

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

武 部 豊

平成20（2008）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	1-9
II. 分担研究報告書		
1. 我が国における HIV-1 感染症の最新動向に関する分子疫学研究： 我が国中部（長野県）における CRF01_AE 感染クラスターの同定とその公衆衛生学的意義	武部 豊	11-17
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活性の解析	駒野 淳	19-25
3. 日本人血友病患者の HIV-AIDS 進行が遅い要因の研究	花房 秀次	27-28
4. アジア型 HIV-1 流行株の感染性分子クローンの樹立	草川 茂	29-32
5. HIV-1 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	33-38
6 HIV-1 の分子疫学的研究 - 首都圏で流行している HIV-1 サブタイプ B の diversity -	近藤 真規子	39-42
7. HIV-2 サブタイプ A と B の核酸検出法の開発	加藤 真吾	43-46
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	47-50
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(2007 年)-	小島 洋子	51-55
10. 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	千々和 勝己	57-59
11. 北海道における HIV・エイズの流行状況と遺伝子型モニタリング	澤田 幸治	61-66
12. 長野県佐久地域における HIV 陽性者の疫学的解析	斉藤 博	67-69
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		71-74

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 19 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）
斎藤 博（長野県立須坂病院・院長）
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）
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）
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）

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）
高橋 央（長野県立須坂病院 部長）

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。

(1) アジア地域でのエイズ流行の最新動向として最も劇的な動きは、2002-2004 年に、台湾の薬物乱用者(IDU) の間に、HIV-1 感染症の爆発的なアウトブレイクが発生したことである。この原因ウイルスは、中国北西部（新疆ウイグル自治区）の IDU の間に最初に見出された中国に特有の組換え型流行株 CRF07_BC によることが明らかにされているが、われわれは、東アジア地域における CRF07_BC 流行拡大の timescale の全容を明らかにするために、最新のデータ解析技術 (BEAST) を用いて解析を進め、その結果、中国から 1990 年末~2000 年初頭に台湾南部（台南）、ついでその 2-3 年後に台湾中（南投）・北部（台北）の IDU に伝播したことを明らかにした。

(2) 東南・南アジア地域で、これまで見過ごされてきた、あるいはサーベランスの主要な対象と見なされてこなかった MSM 集団での感染率が、近年非常に高まっていることが明らかにされている。我が国においても新規感染者の 60% 超が MSM であり、ますますその割合が増加する傾向にある現状からみて、早晩近隣のアジア諸国からの影響が波及する可能性が懸念される。

(3) 我が国では、2002 年以降 5 年連続して年間新規 HIV/AIDS 報告数が前年度を上回り、全国的な増加傾向が疑いなく進行していると考えられる。またエイズを発症してはじめて感染の事実気づく（いわゆる「いきなりエイズ」）症例の割合が、全国的にみても、HIV/AIDS 報告件数全体の約 1/3 という高い水準にあるが、とりわけ長野県や茨城県では、全報告件数の過半数を超えていて、都市部とは異なる特性をもった感染の広がりがあることが推測された。長野県における解析の結果、感染者の年齢が、全国平均に比べ 15 才以上高年齢層にシフトしていること。感染者の 80% 以上が、日本人男性の異性間感染者であり、そのほとんど (75-85%) が東南アジアに由来する CRF01_AE によるものであることなど際立った特徴をもっていることが、はじめて明らかにされた。東京・大阪などの大都市圏では、若年- 壮年層の男性同性愛者が主要なリスク集団であり、遺伝子型も欧米由来の subtype B による感染者であることと対照的な関係にある。

これらの知見は、我が国における HIV 感染症の拡がり・流行動態が刻々変化しており、地域差も大きく、実効的な予防戦略立案のためには感染症疫学による検討・継続的モニタリングが不可欠であること、都会と異なる流行動態を示している農村では、都会型のキャンペーンをそのまま展開しても成功しない。流行動態と社会風土を考慮した地域ごとの戦略が求められることが示唆される。

A. 研究の背景とその目的
本研究班は、アジア・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。

B. 研究方法

a) 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分子疫学的手法を用いて行った。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て研究を進めた。さらに、アジアにおける主要な流行株のウイルス伝播の timescale の全貌を明らかにするために、最新のデータ解析技術 (BEAST) を用いて解析を進めた (武部班員)。

b) 一方、我が国の衛研ネットワーク (近藤・貞升・小島・千々和・澤田班員)・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した。本年度、長野県エイズ拠点病院ネットワーク (代表：斎藤班員) の協力のもとに、県下 3 拠点病院をサイトとして選んで解析を進めた。

c) 将来のワクチン研究戦略にも重要な情報を与えると考えられる 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 (椎野班員) と、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 (草川班員) を継続して行った。

d) 我が国感染者を対象として、エイズ発症に関与する宿主・ウイルス側因子の探索を進める。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) に着目し、その生存率の詳細な解析 (花房班員)、相関因子 (immune correlates) の探索 (駒野班員) を行った。

(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)] における学術研究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

「分子疫学研究」(武部班員)

a) アジア諸地域におけるエイズ流行拡大の年代決定：台湾をモデルとする解析

最近数年間のアジアにおける流行の中で、最も劇的な現象の一つは、台湾における爆発的な HIV-1 アウトブレイクである。台湾では 2004 年に入って、IDU 集団の間で爆発的な流行が発生していることが報告された。2003 年までの感染者報告件数は 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 名以上に急昇した。その後の分子疫学研究によって、台湾における IDU の間の感染爆発は、中国北西部 (新疆ウイグル自治区) の IDU の間で最初に報告された CRF07_BC と同種のウイルスが、台湾に波及して起こったものであることが判明した。

われわれは、東アジア地域における CRF07_BC の感染拡大の timescale を明らかにするために、最新のデータ解析技術 (BEAST) を用いて解析し、その結果、中国新疆ウイグル自治区、台湾南部、中北部に流布する CRF07_BC が、3 つの明確に異なるクラスターを形成すること、BEAST による解析の結果、それぞれのクラスターの共通祖先年代 (tMRCA) はそれぞれ、1993.8 (95% 信頼区間: 1992.3-1995.3); 台南クラスター 1999.8 (95% CR: 1998.4-2001.1); 台湾中北部クラスター 2002.2 (95% CR: 2001.3-2002.8) と推定されることを明らかにした。

b) アジアの MSM 集団での流行拡大 (“neglected epidemic among MSM in Asia”)

タイを代表とするアジア諸国の HIV サーベランスは、ハイリスク集団としては IDU と CSW, STD 受診者, military conscript、一方一般集団の指標としては、妊産婦 (antenatal clinic attendee, ANC)、献血者などを、モニタリングの主要な対象とし、MSM は多くの場合、ルーチン・サーベリの対象外となっていた。

しかし、アジアにおける MSM 間の流行が危機的な水準に達しつつあることは、一昨年 (2006 年) *F. van Griensven* らにより *MMWR* 55 (31): 844-848 (2006) (HIV Prevalence Among Populations of Men Who Have Sex with Men - Thailand, 2003 and 2005) で取り上げられたのが最初である。それによれば、MSM 間の全 HIV 罹患率は、バンコクでは、2003 年の 17.3% (95% 信頼区間 [CI] = 15.1% - 19.7%) から、2005 年の 28.3% (95% CI = 23.9% - 33.0%) に上昇した。2005 年の MSM 間の HIV 罹患率は、チェンマイで 15.3%、プーケットで 5.5% であった。またバンコクにおいては、バンコクの 15 歳から 22 歳の MSM の 22.3%、23 歳から 28 歳の MSM の 30.5%、29 歳以上の MSM の 29.7% が HIV に感染しているという実態が明らかにされた。周辺のカンボジア、インドでは 14.4%、4.4-16.8% という高い感染率が報告されている。我が国の MSM の感染率に関しては、過去のサーベイで 4% 前後という値が得られているが、年間の新規感染者の 60% 超を MSM が占めるという、突出した割合を示しており、我が国もアジアにおける MSM 流行の全体の流れの中にあることがわかる。

c) アジアでの最初の流行地の一つであるタイでは、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、本研究班の研究も含め、タイにおいて 2 種 (CRF15_01B と CRF34_01B)、マレーシア (クアラルンプール) において 1 種 (CRF33_01B) が見出されている。

われわれは、さらに今年度の研究の結果、マレーシア東部地域の漁民 (感染者のほとんどは IDU) の間に、CRF33_01B に関連すると推測される新型の CRF 候補ウイルス株を同定した。現在解析が進行中である。

d) 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 60% 近くに上がることが明らかにされた。しかし、最も最近のデータによると、CRF01_AE の割合が低下しつつあるという (近藤班員)。これは、最近の感染の広がり、東南アジアよりも、その他の地域 (南米など) に関連する異性間感染の広がりが大きくなりつつあるためと解釈できるかもしれないが、その意味するところの詳細は明らかではない。

なお、東京・大阪圏など他の地域での傾向は、非常に異なり、東京ではサブタイプ B が 95.0%、CRF01_AE は 3.1% (貞升班員)、大阪では、サブタイプ B が (93.8%, 15/16)、C が 1 例で CRF01_AE は検出されていない (小島班員)。なお福岡では、サブタイプ B (8/9)、サブタイプ A (1/9) (千々和班員)、北海道ではサブタイプ B (5/6)、CRF01_AE (1/6) (澤田班員) であった。但しいずれも sample size が小さいことと、いわば皆悉的なアプローチに困難があるため、特に把握が困難である異性間経路の感染者検体が十分には反映していない可能性がある。

e) 我が国中部地域におけるユニークな CRF01_AE 感染クラスターの同定

対人口比で HIV/AIDS 報告件数が最大なのは東京であるが、長野県は全国 2 位の高い水準にある。またエイズ報告件数の HIV 感染患者総報告数に占める割合をみると、長野県は茨城県と並んで、60% 近い値を示し、とりわけこれらの地域でエイズを発症してから受診するケースが高いことが推測される。

長野県エイズ拠点病院ネットワークの協力を得て分子疫学的サーベイを行った。研究協力の意思を同意書をもって確認した感染者 (n=82) のうち、69 例に関して、pro-RT, env C2/V5 の双方、あるいはいずれか一方の塩基配列が決定できた 69 検体に関して疫学的背景、HIV 遺伝子型を解析した。その結果、(1) 感染者の年齢分布は、その中間値が全国では 29.3 才であるのに対して 46 才と 15 才以上高年齢層にシフトしていること。(2) 感染者全体の 63.8% (44/69) が日本人であるが、その 8 割が異性間性感染者で、うち実に 86%

(38/44) が CRF01_AE による感染である。外国人は東南アジア出身者が主体であるが、その 79% (11/14) が CRF01_AE による感染でいずれも異性間感染によるものであった (斎藤・武部班員)。

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。

f) これまで、我が国では 4 例の HIV-2 感染例が同定されている。うち 2 例は韓国籍、1 例はケニア国籍、昨年度当班が報告した日本人感染例 1 例である。HIV-2 感染では特に無症候期における血中ウイルス量が HIV-1 に比べて低く、また血中 HIV-2 RNA 量を定量するキットが市販されていないことから、PCR による高感度の核酸検出、定量システムを開発し、血清学的検査での判定保留例の検討、我が国における HIV-2 感染例における血清ウイルス量の定量に応用した (加藤班員)

g) アジア型 HIV-1 ヴァリエントに対する感染性分子クローン (B', CRF07_BC) を新たに分離し、その性状を解析した (草川班員)。

h) 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、これが極めて高力価で、しかも広範な HIV-1 株に対して活性をもつ中和抗体によることが示された (駒野班員) が、当班内での追試の試みがいずれも成功せず、その結論に関して、当班として pending としたい。また、荻窪病院受診者を対象として treatment-naive (未治療の) 患者生存率を Kaplan-Meier 法を用いて解析したところ、諸外国 (欧米) に比して、有意に生存率が高いことが示され (花房班員)、その原因に興味を持たれる。

D. 考察

① 長野県における HIV-1 感染症の分子疫学的研究は、我が国大都市圏と地方 (農村部) での感染の広がりに大きな差異があり、これまでの都会型キャンペーンとは異なった、地域の実情に即した感染予防・蔓延防止対策が必要なことを浮き彫りにするものと考えられる。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。

② 台湾における outbreak 突発に象徴されるように、東アジアにおけるエイズ流行状況の変貌は、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。また、これまで見逃されてきたアジアにおける MSM の新規感染者に占める割合がアジアにおいても突出して高い水準にある我が国の HIV 感染の広がりに将

来大きな影響を及ぼす可能性があり、注視すべきであると考えられる。

E. 結論

① 我が国の HIV 感染症の広がりには大きな地域差があり、実効的な予防戦略立案のためには感染症疫学による検討・継続的モニタリングが不可欠であること、都会と異なる流行動態を示している農村では、都会型のキャンペーンをそのまま展開しても成功しない。流行動態と社会風土を考慮した地域ごとの戦略が求められることが示唆される。

② 近年の台湾でのアウトブレイクは、中国における流行が、周辺諸国へ波及したはじめての例であり、我が国における HIV 感染症の将来動向を見極める上でも、最近隣の東アジアでの流行動向を注視する必要がある。

③ MSM の間の流行の拡大は、将来におけるアジアにおける流行動向を考える上で、無視できない要素となる可能性がある。我が国は、新規感染者の 60%超を MSM が占め、突出した高い水準にあり、周辺アジア諸国の動向を注意深く見守る必要がある。

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された)
- 2) 「アジアにおける MSM の間の HIV 流行の激化」(2006 年 8 月 22 日) (決定保留のまま)
- 3) 「東アジア地域における HIV-2 クラスタ」(2007 年 1 月 18 日) (決定保留のまま)

G. 研究発表 (2007-2008)

武部 豊

1. 論文発表

- 1) Takebe, Y., Uenishi, R., and Li, X.-J. (2007). Global molecular epidemiology of HIV: Understanding the genesis of AIDS pandemic. "HIV: Molecular biology and pathogenesis: viral mechanisms 48" (ed. Kuan Teh Jeang). Elsevier Book series. in press.
- 2) Tee, K. K., Pybus, O.G., Liao, H., Uenishi, R., Hase, S., Kamarulzaman, A., Li, X.-J., and Takebe, Y. (2007). Chronology of the HIV-1 CRF07_BC expansion in Taiwan. *AID* in press.
- 3) Han, X., Zhang, M., Dai, D., Wang, Y., Zhang, Z., Liu, J., Geng, W., Jiang, Y., Takebe, Y., and Shang, H. (2007). Genotypic resistance mutations to antiretroviral drugs in treatment-naïve HIV/AIDS patients living in Liaoning Province, China: baseline prevalence and subtype-specific difference. *AIDS Res Hum Retroviruses*. **23**(3): 357-364.
- 4) Utsumi, T., Nagakawa, H., Uenishi, R., Kusagawa, S., and Takebe, Y. (2007). An HIV-2-infected Japanese man who was a long-term nonprogressor for 36 years. *AIDS* **21**(13): 1834-1835

- 5) Naito, Y., Nohtomi, K., Onogi, T., Uenishi, R., Ui-Tei, K., Saigo, K., and Takebe, Y. (2007). Optimal design and validation of antiviral siRNA for targeting HIV-1. *Retrovirology*. **4**(1): 80.
- 6) Shimizu, S., Urano, E., Futahashi, Y., Miyauchi, K., Isogai, M., Matsuda, Z., Notomi, K., Onogi, T., Takebe, Y., Yamamoto, N., and Komano, J. (2007). Inhibiting lentiviral replication by HEXIM1, a cellular negative regulator of the CDK9/cyclin T complex. *AIDS* **21**: 575-582.

2. 学会発表 (2006-2007)

- 1) Tee Kok-Keng, 廖華南、上西理恵、長谷彩希、武部豊. HIV-1 CRF07_BC の東アジアにおける流行拡大の年代決定: アジアにおけるエイズ流行の成り立ちに関する理解の深化に向けて. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会総会 (2007.10.20-23. 札幌)
- 2) 武部豊、上西理恵、納富香子、長谷彩希、鈴木哲朗、脇田隆字. 感染性 HCV クローン JFH-1 を用いた感染・増殖アッセイに基づくスクリーニングによる新規標的をもつ HCV 阻害剤の同定とその解析. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会総会 (2007.10.20-23. 札幌)
- 3) 推野禎一郎、佐藤裕徳、保科佳美、山本直樹、武部豊: HIV-1 の RT 領域における遺伝子組換え価と突然変異率の多様性への寄与. 第 21 回日本エイズ学会 (2007.11.28-11.30. 広島)
- 4) 上西理恵、正兼亜季、近藤真規子、長谷彩希、廖華南、小野木成美、今井光信、上田幹夫、相良裕子、花房秀次、加藤真吾、草川茂、武部豊. CRF01 とサブタイプ B からなる新規組み替えウイルス株 (URF) の同定とその公衆衛生上の意義. 第 21 回日本エイズ学会 (2007.11.28-11.30. 広島)
- 5) 草川茂、上西理恵、内海孝信、長谷彩希、Huanan Liao、小野木成美、林明夫、永川博康、武部豊. HIV-2 感染後 36 年にわたる長期未発症例の同定とその解析: わが国における最古の HIV 感染症例. 第 21 回日本エイズ学会 (2007.11.28-11.30. 広島)
- 6) Saki Hase, Yoshihiko Takayama, Mihoko Yotsumoto, Rie Uenishi, Huanan Liao, Narumi Onogi, Shigeru Kusagawa, Hiroshi Saito, Yutaka Takebe. Identification of unique CRF01_AE transmission cluster in Central Japan. 第 21 回日本エイズ学会 (2007.11.28-11.30. 広島)

駒野 淳

1. 論文発表

- 1) Emiko Urano, Saki Shimizu, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Yuko Morikawa, Naoko Takahashi, Hidesuke Fukazawa, Naoki Yamamoto, Jun Komano. Cyclin K/CPR4 inhibits primate lentiviral replication by inactivating Tat/P-TEFb-dependent LTR transcription. (in

submission)

- 2) Akihide Ryo, Naomi Tsurutani, Kenji Ohba, Ryuichiro Kimura, Jun Komano, Mayuko Nishi, Hiromi Soeda, Shinichiro Hattori, Kilian Perrem, Mikio Yamamoto, Joh Chiba, Jun-ichi Mimaya, Kazuhisa Yoshimura, Shuzo Matsushita, Mitsuo Honda, Akihiko Yoshimura, Ichiro Aoki, Yuko Morikawa and Naoki Yamamoto. SOCSI is an inducible host factor during HIV-1 infection and regulates the intracellular trafficking and stability of HIV-1 Gag. (PNAS, in press)
 - 3) Takeshi Yoshida, Yuji Kawano, Kei Sato, Yoshiharu Miura, Yoshinori Ando, Jun Aoki, Jun Komano, Yuetsu Tanaka, Yoshio Koyanagi. CD63 and its mutants disrupt CXCR4 trafficking to the plasma membrane and inhibit T-cell tropic HIV-1 entry. (Traffic in press)
 - 4) Matsuda Z, Iga M, Miyauchi K, Komano J, Morishita K, Okayama A, Tsubouchi H. In vitro translation to study HIV protease activity. Methods Mol Biol. 375: 135-49. 2007. Review.
 - 5) Kameoka M, Kitagawa Y, Utachee P, Jinnopat P, Dhepakson P, Isarangkura-na-ayuthaya P, Tokunaga K, Sato H, Komano J, Yamamoto N, Oguchi S, Natori Y, Ikuta K. Identification of the suppressive factors for human immunodeficiency virus type-1 replication using the siRNA mini-library directed against host cellular genes. Biochem Biophys Res Commun. Aug 3; 359(3):729-34,2007.
 - 6) 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 negative regulator of the CDK9/cyclin T complex. AIDS. Mar 12; 21(5):575-82, 2007.
 - 7) 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 Sci. Mar; 98(3):373-9, 2007.
 - 8) Murakami T, Gottlinger H, Morikawa Y, Komano J, Ryo A, Sato H. Regulation of Gag trafficking and functions (Review) The Journal of AIDS Research. 9(2); 102-107, 2007.
2. 学会発表 (抜粋)
- 海外
- 1) Emiko Urano, Saki Shimizu, Makiko Hamatake, Yuko Morikawa, Naoki Yamamoto, and Jun Komano. Upregulating expression of cyclin K/CPR4 limits the replication of HIV-1. CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY (poster)
 - 2) Takeshi Yoshida, Yuji Kawano, Yoshinori Ando, Kei Sato, Jun Komano, Yoshiharu Miura, Yuetsu Tanaka and Yoshio Koyanagi. CD63 AND ITS MUTANTS INHIBIT FUSION OF CXCR4-CONTAINING VESICLES TO THE PLASMA MEMBRANE AND BLOCK X4 HIV-1 ENTRY. CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY (poster)
 - 3) Toru Aoki, Saki Shimizu, Urano Emiko, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Kazuo Terashima, Tsutomu Murakami, Naoki Yamamoto, and Jun Komano. RERouting the plasma membrane targeting of HIV-1 and MLV gag by replacing myristoylation signal with membrane proteins. CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY (poster)
 - 4) Kei Miyagawa, Tsutomu Murakami, Yuki Ohsaki, Jun Komano, Toyoshi Fujimoto and Naoki Yamamoto. Analysis of interaction between HIV-1 Gag and tip47 and its associated proteins. CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY (poster)
 - 5) Kosuke Miyauchi, Rachael Curran, Erin Matthews, Jun Komano, Tsutomu Murakami, Naoki Yamamoto, Donald M Engelman, and Zene Matsuda. The specific phase of membrane-spanning helix of HIV-1 gp41 is critical for intracellular transport of env. CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY (poster)
 - 6) Jun Komano. Characterization of neutralizing antibodies purified from Japanese LTNP hemophiliacs, US-Japan Cooperative Medical Science Program 20th Joint Meeting of the AIDS Panels September 13-14, 2007 & NHPM2007 Presentation at AIDS Panel: Sept 14, 2007, Monterey, CA
- 国内
- 1) 藤秀義、辰巳絢子、栗田明宙、駒野淳、星野忠次：コンピュータ支援による HIV-1 治療薬の開発。レトロウイルス研究会夏期セミナー 2007 プログラム 2007 年
 - 2) 濱武 牧子 駒野 淳 浦野 恵美子 巖馬華 中原 徹 堤 浩 宮内 浩典 森川 裕子 玉村 啓和 杉浦 互 山本 直樹。HIV-1 インテグラーゼ阻害活性を有する 6 アミノ酸モチーフの同定とその抗ウイルス活性。熊本エイズセミナー 2007 年、熊本
 - 3) 駒野 淳 浦野 恵美子 巖馬華 中原 徹 堤 浩 濱武 牧子 宮内 浩典 森川 裕子 玉村 啓和 杉浦 互 山本 直樹。HIV-1 インテグラーゼ阻害活性を有する 6 アミノ酸モチーフの同定とその抗ウイルス活性。第 55 回日本ウイルス学会学術集会 2007 年、札幌
 - 4) Emiko Urano, Saki Shimizu, Makiko Hamatake, Yuko Morikawa, Naoki Takahashi, Hidesuke Fukazawa, Naoki Yamamoto, and Jun Komano. Cyclin K/CPR4 による HIV-1 複製抑制とそのメカニズムの解析。第 55 回日本ウイルス学

会学術集会 2007 年,札幌

- 5) Toru Aoki, Saki Shimizu, Emiko Urano, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Hirokazu Tamamura, Kazuo Terashima, Tsutomu Murakami, Naoki Yamamoto and Jun Komano. Gag タンパク質の形質膜輸送シグナルがミリスチル化であることのウイルス学的意義について. 第 21 回日本エイズ学会学術集会, 2007 年, 広島
 - 6) 浦野 恵美子, 奥長 造之, 森川 裕子, 駒野 淳. Co-chaperone タンパク質 DNA J/HSP40 family による HIV-1 複製抑制. BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会), 2007 年, 横浜
 - 7) 浜武 牧子, 二橋 悠子, 青木 徹, 山本 直樹, 駒野 淳. Biophysical analysis of homotypic interaction facets that mediate the clustering of the G-protein-coupled receptor CXCR4 in the absence of SDF-1alpha. BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会), 2007 年, 横浜
 - 8) Toru Aoki, Saki Shimizu, Emiko Urano, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Hirokazu Tamamura, Kazuo Terashima, Tsutomu Murakami, Naoki Yamamoto and Jun Komano. 非ミリスチル化 Gag を用いたレトロウイルス Gag の Vps 輸送経路を通過することによる影響およびそのウイルス学的意義. BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会), 2007 年, 横浜
- 辰巳 絢子, 藤秀義, 駒野 淳, 根矢三郎, 星野忠次. HIV-1 の RNaseH を標的とした新規抗 HIV 薬の設計・評価・合成. 日本薬学会第 128 年会, 2008 年

草川 茂

1. 1) An HIV-2-infected Japanese man who was a long-term nonprogressor for 36 years. Utsumi T, Nagakawa H, Uenishi R, Kusagawa S, Takebe Y. AIDS. 2007 Aug 20;21(13):1834-5
2. 学会発表
- 1) 草川茂, 上西理恵, 内海孝信, 長谷彩希, Huonan Liao, 小野木成美, 林明男, 永川博康, 武部豊: HIV-2 感染後 36 年にわたる長期未発症例の同定とその解析: 我が国における最古の HIV 感染例. 第 21 回日本エイズ学会学術集会総会, 2007 年 11 月
- 2) 廖華南, Kok Keng Tee, 長谷彩希, 上西理恵, Xiao Jie Li, Nguen Tran Hien, 草川茂, Pybus Oliver, 武部豊: アジアにおける CRF01_AE 伝播の年代推定. 第 21 回日本エイズ学会学術集会総会, 2007 年 11 月
- 3) 上西理恵, 正兼亜季, 近藤真規子, 長谷彩希, 廖華南, 小野木成美, 今井光信, 上田幹夫, 相楽裕子, 花房秀次, 加藤真吾, 草川茂, 武

部豊: CRF01 とサブタイプ B からなる新規組換えウイルス (URF) の同定とその公衆衛生上の意義 第 21 回日本エイズ学会学術集会総会, 2007 年 11 月

花房 秀次

論文

- 1) Kuji N, Yoshii T, Hamatani T, Hanabusa H, Yoshimura Y, Kato S. Buoyant density and sedimentation dynamics of HIV-1 in two density-gradient media for semen processing. Fertil Steril. 2007 Dec 29
- 2) Tanaka R, Hanabusa H, Kinai E, Hasegawa N, Negishi M, Kato S. Intracellular Efavirenz Levels in Peripheral Blood Mononuclear Cells from HIV-Infected Individuals. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Dec 10
- 3) Tanaka Y, Hanada K, Hanabusa H, Kurbanov F, Gojobori T, Mizokami M. Increasing genetic diversity of hepatitis C virus in haemophiliacs with human immunodeficiency virus coinfection. J Gen Virol. 2007 Sep;88(Pt 9):2513-9.
- 4) Kinai E, Hanabusa H, Kato S. Prediction of the efficacy of antiviral therapy for hepatitis C virus infection by an ultrasensitive RT-PCR assay. J Med Virol. 2007 Aug;79(8):1113-9.

国内

- 1) 2007 年 11 月 28-30 日 日本エイズ学会 (広島) CRF01 とサブタイプ B からなる新規組換えウイルス株 (URF) の同定とその公衆衛生上の意義 (会議録) 上西理恵 (国立感染症研究所), 正兼亜季, 近藤真規子, 長谷彩希, 廖華南, 小野木成美, 今井光信, 上田幹夫, 相良裕子, 花房秀次, 加藤真吾, 草川茂, 武部豊
- 2) 母子感染予防における出生児への HAART の安全性の検討 (会議録) 木内英 (荻窪病院 血液科), 岩室紳也, 近藤真規子, 今井光信, 花房秀次, 加藤真吾 日本エイズ学会誌 (1344-9478)9 巻 4 号 Page435(2007.11)
- 3) 我が国における HIV 感染血友病患者の医学的・社会的現状と今後の課題 血友病 HIV 感染者の特徴と今後求められる医療 (会議録) 花房秀次 (荻窪病院 血液科) 日本エイズ学会誌 (1344-9478)9 巻 4 号 Page374(2007.11)
- 4) HIV/AIDS の現状と HIV 診療の進歩 HIV superinfection, HIV 陽性夫婦の生殖補助医療など Author: 花房秀次 (荻窪病院) Source: 神奈川県感染症医学会プログラム・抄録集 62 回 Page4(2007.09)

近藤真規子

2. 学会発表

- 1) 近藤真規子, 嶋貴子, 杉浦互, 武部豊, 今井光信: 日本、特に首都圏において流行している HIV-1 の遺伝子学的特徴, 第 55 回日本ウイルス学会学術集会 (2007 年 10 月 21~23 日)
- 2) 近藤真規子, 宮崎裕美, 須藤弘二, 佐野貴子,

- 倉井華子、相楽裕子、岩室紳也、杉浦互、武部豊、今井光信：日本で流行している HIV-1 サブタイプ B の diversity、第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会（2007 年 11 月 28～11 月 30 日、広島）。
- 3) 佐野貴子、近藤真規子、須藤弘二、宮崎裕美、倉井華子、相楽裕子、岩室紳也、今井光信：抗 HIV 抗体と HIV-1p24 抗原が同時検出可能な HIV 迅速検査試薬の検討、第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会（2007 年 11 月 28～11 月 30 日、広島）。
- 4) 宮崎裕美、佐野貴子、近藤真規子、須藤弘二、今井光信：ろ紙を用いたドライスポット法による HIV 検査法の検討、第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会（2007 年 11 月 28～11 月 30 日、広島）。
- 5) 須藤弘二、宮崎裕美、佐野貴子、近藤真規子、加藤真吾、今井光信：HIV 郵送検査に関する実態調査と検査精度の調査、第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会（2007 年 11 月 28～11 月 30 日、広島）。
- 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：母児感染予防における出生児への HAART の安全性の検討、第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会（2007 年 11 月 28～11 月 30 日、広島）。
- 7) 上西理恵、正兼亜季、近藤真規子、長谷彩希、小野木成美、今井光信、上田幹夫、相楽裕子、花房秀次、加藤真吾、草川茂、武部豊：CRF01 とサブタイプ B からなる新規組換えウイルス株 (URF) の同定とその公衆衛生上の意義、第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会（2007 年 11 月 28～11 月 30 日、広島）。
- 杉浦互、栗原健、白坂琢磨。(2007) HIV 検査および検査体制—技術の進歩と今後の課題。日本エイズ学会誌 9(3), 202- 208.
- 6) Tanaka, R., Hanabusa, H., Kinai, E., Hasegawa, N., Negishi, M., and Kato, S., Intracellular efavirenz levels in peripheral blood mononuclear cells from HIV-infected individuals. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52(2):782-785.
- 7) Kuji, N., Yoshii, T., Hamatani, T., Hanabusa, H., Yoshimura, Y., and Kato, S. Buoyant density and sedimentation dynamics of HIV-1 in two density-gradient media for semen processing. *Fertil. Steril.* (in press)
2. 学会発表
- 1) 加藤真吾「教育講演：HIV 定量法の進歩とその臨床応用（生殖医療への応用）」第 21 回日本エイズ学術集会（2007 年 11 月 28-30 日、広島）
- 2) 花房秀次、小島賢一、加藤真吾、兼子智、高桑好一、久滋直昭、木内英、加藤克則、吉村泰典、田中憲一「HIV 感染者夫婦の生殖補助医療」第 21 回日本エイズ学術集会（2007 年 11 月 28-30 日、広島）
- 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出生児への HAART の安全性の検討」第 21 回日本エイズ学術集会（2007 年 11 月 28-30 日、広島）
- 4) 田中理恵、栗原健、杉浦互、加藤真吾「HPLC によるダルナビルの血中濃度測定法の開発」第 21 回日本エイズ学術集会（2007 年 11 月 28-30 日、広島）
5. 近藤真規子、宮崎裕美、佐野貴子、近藤真規子、加藤真吾、今井光信「HIV 郵送検査に関する実態調査と検査精度の調査」第 21 回日本エイズ学術集会（2007 年 11 月 28-30 日、広島）
6. 加藤真吾、田中理恵、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 21 回日本エイズ学術集会（2007 年 11 月 28-30 日、広島）
7. 加藤真吾、須藤弘二「LC-MS による薬剤耐性変異の検出」第 21 回日本エイズ学術集会（2007 年 11 月 28-30 日、広島）
8. 上西理恵、正兼亜季、近藤真規子、長谷彩希、廖華南、小野木成美、今井光信、上田幹夫、相良裕子、花房秀次、加藤真吾、草川茂、武部豊「CRF01 とサブタイプ B からなる新規組換えウイルス株 (URF) の同定とその公衆衛生学上の意義」第 21 回日本エイズ学術集会（2007 年 11 月 28-30 日、広島）
9. 杉浦互、瀧永博之、吉田繁、千葉仁志、小池隆夫、伊藤俊広、原孝、佐藤武幸、石ヶ坪良明、上田敦久、近藤真規子、今井光信、貞升健志、長島真美、福武勝幸、山元泰之、田中理恵、加藤真吾、宮崎菜穂子、岩本愛吉、藤野真之、中曾根正、巽正志、椎野慎一郎、岡慎一、林田庸総、服部純子、伊部史朗、藤崎誠一郎、金田次弘、浜口元洋、上田幹夫、正兼亜季、大家正義、下条文武、田邊嘉也、渡辺香奈子、白坂琢磨、栗原健、森治代、小島洋子、中桐逸博、高田

加藤 真吾

1. 論文発表

- 1) Hamatake, M., Nishizawa, M., Yamamoto, N., Kato, S., and Sugiura, W. (2007) A simple competitive RT-PCR assay for quantitation of HIV-1 subtype B and non-B RNA in plasma. *J. Virol. Methods* 142:113- 117.
- 2) Kinai, E., Hanabusa, H., and Kato, S. (2007) Prediction of the efficacy of antiviral therapy for hepatitis C virus infection by an ultrasensitive RT-PCR assay. *J. Med. Virol.* 79:1113- 1119.
- 3) Tajima, H., Sueoka, K., Moon, S. Y., Nakabayashi, A., Sakurai, T., Murakoshi, Y., Watanabe, H., Iwata, S., Hashiba, T., Kato, S., Goto, Y., and Yoshimura, Y. (2007) The development of novel quantification assay for mitochondrial DNA heteroplasmy aimed at preimplantation genetic diagnosis of Leigh encephalopathy. *J. Assist. Reprod. Genet.* 24:227-232.
- 4) Nakabayashi, A., Sueoka, K., Tajima, H., Sato, K., Sakamoto, Y., Kato, S., and Yoshimura, Y. (2007) Well-devised quantification analysis for duplication mutation of Duchenne muscular dystrophy aimed at preimplantation genetic diagnosis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 24:233-240.
- 5) 今井光信、中瀬克己、小島弘敬、加藤真吾,

昇、木村昭郎、南留美、山本政弘、松下修三、健山1
正男、藤田次郎「2003-2006年の新規 HIV-1 感染者
における薬剤耐性頻度の動向」第 21 回日本エイズ
学術集会 (2007 年 11 月 28-30 日、広島)

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2
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) ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症: 東
京都における検査と解析 貞升健志, 長島真美,
新開敬行, 尾形和恵, 吉田靖子, 矢野一好,
東京都健康安全研究センター年報, 58 (印刷
中) 2007
- ##### 2. 学会発表
- 1) 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
 - 2) 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
 - 3) イムノクロマト法における陽性例と偽陽性例
の判定ライン出現時間の比較, 長島真美, 貞
升健志, 新開敬行, 尾形和恵, 吉田靖子, 矢
野一好, 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総
会, 広島, 2007
 - 4) 東京都内保健所等の HIV 検査陽性例の血清学
的, 遺伝子学的解析, 貞升健志, 長島真美,
新開敬行, 尾形和恵, 吉田靖子, 矢野一好,
第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会, 広島,
2007

小島 洋子

1. 論文発表

- 1) YOKO KOJIMA, TAKUYA KAWAHATA,
HARUYO MORI, ISAO OISHI, TORU OTAKE,
Recent Diversity of HIV-1 in Individuals who
visited STI-related clinics in Osaka, Japan ,
Journal of Infection and Chemotherapy (in press)

2. 学会発表

- 1) 小島洋子, 川畑拓也, 森 治代, 大竹 徹,
大國 剛, 大阪府内の STI 関連クリニック
における HIV 感染初期例, 第 21 回近畿エイ
ズ研究会学術集会, 大阪, 2007
- 2) 小島洋子, 川畑拓也, 森 治代, 大國 剛,
大阪近隣の未治療新規感染者における薬剤
耐性 HIV-1 の伝播状況, 第 21 回日本エイズ
学会学術集会, 広島, 2007
- 3) 森 治代, 小島洋子, 川畑拓也, 大國 剛,
プライマーにより異なるサブタイプおよび
薬剤耐性変異が検出された HIV-1 重感染例,
第 21 回日本エイズ学会, 広島, 2007

澤田 幸治

中山憲司、斉藤明子、西村一彦、桂 英二、
市原 侃、澤田幸治、田村正秀、本間 寛、
神崎節夫、伊丹 均、大竹明彦、池上 潔、
敦賀靖昭朗. 2005. ラテックス免疫凝集比濁
法を用いた尿中セルロプラスミン自動分析
法の開発. 日本マス・スクリーニング学会誌
15(1):59-64.

中山憲司、斉藤明子、西村一彦、桂 英二、
市原 侃、鈴木智宏、孝口裕一、加藤芳伸、
澤田幸治、田村正秀、本間 寛、小林邦彦、
有賀 正、藤枝憲二、青木継稔. 2005. 3 歳
児健診を利用したウィルソン病スクリー
ニング. 日本マス・スクリーニング学会誌
15(3):41-46.

- 3) 山野公明、古屋宏二、澤田幸治. 2005. エキ
ノコックス症血清診断のための
Peroxidase-ABTS 発色系 ELISA 法の検討. 北
海道立衛生研究所報 55:73-75.
- 4) 山野公明、後藤明子、澤田幸治. 2005. 多包
虫エキノコックス由来ダイニン軽鎖の
cDNA 解析. 北海道立衛生研究所報 55:77-79.
- 5) Kouguchi H, Suzuki T, Yamano K, Honma H,
Sawada Y. 2005. Characteri-
zation of various recombinant antigens from echinococcus
multilocularis for use in the immunodiagnosis.
Protein J 24:57-64.
- 6) Yamano K, Yagi K, Furuya K, Sawada Y,
Honma H, Sato N. 2005. Active alveolar
hydatidosis with sero-negativity for antibody to
the 18kDa antigen. Jpn J Infect Dis
58:122-124.
- 7) Yamano K, Hada N, Yamamura T, Takeda T,
Honma H, Sawada Y. 2006. Serodiagnostic
potential of chemically synthesized
glycosphingolipid antigens in an enzyme-linked
immunosorbent assay (ELISA) for alveolar
echinococcosis. J Hemintol 80, 387-391.
- 8) 山野公明、澤田幸治. 2006. 多包虫シストか
らのエキノコックス症診断用抗原の部分精
製と患者血清との反応性. 北海道立衛生研
究所報 56:91-93.
- 9) Katoh Y, Nakayama K, Adachi N, Suzuki T,
Ichihara N, Tamura M, Honma H, Sawada Y.
2006. Familial genetic analysis of copper
transporting P-type ATPase (ATP7B) gene in
Wilson's disease. Biomed Res Trace Elements
17, 406-411.

斉藤 博

1. 2007 年第 21 回日本エイズ学会総会、広島市
【シンポジウム 12】「HIV 検査・相談—その
様々な取り組みと今後のあり方—」SY-12-4
「長野県佐久地域における HIV/AIDS 発生
動向と対策」高山義浩

H. 知的財産権の出願・登録状況 (2007-2008)

武部 豊

1. 特許取得
1. 「CD81 結合性化合物」(出願準備中)(発明者：武部豊、上西理恵ら)
2. 「HCV 阻害剤」(出願準備中)(出願人：国立感染症研、東レ)(発明者：武部豊、上西理恵ら)
3. 「HIV-1 特異的 RNA 干渉分子」(特願 2007-156767、平成 19 年 6 月 13 日出願)(出願人：(財)ヒューマンサイエンス振興財団)(発明者：武部豊、内藤雄樹、西郷薫、程久美子)
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)(出願人：(財)ヒューマンサイエンス振興財団)(発明者：武部豊)

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

平成 19 年度分担研究報告書

研究課題：我が国における HIV-1 感染症の最新動向に関する分子疫学研究：

我が国中部（長野県）における CRF01_AE 感染クラスターの同定とその公衆衛生的意義。

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：斎藤 博(代表)、高橋 央、四本 美保子、高山 義浩（長野県エイズ拠点病院ネットワーク）、長谷 彩希、上西 理恵、廖 華南、小野木 成美、草川 茂（国立感染症研究所エイズ研究センター）

研究要旨 我が国における HIV 感染者の約 75-80%は欧米型の HIV-1 サブタイプ B である。次いで重要なウイルス株が東南アジア地域に起源をもつ CRF01_AE で、全体の約 10-20%前後を占めると考えられている。我々は、我が国における HIV 感染症の最新動向の解明を目的とする分子疫学研究を進めた結果、CRF01_AE が感染者の圧倒的多数を占める特殊な地域が見出されることが明らかになった。これらの結果に基づき、その分子疫学的特性の詳細とその疫学的・公衆衛生的意義について明らかにしようとするものである。

A. 研究の背景とその目的

我が国における HIV 感染者の約 75-80%は欧米型の HIV-1 サブタイプ B である。これについて重要なウイルス株が東南アジア地域に起源をもつ CRF01_AE で、全体の約 10-20%前後を占めると考えられている。

しかしながら、我が国において網羅的な HIV-1 感染症の分子疫学研究は進められておらず、また、大都市圏の情報のみが先行しており、地方における HIV-1 感染症の実態の把握がなされていない。そこで、東京、大阪などの大都市圏に並び高い HIV-1/AIDS の罹患率が報告されている我が国中部 A 県を分子疫学的に解析することとした。本研究は、その分子疫学的特性の詳細とその疫学的・公衆衛生的意義について明らかにしようとするものである。

B. 研究方法

A 県の 3 都市における HIV 感染者から同意のもとに疫学調査を行い、血液検体の提供を得た。血漿あるいは末梢血リンパ球から抽出した HIV-1 RNA あるいは細胞 DNA を鋳型として PCR を行い、Protease-RT (HXB2:2148-3372) および env C2/V5 (HXB2:6945-7814) 領域の塩基配列を direct sequence 法によって決定した。標準株の塩基配列とのアラインメント後、近隣結合法によって系統樹解析を行い、遺伝子型帰属を決定した。

（倫理面への配慮）

国立感染症研究所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 (H18. 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志によるものである。研究協力の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

82 検体中 84%に当たる 69 検体から Pro-RT と env C2/V5 の両方または片方の塩基配列を得られた。塩基配列の得られた検体の性別、国籍、感染経路、および年齢分布の疫学調査の結果をまとめた(図 1, 2)。塩基配列から系統樹解析(図 3) から遺伝子型分布は全体(日本人 55; 外国人 14) では、CRF01_AE (53); B (15); D (1) で CRF01_AE が 77%を占めた。日本人(n=55) では CRF01_AE (42); B (13)、外国人では CRF01_AE (11); B (2); D (1)であった(表 1)。異性間性接触による感染者の中では CRF01_AE (52); B(8); D (1)で CRF01_AE が 85%を占めた(図 4)。また、CRF01_AE 感染者の年齢の中央値が 48 歳だったのに対しサブタイプ B の感染者の年齢の中央値は 35 歳であった(図 5)。Protease-RT 領域内に CRF01_AE とサブタイプ B の組換え点が疑われた症例(外国人症例)が見出された。

D. 考察

東南アジア地域に起源をもつ CRF01_AE(従来のサブタイプ E)は 90 年代初頭に我が国に侵淫し、以来異性間感染のルートによって、次第に感染を拡げていると考えられるが、地域によっては、感染者のほとんどが、このタイプのウイルスによることが、はじめて明らかになった。また、A 県に特異的なクラスターは見られないことから、この地域の感染の拡大は多地域に由来するウイルスのマルチプル・エントリーによるものと示唆される。サブタイプ CRF01_AE の感染集団の年齢層がサブタイプ B に比べ 10 歳以上も高年齢にシフトしていることと、サブタイプ B

の年齢層が日本全体の HIV-1/AIDS 集団に近いことから、この地域の CRF01_AE の感染拡大は感染経路も年齢層も日本全体に比べユニークな感染集団であると考えられる。

E. 結論

異性間接触が感染ルートとして大きな割合を占める地域があり、CRF01_AE の日本国内感染の拡大に関与していると示唆された。全国と異なった傾向が観察されたことは地域単位での疫学、公衆衛生的サーベイの重要性を示すものとなったと言える。また、ウイルス感染のこれ以上の拡大を避ける為に、都市部での流行の流布だけでなく地方にも感染リスクがあるという事実の周知が求められる。さらに、この地域に属する中高年男性、局地的 HIV-1 感染ハイリスク集団、に対する積極的な働きかけの必要性を示唆する結果となった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表[2007-2008]

1. 論文発表

1. Takebe, Y., Uenishi, R., and Li, X.-J. (2007). Global molecular epidemiology of HIV: Understanding the genesis of AIDS pandemic. "HIV: Molecular biology and pathogenesis: viral mechanisms 48" (ed. Kuan Teh Jeang). Elsevier Book series. in press.
2. Tee, K. K., Pybus, OG., Liao, H., Uenishi, R., Hase, S., Kamarulzaman, A., Li, X.-J., and Takebe, Y. (2007). Chronology of the HIV-1 CRF07_BC expansion in Taiwan. *AID* in press.
3. Han, X., Zhang, M., Dai, D., Wang, Y., Zhang, Z., Liu, J., Geng, W., Jiang, Y., Takebe, Y., and Shang,

- H. (2007). Genotypic resistance mutations to antiretroviral drugs in treatment-naive HIV/AIDS patients living in Liaoning Province, China: baseline prevalence and subtype-specific difference. *AIDS Res Hum Retroviruses*. **23**(3): 357-364.
4. Utsumi, T., Nagakawa, H., Uenishi, R., Kusagawa, S., and Takebe, Y. (2007). An HIV-2-infected Japanese man who was a long-term nonprogressor for 36 years. *AIDS* **21**(13): 1834-1835
5. Naito, Y., Nohtomi, K., Onogi, T., Uenishi, R., Ui-Tei, K., Saigo, K., and Takebe, Y. (2007). Optimal design and validation of antiviral siRNA for targeting HIV-1. *Retrovirology*. **4**(1): 80.
6. Shimizu, S., Urano, E., Futahashi, Y., Miyauchi, K., Isogai, M., Matsuda, Z., Notomi, K., Onogi, T., Takebe, Y., Yamamoto, N., and Komano, J. (2007). Inhibiting lentiviral replication by HEXIM1, a cellular negative regulator of the CDK9/cyclin T complex. *AIDS* **21**: 575-582.
2. 学会発表
1. Tee Kok-Keng, 廖華南、上西理恵、長谷彩希、武部豊. HIV-1 CRF07_BC の東アジアにおける流行拡大の年代決定：アジアにおけるエイズ流行の成り立ちに関する理解の深化に向けて. 第55回日本ウイルス学会学術集会総会 (2007.10.20-23. 札幌)
2. 武部豊、上西理恵、納富香子、長谷彩希、鈴木哲朗、脇田隆字. 感染性HCVクローンJFH-1を用いた感染・増殖アッセイに基づくスクリーニングによる新規標的をもつHCV阻害剤の同定とその解析. 第55回日本ウイルス学会学術集会総会 (2007.10.20-23. 札幌)
3. 椎野禎一郎、佐藤裕徳、保科佳美、山本直樹、武部豊: HIV-1 の RT 領域における遺伝子組換え価と突然変異率の多様性への寄与. 第21回日本エイズ学会 (2007.11.28-11.30. 広島)
4. 上西理恵、正兼亜季、近藤真規子、長谷彩希、廖華南、小野木成美、今井光信、上田幹夫、相良裕子、花房秀次、加藤真吾、草川茂、武部豊. CRF01 とサブタイプ B からなる新規組み替えウイルス株 (URF) の同定とその公衆衛生上の意義. 第21回日本エイズ学会 (2007.11.28-11.30. 広島)
5. 草川茂、上西理恵、内海孝信、長谷彩希、Huanan Liao、小野木成美、林明夫、永川博康、武部豊. HIV-2 感染後 36 年にわたる長期未発症例の同定とその解析：わが国における最古の HIV 感染症例. 第21回日本エイズ学会 (2007.11.28-11.30. 広島)
6. Saki Hase, Yoshihiko Takayama, Mihoko Yotsumoto, Rie Uenishi, Huanan Liao, Narumi Onogi, Shigeru Kusagawa, Hiroshi Saito, Yutaka Takebe. Identification of unique CRF01_AE transmission cluster in Central Japan. 第21回日本エイズ学会 (2007.11.28-11.30. 広島)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
1. 「CD81 結合性化合物」(出願準備中)(発明者：武部豊、上西理恵ら)
2. 「HCV 阻害剤」(出願準備中)(出願人：国立感染症研、東レ)(発明者：武部豊、上西理恵ら)
3. 「HIV-1 特異的 RNA 干渉分子」(特願2007-156767、平成19年6月13日出願)(出願人：(財)ヒューマンサイエンス振興財団)(発明者：武部豊、内藤雄樹、西郷薫、程久美子)
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)(出願人:(財)ヒューマンサイエンス振興財団)(発明者:武部豊)

5. 「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)(出願人:(財)ヒューマンサイエンス振興財団)(発明者:武部豊、脇田隆宇、鈴木哲朗、鈴木亮介)
6. 「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)(出願人:国立感染症研、東大、(株)アルファージェン)(発明者:武部豊、内藤雄樹、西郷薫、程久美子)(東京大学 西郷薫、内藤雄樹と共同出願)
7. 「弱毒型HIV-1塩基配列」(特願2005-08741、平成17年1月17日出願)(出願人:国立感染症研、神奈川県)(発明者:近藤真規子、今井光信、武部豊)
2. 実用新案登録
3. その他

表1

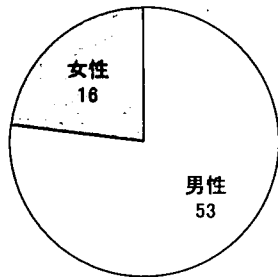
HIV-1遺伝子型分布

				サブタイプ			
				n	CRF01_AE	B	D
日本人	男性	異性間	44	38	6	0	
		同性間	3	0	3	0	
		血液製剤	2	0	2	0	
		薬物使用	1	1	0	0	
		感染経路不明	2	0	2	0	
	女性	異性間	3	3	0	0	
外国人	男性	異性間	1	0	1	0	
	女性	異性間	13	11	1	1	
合計			69	53	15	1	

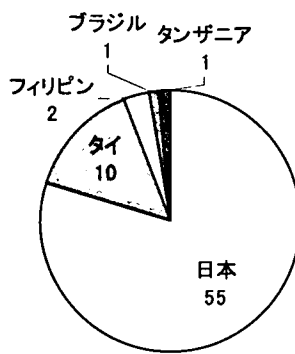
図1

検体属性

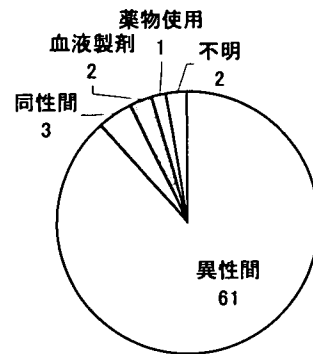
性別



国籍



感染経路



日本全体 (2005厚生労働省データ)

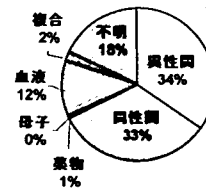
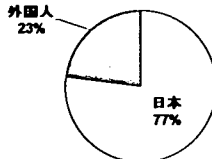
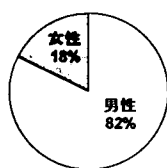


図2

年齢分

HIV感染者全国総計
(2005厚生労働省データ)

A県

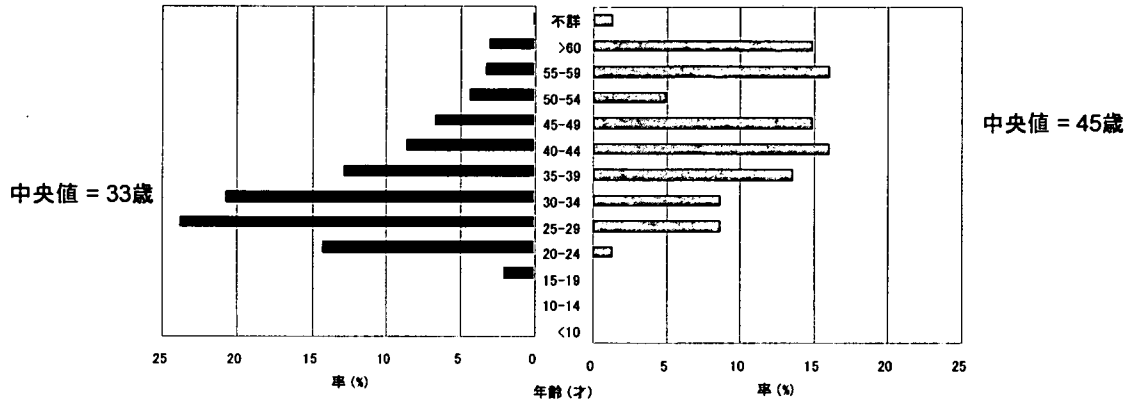


図3

系統樹

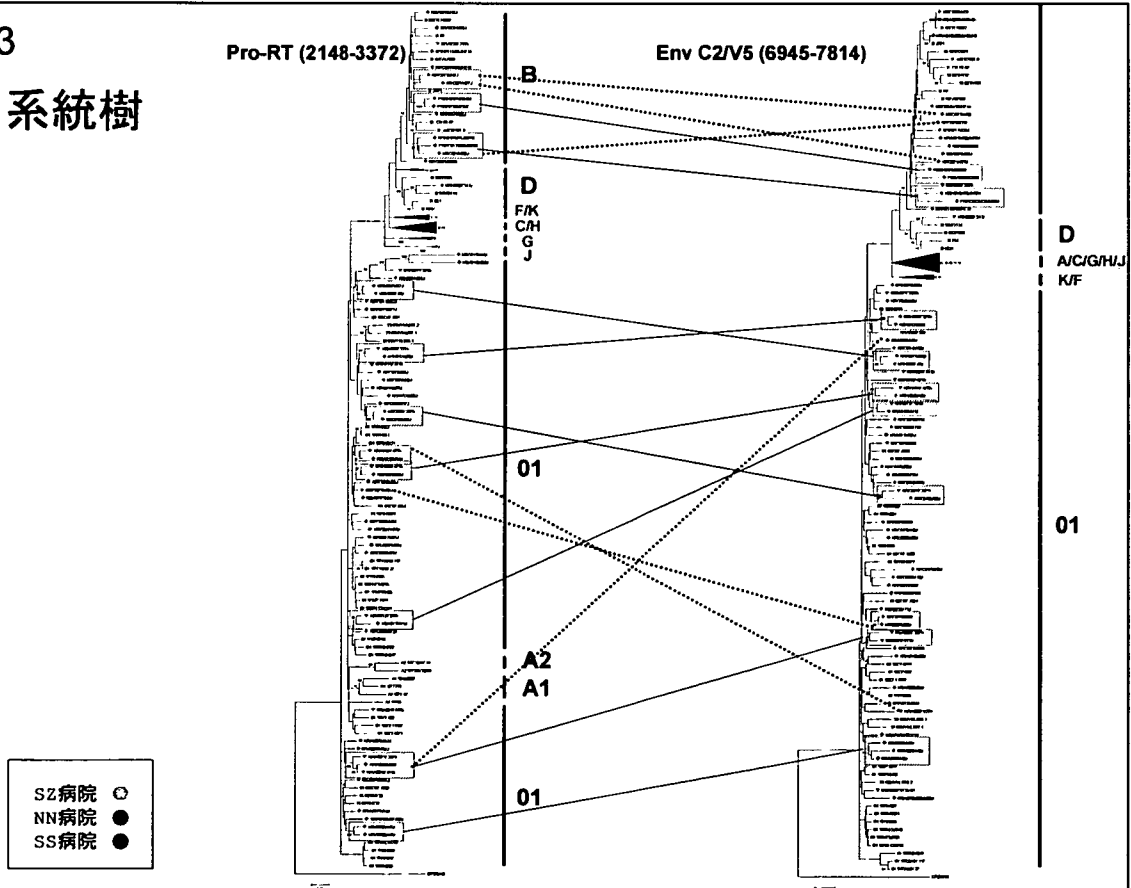


図4

遺伝子型分布

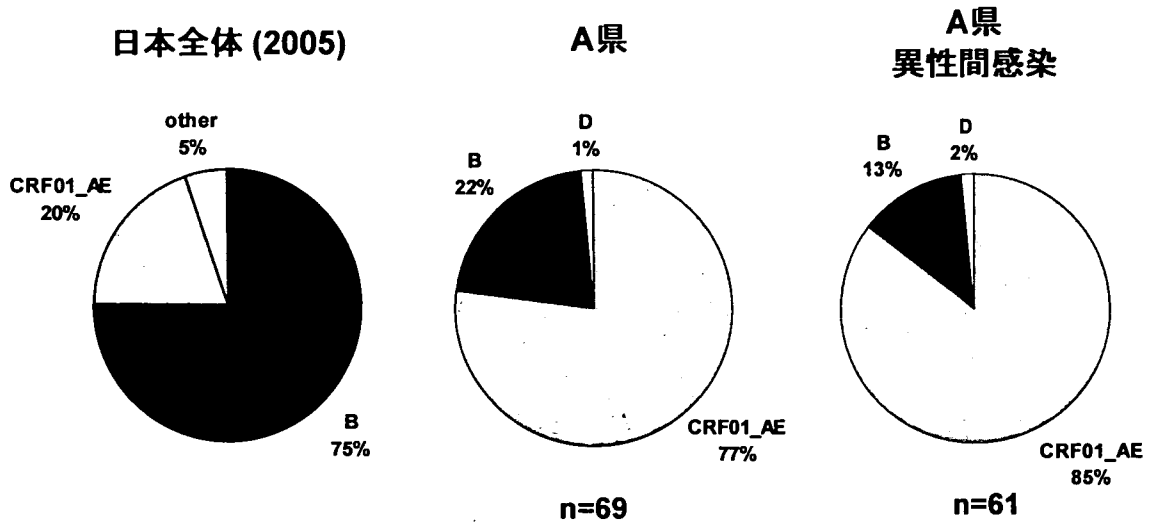


図5

遺伝子型別年齢分布

