

平成13年度

エイズ医薬品等開発研究

重点研究報告書

第2分野

エイズワクチン等エイズ発症防止薬の
開発に関する研究

ゲノム情報を基盤としたエイズ病態制御因子の解明

所 属 大阪大学 微生物病研究所
研 究 者 塩田 達雄

分担研究者

東京大学 医科学研究所 岩本愛吉

要旨

多型 CCR2 64I のホモ接合が HIV 感染抵抗性と関連すること、IL4 プロモータの多型が AIDS 発症の遅延と相関すること、GLUT4 の多型やミトコンドリア DNA 量は抗 HIV 療法の副作用とは相関しないこと、抗 HIV ワクチンの候補センダイウイルスの低細胞傷害性変異株の変異は RNA ポリメラーゼに多く存在すること、が明らかになった。

1. 研究目的

エイズの病態ならびに進行速度は感染者ごとに大きく異なり、感染後急激に CD4 陽性細胞数の減少をみる感染者から 10 年以上発症しない感染者まで様々である。また、HIV-1 感染感受性自体にも個人差が存在する。本研究は、多数の HIV-1 感染者および非感染者について、HIV-1 の生活環境に関わる様々な宿主因子の遺伝的多型を検討し、病態進行や HIV-1 感染感受性の違いを決定する宿主側の因子を明らかにすることを目的とする。また抗 HIV 薬の有効性や副作用、さらには抗 HIV-1 薬投与によって低下する HIV-1 特異的免疫反応を維持するための治療ワクチンの有効性を決定する宿主因子の同定も重要な課題である。本年度は以下の 5 点を具体的な研究目的とした。

(1) CCR2 の多型 CCR2 64I は、ヨーロッパおよびアメリカの HIV-1 感染者のコホートにおいて AIDS 発症の遅延とは相関するが HIV-1 感染感受性には影響しないことが報告されている。この CCR2 64I を日本ならびにタイの HIV 感染者ならびに非感染者において検討し、アジア人種においてもこの多型が HIV-1 感染症に影響するか否か、を明らかにすることを目的とした。

(2) IL4 は Th2 型の代表的なサイトカインで、HIV-1 の主要なコレセプター CCR5 の発現を低下させる。また、IL4 のプロモーター内には翻訳開始点から上流に数えて 589 番目の位置に C から T への点変異の多型が存在し、この多型 IL4 -589T は IL4 プロモーター活性を上昇させ、血中 IgE の上昇と相関することが報告されている。この IL4-589T の AIDS 病態進行に及ぼす影響を検討することを目的とした。

(3) 糖代謝異常は抗 HIV 薬の重要な副作用の一つである。現在のところこの機序は明らかではないが、HIV プロテアーゼ阻害剤がグルコーストランスポーター GLUT4 の活性を試験管内で阻害することが報告されている。日本人 HIV-1 感染者においてこの GLUT4 遺伝子に多型が存在するか否か、存在した場合その多型がプロテアーゼ阻害剤服用後の糖代謝異常の個人差と関連するか否かを明らかにす

ることを目的とした。

(4) プロテアーゼ阻害剤の登場以来、3 剤以上の抗レトロウイルス薬の併用がされるようになり、HIV-1 感染症におけるエイズの発症、死亡率は激減した。しかし、これらの薬剤を長期に内服することによって生じる副作用が問題となってきた。近年大きな問題となっているリポジストロフィーは当初、プロテアーゼインヒビター(PIs)が原因と考えられていたが、現在では核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTIs)の関与も疑われている。これらの副作用の機序として、NRTIs による DNA polymerase γ の阻害から生じるミトコンドリア DNA 合成障害が考えられている。ミトコンドリア DNA 量の変化を捉えることで、これらの副作用の出現を早期に予測できれば、HIV 感染症患者の Q.O.L を格段に向上させることができる。しかし、副作用の標的組織を治療開始前後で繰り返して採取することは侵襲的過ぎ不可能である。我々は採取が容易な末梢血単核球中のミトコンドリア DNA 量が NRTIs を含む抗 HIV 薬の投与によりどのように変化するか、その変化が副作用発現の予測因子となりうるかを検討した。

(5) センダイウイルスは遺伝子発現用ベクターとして様々な用途に使われており、HIV-1 遺伝子を発現するセンダイウイルスを樹状細胞に感染させて免疫を誘導する免疫療法が考案されているが、センダイウイルスの強い細胞傷害性が問題となっている。細胞傷害性の低い温度感受性変異株のセンダイウイルスを用いて、抗 HIV-1 ワクチンとして使用可能な細胞傷害性の低下したセンダイウイルスベクターを開発することを目的とした。

2. 研究方法

(1) 日本人 HIV-1 感染者 423 名と非感染者 288 名について CCR2 の遺伝子型を polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法で決定した。また、タイ国マヒドン大学病院産婦人科の妊婦検診を受診した HIV-1 感染者のうち、その配偶者が HIV-1 陰性である Discordant couple 22 組においてもこの多型の有無を同様に検討した。

(2) フランス SEROCO Cohort は、パリおよびその近郊の 17 の病院が把握する HIV-1 感染者 1516 名からなる。そのうち感染時期が特定でき、かつ臨床経過が詳細に記載されていた 427 名について、末梢血リンパ球由来の DNA から IL-4 プロモーター部分を PCR 法で増幅し、制限酵素 *AvaII* で切断したパターンを比較して各検体の遺伝子型を判定した。AIDS 発症の診断は 1993 年に制定された AIDS 発症診断基準に従った。また、治療による攪乱を最小限にするため、プロテアーゼ阻害剤がフランスにおいて使用されるようになった 1996 年以前のデータのみを使用した。

(3) プロテアーゼ阻害剤を含む抗 HIV-1 療法を受けた日本人 HIV-1 感染者のうち、血清中の HIV-1 量が検出限界以下に低下した感染者 66 名について、GLUT4 遺伝子のプロモーター部分ならびに欧米人で多型が報告されている 383 番目(バリンあるいはイソロイシン)および 385 番目(イソロイシンあるいはスレオニン)のアミノ酸に対応する遺伝子部分を PCR 法で増幅し、ABI377DNA シーケンサーでその全塩基配列を決定した。

(4) 東京大学医科学研究所附属病院に通院する HIV-1 感染症患者 46 人(総計 251 サンプル)及び 11 人の健常人(総計 37 サンプル)を対象とした。46 人の患者のうち、少なくとも一剤以上の抗 HIV 薬を投与されたものは 33 人、無治療は 13 人。治療群の中から、各レジメン毎の真の影響を評価する

ため、AZT/3TC(n=8)、d4T/3TC(n=12)、AZT/ddC(n=5)の3グループを抽出した。各レジメンの前3ヶ月に抗HIV薬の投与がないものだけを選択した。これらの症例の末梢血単核球からDNAを分離し、ミトコンドリアDNA量をTaqManPCR法で測定した。

(倫理面への配慮)

HIV-1感染者ならびに非感染者の検体を使用するにあたって、検体の提供者には遺伝子解析を行うことを含めて十分に説明を行い、書面による同意を得られた場合のみを解析の対象とし、検体は匿名化して個人情報が特定できないようにして扱った。

(5) プラーク法で純化した温度感受性センダイウイルス ts23 株を 32°C の発育鶏卵に接種し、尿液をウイルスストックとして回収した。尿液 1 ml を 12000g、3時間遠心して沈澱したセンダイウイルス粒子からゲノム RNA を抽出、Reverse-transcriptase-PCR でウイルスゲノムを増幅し、direct sequence 法にて全塩基配列を決定した。

3. 研究成果

(1) アメリカあるいはヨーロッパにおいて、ケモカインレセプター CCR2 の 64 番目のアミノ酸がバリン (V) からイソロイシン (I) に置換した多型 CCR2 64I が約 10% の頻度で認められる (ホモ接合体の頻度は 1%)。これらの地域のコホート研究においては、この多型を持つ HIV-1 感染者では AIDS 発症が遅延することが報告されている。また、HIV-1 感染者と非感染者で比較するとこの多型の頻度には差がないことから、この多型は CCR5delta32 とは異なり、HIV-1 感染成立には影響しないと考えられている。我々は、日本人 HIV-1 感染者 423 名と非感染者 288 名の CCR2 64I の頻度を検討した。その結果、感染者ではこの多型のホモ接合体の頻度は 6.6% であるのに対し非感染者では 11.8% に達し、感染者においてはこの多型のホモ接合体の頻度が有意に少ないことが明らかになった ($P=0.017$)。感染経路別に見ると、血友病の HIV-1 感染者ではこの多型のホモ接合体の頻度は 9.8% で、非感染者と有意な差は認められなかったが、性交渉によって感染したと考えられる HIV-1 感染者では 3.9% しか検出されず ($P=0.003$)、この多型が HIV-1 感染に対しても抵抗性を付与する可能性が示された。更に詳しくこの多型が HIV-1 感染成立に関わるか否かを検討するために、タイ国マヒドン大学病院産婦人科の妊婦検診を受診した HIV-1 感染者のうち、その配偶者が HIV-1 陰性である Discordant couple 22 組においてこの多型の有無を検討した。その結果、配偶者が HIV-1 に感染していて子供を設けるような接触があるにもかかわらず HIV-1 に感染しなかった人の集団には、その配偶者らの集団、あるいは一般の HIV-1 非感染者の集団よりも、有意に高い頻度で CCR2 64I のホモ接合体が存在していた ($P=0.005$)。これらの結果から、アジア人においては CCR2 64I のホモ接合体が HIV-1 感染抵抗性と関連することが明らかとなった。

(2) フランス SEROCO Cohort の感染時期の特定された HIV-1 感染者 427 名ならびに HIV-1 非感染者 86 名の IL4 プロモーター領域を PCR-RFLP 法で解析した。その結果、フランスにおける IL4-589T の頻度は HIV-1 感染者、非感染者とも約 15% であった。Kaplan-Meyer 分析を行うと、IL4-589T を片側あるいは両側の染色体に持つ HIV-1 感染者 112 名では、IL4-589T を持たない感染者と比べて有意に AIDS 発症 ($P=0.04$) ならびに死亡 ($P=0.03$) が遅延していた。また、これらの 112 名の HIV-1 感染者では、感染後 6 か月から 24 か月の間に測定した血清中の HIV-1 量の中央値が $3.85 \log_{10}$

copies/ml であり IL4-589T を持たない感染者の中央値 4.05 log₁₀ copies/ml より、有意に低い値を示した (P=0.02)。427 名の HIV-1 感染者のうち 70 名が同様に病態進行の遅延と強く相関する CCR5 の 32 塩基欠損を片側の染色体に有していたが、IL4-589T の AIDS 発症遅延効果は CCR5 の 32 塩基欠損の影響を補正しても有意に認められた。しかし、感染後 6 か月から 24 か月の間に測定した血清中の HIV-1 量で補正すると IL4-589T のエイズ発症遅延効果は認められなくなった。このことから、IL4-589T を持つ感染者では若干 IL4 産生が多くて CCR5 の表面発現が低いために感染初期に HIV-1 量が低下し、発症が遅延するもの、と考えられた。

(3) GLUT4 の転写開始部位 (1) に A あるいは C、その 30 塩基下流 (31) に A あるいは G の一塩基多型が認められた。1 位の A と 31 位の A、および 1 位の C と 31 位の G は調べた 66 検体では完全に連鎖していた。1 位の A アリルの頻度は 31.8% で、欧米人について報告されている頻度 71% より少なかった。一方、66 検体中、63 検体についてプロテアーゼ阻害剤を含む抗 HIV-1 療法を受ける前と後の血糖値の記録が得られ、治療開始前の平均が 93.6、開始後の平均が 98.0 で、治療開始に伴って有意に増加していた (P=0.008)。治療開始前に血糖値が既に 110 を越えていた 6 症例を除くと治療開始前の平均が 87.1、開始後の平均が 92.6 で、治療開始に伴う血糖値の増加傾向はより明瞭になった (P=0.001) しかし、1 位の A アリルのホモ接合体では治療開始後の血糖の上昇の平均が 5.0、ヘテロ接合体では 5.8、C アリルのホモ接合体では 5.3 であり、GLUT4 の転写開始部周辺の多型とプロテアーゼ阻害剤を含む抗 HIV-1 療法に伴う血糖値の上昇との間には相関は認められなかった。なお、欧米人で報告されているコーディング領域内の 383 番目および 385 番目のアミノ酸を変化させる多型はこれらの 66 名の日本人症例には認められなかった。

(4) 治療開始前における末梢血単核球中のミトコンドリア DNA 量は CD4+ 細胞数と正の相関を示し、HIV-RNA 量と逆相関した。これは HIV-1 感染症自体がミトコンドリア障害に関与している可能性を示唆する。AZT/3TC 及び d4T/3TC の 2 グループにおいては、治療経過日数とミトコンドリア DNA 量の変化との間に正の相関が認められた。しかし、AZT/ddC 群においては相関を認めなかったが、治療開始後 500 日以内に限ると、AZT/ddC 群では負の相関を示した (p<0.01)。しかし、ミトコンドリア DNA が増加する前二者と減少する後二者との間において、治療開始一年後の血算、生化学データの違いを比較検討したところ、有意な差を認めなかった。

(5) センダイウイルスの温度感受性変異株 ts23 の全ゲノム 15384 塩基のうち、3' 端の 42 塩基と 5' 端の 54 塩基を除く 15288 塩基の配列を決定した。親株である Z 株の塩基配列と比較したところ、15 箇所の点変異が検出され、そのうちアミノ酸変異を伴うものが RNA ポリメラーゼの小サブユニット P 蛋白に 2 箇所、大サブユニット L 蛋白に 3 箇所、膜融合糖蛋白に 1 箇所、赤血球凝集素・ニューラミニダーゼ蛋白に 2 箇所の合計 8 箇所認められた。ts23 の低細胞傷害性はゲノム RNA の複製低下に起因していると考えられており、ウイルス RNA 合成に関与する P 蛋白と L 蛋白の 5 箇所のアミノ酸変異が ts23 の表現型を支配していると考えられる。現在、P と L の変異を持つセンダイウイルスを作製している。

4. 考察

(1) CCR2 64I は、アメリカおよびヨーロッパの HIV-1 感染者のコホート研究では、AIDS 病態進行の遅

延と明らかに相関するが、HIV-1 感染感受性には影響しない、とされている。今回、筆者らの研究結果によって、この多型のホモ接合がアジア人においてはHIV-1 感染抵抗性と相関することが明らかになった。この多型の効果がアジア人種と欧米人とで異なる理由は今のところ不明であるが、アジア人では欧米人よりもこの多型の頻度が高いことと、アジア人には、欧米人において HIV-1 感染抵抗性を付与することが示されているCCR5 のコーディング領域の多型 (CCR5 delta 32 やCCR5 m303) が存在しないことが関係しているかも知れない。

一方、試験管内の実験ではCCR2 をコレセプターとして使用するHIV-1 株の数は限られている。また、64 番目のアミノ酸がバリンからイソロイシンに変化しても HIV-1 のコレセプターとしての活性は変わらないため、この多型が AIDS 病態進行の遅延や HIV-1 感染抵抗性と相関する機構も今のところ不明である。現在、CCR2 の変化により HIV-1 の主要なコレセプターである CCR5 の発現が影響されるか否かを検討している。

(2)前述のとおり IL4 は CCR5 の発現を低下させことによって CCR5 をコレセプターとする HIV-1 (R5 型 HIV-1) の増殖を抑制する。このことから IL4 のプロモーター活性を上昇させる多型 IL4-589T が、AIDS 病態進行の遅延と相関するもの、と考えられる。しかし、IL4 は R5 型 HIV-1 の増殖を抑制するものの、一方で CXCR4 をコレセプターとして使用する X4 型 HIV-1 の増殖をむしろ促進する。IL4-589T が病態進行の遅延と相関したことから、X4型HIV-1の病態進行における役割はR5型HIV-1 よりも小さい可能性が考えられる。今後は IL4 の遺伝子型、病態進行と併せて、感染者体内の HIV-1 のコレセプター使用域の経時変化を加えた 3 者の関係を解析する必要がある。

(3)プロテアーゼ阻害剤を含む抗 HIV-1 療法に伴う糖代謝異常の機序の一つとして、プロテアーゼ阻害剤によるグルコーストランスポーター GLUT4 の活性阻害の可能性が考えられている。しかし、GLUT4 の転写開始部位周辺の多型はプロテアーゼ阻害剤を含む抗 HIV-1 療法に伴う血糖値の上昇とは相関しないことが明らかとなった。現在、糖尿病と関連する可能性のある種々の遺伝子多型との関連を東大医科研と分担して検討している。

(4)治療開始前における末梢血単核球中のミトコンドリア DNA 量は CD4+細胞数と正の相関を示し、HIV-RNA 量と逆相関した。これは HIV-1 感染症自体がミトコンドリア障害に関与している可能性を示唆し、治療に伴うミトコンドリア DNA 量の増加は、HIV-1 の複製抑制による回復をみている可能性があった。ddC を含む治療群においてのみ治療開始後、500 日以内では有意にミトコンドリア DNA 量は減少した。これは ddC によるミトコンドリア DNA 合成障害がウイルス抑制による回復を凌駕している可能と考えられた。しかしミトコンドリア DNA 量の減る AZT/ddC 群と、増える AZT/3TC 及び d4T/3TC 群の間で、臨床データの変化に差は認められず、末梢血単核球中ミトコンドリア DNA 量のモニタリングは副作用の出現の予測因子とはなりえないと考えられた。

(5) 細胞傷害性の低いセンダイウイルスの温度感受性変異株 ts23 のゲノムの 99.4%の塩基配列を決定した結果、野生型のセンダイウイルスの配列と比較して RNA ポリメラーゼの大小のサブユニットに 5 箇所、エンベロップの糖蛋白である膜融合糖蛋白と赤血球凝集素・ニューラミニダーゼ蛋白に 3 箇所のアミノ酸置換を伴う変異が認められた。現在、これらの変異を持つセンダイウイルスを作製して、ts23 の表現型を決定する変異の同定を試みている。なお、RNA ポリメラーゼの大サブユニット L 蛋白上の変異の一つは、Smallwood らが報告したセンダイウイルスのゲノム RNA の複製能を低下させるが転

写には影響しない L 蛋白上の機能部位 (Smallwood et al. *Virology*, 375-383, 1999) に認められた。

5. まとめ

- (1) 日本およびタイの HIV-1 感染者および非感染者の CCR2 の遺伝子型を検討した。日本においては CCR2 の 64 番目のアミノ酸がバリン (V) からイソロイシン (I) に置換した多型 CCR2 64I のホモ接合体が感染者に有意に少なく、タイにおいては、感染者の配偶者である非感染者に CCR2 64I のホモ接合体が有意に多く、アジアにおいては、CCR2 64I のホモ接合体が、AIDS 病態進行の遅延のみならず HIV-1 感染抵抗性とも関連することが明らかとなった。
- (2) フランス SEROCO Cohort において、CCR5 の発現を低下させるサイトカイン IL4 のプロモーター領域の遺伝子型を決定した。その結果、IL4 プロモーター活性を上昇させる 1 塩基の多型 IL4-589T は、HIV-1 感染者の AIDS 発症の遅延と関連することが明らかになった。
- (3) プロテアーゼ阻害剤を含む抗 HIV-1 療法に伴う糖代謝異常の機序の一つとして、プロテアーゼ阻害剤によるグルコーストランスポーター GLUT4 の活性阻害の可能性が考えられている。しかし、GLUT4 の転写開始部位周辺の多型はプロテアーゼ阻害剤を含む抗 HIV-1 療法に伴う血糖値の上昇とは関連しないことが明らかになり、糖代謝異常の個人差には GLUT4 以外の因子が主要な役割を果たすことが明らかになった。
- (4) リアルタイム PCR を用いて、末梢血のミトコンドリア DNA を測定する系を構築した。健常人と比較して HIV 感染者ではミトコンドリア DNA が減少していた。ddC 以外の治療薬の組み合わせ (d4T/3TC, AZT/3TC など) を用いた症例では、治療経過とともにミトコンドリア DNA は上昇し、健常人のレベルに復帰した。ddC を含む治療例では、ミトコンドリア DNA は急速に減少した。しかし、ミトコンドリア DNA 量の減る AZT/ddC 群と、増える AZT/3TC 及び d4T/3TC 群の間で、臨床データの変化に差は認められず、末梢血単核球中ミトコンドリア DNA 量のモニタリングは副作用の出現の予測因子とはなりえないと考えられた。
- (5) センダイウイルスベクターを用いた抗 HIV-1 ワクチンの開発を目指して、細胞傷害性の低いセンダイウイルスの温度感受性変異株 ts23 のゲノムの 99.4% の塩基配列を決定した。野生型のセンダイウイルスの配列と比較して、RNA ポリメラーゼのサブユニットに 5 箇所、エンベロップの糖蛋白に 3 箇所のアミノ酸置換を伴う変異が認められた。現在、これらの変異を持つセンダイウイルスを複製して、ts23 の表現型を決定する変異の同定を試みている。

6. 研究発表

1. Jun-ichi Sakuragi, Tatsuo Shioda, and Antonito Panganiban. Duplication of the Primary Encapsidation and Dimer Linkage Region of HIV-1 RNA Results in the Appearance of Monomeric RNA in Virus Particles. *J. Virol.* 75, 2557-2565, 2001.
2. Tatsuo Shioda, Emi E. Nakayama, Yuetsu Tanaka, Xiaomi Xin, Huanliang Liu, Ai Kawana-Tachikawa, Atsushi Kato, Yuko Sakai, Yoshiyuki Nagai, and Aikichi Iwamoto. Naturally occurring deletional mutation in the C-terminal cytoplasmic tail of CCR5 affects surface

trafficking of CCR5. *J. Virol.* 75, 3462-3468, 2001.

3. Kiyoshi Nokihara, Saya Shimizu, Ruediger Pipkorn, Tadashi Yasuhara, and Tatsuo Shioda. Solid-phase synthesis of peptides having difficult sequences: Synthesis of peptides related to HIV-V3 region for immunological studies. *Peptide Science.* 13-16, 2001.

4. Kazuyasu Mori, Yasuhiro Yasutomi, Shinji Ohgimoto, Tadashi Nakasone, Shiki Takamura, Tatsuo Shioda, and Yoshiyuki Nagai. A quintuple deglycosylation mutant of SIVmac239 in rhesus macaques. Robust primary replication, tightly contained chronic infection and elicitation of potent immunity against the parental wild type strain. *J. Virol.* 75, 4023-4028, 2001.

5. Xiaomi Xin, Koichiro Nakamura, Huanling Liu, Emi E. Nakayama, Mieko Goto, Yoshiyuki Nagai, Yoshihiro Kitamura, Tatsuo Shioda, and Aikichi Iwamoto. Novel polymorphisms in human macrophage inflammatory protein -1 alpha (MIP-1 α) gene. *Genes and Immunity.* 2, 156-158, 2001.

6. Jun-ichi Sakuragi, Aikichi Iwamoto, and Tatsuo Shioda. Dissociation of genomic dimerization from packaging functions and virion maturation of human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol.* 76, 959-967, 2002.

7. Suda Louisirirochanakul, Huanliang Liu, Anuvat Roongpisuthipong, Emi E. Nakayama, Yutaka Takebe, Tatsuo Shioda and Chantapong Wasi. Genetic analysis of HIV-1 discordant couples in Thailand: Association of CCR2 64I homozygosity with HIV-1 negative status. *J. AIDS.* 29, 314-315, 2002.

8. Emi E. Nakayama, Laurence Meyer, Aikichi Iwamoto, Anne Persoz, Yoshiyuki Nagai, Christine Rouzioux, Jean-Francois Delfraissy, Patrice Debre, Dorian McIlroy, Ioannis Theodorou, Tatsuo Shioda and SEROCO Study Group, Protective effect of IL4 -589T polymorphism on HIV-1 disease progression: Relationship with viral load. *J. Infectious Diseases.* In press.

9. Yoshihiko Hoshino, Koh Nakata, Satomi Hoshino, Yoshihiro Honda, Doris Tse, Tatsuo Shioda, William N. Rom, Michael Weiden. Maximal HIV-1 replication in alveolar macrophages during tuberculosis requires both lymphocyte contact and cytokines. *J. Exp. Med.* In press.

10. Takahashi, T., Hitani, A., Yamada, H., Nakamura, T., and Iwamoto, A. Desensitization to

- fluconazole in an AIDS patient. *Annals Pharmacotherapy* 35:642-643, 2001.
11. Ikegawa, M., Yuan, J., Matsumoto, K., Herrmann, S., Iwamoto, A., Nakamura, T., Matsusita, S., Kimura, T., Honjo, T., and Tashiro, K. Elevated plasma stromal cell-derived factor 1 protein level in the progression of HIV type 1 infection/AIDS. *AIDS Research and Human Retroviruses* 17:587-595, 2001.
12. Koibuchi, T., Hitani, A., Nakamura, T., Nojiri, N., Nakajima, K., Jyuji, T., and Iwamoto, A. Predominance fo genotype A HBV in HBV-HIV-1 dually positive population as compared to HIV-1-negative counterpart in Japan. *J. Med. Virol.* 64:435-440,2001.
13. Watanabe, N., Tomizawa, M., Tachikawa-Kawana, A., Goto, M., Ajisawa, A., Nakamura, T., and Iwamoto, A. Quantitative and qualitative abnormalities in HIV-1-specific T cells. *AIDS* 15:711-715, 2001.
14. Iwamoto, A., Outbreak of Ebola hemorrhagic fever – Uganda, August 2000 - January 2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 50:73-77, 2001.
15. Taguchi, H., Takahashi, T., Goto, M., Nakamura, T., and Iwamoto, A. Acute parvovirus B19 infection during anti-retroviral therapy. *J. Infect. Chemother.* 7:110-112, 2001.
16. Yamada, H., Kotaki, H., Nakamura, T., and Iwamoto, A. Simultaneous determination of the HIV protease inhibitors indinavir, amprenavir, saquinavir, ritonavir and nelfinavir in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 755:85-89, 2001.
17. Komuro, I., Keicho, N., Iwamoto, A., and Akagawa, K.S. Human alveolar macrophages and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced monocyte-derived macrophages are resistant to H₂O₂ via their high basal and inducible levels of catalase activity. *J. Biol. Chem.* 276:24360-24364, 2001.
18. Endo, T., Takahashi, T., Suzuki, M., Minamoto, F., Goto, M., Okuzumi, K., Oyaizu, N., Nakamura, T., Iwamoto, A. Mycobacterium haemophilum infection in a Japanese patient with AIDS:a case report. *J. Infect. Chemother.* 7:186-190, 2001.
19. Nakamura, H., Nakamura, T., Suzuki, M., Minamoto, F., Oyaizu, N., Shiba, T., Miyaji, M, and Iwamoto, A. A case of disseminated coccidioidomycosis with intra- and para-vertebral abscesses. *J. Infect. Chem. In Press.*

平成13年度

エイズ医薬品等開発研究
重点研究報告書

平成14年9月10日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社