

く、治療ガイドラインでは、CD4 数 200～350/ μ l の時期に治療を開始するよう設定されている。

一方、HIV 感染早期においては、HIV 特異的免疫が比較的保たれ、その後急速に失われていくということが分かっている。そのため、これら急性 HIV 感染者の早期治療導入の有用性が示唆されている。しかし、自然経過では AIDS 発症まで 10 年位かかる本疾患において、早期に治療を導入することは、極めて長期間の内服治療を意味し、患者の QOL を大きく損なう可能性があることや、治療の長期毒性が、早期治療導入の問題点となっていた。

Structured treatment interruptions (STI) は、HAART を計画的に中止、再開することで、意図的に小規模なウイルス血症を起こし宿主の免疫系を刺激・活性化することで、ウイルスの抑制能を高めようという、新しい HIV 治療戦略の一つである。特に急性期に治療を導入された患者は、HIV 特異的免疫が比較的保持されているため、同法による免疫賦活が有効である可能性が高いといわれ、これまでに、いくつか報告がある。

HIV 感染症が、急性期に診断されることは多くないが、感染時 50-90% になんらかの急性レトロウイルス症候群の徴候が認められ、症状出現時に患者が医療機関を受診し適切な検査が行われた場合、急性 HIV 感染症の診断が可能である。その場合、感染早期に STI を含めた抗 HIV 療法を行う機会が得られると考えられる。

国内の HIV 診療において、当院は、新しい有望な治療を評価し、希望者には治療の機会を提供する役割を担っていることから、この度、希望に対し、急性 HIV 感染症において、早期治療導入と STI による免疫療法を実施するに至った。

B. 研究方法

実施にあたっては、以下の点を満たすことを条件とした。

(ア) 本研究の実施に関しては、実施施設である国立国際医療センターの倫理委員会の承認を得る

(イ) 本研究の実施にあたっては、被験者に対し研究目的、研究の背景、研究の方法、人権の保護に関する事項などを文書で説明し、被験者の署名による同意を得る。

また、本研究の実施にあたり、担当医師は被験者に対して下記事項に関して、文書および口頭で十分

に説明し、被験者は、十分に時間をかけて実施事項に関して理解した後、自由意思により同意書に署名し担当医師に提出するものとした。担当医師は、被験者が未成年者の場合は保護者もしくは法定保証人にも説明し、保護者もしくは法定保証人からも署名された同意書を得ることとした。

同意書（被験者への説明文）には、(ア) 研究の目的、(イ) 研究の背景、(ウ) 研究の方法、(エ) 予想される結果、(オ) 予想される副作用とそれに対する処置、(カ) 同意しない場合にも、その後の診療にあたりいかなる不利益も受けないこと、(キ) 同意した後も、被験者もしくは保護者の自由意思でいつでも同意を撤回できること、(ク) 被験者の人権保護に関する事項、以上 8 点について十分な情報を記載した。

●被験対象者

以下の選択基準のすべてを満たし、且つ除外基準のいずれにも該当しない者を、当研究の被験対象とした。

(ア) 選択基準

感染後 6 ヶ月以内の急性 HIV 感染症と診断され、本研究への参加を希望する者

(イ) 除外基準

年齢 15 歳未満の者

活動性の日和見感染症を発症した者

精神科疾患を合併する者

ステロイド剤や免疫抑制剤等を使用している者

●研究実施方法

(ア) 急性 HIV 感染の診断

原則として、6 ヶ月以内に、以下の急性感染を示唆する症状^(*)を呈するか、感染のリスクが高い行為があった者を対象に、以下の診断基準に従い、急性 HIV 感染を確認した。

1) HIV 抗体陰性かつ HIV-RNA 陽性

2) WB による確認試験で経時的に陽性バンドの増加を確認

3) 経時的に抗体価の上昇を確認

のいずれか、あるいは両者を満たす場合。

^(*)急性感染を示唆する症状：発熱、リンパ節腫脹、咽頭炎、発疹、筋肉痛、関節痛、肝脾腫

(イ) 治療内容

<治療導入>

治療は HIV 治療ガイドライン（米国保健福祉省）に従い、3 剤以上を用いた併用療法を行った。原則として、d4T/3TC/IDV/RTV を用いるが、耐用性などを考慮し、他のレジメンへの変更も可能とした。

< STI（休薬） >

3 週間の（STI）休薬を計 5 回挿入。休薬期間は 3 週間に固定した。休薬のタイミングは、HIV-RNA 量が検出限界以下（50copies/ml）となっているのを確認した時点で行った。ただし、初回の休薬は、抗 HIV 療法開始後 3 ヶ月以上経過し、HIV-RNA 50copies/ml 未満に達し 1 ヶ月経過した後、また、CD4 数が 500/ μ l 以上で安定していることを確認して行った。（図 1）

（ウ）副作用出現時の対応

HAART 開始に伴う、副作用が見られた場合には、薬物による対症療法にて対処したが、副作用が重篤な場合、治療薬剤の変更や中断を十分検討した。

（エ）研究の継続中止の決定

本研究の継続が被験者にとって明白な不利益を与えられとされる場合は、担当医は本研究を中止し、その旨を被験者に口頭または文書で詳細に説明するとともに、研究代表者に連絡するよう徹底した。

また、被験者が本研究継続中に本研究への参加を撤回する意思表示をした際は、担当医は速やかに本研究を中止した。

（オ）評価項目

STI を含む治療終了後、以下の項目を測定し、その臨床的意義を評価する。

臨床上の治療効果に関する評価項目

- CD4 数、HIV-RNA 数等の検査値の推移
- 薬剤耐性変異出現の有無
- H I V 特異免疫の誘導に関する評価
- 細胞内サイトカイン発現量を用いた HIV-1 特異的 CD4 細胞
- M H C テトラマーを用いた HIV-1 特異的 CD8 細胞（HIV-1 特異的 CTL）
- （熊本大学滝口先生）

●研究期間

2000 年 11 月 1 日～2002 年 12 月 31 日（目標症例 20 例程度）

C. 研究結果

●患者背景

2000 年 11 月 1 日～2002 年 12 月 31 日に当院を受診した初診患者は 432 名、うち 32 名が感染 6 ヶ月以内の急性 HIV 感染と診断された。この 32 例中 26 例が本研究に参加した。

- （ア）平均年齢：36 (21-56) 歳
- （イ）男女比：24 対 2
- （ウ）治療導入前
平均 CD4 数：479 (49-4459)/ μ l、
平均 HIV-RNA : ..5.33 (3.26-6.91)log c/ml
- （エ）初回休薬までの治療期間：
平均 178 (35-577) 日間
* 選択された治療薬：

- 1) 原則 d4T/3TC/IDV/RTV
- 2) 3 週間の休薬を、計 5 回
- 3) HIV-RNA 量 < 50copies/ml を確認し休薬
- 4) 初回休薬：治療 > 3 ヶ月, CD4 > 500/ μ l, V < 50/ml で 1 ヶ月以上

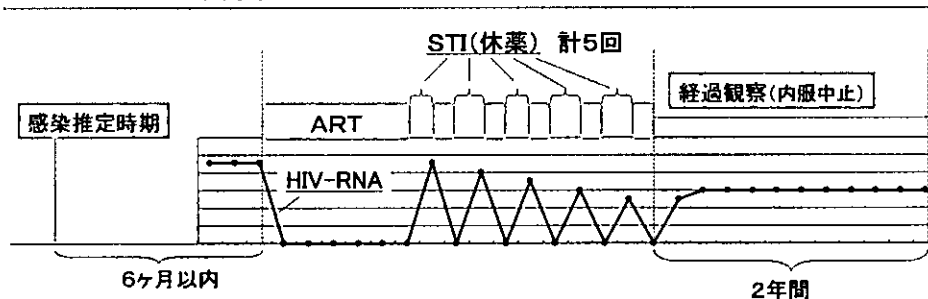


図 1. 治療と休薬の方法

d4T/3TC/IDV/RTV	22 (例)
d4T/3TC/NFV	2
AZI/3TC/EFV	2
(オ) 急性レトロウイルス感染症状の有無：	23 例あり
* 症状の内容：	(例)
発熱	23
リンパ節腫脹	9
発疹	8
下痢	8
咽頭痛	7
頭痛	5
(口腔カンジダ症	3)
意識障害	2
(カ) 初感染の診断	(例)
WBバンド増	17
抗体価上昇	7
抗体陰性かつRNA陽性	2

進行状況 (2004年1月23日現在)

(ア) 治療の進行状況

26例中14例が休薬5回を含む全治療過程を終了している。6例は、副作用(尿路結石1例)や患者本人の希望で、治療が中断された。4例はCD4数が低く、HAARTの継続が必要で休薬が困難なため、本研究を途中で中止し、治療を継続することとなった。残り2例は、治療進行途中である。

STI5回を含む全治療経過を終了した26例の、治療に要した期間は、平均462日間(322日~627日)であった。

治療を中断した6例のうち5例は、嘔気などの軽度な副作用や、服薬遵守の精神的苦痛から、本人が内服継続困難と訴えて、プロトコールを完遂できな

かった。

(イ) 有害事象

(例)

下痢	6
尿路結石	5
皮膚乾燥	3
嘔気	2
陥入爪	1
やせ	1

●中間評価

全症例が治療を終了し、2年間経過した時点で最終評価を行う予定であるが、2004年1月23日現在における中間評価を行った。

今回は、休薬回数や治療期間を問わず、治療終了後、12ヶ月以上観察期間を経ている者を対象とした。仮の効果判定基準として、治療終了後6~12ヶ月後の平均HIV-RNA10,000copies/ml未満を有効、それ以下を無効、治療継続を必要とした者を脱落、と設定した。

(ア) 判定結果

17例が今回の中間評価の対象となった。

「有効」：治療終了後6~12ヶ月後の平均HIV-RNA10,000copies/ml未満

→ 4例 (23.5%)

「無効」：治療終了後6~12ヶ月後の平均HIV-RNA10,000copies/ml以上

→ 9例

「脱落」：CD4数が低く、治療継続を必要とした例

→ 4例

「有効」と判定された症例はすべて5回の休薬を含んだ全治療過程を完遂できた者であった(表1)。

表1. 中間評価

(n=17)	有効 4例	無効 9例	脱落 4例
STI回数 5回	4例	3例	-
≤4回	0	6例	4例
年齢(歳)(range)	28(21-48)	35(25-50)	
治療前CD4 (/μl)	558(±182)	384(±306)*	
治療前HIV-RNA (log c/ml)	4.60(±0.89)	5.67(±0.89)*	

* mean(±SD)

治療完遂例で、12ヶ月以上の観察期間を経ている者は9例で、4例が「有効」、5例が「無効」であった。この4例と5例を比較すると、休薬時のリバウンドの HIV-RNA 量は、無効群の方が高い傾向にあったが、有意差は認められなかった。17例すべての症例における治療終了後の HIV-RNA 量の推移を図2に示す。

(イ) その他

治療後の HIV-RNA の推移を図2に示す。治療終了後の HIV-RNA 量が、特に低く抑えられている例が1例認められた。いわゆる長期未発症例か、STI 含む治療によりセットポイントが低く抑えられた例か、現時点で区別することは困難であった。

D. 考察

このたび、免疫賦活を期待し、急性 HIV 感染者に対する計画的治療中断を含む早期治療介入を実施した。実施にあたり、当院受診者に占める急性 HIV 感染者数を正確に把握するに至ったが、2年2ヶ月間に新患432名中32名、約7.5%と、高率であった。患者はすべて首都圏在住であり、この数字は、首都圏における深刻な HIV 感染拡大が、「現在進行形」のかたちで存在することを示唆している。今後、一層の患者増加が予想されることから、個々の患者において、治療開始を遅らせることができれば、副作用の軽減やQOLの改善のみならず、医療

費の削減など、経済上の効果も期待できる。

本研究では、26例の急性 HIV 感染者に対し、計画的治療中断を含む早期治療介入を実施したが、現時点での進行状況としては、14例が治療を完遂、2例が現在治療を継続中で、中断した例は6例、治療を継続した例は4例と、中断率が高かった。本人希望により治療を中断した例は、5例にのぼった。初感染患者で CD4 数が比較的高いこと、IDV の副作用対策として連日大量の飲水を必要としたことなどが、高い中断率の原因と考えられる。

治療の有効性を判定する基準を設定するのは難しいが、その理由として、① HIV-RNA と予後との関係に関する絶対的な基準がないこと、②治療せずともセットポイントが低い「長期未発症」例との区別が難しいこと、③感染初期には、ウイルス量が大きく変動するため、治療導入のタイミングによって治療直前のウイルス量の評価が難しいこと、などが挙げられる。このため、真に治療の有効性を判定するには、より長期的観察が必要で、尚かつ、無治療のコントロール群との比較が必要と考えられる。

現時点での有効率は、治療中止後12ヶ月以上の観察期間を経た17例中4例、23.5%であった。治療中止後3ヶ月位は、ウイルス量は比較的低く抑えられている例が多いが、徐々にウイルス量が上昇していくのが観察され、結果的に有効例は4例にとどまった。しかし、そのうち1例は12ヶ月もの間、ウイルス量は1000copies/ml以下に持続的に抑えられていた(図2)。このように、有効率は低いもの

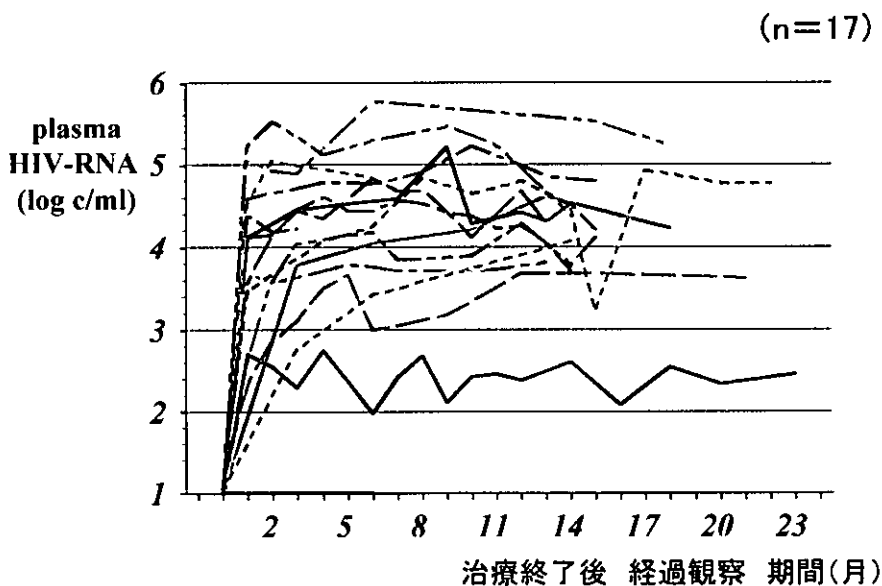


図2. 治療後ウイルス量の推移

の、効果が著明に得られる症例が存在する可能性が示唆された。このことから、有効性を予測する因子を特定し、適応症例を限定することで、より有効に、本治療を行うことができるのではないかと考えられた。

E. 結論

26 例の急性 HIV 感染者に対し、5 回の計画的治療中断を含む早期治療介入(STI)を行った。このたび、仮の判定基準を用いて治療効果判定したところ、有効率は 23.5 %にとどまった。しかし、有効例の中には、長期的にウイルス量が低く抑制されている例がみられた。

全症例を、治療終了後 2 年間観察し最終的に評価する予定である。また今後、薬剤耐性の有無や、より多くの無治療群との比較を行う予定である。

F. 研究発表

論文発表

- Matsuoka-Aizawa S, Sato H, Hachiya A, Tsuchiya K, Takebe Y, Gatanaga H, Kimura S, and Oka S. Isolation and molecular characterization of a nelfinavir (NFV)-resistant human immunodeficiency virus type 1 that exhibits NFV-dependent enhancement of replication. *J Virol* 77: 318-327, 2003
- The HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group (Oka S et al). An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults. *Lancet* 361: 726-735, 2003
- Hachiya A, Matsuoka-Aizawa S, Tsuchiya K, Gatanaga H, Kimura S, Tatsumi M, and Oka S. "All-in-One Assay", a direct phenotypic anti-human immunodeficiency virus type 1 drug resistance assay for 3-drug combination therapies that takes into consideration in vivo drug concentrations. *J Virol Method* 111: 43-53, 2003.
- Tsuchiya K, Matsuoka-Aizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Tachikawa N, Genka I, Teruya K, Kimura S, and Oka S. Primary nelfinavir (NFV)-associated resistance mutations during a follow-up period of 108 weeks in protease inhibitor naïve patients treated with NFV-containing regimens in an HIV clinic cohort. *J Clin Virol* 27; 252-262, 2003.
- Hossain MS, Tomiyama H, Inagawa T, Ida S, Oka S, and Takiguchi M. Identification and characterization of HLA-A*3303-restricted, HIV-1 pol- and gag-derived cytotoxic T cell epitopes. *AIDS Res Hum Retrovirus* 19: 503-510, 2003.
- Yamamoto Y, Teruya K, Katano H, Niino H, Yasuoka A, Kimura S, and Oka S. Rapid progressive human herpes virus 8-associated solid lymphoma in a patient with AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Leukemia & Lymphoma* 44: 1631-1633, 2003.
- The HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group (Oka S. et al). An objective lipodystrophy severity grading scale from the lipodystrophy case definition score. *JAIDS* 33:571-576, 2003.
- Ueda A, Gatanaga H, Kikuchi Y, Hasuo K, Kimura S, and Oka S. Bilateral lesions in basal ganglia of an AIDS patient. *Clin Infect Dis* 37: 943 & 978-979, 2003.
- Tanuma J, Ishizaki A, Gatanaga H, Kikuchi Y, Kimura S, Hiroe M, and Oka S. Dilated cardiomyopathy in an adult human immunodeficiency virus type 1-positive patient treated with a zidovudine-containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 37: e109-111, 2003.
- Bi X., Gatanaga H., Ida S, Tsuchiya K., Aizawa-Matsuoka S., Kimura S., and Oka S. Emergence of protease inhibitor resistance-associated mutations in plasma HIV-1 RNA can precede those in proviruses more than a year. *JAIDS* 34: 1-6, 2003.
- Kusagawa S., Imamura Y., Yasuoka A., Oka S., and Takebe Y. Identification of HIV-2 subtype B transmission in East Asia. *AIDS Res Hum Retrovirol* 19: 1045-1049, 2003.
- Ueno T, Tomiyama H, Fujiwara M, Oka S, and Takiguchi M. HLA class I-restricted recognition of an HIV-derived epitope peptide by a human T cell receptor a chain having a Vd1 variable segment. *Eur J Immunol* 33: 2910-2916, 2003.

H. 知的所有権の取得状況

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他

研究成果の刊行物に関する一覧表

主任研究者

岡 慎一

1. Matsuoka-Aizawa S, Sato H, Hachiya A, Tsuchiya K, Takebe Y, Gatanaga H, Kimura S, and **Oka S**. Isolation and molecular characterization of a nelfinavir (NFV)-resistant human immunodeficiency virus type 1 that exhibits NFV-dependent enhancement of replication. *J Virol* 77: 318-327, 2003.
2. The HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group (**Oka S et al**). An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults. *Lancet* 361: 726-735, 2003.
3. Hachiya A, Matsuoka-Aizawa S, Tsuchiya K, Gatanaga H, Kimura S, Tatsumi M, and **Oka S**. "All-in-One Assay", a direct phenotypic anti-human immunodeficiency virus type 1 drug resistance assay for 3-drug combination therapies that takes into consideration in vivo drug concentrations. *J Virol Method* 111: 43-53, 2003.
4. Tsuchiya K, Matsuoka-Aizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Tachikawa N, Genka I, Teruya K, Kimura S, and **Oka S**. Primary nelfinavir (NFV)-associated resistance mutations during a follow-up period of 108 weeks in protease inhibitor naïve patients treated with NFV-containing regimens in an HIV clinic cohort. *J Clin Virol* 27: 252-262, 2003.
5. Hossain MS, Tomiyama H, Inagawa T, Ida S, **Oka S**, and Takiguchi M. Identification and characterization of HLA-A*3303-restricted, HIV-1 pol- and gag-derived cytotoxic T cell epitopes. *AIDS Res Hum Retrovirus* 19: 503-510, 2003.
6. Yamamoto Y, Teruya K, Katano H, Niino H, Yasuoka A, Kimura S, and **Oka S**. Rapid progressive human herpes virus 8-associated solid lymphoma in a patient with AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Leukemia & Lymphoma* 44: 1631-1633, 2003.
7. The HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group (**Oka S. et al**). An objective lipodystrophy severity grading scale from the lipodystrophy case definition score. *JAIDS* 33: 571-576, 2003.
8. Ueda A, Gatanaga H, Kikuchi Y, Hasuo K, Kimura S, and **Oka S**. Bilateral lesions in basal ganglia of an AIDS patient. *Clin Infect Dis* 37: 943 & 978-979, 2003.
9. Tanuma J, Ishizaki A, Gatanaga H, Kikuchi Y, Kimura S, Hiroe M, and **Oka S**. Dilated cardiomyopathy in an adult human immunodeficiency virus type 1-positive patient treated with a zidovudine-containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 37: e109-111, 2003.
10. Bi X, Gatanaga H, Ida S, Tsuchiya K, Aizawa-Matsuoka S, Kimura S, and **Oka S**. Emergence of protease inhibitor resistance-associated mutations in plasma HIV-1 RNA can precede those in proviruses more than a year. *JAIDS* 34: 1-6, 2003.
11. Kusagawa S, Imamura Y, Yasuoka A, **Oka S**, and Takebe Y. Identification of HIV-2 subtype B transmission in East Asia. *AIDS Res Hum Retrovirol* 19: 1045-1049, 2003.
12. Ueno T, Tomiyama H, Fujiwara M, **Oka S**, and Takiguchi M. HLA class I-restricted recognition of an HIV-derived epitope peptide by a human T cell receptor α chain having a V δ 1 variable

segment. *Eur J Immunol* 33: 2910-2916, 2003.

分担研究者

立川 夏夫

1. Tsuchiya K, Matsuoka-Aizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Tachikawa N, Genka I, Teruya K, Kimura S, and **Oka S**. Primary nelfinavir (NFV)-associated resistance mutations during a follow-up period of 108 weeks in protease inhibitor naïve patients treated with NFV-containing regimens in an HIV clinic cohort. *J Clin Virol* 27: 252-262, 2003.

滝口 雅文

1. Hossain MS, Tomiyama H, Inagawa T, Ida S, Oka S, and **Takiguchi M**. Identification and characterization of HLA-A*3303-restricted, HIV-1 pol- and gag-derived cytotoxic T cell epitopes. *AIDS Res Hum Retrovirus* 19: 503-510, 2003.
2. Ueno T, Tomiyama H, Fujiwara M, Oka S, and **Takiguchi M**. HLA class I-restricted recognition of an HIV-derived epitope peptide by a human T cell receptor α chain having a V δ 1 variable segment. *Eur J Immunol* 33: 2910-2916, 2003.
3. Yokomaku Y, Miura H, Tomiyama H, Kawana-Tachikawa A, **Takiguchi M**, Kojima A, Nagai Y, Iwamoto A, Matsuda Z, and Ariyoshi K. Impaired Processing and Presentation of Cytotoxic T-Lymphocyte (CTL) Epitope is a Major Escape Mechanism from CTL Immune Pressure in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *J Virol* 78: 1324-1332, 2004.
4. Tomiyama H, Takata H, Matsuda T, and **Takiguchi M**. Phenotypic classification of human CD8+ T cells reflecting their function: An inverse correlation between quantitative expression of CD27 and cytotoxic effector function. *Eur J Immunol* In press.

満屋 裕明

1. Kohgo S, Yamada K, Kitano K, Sakata S, Hayakawa H, Nameki D, Kodama E, Matsuoka M, **Mitsuya H**, and Ohnri H. Synthesis of 4'-C-ethynyl and 4'-C-cyano purine nucleosides from natural nucleosides and their anti-HIV activity. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 22: 887-889, 2003.
2. Chen X, Matsumi S, **Mitsuya H**, and Zemlickal J. Synthesis of (Z)-(2,3-bis-hydroxymethyl) methylenecyclopropane analogues of purine nucleosides. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 22: 265-274, 2003.
3. Matsuno N, Osato M, Yamashita N, Yanagida M, Nanri T, Fukushima T, Motoji T, Kusumoto S, Towatari M, Suzuki R, Naoe T, Nishi K, Shigesada K, Ohno R, **Mitsuya H**, Ito Y, and Asou N. Dual mutations in the AML1 and FLT3 genes are associated with leukemogenesis in acute myeloblastic leukemia of the M0 subtype. *Leukemia* 17:2492-2499, 2003.
4. Matsumi S, Kosalaraksa P, Hsinyi Tsang H, Kavlick MF, Harada S, and **Mitsuya H**. Pathways for the emergence of multi-dideoxynucleoside-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants. *AIDS* 17: 1-11, 2003.

5. Koh Y, Nakata H, Maeda K, Ogata H, Bilcer G, Devasamudram T, Kincaid JF, Harrison RW, Weber IT, Ghosh AK, and **Mitsuya H**. Novel bis-tetrahydrofuranylethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 3123-3129, 2003.
6. Yoshimura K, Ido E, Akiyama H, Kimura T, Aoki M, Suzuki H, **Mitsuya H**, Hayami M, and Matsushita S. The impact of highly active antiretroviral therapy by the oral route on the CD8 subset in monkeys infected chronically with SHIV 89.6P. *J Virol Methods* 112: 121-128, 2003.
7. Choi Y, George C, Comin MJ, Barchi JJ Jr, Kim HS, Jacobson KA, Balzarini J, **Mitsuya H**, Boyer PL, Hughes SH, and Marquez VE. A conformationally locked analogue of the anti-HIV agent stavudine. An important co-rrrelation between pseudorotation and maximum amplitude. *J Med Chem* 46: 3292-3299, 2003.
8. Uneda S, Hata H, Matsuno F, Nagasaki A, Harada N, Mitsuya Y, Matsuzaki H, and **Mitsuya H**. A nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-nitro-l-arginine-methyl-ester, exerts potent antiangiogenic effects on plasma- cytoma in a newly established multiple myeloma severe combined immunodeficient mouse model. *Brit J Haematol* 120: 396-404, 2003.
9. Uneda S, Hata H, Matsuno F, Harada N, Mitsuya Y, Kawano F, and **Mitsuya H**. Macrophage inflammatory protein-1 alpha is produced by human multiple myeloma (MM) cells and its expression correlates with bone lesions in patients with MM. *Brit J Haematol* 120: 53-55, 2003.
10. Kawamura T, Gatanaga H, Boriis DL, Connors M, **Mitsuya H**, and Blauvelt A. Decreased stimulation of CD4+ T cell prolifxeration and IL-2 production by highly enriched populations of HIV-infected dendritic cells. *J Immunol* 170: 4260-4266, 2003.
11. Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, **Mitsuya H**, Franchini G, Gutierrez M, Raffeld M, Jaffe ES, Shearer G, Yarchoan R, and Wilson WH. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 101: 4653-4659, 2003.
12. Tamamura H, Koh Y, Ueda S, Sasaki Y, Yamasaki T, Aoki M, Maeda K, Warai Y, Arikuni H, Otaka A, **Mitsuya H**, and Fujii N. Reduction of peptide character of HIV protease inhibitors that exhibit nan-omolar potency against multi-drug resistant HIV-1 strains. *J Med Chem* 46: 1764-1768, 2003.
13. Wang R, Harada S, **Mitsuya H**, and Zemlicka J. Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Reverse Tran-scriptase by Synadenol Triphosphate and Its E-Isomer. *J Med Chem* 46: 4799-4802, 2003.

森内 浩幸

1. Moriuchi M, and **Moriuchi H**. YY1 transcription factor downregulates the expression of CCR5, a co-receptor for HIV-1 entry. *J Biol Chem* 278: 13003-13007, 2003.
2. Moriuchi M, Tamura A, and **Moriuchi H**. In vitro reactivation of HIV-1 upon stimulation with

scrub typhus rickettsial infection. *Am J Trop Med Hyg* 68: 557-561, 2003.

3. Moriuchi M, and **Moriuchi H**. Increased infectivity by HIV-1 of peripheral blood lymphocytes in acute infection with Epstein-Barr virus. *J Med Virol* 71: 343-346, 2003.

松下 修三

1. Koito A, Kameyama Y, Cheng-Mayer C, and **Matsushita S**. Susceptibility of mink (Mustelavision)- derived cells to replication by human immunodeficiency virus type-1. *J Virol* 77: 5109-5117, 2003.
2. Koito A, Shigekane H, and **Matsushita S**. Ability of small animal cells to support post integration phase of human immunodeficiency virus type 1 replication. *Virology* 305: 181-191, 2003.
3. Yoshimura K, Ido E, Akiyama H, Kimura T, Aoki M, Suzuki H, Mitsuya H, Hayami M, and **Matsushita S**. The impact of highly active antiretroviral therapy by the oral route on the CD8 subset in monkeys infected chronically with SHIV_{89.6P}. *J Virol Methods* 112: 121-128, 2003.

20030551

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

平成15年度 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
「免疫賦活を応用した HIV 感染症の治療開発に関する研究」班
総括・分担研究報告書

発行日 2004年3月31日
発行者 主任研究者 岡 慎一
発行所 研究班事務局
国立国際医療センター病院
エイズ治療・研究開発センター
〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
