

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確認された。しかし症例により、薬剤血中濃度に大きな差が見られていることから、これら 10 症例の多剤排出遺伝子の検索(ABCB1 と ABCC4 の SNPs タイピング) を、東京大学医科学研究所の北村義浩先生との共同研究で開始した。詳細な検討にはさらなる情報の蓄積が必要と考えられるが、SQV 血中濃度との明らかな相関は今のところ示されていない。

一方、d4T を含む HAART で治療中の患者で、乳酸値が上昇した症例と、血糖値とそれに伴う HbA<sub>1c</sub> の上昇が見られた症例を経験した。それぞれ、d4T を中止しその他の NRTIs に変更することにより、速やかな正常値への復帰が認められた。現在これらの副作用出現症例の薬剤代謝に関する研究を、細胞レベルで進めている。

#### D. 考察

投与量や体重が、さほど変わらないにも関わらず、SQV の血中濃度に約 10 倍の差がある症例があり、これまで報告されてきたプロテアーゼ阻害剤の代謝に関与するといわれる、多剤排出トランスポーターである MDR1 遺伝子 (ABCB1) の SNPs タイピングを東京大学医科学研究所の北村義浩先生と共同研究で行っている。また、一部しか解析が終わっていないが、最も高値を示した症例と最も低値であった症例の間に明らかなタイピングの違いは今のところ認められていない。

また、d4T に代表される、代謝異常を惹起する薬剤を含む HAART を施行している場合、定期的に乳酸値や血糖値また、HbA<sub>1c</sub> 等の測定を行うことで、比較的早期に副作用の出現を察知することができ、薬剤変更を速やかに行うことが可能となる。また、当該薬剤を変更することにより、副作用の発現や、異常値の遷延を最小限に留められることも確認できた。今後は、同じ薬剤を服用しても、代謝異常が出現する症例としない症例の違いを、細胞レベルで検討すべく現在各症例から細胞株を作製している。

#### 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、症例数を増やして報告した。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。また、プロテアーゼ阻害剤の排出に関与する MDR1 遺伝子について SNPs タイピングを開始したが、これまでのところ最も高値を示した症例と最も低値であった症例の間に明らかなタイピングの違いは認められていない。今後、明らかな耐性変異が Protease 領域に見られないにも関わらず、SQV 耐

性を示す症例における検討も合わせて行う必要があると考える。また、出現可能性の高い代謝異常に関しては、変動しうる測定値の定期的測定を徹底することが、今後必要であると言える。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yoshimura, K., Ido, E., Akiyama, H., Kimura, T., Aoki, M., Suzuki, H., Mitsuya, H., Hayami, M., Matsushita, S. The impact of highly active antiretroviral therapy by the oral route on the CD8 subset in monkeys infected chronically with SHIV89.6P. *J. Virol. Methods*, 112:121-128, 2003.
2. Koito, A., Kameyama, Y., Cheng-Mayer, C., Matsushita, S. Susceptibility of mink (Mustelavision)-derived cells to replication by human immunodeficiency virus type-1. *J. Virol.*, 77:5109-5117, 2003.
3. 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.

##### 2. 学会発表

1. Matsushita S., Kimura T., Shirai N., Koito A., Yoshimura K.: Evaluation of residual viral replication for optimization of HAART. 1<sup>st</sup> International Workshop on HIV Persistence during Therapy. 12.10-12, 2003, Saint Martin, FWI.
2. Matsushita S. Status of HIV/AIDS in Japan. International Symposium of the Foundation of East Asia Network on HIV. 9.26, 2003, Seoul, Korea.
3. Yoshimura K, Kimura T, Matsushita S: Proviral DNA (pDNA) and turn over levels in HIV-1-positive long-term non-progressors (LTNPs). 2003 International Meeting of the Institute of Human Virology. 9.29-10.3 2003, Baltimore, U.S.A.
4. Matsushita S.: Anti-HIV immunity of patients with long-term viral suppression by HAART. U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program 15<sup>th</sup> Joint Meeting of the AIDS Panels, 3.5-7, 2003, Okinawa.
5. 吉村和久、木村哲也、松下修三: Proviral DNA (pDNA) and turn over levels in HIV-1-positive long-term non-progressors (LTNPs). 第 17 回日本エイズ学会学術集会・総

会、11.27-29, 2003, 神戸

6. 木村哲也、吉村和久、祁内 梓、小糸 厚、松下修三: HIV エンベロープ C3 変異による抗 HIV 中和抗体からの逃避. 第 17 回日本エイズ学会学術集会・総会、11.27-29, 2003, 神戸
7. 祁内 梓、木村哲也、吉村和久、小糸 厚、松下修三: HIV-nef 融合蛋白を用いた細胞性・液性免疫の誘導. 第 17 回日本エイズ学会学術集会・総会、11.27-29, 2003, 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

### III.研究成果の刊行に関する一覧表

## 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

## 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
Lay Myint, Masakazu Matsuda, Zene Matsuda, Yoshiyuki Yokomaku, Tomoko Chiba, Aiko Okano, Kaneo Yamada, Wataru Sugiura	Gag Non-Cleavage Site Mutations Contribute to Full Recovery of Viral Fitness in Protease Inhibitor-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1.	Antimicrobial Agents & Chemotherapy	48	444-452	2004
Koya Ariyoshi, Masakazu Matsuda, Hideka Miura, Sachiko Tateishi, Kaneo Yamada, Wataru Sugiura.	Patterns of Point Mutations Associated With Antiretroviral Drug Treatment Failure CRF01_AE(Subtype E) Infection Differ From Subtype B Infection.	JAIDS	33	336-342	2003
J Snoeck, R Kantor, RW Shafer, I Derdelinckx, AP Carvalho, B Wynhoven, MA Soares, P Cane, J Clarke, C Pillay, S Sirivichayakul, K Ariyoshi, A Holguin, Z Grossman, R Rodrigues, MB Bouzas, P Cahn, LF Brigido, V Soriano, W Sugiura, P Phanuphak, L Morris, J Weber, D Pillay, A Tanuri, PR Harrigan, R Camacho, JM Schapiro, D Katzenstein, AM Vandamme	Evaluation of Five Interpretation Algorithms for the Prediction of Drug Susceptibility in Non-B Subtype.	Antiviral Therapy	8	s111	2003
R Kantor, RW Shafer, AP Carvalho, B Wynhoven, MA Soares, P Cane, J Clarke, J Snoeck, C Pillay, S Sirivichayakul, K Ariyoshi, A Holguin, Z Grossman, R Rodrigues, MB Bouzas, P Cahn, LF Brigido, V Soriano, W Sugiura, P Phanuphak, L Morris, A-M Vandamme, J Weber, D Pillay, A Tan, D Katzenstein	Nucleic acid differences between HIV-1 non-B and reverse transcriptase and protease sequences at drug resistance positions.	Antiviral Therapy	8	s58	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
L Myint, M Matsuda, T Chiba, H Yan, J Kakizawa, A Okano, M Hamatake, M Nishizawa, W Sugiura	Analysis of Virion Morphology and Assembly Process in Protease Inhibitor Resistant HIV-1.	Antiviral Therapy	8	s91	2003
Wataru Sugiura, Kazunori Shimada, Masakazu Matsuda, Tomoko Chiba, Lay Myint, Aiko Okano and Kaneo Yamada	Novel Genotyping Assay for Human Immunodeficiency Virus Type-1 Drug Resistance Using Enzyme Linked Mini-Sequence Assay.	Journal of Clinical Microbiology	41	4971-4979	2003
杉浦 互	HIV の薬剤耐性研究の現状と今後の課題	現代医療	35(6)	113-118	2003
杉浦 互	日本における薬剤耐性 HIV-1 の現状	臨床とウイルス	31(4)	272-282	2003
宇佐美好子、大木剛、中井正彦、鷲坂昌史、金田次弘	ロピナビル/リトナビルおよびエファビレンツの血中濃度同時測定法の確立	医療		in press	2004
T. Oki, Y. Usami, M. Nakai, M. Sagisaka, H. Ito, K. Nagaoka, N. Mamiya, K. Yamanaka, M. Utsumi, T. Kaneda	Pharmacokinetics of Lopinavir After Administration of Kaletra in Healthy Japanese Volunteers.	Biol. Pharm. Bull.		in press	2004
Tanaka, Y., Kato, S., Tanaka, M., Kuji, N., and Yoshimura, Y.	Structure and expression of the human oocyte-specific histone H1 gene elucidated by direct RT-nested PCR of a single oocyte.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	304	351-357	2003
Kato, S., Saito, Y., Tanaka, R., Hiraishi, Y., Kitamura, N., Matsumoto, T., Hanabusa, H., Kamakura, M., Ikeda, Y., and Negishi, M.	Differential Prevalence of HIV-1 Subtype B and CRF01_AE among Different Sexual Transmission Groups in Tokyo, Japan, as Revealed by Subtype-specific PCR.	AIDS Res. Hum. Retroviruses.	19(11)	1057-1063	2003
神野正雄、酒井謙、近藤憲一、井上保、山井礼子、小池麻耶、岩下光利、中村幸雄、花房秀次、兼子智、加藤真吾	夫 HIV 陽性、妻 HIV 陰性の夫婦に対する洗浄精子 ICSI による本邦最初妊娠例	日本産婦人科学東京地方部会誌	52(1)	100-103	2003
金田次弘、加藤真吾、山元泰之、千葉智子、杉浦互。	抗 HIV 療法のモニタリング	日本エイズ学会誌	5(1)	109-112	2003
Miura T, Goto M, Hosoya N, Odawara T, Kitamura Y, Nakamura T, Iwamoto A.	Depletion of mitochondrial DNA in HIV-1-infected patients and its amelioration by antiretroviral therapy.	J Med Virol.	70(4)	497-505	2003
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	302(3)	489-495	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
Yoshimura, K., Ido, E., Akiyama, H., Kimura, T., Aoki, M., Suzuki, H., Mitsuya, H., Hayami, M., Matsushita, S.	The impact of highly active antiretroviral therapy by the oral route on the CD8 subset in monkeys infected chronically with SHIV89.6P.	J. Virol. Methods.	112	121-128	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Koito, A., Kameyama, Y., Cheng-Mayer, C., Matsushita, S.	Susceptibility of mink (Mustelavision)-derived cells to <i>replication</i> by human immunodeficiency virus type-1.	J. Virol.	77	5109-5117	2003
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