

20020643

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

エイズ発症阻止に関する研究

平成14年度総括・分担研究報告書

平成15年3月

主任研究者 岩本愛吉

CONTENTS

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）総括研究報告書	1
主任研究者 東京大学医科学研究所 教授 岩本愛吉	
H I V特異的細胞傷害性T細胞とその作用に関する研究	17
分担研究者 東京大学医科学研究所 教授 岩本愛吉	
H I V感染症の病態とヒトゲノム多型性に関する研究	20
分担研究者 大阪大学微生物病研究所 教授 塩田達雄	
長期未発症者での発症遅延機序に関する研究	24
分担研究者 山梨医科大学微生物学講座 講師 照昭 裕	
H I V感染症の病態に関わる免疫応答の研究	29
分担研究者 国立感染症研究所・免疫部 第一室長 横田恭子	
H I V感染症の病態と宿主の免疫応答の研究	35
分担研究者 熊本大学エイズ学研究センター 教授 松下修三	
免疫共刺激分子 OX40-OX40L と HIV-1 感染	38
分担研究者 琉球大学医学部附属沖縄・ アジア医学研究センター 教授 田中勇悦	
免疫病理学的にみたH A A R T後の免疫再構築	43
分担研究者 東京大学医科学研究所付属病院 助教授 小柳津 直樹	
発症防止ワクチン開発のための基礎研究	47
分担研究者 北海道大学遺伝子病研究所 教授 志田壽利	
コレセプターを介した感染阻害の研究	50
分担研究者 東京医科歯科大学 教授 山本典生	
エイズ発症抑制のためのシグナル同定に関する研究	52
分担研究者 東北大学大学院医学系研究科 教授 小柳義夫	

V p r 測定法の確立とV p r を標的とした抗H I V 薬の開発に関する研究	62
分担研究者 国立国際医療センター研究所 部長 石坂幸人	
ウイルス感染に伴う宿主細胞遺伝子発現の変化	64
分担研究者 東京大学医科学研究所 助手 渡辺慎哉	
エピジェネティックな変化とH I V の潜伏感染・ 再活性化に関する研究	68
分担研究者 東京大学医科学研究所 助教授 渡邊俊樹	
研究成果の刊行に関する一覧表	72
刊行物別刷り	87

厚生科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

総括研究報告書

エイズ発症阻止に関する研究

主任研究者 岩本愛吉 東京大学医科学研究所 教授

研究要旨

以下の4本の柱に沿って研究を行った (1) HIV 感染症の病態に関与するゲノム多型性の研究, (2) HIV 感染症におけるウイルス特異的免疫応答とリンパ球破壊に関する研究, (3) HIV 感染症に関わる新しい宿主因子の発見と新しい治療標的開発のための基礎研究, (4) HIV 感染症に関わる新しい宿主因子解析のための新技術の開発とウイルスゲノム発現機構の解析 (1) ゲノム解析研究では, CCR2 V64I か CCR5 の発現抑制により病態進行を遅延させるという分子機構が明らかとなった DNA マイクロアレイ解析により長期未発症と関連する可能性のある宿主遺伝子の曙光が見え始めた (2) 日本人は遺伝的に多様性の少ない民族であるか, CTL エスケープ変異体が既に国内流行している可能性が示された 中和抗体からのエスケープ変異の原因として, エピトープ以外のアミノ酸変化による立体構造変化がありうることを示された HIV 感染症における神経細胞死に TRAIL が重要な役割をすること示された (3) 新規化合物 T-1113 は, X4HIV, R5HIV, Dual-tropic HIV のいずれにも効果を示すというユニークな特徴を示した (4) 22,000 遺伝子を搭載したマイクロアレイが完成した

分担研究者氏名 所属施設名および所属

施設における職名

塩田達雄 大阪大学教授
昭召 裕 山梨医科大学助教授
横田恭子 国立感染症研究所室長
松下修三 熊本大学教授
田中勇悦 琉球大学教授
小柳津直樹 東京大学助教授
志田壽利 北海道大学教授
山本典男 東京医科歯科大学助手
小柳義夫 東北大学教授
石坂幸人 国立国際医療センター部長
渡邊慎哉 東京大学 助手
渡邊俊樹 東京大学助教授

A 研究目的

以下の4本の柱に沿ってエイズ発症阻止の研究を行った (1) HIV 感染症の病態に関与するヒトゲノム多型性の研究, (2) HIV 感染症におけるウイルス特異的免疫応答と細胞死に関する研究, (3) HIV 感染症に関わる新しい宿主因子の発見と新しい治療標的開発のための基礎研究, (4) HIV 感染症に関わる新しい宿主因子解析のための新技術の開発とウイルスゲノム発現機構の解析 (1)ヒトゲノム関連研究では, 塩田は病態に関連する遺伝子多型性 (SNPs) CCR2 64I について, その分子機構と病態の民族差の解明を目的として研究を行った

昭召は、長期未発症の要因を明らかにする目的で、末梢血中での HIV-1 ウイルス量を 4 種類の方法で測定して比較検討した。昭召と渡邊（慎）は、DNA マイクロアレイにより末梢血 T 細胞のトランスクリプトーム解析を行った。

(2) HIV 特異的免疫と細胞死の研究では、HIV 特異的細胞性免疫及び液性免疫の役割を明らかにし、発症予防ワクチン開発に役立てることを目的として、岩本は CTL からのエスケープ変異体の伝播について研究した。松下は、中和抗体からのエスケープ機構を解析した。横田は、末梢血から分化させた樹状細胞の抗原提示能を検討した。志田は、サルモデルでオーダーメイド ライブラリー ワクチンの効果を検証した。小柳は、HIV 感染における細胞死の機構を解明する目的で動物モデルを用いて解析した。

(3) 宿主因子と新たな治療標的の研究では、石坂は細胞周期異常、染色体の数の異常（異数媒体化）、ウイルス産生を誘発する vpr の作用機序について解析した。山本は、HIV-1 主要コレセプターを標的とする抗 HIV-1 薬の探索を行った。渡邊俊樹は、HIV の転写再活性化の機構を解析した。

B 研究方法

コレセプターの発現はセンダイウイルスヘクターによって行い、フローサイトメトリーにより発現量を測定した。SNPs は末梢血 DNA を用いて PCR-RFLP により検討した。血漿中 HIV-1 RNA 量 (Roche)、血漿中逆転写酵素活性（旭化成）、末梢血単核球 (PBMC) 中 RNA-DNA hybrid 量、PBMC 中二重鎖 DNA 量の 4 種類について

ウイルス量を測定した。22,000 遺伝子からなる DNA マイクロアレイを作製し、発現 RNA を解析した。血漿中 HIV の解析では、PCR 法により HIV 遺伝子の一部を増幅し、塩基配列を決定した。gp120 の様々な立体構造に対応した 15 種類の単クローン抗体を準備し、HAART 前、リバウンド時の組換えウイルスの中和を詳細に検討した。末梢血から抗 CD14 標識磁気ビーズ分画された単球、GM-CSF と IL4 の存在下に 7-8 日培養して樹状細胞 (DC) を分化誘導した。

赤毛猿 10 頭に 2 回 PMPA 療法を行い、その間 5 頭に 2 回オーダーメイド ライブラリー ワクチン (SIV ゲノムを PCR 法によって gag-pol 領域と rev-env 領域を増幅したもの) を接種した。HIV を感染させた PBMC-NOD-SCID マウスに LPS を投与し、脳実質への細胞浸潤を誘導した。抗 human TRAIL 抗体 (clone RIK-2) と terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) 染色との二重染色により、アポトーシス細胞を解析した。

HIV 慢性持続感染細胞株 ACH2, OM10 1 や HIV-transgenic mouse を用いて、メチル化 HIV の再活性化の解析を行った。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム研究については、研究者の所属する施設において倫理審査委員会の承認を受けている。(1) 東京大学医科学研究所 受付番号 11-2 「宿主および寄生体の両面から見た HIV 感染症の研究」、(2) 大阪大学 許可番号 1 「HIV 感染症にかかわる宿主因子の研究」、(3)

山梨医科大学 受付番号 79「エイズ発症を阻止する要因に関する研究」 研究の対象となる患者には目的を十分に説明した上で、書面にてインフォームドコンセントを得ている (4) タイ国における研究では、書面で IC の得られた感染者のみを研究対象とし、タイ国政府の倫理委員会から 1999 年 12 月に承認を得た

C 研究結果

4 本の柱にしたがって記載する (1) ヒトゲノム関連研究 (塩田) CCR2 遺伝子からは、alternative splicing によって C 末端の細胞質内領域のみが異なる CCR2A, CCR2B の 2 種類が産生される センダイウイルスヘクターで CCR2 64I の変異体を構築し解析した CCR2B の 64 番目のアミノ酸を (V) から (I) に置換してもコレセプター活性等に有意な変化はなかったが、CCR2A (I) より CCR2A (V) の方が細胞内でより安定で、CCR2A (V) の方が CCR2A (I) よりも CCR5 の細胞表面発現を強く阻害した

タイ国ランバン県 HIV-1 感染者 489 名中、18 名が CCR2 64I のホモ接合、131 名がヘテロ接合であり、残りの 340 名が CCR2 64I を持っていなかった CCR2 64I を持つ感染者の平均血中ウイルス量が有意に低かった ($P=0.01$) 治療を受けた群では、CCR2 64I を持つ感染者の平均ウイルス量が有意に低下していた ($P=0.002$) CCR2 64I は逆転写酵素阻害剤による治療効果に影響する可能性が考えられる

(昭昭 渡邊慎哉)

長期未発症者では、HIV-1 RNA 量が比較

的高かったが、RNA-DNA hybrid が、ほとんどの症例で検出ができなかった一方、PBMC 中の二重鎖 DNA 量は高かった 長期未発症者 4 例を含む 56 検体の末梢単核細胞由来培養細胞の遺伝子発現プロファイルから、長期未発症者に特異的な発現パターンを示す可能性のある遺伝子候補を含む遺伝子群として 58 遺伝子を特定した

(2) HIV 特異的免疫応答の研究では、岩本は、患者血漿中の HIV について、HLA-A24 によって拘束される nef 内の CTL エピトープ (nef138-10 RYPLTFGWCF) の解析を行った HLA-A24 陽性の血友病患者及び性感染者 (計 25 例) に野生型の nef138-10 の配列を持つ患者はおらず、92% (23/25) の患者で 2 番目の Y が F に変異していた (2F) 一方、HLA-A24 陰性の場合、血友病患者に 2F の変異はなかった (0/12) が、性感染者の 47% (8/17) に存在した HLA-A24 陰性の血友病患者と性感染者を比較すると、有意差を持って性感染者に変異型が多かった 松下は、V3 の立体構造を認識する単クローン抗体の一つ 2442 では、C3 及び V3/C3 のアミノ酸変化にて中和感受性が変わることを見出した

(横田) 病態の異なる患者群で、Gag に対する CD4 陽性 T 細胞の反応が全く誘導されない患者はどの群にも存在したが、Gag/Pol 特異的 CD8 は未治療者で特に高い傾向があった (志田) オーダーメイド ライブラリー ワクチンはウイルスの増殖に関して有効ではなかった ただし、リハウンド後の V1 領域では、変異率がワクチン接種群において有意に増加していた。(田中) OX40L と TNF は、

それぞれ単独では OX40/OX40L 反応を介して感染細胞から HIV 産生を誘導するが、同時に作用させるとウイルス産生が抑制された。この二重刺激によって OX40 発現細胞がウイルス産生以前に急速に（15 時間以内でほぼ 100%）アポトーシスに陥ることがわかった（小柳）。HIV を感染させた PBMC-NOD-SCID マウスでは、マクロファージ指向性ウイルス (HIV_{JRFL} 株) のみが多数の神経細胞をアポトーシスさせ、HIV 感染マクロファージの脳実質内への浸潤が HIV 脳症に強く関与すると考えられた。マウスモデル、培養実験系、そして、実際の HIV 脳症患者の脳組織の解析から HIV 感染によりマクロファージ上に誘導される TRAIL が神経細胞死を誘導していることが強く示唆された。

(3) 宿主因子と新たな治療標的の研究では、VPR がヒストン H3 のアセチル化を増強する、染色体機能と遺伝子発現調節の両方に関与することが知られているヘテロクロマチン蛋白質-1 (HP-1) の細胞内局在を障害する、との結果を得た。山本は、新規低分子化合物 T-1113 が X4, R5 および R5X4 HIV-1 の増殖を阻害することを見出した。T-1113 は CXCR4 の第 2, 第 3 細胞外領域に対するモノクローナル抗体の結合、および HIV-1 持続感染細胞 Molt-4/IIIB と Molt-4 細胞との混合培養による巨細胞の形成を顕著に抑制した。T-1113 は CCR5 発現細胞への MIP-1 α の結合を阻害したが、他の CCR5 阻害剤 TAK-779 と異なり、CCR5 アンタゴニスト活性や第 2 細胞外領域に対するモノクローナル抗体の結合阻害活性は認められなかった。

小柳津は、HAART 開始後 1 ヶ月で採取された非定型抗酸菌感染リンパ節を材料に、免疫再構築の観点から詳細な病理組織解析を加えた。その解析結果より HAART 開始後比較的早期に観察される免疫再構築の構成要素は 1) HIV による細胞死を免れた細胞群、2) 増殖能力を保持しているメモリー T 細胞分画の両者であった。

(4) 新技術開発とウイルスゲノム発現機構の解析の研究では、渡邊慎哉は 22,000 遺伝子のトランスクリプトーム解析のできる DNA マイクロアレイを開発した。渡邊俊樹は、LTR のプロモーター活性がメチル化によって著明に抑制される、LTR の CpG メチル化は 5' -LTR に選択的であり、3' -LTR は全くメチル化されていない、潜伏感染細胞および HIV トランスジェニックマウスの何れにおいても、細胞外からの再活性化刺激によって LTR の脱メチル化が誘導される、この際の CpG 脱メチル化は細胞周期依存性であり部位特異的である、ことを示した。

D 考察

CCR2 64I が病態進行の遅延と相関する分子機構として、CCR2 遺伝子から alternative splicing によって産生され主に細胞質に局在する CCR2A の 64 番目のアミノ酸がハリンからイソロイシンに置換すると細胞質内で CCR2A の安定性が増し、ヘテロオリゴマーが形成により、CCR5 の細胞表面への発現が抑制されることが明らかになった。HIV-1 の主要なコレセプター CCR5 の細胞表面への発現が低下するために CCR2 64I を持

つ感染者体内では HIV-1 の複製が低下し、そのことによってエイズ病態進行が遅延するもの、と考えられる ランパンの HIV-1 感染者のコホートの研究では、CCR2 64I が逆転写酵素阻害剤による治療効果に影響する可能性が考えられた 長期未発症者では血漿中にウイルス粒子は放出されているが、T細胞への新たな感染が効率良く行われていないか、感染を受けた細胞がより効率的に破壊されている可能性が示唆された nef 内の CTL エピトープ (nef138-10 RYPLTFGWCF) の変異体 2F (RFPLTFGWCF) が CTL からのエスケープ変異体で、性感感染として国内で流行していることが示唆された 単一エピトープに対する中和抗体がエピトープ以外のアミノ酸の変化に伴う gp120 の立体構造変化の影響をうけることがわかった サルを使ったオーダーメイト ライブラリー ワクチンはウイルスを抑制しなかったが、PMPA による治療が不十分な可能性がある OX40 刺激は、HIV-1 感染を促進させる面と、急速な細胞死を導き HIV-1 産生を抑制する面を持つことが初めて明らかにされた CD4 陽性細胞ばかりでなく、神経細胞においても TRAIL が細胞死を誘導していることが強く示唆された ウイルス因子である VPR が、宿主因子 H3-K9 のアセチル化を誘導することで、ウイルス産生に適したクロマチン構造へと導き、その結果として細胞周期異常や染色体分離異常が誘発されるものと解釈された T-1113 は、X4HIV、R5HIV、Dual-tropic HIV のいずれにも効果を示す点でユニークである

E 結論

(塩田) CCR2 64I のエイズ病態遅延効果の分子機構が明らかになった CCR2 64I が逆転写酵素阻害剤による治療効果にも影響することが明らかになった (昭昭 渡邊慎哉) DNA マイクロアレイの結果から、長期未発症に関与する可能性の遺伝子候補が見つかった (岩本) CTL のエスケープ変異体が日本国内で流行している可能性が示唆された (松下) 中和抗体の活性が中和エピトープ以外の変異によって減弱することを示した これらはいずれもワクチンを考える上で重要な結果である (田中) CX40-OX40L を介した細胞シグナル伝達は、HIV の増殖に関して正負両面の作用がある (小柳) HIV 感染症における種々の細胞死において TRAIL の重要性を証明した (山本) X4, R5, dual-tropic のとれにも抑制作用のある化合物 T-1113 が見つかった

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

(岩本)

- 1 Sakuragi, J, Iwamoto, A, and Shioda, T Dissociation of genome dimerization from packaging functions and virion maturation of human immunodeficiency virus type 1 J Virol 76 959-967, 2002
- 2 Ohmine, T, Katsube, T, Tsuzaki, Y, Kazui, M, Kobayashi, N,

- Komai, T, Hagihara, M, Nishigaki, T, Iwamoto, A, Kimura, T, Kashiwase, H, and Yamashita, M Anti-HIV-1 activities and pharmacokinetics of new arylpiperazinyl fluoroquinolones *Bioorganic & Medical Chemistry Letters* 12 739-742, 2002
- 3 Takahashi, T, Endo, T, Nakamura, T, Sakashita, H, Kimura, K, Ohnishi, K, Kitamura, Y, and Iwamoto, A Dihydrofolate reductase gene polymorphisms in *Pneumocystis carinii* f sp *hominis* in Japan *J Med Microbiol* 51 510-515, 2002
- 4 Nakayama, E E, Meyer, L, Iwamoto, A, Persoz, A, Nagai, Y, Rouzioux, C, Delfraissy, J -F, SEROCO Study Group, Debre, P, McIlroy, D, Theodorou, I, and Shioda, T Protective effect of IL4 -589T polymorphism on HIV-1 disease progression Relationship with viral load *J Infect Dis* 185 1183-1186, 2002
- 5 Tobiume, M, Takahoko, M, Yamada, T, Iwamoto, A, and Matsuda, M Inefficient enhancement of viral infectivity and CD4 downregulation by Human Immunodeficiency Virus Type 1 Nef from Japanese long-term nonprogressors *J Virol* 76 5959-5965, 2002
- 6 Koibuchi, T, Takahashi, T, Nakamura, T, Suzuki, M, Minamoto, F, Oyaizu, N, Yazawa, K, Mikami, Y, and Iwamoto, A The first isolation of *Nocardia nova* from an HIV-1 infected individual in Japan *J Infect Chemother* 8 358-360, 2002
- 7 Kobayashi, N, Taguchi-Nakamura, H, Goto, M, Nakamura, T, Nakamura, K, Sugiura, W, Iwamoto, A, and 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
- 8 Kawana-Tachikawa, A, Tomizawa, M, Nunoya, J, Shioda, T, Kato, A, Nakayama, E E, Nakamura, T, Nagai, Y, and Iwamoto, A An efficient and versatile mammalian viral vector system for MHC class I/peptide complexes *J Virol* 76 11982-11988, 2002
- 9 Yamada, T, Kaji, N, Odawara, T, Chiba, J, Iwamoto, A, and 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
- 10 Endo, T, Miura, T, Koibuchi, T, Nakamura, H, Takahashi, T, Odawara, T, Goto, M, Ajisawa, A,

- Iwamoto, A , and Nakamura, T
Molecular analysis of human
herpesvirus 8 using single
nucleotide polymorphisms in open
reading frame 26 J Clin
Microbiol In press
- 11 Miura, T , Goto, M , Hosoya, N ,
Odawara, T , Kitamura, Y ,
Nakamura, T , and Iwamoto, A
Depletion of mitochondrial DNA in
HIV-1 infected patients and its
amelioration by antiretroviral
therapy J Med Virol In press
(塩田)
- 1 Dissociation of genomic
dimerization from packaging
functions and virion maturation
of human immunodeficiency virus
type 1 Jun-ichi Sakuragi,
Aikichi Iwamoto, and Tatsuo
Shioda J Virol 76 959-967,
2002
- 2 Genetic analysis of HIV-1
discordant couples in Thailand
Association of CCR2 64I
homozygosity with HIV-1 negative
status Suda Louisirirotchanaikul,
Huanliang Liu, Anuvat
Roongpisuthipong, Emi E
Nakayama, Yutaka Takebe, Tatsuo
Shioda and Chantapong Wası J
AIDS 29, 314-315, 2002
- 3 Protective effect of IL4 -589T
polymorphism on HIV-1 disease
progression Relationship with
viral load Emi E Nakayama,
Laurence Meyer, Aikichi Iwamoto,
Anne Persoz, Yoshiyuki Nagai,
Christine Rouzioux,
Jean-Francois Delfracssy, SEROCO
Study Group, Patrice Debre,
Dorian McIlroy, Ioannis
Theodorou and Tatsuo Shioda J
Infectious Diseases 185,
1183-1186, 2002
- 4 Maximal HIV-1 replication in
alveolar macrophages during
tuberculosis requires both
lymphocyte contact and cytokines
Yoshihiko Hoshino, Koh Nakata,
Satomi Hoshino, Yoshihiro Honda,
Doris Tse, Tatsuo Shioda, William
N Rom, Michael Weiden J Exp
Med 195, 495-505, 2002
- 5 Induction of HIV-1-Specific
Neutralizing Antibodies in Mice
Vaccinated with a Recombinant
Sendai Virus Vector Munehide
Kano, Tetsuo Matano, Atsushi Kato,
Tatsuo Shioda and Yoshiyuki Nagai
Jpn J Infect Dis 55, 59-60,
2002
- 6 An efficient and versatile
mammalian viral vector system for
major histocompatibility complex
class I/peptide complexes
Kawana-Tachikawa A, Tomizawa M,
Nunoya J, Shioda T, Kato A,
Nakayama EE, Nakamura T, Nagai Y,
and Iwamoto A J Virol
76 11982-11988, 2002
- 7 Murakami N, Ye Y, Kawanishi M,
Aoki S, Kudo N, Yoshida M,
Nakayama EE, Shioda T, Kobayashi

- M New Rev-transport inhibitor with anti-HIV activity from Valerianae Radix Bioorg Med Chem Lett ,12 2807-2810, 2002
- 8 Relationship between dimerization and packaging of HIV-1 genome RNA, a possible role of dimerization in genome packaging Jun-Ichi Sakuragi, Shigeharu Ueda, Aikichi Iwamoto, and Tatsuo Shioda J Virol In press
- (昭召)
- 1 Chintu, C , Mudenda, V , Lucas, S , Nunn, A , Lishimpi, K , Maswahu, D , Kasolo, F , Mwaba, P , Bhat, G , Terunuma, H , Zumla, A Lung diseases at necropsy in African children dying from respiratory illnesses a descriptive necropsy study Lancet 360 985-990, 2002
- 2 Lishimpi, K , Kasolo, F , Chintu, C , Mwaba, P , Mudenda, V , Maswahu, D , Terunuma, H , Fletcher, H , Nunn, A , Lucas, S , Zumla, A Identification of Pneumocystis carinii DNA in oropharyngeal mouth washes from AIDS children dying of respiratory illnesses AIDS 16 932-934, 2002
- 3 Kasolo, F , Lishimpi, K , Chintu, C , Mwaba, P , Mudenda, V , Maswahu, D , Terunuma, H , Fletcher, H , Nunn, A , Lucas, S , Zumla, A Identification of Pneumocystis carinii DNA by polymerase chain reaction in necropsy lung samples from children dying of respiratory tract illnesses J Pediatrics 140 367-369, 2002
- 4 Mitarai, S , Habeenzu, C , Lubasi, D , Kafwabulula, L M , Kasolo, F C , Ichiyama, K , Terunuma, H , Ito, M , Shishido, H , Numazaki, Y Drug susceptibilities and clinical manifestations of Mycobacterium Tuberculosis in Zambia Jpn J Trop Med Hyg 30 23-28, 2002
- 5 Handema, R , Terunuma, H , Kasolo, F , Kasai, H , Sichone, M , Yamashita, A , Deng, X , Mulundu, G , Ichiyama, K , Munkanta, M , Yokota, T , Wakasugi, N , Tezuka, F , Yamamoto, N , Ito, M Prevalence of drug-resistance-associated mutations in anti-retroviral-drug-naïve Zambians infected with subtype C HIV-1 AIDS Research and Human Retroviruses 19 151-160, 2003
- (松下)
- 1 Koito A, Kameyama Y, Cheng-Mayer C, Matsushita S Susceptibility of mink (Mustela vison)-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 (田中)
 - 1 Mori N, Yamada Y, Ikeda S, Yamasaki Y, Tsukasaki K, Tanaka Y, Tomonaga M, Yamamoto N, and Fujii M
Bay 11-7082 inhibits transcription factor NF-kappaB and induces apoptosis of HTLV-I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells *Blood*, 100(5) 1828-1834, 2002
 - 2 Wang X, Miyake H, Okamoto M, Saito M, Fujisawa J, Tanaka Y, Izumo S, and Baba M
Inhibition of the tax-dependent human T-lymphotropic virus type I replication in persistently infected cells by the fluoroquinolone derivative k-37 *Mol Pharmacol*, 61(6) 1359-1365, 2002
 - 3 Mori N, Fujii M, Hinz M, Nakayama K, Yamada Y, Ikeda S, Yamasaki Y, Kashanchi F, Tanaka Y, Tomonaga M, and Yamamoto N
Activation of cyclin D1 and D2 promoters by human T-cell leukemia virus type I tax protein is associated with IL-2-independent growth of T cells *Int J Cancer*, 99(3) 378-385, 2002
 - 4 Satoh M, Toma H, Sugahara K, Etoh K, Shiroma Y, Kiyuna S, Takara M, Matsuoka M, Yamaguchi K, Nakada K, Fujita K, Kojima S, Horii E, Tanaka Y, Kamihira S, Sato Y, and Watanabe T
Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite

- antigen in polyclonal expansion of CD4(+)25(+) HTLV-1-infected T-cells in human carriers of both HTLV-1 and *S. stercoralis* *Oncogene*, 21(16) 2466-2475, 2002
- 5 Goon PK, Hanon E, Igakura T, Tanaka Y, Weber JN, Taylor GP, and Bangham CRM High frequencies of Th1-type CD4(+) T cells specific to HTLV-1 Env and Tax proteins in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis *Blood*, 99(9) 3335-3341, 2002
- 6 de Jong EC, Vieira PL, Schuitemaker JHN, Tanaka Y, Wierenga EA, Yazdanbakhsh M, and Kapsenberg ML Microbial compounds selectively induce Th1 cell-promoting or Th2 cell promoting dendritic cells in vitro with diverse Th cell polarizing signals *J Immunol* 168 1704-1709, 2002
(横田)
- 1 Tsunetsugu-Yokota, Y, Tamura, H, Tachibana, M, Ogata, K, Honda, M, and Takemori, T Selective expansion of perforin-positive CD8⁺ T cells by immature dendritic cells infected with live *Bacillus Calmette-Guérin* mycobacteria *J Leu Biol*, 72 115-124, 2002
- 2 Harada, T, Tsunetsugu-Yokota, Y, Koyanagi, Y, Sata, T, Kurata, T and Kojima, A Role of nucleotide sequences in the V3 region in efficient replication of CCR5-utilizing human immunodeficiency virus type 1 in macrophages *Virology*, 299 192-203, 2002
- 3 Sun, Y, Samri, A, Alatrakchi, N, Blanc, C, Iglesias, E, Yokota, Y, Carcelain, G, Debre, P, Autran, B HIV-1-specific CD8 T cells from LTNPs are preferentially differentiated in memory T cells with low perforin content *J Virol*, in revision, 2003
- 4 Yoshizawa, I, Mizuochi, T, Ogata, A, Murakami, M, Yagata, H, Takahashi, Y, Takemori, T, and Tsunetsugu-Yokota, Y Studies on the generation and maintenance of mucosal CTL against human immunodeficiency virus type-1 Gag in mice *AIDS Res Hum Retro*, in revision, 2003
(小柳津)
- 1 Tateyama M *Oyaizu et al* CD4 T lymphocytes are primed to express Fas ligand by CD4 cross-linking and to contribute to CD8 T-cell apoptosis via Fas/FasL death signaling pathway *Blood* 96 195-202, 2000
- 2 Tomimori, Y, Ikawa, Y, and *Oyaizu, N* Ultraviolet (UV)-irradiated apoptotic lymphocytes produce interleukin 10 (IL-10) by themselves *Immunol Lett* 71 49-54, 2000
- 3 Shinohara, H, Yagata, H, Ikawa, Y, and *Oyaizu, N* Fas drives

- cell cycle progression in glioma cells via extracellular signal regulated kinase (ERK1/2) activation *Cancer Res* 60 1766-1772, 2000
- 4 Shinohara H Kayagaki N Yagita H *Oyaizu N* Ohba M Kuroki T and Ikawa Y A protective role of PKCepsilon against TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis in glioma cells *Biochemical & Biophysical Research Communications* 284 1162-7, 2001 (志田)
- 1 Hakata, Y, Yamada, M, Mabuchi, N and Shida, H (2002) The Carboxy-terminal Region of the Human Immunodeficiency Virus-1 Protein Rev has Multiple Roles in Mediating CRM1-related Rev Functions *J Virol* 76 8079-8089
- 2 Kidokoro, M, Aoki, A, Horiuchi, H and Shida, H (2002) Large scale preparation of biologically active measles virus haemagglutinin expressed by attenuated vaccinia virus vectors *Microbes and Infection* 4 1035-1044
- 3 Yasuda, J, Hunter, E, Nakao, M, and Shida, H (2002) Functional involvement of a novel Nedd4-like ubiquitin ligase on retrovirus budding *EMBO Rep* 3 636-640 (小柳)
- 1 Takeuchi H, Suzuki Y, Tatsumi M, Hoshino H, Daar ES, Yoshio Koyanagi Y, Isolation and characterization of an infectious HIV-1 molecular clone from a patient with primary infection *AIDS Res Hum Retroviruses* 18 1127-1133, 2002
- 2 Harada T, Tsunetsugu-Yokota Y, Koyanagi Y, Sata T, Kurata T, Kojima A Role of nucleotide Sequences in the V3 Region in efficient replication of CCR5-utilizing human immunodeficiency virus type 1 in macrophages *Virology* 299 192-203, 2002
- 3 Alfonso M, Blanc D, Troadec C, Huerre M, Eliaszewicz M, Gonzalez G, Koyanagi Y, Scott-Algara D Temporary restoration of immune response against *Toxoplasma gondii* in HIV-infected individuals after HAART, as studied in the hu-PBMC-SCID mouse model *Clin Exp Immunol* 129 411-419, 2002
- 4 Ito M, Hiramatsu H, Kobayashi K, Suzue K, Kawahata M, Hioki K, Ueyama Y, Koyanagi Y, Sugamura K, Tsuji K, Heike T, Nakahata T NOD/SCID/ γc^{null} mouse An excellent recipient mouse model for engraftment of human cells *Blood* 100 3175-3182, 2002
- 5 Miura Y, Koyanagi Y, and Mizusawa H TNF-related

- apoptosis-inducing ligand (TRAIL) induces neuronal apoptosis in HIV-encephalopathy *J Med Dent Sci*, in press
- 6 Miura Y, Misawa N, Kawano Y, Okada H, Inagaki Y, Yamamoto N, Ito M, Yagita H, Okumura K, Mizusawa H, Koyanagi Y TNF-related apoptosis-inducing ligand induces neuronal death in a murine model of HIV-CNS infection *Proc Natl Acad Sci USA*, in press
- 7 Zahidunnai D M, Terashima K, Taruishi M, Hasegawa H, Ito M, Tanaka Y, Mori N, Sata T, Koyanagi Y, Okayama A, Fujii M, Yamamoto N Rapid tumor formation of HTLV-I-infected cell line in novel NOD/SCID/ $\cdot c^{null}$ (NOG) mice Suppression by an inhibitor against NF- $\cdot B$ *J Virol*, in press
- 8 Sato Y, Terada Y, Utsunomiya H, Koyanagi Y, Ito M, Miyoshi I, Suzuki T, Sasano H, Murakami T, Yaegashi N, Okamura K Immunohistochemical localization of steroidogenic enzymes in human follicle following xenotransplantation of the human ovarian cortex into NOD-SCID mice *Mol Reproduc Develop*, in press
- (石坂)
- 1 Minemoto, Y, Uchida, S, Ohtsubo, M, Shimura, M, Sasagawa, T, Hirata M, Nakagama, H, Ishizaka, Y, and Yamashita, K Loss of p53 Induces M-phase retardation following G2 DNA damage Checkpoint abrogation *Archives of Biochemistry and Biophysics*, in press
- 2 Mishima, T, Mishima, Y, Terui, Y, Katsuyama, M, Yamada, M, Mori, M, Ishizaka, Y, Ikeda, K, Watanabe, J, Mizunuma, N, Hayasawa, H, and Hatake, K Resistance mechanisms of CD13/Aminopeptidase-N to apoptosis mediated by endothelial cells *J Natl Cancer Inst* 94 1020-1028, 2002
- 3 Mishima Y, Terui Y, Mishima Y, Katsuyama M, Mori M, Tomizuka H, Takizawa T, Miyazato A, Ueda M, Yamada M, Hayasawa H, Mizunuma N, Ishizaka Y, Ikeda K, Kato T, Ozawa K, Hatake K New human myelodysplastic cell line, TER-3 G-CSF specific downregulation of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase IV *J Cell Physiol* 191 183-190, 2002
- (渡邊慎哉)
- 1 Omori Y, Imai J, Suzuki Y, Watanabe S, Tanigami A, Sugano S OASIS is a transcriptional activator of CREB/ATF family with a transmembrane domain *Biochem Biophys Res Commun* 293(1) 470-7 2002
- 2 Hayashi M, Mizoguchi H, Shiraishi N, Obayashi M, Nakagawa S, Imai J,

- Watanabe S, Ota T, Ikeda M
 Transcriptome analysis of acetate
 metabolism in *Corynebacterium*
glutamicum using a newly developed
 metabolic array *Biosci*
Biotechnol Biochem 66 1337-44
 2002
 (渡邊俊樹)
- 1 Koiwa T, Hamano-Usami A, Ishida T,
 Okayama A, Yamaguchi K, Kamihira
 S, Watanabe T 5'-LTR-selective
 CpG methylation of latent HTLV-1
 provirus *in vitro* and *in vivo*
J Virol, 76, 9389-9397, 2002
 - 2 Tanaka J, Ishida T, Choi B-I,
 Watanabe T, Yasuda J, Iwakura Y
 Latent HIV-1 reactivation in
 transgenic mice requires cell
 cycle-dependent demethylation of
 CREB/ATF sites in the LTR *AIDS*
 17,167-175,2002
- 2 学会発表
 国際学会
- 1 Kawana-Tachikawa, A , Tomizawa,
 M , Nunoya, J , Nakamura, T , and
 Iwamoto, A A versatile Sendai
 virus vector system for HIV-1 CTL
 epitopes Keystone, Colorado,
 U S A April 5-11, 2002
 - 2 Miura, T , Goto, M , Hosoya, N ,
 Odawara, T , Kitamura, Y ,
 Nakamura, T , Iwamoto, A
 Longitudinal quantification of
 mitochondrial DNA in peripheral
 blood mononuclear cells of HIV-1
 infected patients on
 antiretroviral therapy ICAAC
 San Diego, California, U S A
 September 27-30, 2002
 - 3 Matsushita S, Wang FX, Kimura T,
 Nishihara K, Yoshimura K, Koito A
 HIV quasiespecies and
 neutralization escape *in vivo* 14th
 Joint AIDS Panels Meeting, March
 19-21, 2002, Seattle, U S A
 - 4 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
 - 5 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
 - 6 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,
 Spain
 - 7 Tanaka Y, Yoshida A, Tanaka R,
 Nakamura M, and Yamamoto N
 Induction of a protective immune
 response against R5-HIV-1 in
 hu-PBL-SCID mice by immunization

- with autologous mature dendritic cells pulsed with inactivated HIV-1 第14回 国際エイズ学会議 2002 7月7日-12日 スペイン ハルセロナ
- 8 Maya Isogai, Kaori Ohtaki, Yasuko Tsunetsugu-Yokota Effect of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) Nef expression by adenovirus vector on monocyte-derived dendritic cells and macrophages 11th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2002, 新潟, 平成14年6月
- 9 Murakami, M, Yoshizawa, I, Tsunetsugu-Yokota, Y Evaluation and characterization of mucosal CTL response against HIV-1 Gag 11th International Congress of Mucosal Immunology, Orland, Florida, USA, June, 2002
- 10 Y. Koyanagi, Y. Miura Apoptosis signal to CD4⁺ T cells in HIV-1 infected hu-PBL-SCID mice 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection Seattle, 2002
- 11 Miura Y, Misawa N, Mizusawa H, Koyanagi Y An animal model for quantification of apoptosis with HIV-1 infection Retroviruses Meeting, Cold Spring Harbor, New York, 2002
- 12 2002 International Meeting of the Institute of Human Virology, University of Maryland, 2002 Baltimore, Maryland, U S A "5'-LTR selective methylation of latently infected HIV provirus that is demethylated by reactivation signals " Ishida T, Hamano-Usami A, Koiwa T, and Watanabe T
- 国内学会
- 1 Study of Genetic Mechanisms of HIV-1 Transmission and AIDS Pathogenesis in Thailand Nuanjun Ruchusatsawat, Emi E Nakayama, Archawin Rojanawiwat Panita Pathipvanich, Wattana Auwanit, Suthon Vongsheree, Kunito Yoshiike, Koya Ariyoshi, Tatsuo Shioda and Pathom Sawanpanyalert 第16回日本エイズ学会学術集会(名古屋) 233
- 2 HIV-1 ケノム二量体化及びパッケージに関する解析 櫻木淳一, 塩田達雄 第50回日本ウイルス学会学術集会(札幌) 1aA09
- 3 Env エイスワクチンへの糖鎖欠失変異の効果 森一泰, 杉本智恵, 保富康宏, 草川茂, 武部豊, 中山英美, 塩田達雄, 永井美之 第15回日本エイズ学会学術集会(名古屋) 250
- 4 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
- 5 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
- 6 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
- 7 田中勇悦, 田中礼子, 中村正孝, 山本直樹 T細胞補助刺激分子 OX40 を介する HIV-1 増殖促進と制御 第50回日本ウイルス学会学術集会 2002 10月16-18日 札幌
- 8 栗原清, 増田貴夫, 朝長万左男, 宇都宮興, 増田昌夫, 田中勇悦, 神奈木真理 成人 T細胞白血病細胞の短期培養による HTLV-I および costimulatory 分子の発現誘導 第50回日本ウイルス学会学術集会 2002 10月16-18日 札幌
- 9 高橋良明, 吉田篤司, 田中礼子, 山本直樹, 田中勇悦 T細胞補助刺激 TNF 受容体ファミリー分子 OX40 の HIV-1 感染促進と制御 第16回日本エイズ学会学術集会 2002 11月28-30日 名古屋
- 10 高橋良明, 吉田篤司, 田中礼子, 中村正孝, 田中勇悦 T細胞補助刺激分子 OX40 を介する T細胞の凝集とアポトーシス誘導 第32回日本免疫学会学術集会 2002 12月4-6日 東京
- 11 馬場英司, 森崎隆, 山本直樹, 菅村和夫, 田中勇悦, 片野光男 可溶性 OX40 分子のリガンド依存性細胞間移動の検討 第32回日本免疫学会学術集会 2002 12月4-6日 東京
- 12 田中勇悦, 高橋良明, 吉田篤司, 田中礼子 活性化ヒト T細胞における機能的 OX40L 発現 第32回日本免疫学会学術集会 2002 12月4-6日 東京
- 13 栗原清, 長谷川温彦, 原嶋奈々江, 大橋貴, 増田貴夫, 田中勇悦, 神奈木真理 成人 T細胞白血病細胞の短期培養による HTLV-I および costimulatory 分子の発現誘導 第32回日本免疫学会学術集会 2002 12月4-6日 東京
- 14 吉田篤司, 高橋良明, 田中礼子, 田中勇悦 hu-PBL-SCID マウスにおけるヒト型抗 HIV-1 免疫応答の誘導 第31回日本免疫学会学術集会 2001 12月11-13日 大阪
- 15 横田(恒次)恭子, 森川裕子, 磯貝まや, 細谷紀彰, 立川(川名)愛, 小田原隆, 中村哲也, 岩本愛吉, Brigitte Autran 樹状細胞による HIV-1 Gag 抗原提示と Gag 特異的 T細胞の活性化に関する解析 第50回日本ウイルス学会総会, 札幌, 平成14年10月
- 16 磯貝まや, 大竹かおり, 藤井陽一, 竹森利忠, 横田(恒次)恭子 HIV-1 Nef の発現が抗原提示細胞の機能に及ぼす影響の解析 第50回日本ウイルス学会総会, 札幌, 平成14年10月
- 17 原田貴之, 横田恭子, 小柳義夫, 佐多徹太郎, 倉田毅, 小島朝人 HIV-1 R5 ウイルスの M-トロピズムにおける V3ヌクレオチド配列の役割 第50回日本ウイルス学会総会, 札幌, 平

- 成 14 年 10 月
- 18 志田寿利, 田中勇悦, 横田恭子 HIV RNA の輸送因子 CRM1 の末梢リンパ球における発現制御 第 16 回日本エイズ学会, 名古屋, 平成 14 年 11 月
- 19 横田 (恒次) 恭子, 磯貝まや, 立川 (川名) 愛, 岩本愛吉, 竹森利忠, Brigitte Autran HIV-1 感染者の CD8 陽性 T 細胞の機能に関する解析 第 32 回日本免疫学会総会, 東京, 平成 14 年 12 月
- 20 小柳義夫, 鈴木陽一, 蝦名博貴 Quantitative analysis of HIV-1 DNA dynamics from reverse transcription to integration in infected cells 第 50 回日本ウイルス学会, 札幌, 2002
- 21 河野祐治, 小柳義夫 扁桃スライス培養を用いた HIV 感染細胞の同定と感染維持メカニズムの解析 第 16 回日本エイズ学会, 名古屋, 2002
- 22 蝦名博貴, 小柳義夫 HIV pre-integration complex の核内移行の解析 第 16 回日本エイズ学会, 名古屋, 2002
- 23 Takeuchi H, Suzuki Y, Hoshino H, Daar E, Koyanagi Y Extensive variation of CXCR4- and CCR5-dependent human immunodeficiency virus type a in a patient with acute infection 第 16 回日本エイズ学会, 名古屋, 2002
- 24 蝦名博貴, 小柳義夫 HIV-cDNA の核内移行の分子メカニズムの解明 第 25 回日本分子生物学会, 横浜, 2002
- 25 渡辺慎哉 ヒトサイトメガロウイルス遺伝子と宿主細胞遺伝子の同時並行トランスクリプトーム解析 第 50 回日本ウイルス学会学術集会 総会
- 26 第 50 回 日本ウイルス学会学術集会 「HIV 5'-LTR 特異的 CpG メチル化と再活性化刺激による CpG 脱メチル化」石田 尚臣, 宇佐美 (濱野) 章子, 小岩 司, 渡邊 俊樹
- 27 第 16 回 日本エイズ学会学術集会 「潜伏 HIV 再活性化と選択的メチル化」(シンポジウム) 渡邊 俊樹 「CpG メチル化によらない HIV の潜伏様式」濱野 章子, 石田 尚臣, 渡邊俊樹 「HIV 5'-LTR 特異的 CpG メチル化と再活性化シグナルによる CpG 脱メチル化」石田 尚臣, 濱野 章子, 小岩 司, 渡邊 俊樹
- 28 第 25 回 日本分子生物学会年会 「HIV 5'-LTR 特異的 CpG メチル化と再活性化刺激による CpG 脱メチル化」石田 尚臣, 濱野 章子, 小岩 司, 渡邊 俊樹
- H 知的財産権の出願 登録状況 (予定を含む)
- 1 特許取得 なし
- 2 実用新案登録 なし
- 3 その他
- 特許出願
- 1 発明の名称 DNA マイクロアレイの製造方法
出願番号 特願 2003-19434 号

HIV特異的細胞傷害性T細胞とその作用に関する研究

分担研究者 岩本 愛吉 東京大学医科学研究所 教授

研究要旨

HIVは宿主内でHLA型によって拘束を受けるHIV特異的CTLの選択圧を受けながら増殖するため、CTLエピトープのエスケープ変異体が選択的に増殖する可能性がある。日本人の約70%が発現しているHLA-A24（遺伝子型HLA-A*2402）によって拘束されるnef内のCTLエピトープ（nef138-10 RYPLTFGWCF）に注目して、HLA-A24の有無、血友病か性感染か、の患者群についてPCRで増幅した血漿中のウイルスを解析した。その結果、HLA-A24陰性の性感染の患者群で変異ウイルスの頻度が有意に高く認められた。CTLエスケープ変異体が国内で流行していることを示唆するきわめて重要な結果である。

A 研究目的

HIVに対する防御としてHIV特異的な細胞傷害性T細胞（CTL）の重要性が知られている。CTLは、自己のHLA上に提示されたHIV由来のペプチドを認識することによりHIV感染細胞を検知し、細胞傷害作用を発揮するためHLA型の違いによりCTLが認識するHIV上のペプチド（CTLエピトープという）は異なる。さらに、HIVは患者のHLA型に応じて選択圧を受けながら増殖することになる。感染患者において、CTLからのエスケープ変異体が発現することが知られているが、もっとも特徴的なエスケープ変異体は、HLAに結合するアミノ酸部位に変異を生じ、CTLエピトープがHLAに結合しなくなったものである。

われわれはかつて、HLA-B35を持つ患者では同定されたCTLエピトープのいくつかにおいて極めてステレオタイプなアミノ酸変異が存在することを報告している。これらHLA-B35を有する患者において選択的に増殖しているHIVは、明白なCTLエスケープ変異体ではなかったが、なんらかの理由によってHLA-B35を有する患者の中で選択的に増殖できるウイルスであることが示唆された。

HLA-B35以外についても、B51、A24など、いくつかのHLA型について、CTLエピトープが決定されている。HLA-A24についても滝口らによって、少なくとも12箇所のCTLエピトープが決定されている。

日本人は、HLA型などから見た遺伝的多様性が少なく、比較的均一な遺伝的背景を持った民族だといわれている。白人では約19%の頻度といわれているHLA-A24を、約70%の日本人が有している。近年、日本のHIV感染動向によれば、国内での感染が圧倒的に増加している。もし、HLA-A24に拘束されるCTLエピトープに変異が起こり、そのウイルスがHLA-A24を持つ患者の中で増殖するのに有利な場合、日本人のように多数のHLA-A24をもつ患者がいる社会では、そのようなウイルスが選択的に流行しているのではないかと、この仮説を立てた。

B 研究方法

医科学研究所を受診するHIV感染者およびシドニーの病院を受診するHIV感染者の血漿からPCR法により、HIVの遺伝子の一部を増幅し、塩基配列を決定の上、アミノ酸配列を予測した患者のHLA型は血清タイピングで決定し、