

ウイルス量減少とは関連を示さなかった。これらの患者の一部から EB ウイルスを用いて不死化し樹立した B 細胞株を用いて細胞内から細胞外への NFV の排出を調べたところ、細胞内から迅速に排出される第 1 相とその後緩やかに排出される第 2 相の 2 相性の排出パターンを示した。第 2 相における細胞内 NFV の半減期は ABCB1 遺伝子エクソン 26 の SNP が T/T の細胞の方が C/C の細胞よりもおよそ 3 倍短かった。

4. CD209L 遺伝子

タイ Lampang におけるコホート調査において CD209L 遺伝子のエクソン 5 にある SNP を調べた。変異型が非感染者において有意に多かったので、この遺伝型は HIV 感染に対し抵抗性であると思われる。

D. 考察

プロテアーゼ阻害薬の NFV を含む抗ウイルス療法を開始後にみられた糖代謝異常に PGC1 遺伝子が関わることが示唆された。さらに脂質代謝（リポジストロフィー）に関わる adiponectin の血中濃度に adiponectin 自身の SNPs が関わっていることも示唆された。いずれも比較的小さい対象から統計的に有意な差が認められたので、今後はさらに対象人数を増やして信頼精度を高める。その成果の上で HIV 患者の治療において副作用を下げるプログラムを作成する。

in vitro で解析した結果では、NFV の排出速度は確かに ABCB1 遺伝子のエクソン 26 にある SNP との間に関連があった。しかしこの SNP は臨床データとは統計的に有意な関連を見いだせなかった。対象数が少ないことによるのかもしれない。また、こ

のような retrospective な研究では、同じ治療薬物を服用する対象のだけを多く解析することは極めて難しいので、そのために有意な差を認めなかった可能性もある。

CD209L 遺伝子については タイの Lampang におけるコホート調査で CD209L 遺伝子のエクソン 5 にある SNP が HIV 感染成立に関わっている可能性が示唆された。この SNP は L-SIGN 分子においてアミノ酸置換を起こす。この置換が L-SIGN 分子の機能が変化するかどうかについても研究を進める。L-SIGN と同様の機能を有する DC-SIGN をコードする CD209 遺伝子における SNPs についてもタイにおいて SNP の同定とタイピングを進める。

E. 結論

抗 HIV プロテアーゼ阻害薬による治療の効果、副作用に関わる可能性のある SNPs を見いだした。HIV 感染の成立に関わる可能性のある遺伝子を見いだした。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 発表

(1) 原著

1. Takahashi, T., Goto, M., Kanda, T., and Iwamoto, A. Utility of testing bronchoalveolar lavage fluid for cryptococcal ribosomal DNA. *J Int Med Res* 31:324-329, 2003.
2. 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.
3. Tsunetsugu-Yokota, Y., Morikawa, Y., Isogai, M., Kawana-Tachikawa, A., Odawara, T., Nakamura, T., Grassi, F., Autran, B., and A. Iwamoto. Yeast-derived human immunodeficiency virus type 1 p55(gag) virus-like particles activate dendritic cells (DCs) and induce perforin expression in Gag-specific CD8(+) T cells by cross-presentation of DCs. *J Virol* 77:10250-9, 2003.
 4. Sakuragi, J., Ueda, S., Iwamoto, A, and Shioda, T. Possible role of dimerization in human immunodeficiency virus type 1 genome RNA packaging. *J. Virol.* 77:4060-4069, 2003.
 5. 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.* 41: 2492-2497, 2003.
 6. 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.* 70:497-505, 2003.
 7. Koibuchi, T., Nakamura, T., Miura, T., Endo, T., Nakamura, H., Takahashi, T., Kim, H-S., Wataya, Y., Washizaki, K., Yoshikawa, K., and Iwamoto, A. Acute disseminated encephalomyelitis following *Plasmodium vivax* malaria. *J. Infect. Chemother.* 9:254-256, 2003.
 8. Komuro, I., Yokota, Y., Yasuda, S., Iwamoto, A, and Akagawa, K.S. CSF-induced and HIV-1-mediated distinct regulation of Hck and C/EBP β represent a heterogeneous susceptibility of monocyte-derived macrophage to M-tropic HIV-1 infection. *J. Exp. Med.* 198:443-453, 2003.
 9. Yokomaku, Y., Miura, H., Tomiyama, H., Kawana-Tachikawa, A, Takiguchi, M., Nagai, Y., Iwamoto, A, Matsuda, Z., and Ariyoshi, K. Impaired epitope processing and presentation as a major escape mechanism from CTL recognition in HIV-1 infection. *J. Virol.* In perss, 2004.
 10. Yamada, T., Watanabe, N., Nakamura, T and Iwamoto, A. Antibody-dependent cellular cytotoxicity via a humoral immune epitope of Nef protein expressed on the cell surface. *J. Immunology* In press, 2004.
- (2) 口頭発表
Dayong Zhu, Hitomi Taguchi-Nakamura, Tetsuya Nakamura, Aikichi Iwamoto, and Yoshihiro Kitamura. Single nucleotide polymorphisms of the

multidrug resistance transporter 1
affect intracellular concentration of
nelfinavir, a HIV protease inhibitor in
lymphoblastoid cell lines. The 10th
East Asian Joint Symposium on
Biomedical Research, Kyoto, 2003 年
11 月

(3) 出版物

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）

分担研究報告書

HIV 母子感染及び病態進行に影響を及ぼす宿主因子の検討

分担研究者 市村 宏 金沢大学大学院医学研究科教授

研究要旨 HIV (human immunodeficiency virus)感染症では、HIV 感受性及び感染後の病態進行速度に個人差があることが知られている。近年、これらの原因となる宿主因子が明らかになりつつある。しかしながら、HIV 母子感染例の大半を占めるアフリカにおいて、宿主因子が HIV 母子感染に与える影響を調査した報告は少なく、その評価は確立していない。本研究では HIV コレセプター遺伝子多型に着目し、HIV 母子感染及び感染後の病態進行速度との関係を明らかにすることを目的とした。

1996 年から 2001 年にかけてケニア西部で行われた「短期ジドブジン (ZDV) 投与による HIV 母子感染予防のコホート研究」¹⁾に参加した妊婦から生まれた小児 147 名 (母親が短期 ZDV 投与を受けた小児 114 名、受けていない小児 33 名)を対象とした。HIV コレセプターの 1 つである CC chemokine receptor 5 (CCR5)プロモーター領域内の 7 ヶ所 (-2733A/G、-2554G/T、-2459G/A、-2135T/C、-2132C/T、-2086A/G、-1835C/T)、CCR5 翻訳領域内の A335V、CCR2 翻訳領域内の V64I、CCR5 の生理的リガンドである RANTES 遺伝子の In 1.1T/C について検討を行った。末梢血リンパ球から DNA を抽出し、PCR 法を用いて増幅し、RFLP 法とダイレクトシーケンス法または Taq-Man assay を用いて遺伝子多型 (SNP) を決定した。種々の SNP と HIV 母子感染及び出生後 2 年間の生存率の推移との相関について検討を行った結果、ZDV 投与群では、CCR5 プロモーター領域内の -2554 が T/T である児は G/G である児に比べて、また -2132 が T/T である児は C/C である児に比べて母子感染の危険が増大する傾向がみられた。これらの結果より、-2132 T/T 及び -2554 T/T が HIV 母子感染の危険を増大する可能性が示唆された。

A. 研究目的

HIV 感染症は、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus; HIV) がマクロファージや CD4 陽性 T 細胞に感染するために徐々に免疫力が低下し、感染してから平均 10 年で後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS、エイズ) に至る疾患である。この HIV 感染症において、何度も感染の危険にさらされながら感染を免れている人たちの存在、また感染後 15 年以上もエイズを発症しない長期未発症者 (long-term non progressor; LTNP) の存在が知られており、感染抵抗性及び病態進行速度に大きな個人差があることが明らかになっている。

近年、これらの感染抵抗性及び病態進行速度へ影響を与える宿主因子の解明が進められてきた。HIV は細胞に感染する際にレセプターとして CD4 を必要とする他に、コレセプターとして CC chemokine receptor 5 (CCR5) や CXCR chemokine receptor 4 (CXCR) などのケモカインレセプターを必要とする。このうち CCR5 を利用するウイルスが、主に初感染の原因ウ

イルスである。この CCR5 遺伝子の open reading frame に 32 塩基の欠乏 (CCR5 Δ 32) を持つ人の存在が明らかになった。CCR5 Δ 32 分子はケモカインレセプターとして機能できない。そのため、この変異のホモ接合体では HIV 感染に抵抗性を示す。他にも、HIV コレセプターのプロモーター領域やコレセプターの生理的リガンドなどに存在する遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) の中に、HIV 感染抵抗性や病態進行速度に影響を与えるものがあることが明らかになってきた。なお CCR5 Δ 32 は Caucasian で 10% 程度にみられるが、African には認められていない。このように各種 SNP の頻度に人種差を認めるものがあることから、人種毎の検討が必要と考えられる。

現在、HIV 感染症は世界規模で広がりをみせ、大きな問題となっている。HIV の感染経路は血液、性交、母子感染であるが、このうち HIV 母子感染の大半はサハラ砂漠以南のアフリカ諸国で起きている。HIV 母子感染は子宮内、経産道、母乳を介して起こる。現在有効とされている母子感染防止対策は、妊婦への抗 HIV 薬投

与、帝王切開、新生児への抗 HIV 薬投与、母乳の禁止である。このうち妊婦及び児への抗 HIV 薬投与については、1994 年に米国で行われた臨床試験：PACTG 076 (pediatric AIDS clinical trial group 076) を基本としたジドブジン (ZDV：核酸系逆転写酵素阻害剤) 単剤による周産期感染予防や、妊婦に対する ZDV を含む HAART (highly active antiretroviral therapy) が推奨されている。先進諸国ではこれら 4 つの母子感染防止対策が積極的に行われ、その効果が現れている。一方、アフリカ諸国においては、貧困や衛生環境、習慣等の社会経済的背景から妊婦への HAART や帝王切開、母乳の禁止は困難である。近年、妊婦及び新生児へのネビラピン (非核酸系逆転写酵素阻害剤) 1 回投与が母子感染予防に有効であることが新たに確認された。この方法は ZDV 単剤による周産期感染予防よりも安価で簡単な母子感染防止策として注目されたが、耐性ウイルスが出現しやすいという問題がある。アフリカ諸国において HIV 母子感染は、依然、深刻な状態である。

ケニアはサハラ砂漠以南の東アフリカ

に位置する国である。ケニアにおける妊婦の HIV 陽性率は約 10 %とされているが、ケニア西部では 20 %を超える地域も報告されており、HIV 母子感染が大きな問題となっている。そのケニア西部の田舎で、1996 年から 2001 年にかけて「短期 ZDV 投与による HIV 母子感染予防のコホート研究」¹⁾が行われた。短期 ZDV 投与は PACTG 076 よりも簡単でより安価であることから、発展途上国においても比較的实现可能なレジメとして推奨されている。本研究では、このコホート研究に参加した抗 HIV 抗体陽性の妊婦から生まれた小児のうち、HIV 感染の有無及び出生後 2 年間の生死が確認できた小児 147 名を対象とし、HIV コレセプター (CCR5、CCR2) 及び CCR5 の生理的リガンドである RANTES に存在する遺伝子多型と HIV 母子感染及び母子感染した児の予後との関係について検討を行った。前述したように、遺伝子多型には変異の頻度に人種差を認めるものがあるため人種毎の検討が必要と考えられる。しかしながら HIV 母子感染例の大半を占める African を対象として、遺伝子多型が HIV 母子感染に与える影響を

調査した研究は少なく、その評価は確立していない。本研究は、HIV 母子感染及び小児 AIDS 発症までの病態進行速度に影響を与える宿主因子を明らかにすることを目的として行った。

B. 研究方法

対象

1996年から2001年にかけて、ケニア西部の田舎で行われた「短期 ZDV 投与による HIV 母子感染予防のコホート研究(以下、コホート研究とする)」に参加した抗 HIV 抗体陽性の妊婦から生まれた小児のうち、HIV 感染の有無及び出生後 2 年間の生死が確認できた小児 147 名を対象とした。このうち、短期 ZDV 投与を受けた母親から生まれた小児は 114 名、短期 ZDV 投与を受けていない母親から生まれた小児は 33 名であった。検討した遺伝子多型 (Figure 1)

第 3 番染色体上にある CCR5 遺伝子のプロモーター領域内の 7 ヶ所 (-2733A/G、-2554G/T、-2459G/A、-2135T/C、-2132C/T、-2086A/G、-1835C/T) 及び翻訳領域内の A335V (335 番目のアミノ酸がアラニンか

らバリンへ変わる変異)、同染色体上にある CCR2 遺伝子の翻訳領域内の V64I (64 番目のアミノ酸がバリンからイソロイシンへ変わる変異)、第 17 番染色体上にある RANTES 遺伝子の第 1 イントロン内の In 1.1T/C (GenBank sequence AF088219 の 168923 番目)の計 10 ヶ所について検討を行った。

遺伝子多型の決定方法

あらかじめ児の末梢血リンパ球から抽出された DNA を用い、PCR 法を用いて目的の SNP を含む領域をそれぞれ増幅した。次に、制限酵素切断長多型 (restriction fragment length polymorphism: RFLP) 法やダイレクトシーケンス法または Taq-Man assay を用いて遺伝子多型をそれぞれ決定した。

統計学的検討

「SNP と HIV 母子感染との関係」については Fisher's exact 検定及びオッズ比を用いて検討した。「SNP と感染後の病態進行速度との関係」は Kaplan-Meyer 法により出生後 2 年間について生存曲線を描き、ログランク検定を用いて生存率の推移を統計学的に検討した。

倫理面への配慮

これらの検体は、すべて非連結匿名化した上で検討を行った。また、本研究は、ケニア中央医学研究所の倫理委員会ならびに金沢大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を受けた上で行った。

C. 研究結果

遺伝子型の分布

各々の SNP について、ZDV 投与群の児と ZDV 非投与群の児との間で遺伝子型(変異を両染色体上に持つ児、片側の染色体上に持つ児、変異を持たない児)の分布に差がないことを確認するために、「児の遺伝子型」と「母親に対する ZDV 投与の有無」との関係について 3×2 分割表を用い Fisher's exact 検定を行った。

その結果、CCR5 プロモーター領域内の -2554 G/T 及び -2132 C/T について、ZDV 投与群の児と ZDV 非投与群の児との間で遺伝子型の分布に有意差が認められた (Table 1)。

SNP の HIV 母子感染への影響

ZDV 投与群の児と ZDV 非投与群の児との間で遺伝子型の分布に有意差が認めら

れたので、「短期 ZDV 投与による HIV-1 母子感染減少効果」と「児の遺伝子型による HIV 母子感染への影響」との混同を避けるために、ZDV 投与群の児と ZDV 非投与群の児に分けて検討した (Table 2, 3)。

Fisher's exact 検定

各々の SNP について、児の遺伝子型 (変異を両染色体上に持つ児、片側の染色体上に持つ児、変異を持たない児)と HIV 母子感染の有無との関係を 3×2 分割表を用いて検討した。その結果、統計学的に有意ではなかったものの、ZDV 投与群の児において CCR5 プロモーター領域内の -2554 G/T 及び -2132 C/T の遺伝子型が HIV 母子感染の有無に影響する傾向 (-2554 G/T; $p=0.11$, -2132 C/T; $p=0.09$) がみられた。

その他の SNP については HIV 母子感染への影響は認められなかった。

オッズ比

各々の SNP について、「変異を両染色体上に持たない児」と比較した「変異を両染色体上に持つ児」における HIV-1 母子感染のオッズ比及び 95% CI (confidential interval) を計算した。その結果、ZDV 投

与群において CCR5 プロモーター領域内の -2554 G/T に T/T を持つ児は G/G を持つ児に比べて有意に母子感染の危険が高かった (オッズ比 =26.5、95% CI[1.18, 594.6])。また、-2132 C/T に T/T を持つ児は C/C を持つ児に比べて有意に母子感染の危険が高かった (オッズ比=21、95% CI[1.04, 423.5])。

その他の SNP については HIV 母子感染率への影響は認められなかった。

出生後 2 年間の生存率推移への影響

各々の SNP について、HIV 母子感染児の遺伝子型 (変異を両染色体上に持つ児、片側の染色体上に持つ児、変異を持たない児) が出生後 2 年間の生存率推移に影響を与えるかどうかを検討した (Figure 2)。その結果、今回検討した SNP のうち出生後 2 年間の生存率推移への影響が認められたものはなかった (全て: $p>0.05$)。

D. 考察

本研究では HIV コレセプター (CCR5、CCR2) 及び CCR5 の生理的リガンドである RANTES 内の遺伝子多型のうち、African に存在することが既に報告されている 10

ヶ所について HIV 母子感染率及び感染児の予後との関係を検討した。その結果、CCR5 プロモーター領域内の -2554 G/T 及び -2132 C/T については、ZDV 投与群において T/T を持つ児の母子感染率が高い傾向がみられた。

CD4 陽性 T 細胞上の CCR5 の発現量は、翻訳領域に変異を持たない個体においても個人差があることが知られている。この理由として、CCR5 プロモーター領域内の変異によってプロモーター活性が変化し、CCR5 の発現量に個人差が生じている可能性が考えられている。実際、CCR5 プロモーター領域内の -2554 を含む領域に転写制御因子 NF- κ B/Rel ファミリーが結合すること、また、-2554 の G から T への変化はこれらの転写制御因子との親和性を高めることが EMSA (electrophoretic mobility shift assay) による実験で明らかになっている。本研究では、ZDV 投与群の -2554 に T/T を持つ児は G/G を持つ児に比べて母子感染率が高い傾向を示していた。よって、-2554 に T/T を持つ個体ではプロモーター活性が上昇し、HIV 感受性が増大する可能性が考えられた。

CCR5 プロモーター領域内の-2132 C/T については、African American において -2132 が T/T である児の母子感染率 (47.6%) が C/C である児の母子感染率 (13.4%) に比べて有意に高かったという報告がある。また、African を対象とした別の研究においても、同様の傾向が報告されている。本研究でみられた傾向は、これらの報告と一致していた。

以上のことから、-2554 G/T 及び-2132 C/T が HIV 母子感染に影響を及ぼす宿主因子である可能性が示唆される。今後、さらに対象児数を増やしてこれらの SNP を検討し、本研究でみられた傾向を確認したい。

なお、ZDV 非投与群ではこれらの傾向は認められなかった。CCR5 プロモーター領域内の-2554 G/T 及び-2132 C/T について ZDV 投与群の児と ZDV 非投与群の児との間で遺伝子型の分布に差が認められたが、ZDV は逆転写酵素阻害剤であり妊婦に対する短期 ZDV 投与が児の遺伝子型に影響を与えたとは考えにくい。コホート研究では、全ての HIV 陽性妊婦が短期 ZDV 投与を受けるはずであったので、結果的

に短期 ZDV 投与を受けられなかった ZDV 非投与群の児数は少なかった。よって、ZDV 非投与群では ZDV 投与群で認められた傾向が現れにくかったことが考えられた。また、妊婦において、高い血中ウイルス量は HIV 母子感染の強力な危険因子であることが知られている。したがって、ZDV 投与群の妊婦は ZDV 投与によって血中ウイルス量が減少したために、ZDV 非投与群に比べて遺伝子多型の影響が現れ易かった可能性も推測された。

HIV コレセプターやそれらの生理的リガンドの遺伝子には、今回検討した遺伝子多型以外にも HIV 感染抵抗性や感染後の病態進行速度へ影響を与える可能性のある遺伝子多型が複数報告されている。おそらく、複数の宿主因子が相互に絡み合って、感染しやすさや病態進行速度にみられる個人差をもたらしていると考えられる。今後、関与する因子の同定が進めば、未だ不明な点の多い HIV 感染及びエイズ発症機構の解明につながり、新たな治療方針や治療薬の開発に役立つことが期待される。

E. 結論

HIV コレセプター (CCR5、CCR2) 及び CCR5 の生理的リガンドである RANTES 内の遺伝子多型のうち 10 ヶ所について、ケニアの田舎で抗 HIV 抗体陽性の妊婦から生まれた小児 147 名を対象とし HIV 母子感染率及び感染児の予後との関係を検討した。その結果、ZDV 投与群では CCR5 プロモーター領域内の-2554 G/T 及び-2132 G/T について、変異を持つ児の母子感染率が高い傾向がみられた。その他の遺伝子多型について HIV 母子感染及び感染児の予後に対する影響は認められなかった。

よって、CCR5 プロモーター領域内の-2132T/T 及び-2554T/T が African において HIV 母子感染の危険を増大する可能性が示唆された。

引用文献

1. Songok EM, Kakimoto K, Genga I, Okello C, Makokha E, Kageyama S, Kobayashi N, Fujiyama Y, Ichimura H. Prenatal short course zidovudine reduces mortality in children born to human immunodeficiency

virus-positive mothers in rural Kenya. *J Infect Dis* 183:1540-1541 (2001).

F. 研究発表

1. 論文発表

・ Songok EM, Ichimura H, et al.: Active generation and selection for intersubtype A/D recombinant forms of HIV in a dually infected patient in Kenya. *AIDS Res Hum Retroviruses* (in press).

・ Songok EM, Ichimura H, et al.: Experiences on the use of short course zidovudine to prevent perinatal transmission of HIV in rural Kenya. *Am J Trop Med Hyg.* 69(1):8-13, 2003.

・ Ndembu N, Ichimura H, et al.: HIV-1 infection in Pygmy hunter gatherers is from contact with Bantu rather than with nonhuman primates. *AIDS Res Hum Retroviruses* 19(5): 161-5, 2003.

・ Songok EM, Ichimura H, et al.: Identification of Env CRF 10 among HIV Variants Circulating in Rural

Western Kenya. *AIDS Res Hum Retroviruses* 19(2):435-9, 2003.

2. 学会発表

・ Lihana RW, Ichimura H, et al.: Prevalence of HIV recombinants and subsubtypes among patients attending a sexually transmitted disease clinic in Nairobi (13th ICASA, Sep. 2003, Nairobi).

・ Lwembe RM, Ichimura H, et al.: Evolution and dominance of a new HIV strain from a patient previously infected with two subtypes in Western Kenya (13th ICASA, Sep. 2003, Nairobi).

・ Genga IO, Ichimura H, et al.: Prevalence of human herpes virus type 8 (HHV-8) among STD patients in Nairobi and its correlation with HIV infection (13th ICASA, Sep. 2003, Nairobi).

・ Kibaya RM, Ichimura H, et al.: The effect of short course Zidovudine treatment on selection of HIV variants during vertical transmission (13th ICASA, Sep. 2003, Nairobi).

・ Songok EM, Ichimura H, et al.: A country practice: Experiences on the use of short course Zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV in rural Africa (13th ICASA, Sep. 2003, Nairobi).

・ Lwembe RW, Ichimura H, et al.: Evolution and dominance of a new HIV strain from a patient previously infected with two subtypes in Western Kenya (13th ICASA, Sep. 2003, Nairobi).

・ デンビニケース、市村 宏 他 4 名 : Emergence of new forms of human immunodeficiency virus type 1 in Cameroon (第 51 回日本ウイルス学会総会 平成、15 年 10 月、京都).

・ 竹村太地郎、市村 宏、三浦智行、他 7 名 : 中央アフリカ (コンゴ民主共和国) に生息するブラックマンガベイにおける新規 S I V (S I V bkm) の解析. (第 51 回日本ウイルス学会総会、平成 15 年 10 月、京都).

・ Lwembe Raphael、市村 宏、他 6 名 : Genetic Diversity of HIV in western Kenya (第 17 回日本エイズ学会総会、平成

15年11月、神戸).

- ・ 井戸栄治、市村 宏、速水正憲、他6名：コンゴ共和国におけるピグミー族のHIV保有状況（第17回日本エイズ学会総会、平成15年11月、神戸）.
- ・ 景山誠二、市村 宏：フィリピンのHIV感染拡大要因、HCV感染集団の発見（第17回日本エイズ学会総会、平成15年11月、神戸）.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に予定なし。

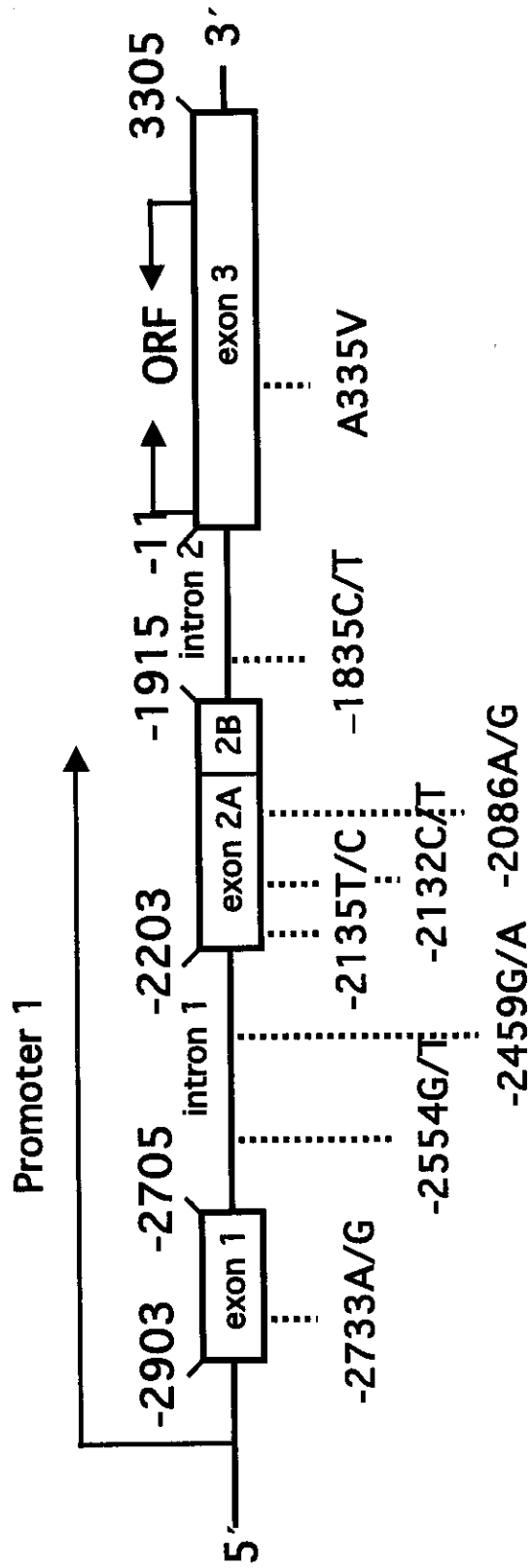


Fig. 1. The genomic structure of the CCR5 gene on chromosome 3. The first nucleotide of the CCR5 translational start site is designated as +1.

Table 1. Frequency of polymorphisms among ZDV group and no-ZDV group.

polymorphism	Fisher		P-value	
	no ZDV group	ZDV group		
CCR2 V64I	V/V	22	68	0.61
	hetero	10	40	
	I/I	0	5	
RANTES In1.1 T/C	T/T	19	79	0.59
	hetero	10	29	
	C/C	1	3	
CCR5 A335V	A/A	28	93	0.78
	hetero	4	19	
	V/V	0	0	
-2733A/G	A/A	26	90	0.99
	hetero	2	7	
	G/G	0	0	
-2554G/T	G/G	10	55	0.03
	hetero	17	41	
	T/T	3	2	
-2459G/A	G/G	10	27	0.59
	hetero	16	50	
	A/A	4	21	
-2135T/C	T/T	8	24	0.65
	hetero	18	54	
	C/C	4	20	
-2132C/T	C/C	13	66	0.03
	hetero	15	31	
	T/T	2	2	
-2086A/G	A/A	26	90	0.49
	hetero	4	9	
	G/G	0	0	
-1835C/T	C/C	17	57	0.81
	hetero	15	49	
	T/T	0	4	

Table 2. Association between polymorphisms and HIV mother to child transmission in ZDV group.

polymorphism	HIV(-)	HIV(+)	P-value	オッズ比	95%CI
CCR2 V64I	V/V	64	4	0.41	
	hetero	37	3		
	I/I	4	1	4	[0.36, 44.7]
RANTES Int.1 T/C	T/T	73	6	0.99	
	hetero	27	2		
	C/C	3	0	ND	ND
CCR5 A335V	A/A	87	6	0.99	
	hetero	18	1		
	V/V	0	0	ND	ND
-2733A/G	A/A	84	6	0.99	
	hetero	7	0		
	G/G	0	0	ND	ND
-2554G/T	G/G	53	2	0.11	
	hetero	38	3		
	T/T	1	1	26.5	[1.18, 594.6]
-2459G/A	G/G	25	2	0.55	
	hetero	46	4		
	A/A	21	0	ND	ND
-2135 T/C	T/T	22	2	0.62	
	hetero	50	4		
	C/C	20	0	ND	ND
-2132C/T	C/C	63	3	0.09	
	hetero	29	2		
	T/T	1	1	21	[1.04, 423.5]
-2086A/G	A/A	85	5	0.99	
	hetero	8	1		
	G/G	0	0	ND	ND
-1835C/T	C/C	54	3	0.77	
	hetero	45	4		
	T/T	4	0	ND	ND

ND : not determined

Table 3. Association between polymorphisms and HIV mother to child transmission in no-ZDV group.

polymorphism	HIV(-)	HIV(+)	P-value	オッズ比	95%CI
CCR2 V64I	V/V	12	10	0.7	
	hetero	4	6		
	I/I	0	0		ND ND
RANTES In1.1 T/C	T/T	11	8	0.57	
	hetero	5	5		
	C/C	0	1		ND ND
CCR5 A335V	A/A	16	12	0.11	
	hetero	0	4		
	V/V	0	0		ND ND
-2733A/G	A/A	14	12	0.99	
	hetero	1	1		
	G/G	0	0		ND ND
-2554G/T	G/G	5	5	0.69	
	hetero	10	7		
	T/T	1	2		2 [0.13,29.8]
-2459G/A	G/G	6	4	0.61	
	hetero	9	7		
	A/A	1	3		4.5 [0.34, 60.2]
-2135T/C	T/T	5	3	0.59	
	hetero	10	8		
	C/C	1	3		5 [0.34, 72.8]
-2132C/T	C/C	7	6	0.46	
	hetero	9	6		
	T/T	0	2		ND ND
-2086A/G	A/A	13	13	0.6	
	hetero	3	1		
	G/G	0	0		ND ND
-1835C/T	C/C	10	7	0.48	
	hetero	6	9		
	T/T	0	0		ND ND

ND: not determined

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 なし

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
Sakuragi, J., Ueda, S., Iwamoto, A. and <u>Shioda, T</u>	Possible role of dimerization in Human Immunodeficiency virus type 1 genome packaging.	J. Virol.	77	4060-4069	2003
Matano, T., Kano, M., Takeda, A., Nakamura, H., Nomura, N., Furuta, Y., <u>Shioda, T.</u> Nagai, Y.	No significant enhancement of protection by Tat- expressing Sendai viral vector-booster in a macaque AIDS model.	AIDS	17	1392-1394	2003
Nakayama, E. E., Tanaka, Y., Nagai, Y., Iwamoto, A. and <u>Shioda, T.</u>	A CCR2-V64I polymorphism affects stability of CCR2A isoform.	AIDS	18	In press	2004

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表雑名	巻号	ページ	出版年
Takahashi, T., Goto, M., Kanda, T., and Iwamoto, A.	Utility of testing bronchoalveolar lavage fluid for cryptococcal ribosomal DNA	J Int Med Res	31 巻	324-329	2003
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 巻	1589- 1594	2003
Tsunetsugu- Yokota, Y., Morikawa, Y., Isogai, M., Kawana- Tachikawa, A., Odawara, T., Nakamura, T., Grassi, F., Autran, B., and A. Iwamoto.	Yeast-derived human immunodeficiency virus type 1 p55(gag) virus-like particles activate dendritic cells (DCs) and induce perforin expression in Gag- specific CD8(+) T cells by cross- presentation of DCs.	J Virol.	77 巻	10250- 10259	2003
Sakuragi, J., Ueda, S., Iwamoto, A., and Shioda, T.	Possible role of dimerization in human immunodeficiency virus type 1 genome RNA packaging	J Virol.	77 巻	4060- 4069	2003