

厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業

分担研究報告書

「エイズ治療薬物の有効性を修飾するヒト遺伝子多型に関する研究」

～ヒト免疫不全ウイルスの薬物治療に関わるヒト遺伝子多型の解析に関する研究～

分担研究者 北村義浩

東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野 助教授

研究要旨

CD209L タンパク質の細胞外領域は HIV のエンベロープタンパク質と結合して HIV 粒子を捕捉して細胞表面に HIV 粒子を濃縮し、それら HIV 粒子を CD4 陽性リンパ細胞に感染させやすくする。CD209L 遺伝子多型性と HIV 感染者の臨床経過との関連を調べるために 5 カ所の 1 塩基多型(SNP)と 1 カ所の反復回数多型(VNTR)を 115 人 (59 人の HIV 感染者と 56 人の非感染者)の日本人についてタイピングしたところ限られたハプロタイプしか存在しないことがわかった。59 人の HIV 感染者について 5 カ所の SNP の遺伝型と臨床経過の指標 (HIV RNA 量、CD4 細胞数) との関係調べた。イントロン 5 の SNP (IMS-JST025124) が A のホモ型の個体では、感染経過中の最低 CD4 細胞数は統計的に有意に高い傾向が認められた ($p=0.0087$)。非治療期間中の最低 CD4 細胞数も、上記 SNP が A のホモ型の個体では、統計的に有意に高い傾向が認められた ($p=0.0069$)。この SNP によって CD4 細胞数が予測できるかもしれない。そうなれば、日和見感染の予防につながるだろう。

A. 研究目的

CD209L タンパク質は、II 型膜タンパク質で肝臓、リンパ節に発現する。CD209L タンパク質の細胞外領域が HIV のエンベロープタンパク質と結合して HIV 粒子を捕捉して細胞表面に HIV 粒子を濃縮し、それら HIV 粒子を CD4 陽性リンパ細胞に感染させやすくする。そこで CD209L 遺伝子の多型性が臨床経過 (ウイルス量と CD4 陽性細胞数) に関わっているかどうかを調べることを目的とした。

B. 研究方法

59 人の HIV 感染者と 56 人の HIV 非感染者の末梢血細胞から DNA を抽出し CD209L 遺伝

子のエキソン 5 近傍を PCR 法で増幅し、が析する場所の遺伝子多型を SNaPshot 法 (昨年度の成果) で決定した。イントロン 4 の反復回数多型

(variable-number-of-tandem-repeats 多型、VNTR) は当該領域を PCR 法で増幅した後、アガロース電気泳動法で産物の長さを確認して決定した。

C. 研究結果

CD209L タンパク質のこの機能の個人差を調べるため、CD209L 遺伝子の 5 カ所の 1 塩基多型(SNP)と 1 カ所の反復回数多型(VNTR)を 115 人 (59 人の HIV 感染者と 56 人の非感染者)

の日本人についてタイピングした。この結果を基にハプロタイプを解析した。全部で6カ所の遺伝的多型をタイピングしたので、理論上は $2^6=64$ 通りのハプロタイプが存在する可能性があった。しかし現実には、13通りしかなく、しかもこのうち4つで90%以上の頻度を占めていた。すなわち事実上限られたハプロタイプしか存在しないことがわかった。59人のHIV感染者について5カ所のSNPの遺伝型と臨床経過の指標（HIV RNA量、CD4細胞数）との関係を調べた。感染経過中の最低CD4細胞数は、イントロン5のSNP（IMS-JST025124）がAのホモ型の場合、統計的に有意に高い傾向が認められた（ $p=0.0087$ ）。非治療期間中の最低CD4細胞数も、イントロン5のSNP（IMS-JST025124）がAのホモ型の場合、統計的に有意に高い傾向が認められた（ $p=0.0069$ ）。

D. 考察

このSNPによってCD4細胞数が予測できるかもしれない。そうなれば、日和見感染の予防につながるかもしれない。今後は、もう少し多い感染者について、もう少し長期にわたり、病態とCD209L遺伝子多型との関連を調べる予定である。

E. 結論

非治療期間中の最低CD4細胞数と相関するCD209L遺伝子のSNPを見いだした。このSNPによってCD4細胞数が予測でき日和見感染を予防できるかもしれない。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Sakuma S, Kobayashi N, Ae K, Kitamura

Y. Inhibitory and Enhancing Effects of Insertion of Central Polypurine Tract and Central Termination Sequence on Gene Expression with Vectors Derived from Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. in press. (2003)

2) Yamada T, Kaji N, Odawara T, Chiba J, Iwamoto A, Kitamura Y. Proline 78 is crucial for human immunodeficiency virus type 1 Nef to down-regulate class I human leukocyte antigen. *J Virol*. 77(2):1589-1594. (2003)

3) Kobayashi N, Nakamura K, Goto M, Nakamura T, Nakamura K, Sugiura W, Iwamoto A, Kitamura Y. Polymorphisms and haplotypes of the CD209L gene and their association with the clinical courses of HIV-positive Japanese patients. *Jpn J Infect Dis*. 55(4):131-133. (2002)

4) Takahashi T, Endo T, Nakamura T, Sakashita H, Kimura K, Ohnishi K, Kitamura Y, Iwamoto A. Dihydrofolate reductase gene polymorphisms in *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* in Japan. *J Med Microbiol*. 51: 510-515. (2002)

5) Sakuo Hoshi Takashi Odawara, Masamichi Oshima, Yoshihiro

- Kitamura, Hajime Takizawa, and Hiroshi Yoshikura. cis-Elements Involved in Expression of Unspliced RNA in Moloney Murine Leukemia Virus. *Biochem Biophys Res Commun.* 290(3):1139-44. (2002)
- 6) Keisuke Ae, Noriko Kobayashi, Ryuta sakuma, Toshihiko Ogata, Hiroshi Kuroda, Noriyoshi Kawaguchi, Kenichi Shinomiya, and Yoshihiro Kitamura. Chromatin remodelling factor encoded by *ini1* induces G1 arrest and apoptosis in *ini1*-deficient cells. *Oncogene* 21: 3112-3120.(2002)
2. 学会発表
- 1) Keisuke Ae 他
Integrase interactor 1 induces G1 arrest and apoptosis in *ini1*-deficient cells
Retroviruses Meeting at Cold Spring Harbor Laboratory、ニューヨーク州、米国2002年5月
- 2) Takeshi Yamada 他
Identification of a proline residue important for Nef protein of HIV-1 to down-regulate human-leukocyte antigen class I using Sendai virus vectors
- 3) Ryuta Sakuma 他
Enhancing and inhibitory effects of central polypurine tract on gene expression with HIV vectors
- The 10th Annual Meeting of the European Society of Gene Therapy、フランス、同10月
- 4) 佐久間龍太他
HIV ベクターにおける中央多プリン配列の抑制効果に関する研究
日本ウイルス学会、札幌 同10月
- 5) Noriko Kobayashi他
Polymorphisms and haplotypes of the CD209L gene and their association with the clinical courses of HIV-positive Japanese patients. The 3rd HIV Drug Resistance Program Symposium、バージニア州、米国 同12月

研究要旨：リトナビルとサキナビルの長期間の併用患者では、短期間の患者と比べて両者の血中濃度が著明に低下していた。その機序には、リトナビルによるシトクローム P450 や P 糖蛋白の発現の誘導が関与していることが示唆された。長期投与による薬物動態の変化はこれまで報告が乏しく、本知見は臨床的に重要であると考えられる。

A. 研究目的

現在の抗 HIV 療法では、逆転写酵素阻害剤と共に、プロテアーゼ阻害剤 (PI) 2 剤の併用、特にリトナビル (RTV) とサキナビル (SQV) の併用がしばしば行なわれる。これは、RTV が PI 代謝酵素のシトクローム P450 (CYP) を阻害して PI 血中濃度を上昇させることに基づいている。しかし RTV は、長期的に CYP や薬物トランスポーターの P 糖蛋白 (P-gp) の発現を誘導する作用をあわせ持つことから、長期の併用療法では、PI 血中濃度の低下をきたす可能性も考えられる。

これまで、CYP や P-gp の遺伝的多形性などに基づく PI 体内動態の患者間の差異は広く検討されているが、投与期間による体内動態の変化はほとんど解析されていない。そこで本研究では、短期および長期の RTV/SQV 併用患者について、この点を検討した。

B. 研究方法

対象患者：RTV400mg bid/SQV (HGC) 400mg bid の服薬開始後 4～26 週の 6 例 (短期群) と 82～198 週の 4 例 (長期群) に加え、RTV300mg bid/SQV (HGC) 400mg bid の服薬開始後 8～23 週の 2 例 (参照群) を対象とした。いずれもインフォームドコンセントが得られた当院通院中の日本人患者で、年齢、体重、血清 ALT 値、Cr 値に 3 群間で有意差はみられなかった。また両剤の代謝への影響が明らかな薬剤は、併用していなかった。

血中濃度測定と薬物動態解析：服薬前、服薬 1、2、3、4、6、8 時間後の両剤の血漿中濃度を、高速液体クロマトグラフィーで測定した。測定値から、ノンコンパートメント解析で最高血中濃度 (C_{max})、8 時間後血中濃度 (C_{8h})、最高血中濃度到達時間 (t_{max})、血中濃度半減期 ($t_{1/2}$)、服用前～8 時間後の血中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-8h}) を算出した。

リンパ球の P-gp 発現の測定：短期群のうち 4 例と長期群の 4 例で、血中濃度測定日に近い時点で凍結保存された末梢血単核球を用いて、リンパ球分画における細胞表面の P-gp 発現細胞の割合をフローサイトメトリーで測定した。

C. 研究結果

SQV に関しては、短期群、長期群、参照群の順に、 C_{max} (平均±標準誤差) が $3.5 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ 、 $2.2 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ 、 $3.1 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ 、 C_{8h} が $2.2 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.9 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.8 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ 、 AUC_{0-8h} が $18.8 \pm 7.8 \mu\text{g h/ml}$ 、 $10.4 \pm 3.6 \mu\text{g h/ml}$ 、 $15.2 \pm 4.7 \mu\text{g h/ml}$ 、 t_{max} が $3.3 \pm 0.7\text{h}$ 、 $4.5 \pm 0.9\text{h}$ 、 $3.0 \pm 1.0\text{h}$ 、 $t_{1/2}$ が $5.6 \pm 1.3\text{h}$ 、 $2.7 \pm 0.8\text{h}$ 、 $4.5 \pm 0.0\text{h}$ であった。

RTV については、短期群、長期群、参照群の順に、 C_{max} が $9.7 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ 、 $8.5 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$ 、 $7.1 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$ 、 C_{8h} が $5.2 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ 、 $3.4 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ 、 $5.6 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ 、 AUC_{0-8h} が $50.8 \pm 14.3 \mu\text{g h/ml}$ 、 $39.0 \pm 5.7 \mu\text{g h/ml}$ 、 $40.8 \pm 13.4 \mu\text{g h/ml}$ 、 t_{max} が $3.0 \pm 0.5\text{h}$ 、 $4.0 \pm 1.2\text{h}$ 、

5.0±1.0h、 $t_{1/2}$ が5.7±1.0h、3.0±0.2h、5.9±0.0hであった。

リンパ球のP-gp発現細胞の割合は、短期群で18.1±3.2%、長期群で34.2±6.1%であった。

D. 考察

RTV/SQV長期併用群は、短期群に比して両剤とも血中濃度が低下していた。特にSQVで顕著であり、 C_{max} 、 C_{0h} 、 AUC_{0-8h} はほぼ半減していた。両群間で統計学的有意差は得られなかったが、本研究では症例数が少ないため、今後、大規模な検討の実施が強く望まれる。また、同一患者での経時的な検討も必要である。

近年、PI体内動態の顕著な個人差は診療の場で広く認識されてきているが、長期投与による体内動態の変化についてはあまり注目されていない。薬剤耐性ウイルスの出現抑制のためには十分な血中濃度の維持が不可欠であり、本研究の結果は臨床的に極めて興味深いといえよう。

長期投与による血中濃度低下の機序には、RTVによるCYPやP-gpの発現の誘導が推測される。長期群での $t_{1/2}$ の短縮はCYP活性の上昇を反映しているかもしれない。一方、長期群と参照群がほぼ同等のRTV AUC_{0-8h} を持ちながら前者の方がSQV AUC_{0-8h} が明らかに低値であること、そして長期群での t_{max} の延長は、CYP以外の要因とりわけ薬剤トランスポーターの関与を示唆している。実際にP-gp発現リンパ球は、長期群の方が短期群より高値であった。今後、CYPの各アイソフォーム、小腸のP-gp発現、他のトランスポーターなどについて検討が必要である。

E. 結論

長期間のRTV/SQV併用療法により、両剤の血中濃度は大きく低下することが示された。その機序には、RTVによるCYPやP-gpの発現の誘導が関与することが示唆された。

F. 研究発表

1) 土屋亮人、平林義弘、安岡彰、立川夏夫、菊池嘉、源河いくみ、照屋勝治、木村哲、岡慎一。RTV/SQV併用療法における短期投与患者と長期投与患者のSQV血中濃度の検討。第76回日本感染症学会総会、2002年4月、東京。

2) 平林義弘、土屋亮人、田中真理、松岡佐織、蜂谷敦子、高橋由紀子、山中ひかる、畢秀瓊、井田節子、木村哲、岡慎一。

高速液体クロマトグラフィーによるHIVプロテアーゼ阻害剤6剤とエファビレンツの血中濃度の同時測定系の開発。第76回日本感染症学会総会、2002年4月、東京。

3) 蜂谷敦子、松岡佐織、土屋亮人、田中真理、井田節子、平林義弘、木村哲、岡慎一。3剤併用療法をそのまま評価する新しい薬剤耐性検査法の開発。第76回日本感染症学会総会、2002年4月、東京。

4) 田中真理、菊池嘉、安岡彰、平林義弘、岡慎一。

HIV-1/HCV感染者におけるHCV core peptide刺激により特異的に産生される末梢血リンパ球中のサイトカインの解析。第76回日本感染症学会総会、2002年4月、東京。

5) 福本恭子、芝田信人、高田寛治、桑原健、吉野宗広、上平朝子、白阪琢磨、安藤恵、今村顕史、味澤篤、土屋亮人、平林義弘、岡慎一。

HIV感染症患者におけるHIVプロテアーゼ阻害薬の血漿中濃度・時間曲線下面積予測式の構築とその予測性。第12回日本医療薬学会年会、2002年10月、福岡。

G. 知的所有権の取得状況
なし。

H. 研究協力者

土屋亮人、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）

厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業

分担研究報告書

「HAART の最適化に関する臨床研究」

分担研究者 松下修三

熊本大学エイズ学研究センター 教授

研究要旨

長期にわたり抗ウイルス剤の多剤併用療法 (highly active antiretroviral therapy; HAART) の有効性を得るためには、治療に用いられている薬剤の血中濃度と臨床効果や副作用・耐性変異を検討し、HAART の最適化を図ることが重要である。本年度は長期にわたり良好なコントロールを得ている症例のなかからリトナビル (RTV) +サキナビル (SQV) の double protease inhibitor を用いている症例の SQV 血中濃度に注目し、最適な薬剤の量と組み合わせについて考察した。RTV(100~400mg, BID)+SQV(800~1000mg, BID)+2NRTIs で継続的に2年以上(最長4.5年)良好な治療効果を得ている8症例を検索すると、長期連用による SQV のトラフ値の有意な低下はみられず全症例における平均値は、 2070 ± 1317 ng/ml で、SQV トラフ値の目標レベルより10倍以上高い値であった。RTV+SQV の併用療法に関して、DHHS の治療ガイドラインの薬剤量 {RTV(400mg)+SQV(400mg) BID} より SQV の量を増やし RTV の量を減らす工夫で、SQV のトラフ値を 2070 ± 1317 の範囲でコントロールすることにより、長期にわたり良好な臨床効果が得られると考えられた。

A. 研究目的

HAART にて長期にわたり良好な治療効果を得るためには抗ウイルス剤の組み合わせと最適な薬剤量の研究がきわめて重要である。本研究の目的は治療に用いられている薬剤の血中濃度と臨床効果や副作用・耐性変異の検索により、HAART に用いられる薬剤の組み合わせや量の最適化を図ることにある。本年度は特に長期にわたり良好なコントロールを得ている症例のなかからリトナビル (RTV) +サキナビル (SQV) の double protease inhibitor を用いている症例の SQV の血中濃度に注目し、最適な薬剤の量と組み合わせについて考察した。

B. 研究方法

症例；
RTV100~400mgBID+SQV800~1000mgBID+RTIs で2年以上継続的に良好な治療効果 (HIV-RNA が測定感度以下) が得られている症例を対象とした。耐性変異検査；患者末梢血単核球より DNA を分離し、nested-PCR にて逆転写酵素 (RT) とプロテアーゼ (PR) 部位耐性変異の有無を調べる。SQV の血中濃度測定； EDTA 加血より血漿を分離し (2ポイント；服薬前及び薬剤服薬後2時間) (5ポイント PK；服薬

前及び薬剤服薬後1, 2, 4, 8時間)、 -80°C に凍結保存した各時期のサンプルからアセトニトリルやメタノールなどをもちいて薬剤分画を抽出し、HPLC にて SQV を定量した。

(倫理面への配慮)

本研究を行うに当たり各症例には研究の概要を説明し同意を得た上で採血し、解析した。なお本研究の倫理的・科学的妥当性は熊本大学病院の先進医療審査委員会で審査され、了承されている。

C. 研究結果

RTV(100~400mg, BID)+SQV(800~1000mg, BID)+RTIs で継続的に2年以上(最長4.5年)良好な治療効果を得ている症例が9例あり、そのうち4症例について Steady state level での SQV の PK を調べた。0-8時間における血中濃度は $1862-6640$ ng/ml と幅はあるものの各症例で安定しており、 C_{\max} は4-8時間、トラフ値は服薬直前ではなく、服薬後1-2時間値と考えられることがわかった。これらのうち8症例について2年-4.5年にわたる SQV のトラフ濃度を6ヶ月おきに測定した。その結果これらの症例では、これまで報告さ

れているような長期連用による SQV のトラフ値の有意な低下はみられず全症例における平均値は、 2070 ± 1317 ng/ml で、SQV トラフ値の目標レベルより 10 倍以上高い値であった。これら継続例では中性脂肪の若干の増加 (199.5 ± 61 mg/dl) が見られたものの、いずれの症例も副作用は観察されなかった。また PR に耐性変異は見られていない。すなわち、RTV+SQV の組み合わせは上記の量で nRTI や NNRTI と併用した場合、SQV の有効濃度を保つことが可能で、長期にわたり良好な臨床効果が得られるだけでなく、副作用も少ないことがわかった。

D. 考察

SQV の血中濃度の長期にわたる観察を行い、高い血中濃度を長期間維持し、副作用がほとんど見られない症例を報告した。これらの症例では、臨床経過も良好で耐性変異も見られなかった。すなわち、RTV+SQV の併用療法に関して、DHHS の治療ガイドラインの薬剤量 {RTV(400mg)+SQV(400mg) BID} より SQV の量を増やし RTV の量を減らす工夫で、SQV のトラフ値を 2070 ± 1317 の範囲でコントロールすることにより、良好な臨床効果が得られると考えられた。PK study で服薬 1-2 時間後がトラフ値である理由は RTV 併用による SQV の吸収遅延のためと考えられた。今年報告する結果は長期にわたる Observational study である。可能であれば TDM に基づくいくつかの薬剤の組み合わせの臨床試験を米国の ACTG のような形で行うべきである。このような臨床試験は、複数の製薬会社にまたがる併用療法であることと、観察期間が 2 年以上必要であることから従来の方法では不可能であり、厚生労働省の研究班で支援していただくのが望ましいと考えられる。

E. 結論

SQV の血中濃度の長期にわたる観察を行い、高い血中濃度を長期間維持し、副作用がほとんど見られない症例を報告した。これらの症例では、臨床経過も良好で耐性変異も見られなかった。すなわち、RTV+SQV の併用療法に関して、DHHS の治療ガイドラインの薬剤量 {RTV(400mg)+SQV(400mg) BID} より SQV の量を増やし RTV の量を減らす工夫で、SQV のトラフ値を 2070 ± 1317 の範囲でコントロー

ルすることにより、長期にわたり良好な臨床効果が得られると考えられた。RTV+SQV の併用療法に関して、TDM の指標となるデータはこれまで示されていなかった。今回の我々のデータは TDM に基づいた治療の最適化という意味での意義は大きいと考えられる。今後、TDM に基づくプロスペクティブな比較臨床試験が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Koito A, Kameyama Y, Cheng-Mayer C, Matsushita S. Susceptibility of mink (Mustera vision)-derived cells to replication by human immunodeficiency virus type-1. *J. Virol.*, 2003. (in press)

2) Koito, A., Shigekane, H., and Matsushita, S. Ability of small animal cells to support the postintegration phase of human immunodeficiency virus type-1 replication. *Virology* 305:181-191, 2003.

3) Wang, F.X., Kimura, T., Nishihara, K., Yoshimura, K., Koito, A., and Matsushita, S. Emergence of autologous neutralization-resistant variants from preexisting human immunodeficiency virus (HIV) quasi species during virus rebound in HIV type 1-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 185:608-17, 2002.

4) Matsushita S, Kimura T, Wang FX, Kim JR, Koito A, and Yoshimura K. Reconstitution of autologous isolate neutralizing antibodies under HAART and emergence of neutralization escape mutants in vivo. XIV International AIDS Conference 2002 (ed. Monduzzi Editore), 159-167, 2002.

5) Matsushita, S., and Kimura, T. Advance in treatment strategy and immune reconstruction against HIV-1 infection. *Microbiol. Immunol.* 46:231-9, 2002.

6) Kimura, T., Yoshimura, K., Nishihara, K., Maeda, Y., Matsumi, S., Koito, A., and Matsushita, S. Reconstitution of spontaneous neutralizing antibody response against autologous human immunodeficiency virus during highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 185:53-60, 2002.

7) 木村哲也, 吉村和久, 小糸 厚, 松下修三: Dual tropic virus に対する中和抗体活性と coreceptor usage. 第16回日本エイズ学会学術集会. 総会. 2002. 11.28-11.30. 名古屋.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

2. 学会発表

1) Matsushita S, Wang FX, Kimura T, Nishihara K, Yoshimura K, Koito A: HIV quasispecies and neutralization escape in vivo. 14th Joint AIDS Panels Meeting, March 19-21, 2002. Seattle, U.S.A.

2) Matsushita S, Kimura T, Wang FX, Kim J, Koito A, Yoshimura K: Reconstitution of autologous isolate neutralizing antibody under HAART and emergence of neutralization escape mutants in vivo. XIV International AIDS Conference. 2002.7.7-12, Barcelona, Spain.

3) Yoshimura K, Wang FX, Kimura T, Koito A, Matsushita S: Detecting the residual replication level to potentiate HAART regimen for a salvage therapy. XIV International AIDS Conference.. 2002.7.7-12, Barcelona, Spain.

4) Kimura T, Yoshimura K, Koito A, Matsushita S: Antibody-mediated neutralization against dual tropic viruses depends on coreceptor usages. XIV International AIDS Conference. 2002.7-7-12, Barcelona.

5) 吉村和久, 木村哲也, 小糸 厚, 松下修三: HIV 感染症治療の最適化に関する研究 p-DNA と T-cell turnover の測定. 第16回日本エイズ学会学術集会. 総会. 2002. 11.28-11.30. 名古屋.

6) 松下修三: HIV 感染症治療の最適化を目的としたプロテアーゼ阻害剤の血中濃度測定. 第16回日本エイズ学会学術集会. 総会. 2002. 11.28-11.30. 名古屋.

III.研究成果の刊行に関する一覧表

別紙 5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Matsushita S, Kimura T, Wang FX, Kim JR, Koito A, Yoshimura K.	Reconstitution of autologous isolate neutralizing antibodies under HAART and emergence of neutralization escape mutants in vivo.		XIV International AIDS Conference 2002	Monduzzi Editore	Barcelona	2002	159-167

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fumihiko Yagyu, Yusei Ikeda, Koya Ariyoshi, Wataru Sugiura, Som-Arch Wongkhomthong, Michiaki Matsuda, Hiroshi Ushijima	Differentiation of Subtype B and E of Human Immunodeficiency Virus type 1 by Polymerase chain reaction Using novel env gene primers.	Journal of Virological Methods	101	11-20	2002
Aiko Okano, Masakazu Matsuda, Tomoko Chiba, Kenji Moriya, Kaneo Yamada and Wataru Sugiura	Discordant Movement of CD4-Positive T-Cell Count in HIV-1 Infected Patients with HARRT Failure.	Jpn. J. Infect. Dis.	55	62-65	2002
Lay Myint, Koya Ariyoshi, Hua Yan, Alexander J. Frater, Wattana Auwanit, Panita Pathipvanith, Kaneo Yamada, Masakazu Matsuda, Tomoko Chiba, Kazunori Fujita, Myra McClure, Jonathan N. Weber, and Wataru Sugiura	Mutagenically Separated PCR Assay for Rapid Detection of M41L and K70R Zidovudine Resistance Mutations in CRF01_AE (Subtype E) Human Immunodeficiency Virus Type 1.	Antimicrobial Agents & Chemotherapy	46	3861-3868	2002
Noriko Kobayashi, Hitomi Taguchi-Nakamura, Mieko Goto, Tetsuya Nakamura, Koichiro Nakamura, Wataru Sugiura, Aikichi Iwamoto and Yoshihiro Kitamura	Polymorphisms and Haplotypes of the CD209L Gene and Their Association with the Clinical Courses of HIV-Positive Japanese Patients.	Jpn. J. Infect. Dis.	55	131-133	2002
L Myint, M Matsuda, Z Matsuda, Y Yokomaku, T Chiba, A Okano, and W Sugiura	HIV-1 Gag cleavage site mutations and non-cleavage site mutations are closely related in viral fitness recovery process.	Antiviral Therapy	7	S63	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
K Ariyoshi, M Matsuda, H Miura, K Yamada, NS Hellmann, and W Sugiura	Unique drug resistant mutation patterns found in HIV-1 CRF01_AE (subtype E) with antiretroviral treatment failure.	Antiviral Therapy	7	S150	2002
Mutsunori Iga, Zene Matsuda, Akihiko Okayama, Wataru Sugiura, Seiichi Hashida, Kazuhiro Morishita, Yoshiyuki Nagai, Hirohito Tsubouchi	Rapid Phenotypic assay for human immunodeficiency virus type 1 protease using in vitro translation.	Journal of Virological Methods	106	25-37	2002
杉浦 互	HIV のゲノムと薬剤耐性	現代医療	34	153-159	2002
杉浦 互	HIV 診断技術と薬物治療の発展	ウイルス	52	83-87	2002
金田次弘、和田かおる、萩原智子、永井裕美、白阪琢磨	プロウイルス DNA 量のマーカーとしての意義	日本臨床	60	694-702	2002
金田次弘、白阪琢磨	「HIV-1 感染症/エイズ治療遂行のためのモニタリング・システムの構築の進展」(シンポジウム記録)	医療	56	727-728	2002
浅黄 司、伊部史朗、金田次弘、鈴木博義、手塚文明、西村秀一、佐藤 功、山崎孝文	HIV-1 薬剤耐性検査の問題点とその克服	医療	56	734-735	2002
金田次弘、萩原智子、服部純子、永井裕美、内海眞、和田かおる	PNA-ISH 法による HIV-1 プロウイルス検出法の開発と応用	医療	56	738-740	2002
長岡宏一、伊藤洋貴、大木剛、中井正彦、鷲坂昌史、竹田信也、間宮均人、宇佐美好子、金田次弘	プロテアーゼ阻害剤血中濃度の測定の実際	医療	56	741-742	2002
Sakuma S, Kobayashi N, Ae K, Kitamura Y	Inhibitory and Enhancing Effects of Insertion of Central Polypurine Tract and Central Termination Sequence on Gene Expression with Vectors Derived from Human Immunodeficiency Virus Type 1	Biochemical and Biophysical Research Communications		In press	2003
Yamada T, Kaji N, Odawara T, Chiba J, Iwamoto A, Kitamura Y	Proline 78 is crucial for human immunodeficiency virus type 1 Nef to down-regulate class I human leukocyte antigen.	J Virol.	77	1589-1594	2003
Kobayashi N, Nakamura K, Goto M, Nakamura T, Nakamura K, Sugiura W, Iwamoto A, Kitamura Y.	Polymorphisms and haplotypes of the CD209L gene and their association with the clinical courses of HIV-positive Japanese patients.	Jpn J Infect Dis.	55	131-133	2002
Takahashi T, Endo T, Nakamura T, Sakashitani H, Kimura K, Ohnishi K, Kitamura Y, Iwamoto A.	Dihydrofolate reductase gene polymorphisms in <i>Pneumocystis carinii</i> f. sp. <i>hominis</i> in Japan.	J Med Microbiol.	51		2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakuo Hoshi Takashi Odawara, Masamichi Oshima, Yoshihiro Kitamura, Hajime Takizawa, and Hiroshi Yoshikura.	cis-Elements Involved in Expression of-Unspliced RNA in Moloney Murine Leukemia Virus.	Biochem Biophys Res Commun.	290	1139-1144	2002
Keisuke Ae, Noriko Kobayashi, Ryuta sakuma, Toshihiko Ogata, Hiroshi Kuroda, Noriyoshi Kawaguchi, Kenichi Shinomiya, and Yoshihiro Kitamura.	Chromatin remodelling factor encoded by ini1 induces G1 arrest and apoptosis in ini1-deficient cells.	Oncogene	21	3112-3120	2002
Koito A, Kameyama Y, Cheng-Mayer C, Matsushita S.	Susceptibility of mink (Mustera vision)-derived cells to replication by human immunodeficiency virus type-1.	J. Virology		In press	2003
Koito, A., Shigekane, H., Matsushita, S.	Ability of small animal cells to support the postintegration phase of human immuno- deficiency virus type-1 replication.	Virology	305	181-191	2003
Wang, F.X., Kimura, T., Nishihara, K., Yoshimura, K., Koito, A., and Matsushita, S.	Emergence of autologous neutralization-resistant variants from preexisting human immuno-deficiency virus (HIV) quasi species during virus rebound in HIV type 1-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy.	J. Infect. Dis.	185	608-617	2002
Kimura, T., Yoshimura, K., Nishihara, K., Maeda, Y., Matsumi, S., Koito, A., Matsushita, S.	Reconstitution of spontaneous neutralizing antibody response against autologous human immunodeficiency virus during highly active antiretroviral therapy.	J. Infect. Dis.	185	53-60	2002
Matsushita, S., and Kimura, T	Advance in treatment strategy and immune reconstruction against HIV-1 infection.	Microbiol. Immunol.	46	231-239	2002