗. カンクイザルにおける HTLV-1 感染動態の解析. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
- 9) 野村柚仁, 松岡佐織, 岡崎みどり, 桑田岳夫, 俣野哲朗, 石井洋. 中和抗体抵抗性 SIV 感染サルにおいて免疫グロブリン遺伝子多型が中和抗体誘導に及ぼす影響の解析. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
- 10) Anastasiia Kovba, 鷺崎彩夏, 関洋平, Tan Weikeat, 村田めぐみ, 松岡和弘, 平野淳, Satyajit Biswas, 齊藤暁, 原田恵嘉, 引地優太, 吉村和久, 石井洋, 大出裕高, 保富康広, 俣野哲朗, 三浦智行, 岩谷宏文. ART はエリートコントローラー 霊長類モデルにおける active reservoir size の顕著な低減を引き起こす. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
- 11) Hau Thi Thu Trang, 西澤雅子, 野村拓志, 松岡佐織, 立川愛, 俣野哲朗, Lan Anh Nguyen Thi, 山本浩之. ベトナム地域 HIV-1 サブタイプ A/E 感染者における Env gp140 特異的 B 細胞応答とウイルス選択圧指標の相関. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
- 12) 野村拓志, 山本浩之, 西澤雅子, Hau Thi Thu Trang, 原田恵嘉, 石井洋, 関紗由里, 中村碧, 岡崎みどり, 大源幸恵, 立川(川名)愛, 永田典代, 岩田(吉河)奈織子, 志和希, 片野晴隆, 飯田俊, 鈴木忠樹, 須崎百合子, 網康至, 俣野哲朗. SARS-CoV-2 経鼻感染カニクイザルにおける CD8 陽性細胞枯渇実験. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
- 13) Ntim NAA, Nomura T, Ishii H, Matano T. Hierarchy of CD8<sup>+</sup> T-cell responses targeting protective MHC-I-associated epitopes and selection of viral escape mutations in a macaque AIDS model. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
- 14) 吉田繁, 松田昌和, 今橋真弓, 岡田清美, 齊藤浩一, 林田庸総, 佐藤かおり, 藤澤真一, 遠藤知之, 西澤雅子, 椎野禎一郎, 豊嶋崇徳, 杉浦互, 吉村和久, 菊地正. 2010~2020 年度に実施した HIV-1 薬剤耐性検査外部精度評価の報告. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
- 15) 菅野芳明, Hau Thi Thu Trang, 黒川理世, 野村拓志, 西澤雅子, 俣野哲朗, 山本浩之. 中和抗体受動免疫で生ずるサル免疫不全ウイルス持続制御状態における単一のエピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞の応答亢進. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.
- 16) 菊地正, 西澤雅子, 小島潮子, 大谷眞智子, 椎野禎一郎, 俣野哲朗, 佐藤かおり, 豊嶋崇徳, 伊藤俊広, 林田庸総, 瀧永博之, 岡慎一, 古賀道子, 長島真美, 貞升健志, 近藤真規子, 宇野俊介, 谷口俊文, 猪狩英俊, 寒川整, 中島秀明, 吉野友祐, 堀場昌英, 茂呂寛, 渡邊珠代, 蜂谷敦子, 今橋真弓, 松田昌和, 重見麗, 岡崎玲子, 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, 中村麻子, 南留美, 山本政弘, 松下修三, 饒平名聖, 健山正男, 藤田次郎, 杉浦互, 吉村和久. 薬剤耐性 HIV 調査ネットワーク. 国内新規診断未治療 HIV 感染者・AIDS 患者における薬剤耐性 HIV-1 の動向. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021 年 11 月 21-23 日, 東京/Web ハイブリッド開催.

- 本エイズ学会学術集会・総会, 2021年11月21-23日, 東京/ Web ハイブリッド開催.
- 17) 椎野禎一郎, 大谷眞智子, 中村麻子, 南留美, 今橋真弓, 吉村和久, 菊地 正. 国内 HIV-1 伝播クラスタ動向(SPHNCS 分析)年報. 第35回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021年11月21-23日, 東京/ Web ハイブリッド開催.
  - 18) 大谷眞智子, 椎野禎一郎, 西澤雅子, 蜂谷敦子, 吉村和久, 杉浦互, 俣野哲朗, 菊地正. 国内 HIV-1 感染者の診断時 CD4 値およびその関連因子に関する研究. 第35回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021年11月21-23日, 東京/ Web ハイブリッド開催.
  - 19) 宇野俊介, 菊地正, 林田庸総, 今橋真弓, 南留美, 古賀道子, 寒川整, 渡邊大, 藤井輝久, 健山正男, 松下修三, 吉野友祐, 遠藤知之, 堀場昌英, 谷口俊文, 猪狩英俊, 吉田繁, 豊嶋崇徳, 中島秀明, 横幕能行, 岩谷靖雅, 蜂谷敦子, 湯永博之, 吉村和久, 杉浦互. E157Q 変異を有する未治療 HIV-1 感染者におけるインテグラーゼ阻害薬をキードラッグとした抗 HIV 薬開始後の臨床経過. 第35回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021年11月21-23日, 東京/ Web ハイブリッド開催.
  - 20) 松田昌和, 今橋真弓, 重見麗, 岡崎玲子, 蜂谷敦子, 羽柴知恵子, 菊地正, 横幕能行, 岩谷靖雅. 2009-2021年の東海地方における HIV-1 の感染動向に関する分子疫学的クラスタ解析. 第35回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021年11月21-23日, 東京/ Web ハイブリッド開催.
  - 21) 田中貴大, 古賀道子, 津田春香, 千光寺智恵, 久保田めぐみ, 安達英輔, 齋藤真, 池内和彦, 菊地正, 堤武也, 四柳宏. COVID-19 流行下における HIV 感染者のメンタルヘルスの推移. 第35回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021年11月21-23日, 東京/ Web ハイブリッド開催.
  - 22) 古賀道子, 堤武也, 千光寺智恵, 久保田めぐみ, 石井久子, 津田春香, 池内和彦, 菊地正, 齋藤真, 安達英輔, 長村登紀子, 四柳宏. HIV 感染者における NAFLD(nonalcoholic fatty liver disease)の検討. 第35回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021年11月21-23日, 東京/ Web ハイブリッド開催.
  - 23) 増田純一, 矢倉裕輝, 平野淳, 吉野宗宏, 桑原健, 菊地正. 抗 HIV 薬血中濃度測定 研究班活動報告. 第35回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021年11月21-23日, 東京/ Web ハイブリッド開催.
  - 24) 菊地正. ゲノム研究とその応用をめぐる陽性者、コミュニティ、研究者、医療者との対話 研究者 ウイルスゲノム情報利用の個人、コミュニティ、社会のベネフィットとリスク. 第35回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021年11月21-23日, 東京/ Web ハイブリッド開催.
  - 25) Thi Tu Thao Dang, Alitzel Anzurez, 細谷(中山)香, 三木祥治, Nicola Sax, 山下和男, 俣野哲朗, 立川(川名)愛. Maintenance of T cell responses against SARS-CoV-2 in Japanese convalescent individuals from COVID-19. 第35回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021年11月21-23日, 東京/ Web ハイブリッド開催.
  - 26) 村上努, 小早川拓也, 大西立人, 朴清香, 横山勝, 小谷治, 辻耕平, 佐藤裕徳, 玉村啓和. カプシド二量体化に関与する相互作用を標的とした新規抗 HIV-1 低分子化合物の作用機序解析および誘導体の合成. 第35回日本エイズ学会学術集会・総会, 2021年11月21-23日, 東京/ Web ハイブリッド開催.
  - 27) 石井洋, 岡崎みどり, 原田恵嘉, 城内健太, 大塩木乃実, 藤原大介, 俣野哲朗. プラズマ乳酸菌刺激により pDC から産生された液性因子の SARS-CoV-2 増殖抑制効果. 第25回日本ワクチン学会学術集会, 2021年12月3-5日, 軽井沢/ Web ハイブリッド開催.