

20030570

厚生労働科学研究研究費補助金

エイズ対策研究事業

非サブタイプB型HIVにおける薬剤耐性ジェノタイプ解析
アルゴリズムに関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山本直彦

平成16(2004)年4月

目次

I. 総括研究報告書

- 非サブタイプ B 型 HIV における薬剤耐性ジェノタイプ解析アルゴリズムに関する研究
山本直彦 1

II. 分担研究報告書

1. サブタイプ C 型 HIV 薬剤耐性関連遺伝子に関する研究
森下 高行 4
2. 非サブタイプ B 型 HIV 薬剤耐性関連遺伝子に関する研究 (名古屋地域)
金田 次弘 6
3. 非サブタイプ B 型 HIV 薬剤耐性関連遺伝子に関する研究 (大阪地域)
大竹徹 8

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 10

IV. 研究成果の刊行物・別冊 11

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

非サブタイプ B 型 HIV における薬剤耐性ジェノタイプ解析アルゴリズムに関する研究

主任研究者 山本 直彦 名古屋大学大学院医学研究科助教授

研究要旨

インドにおいて逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤による治療がおこなわれたサブタイプ C の AIDS 患者で解析が可能であった 19 例のうち、治療に対し抵抗性を示したものが 2 例みられた。この 2 例について、逆転写酵素領域およびプロテアーゼ領域の薬剤耐性変異の部位を解析したところ、逆転写酵素領域において K70R, M184V, T215F, K103N, G190A が、プロテアーゼ領域において M46I, L90M がサブタイプ B と同様にサブタイプ C にもみられたが、逆転写酵素領域 T69N, L74I, V106M がサブタイプ B にはみられず、これらサブタイプ C の症例において新たな変異がみられた。さらに興味深いことに、逆転写酵素領域 H208Y の変異が、治療に反応した 17 例にはみられず、治療に抵抗した 2 例のみに共通してみられた。

また、国内において非サブタイプ B として流行しているサブタイプ AE について、逆転写酵素領域およびプロテアーゼ領域の薬剤耐性変異の部位を解析したところ、逆転写酵素領域において K65R, K70R, K103N, V118I, M184V/I, Y188L, G190A, T215F/Y が、プロテアーゼ領域において D30N, M46I, G48V, L63P, L90M がサブタイプ B と同様にサブタイプ C にもみられたが、逆転写酵素領域において V106I, K20I がサブタイプ B にはみられず、これらサブタイプ AE の症例において新たにみられた。

分担研究者

森下 高行 (愛知県衛生研究所 微生物課
主任研究員)

金田 次弘 (国立名古屋病院 臨床研究センター
室長)

大竹 徹 (大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課
課長)

たり、また、ある地域では中身が不確かな製剤が広まっており、その事がいっそう薬剤耐性 HIV の出現を助長しているのが現状である。一方で、現在広く利用されている薬剤耐性に関するデータはサブタイプ B におけるものであり、開発途上国に多いサブタイプ A や C、日本の性的接触による感染に多いサブタイプ AE などいわゆる non-B 型の HIV におけるデータに乏しいのが現状である。本研究の目的は、非サブタイプ B のデータから導かれたジェノタイプ解析アルゴリズムの必要性が急務と考え、永年我々と研究協力関係にあるインド、パキスタン、およびアフリカ・ケニアの政府関係者、病院、大学の医師らと協力し、これらの地域に多く流行する非サ

A. 研究目的

近年、HAART 療法が導入されて以来、薬剤耐性 HIV に対する対策が大きな課題となっている。アジアやアフリカの開発途上国においては十分な服用指導が行なわれないまま、抗 AIDS 薬を安価に提供し

ブタイプ B を中心に、薬剤耐性 HIV の遺伝学的特徴 (genotype) と感染性 (phenotype) との関連を構築し、開発途上国における将来の薬物治療など、AID 対策に重要な基底的および臨床的データを提供することを目的とする。

B. 研究方法

インドにおいては Sanjay Gandhi Postgraduate Institute Medical Sciences の Dr. Dhole 博士、パキスタンにおいては Karachi Awan Hospital の Dr. Rafiq 博士、アフリカ・ケニアにおいては Kenya Medical Research Institute の Dr. Ochieng 博士の協力を得て、また、国内において、非サブタイプ B として流行しているサブタイプ AE を中心に、抗 AIDS 治療に抵抗を示した症例より、患者血清を採取し、逆転写酵素およびプロテアーゼ領域の変異部位を解析する。その結果と、関連する臨床的データおよびサブタイプ B を基にした薬剤耐性のデータと比較検討し、新たに得られた逆転写酵素あるいはプロテアーゼ領域の変異部位における phenotype を検討する。

(倫理面への配慮)

調査研究実施国の実情にあわせ、その国の方針を尊重しつつ、原則としてわが国の基準すなわち「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 13 年 3 月 29 日文科科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)」を遵守して研究を遂行する。すなわち、検体収集にあたっては、現地側共同研究者によるインフォームドコンセントを確認後、被検者に遺伝子解析の研究目的であり、被検者のプライバシーの守秘義務に十分配慮する旨、説明し同意を得た上で血液を採取する。論文作成にあたっては被検者の氏名や年齢等、個人が同定できるような記載を避け、個人情報とは全て現地側共同研究者の管理とす

る。得られた検体は日本に持ち帰り、遺伝子解析で得られたデータは全て現地側共同研究者に提供する。

C. 研究結果

インドにおいて逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤による治療がおこなわれたサブタイプ C の AIDS 患者で解析が可能であった 19 例のうち、治療に対し抵抗性を示したものが 2 例みられた。この 2 例について、逆転写酵素領域およびプロテアーゼ領域の薬剤耐性変異の部位を解析したところ、逆転写酵素領域において K70R, M184V, T215F, K103N, G190A が、プロテアーゼ領域において M46I, L90M がサブタイプ B と同様にサブタイプ C にもみられたが、逆転写酵素領域 T69N, L74I, V106M がサブタイプ B にはみられず、これらサブタイプ C において新たな変異がみられた。さらに興味深いことに、逆転写酵素領域に H208Y の変異が、治療に反応した 17 例にはみられず、治療に抵抗した 2 例のみに共通してみられた。これらの変異がサブタイプ C のみで見られる特徴的な耐性関連変異であるかは、今後、詳細に検討する必要がある。

また、国内において非サブタイプ B として流行しているサブタイプ AE について、逆転写酵素領域およびプロテアーゼ領域の薬剤耐性変異の部位を解析したところ、逆転写酵素領域において K65R, K70R, K103N, V118I, M184V/I, Y188L, G190A, T215F/Y が、プロテアーゼ領域において D30N, M46I, G48V, L63P, L90M がサブタイプ B と同様にサブタイプ C にもみられたが、逆転写酵素領域において V106I, K20I がサブタイプ B にはみられず、これらサブタイプ AE の症例において新たにみられた。

D. 考察

今回、逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤による治療に抵抗を示し、解析し得たのはわずか2例であったが、この2例共に、従来のサブタイプBのデータを基にした薬剤耐性関連遺伝子とは異なる変異がみられた。すなわち、これまで逆転写酵素領域T69D, L74V, V106Aが薬剤耐性関連変異とされていたが、上記のサブタイプCではそれぞれT69N, L74I, V106Mになっており、このうち、V106Mは昨年 Brenner らによって、すでに報告されており (AIDS. 17(1):F1-5, 2003 Jan 3)、今回の他の2ヶ所の変異、T69N, L74I についても、少なくともサブタイプCに特徴的な耐性関連変異である可能性が高い。さらに、治療に反応した17例にはみられず、治療に抵抗した2例のみに共通してみられた逆転写酵素領域の H208Y の変異、さらに、サブタイプ AE の逆転写酵素領域にみられた V106I, K20I も、非 B サブタイプにみられる新しい薬剤耐性関連変異である可能性がある。今後、サブタイプ C 以外の non-B サブタイプの症例を重ねると同時に、新たに見つかった変異についての phenotype の解析を行なう必要がある。

E. 結論

逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤による治療に抵抗を示したサブタイプCの2例において、従来のサブタイプBのデータを基にした薬剤耐性関連遺伝子とは異なる T69N, L74I, V106M が逆転写酵素領域にみられた。さらに、治療に反応した17例にはみられず、治療に抵抗した2例のみに共通して、H208Y の変異が逆転写酵素領域にみられ、サブタイプ AE の逆転写酵素領域には V106I, K20I がみられた。これも non-B サブタイプにみられる新しい薬剤耐性関連変異である可能性がある。今後症例を重ねることにより、さらに多くのサブタイプ B に見られない non-B サブタイプに特徴的な耐性関連変異および関連遺伝子が見い出される可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表参照

H. 知的所有権の出願・登録状況

特になし。

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

HIV サブタイプCにおける薬剤耐性関連遺伝子に関する研究

分担研究者 森下 高行 愛知県衛生研究所 微生物課 主任研究員

研究要旨

インドにおいて逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤による治療がおこなわれたサブタイプCのAIDS患者で解析が可能であった19例のうち、治療に対し抵抗性を示したものが2例みられた。この2例について、逆転写酵素領域およびプロテアーゼ領域の薬剤耐性変異の部位を解析したところ、逆転写酵素領域においてK70R, M184V, T215F, K103N, G190Aが、プロテアーゼ領域においてM46I, L90MがサブタイプBと同様にサブタイプCにもみられたが、逆転写酵素領域T69N, L74I, V106MがサブタイプBにはみられず、これらサブタイプCの症例において新たな変異がみられた。さらに興味深いことに、逆転写酵素領域H208Yの変異が、治療に反応した17例にはみられず、治療に抵抗した2例のみに共通してみられた。

A. 研究目的

近年、HAART療法が導入されて以来、薬剤耐性HIVに対する対策が大きな課題となっている。アジアやアフリカの開発途上国においては十分な服用指導が行なわれないまま、抗AIDS薬を安価に提供したり、また、ある地域では中身が不確かな製剤が広まっており、その事がいっそう薬剤耐性HIVの出現を助長しているのが現状である。一方で、現在広く利用されている薬剤耐性に関するデータはサブタイプBにおけるものであり、開発途上国に多いサブタイプAやC、日本の性的接触による感染に多いサブタイプAEなどいわゆるnon-B型のHIVにおけるデータに乏しいのが現状である。本研究の目的は、非サブタイプBのデータから導かれたジェノタイプ解析アルゴリズムの必要性が急務と考え、永年我々と研究協力関係にあるインド、パキスタン、およびアフリカ・ケニアの政府関係者、病院、大学の医師らと協力し、これらの地域に多く流行する非サブタイプBを中心に、薬剤耐性HIVの遺伝学的特

徴 (genotype) と感染性 (phenotype) との関連を構築し、開発途上国における将来の薬物治療など、AID対策に重要な基礎的および臨床的データを提供することを目的とする。

B. 研究方法

インドのSanjay Gandhi Postgraduate Institute Medical SciencesのDr. Dhole博士の協力を得て、抗AIDS治療に抵抗を示した症例より、患者血清を採取し、Env領域、逆転写酵素およびプロテアーゼ領域の遺伝子を解析した。その結果と、関連する臨床的データおよびサブタイプBを基にした薬剤耐性のデータと比較検討し、新たに得られた逆転写酵素あるいはプロテアーゼ領域の変異部位におけるphenotypeを検討する。

(倫理面への配慮)

調査研究実施国の実情にあわせ、その国の方針を尊重しつつ、原則としてわが国の基準すなわち「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文部科学省・厚生労働省・経済産

業省告示第1号)」を遵守して研究を遂行する。すなわち、検体収集にあたっては、現地側共同研究者によるインフォームドコンセントを確認後、被検者に遺伝子解析の研究目的であり、被検者のプライバシーの守秘義務に十分配慮する旨、説明し同意を得た上で血液を採取する。論文作成にあたっては被検者の氏名や年齢等、個人が特定できるような記載を避け、個人情報全て現地側共同研究者の管理とする。得られた検体は日本に持ち帰り、遺伝子解析で得られたデータは全て現地側共同研究者に提供する。

C. 研究結果

インドにおいて逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤による治療がおこなわれたサブタイプ C の AIDS 患者で解析が可能であった19例のうち、治療に対し抵抗性を示したものが2例みられた。この2例について、逆転写酵素領域およびプロテアーゼ領域の薬剤耐性変異の部位を解析したところ、逆転写酵素領域において K70R, M184V, T215F, K103N, G190A が、プロテアーゼ領域において M46I, L90M がサブタイプ B と同様にサブタイプ C にもみられたが、逆転写酵素領域 T69N, L74I, V106M がサブタイプ B にはみられず、これらサブタイプ C において新たな変異がみられた。さらに興味深いことに、逆転写酵素領域に H208Y の変異が、治療に反応した17例にはみられず、治療に抵抗した2例のみに共通してみられた。これらの変異がサブタイプ C のみに見られる特徴的な耐性関連変異であるかは、今後、詳細に検討する必要がある。

D. 考察

今回、逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤による治療に抵抗を示し、解析し得たのはわずか2例であったが、この2例共に、従来のサブタイプ B のデータを基にした薬剤耐性関連遺伝子とは異

なる変異がみられた。すなわち、これまで逆転写酵素領域 T69D, L74V, V106A が薬剤耐性関連変異とされていたが、上記のサブタイプ C ではそれぞれ T69N, L74I, V106M になっており、このうち、V106M は昨年 Brenner らによって、すでに報告されており (AIDS. 17(1):F1-5, 2003 Jan 3)、今回の他の2ヶ所の変異、T69N, L74I についても、少なくともサブタイプ C に特徴的な耐性関連変異である可能性が高い。さらに、治療に反応した17例にはみられず、治療に抵抗した2例のみに共通してみられた逆転写酵素領域の H208Y の変異も、非 B サブタイプにみられる新しい薬剤耐性関連変異である可能性がある。今後、サブタイプ C 以外の non-B サブタイプの症例を重ねると同時に、新たに見つかった変異についての phenotype の解析を行なう必要がある。

E. 結論

逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤による治療に抵抗を示したサブタイプ C の2例において、従来のサブタイプ B のデータを基にした薬剤耐性関連遺伝子とは異なる T69N, L74I, V106M が逆転写酵素領域にみられた。さらに、治療に反応した17例にはみられず、治療に抵抗した2例のみに共通して、H208Y の変異が逆転写酵素領域にみられた。これも non-B サブタイプにみられる新しい薬剤耐性関連変異である可能性がある。今後症例を重ねることにより、さらに多くのサブタイプ B に見られない non-B サブタイプに特徴的な耐性関連変異および関連遺伝子が見い出される可能性がある。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表参照

H. 知的所有権の出願・登録状況

特になし。

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

非サブタイプ B 型 HIV における薬剤耐性関連遺伝子に関する研究（名古屋地域）

分担研究者 金田 次弘 国立名古屋病院 臨床研究センター 室長

研究要旨

国立名古屋病院において抗 AIDS 療法を受けた非サブタイプ B 型 HIV 患者を対象に、逆転写酵素領域およびプロテアーゼ領域の薬剤耐性変異の部位を解析したところ、逆転写酵素領域において K103N, V118I, M184V/I, G190A, T215F/Y が、プロテアーゼ領域において D30N, L90M がサブタイプ B と同様にサブタイプ C にもみられたが、今回、非サブタイプ B 型に特有な major (primary) な変異はみられなかった。

A. 研究目的

近年、HAART 療法が導入されて以来、薬剤耐性 HIV に対する対策が大きな課題となっている。アジアやアフリカの開発途上国においては十分な服用指導が行なわれないうまま、抗 AIDS 薬を安価に提供したり、また、ある地域では中身が不確かな製剤が広まっており、その事がいっそう薬剤耐性 HIV の出現を助長しているのが現状である。一方で、現在広く利用されている薬剤耐性に関するデータはサブタイプ B におけるものであり、開発途上国に多いサブタイプ A や C、日本の性的接触による感染に多いサブタイプ AE などいわゆる non-B 型の HIV におけるデータに乏しいのが現状である。本研究の目的は、非サブタイプ B のデータから導かれたジェノタイプ解析アルゴリズムの必要性が急務と考え、非サブタイプ B 薬剤耐性 HIV の遺伝学的特徴 (genotype) と感染性 (phenotype) との関連を構築し、AID 対策に重要な基礎的および臨床的データを提供することを目的とする。

B. 研究方法

国立名古屋病院において抗 AIDS 療法を受けた非サブタイプ B 型 HIV 患者から患者血清を採取し、Env 領域、逆転写酵素およびプロテアーゼ領域の変異部位を解析する。その結果と、関連する臨床的データおよびサブタイプ B を基にした薬剤耐性のデータと比較検討し、新たに得られた逆転写酵素あるいはプロテアーゼ領域の変異部位における phenotype を検討する。

(倫理面への配慮)

調査研究実施国の実情にあわせ、その国の方針を尊重しつつ、原則としてわが国の基準すなわち「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）」を遵守して研究を遂行する。すなわち、検体収集にあたっては、現地側共同研究者によるインフォームドコンセントを確認後、被検者に遺伝子解析の研究目的であり、被検者のプライバシーの守秘義務に十分配慮する旨、説明し同意を得た上で血液を採取する。論文作成にあたっては被検者の氏名や年齢等、個人が同定できるような記載を

避け、個人情報は全て現地側共同研究者の管理とする。得られた検体は日本に持ち帰り、遺伝子解析で得られたデータは全て現地側共同研究者に提供する。

C. 研究結果

国立名古屋病院において抗 AIDS 療法を受けた非サブタイプ B 型 HIV 患者は、1 例がサブタイプ F で、残り 8 例はサブタイプ AE であった。これらの症例について、逆転写酵素領域およびプロテアーゼ領域の薬剤耐性変異の部位を解析したところ、逆転写酵素領域において K103N, V118I, M184V/I, G190A, T215F/Y が、プロテアーゼ領域において D30N, L90M がサブタイプ B と同様にみられ、非サブタイプ B 型に特有な major (primary) な変異はみられなかった。

D. 考察

今回、非サブタイプ B 型 HIV の症例数が少な

かったが、major (primary) な薬剤耐性変異を中心に解析したが、見られた変異はすべてサブタイプ B 型に見られる変異と同様なものであった。今後、さらに non-B サブタイプの症例を重ねて解析を行なう予定である。

E. 結論

今回、解析した 9 例の非サブタイプ B 型 HIV で見られた major (primary) な薬剤耐性変異はすべてサブタイプ B 型に見られる変異と同様なものであった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表参照

H. 知的所有権の出願・登録状況

特になし。

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

非サブタイプ B 型 HIV における薬剤耐性関連遺伝子に関する研究（大阪地域）

分担研究者 大竹 徹 大阪府公衆衛生研究所、ウイルス課、課長

研究要旨

大阪府公衆衛生研究所において解析し得た、抗 AIDS 療法を受けた非サブタイプ B 型 HIV 患者を対象に、逆転写酵素領域およびプロテアーゼ領域の薬剤耐性変異の部位を解析したところ、逆転写酵素領域において K65R, K70R, K103N, M184V/I, Y188L, G190A, T215F/Y が、プロテアーゼ領域において M46I, G48V, L63P がサブタイプ B と同様にサブタイプ C にもみられたが、逆転写酵素領域において V106I の変異がサブタイプ B にはみられず、サブタイプ AE の症例において新たにみられた。

A. 研究目的

近年、HAART 療法が導入されて以来、薬剤耐性 HIV に対する対策が大きな課題となっている。アジアやアフリカの開発途上国においては十分な服用指導が行なわれないうまま、抗 AIDS 薬を安価に提供したり、また、ある地域では中身が不確かな製剤が広まっており、その事がいっそう薬剤耐性 HIV の出現を助長しているのが現状である。一方で、現在広く利用されている薬剤耐性に関するデータはサブタイプ B におけるものであり、開発途上国に多いサブタイプ A や C、日本の性的接触による感染に多いサブタイプ AE などいわゆる non-B 型の HIV におけるデータに乏しいのが現状である。本研究の目的は、非サブタイプ B のデータから導かれたジェノタイプ解析アルゴリズムの必要性が急務と考え、非サブタイプ B 薬剤耐性 HIV の遺伝学的特徴 (genotype) と感染性 (phenotype) との関連を構築し、AID 対策に重要な基礎的および臨床的データを提供する事を目的とする。

B. 研究方法

抗 AIDS 療法を受けた非サブタイプ B 型 HIV 患者から患者血清を採取し、Env 領域、逆転写酵素およびプロテアーゼ領域の変異部位を解析する。その結果と、関連する臨床的データおよびサブタイプ B を基にした薬剤耐性のデータと比較検討し、新たに得られた逆転写酵素あるいはプロテアーゼ領域の変異部位における phenotype を検討する。

(倫理面への配慮)

調査研究実施国の実情にあわせ、その国の方針を尊重しつつ、原則としてわが国の基準すなわち「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）」を遵守して研究を遂行する。すなわち、検体収集にあたっては、現地側共同研究者によるインフォームドコンセントを確認後、被検者に遺伝子解析の研究目的であり、被検者のプライバシーの守秘義務に十分配慮する旨、説明し同意を得た上で血液を採取する。論文作成にあたっては被検

者の氏名や年齢等、個人が同定できるような記載を避け、個人情報 は全て現地側共同研究者の管理とする。得られた検体は日本に持ち帰り、遺伝子解析で得られたデータは全て現地側共同研究者に提供する。

C. 研究結果

大阪府公衆衛生研究所において解析し得た AIDS 療法を受けた非サブタイプ B 型 HIV 患者はすべてサブタイプ AE であった。これらについて、逆転写酵素領域およびプロテアーゼ領域の薬剤耐性変異の部位を解析したところ、逆転写酵素領域において K65R, K70R, K103N, M184V/I, Y188L, G190A, T215F/Y が、プロテアーゼ領域において M46I, G48V, L63P がサブタイプ B と同様にサブタイプ C にもみられたが、逆転写酵素領域において V106I の変異がサブタイプ B にはみられず、サブタイプ AE の症例において新たにみられた。

D. 考察

今回、サブタイプ AE の逆転写酵素領域にみられ

た V106I も非 B サブタイプにみられる新しい薬剤耐性関連変異である可能性がある。今後、non-B サブタイプの症例を重ねると同時に、新たに見つかった変異についての phenotype の解析を行なう予定である。

E. 結論

サブタイプ AE の逆転写酵素領域に、サブタイプ B にはみられない V106I の変異がみられ、non-B サブタイプにみられる新しい薬剤耐性関連変異である可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表参照

H. 知的所有権の出願・登録状況

特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表

1. T. Oki, Y. Usami, M. Nakai, M. Sagisaka, H. Ito, K. Nagaoka, K. Yamanaka, N. Mamiya, M. Utsumi and T. Kaneda.
Pharmacokinetics of Lopinavir after Administration of Kaletra in Healthy Japanese Volunteers.
Biol. Pharm. Bull. in press
2. Shirou Ibe, Naomi Shibata, Makoto Utsumi and Tsuguhiko Kaneda:
Selection of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Variants with an Insertion Mutation in the P6 ^{Gag} and P6 ^{Pol} Genes under Highly Active Antiretroviral Therapy.
Microbiol. Immunol., 47, 71-79 (2003).
3. Yoshiko Usami, Tsuyoshi Oki, Masahiko Nakai, Masafumi Sagisaka and Tsuguhiko Kaneda.
A Simple HPLC Method for Simultaneous Determination of Lopinavir, Ritonavir and Efavirenz.
Chem. Pharm. Bull. 51, 715-718 (2003).
4. Shirou Ibe, Naoe Hotta, Uta Takeo, Yukio Tawada, Naoto Mamiya, Katsuo Yamanaka, Makoto Utsumi and Tsuguhiko Kaneda
Prevalence of Drug-resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Therapy-naive Patient and Usefulness of Genotype Testing.
Microbiol. Immunol. 47, 499-505 (2003).
5. Junko Hattori, Shiro Ibe, Hiromi Nagai, Kaoru Wada, Takayuki Morishita, Katsuhiko Sato, Makoto Utsumi and Tsuguhiko Kaneda
Prevalence of infection and genotypes of GBV-C/HGV among homosexual men.
Microbiol. Immunol., 47, 759-763 (2003)
6. Tewtrakul S, Miyashiro H, Nakamura N, Hattori M, Kawahata T, Otake T, Yoshinaga T, Fujiwara T, Supavita T, Yuenyongsawad S, Rattanasurwon P, Dej-Adisai S,
HIV-1 integrase inhibitory substances from *Coleus parvifolius*,
Phytotherapy Research, 17, 232-239, 2003
7. Hidehito Urata, Tetsuya Kumashiro, Takuya Kawahata, Toru Otake, and Masao Akagi
Anti-HIV-1 activity and mode of action of mirror image oligodeoxynucleotide analogue of zintevir
Biochem. Biophys. Res. Commun. 313, 55-61 (2004)

20030570

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。