

ては、3ヶ月毎の追跡を行った結果、追跡率は93%で、141名が死亡した。また、コホート参加者のカウンセリングおよびコンドームの配布を継続して行ってきたが、3例の抗HIV抗体の陽転化が見られた。

b) HIV伝播のリスク因子解析

2002年10月15日までに、コホートに参加した759名の感染者を解析したところ、男性が321名、女性が437名であった。これらの感染者のコホート参加時点での、基礎情報を表1にまとめた。男性の方が女性に比べて、臨床的に無症候の割合が多く、非常に有意にウイルス量が高く、またCD4値が低かった(いずれも $p < 0.0001$)。感染ルートは、どちらも異性間性的接触による感染が、圧倒的多数を占めた。コホート参加者のうち男性既婚感染者264名、女性既婚感染者が436名であった。再婚例は、男性で75例(28%)、女性で165例(38%)であった。また、男性既婚者17例、女性既婚者35例については、結婚前から、配偶者のHIV感染が判明しており、リスク因子解析からは除いた。残った男性既婚感染者247名のうち、配偶者のHIV感染が判明している例は、199例(抗HIV抗体陰性配偶者を持つもの62例(31.2%)、抗HIV抗体陽性配偶者を持つもの137例(68.8%))であった。一方、女性既婚感染者401名のうち、配偶者のHIV感染が判明している例は、363例(90.5%) {抗HIV抗体陰性配偶者を持つもの27例(7.4%)、抗HIV抗体陽性配偶者を持つもの336例(92.6%)}であり、抗体陽性配偶者を持つ女性既婚者の割合が、男性既婚者のそれに比べて有意に多かった。これは、HIVが一般的に男性配偶者から女性配偶者へ伝播して行ったことを反映しており、そこで、男性既婚患者をIndex caseと仮定し、妻が抗体陽性の男性と妻が抗体陰性の男性の特徴を比較検討した。表2に示されたように、血中ウイルス量、CD4値、HIV関連症状発症例の割合、また、夫婦間のHIV感染について判明される以前の性的接触回数、婚姻年数について比較を行ったが、両者の間で、統計的有意差は認められなかった。しかし、コンドームの使用頻度については、100%と答えた感染者が、妻が抗体陽性の群で2.3%であったのに対し、妻が抗体陰性群では、約4倍の9.8%と有意に頻度が高かった。

c) ホスト遺伝子多型とHIV伝播およびエイズ進行との関連

2000年7月から2001年7月までにコホートに参加した感染者489名について、CCR-64Iアリアル解析が完了した。その結果、CCR2-

64Iアリアルホモ接合体が、18症例(3.7%)、ヘテロ接合体が131症例(26.8%)見つかり、同アリアルを有する感染者群のウイルス量は、同アリアルを持たない感染者群に比べて、有意に低かった(mean log viral load, 4.79 vs 5.02; $p=0.01$)。また、この傾向は、抗HIV薬剤の投与歴のある144感染者において、さらに顕著な差が見られた(mean log viral load, 4.09 vs 4.67; $p=0.002$)が、未治療群については、そのような傾向は見られなかった。

また、感染者84症例と、非感染配偶者60症例で、HLA class Iアリアル頻度を調べたところ、高頻度のAアリアルとして、A*1101/02/+ (34%)、A*0201/02/+ (19%)、A*2402/03/+ (17.7%)、A*3301/03/05 (10.1%)が、また、B座では、B*1501/02/+ (14.9%)、B*4601/02 (14.6%)、B*4001/14/+ (8.0%)、B*1301/02 (8.0%)が見られた。これらアリアル頻度は、感染者・非感染者の両群で有意な差は認められなかった。感染者群において、A座のホモ接合体は29例、B座のホモ接合体は7例であった。A座かB座のどちらか一方が、ホモ接合体を有する感染者群とどちらもヘテロ接合体の感染者群で、ウイルス量に有意な差は認められなかったが、双方のHLA遺伝子座がホモ接合体であった3症例は、いずれもCD4値が100以上の症例であったにもかかわらず、ウイルス量(log RNA copies/ml)が、双方の遺伝子座がヘテロ接合体である87症例に比べ高い傾向が認められた(4.853 +/- 0.958 vs 5.874 +/- 0.044; $p=0.07$ by t-test, $p=0.04$ by Kruskal-Wallis test)。また、特異的アリアルとウイルス量との関係について解析したところ、B*3510/13/16を有する感染者3名が、ヘテロ接合体であるにもかかわらず、このアリアルを持たない感染者に比べ、ウイルス量が高い傾向が認められた(4.905 +/- 0.935 vs 5.927 +/- 0.501; $p=0.06$ by t-test, $p=0.04$ by Kruskal-Wallis test)。一方B*3501/02を有する群では、そのような傾向は見られなかった。

d) 抗HIV細胞性免疫(CTLを含む)とHIV伝播およびエイズ進行との関連

これまで、CD4値が $200/\mu\text{l}$ 以上のランバンコホート感染者19名および2名の抗体陰性配偶者を調べたところ、感染者10名が今回作成した合成ペプチドのいずれかに対し有意(コントロールスポットの3倍以上)なIFN γ 反応を示した。有意な反応のあったペプチドは、全部で9種類であった。2名の抗体陰性配偶者には反応は見られなかった。

e) 野外株HIV GagタンパクのCTLエピト-ブ

抗原提示の解析

昨年度は、野外株 HIV 由来 Gag タンパクにおける p17 領域 A*0201 拘束性 CTL エピトプ "SLYNTVATL" の標的細胞上のエピトプ発現について調べたが、本年度は、さらに p17 領域 A24 拘束性 CTL エピトプ "KY~~Y~~KLKHIVW" 領域について、解析を加えた。我々が過去に集積したシーケンスデータから、日本人感染者の間では、この領域には、"KY~~Y~~KLKHIVW" 配列が最も多いことが判っている。また、予備実験にて、この変異は野生株配列を認識する CTL からエスケープすることが判明した為、変異ペプチド "KY~~Y~~KLKHIVW" を特異的に認識する A24 拘束性 CTL ラインを、A24 を有する HIV 感染者から誘導し解析に用いた。今回は、図 1 に示した 6 つの変異株 gag 遺伝子を HIV 発現ベクターに組み入れ、標的細胞に変異株 Gag タンパクの細胞内発現させて、同領域エピトプ抗原提示の解析に用いた。その結果、"KY~~Y~~KLKHIVW" を認識する A24 拘束性 CTL によって、3 つの変異ペプチド "KY~~Y~~KLKHIVW", "KY~~Y~~KLKHIVW", "KY~~Y~~KLKHIVW" がクロス認識されるにもかかわらず (図 3)、それら変異配列を有する Gag タンパクを発現する標的細胞は、同 CTL によって認識されなかった (図 2)。標的細胞の Gag タンパク発現量は、標的細胞の p24 産生量によって標準化しており、また、複数回の実験によって同様の結果が得られたことから、同 CTL ラインからのエスケープ機序は、これらエピトプ領域の抗原プロセッシングおよびエピトプ提示からの逃避にあると考えられた。

D 考察

a) ランパンカップル HIV コホートは、開始以来 2 年が過ぎた現在も高い追跡率を維持し、順調に進行している。本分担研究課題は、「免疫学・遺伝学的研究に応用可能なコホート研究の開発」とあるが、ランパン HIV コホートを核とするリサーチネットワークが構築・発展しており、本分担研究にて言及された研究分野以外でも、抗 HIV 液性因子の解明、日和見感染症の罹患率に関する研究やサブタイプ E 薬剤耐性変異株の研究などに広く応用・活用される結果となった。

b) 過去にカップル間の HIV 伝播危険因子としてウイルス量、CD4 値、臨床症状が報告されてきたが、我々のコホートでは、同様の傾向は観察されなかった。過去の報告例は、コミュニティベースのコホートで、主に症状が発症する前の感染者を対象にしていたのに対

し、我々の対象群は、病院ベースであり、HIV 感染者の病気が進行し、症状が発症した患者が、大部分を占めている。その結果、contact 症例の HIV 暴露を受けた期間が長いことが推測され、HIV 感染に対して感受性があるにもかかわらず、index 症例の低ウイルス量により感染し難かった contact 症例も、長期間暴露されることにより感染したのではないかと推測され、それが病院コホート患者で既知の危険因子が検出できなかったひとつの理由として考えられる。コンドーム使用頻度が、HIV 非感染群で有意に高かったが、100%コンドーム使用と回答した感染者は 10%に満たないことから、コンドームの使用頻度だけでは、感染しなかった主要な原因とは考え難い。従って、夫婦間の性行動や index case のウイルス量・臨床状態とは独立した HIV 感染に抵抗性を示す contact 側の何らかの生物学的宿主因子が関与しているケースがこのコホート対象集団に集積していると考えられ、本コホートは免疫学的・遺伝学的因子を探索する上でより適していると考えられる。

c) CCR2 64I 遺伝型多型と、暴露されたが HIV 抗体陰性個体との関連についての報告はあるが、ウイルス量への影響がアジアの人種で検討され有意差が見られたのは本研究が初めてであり、CCR2 64I 多型とエイズ病態との関連について、その普遍性を知る上で、異なる人種でその関連が見られた意義は大きい。しかし、現段階では、これら遺伝子多型とウイルス量を断面的観察によって比較検討した結果に過ぎず、今回観察されたウイルス量の差が、実際の生存率に反映されるかどうかについては、今後これら感染者を長期に渡って追跡することが、重要となる。従って、本コホートが将来、ユニークかつ重要な観察結果をもたらすことが充分期待される。また、薬剤が投与された患者群において、CCR2 64I 遺伝型多型による差がより顕著に見られた点については、これまで報告がなく、その原因については、現在、これらの感染者の薬剤耐性株出現頻度を比較しながら、検討する予定である。

今回、HLA 多型解析は、タイピングが完了した比較的少数のコホート患者に限って行われたにも関わらず、ホモ接合体とウイルス量との間に関連があることが、強く示唆された。また、B35 とエイズ進行との関連については、数多くの論文があるが、本研究においても B35 とウイルス量との間に、有意な関連があることが示唆され、今後、対象感染者数を増やして、解析を進めることが重要と思われる。HLA 多型解析は、細胞性免疫研究を

進める上でも、重要なデータを供給した。

d) 今回作成したペプチドに対し、高い頻度で反応が見られた。ひとつの理由として、高 CD4 値で、薬剤投与をうけていない感染者を選択したことにある。また、CD4 細胞が混在しており、Elispot で反応が見られたペプチドは、かならずしも CTL エピト - プではない。今後、これら反応ペプチドを用いて、CTL ラインの誘導を試み、⁵¹Cr release assay により killing 活性と拘束 HLA を調べ、これらが CTL エピト - プであることの確認を行う必要がある。

e) 昨年度報告した p17 領域 A*0201 拘束性 CTL エピト - プ "SLYNTVATL" の 2 つの変異体に加えて、本年度はさらに p17 領域 A24 拘束性 CTL エピト - プ "KYKLVKLVW" の 3 つの変異体について、CTL からのエスケープ機序が、細胞内におけるエピト - プのプロセッシングからの逃避にあることを示した。我々のように標的細胞に野外株由来の Gag を細胞内発現させた CTL 研究は他に例がほとんど無い。本分担研究は、細胞内発現させた場合のウイルスタンパクのエピト - ププロセッシングからの逃避が、CTL 攻撃から逃れる重要な機序であることを示し、将来における CTL エピト - プ研究は、タンパクの細胞内発現を無視して行うことは出来ないことを結論付けた点で、大変意義がある。

この実験系をフィールドに応用させるためには、本コホートのような患者背景情報が揃った検体から、野外株 gag クローンを作成、HIV-1 発現ベクターを作成する必要がある。このようなフィールド応用がもし可能になれば、それらから得られる情報は、将来 CTL 誘導型ワクチンの評価を行う際に、非常に役立つことが期待される。

E 結論

- 1) 北タイランパン県病院 HIV 外来（デイケア - センター）をサイトとし、相当数の HIV 感染者およびその配偶者を対象とする、高追跡率で維持できるコホートの開発に成功した。
- 2) 本コホートから得られた患者情報と臨床検体は、遺伝子医学研究および免疫学的研究に応用可能である。また、その他ウイルス学分野、臨床医学分野、社会科学分野など多岐にわたる研究領域に、貢献する可能性がある。
- 3) 同病院ベースコホート患者群においては、

過去に報告された index 症例のウイルス量・CD4 値・臨床状態あるいは性的接触頻度と HIV 伝播との間に有意な関連は認められなかった。

- 4) アジア人種を対象にした研究としては、初めて CCR2-64I アリールとウイルス量との有意な関連が示された。また、この関係は薬剤投与群においてより顕著に認められた。
- 5) HIV 感染において、細胞内のエピト - ププロセッシングからのエスケープは、HIV が CTL 攻撃から逃れる為の、重要な機序であることが判明した。

F 健康危険情報

該当する情報なし

G 研究発表

1) 論文発表

- 1) Ariyoshi K, Patterns of point mutations associated with anti-retroviral drug resistance in CRF01_AE (subtype E) differ from subtype B infection. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome* 2003 (in press)
- 2) Pathipvanich P, Ariyoshi K, Rojanawiwat A, Wongchoosie S, Yingsaree P, Warachit P, Sawanpanyalert P. Survival Benefit from Non-HAART in a Resource Constrained Setting. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome* 2003; 32 (2): 157-60
- 3) Myint L, Ariyoshi K, Yan H, Frater AJ, Auwanit W, Pathipvanich P, Yamada K, Mastuda M, Chiba T, Fujita K, McClure M, Weber JN, Sugiura W. 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 and Chemotherapy* 2002; 46 (12): 3861-3868
- 4) Berry N, Jaffar S, Van Der Loeff MS, Ariyoshi K, Harding E, N'Gom PT, Dias F, Wilkins A, Ricard D, Aaby P, Tedder R, Whittle H. Low Level Viremia and High CD4% Predict Normal Survival in a Cohort of HIV Type-2-Infected Villagers. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2002 Nov 1;18(16):1167-73.

- 5) Schim van der Loeff MF, Jaffar S, Aveika AA, Sabally S, Corrah T, Harding E, Alabi A, Bayang A, Ariyoshi K, Whittle HC. Mortality of HIV-1, HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually infected patients in a clinic-based cohort in The Gambia. AIDS. 2002 Sep 6;16(13):1775-83.
- 6) Ariyoshi K, Promadej N, Ruxrungtham K, Sutthent R. Toward improved evaluation of cytotoxic T-lymphocyte (CTL)-inducing HIV vaccines in Thailand. AIDS Res Hum Retroviruses. 2002 Jul 1;18(10):737-9. No abstract available.
- 7) Holmgren B, Andersson S, Harding E, van der Loeff MS, Vastrup P, Aaby P, Ariyoshi K, Whittle H. Increased prevalence of HTLV-1 among HIV-2-infected women but not HIV-2-infected men in rural Guinea-Bissau. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Jul 1;30(3):342-50.
- 8) Frater AJ, Dunn DT, Beardall AJ, Ariyoshi K, Clarke JR, McClure MO, Weber JN. Comparative response of African HIV-1-infected individuals to highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2002 May 24;16(8):1139-46.
- 9) Yagyu F, Ikeda Y, Ariyoshi K, Sugiura W, Wongkhomthong SA, Masuda M, Ushijima H. Differentiation of subtypes B and E of human immunodeficiency virus type 1 by polymerase chain reaction using novel env gene primers. J Virol Methods. 2002 Mar;101(1-2):11-20.

2) 学会発表

国際学会

- 1) K Ariyoshi, M Matsuda, H Miura, K Yamada, NS Hellmann, W Sugiura
Unique Drug Resistant Mutation Patterns Found

in HIV-1 CRF01_AE(subtype E) with Anti- Retroviral Treatment Failure. XI International HIV Drug Resistance Workshop. Jul.2-5, Seville-Spain

国内学会

- 1) Pathipvanich P, 有吉紅也 Collaborative Activities on HIV/AIDS between Day Care Center, Lampang Hospital and the JICA-NIH Project. 第16回日本エイズ学会、2002年11月、名古屋
- 2) Rojanawiwat A, Ariyoshi K, Pathipvanich P et al., Lack of association between the concordance of HIV-1 Infection and HIV-1 RNA viral load in HIV-1 affected couples in Thailand. 第16回日本エイズ学会、2002年11月、名古屋
- 3) Ruchusatsawat N, Nakayama E, Rojanawiwat A, Pathipvanich P, Auwanit W, Vongsheree S, Yoshiike K, Ariyoshi K, Shioda T, Sawanpanyalert P. Study of Genetic Mechanisms of AIDS Pathogenesis in Thailand. 第16回日本エイズ学会、2002年11月、名古屋
- 4) 横幕能行、三浦秀佳、有吉紅也、松田善衛 Non-clade B HIV-1 の臨床検体由来 gag-pol 発現標的細胞作成系の確立 第16回日本エイズ学会、2002年11月、名古屋

横幕能行、三浦秀佳、富山宏子、川名愛、滝口雅文、岩本愛吉、松田善衛、有吉紅也
HIV-1 の CTL epitope 及び周辺領域のアミノ酸変異が特異的 CTL の認識および抗原提示機構に与える影響の解析 第50回日本ウイルス学会学術集会 札幌 2002.1

H 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表1 感染者の基礎情報

| | 男性感染者 (N=321) | 女性感染者 (N=437) |
|-----------------------------------|------------------|------------------|
| 平均年齢 (IQR)(才) | 34.0 (31, 38) | 31.0 (28, 37) |
| 感染経路 | | |
| 異性間性的接触 | 296 (92.2%) | 435 (99.5%) |
| 同性間性的接触 | 10 | 0 |
| 静注麻薬常習者 | 6 | 0 |
| 輸血 | 3 | 0 |
| 不明 | 6 | 2 |
| HIV 関連症状発症例 | 219 (68.2%) | 145 (33.2%) |
| CD4 低値症例(<200/ μ l) | 247 (76.9%) | 203 (46.5%) |
| 平均 CD4 値+/- S.D. (/ μ l) | 140 +/- 212 | 266 +/- 223 |
| Log RNA +/- S.D. (copies / ml) | 5.170 +/- 0.821 | 4.807 +/- 0.929 |

IQR, Inter quartile range; S.D., Standard deviation

表2 配偶者が抗体陽性の男性既婚 HIV 感染者群と抗体陰性の感染者群との比較

| | 配偶者抗体陽性群 (N=137) | 配偶者抗体陰性群 (N=62) |
|-----------------------------------|------------------|------------------|
| 年齢中央値 (才) (IQR) | 34.0 (30, 38) | 34.0 (31, 38) |
| 感染経路 | | |
| 異性間性的接触 | 133 (97.1%) | 60 (96.8%) |
| HIV 関連症状発症例 | 85 (62.0%) | 48 (77.4%) |
| CD4 低値症例(<200/ μ l) | 103 (75.2%) | 53 (85.5%) |
| 平均 CD4 値+/- S.D. (/ μ l) | 155 +/- 247 | 97 +/- 148 |
| Log RNA +/- S.D. (copies / ml) | 5.191 +/- 0.775 | 5.107 +/- 0.976 |
| 性的接触 (回/月) 中央値 (IQR) | 8 (4 - 12) | 8 (4 - 12) |
| コンドーム使用割合 | | |
| 100%* | 3 (2.3%) | 6 (9.8%) |
| 75% | 1 (0.8%) | 0 |
| 50% | 3 (2.3%) | 4 (6.6%) |
| 25% | 0 | 2 (3.3%) |
| 0%** | 121 (92.4%) | 47 (77.0%) |
| 結婚歴中央値 (IQR) (年) | 6 (3, 9) | 7 (4, 13) |

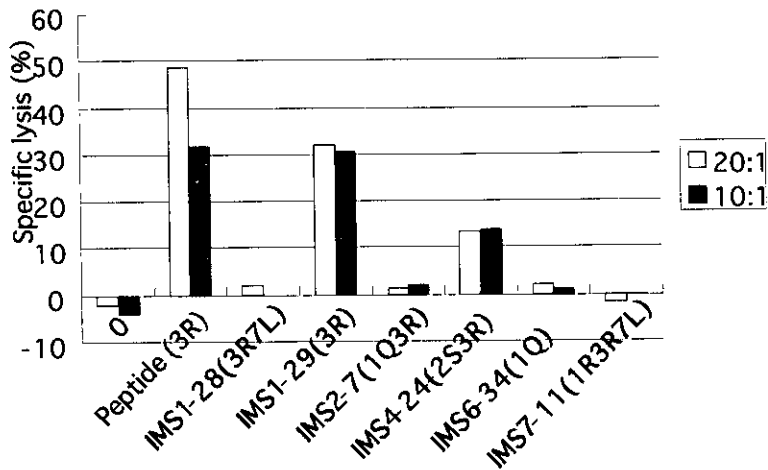
IQR, Inter quartile range; S.D., Standard deviation; *p=0.03 by Fisher exact test; **p=0.002 by Chi-square test.

図1 A24 拘束性 p17 CTL エピト-プおよびその周辺領域のアミノ酸変異

| | 13 | 20 | 30 | 40 | 51 |
|----------|----|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------|----|
| HXB2 | L | D R W E K I R L R P G G K K | K Y K L K H I V W | A S R E L E R F A V N P G L L | |
| IMS 1-28 | - | - | - R - - L - | - | - |
| IMS 1-29 | - | - | - R - - - - | - | - |
| IMS 2-5 | - | K - | Q - R - - - | - | - |
| IMS 4-24 | - | - | - S - - - - | - R - - - - | - |
| IMS 6-34 | - | - | Q - - - - - | - | - |
| IMS 7-11 | - | - | R - R - - L - | - | - |

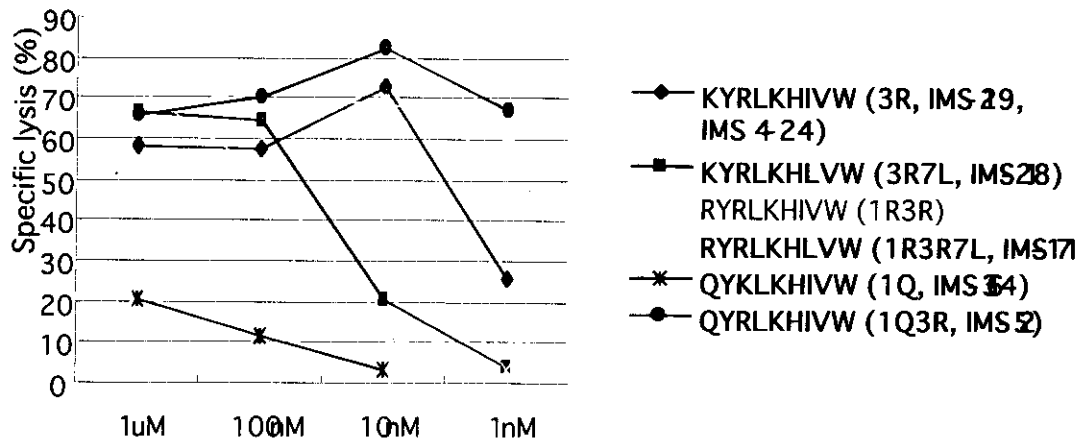
注釈：抗 HIV 薬非治療 HIV 感染者 5 名から、15 の Gag クローンを作成、A24 拘束性 p17 CTL エピト-プおよびその周辺領域のアミノ酸配列多型が最大になるように 6 つのクローンを選択した。CTL 領域は四角で囲った。HXB2 配列をレファレンスに用いた。

図2 A24 拘束性 “KYRLKHIVW” ペプチドによって誘導された CTL ラインによる変異 Gag タンパク発現細胞の認識



注釈：CTL 標的細胞に各種野外株 Gag タンパクを発現する A24 陽性 B リンパ細胞を用い、⁵¹Cr 放出アッセイを行った。Y 軸は、Specific lysis (%)を示す。右肩に E:T 比を示した。

図3 A24 拘束性「KYRLKHIVW」認識 CTL ラインによる変異ペプチドの認識



注釈：図2で用いた CTL ラインによる変異ペプチド認識効率をペプチド滴定曲線により検討した。E:T 比は 20 : 1 である。

研究成果の刊行に関する一覧表

平成14年度研究成果の刊行に關数する一覽表

発表論文リスト (2002-2003 年度)

武部班員 (主任研究者)

1. Kusagawa, S., Sato, H., Tomita, Y., Tatsumi, M., Kato, K., Motomura, K., Yang, R., Nohtomi, K., and Takebe, Y. (2002). Isolation and characterization of replication-competent molecular DNA clone of CRF01_AE with different coreceptor usages. *AIDS Res and Human Retroviruses* **18** (2): 115-122.
2. Zhang, C., Yang, R., Xia, X., Tan, S., Dai, J., Zhang, Z., Peng, Z., Wei, T., Liu, H., Pu, D., Luo, J., Takebe, Y., and Ben, K. (2002). High prevalence of HIV-1 and HCV coinfection among injecting drug users in the southeast region of Yunnan, China. *J Acquir Immune Defic Syndr.* **29** (2):191-196.
3. Fukuda, K., Tomiyama, H., Wasi, C., Matsuda, T., Kusagawa, S., Sato, H., Oka, S., Takebe, Y., and Takiguchi, M. (2002). Cytotoxic T cell recognition of HIV-1 cross-clade and clade-specific epitopes in HIV-1-infected Thais and Japanese patients. *AIDS* **16**: 701-711
4. Murakami, Y., Fukasawa, H., Kobatake, T., Yamagoe, S., Takebe, Y., Tobiume, M., Matsuda, M., and Uehara, Y. (2002). A mammalian two-hybrid screening system for inhibitors of interaction between HIV Nef and the cellular tyrosine kinase Hck. *Antiviral Research* **55**:161-168.
5. Yang, R., Xia, X., Kusagawa, S., Zhang, C., Ben, K., and Takebe, Y. (2002). On-going generation of multiple forms of HIV-1 intersubtype recombinants in Yunnan province of China. *AIDS* **16**: 1401-1407.
6. Yang, R., Kusagawa, S., Zhang, C., Xia, X., Ben, K., Takebe, Y. (2003). Identification and characterization of new class of HIV-1 recombinants comprised of two circulating recombinant forms, CRF07_BC and CRF08_BC, in China. *J. Virol.* **77** (1): 685-695.
7. Matsuoka-Aizawa, S., Sato, H., Hachiya, A., Tsuchiya, K., Takebe, Y., Kimura, S., and Oka, S. (2003). Isolation and molecular characterization of a nelfinavir (NFV)-resistant human immunodeficiency virus type 1 that exhibits NEV-dependent enhancement of replication. *J. Virol.* **77** (1): 318-327.
8. Motomura, K., Kusagawa, S., Lwin, H. H., Thwe, M., Kato, K., Ohishi, K., Yamamoto, N., Zaw, M., Nagatake, T., and Takebe, Y. (2003). Different subtype distribution in the two cities in Myanmar: Evidence for independent clusters of HIV-1 transmission. *AIDS* **17** (4): 14-17.
9. Kaizu, M., Sato, H., Ami, Y., Isumi, Y., Nakasone, T., Tomita, Y., Someya, K., Takebe, Y., Kitamura, K., Tochikubo, O., and Honda, M. (2003). Infection of macaques with an R5-tropic SHIV bearing a chimeric envelope carrying subtype E V3 loop among subtype B framework. *Archives of Virology.* (accepted).

10. Takebe, Y., Motomura, K., Tatsumi, M., Yang, R., Lwin, H. H., Zaw, M, and Kusagawa, S. (2003). Geographical hot spot of extensive recombination of HIV-1s in Myanmar: high prevalence of diverse forms of intersubtype recombinants. AIDS (accepted).

有吉班員

- 1) Ariyoshi K. Patterns of point mutations associated with anti-retroviral drug resistance in CRF01_AE (subtype E) differ from subtype B infection. Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome 2003 (in press)
- 2) Pathipvanich P, Ariyoshi K., Rojanawiwat A, Wongchoosie S, Yingsaree P, Warachit P, Sawanpanyalert P. Survival Benefit from Non-HAART in a Resource Constrained Setting. Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome 2003; 32 (2): 157-60
- 3) Myint L, Ariyoshi K., Yan H, Frater AJ, Auwanit W, Pathipvanich P, Yamada K, Mastuda M, Chiba T, Fujita K, McClure M, Weber JN, Sugiura W. 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 and Chemotherapy 2002; 46 (12): 3861-3868
- 4) Berry N, Jaffar S, Van Der Loeff MS, Ariyoshi K., Harding E, N'Gom PT, Dias F, Wilkins A, Ricard D, Aaby P, Tedder R, Whittle H. Low Level Viremia and High CD4% Predict Normal Survival in a Cohort of HIV Type-2-Infected Villagers. AIDS Res Hum Retroviruses. 2002 Nov 1;18(16):1167-73.
- 5) Schim van der Loeff MF, Jaffar S, Aveika AA, Sabally S, Corrah T, Harding E, Alabi A, Bayang A, Ariyoshi K., Whittle HC. Mortality of HIV-1, HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually infected patients in a clinic-based cohort in The Gambia. AIDS. 2002 Sep 6;16(13):1775-83.
- 6) Ariyoshi K., Promadej N, Ruxrungtham K, Sutthent R. Toward improved evaluation of cytotoxic T-lymphocyte (CTL)-inducing HIV vaccines in Thailand. AIDS Res Hum Retroviruses. 2002 Jul 1;18(10):737-9. No abstract available.
- 7) Holmgren B, Andersson S, Harding E, van der Loeff MS, Vastrup P, Aaby P, Ariyoshi K., Whittle H. Increased prevalence of HTLV-1 among HIV-2-infected women but not HIV-2-infected men in rural Guinea-Bissa J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Jul 1;30(3):342-50.
- 8) Frater AJ, Dunn DT, Beardall AJ, Ariyoshi K., Clarke JR, McClure MO, Weber JN. Comparative response of African HIV-1-infected individuals to highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2002 May 24;16(8):1139-46.
- 9) Yagyu F, Ikeda Y, Ariyoshi K., Sugiura W, Wongkhomthong SA, Masuda M, Ushijima H. Differentiation of subtypes B and E of human immunodeficiency virus type 1 by polymerase chain reaction using novel env gene primers. J Virol Methods. 2002 Mar;101(1-2):11-20.

20020649

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.25－P.26の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。