

平成 13 年度
厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業

HIV 感染症の治療に関する研究

— 研究報告書 —

平成 14 年 3 月

主任研究者 岡 慎一

HIV 感染症の治療に関する研究班

研究者名	分 担	所 属	役職
岡 慎一	主任研究者	国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター	部長
満屋 裕明	分担研究者	熊本大学 第二内科	教授
滝口 雅文	分担研究者	熊本大学 エイズ学研究センター ウイルス制御分野	教授
松下 修三	分担研究者	熊本大学 エイズ学研究センター 病態制御分野	教授
栞原 健	分担研究者	国立大阪病院 製剤科	製剤主任
西村 浩一	分担研究者	京都桂病院呼吸器センター	部長
太田 康男	分担研究者	東京大学医学部附属病院 感染症内科	助手
中村 哲也	分担研究者	東京大学医科学研究所附属病院 感染症内科学・免疫学	助教授
安岡 彰	分担研究者	国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター	医長
松岡 雅雄	分担研究者	京都大学ウイルス研究所附属エイズ研究施設 感染免疫研究領域	教授

目 次

I. 総括研究報告

HIV感染症の治療に関する研究(治療ガイドラインを含む)	9
主任研究者：岡 慎一(国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 部長)	
業績一覧	13

II. 分担研究報告

In vitro

1 新しい抗HIV薬の開発にかかわる臨床研究	23
分担研究者：満屋 裕明(熊本大学医学部免疫病態学内科学第二 教授)	
2 新規抗HIV薬の開発に関する臨床研究	28
分担研究者：松岡 雅雄(京都大学ウイルス研究所感染免疫研究領域 教授)	

Ex vivo

3 プロテアーゼ阻害薬の血中濃度測定に関する臨床研究	39
分担研究者：柴原 健(国立大阪病院薬剤部 製剤主任)	
研究協力者：高田寛治 ¹ 、芝田信人 ¹ 、白阪琢磨 ² 、上平朝子 ² 、吉野宗宏 ³ 、西野 隆 ⁴ 、平林義弘 ⁵ 、照屋勝治 ⁵ 、土屋亮人 ⁵ 、寺門浩之 ⁶ 、鷺坂昌史 ⁷ 、山元泰之 ⁸ 、中村哲也 ⁹ 、味澤 篤 ¹⁰ 、今村顕史 ¹⁰ 、安藤 恵 ¹¹ (¹ 京都薬科大学薬物動態学教室、 ² 国立大阪病院免疫感染症科、 ³ 国立大阪病院薬剤部、 ⁴ 国立九州医療センター薬剤部、 ⁵ 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、 ⁶ 国立国際医療センター薬剤部、 ⁷ 国立名古屋病院薬剤部、 ⁸ 東京医科大学病院臨床病理科、 ⁹ 東京大学医科学研究所感染免疫内科、 ¹⁰ 東京都立駒込病院感染症内科、 ¹¹ 東京都立駒込病院薬剤科)	
4 治療の有効性の評価法の開発に関わる臨床研究	46
分担研究者：滝口 雅文(熊本大学エイズ学センター・ウイルス制御分野 教授)	
研究協力者：富山宏子 ¹ 、岡 慎一 ² (¹ 熊本大学エイズ学センター・ウイルス制御分野 助手、 ² 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 部長)	

In vivo

5 HIV感染症の新しい治療に関する試み	53
分担研究者：岡 慎一(国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 部長)	
研究協力者：菊池 嘉 ¹ 、安岡 彰 ¹ 、立川夏夫 ¹ 、源河いくみ ¹ 、照屋勝治 ¹ 、平林義弘 ¹ 、井田節子 ¹ 、蜂谷敦子 ¹ 、田沼順子 ² 、石崎有澄美 ² 、矢崎博久 ² 、川田真幹 ² 、砂川恵伸 ² 、土屋亮人 ³ 、松岡佐織 ³ 、山中ひかる ³ 、畢 秀瓊 ³ 、中野恵美子 ³ 、伊藤将子 ³ (¹ 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 技官、 ² 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター レジデント、 ³ エイズ予防財団リサーチ レジデント)	

6	プロテアーゼ阻害剤未治療患者における Nelfinavir 108 週までの継続率と耐性変異の出現	57
	分担研究者：岡 慎一 (国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 部長) 研究協力者：菊池 嘉 ¹ 、安岡 彰 ¹ 、立川夏夫 ¹ 、源河いくみ ¹ 、照屋勝治 ¹ 、平林義弘 ¹ 、 井田節子 ¹ 、蜂谷敦子 ¹ 、田沼順子 ² 、石崎有澄美 ² 、矢崎博久 ² 、川田真幹 ² 、 砂川恵伸 ² 、土屋亮人 ³ 、松岡佐織 ³ 、山中ひかる ³ 、畢 秀瓊 ³ 、中野恵美子 ³ 、 伊藤将子 ³ (¹ 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 技官、 ² 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター レジデント、 ³ エイズ予 防財団リサーチ レジデント)	
7	プロテアーゼ阻害剤に関連した高脂血症の臨床的検討	62
	分担研究者：安岡 彰 (国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 医長) 研究協力者：照屋勝治、川田真幹、石崎有澄美、砂川恵伸、中島由紀子、田沼順子、 矢崎博久、源河いくみ、立川夏夫、菊池 嘉 (国立国際医療センターエイ ズ治療・研究開発センター)	
8	HAART 治療中の高乳酸血症に関する研究	66
	分担研究者：安岡 彰、岡 慎一 (国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター) 研究協力者：矢崎博久、中島由紀子、田沼順子、川田真幹、石崎有澄美、砂川恵伸、 源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉 (国立国際医療センターエイズ 治療・研究開発センター)	
9	新薬による治療 –エファビレンツによる 48 週治療成績–	70
	分担研究者：安岡 彰、岡 慎一 (国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター) 研究協力者：源河いくみ ¹ 、照屋勝治 ¹ 、立川夏夫 ¹ 、菊池 嘉 ¹ 、木村 哲 ^{1,2} (¹ 国立国際 医療センターエイズ治療・研究開発センター、 ² 東京大学医学部)	
10	サルベージ療法に関する臨床研究	74
	分担研究者：松下 修三 (熊本大学エイズ学研究センター)	

Evaluation

11	HAART 治療後の患者の QoL 解析法の開発に関する臨床研究	81
	– HIV/AIDS 患者における疾患特異的な健康関連 QoL 評価尺度である the Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection (FAHI) quality of life instrument (FAHI) 日本語版の信頼性と妥当性に関する研究 – 分担研究者：西村 浩一 (京都桂病院呼吸器センター 部長) 研究協力者：渡辺 恵 (国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター)	
12	治療ガイドラインの作成	88
	分担研究者：太田 康男 (東京大学医学部附属病院 助手) 研究協力者：中村哲也 ¹ 、木村 哲 ^{2,3} 、松下修三 ⁴ (¹ 東京大学医科学研究所 助教授、 ² 東京大学医学部 教授、 ³ 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター センター長、 ⁴ 熊本大学医学部 教授)	
13	治療成績の評価	96
	分担研究者：中村 哲也 (東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科 助教授) 研究協力者：太田康男 (東京大学医学部附属病院感染症内科 助手)	

I. 総括研究報告

総括研究報告書

HIV 感染症の治療に関する研究（治療ガイドラインを含む）

主任研究者：岡 慎一（国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 臨床研究開発部長）

研究要旨

HAART 療法が可能になり 5 年目にはいるが、耐性ウイルスの出現や長期投与に伴う副作用など新たな問題点も生まれつつある。これらの諸問題を解決しよりよい HIV 感染症治療法確立を共通の目的として、班員相互の綿密な共同研究にて班研究を行った。班構成は、in vitro, ex vivo, in vivo, evaluation の 4 つの柱からなる。本年度は、新しい機序の新薬の開発や新たな免疫療法として計画的治療中断療法も始まった。また、薬剤血中濃度測定やsalgave therapyに関し全国からの相談が受けられるように Home Page も開設した。QoL の大規模全国調査も行われ、ガイドラインも迅速に改訂ができた。

分担研究者

満屋裕明：熊本大学医学部第二内科 教授
 松岡雅雄：京都大学ウイルス研究所 教授
 栗原 健：国立大阪病院薬剤部
 滝口雅文：熊本大学エイズ学研究センター教授
 安岡 彰：国立国際医療センターエイズ治療
 研究開発センター 医長
 松下修三：熊本大学エイズ学研究センター 教授
 西村浩一：京都桂病院呼吸器センター 部長
 太田康男：東京大学医学部付属病院 助手
 中村哲也：東京大学医科学研究所助 教授
 以上 10 名

A. 研究目的

本研究班の目的は、よりよい HIV 感染症治療法の発展及び開発をめざすところにある。

B. 研究方法

この目的のため、班を 4 部門(in vitro, ex vivo, in vivo, evaluation)に分け臨床研究及び臨床に密着した基礎研究を行っている。本年度は 2 年目であるため、昨年度からの進捗状況を合わせながら報告する。

（倫理面への配慮）

IL-2 国際臨床試験 (H11-J-95)、QoL 調査 (H12-27)、Lipodystrophy 調査 (H12-28, H13-40)、急性期患者に対する STI 臨床試験 (H13-10)、NFV-HAART の解析 (H13-70)、耐性検査法の開発 (H13-80) は、国立国際医療センターもしくは国立大阪病院の倫理委員会/受託審査委員会の承認を得た。国立国際医療センターにおける臨床研究は、すべて文書による同意を得ている。また、すべての研究結果において、個人が特定できるような情報は省いた。

C. 研究結果

1) in vitro (満屋、松岡):

昨年度は、満屋がCCR5 antagonist, 松岡が4'-RTIの治療薬としての可能性について検討してきた。今年度は、満屋らはさらにMIP-1 α のantagonistの中から抗HIV-1作用の強いものを見いだした。現在ケモカインとしての活性を示さず抗ウイルス作用の強いものにつき検討を進めている。また、多剤耐性ウイルスにも抗ウイルス活性を示す新規PIを開発した。松岡は、昨年開発した4'-RTIの開発を更に進めたが、毒性の問題が残った。このため今年度は、この系列の薬剤の将来の可能性を考え、この系列の薬剤の作用機序及び耐性機序に関する検討を行った。新しい抗ウイルス薬としては、GP41結合ペプチドによるfusion inhibitorを見いだした。このペプチドは、既存のT20に対する耐性を示すウイルスに対しても抗HIV活性を示した。

2) ex vivo (栞原、滝口):

栞原は、日本人における種々の投与方法における種々の薬剤血中濃度の検討を行った。また、全国のどの施設からでも血中濃度が測定できるように血中濃度依頼に関するHomePageを立ち上げた。斑の総括として岡は、PI6剤とEFVを同時に測定できる7剤同時測定計を完成させ、HPLCの使用できる施設に於いては自施設で血中濃度が測定できるようにした。滝口は、日本人に多い6種類のHLAに対する合計15のペプチドテトラマーを作成し、日本人の90%以上をカバーするライブラリーを作成した。この手法を用い、IL-2による免疫療法の患者におけるCTLを解析したが、IL-2投与によりわずかに増加したウイルスにCTLは鋭敏に反応していることを見いだした。

3) in vivo (岡、安岡、松下):

Apheresis療法は、明確な有効性が見いだせず昨年度で中止した。IL-2療法に関しても、患者数の関係から分担研究者を中村から岡に変更した。間欠的IL-2投与は、予想以上のCD4の上昇と維持を見せた。最も先行している例では、予定の3クール終了後9ヶ月を経過した現在もCD4>1200を維持している。安岡は、初感染患者に対するSTI療法を開始したが、1年で19例の症例を登録した。先行する例では既に5回の計画的中断を終了し観察期間に入っている。現在までウイルスのリバウンドは見られていない。その他、いくつかの治療法に関するretrospective studyを行った。LPV/rを用

いたsalvage療法中に新しい副作用として2例の重篤な不整脈を見出し、健康被害情報として報告した。松下は、全国の患者数が少ない施設におけるsalvage療法をスムーズに行うために治療法相談のためのHomePageを立ち上げた。斑の総括として岡は、salvage療法に入る患者の治療薬選択に有用な情報を与える新しいphenotypic resistance assayを開発した。また、松下は、HAART療法治療経過中のprovirus量に関する綿密な解析を行った。

4) evaluation (西村、太田、中村):

西村は、HAART療法により延命のみならず患者のQoLがどの程度改善したのかを継続調査している。今年度は、新たにFAHIの翻訳許可を得て全国の患者465人に対し本調査の妥当性の検討を行った。結果は、昨年行ったMQoL-HIVをほぼ同等の結果を得た。太田は昨年単独で、ガイドラインの作成を行ったが、量的に膨大であるため、発行に遅れを生じた。このため本年度は、中村も加わり、今年度の改訂項目のうち、STIと母子感染を中村が、小児と薬剤情報を太田が分担し行なった。

D. 考察

本研究班の大きな特徴は、班の目的を達成するために個々の分担研究者同士の共同研究が盛んであることにある。例えば、in vitroグループは、お互いに情報を交換しながら研究を進めており、IL-2 studyは分担研究者の属する3施設が共同で行っている。また、免疫療法のIL-2やSTI療法の有効性はex vivo担当の滝口が担当している。QoLについては、ACCと全国8ブロックが共同で調査した全国規模のものである。in vitroグループの今年度の解析からRTIについては、開発が限界に達してきている可能性もある。今後はfusion inhibitorや耐性ウイルスに対する新しい機序のプロテアーゼ阻害薬の開発が進むと考えられる。ex vivoの滝口が現在作成しているテトラマーは、15種類にも及び、日本人の90%をカバーする。事実、今回IL-2試験の対象となった11名の患者の10名はCTLを検討することができた。in vivoの中で、今年度急性患者に対するSTIを開始したが、1年で19例も登録できたことは注目し値する。HAARTが行われるようになり、今年で5年を経過したことになる。ACCでの患者数も増加し、まとまった臨床データが集積されてきた。実際の外来におけるEFVやNFVの使用経験や高脂血症や乳酸アシ

ドーススなどの副作用の報告は患者数の少ない施設にとっては参考になるデータと思われる。松下の研究で、salvageにならないための治療として、より強力な治療の必要性をリンパ球のターンオーバーを見ることにより証明していた。今後の新しい検査として有用である可能性がある。evaluationの中で、今年行ったQOL調査票のFAHIは去年のMQoLHIVと同等以上の解析力であった。今後経時的な検査が必要である。ガイドラインは、本来エビデンスに基づくデータのみを扱うべきである。しかし、実際には日本人データもそろいつつあり、付録として添付していくのも実際の臨床の間では有用であろう。ガイドラインは米国でも頻繁に改訂され、量も膨大であるため、今年度は太田に加え中村もガイドライン作成にかかわることとした。

E. 結論

3年計画の2年目として、4つの柱それぞれが予定通りの成果を上げていると思われる。

F. 健康危険情報

本研究班にかかわるものはなし。

ただし、LPV/RTV使用時に発生した徐脈性不整脈についての副作用報告を行った。

G. 研究発表

別添

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

業績一覽

研究発表 (2001年 - in press)

圖 慎一

1. Hachiya A., Aizawa S., Tanaka M., Takahashi Y., Ida S., Gatanaga H., Hirabayashi Y., Kojima A., Tatsumi M., and Oka S. Rapid and simple phenotypic assay for drug susceptibility of human immunodeficiency virus by using CCR5 expressing HeLa/CD4+ cells clone 1-10 (Magic 5). *Antimicrob Agents Chemother* 45: 495-501, 2001.
2. Teruya K, Yasuoka A, Yamaguchi M, Yasuoka C, Yamamoto Y, Genka I, Tachikawa N, Kikuchi Y, and Oka S. Complications during clinical courses of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Intern Med* 40: 221-226, 2001.
3. Yamamoto Y, Yasuoka A, Tachikawa N, Teruya K, Genka I, Yamaguchi M, Yasuoka C, Kikuchi Y, Yoneyama A and Oka S. Two cases of long lasting bacteremia due to *Mycobacterium avium* complex despite new macrolides-containing regimens in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Intern Med* 40: 454-458, 2001.
4. Tachikawa N., Kikuchi Y., Masaki N., Saitoh K., Yasuoka A., and Oka S. β -fetoprotein and highly active antiretroviral therapy in patients coinfectd with HIV-1 and hepatitis C virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20: 364-366, 2001.
5. Wakabayashi H, Yano M, Tachikawa N, Oka S, Maeda M, and Kido H. Increased levels of the 14-3-3 ϵ , γ and ζ isoforms in cerebrospinal fluid of AIDS patients with neuronal destruction. *Clinica Chimica Acta* 312: 97-105, 2001.
6. Tsuchiya K, Matsuoka S, Yasuoka A, Tachikawa N, Kikuchi Y, Genka I, Teruya K, Kimura S, and Oka S. Accumulation of lopinavir resistance associated mutations over 3 years follow-up of patients on HAART; implication in salvage therapy. *AIDS* 15: 1183-1184, 2001.
7. Ida S, Tachikawa N., Kikuchi Y., Yasuoka A., and Oka S. Rate of subclinical acute hepatitis A virus infection in adult HIV-1-infected patients. *Jap J Infect Dis* 54: 31-32, 2001.
8. Sato H, Tomita Y, Ebisawa K, Hachiya A, Shibamura K, Shiino T, Yang R, Tatsumi M, Gushi K, Umeda H, Oka S, Takebe Y, and Nagai Y. Augmentation of HIV-1 multiple-drug resistance by insertion of a foreign 11-amino-acid fragment into the reverse transcriptase. *J Virol* 75: 5604-5613, 2001.
9. Masaoka T, Hiraoka A, Ohta K, Tatsumi N, Watanabe S, Hotta T, Yabe H, Kato S, Aikawa A, Ohara T, Hasegawa A, Tanabe K, Toma H, Yasuoka A, and Oka S. Evaluation of the AMPLICOR CMV, COBAS AMPLICOR CMV Monitor and Antigenemia Assay for Cytomegalovirus Disease. *Jap J Infect Dis* 54: 12-16, 2001.
10. Yoshida A, Hitomi S, Fukui T, Endo H, Morisawa Y, Kakumasa K, Osumi K, Oka S, and Kimura S. Diagnosis and monitoring of human cytomegalovirus diseases in HIV-1-infected patients using a real-time PCR assay. *Clin Infect Dis* 33:1756-1761, 2001.
11. Tanaka M, Yasuoka C, Genka I, Tachikawa N, Kikuchi Y, Yasuoka A, Hirabayashi Y, Kimura S, and Oka S. Sustained cytomegalovirus (CMV)-specific CD4+ T cell responses associated with prevention of CMV retinitis recurrence without secondary prophylaxis after highly active antiretroviral therapy in patients with AIDS. *AIDS Res Hum Retrovirus* 17: 1749-1756, 2001.
12. Hossain MS, Tomiyama H, Inagawa T, Sriwanthana B, Oka S, and Takiguchi M. HLA-A*3303-restricted CTL recognition for novel epitopes derived from the highly variable region of the HIV-1 ENV protein. *AIDS* 15: 2199-2201, 2001.
13. Fukuda K, Tomiyama H, Wasi C, Matsuda T, Kusagawa S, Sato H, Oka S, Takebe Y, and Takiguchi M. Cytotoxic T cell recognition of HIV-1 cross-clade and clade-specific epitopes in HIV-1-infected Thais and Japanese. *AIDS* (in the press).
14. Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, Daikoku M, Yano M, Kikuchi Y, Yasuoka A, Kimura S, and Oka S. Influence of HIV-1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clin Infect Dis* 34: 379-385, 2002.
15. Oka S, Yasuoka A. Current status of HIV infection in the AIDS Clinical Center. *Intern Med* 41: 58-59, 2002.
16. Fukuda K, Sobao Y, Tomiyama H, Oka S, and Takiguchi M. Functional expression of the chemokine receptor CCR5 on virus epitope-specific memory and effector CD8+ T cells. *J Immunol* (in the press)
17. Yazaki H, Kikuchi Y, and Oka S. Skin eruption 8 days after a single dose of efavirenz-containing combination therapy. *Jap J Infect Dis* 54: 246-247, 2002.
18. Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A, and Oka S. Serious bradyarrhythmia in two patients with AIDS probably induced by lopinavir/ritonavir. *Clin Infect Dis* (in the press).

in vitro

満屋裕明

1. Maeda, K., Yoshimura, K., Shibayama, K., Habashita, H., Tada, H., Sagawa, K., Miyakawa, T., Aoki, M., Fukushima, D., and Mitsuya, H. (2001) Novel low molecular weight spirodiketopiperazine derivatives potently inhibit R5 HIV-1 infection through their antagonistic effects on CCR5. *J. Biol. Chem.* 276: 35194-35200.
2. Suzuki, S., Rahman, M., and Mitsuya, H. (2001) Diverse transcriptional response of CD4(+) T cells to stromal cell- derived factor (SDF)-1: cell survival promotion and priming effects of SDF-1 on CD4 (+) T cells. *J. Immunol.* 167:3064-3073.
3. Kodama, E., Kogo, S., Kitano, K., Machida, H., Gatanaga, H., Shigeta, S., Matsuoka, M., Ohru, H., and Mitsuya, H. (2001) 4'-Ethylnyl nucleoside analogs: potent inhibitors active against multi-drug-resistant HIV variants in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:1539-1546.
4. Ohru, H. and Mitsuya, H. (2001) 4'-C-Substituted-2'-deoxynucleosides: a family of antiretroviral agents which are potent against drug-resistant HIV variants. *Current Drug Targets - Infectious Disorders*, 1:1-10.
5. Kavlick, M.F. and Mitsuya, H. (2001) The emergence of drug resistant HIV-1 variants and its impact on antiretroviral therapy of HIV-1 infection. In: *The Art of Antiretroviral Therapy* (Ed. Erik De Clercq) American Society for Microbiology, Washington, D.C. 2001, pp. 279-312.
6. Sakai, T., Matsuoka, M., Aoki, M., Nosaka, K., and Mitsuya, H. (2001) Missense mutation of interleukin 12 receptor b1 chain-encoding gene is associated with impaired immunity against mycobacterium avium complex infection. *Blood* 97:2688-2694.
7. Kohgo, S., Mitsuya, H., and Ohru, H. (2001) Synthesis of the L-enantiomer of 4'-C-ethylnyl-2'-deoxycytidine. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 65: 1879-1882.
8. Miyakawa, T., Obaru, K., Maeda, K., Harada, S., and Mitsuya, H. (2002) Identification of amino acid residues critical for LD78b (a variant of human macrophage inflammatory protein-1a binding to CCR5 and inhibition of R5 HIV-1 replication. *J. Biol. Chem.* Published on-line 12/4/01.
9. Gatanaga, H., Suzuki, Y., Tsang, H., Yoshimura, K., Kavlick, M.F., Mardy, S., Gorelick, R.J., Tang, C., Summers, M.F., and Mitsuya, H. (2002) Amino acid substitutions in non-cleavage sites of the gag region are indispensable for high level HIV-1 resistance to protease inhibitors. *J. Biol. Chem.* Published on-line on 12/10/01.
10. Yoshimura, K., Kato, R., Kavlick, M.F., Nguyen, A., Maroun, V., Maeda, K., Hussain, K.A., Ghosh, A.K., Erickson, J., and Mitsuya, H. (2002) UIC-94003: a potent protease inhibitor (PI) that inhibits multi-PI-resistant HIV-1 replication in vitro. *J. Virol* 76:1349-1358.
11. Egron, D., Pigaud, C., Gosselin, G., Aubertin, A.M., Gatanaga, H., Mitsuya, H., Zemlicka, J., and Imbach, J.L. (2002) Increase of the adenallene anti-HIV activity in cell culture using its bis(tBuSATE) phosphotriester derivative. *Bioorg Med Chem Lett* (in press)
12. Kodama, E., Matsuoka, M., Ohru, H., and Mitsuya, H. (2002) 4'-Ethylnyl nucleoside analogs: potent inhibitors active against multi-drug-resistant HIV variants. *Int'l Antiviral News* (in press)

松岡雅雄

1. Kodama E, Kohgo S, Kitano K, Machida H, Gatanaga H, Shigeta S, Matsuoka M, Ohru H, Mitsuya H. 4'-Ethylnyl nucleoside analogs: Potent inhibitors active against multi-drug-resistant HIV variants in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 1539-1546, 2001.
2. Tamamura H, Omagari A, Hiromatsu K, Gotoh K, Kanamoto T, Xu Y, Kodama E, Matsuoka M, Hattori T, Yamamoto N, Nakashima H, Otaka A, Fujii N. Development of specific CXCR4 inhibitors possessing high selectivity indexes as well as complete stability on serum based on an anti-HIV peptide T140. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11: 1897-1902, 2001.

Ex vivo

柴原 健

本年度は、今回の研究に関連するpublicationはなし。

滝口雅文

1. Hossain MS., Tomiyama H., Inagawa T., Sriwanthana B., Oka S., Takiguchi M. HLA-A*3303-restricted cytotoxic T lymphocyte recognition for novel epitopes derived from the highly variable region of the HIV-1 Env protein. *AIDS* 15: 2199-2201, 2001.
2. Matsui M., Machida S., Tomiyama H., Takiguchi M., and Akatsuka T. Introduction of tapasin gene restore surface expression of HLA class I molecules, but not antigen presentation of and HIV envelope peptide in a hepatoma cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 285; 508-517, 2001.

3. Fukada K., Tomiyama H., Wasi C., Matsuda T., Kusagawa S., Sato H., Oka S., Takebe Y., and Takiguchi M. Cytotoxic T Cell Recognition of HIV-1 Cross-Clade and clade-Specific Epitopes in HIV-1-infected Thais and Japanese. *AIDS* (in press).
4. Fukada K., Sobao Y., Tomiyama H., Oka S., and Takiguchi M. Functional Expression of the Chemokine Receptor CCR5 on Virus Epitope-Specific Memory and Effector CD8+ T cells. *J Immunol.* (in press)

In vivo

松下修三

1. Ikegawa M., Matsumoto K., Herrmann S., Iwamoto A., Nakamura T., Matsushita S., Nakamura T., Honjo T., and Tashiro K.: Elevated plasma SDF-1 protein level in the progression of HIV-1 infection/AIDS. *AIDS Res Hum Retrov* 17: 587-595, 2001.
2. Kimura T., Yoshimura K, Nishihara K., Maeda Y., Matsumi S., Koito A., and Matsushita, S.: Reconstitution of spontaneous neutralizing antibody response against autologous HIV-1 in chronically infected patients during highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 185:53-60, 2002.
3. Wang FX, Kimura T., Nishihara K., Yoshimura K, Koito A., and Matsushita S.: Emergence of autologous neutralization-resistant variants from pre existing quasi species during viral-rebound of human immunodeficiency virus type-1 infected patients under treatment of highly active anti retroviral therapy (HAART). *J. Infect. Dis.* 2002 (in press)
4. Tsuchiya K, Matsuoka S, Yasuoka A, Tachikawa N, Kikuchi Y, Genka I, Teruya K, Kimura S, and Oka S. Accumulation of lopinavir resistance associated mutations over 3 years follow-up of patients on HAART; implication in salvage therapy. *AIDS* 15: 1183-1184, 2001.
5. Ida S, Tachikawa N., Kikuchi Y., Yasuoka A., and Oka S. Rate of subclinical acute hepatitis A virus infection in adult HIV-1-infected patients. *Jap J Infect Dis* 54: 31-32, 2001.
6. Masaoka T, Hiraoka A, Ohta K, Tatsumi N, Watanabe S, Hotta T, Yabe H, Kato S, Aikawa A, Ohara T, Hasegawa A, Tanabe K, Toma H, Yasuoka A, and Oka S. Evaluation of the AMPLICOR CMV, COBAS AMPRICOR CMV Monitor and Antigenemia Assay for Cytomegalovirus Disease. *Jap J Infect Dis* 54: 12-16, 2001.
7. Tanaka M, Yasuoka C, Genka I, Tachikawa N, Kikuchi Y, Yasuoka A, Hirabayashi Y, Kimura S, and Oka S. Sustained cytomegalovirus (CMV)-specific CD4+ T cell responses associated with prevention of CMV retinitis recurrence without secondary prophylaxis after highly active antiretroviral therapy in patients with AIDS. *AIDS Res Hum Retrovirus* 17: 1749-1756, 2001.
8. Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, Daikoku M, Yano M, Kikuchi Y, Yasuoka A, Kimura S, and Oka S. Influence of HIV-1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clin Infect Dis* 34: 379-385, 2002.
9. Oka S, Yasuoka A. Current status of HIV infection in the AIDS Clinical Center. *Intern Med* 41: 58-59, 2002.
10. Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A, and Oka S. Serious bradyarrhythmia in two patients with AIDS probably induced by lopinavir/ritonavir. *Clin Infect Dis* (accepted as electronic publication).

安岡 彰

1. Teruya K, Yasuoka A, Yamaguchi M, Yasuoka C, Yamamoto Y, Genka I, Tachikawa N, Kikuchi Y, and Oka S. Complications during clinical courses of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Intern Med* 40: 221-226, 2001.
2. Yamamoto Y, Yasuoka A, Tachikawa N, Teruya K, Genka I, Yamaguchi M, Yasuoka C, Kikuchi Y, Yoneyama A and Oka S. Two cases of long lasting bacteremia due to *Mycobacterium avium* complex despite new macrolides-containing regimens in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Intern Med* 40: 454-458, 2001.
3. Tachikawa N., Kikuchi Y., Masaki N., Saitoh K., Yasuoka A., and Oka S. α -fetoprotein and highly active antiretroviral therapy in patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis C virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20: 364-366, 2001.

Evaluation

西村浩一

1. Carone M, Ambrosino N, Bertolotti G, Bourbeau J, Cuomo V, De Angelis G, Garuti G, Gasparotto A, Giamesio P, Ilowite J, Ioli F, Melchor R, Neri M, Nishimura K, Oliveira LVF, Pierobon A, Ramponi A, Rochester C, Salajka F, Lauro IS, Singh S, Zaccaria S, Votto J, Zuwallack R, Jones PW, Donner CF on behalf of the QuESS Group. Quality of life evaluation and survival study: a 3-yr prospective multinational study on patients with chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 17-22.

太田康男

本年度は、今回の研究に関連するpublicationはなし。

中村哲也

本年度は、今回の研究に関連するpublicationはなし。

II. 分担研究報告

In vitro

1

新しい抗 HIV 薬の開発にかかわる臨床研究

分担研究者：満屋 裕明（熊本大学医学部免疫病態学内科学第二 教授）

研究要旨

我々は予てからプロテアーゼ阻害剤 (PIs) の開発を進めてきたが、今回多剤耐性臨床株を含む広いスペクトラムの HIV-1 に対して高度の活性を示す新規の PI、UIC-94003/AMC126 を同定した。UIC-94003 は既存の PI が主としてプロテアーゼの活性部位の側鎖に結合するのと異なり、主要な活性部位である Asp-29 と Asp-30 の主鎖 (backbone) と極めて強固な水素結合を形成することから多剤耐性株を含む広いスペクトラムの HIV 株に活性を発揮すると思われた。他方、HIV-1 の PI に対する耐性発現の機序について検討、耐性獲得にプロテアーゼでのアミノ酸置換だけでなく、Gag 部分の non-cleavage sites でのアミノ酸置換が重要な役割を果たすことを明らかにした。他方で、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTIs) に対する多剤耐性 HIV-1 変異株にも強い活性を発揮する一連の新規の NRTI、4'-ethynyl-2'-deoxynucleoside (dN) 誘導体を同定、HIV-1 の 4'-ethynyl-2'-dN 誘導体に対する耐性発現の機序について検討を加えた。ケモカインとケモカインレセプターに着目して、HIV-1 阻害剤の開発の可能性を探った。まず、CCR5 に結合するケモカインに LD78 β (ヒト MIP-1a のバリエーション) の NH₂ 端の 6 個のアミノ酸をアラニンに置換して、何れのアミノ酸が重要な役割を果たしているかについて検討したところ、LD78 β の NH₂ ループの修飾を最適化することで、ケモカインの結合能を大きく変更することなく抗 HIV-1 作用のみを増強した修飾ケモカインを用いた接着阻害剤開発が可能であることを示した。一群の新規の CCR5 antagonists、spirodiketopyperasine (SDP) 誘導体の同定にも成功した。SDP 誘導体は non-chemotactic で Ca²⁺ flux を起こさず、HIV-1_{BaL}、HIV-1_{JRFL} などの実験室株や macrophage-tropic HIV-1 (R5 virus) や多剤耐性臨床分離株に対して強力な抗ウイルス効果を発揮、T-tropic HIV-1 (X4 virus) に対する抑制効果はなかったが、CCR5 antagonist によると思われる X4 virus の増強作用もなかった。HIV-1 は生体内では X4 virus と R5 virus が混在し、多種類の HIV-1 が存在しており (quasispecies)、CXCR4 antagonist または CCR5 antagonist 単独では十分な増殖の抑制は得られない。しかし、SDP 誘導体は CXCR4 阻害剤である AMD3100 と併用することで、X4 と R5 virus 双方の増殖を強力に抑制する。SDP 誘導体を NRTIs や PI と併用すると、相加作用が見られたが、拮抗作用は観察されなかった。試験管内での耐性 HIV-1 誘導を進めているが、20 passages を過ぎても IC₅₀ 値の 3 倍程の上昇しか見られておらず、有意のアミノ酸の置換も見られていない。ケモカインの細胞への結合の阻止は何らかの機能異常をもたらす可能性がある。そこで、ケモカイン結合阻止能が弱く、しかも強力な HIV-1 感染阻止能を有する誘導体のデザイン・開発を進める。今後は開発中の各種化合物について、抗 HIV 活性に加え、薬理的動態に優れた新規化合物の開発をさらに続け、臨床試験、臨床応用を目指す。

A. 研究目的

現在のHIV感染症に対する治療は逆転写酵素阻害剤(RTI)とPIsによる多剤併用療法(HAART)が主体となっており、臨床的に大きな効果を上げているが、一方で耐性株の出現に伴う治療不応例も多く見られてきており、既存の薬剤と交差耐性のない新しい抗HIV薬の開発が急務である。本研究では、このような薬剤耐性HIVに対する治療薬として従来のPIsと耐性プロフェールの異なる新規のPIsの開発を直接の目的とした。さらに薬剤耐性誘導実験から耐性発現のメカニズムについての解析を進めた。他方で既存の抗HIV薬と全く作用機序の異なる新しいクラスの抗HIV薬として接着・侵入阻害剤(CCR5 antagonists)の開発を進めた。さらにこれら接着阻害剤の抗HIV活性を来すメカニズムの解析を行った。

B. 研究方法

- 1) 新規のNRTIs及びPIsの抗HIV活性を従来から行ってきた種々のウイルス学的手法、即ちMT-2細胞を用いたMTT assayおよびPBMを用いたp24 assayなどを駆使して仔細に評価した。また、試験管内での薬剤耐性株の誘導を試み、その機序についてウイルス学、酵素学、結晶解析学的検討を進めた。
- 2) CCR5発現細胞及び¹²⁵Iラベルしたchemokineを用いたbinding assay及びCa²⁺ assayを用いてCCR5結合能のある化合物のスクリーニングを行った。さらにその中からagonist作用のないものを選択して、抗HIV活性の有無を検討した。抗HIV活性についてはMAGI-CCR5細胞を用いるMAGI assayおよびPBMを用いるp24 assayなどで評価を行った。
- 3) CCR5に結合するヒトMIP-1aのvariantであるLD78βのNH₂末端の6個のアミノ酸をalanineに置換した種々の組み換え体を作成し、これらの組み換え体間でケモカインの阻害、遊走能、抗ウイルス効果などを比較した。

(倫理面への配慮)

これらの研究の一部で抗HIV活性の測定に献血由来のヒト単核球(buffy coat)を用いたが、ドナーの特定は全てコードで行われ、かつ開示されず、また個人の遺伝情報などを取得する目的での実験は一切行っていない。

C. 研究結果

- 1) 新規のPIであるUIC-94003/AMC126について、その抗HIV活性と耐性発現の様式を検討した。UIC94003は極めて強力な抗HIV活性を示し、amprenavirを除く既存のPIsとの交差耐性を認めなかった。その強力、かつ耐性のでにくい機序として、既存のPIが主としてプロテアーゼの活性部位の側鎖に結合するのと異なり、主要な活性部位であるAsp-29とAsp-30の主鎖(backbone)と極めて強固な水素結合を形成することで多剤耐性株を含む広いスペクトラムのHIV株に活性を発揮すると考えられた。
- 2) 我々はNRTIsに対する多剤耐性変異発現の分子・ウイルス学的機構を種々の組み替え逆転写酵素、感染性クローンを用いて検討してきたが、京都大学ウイルス研究所・松岡正雄教授、東北大学・大類洋教授との共同研究で、そうした多剤耐性変異にも強い活性を発揮する一連の新規のNRTI、4'-ethynyl-2'-dN誘導体を同定、更にHIV-1の4'-ethynyl-2'-dN誘導体に対する耐性発現の機序について検討を加えた。日本国内の製薬会社との共同研究で、これらの化合物の臨床応用の可能性について検討を進めている。
- 3) 新規のCCR5 antagonistであるSDP誘導体はnon-chemotacticでCa²⁺ fluxを起さず、HIV-1BaLなどの実験室株や多剤耐性株を含む臨床分離株(いずれもR5ウイルス)に対しても強力な抗ウイルス効果を発揮した。一方、SDP誘導体はCXCR4阻害剤であるAMD3100と併用することで、X4とR5 virus双方の増殖を相乗的に抑制することを明らかにした。さらに、ケモカイン結合阻止能に変化のないまま抗HIV活性のみを100倍以上改善させた化合物の開発にも成功、日本国内の製薬会社との共同研究で、これらの化合物のCCR5への結合のメカニズムの検討を加えるとともに経口吸収能など薬物動態的に優れた薬物の同定・開発を進めている。
- 4) LD78βのNH₂末端の6個のアミノ酸をalanineに置換した組み換え体を作成し、シグナル誘導能と抗HIV活性の構造活性関連の検討を行った。その結果このようなアミノ酸置換の一部がLD78βのCCR5を介したシグナル誘導能には変化を与えず、抗HIV活性のみを改善さ

せることを明らかにした。

- 5) HIV-1のPIに対する耐性発現の機序について、特にGag 蛋白部分での変化について検討した。PIsに対する耐性変異獲得は、しばしばプロテアーゼ本来の酵素活性を減弱させ、HIV-1のフィットネスを低下させるが、それを代償する Gag 領域の cleavage sites に起こる変異が知られている。本研究では、PIsに対する耐性獲得にそうした cleavage sites 以外の Gag 領域でのアミノ酸変異が重要な役割を果たしていることを初めて示した。

D. 考察

UIC94003/AMC126はその強力な抗HIV活性と、ユニークな耐性プロフィールから薬剤耐性HIV感染症患者に対する治療薬としての可能性が考えられる。他方、CCR5 antagonist (SDP誘導体)についても *in vitro*で極めて高い抗HIV活性を示す化合物の開発に成功した。これらは全く新しい機序の薬剤であるため、その抗HIV作用の発現機序、さらには生体に与える影響についての検討を要する。その一環としてのLD78 β のアミノ酸置換によるケモカイン-ケモカインレセプターの相互作用解析のデータはHIVの細胞への接着のメカニズムの解明に役に立つものと考えられる。

E. 結論

HAARTの導入は、ウイルス増殖を完全に抑制することで「治癒」が可能となるかも知れないとの「仮説」を生んだが、多剤併用療法を受けて長期間のHAARTを受けた患者でも末梢血メモリーT細胞中のプロウイルスDNA保有細胞は殆ど減少しておらず、長期にわたり潜伏感染を続けることが明らかとなっている。そのような中での安易な治療の中止はウイルスのリバウンドをもたらすおそれがある。しかし一方、治療が長期になるほど、耐性ウイルスの出現の機会は多くなるため、対策として交差耐性のない新規の、さらには新しいクラスの抗HIV薬の開発が望まれる。

今回の我々の研究の特質として(1)既存のクラスでありながら、そのユニークな構造によりきわめて強力かつ交差耐性を認めない抗HIV薬の開発を行う、(2)既存の抗HIV薬と全く作用機序の異なる新しいクラスの抗HIV薬の研究、開発を進める、という違った方向から薬剤耐性HIVに対する治療

法開発のアプローチを進めた。他方、ケモカインレセプター阻害剤などの新しい作用機序の薬剤について、そうした薬剤を投与した場合の生体側での影響を考え、レセプターとケモカインの相互作用の検討も併せて詳細なメカニズムの検討を進めた。

今後も現在開発中の各種化合物について抗HIV活性に加え更に薬理的動態に優れた化合物の開発を続け、臨床試験、臨床応用を目指す。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

① 論文発表

1. Maeda, K., Yoshimura, K., Shibayama, K., Habashita, H., Tada, H., Sagawa, K., Miyakawa, T., Aoki, M., Fukushima, D., and Mitsuya, H. (2001) Novel low molecular weight spirodiketopiperazine derivatives potently inhibit R5 HIV-1 infection through their antagonistic effects on CCR5. *J. Biol. Chem.* 276: 35194-35200.
2. Suzuki, Y., Rahman, M., and Mitsuya, H. (2001) Diverse transcriptional response of CD4(+) T cells to stromal cell-derived factor (SDF)-1: cell survival promotion and priming effects of SDF-1 on CD4(+) T cells. *J. Immunol.* 167:3064-3073.
3. Kodama, E., Kogo, S., Kitano, K., Machida, H., Gatanaga, H., Shigeta, S., Matsuoka, M., Ohru, H., and Mitsuya, H. (2001) 4'-Ethynyl nucleoside analogs: potent inhibitors active against multi-drug-resistant HIV variants *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:1539-1546.
4. Ohru, H. and Mitsuya, H. (2001) 4'-C-Substituted-2'-deoxy nucleosides: a family of antiretroviral agents which are potent against drug-resistant HIV variants. *Current Drug Targets - Infectious Disorders*, 1:1-10.
5. Kavlick, M.F. and Mitsuya, H. (2001) The emergence of drug resistant HIV-1 variants and its impact on antiretroviral therapy of HIV-1 infection. In *The Art of Antiretroviral Therapy* (Ed. Erik De Clercq), American Society for Microbiology, Washington, D.C. 2001, pp. 279-312.
6. Kohgo, S., Mitsuya, H., and Ohru, H. (2001) Synthesis of the L-enantiomer of 4'-C-Substituted-2'-deoxynucleosides. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 65: 1879-1882.

7. Miyakawa, T., Obaru, K., Maeda, K., Harada, S., and Hiroaki Mitsuya, H. (2002) Identification of amino acid residues critical for LD78 β (a variant of human macrophage inflammatory protein-1a) binding to CCR5 and inhibition of R5 HIV-1 replication. *J. Biol. Chem.* 277:4649-55.
 8. Gatanaga, H., Suzuki, Y., Tsang, H., Yoshimura, K., Kavlick, M.F., Mardy, S., Gorelick, R.J., Tang, C., Summers, M.F., and Mitsuya, H. (2002) Amino acid substitutions in non-cleavage sites of the gag region are indispensable for high level HIV-1 resistance to protease inhibitors. *J. Biol. Chem.* Published on-line on 12/10/01.
 9. Yoshimura, K., Kato, R., Kavlick, M.F., Nguyen, A., Maroun, V., Maeda, K., Hussain, K.A., Ghosh, A.K., Erickson, J., and Mitsuya, H. (2002) UIC-94003: a potent protease inhibitor (PI) that inhibits multi-PI-resistant HIV-1 replication in vitro. *J. Virol.* 76:1349-1358.
 10. Iga, M., Okayama, A., Stuver, S., Matsuoka, M., Mueller, N., Aoki, M., Mitsuya, H., Tachibana, N., and Tsubouchi, H. (2002) Genetic evidence of transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 between spouses. *J. Infect. Dis.* (in press)
 11. Egron, D., Perigaud, C., Gosselin, G., Aubertin, A.M., Gatanaga, H., Mitsuya, H., Zemlicka, J., and Imbach, J.L. (2002) Increase of the adenallene anti-HIV activity in cell culture using its bis (tBuSATE) phosphotriester derivative. *Bioorg Med Chem Lett.* 12:265-6.
 12. Kodama, E., Matsuoka, M., Ohru, H., and Mitsuya, H. (2002) 4'-Ethynyl nucleoside analogs: potent inhibitors active against multi-drug-resistant HIV variants. *Int Antiviral News* (in press)
 13. Sakai, T., Matsuoka, M., Aoki, M., Nosaka, K., and Mitsuya, H. (2001) Missense mutation of interleukin 12 receptor b1 chain-encoding gene is associated with impaired immunity against mycobacterium avium complex infection. *Blood* 97: 2688-2694.
 14. Yasunaga J, Sakai T, Nosaka K, Etoh K, Tamiya S, Koga S, Mita S, Uchino M, Mitsuya H, Matsuoka M. (2001) Impaired production of naive T lymphocytes in human T-cell leukemia virus type I-infected individuals: its implications in the immunodeficient state. *Blood* 97:3177-83.
 15. Nosaka, K., Miyamoto, T., Sakai, T., Mitsuya, H., Suda, T., and Matsuoka, M. (2002) Mechanism of hypercalcemia in adult T-cell leukemia: Overexpression of RANK ligand on adult T-cell leukemia cells. *Blood* (in press)
 16. Horikawa, K., Kawaguchi, T., Ishihara, S., Nagakura, S., Hidaka, M., Kagimoto, T., Mitsuya, H., and Nakakuma, H. (2002) Frequency detection of T cells with mutations of the hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase gene in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 99: 24-29
- ② 学会発表
1. Mitsuya, H. LD78 β (human MIP-1a variant)-based HIV-1 inhibitors & CCR5 blockers. Japan-US Cooperative Medical Science Program 14th Joint Meeting of AIDS Panels. Mar 19-21, 2002. Seattle, WA.
 2. Maeda, K., Yoshimura, K., Shibayama, S., Miyakawa, T., Aoki, M., and Mitsuya, H. Novel low molecular weight spirodiketopiperazine derivatives potently inhibit R5 HIV-1 infection through their antagonistic effects on CCR5. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Feb 24-28, 2002. Seattle, WA.
 3. Miyakawa, T., Obaru, K., Maeda, K., Harada, S., and Mitsuya, H. Amino acid residues critical for LD78 β (a variant of human MIP-1a) binding to CCR5 and inhibition of R5 HIV-1 replication. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Feb 24-28, 2002. Seattle, WA.
 4. Maeda, K., Yoshimura, K., and Mitsuya, H. Low molecular weight Spirodiketopiperazine derivatives potently inhibit R5 HIV-1 infection through their antagonistic effects on CCR5. Japan-US Cooperative Medical Science Program 13th Joint Meeting of AIDS Panels. Mar 21-23, 2001. Kumamoto
 5. Yoshimura, K., and Mitsuya, H. A potent protease inhibitor (PI) UIC-94003 interacting with main chains of HIV protease active site amino acids and the development of a novel mutation A28S in the protease of UIC-94003-resistant HIV. Japan-US Cooperative Medical Science Program 13th Joint Meeting of AIDS Panels. Mar 21-23, 2001. Kumamoto
 6. 満屋裕明. HIV 感染症の治療戦略最前線. 第 49 回日本化学療法学会総会. May 31, 2001. 神奈川
 7. 満屋裕明. 抗 HIV 療法の進歩と限界. 第 76 回日本感染症学会総会. Apr 11-12, 2001. 東京
 8. 満屋裕明. AIDS 関連呼吸器疾患の現状と展望. 第 41 回日本呼吸器学会. Apr 4-6, 2001. 東京
 9. 満屋裕明. HIV 感染症に対する化学療法開発の分子学的基礎. 第 26 回日本学術会議薬理学研究連絡委員会シンポジウム. Nov 7, 2001. 熊本

10. 満屋裕明. HIV-1 感染症と抗ウイルス剤. 第24回シスメックス血液学セミナー. Jun30, 2001. 東京
11. 満屋裕明. エイズの治療：現在と今後. 第8回静岡エイズシンポジウム. Mar24, 2001. 静岡
12. 青木学, 吉村和久, 満屋裕明. プロテアーゼ阻害剤に対する耐性獲得に關与するgag領域変異の解析. 第15回日本エイズ学会学術集会 S6-5. Nov29-Dec1, 2001. 東京
13. 宮川寿一, 小原健二, 前田賢次, 満屋裕明. ヒト LD78 β NH₂ 末端ループと抗 HIV-1 活性. 第15回日本エイズ学会学術集会 abstract 190. Nov29-Dec 1, 2001. 東京
14. 前田賢次, 吉村和久, 満屋裕明. 新規 CCR5 antagonists: spiro- diketopiperazine 誘導体の抗 HIV-1 活性の検討. 第15回日本エイズ学会学術集会 abstract274. Nov29-Dec 1, 2001. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. John Erickson, Sergei Gulnik, and Hiroaki Mitsuya. "Fitness assay and associated methods" US Patent Application No. 09/720,276 (DHS Reference E-200-98/3); International Patent Application No. PCT/US99/
2. 大類洋、向後悟、児玉栄一、茂田士郎、満屋裕明、町田治彦. "4'-C-エチニルピリミジンヌクレオシド化合物" 特願 2000-13797, 整理番号 YP2000-00, 国際特許分類 C07H 19/00.