

## 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200万を超える人々が新たにHIVに感染し、年間150万人以上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、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約1,500件という状況で、平成25年には過去最高（1,590件）を記録し、感染者数の増大が続いている。特にエイズ発症により感染が判明する件数が多く（平成25年：484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骨粗鬆症・心血管障害等の種々の疾患の促進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、ワクチン開発を進めている。特に、優れた細胞傷害性Tリンパ球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、平成25年より臨床試験第1相がルワンダ・ケニア・英国にて開始されている。

HIV感染者治療に関しては、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。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、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。

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25年4月1日付で石井洋研究員、野村拓志研究員、高橋尚史研究員が着任し、平成26年3月24日付で山本浩之第2研究グループ長が着任した。平成26年3月31日付で仲宗根正主任研究官が退職、阪井弘治主任研究官と森一泰主任研究官が定年退職した。

## 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おり、CTL の標的抗原提示に関与する主要組織適合遺伝子複合体クラス I (MHC-I) の遺伝子型は、HIV 感染病態進行に大きく関与することが知られている。そこで我々は、MHC-I 遺伝子型をハプロタイプレベルで共有するビルマ産アカゲサル群を用いた独自のエイズモデルを確立してきた。特に MHC-I ハプロタイプ A・E・B・J の各々を共有する 4 群のサル免疫不全ウイルス (SIVmac239) 感染病態を解析し、MHC-I ハプロタイプとエイズ病態進行の相関を明らかにし、特に Gag 抗原を標的とする CTL が強い SIV 複製抑制能を有することを示してきた。さらに平成 24 年度には、優位な Gag 特異的 CTL が誘導されないにもかかわらず慢性期に低い血漿ウイルス量を示す MHC-I ハプロタイプ D 共有群を見いだした。平成 25 年度には、この D 共有群の解析を進め、SIV 複製制御への関与が示唆される CTL のエピトープを Nef 領域内に 1 つ同定した。この群を用いた SIV 感染モデルは、Nef 特異的 CTL が関与する SIV 複製制御機序の解明に有用である。

[高橋尚史、野村拓志、山本浩之、三浦智行 (京都大学)、小柳義夫 (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]

##### (2) 宿主細胞性免疫反応と HIV との相互作用に関する研究

###### ア. 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。平成 25 年度には、このような SIV 複製制御状態の維持機序の解明に向け、上記 Gag エピトープ特異的 CTL 以外の CTL として特に Nef 抗原を標的とする CTL の解析を進め、MHC-I ハプロタイプ A と関連する CTL の標的として

Nef9-19 エピトープ・Nef89-97 エピトープおよび Nef193-203 エピトープを同定した。今後、これらのエピトープ特異的 CTL と SIV との相互作用を検討するとともに、他の抗原を標的とする CTL の検索も進める予定である。本研究は、CTL による HIV/SIV 複製制御維持機序の解明に結びつくことが期待される。

[野村拓志、池田典子、石井 洋、高橋尚史、山本浩之、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]

##### イ. サルエイズモデルにおける CTL 逃避変異の次世代シーケンサーによる網羅的解析

HIV 感染において、CTL は強いウイルス複製抑制圧をかけることから、ウイルスゲノムにおいて CTL 逃避変異がしばしば選択される。この変異は、ウイルス複製能の低下に結びつくこともあることから、MHC (HLA) 遺伝子型が異なるヒトからヒトへの HIV 伝播において、復帰変異が生じうることも知られている。これら、宿主 CTL 反応と HIV の相互作用に基づく、ウイルスゲノム変化 (進化) を調べる目的で、サルエイズモデルにおける SIV ゲノムを次世代シーケンサー (GS junior) で解析する系を立ち上げることにした。まず、解析対象領域を CA コード領域 (703bp)、vif (880bp)、nef (910bp) として系を樹立したところ、SIV RNA コピー数  $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5 / \text{mL}$  のサンプルを用いた場合、1 検体あたり約 2000~5000 リードを取得可能だった。いずれにおいても、ダイレクトシーケンス法では検出不可能だった 20% 以下の変異を検出した。本解析系は、今後の SIV ゲノム変化 (進化) の解析に有用であると考えられる。

[西澤雅子、野村拓志、関紗由里、高橋尚史、山本浩之、横山 勝 (病原体ゲノム解析研究センター)、中村浩美 (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]

##### (3) 宿主液性免疫反応と HIV との相互作用に関する研究 ア. 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、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。前年度までは、対照実験となる非中和抗体 (nNAb) 受動免疫実験をアカゲサル群で行い、試験管レベルでは十分なウイルス複製抑制能を付与する nNAb 受動免疫でも持続感染阻止能を呈し得ないことを見出した。本年度は、中和抗体受動免疫・SIV

制御群に解析対象を移し長期フォローアップを行い、感染急性期から慢性期におけるCD8陽性細胞傷害性T細胞の解析のための基礎解析を行った。結果、中和抗体受動免疫によるSIV制御は100週以上の長期に亘り安定に生ずることを見出した。現在は各制御個体における主要なCTLエピトープの新規同定を進め、急性期におけるCTL選択圧との対応及び各抗原特異的CTLの機能性を解析している。

[山本浩之、Hugo Poplimont、高橋尚史、関紗由里、野村拓志、俣野哲朗]

#### イ. 感染急性期の抗SIV抗体応答に先行するIL-21産生CD4陽性T細胞応答の解析

前年度までは、SIV感染時には抗原非特異的な複数系統のCD4陽性T細胞により不完全なIL-21補助が供され、逆に本基軸の障害がSIV感染時の中和抗体応答障害の主たる機序ではない可能性が示唆された。本年度では、可溶性SIV Gag及びEnvを抗原とするELISA評価系を追加で立ち上げ、各サブセット単位のIL-21陽性CD4陽性T細胞応答との時系列的な相関を解析した。さらにSIV感染急性期のGag特異的IL-21陽性細胞応答を追加測定した。前者に関しては感染急性期のSIV抗原特異的抗体応答との相関を認めず、抗体応答へのIL-21補助は相関モデルでなく閾値モデルである可能性が認められた。また後者ではGag特異的IL-21陽性CD4陽性T細胞応答が全体の5%程度に留まることが認められ、更に感染後2週から5週にかけた(抗体誘導期の)当該集団の減少を認めた。従ってウイルス抗原特異的IL-21陽性CD4陽性T細胞集団の寄与は限定的である可能性が示唆された。以上から、SIV感染急性期の抗体応答を補助するIL-21基軸は抗原非特異的で、閾値モデルに従うredundantな応答であることが示唆された。

[史 蕭逸、関紗由里、俣野哲朗、山本浩之]

#### (4) HIV病原性を決定する自然免疫応答とウイルス糖鎖の役割

大多数のHIV感染では初期感染後もウイルス感染は持続し慢性感染を経てAIDSを発症する。ごく少数では、初期感染後ウイルス感染は制御され、感染制御は長期間維持される。我々は、対照的な二つのHIV感染を動物モデルで再現しHIVの病原性のメカニズムの研究を行っている。病原性SIVmac239と生ワクチンの性質を示す糖鎖変異株Δ5Gは同レベルの初期感染を起こす。しかしSIVmac239は感染後1-2年でAIDSを発症させるが、Δ5G感染では初期感染後、感染は制御される。初期感染

における感染組織・標的細胞の解析から、SIVmac239は2次リンパ組織のCD4+T細胞を、Δ5Gは小腸粘膜固有層のCD4+T細胞を標的とすることが判明した。CD4+T細胞は機能が異なる種々のサブセットに分かれるが、SIVmac239は細胞性免疫に重要なTH1細胞(CXCR3+CCR5+CD4+T細胞)に選択的に感染し消失させた。一方、Δ5G感染ではTH1細胞感染の頻度は低く、小腸粘膜固有層に局在するTH17細胞に感染していた。これらの結果から、我々は、TH1細胞を標的とする性質がHIV/SIVの病原性との相関性を明らかにした。初期感染のピークは感染後10日前後に起こることから、TH1細胞、TH17細胞感染は、両ウイルス感染に対する宿主応答の違いを反映すると考え、マイクロアレイを用い、感染7日後の遺伝子発現の解析を行った。末梢単核球を用いた免疫細胞の遺伝子発現から両ウイルス感染は、それぞれ特徴的な宿主応答を惹起していることが判明した。1) 抗ウイルス機能を担う1型インターフェロン関連遺伝子、抗HIV/SIV宿主因子(APOBEC3G、Tetherin、TRIM5alpha等)遺伝子の発現が両ウイルス感染で上昇していたが、SIVmac239はΔ5Gと比べ2-3倍高いことから、これらの抗ウイルス機能と初期感染の制御との関連は否定された。2) 2次リンパ組織でのTH1細胞の機能に重要なケモカイン: CXCL10, CXCL11, CCL8の発現は、SIVmac239感染においてΔ5G感染と比べ10-100倍も高いことが判明した。3) TH1細胞の活性化に働く炎症反応遺伝子群の発現は、SIVmac239感染においてΔ5G感染と比べ有意に高いことが判明した。以上の結果から、HIV/SIVの病原性は、ウイルスに対する自然免疫応答、特にTH1細胞の活性化が深く関与していることが明らかとなった。

[森 一泰]

#### 2. HIV粘膜感染に関する研究

##### (1) サルエイズモデル経直腸感染に関する研究

我々はこれまで、MHC-Iハプロタイプ共有ビルマ産アカゲサルを用いたSIVmac239経静脈感染モデルを確立してきた。この系をさらに粘膜感染解析系に応用すべく、低接種量SIVmac239経直腸感染実験を進めるとともに、腸管粘膜におけるSIV特異的T細胞反応解析系の樹立を推進している。この経直腸感染による慢性持続感染系は、経静脈感染系との比較ならびにワクチン効果の検討に有用である。

[中村 碧、石井 洋、松岡佐織、五領舞衣、武田明子、寺原和孝(免疫部)、横田恭子(免疫部)、三浦智行(京都大学)、小柳義夫(京都大学)、俣野哲朗]

### 3. エイズワクチンに関する研究

#### (1) センダイウイルスベクター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、2013 年より臨床試験第 1 相がルワンダ・ケニア・英国にて開始されている。本研究では、この SeV ベクターワクチンの抗原最適化に向け、有効な CTL の標的抗原として有望な Gag 抗原に加え、Vif 抗原および Nef 抗原を発現する SeV ベクターワクチンの有効性をサルエイズモデルにて検証した。MHC ハプロタイプ E 共有サル群を用いたワクチン接種・SIV 感染実験では、約半数のサルで SIV 複製が制御されたが、これらはいずれも感染急性期に効率よい Gag あるいは Vif 特異的 CTL 反応の誘導を示した。CTL 逃避変異の解析等から、Gag あるいは Vif 特異的 CTL に基づく SIV 複製機序が示され、有効な CTL の標的抗原として Gag 抗原に加え Vif 抗原も有望であることが示唆された。

[岩本 南 (米国 NIH)、高橋尚史、関紗由里、野村拓志、山本浩之、石井 洋、武田明子、井上 誠 (ディナベック)、原 裕人 (ディナベック)、朱 亜峰 (ディナベック)、長谷川護 (ディナベック)、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) Rab7 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 の侵入時や、翻訳後のウイルスタンパク質の小胞輸送にエンドソームの関与が示唆されている。しかし、その詳細はまだ未解明である。低分子量 GTPase の一種である Rab タンパク質は細胞内膜を介した小胞輸送に関与している。本研究では、後期エンドソームやリソソームの小胞輸送に関与しているとされている Rab7 に着目した。近年、siRNA によって一過的に Rab7 をノックダウンさせた細胞に HIV-1 を感染させたところ、産生された HIV-1 の放出量や感染価の減少が認められたという報告があったが、その詳細な作用機序は不明である。そこで本研究では、恒常的に Rab7 をノックダウンさせた HEK293、HeLa 細胞および T 細胞株を樹立し、Rab7 の HIV-1 複製における役割を検討した。恒常的に Rab7 をノ

ックダウンさせ、pNL4-3 を導入した HKE293 細胞では細胞内の Gag および Env タンパク質発現量、また放出ウイルス量やその感染価にも顕著な影響は認められなかった。一方、恒常的 Rab7 ノックダウン HeLa 細胞においては、放出ウイルス量やその感染価に顕著な影響は認められなかったが、Gag および Env ウイルスタンパク質の細胞内レベルがやや増加していた。VSV-G でシュードタイプしたレポーター遺伝子発現 HIV-1 を感染させた結果、恒常的 Rab7 ノックダウン HeLa 細胞において HIV-1 の遺伝子発現の亢進が認められた。恒常的 Rab7 ノックダウン T 細胞株での HIV-1 のマルチラウンドの複製の結果、Rab7 ノックダウン細胞におけるウイルス放出速度がコントロール細胞に比べて早くなった。すなわち、HIV-1 複製の亢進が認められた。以上の結果から後期過程ではなく前期過程においてウイルス複製を負に制御している可能性が示唆された。

[林 浩司、藤野真之、百瀬文隆 (北里大学)、森川裕子 (北里大学)、村上 努]

#### (2) 抗 HIV 療法中の CTL 反応の解析

抗 HIV 薬療法 (ART) 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、ART 中に低下する HIV 特異的 CTL 反応の増強が HIV 複製抑制に与える影響を知ることを目的として、ART 中の治療ワクチンとしての SIV 抗原発現センダイウイルス (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。平成 24 年度には、SIV 感染サルにおいて抗 HIV 薬投薬開始後 3 ヶ月目の Gag・Vif 発現 SeV ベクター接種による Gag・Vif 特異的 CTL 反応の誘導・増強を明らかにした。平成 25 年度には、特に Gag 特異的 CTL 反応と CD8 陽性細胞の SIV 複製抑制効果の相関を見出し、Gag 特異的 CTL 反応の増強が SIV 複製抑制に貢献することを明らかにした。

[中村 碧、石井 洋、松岡佐織、三浦智行 (京都大学)、小柳義夫 (京都大学)、井上 誠 (ディナベック)、朱 亜峰 (ディナベック)、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]

#### (3) HIV 感染者の口腔免疫に関する研究

HIV 感染者は ART 後、感染症による全身症状は沈静化してくるが、口腔においては症状が出現することがある。この口腔の症状を予測するような因子を見つける検討を行った。倫理委員会の申請を得た国立感染症研究所、国立国際医療研究センター、国立病院機構大阪医療セン

ターから HIV<sup>+</sup>患者 20 名および対照:HIV-被験者 20 名の唾液を採取し、唾液活性物質と微生物の定量を行った。その結果、唾液中の総菌数、総連鎖球菌数、総嫌気性菌数は、HIV<sup>+</sup>患者において対照である HIV-被験者よりも有意に多いことが明らかとなった。また唾液 IL-8 や CA125/MUC16 は、HIV<sup>+</sup>患者において対照よりも多いものの有意差はなかった。しかし卵巣癌、膵臓癌、結核患者のマーカーである CA125/MUC16 は、ブドウ球菌量と有意な正の相関関係が認められた。よって、HIV<sup>+</sup>患者は唾液微生物の量が多く、口腔疾患の発症リスクが高いことが考えられた。これらの結果、唾液中の微生物量や活性物質濃度が口腔疾患発症リスクマーカーになりうる可能性が示された。今後、さらに採取サンプル数を増やし検討を詳細に行う予定である。

[吉村和久、泉福英信（細菌第一部）、有家 巧（大阪医療センター）、丸岡 豊（国立国際医療研究センター）]

## 2. 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。解析する領域は抗 HIV-1 薬剤の標的であるプロテアーゼ、逆転写酵素、インテグラーゼの 3 領域であり、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 26 年 3 月の時点で累積 10463 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。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 の遺伝子配列解析による指向性検査を実施している。平成 26 年 3 月の時点で、1798 検体の指向性検査を実施した。その結果 23.8%が X4 指向性と判定された。

[杉浦 亙、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) 高感度薬剤耐性検査法を用いた微少集簇薬剤耐性 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少集簇薬剤耐性 HIV 検出の試み

定量 PCR を応用した高感度薬剤耐性検査法（高感度法）では現在 M41L, K65R, K70R, K103N, Y181C, M184V, T215F/Y の 8 種類の逆転写酵素阻害剤耐性変異を検出可能だが、M184V 検出系の感度の低さが臨床検体解析の問題になっていた。M184V 検出用プライマーの結合部位の配列には多型があり、これが感度低下の原因と思われた。そこで M184V 検出用プライマー結合部位配列の多型を解析するために、LOS ALAMOS HIV database に登録されている日本人患者由来の HIV 塩基配列を 924 例分入手した。プライマー結合領域の塩基番号 3072-3100 の 29 塩基長の配列データを元に各々の塩基位置の塩基の出現比を計算した結果、M184V 検出プライマーの結合部位は全体に渡り多型が存在していたが、その中でも M184V 検出に大きく影響する多型は 6 か所と考えられた。しかし調査した 924 例中すべての多型を持つ症例はなく、いくつかの組み合わせで多型を示すことが明らかになったので、この情報を元に 6 種類のプライマーを設計し、それぞれの多型の出現比を計算して混合比を決定した。この新規 M184V 検出系の理論的定量限界は約 3.25%だった。この新規 M184V 検出系を用いてプライマー結合部位の配列が異なる 7 症例由来の 7 検体を解析し、検出系の性能について比較した。また平成 24 年度に M184V 解析の依頼を受け、従来の M184V 検出プライマーでは解析不可能だった 4 症例に関しても同様に検討を行った。その結果、平成 24 年度に開発した M184V 検出プライマーでは解析できなかった 4 症例に関しても M184V が検出された。また、国立感染症研究所エイズ研究センターの臨床患者検体 7 例の M184V も問題なく検出可能だった。これらの結果から、新規 M184V 検出系は多様な多型を持つ臨床検体の解析にも有効であることが示された。

[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 亙]

イ. 高感度薬剤耐性 HIV 検出法を用いた微少集簇薬剤耐性 HIV の動態と ART 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(ART)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 6 症例(症例 1~症例 6)のウイルス学的失敗例について、新規に開発した M184V 検出系を用いて微少集簇として存在する M184V の ART 中の動態を解析した。その結果、6 症例中 4 症例から微少集簇として存在する M184V が検出された。この 4 症例中 2 症例では、レジメの変更により 3TC の投与が中止された後、ダイレクトシーケンス法では速やかに M184V が検出されなくなった。しかし

高感度法による解析の結果、M184V は微少集簇として長期間に渡って患者血漿中に残存することが明らかになった。症例 2 では、3TC 投与中止後ダイレクトシーケンス法で M184V が検出不可能になった後も約 31 か月間に渡り M184V は微少集簇として血漿中に残存していた。この症例では、M184V が高感度法で検出不可能になった 2 か月半後に 3TC を含むレジメを開始したが、レジメ開始直後に M184V がダイレクトシーケンス法で検出されるようになり、血漿中ウイルス量の低下が見られず cART の効果は得られなかった。症例 4 でも、症例 2 と同様にレジメ変更により 3TC 投与中断後 M184V はダイレクトシーケンス法では検出されなくなった。しかし M184V は微少集簇としてその後約 1 年間にわたって患者血漿中に残存していた。この症例も、ダイレクトシーケンス法で M184V が検出されなくなった約 4 年半後に再び 3TC を含むレジメを開始したが、開始直後から M184V がダイレクトシーケンス法で検出されるようになり治療は失敗した。これらの結果から、M184V はダイレクトシーケンス法で検出されなくなった後も微少集簇として患者血漿中に 1 年～数年にわたって残存し、その後の治療に影響を与える可能性が示唆された。M184V は現在でも cART に広く用いられる 3TC/FTC に対する高度耐性変異であり、cART に及ぼす影響は大きい。このように cART に影響を及ぼす可能性の高い耐性変異を高感度法で解析し、より詳細な薬剤耐性変異の情報を得ることは、効果的な薬剤を選択する上で有効と思われる。[西澤雅子、Jeffrey Johnson (米国 CDC)、Walid Heneine (米国 CDC)、杉浦 互]

### (3) 抗 HIV 剤が Env 多様性に与える影響に関する研究

抗レトロウイルス併用療法 (cART) は、抗 HIV 剤の標的領域 (逆転写酵素、プロテアーゼなど) だけでなく、他の領域 (エンベロープ等) に対しても遺伝的ボトルネックを誘因し、遺伝的多様性 (diversity) を低下させる事が、多くの臨床研究で報告されている。しかしながら、エンベロープ (Env) 領域のボトルネックに関する臨床研究は、組み合わせ用いている他の抗 HIV 剤や、宿主免疫系による影響などの制約が多く、各抗 HIV 剤の影響を直接調べるのは極めて難しい。そこで昨年度は、これまで感染症例でのみ報告されていた Env 多様性に対する抗 HIV 剤の影響を、in vitro 誘導系を用いて解析を試みた。この解析結果の一つとして、インテグラーゼ阻害剤ラルテグラビル (RAL) が作用部位とは異なる Env 領域の diversity を減少させることのみならず、コントロール群と比較して明らかに異なる Env を選択することが

分かった。

そこで、本年度は、in vitro CCR5 阻害剤マラビロック (MVC) 耐性誘導により Env 領域に耐性変異が蓄積したウイルスに対し、RAL による選択圧が MVC 耐性ウイルス Env にどのような変異をもたらし、また、MVC 感受性に影響を与えるかどうかを調べた。

方法としては、CRF08\_BC-R5 臨床分離株 (KP-2) を PM1/CCR5 細胞に感染させ、MVC の濃度を徐々に上げながら継代培養し、MVC 耐性ウイルスを誘導した。次にこの MVC 耐性ウイルス (KP-2mvc) を用いて RAL 耐性ウイルスを同様の方法により誘導した。各継代サンプルのインテグラーゼ (IN) および Env シークエンスを行い、コントロールパッセージとの比較を行った。

結果、In vitro MVC 耐性誘導により得られた MVC 耐性ウイルス株 (KP-2mvc) は、RAL に対して開始時 ( $IC_{50} = 25 \text{ nM}$ ) に比べ感受性を示す結果が得られた ( $IC_{50} = 2.4 \text{ nM}$ ) にもかかわらず、IN 領域に違いは認められなかった。次に、この MVC 耐性株 (KP-2mvc,  $IC_{50} > 300 \text{ nM}$ ) を用いて、RAL に対する in vitro 耐性誘導を行ったところ、8 パッセージ目までに MVC 高度感受性に変化していた ( $IC_{50} = 0.3 \text{ nM}$ )。それらの Env 配列は、全クロンで V3-tip 領域に P313L 変異が認められ、RAL により Env が何らかの選択圧を受け、しかも、その結果 MVC 感受性へと変化させた可能性を強く示唆した。

本研究結果により、RAL 選択圧によりクワシースピーシーズからの Env 領域の選択のみならず、MVC 耐性 Env に de novo 変異を惹起し、MVC 感受性へと変化させることが明らかになった。このことは、今後 ART における侵入・融合阻害剤とインテグラーゼ阻害剤との組み合わせを考える上で重要な知見となると考えられる。

[原田恵嘉、Samatchaya Boonchawalit、松下修三 (熊本大学)、吉村和久]

### (4) 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

現在、臨床で用いられている抗 HIV 剤の殆どが逆転写酵素阻害剤もしくはプロテアーゼ阻害剤である。2008 年に新たな機序の阻害薬として、CCR5 阻害剤マラビロック (MVC) およびインテグラーゼ阻害剤ラルテグラビルが FDA により認可された。その中でも MVC は初めての宿主因子を標的とする抗 HIV 剤であり、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 は間接的にウイルスエンベロープ (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。そこで昨年度まで

に、血友病症例から分離した HIV-1 subtype 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た。その結果、主要耐性変異として、V200I (C2), T297I(V3), K305R(V3), M434I(C4)を有する MVC 耐性 KP-5 は、抗 V3 中和抗体や CD4i 抗体や自己血清 IgG に対して感受性になっており、MVC が高濃度存在した状態ではより感受性に傾くことが明らかになった。

そこで本年度は、これら各変異をそれぞれ KP-5 エンベロープ組換え感染性 HIV クローンに導入し、MVC 耐性変異と中和抗体感受性に関するより詳細な解析を試みた。

方法としては、点突然変異法を用いて各 MVC 主要耐性変異 (V200I, T297I, K305R, または M434I) を有するサブタイプ B-R5 臨床分離株 KP-5 ウイルス Env を作成後、pNL4-3 ベクターに組み替えて変異クローン KP-5P ウイルスを構築した。各変異ウイルスにおける抗 Env 中和抗体に対する感受性の変化は、PM1/CCR5 細胞を用いた細胞傷害試験 (WST-8 assay) で評価した。抗 Env 中和抗体としては、抗 V3 抗体 (KD-247)、CD4bs 抗体 (b12)、および CD4i 抗体 (4E9C) を用いた。

結果、V200I, T297I, K305R, および M434I の各単一変異体は、MVC に対しては耐性を示したが、抗 Env 中和抗体 b12 に対しては高度感受性を示すことが明らかになった。他方、4E9C (CD4i) に対しては M434I が高度感受性、T297I が中度感受性、および V200I が低度感受性をそれぞれ示した。最後に、KD-247 (anti-V3) に対しては M434I が高度感受性そして T297I が中低度感受性を示す結果が得られた。

本研究結果により、MVC 耐性変異で惹起される Env の立体構造変化が抗 Env 単クローン抗体に対しては感受性をもたらすことが示唆された。このことは、ワクチンや治療用の抗 V3 中和抗体との治療薬の組み合わせを選択する上において、CCR5 阻害剤が重要な候補となることを示唆している。

[Samatchaya Boonchawalit, 原田恵嘉, 松下修三 (熊本大学)、吉村和久]

### 3. 新規治療法開発に関する研究

#### (1) 新規抗 HIV 剤としての CD4 類似低分子化合物誘導体に関する研究

HIV の標的細胞への感染は、標的細胞表面の CD4 およびケモカイン受容体と、ウイルス粒子上のエンベロープ (Env) 蛋白質の一つである gp120 が結合し、標的細

胞とウイルス粒子が膜融合を生じることで成立する。具体的には、CD4 は gp120 の CD4 結合部位と結合し、gp120 の立体構造変化を引き起こす。その結果、ブリッジングシートと呼ばれる領域が形成および露出されることで、ケモカイン受容体と結合することが可能となる。次にケモカイン受容体との結合により、gp120 にはさらなる立体構造変化が生じ、もう一つの Env 蛋白質である gp41 の N 端部分に存在するフュージョンペプチドと呼ばれる領域が活性化され、標的細胞との膜融合が生じる。

これまで我々は、CD4 類似低分子化合物 (CD4MCs) NBD-556 およびその誘導体が、(i) gp120 と CD4 の結合を阻害しウイルス増殖を抑えること、(ii) gp120 に対して CD4 と類似した立体構造変化を誘起することで抗 HIV-1 中和抗体の活性を増強させること、を明らかにした。そこで、昨年度から開始した最近分離した R5 臨床分離株のバルクウイルスを用いた各 NBD 誘導体に対する *in vitro* 耐性誘導に加えて、本年度はクローンウイルスを用いて同様の誘導を行い、NBD-556 およびその誘導体の耐性機序および結合部位の詳細な検討を行った。

方法としては、サブタイプ B-R5 臨床分離株 KP-5P (バルク KP-5P) またはクローン KP-5P ウイルスを PM1 細胞に感染させ、CD4MCs の濃度を徐々に上げながら継代培養し、逃避ウイルスを誘導した。コントロールとして薬剤非存在下での継代培養も併せて行った。任意のパッセージにおいて、Env 領域のシーケンスを行い、コントロールパッセージとの比較を行った。今回用いたクローン KP-5P ウイルスは KP-5P ウイルス Env を pNL4-3 ベクターに組み替えて構築した。

結果、最初に、バルク KP-5P ウイルスを用いて CD4MCs 存在下で継代培養を 5-9 パッセージ (20-100  $\mu$ M) 行い、主要耐性変異として V255M, T375N/I、または M426I を有する各高度耐性ウイルスが得られた。次に、バルク KP-5P ウイルスの Env 領域を pNL4-3 ベクターに組み込んだクローン KP-5P ウイルスを構築し、同様の方法で *in vitro* 耐性誘導を行ったところ、同じく V255M, T375N/I、または M426I の主要耐性変異が現れたことから、これら主要耐性変異はクワシスピーシーズからの選択によるものではなく *de novo* 変異であることが明らかとなった。

今回、CD4MCs の耐性獲得機序として、3つの *de novo* 主要耐性変異 (V255M, T375N/I、または M426I 変異) が明らかとなった。このことは、CD4MCs の結合部位と活性の相関を検討する上で重要な知見となり、より強力な侵入阻害効果を持ち、かつ Env 立体構造変化能を有す

る次世代誘導体の開発に役立つと考えられる。

[原田恵嘉、鳴海哲夫（東京医科歯科大学）、Samatchaya Boonchawalit、玉村啓和（東京医科歯科大学）、松下修三（熊本大学）、吉村和久]

#### (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、我々が見出した新規 CXCR4 阻害剤 KRH-3955 に対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。H22-23 年度では、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。また、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結果、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。昨年度は、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を耐性誘導に使用した PM1/CCR5 細胞を用いて確認した。さらに、耐性 HIV-1 由来 Env 組換え株において特に gp120 V3 ループをエピトープとする中和抗体に対する感受性が著しく上昇しているという興味深い結果を得た。そこで H25 年度は、gp120 V3 領域のみを置換した変異株および各種 CXCR4 阻害剤耐性ウイルスに共通して生じる S274R 変異株を作製し、CXCR4 阻害剤感受性の検討および中和抗体感受性の検討を行った。その結果、V3 置換株の CXCR4 阻害剤耐性は Env 全長置換株と同様に NL4-3 よりも高く、CXCR4 阻害剤への耐性獲得には V3 領域が深く関与していることが示唆された。中和抗体感受性は薬剤の種類によって差が生じた。一方、S274R 変異株では耐性は NL4-3 と同等であるものの、gp120 V3 をエピトープとする中和抗体への感受性が増加していることが確認された。

[引地優太、熊倉 成（クレハ）、前田洋助（熊本大学）、山本直樹（国立シンガポール大学）、村上 努]

#### (3) HIV-1 Gag タンパク質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

我々は、Gag 機能部位を明らかにするための基盤的研究として、ペプチド化学的手法によって合成した HIV-1 Gag 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討している。今年度はまず、HIV-1 MA 部分ペプチドライブラリーのスクリーニングから得られた MA 部分ペプチド 2C の抗ウイルス活性スペクトルと作用機序の検討を行った。その結果 2C は、1) MLV Env や VSV-G を介した HIV-1 コアの侵入を阻害しない、2) HIV-1 はサブタイプに関わらず一部の例外はあるがその感染を阻害する、3) HIV-2 や SIV の感染は阻害しない、4) time-of-addition 実験の結果から、その作用点は HIV-1 の CD4 結合後膜融合に至る過程である、と推定された。加えて、HIV-1 CA 部分ペプチドライブラリーの抗 HIV-1 活性を指標としたスクリーニングも実施した。その結果、X4、R5 HIV-1 のいずれのウイルスに対しても阻害活性を示す部分ペプチドが、1) 細胞膜透過性を付与しないペプチドのみ、2) 細胞膜透過性を付与したペプチドのみ、3) その両方のペプチドで阻害活性を示すという 3 通りの阻害パターンがあることが明らかになった。

[藤野真之、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) タンパク質導入系 LENA による安全な分化・脱分化誘導法の確立

我々はレトロウイルス基礎研究をもとに開発したレンチウイルス様ナノ粒子(Lentivirus-like nanoparticle, LENA)によるタンパク質デリバリー法により、昨年度、iPS 細胞の誘導に重要な働きをする因子である c-Myc、Klf4、Sox2、Oct3/4 タンパク質導入用の LENA 発現ベクターを構築し、タンパク質発現および、LENA 粒子内への転写因子取り込みを Western blot により確認した。今年度は LENA 粒子に取り込ませたタンパク質の機能が保持されていることを確認するための実験を行った。293T 細胞に Sox2-LENA および Oct3/4-LENA を同時に曝露させた。この細胞から RNA を採取し、Sox2 と Oct3/4 が Oct-Sox エンハンサーに同時に作用することにより発現が誘導される fgf4 の発現を半定量 RT-PCR にて確認した。コントロールである GFP-LENA を曝露した 293T 細胞に比べ、Sox2-LENA および Oct3/4-LENA を同時に曝露した場合に fgf4 発現の上昇が確認され、LENA により導入した Sox2 および Oct3/4 タンパク質が機能を有していることが確認された。今後、LENA 系を用い、iPS 細胞の誘導や体細胞の direct reprogramming を試みる予定である。



[武田 哲、駒野 淳 (大阪府立公衆衛生研究所) ]

#### (5) 母乳中に含まれる母乳細胞除去法の開発

HIV の母子感染において、母乳を介したウイルス伝播は全体の約 40%と推測されている。母乳を介した HIV 母子感染は、母乳中に存在する感染性ウイルス粒子ならびにウイルス感染細胞の両者が挙げられる。母乳中の感染性ウイルス粒子は太陽光と同程度の UV 照射により時間と共に感染性を失う。一方、母乳中に含まれる細胞成分は長時間生存可能であることが示されている。母乳を介した HIV 垂直感染を阻止するためには、母乳中の細胞を除去した後、一定時間太陽光を照射するのが効果的であると想起された。効果的な実施を達成するために、母乳中に含まれる細胞種の詳細な同定と、細胞を除去するための最適な方法を系統的に検討する必要がある。母乳中に存在する細胞はリンパ球、マクロファージ、形質細胞とされている。実際、我々も CD14、CD11b、CD209(DC-SIGN)陽性細胞を確認した。さらに細胞を除去するフィルターの孔径の検討を行った。母乳中に存在する細胞の大きさは 6-50 $\mu\text{m}$ とされている。そこで、T リンパ球細胞株をモデルに、様々な孔径のフィルター処理を行ったところ、3.0 $\mu\text{m}$  のフィルターを用いた際に細胞が完全に除去できた。今後母乳をこのフィルターで処理し、細胞成分の除去効率を検討する予定である。

[武田 哲、堀谷まどか (ウイルス第一部)、山口晃史 (国立成育医療研究センター) ]

### 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) アジアにおける HIV/AIDS の疫学的研究

##### ア. アジアにおける HIV-1 組換え型流行株 (CRF) の多発的新生

マレーシアおよび中国の共同研究者との共同研究によって、複数の新しいタイプの HIV-1 組換え型流行株 (Circulating recombinant form, CRF)を見出した。i) マレーシアにおいては、これまでに報告した CRF33\_01B、CRF48\_01B、CRF53\_01B、CRF54\_01B の 4 種の CRF に加え、CRF58\_01B を新たに見いだした。これらの CRF は、CRF54\_01B を除いて、最初に発見された CRF33\_01B と近縁性が高い sister lineages と考えられる。いずれも注射薬物乱用者 (IDU) 間の流行にその起源があると推測されるが、他のリスク集団にも見いだされる。ii) 一方、中国においては、近年の男性同性愛者 (MSM) 間の流行の急速な拡大を反映し、様々な組換えウイルスが同定されつつあるが、その中でも中国の MSM に広く播種してい

る 2 種の CRF (CRF55\_01B、CRF59\_01B)を同定した。これらはアジアの MSM 集団で見いだされたものとしては、シンガポールで報告された CRF51\_01B に次ぐ第 2 と第 3 番目のものである。さらに、新しいカテゴリーの CRF として、雲南省西部の若年の異性間性感染者に CRF57\_01B、CRF62\_01B、(CRF64\_01B)、CRF65\_01B 等の一群の新しいタイプの CRF を見いだした。これらは主に異性間性感染によって、しかも若年層の間で播種し、発見されたという点で、公衆衛生上重要である。アジア地域では昨年 (2012 年) 以来、この 1-2 年の間に 10 種を超える CRF が報告されており、色々な対策にもかかわらず、様々な地域で感染拡大が依然進行していることを推測させる。

[Tee KK、Kamarulzaman A (マラヤ大学)、Han X (中国医科大学)、Shang H (中国医科大学)、Feng Y (中国 CDC)、Shao Y (中国 CDC)、武部 豊]

#### イ. 中国における男性同性愛者(MSM)間の HIV-1 流行の我が国の MSM 集団への波及

中国では、我が国を含む他のアジア諸国と同様、近年 MSM 間の HIV-1 流行が急速に拡大しつつあり、その対策が公衆衛生上重要な課題となっている。世界における MSM 間の流行の動因となっている最も主要な HIV-1 株は、欧米型のサブタイプ B 株である。しかし、中国においては、近年の流行の激化と共に、従来のサブタイプ B から CRF01\_AE 株へと急速なシフトが見られる。しかも中国の MSM 間の流行に関与する CRF01\_AE 株は、クラスター 1 (CN.MSM.01-1)と 2 (CN.MSM.01-2)と名付ける 2 種のウイルスヴァリエントに分類されることが明らかとなった。これら 2 系統のウイルスは中国の MSM 間の CRF01\_AE 流行株の 97%を占める。われわれは、神奈川衛生研究所微生物部 (近藤真規子博士) との共同研究によって、2010 年以降に我が国 MSM 集団にごく少数見られる CRF01\_AE 株の約半数が中国型 MSM ヴァリエント (CN.MSM.01-1)に属することを明らかにした。しかも、それらは中国の CN.MSM.01-1 グループの中で特徴的なクラスター (monophyletic cluster) を形成することから、中国から我が国への流行波及と、それを起点として我が国 MSM 集団内に transmission chain が形成され、徐々に広がりつつあることが明らかとなった。さらに興味深いことに、感染者 (日本人)の中には、この中国型 CRF01\_AE ヴァリエント (CN.MSM.01-1) と、我が国 MSM に特徴的なサブタイプ B ヴァリエント (JP.MSM.B-1 と JP.MSM.B-2)との間の共感染状態にあるものが見いだされ、我が国 MSM 集団での高いリスク行動がその背景にあることが指摘される。現在、我が国・中国を中心とす

る東アジアの流行と世界の流行間の相互関係、国際的感染ネットワークの全容解明を目指し、解析が進行中である。

[武部 豊、近藤真規子（神奈川県衛生研究所）、Lemey P（レガ研究所）、Pybus O（オックスフォード大学）、Dunn D（MRC Clinical Trial Unit）]

## (2) アフリカにおける HIV/AIDS の疫学的研究

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を継続している。

[石川晃一、杉浦 互、伊部史朗（名古屋医療センター）、William Ampofo（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

インド国立コレラ腸管感染症研究所（NICED）との共同研究で、HLA 関連 HIV 変異同定に向け、インド国 HIV 感染者の HLA 遺伝子型同定法を確立し、HLA-A、HLA-B および HLA-C 各々について、比較的頻度の高いアレルを見出した。ベトナムにおける HLA 遺伝子型の解析の進展に伴い、両者の比較を進めた。

[石川晃一、武田 哲、松岡佐織、椎野禎一郎、高橋尚史、Sekhar Chakrabarti（NICED）、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]

イ. ベトナムにおける感染者 HIV ゲノムの HLA 関連変異の解析

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。細胞傷害性 T リンパ球 (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しうる。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、世界各地域の流行 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。そこで本研究では、ベトナム国の国立衛生疫学研究所（National Institute of Hygiene and Epidemiology（NIHE））との共同研究を開始した。HLA タイピングおよびベトナム流行 HIV 株の遺伝子解析が進展中である。平成 25 年度には、150 名以上の HIV 感染者検体の解析を行い、HLA-A、

HLA-B および HLA-C 各々について、比較的頻度の高いアレルを見出した。今後、検体数を増やし、HLA アレルに相関する HIV ゲノム変異同定を進める予定である。  
[石川晃一、武田 哲、高橋尚史、松岡佐織、椎野禎一郎、Nguyen Thi Lan Anh（NIHE）、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]

ウ. ガーナにおける感染者 HIV ゲノムの HLA 関連変異の解析

上記と同様の目的でアフリカ地域における解析を開始することとし、ガーナ共和国の野口記念医学研究所（Noguchi Memorial Institute for Medical Research）との共同研究を開始した。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 200 検体以上の未治療 HIV 感染者血液を採取し、現地での解析を行うとともに HLA タイピングおよびガーナ流行 HIV 株の遺伝子解析を進展中である。

[石川晃一、武田 哲、松岡佐織、高橋尚史、椎野禎一郎、西澤雅子、William Ampofo（野口記念医学研究所）、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]

## 2. 国内の HIV 感染動向に関する研究

### (1) 新規 HIV/AIDS 診断患者の動向調査

3 剤以上の抗 HIV-1 薬を併用する多剤併用療法 (ART) が普及した今日、新規に HIV/AIDS と診断され、抗 HIV-1 薬剤に曝露歴が無いにも関わらず、薬剤耐性変異を獲得している症例が世界各国で報告されており、その頻度は先進諸国において 10-20% といわれている。我が国では新規 HIV/AIDS 感染者の報告数が 1400 例前後で推移しており、ART による予後の改善もあり治療を受けている累積 HIV/AIDS 症例は増加を続けている。このことから本邦においても新規 HIV/AIDS 診断症例への薬剤耐性 HIV の拡大が大きな関心をもたれている。我々は 2003 年から 2013 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 envC2/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：275 例、04 年：310 例、05 年：445 例、06 年：471 例、07 年：515、08 年：638 例、09 年：656 例、10 年：687、11 年：708、12 年：766、13 年：655 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:5.8%、04年:5.2%、05年:8.1%、06年:6.7%、07年:9.6%、08年:8.1%、09年:8.6%、10年:11.9%、11年:9.4%、12年:7.9%、13年:9.2%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:3.9%、05年:4.8%、06年:5.0%、07年:5.9%、08年:3.5%、09年:3.6%、10年:5.8%、11年:5.6%、12年:4.3%、13年:5.2%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:1.0%、08年:1.4%、09年:0.8%、10年:2.7%、11年:1.1%、12年:1.3%、13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:2.9%、06年:1.5%、07年:3.3%、08年:3.7%、09年:4.5%、10年:4.6%、11年:3.0%、12年:3.2%、13年:2.6%であった。インテグラーゼ阻害剤耐性変異に関しては2013年にT66Iが1例検出された。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤耐性変異のT215X、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤耐性変異のK103N、プロテアーゼ阻害剤耐性変異のM46I/Lは毎年必ず検出されており、流行株として定着しているものと推測される。

[杉浦 亙、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) 国内 HIV 感染者数の推定法に関する研究

日本国内における HIV 感染者数の推定法を確立することを最終目的とし、HIV 感染率を考慮し比較的 HIV 感染率の低い先進国を中心とした諸外国の HIV 感染者数推計のための手法調査を継続している。

[松岡佐織、俣野哲朗]

## (3) HIV感染予防対策の現状調査

ア. 国内のMSM (men who have sex with men) を中心とするHIV感染動向の解析

エイズ研究センターの研究を HIV 感染予防対策に効率良く還元するには、対策の実態を把握しておく必要がある。そのため、昨年度からエイズ社会医学対策の理解への試みを開始した。今年度は厚生労働省エイズ対策研究事業「MSM の HIV 感染対策の企画、実施、評価の体制整備に関する研究」(研究代表者 名古屋市立大学看護学部 市川誠一)に協力し、首都圏の地域連携会議としての位置付けである第5回エイズ対策事業に関する意見交換会を、感染研で開催することにより情報交換を行っ

た。また同研究班会議にも出席した。さらに新宿の MSM 支援 NPO である acta の活動報告会に参加し、同 NPO 主催のイベントでのコメンテーター活動も行った。これらの活動により、エイズ予防法に明記されている NPO との連携が強化されると共に、本年度は以下の状況を把握した。

- 1) MSM 集団を対象とした首都圏 AIDS 対策では、主に5つの成功要因が考えられた。i) IT 有効活用、ii) 保健所を中心とした行政側の積極的関与、iii) MSM 支援 NPO 等の積極的活動、iv) 行政と NPO 等の連携、v) MSM 集団自身の自律的活動の成長、である。
- 2) IT を活用した新規ビッグデータ解析により、日本の MSM 集団人口の推定とともに。その中の推定 HIV 感染者数が報告された。エイズ発生动向調査データへの応用が可能と思われた。
- 3) 前項を考慮した、エイズ発生动向調査データへの応用研究をエイズ研究センターで開始した。

[仲宗根正、松岡佐織、俣野哲朗]

イ. MSMを対象とした首都圏AIDS対策成功事例の検討とサハラ以南アフリカ諸国への技術移転の可能性について

厚生労働省地球規模保健課題推進研究事業「サハラ以南アフリカにおけるエイズ・結核研究ネットワークの構築に関する研究」(研究代表者 東北大学大学院医学系研究科・感染症内科学 服部俊夫)の分担研究として、サハラ以南のアフリカ諸国でも重要課題である男性同性間(MSM: Men who have sex with men)HIV 感染対策について、日本での成功事例の技術移転の可能性について検討した。MSM 集団を対象とした首都圏 AIDS 対策では、主に5つの成功要因が考えられた。i) IT 有効活用、ii) 保健所を中心とした行政側の積極的関与、iii) MSM 支援 NPO 等の積極的活動、iv) 行政と NPO 等の連携、v) MSM 集団自身の自律的活動の成長、である。課題としては、a) MSM 集団の多様性、b) その多様性の中での潜伏性、c) 行動変容の限界、が挙げられた。今年度は現地協力研究者とのインターネットを介した情報交換のみであったが、これらの戦術が導入可能か、サハラ以南のアフリカ諸国での今後の現地調査・情報交換が必要である。

[仲宗根正、服部俊夫(東北大学)]

## 3. 検査・研究技術の開発・確立に関する研究

### (1) 磁気粒子による感染者血漿からのウイルス分離

HIV の検査室レベルにおける感染診断は血清学的検査

や遺伝子増幅検査によって行われる。近年、その性能は格段に進歩しているが、そのウイルスの全ゲノム構造解析やフェノタイプを調べる手段として、ウイルス分離は依然として重要である。一般的な HIV 分離法は、PHA や抗 CD3 抗体で刺激し IL2 存在下で培養した HIV 陰性末梢血単核細胞 (PBMC) をあらかじめ準備し、感染者 PBMC と共培養する方法である。しかしながら、分離の効率は PBMC のロットの影響を受けやすく、また採血後時間が経過した感染者 PBMC では分離効率が著しく低下する。凍結保存血漿を遠心濃縮したウイルスをこの方法で分離し増やすことも困難なことが多い。そこで我々は、磁気粒子を用いた感染者血漿からの高感度ウイルス分離法を樹立した。MAGIC5 細胞を用いることで、X4 ウイルス/R5 ウイルスに関係なく分離でき、また PBMC を使った場合と異なり明瞭な CPE が見られるため、ウイルス分離を容易に観察することができる。長期凍結保存された感染者血漿からのウイルス分離も応用可能である。一方、培養上清中に放出されるウイルス量が多くないという欠点がある。そこで CD4 と CCR5 または CXCR4 を発現する NP2 細胞の使用を検討した。同じ力価の HIV-1 を感染させたとき、これらの細胞は MAGIC5 同様に明瞭な CPE が観察でき、MAGIC5 の数倍またはそれ以上の力価のウイルスを検出できた。磁気ビーズを用いた感染でも、細胞にダメージを起こすことなくウイルスを分離できることがわかった。本法は、新鮮な全血を入手することが困難な症例のウイルス分離法として有用であり、NP2 細胞を用いることでさらに高力価のウイルスを分離できることが期待される。

[草川 茂、巽 正志]

#### (2) 様々な HIV-1 サブタイプ/CRF/Group を検出可能な in-house real-time RT-PCR 法の樹立

我々の研究室では、国際標準品作製の国際協力への対応や、HIV 検査診断薬の性能評価用検体の調整、ウイルス定量などの目的で、SYBR Green 法を用いた in-house real-time RT-PCR 法を行ってきた。しかしながら従来の方法では、Group O や一部の主要な CRF 流行株の検出が困難で業務に支障を来す可能性があったため、方法の改良を行った。6 種類のサブタイプ、4 種類の CRF および Group O の完全長ゲノムを含むプラスミド 22 クロンを鋳型とした検討で、これらすべてをほぼ同じ効率で増幅するプライマーペアを決定した。次に HIV-1 NL432 株培養上清から抽出・精製した RNA を使って標準物質を作製し、その希釈列を使って本法で得られた検量線を検討したところ、 $2E+7$  から  $2E+3$  copy/reaction まで増幅効率

はほぼ 100% で、 $R^2$  値もほぼ 1 であった。続いて市販 HIV-1 RNA 定量試薬で値付けされた高コピー数ならびに低コピー数検体を含む血漿検体の測定を行ったところ、すべてで  $0.5\log$  の範囲内の測定値が得られ、新たに改良した方法が正しく動いていることが確認できた。

[草川 茂、巽 正志]

### 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 感染細胞を標的とする細胞性免疫反応に関する研究

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 感染細胞を標的とする有効な細胞性免疫反応の誘導法開発を目的とし、標的抗原候補として最重要と考えられる Tax 抗原特異的細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応の解析を進めることとした。Tax トランスジェニックマウス由来 ATL 細胞を移植したマウスにおける Tax 特異的 CTL 反応誘導を示すとともに、プロウイルスの検出による移植細胞の検出系を構築した。

[中村 碧、石井 洋、松岡佐織、鈴木忠樹 (感染病理部)、長谷川秀樹 (感染病理部)、俣野哲朗]

##### (2) HTLV-1 プロウイルスゲノムを特異的に認識する ZFN のヒトゲノム毒性評価にかかる実験系の構築

現在日本の HTLV-1 感染者数は増加していることが危惧されている。これに対し、対症療法は存在するが、根治療法は存在しない。医療経済学的見地からは、治療より発症を予防する方が負担は少ない上、感染者に対する身体的ストレスも小さく、総合的に優れていると思われる。予防法にはワクチンによる発症予防や感染予防があるが、プロウイルスを不可逆的に不活化する方法があれば新たな治療戦略を提供できると期待される。我々は HTLV-1 プロウイルスゲノム特異的 DNA 破壊酵素 ZFN が HTLV-1 感染症根治を達成できる可能性を秘めた分子であることを実証してきた。実用化するためにはヒトゲノムへの非特異的作用の評価が欠かせない。これを達成するため、我々は ZFN 同調的発現系の構築を目指した。小分子化合物による発現制御系として代表的な Tet On 系を利用し、ZFN1 と ZFN2 が ATL 由来細胞株で同調的に発現するパイロット実験系を構築した。細胞毒性評価には 2 つのサブユニットの発現量と比率が最適である必要が判明し、細胞毒性の評価系を構築するための課題が明確となった。

[武田 哲、田中 淳（大阪大学）、駒野 淳（大阪府立公衆衛生研究所）]

## 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。昨年度、我々は実験用カニクイザルのFV感染状況について、PCRおよび遺伝子解析法により調査・報告した。本年度はサル検体（腎、唾液、PBMC）よりウイルス分離を試み、数株を得た。更に、そのうち2株について全ゲノム塩基配列を決定した。プロウイルスの全長は約13 kbpで、近縁のアカゲザルFVとは約15%の違いがあった。また、ウイルス構成遺伝子の比較解析により1株はアカゲザルFVとの組換えウイルスの可能性が示唆された。

[阪井弘治、網 康至（動物管理室）、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、昨年度に製造販売承認申請があった1件の試験審査と報告書の提出、さらに別の1件の申請があり、申請を受理し承認前試験を執行した。

[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

本年度より、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じ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事業の運用が開始された。HIV陽性検体パネルは様々な検出特性と国内の主な流行株であるサブタイプBおよびCRF01\_AEを含む80検体のHIV-1陽性パネルと20検体のHIV陰性パネルから成る。本年度は2社からHIV陽性および陰性パネル譲渡の申請があり、いずれも申請を受理し譲渡を行った。

[吉村和久、草川 茂]

#### 2. 日赤献血由来検体を用いた新たなパネル検体の整備

HIV流行株は多様であり、国や地域、年代によってHIV流行株は異なっているため、体外診断薬の国内HIV陽性検体への適応を調べるために、現在の流行状況を反映したパネルへの定期的なアップデートが必要である。また、体外診断用医薬品承認基準によれば、検体数は100検体

以上、陽性若しくは陰性となるもののうち少ない方の検体数が50検体以上とするとされており、現在の陰性パネルだけではこの基準を満たすことができない。そこで今年度、日本赤十字社より新たにHIV-1陽性30検体およびHIV陰性29検体の譲渡を受けた。値付けおよび特性付けの作業が終わり次第、新たにパネル検体として登録される予定である。

[吉村和久、草川 茂、加藤孝宣（ウイルス第二部）、浜口 功（血液・安全性研究部）、大隈 和（血液・安全性研究部）、大西和夫（免疫部）、森 嘉生（ウイルス第三部）、日野 学（日本赤十字社血液事業本部）]

## 国際協力関係業務

I. 平成25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25年6月10日-7月12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。本年度は、昨年度から3カ年で策定された「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3回を実施した。平成25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14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4-5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。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、見学は従来の3施設（日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター、SRL・富士レビオ）は変更がなかったが、獨協医科大学に代わり大阪府公衆衛生研究所において行い、地方衛生研究所の役割と研究の紹介および検査の現場の見学をお願いした。

[村上 努、吉村和久、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、藤野真之、森 一泰、石川晃一、松岡佐織、石井 洋、野村拓志、高橋尚史、山本浩之、俣野哲朗、棚林 清(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(感染症疫学センター)、大石和徳(感染症疫学センター)、Jintana Ngamvithayapong-Yanai(結核予防会結核研究所)、渡辺恒二(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)、半田祐二郎(北海道医療大学)、大和田尚(日本赤十字社中央血液研究所)、小林洋輔(国際協力機構)]

## II. その他

1. 平成 25 年度 JICA・国立病院機構熊本医療センター共催「次の 10 年に向けての AIDS の予防及び対策」研修コース 講師（平成 25 年 11 月 25 日）[山本浩之]
2. 平成 25 年度 JICA・国立病院機構熊本医療センター共催「次の 10 年に向けての AIDS の予防及び対策」研修コース 講師（平成 25 年 12 月 2 日）[武部 豊]
3. 平成 25 年度 JICA・国立病院機構熊本医療センター共催 第 3 回「安全な輸血医療」研修コース 講師（平成 26 年 1 月 23 日）[草川 茂]

## 研修業務

1. 北海道大樹町内の小・中・高 3 校の児童・生徒対象「エイズと世界～僕・私ができること」をテーマにした教育講演（平成 25 年 7 月 19 日）[石川晃一]
2. 医師卒後臨床研修プログラム 講師（平成 25 年 10

月 23 日）[山本浩之]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

1. 欧文発表
  - 1) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, Nakayama EE, Akari H: *TRIM5* genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol* 94:1318-1324, 2013.
  - 2) Shi S, Seki S, Matano T, Yamamoto H: IL-21-producer CD4+ T cell kinetics during primary simian immunodeficiency virus infection. *Microbes Infect* 15:697-707, 2013.
  - 3) Nakane T, Nomura T, Shi S, Nakamura M, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H: Limited impact of passive non-neutralizing antibody immunization in acute SIV infection on viremia control in rhesus macaques. *PLoS ONE* 8:e73453, 2013.
  - 4) Seki S, Matano T: Development of vaccines using SeV vectors against AIDS and other infectious diseases. *Sendai Virus Vector* (Ed: Nagai Y), Springer, p127-p149, 2013.
  - 5) Nishizawa M, Hattori J, Shiino T, Matano T, Heneine W, Johnson JA, Sugiura W: Highly-sensitive allele-specific PCR testing identifies a greater prevalence of transmitted HIV drug resistance in Japan. *PLoS One* 8(12): e83150, 2013.
  - 6) Tanaka A, Takeda S, Kariya R, Matsuda K, Urano E, Okada S, Komano J: A novel therapeutic molecule against HTLV-1 infection targeting provirus. *Leukemia* 27(8): 1621-1627, 2013.
  - 7) Harada S, Yoshimura K, Yamaguchi A, Boonchawalit S, Yusa K, Matsushita S: Impact of antiretroviral pressure on selection of primary HIV-1 envelope sequences in vitro. *J Gen Virol* 94: 933-943, 2013.
  - 8) Narumi T, Arai H, Yoshimura K, Harada S, Hirota Y, Ohashi N, Hasimoto C, Nomura W, Matsushita S, Tamamura H: Lead optimization of the aromatic substituents of CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorg Med Chem* 21(9): 2518-2526, 2013.
  - 9) Kuwata T, Takaki K, Yoshimura K, Enomoto I, Wu F,

- Ourmanov I, Hirsch VM, Yokoyama M, Sato H, Matsushita S: Conformational epitope consisting of the V3 and V4 loops as a target for potent and broad neutralization of simian immunodeficiency viruses. *J Virol* 87(10): 5424-5436, 2013.
- 10) Kuwata T, Takaki K, Enomoto I, Yoshimura K Matsushita S: Increased infectivity in human cells and resistance to antibody-mediated neutralization by truncation of the SIV gp41 cytoplasmic tail. *Front Microbiol* 4: 117, 2013
- 11) Hashimoto C, Nomura W, Narumi T, Fujino M, Nakahara T, Yamamoto N, Murakami T, Tamamura H: CXCR4-derived synthetic peptides inducing anti-HIV-1 antibodies. *Bioorg Med Chem* 21(22): 6878-6885, 2013.
- 12) Nomura W, Aikawa H, Ohashi N, Urano E, Métifiot M, Fujino M, Maddali K, Ozaki T, Nozue A, Narumi T, Hashimoto C, Tanaka T, Pommier Y, Yamamoto N, Komano J, Murakami T, Tamamura H: Cell-permeable stapled peptides based on HIV-1 Integrase Inhibitors derived from HIV-1 gene products. *ACS Chem Biol* 8(10): 2235-2244, 2013.
- 13) Hashimoto C, Nomura W, Narumi T, Fujino M, Tsutsumi H, Haseyama M, Yamamoto N, Murakami T, Tamamura H: Anti-HIV-1 peptide derivatives based on the HIV-1 co-receptor CXCR4. *Chem Med Chem* 8(10): 1668-1672, 2013.
- 14) Nomura W, Hashimoto C, Suzuki T, Ohashi N, Fujino M, Murakami T, Yamamoto N, Tamamura H: Multimerized CHR-derived peptides as HIV-1 fusion inhibitors. *Bioorg Med Chem* 21(15): 4452-4458, 2013.
- 15) Takemura T, Kawamata M, Urabe M, Murakami T: Cyclophilin A-dependent restriction to capsid N121K mutant human immunodeficiency virus type 1 in a broad range of cell lines. *J Virol* 87(7): 4086-4090, 2013.
- 16) Fujino M, Li XK: Role of STAT3 in regulatory T lymphocyte plasticity during acute graft-vs.-host-disease. *JAKSTAT* 2(4): e24529, 2013.
- 17) Luo XY, Takahara T, Kawai K, Fujino M, Sugiyama T, Tsuneyama K, Tsukada K, Nakae S, Zhong L, Li XK: IFN- $\gamma$  deficiency attenuates hepatic inflammation and fibrosis in a steatohepatitis model induced by a methionine- and choline-deficient high-fat diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 305(12): G891-G899, 2013.
- 18) Zhu P, Li JX, Fujino M, Zhuang J, Li XK: Development and treatments of inflammatory cells and cytokines in spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Mediators Inflamm* 2013: 701970, 2013.
- 19) Hou J, Cai S, Kitajima Y, Fujino M, Ito H, Takahashi K, Abe F, Tanaka T, Ding Q, Li XK: 5-Aminolevulinic acid combined with ferrous iron induces carbon monoxide generation in mouse kidneys and protects from renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 305(8): F1149-F1157, 2013.
- 20) Kondo M, Lemey P, Sano T, Itoda I, Yoshimura Y, Sagara H, Tachikawa N, Yamanaka K, Iwamuro S, Matano T, Imai M, Kato S, Takebe Y: Emergence in Japan of an HIV-1 variant associated with MSM transmission in China: First indication for the international dissemination of the Chinese MSM lineage. *J Virol* 87(10): 5351-5361, 2013.
- 21) Han X, An M, Zhang M, Zhao B, Wu H, Liang S, Chen X, Zhuang M, Yan H, Fu J, Lu L, Cai W, Takebe Y, Shang H: Identification of 3 distinct HIV-1 founding strains responsible for expanding epidemic among men who have sex with men in nine Chinese cities. *J Acquir Immune Defic Syndr* 64(1): 16-24, 2013.
- 22) Chow WZ, Ong LY, Razak SH, Lee YM, Ng KT, Azmel A, Takebe Y, Al-Darraj HA, Kamarulzaman A, Tee KK: Molecular diversity of HIV-1 among injecting drug users in Malaysia: massive expansion of circulating recombinant form (CRF) 33\_01B and emergence of multiple unique recombinant clusters. *PLoS One* 8(5): e62560, 2013.
- 23) Takebe Y, Saucedo CJ, Lund G, Uenishi R, Hase S, Tsuchiura T, Kneteman N, Ramessar K, Tyrrell DL, Shirakura M, Wakita T, McMahon JB, O'Keefe BR: Antiviral lectins from red and blue-green algae show potent in vitro and in vivo activity against hepatitis C virus. *PLoS One* 8(5): e64449, 2013.
- 24) Han X, An M, Zhao B, Duan S, Yang S, Xu J, Zhang M, McGoogan JM, Takebe Y, Shang H: High prevalence of HIV-1 intersubtype B/C recombinants among injecting drug users in Dehong, China. *PLoS One* 8(5): e65337, 2013.
- 25) Han X, An M, Zhang W, Zhao B, Chu Z, Takebe Y, Shang H: Genome sequences of a novel HIV-1 circulating recombinant form (CRF59\_01B) identified among men who have sex with men in northeastern China. *Genome Announc* 1(3): e00315-13, 2013.

- 26) Feng Y, He X, Hsia JH, Li F, Li X, Wang Q, Rua Y, Xing H, Lam, TT, Pybus OG, Takebe Y, Shao Y: The rapidly-expanding CRF01\_AE epidemic in China is driven by multiple lineages HIV-1 viruses introduced in the 1990s. *AIDS* 27(11): 1793-1802, 2013.
- 27) Ng KT, Ong LY, Lim SH, Takebe Y, Kamarulzaman A, Tee KK: Evolutionary history of HIV-1 subtype B and CRF01\_AE transmission clusters among men who have sex with men (MSM) in Kuala Lumpur, Malaysia. *PLoS One* 8(6): e67286, 2013.
- 28) Gray RR, Tanaka Y, Takebe Y, Magiorkinis G, Buskell Z, Seeff L, Alter HJ, Pybus OG: Evolutionary analysis of hepatitis C virus gene sequences from 1953. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 368(1626): 20130168, 2013.
- 29) Shibata M, Takahashi M, Yoshino M, Kuwahara T, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W: Development and application of a simple LC-MS method for the determination of plasma rilpivirine (TMC-278) concentrations. *J Med Invest* 60(1-2): 35-40, 2013.
- 30) Nii-Trebi NI, Ibe S, Barnor JS, Ishikawa K, Brandful JA, Ofori SB, Yamaoka S, Ampofo W K, Sugiura W: HIV-1 drug-resistance surveillance among treatment-experienced and - naïve patients after the implementation of antiretroviral therapy in Ghana. *PLoS One* 8(8): e71972, 2013.
- 31) Katano H, Yokomaku Y, Fukumoto H, Kanno T, Nakayama T, Shingae A, Sugiura W, Ichikawa S, Yasuoka A : Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus among men who have sex with men in Japan. *J Med Virol* 85(6): 1046-1052, 2013.
- 32) Jahanbakhsh F, Hattori J, Matsuda M, Ibe S, Monavari SH, Memarnejadian A, Aghasadeghi M R, Mostafavi E, Mohraz M, Jabbari H, Kamali K, Keyvani H, Azadmanesh K, Sugiura W: Prevalence of transmitted HIV drug resistance in Iran between 2010 and 2011. *PLoS One* 8(4): e61864, 2013.
- 33) Gatanaga H, Murakoshi H, Hachiya A, Hayashida T, Chikata T, Ode H, Tsuchiya K, Sugiura W, Takiguchi M, Oka S: Naturally selected rilpivirine-resistant HIV-1 variants by host cellular immunity. *Clin Infect Dis* 57(7): 1051-1055, 2013.
- 34) Burwitz BJ, Wu HL, Reed JS, Hammond KB, Newman LP, Bimber BN, Nimiyongskul FA, Leon EJ, Maness NJ, Friedrich TC, Yokoyama M, Sato H, Matano T, O'Connor DH, Sacha JB: Tertiary mutations stabilize CD8<sup>+</sup> T lymphocyte escape-associated compensatory mutations following transmission of simian immunodeficiency virus. *J Virol* 88: 3598-3604, 2014.
- 35) Naruse TK, Akari H, Matano T, Kimura A: Divergence and diversity of ULBP2 genes in rhesus and cynomolgus macaques. *Immunogenetics* 66: 161-170, 2014.
- 36) Takeda S, Kanbayashi D, Kurata T, Yoshiyama H, Komano J: Enhanced susceptibility of B lymphoma cells to measles virus by EBV type III latency that up-regulates CD150/SLAM. *Cancer Sci* 105(2): 211-218, 2014.
- 37) Yoshimura K, Harada S, Boonchawalit S, Kawanami Y, Matsushita S: Impact of maraviroc-resistant and low-CCR5- adapted mutations induced by in vitro passage on sensitivity to anti-envelope neutralizing antibodies. *J Gen Virol* 95: 1816-1826, 2014.
- 38) Zhang Q, Fujino M, Iwasaki S, Hirano H, Cai S, Kitajima Y, Xu J, Li XK: Generation and characterization of regulatory dendritic cells derived from murine induced pluripotent stem cells. *Sci Rep* 4: 3979, 2014.
- 39) Wei H, Hsi JH, Feng Y, Xing H, He X, Liao L, Duan S, Ning C, Wang N, Takebe Y, Shao Y: Identification of a novel HIV-1 circulating recombinant form (CRF62\_BC) in western Yunnan of China. *AIDS Res Hum Retroviruses* 30: 380-383, 2014.
- 40) Wei H, Liu Y, Feng Y, Hsi JH, Xing H, He X, Liao L, Takebe Y, Li J, Shao Y: Genome sequence of a novel HIV-1 circulating recombinant form (CRF57\_BC) identified from Yunnan, China. *AIDS Res Hum Retroviruses* 30: 384-388, 2014.
- 41) Feng Y, Wei H, Hsi JH, Xing H, He X, Liao L, Ma Y, Ning C, Wang N, Takebe Y, Shao Y: Identification of a novel HIV-1 circulating recombinant form (CRF65\_cpx) comprised of CRF01\_AE and subtypes B and C in western Yunnan, China. *AIDS Res Hum Retroviruses* 30: 598-602, 2014.
- 42) Imahashi M, Izumi T, Watanabe D, Imamura J, Matsuoka K, Ode H, Masaoka T, Sato K, Kaneko N, Ichikawa S, Koyanagi Y, Takaori-Kondo A, Utsumi M, Yokomaku Y, Shirasaka T, Sugiura W, Iwatani Y, Naoe T: Lack of association between intact/deletion polymorphisms of the APOBEC3B gene and HIV-1 risk. *PLoS One* 9(3): e92861, 2014.
- 43) Iwamoto N, Takahashi N, Seki S, Nomura T, Yamamoto H, Inoue M, Shu T, Naruse TK, Kimura A, Matano T: Control of SIV replication by vaccine-induced Gag- and



Vif-specific CD8<sup>+</sup> T cells. *J Virol* 88:425-433, 2014.

2. 和文発表

- 1) 俣野哲朗: ウイルス感染に対する反応. (谷口克監修, 宮坂昌之・小安重夫編集) 標準免疫学 第3版, 東京, 医学書院, p280-p288, 2013.
- 2) 史 蕭逸, 俣野哲朗: ワクチン開発の現状. 血液フロンティア 特集: HIV 感染症 2013~現状と展望~, 23(6): 767-772, 2013.
- 3) 吉村和久, 俣野哲朗: HIV エンベロープの中和抗体抵抗性を解除する鍵. 化学療法の領域 29(8): 1739-1745, 2013.
- 4) 俣野哲朗: エイズワクチン開発について. ワクチン開発における最新動向, 東京, 情報機構, p151-p163, 2013.
- 5) 仲宗根正: 国立感染症研究所における HIV 関連曝露事故対策. 日本バイオセーフティ学会 JBSA Newsletter, 3:6-12, 2013.
- 6) 山本浩之: HIV ワクチン開発への分析的・統合的視点. ウイルス 63: 219-232, 2013.
- 7) 石川晃一: メスも使えないペーパー獣医師のお話. 東獣ジャーナル(公益財団法人東京都獣医師会) 560: 1-5, 2013.
- 8) 武部 豊: 東南・東アジア地域における HIV-1 組換え型流行株 (CRF) の多発的発生. 病原微生物検出情報 特集 HIV/AIDS. 34(9): 257-259, 2013.
- 9) 平野 淳, 高橋昌明, 柴田雅章, 野村敏治, 横幕能行, 杉浦 互: 結核を合併した日本人 HIV 感染症例に対するラルテグラビルカリウムとリファンピシン併用に関する検討. 日本エイズ学会誌 15: 36-39, 2013.
- 10) 福山由美, 市川誠一, 大林由美子, 杉浦 互, 横幕能行: 愛知県におけるエイズ診療拠点病院初診患者の受診遅れと検査遅れに関連する要因. 日本エイズ学会誌 15: 119-127, 2013.
- 11) 渡邊綱正, 杉浦 互, 田中靖人: B 型肝炎治療の最前線 HBV/HIV 共感染における HBs 抗原を制御するサイトカインの推移. 肝臓 54: A486, 2013.
- 12) 杉浦 互, 服部純子: 薬剤耐性 HIV の動向と今後の課題. 化学療法の領域 特集: HIV 感染症の長期的治療戦. 29: 1876-1883, 2013.
- 13) 杉浦 互: HIV 薬剤耐性の現状. 血液フロンティア 特集: HIV 感染症 2013~現状と展望~, 23: 797-803, 2013.

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Hachiya A, Pautler C, Moran J, Janaka S, Kirby KA, Michailidis E, Ong YT, Oka S, Parniak MA, Sugiura W, Lee K, KewalRamani VN, Singh K, Sarafianos GS: Small-molecule inhibits HIV-1 replication by targeting interaction with capsid and nuclear import. CSHL Meeting on Retroviruses, May 20-25, 2013, Cold Spring Harbor, USA.
- 2) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, Iwatani Y: The crystal structure of APOBEC3C including HIV-1 Vif-binding interface. 4th International Symposium on Diffraction Structural Biology. May 26-29, 2013, Nagoya, Japan.
- 3) Matano T: AIDS vaccine development towards global HIV control. Seminar, Noguchi Memorial Institute for Medical Research, University of Ghana, Jun 3, 2013, Accra, Ghana.
- 4) Shiino T, Sadamasu K, Hattori J, Nagashima M, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W: Molecular phylodynamic analysis of drug resistance transmissions in HIV-1 subtype B in Japan. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies, Jun 4-8, 2013, Toronto, Canada.
- 5) Matsuoka K, Tanabe F, Shigemi U, Hattori J, Ode H, Masaoka T, Morishita R, Sawasaki T, Yokomaku Y, Iwatani Y, Sugiura W: Complexity of cross-resistance mutation patterns in diarylpyrimidine non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors rilpivirine and etravirine in clinical isolates. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies, Jun 4-8, 2013, Toronto, Canada.
- 6) Ishii H, Takahashi N, Matsuoka S, Matano T: Higher Gag-specific but lower Env-specific CD8<sup>+</sup> T cell responses in SIV controllers. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Jun 30-Jul 3, 2013, Kuala Lumpur, Malaysia.
- 7) Imahashi M, Izumi T, Imamura J, Matsuoka K, Koyanagi Y, Takaori-Kondo A, Yokomaku Y, Naoe T, Sugiura W, Iwatani Y: A population-based matched-cohort study on insertion/deletion polymorphism of the APOBEC3B gene and risk of HIV-1. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Jun 30-Jul 3, 2013, Kuala Lumpur, Malaysia.
- 8) Hattori J, Gatanaga H, Kondo M, Sadamasu K, Kato S,

- Mori H, Minami R, Uchida K, Yokomaku Y, Sugiura W, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network: Comparison of patient characteristics and trends of transmitted drug resistant HIV between recent and long-term infection among treatment-naïve HIV-1-infected populations in Japan. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Jun 30-Jul 3, 2013, Kuala Lumpur, Malaysia.
- 9) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, Iwatani Y: Crystal structure of human APOBEC3C and HIV-1 Vif-binding interface. American Crystallographic Association Annual Meeting, Jul 20-24, 2013, Hawaii, USA.
- 10) Ishii H, Matsuoka S, Matano T: SIV Env gp120-specific effector memory CD8<sup>+</sup> T-cell frequencies are associated with viral burdens in lymph nodes. 12th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Sep 10-13, 2013, Awaji, Japan.
- 11) Yamamoto H: Selection of a survival signal-modulating CTL escape mutant precedes SIV neutralizing antibody induction. 12th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Sep 10-13, 2013, Awaji, Japan.
- 12) Shiino T, Sadamasu K, Nagashima M, Hattori J, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W: Nationwide HIV-1 transmission dynamics estimated by molecular evolutionary analysis in Japan. 8th International Workshop on HIV Transmission-Principles of Intervention, Oct 4-5, 2013, Barcelona, Spain.
- 13) Seki S, Matano T: Vif-derived epitopes can be efficiently recognized by cytotoxic T lymphocytes. AIDS Vaccine 2013, Oct 7-10, 2013, Barcelona, Spain.
- 14) Matano T: Sendai virus vector vaccine. Symposium 4: Viral vaccine vectors, AIDS Vaccine 2013, Oct 7-10, 2013, Barcelona, Spain.
- 15) Yamamoto H, Matano T: A distinct Nef-specific CTL escape selection preceding chronic phase neutralizing antibody induction against highly resistant SIVmac239. AIDS Vaccine 2013, Oct 7-10, 2013, Barcelona, Spain.
- 16) Boonchawalit S, Harada S, Matsushita S, Yoshimura K: Characterization of highly neutralizing antibody sensitive HIV-1 gp120 induced under high concentrations of maraviroc (MVC) in vitro. AIDS Vaccine 2013, Oct 7-10, 2013, Barcelona, Spain.
- 17) Harada S, Boonchawalit S, Matsushita S, Yoshimura K: Analysis of interaction between gp120 and CD4 mimic small compounds that enhance the activity of anti-HIV neutralizing antibodies. AIDS Vaccine 2013, Oct 7-10, 2013, Barcelona, Spain.
- 18) Yamamoto H: In vivo correlates of neutralizing antibody induction against highly antibody-resistant simian immunodeficiency virus. Departement Biomedizin Basel seminar, Universitätsspital Basel, Oct 14, 2013, Basel, Switzerland.
- 19) Takebe Y: Exploring the hidden interrelationship of HIV-1 epidemics in Asia and beyond: First indication for the international dissemination of the HIV-1 variants uniquely associated with the transmission among MSM in China. Invited seminar at Research Collaboration Center on Emerging and Re-emerging Infections (RCC-ERI), University of Osaka, Oct 28, 2013, Bangkok, Thailand.
- 20) Matano T: Vif can be a promising CD8 T cell target for HIV/SIV control. 14th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 30-31, 2013, Kumamoto, Japan.
- 21) Ishii H, Matsuoka S, Matano T: Distinctive phenotype profiles of Env-specific CD8<sup>+</sup> T cells in the chronic phase of SIV infection. 14th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 30-31, 2013, Kumamoto, Japan.
- 22) Hirota Y, Narumi T, Yoshimura K, Harada S, Hashimoto C, Nomura W, Igarashi T, Matsushita S, Tamamura H: Indole-type small CD4 mimic molecules targeting an HIV envelope protein gp120. 14th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 30-31, 2013, Kumamoto, Japan.
- 23) Boonchawalit S, Harada S, Matsushita S, Yoshimura K: Analysis of relationships between Maraviroc (MVC) resistant mutations and sensitivity to antibody-mediated neutralization. 14th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 30-31, 2013, Kumamoto, Japan.
- 24) Harada S, Boonchawalit S, Narumi T, Tamamura H, Matsushita S, Yoshimura K: In vitro selection of bifunctional CD4 mimic small compounds (NBD analogues) using bulk and cloned primary isolates. 14th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 30-31, 2013, Kumamoto, Japan.
- 25) Nakamura M, Takahara Y, Matsuoka S, Matano T: Reinforcement of CD8<sup>+</sup> cell capacity to control viral replication by therapeutic vaccination under antiretroviral therapy in SIV-infected rhesus macaques. 31st Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS, Nov 3-6, 2013, Atlanta, USA.

- 26) Yamamoto H, Matano T: Selection of a survival signal-modulating CTL escape precedes neutralizing antibody induction against highly resistant SIV. CSHL Meeting on Harnessing Immunity to Prevent and Treat Disease, Nov 20-23, 2013, Cold Spring Harbor, USA.
- 27) Takahashi N: Analysis of HIV and host HLA genotypes in Hanoi. 5th JAPAN-KOREA Joint Symposium on HIV/AIDS. Dec 7, 2013, Seoul, Korea.
- 28) Yamamoto H: Neutralizing antibodies against highly antibody-resistant SIV: Protective activity and induction correlates. WYIS Kumamoto University, Feb. 5, 2014, Kumamoto, Japan.
- 29) Takebe Y: Recent advances and topics in molecular epidemiology of HIV in Asia: Unearthen the previously unrecognized interrelationship of HIV-1 epidemics in Asia and beyond. Invited lecture. Center of Excellence for Research in AIDS (CERiA) Excellence, University of Malaya, Feb 20, 2014, Kuala Lumpur, Malaysia.
- 30) Ishii H, Matsuoka S, Matano T: Association of Gag-specific CD28<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T-cell responses in lymph nodes with lower viral loads. CROI 2014, Mar 3-6, 2014, Boston, USA.
- 31) Harada S, Boonchawalit S, Narumi T, Tamamura H, Matsushita S, Yoshimura K: Impact of CD4 mimetics-resistant mutations on susceptibilities to anti-Env nMAbs. CROI 2014, Mar 3-6, 2014, Boston, USA.
- 32) Takebe Y, Kondo M: Exploring the hidden interrelationship of HIV-1 epidemics in Asia and beyond: First indication for the international dissemination of the Chinese MSM lineages. CROI 2014, Mar 3-6, 2014, Boston, USA.
- 33) Shiino T, Sadamasu K, Hattori J, Nagashima M, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W: Large MSM group and local heterosexual transmission are major concerns in the HIV epidemic in Japan. CROI 2014, Mar 3-6, 2014, Boston, USA.
- 34) Saito A, Matsuoka K, Ode H, Otsuki H, Yoshida T, Iwatani Y, Sugiura W, Matano T, Miura T, Akari H: A Novel HIV-1mt encoding CCR5-tropic Env established persistent infection in cynomolgus macaques. CROI 2014, Mar 3-6, 2014, Boston, USA.
- 35) Hosaka M, Fujisaki S, Hattori J, Shiino T, Hachiya A, Matsuda M, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W: CRF01\_AE and subtype B transmission networks cross over; A new AE-B recombinant emerges in Japan. CROI 2014, Mar 3-6, 2014, Boston, USA.
- 36) Hachiya A, Gres A, Kirby KA, Michailidis E, Maejima M, Sugiura W, Lee K, KewalRamani V, Singh K, Sarafianos SG: Small-molecule inhibits HIV-1 replication by interacting with HIV capsid. CROI 2014, Mar 3-6, 2014, Boston, USA.
- 37) Nomura T, Yamamoto H, Matano T: Association between broadening of CD8<sup>+</sup> T-cell targets and accumulation of proviral escape mutations in SIV controllers. HIV Vaccines (X3), Keystone Symposia, Mar 9-14, 2014, Banff, Canada.
2. 国内学会
- 1) 俣野哲朗: 次世代ワクチン開発と基礎研究: 最近の動向. 第23回感染研シンポジウム: 次世代型感染症ワクチンの戦略構想と展開—開発とレギュレーション—, 2013年5月13日, 東京.
- 2) 杉浦 互: HIV治療の進歩と薬剤耐性HIVの動向. 第27回近畿エイズ研究会・学術集会, 2013年6月1日, 大阪.
- 3) 北村紳悟, 大出裕高, 中島雅晶, 今橋真弓, 長縄由里子, 黒沢哲平, 横幕能行, 山根 隆, 渡邊信久, 鈴木淳巨, 杉浦 互, 岩谷靖雅: ヒト抗レトロウイルス因子APOBEC3ファミリー間におけるHIV-1 Vif結合インターフェイスの構造比較. 第13回日本蛋白質科学会年会, 2013年6月12-14日, 鳥取.
- 4) 石井 洋: リンパ節における抗原特異的CTL反応動態とフェノタイプ. 第16回SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE, 2013年7月11-13日, 熱海.
- 5) 原田恵嘉: バルクおよびクローンウイルスを用いたCD4類似低分子化合物の耐性誘導. 第16回SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE, 2013年7月11-13日, 熱海.
- 6) 石井 洋, 松岡佐織, 俣野哲朗: サルエイズモデルにおけるウイルス複製制御に関わる抗原特異的CTL反応の解析. 第15回白馬シンポジウム, 2013年7月19-20日, 名古屋.
- 7) 五領舞衣, 原田恵嘉, 石井 洋, 俣野哲朗, 吉村和久: Impact of deletion in cytoplasmic tail on Env incorporation into HIV/SIV particles. 第15回白馬シンポジウム, 2013年7月19-20日, 名古屋.
- 8) 原田恵嘉, Samatchaya Boonchawalit, 松下修三, 吉村和久: In vitro selection of bifunctional CD4 mimic small compounds (NBD analogues) using bulk and cloned

- primary isolates. 第 15 回白馬シンポジウム, 2013 年 7 月 19-20 日, 名古屋.
- 9) 今橋真弓, 泉 泰輔, 渡邊 大, 今村淳治, 松岡和弘, 佐藤 佳, 小柳義夫, 高折晃史, 横幕能行, 白阪琢磨, 杉浦 互, 岩谷靖雅, 直江知樹: HIV-1 感染伝播・病勢に対する APOBEC3B 遺伝子型の影響に関する解析. 第 15 回白馬シンポジウム, 2013 年 7 月 19-20 日, 名古屋.
  - 10) 松岡和弘, 重見 麗, 大出裕高, 蜂谷敦子, 服部純子, 森下 了, 澤崎達也, 横幕能行, 岩谷靖雅, 杉浦 互: HIV-1 臨床分離株を用いた Rilpivirine 及び Etravirine に対する交差耐性変異に関する酵素学的な解析. 第 15 回白馬シンポジウム, 2013 年 7 月 19-20 日, 名古屋.
  - 11) 大出裕高, 松岡和弘, 松田昌和, 根本理子, 蜂谷敦子, 横幕能行, 岩谷靖雅, 杉浦 互: 次世代シーケンサー Illumina MiSeq による HIV ゲノム解析系の構築. 第 15 回白馬シンポジウム, 2013 年 7 月 19-20 日, 名古屋.
  - 12) 中島雅晶, 北村紳悟, 黒澤哲平, 大出裕高, 河村高志, 今橋真弓, 長縄由里子, 横幕能行, 渡邊信久, 杉浦 互, 岩谷靖雅: HIV-1 Vif 結合領域を持つ APOBEC3F C 末端側ドメインの構造解析. 第 15 回白馬シンポジウム, 2013 年 7 月 19-20 日, 名古屋.
  - 13) 駒野 淳, 田中 淳, 武田 哲, 岡田誠治: HTLV-1 プロウイルスを標的とした Zinc Finger Nuclease による ATL 腫瘍原性の抑制. 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013 年 10 月 3-5 日, 横浜.
  - 14) Ode H, Sugiura W, Yokomaku Y: Molecular dynamics simulations of HIV-1 protease-inhibitor complex with modified charges for catalytic aspartate. 第 51 回日本生物物理学会年会, 2013 年 10 月 28-30 日, 京都.
  - 15) 今橋真弓, 泉 泰輔, 渡邊 大, 今村淳治, 松岡和弘, 佐藤 桂, 金子典代, 市川誠一, 小柳義夫, 高折晃史, 内海 眞, 横幕能行, 白阪琢磨, 直江知樹, 岩谷靖雅, 杉浦 互: HIV-1 感染伝播・病勢に対する APOBEC3B 遺伝子型の影響に関する解析. 第 67 回国立病院総合医学会, 2013 年 11 月 8-9 日, 金沢.
  - 16) 関紗由里, 俣野哲朗: HIV/SIV Vif の抗原提示に関する研究. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
  - 17) 石井 洋, 野村拓志, 高橋尚史, 松岡佐織, 俣野哲朗: サルエイズモデルにおいて感染慢性期に誘導される SIV 特異的 CTL 反応の標的抗原とメモリーフェノタイプとの関連性についての解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
  - 18) 野村拓志, 俣野哲朗: SIV 感染制御群における制御維持への Vif および Nef 特異的細胞傷害性 T リンパ球反応の関与に関する研究. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
  - 19) 中村 碧, 高原悠佑, 松岡佐織, 三浦智行, 小柳義夫, 成瀬妙子, 木村彰方, 俣野哲朗: サルエイズモデルにおける抗 HIV 薬投与下の CTL 誘導治療ワクチン接種による SIV 増殖抑制能の増強効果の解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
  - 20) 野村拓志, 俣野哲朗: SIV 感染制御群における制御維持への Vif および Nef 特異的細胞傷害性 T リンパ球反応の関与に関する研究. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
  - 21) 武田 哲, 上林大紀, 倉田貴子, 吉山裕規, 駒野 淳: Epstein-Barr virus III 型潜伏感染による Measles virus 感染感受性増強メカニズムの解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
  - 22) 原田恵嘉, Samatchaya Boonchawalit, 松下修三, 吉村和久: インテグラーゼ阻害剤ラルテグラビルが MVC 耐性 HIV-1 Env 領域に与える影響. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
  - 23) 林 浩司, 竹村大地郎, 藤野真之, 百瀬文隆, 森川裕子, 村上 努: HIV-1 複製過程における Rab7 の機能解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
  - 24) 武部 豊, 近藤真規子, 内藤 雄樹: 中国における HIV-1 CRF01\_AE 流行を形成するファウンダー株の同定: 我が国および周辺アジア諸国における流行との相互関係の解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
  - 25) 齊藤 暁, 大附寛幸, 東濃篤徳, 鈴木紗織, 松田健太, 高橋尚史, 松岡佐織, 岩谷靖雅, 杉浦 互, 野間口雅子, 足立昭夫, 保富康宏, 俣野哲朗, 三浦智行, 明里宏文: CCR5 指向性を示す新規サル指向性 HIV-1 はサル個体に持続感染する. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
  - 26) 大出裕高, 松岡和弘, 松田昌和, 根本理子, 蜂谷敦子, 横幕能行, 岩谷靖雅, 杉浦 互: 次世代シーケンサー Illumina MiSeq による微少集族薬剤耐性 HIV の網羅的検出システムの構築. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
  - 27) 北村紳悟, 中島雅晶, 黒澤哲平, 大出裕高, 河村高志, 今橋真弓, 長縄由里子, 真野由有, 横幕能行,

- 渡邊信久, 杉浦 互, 岩谷靖雅: 抗 HIV-1 宿主因子 APOBEC3F の Vif 結合領域に関する構造学的解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
- 28) 今橋真弓, 泉 泰輔, 渡邊 大, 今村淳治, 松岡和弘, 正岡崇志, 佐藤桂, 金子典代, 市川誠一, 小柳義夫, 高折晃史, 内海 眞, 横幕能行, 白阪琢磨, 直江知樹, 杉浦 互, 岩谷靖雅: 宿主防御因子 APOBEC3B の遺伝子欠損による HIV-1 感染伝播・病勢への影響に関する研究. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10-12 日, 神戸.
- 29) 石井 洋, 野村拓志, 高橋尚史, 松岡佐織, 俣野哲朗: 感染慢性期において血漿中ウイルス量と相関・逆相関する各抗原特異的 CTL 反応および優位性についての解析. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 30) 俣野哲朗: HIV 持続感染成立阻止に結びつく細胞性免疫機序: サルエイズモデルにおける解析. シンポジウム 2: エイズ分野における細胞性免疫研究の進展, 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 31) 五領舞衣, 原田恵嘉, 石井 洋, 吉村和久, 俣野哲朗: 細胞内ドメイン欠損 Env を有する HIV/SIV 粒子の作製. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 32) Samatchaya Boonchawalit, 原田恵嘉, 松下修三, 吉村和久: Analysis of relationships between Maraviroc (MVC) resistant mutations and sensitivity to antibody-mediated neutralization. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 33) 大附寛幸, 丸田泰広, 橋本智恵, 鳴海哲夫, 廣田雄樹, 原田恵嘉, 三浦智行, 吉村和久, 玉村啓和, 松下修三, 五十嵐樹彦: 抗 V3 抗体および低分子 CD4 ミミック曝露後投与によるアカゲザルでの SHIV 複製抑制. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 34) 原田恵嘉, 鳴海哲夫, Samatchaya Boonchawalit, 玉村啓和, 松下修三, 吉村和久: バルクおよびクローンウイルスを用いた CD4 類似低分子化合物誘導体に対する in vitro 耐性ウイルス誘導. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 35) 野村 渉, 鳴海哲夫, 橋本知恵, 藤野真之, 村上 努, 玉村啓和: HIV-1 外被タンパク質 gp41-CHR の二量体構造を基盤とした膜融合阻害剤の有用性. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 36) 村上 努, 橋本知恵, 藤野真之, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和: HIV-1 特異的侵入阻害剤として機能する MA 部分ペプチドの抗ウイルス活性作用機序の検討. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 37) 武部 豊, 近藤真規子: 中国における CRF01\_AE 流行の動因となっているファウンダー株の分析: 我が国および周辺アジア諸国における流行との相互関係. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 38) 齊藤 暁, 大附寛幸, 東濃篤徳, 鈴木紗織, 松田健太, 高橋尚史, 松岡佐織, 岩谷靖雅, 杉浦 互, 野間口雅子, 足立昭夫, 保富康宏, 俣野哲朗, 三浦智行, 明里宏文: CCR5 指向性を示す新規サル指向性 HIV-1 はサル個体に持続感染する. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 39) 重見 麗, 服部純子, 蜂谷敦子, 湯永博之, 渡邊 大, 長島真美, 貞升健志, 近藤真規子, 南 留美, 吉田繁, 森 治代, 内田和江, 椎野禎一郎, 加藤真吾, 千葉仁志, 伊藤俊広, 古賀道子, 岩本愛吉, 西澤雅子, 岡 慎一, 松田昌和, 林田庸総, 横幕能行, 上田幹夫, 大家正義, 田邊嘉也, 白阪琢磨, 小島洋子, 藤井輝久, 高田昇, 高田清式, 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 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 40) 蜂谷敦子, Christie Pautler, Jennifer Moran, Sanath Janaka, Karen A. Kirby, Eleftherios Michailidis, Yee Tsuey Ong, 岡 慎一, Michael A. Parniak, 前島雅美, 松岡和弘, 岩谷靖雅, KyeongEun Lee, Vineet N. KewalRamani, Kamalendra Singh, 杉浦 互, Stefan G. Sarafianos: カプシドと核膜移行を標的とした低分子化合物の開発とその作用機序の解明. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 41) 根本理子, 伊部史朗, 今橋真弓, 今村淳治, 岩谷靖雅, 横幕能行, 味澤 篤, 杉浦 互: 本邦における HIV-2 感染疑い症例の実情と問題点. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 42) 大出裕高, 松岡和弘, 松田昌和, 根本理子, 蜂谷敦子, 横幕能行, 岩谷靖雅, 杉浦 互: 次世代シーケンサー Illumina MiSeq による HIV ゲノム配列の網

羅的解析システムの構築. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.

- 43) 保坂真澄, 藤崎誠一郎, 服部純子, 椎野禎一郎, 松田昌和, 蜂谷敦子, 重見 麗, 岡崎玲子, 岩谷靖雅, 濱口元洋, 横幕能行, 杉浦 互: 東海地域で見いだされた新たな CRF01\_AE/B リコンビナント HIV-1 株. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 44) 中島雅晶, 北村紳悟, 大出裕高, 河村高志, 今橋真弓, 長縄由里子, 黒沢哲平, 横幕能行, 渡邊信久, 杉浦 互, 岩谷靖雅: APOBEC3F C 末端側ドメインの構造解析と HIV-1 Vif 結合インターフェイス. 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2013 年 11 月 20-22 日, 熊本.
- 45) 山本浩之, 俣野哲朗: センダイウイルスベクターを用いたエイズワクチン. シンポジウム 1: ウイルスベクターとワクチン, 第 17 回日本ワクチン学会学術集会, 2013 年 11 月 30 日-12 月 1 日, 津.
- 46) 俣野哲朗: ウイルス感染症の最新の動向. 特別講演 2, 第 28 回日本臨床リウマチ学会, 2013 年 11 月 30 日-12 月 1 日, 千葉.
- 47) 中島雅晶, 北村紳悟, 黒沢哲平, 大出裕高, 河村高志, 真野由有, 今橋真弓, 長縄由里子, 横幕能行, 渡邊信久, 杉浦 互, 岩谷靖雅: APOBEC3F タンパク質上の HIV-1 Vif 結合領域の同定と構造学的解析. 第 36 回日本分子生物学会年会, 2013 年 12 月 3-6 日, 神戸.
- 48) 細羽恵理子, 鈴木匡弘, 杉浦 互: 国内で分離された *Acinetobacter baumannii* の MLST による系統解析. 第 25 回日本臨床微生物学会総会, 2014 年 2 月 1-2 日, 名古屋.
- 49) 俣野哲朗: エイズおよび性感染症について. 平成 25 年度性に関する講習会, 2014 年 2 月 13 日, 東京.