

- 2005.
- 14) Ode H, Ota M, Neya S, Hata M, Sugiura W, Hoshino T. :Resistant mechanism against nelfinavir of human immunodeficiency virus type 1 proteases. *J Phys Chem B Condens Matter Mater Surf Interfaces Biophys.* 2005 Jan 13;109(1):565-74.
  - 15) 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.* 79:4720-4729, 2005.
  - 16) 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.* 2: 325-337, 2005.
  - 17) 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.* 10:S114, 2005.
  - 18) 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.* 10:S116, 2005.
  - 19) 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.* 55(1): 85-94, 2005
  - 20) 杉浦 互:新規感染者における薬剤耐性 HIV 拡散の危機. *日本エイズ学会誌.* 7:117-120, 2005.
  - 21) Zhu D, Taguchi-Nakamura H, Goto M, Odawara T, Nakamura T, Yamada H, Kotaki H, Sugiura W, Iwamoto A, Kitamura Y. 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. *Antiviral Therapy.* 9: 929-35, 2004.
  - 22) 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.
  - 23) Hua Yan, Tohko Miyagi, Eigo Satoh, Wataru Sugiura, Naoki Yamamoto, Hiromitsu Kimura: Phenotype and function of GM-CSF independent

dendritic cells generated by long-term propagation of rat bone marrow cells. *Cellular Immunology*. 229(2):117-129, 2004.

- 24) 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.
  - 25) 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.
- (2)学会発表
- 1) Wataru Sugiura: Drug Resistance assays. International Conference on Molecular and Cellular Biology of Therapeutics of HIV and Associated Viral Infections. Jan.12-14, 2007, Hyderabad, India.
  - 2) Hua Yan, Kazuro Shiomi Nobuhiko Nomura, Tomoko Chiba-Mizutani, Hideka Miura, Tadakazu Takakura, Haruo Tanaka Wataru Sugiura: New HIV-1 integrase inhibitors identified from small molecule chemical library and microbial metabolites. International Workshop on Discovery of antiviral compounds. Apr. 26-29, 2006, Lubeck, Germany.
  - 3) T Ueda, M Itaya, K Tusge, K Fujita, M Matsuda, M Nishizawa, W Sugiura: Reconstruction of HIV-1 full genome clones with *Bacillus subtilis*. HIV Drug Resistance Workshop. Jun 13-17, 2006. Spain.
  - 4) Rajintha M. Bandaranayake, Moses Prabu-Jeyabalan, Junko Kakizawa, Wataru Sugiura, Celia Shiffer: Structural Analysis of HIV-1 CRF01\_Protease in Complex with the Substrate p1-p6. 7<sup>th</sup> Annual Symposium on Antiviral Drug Resistance. Nov.12-15, 2006, Virginia.
  - 5) Junko Shibata, Masako Nishizawa, Masakazu Matsuda, Wataru Sugiura, Fengrong Ren, Hiroshi Tanaka: Analysis of Co-Evolution Between Mutations in Protease Inhibitor Resistance and in Gag. 7<sup>th</sup> Annual Symposium on Antiviral Drug Resistance. Nov.12-15, 2006, 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) Saeng-aroon Siriphan, Myint Lay, Pathipvanich Panita B, Ariyoshi 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.
- 9) 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.
  - 10) 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 International HIV Drug Resistance Workshop. June 7-11. 2005, Quebec, Canada.
  - 11) 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.
  - 12) 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. Jun. 8-12, 2004, Tenerife, Canary Islands, Spain.
  - 13) 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. Jun. 8-12, 2004, Tenerife, Canary Islands, Spain.
  - 14) 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 antiretroviral therapy : A watch list for epidemiologic studies using a web - based application. 15th International AIDS Conference. Jul. 11-16, 2004, Bangkok, Thailand.
  - 15) 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. Jul. 11-16, 2004, Bangkok, Thailand.
  - 16) 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. Jul. 11-16, 2004, Bangkok, Thailand.
- 17) 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. Jul. 11-16, 2004, Bangkok, Thailand.
- 18) 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. Nov. 14-17, 2004, Virginia, USA.
- 19) 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. Nov. 14-17, 2004, Virginia, USA.
- 20) 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.
- 21) Hua Yan, Nobuhiko Nomura, Tomoko Chiba-Mizutani, Hideka Miura, Tadakazu Takakura, Satoshi Takeda, Wataru Sugiura: New HIV-1 integrase inhibitors identified from small molecule chemical library. 第 16 回抗ウイルス化学療法研究会, 2006 年 5 月 26-27 日, 福島
- 22) 岩谷靖雅, レビンジュディス, 杉浦 互: APOBEC3G の HIV-1 の逆転写阻害メカニズム. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会. 2006 年 11 月 19 日~21 日, 名古屋.
- 23) 三浦秀佳, 千葉智子, 滝澤万里, 松田昌和, 西澤雅子, 本多三男, 杉浦 互: ヒト細胞由来レポーター細胞 MARRBLE を用いた臨床分離株薬剤感受性検査の評価. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会. 2006 年 11 月 19 日~21 日, 名古屋.
- 24) 柴田潤子, 西澤雅子, 松田昌和, 長谷川直紀, 吉田いづみ, 杉浦 互, 任 鳳蓉, 田中博: 抗 HIV 剤治療下における Protease と Gag の相互干渉と共進化に関する解析. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会. 2006 年 11 月 19 日~21 日, 名古屋.
- 25) 杉浦 互: HIV 遺伝子検査の進歩と今後の課題-本邦における薬剤耐性検査の現状と今後の展望-. 第 20 回日本エイズ学会学術集会. シンポジウム 1, 2006 年 11 月 30 日, 東京.
- 26) 小池 満, 三好 洋, 山口洋子, 奥瀬千晃, 中島由紀子, 井上靖之, 鈴木貴雄, 高橋正知, 三浦偉久男, 杉浦 互, 中島秀喜: HIV/HIB 重複感染例の検討-. 第 20 回日本エイズ学会学術集会. 2006 年 11 月 30 日 -12 月 2 日, 東京.

- 27) 古賀一郎, 小田原 隆, 松田昌和, 杉浦 互, 後藤美江子, 中村哲也, 岩本愛吉: 良好な HIV 治療中に合併した梅毒感染前後での HIV プロウィルス塩基配列の変化. 第 20 回日本エイズ学会学術集会. 2006 年 11 月 30 日-12 月 2 日, 東京.
- 28) 大出裕高, 松山 翔, 柿澤淳子, 杉浦 互, 星野忠次: CRF01\_AE HIV-1 における NFV 耐性変異 N88S の出現メカニズムに関する構造学的知見. 第 20 回日本エイズ学会学術集会. 2006 年 11 月 30 日-12 月 2 日, 東京.
- 29) 藤崎誠一郎, 藤崎彩恵子, 伊部史朗, 浅黄司, 吉田 繁, 正兼亜季, 大家正泰, 渡邊香奈子, 瀧永博之, 松田昌和, 貞升健志, 岡田清美, 近藤真規子, 奏 眞美, 溝上泰司, 森 治代, 南 留美, 杉浦 互, 金田次弘: HIV-1 遺伝子型薬剤耐性検査のバリデーション. 第 20 回日本エイズ学会学術集会. 2006 年 11 月 30 日-12 月 2 日, 東京.
- 30) 西澤雅子, 加藤真吾, 三浦秀佳, 山本直樹, 杉浦 互: 細胞内における抗 HIV 薬 (プロテアーゼ阻害剤) の薬剤濃度のモニタリング. 第 20 回日本エイズ学会学術集会. 2006 年 11 月 30 日-12 月 2 日, 東京.
- 31) 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 HIV 診療ネットワーク. 2005 年 5 月 31 日, 岡山.
- 32) 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.
- 33) 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 20-22 日, 横浜.
- 34) 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 20-22 日, 横浜.
- 35) 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 3-4 日, 鹿児島.
- 36) 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/HIB 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 1-3 日, 熊本.
- 37) 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 1-3 日, 熊本.
- 38) 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 1-3 日, 熊本.
- 39) 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 1-3 日, 熊本.
- 40) 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 1-3 日, 熊本.
- 41) 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 1-3 日, 熊本.
- 42) 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 1-3 日, 熊本.
- 43) 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 1-3 日, 熊本.
- 44) 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 1-3 日, 熊本.
- 45) 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.
- 46) 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 1-3 日, 熊本.
- 47) 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 1-3 日, 熊本.
- 48) 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 1-3 日, 熊本.
- 49) 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 1-3 日, 熊本.
- 50) 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 回ウイルス学会学術集会. 2004.11.21-23. 横浜.
- 51) 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 回ウイルス学会学術集会. 2004.11.21-23. 横浜.
- 52) 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 回ウイルス学会学術集会. 2004.11.21-23. 横浜.
- 53) 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. 2004.12.9-11. 静岡.
- 54) 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. 2004.12.9-11. 静岡.
- 55) 植田知幸, 有吉紅也, 三浦秀佳, 松田昌和, 千葉智子, 巖 驊, 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. 2004.12.9-11. 静岡.
- 56) 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. 2004.12.9-11. 静岡.
- 57) 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. 2004.12.9-11. 静岡.
- 58) 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. 2004.12.9-11. 静岡.
- 59) 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. 2004.12.9-11. 静岡.
- 60) 巖 驊, 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. 2004.12.9-11. 静岡.
- 61) 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. 2004.12.9-11. 静岡.
- 62) 松井良輔, 菅井隆弘, 千葉晴美, 塩見和朗,

山口裕一, 増間碌郎, 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. 2004.3.29-31. 大阪.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図1 連鎖不平衡解析の概念と計算

連鎖平衡はD値 ( $D = P_{ab} - P_{AB} - P_{aB} - P_{Ab}$ ) により判定する。  
 $D=0$ : 連鎖平衡、 $D>0$ または $D<0$ の時、連鎖不平衡とする。  
 proteaseのX座において野生A:変異aが9:1の割合で、gagのY座において野生B:変異bが9:1の割合で観察されたとき、下図理論値のようにであればXとYは独立しており、一方観察値のように数字が得られた場合はXとYは連結しているとする。

理想値

		Gag Y	
		B	b
Protease	A	81	9
	a	9	1
X		a	1

観察値

		Gag Y	
		B	b
Protease	A	81	9
	a	9	1
X		a	1

$$D = \frac{1}{100} \times \frac{81}{100} - \frac{9}{100} \times \frac{9}{100} = 0$$

$$D = \frac{10}{100} \times \frac{90}{100} - \frac{0}{100} \times \frac{0}{100} = 0.09$$



表1 SubtypeB (N=132) におけるProteaseの薬剤耐性変異に対するpr55<sup>Gag</sup>の変異

Protease mutation	gag mutation											
	MA (p17)	CA (p24)	p7	p1	p6	MA (p17)	CA (p24)	p7	p1	p6		
D30N (8)		R264K <sup>#</sup>	N315T <sup>#</sup>		M423L <sup>#</sup>				R452K <sup>#</sup>	P453L <sup>#</sup>	S473P <sup>#</sup>	S498L <sup>#</sup>
M46I (19)	A83V <sup>#</sup>		S165N <sup>#</sup>	P255A <sup>#</sup>	E260D <sup>#</sup>	T280V <sup>#</sup>		A431V <sup>#</sup>				
M46L (9)	A120G <sup>#</sup>		E203D <sup>#</sup>	T239S <sup>#</sup>	I247V <sup>#</sup>	E260D <sup>#</sup>		A431V <sup>#</sup>				
N82A (15)	A120G <sup>#</sup>	Y132F <sup>#</sup>	E203D <sup>#</sup>	T239S <sup>#</sup>	N323I <sup>#</sup>			A431V <sup>#</sup>	I437V <sup>#</sup>	T469K <sup>#</sup>		
L90M (29)	V7I <sup>#</sup>	A83V <sup>#</sup>	Y132F <sup>#</sup>						I437V <sup>#</sup>	L449V <sup>#</sup>	S491T <sup>#</sup>	
L10I (30)	Y132F <sup>#</sup>		P255A <sup>#</sup>	T303V <sup>#</sup>				A431V <sup>#</sup>		L449V <sup>#</sup>		
L10F (6)										L449P <sup>#</sup>		
L10F (7)	Q65H <sup>#</sup>		S165N <sup>#</sup>	E203D <sup>#</sup>	I247V <sup>#</sup>			A431V <sup>#</sup>		G466R <sup>#</sup>		
K20R (7)	V7I <sup>#</sup>											
L24I (6)	A120G <sup>#</sup>		E203D <sup>#</sup>	I247V <sup>#</sup>	N362I <sup>#</sup>			A431V <sup>#</sup>		L483M <sup>#</sup>		
L33F (8)	A120G <sup>#</sup>		E203D <sup>#</sup>	I247V <sup>#</sup>				A431V <sup>#</sup>				
M36I (43)	R76K <sup>#</sup>											
F53L (6)	Y132F <sup>#</sup>		S176A <sup>#</sup>									
I54M (16)	A120G <sup>#</sup>	Y132F <sup>#</sup>	E203D <sup>#</sup>	T239S <sup>#</sup>				A431V <sup>#</sup>				
A71T (9)	V7I <sup>#</sup>		L268M <sup>#</sup>							S498L <sup>#</sup>		
A71V (32)	A83M <sup>#</sup>	Y132F <sup>#</sup>	S176A <sup>#</sup>						I437V <sup>#</sup>			
V77I (56)			P255A <sup>#</sup>							K481E <sup>#</sup>		
N88D (7)	Q69K <sup>#</sup>		R264K <sup>#</sup>	L268M <sup>#</sup>	N315T <sup>#</sup>			M423L <sup>#</sup>		R452K <sup>#</sup>	P453L <sup>#</sup>	S498L <sup>#</sup>

\* : p<0.01

\*\* : p<0.001

下線 : Mutation in cleavage site

图2 症例経過图

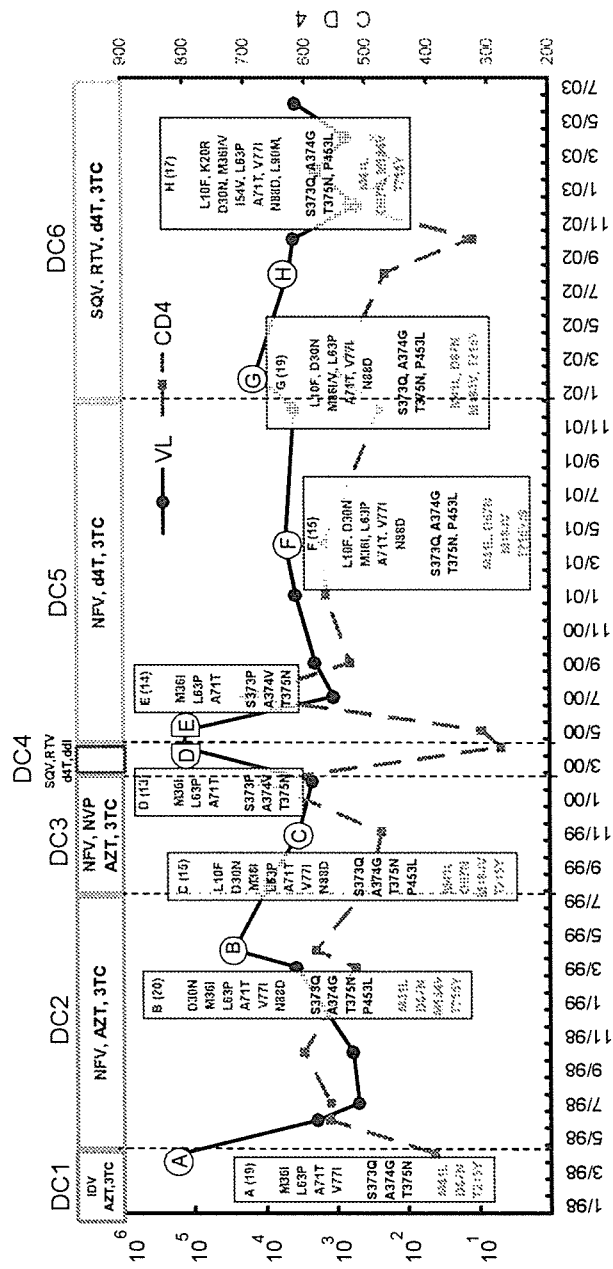


図3. 薬剤耐性獲得におけるGag とproteaseの相互干渉と連鎖

P453L、D30N、E35D、N88Dは連鎖している

Gag	PR				全クローン数	各サンプリング時点におけるクローン数							
	D	E	N			nelfinavir				nelfinavir			
野生型	P	D	E	N		A	B	C	D	E	F	G	H
	453	30	35	88	45	19			12	14			
	P	D	E	N					1				
	P	N	E	D	1								
	P	N	D	D	1								
	L	N	E	D	1								
	L	D	E	N	1								
	L	N	D	D	83				17	15	1	14	19
													17

注釈)  は薬剤耐性変異を示す。

分担研究者 金田次弘 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター血液免疫研究部 部長  
研究協力者 伊部史朗 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター血液免疫研究部 研究員  
研究協力者 藤崎誠一郎 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター血液免疫研究部 研究員  
研究協力者 藤崎彩恵子 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター血液免疫研究部 研究員  
研究協力者 重見麗 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター血液免疫研究部 研究員  
研究協力者 服部純子 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター血液免疫研究部 研究員  
研究協力者 村瀬泰之 名古屋大学大学院工学研究科 大学院生  
研究協力者 山根隆 名古屋大学大学院工学研究科 教授

**研究要旨：**未治療患者に検出されたPR阻害剤耐性HIV-1のウイルス学的特性解明に関する研究を行った。まず、これら耐性ウイルスのgag+PRに組換えたウイルスを作成し、増殖特性に関する研究を行った。その結果、組換え耐性ウイルスは薬剤の無い条件下でも野性型HIV-1よりも優れた複製能を有していることが明らかになった。次に、耐性ウイルスのgag蛋白質に着目し、複製能向上に関連したアミノ酸変異の検索を実施した。その結果、9つの特異的なアミノ酸変異(p17:119-A挿入, p24:H87Q, M96I, G116T, p2:T12S/N, p7:R7K/N, E21V/A, D48E, p6<sup>gag</sup>:E12A)がウイルス複製能向上に関与していると推定できた。更に、gag以外の蛋白質にも興味深いアミノ酸変異が生じており、ゲノム全体に惹起した遺伝子変異によって耐性ウイルスの複製能が向上している可能性も考えられる。これらの研究結果は、耐性ウイルスの伝播拡大を理解する上で重要な知見であると考えられる。

## A. 研究目的

多剤併用療法(HAART)施行中に薬剤耐性ウイルスが出現した症例において治療を中断した場合、2～13週間のうちに耐性ウイルスは検出されなくなり、野生型ウイルスが主要な準種として置き換わることが知られている。これは、薬剤の無い条件下では、耐性ウイルスは野生型ウイルスよりも複製能が劣ることに起因すると考えられている。ところが、M46I変異型プロテアーゼ(PR)阻害剤耐性HIV-1が検出された当院の未治療患者3例では、2～3年にわたる経過観察期間の全期間で耐性ウイルスのみが検出され、野生型ウイルスへの置換は観察されなかった。我々は、未治療患者に伝播

しているこれらの薬剤耐性HIV-1は従来の常識とは異なり、何らかの遺伝子変異によって薬剤の無い条件下でも野生型と同等に増殖できる特性を有したウイルスである可能性を考えた。そこで、未治療患者由来薬剤耐性HIV-1のウイルス学的特性を解明することを目的とし、以下の検討を行った。①未治療患者に検出されたPR阻害剤耐性HIV-1が保有する主要薬剤耐性変異であるM46I変異やL90M変異自体がウイルス複製能に与える影響を調べ、②未治療患者由来PR阻害剤耐性ウイルスのPR、gag+PR、gagに組換えたウイルスを作成してそれらの複製能を野性型HIV-1と比較し、③未治療患者由来PR阻害剤耐性ウイルスのゲノム

RNAの塩基配列をほぼ全長にわたり決定し、gag蛋白質内に惹起したアミノ酸変異について精査すると共に、残り8つのウイルス蛋白質内についてもアミノ酸変異を調べた。さらに、④耐性ウイルスがgag p24(キャプシド)内のサイクロフィリンA結合部位に共通なアミノ酸変異を保有していたことから、キャプシドとサイクロフィリンAの結合に変化が生じているか否かを調べた。

## B. 研究方法

組換えHIV-1の作成：HIV-1 HXB2株の感染性クローンを基礎とし、未治療患者由来M46I変異型PR阻害剤耐性HIV-1のPR遺伝子に組換えたTN1(PR)、gag+PR遺伝子に組換えたTN1(gag+PR)、gag遺伝子に組換えたTN1(gag)を作製した(図1)。未治療患者由来L90M変異型PR阻害剤耐性HIV-1についても同様に一連の組換えウイルスであるTN5(PR)、TN5(gag+PR)、TN5(gag)を作製した。また、M46I変異やL90M変異自体がウイルス複製能に与える影響を調べるために、HXB2のPRにそれぞれのアミノ酸変異を導入したHXB2•PR<sub>M46I</sub>、HXB2•PR<sub>L90M</sub>を作製した(図1)。

ウイルス複製能の比較：組換えウイルスの複製能は、親株の野性型HIV-1であるHXB2との競争培養実験、及び、単独培養のウイルス増殖実験によって評価した。競争培養実験では、組換えウイルスと親株であるHXB2をそれぞれ50 CCID<sub>50</sub>の感染価にてMT4細胞に接種し、薬剤の無い条件下で4日間隔にて継代培養した。各継代のウイルス存在率は次に示す定量的一塩基多型検出法で決定した。まず、培養液上清からRNAを抽出し、RT-nested PCRにてウイルスのgag+pol遺伝子を増幅した。次に組換えウイルスとHXB2との塩基配列の違いを利用し、PCR産物を鋳型としてプライマーを一塩基蛍光標識し、その蛍光シグナルをGenetic Analyzer (Applied Biosystems)にて検出した。最後に、検

量線を用いて蛍光シグナルのピーク面積比からウイルス存在率を算出した。単独培養のウイルス増殖実験では、それぞれのウイルスを100 CCID<sub>50</sub>の感染価にて単独でMT-4細胞に接種し、2日毎に培養液上清中のp24濃度をELISA法にて測定した。ウイルスゲノムの塩基配列の決定：精製したウイルスRNAを用い、RT-nested PCRにて、gag遺伝子からnef遺伝子を含むほぼ完全長のcDNAを増幅した。増幅産物の塩基配列を決定後、9つのウイルス遺伝子(gag, pol, vif, vpr, vpu, tat, rev, env, nef)の塩基配列をアミノ酸配列に変換し、アミノ酸変異を解析した。

キャプシドとサイクロフィリンAの相互作用解析：野性型ウイルスと未治療患者由来PR阻害剤耐性ウイルスのキャプシド、及び、ヒトサイクロフィリンAを無細胞蛋白質合成系(RTS500, Roche)により発現させ、HisタグまたはGSTタグを利用したアフィニティークロマトグラフィーを用いて精製した。キャプシドとサイクロフィリンAの相互解析はプラズモン共鳴測定装置であるピアコア(Biacore Japan)を用いて解析した。

## C. 研究結果

①主要薬剤耐性変異であるM46I変異やL90M変異自体がウイルス複製能に与える影響：26.4nMのインジナビル存在下の競争培養実験では、HXB2•PR<sub>M46I</sub>は継代数が進むに連れてその存在率が増加し、野性型HIV-1であるHXB2よりも優れた増殖能を示したが、薬剤の無い条件下では、継代数が進むに連れてその存在率は減少し、HXB2よりも複製能が劣っていた(図2A)。8.1nMのサキナビル存在下、又は、非存在下におけるHXB2•PR<sub>L90M</sub>とHXB2との競争培養実験からも同様の実験結果が得られた(図2B)。これらの結果から、薬剤耐性主要変異であるM46IやL90M変異の獲得は、プロテアーゼ阻害剤存在下ではウイルス複製に有利に働くが、

薬剤の無い条件下ではウイルス複製能の低下を引き起こすことが明らかになった。単独培養によるウイルス増殖実験では、これらのウイルス間で大きな差異は観察されなかった(図3)。これは、M46IやL90M変異がウイルス複製能に与えるダメージが比較的軽度であることを意味している。

②未治療患者由来PR阻害剤耐性ウイルスのPR、gag+PR、gagに組換えウイルスの複製能：薬剤の無い条件下におけるTN1(PR)とHXB2との競争培養実験では、継代数が進むに連れてTN1(PR)の存在率は減少した(図4A)。これは、PR内の副次変異だけでは、M46I変異の獲得によって低下したウイルス複製能を野生型HIV-1と同等の複製能までには回復できないことを意味している。一方、TN5(PR)とHXB2との競争培養実験では、TN5(PR)の存在率は継代数が進んでも変化せず、HXB2と同等のウイルス複製能を示した(図4B)。これは、PR内の副次変異がL90M変異の獲得によって低下したウイルス複製能を野生型ウイルスの複製能と同等のレベルまで回復できることを意味している。しかし、野生型ウイルスを凌ぐ複製能は観察されなかった。次に、TN1(gag+PR)とHXB2との競争培養実験では、継代数が進むに連れてTN1(gag+PR)の存在率が増加し、7継代目にはその存在率は100%に達した(図4C)。TN5(gag+PR)とHXB2との競争培養実験結果もほぼ同様であり、いずれの組換えウイルスも親株の野生型HIV-1であるHXB2よりも優れた複製能を示した(図4D)。最後に、HXB2よりも優れた複製能が、耐性ウイルスのgag遺伝子のみで組換えしたTN1(gag)やTN5(gag)においても観察されるか否かを調べた。その結果、TN1(gag)やTN5(gag)の存在率は共に継代数が進むに連れて増加し、対するHXB2の存在率は低下した。7継代目にTN1(gag)やTN5(gag)の存在率は80%に達し、いずれの組換えウイルスもHXB2よりも優れた複製能を示した(図4E, F)。

HXB2, TN1(PR), TN1(gag+PR), TN1(gag)の単独培養によるウイルス増殖実験では、ウイルス間の増殖に顕著な違いは見られなかったが、最も高い増殖能を示したウイルスは未治療患者由来PR阻害剤耐性HIV-1のgag遺伝子を有するTN1(gag+PR)とTN1(gag)でありday4, day6に於いて、野性型に比べ約2倍のウイルス増殖を示した(図3A)。HXB2, TN5(PR), TN5(gag+PR), TN5(gag)を比較した場合にも同様の結果が得られ、最も高い増殖能を示したウイルスはTN5(gag+PR)とTN5(gag)であった(図3B)。

③未治療患者由来PR阻害剤耐性ウイルスのゲノムRNA解析：解析したいずれの耐性ウイルスにおいても、蛋白質産生に大きな影響を及ぼすストップコドンやフレームシフトを生ずる変異は9つのウイルス遺伝子に存在しなかった。Gag蛋白質のアミノ酸変異を精査した結果、未治療患者由来の野性型ウイルスには全く、もしくは、稀にしか検出されない耐性ウイルス特異的なアミノ酸変異が9つ(p17:119-A挿入, p24:H87Q, M96I, G116T, p2: T12S/N, p7:R7K/N, E21V/A, D48E, p6<sup>gag</sup>:E12A)検出された(図5)。また、gag蛋白質以外のウイルス蛋白質にも耐性ウイルス特異的なアミノ酸変異が検出された。その中で特に興味深い変異として、nef蛋白質内の切断部位に位置するアミノ酸変異(図6A)と、tat蛋白質のglutamine-rich domain内部に生じた多数のプロリンへの置換が挙げられる(図6B)。

④キャプシドとサイクロフィリンAの相互作用解析：まず、野性型HIV-1であるHXB2のキャプシドN末端ドメインをリガンドとして固定化し、サイクロフィリンAをアナライトとして得られたセンサーグラムを図7Aに示した。サイクロフィリンA濃度の増加に従ってレスポンスも増加し、キャプシドとサイクロフィリンの相互作用が検出された。算出された  $K_D$  値は  $53.2 \pm 0.3 \mu\text{M}$  であった。

次に、未治療患者由来プロテアーゼ阻害剤耐性 HIV-1 (M46I または L90M 変異型) のキャプシド N 末端ドメインをリガンドとして固定化し、同様にサイクロフィリン A との相互作用を検出した。その結果、サイクロフィリン A 濃度の増加に従ったレスポンスの増加は検出されたものの、得られたレスポンスはいずれも低いものであった (図 7B, C)。M46I 変異型ウイルス (TN1) のキャプシドを用いて算出した  $K_D$  値は  $89.2 \pm 1.8 \mu\text{M}$  であり、L90M 変異型ウイルス (TN5) のキャプシドを用いて算出した  $K_D$  値は  $68.3 \pm 2.6 \mu\text{M}$  であった。

#### D. 考察

未治療患者由来 PR 阻害剤耐性 HIV-1 の gag+PR 遺伝子に組換えたウイルスは、薬剤の無い条件下にもかかわらず、野生型ウイルスである HXB2 より優れた複製能を示した。さらに、この HXB2 を上回る複製能は耐性ウイルスの gag 遺伝子のみを組込んだウイルスにも観察された。これらの実験結果から、未治療患者由来 PR 阻害剤耐性 HIV-1 の gag+PR 遺伝子に組換えたウイルスが有する野生型を凌ぐ複製能は gag 遺伝子に起因していると結論づけた。この優れたウイルス複製能は、gag 蛋白質に共通に検出された 9 つの耐性ウイルス特異的変異が関与している可能性が考えられる。これに加え、nef や tat などのウイルス蛋白質にも興味深いアミノ酸変異が生じており、ゲノム全体に惹起した遺伝子変異によって耐性ウイルスの複製能が向上している可能性も考えられる。

#### E. 結論

未治療患者に検出された PR 阻害剤耐性 HIV-1 のウイルス学的特性解明に関する研究を行った。耐性ウイルスの gag+PR に組換えたウイルスは、薬剤の無い条件下でも野生型 HIV-1 よりも優れた複製能を示した。これら耐性ウイルスの野生型ウイル

スを凌ぐ優れた複製能は gag 遺伝子に起因しており、gag 蛋白質に共通して検出された 9 つの特異的なアミノ酸変異がウイルス複製能向上に関与している可能性が高い。これらに加えて、nef や tat 蛋白質にも興味深いアミノ酸変異が生じており、ゲノム全体に惹起した遺伝子変異によって耐性ウイルスの複製能が向上している可能性も考えられる。これらの研究結果は、耐性ウイルスの伝播拡大を理解する上で重要な知見であると考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Quantitative SNP-Detection Method for Estimating HIV-1 Replicative Fitness: Application to Protease Inhibitor-Resistant Viruses.

S. Ibe, S. Fujisaki, S. Fujisaki, T. Morishita and T. Kaneda

Microbiology and Immunology 50 (10), 765-772, 2006.

- 2) 薬剤耐性検査 - gag 遺伝子内に検出された挿入変異の意義

伊部史朗、内海 眞、金田次弘

医療, 58, 88-90, 2004.

- 3) HIV-1 薬剤耐性検査の感度改善

浅黄 司、伊部史朗、金田次弘、鈴木博義、手塚文明、西村秀一、佐藤 功、山崎孝文

医療, 58, 91-93, 2004.

- 4) 未治療 HIV-1 感染者における薬剤耐性ウイルスの検出頻度とその特徴

伊部史朗、金田次弘

現代医療, 36, 65-72, 2004.

##### 2. 学会発表

- 1) Characterization of protease inhibitor-resistant HIV-1 in therapy-naïve

- individuals.
- S. Ibe, U. Shigemi, S. Fujisaki, S. Fujisaki, J. Hattori, N. Mamiya, M. Hamaguchi, T. Kaneda.
- 16<sup>th</sup> International AIDS Conference Toronto Canada Aug. 13-18, 2006.
- 2) Clinical and molecular studies of HIV-infected patients in Nagoya, Japan.
- T. Kaneda, S. Ibe, H. Nagai, J. Hattori, S. Fujisaki, S. Fujisaki, M. Kado, K. Kondo, N. Mamiya, and M. Hamaguchi
- 2<sup>nd</sup> German Japanese HIV Symposium (平成 18 年 11 月-2006).
- 3) 薬剤耐性 HIV-1・キャプシドとヒト・サイクロフィリン A の相互作用。
- 伊部史朗、村瀬泰之、山根 隆、金田次弘
- 第 54 回日本ウイルス学会学術集会 (平成 18 年 11 月-2006)。
- 4) 定量的一塩基多型検出法を用いた HIV-1 競争培養実験法の確立とその応用。
- 伊部史朗、藤崎彩恵子、藤崎誠一郎、金田次弘
- 第 54 回日本ウイルス学会学術集会 (平成 18 年 11 月-2006)。
- 5) 2003-2005 年の新規 HIV-1 感染者における薬剤耐性頻度の動向。
- 藤野真之、潟永博之、吉田 繁、千葉仁志、伊藤俊広、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、濱口元洋、上田幹夫、正兼亜季、大家正義、渡辺香奈子、白阪琢磨、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、杉浦 互
- 第 20 回日本エイズ学会総会 (平成 18 年 11 月-2006)。
- 6) 過去 6 年間の未治療 HIV-1 感染患者に見出された薬剤耐性ウイルスの検出率とウイルスの特徴。
- 伊部史朗、藤崎誠一郎、重見 麗、服部純子、横幕能行、間宮均人、濱口元洋、金田次弘
- 第 20 回日本エイズ学会総会 (平成 18 年 11 月-2006)。
- 7) 未治療患者に検出された薬剤耐性 HIV-1 のウイルス学的特徴
- 伊部史朗、澤木 香、金田次弘
- 第 15 回抗ウイルス化学療法研究会 (屋久島) (平成 17 年 5 月-2005)。
- 8) Presence of Drug-Resistance-Associated Mutations in HIV-1 Clade C-Infected Patients in India.
- N. Yamamoto, T. Morishita, K. Sato, S. Ibe, T. Kaneda and Dhole Tapankumar N.
- 7<sup>th</sup> International Congress on AIDS in Asia and the Pacific (平成 17 年 7 月-2005)。
- 9) 未治療患者由来プロテアーゼ阻害薬剤耐性 HIV-1 の増殖能解析
- 伊部史朗、藤崎誠一郎、藤崎彩恵子、金田次弘
- 第 19 回日本エイズ学会総会 (平成 17 年 12 月-2005)。
- 10) 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
- 杉浦 互、潟永博之、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、濱口元洋、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
- 第 19 回日本エイズ学会総会 (平成 17 年 12 月-2005)。



- 11) Persistence of protease inhibitor-resistant HIV-1 in therapy-naïve patients  
T. Kaneda, S. Ibe, K. Sawaki, T. Morishita,  
U. Shigemi, N. Mamiya and M. Hamaguchi  
2<sup>nd</sup> International Workshop on HIV  
Persistence during Therapy  
Saint Martin, FWI, December 6-9, 2005
- 12) 未治療患者に対する HIV-1 遺伝子型薬剤耐性  
検査の意義  
伊部史朗、多和田行男、間宮均人、山中克郎、  
濱口元洋、金田次弘  
第 14 回抗ウイルス化学療法研究会（平成 16 年  
5 月－2004）。
- 13) 未治療患者由来プロテアーゼ阻害剤耐性  
HIV-1 の増殖能解析  
伊部史朗、澤木 香、森下高行、佐藤克彦、金  
田次弘  
第 18 回日本エイズ学会総会（平成 16 年 12 月  
－2004）。
- 14) 未治療患者に検出された薬剤耐性 HIV-1 の  
gag 遺伝子領域内アミノ酸変異の解析  
澤木 香、伊部史朗、金田次弘  
第 18 回日本エイズ学会総会（平成 16 年 12 月  
－2004）。
- 15) ケニアにおける未治療 HIV 感染者の薬剤耐性  
遺伝子とサブタイプの流行状況について  
山本直彦、森下高行、佐藤克彦、金田次弘、伊  
部史朗、永井裕美、内海 眞、宮城島拓人  
第 18 回日本エイズ学会総会（平成 16 年 12 月  
－2004）。

#### G. 知的所有権の出願・登録状況

なし

図1 作成した感染性クローン

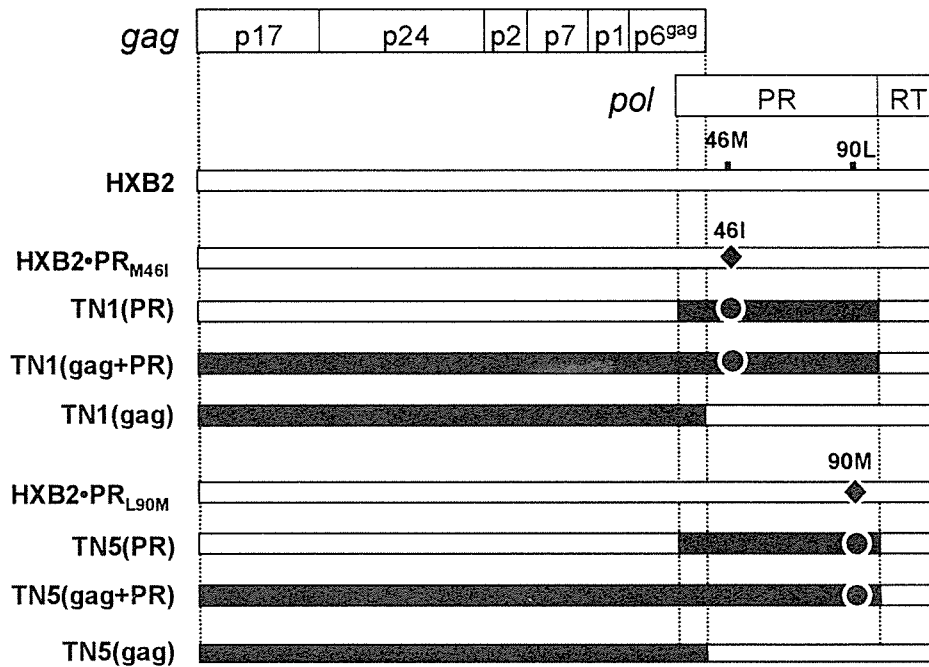


図2 競争培養実験(1)

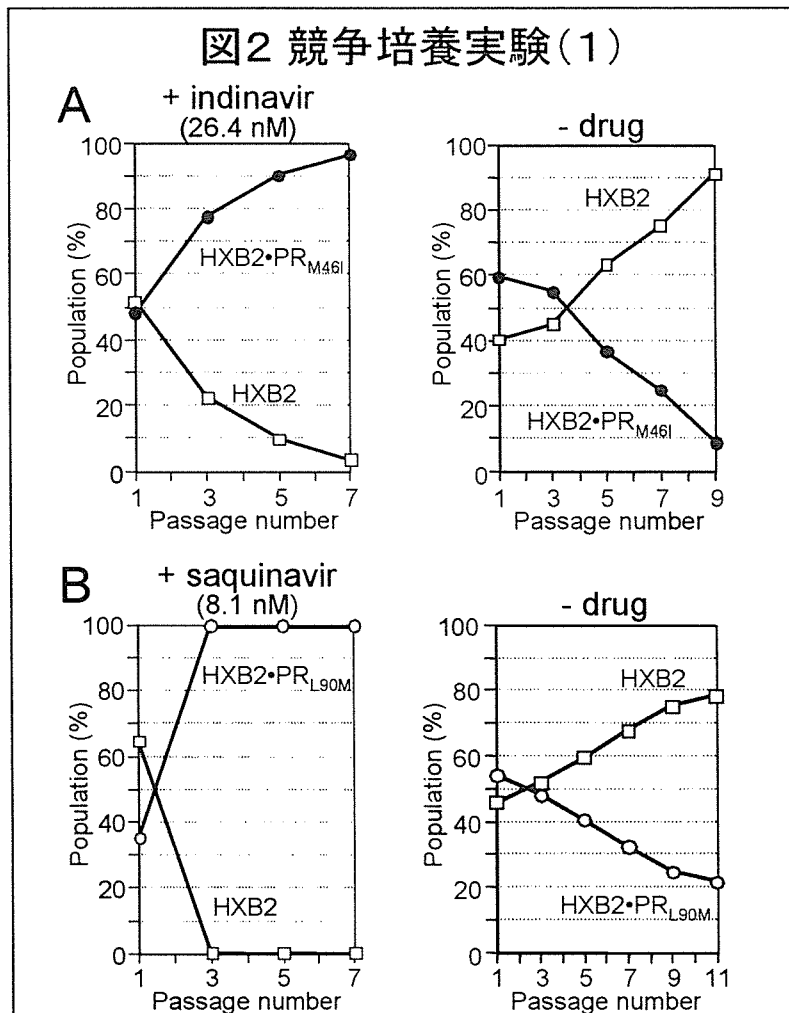


図3 単独培養によるウイルス増殖実験

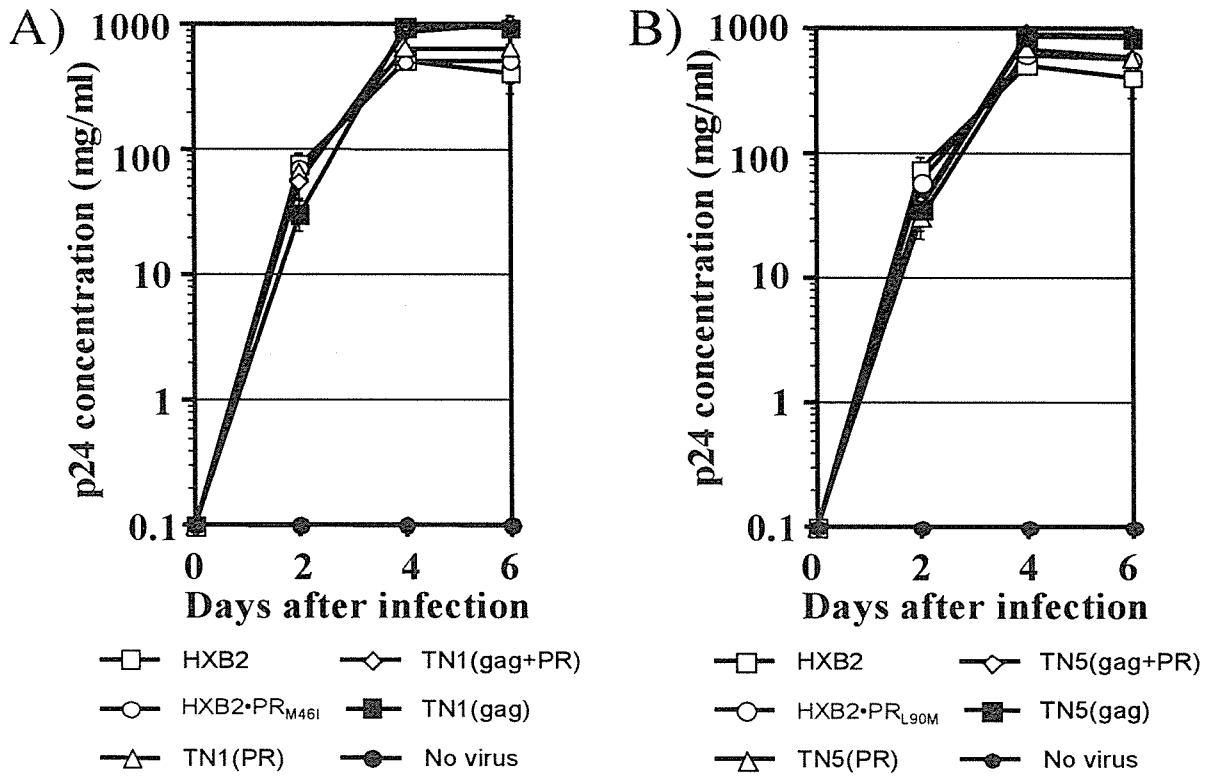


図4 競争培養実験(2)

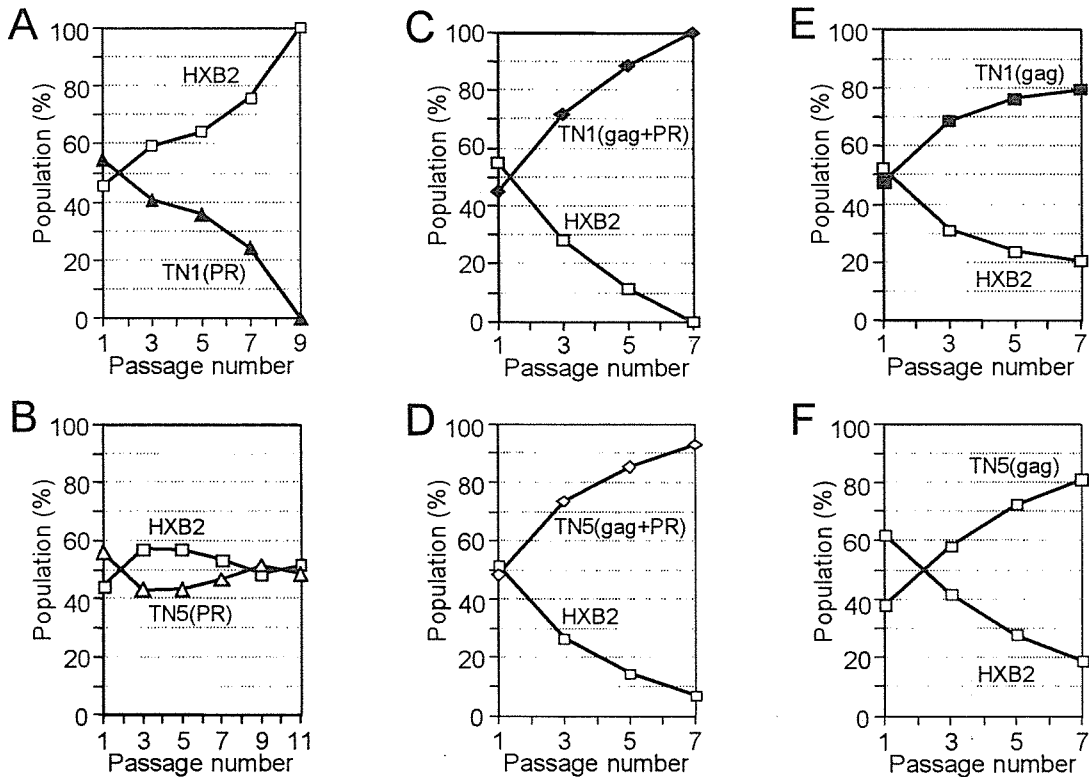


図5 Gag蛋白質に見出された耐性ウイルス特異的なアミノ酸変異

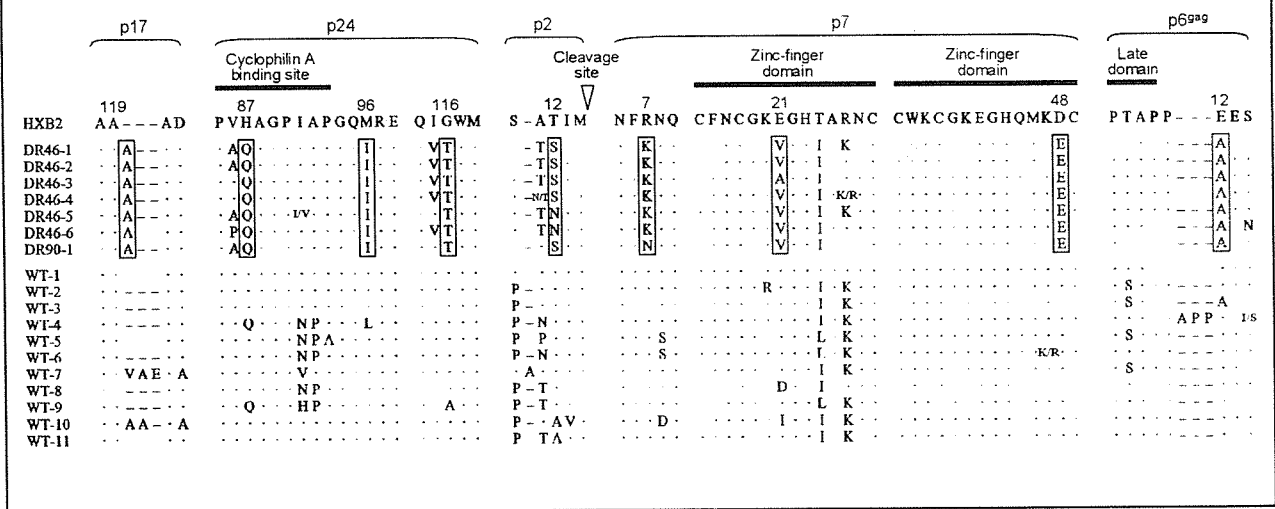
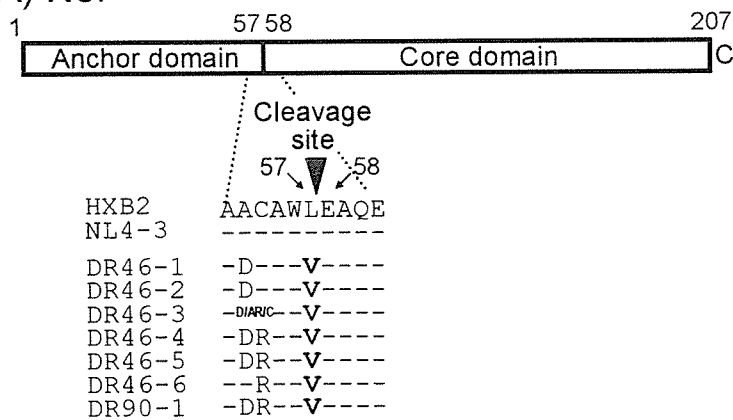


図6 Nef, tat蛋白質内の興味あるアミノ酸変異

A) Nef



B) Tat

