

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

総合分担研究報告書

「茨城県における薬剤耐性 HIV-1 調査体制確立のための研究」

分担研究者 原 孝 （茨城県衛生研究所遺伝子科学部 主任研究員）
研究協力者 増子京子 （茨城県衛生研究所微生物部 主任研究員）
大石 毅 （東京医科大学霞ヶ浦病院感染症科 診療科長）
千野根純子 （栃木県保健環境センター微生物部 主任研究員）
片岡俊輔 （宇都宮市衛生環境試験所微生物担当 獣医師）
山上隆也 （山梨県衛生公害研究所微生物部 研究員）
哇上由佳 （長野県環境保全研究所保健衛生部 研究員）

研究要旨

茨城県、栃木県、宇都宮市、山梨県及び長野県にわたる薬剤耐性 HIV-1 の調査体制を構築した。これら首都圏近県地域における HIV/AIDS の累計報告数は全国の 11.6%（1,397 人）を占め、東京都に次いで多い。

今回、5 県市の地方衛生研究所及びエイズ拠点病院から得られた 2003 年から 2006 年までの未治療検体 37 例について耐性変異の検出を試みたところ、薬剤耐性に関係する変異は認められなかった。しかし、保健所における HIV 感染者等の捕捉率は 11.7%（36/308 人）にすぎないため、今回の調査結果からだけでは、当地域に薬剤耐性 HIV-1 が浸淫している可能性を否定することはできないと思われる。そのため、茨城県では、捕捉率を高め、実態をより正しく把握することを目指して、2006 年にエイズ拠点病院との連携をスタートさせた。

また、HIV と HBV の重複感染の状況を併せて調査したところ、その頻度は 14.8%（4/27 例）であった。感染 HBV のジェノタイプには、当地域に土着していない Ae（欧米型）や Aa（アジア・アフリカ型）が検出され、HIV の疫学情報としても有用な情報が得られた。

A 研究目的

関東甲信越ブロックには、首都圏以外にも、茨城県をはじめとして、我が国における HIV/AIDS の報告数の多い県が集積している。そのため、茨城県、栃木県、宇都宮市、山梨県及び長野県（以下、首都圏近県地域という）にわたる薬剤耐性 HIV-1 の調査体制を確立し、薬剤耐性変異株の発生動向を把握するとともに、B 型肝炎ウイルス（HBV）の重複感染の状況について併せて調査する。

B 研究方法

（1）対象

2003 年から 2006 年に各県市の保健所で採取さ

れ、衛生研究所で HIV 陽性と判定された保存血清及び 2006 年にエイズ拠点病院で採取された血清、合計 37 検体について解析した。

（2）解析方法

ア 薬剤耐性変異

ViroSeq HIV-1 Genotyping System Version2.0（アボット社）を用いて 500 μ l の血清から RNA を抽出し、逆転写反応後に PCR 反応を行ってプロテアーゼ領域（PR 領域）と逆転写酵素領域（RT 領域）の約 1.8kb を増幅し、増幅産物を agilent2100 と専用のゲルチップを用いて確認した。その後、キット付属の 7 セッ

トのプライマーと BigDye3.1 (ABI) によりシーケンス反応を行い、得られたそれぞれの反応物を精製後、ABI PRISM 3100 で泳動した。解析には、ViroSeq HIV-1 Genotyping System Software v2.5 (アボット社) を用いた。7つのシーケンスから1本のコンセンサス・シーケンスにアッセンブル、そしてアミノ酸への変換までが自動的に行われるが、そのようにして得られたプロテアーゼ全領域と逆転写酵素領域のコードン 1 から 335 までを、リファレンス株 (HXB2) と比較して耐性変異の検出を試みた。なお、変異の検出にあたっては、使用したソフトウェアのアルゴリズムにより解析されたが、併せて IAS-USA の 2006 年版チャートと Shafer の criteria に基づき判定した。

イ HIV サブタイプ

アで得られたコンセンサス・シーケンスについて、参照株とともに DDBJ の Clustal W を用いて多重アライメントと系統樹解析を行い、サブタイプを判別した。

ウ HBV 関連検査

はじめに HBs 抗原検査を行い、陽性例についてはジェノタイプを調べた。

(倫理面への配慮)

本研究は、所定の研究計画書を作成し、事前に茨城県疫学研究合同倫理審査委員会の承認を受けて実施した。臨床資料の提供を受けるにあたっては、研究対象者からインフォームド・コンセントを得、また、対象者に不利益が生じないよう十分に配慮した。

C 研究結果

(1) 薬剤耐性変異

37 例のうち 35 例については解析が可能であったが、2 例についてはウイルス量が少なかつたためか、解析出来なかった。

35 例のいずれから、RT 領域及び PR 領域の双方において、薬剤耐性に関する変異は検出されなかった。

PR 領域においては、91.4% (32/35 例) のサンプルに、14 の minor mutation のうちのい

れか 1 つ以上が認められた (表 1)。とくに M36I/L, I13V, H69K, L63P, I93L 及び V77I が、それぞれ 54.3% (19 例), 48.6% (17 例), 42.9% (15 例), 40.0% (14 例), 25.7% (9 例), 20.0% (7 例) と高い頻度でみられた。

(2) サブタイプ

35 例のうち 17 例が CRF01_AE, 18 例がサブタイプ B であった。国籍については 21 例が判明していたが、そのうち 15 例は日本人、6 例が外国人であった。日本人のうち 6 例 (40%) はサブタイプ CRF01_AE, 9 例 (60%) がサブタイプ B であった。一方、外国人は、すべて CRF01_AE であった。

サブタイプ別に minor mutation の出現頻度をみたところ、M36I, H69K 及び I13V は CRF01_AE に多くみられ、それぞれ 94.4% (17/18, $p < 10^{-5}$), 100% (15/15, $p < 10^{-5}$), 及び 82.4% (14/17, $p = 0.0001$) 検出された。一方、I93L 及び V77I は、サブタイプ B にそれぞれ 88.9% (8/9), 100% (7/7) 認められた。

(3) HBV 関連検査

検査が可能であった 27 例について HBs 抗原検査を行ったところ、4 例 (14.8%) が陽性であった。4 例のジェノタイプは、C 型 (アジア型, 日本人の大部分) が 2 例, Ae 型 (欧米型) と Aa 型 (アジア・アフリカ型) がそれぞれ 1 例であった。

D 考察

首都圏近県地域は、茨城県をはじめとして HIV/AIDS の報告数が多い地域である。その数は、合わせて 1,397 人 (平成 18 年 10 月 1 日現在) にのぼり、我が国の 11.6% を占めるため、当地域における薬剤耐性 HIV の発生動向を調査することは極めて重要である。

今回、当地域の 37 例を対象とした調査では、薬剤耐性に関する変異は 1 例も検出されなかった。茨城県衛生研究所が 2002 年度に行った独自調査 19 例からも major mutation は検出されなかった。したがって、これまでのところ累計で 54 例について解析を行っているが、未だ薬剤耐性変

異は検出されていない。真に耐性株が浸淫していないのであれば幸いであるが、検査を受けに来た者の多くが、感染から検査までの期間が長かったために、耐性変異が検出されなかったことも考えられる。また、2003年から2006年までの各県市保健所における HIV/AIDS の捕捉率は 11.7% (36/308 人) に過ぎないため、これまでの調査では偶然検出できなかつたことも考えられる。捕捉率を高めるためにはエイズ拠点病院との連携が不可欠であると考え、茨城県衛生研究所は、2006年にエイズ拠点病院の一部と連携を試みた。来年度以降、順次連携の輪を拡大させていく予定である。

minor mutation については、M36I, H69K, L63P などが多くの検体に認められた。しかし、M36I は、プロテアーゼ阻害剤が導入される以前の検体を用いた報告で、すでに多く存在していることが明らかにされているため、natural polymorphism であるとみられる。M36I を含め H69K と I13V をサブタイプ別にみたところ、CRF01_AE に有意に多くみられることから、これらは CRF01_AE に特異的な minor mutation 又は polymorphism である可能性が考えられた。症例を増やして検討を続ける必要がある。

HBV 感染症に用いられる抗ウイルス薬は HIV 感染症の治療にも使用されているため、HBV の重複感染は HIV 感染症の治療に大きな影響を及ぼすことがある。そのため、本研究では HBV の重複感染の状況についても調査した。その結果、対象者の 14.8% (4 名) に HBs 抗原が検出され、比較的高い割合で重複感染のあることが判明した。

感染 HBV のうち 2 例は、我が国ではあまり報告のみられないジェノタイプ Aa 型 (アジア・アフリカ型) と茨城県の MSM から検出されたジェノタイプ Ae (欧米型) であった。ジェノタイプ Ae は、最近、首都圏や大都市圏で報告が増えており、注目されている。また、HIV との重複感染者には Ae 型が多く、しかも、そのほとんどが MSM であるという報告もあることから、今回の Ae 型の検出は、薬剤耐性 HIV が首都圏から首都圏近

県地域に拡散している可能性を類推させるものである。HBV のジェノタイプングによって、外来型 HBV の当地域における浸淫状況の一端を垣間見るとともに、HIV に関する有用な疫学情報も得ることができた。

E 結論

- (1) 5 つの県市から成る首都圏近県地域に薬剤耐性 HIV-1 の調査体制を構築した。
- (2) 37 例の HIV の検査結果からは、薬剤耐性に関する変異は認められなかったが、薬剤耐性 HIV が首都圏近県地域に浸淫している可能性は否定できない。
- (3) M36I, H69K 及び I13V は、サブタイプ CRF01_AE に特異的な minor mutation 又は polymorphism であることが示唆された。
- (4) HIV のサブタイプの内訳は、CRF01_AE と B が約半数ずつであった。
- (5) HBV のジェノタイプは、HIV の疫学情報としても有用であると考えられた。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

(表 1) プロテアーゼ領域のサブタイプ別薬剤耐性変異
(未治療者 35 例)

	L 10 I/V	I 13 V	G 16 E	M 36 I/L	D 60 E	I 62 V	L 63 P	I 64 M/V	H 69 K	A 71 V	V 77 I	V 82 I	N 83 D	I 93 L
CRF01_AE ^a	2	14	2	17	0	0	7	2	15	0	0	1	0	1
B ^b	2	3	0	2	1	4	7	0	0	4	7	0	1	8
<i>P</i> (a VS b)		>10 ⁻⁴		>10 ⁻⁵					>10 ⁻⁵		<0.004			<0.009

分担研究者 森 治代（大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 主任研究員）

研究協力者 小島洋子、川畑拓也、大竹 徹（同上）

研究要旨

2003年から2006年の4年間に感染が判明し医療機関を受診した新規 HIV-1 感染者 80 例、および HIV 抗体確認検査で陽性が確認された 213 例について薬剤耐性遺伝子検査を実施した結果、それぞれ 2 例（2.5%）および 5 例（2.3%）に major な耐性関連アミノ酸変異が検出された。さらに、医療機関症例 2 例および確認検査検体 15 例において核酸系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異の revertant と考えられる T215X (C/D/E/L/S) 変異が検出された。

A. 研究目的

近年、治療の長期化に伴い薬剤耐性 HIV-1 を保有する感染者が増加し、新規感染者への耐性ウイルスの感染拡大が懸念されている。欧米諸国では数～20 数%の新規 HIV-1 感染者に耐性ウイルスが検出されるとの報告があるが、我が国ではこれまで積極的な調査がなされてこなかった。今回、新規感染者における薬剤耐性 HIV-1 の出現頻度の動向について全国レベルでの疫学調査を実施するにあたり、近畿ブロック（主に大阪地域）として調査に参加し、大阪府内の新規 HIV-1 感染者における薬剤耐性変異保有状況を調査することを目的とする。

B. 研究方法

2003年1月から2006年12月の間に感染が判明し医療機関を受診した未治療新規 HIV-1 感染者 80 例（治療開始後 5 日～3 ヶ月の 5 例を含む）について、本人から同意を得た上で血液を採取し、薬剤耐性遺伝子検査を実施した。すなわち、血漿中のウイルス RNA を鋳型にして治療薬が標的とするプロテアーゼ (PR) 領域および逆転写酵素 (RT) 領域を RT-PCR により増幅し、ダイレクトシークエンスにより塩基配列を決定した後、IAS-USA パネル 2006 年版に基づいて薬剤耐性アミノ酸変異の有無を判定した。また、HIV 抗体確認検査で陽性となった検体 213 例についても同様に

薬剤耐性遺伝子検査を実施した。

（倫理面への配慮）

医療機関において主治医より研究内容について説明し、本人の同意を得た上で採血を行っている。また、確認検査検体については、連結不可能な匿名検査である。本研究は、大阪府立公衆衛生研究所の倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

医療機関を受診した新規 HIV-1 感染者 80 例中、major mutation が検出された症例は 2003 年に 1 例 (RT 領域: V108I)、2004 年に 1 例 (PR 領域: M46I) の計 2 例 (2.5%) のみであった (表 1)。また 2004 年と 2005 年には、いわゆる major mutation ではないものの、RT 領域に T215L および C の変異を有する症例が 1 例ずつ認められた。T215X 変異は、核酸系 RT 阻害剤に対する耐性変異である T215Y/F の revertant である可能性が考えられ、これらを含めると耐性頻度は 5.0% となった。一方、確認検査陽性検体 213 例においては、2003 年に 3 例 (PR 領域: M46I が 1 例、RT 領域: V106V/A が 2 例)、2004 年に 2 例 (PR 領域: M46I、RT 領域: M184V) の計 5 例 (2.3%) に major mutation が検出され、加えて T215X 変異が 2003 年と 2004 年に 1 例ずつ (S および L)、2005 年に 6 例 (D4 例、E1 例、L1 例)、2006 年に 7 例 (D4 例、E1 例、L1 例、S1 例)、計 15

例に検出された(表1)。これらを合わせると、確認検査陽性検体における耐性頻度は9.4%であった。

env-V3 領域の塩基配列を用いた系統樹解析の結果、major mutation を有する症例は広く散在し、T215X を有する症例は215L を中心とするクラスターとそれ以外(C/D/E/S)のクラスターに二分して集積した(図1)。

D. 考察

医療機関受診症例および確認検査陽性検体におけるmajor mutationの検出頻度はそれぞれ2.5%、2.3%と共に低い数字を示した。その一方で、T215Y/Fの revertant と考えられるT215X 変異は近年著しい増加傾向にあり、特に確認検査陽性検体において高頻度に検出された。T215X を有する症例のうち、医療機関症例1例および確認検査検体4例が問診あるいはWB法のパターンより感染初期症例と推察されたことから、新規感染者へのT215X 変異ウイルスの感染拡大が示唆された。

薬剤耐性ウイルスが感染しても、時間の経過とともに血漿中のウイルスは野生型が優勢となり、通常の遺伝子検査では耐性変異が検出されなくなる可能性が考えられる。したがって、新規感染者における薬剤耐性HIV-1の保有状況を正確に把握するためには、感染早期における検査が重要となる。しかしながら、医療機関を受診する感染者は、感染後かなりの期間が経過している場合が多く、隠れた薬剤耐性ウイルスの存在を見逃してしまう可能性がある。一方、抗体確認検査では一部NATの導入も相まって、近年感染初期症例の検出数が増加していることから(2004年:1例、2005年:5例、2006年:10例)、確認検査陽性検体における薬剤耐性ウイルスの動向はより実際に近いものを現しているのではないかと思われる。今回、確認検査陽性検体のうち4例の感染初期症例にT215X 変異が検出されたことから、本研究の調査対象として抗体

検査検体を含めることの重要性が伺える。

系統樹解析の結果より、大阪地域で感染拡大しているT215X 変異ウイルスが遺伝的に近縁であることが明らかになった。このことが同一感染源から派生した感染力の強いT215X 変異ウイルスの存在を示唆しているのか、あるいは特定のグループ内における感染の広がりを捉えているにすぎないのかは不明であるが、T215X が集積する2つのクラスターにはいずれも日本人男性同性愛者が少なからず含まれていることから、ゲイグループの間で感染拡大しつつある可能性が強く示唆された。T215X 変異ウイルスの今後の動向が注目される。

E. 結論

大阪地域の新規HIV-1感染者において、major mutation を有する薬剤耐性ウイルスの検出頻度に増加傾向は認められなかったが、T215X 変異ウイルスがゲイコミュニティを中心に広がりつつある可能性が示された。今後も医療機関受診者と抗体確認検査陽性者の2グループを調査対象とした新規感染者における薬剤耐性HIV-1動向調査を継続することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) D. Turner, B. Brenner, D. Moisi, M. Detorio, R. Cesaire, T. Kurimura, H. Mori, M. Essex, S. Maayan, M. A. Wainberg, Nucleotide and Amino Acid Polymorphisms at Drug Resistance Sites in Non-B-Subtype Variants of Human Immunodeficiency Virus Type 1, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48 : 2993-2998, 2004
- 2) 森 治代、小島洋子、川畑拓也、大竹 徹、異 正志、コレセプター阻害剤を利用したHIV-1 phenotype の測定、*MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW*、49 : 81-82、2004

3) T. Otake, T. Kawahata, H. Mori, Y. Kojima, K. Hayakawa, Novel method of inactivation of human immunodeficiency virus type 1 by the freeze pressure generation method, Applied Microbiology and Biotechnology, 67, 746-751, 2005

4) 川畑拓也、小島洋子、森 治代、大竹 徹、大國 剛、当所にてH I V感染を確認した、2例のイムノクロマトグラフィー法陰性の感染初期例、感染症学雑誌、81：76-77、2007

2. 学会発表

1) 森 治代、小島洋子、川畑拓也、大竹 徹、未治療 HIV-1 感染者に検出された V108I 変異の NVP 耐性獲得に対する影響、第 18 回日本エイズ学会、静岡、2004

2) Haruyo Mori, Yoko Kojima, Takuya Kawahata, Toru Otake, Influence of V108I mutation in a treatment-naive HIV-1-infected patient on the development of NNRTI-resistance, 7th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific, Kobe, 2005

3) Yoko Kojima, Takuya Kawahata, Haruyo Mori, Toru Otake, Dual infection of 2 distinct HIV-1 subtype B, 7th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific, Kobe, 2005

4) 森 治代、小島洋子、川畑拓也、大竹 徹、V108I polymorphism が EFV 耐性の誘導に及ぼす影響、第 20 回日本エイズ学会、東京、2006

5) 川畑拓也、小島洋子、森 治代、大竹 徹、大國 剛、HIV 疫学調査における母集団の性感染症罹患リスクの解析、第 20 回日本エイズ学会、東京、2006

6) 川畑拓也、小島洋子、森 治代、大竹 徹、大國 剛、IC 法において陰性を示した 3 例の HIV 感染初期例、第 20 回日本エイズ学会、東京、2006

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 新規HIV-1感染者における薬剤耐性変異 (2003-2006年)

	sample No.	感染診断年	薬剤耐性変異	国籍	性別	感染経路
医療機関	03-1	2003	RT: V108I	日本	男	同性間
	04-1	2004	PR: M46I	日本	男	同性間
	04-2	2004	RT: T215L	日本	男	同性間
	05-1	2005	RT: T215C	日本	男	同性間
	03-2	2003	RT: V106A	日本	男	同性間
確認検査	03-3	2003	PR: M46I	日本	男	同性間
	03-4	2003	RT: V106A	日本	男	不明
	04-3	2004	PR: M46I	日本	男	不明
	04-4	2004	RT: M184V	不明	男	不明
	03-5	2003	RT: T215S	日本	男	同性間
	04-5	2004	RT: T215L	日本	男	同性間
	05-2	2005	RT: T215D	日本	男	不明
	05-3	2005	RT: T215L	日本	男	不明
	05-4	2005	RT: T215E	不明	男	不明
	05-5	2005	RT: T215D	不明	男	不明
	05-6	2005	RT: T215D	日本	男	不明
	05-7	2005	RT: T215D	不明	不明	不明
	06-1	2006	RT: T215D	日本	男	同性間
	06-2	2006	RT: T215D	日本	男	同性間
	06-3	2006	RT: T215E	不明	不明	不明
	06-4	2006	RT: T215L	日本	男	同性間
	06-5	2006	RT: T215D	日本	男	異性間
06-6	2006	RT: T215D	日本	男	同性間	
06-7	2006	RT: T215S	日本	男	不明	

九州地区における薬剤耐性 HIV-1 調査体制確立のための研究

分担研究者 山本政弘 (国立病院機構九州医療センター 感染症対策室 医長)

研究協力者 南 留美、堀田飛香 (国立病院機構九州医療センター)

研究要旨

HAART により HIV-1 の抑制が可能になったが、一方で不十分な服薬により薬剤耐性ウイルスを持つ患者が増加し新規感染者のなかにも耐性ウイルスを持つ症例が認められるようになった。九州地区の新規感染患者における薬剤耐性変異の頻度を評価するため当院での新規感染患者の薬剤耐性変異の評価を行っている。2003 年以降、有意な耐性変異をもつ新規感染患者が認められるようになり、副次変異まで含めると、耐性変異ウイルスを持つ患者の割合は 2004 年以降、8-9 割で経過している。慢性感染者と急性感染者との比較では慢性感染者ではプロテアーゼ領域の変異(副次変異)は多岐に及んだが、急性感染者では比較的、限られた部位に変異が認められた。

A. 研究目的

九州地区における急性 HIV-1 感染者および未治療慢性 HIV-1 感染者における薬剤耐性変異の頻度を調査し、薬剤耐性 HIV-1 伝播の疫学的動向を明らかにする。同時にウイルスサブタイプの解析を行い九州におけるサブタイプの頻度について考察する。また、2006 年は急性感染者が多く認められたため、耐性変異について、慢性感染者との比較を行う。

B. 研究方法

2002-2006 年に当院免疫感染症科を受診した未治療慢性 HIV-1 感染患者および急性 HIV-1 感染患者を対象に、informed consent のもとに採血を行い、血清中 HIV-1 のプロテアーゼ(PR)領域、逆転写(RT)領域の薬剤耐性遺伝子解析を行った。薬剤耐性変異の評価は 2003-2004 年は IAS-USA 2003 年度版、2005-2006 年は IAS-USA (Fall 2006) および Shafer's criteria を参考にした。同時に EnvC2V3 領域、Gag p17 領域、Pol (protease, RT) 領域の遺伝子解析を行い、サブタイピングも施行した。なお、この研究は、当院倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

2003-2006 年における新規未治療患者数は 73 名であった(2003 年:10 人、2004 年:12 人、2005 年:25 人、2006 年:26 人)。各年とも同時期の九州ブロック内(沖縄は除く)での新規感染者数(エイズ発生動向委員会報告による)の約 1/3-1/2 に相当した。2006 年は急性感染者が 8 名(31%)と増加した。耐性変異の頻度は、RT 領域では 2003 年:11%、2004 年:0%、2005 年:8%、2006 年:22%と頻度は比較的 low、経時的にも一定の傾向はなかった。PR 領域では副次変異も含めると 2003 年:44%、2004 年:91.7%、2005 年:80%、2006 年:88.5%と 2004 年以降は高頻度で経過している。耐性変異の内訳は RT 領域では M41L, A62V, T69A, K101R, L210W, K103R が各 1 例ずつ、また revertant mutation といわれている T215S, T215L が各 2 例、T215D が 1 例であった。PR 領域に関しては慢性感染では、多岐にわたる変異が認められたが、2006 年にみられた急性感染では L63, V77, L93 の部位に変異が多くみられた。major 変異としては、2005 年に D30N をもつ nelfinavir 耐性ウイルスが検出された。サブタイプは BC, AG が各 1 例、AE が 4 例でそれ以外はサブタイプ B であった。

D. 考察

2003- 2006 年に当院を受診した新規感染者 73 人における薬剤耐性ウイルスの頻度は RT 領域では 9.6%, PR 領域では副次変異を含むと 79.4%, major 変異に限ると 1.4%であった。明らかな耐性変異ウイルスをもつ頻度は RT 領域 1 例、PR 領域 1 例で 2.3%, T215 変異を加えると 8.2%であった。これは 2006 年に発表された日本における新規患者の耐性変異ウイルスの頻度 (4.0%) より若干、高値である。

2005 年に検出された D30N をもつウイルスは fitness が低くなると報告されており、当院例のように新規未治療患者で検出されたことは興味深い。D30N は N88D が同時に存在すると fitness がやや回復するといわれているが、本例でも D30N 以外に L33F、M36I、L63P、A71T、N88D を合わせ持っており fitness に関与している可能性がある。2006 年 11 月にも本患者 (の薬剤耐性検査を施行したが、変異部位に変化は見られなかった。今後も定期的に耐性検査を施行していく予定である。

正確な評価のためにも出来るだけ多くの施設の多くの症例での解析が必要であるが、2006 年 4 月から薬剤耐性検査が保険収載となったため、他施設での症例を当院で検査することが困難になった。他施設での新規感染者の耐性検査については、今後の検討課題である。

E. 結論

2003- 2006 年に当院を受診した新規感染者 73 人における明らかな薬剤耐性ウイルスの頻度は 2.3%であった。

PR 領域に関しては慢性感染では、多岐にわたる変異が認められたが、急性感染では L63, V77, L93 の部位に変異が多くみられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中尾隆介、山本政弘、堀田飛香 HIV 治療遂行のためのモニタリングシステムの進展 HIV-1 逆転写酵素活性測定系確立の試み 医療 58 巻 2 号 Page94-95, 2004 年
- 2) Rumi Minami, Masahiro Yamamoto. Elevated serum levels of RCAS 1 are associated with Poor recovery of CD4+T cell count after ART in HIV-1-infected patients. Journal of AIDS Research 8:25-27, 2006
- 3) Rumi Minami, Masahiro Yamamoto, et al. RCAS1 induced by HIV-Tat is involved in the apoptosis of HIV-1 infected and uninfected CD4+ T cells. Cellular Immunology (in press)
- 4) 南 留美、山本 政弘 高熱、リンパ節腫脹を繰り返したのち発症した HIV-1 陽性 HHV-8 関連 Castleman 病の 1 例 感染症学雑誌 80(4): 423-427, 2006

2. 学会発表

- 1) Elevated serum levels of RCAS1 are associated with immunological prognosis in HIV-1 infected patients. Minami R, Yamamoto, et al. XV International AIDS Conference, 11-16 July 2004, Bangkok,
- 2) HIV-Tat protein increased the expression of apoptosis-associated protein RCAS1 in CD4+T cells and monocytes. Rumi Minami, Masahiro Yamamoto. 7th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific. July 2, 2005, Kobe
- 3) HIV-1 感染症における HHV-8 DNA 測定の臨床的意義の検討 南 留美、高濱 宗一郎、山本政弘 第 20 回日本エイズ学会総会 2006 年 11 月 30 日-12 月 2 日 東京

H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Nakasone T, Hara T, Yoshino N, and Honda M.	Update on HIV/AIDS in Japan, 2003.	Lu, Y, and Essex, M.	HIV in Asia.	Kluwer Academic Publishers	USA	2004	72-78

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
Tomoko Chiba-Mizutani, Hideka Miura, Masakazu Matsuda, Zene Matsuda, Yoshiyuki Yokomaku, Kosuke Miyauchi, Masako Nishizawa, Naoki Yamamoto, Wataru Sugiura.	New T-Cell-Based Lines with Two Luciferases for Accurately Evaluating Susceptibility to HIV-1 Drugs.	J Clinical Microbiology.	45(2)	477-487	2007
Hiroyuki Gatanaga, Shiro Ibe, Masakazu Matsuda, Shigeru Yoshida, Tsukasa Asagi, Makiko Kondo, Kenji Sadamasu, Hiroki Tsukada, Aki Masakane, Haruyo Mori, Noboru Takata, Itsuhiro Nakagiri, Rumi Minami, Masao Tateyama, Takao Koike, Toshihiro Itoh, Mitsunobu Imai, Fumitake Gejyo, Mikio Ueda, Motohiro Hamaguchi, Yoko Kojima, Takuma Shirasaka, Akiro Kimura, Masahiro Yamamoto, Jiro Fujita, Shinichi Oka, and Wataru Sugiura.	Nationwide Survey of Drug-Resistant HIV-1 Prevalence in Patients Newly Diagnosed with HIV/AIDS in Japan.	Antiviral Research.			In press.
Afewerk Kassu, Masayuki Fujino, Masakazu Matsuda, Masako Nishizawa, Fusao Ota, Wataru Sugiura.	Molecular Epidemiology of HIV-1 in Treatment Naive Patients in North Ethiopia.	AIDS Research and Human Retroviruses.			In press.
Kosuke Miyauchi, Jun Komano, Lay Myint, Yuko Futahashi, Emiko Urano, Zene Matsuda, Tomoko Chiba, Hideka Miura, Wataru Sugiura and Naoki Yamamoto.	Rapid propagation of low-fitness drug-resistant mutants of human immunodeficiency virus type 1 by a streptococcal metaboite sparsomycin.	Antiviral Chemistry & Chemotherapy.	17	167-174	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<i>T Ueda, M Itaya, K Tusge, K Fujita, M Matsuda, M Nishizawa, W Sugiura.</i>	<i>Reconstruction of HIV-1 full genome clones with Bacillus subtilis.</i>	<i>Antiviral Therapy.</i>	<i>11</i>	<i>S192</i>	<i>2006</i>
<i>Hirota Ode, Saburo Neya, Masayuki Hata, Wataru Sugiura, Tyuji Hoshino.</i>	<i>Computational Simulations of HIV-1 Proteases Multi-drug Resistance Due to Nonactive Site Mutation L90M.</i>	<i>J. AM. Chem. Soc.</i>	<i>128</i>	<i>7887-7895</i>	<i>2006</i>
<i>Joke Snoeck, Rami Kantor, Robert W. Shafer, Kristel Van Laethem, Koen Deforche, Ana Patricia Carvalho, Brian Wynhoven, Marcel A. Soares, Patricia Cane, John Clarke, Candice Pillay, Sunee Sirivichayakul, Koya Ariyoshi, Africa Holguin, Hagit Rudich, Rosangela Rodrigues, Maria Belen Bouzas, Francoise Brun-Vezinet, Caroline Reid, Pedro Cahn, Luis Fernando Brigido, Zehava Grossman, Vincent Soriano, Wataru Sugiura, Praphan Phanuphak, Lynn Morris, Jonathan Weber, Deenan Pillay, Amilcar Tanuri, Richard P. Harrigan, Ricardo Camacho, Jonathan M. Schapiro, David Katzenstein, and Anne Mieke Vandamme.</i>	<i>Discordances between Interpretation Algorithms for Genotypic of Human Immunodeficiency Virus Are Subtype Dependent.</i>	<i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy.</i>	<i>50(2)</i>	<i>694-701</i>	<i>2006</i>
<i>Deforche K, Camacho R, Grossman Z, Silander T, Soares MA, Moreau Y, Shafer RW, Van Laethem K, Carvalho AP, Wynhoven B, Cane P, Snoeck J, Clarke J, Sirivichayakul S, Ariyoshi K, Holguin A, Rudich H, Rodrigues R, Bouzas MB, Cahn P, Brigido LF, Soriano V, Sugiura W, Phanuphak P, Morris L, Weber J, Pillay D, Tanuri A, Harrigan PR, Shapiro JM, Katzenstein DA, Kantor R, Vandamme AM.</i>	<i>Bayesian network analysis of resistance pathways against protease inhibitors.</i>	<i>Infect Genet Evol.</i>	<i>Nov 24</i>		<i>2006</i>
<i>Ichiro Koga, Takashi Odawara, Masakazu Matsuda, Wataru Sugiura, Mieko Goto, Tetsuya Nakamura, Aikichi Iwamoto.</i>	<i>Analysis of HIV-1 sequences before and after co-infecting syphilis.</i>	<i>Microbes and Infection.</i>	<i>8</i>	<i>2872-2879</i>	<i>2006</i>

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mako Omura, Koji Furuya, Shinichi Kudo, Wataru Sugiura, Hiroshi Azuma.	<i>Detecting Immunoglobulin M Antibodies against Microsporidian Encephalitozoon cuniculi Polar Tubes in Sera from Healthy and Human Immunodeficiency Virus – Infected Persons in Japan.</i>	<i>Clinical and Vaccine Immunology.</i>	14(2)	163-172	2007
西澤雅子, 柴田潤子, 杉浦 互	ウイルス感染制御における ncRNA の役割	実験医学	24(6)	805-809	2006
Hua Yan, Tomoko Chiba Mizutani, Nobuhiko Nomura, Tadakazu Takakura, Yoshihiro Kitamura, Hideka Miura, Masako Nishizawa, Masashi Tatsumi, Naoki Yamamoto, Wataru Sugiura.	<i>A novel small molecular weight compound with a carbazole structure that demonstrates potent human immunodeficiency virus type-1 integrase inhibitory activity.</i>	<i>Antiviral Chemistry & Chemotherapy.</i>	16	363-373	2005
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.	<i>Fungal phenalenones inhibit HIV-1 integrase.</i>	<i>J. Antibiot.</i>	58	65-68	2005
Ode H, Ota M, Neya S, Hata M, Sugiura W, Hoshino T.	<i>Resistant mechanism against nelfinavir of human immunodeficiency virus type 1 proteases.</i>	<i>J Phys Chem B Condens Matter Mater Surf Interfaces Biophys.</i>	Jan 13:109(1)	565-74	2005
Miyauchi K, Komano J, Yokomaku Y, Sugiura W, Yamamoto N, Matsuda Z.	<i>Role of the specific amino acid sequence of the membrane-spanning domain of human immunodeficiency virus type 1 in membrane fusion.</i>	<i>J Virol.</i>	79	4720-4729	2005
N Hasegawa, W Sugiura, M Matsuda, K Mogushi, H Tanaka, F Ren.	<i>Inference of evolutionary forces driving HIV-1 drug resistance acquisition under HAART using longitudinal HIV-1 protease gene samples.</i>	<i>Antiviral Therapy.</i>	10	S114	2005
T Ueda, L Myint, M Nishizawa, M Matsuda, W Sugiura.	<i>Analysis of interference and co-evolution between protease inhibitor resistant mutations and gag mutations.</i>	<i>Antiviral Therapy.</i>	10	S116	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Rami Kantor, David A. Katzenstein, Brad Efron, Ana Patricia Carvalho, Brian Wynhoven, Patricia Cane, John Clarke, Sunee Sirivichayakul, Marcelo A. 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 Soares, Joke Snoeck, Candice Pillay, Hagit 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
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
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
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
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
W Sugiura, M Matsuda, T Chiba, J Kakizawa, M Nishizawa, H Miura, M Hamatake, 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	S109	2004
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.	36 (5)	1051-1056	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	117-129	2004
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
Tsuchiya K, Gatanaga H, Tachikawa N, Teruya K, Kikuchi Y, Yoshino M, Kuwahara T, Kimura S, Oka S.	Homozygous CYP2B6*6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz-containing regimens.	Biochemical and Biophysical Research Communications.	319(4)	1322 - 1326	2004
Hachiya A, Gatanaga H, Kodama E, Ikeuchi M, Matsuoka M, Harada S, Mitsuya H, Kimura S, Oka S.	Novel patterns of nevirapine-resistance-associated mutations of human immunodeficiency virus type 1 in treatment-naïve patients.	Virology.	327(2)	215 - 224	2004
Bi X, Gatanaga H, Tanaka M, Honda M, Ida S, Kimura S, Oka S.	Modified Dynabeads method for enumerating CD4+ T-lymphocyte count for widespread use in resource-limited situations.	Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome.	38(1)	1 - 4	2005
Gatanaga H, Hachiya A, Kimura S, Oka S.	Mutations other than 103N in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase (RT) emerge from K103R polymorphism under non-nucleoside RT inhibitor pressure.	Virology.	344(2)	354 - 362	2006
Gatanaga H, Das D, Suzuki Y, Yeh DD, Hussain KA, Ghosh AK, Mitsuya H.	Altered HIV-1 gag protein interactions with cyclophilin A (CypA) upon the acquisition of H219Q and H219P substitutions in the CypA binding loop.	Journal of Biological Chemistry.	281(2)	1241 - 1250	2006
Matusoka Aizawa S, Gatanaga H, Sato H, Koike K, Kimura S, Oka S.	Cooperative contribution of gag substitutions to nelfinavir-dependent enhancement of precursor cleavage and replication of human immunodeficiency virus type-1.	Antiviral Research.	70(2)	51 - 59	2006
Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Teruya K, Genka I, Honda M, Tanuma J, Yazaki H, Ueda A, Kimura S, Oka S.	Urinary beta2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate.	AIDS Research and Human Retroviruses.	22(8)	744 - 748	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ghosh AK, Sridhar PR, Leshchenko S, Hussain AK, Li J, Kovalevsky AY, Walters DE, Wedekind JE, Grum-Tokars V, Das D, Koh Y, Maeda K, Gatanaga H, Weber IT, Mitsuya H.	Structure-based design of novel HIV-1 protease inhibitors to combat drug resistance.	Journal of Medical Chemistry.	49(17)	5252 - 5261	2006
Abe Y, Matsubara D, Gatanaga H, Oka S, Kimura S, Sasao Y, Sautoh K, Fujii T, Sato Y, Sata T, Katano H.	Distinct expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded proteins in Kaposi's sarcoma and multicentric Castleman's disease.	Pathology International.	56(10)	617 - 624	2006
Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S.	HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivities to nevirapine.	AIDS.	21(2)	264 - 265	2007
Gatanaga H, Ibe S, Matsuda M, Yoshida S, Asagi T, Kondo M, Sadamasu K, Tsukada H, Masakane A, Mori H, Takata N, Minami R, Tateyama M, Koike T, Itoh T, Imai M, Nagashima M, Gejyo F, Ueda M, Hamaguchi M, Kojima Y, Shirasaka T, Kimura A, Yamamoto M, Fujita J, Oka S, Sugiura W.	Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan.	Antiviral Research.			In Press.
Yamanaka H, Gatanaga H, Kosalaraksa P, Matsuoka Aizawa S, Takahashi T, Kimura S, Oka S.	Novel mutation of human DNA polymerase gamma associated with mitochondrial toxicity induced by anti-human immunodeficiency virus treatment.	Journal of Infectious Diseases.			In Press.
S. Fujisaki, S. Fujisaki, S. Ibe, T. Asagi, T. Ito, S. Yoshida, T. Koike, M. Oie, M. Kondo, K. Sadamasu, M. Nagashima, H. Gatanaga, M. Matsuda, M. Ueda, A. Masakane, M. Hata, Y. Mizogami, H. Mori, R. Minami, K. Okada, K. Watanabe, T. Shirasaka, S. Oka, W. Sugiura and T. Kaneda.	Performance and Quality Assurance of Genotypic Drug-Resistance Testing for Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Japan.	Japanese Journal of Infectious Diseases.			In Press.

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
S. Ibe, S. Fujisaki, S. Fujisaki, T. Morishita and T. Kaneda.	Quantitative SNP-Detection Method for Estimating HIV-1 Replicative Fitness: Application to Protease Inhibitor-Resistant Viruses.	Microbiology and Immunology.	50(10)	765-772	2006
伊部史朗、内海 眞、金田次弘	薬剤耐性検査-gag 遺伝子内に検出された挿入変異の意義.	医療.	58(2)	88-90	2004
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.	HIV-1 薬剤耐性検査の感度改善.	医療.	58(2)	91-93	2004
伊部史朗、金田次弘.	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.	現代医療.	36(11)	65-72	2004
Kato, S., Hanabusa, H., Kaneko, S., Takakuwa, K., Suzuki, M., Kuji, N., Jinno, M., Tanaka, R., Kojima, K., Iwashita, M., Yoshimura, Y., and Tanaka, K.	Complete removal of HIV-1 RNA and proviral DNA from semen by the swim-up method: Assisted reproduction technique using spermatozoa free from HIV-1.	AIDS.	20(7)	967-973	2006
Hamatake, M., Nishizawa, M., Yamamoto, N., Kato, S., and Sugiura, W.	A simple competitive RT-PCR assay for quantitation of HIV-1 subtype B and non-B RNA in plasma.	J. Virol. Methods			In press
Miyake, A., Enose, Y., Ohkura, S., Suzuki, H., Kuwata, T., Shimada, T., Kato, S., Narayan, O., and Hayami, M.	The quantity and diversity of infectious viruses in various tissues of SHIV-induced monkeys at the early and AIDS stages.	Arch. Virol.	149	943-955	2004
Takakuwa, K., Kashima, K., Suzuki, M., Fujita, K., Tamura, M., Kaneko, S., Kato, S., Hanabusa, H., and Tanaka, K.	Studies on the IVF-ET for discordant couples where the man is HIV positive and the woman is negative using sperm washing technique and highly sensitive PCR method.	International Proceedings of IX International Congress of Reproductive Immunology.		11-15	2004
Saita Y, Kodama E, Orita M, Kondo M, Miyazaki T, Sudo K, Kajiwara K, Matsuoka M, Shimizu Y.	Structural Basis for the Interaction of CCR5 with a Small Molecule, Functionally Selective CCR5 Agonist.	J Immunol.	177	3116-3122	2006
Sato M, Motomura T, Aramaki H, Matsuda T, Yamashita M, Ito Y, Kawakami H, Matsuzaki Y, Watanabe W, Yamataka K, Ikeda S, Kodama E, Matsuoka M, Shinkai H.	Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics.	J Med Chem.	49	1506-1508	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<i>Ohruai H, Kohgo S, Hayakawa H, Kodama E, Matsuoka M, Nakata T, Mitsuya H.</i>	<i>2'-Deoxy-4'-C'-ethynyl-2'-fluoroadenosine: a nucleoside reverse transcriptase inhibitor with highly potent activity against all HIV-1 strains, favorable toxic profiles and stability in plasma.</i>	<i>Nucleic Acids Symp Series.</i>	<i>50</i>	<i>1-2</i>	<i>2006</i>
<i>Nameki D, Kodama E, Ikeuchi M, Mabuchi N, Otaka A, Tamamura H, Ohno M, Fujii N, Matsuoka M.</i>	<i>Mutations Conferring Resistance to HIV-1 Fusion Inhibitors are Restricted by gp41 and Rev Responsive Element Functions.</i>	<i>J Virol.</i>	<i>79</i>	<i>764-770</i>	<i>2005</i>
<i>Masuda N, Yamamoto O, Fujii M, Ohgami T, Fujiyasu J, Kontani T, Moritomo A, Orita M, Kurihara H, Koga H, Kageyama S, Ohta M, Inoue H, Hatta T, Shintani M, Suzuki H, Sudo K, Shimizu Y, Kodama E, Matsuoka M, Fujiwara M, Yokota T, Shigeta S, Baba M.</i>	<i>Studies of non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Part 2: synthesis and structure-activity relationships of 2'-cyano and 2'-hydroxy thiazolidenebenzenesulfonamide derivatives.</i>	<i>Bioorg Med Chem.</i>	<i>13</i>	<i>949-961</i>	<i>2005</i>
<i>Fan J, Kodama E, Koh Y, Nakao M, Matsuoka M.</i>	<i>Halogenated thymidine analogues restore the expression of silenced genes without demethylation.</i>	<i>Cancer Res.</i>	<i>65</i>	<i>6927-6933</i>	<i>2005</i>
<i>Futaki S, Nakase I, Suzuki T, Nameki D, Kodama E, Matsuoka M, Sugiura Y.</i>	<i>RNase S complex bearing arginine-rich peptide and anti-HIV activity.</i>	<i>J Mol Recognit.</i>	<i>18</i>	<i>169-174</i>	<i>2005</i>
<i>Kitano K, Kohgo S, Yamada K, Sakata S, Ashida N, Hayakawa H, Nameki D, Kodama E, Matsuoka M, Mitsuya H, Ohruai H.</i>	<i>Attempt to reduce cytotoxicity by synthesizing the L-enantiomer of 4'-C'-ethynyl-2'-deoxypurine nucleosides as antiviral agents against HIV and HBV.</i>	<i>Antivir Chem Chemother.</i>	<i>14</i>	<i>161-167</i>	<i>2004</i>
<i>Kohgo S, Yamada K, Kitano K, Iwai Y, Sakata S, Ashida N, Hayakawa H, Nameki D, Kodama E, Matsuoka M, Mitsuya H, Ohruai H.</i>	<i>Design, efficient synthesis, and anti-HIV activity of 4'-C'-cyano- and 4'-C'-ethynyl-2'-deoxy purine nucleosides.</i>	<i>Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.</i>	<i>23</i>	<i>671-690</i>	<i>2004</i>
<i>Hachiya A, Gatanaga H, Kodama E, Ikeuchi M, Matsuoka M, Harada S, Mitsuya H, Kimura S, Oka S.</i>	<i>Novel patterns of nevirapine resistance-associated mutations of human immunodeficiency virus type 1 in treatment-naive patients.</i>	<i>Virology.</i>	<i>327</i>	<i>215-224</i>	<i>2004</i>