

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

アジア・太平洋地域における  
HIV・エイズの流行・対策状況と  
日本への波及に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

武 部 豊

平成19（2007）年3月

厚生科学研究費補助金総括・分担研究報告書目次

I. 総括研究報告書		
アジア・太平洋地域における HIV・エイズの流行・対策状況と日本への波及に関する研究	武部 豊	1～
II. 分担研究報告書		
1. HIV-2 感染後 36 年にわたる長期未発症日本人症例の同定とその解析: 東アジア地域における HIV-2 感染症の最新動向の考察	武部 豊	13～
2. 日本人エイズ長期未発症者におけるエイズ発症に影響を与える遺伝学的・免疫学的要因の探索 - クレードをこえたウイルスにも有効な中和抗体の同定	駒野 淳	17～
3. 血友病 HIV 感染者における長期未発症患者の免疫状態と中和抗体の検討	花房 秀次	27～
4. 中国南西部における HIV-1 流行株 CRF08_BC の感染性分子クローンのウイルス学的性状の解析	草川 茂	29～
5. タイ型 HIV-1 ヴァリアント CRF01_AE の高度薬剤耐性変異に関する分子集団遺伝学的解析	椎野 禎一郎	33～
6. HIV-1 の分子疫学的研究 - 神奈川県で検出された CRF01_AE/B リコンビナント HIV-1 の解析 -	近藤真規子	39～
7. HIV-2 核酸検査法に関する研究	加藤 真吾	45～
8. 東京都における HIV 遺伝子型モニタリングに関する研究	貞升 健志	49～
9. 大阪・関西地域における HIV 遺伝子型モニタリングに関する研究 - ハイリスク疫学調査検体の分子疫学的解析 -	小島 洋子	55～
10. 福岡県における HIV-1 のサブタイプについて	千々和 勝己	61～
11. 北海道における HIV 感染の現状とサブタイプ	澤田 幸治	65～
12. 長野県における HIV 陽性者の診断契機と免疫不全進行度	斉藤 博	71～
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		75～
IV. 研究成果の刊行物・別刷		77～

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
平成18年度総括研究報告書

アジア・太平洋地域における HIV・エイズの流行・対策状況と日本への波及に関する研究

分担研究者：武部 豊（国立感染症研究所エイズ研究センター・室長）  
駒野 淳（国立感染症研究所エイズ研究センター・主任研究官）  
花房 秀次（荻窪病院血液科・部長）  
草川 茂（国立感染症研究所エイズ研究センター・主任研究官）  
椎野禎一郎（国立感染症研究所エイズ研究センター・主任研究官）  
近藤真規子（神奈川県衛生研究所・主任研究員）  
加藤 真吾（慶応大学医学部微生物学教室・助手）  
貞升 健志（東京都健康安全研究センター・課長補佐）  
小島 洋子（大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課・研究員）  
千々和勝己（福岡県保健環境研究所保健科学部・ウイルス課長）  
澤田 幸治（北海道立衛生研究所 公衆衛生学・所長）  
斎藤 博（長野県立須坂病院 院長）

協力研究者：四本美保子（長野赤十字病院 部長） 高山 義浩（佐久総合病院 部長）  
高橋 央（長野県立須坂病院 部長）  
白阪 琢磨（HIV/AIDS 先端医療開発センター・センター長）  
上遠野賢之助（（独法）国立病院機構 霞ヶ浦医療センター・医長）

研究要旨

我が国およびアジア諸地域における HIV 感染症の最新動向を解析するため、国内外の共同研究ネットワークをベースとして調査・研究を進め、次のような成果を得た。

アジア地域での新規動向として (1) CRF07\_BC による IDU 間の outbreak (台湾)。 (2) サブタイプ B' と CRF01\_AE 間の組換え型流行株の出現 [CRF15\_01B, CRF34\_01B (タイ) ; CRF33\_01B (マレーシア)] (3) 売血によるサブタイプ B' 感染者からの一般集団への侵淫拡大の兆候が見られること (中国東北部) (武部班員) などの新知見が得られた。

一方、我が国では、感染者の増加傾向の定着と共に、いくつかの新規動向が指摘された。我が国全体では、感染者の 75-90% 程度がサブタイプ B, 10-25% 程度が CRF01\_AE と考えられるが、東京・大阪などの大都市圏では、男性同性者の割合の高いことを反映して、サブタイプ B が優勢である (貞升・小島・千々和班員)。 (1) しかし神奈川県では、多数検体の解析から CRF01\_AE が 40% 近くまで拡大していることが報告された (近藤班員)。さらに (2) CRF01\_AE 感染の広がり を反映して、CRF01\_AE とサブタイプ B の間の新たなタイプの組換えウイルス (URF\_01B) が 3 種報告された (近藤・加藤・武部班員)。一方、 (3) 我が国ではじめての日本人 HIV-2 感染者が同定され、感染者からのウイルス分離とその遺伝子解析がなされた (草川・武部班員)。これに関連して、 (4) 加藤班員によって HIV-2 ウイルス RNA 量測定のための高感度・高精度の測定系が開発された (加藤班員)。

特筆すべき成果として、a) 我が国中央地域で、CRF01\_AE の極めて特徴的なクラスターが見出され、我が国における HIV-1 感染症とアジアとのつながりが明確に示された。また b) 花房班員がフォローしている我が国血友病患者コホートを利用した解析の結果、長期未発症 (発症遅延未治療者) の中に極めて高いしかもクロス・クレードの中和抗体力価をもつ感染者が有意に高い頻度で見出されることが明らかにされた (駒野・花房・加藤班員)。これは、エイズ発症に対して中和抗体が防御的に働くことを示す数少ない且つ極めて重要な知見と考えられる。

さらにこれらの研究に付随して、アジアにおける HIV 流行の動因となっているウイルスの分離株、全塩基配列情報、感染性分子クローン、*in vivo* 組換え解析システム (椎野班員) などの研究資源の整備・拡充が進んだ (草川班員)。

## A. 研究の背景とその目的

本研究班は、アジア・大太平洋地域におけるエイズ流行・対策状況と我が国への波及に関する研究とそれに基づく研究・政策提言を目指すものであり、分子疫学的手法により、我が国を含むアジアにおける HIV 流行形成のメカニズムおよびそれに関連する諸要因の包括的な理解と、それら研究成果を踏まえたエイズ流行の予防制圧に向けた基礎研究の推進を目的とする。また、これら研究成果にもとに、アジア型 HIV-1 流行株に対するワクチン開発に向けた基盤整備を進め、また日本・アジアをフィールドとしてエイズ病態進行に関係するウイルス側および宿主側要因を解明することによって、エイズ治療や感染予防、ワクチンの開発等に役立てることを目標とする。

## B. 研究方法

### (柱 1) 我が国およびアジア近隣諸国における HIV 感染症の最新動向の解明

i) これまで研究を進めてきた中国雲南省およびミャンマーに加え、今後感染爆発が危惧されているマレーシア、台湾のような本格的な解析がなされていないアジア諸国と、低（非）流行地の代表として中国東北部などを最も主要な目標とし、これら地域の流行の形成のメカニズムと、アジアの各流行地との相互関係の解明を目指す。また、これら近隣アジア諸国の流行と我が国との関連性に留意し研究を進める。

ii) 一方、全国の衛研ネットワーク・国立国際医療センター・エイズ拠点病院ネットワークとの連携・協力による疫学調査、HIV 遺伝子型モニタリングを行い、我が国の HIV 感染症の新規動向の把握を目指す。

iii) さらに将来のワクチン研究戦略に重要な情報を与えらる HIV 共感染・スーパー感染・組換えウイルス形成などウイルスの個体内進化過程の解析のための詳細なフォローアップ研究を国内外の共同研究者の協力のもとに推進する。研究体制の概略を図 1 に示す。

### (柱 2) アジア型流行株に関する基盤的研究資源の開発整備

i) 我が国を含むアジア地域に流布する HIV-1 株の系統的分離・収集と全ゲノム情報に関するデータベースの拡充と

ii) 未分離のアジア型 HIV-1 流行株の感染性分子クローンの樹立とそのウイルス学的・生物学的性状の解析を行う。

### (柱 3) エイズ発症に関与する宿主・ウイルス側因子の探索に関する分子疫学研究

国内外の研究協力者との連携によって、ウイルス側および宿主側要因の両観点から解析を進める。ことに我が国の HIV 感染症で重要な位置を占める血友病患者の中で感染後 20 年にわたってエイズを発症していない患者 (LTNP/SP) に注目し、患者血漿中に含まれる抗 HIV-1 液性因子に着目して相関因子 (immune correlates) の探索を行う。

### (倫理面への配慮)

本研究計画は、国立感染症研究所（承認番号 16-2: 平成 17 年 12 月 21 日）および各協力医療機関 [荻窪病院（平成 17 年 8 月 9 日）及び国立国際医療センター（平成 17 年 12 月 21 日）] における学術倫理審査委員会においてそれぞれ承認済み。本研究のための血液の供与は本人の自由意思によるものであり、同意の意志は同意書をもって確認する。またアジア各国エイズ研究機関との共同研究に関しては各国政府所轄機関の指示する倫理規程に従って遂行される。

## C. 研究結果

(柱 I) 「分子疫学研究」 (武部班員)

### ① アジアにおけるエイズ流行の分子疫学

#### a) 中国における低侵淫地における流行拡大の最新動向に関する分子疫学解析 :

中国におけるエイズ流行のエピセンターから遠隔の低流行地における動向を解析するために、モデル地域として中国東北部 (遼寧省) (図 2) を取り上げ、当地域に流布する HIV 株の解析を行った。その結果、8 種を超える多様なウイルス株が検出され、中でも subtype B' は全体の 50% 以上を占める重要な流行株となっており、過去にプラズマ供血によって感染した人々から、ウイルスが一般集団へと拡大していることを見出した。また、低侵淫地にもかかわらず新規組換えウイルス (URFs) が 7-8% の割合で検出され、ウイルスの遺伝的多様性が著しく高まっていることが明らかとなった (図 3)。

#### b) アジア他地域におけるエイズ流行の最新動向

i) 台湾では 2004 年に入って、IDU 集団の間で爆発的な outbreak が発生し、2003 までは感染者が 100 名未満であったのに対して、2004 年には約 600 名、2005 年には 2,500 名以上の感染者にも急昇した。分子疫学的解析の結果、この IDU 感染爆発は、中国に由来する CRF07\_BC であることが明らかになった (図 4)。台湾保健当局は 2005 年以来、台湾全土で積極的な介入策 (Harm reduction program: methadon/needle exchange program) を取り、新規感染者の発生率を有効にコントロールすることに成功している (図 4)。

ii) 1980 年代後半にタイで HIV-1 サブタイプ B' と CRF01\_AE の 2 種の流行株からなるエイズ流行が始まって以来約 20 年が経過した。しかし、この 2 種のウイルスが併行して集団内に流布していたにもかかわらず、両ウイルス間の組換えウイルスは今世紀に入るまでほとんど見出されてこなかった。しかし 2000 年に入って、IDU や異性間感染者からなるハイリスク・コホート研究から続々と新しいタイプが検出され始めている。その中で、集団にある程度の広がりを持って感染が拡大している組換え型流行株 (CRF) が、タイにおいて CRF15\_01B と CRF34\_01B の 2 種また、マレーシアにおいて CRF33\_01B の合わせて 3 種が発見された (図 5, 6)。特に CRF33\_01B は、我が国研究機関が報告する最初 CRF となった。ここに述べる組換えウイルスの出現は、

特にタイにおいては、これまで parenteral ルートと性感染ルートで、比較的独立して伝播していたサブタイプ B' と CRF01\_AE が、ハイリスク集団の中で混じり合い、組み換えウイルスを生み出しつつあることを意味している。

アジアにおけるウイルス伝播の模式図 (図 5) と、われわれの研究成果を含む最新の HIV 遺伝子型分類 (図 6) を示す。

#### c) アジアにおける MSM 間の流行の激化

これまでアジアにおけるエイズ流行の重要な要素として見逃されてきたのが、MSM 間の流行である。特にタイにおいては、MSM 間の HIV 感染率は 15% (Chiang Mai)-28% (Bangkok) であることが明らかにされている (図 7)。MSM における流行の upsurge はタイだけでなく、我が国を含むアジア地域で著しいものになっている。我が国における MSM 間の感染率は 4% 前後と、我が国のリスク集団内で最大となっており、また新規感染者の中に占める MSM の割合は 62% とアジア諸国の中でも突出して高い水準にあり、その動向を注視する必要がある (図 7)。

#### ② 我が国における新規動向 (武部・草川班員・地研/拠点病院ネットワーク)

##### a) CRF01AE の拡大傾向

我が国全体では、サブタイプ B が約 75%、CRF01\_AE が 20% 前後の割合と推測されるが、その分布には、地域、医療施設間で差異があると考えられる。神奈川県地域では、CRF01\_AE が 40% 近く上ることが明らかにされた (近藤班員) (図 8)。

さらに、興味深いことに、我が国中央地域では、CRF01\_AE の極めて特徴的なクラスターが見出された。この地域では異性間感染者の 90% 以上が CRF01\_AE (14/14) (図 8) で、現在その社会的・疫学的背景を解析中である。我が国における HIV-1 感染症とアジアとのつながりを明確に示す極めてユニークな知見と考えられる (斎藤・武部班員)。

a) 国内症例における新規組換えウイルスの同定  
協力医療機関との共同研究によって、疫学的にみて直接の関連性がないと考えられる 2 症例から全く同一の構造をもつ CRF01\_AE とサブタイプ B の間の新規組換えウイルス (URF) を見出した (武部班員、加藤班員およびエイズ拠点病院との共同研究)。また我が国在住のタイ女性に CRF01\_AE とサブタイプ B からなる別のタイプの URF を見出した (近藤班員) (図 9)。国内の感染の拡大を背景として、新たな組換えウイルスの国内での新生の兆候を示すものである。

##### b) 日本人症例としてははじめての HIV-2 感染例の同定

関東地域の病院を喘息を主訴として受診し、加療のため入院した 70 才代の日本人男性患者が HIV-2 抗体陽性であることを見出した (横浜聖隷病院 永川・内海博士)。本症例は我が国最初の HIV-2 日本人感染者と考えられる。36 年

前 (1971 年) の西アフリカ (セネガル) での交通外傷に対する緊急外科手術時の輸血による感染の可能性が推定された。分離された HIV-2 株の遺伝子解析 (草川班員) の結果、本ウイルス株は HIV-1 グループ A に属し、特にセネガル株 (60415K 株) と近縁性が見られることから、その推定が裏付けられた。本症例は感染後 36 年にわたって無症候の (世界での報告症例の中で最長の) 長期未発症者であるという点でも極めて興味深い。現在本症例におけるエイズ発症遅延の機序に関して解析が進行中である (武部班員)。

#### (柱 3) エイズ発症に関与する宿主・ウイルス側因子の探索に関する分子疫学研究 (駒野・花房・加藤・武部班員)

HIV 感染血友病患者未発症者群 (n=23) 中 7 名 (30.4%) に血漿に強いウイルス複製抑制活性を見だし、これが中和抗体によることを確認した。血友病患者は clade B の HIV-1 に感染しているが、血清希釈倍率 2500 倍にて複数の clade A, B, C, D, AE, AG の primary isolate の複製を抑制する中和抗体を検出した。中和抗体陽性と相関する HLA は存在せず、CCR2V64I polymorphism 陽性例は 6 例中 3 例、CCR5D32 はすべて陰性であった。

#### D. 考察

① 東アジアにおけるエイズ流行状況の急速な変貌は、90 年代初頭にみられた CRF01\_AE の東南アジア地域からの我が国への急速な侵淫の例を引くまでもなく、我が国における HIV-1 感染症の将来動向に今後極めて大きなインパクトをもたらす可能性があり、今後一層注意深いサーベイを進める必要があると考えられる。

② 我が国最初の HIV-2 日本人感染者を同定した。病歴から 36 年前 (1971 年) の西アフリカ (セネガル) での輸血による感染の可能性が推定された。分離された HIV-2 株の系統関係の解析結果は、その推定を裏付けるものであった。1971 年に感染 36 年にわたって無症候の過去の報告症例の中で最長の長期未発症者で、発症遅延のメカニズムに興味もたれる。

この症例は我が国を含む東アジア地域での HIV-2 感染の注意深いモニタリングが必要であること。また感染に気づいていない HIV 感染者の掘り起こしのためのより積極的な施策の必要性を示唆する貴重なケースと考えられる。

③ 血友病感染者における LTNP/SP に検出された broadly-reactive な中和抗体の検出は、今後の抗体医薬によるエイズのサルベージ治療、マイクロビサイドの開発、中和抗体誘導型ワクチンの開発に繋がる可能性を秘めており、この知見を出発点として研究を深化させていく計画である。

#### E. 結論

① 分子疫学的アプローチによって、我が国を

含むアジア地域における流行形成のメカニズムに関する理解が進んだ。とりわけ我が国においても、感染の拡大の動因としての組換えウイルスの重要性が明かになりつつあり、またスーパー感染・重感染など、一部集団におけるハイリスク行動を反映する知見が得られつつある。

② 中国における流行がハイリスク集団から次第に一般集団に流入しつつあることを示す明確な分子疫学的証左を見い出した。

③ 新規組み換えウイルスの同定、CRF01\_AEの感染拡大など、我が国における HIV 感染症の最新動向を明らかにした。

④ 日本人エイズ未発症血友病患者の約 30%に広範な HIV-1 株感染を強力に阻止する中和抗体を見だし、今後の抗体医薬・ワクチン開発に重要な示唆を与えた。

#### F. 健康危険情報

1) 「日本人はじめての HIV-2 症例」 (2006 年 8 月 11 日健康危険情報として厚労省より報告)

2) 「アジアにおける MSM の間の HIV 流行の激化」 (2006 年 8 月 22 日エイズ研究センター長野承認のもとに感染症情報センター長に報告。未承認)

3) 「東アジア地域における HIV-2 クラスタ」 (2007 年 1 月 18 日エイズ研究センター長の承認のもとに感染症情報センター長に報告。未承認)

#### G. 研究発表 (2006-2007)

##### 武部 豊

##### 1. 論文発表

1) Naito, Y., Ui-Tei, K., Nishikawa, T., Takebe, Y., Saigo, K. (2006). siVirus: web-based antiviral siRNA design software for highly divergent viral sequences. *Nucl. Acid Res.* (Web Server issue) **W448-W450**.

2) Takebe, Y. and Telesnitsky, A. (2006). Evidence for the acquisition of multidrug resistance by an HIV clinical isolate *via* human gene transduction. *Virology* **351**: 1-6.

3) Murakami, Y., Yamagoe, S., Noguchi, K., Takebe, Y., Uehara, Y. and Fukazawa, H. (2006). Ets-1-dependent expression of vascular endothelial growth factor receptors is activated by Latency-associated nuclear antigen of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus through interaction with Daxx. *J. Biol. Chem.* **281(38)**: 28113-28121.

4) Tee, K. K., Li, X.-J., Nohtomi, K., Ng, K. P., Kamarulzaman, A., and Takebe, Y. (2006). Identification of a novel circulating recombinant form (CRF33\_01B) disseminating widely among various risk populations in Kuala Lumpur, Malaysia. *J. AIDS* **43(5)**: 523-9.

5) Shimizu, S., Komano, J., Urano, E., Futahashi, Y., Miyauchi, K., Isogai, M., Matsuda, Z., Notomi, K.,

Onogi, T., Takebe, Y., and Yamamoto, N. (2006). Inhibiting lentiviral replication by HEXIM1, a cellular negative regulator of the CDK9/cyclin T complex (P-TEFb). *AIDS* (in press).

##### 2. 学会発表 (2006-2007)

1) Takebe, Y. (2006). Selective advantage of LTR of HIV-1 subtype C in in Vivo recombination: Insights into in vivo mechanism of HIV-1 recombination. 13th Conference on retroviruses and opportunistic infectious (Feb.5-9, Denver, Colorado)

2) Takebe, Y. (2006). ICR (Inter-CRF recombinant): Discovery of new class of HIV-1 recombinants and its epidemiological implication. 13th Conference on retroviruses and opportunistic infectious (Feb.5-9, Denver, Colorado)

3) Takebe, Y. (2006). Compilation of recombination breakpoints of HIV-1 chimeras comprised of CRF01\_AE and subtype B/B' emerging in Asia: Biological and epidemiological implications. 13th HIV dynamics and evolution (April 5-8, Woods Hole, MA)

4) 武部 豊 (2006). アジアにおけるエイズ危機と我が国の役割. 平成 18 年国立感染研シンポジウム (5/5/06)

5) Takebe Y. (2006). Strategic research project on AIDS and related infectious diseases in ARC, NIID (Shinjuku, Tokyo). Drug discovery and vaccine development program: Our "Seeds". 2nd eIMBL Workshop (May 20-21, Seoul, Korea)

6) Takebe Y. (2006). Molecular epidemiology of HIV in Asia: Understanding the genesis of Asia's expanding AIDS epidemic. Combating the "Big Three" Diseases: AIDS, Tuberculosis and Malaria (Symposium on infectious diseases) (June 15, Royal Netherlands Embassy, Tokyo)

7) Naito, Y., Takebe, Y., Ui-Tei, K., Saigo, K. (2006). siVirus: web-based antiviral siRNA design software for highly divergent viral sequences. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology/11th FAOBMB Congress (June 18-23, Kyoto, Japan)

8) Xia, X., Yu, J., Zhao, W., Ben, K., Zhang, N., Tee, K.K., Li, X.-J., Takebe, Y. (2006). Unique profile of HCV genotype distribution among HIV/HCV co-infected. Injecting Drug Users in Yunnan Province, China: Identification of novel HCV genotype and implications for interrelationship with surrounding regions. 6th China-Japan Virology Congress (June 22-24, Shanghai, China)

- 9) Naito, Y., Takebe, Y., Ui-Tei, K., Saigo, K., Nohtomi, K., Onogi, T., Takebe, Y. (2006). Rational design and evaluation of the effect of siRNA targeted to HIV-1 group M genomes using bioinformatics approach. 6th China-Japan Virology Congress (June 22-24, Shanghai, China)
- 10) Li, X-J., Hoshina, Y., Yokota, Y., Aye, KT, Thwe, M., Xia, X., Kusagawa, S., Takebe, Y. (2006). Dual infections with multiple lineages of HIV-1 strains in unique geographical recombination “hotspots” in Asia. 6th China-Japan Virology Congress (June 22-24, Shanghai, China)
- 11) Tee, KK., Li, X-J., Nohtomi, K., Ng, KP., Kamarulzaman, A., Takebe, Y. (2006). Identification of a Novel circulating recombinant form (CRF33\_01B) disseminating widely among various risk populations in Malaysia. XVI IAC (August 13-18, Toronto, Canada)
- 12) Takebe, Y., Telesnitsky, A. (2006). Role of recombination-Driven human sequence transduction on the genesis of multiple-drug resistant mutant identified in Japan. 7th Symposium on antiviral drug resistance (November 12-15, Chantilly, Virginia)
- 13) Takebe, Y., Sato, H., Shiino, T., Telesnitsky, A. (2006). Role of recombination-driven human sequence transduction on the genesis of multiple-drug resistant mutant identified in Japan. 第6回分子環境予防医学研究会 (12月1-2日 京都)
- 14) Takebe, Y., Sato, H., Shiino, T., Telesnitsky, A. (2006). High level of plasticity and flexibility of HIV-1: Detection of unusual case of human sequence transduction. Us-Japan Cooperative Medical Science Program: 19th Joint Meeting of the AIDS Panels (December 6-7, Kagoshima)
- 15) 草川茂、武部豊：HIV-1 CRF08\_BC 感染性分子クローンの構築とそのウイルス学的性質の解析。第54回日本ウイルス学会学術集会総会、2006年11月
- 16) 草川茂、武部豊：HIV-1 サブタイプ B' 感染性分子クローンの樹立とその性状の解析。第20回日本エイズ学会学術集会総会、2006年12月

#### 駒野 淳

##### 1. 論文発表

- 1) Futahashi Y, \*Komano J, Urano E, Aoki T, Hamatake M, Miyauchi K, Yoshida T, Koyanagi Y, Matsuda Z, Yamamoto N. Separate elements are required for ligand-dependent and -independent internalization of metastatic potentiator CXCR4. *Cancer Science*. 2006. In press.

- 2) Shimizu S, Urano E, Futahashi Y, Miyauchi K, Isogai M, Matsuda Z, Nohtomi K, Onogi T, Takebe Y, Yamamoto N, Komano J. Inhibiting lentiviral replication by HEXIM1, a cellular inhibitor of cdk9/cyclinT complex. *AIDS*. 2006. In press.
- 3) Miyauchi K, \*Komano J, Myint L, Futahashi Y, Urano E, Matsuda Z, Chiba T, Miura H, Sugiura W, Yamamoto N. Rapid propagation of low-fitness drug resistant mutants of human immunodeficiency virus type 1 by a streptococcal metabolite sparsomycin. *Antivir Chem Chemother*. 2006;17(4): 167-174
- 4) Miyauchi K, Curran R, Matthews E, Komano J, Hoshino T, Engelman DM, \*Matsuda Z. Mutations of conserved glycine residues within the membrane-spanning domain of human immunodeficiency virus type 1 gp41 can inhibit membrane fusion and incorporation of Env onto virions. *Jpn J Infect Dis*. 2006 Apr;59(2):77-84.

##### 2. 学会発表 (抜粋)

- 1) Shimizu S, Urano E, Futahashi Y, Miyauchi K, Isogai M, Matsuda Z, Nohtomi K, Onogi T, Takebe Y, Yamamoto N, Komano J. Inhibiting HIV-1 replication by HEXIM1, a cellular inhibitor of cdk9/cyclinT complex (P-TEFb). May 23-27, 2006. CSH Meeting on Retroviruses, Cold Spring Harbor, NY
- 2) Shimizu S, Urano E, Futahashi Y, Miyauchi K, Isogai M, Matsuda Z, Nohtomi K, Onogi T, Takebe Y, Yamamoto N, Komano J. Inhibiting HIV-1 replication by HEXIM1, a cellular inhibitor of cdk9/cyclinT complex (P-TEFb), Poster, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress in conjunction with 79th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society and 29th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. Jun 18-23, 2006. Kyoto, Japan.
- 3) Miyauchi K, Curran R, Mathews E, Komano J, Murakami T, Yamamoto N, Engelman DM, \*Matsuda Z. Alteration of intracellular transport of the envelope protein of HIV-1 by a shift in a helical phase within its membrane-spanning domain. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress in conjunction with 79th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society and 29th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. Jun 18-23, 2006. Kyoto, Japan.
- 4) Komano J. Characterization of neutralizing antibodies found in long-term non-progressors of Japanese hemophiliacs. 3<sup>rd</sup> Taiwan-Japan Symposium on HIV/AIDS. Sep 7-9, 2006. Center for Disease Control Department of Health, Taiwan, R.O.C.
- 5) Shimizu S, Urano E, Futahashi Y, Miyauchi K, Isogai M, Matsuda Z, Nohtomi K, Onogi T, Takebe Y, Yamamoto N, Komano J. Inhibiting HIV-1 replication by HEXIM1, a cellular inhibitor of



CDK9/Cyclin T complex (P-TEFb). 7<sup>th</sup> AIDS Seminar in Kumamoto, Kumamoto. Sep 21-22, 2006. Japan.

6) Komano J, Futahashi Y, Isogai M, Hamatake M, Matsuda Z, Shiino T, Takebe Y, Sato H, Yamamoto N. Drug Resistance Mutations in the Polymerase Catalytic Domain Negatively Affect the RNase H Activity of HIV-1 Reverse Transcriptase. 7<sup>th</sup> Annual Symposium on Antiviral Drug Resistance. 2006 Nov 12-15. Chantilly VA, USA

7) Murakami T, Yasutomi E, Ablan S, Miyakawa K, Komano J, Matsuda Z, Freed EO, Yamamoto N. Detailed analyses of HIV-1 matrix mutants: Effects on an early stage of infection. 7<sup>th</sup> Annual Symposium on Antiviral Drug Resistance. 2006 Nov 12-15. Chantilly VA, USA

8) 青木徹, 貝の瀬由成, 二橋悠子, 清水佐紀, 松田善衛, 山本直樹, 駒野淳. HIV-1 GagN 末端のミリスチン酸化非依存的な分子集合・出芽および VLP の性質に関する解析. 第 5 4 回日本ウイルス学会学術集会. Nov 19-21, 2006. 名古屋

9) 濱武牧子, 浦野恵美子, 花房忠次, 加藤真吾, Tee Kok Keng, 武部豊, 山本直樹, 駒野淳. AIDS 長期未発症の HIV 感染血友病患者における高力価中和抗体の存在とその病期進行への寄与に関する解析. 第 5 4 回日本ウイルス学会学術集会. Nov 19-21, 2006. 名古屋

10) 駒野淳, 二橋悠子, 磯貝まや, 濱武牧子, 松田善衛, 佐藤裕徳, 椎野貞一郎, 武部豊, 山本直樹. 挿入変異を伴う多剤耐性 HIV-1(CRF01\_AE) における薬剤耐性亢進のメカニズム—薬剤耐性獲得における RNase H 活性の関与. 第 5 4 回日本ウイルス学会学術集会. Nov 19-21, 2006. 名古屋

11) 駒野淳, 姉崎裕介, 二橋悠子, 磯貝まや, 藤義秀, 星野忠次, 武部豊, 山本直樹. HIV-1 の逆転写酵素が持つ RNase H 活性に対する特異的阻害剤の開発. 第 5 4 回日本ウイルス学会学術集会. Nov 19-21, 2006. 名古屋

12) Komano J. Myristoylation independent assembly, transport, and VLP formation of HIV-1 Gag. 第 2 0 回日本エイズ学会学術集会. Nov 30-Dec 2, 2006. 東京

13) 駒野淳, 姉崎裕介, 二橋悠子, 磯貝まや, 武部豊, 山本直樹. HIV-1 の逆転写酵素に内在する RNase H 活性阻害薬の開発 (1) —小分子化合物ライブラリーからのスクリーニング. 第 2 0 回日本エイズ学会学術集会. Nov 30-Dec 2, 2006. 東京

14) 濱武牧子, 浦野恵美子, 花房忠次, 加藤真吾, Tee Kok Keng, 武部豊, 山本直樹, 駒野淳. 血友病患者におけるエイズ長期未発症症例における高力価中和抗体の存在と標的部位の同定. 第 2 0 回日本エイズ学会学術集会. Nov 30-Dec 2, 2006. 東京

15) 駒野淳, 二橋悠子, 磯貝まや, 濱武牧子, 松田善衛, 佐藤裕徳, 椎野貞一郎, 武部豊, 山本直樹. HIV-1 逆転写酵素 polymerase active site への

薬剤耐性変異が誘導する RNase H 活性の低下と耐性亢進への寄与. 第 2 0 回日本エイズ学会学術集会. Nov 30-Dec 2, 2006. 東京

16) Jun Komano. Broadly reactive strong neutralizing antibody against HIV-1 in long-term survivors of HIV-1-infected haemophiliacs. The US-Japan Cooperative Medical Science Program 19th Joing Meeting of AIDS Panel. Dec 6-7, 2006. Kagoshima, Japan

17) 駒野淳. HIV-1 複製制御の分子メカニズムとエイズ治療法への展望. 造血幹細胞移植と感染症対策. Feb 03, 2007. 東京

18) Jun Komano et al. Broadly reactive strong neutralizing antibody against HIV-1 in long-term survivors of HIV-1-infected haemophiliacs. Keystone symposia, HIV vaccine and molecular and cellular determinants of HIV pathogenesis. Mar 25-30, 2007. Whistler, British Columbia, Canada

## 草川 茂

### 2. 学会発表

1) 草川茂, 武部豊: HIV-1 CRF08\_BC 感染性分子クローンの構築とそのウイルス学的性質の解析. 第 5 4 回日本ウイルス学会学術集会総会, 2 0 0 6 年 1 1 月

2) 草川茂, 武部豊: HIV-1 サブタイプ B' 感染性分子クローンの樹立とその性状の解析. 第 2 0 回日本エイズ学会学術集会総会, 2 0 0 6 年 1 2 月

## 近藤真規子

### 1. 論文発表

1) 宇宿秀三, 野口有三, 坂本光男, 足立拓也, 相楽裕子, 須藤弘二, 西澤雅子, 近藤真規子, 柄久保修, 今井光信: Analysis of a long term discrepancy in drug-targeted genes in plasma HIV-1 RNA and PBMC HIV-1 DNA in the same patient. Jpn. J.Infect.Dis, 59, 122-125 (2006)

2) 嶋貴子, 一色ミユキ, 近藤真規子, 塚田三夫, 潮見重毅, 今井光信: 保健所における HIV 即日検査導入の試みとその効果, 日本公衆衛生雑誌, 53, 167-177 (2006).

3) 須藤弘二, 嶋貴子, 近藤真規子, 加藤真吾, 今井光信: Real-time PCR を用いた HIV-1 RNA 測定キットの基礎的研究, 感染症学雑誌, 81, 1-5 (2007).

### 2. 学会発表

1) 近藤真規子, 須藤弘二, 田中理恵, 嶋貴子, 相楽裕子, 岩室紳也, 加藤真吾, 今井光信: A quantification of HIV-1 group M proviral DNA using a TaqMan real-time PCR, XVI International AIDS Conference, 13-18 Aug. 2006, Toronto.

2) 嶋貴子, 近藤真規子, 今井光信ほか: Implementation and Effectiveness of Rapid HIV Testing at Publicly Funded Voluntary HIV Counseling and Testing (VCT) Sites in Japan, XVI International AIDS Conference, 13-18 Aug. 2006,

Toronto.

- 3) 近藤真規子、須藤弘二、嶋貴子、高橋華子、相楽裕子、武部豊、今井光信：日本で検出された CRF01\_AE/B リコンビナント HIV-1 の解析、第 20 回日本エイズ学会学術集会・総会（2006 年 11 月 30～12 月 2 日、東京）。
- 4) 嶋貴子、近藤真規子、須藤弘二、相楽裕子、今井光信：新しい HIV 迅速抗体検査キットの検討、第 20 回日本エイズ学会学術集会・総会（2006 年 11 月 30～12 月 2 日、東京）。
- 5) 須藤弘二、田中理恵、近藤真規子、今井光信、加藤真吾：HIV 感染者 PBMC 中プロウイルスの multiplex nested PCR による構造解析、第 20 回日本エイズ学会学術集会・総会（2006 年 11 月 30～12 月 2 日、東京）。
- 6) 木内英、岩室紳也、近藤真規子、今井光信、花房秀次、加藤真吾：母子感染予防における AZT 血中濃度、第 20 回日本エイズ学会学術集会・総会（2006 年 11 月 30～12 月 2 日、東京）。

#### 加藤 真吾

##### 1. 論文発表

- 1) 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. (2006) 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.
- 2) 須藤弘二、嶋貴子、近藤真規子、加藤真吾、今井光信。(2007) Real-time PCR を用いた HIV-1 RNA 測定キットの基礎的検討。感染症学雑誌 81(1), 1\_5.
- 3) 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)

##### 2. 学会発表

- 1) Shingo Kato, Rie Tanaka, Hideji Hanabusa, Ei Kinai, Masayoshi Negishi. Quantification of intracellular efavirenz in HIV-1-infected patients by LC-MS/MS. XVI International AIDS Conference. 2006, August 13-18, Toronto, Canada.
- 2) 浜武牧子、浦野恵美子、花房秀次、加藤真吾、Tee Kok Keng、武部豊、山本直樹、駒野淳「血友病患者におけるエイズ長期未発症例における高力価中和抗体の存在と標的部位の同定」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）
- 3) 木内英、岩室紳也、近藤真規子、今井光信、花房秀次、加藤真吾「母子感染予防における AZT 血中濃度」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）
- 4) 田中理恵、加藤真吾、井土美由紀、林邦彦、今井光信「HIV-1 RNA 定量キットのコントロールサーベイ」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）

- 5) 須藤弘二、田中理恵、近藤真規子、今井光信、加藤真吾「HIV 感染者 PBMC 中プロウイルスの multiplex nested PCR による構造解析」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）
- 6) 花房秀次、木内英、太田未緒、和田育子、小島賢一、加藤真吾「血友病 HIV/HCV 肝炎の現状と PEG IFN 治療の課題」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）
- 7) 加藤真吾、田中理恵、\_ 原健、田上正、前田憲昭「唾液を用いた抗 HIV 薬の薬物動態の検討」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）
- 8) 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）
- 9) 田上正、北川善政、連利隆、池田正一、加藤真吾、田中理恵、前田憲昭「唾液中の HIV DNA の定量」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）

#### 貞升 健志

##### 1. 論文発表

- 1) 東京都における HIV 検査成績（1999 年-2004 年）長島真美、貞升健志、新開敬行、秋場哲哉、吉田 勲、吉田靖子、矢野一好、甲斐明美、諸角 聖、東京都健康安全研究センター年報、56、41-44、2005

##### 2. 学会発表

- 1) 東京都における HIV 検査の現状  
貞升健志、秋場哲哉、新開敬行、長島真美、吉田 勲、吉田靖子、甲斐明美、諸角 聖  
衛生微生物技術協議会第 26 回研究会、福井、2005
- 2) 東京都内で検出された HIV-1 の Protease および Reverse Transcriptase 遺伝子の解析  
貞升健志、長島真美、新開敬行、秋場哲哉、甲斐明美、諸角 聖、  
第 19 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2005
- 3) イムノクロマト法で陰性を示した HIV 検査陽性の 2 症例について  
貞升健志、長島真美、新開敬行、甲斐明美、諸角 聖、山口 剛  
第 80 回日本感染症学会総会、東京、2006
- 4) 東京都内で検出された HIV-1 の Protease 遺伝子の解析  
貞升健志、長島真美、新開敬行、吉田靖子、山田澄夫  
第 20 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2006

#### 小島 洋子

##### 1. 論文発表

1)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、80:76-77、2007

## 2. 学会発表

- 1) 小島洋子、川畑拓也、森 治代、大竹 徹、大阪府内において HIV 感染に対してリスクの高い行動をとるグループ内で広がる HIV-1 の疫学調査、第 20 回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2006
- 2) 川畑拓也、小島洋子、森 治代、大竹 徹、大國 剛、HIV 感染に対して感染リスクの高い行動を取る人々を対象にした疫学調査において見つかった、HIV-1 遺伝子陽性である 3 例の感染初期例、第 20 回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2006
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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

## 四本美保子

1) 四本美保子、北野喜良、斉藤博：長野県における HIV 陽性者の診断契機と免疫不全進行度。信州医学雑誌 54(4)：183～187,2006

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (2005-2007)

武部 豊

- 1) 「弱毒型 HIV-1 塩基配列」(特願 2005-008741、平成 17 年 1 月 17 日出願)(神奈川衛生研究所 今井光信・近藤真規子博士と共同出願)
- 2) 「RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の設計方法、RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の設計装置、RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の作製方法、RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の設計プログラム、及び RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物」(特願 2005-55064、平成 17 年 2 月 28 日出願)(東大理と共同出願)
- 3) 「C 型肝炎ウイルス阻害剤を検出するためのアッセイ方法」(特願 2006-351809、平成 18 年 12 月 27 日出願)(国立感染研ウイルス II 部脇田、鈴木らとの共同出願)
- 4) 「(用途) C 型肝炎ウイルス (HCV) 増殖阻害化合物」(特願 2007-018145、平成 19 年 1 月 29 日)
- 5) 「最高度の保存領域に対する抗 HIV-1 siRNA 配列」(東大理との共同出願準備中)

近藤 真規子

### 1. 特許出願

- 1) 発明の名称：「HIV-1 プロウイルス定量法」、発明者：近藤真規子、加藤真吾、出願年月日：平成 18 年 5 月 2 日、出願番号:特願 2006-128565
- 2) 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、公開年月日：平成 18 年 7 月 27 日、公開番号:特開 2006-191891

加藤 真吾

### 1. 特許取得

- 1) 細胞内薬剤検出法に関する特許出願準備中

図 1

分子疫学研究体制の概要

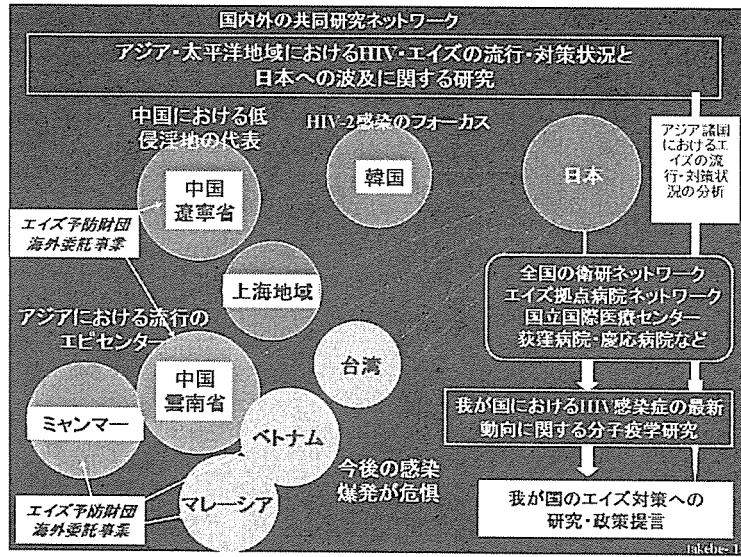


図 2

中国遼寧省における HIV 感染症の現況

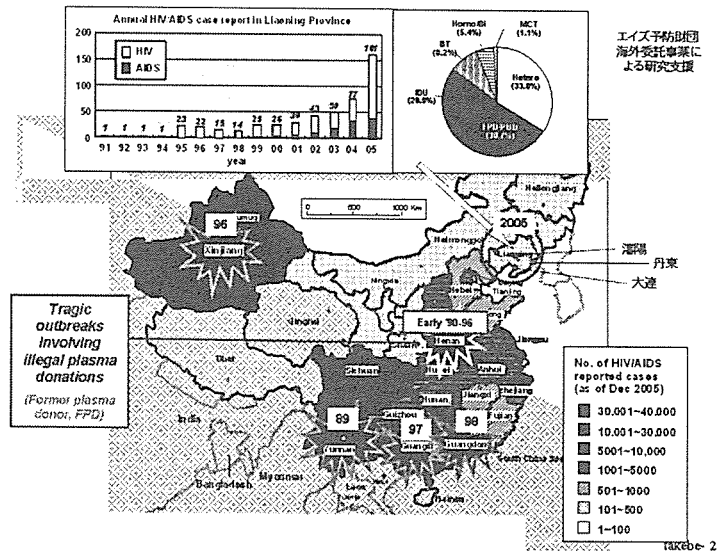


図 3

中国東北部（遼寧省）における HIV 流行の分子疫学：中国低侵淫地域における流行拡大の最新動向

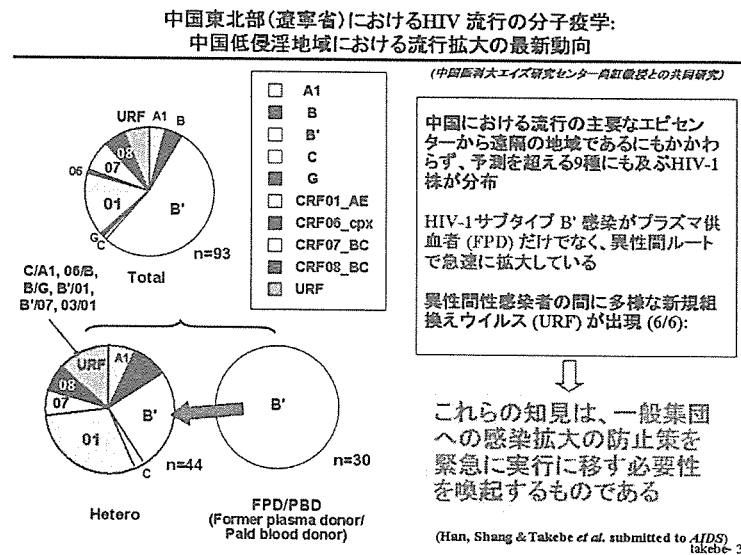


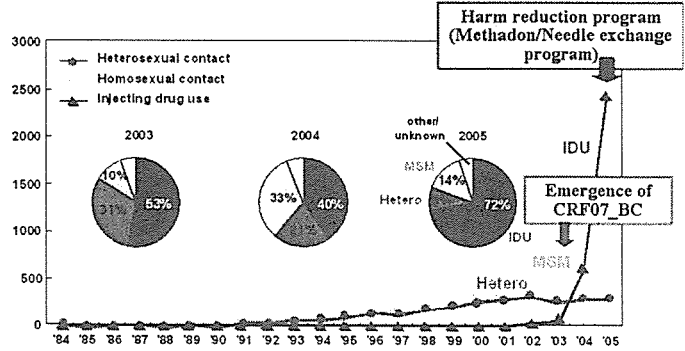
図 4

台湾における HIV 感染爆発

アジアにおけるエイズ流行を巡る最新動向

注目すべき新興流行

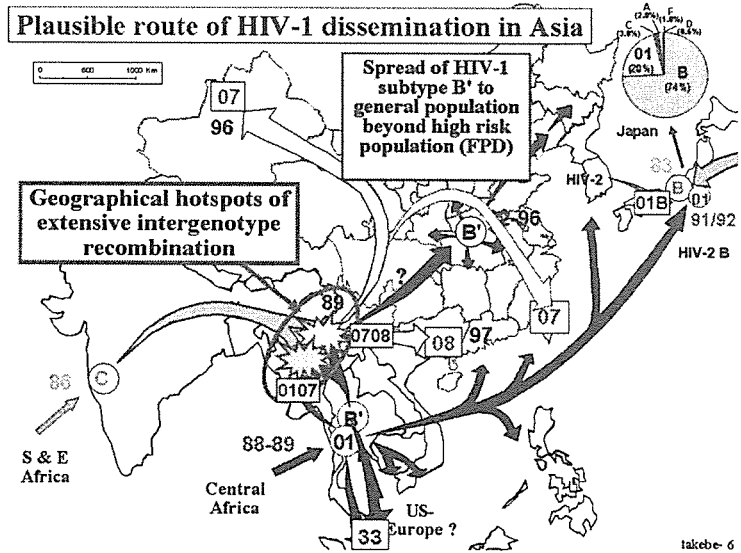
台湾における IDU 流行の爆発的拡大 (2004 年以降)



take 5

図 5

アジアにおけるエイズ流行の伝播経路



take 6

図 6

最新の HIV 遺伝子型分類とアジアに流布する流行株

世界の主要な HIV 流行株の遺伝子型分類

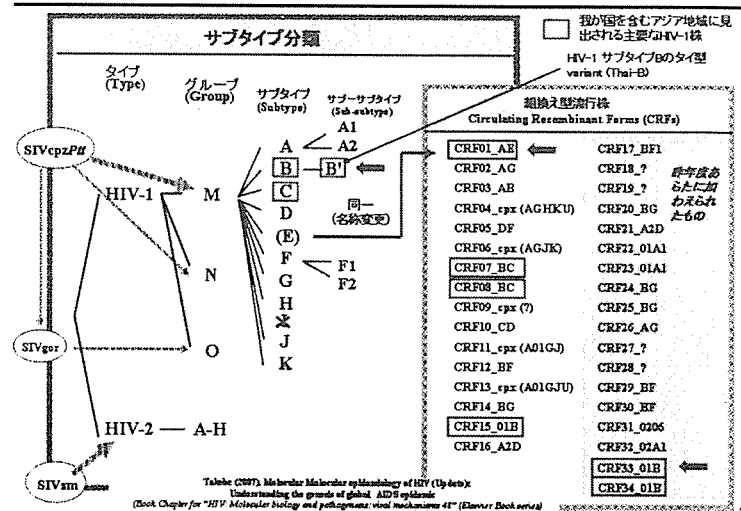


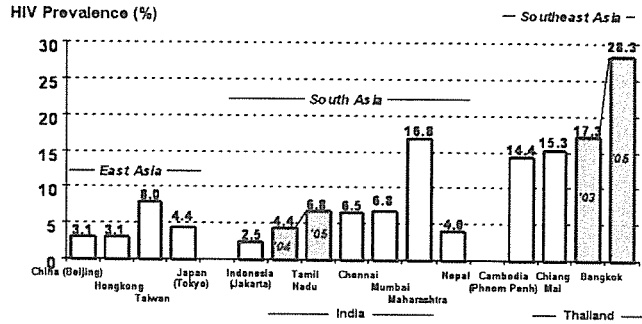
Table (2007). Molecular epidemiology of HIV (1p/6m).  
Understanding the spread of global AIDS epidemic  
(Book Chapter for "HIV Molecular biology and pathogenesis: viral mechanisms 41" (Elsevier Book series)

take 7

図 7

アジアにおける MSM 間の HIV 感染拡大

### HIV Prevalence among MSM in Asia



MSMの感染者全体に占める割合

中国: 11.1% 香港: 32% 台湾: 42.8% 韓国: 35.8% 日本: 62.4%

図 8

異性間性感染ルートによる CRF01\_AE の感染拡大 (日本)

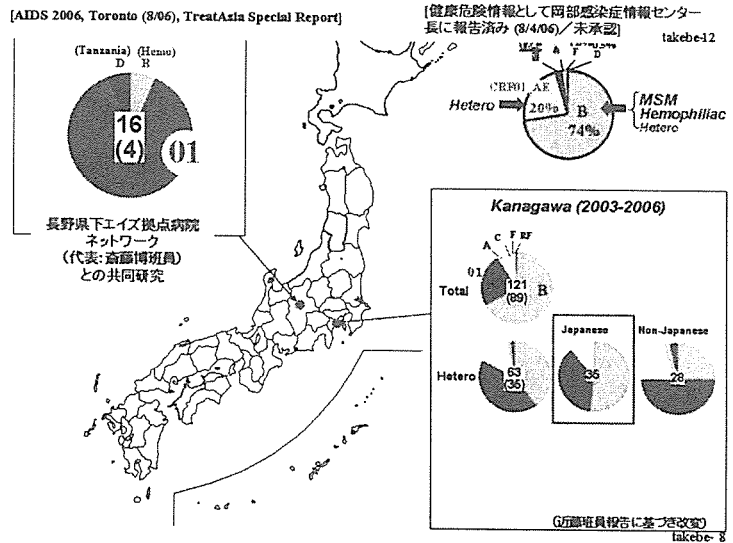


図 9

新規組換えウイルスの出現 (日本)

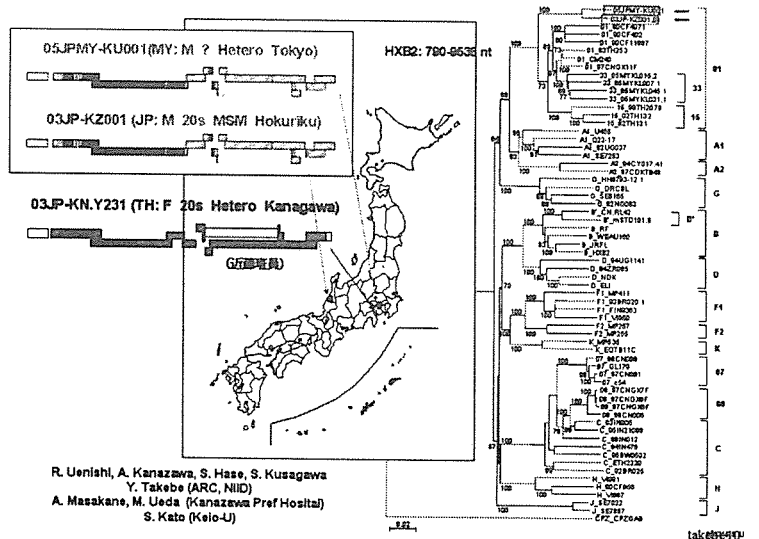


図 10

アジアおよび我が国における HIV-2 感染症

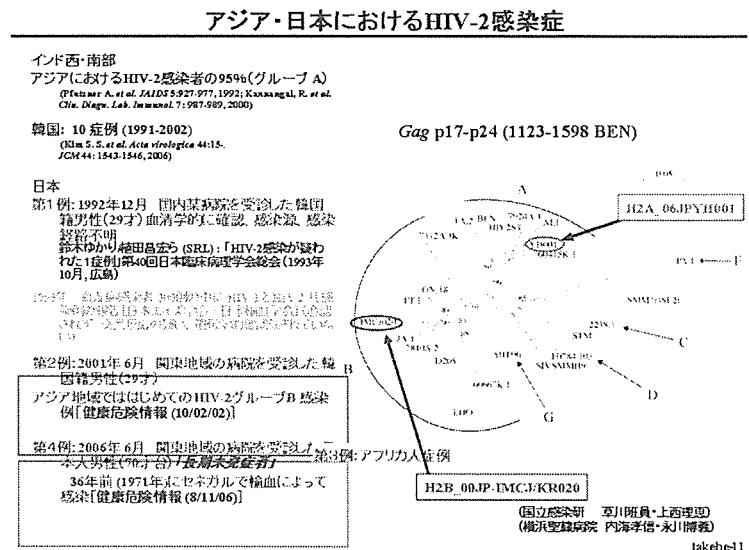
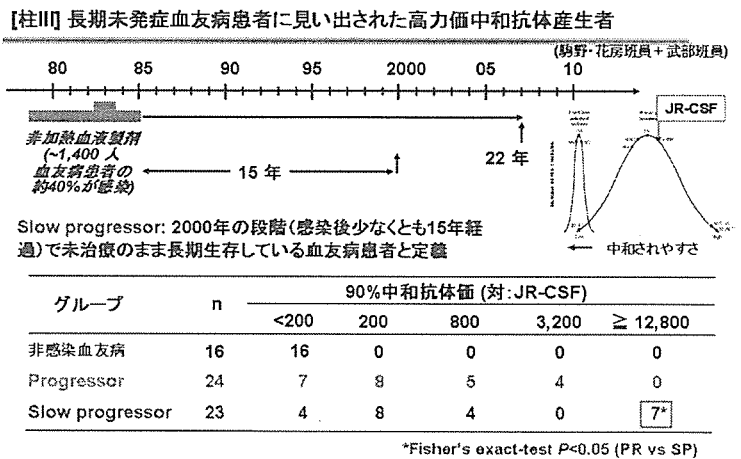


図 11

長期未発症血友病患者に見出された高力価中和抗体産生者



\*クレードを超えて広範な HIV-1 プライマリー分離株を中和可能 \*エピトープは CD4BS/CD4i (?)  
→ 中和抗体がエイズ発症に対する correlate of protection であることを示す数少ない重要知見(!?) → 中和抗体(を誘導するワクチン)による発症阻止の可能性を示唆

takebe13

図 12

今後の研究課題と研究・政策提言

### 今後の研究展開と研究・政策提言

- 我が国における HIV 感染症の最新動向把握のための研究展開
  - アジア特に関東・東アジア地域の感染拡大の様相を注視
  - MSMの動向
    - 一般集団への浸透(異性間性接触による感染拡大)状況の監視
    - 大都市圏と地方における流行動向の地域差異
    - 共感染・スーパー感染・組換えウイルスの新生に注目
  - HIV 2感染: 東アジア地域での拡がり注視
- HIV 感染者の検出のための積極的な施策の必要性
  - 「知ることの重要性」!
  - 即日検査(今井功) - 入院時、外科手術、救急外来、産科受診時(結婚証明時?) -
- 分子疫学的アプローチによる研究成果を感染予防・治療技術開発に生かす
  - 高力価中和抗体プロテューサーからの中和単クローン抗体群の作出
  - 高力価中和抗体産生能の遺伝的・免疫学的背景の解明
  - スーパー感染の意味の解明
- ポスト-HAART時代の治癒(医療)課題への対応
  - HCVによる肝障害、悪性リンパ腫(EBV) [腸癌、心筋梗塞、糖尿病(糖尿病?)] に対する治療薬・治療・management技術開発の緊急性

takebe11

## II. 分担研究報告書



**HIV-2 感染後 36 年にわたる長期未発症日本人症例の同定とその解析：  
東アジア地域における HIV-2 感染症の最新動向の考察**

分担研究者：武部 豊（国立感染症研究所エイズ研究センター・室長）  
共同研究者：草川 茂、上西理恵、磯貝まや、長谷彩希  
（国立感染研エイズ研究センター）  
内海孝信、永川博義（聖隷横浜病院呼吸器科）

研究要旨 我が国最初の HIV-2 日本人感染者 (YH001) (70 才代男性) を見出した。36 年前 (1971 年) の西アフリカ (セネガル) での交通外傷に対する緊急外科手術時の輸血による感染の可能性が推定された。分離された HIV-2 株の遺伝子解析の結果、本ウイルス株は HIV-1 グループ A に属し、特にセネガル株(60415K 株)と近縁性が見られることから、その推定が裏付けられた。本症例は感染後 36 年にわたって無症候の (世界での報告症例の中で最長の) 長期未発症者であると言う点でも極めて興味深い。東アジア地域では、韓国に HIV-2 の感染のクラスターが報告されているが、我が国における HIV-2 感染報告例との関連性について考察する

**A. 研究の背景とその目的**

2006 年 (平成 18 年) 6 月に、関東地域の病院を喘息発作を主訴として受診し、加療のために入院した 70 才代の男性が、日本人の報告例としてははじめての HIV-2 感染患者であることが確認された (IASR 27 (12):13 (343) (2006))。本症例から HIV-2 株を分離し、その全塩基配列の決定によって、本ウイルス株の起源、系統関係、感染経路の解明を行った。

**B. 研究方法**

共培養法により HIV-2 株を分離した。TA クローニングによるほぼ完全長 (0.9 kb) のプロウイルス DNA クローンを鋳型として、primer walking 法によって、全塩基配列を決定した。Clustal W による HIV-2 グループ A-G 標準株の塩基配列との alignment に基づき、系統関係を近隣結合法によって解析した。またエイズ発症に関連する遺伝子多型を解析した。

(倫理面への配慮) 国立感染研および協力医療機関の「医学研究倫理審査」委員会において承認済み (平成 18.10.5) (研究課題名「我が国における HIV 感染症の最新動向に関する分子疫学研究」)。本研究のための血液の供与は本人

の自由意思によるものである。同意の意思は同意書をもって確認されている。

**C. 研究結果**

系統樹解析によって、本 HIV-2 株は、HIV-2 グループ A に属し、特にセネガル株(60415K 株)等との近縁性が見い出されることが明かとなった (図 1)。また全塩基配列に基づく解析によって、HIV-2 グループ A に属する非組換え型ウイルスであることが確認された。

塩基配列上明瞭な遺伝子欠陥は見い出されない。またエイズ発症遅延機序に関連する CCR5, CCR2, SDF-1 遺伝子に関する遺伝子多型は見出されない。

**D. 考察**

本症例は、病歴から 36 年前 (1971 年) のセネガルでの輸血で感染したと推定されるが、塩基配列情報に基づく系統関係は、その結論を裏付けるものである。

HIV-2 ではエイズ発症までの潜伏期が HIV-1 に比べて長いと考えられているが、本症例は実に 36 年という極めて長期にわたって無症候 (CD4 数: 827/ $\mu$ L) であるという点で極めて興味深い。典型的な長期未発症者である。1995 年

にポルトガルのグループが 27 年間にわたって無症候であった症例を報告しているが (A. Mota-Miranda et al. *J. Infection* 31:163-164, 1995)、本症例は文献的にみて、最長の症例と考えられる。

本症例における発症遅延のメカニズムについて、ウイルス側および宿主側要因の双方からの解析が進行中である。

東アジア地域では、韓国で 1991-2002 年に合計 10 例の HIV-2 感染例が報告されている。男性 5 例、女性 5 例のうちには 19-20 才の女性感染者が 4 例含まれる (図 2)。本症例 (YH001) は韓国での感染のクラスターとは関係のない症例であるが、韓国における男性感染者のうち 2 名は我が国で 1992 年および 2001 年に同定された症例と同一患者と推定される (図 2)。

#### E. 結論

我が国最初の HIV-2 日本人感染者を同定した。病歴から 36 年前 (1971 年) の西アフリカ (セネガル) での輸血による感染の可能性が推定された。分離された HIV-2 株の系統関係の解析結果は、その推定を裏付けるものであった。1971 年に感染 36 年にわたって無症候の過去の報告症例の中で最長の長期未発症者である。

我が国を含む東アジア地域での HIV-2 感染の注意深いモニタリングが必要であること。また感染に気づいていない HIV 感染者の掘り起こしのためにより積極的な施策の必要性を示唆する貴重なケースと考えられる。

#### F. 健康危険情報

- 1) 「日本人はじめての HIV-2 症例」 (2006 年 8 月 11 日健康危険情報として厚労省より報告)
- 2) 「アジアにおける MSM の間の HIV 流行の激化」 (2006 年 8 月 22 日エイズ研究センター長野承認のもとに感染症情報センター長に報告。未承認)
- 3) 「東アジア地域における HIV-2 クラスター」 (2007 年 1 月 18 日エイズ研究センター長の承認のもとに感染症情報センター長に報告。未承認)

#### G. 研究発表 (2006-2007)

##### 1. 論文発表

1. Naito, Y., Ui-Tei, K., Nishikawa, T., Takebe, Y., Saigo, K. (2006). siVirus: web-based antiviral siRNA design software for highly divergent viral sequences. *Nucl. Acid Res.* (Web Server issue) **W448-W450**.

2. Takebe, Y. and Telesnitsky, A. (2006). Evidence for the acquisition of multidrug resistance by an HIV clinical isolate *via* human gene transduction. *Virology* **351**: 1-6.

3. Murakami, Y., Yamagoe, S., Noguchi, K., Takebe, Y., Uehara, Y. and Fukazawa, H. (2006). Ets-1-dependent expression of vascular endothelial growth factor receptors is activated by Latency-associated nuclear antigen of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus through interaction with Daxx. *J. Biol. Chem.* **281(38)**: 28113-28121.

4. Tee, K. K., Li, X.-J., Nohtomi, K., Ng, K. P., Kamarulzaman, A., and Takebe, Y. (2006). Identification of a novel circulating recombinant form (CRF33\_01B) disseminating widely among various risk populations in Kuala Lumpur, Malaysia. *J. AIDS* **43(5)**: 523-9.

5. Shimizu, S., Komano, J., Urano, E., Futahashi, Y., Miyauchi, K., Isogai, M., Matsuda, Z., Notomi, K., Onogi, T., Takebe, Y., and Yamamoto, N. (2006). Inhibiting lentiviral replication by HEXIM1, a cellular negative regulator of the CDK9/cyclin T complex (P-TEFb). *AIDS* (in press).

##### 2. 学会発表 (2006-2007)

1. Takebe, Y. (2006). Selective advantage of LTR of HIV-1 subtype C in in Vivo recombination: Insights into in vivo mechanism of HIV-1 recombination. 13th Conference on retroviruses and opportunistic infectious (Feb.5-9, Denver, Colorado)

2. Takebe, Y. (2006). ICR (Inter-CRF recombinant): Discovery of new class of HIV-1 recombinants and its epidemiological implication. 13th Conference on retroviruses and opportunistic infectious (Feb.5-9, Denver, Colorado)

3. Takebe, Y. (2006). Compilation of recombination breakpoints of HIV-1 chimeras comprised of CRF01\_AE and subtype B/B' emerging in Asia: Biological and epidemiological implications. 13th HIV dynamics and evolution (April 5-8, Woods Hole, MA)

4. 武部 豊 (2006). アジアにおけるエイズ危機と我が国の役割. 平成 18 年国立感染研シンポジウム (5/5/06)

5. Takebe Y. (2006). Strategic research project on AIDS and related infectious diseases in ARC, NIID (Shinjuku, Tokyo). Drug discovery and vaccine development program: Our "Seeds". 2nd eIMBL Workshop (May 20-21, Seoul, Korea)

6. Takebe Y. (2006). Molecular epidemiology of HIV

- in Asia: Understanding the genesis of Asia's expanding AIDS epidemic. Combating the "Big Three" Diseases: AIDS, Tuberculosis and Malaria (Symposium on infectious diseases) (June 15, Royal Netherlands Embassy, Tokyo)
7. Naito, Y., Takebe, Y., Ui-Tei, K., Saigo, K. (2006). siVirus: web-based antiviral siRNA design software for highly divergent viral sequences. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology/11th FAOBMB Congress (June 18-23, Kyoto, Japan)
8. Xia, X., Yu, J., Zhao, W., Ben, K., Zhang, N., Tee, KK., Li, X-J, Takebe, Y. (2006). Unique profile of HCV genotype distribution among HIV/HCV co-infected. Injecting Drug Users in Yunnan Province, China: Identification of novel HCV genotype and implications for interrelationship with surrounding regions. 6th China-Japan Virology Congress (June 22-24, Shanghai, China)
9. Naito, Y., Takebe, Y., Ui-Tei, K., Saigo, K., Nohtomi, K., Onogi, T., Takebe, Y. (2006). Rational design and evaluation of the effect of siRNA targeted to HIV-1 group M genomes using bioinformatics approach. 6th China-Japan Virology Congress (June 22-24, Shanghai, China)
10. Li, X-J., Hoshina, Y., Yokota, Y., Aye, KT, Thwe, M., Xia, X., Kusagawa, S., Takebe, Y. (2006). Dual infections with multiple lineages of HIV-1 strains in unique geographical recombination "hotspots" in Asia. 6th China-Japan Virology Congress (June 22-24, Shanghai, China)
11. Tee, KK., Li, X-J., Nohtomi, K., Ng, KP., Kamarulzaman, A., Takebe, Y. (2006). Identification of a Novel circulating recombinant form (CRF33\_01B) disseminating widely among various risk populations in Malaysia. XVI IAC (August 13-18, Toronto, Canada)
12. Takebe, Y., Telesnitsky, A. (2006). Role of recombination-Driven human sequence transduction on the genesis of multiple-drug resistant mutant identified in Japan. 7th Symposium on antiviral drug resistance (November 12-15, Chantilly, Virginia)
13. Takebe, Y., Sato, H., Shiino, T., Telesnitsky, A. (2006). Role of recombination-driven human sequence transduction on the genesis of multiple-drug resistant mutant identified in Japan. 第6回分子環境予防医学研究会 (12月 1-2日 京都)
14. Takebe, Y., Sato, H., Shiino, T., Telesnitsky, A. (2006). High level of plasticity and flexibility of HIV-1: Detection of unusual case of human sequence transduction. Us-Japan Cooperative Medical Science Program: 19th Joint Meeting of the AIDS Panels (December 6-7, Kagoshima)
15. 草川茂、武部豊：HIV-1 CRF08\_BC 感染性分子クローンの構築とそのウイルス学的性質の解析。第54回日本ウイルス学会学術集会総会、2006年11月
16. 草川茂、武部豊：HIV-1 サブタイプ B' 感染性分子クローンの樹立とその性状の解析。第20回日本エイズ学会学術集会総会、2006年12月
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (2005-2007)
1. 「弱毒型 HIV-1 塩基配列」(特願 2005-008741、平成 17 年 1 月 17 日出願) (神奈川県衛生研究所 今井光信・近藤真規子博士と共同出願)
  2. 「RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の設計方法、RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の設計装置、RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の作製方法、RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の設計プログラム、及び RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物」(特願 2005-55064、平成 17 年 2 月 28 日出願) (東大理と共同出願)
  3. 「C 型肝炎ウイルス阻害剤を検出するためのアッセイ方法」(特願 2006-351809、平成 18 年 12 月 27 日出願) (国立感染研ウイルス II 部脇田、鈴木らとの共同出願)
  4. 「(用途) C 型肝炎ウイルス (HCV) 増殖阻害化合物」(特願 2007-018145、平成 19 年 1 月 29 日)
  5. 「最高度の保存領域に対する抗 HIV-1 siRNA 配列」(東大理との共同出願準備中)

図1. YH001 は HIV-2 グループ A に属する。  
特にセネガル株 (60415K.1) に近縁性を示す

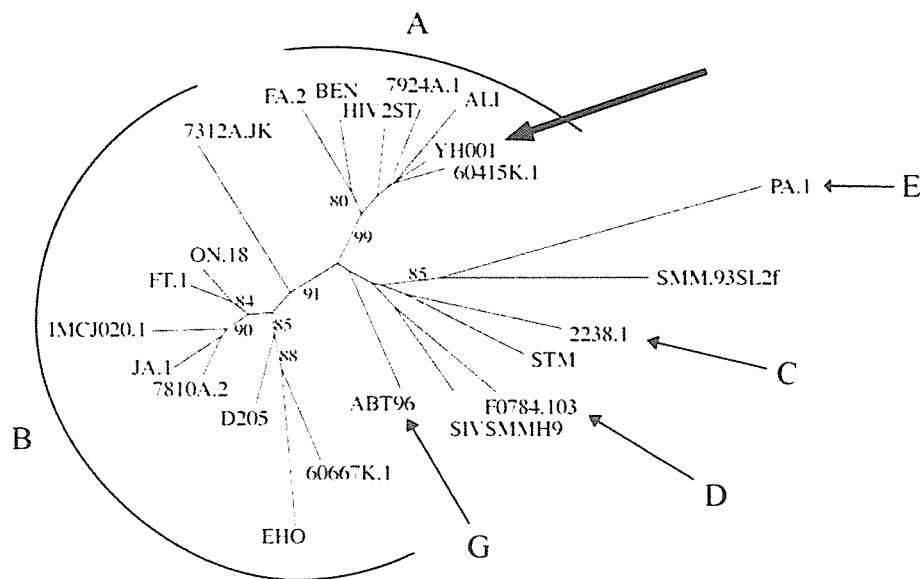


図2. 韓国では1991-2002年の期間に10例の HIV-2 感染例が報告されており、その中には19-20才の女性感染者が4名含まれる。またうち2例の男性感染者は我が国で報告された HIV-2 感染症例に一致する (1例はアジアでは未報告の HIV-2 グループ B 感染者)

