

- novel small molecular weight compound with a carbazole structure that demonstrates potent human immunodeficiency virus type-1 integrase inhibitory activity. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. Vol.16: 363-373, 2005
3. T Ueda, L Myint, M Nishizawa, M Matsuda, W Sugiura: Analysis of interference and co-evolution between protease inhibitor resistant mutations and gag mutations. *Antiviral Therapy*. Vol.10:s116, 2005
 4. N Hasegawa, W Sugiura, M Matsuda, K Mogushi, H Tanaka, F Ren: Inference of evolutionary forces driving HIV-1 drug-resistance acquisition under HAART using longitudinal HIV-1 protease gene samples. *Antiviral Therapy*. Vol.10:s114, 2005
 5. K. Shiomi, R. Matsui, M. Isozaki, H. Chiba, T. Sugai, Y. Yamaguchi, R. Masuma, H. Tomoda, T. Chiba, H. Yan, Y. Kitamura, W. Sugiura, S. Omura, H. Tanaka: Fungal phenalenones inhibit HIV-1 integrase. *J. Antibiot.* Vol.58: 65-68, 2005
 6. Hirotaka Ode, Masami Ota, Saburo Neya, Msayuki Hata, Wataru Sugiura, and Tyuji Hoshino: Resistant Mechanism against Nelfinavir of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Proteases. *J Phys Chem B*. Vol.109: 564-574, 2005
 7. Miyauchi K, Komano J, Yokomaku Y, Sugiura W, Yamamoto N, Matsuda Z: Role of the specific amino acid sequence of the membrane-spanning domain of human immunodeficiency virus type 1 in membrane fusion. *J Virol*. Vol 79, 4720-4729, 2005
 8. Rami Kantor, David A. Katzenstein, Brad Efron, Ana Patricia Carvalho, Brian Wynhoven, Patricia Cane, John Clarke, Sunee Sirivichayakul, Marcelo A. Soares, Joke Snoeck, Candice Pillay, Hagit Rudich, Rosangela Rodrigues, Africa Holguin, Koya Ariyoshi, Maria Belen Bouzas, Pedro Cahn, Wataru Sugiura, Vincent Soriano, Luis F. Brigido, Zehava Grossman, Lynn Morris, Anne-Mieke Vandamme, Amilcar Tanuri, Praphan Phanuphak, Jonathan N. Weber, Deenan Pillay, P. Richard Harrigan, Ricardo Camacho, Jonathan M. Schapiro, Robert W. Shafer. Impact of HIV-1 Subtype and Antiretroviral Therapy on Protease and Reverse Transcriptase Genotype : Results of a Global Collaboration. *PLoS Medicine*. Vol. 2: 325-337, 2005
 9. 杉浦 互: 抗 HIV-1 薬剤の現状と薬剤開発の新たな展開. *ウイルス* 第 55: 85-94, 2005
 10. 西澤雅子, 杉浦 互: HIV-1 の薬剤耐性についての知見. *BIO Clinica*. Vol. 20:51-57, 2005
 11. 杉浦 互: 新規感染者における薬剤耐性 HIV 拡散の危機^{Alert for Outbreak of Drug Resisitance HIV-1 Newly Infected Population} 日本エイズ学会誌 Vol. 7: 117-120, 2005
 12. 杉浦 互、瀧永博之、田宮貞宏、松田昌和、松見信太郎、蜂谷敦子、John Coffin、満屋裕明: シンポジウム 7. 「薬剤耐性の知見、基礎から臨床へ」を終えて. *日本エイズ学会誌*. 7(3), 2005
 13. Saeng - Aroon S, Wichukchinda N, Myint L, Pathipvanich P, Ariyoshi K, Rojanawiwat A, Matsuda M,

- Sawanpanyalert P, Sugiura W, Auwanit W: Study of Antiretroviral Drug Resistant HIV-1 Genotypes in Northern Thailand : Role of Mutagenically Separated Polymerase Chain Reaction as a Tool for Monitoring Zidovudine - Resistant HIV-1 in Resource - Limited Settings. : J Acquir Immune Defic Syndr. Aug 15;36 (5):1051-1056, 2004
14. Hua Yan, Tohko Miyagi, Eigo Satoh, Wataru Sugiura, Noki Yamamoto, Hiromitsu Kimura.: Phenotype and function of GM-CSF independent dendritic cells generated by long-term propagation of rat bone marrow cells. Cellular Immunology. Vol. 229, No2, pp.117-129, 2004
 15. Hirotaka Ota, Masami Ota, Saburo Neya, Msayuki Hata, Wataru Sugiura, and Tyuji Hoshino: Resistant Mechanism against Nelfinavir of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Proteases. American Chemical Society. 2004
 16. H Yan, T Chiba, Y Kitamura, M Nishizawa, M Fujino, N Yamamoto and W Sugiura: Novel Small - Molecule Compounds which inhibit strand transfer activity of HIV-1 integrase. Antiviral Therapy. 9:S6, 2004
 17. W Sugiura, M Matsuda, T Chiba, J Kakizawa, M Nishizawa, H Miura, M Hamatakem, T Ueda, M Fujino, K Yamamda and N Yamamoto: Changes in Prevalence and Patterns of Drug Resistant Mutations in Japan-Summary of Nationwide HIV-1 Drug Resistance Surveillance Study (1996 to 2003) in Japan. Antiviral Therapy. 9:S6, 2004
 18. 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. Vol. 48, 444-452, 2004
 19. 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. 2003, Vol. 33, 336-342
 20. J Snoeck, R Kantor, RW Shafer, I Derdelinckx, AP Carvalho, B Wynhoven, MA Soares, P Cane, J Clarke, C Pillay, S Sirvichayakul, 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 2003, Vol. 8, S111
 21. 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. 2003, Vol. 41, 4971-4979
 22. 杉浦 互: HIVの薬剤耐性研究の現状と今

後の課題 . 現代医療 No.35
Vol.6:113-118

23. 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 Vol.31, No.4,
272-282
24. 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 Vol.5:109-112

(2) 学会発表

1. Kato Shingo, Tsuji Kenji, Tanaka Rie,
Kinai Ei, Hanabusa Hideji, Negishi
Masayoshi, Sugiura Wataru:
Quantitation of Antiretroviral Drugs
in Hair with LC/MS/MS for Assessment
of Medication Adherence. 7th
International Congress on AIDS in Asia
and the Pacific. July 1-5. 2005, Kobe.
2. Saeng-aroon Siriphan, Myint Lay,
Pathipvanich Panita, BAriyoshi
Koya, Wichukchinda Nuanjun,
Rojanawiwat Archawin, Matsuda
Masakazu, Sawanpanyalert Pathom,
Sugiura Wataru, Auwanit Wattana:
Mutagenically-Separated PCR as a Tool
for Monitoring Lamivudine (GPOvir)
Resistant CRF01_AE in
Thailand(GPOvir). 7th International
Congress on AIDS in Asia and the
Pacific. July 1-5. 2005, Kobe.
3. N Hasegawa, W Sugiura, M Matsuda, K
Mogushi, H Tanaka, F Ren: Inference of
evolutionary forces driving HIV-1
drug -resistance acquisition under
HAART using longitudinal HIV-1
protease gene samples. 14th
International HIV Drug Resistance
Workshop. June 7-11. 2005, Quebec,
Canada.
4. T Ueda, L Myint, M Nishizawa, M Matsuda,
W Sugiura: Analysis of interference
and co-evolution between protease
inhibitor resistant mutations and gag
mutations. 14th Internatioal HIV Drug
Resistance Workshop. June 7-11. 2005,
Quebec, Canada.
5. Wataru Sugiura, Masakazu Matsuda,
Junko Kakizawa, Hideka Miura, Satoshi
Takeda, Masayuki Fujino, Masako
Nishizawa, Naoki Yamamoto: Changes in
Prevalence and Patterns of Drug
Resistant Mutations in JAPAN-Summary
of Nine Years Nationwide HIV-1 Drug
Resistance Monitoring Study
(1996-2004) . 6th Annual Symposium on
Antiviral Drug Resistance. Nov.13-16,
2005, Virginia
6. Wataru Sugiura: Virological and
Statistical Analyses of Interference
between Protease Inhibitor Resistant
Mutations and Gag Mutations. 13th
Conference on Retroviruses and
Opportunistic Infections. Feb. 5-9.
2006, Denver, USA
7. Wataru Sugiura: Multi-Center
Nationwide Survey of Drug Resistant
HIV-1 in Newly Diagnosed HIV/AIDS
Patients in Japan from 2003 to 2004.
13th Conference on Retroviruses and
Opportunistic Infections. Feb 5-9.
2006, Denver, USA
8. 杉浦 互: 日本における薬剤耐性 HIV-1
の動向と対策. 第 62 回岡山H I V 診療
ネットワーク 2005 年 5 月 31 日 岡山
9. Wataru Sugiura, Masakazu Matsuda,
Junko Kakizawa, Hideka Miura, Satoshi
Takeda, Masayuki Fujino, Masako
Nishizawa and Naoki Yamamoto: Changes
in Prevalence and Patterns of Drug
Resistant Mutations in Japan - Summary

- of Nine Years Nationwide HIV-1 Drug Resistance Monitoring Study from 1996 to 2004. 第1回日独エイズ公開シンポジウム. 2005年11月9日 名古屋
10. 杉浦 互: HIV-1 CRF01_AE における Nelfinavir 耐性変異 N88S の耐性化機序の解析. 第53回日本ウイルス学会学術集会. 2005年11月20日~22日, 横浜
 11. Myint Lay, 植田知幸, 西澤雅子, 松田昌和, 三浦秀佳, 杉浦 互: プロテアーゼ阻害剤耐性変異と Gag 変異間に見る相互干渉と共進化の解析. 第53回日本ウイルス学会学術集会. 2005年11月20日~22日, 横浜
 12. 杉浦 互: 薬剤耐性の獲得に見る Gag と Protease の共進化. 第7回白馬シンポジウム. 2005年11月3日~4日, 鹿児島
 13. 小池 満, 三好 洋, 井上靖之, 高橋正知, 山口洋子, 奥瀬千晃, 杉浦 互, 中島秀喜: HIV/H1N1 Coinfection における HBV 耐性の検討. 第19回日本エイズ学会学術集会. 2005年12月1日~3日, 熊本
 14. 浅黄 司, 金田次弘, 伊部史朗, 松田昌和, 吉田 繁, 津畑千佳子, 大家正泰, 近藤真規子, 貞升健志, 瀧永博之, 正兼亜季, 佐藤克彦, 奏 眞美, 溝上康司, 森 治代, 南 留美, 渡邊香奈子, 岡田清美, 杉浦 互: HIV-1 薬剤耐性遺伝子検査法に関するアンケート調査. 第19回日本エイズ学会学術集会. 2005年12月1日~3日, 熊本
 15. 西澤雅子, Urvi Parikh, 藤野真之, 松田昌和, 三浦秀佳, 加藤真吾, 山本直樹, 杉浦 互: ヒト末梢血単核球を用いた K65R 獲得 HIV-1 の逆転写酵素阻害剤に対する感受性の解析. 第19回日本エイズ学会学術集会. 2005年12月1日~3日, 熊本
 16. 石川暢恒, 高田 昇, 河部康子, 喜花伸子, 大江昌恵, 大下由美, 畝井浩子, 藤井輝久, 木村昭郎, 杉浦 互: 半年以内に感染したと推定される HIV 感染症の9例. 第19回日本エイズ学会学術集会. 2005年12月1日~3日, 熊本
 17. 杉浦 互, 瀧永博之, 吉田 繁, 千葉仁志, 浅黄 司, 松田昌和, 岡 慎一, 近藤真規子, 今井光信, 貞升健志, 長島真美, 伊部史朗, 金田次弘, 浜口元洋, 上田幹夫, 正兼亜季, 大家正義, 渡邊香奈子, 白阪琢磨, 山本善彦, 森 治代, 小島洋子, 中桐逸博, 高田 昇, 木村昭郎, 南 留美, 山本政弘, 健山正男, 藤田次郎: 新規 HIV-1 感染者における薬剤耐性の頻度に関する全国疫学調査 -2003年から2004年にかけての報告-. 第19回日本エイズ学会学術集会. 2005年12月1日~3日, 熊本
 18. 大出裕高, 杉浦 互, 星野忠次: コンピューター・シミュレーションによる CRF01_AE NH1 N88S HIV-1 PR の NFV 耐性機構の解明. 第19回日本エイズ学会学術集会. 2005年12月1日~3日, 熊本
 19. 仲宗根 正, 高松純樹, 杉浦 互, 佐藤裕徳, 山本伸二, Heneine Walid, 山本直樹: HIV-RT 薬剤感受性迅速試験法(半日)の開発. 第19回日本エイズ学会学術集会. 2005年12月1日~3日, 熊本
 20. 駒野 淳, 宮内浩典, Lay Myint, 二橋悠子, 浦野恵美子, 松田善衛, 千葉智子, 三浦秀佳, 杉浦 互, 山本直樹: Rapid propagation of low-fitness drug resistant mutants of HIV-1 by a-1 frameshift enhancer sparsomycin. 第19回日本エイズ学会学術集会. 2005年12月1日~3日, 熊本
 21. 加藤真吾, 田中理恵, 根岸昌功, 杉浦 互: AZT は血漿中及び細胞内において確かに d4T に変換される. 第19回日本エイズ学会学術集会. 2005年12月1日~3日, 熊本

22. 小池 満、鈴木貴雄、井上靖之、山口洋子、小池淳樹、杉浦 互、高橋正知: HIV 関連リンパ腫における自己造血幹細胞採取の経験. 第 19 回日本エイズ学会学術集会. 2005 年 12 月 1 日~3 日, 熊本
23. 小池 満、高橋正知、井上靖之、山口洋子、杉浦 互、中島秀喜: 当院における新規受診者の検討. 第 19 回日本エイズ学会学術集会. 2005 年 12 月 1 日~3 日, 熊本
24. 山元泰之、山中 晃、内田泰斗、尾形享一、福武勝幸、杉浦 互: 判定保留 HIV-1 抗体確認検査で確定し得ないとき. 第 19 回日本エイズ学会学術集会. 2005 年 12 月 1 日~3 日, 熊本
25. Wataru Sugiura: Changes in prevalence and patterns of drug resistant mutations in Japan-Summary of nationwide HIV-1 drug resistance monitoring study (1996-2004) in Japan. 第 19 回日本エイズ学会学術集会. 2005 年 12 月 1 日~3 日, 熊本
26. 杉浦 互、湯永博之、田宮貞宏、松田昌和、松見信太郎、蜂谷敦子、John Coffin、満屋裕明: シンポジウム 7. 「薬剤耐性の新知見、基礎から臨床へ」を終えて. 第 19 回日本エイズ学会学術集会. 2005 年 12 月 1 日~3 日, 熊本
27. H Yan, T Chiba, Y Kitamura, M Nishizawa, M Fujino, N Yamamoto and W Sugiura: Novel Small - Molecule Compounds which inhibit strand transfer activity of HIV-1 integrase. 13th International HIV Drug Resistance Workshop. Tenerife, Canary Islands, Spain. 2004.6.8-6.12
28. W Sugiura, M Matsuda, T Chiba, J Kakizawa, M Nishizawa, H Miura, M Hamatakem, T Ueda, M Fujino, K Yamamda and N Yamamoto: Changes in Prevalence and Patterns of Drug Resistant Mutations in Japan-Summary of Nationwide HIV-1 Drug Resistance Surveillance Study (1996 to 2003) in Japan. 13th International HIV Drug Resistance Workshop. Tenerife, Canary Islands, Spain. 2004.6.8-6.12
29. R Kantor, D Katzenstein, S Y Rhee, A P Carvalho, B Wynhoven, M A Soares, P Cane, J Clarke, J Snoeck, S Ssirivichayakaul, K Ariyoshi, A Holguin, C Pillay, H Rudich, R Rodrigues, M B Bouzas, P Cahn, L Brigido, Z Grossman, L Morris, V Soriano, W Sugiura, P Phanuphak, A M Vandamme, J Weber, D Pillay, A Tanuri, P R Harrigan, R Camacho, J M Schapiro, R W Shafer: HIV-1 Protease and RT mutations according to subtype and antiretoroviral therapy : A watch list for epidemiologic studies using a web - based application. 15th International AIDS Conference. Bangkok, THAILAND. 2004.7.11-7.16
30. W Sugiura, M Matsuda, T Chiba, M Nishizawa, J Kakizawa, T Ueda, M Hamatake, M Fujino, K Yamamda, N Yamamoto: Changes in Prevalence and Patterns of Drug Resistant Mutations in Japan-Summary of Nationwide HIV-1 Drug Resistance Surveillance Study (1996 to 2002) in Japan. 15th International AIDS Conference. Bangkok, THAILAND. 2004.7.11-7.16
31. H Yan, T Chiba, M Nishizawa, Y Kitamura, N Yamamoto, W Sugiura: Inhibition of HIV-1 integrase strand transfer activity by Carbazole derivatives. 15th International AIDS Conference. Bangkok, THAILAND. 2004.7.11-7.16

32. T Chiba, M Takizawa, M Matsuda, M Honda, M Nishizawa, Z Matsuda, N Yamamoto, W Sugiura: A novel HIV-1 reporter cell line for rapid and accurate drug resistance phenotyping. 15th International AIDS Conference. Bangkok, THAILAND. 2004. 7. 11-7. 16
33. M Nishizawa, S Kato, H Miura, M Fujino, Y Yamamoto, W Sugiura: Comparison of Intracellular Protease Inhibitor Concentration and Kinetics in Different Cell Types. Fifth HIV DRP Symposium Antiviral Drug Resistance. Virginia, USA. 2004. 11. 14 - 11. 17
34. D Zhu, H Taguchi - Nakamura, M Goto, T Odawara, T Nakamura, H Yamada, H Kotaki, W Sugiura, A Iwamoto, and Y Kitamura: Influence of Single - Nucleotide, Polymorphisms in the Multidrug Resistance - 1 Gene on the Cellular Export of Nelfinavir and its Clinical Implication For Highly - Active Antiretroviral Therapy. Fifth HIV DRP Symposium Antiviral Drug Resistance. Virginia, USA. 2004. 11. 14 - 11. 17
35. 三浦秀佳、千葉智子、滝澤万里、松田善衛、松田昌和、本多三男、杉浦 互: ヒト細胞由来の新たなレポーター細胞による HIV-1 薬剤感受性検査法の確立. 第 52 回 ウィルス学会 学術集会. 2004. 11. 21-11. 23. 神奈川県横浜市
36. 任 鳳蓉、杉浦 互、田中 博、長谷川直樹: 抗レトロウイルス治療下の HIV-1 の宿主内進化と薬剤耐性予測 1. 第 52 回 ウィルス学会 学術集会. 2004. 11. 21-11. 23. 神奈川県横浜市
37. 駒野 淳、宮内浩典、二橋悠子、浦野恵美子、松田善衛、千葉智子、三浦秀佳、Lay Myint、杉浦 互、山本直樹: ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1) 複製を特異的に増強する小分子化合物 sparsomycin 1. 第 52 回 ウィルス学会 学術集会. 2004. 11. 21-11. 23. 神奈川県横浜市
38. 杉浦 互: 本邦における薬剤耐性 HIV-1 の現状と今後の課題. 第 18 回 日本エイズ学会学術集会. 2004. 12. 9-12-11. 静岡県静岡市
39. 奈良妙美、西尾信博、高嶋能文、堀越泰雄、三間屋純一、杉浦 互: 抗 HIV 薬による様々な副作用を呈し、多剤耐性を獲得した HIV 感染血友病患者の 1 例. 第 18 回 日本エイズ学会 学術集会. 2004. 12. 9-12-11. 静岡県静岡市
40. 植田知幸、有吉紅也、三浦秀佳、松田昌和、千葉智子、巖 馬華、Lay Myint、柿澤淳子、濱武牧子、西澤雅子、杉浦 互: プロテアーゼ阻害剤耐性変異と Gag 基質領域の相互干渉に関する解析. 第 18 回 日本エイズ学会 学術集会. 2004. 12. 9-12-11. 静岡県静岡市
41. 任 鳳蓉、松田昌和、長谷川直樹、杉浦 互、田中 博: HAART 治療下の HIV pol 遺伝子の宿主内進化と薬剤耐性予測. 第 18 回 日本エイズ学会 学術集会. 2004. 12. 9-12-11. 静岡県静岡市
42. 太田雅美、簾 貴士、大出裕高、畑 晶之、佐藤武幸、横幕能行、布施 晃、杉浦 互、星野忠次: 臨床応用に向けたコンピューターによるエイズ治療薬の適正予測. 第 18 回 日本エイズ学会 学術集会. 2004. 12. 9-12-11. 静岡県静岡市
43. 築地謙治、根岸昌功、長谷川直樹、木内英、花房秀次、杉浦 互、加藤真吾: PI 服用患者における毛髪内 PI 定量法の検討. 第 18 回 日本エイズ学会 学術集会. 2004. 12. 9-12-11. 静岡県静岡市
44. 加藤真吾、田中理恵、杉浦 互: LC-MS/MS による AZT の細胞内薬物動態の解析. 第 18 回 日本エイズ学会 学術集会.

- 2004.12.9-12-11. 静岡県静岡市
45. 巖馬華、千葉智子、三浦秀佳、西澤雅子、野村伸彦、北村義浩、山本直樹、杉浦 互: 新規化合物カルバゾール誘導体による HIV-1 インテグラーゼ活性抑制機序の解析. 第 18 回 日本エイズ学会学術集会. 2004.12.9-12-11. 静岡県静岡市
46. 松田昌和、Yan Hua、植田知幸、Urivi Parikh、柿澤淳子、西澤雅子、濱武牧子、藤野真之、三浦秀佳、Lay Myint、山本直樹、杉浦 互: 本邦における薬剤耐性 HIV-1 の動向と変遷に関する考察. 第 18 回 日本エイズ学会学術集会. 2004.12.9-12-11. 静岡県静岡市
47. R Kantor, RW Shafer, B Efron, AP Carvalho, B Wynhoven, MA Soares, P Cane, J Clarke, J Snoeck, S Sirivichayakul, K Ariyoshi, A Holguin, C Pillay, H Rudich, R Rodrigues, MB Bouzas, P Cahn, LF Brigido, Z Grossman, L Morris, V Soriano, W Sugiura, P Phanuphak, AM Vandamme J Weber, D Pillay, A Tanuri, PR Harrigan, R Camacho, JM Schapiro, and D Katzenstein: HIV-1 subtype-related differences in genotypic evolution: Analysis of subtypes B and C reverse transcriptase and protease sequences. 11th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Feb.8-11, 2004, Sanfrancisco, USA
48. H. Yan, T Chiba, N Nomura, Y Kitamura, M Nishizawa, M Matsuda, N Yamamoto, and W Sugiura: Discovery of Novel Small-Molecule HIV-1 Integrase Inhibitory Compounds. Fourth HIV DRP Symposium ANTIVIRAL DRUG RESISTANCE. Dec.7-10, 2003, Virginia, USA
49. 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. XII International HIV Drug Resistance Workshop. Jun.10-14, 2003, Cabo SanLucas, Mexico
50. 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 Tanuri, D Katzenstein: Nucleic acid differences between HIV-1 non-B and reverse transcriptase and protease sequences at drug resistance positions. XII International HIV Drug Resistance Workshop. Jun.10-14, 2003, Cabo SanLucas, Mexico
51. 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. XII International HIV Drug Resistance workshop. Jun.10-14, 2003, Cabo SanLucas, Mexico
52. 松井良輔、菅井隆弘、千葉晴美、塩見和朗、山口裕一、増間 郎、供田 洋、千葉智子、杉浦 互、大村 智、田中晴雄.

糸菌状の生産する HIV-1 インテグラーゼ
阻害物質の単離と生物活性. 第 124 回 日
本薬学会 2004 年 3 月

53. 杉浦 互、駒野 淳、Lay Myint: HIV-1 複製サイクル初期あるいは後期過程における宿主細胞因子の機能的、形態学的解析. 第 6 回 白馬シンポジウム. 2003 年 8 月 1 日 長野県北安曇郡白馬村
54. 杉浦 互、Lay Myint、駒野 淳、松田昌和、松田善衛、西澤雅子: 薬剤耐性 HIV-1 における粒子形成過程の形態学的解析. 第 51 回日本ウイルス学会学術集会 2003 年 10 月 27 日～29 日 京都
55. 横幕能行、松田善衛、千葉智子、巖 馬華、松田昌和、杉浦 互: 抗 HIV-1 新規候補薬剤検索のための多検体処理可能なスクリーニングシステム構築. 第 17 回 日本エイズ学会学術集会 2003 年 11 月 27 日～11 月 29 日 神戸
56. 古賀一郎、小田原 隆、細谷紀章、後藤美江子、中村哲也、松田昌和、杉浦 互、岩本愛吉: HAART 下で良好な経過中、梅毒発症とともに抗 HIV 血症を呈した症例. 第 17 回 日本エイズ学会学術集会 2003 年 11 月 27 日～11 月 29 日 神戸
57. 松田昌和、千葉智子、佐藤裕徳、巖 馬華、Lay Myint、柿澤淳子、浜武牧子、植田知幸、西澤雅子、杉浦 互: 相同組み換えを用いた CRF01_AE 薬剤感受性の解析. 第 17 回 日本エイズ学会学術集会 2003 年 11 月 27 日～11 月 29 日 神戸
58. 植田知幸、有吉紅也、三浦秀佳、松田昌和、千葉智子、巖 馬華、Lay Myint、柿澤淳子、浜武牧子、西澤雅子、杉浦 互: CRF01_AE 感染症例に見出された新たな薬剤耐性獲得機序. 第 17 回 日本エイズ学会学術集会 2003 年 11 月 27 日～11 月 29 日 神戸
59. 大出裕高、星野忠次、杉浦 互:

HIV-1protease 阻害剤耐性の分子動力学的解析. 第 17 回 日本エイズ学会学術集会・シンポジウム 2003 年 11 月 27 日～11 月 29 日 神戸

60. 杉浦 互: HIV-1 治療における薬剤耐性の影響とその対策. 第 17 回 日本エイズ学会学術集会・シンポジウム 2003 年 11 月 27 日～11 月 29 日 神戸

H. 知的財産権の出願・登録

無し

| | 平成15年度 | 平成16年度 | 平成17年度 |
|----|--------------|--------------|----------------------|
| 1 | 北海道立衛生研究所 | | |
| 2 | | | 青森環境保健センター |
| 3 | | 宮城県保健環境センター | |
| 4 | | | 仙台市衛生研究所 |
| 5 | | 福島県衛生研究所 | |
| 6 | | 栃木県保健環境センター | |
| 7 | 宇都宮市衛生環境試験所 | 宇都宮市衛生環境試験所 | |
| 8 | 千葉県衛生研究所 | | |
| 9 | 千葉市環境保健研究所 | | 千葉市環境保健研究所 |
| 10 | | 埼玉県衛生研究所 | |
| 11 | | 横浜市衛生研究所 | 横浜市衛生研究所 |
| 12 | | 相模原市衛生試験所 | |
| 13 | 横須賀市衛生試験所 | | |
| 14 | 新潟県保健環境科学研究所 | 新潟県保健環境科学研究所 | 新潟県保健環境科学研究所 |
| 15 | 新潟市衛生試験所 | | |
| 16 | | | 富山県衛生研究所 |
| 17 | 静岡県環境衛生科学研究所 | | 静岡県環境衛生科学研究所 |
| 18 | | | 浜松市保健環境研究所 |
| 19 | | | 愛知県衛生研究所 |
| 20 | 岐阜県保健環境研究所 | | 岐阜県保健環境研究所 |
| 21 | | 岐阜市衛生試験所 | |
| 22 | | | 三重県科学技術振興センター保健環境研究部 |
| 23 | | | 滋賀県衛生科学センター |
| 24 | | 和歌山市衛生研究所 | |
| 25 | | 京都府保健環境研究所 | |
| 26 | | | 京都市衛生公害研究所 |
| 27 | | 尼崎市立衛生研究所 | |
| 28 | 姫路市環境衛生研究所 | | |
| 29 | 鳥取県衛生研究所 | | |
| 30 | | 島根県保健環境科学研究所 | |
| 31 | 広島県保健環境センター | | 広島県保健環境センター |
| 32 | | 愛媛県衛生環境研究所 | |
| 33 | 北九州市環境科学研究所 | | |
| 34 | | | 福岡市保健環境研究所 |
| 35 | 長崎市保健環境試験所 | | |
| 36 | | | 長崎県衛生公害研究所 |
| 37 | | 佐賀県衛生薬業センター | 佐賀県衛生薬業センター |
| 38 | | 熊本県保健環境科学研究所 | |
| 39 | 鹿児島県環境保健センター | | |

図1

第16回技術研習会プログラム

実習

1. RNA抽出、RT-PCR、nested-PCR
2. PCR産物の確認・精製、シーケンス反応
3. データー回収、薬剤耐性の解析

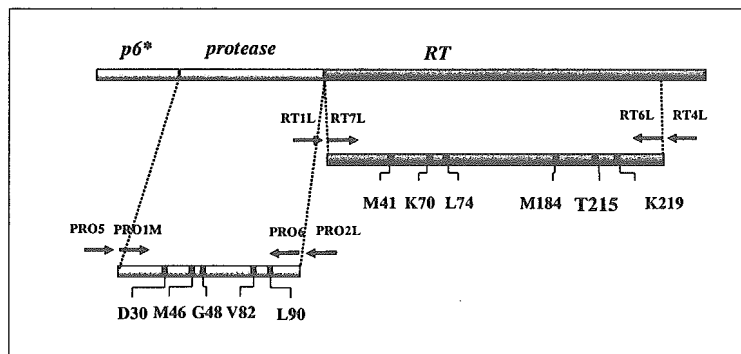


講義

- | | | |
|----|----------------------|-------------------|
| 1. | 薬剤耐性遺伝子検査 | (国立感染症研究所 西澤雅子) |
| 2. | HIV-1の基礎知識 | (国立感染症研究所 松田善衛) |
| 3. | 薬剤耐性感受性検査 | (慶応大医学部 加藤真吾) |
| 4. | HIV感染症治療と薬剤耐性 | (国立国際医療センター 湯永博之) |
| 5. | アフリカにおけるHIV/AIDSの現状 | (国立感染症研究所 石川晃一) |
| 6. | 系統樹解析とサブタイピング | (国立感染症研究所 椎野 禎一郎) |
| 7. | 遺伝子検査結果の解釈 | (国立感染症研究所 杉浦 互) |
| 8. | 即日検査を含むHIV検査に関する情報提供 | (神奈川県衛生研究所 今井光信) |

図2

Drug Resistance Genotyping



技術研習会で使用したPrimer一覧

| name | sequence | 5' end location | orientation and usage |
|---------|-----------------------------|-----------------|-----------------------|
| DRPRO5 | 5-AgACAggYTAATTTTAgggA | 2074 | PR/outer forward |
| DRPRO2L | 5-TATggATTTTCAGGCCCAATTTTgA | 2716 | PR/outer reverse |
| DRPRO1M | 5-AgAgCCAACAgCCCCACCAg | 2148 | PR/inner forward |
| DRPRO6 | 5-ACITTTgggCCATCCATCC | 2611 | PR/inner reverse |
| DRRT1L | 5-ATgATAgggggAATTggAggTTT | 2388 | RT/outer forward |
| DRRT4L | 5-TACTTCTgTTAgTgCFTTggTTCC | 3425 | RT/outer reverse |
| DRRT7L | 5-gACCTACACCTgTCAACATAATTg | 2485 | RT/inner forward |
| DRRT6L | 5-TAATCCCTgCATAAATCTgACTTgC | 3372 | RT/inner reverse |

図3

技術研修会受講者アンケート

| | 不満～やや不満 | | 普通 | | やや満足～満足 | |
|------|---------|------|------|------|---------|------|
| | 15年度 | 16年度 | 15年度 | 16年度 | 15年度 | 16年度 |
| 実習全般 | 2.1 | 3.9 | 8.5 | 15.7 | 89.4 | 80.4 |
| 講義全般 | 0 | 2.9 | 12.6 | 11.8 | 84.4 | 85.3 |

その他の要望・コメントなど

- ・薬剤耐性を読み取る作業があったのでわかりやすかったが、もう少し時間をとってほしい。
- ・シーケンスデータをどう処理したらよいか(系統樹の描き方等)基本から教えてほしい。
- ・解析ソフトの使い方をしっかり教えてほしい。
- ・実習のレベルと講義のレベル(高い)に格差があった。
- ・講義で基本的な概念を学べてよかった。
- ・即日検査、スクリーニング検査の部分の講義を増やしてほしい。
- ・幅が広く日程が足りない。実習の内容は充分であったが試薬が共用のため待ち時間が長かった。
- ・個々にデータを解析する時間があれば良かった。
- ・講義の内容が重複していた部分があった。講義を体系的にして欲しい。
- ・判定保留時の対応法・どのような場合に感染研に検体送付できるか知りたい。

図4

B-7. HIV 薬剤耐性検査数および薬剤耐性変異について

(アンケートのまとめ)

| | | |
|-------|--------------|-----------------|
| 分担研究者 | 近藤真規子、今井光信 | (神奈川県衛生研究所) |
| 研究協力者 | 工藤伸一、長野秀樹 | (北海道立衛生研究所) |
| | 勝見正道、橋本渉 | (仙台市衛生研究所) |
| | 原 孝、 増子京子 | (茨城県衛生研究所) |
| | 三瓶憲一、岡田峰幸 | (千葉県衛生研究所) |
| | 篠原美千代、内田和江 | (埼玉県衛生研究所) |
| | 貞升健志、長島真美 | (東京都健康安全研究センター) |
| | 嶋貴子、 須藤弘二 | (神奈川県衛生研究所) |
| | 野口有三、宇宿秀三 | (横浜市衛生研究所) |
| | 小澤茂、 山上隆也 | (山梨県衛生公害研究所) |
| | 中村雅子 | (福井県衛生環境研究センター) |
| | 榮賢司、秦眞美、続木雅子 | (愛知県衛生研究所) |
| | 大竹徹、 森治代 | (大阪府立公衆衛生研究所) |
| | 近平正嗣 | (兵庫県立健康環境科学研究所) |
| | 池田義文、野田衛 | (広島市衛生研究所) |
| | 大瀬戸光明、山下育孝 | (愛媛県立衛生環境研究所) |
| | 千々和勝巳、江藤良樹 | (福岡県保健環境研究所) |

研究概要

本研究班では共同研究の一環として、HIV 感染者の依頼検体について薬剤耐性変異の解析を行っている。今回、HIV 薬剤耐性検査状況（ジェノタイプ）や薬剤耐性変異株の浸淫状況を把握するために、16 カ所の地方衛生研究所等の協力のもと、過去 6 年間にわたる薬剤耐性検査数、未治療の HIV 感染者の耐性検査等のアンケート調査を実施した。

アンケート調査の結果、2005 年末までにジェノタイプ検査を実施した経験のある地方衛生研究所は 12 施設あり、計 2080 件の検査を実施した。

未治療の HIV 感染者における薬剤耐性検査（ジェノタイプ）は 2005 年末までに 12 施設で 1011 名の検査が行われており、その内 51 名に何らかの薬剤に対する耐性変異が認められた。

これら 51 名の耐性変異について年別に見ると、2000 年以前に検出された変異では逆転写酵素阻害剤の AZT や 3TC に関する変異が多かったが、2001 年以降は非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の耐性変異が多数検出されるようになり、薬剤の使用状況を反映していると考えられた。

プロテアーゼ領域に IDV の耐性変異 M46IL が 12 名から検出され、内 11 名は M46I の単独変異であった。この変異は他のプロテアーゼ阻害剤のマイナー変異としても報告されており、これらは遺伝子の多型である可能性も考えられる。

AZT 耐性変異 T215YF のリバータントとして報告されている T215C/D/E/L/S 変異が単独で検出された例が、2002 年以降 16 名に認められた。これら変異が耐性変異 T215YF のリバータントの場合には、他の耐性変異を伴うことが多いという報告もあり、結果の解釈には注意を要する。

多剤耐性変異を有する症例が 3 名確認された。抗 HIV 薬の治療の普及とともに多剤耐性変異株による感染例が増加する懸念もあり、今後ともその動向には注意が必要と考えられる。

A. 研究目的

本研究班では共同研究の一環として、HIV感染者の依頼検体について薬剤耐性変異の解析を行っている。今回、HIV 薬剤耐性検査状況（ジェノタイプ）や薬剤耐性変異株の浸淫状況を把握するため、地方衛生研究所の協力のもと過去6年間にわたる薬剤耐性検査数、未治療のHIV感染者の耐性検査等のアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

16カ所の地方衛生研究所（北海道立衛生研究所、仙台市衛生研究所、茨城県衛生研究所、千葉県衛生研究所、埼玉県衛生研究所、東京都健康安全研究センター、神奈川県衛生研究所、横浜市衛生研究所、山梨県衛生公害研究所、福井県衛生環境研究センター、愛知県衛生研究所、大阪府立公衆衛生研究所、兵庫県立健康環境科学研究所、広島市衛生研究所、愛媛県立健康環境研究所、福岡県保健環境研究所）の協力を得て、各々の施設で行った薬剤耐性検査数（ジェノタイプ検査数）および未治療のHIV感染者におけるジェノタイプ検査数と耐性変異出現数、変異の種類等について調査した。

検査数は1999年以前と2000年～2005年の1年ごと（1月～12月）に集計した。

また、未治療のHIV感染者で薬剤耐性関連変異（プロテアーゼについてはメジャー変異）の検出された症例については変異の種類、サブタイプ、感染経路、性別、国籍についても調査した。

薬剤耐性変異はThe International AIDS Society- USA Drug Resistance Mutations Groups review 2005に従った。

C. 結果

1. HIV 薬剤耐性検査数（ジェノタイプ）

各施設で2005年12月までに行った薬剤耐

性検査数を表1に示した。

地方衛生研究所グループ16施設の内12施設がジェノタイプ検査を実施していた。2000年以降では2002年の検査数が最も多く、2003年には検査数が減少傾向にあった。2005年は282件に増加したが、検査施設は6施設に減少していた。

2. 未治療のHIV感染者における薬剤耐性検査（ジェノタイプ）と耐性変異

2005年12月までに行った未治療のHIV感染者のジェノタイプ検査数は1011件で、内51件（5.0%）に何らかの薬剤耐性関連変異が検出された（表2）。

未治療のHIV感染者のジェノタイプ検査は12カ所の地方衛生研究所で実施しており、2002年以降検査数が年々増加し、2005年には238件となった。しかし、検査施設は12施設から6施設に減少していた。

施設別耐性変異出現頻度を表3に示した。検査数は東京都健康安全研究センターが347件と最も多く、続いて大阪府立公衆衛生研究所が282件、横浜市衛生研究所が124件であった。しかし、耐性変異出現頻度は愛知県衛生研究所が11.0%（8/73）と最も多く、検査数の最も多かった東京都は2.6%（9/347）と少なく、平均の半分程度であった。

年別の耐性変異出現頻度は2003年までは4～5%であったが、2004年以降6～7%に漸増した（表4）。

薬剤耐性変異の認められた51名の感染経路は同性間性行为による感染が33名（64.7%）、不明18名（35.3%）、であった。性別は51名全て男性で、国籍は日本人38名、不明13名であった。サブタイプはサブタイプBが50名、サブタイプA/Eが1名であった（表5）。

薬剤耐性変異の詳細について表6に示した。逆転写酵素領域において2000年以前と

2001年以降で特徴が認められた。2000年以前は核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）の AZT や 3TC の耐性関連変異が 10 名中 8 名（80.0%）に認められた。しかし、2001年～2004年の間には NRTI の耐性関連変異は減少し、非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）の耐性変異 K103N、V106A、V108I、Y181C が 26 名中 7 名（26.9%）に認められたが、2005年には NNRTI 耐性変異は検出されなかった。2002年以降、薬剤耐性変異が検出された 39 名の内、AZT 耐性に関与する 215 番アミノ酸変異 T215YF のリバータントと考えられる T215C/D/E/L/S の変異のみ認められた症例が 16 名（41.0%）あった。

プロテアーゼ領域においては 51 名中 16 名（21.4%）にプロテアーゼ阻害剤の耐性に関与するメジャー変異が検出された。この内、プロテアーゼ阻害剤である IDV のメジャー変異 M46IL が 12 名と最も多く、内 11 名には M46IL の変異以外の変異は認められなかった

51 名中多剤耐性変異を有する症例が 3 名あり、1999 年に NRTI の AZT 耐性変異 T215Y と 3TC の耐性変異 M184V を有する症例が 1 名、2002 年にプロテアーゼ阻害剤の SQV、NFV の耐性変異 M46I、L90M と NRTI の ddI、ddC、ABC の耐性変異 L74V を有する例が 1 名、2003 年に NFV 耐性変異（D30N、N88D）と 3TC 耐性変異（M184V）を有する例が 1 名確認された。

D. 考察および結語

2005 年 12 月までに 16 カ所の地方衛生研究所で HIV 薬剤耐性検査（ジェノタイプ検査）は 2080 件行われた。

未治療の HIV 感染者についてジェノタイプ検査は 1011 名について行われ、51 名に薬剤耐性に関与する変異が検出された。

2000 年以前では NRTI の AZT や 3TC の耐性関連変異が多かったが、2001 年以降は NNRTI の耐性変異 K103N、V106A 等やプロテアーゼ阻害剤の耐性関連変異が多数検出されるようになり、HIV 感染者の薬剤治療状況を反映して

いると考えられた。

プロテアーゼ領域に M46IL の変異が認められた 12 名中 11 名には M46IL 以外の耐性関連変異は認められなかった。M46IL は IDV のメジャー変異であるが、他のプロテアーゼ阻害剤のマイナー変異としても報告されており、これらは遺伝子の多型である可能性も考えられる。

AZT 耐性に関与する 215 番アミノ酸変異 T215YF のリバータントとして報告されている T215C/D/E/L/S 変異のみの検出例は、2001 年までには認められなかったが、2002 年以降 16 名に検出された。T215C/D/E/L/S 変異が耐性変異 T215YF のリバータントの場合には、他の耐性変異を伴うことが多いという報告もあり、これら変異が単独で検出される場合には結果の解釈に注意を要する。

多剤耐性変異を有する症例が 3 名確認された。抗 HIV 薬の治療の普及とともに多剤耐性変異株による感染例が増加する懸念もあり、今後ともその動向には注意が必要と考えられる。

E. 研究発表

論文発表

1. Kurbanov F., Kondo M., Mizogami M., Imai M. et al : Human Immunodeficiency Virus In Uzbekistan: Epidemiological and Genetic Analyses. AIDS Res Hum Retroviruses, 19, 731-738 (2003)
2. Kondo M., Shima T, Sudo K., Takebe U., Imai M. et al : Identification of attenuated variants of HIV-1 Circulating Recombinant Form 01_AE that are associated with slow disease progression due to gross genetic alteration in the nef/long terminal repeat sequences, J Infect Dis , 192, 56-61 (2005).

学会発表

1. 近藤真規子、嶋貴子、須藤弘二、岩室紳也、岡部武史、今井光信：長期にわたり HIV-1 抗体価が低レベルで推移した感染者における血漿中の HIV-1 nef/LTR 領域の経時的解析、第 17 回日本エイズ学会学術集会（2003 年 11 月 27-29 日）
2. 足立拓也、相楽裕子、宇宿秀三、野口有三、近藤真規子、今井光信：当院における急性 HIV 感染 4 症例の臨床的検討、第 17 回日本エイズ学会学術集会（2003 年 11 月 27-29 日）
3. 嶋貴子、近藤真規子、一色ミユキ、塚田三夫、潮見重毅、今井光信：HIV 検査の普及のための試み- 保健所検査への即日検査への導入-、第 17 回日本エイズ学会学術集会（2003 年 11 月 27-29 日）
4. 近藤真規子、嶋貴子、須藤弘二、岩室紳也、岡部武史、今井光信：HIV 感染後長期間抗体価が低レベルで推移した感染者における HIV-1 遺伝子解析、第 18 回関東甲信静支部ウイルス研究部会（2003 年 9 月 25-26 日）
5. Kondo M., Shima T., Sudo K., Imai M. et al : Epidemiological and molecular characteristics of HIV infection in Uzbekistan, the XV International AIDS Conference (11-16 July 2004, Bangkok)
6. 近藤真規子、嶋貴子、武部豊、今井光信：nef/LTR 欠損 HIV-1 変異株の遺伝子解析について、第 52 回日本ウイルス学会学術集会（2004 年 11 月 21-23 日、横浜）
7. 近藤真規子、嶋貴子、須藤弘二、足立拓也、相楽裕子、岩室紳也、伊藤章、今井光信：HIV 感染者における nef 欠損 HIV-1 変異株について、第 18 回日本エイズ学会学術集会（2004 年 12 月 9-11 日、静岡）
8. 須藤弘二、嶋貴子、近藤真規子、古谷茂之、瀬尾麻美、加藤真吾、今井光信：HIV RNA 測定キット COBAS TaqMan HIV-1 Test 「マニュアル」の基礎的検討、第 18 回日本エイズ学会学術集会（2004 年 12 月 9-11 日、静岡）
9. 向出雅一、加藤真吾、田中理恵、近藤真規子、嶋貴子、須藤弘二、武部豊、今井光信：LTR、gag、pol 領域を用いた HIV-1 プロウイルス定量法に関する検討、第 18 回日本エイズ学会学術集会（2004 年 12 月 9-11 日、静岡）
10. 菊池嘉、福武勝幸、天野景裕、白阪琢磨、山本善彦、今井光信、近藤真規子、林邦彦、古谷茂之、木村哲、岡慎一：リアルタイム PCR 法による HIV-1 RNA 定量キット COBAS TaqMan HIV-1 Test (High Pure System) の検討、第 18 回日本エイズ学会学術集会（2004 年 12 月 9-11 日、静岡）
11. 須藤弘二、近藤真規子、嶋貴子、加藤真吾、今井光信ほか：Evaluation of a real-time PCR assay, HPS COBAS TaqMan HIV-1 RNA in plasma. 第 7 回アジア・太平洋地域エイズ国際会議（2005 年 7 月 1-5 日、神戸）
12. 宇宿秀三、近藤真規子、今井光信ほか：Long term genotypic discrepancy associated with drug resistance persisted between plasma HIV-1 RNA and HIV-1 proviral DNA in peripheral blood mononuclear cells. 第 7 回アジア・太平洋地域エイズ国際会議（2005 年 7 月 1-5 日、神戸）
13. 近藤真規子、嶋貴子、武部豊、加藤真吾、今井光信：Real time PCR 法を用いた HIV-1 プロウイルス定量法- 6 種類のサブタイプとプライマー、プローブの反応性の検討、第 53 回日本ウイルス学会学術集会（2005 年 11 月 20-22 日、横浜）
14. 近藤真規子、須藤弘二、田中理恵、嶋貴

子、足立拓也、相楽裕子、岩室紳也、向出雅一、武部豊、加藤真吾、今井光信：各種サブタイプに対応できる Real time PCR 法による HIV-1 プロウイルス定量法の検討、第 19 回日本エイズ学会学術集会（2005 年 12 月 1～3 日、熊本）

15. 須藤弘二、鳴貴子、近藤真規子、今井光信：HIV 郵送検査に関する実態調査、第 19 回日本エイズ学会学術集会（2005 年 12 月 1～3 日、熊本）

F. その他

特許出願

1. 発明の名称：「弱毒型 HIV-1 塩基配列」、
発明者：近藤真規子、今井光信、武部豊、
出願年月日：平成 17 年 1 月 17 日、出願
番号：特願 2005-008741

表1 HIV薬剤耐性検査数(ジェノタイプ検査)

| 検査機関 | ジェノタイプ検査数(件) | | | | | | | 合計 |
|---------------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| | 1999年以前 | 2000年 | 2001年 | 2002年 | 2003年 | 2004年 | 2005年 | |
| 北海道立衛生研究所 | 63 | 16 | 8 | 10 | 3 | 4 | 4 | 108 |
| 東京都健康安全研究センター | 66 | 38 | 0 | 50 | 55 | 51 | 87 | 347 |
| 茨城県衛生研究所 | 5 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 0 | 23 |
| 埼玉県衛生研究所 | 2 | 0 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 9 |
| 神奈川県衛生研究所 | 200 | 13 | 16 | 6 | 19 | 34 | 33 | 321 |
| 横浜市衛生研究所* | - | - | - | 200 | 38 | 30 | 30 | 298 |
| 愛知県衛生研究所 | 14 | 2 | 6 | 9 | 9 | 19 | 14 | 73 |
| 大阪府立公衆衛生研究所 | 417 | 71 | 39 | 52 | 64 | 68 | 114 | 825 |
| 兵庫県立健康環境科学研究所 | 12 | 6 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 | 24 |
| 広島市衛生研究所 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| 愛媛県立衛生環境研究所 | 0 | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 5 |
| 福岡県保健環境研 | 29 | 2 | 1 | 8 | 1 | 4 | 0 | 45 |
| 合計 | 808 | 156 | 81 | 341 | 195 | 217 | 282 | 2080 |

* 横浜市衛研2002年ジェノタイプ検査数は2002年以前のデータを含む。

表2 未治療HIV感染者における薬剤耐性検査数(ジェノタイプ検査)

| 検査機関 | ジェノタイプ検査数(人) | | | | | | | 合計 |
|---------------|--------------|-------|-------|--------|--------|---------|---------|----------|
| | 1999年以前 | 2000年 | 2001年 | 2002年 | 2003年 | 2004年 | 2005年 | |
| 北海道立衛生研究所 | 2 | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 | 2 | 13 |
| 東京都健康安全研究センター | 66(3) | 38(2) | 0 | 50 | 55 | 51(2) | 87(2) | 347(9) |
| 茨城県衛生研究所 | 5 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 0 | 23 |
| 埼玉県衛生研究所 | 2 | 0 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 9 |
| 神奈川県衛生研究所 | 0 | 0 | 5 | 6 | 11 | 32(2) | 32(1) | 86(3) |
| 横浜市衛生研究所 | 12(1) | 15(1) | 13 | 13 | 30(2) | 21(1) | 20 | 124(5) |
| 愛知県衛生研究所 | 14 | 2 | 6 | 9 | 9(1) | 19(1) | 14(6) | 73(8) |
| 大阪府立公衆衛生研究所 | 20(1) | 13 | 20(2) | 40(6) | 52(5) | 54(4) | 83(6) | 282(24) |
| 兵庫県立健康環境科学研究所 | 12 | 6 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 21 |
| 広島市衛生研究所 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| 愛媛県立衛生環境研究所 | 0 | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 5 |
| 福岡県保健環境研 | 21(2) | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 | 26(2) |
| 合計 | 154(7) | 84(3) | 57(2) | 127(6) | 164(8) | 187(10) | 238(15) | 1011(51) |

()内は耐性1次変異を有する症例数

表3 未治療HIV感染者における薬剤耐性変異出現数(施設別)

| 検査機関 | 患者数 (人) | 耐性変異 出現数(人) | 耐性変異頻度 (%) |
|---------------|------------|----------------|---------------|
| 北海道立衛生研究所 | 13 | 0 | 0 |
| 東京都健康安全研究センター | 347 | 9 | 2.6 |
| 茨城県衛生研究所 | 23 | 0 | 0 |
| 埼玉県衛生研究所 | 9 | 0 | 0 |
| 神奈川県衛生研究所 | 86 | 3 | 3.5 |
| 横浜市衛生研究所 | 124 | 5 | 4.0 |
| 愛知県衛生研究所 | 73 | 8 | 11.0 |
| 大阪府立公衆衛生研究所 | 282 | 24 | 8.5 |
| 兵庫県立健康環境科学研究所 | 21 | 0 | 0 |
| 広島市衛生研究所 | 2 | 0 | 0 |
| 愛媛県立衛生環境研究所 | 5 | 0 | 0 |
| 福岡県保健環境研 | 26 | 2 | 7.7 |
| | 1011 | 51 | 5.0 |

表4 未治療HIV感染者における薬剤耐性変異出現数(採血年別)

| 採血年 | 患者数 (人) | 耐性変異 出現数(人) | 耐性変異頻度 (%) |
|---------|------------|----------------|---------------|
| 1999年以前 | 154 | 7 | 4.5 |
| 2000年 | 84 | 3 | 3.6 |
| 2001年 | 57 | 2 | 3.5 |
| 2002年 | 127 | 6 | 4.7 |
| 2003年 | 164 | 8 | 4.9 |
| 2004年 | 187 | 10 | 5.3 |
| 2005年 | 238 | 15 | 6.3 |
| 合計 | 1011 | 51 | 5.0 |

表5 未治療HIV感染者の耐性変異
 —耐性変異の認められた51例について—

| 感染要因 | 国籍 | 合計 | HIV-1サブタイプ | |
|----------|----|----|------------|-----|
| | | | B | A/E |
| 男性同性間性行為 | 日本 | 29 | 29 | |
| | 不明 | 4 | 4 | |
| 不明 | 日本 | 9 | 8 | 1 |
| | 不明 | 9 | 9 | |
| 合計 | | 51 | 50 | 1 |

表6 未治療HIV感染者における薬剤耐性変異(ジェノタイプ)
 - 薬剤耐性変異の認められた51例の変異の詳細 -

| 採血年 | 国籍 | 性別 | 感染経路 | 耐性変異部位(1次変異) | | サブタイプ |
|-------|----|-----|------|--------------|--------------------|--------------|
| | | | | Pro | RT | |
| 1996年 | 日本 | 男 | 同性間 | M46I | - | B(V3,gag) |
| 1997年 | 日本 | 男 | 同性間 | G48V | - | B(V3,gag) |
| 1998年 | 日本 | 男 | 同性間 | - | K70R, T215D | B(envV3) |
| 1999年 | 日本 | 男 | 同性間 | NT | M41L,D67N,T215D | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | NT | K70R, T215D | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | NT | M41L, M184V, T215Y | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | - | M184V | B(pol) |
| 2000年 | 日本 | 男 | 同性間 | - | M41L, T215H | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | NT | V75L | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | NT | M41L,T215D | B(envV3) |
| 2001年 | 日本 | 男 | 同性間 | M46I | - | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 不明 | - | V106V/A | B(envV3) |
| 2002年 | 日本 | 男 | 不明 | - | T215L | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | - | Y181C | B(pol) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | M46L, L90M | L74L/V | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | M46I | - | B(envV3) |
| | 不明 | 男 | 不明 | - | V108I | B(pol) |
| | 日本 | 男 | 不明 | M46M/I | - | AE(envV3) |
| 2003年 | 日本 | 男 | 同性間 | - | T215D | B(pol) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | D30N,N88D | M184V | B(pol) |
| | 日本 | 男 | 不明 | M46I | - | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | - | T215S | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | - | V106A | B(env) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | M46I | - | B(pol) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | - | V106A | B(pol) |
| | 不明 | 男 | 不明 | - | V108I | B(pol) |
| 2004年 | 日本 | 男 | 同性間 | - | T215D | B(pol) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | - | V118I,K219Q | B(envV3,pol) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | - | T215D | B(envV3,pol) |
| | 不明 | 男 | 不明 | - | T215D | B(pol) |
| | 不明 | 男 | 不明 | - | T215D | B(pol) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | - | K103N | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | - | T215L | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | M46I | - | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 不明 | M46I | - | B(envV3) |
| | 不明 | 男 | 不明 | - | M184V | B(envV3) |
| 2005年 | 日本 | 男 | 同性間 | - | T215D | B(envV3,pol) |
| | 不明 | 男 | 不明 | I50V | - | B(pol) |
| | 不明 | 男 | 不明 | - | T215D | B(pol) |
| | 不明 | 男 | 同性間 | M46I | - | B(envV3) |
| | 不明 | 男 | 同性間 | M46I | - | B(envV3) |
| | 不明 | 男 | 同性間 | - | Y115YF | B(envV3) |
| | 不明 | 男 | 同性間 | - | F77FL | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 不明 | M46I | - | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 不明 | D30DN | - | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 不明 | - | T215D | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 不明 | - | T215L | B(envV3) |
| | 不明 | 男 | 不明 | - | T215E | B(envV3) |
| | 日本 | 男 | 同性間 | - | T215C | B(envV3) |
| | 不明 | 男 | 不明 | - | T215D | B(envV3) |
| 日本 | 男 | 同性間 | - | T215D | B(envV3) | |

耐性変異はIAS-USA Drug Resistance Mutation group review 2005に従った。