

7005006P6 A

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

エイズ発症阻止に関する研究

平成17年度総括・分担研究報告書

主任研究者 岩本愛吉

平成18年3月

CONTENTS

I. 総括研究報告	
エイズ発症阻止に関する研究	1
主任研究者 東京大学医科学研究所： 教授 岩本愛吉	
II. 分担研究報告	
1. HIV感染症の病態とHIV特異的免疫の解析に関する研究	6
主任研究者 東京大学医科学研究所： 教授 岩本愛吉	
2. HIV感染及びHIV感染症の病態に関わるヒトゲノム多型性の研究	9
大阪大学微生物病研究所： 教授 塩田達雄	
3. HIV-1感染長期未発症者における宿主因子に関する研究	14
静岡県立こども病院： 副院長 三間屋純一	
4. DNAマイクロアレイを用いたエイズ発症阻止の研究	19
東京医科歯科大学： 客員助教授 渡辺慎哉	
5. ヒトとマウスのゲノム比較によるHIV感染・エイズ発症阻止の研究	24
近畿大学医学部： 教授 宮澤正顯	
6. HIV特異的CTLとその機能の研究	31
熊本大学エイズ学研究センター・ウイルス制御分野： 教授 滝口雅文	
7. HIV感染症の病態と宿主の免疫応答の研究	37
熊本大学エイズ学研究センター病態制御分野： 教授 松下修三	
8. エイズ発症阻止に関する研究	41
国立感染症研究所免疫部： 部長 竹森利忠	
9. HIVの感染過程や病原性に関わる宿主因子の解析とその抑制に関する研究	47
京都大学ウイルス研究所・エイズ研究施設感染病態研究領域： 教授 小柳義夫	
10. 免疫調節能を有する樹状細胞を用いたエイズ制御の研究	56
琉球大学大学院医学研究科免疫学分野： 教授 田中勇悦	
11. 「Vprを標的としたエイズ発症阻止」に関する研究	59
国立国際医療センター研究所： 部長 石坂幸人	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	62
IV. 研究成果の刊行物・別刷	75

総括研究報告書

エイズ発症阻止に関する研究

主任研究者：岩本愛吉（東京大学医科学研究所教授）

研究要旨

われわれは、(1) ヒトゲノム多型性 (SNPs) 及びトランスクリプトーム、(2) HIV 特異的細胞性及び液性免疫、(3) HIV の病態に関わる宿主側及びウイルス側の因子、などの研究を通じて、エイズ発症阻止に直結する方法論の確立を目指した。(1)ではタイにおける HIV 感染コホートにおける SNPs 解析結果を解析した。また、ヒトとマウスの相同遺伝子座の解析からレトロウイルス抵抗性の可能性を持つ遺伝子座を同定した。(2)では、医科学研究所における治療ワクチントライアル後の解析を進めた。(3)では、HIV 抵抗性を持つ宿主因子の機能ドメインが明らかにされ、全く新規の HIV 抵抗性宿主因子の解析を進める一方、ウイルス因子としての Vpr、Nef の研究を行った。HIV 抵抗性を誘導できる樹状細胞の試験管内分化法を開発した。

分担研究者：

塩田達雄（大阪大学微生物病研究所・教授）
三間屋純一（静岡県立こども病院・血液腫瘍科・科長）
渡辺慎哉（東京医科歯科大学・助教授）
宮澤正顕（近畿大学医学部・教授）
滝口雅文（熊本大学エイズ学研究センター・教授）
松下修三（熊本大学エイズ学研究センター・教授）
竹森利忠（国立感染症研究所・部長）
小柳義夫（京都大学・教授）
田中勇悦（琉球大学医学部附属沖縄・アジア医学研究センター・教授）
石坂幸人（国立国際医療センター研究所・部長）

A. 研究目的

抗 HIV 薬の併用 (HAART) によって HIV 感染者の治療状況は大幅に改善された。しかし、長期間の HAART によってもウイルスは排除できず、薬剤耐性や HAART の長期毒性などの諸問題が既に明らかとなっている。エイズ発症阻止のためには、HAART の代替治療あるいは HAART を補填する治療法の開発が必須である。われわれは、(1) ヒトゲノム多型性 (SNPs) 及びトランスクリプトーム、(2) HIV 特異的細胞性及び液性免疫、(3) HIV の病態に関わる宿主側及びウイルス側の因子、などの研究を通じて新しい視点からエイズ発症阻止を目指した総合的な研究を行った。

B. 研究方法

核酸の解析や細胞培養は常法にて行った。タイ国ランパン

のコホートに登録された HIV-1 感染者 595 名について、2003 年 10 月までの追跡調査を行い、Kaplan-Myer 解析をおこなった（塩田）。感染時期の特定できる日本人 HIV 感染血友病者のコホート研究を行った（三間屋・渡辺）。マウス・フレンド白血病ウイルス (Fv) 感染時の中和抗体産生を制御する宿主遺伝子をバッククロス実験等により同定した。イタリアの HIV 暴露非感染を含むコホート研究と共同し、ヒトの相同位置にある遺伝子座の連鎖不平衡から HIV 感染抵抗性遺伝子を同定した（宮澤）。臨床試験名「ヒト免疫不全ウイルス感染症に対する特異的免疫療法と計画的抗ウイルス薬の中断（第 I 相試験）」を東京大学医科学研究所附属病院内で実施し、経時的なサンプルを解析した。参加症例は MHC Class I の遺伝子型が A*2402 の HIV 感染者で、抗 HIV 療法により過去 6 ヶ月間の血中 HIV RNA 量が 400 コピー/ml 未満の者 4 例（岩本）。

（倫理面への配慮）

文部科学省、厚生労働省、経済産業省合同の『ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針』および文部科学省、厚生労働省合同の『疫学研究に関する倫理指針』に該当する研究においてはこれらを遵守する。本研究の成果をヒトに臨床応用する場合には研究担当者の所属する機関の承認を得、研究対象者から必ず文書によるインフォームドコンセントを得た上で、安全に細心の注意を払う。動物を用いる実験に関しては、動物愛護の精神に則って研究を行う。

C. 研究結果

(1) ヒトゲノム多型性 (SNPs) 及びトランスクリプトーム

タイ国ランパン県の HIV-1 感染者コホートにおいて RANTES プロモーターの遺伝的多型 RANTES -403A を持つ HIV 感染者の死亡率が、この多型を持たない感染者の死亡率よりも有意に高いことを見出した。また、同じコホートにおいて IL4-589T のホモ接合の感染者は、ヘテロ接合や多型を持たない感染者と比べて未治療の時期において死亡率が低いことが明らかになった。(塩田)。これまでのサンプル調製方法(末梢血由来のリンパ球を培養して使用)にかえ、末梢血 2ml を出発材料として mRNA を増幅して解析する系の構築を行った。LTNP を含む症例の末梢血サンプル(非培養)の遺伝子発現解析を行えるようになった(渡辺)。前年度マウスの系で、中和抗体産生陽性と陰性の系統間に発現差を認めた遺伝子のうち、抗体産生能に最も関係があると考えられた候補遺伝子を、B10.A 系統の cDNA クローンからレンチウイルス発現ベクターに組み込み、A/WySn マウス受精卵に導入した。得られた数系統のトランスジェニック個体について、B リンパ球数の増加など表現型を確認した。一方ヒト側については、第 22 染色体 HIV 感染抵抗性候補領域に存在する単一塩基多型(SNPs)の遺伝子型決定を行い、D22S272 のやや上流にある一つの coding SNP と、それに連鎖した SNPs について、イタリアコホートとタイコホートの両方で、曝露非感染者群と HIV 感染者群間に有意な頻度差を見出した。さらに、イタリアコホートではこの SNP のすぐ上流にある二つの遺伝子が、曝露非感染者群でのみ HIV 抗原刺激後に高い発現を示すことを発見した。そこで、この領域のヒトゲノム塩基配列とマウスゲノム塩基配列を比較して、相同性の高い領域二ヶ所を見出したが、それらは何れも遺伝子発現調節のエンハンサー領域と考えられた。これら領域の塩基配列を決定し、曝露非感染者で頻度が高い新規の SNP を発見した(宮澤)。

(2) HIV 特異的細胞性及び液性免疫

日本人の約 70%が発現する HLA-A24 によって提示される HIV 上の CTL エピトープ 4 箇所、7 ペプチドを患者末梢血から分離誘導した自身の樹状細胞(DC)にパルスして、HAART 治療中の患者に“治療ワクチン”として投与した 4 名中 2 名で Nef138 エピトープに特異的に反応する CD8 陽性細胞の増加が見られた。また、1 名では HAART 中止後 4 週目に PI 耐性変異株(M36I)が一過性に出現したが、6 週目にはこの耐性株は消失した(岩本)。HLA-B*3501 陽性患者の HIV 遺伝子配列解析から CTL による選択圧の結果と思われる特異変異を見出した(滝口)。HIV 感染後 10 年以上未治療・未発症の HIV-1 感染血友病患者では、HLA-B*1507 の頻度が高く、HLA-B*5401 の頻度が低いことが明らかとなった(三間屋)。in vitro における KD247 中和エスケープ変異株の性質を明らかにした。本年度は特に長期非進

行症例より新たな人型中和単クローン抗体を複数作成した(松下)。

(3) HIV の病態に関わる宿主側及びウイルス側の因子 CD63dN 分子の作用メカニズムを明らかにするために細胞科学的実験を行った。その結果、CD63dN により CXCR4 の細胞膜への移行が完全に抑制され、細胞内での破壊が亢進すること、CXCR4 の C 末端セリン残基が必須であること、そして、CD63dN は細胞内において CXCR4 と結合していることが判明した。すなわち、CXCR4 には特異的な別個の細胞内移行経路があることがわかった。さらに、HIV-1 感染マクロファージの神経病原性を検討したところ、新たに神経細胞の軸索突起伸張過程に対して強力な抑制活性があることが判明した(小柳)。Nef 発現により T 細胞の表現型がヘルパー型から抑制型に変化する可能性が示されたが確認にいたらなかった。Nef 発現 T 細胞はヘルパー活性が低下し、nef による CD4 発現抑制が原因と考えられた(竹森)。Vpr によって染色体 DNA の二重鎖切断(以下 DSB: double strand breaks)が誘導されることを明らかにした。HIV-1 改変ベクターで作成したウイルスを培養細胞に感染させた後、パルスフィールド電気泳動法で解析すると、X 線照射された細胞と同様に、感染細胞のゲノム DNA の断裂を認めた。DSB に伴って惹起される細胞内シグナルが Vpr 発現に伴って誘導された。一方、患者血漿中に Vpr を検出した。Vpr の N 末及び C 末側をそれぞれ認識するマウス単クローン抗体を作成し、免疫沈降後、ウエスタン法による解析を行い、約 15kDa の蛋白質を検出した。その濃度は約数 100 pg から 1ng/ml 程度だった。血中ウイルス RNA コピー数が高い症例に Vpr が検出される傾向が認められた(石坂)。ケモカイン受容体架橋を受けて分化し不活化 HIV-1 粒子で感作した DC は、R5 HIV-1 抑制因子を産生する CD4+T 細胞を誘導した。また、この DC 免疫 hu-PBL-SCID マウスに CXCR4 アンタゴニストを投与することにより、CCR5 指向性株と CXCR4 指向性株の重感染に抵抗性を賦与できることが明らかとなった(田中)。

D. 考察

(1) ヒトゲノム多型性(SNPs)及びトランスクリプトーム本研究班の分担研究者らが見出した遺伝子多型のうち、平成 16 年度の RANTES -28G に加え、本年度 IL4 -589T の遺伝子多型も HIV 感染症の進行を遅らせることがわかった。(塩田)。リンパ球を培養して行った発現解析では期待した結果が得られず、より少量の末梢血から培養を介さず解析できる系の樹立が必要である(渡辺)。HIV 曝露非感染者と感染パートナーとで対立遺伝子頻度の異なるマイクロサテライトマーカーと SNP 遺伝子座を発見した(宮澤)。

(2) HIV 特異的細胞性及び液性免疫

“治療ワクチン”によって特異免疫を誘導できなかった 2

症例は HAART 開始前の最低 CD4 数が低く (50 及び $2/\mu\text{l}$)、いったん免疫が荒廃した感染者ではワクチン効果がより不良である可能性が示唆された (岩本)。発症促進の可能性が認められた HLA-B*5401 は、欧米人には少ないが日本人や中国人では頻度の高いアレルである (三間屋)。高い交差中和抗体活性を持つ LTNP から新規の中和抗体を樹立しその中和メカニズムを研究する必要がある (松下)。

(3) HIV の病態に関わる宿主側及びウイルス側の因子 CD63 とその変異体の HIV 増殖調節機序が明らかになることより、新たな HIV 抑制法が開発されることが期待される (小柳)。血清中の Vpr が測定できるようになったことで、HIV 感染病態と Vpr の関係が新たな側面から解析できる。Vpr によるクロマチンリモデリングが静止期の細胞への HIV の感染能力やエイズにおける悪性腫瘍の多発に関連している可能性がある (石坂)。効率的な DC 誘導法と R5 ウイルス及び X4 ウイルス双方に対し抵抗性を付与する実験系が確立できた。単球上のケモカインレセプターを架橋することにより Th1 誘導性 DC を培養誘導できることを発見した。これらの実験系を使って未知の R5 HIV 抑制性 CD4 ファクターを発見できた (田中)。

E. 結論

HIV 抵抗性遺伝子や SNPs の同定、治療ワクチンの臨床応用研究等で成果を挙げた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

別紙

主任研究者

1. Rojanawiwat, A., Miura, T., Thaisri, H., Pathipvanich, P., Umnajsirisuk, S., Koibuchi, T., Vongheree, S., Iwamoto, A., Ariyoshi, K., and Sawanpanyalert, P. Frequent detection of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus but not JC virus DNA in cerebrospinal fluid samples from human immunodeficiency virus-infected patients in northern Thailand. *J. Clin. Microbiol.* 43:3484-3486, 2005.
2. Tomonari, A., Takahashi, S., Shimohakamada, Y., Ooi, J., Takasugi, K., Ohno, N., Konuma, T., Uchimaru, K., Tojo, A., Odawara, T., Nakamura, T., Iwamoto, A., and Asano, S. Unrelated cord blood transplantation for a human immunodeficiency virus-1-seropositive patient with acute

lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 36:261-262, 2005.

分担研究者

塩田達雄

1. Emi E. Nakayama, Hiroyuki Miyoshi, Yoshiyuki Nagai, and Tatsuo Shioda. A specific region of 37 amino acid residues in the SPRY (B30.2) domain of African green monkey TRIM5 α determines species-specific restriction of SIVmac infection. *J. Virol.* 79, 8870-8877, 2005.
2. Kazuyasu Mori, Chie Sugimoto, Shinji Ohgimoto, Emi E. Nakayama, Tatsuo Shioda, Shigeru Kusagawa, Yutaka Takebe, Munehide Kano, Tetsuro Matano, Takae Yuasa, Masaaki Miyazawa, Yumiko Takahashi, Michio Yasunami, Akinori Kimura, Naoki Yamamoto, Yasuo Suzuki, and Yoshiyuki Nagai. Influence of glycosylation on the efficacy of an Env-based vaccine against SIVmac239 in a macaque AIDS model. *J. Virol.* 79, 10386-10396, 2005.
3. Nuanjun Wichukchinda, Emi E Nakayama, Archawin Rojanawiwat, Panita Pathipvanich, Wattana Auwanit, Suthon Vongsheree, Koya Ariyoshi, Pathom Sawanpanyalert, and Tatsuo Shioda. Protective Effects of IL-4 -589T and RANTES -28G on HIV-1 disease progression in infected Thai females. *AIDS*. in press.

三間屋純一

1. Munkanta M, Terunuma H, Takahashi M, Hanabusa H, Miura T, Ikeda S, Sakai M, Fujii T, Takahashi Y, Oka S, Matsuda J, Ishikawa M, Taki M, Takashima Y, Mimaya J, Ito M, Kimura A, Yasunami M: HLA-B polymorphism in Japanese HIV-1-infected long-term surviving hemophiliacs. *Viral Immunology* 18, 500-505, 2005.

渡邊慎哉

1. Sakamoto A, Imai J, Nishikawa A, Honma R, Ito E, Yanagisawa Y, Kawamura M, Ogawa R, Watanabe S. Influence of inhalation anesthesia assessed by comprehensive gene expression profiling. *Gene.* (2005) 356:39-48.

宮澤正顕

1. Kanari, Y., M. Clerici, H. Abe, H. Kawabata, D. Trabattoni, S. Lo Caputo, F. Mazzotta, H. Fujisawa, A. Niwa, C. Ishihara, Y. A. Takei, and M. Miyazawa. Genotypes at

chromosome 22q12-13 are associated with HIV-1-exposed but uninfected status in Italians. *AIDS* 19: 1015-1024, 2005.

2. Mori, K., C. Sugimoto, S. Ohgimoto, E. E. Nakayama, T. Shioda, S. Kusagawa, Y. Takebe, M. Kano, T. Matano, T. Yuasa, D. Kitaguchi, M. Miyazawa, Y. Takahashi, M. Yasunami, A. Kimura, N. Yamamoto, Y. Suzuki, and Y. Nagai. Influence of glycosylation on the efficacy of an Env-based vaccine against SIVmac239 in a macaque AIDS model. *J. Virol.* 79: 10386-10396, 2005.
3. Kawabata, H., A. Niwa, S. Tsuji-Kawahara, H. Uenishi, N. Iwanami, H. Matsukuma, H. Abe, N. Tabata, H. Matsumura, and M. Miyazawa. Peptide-induced immune protection of CD8+ T cell-deficient mice against Friend retrovirus-induced disease. *Int. Immunol.*: in press, 2005.

滝口雅文

1. Fujiwara, M., Takata H., Oka S., Tomiyama H., and Takiguchi, M.: Patterns of cytokine production in HIV-1-specific human CD8+ T cells after stimulation with HIV-1-infected CD4+ T cells, *J. Virol.* 79: 12536-12543, 2005.

松下修三

1. Matsushita, S., Yoshimura, K., Kimura T., Kamihira, A., Takano, M., Eto, K., Shirasaka, T., Mitsuya, H., Oka, S.: Spontaneous recovery of hemoglobin and neutrophil levels in Japanese patients on a long-term Combivir® containing regimen. *J. Clin. Virol.* 33:188-193, 2005
2. Sakaguchi, N., Kimura T., Matsushita, S., Fujimura S., Shibata J., Araki M., Sakamoto T., Minoda S., and Kuwahara K. Generation of high-affinity antibody against T cell-dependent antigen in ganp gene-transgenic mouse. *J. Immunol.* 174: 4485-4494, 2005.

小柳義夫

1. Nakata H, Maeda K, Miyakawa T, Shibayama S, Matsuo M, Takaoka Y, Ito M, Koyanagi Y, Mitsuya H. Potent Anti-R5-human immunodeficiency virus type 1 effects of a CCR5 antagonist, AK602/ONO4128/GW873140, in a novel human peripheral blood mononuclear cell nonobese diabetic-SCID, interleukin 2

receptor γ -chain-knocked-out AIDS mouse model. *J. Virol.* 79: 2087-2096, 2005.

2. Baba S, Takahashi K, Noguchi S, Takaku H, Koyanagi Y, Yamamoto N, Kawai G. Solution RNA structures of the HIV-1 dimerization initiation site in the kissing-loop and extended-duplex dimmers. *J. Biochem.* 138:583-592, 2005.
3. Miura Y, Koyanagi Y. Death ligand-mediated apoptosis in HIV infection. *Rev. Med. Virol.* 15: 169-178, 2005.

竹森利忠

1. Honma K, Udono H, Kohno T, Yamamoto K, Ogawa A, Takemori T, Kumatori A, Suzuki S, Matsuyama T, Yui K. Interferon regulatory factor 4 negatively regulates the production of proinflammatory cytokines by macrophages in response to LPS. *Proc Natl Acad Sci USA.* 102: 16001-16006, 2005
2. Takahashi, Y., Inamine, A., Hashimoto S., Haraguchi, S., Yoshioka, E., Kojima, N., Abe, R. and Takemori, T. Novel role of the Ras cascade in memory B cell response. *Immunity* 23: 127-138, 2005

石坂幸人

1. Shimura, M., Tokunaga, K., Konishi, M., Sato, Y., Kobayashi, C., Sata, T., and Ishizaka, Y. Premature sister chromatid separation in HIV-1-infected peripheral blood lymphocytes. *AIDS*, 19, 1434-1438, 2005.
2. Mizoguchi, I., Ooe, Y., Hoshin, S., Shimura, M., Kasahara, T., Ohta, T., Kano, S., Takaku, F., Nakayama, Y., and Ishizaka, Y. Improved gene expression in resting macrophages using an oligopeptide derived from Vpr of human immunodeficiency virus type-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 338, 1499-1506, 2005.
3. Tachiwana, H., Shimura, M., Nakai-Murakami, C., Tokunaga, K., Takizawa, Y., Sata, T., Kurumizaka, H., and Ishizaka, Y. HIV-1 Vpr induces DNA double-strand breaks. *Cancer Res.*, almost in press.

田中勇悦

1. Murakami T, Ablan S, Freed EO, Tanaka Y. Regulation of human immunodeficiency virus type 1 Env-mediated membrane fusion by viral protease activity. *J Virol.* 78(2):1026-1031, 2004.
2. Yoshida A, Kodama A, Tanaka R, Yamamoto N, Ansari AA and Tanaka Y. Identification of HIV-1 epitopes that induce the synthesis of

a R5 HIV-1 suppressor factor by human CD4+T cells isolated from HIV-1 immunized hu-PBL SCID mice. Clinical and Developmental Immunology, 2006. in press.

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

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 感染症の病態と HIV 特異的免疫の解析に関する研究
主任研究者 岩本愛吉 東京大学医科学研究所附属病院長

研究要旨 HIV 感染者 4 名に HIV ペプチド添加樹状細胞をワクチンとして投与し、その後、抗 HIV 療法を中断し経過観察を行った。4 名全員で抗 HIV 療法開始前と同程度の血中 HIV RNA 量の再増殖がみられたことから、ワクチンにより誘導された HIV 特異免疫ではウイルスの増殖の制御は困難であったと考えられた。さらに効果の高いワクチンの導入の必要性が示唆された。

A. 研究目的

抗 HIV 療法を施行している HIV 感染者に対し、HIV 由来ペプチドを添加した自己樹状細胞をワクチンとして皮下注射し、その安全性および HIV 特異的細胞性免疫が誘導されるか否かを検討する。また、樹状細胞ワクチン接種後に抗 HIV 療法を計画的に中断し、自己の免疫能で HIV の増殖を制御できるか否か、誘導された HIV 特異的細胞性免疫が効果を及ぼしたか否かを検討する。

B. 研究方法

東京大学医科学研究所附属病院において、上記を第 I 相臨床試験として実施した。臨床試験名「ヒト免疫不全ウイルス感染症に対する特異的免疫療法と計画的抗ウイルス薬の中断（第 I 相試験）」として、当研究所治験審査委員会より承認を得た。

参加症例は、MHC class I A24 を有する HIV 感染者で、抗 HIV 療法によりウイルス量が 400 copy/ml 未満、CD4 数が $300/\text{mm}^3$ 以上の症例に限定した。樹状細胞は、患者末梢血単核球をアフレーシスにて分離し、GM-CSF および IL4 存在下で数日間培養したのち TNF- α を加えて作成した。培養は GMP レベルの P3 実験室で SOP に従って行った。添加する HIV 由来ペプチドは、A24 に結合し CTL 誘導能を有することが報告されているエピ

トープ (Gag28, Gag296, Nef138, Env584) を選択した。Gag296 以外のエピトープ部位はアミノ酸変異が多いため、各エピトープのコンセンサスシーケンスに相当するペプチドと頻度の高い変異ペプチドをの計 2 種類を使用した。

約 1×10^7 個の HIV 由来ペプチド添加樹状細胞を 2 週間隔で計 6 回接種を行い、6 回目接種終了 1-3 ヶ月後より全ての抗 HIV 薬を中断した。中断に際し、耐性が誘導されやすい抗 HIV 薬はあらかじめ他の薬剤に変更した。中断後は 8 週間毎週血液検査を行い、ウイルス量と CD4 数がプロトコルで定めた以下の治療再開基準のいずれかに該当した場合、抗 HIV 療法を再開した。

- (1) 3 回連続してウイルス量が 5×10^3 copy/ml 以上
- (2) 1 回の測定でウイルス量が 5×10^4 copy/ml 以上
- (3) CD4 数が $200/\text{mm}^3$ 未満
(倫理面への配慮)

HIV 感染者からの血液採取に関しては、当該組織（東京大学医科学研究所倫理委員会）における倫理審査を受け、既に承認を得ている。承認された内容に従って、患者およびその家族に対して倫理的、人権的な配慮を最大限に講ずる。ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、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）を遵守する。また、ヘルシンキ宣言（2000年10月エジンバラ改訂版）の趣旨に則って、十分な説明のもとでインフォームド・コンセントを得るものとする。

C. 研究成果

1. 樹上細胞ワクチン接種の結果の概略：4名の患者が参加した。樹上細胞接種中に、接種箇所の局所症状を2名に、全身倦怠感を1名に認めたが、程度は軽微であった。一般血液検査上の有害事象は認めなかった。4名中2名ではNef183に対する特異免疫がELISPOT アッセイにおいて検出されたが、残り2名では検出し得なかった。テトラマーアッセイでは、4症例とも陽性となる集団を検出できなかった。

2. 抗HIV療法中断後の経過：ワクチン接種後に抗HIV療法を中断し経過観察を行ったが、4名とも抗HIV療法開始前と同程度の血中HIV RNA量の再増殖がみられた（セットポイントの変化：症例1=-0.08 log、症例2=-0.11 log、症例3=0.43 log、症例4=0.03 log）。全例でプロトコール上の治療再開基準に達したため、抗HIV療法を再開し、血中HIV RNA量は中断前のレベルに復した。CD4数はHAART中断により一過性の減少したが（症例1=-255、症例2=-58、症例3=-339、症例4=-215）、再開により増加傾向にあった。抗HIV療法中断中に1例で急性HIV感染症様症状が見られたが、経過観察のみで軽快した。また、1名ではH治療中断後4週目にプロテアーゼ阻害薬耐性変異株（M36I）が一過性に出現したが、6週目にはこの耐性株は消失した。

D. 考察

ワクチン接種から抗HIV療法中断・再開を含め、臨床試験全体を通じて重篤な有害事象を認めず安全に実施することができた。ワクチン接種でHIV特異的免疫が誘導された症例においても、抗HIV療法中断後

の血中ウイルス量は、抗HIV療法開始前のセットポイントと同程度まで上昇し、ワクチンの効果は認められなかった。接種する樹上細胞の量・質的な検討や抗原提示法の改良を行い、より強く広範な特異免疫の誘導を行う必要が示唆された。1例で認めた一過性のプロテアーゼ阻害薬耐性変異は、薬剤耐性出現時に通常見られる一次変異ではないため、抗HIV薬の中断に伴う変化とは考えにくい。むしろ、潜伏感染HIVからのオリゴクローナルな増殖をとらえたのではないかと推測している。

E. 結論

HIV感染症の病態を解析する目的で、HIVペプチド添加樹上細胞をワクチンとしてHIV感染者に投与する臨床試験を実施した。本治療は安全に実施できることが確認され、今後さらに免疫原性の高いワクチンへの改良が望まれる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Tomonari A, Takahashi S, Shimohakamada Y, Ooi J, Takasugi K, Ohno N, Konuma T, Uchimaru K, Tojo A, Odawara T, Nakamura T, Iwamoto A, Asano S. Unrelated cord blood transplantation for a human immunodeficiency virus-1-seropositive patient with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 36:261-2, 2005.
- (2) T. Maeda, T. Fujii, T. Matsumura, T. Endo, T. Odawara, D. Itoh, Y Inoue, T. Okubo, A. Iwamoto, T. Nakamura. AIDS-related cerebral toxoplasmosis with hypertense foci on T1-weighted MR images: A case report. *J. Infect.* in press

2. 学会発表

- (1) 中村哲也、富澤麻利子、立川 愛、小田原隆、細谷紀彰、井出冬章、岩本愛吉 ヒト免疫不全ウイルス感染症に対する特異的免疫療法と計画的抗ウイルス薬の中断（免疫学的解析）。*J. AIDS Research* 7: 473, 2005.
- (2) 井出冬章、富澤麻利子、立川 愛、小田原隆、細谷紀彰、中村哲也、岩本愛吉 ヒト免

疫不全ウイルス感染症に対する特異的免疫療法と計画的抗ウイルス薬の中断（臨床的解析）. J. AIDS Research 7: 433, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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 感染及び HIV 感染症の病態に関わるヒトゲノム多型性の研究

分担研究者 塩田 達雄 (大阪大学微生物病研究所教授)

研究要旨

HIV-1 感染症に関わる宿主因子について検討し、以下の知見を得た。

(1) HIV-1 の主要なコレセプター CCR5 の発現を抑制するサイトカイン IL4 のプロモーター内多型 IL4 -589T は、フランス人 HIV-1 感染者集団においてエイズ発症の遅延と相関する。本年度は、この遺伝子多型のタイ国ランパンの HIV-1 感染者コホートにおける約 3 年間の死亡率に及ぼす影響を解析した。その結果、女性において、IL4 -589T のホモ接合の感染者がヘテロ接合や野生型の感染者と比べ有意に約 3 年間の死亡率が低いことが明らかになり、タイにおいてもこの多型がエイズ病態進行遅延効果を示すことが確認された。

(2) CCR5 の生理的リガンド RANTES のプロモーター内多型 RANTES -28G は、RANTES プロモーター活性を上昇させ、日本人 HIV-1 感染者集団においては CD4 陽性細胞数の減少速度の遅い感染者に多く見出され、エイズ発症の遅延と相関すると考えられている。また、その上流の多型 RANTES -403A は、欧米の HIV-1 感染者コホートにおいてエイズ発症を加速させる。本年度は、タイ国ランパンの HIV-1 感染者コホートにおいてこれらの多型を解析した。その結果、RANTES -28G を持つ感染者はコホート登録後の死亡率が有意に低く、RANTES -28G を持たないが RANTES -403A を持つ感染者は逆に死亡率が高く、タイ国においてもこの多型がエイズ病態進行に影響することが確認された。

A. 研究目的

HIV 感染症の病態進行は感染者ごとに大きく異なる。また、HIV-1 感染感受性自体にも個人差が存在する。本研究は病態進行や HIV-1 感染感受性の違いを決定する宿主側の因子を明らかにすることを目的とする。このような因子が明らかにできれば、各 HIV-1 感染者の予後予測に役立つだけでなく、その因子を標的とした新しい HIV-1 制御の戦略を提示できると考えている。本年度は以下の二つを具体的な研究目的とした。

(1) HIV-1 の主要なコレセプター CCR5 の発現を抑制するサイトカイン IL4 のプロモーター

内多型 IL4 -589T は、フランス人 HIV-1 感染者集団においてエイズ発症の遅延と相関する。本年度はタイ国ランパンの HIV-1 感染者コホートにおいて IL-4 の遺伝子多型を解析し、さらに 2003 年 10 月までの約 3 年間の追跡調査を行い、この遺伝子多型が HIV-1 感染症の進行に影響を及ぼすか否か、を明らかにすることを目的とした。

(2) RANTES は CCR5 の生理的リガンドで、HIV-1 の外被膜糖蛋白質 gp120 の CCR5 への結合を競合的に阻害する。我々は先に、RANTES のプロモーター内の遺伝子多型 RANTES -28G が、RANTES 遺伝子転写のた

めのプロモーター活性を上昇させ、日本人 HIV-1 感染者集団においては CD4 陽性細胞数の減少速度の遅い感染者に多く見出され、エイズ発症の遅延と相関すると報告してきた。しかし、この多型は白色人種や黒色人種には殆ど認められないため、上記の知見が一般性を持つか否かについては、日本人以外のアジア人 HIV-1 感染者における解析が必要であった。また、白色人種や黒色人種においては、エイズ発症に促進的に働くことが報告されている多型 RANTES -403A のアジア人における効果も不明であった。本年度はタイ国ランパンの HIV-1 感染者コホートにおいてこれら RANTES -28 ならびに RANTES -403 の遺伝子多型を解析し、2000 年 7 月から、2003 年 10 月までの追跡結果を踏まえ、これらの遺伝子多型がタイ国においても HIV-1 感染症の進行に影響を及ぼすか否か、を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

遺伝的多型の病態進行への影響を解析する目的から、タイ国ランパンのコホートに登録された HIV-1 感染者のうちエイズ病態がまだ初期にある感染者の多い女性 246 名を研究対象にした。これらの感染者について IL-4 ならびに RANTES のプロモーターの多型を PCR-RFLP 法で解析した。また、これらの感染者について 2003 年 10 月までの追跡調査を行い、Kaplan-Meier 解析をおこなった。相対危険度はコックスの Proportional Hazard Model を用いて計算した。

(倫理面への配慮)

HIV-1 感染者ならびに非感染者の検体を使用するにあたって、検体の提供者には遺伝子解析を行うことを含めて十分に説明を行い、書面による同意を得られた場合のみを解析の対象とし、検体は匿名化して個人情報特定できないようにして扱った。ランパンにおける HIV-1 感染者のコホート研究はタイ国政府の倫理委員会から 1999 年 12 月に承認を得た。

C. 研究結果

- (1) タイ国ランパンの 246 名の HIV-1 感染者の IL4 遺伝子多型を決定したところ、IL4-589T のホモ接合が 147 名、ヘテロ接合が 87 名、IL4 -589C のホモ接合が 12 名で、多型の頻度は 77.4% にものぼり、タイにおいてはこの遺伝子多型が多く存在することが明らかになった。IL4 の遺伝子多型と、それぞれの感染者の 2003 年 10 月までの追跡調査の結果を解析したところ、IL4 -589T のホモ接合の感染者が、それ以外の感染者と比較して、未治療の期間、有意に高い生存率を示した ($P=0.034$, Log-rank test)。IL4 -589T の相対危険度は 0.59 であり、この危険度は年齢、コホート登録以前の治療歴の有無、コホート登録時のエイズ発症の有無で補正しても 0.61 で殆ど同じであったが、コホート登録時の血中ウイルス量と CD4 陽性細胞数で補正すると 0.95 となった。
- (2) タイ国ランパンの 246 名の HIV-1 感染者の RANTES 遺伝子多型を決定したところ、RANTES -28G のホモ接合が 3 名、ヘテロ接合が 38 名、RANTES -28C のホモ接合が 205

名であり、非感染者119名における頻度とほぼ同様であった。従ってタイにおける RANTES -28Gの頻度は約8%で、日本人(約16%)と欧米人(約2%)の中間程度の頻度を示すことが明らかになった。また、RANTES -403Aのホモ接合が27名、ヘテロ接合が95名、RANTES -403Gのホモ接合が124名であり、やはり非感染者119名における頻度とほぼ同程度であった。従ってタイにおける RANTES -403Aの頻度は30%であり、これは、日本人、欧米人における頻度とほぼ同様であった。また、日本人、欧米人、アフリカ人と同様に、RANTES -28GはRANTES -403Aと強い連鎖不平衡にあり、RANTES -28Gを持つ感染者は必ずRANTES -403Aを持っていた。RANTESの遺伝子多型と、それぞれの感染者の2003年10月までの追跡調査の結果を解析したところ、RANTES-28Gを持つ感染者が未治療の期間、有意に高い生存率を示した (P=0.043, Log-rank test)。一方、RANTES -403AはRANTES -28Gと強い連鎖不平衡にあるため、感染者を(a)RANTES -28G、RANTES -403Aいずれも持たない者、(b)RANTES -403Aを持つがRANTES -28Gを持たない者、(c)RANTES -28Gを持つ者、の3群に分けたところ、(b)は(a)、(c)と比較して有意に生存率が低かった (P=0.004, Log-rank test)。以上の結果から、タイにおいても、RANTES -28GはHIV-1感染症の病態進行の遅延と関連し、RANTES -28Gを伴わないRANTES -403Aは、病態進行を促進させることが、明らかになった。RANTES -28Gの相対危険度は0.30、RANTES -403A

の相対危険度は1.75であり、年齢や治療歴の有無で補正してもRANTES -28は0.27、RANTES -403Aは1.94で大きく変わらなかった。興味深いことに、IL4 -589Tと異なり、コホート登録時の血中ウイルス量とCD4陽性細胞数で補正しても、RANTES -28Gは0.27、RANTES -403Aは1.98と変化しなかった。

D. 考察

(1)タイ国ランパンのコホートにおいても IL4 -589T がエイズ病態進行の遅延と関連することが明らかになった。また、IL4 -589Tの相対危険度が、コホート登録時の血中ウイルス量とCD4陽性細胞数で補正するとほぼ1になることから、IL4 -589Tのホモ接合の感染者内では血中ウイルス量が低く抑えられているために病態進行が遅延するもの、と考えられる。

(2)タイ国ランパンのコホートにおいても RANTES -28G は病態進行の遅延と、RANTES -403A は病態進行の加速と関連していることが明らかになった。また、IL4 -589Tとは異なり、コホート登録時の血中ウイルス量とCD4陽性細胞数で補正しても相対危険度が変わらなかった。このことから、RANTESの多型のエイズ病態進行への影響は、RANTESのHIV-1増殖抑制以外の機構による可能性が示唆される。RANTESはCCR5以外にもCCR1やCCR3をレセプターとし、CD8陽性T細胞をはじめとして様々な細胞でこれらのケモカインレセプターの発現が認められる。従って、多型の有無により、免疫系の何らかの細胞の増殖や走化性が変化し、日和見感染

症の発症等に微妙な影響があるのかもしれない。

E. 結論

(1) タイ国ランパンのコホートにおいてもIL4-589Tがエイズ病態進行の遅延と相関することが明らかになり、先に著者らがフランス人HIV-1感染者の解析からエイズ発症の遅延と相関することを見出したこの多型がタイにおいてもエイズ病態進行を遅延させる方向に働くことが確認された。

(2) タイ国ランパンのコホートにおいてもRANTES -28Gは病態進行の遅延と、RANTES -403Aは病態進行の加速と相関していることが明らかになり、タイにおいてもこれらの多型がエイズ病態進行に影響することが確認された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakayama, E. E., Maegawa, H., and Shioda, T. A dominant negative effect of cynomolgus monkey TRIM5 α on anti-SIVmac activity of African green monkey orthologue. *Virology*. In press.

Sakuragi, S., Sakuragi, J.-I., Morikawa, Y., Shioda, T. Development of a rapid and convenient method for the quantification of HIV-1 budding. *Micorbes and Infection*. In press.

Song, H., Nakayama, E. E., and Shioda, T. Effects of human interleukin 7 on HIV-1 replication in monocyte-derived human macrophages. *AIDS*. In press.

Wichukchinda, N., Nakayama, E. E., Rojanawiwat, A., Pathipvanich, P., Auwanit, W., Vongsheree, S., Ariyoshi, K., Sawanpanyalert, P., and Shioda, T. Protective Effects of IL-4 -589T and RANTES -28G on HIV-1 disease progression in infected Thai females. *AIDS*. 20, 189-196, 2006.

Nakayama, E. E., Miyoshi, H., Nagai, Y., and Shioda, T. A specific region of 37 amino acid residues in the SPRY (B30.2) domain of African green monkey TRIM5 α determines species-specific restriction of SIVmac infection. *J. Virol.* 79, 8870-8877, 2005.

Mori, K., Sugimoto, C., Ohgimoto, S., Nakayama, E. E., Shioda, T., Kusagawa, S., Takebe, Y., Kano, M., Matano, T., Yuasa, T., Miyazawa, M., Takahashi, Y., Yasunami, M., Kimura, A., Yamamoto, N., Suzuki, Y., and Nagai, Y. Influence of glycosylation on the efficacy of an Env-based vaccine against SIVmac239 in a macaque AIDS model. *J. Virol.* 79, 10386-10396, 2005.

2. 学会発表

Emi E. Nakayama, Hiroyuki Miyoshi, Yoshiyuki Nagai, and Tatsuo Shioda. A specific region of 37 amino acid residues in the SPRY(B30.s) domain

of African green monkey TRIM4alpha determines species-specific restriction of SIVmac infection, Seventh International Congress on AIDS in Asia and the Pacific. (Kobe) 2005.

Jun-ichi Sakuragi, Sayuri Sakuragi, and Tatsuo Shioda. Genome dimerization of HIV-1 and its roles for viral replication. The 5th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, Japan.

中山英美、永井美之、塩田達雄。TRIM5alpha のレンチウイルス感染阻害効果。第53回日本ウイルス学会学術集会、横浜。

中山英美、永井美之、塩田達雄。アフリカミドリザル由来 TRIM5alpha のレンチウイルス感染阻害効果。第19回日本エイズ学会学術集会、熊本。

櫻木淳一・塩田達雄。HIV-1 感染初期過程とゲ

ノム二量体化。第53回日本ウイルス学会学術集会、横浜。

櫻木淳一、塩田達雄。HIV-1 サブタイプ間ヘテロゲノム二量体化効率の解析。第19回日本エイズ学会学術集会、熊本。

櫻木淳一・塩田達雄。HIV-1 感染初期過程へのゲノム二量体化の影響。第28回日本分子生物学会年会、博多。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし

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-1 感染長期未発症者における宿主因子に関する研究

分担研究者 三間屋 純一 静岡県立こども病院副院長

研究要旨

日本の血友病長期未発症のコホートにおいて、日本人血友病患者 HIV 感染長期観察コホートの HLA-B 座の解析の結果、長期生存者において HLA-B*1507 の頻度の有意な増加と HLA-B*5401 の頻度の有意な減少を認め、これまで欧米のコホートで報告されているような HIV 抵抗性アリル (HLA-B*27, B*57, B*58) や感受性アリル (HLA-B*7, B*35, B*56) の頻度は日本人一般集団のそれと変わらなかった。

A. 研究目的

1985 年までに血液製剤にて HIV-1 に感染した日本人血友病患者は長きにわたり詳しく経過が観察されてきた。それらの患者は感染時からすでに 20 年以上経過している長期生存者といえる。さらに、その中の一部の感染者はこれまで抗 HIV 剤が未使用にもかかわらず、長い間、CD4 陽性リンパ球の数が保たれ、エイズ未発症で経過している HIV-1 感染長期未発症者である。この HIV-1 感染日本人血友病患者の長期生存者のコホートは、人種・感染経路・感染時期などが均一な貴重なコホートである。この研究では、この長期生存者のコホートについて検討することにより、日本人で重要なエイズ発症阻

止因子を明らかにし、発症予防や治療に新たな可能性を開くことを目的としている。今年度は特にこの長期生存者での HLA-B を解析し、日本人での発症遅延に関連する HLA-B アリルを検索し、これまでの欧米からの発表と比較した。

B. 研究方法

今年度は、ヒト白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen、以下 HLA と略す) のうち、HLA-B Locus のタイピングを終了し、HLA-A, -DR Locus のタイピングを継続している。

対象は、日本人 HIV-1 感染血友病患者で、エイズ発症の兆候がなく薬剤投与を受けたことがない患者 42 名、および感染

後時間を経て薬剤投与を開始した38名を対象として、インフォームドコンセントを得た後、採血をおこなった。

方法は、患者の血液検体からDNAを抽出し、PCR-SSO法とSBT法によるDNAタイピングをおこなった。さらに、日本人一般集団194名のタイピングデータを対象とした。

(倫理面への配慮) 患者に十分説明し、インフォームドコンセントを書類で確認し、研究を進めている。

C. 研究結果

前述のエイズ未発症・未治療群の42名と薬剤治療群の38名との比較では、頻度が有意に異なるHLA-Bアレルは認められなかった。両群を併せてHIV感染後のエイズ発症が緩徐な患者群として、一般集団と比較すると、HLA-B*1507の頻度が増加(6.25% vs. 1.03%, OR=6.40, p=0.039)、HLA-B*5401の頻度が減少(3.75% vs. 14.95%, OR=0.22, p=0.016)していた。しかし、その他には有意な変化を示すHLA-Bアレルは認められなかった。(表1)

欧米のコホートではHLA-B7sをホモで持つ患者ほど血中HIVのRNA量が高く、HLA-B27sやB57sをホモで持つ患者ほどRNA量が低いことが報告されている。しかし、本コホートではHLA-B supertypeと末梢血中のHIV RNA量の間に関係が報告

されているような関係を見出すことはできなかった。(表2)

さらに、本コホートではNK細胞の抑制性受容体(KIR: killer-cell immunoglobulin-like receptor)のリガンドであるHLA-Bw4やBw4-80Ileの頻度に有意な変化は認めなかった。(表3)

D. 考察

HLA遺伝子群は、ヒト第6染色体に位置しており、class I subregionにA, C, Bが、class II subregionにDR, DQ, DPが並んでおり、白血球抗原をコードしている。そのなかでも、HLA-A, B, DRB1はそのタイプが多く、Tリンパ球での抗原提示に重要な役割を果たしている。

欧米のコホートでは、HIV-1感染者において、HLA-B*27, B*57, B*58のアレルを持つ人で病気の進行が遅くなり、HLA-B*7, B*35, B*56のアレルを持つ人で病気の進行が早くなることが報告されている。これらは細胞傷害性Tリンパ球(CTL)による細胞傷害を誘導することに関連していると考えられる。今回の研究では日本人の発症遅延や促進に関わるHLA-Bアレルの頻度は白人や黒人とは違う可能性を示唆した。

また、HLA-BアレルにはNK細胞の抑制性受容体KIRのリガンドであるHLA-Bw4が高HIV血症やエイズ発症遅延に関連し、さらに、NK細胞の活性化受容体である

KIR3DS1 とそのリガンドである HLA-Bw4 Ile80 を同時に持つ場合にエイズ発症遅延を認めることが報告されている。しかし、本コホートでは HLA-Bw4 や Bw4-80Ile の頻度に有意な変化は認めなかった。

以上のような本コホートと他の欧米のコホートの相違点は、日本人民族集団の免疫遺伝学的特徴を反映していると考えられる。しかし、血友病患者では C 型肝炎ウイルスにも感染しているため、さらに HIV-1 に感染していない血友病患者での HLA-B 遺伝子型を解析し、本コホートと比較検討する必要がある。

また、欧米コホートとの違いは日本人のための HIV-1 ワクチン開発などにあたっては日本人での HLA-B アリルの出現頻度をよく考慮する必要があることを示唆している。

E. 結論

日本人血友病患者 HIV 感染長期観察コホートの HLA-B 座の解析の結果、長期生存者において HLA-B*1507 の頻度の有意な増加と HLA-B*5401 の頻度の有意な減少を認め、これまで欧米のコホートで報告されているような HIV 抵抗性アリル (HLA-B*27, B*57, B*58) や感受性アリル (HLA-B*7, B*35, B*56) の頻度は日本人一般集団のそれと変わらなかった。

白人や黒人と遺伝子的背景が異なる日本人では HLA-B アリルの出現頻度も違っ

ており、HIV-1 による病期の進行やワクチンに対する反応性が違ってくる可能性が示唆された。

(この研究は、東京医科歯科大学難治疾患研究所木村彰方先生・安波道郎先生、日本バイオセラピー研究所照沼裕先生、山梨大学伊藤雅彦先生、荻窪病院花房秀次先生、静岡県立こども病院高嶋能文先生との共同研究である。)

F. 健康危機情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Munkanta M, Terunuma H, Takahashi M, Hanabusa H, Miura T, Ikeda S, Sakai M, Fujii T, Takahashi Y, Oka S, Matsuda J, Ishikawa M, Taki M, Takashima Y, Mimaya J, Ito M, Kimura A, Yasunami M: HLA-B polymorphism in Japanese HIV-1-infected long-term surviving hemophiliacs. *Viral Immunology* 18: 500-505, 2005.

2. 学会発表

照沼裕、Munkanta M、高橋恵、花房秀次、三浦琢磨、池田柊一、酒井道生、藤井輝久、高橋義博、岡慎一、松田重三、石川正明、瀧正志、高嶋能文、三間屋純一、伊藤正彦、木村彰方、安波道郎：日本人 HIV-1 感染長期未発症者における HLA-B 遺伝子多型の検討. *日本エイズ学会誌* 7 巻 4 号 473 頁 2005.

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

表1 日本人血友病患者HIV長期観察コホートのHLA-Bアレルの頻度

HLA-B allele	長期生存群	対照群	Odds ratio	HLA-B allele	長期生存群	対照群	Odds ratio
陽性率	(N=80)	(N=194)		陽性率	(N=80)	(N=194)	
B*0702	12.5 (%)	11.9 (%)	1.06	B*4003	2.5 (%)	0.5 (%)	4.95
B*1301	2.5	0.5	4.95	B*4006	6.3	10.8	0.55
B*1302	1.3	0.0	(7.34)	B*4402	3.8	0.5	7.52
B*1501	22.5	15.0	1.65	B*4403	11.3	13.4	0.82
B*1502	0.0	1.6	(0.34)	B*4501	0.0	0.5	(0.80)
B*1507	6.3	1.0	6.40 (P=0.039)	B*4601	7.5	11.3	0.63
B*1511	2.5	2.6	0.97	B*4801	2.5	7.7	0.31
B*1518	2.5	5.2	0.47	B*5101	21.3	11.3	2.11 (P=0.052)
B*2704	1.3	0.0	(7.34)	B*5102	0.0	0.5	(0.80)
B*2705	0.0	0.5	(0.80)	B*5201	17.5	27.3	0.56
B*3501	7.5	10.3	0.71	B*5401	3.8	15.0	0.22 (P=0.016)
B*3701	1.3	0.0	(7.34)	B*5502	6.3	6.2	1.01
B*3802	0.0	1.0	(0.48)	B*5504	0.0	0.5	(0.80)
B*3901	3.8	4.6	0.80	B*5601	1.3	2.6	0.48
B*3902	0.0	0.5	(0.80)	B*5603	1.3	1.0	1.22
B*3904	0.0	0.5	(0.80)	B*5801	2.5	1.0	2.46
B*4001	12.5	10.3	1.24	B*5901	3.8	5.7	0.69
B*4002	21.3	11.3	2.11 (P=0.052)	B*6701	6.3	2.1	3.17

表2 長期観察コホートのHLA-B supertypeと血中HIV-1 RNA量

HLA-B supertype	未治療・未発症群 (N=41)	viral RNA (copies/ml)			
		<10 ²	10 ² -10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ <
陽性者					
B7s	N=17	5	4	6	2
B27s	N= 1	0	1	0	0
B44s	N=23	7	6	6	4
B58s	N= 1	0	0	1	1
B62s	N=24	5	6	6	6

HLA-B supertype 遺伝子型	未治療・未発症群 (N=41)	viral RNA (copies/ml)			
		<10 ²	10 ² -10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ <
B7s/B7s	N= 3	1	1	0	1
B7s/(B44s+B62s)	N=11	4	1	5	1
B7s/blank	N= 2	0	1	1	0 (blank=B*1507)
(B44s+B62s)/(B44s+B62s)	N=22	4	8	5	5
(B44s+B62s)/blank	N= 3	0	0	3	0 (blank=B*1507,B*5901)
(B27s+B58s)/B7s	N= 1	0	0	1	1
(B27s+B58s)/(B44s+B62s)	N= 2	5	6	6	6
(B27s+B58s)/(B27s+B58s)	N= 0	0	0	0	0

表3 日本人血友病患者HIV長期観察コホートのHLA-Bw4の頻度

陽性率	長期生存群 (N=80)	対照群 (N=194)	Odds ratio
Bw4	58.8 (%)	52.1 (%)	1.31
Bw4-IleThr	21.3	15.5	1.48
Bw4-80Ile	45.0	41.8	1.14
Bw6	90.0	87.6	1.27