

200830015A

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

武 部 豊

平成21（2009）年3月

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

武 部 豊

平成21（2009）年3月

厚生科学研究費補助金総括・研究分担報告書目次

I. 総括研究報告書		
武部 豊	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	1 - 8
II. 研究分担報告書		
1. 武部 豊	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：東関東地域における新知見とその公衆衛生学的意義	9 - 15
2. 駒野 淳	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	17 - 26
3. 花房 秀次	日本人血友病患者の HIV-AIDS 進行が遅い要因の研究	27 - 30
4. 草川 茂	東南アジアにおける HIV-1 流行株のウイルス学的・免疫学的研究の基盤となる研究材料の整備	31 - 38
5. 椎野 禎一郎	日本における HIV-1 感染にみる宿主内・宿主間の HIV-1 ゲノム多様性の分子集団遺伝学的解析	39 - 52
6. 近藤 真規子	首都圏で流行している HIV-1 の分子疫学的研究	53 - 58
7. 加藤 真吾	HIV-2 サブタイプ A と B の核酸検出・定量法の開発	59 - 64
8. 貞升 健志	2005-2008 年の東京都における HIV 遺伝子型モニタリングに関する研究	65 - 68
9. 小島 洋子	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-	69 - 73
10. 千々和 勝己	福岡県における HIV-1 サブタイプについて	75 - 79
11. 長井 忠則	北海道における HIV・エイズの流行状況の変遷と遺伝子型モニタリング	81 - 84
12. 斉藤 博	長野県に於ける HIV 陽性者の疫学的解析	85 - 92
研究協力者		
13. 沢崎 康	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	93 - 99
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		101 - 103

# 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

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・助教）  
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）  
長井 忠則（北海道立衛生研究所 公衆衛生学・所長）

協力研究者： 高山 義浩（佐久総合病院） 四本美保子（長野赤十字病院 部長）  
高橋 央（長野県立須坂病院 部長） 人見重美（つくば大学病院感染症科）  
沢崎 康（エイズ予防財団 課長） 堀 成美（国立感染研 FETP, 駒込病院）

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、国内外の共同研究者の協力を得ながら研究・調査を進め、次の成果を得た。

（国外での研究調査の成果）

- (1) 最新のデータ解析技術を用いることによって、中国の注射薬物乱用者 (IDU) 間の流行に重要な役割をもっている CRF07\_BC および CRF08\_BC の東アジア地域における伝播の時間的・空間的ダイナミクスを明らかにした。両ウイルス株とも 90 年代はじめに中国南西部（雲南省）に生まれ、IDU network を介して、90 年代半ばまでに、それぞれ中国北西部、中国南東部に急速に広がったこと、起源年代推定値からみて、CRF08\_BC が最初に生まれ、ついでそれが母体となって CRF07\_BC が新生したと推定された。台湾における IDU 間の爆発的な流行は、近年のアジアにおけるエイズ流行の最も劇的な出来事であると共に、中国における流行が国外に波及した初めての、また最も顕著な例となっているが、流行起源年代の解析によって、台湾へのウイルス流入時期は、アウトブレイクが検出された時期よりも 2-3 年前の 1999 年末にあることを明らかにした。
- (2) アジアにおける流行の時間経過につれ、流布する流行株間の様々な組換えウイルスが新生し、その重要性がますます増しつつある。東南アジア地域に広く分布している CRF01\_AE とサブタイプ B 間の新たな組換え型流行株として、CRF15\_01B, CRF34\_01B の 2 種がタイで報告されているが、われわれは、マレーシアとの共同研究によって、それらとは異なる新しいタイプの組換え型流行株 CRF33\_01B を見いだした。さらに、最近、マレーシア東岸地域で CRF33\_01B に近縁の新型 CRF を検出した。我が国においても低頻度であるが、日本に流布する 2 種のウイルス株（サブタイプ B と CRF01AE）間の新しいタイプの組換えウイルスが数種見出した。

（国内での研究調査の成果）

- (3) 我が国における HIV-1 感染症の広がり地域差を巡る問題は、これまでほとんど注目されてこなかったが、東京や大阪など大都市圏と長野・茨城県に代表される非大都市圏とでは、感染の広がり際立った差異があることを明らかにした。前者では若壮年層の MSM が、後者では異性間性接触による感染が主要な感染ルートである。また大都市圏の MSM 間の感染拡大が欧米起源のサブタイプ B によるのに対して、長野、茨城県などの地域では東南アジア起源の CRF01\_AE が優位となっているという対照的な関係がみられる。このように地域には大都市圏とは異なる感染拡大の実態があり、都会と異なる流行動態を示している農村部では、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と考えられる。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。
- (4) 両者を分けるもう一つの特徴は、HIV/AIDS 総報告件数全体に占める AIDS 報告件数の割合（いわゆる「いきなりエイズ」の割合）の際立った差異である。日本全体では約 0.3 であるのに対し、特に長野県や茨城県などを含む関東甲信地域では 0.5 近いあるいは 0.5 を超える高い値を示す。このことは、特に非大都市圏で HIV 感染者の捕捉が十分でな



く、病期が進行してから医療機関を訪れる実態があることを示唆している。Active surveillance (積極的な感染者捕捉)が行われていない我が国においては、とりわけ医療現場において、あらゆる機会を捉えて(たとえば入院時、内視鏡を含む外科的処置などに際して、一般検査の一環として)HIV検査を積極的に行うこと、また感染者のパートナー検査のより積極的な勧奨により、感染者の捕捉率を高めるなどの対策がとられる必要があると考えられる。

- (5) 我が国における HIV-2 感染症例として、これまで 3 例の外国人症例が報告されている。うち 2 例は韓国症例(草川班員)、1 例はアフリカ人症例(小島・森班員)であるが、本研究班活動を通じて、偶然の機会から我が国初めての日本人症例(71 才男性)を見いだした。ウイルスゲノム配列に基づく系統関係の解析から、37 年前のセネガルでの交通外傷手術の際に受けた輸血に原因することが確認された。本症例は、HIV/エイズとは関係しない疾患での入院時検査によって偶然に発見されたもので、様々な機会を捉え、一般検査の一環として HIV 検査を行うことが、感染者捕捉率を高め、感染の広がりを予防する上で有効な手だてであることをあらためて示唆する。

#### A. 研究の背景とその目的

本研究班は、分子疫学的アプローチによって、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標とする。またさらに、アジア各地域のエイズ対策状況の分析と合わせ、これら研究調査の成果を、我が国・アジアにおけるエイズ流行制圧に向けた研究・政策提言に繋げ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および HIV 流行の最新動向の解明」

① 分子疫学的手法に加え、流行年代決定など最新のデータ解析技術を駆使してアジアにおける流行の全容解明を目指す。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て研究を進める。

② 国内の HIV 遺伝子型モニタリングを、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協力して行った行い。

(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」

① 我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

② 未分離のアジア型 HIV-1 株の PCR 法を用いた感染性分子クローンの樹立とそのウイルス学的性質の解析

③ 分子進化学的手法による HIV-1 遺伝子組換えの in vitro および in vivo 解析(推野班員)を行った。

(柱 3)「我が国を含むアジアをフィールドとする、HIV 感染感受性・エイズ発症抵抗性に関するウイルスおよび宿主側要因に関する分子疫学的研究」

我が国の HIV 感染症で重要な位置を占める血友病患者の生存率の評価を諸外国との比較で行う。感染後 20 年にわたってエイズを発症していない患者での発症遅延の機構を解析する(花房・駒野班員)

(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)等]における医学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

(柱 1)「分子疫学研究」

① アジアにおけるエイズ流行に関する分子疫学研究

a) 東アジア(中国・台湾)における HIV-1 流行拡大の年代推定とそれによる流行伝播のダイナミクスの解明

CRF07\_BC と CRF08\_BC は、中国における注射薬物乱用者(IDU)の間の流行に関与する最も主要な HIV 株で、それぞれ中国北西部(新疆)および南東部(広西)に最初に報告されたが、その起源、伝播経路には依然未解明な点が多い。

われわれは、DNA データベースから retrieve されたほぼ完全長のゲノム配列に基づき、最新のデータ解析プログラム(BEAST v1.4)を用いて、CRF07\_BC、CRF08\_BC およびその母体となるサブタイプ C の伝播の年代決定およびその系統関係の詳細を解析した。

その結果、これら組換えウイルスの母体となるサブタイプ C は、インドを経て、80 年代初頭(1981 年)に中国南西部(雲南省)に流入し、90 年代初め(1990 年)に雲南省(西部)において、タイに起源をもつサブタイプ B' との間での組換えにより、組換え型流行株 CRF08\_BC が新生したと推定される。CRF08\_BC 流行が最初に報告されたのは隣接する広西(Guangxi)(1997 年頃)であるが、広西における同ウイルスの起源年代は 90 年代半ば(1995 年)と推定された。雲南省に生まれた同ウイルスは 5 年ほどの時間経過の後に、隣接する広西に伝播したと推定される。

一方、CRF07\_BC が生まれたのは 1993 年前後と推定される。CRF08\_BC の場合は異なり、ほぼ同時期に新疆など中国の他地域に伝播したと考えられ、また、共通するサブタイプ C 領域(en v 遺伝子領域)の系統関係の解析から、CRF08\_BC がその直接の母体であることが示唆された。アジアにおける最近の最も劇的な流行は、2000 年代はじめに起こった台湾

における爆発的流行であるが、この流行は、CRF07\_BCの台湾のIDU集団への流入によるもので、-1999年前後に台湾南部に、ついで台湾中部・北部(-2002年)に伝播したものと推定された。

b) CRF01とサブタイプBの間の新しいタイプの組換えウイルスの同定(マレーシア)

マレーシアは、最近になって流行が拡大している地域の一つである。われわれは先に首都クアラルンプールで、この地域に流布する、共にタイに起源をもつCRF01\_AEとサブタイプB'(サブタイプBのタイプvariant)の間の組換え型流行株(CRF33\_01B)を同定したが、マレーシアの東シナ海側のKuantanのIDUから、CRF33に関連するが異なる幾分か異なる組換え構造をもつウイルスを3種(3/17)同定した、これらは同一のゲノム構造をもつことから、新規のCRFであることが明らかになった。またCRF33はクアラルンプールのIDUでは約42%(21/50)を占めるが、Kuantanでは76.5%(13/17)とその比率が高いが、BEASTを用いた系統・祖先関係の解析からは、この新しいCRFはCRF33を母体として生まれたことが示唆された。CRF01とサブタイプBの間のCRFとしては、CRF15、CRF33、CRF34に次ぐ第4のものである。

② 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

a) 我が国におけるHIV感染症の地域差

東京や大阪など全国の主要都市部では、男性同性愛者の間の感染の拡大が著しい。しかし、この傾向は全国的にみて一様でない可能性がある。

われわれは、非大都市圏(地方県)の中に、異性間感染が主要な感染経路と推測させる地域や、エイズ報告件数とHIV感染者報告件数に逆転の見られる地域の存在することに注目し、本年度は、中でも、我が国におけるHIV感染症拡大の原点の一つと考えられる茨城県における解析を進めた。

茨城県は、全国でも最も報告件数の逆転が著しい地域であり、患者・感染者報告総数に占めるエイズ患者報告件数(2000-2005年度)の割合(「いきなりエイズ」率)が0.6を超える(0.61)(長野は0.58)。感染者の年齢分布の中央値は、全国では35才であるのに対して44才と10才以上高齢層にシフトしていること。東南アジア起源のCRF01\_AEが全体の約半数を占め(17/36(47%)) (残り半数は欧米由来のサブタイプB(18/36(50%))、残り1検体はCRF01/B組換えウイルス候補)、日本全体の傾向(サブタイプBが~75%、CRF01\_AEが~20%)と、大きな差異が見られる。さらに、異性間接触による感染者(日本人)に限ると、CRF01(63%)に対してサブタイプB(32%)とCRF01優位の傾向がより著しく、長野県と類似した傾向が見いだされた。

また、神奈川県の場合には、CRF01が半数を占めた時期からこの数年だけに限るとサブタイプBの割合が増加しつつある(近藤班員)。この傾向は茨城県でも見られる。

b) 我が国における新規組換えウイルスの同定

欧米型のサブタイプBと東南アジア起源のCRF01\_AEの間の組換えウイルス(unique recombinant forms, URFs)を現在までに4例を同定した。

うち2例は外国人(アジア人)症例、2例は日本人症例である(近藤・加藤・武部・草川班員ら)。その中には、見かけ上なら疫学的関連性がないにも拘わらず全く同一の組換え構造をもつものが見いだされている。

(注II)「研究資源の整備・拡充」

アジア型HIV-1株の分離、ゲノム配列の決定を進め、databaseの拡充を図るとともに感染性分子クローンの樹立を進め、本年度あらたに、CRF07BC、CRF3301Bの感染性分子クローンの分離に成功した(草川班員)。分子進化学的手法によって、HIV-1組換え頻度は遺伝子変異によるよりも10倍高いレベルにあることなどを明らかにした(椎野班員)。

(注III)「エイズ発症抵抗性に関するウイルスおよび宿主側要因に関する分子疫学的研究」

我が国血友病患者の生存率が他諸国に比べて高いことが示された(花房班員)。そのメカニズムに関して、中和抗体の関与を示唆した(駒野班員)。

D. 考察

① 東アジア地域における重要な流行株であるCRF07およびCRF08の伝播の時間的・空間的ダイナミクスが初めて解明された。今後、CRF01などその他のアジアに固有の流行ウイルス株を含め、アジアにおける流行の成り立ちとその全容に関するより深い理解を目指す。

② 流行の時間経過につれ、様々な組換えウイルスが新生し、その重要性がますます増しつつある。アジア地域において第4番目のCRF候補をマレーシアにおいて同定した。我が国においても低頻度であるが、新しいタイプの組換えウイルスが見いだされつつある。

③ 我が国におけるHIV-1感染症の広がり地域差を巡る問題は、これまでほとんど注目されてこなかった。ここに明らかにされたように、非大都市圏には大都市圏とは異なる感染拡大の実態がある。都会と異なる流行動態を示している農村部では、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と考えられ、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。また、これらの知見は、実効的な予防戦略立案のためには、我が国におけるHIV感染の拡大が決して一様でないことを考慮したよりきめ細かい検討・継続的モニタリングが必要であることを示唆する。

E. 結論

① 我が国におけるHIV感染症拡大の背景を理解するには

国内だけでなく、国外とりわけ近隣アジア諸国における動向を絶えず注視する必要がある。本年度の研究によって東アジア地域におけるIDU流行の時間的・空間的伝播の様相が初めて明らかにされた。また、国内外で新たな組換えウイルスが新生している状況が



明らかにされた。

② 我が国における HIV 感染症の広がりは決して一様で

はなく、地域によっては異性間感染が主要なルートとなっていて、しかも東南アジアに起源をもつウイルスが広がっている実態が明らかにされた。これらの事実は、各地域の実情・発生動向に即した HIV 対策の必要性を示すものである。

#### 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) Xia, X., Lu, L., Tee, K. K., Zhao, W., Wu, J., Yu, J., Li, X., Lin, Y., Mukhtar, MM., Hagedorn, CH., Takebe, Y. (2008). The unique HCV genotype distribution and the discovery of a novel subtype 6u among IDUs co-infected with HIV-1 in Yunnan, China. *J. Med Virol.* 80 (7): 1142-52.

2) Tee, K. K., Pybus, OG., X-J, Li., Han, X., Shang, H., Kamarulzaman, A., and Takebe, Y. (2008). Temporal and spatial dynamics of human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant forms 08<sub>BC</sub> and 07<sub>BC</sub> in Asia. *J. Virol* 82: 9206-9215.

3) Shimizu, N., Tanaka, A., Mori, T., Ohtsuki, T., Hoque, A., Jinno-Oue, A., Apichartpiyakul, C., Kusagawa, S., Takebe, Y., and Hoshino, H. (2008). A formylpeptide receptor, FPRL1, acts as an efficient coreceptor for primary isolates of human immunodeficiency virus. *Retrovirology* 5: 52

4) Takebe, Y., Uenishi, R., and Li, X-J. (2008). Global molecular epidemiology of HIV: Understanding the genesis of AIDS pandemic. "HIV-1: Molecular biology and pathogenesis" (ed. Kuan Teh Jeang). *Advances in Pharmacology* vol. 56: 1-25.

###### 2. 学会発表 (2008-2009)

1) 武部豊. HCV エントリー阻害剤の同定とその解析: ポスト-HAART 時代のエイズ治療戦略の開発に向けて. 第 8 2 回日本感染症学会 (2008.4.17-4.18. 松江市 島根県民会館)

2) Kok-Keng Tee, Oliver Pybus, Joseph Parker, Kee Peng Ng, Adeeba Kamarulzaman, Yutaka

Takebe. Timing of HIV-1 recombination: a novel approach. *Keystone Symposia* (4.8-13, 2008. USA).

3) 武部豊. CD81 を標的とする HCV エントリー阻害剤候補の同定とその解析. 第 18 回抗ウイルス療法研究会 (2008.5.23-24. 鹿児島)

4) 廖華南、Kok Keng Tee、長谷彩希、上西理恵、LiXiao-jie、Adeeba Kamarulzaman、草川茂、PhamHong Thang、Nguyen tran Hien、Xiaoxu Han、Hong Shang、Pybus Oliver、武部豊. HIV-1 組換え型流行株のアジアにおける感染拡大の年代推定. 第 56 回日本ウイルス学会 (2008.10.26-10.28. 岡山)

5) 武部豊、上西理恵、納富香子、廖華南、長谷彩希、鈴木哲朗、脇田隆宇、袴田航. CD81 を標的とする新しいクラスの低分子性 HCV エントリー阻害剤の同定. 第 56 回日本ウイルス学会 (2008.10.26-10.28. 岡山)

6) 上西理恵、廖華南、袴田航、納富香子、長谷彩希、赤澤大輔、鈴木哲朗、脇田隆宇、武部豊. HCV JFH-1 infectivity assay を用いた低分子 HCV 阻害剤の探索とその評価. 第 56 回日本ウイルス学会 (2008.10.26-10.28. 岡山)

7) 森一泰、杉本智恵、成瀬妙子、椎野禎一郎、武部豊、木村彰方、山本直樹、永井美之. Heterologous SIV 感染モデルによる多様性ウイルス感染を防御する宿主応答の解析. 第 22 回日本エイズ学会 (2008.11.26-11.28. 大阪)

8) 長谷彩希、上西理恵、廖華南、草川茂、人見重美、武部豊. 日本における HIV-1 感染症の最近動向: 東関東地域における新知見. 第 22 回日本エイズ学会 (2008.11.26-11.28. 大阪)

9) 椎野禎一郎、貞升健志、長島真美、杉浦互. HIV-1 薬剤耐性変異の感染者集団における固定/消失時間の解析. 第 22 回日本エイズ学会 (2008.11.26-11.28. 大阪)

##### 駒野 淳

###### 1. 論文発表

1) Urano E, Kariya Y, Futahashi Y, Ichikawa R, Hamatake M, Fukazawa H, Morikawa Y, Yoshida T, Koyanagi Y, Yamamoto N, Komano J. Identification of the P-TEFb complex-interacting domain of Brd4 as an inhibitor of HIV-1 replication by functional cDNA library screening in MT-4 cells. *FEBS Let* (in press)

2) Hamatake M, Aoki T, Futahashi Y, Urano E, Yamamoto N, Komano J. Ligand-independent higher-order multimerization of CXCR4, a G-protein-coupled chemokine receptor involved in the targeted metastasis. *Cancer Sci* (in press)

3) Urano E, Aoki T, Futahashi Y, Murakami T,



- Morikawa Y, Yamamoto N, Jun Komano J. Substitution of the myristoylation signal of human immunodeficiency virus type 1 Pr55Gag with the phospholipase C delta 1 pleckstrin homology domain results in infectious pseudovirion production. *J Gen Virol* (in press)
- 4) 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. *AIDS*. May 31; 22(9):1081-3, 2008.
  - 5) Akihiko Ryo, Naomi Tsurutani, Kenji Ohba, Ryuichiro Kimura, Jun Komano, Mayuko Nishi, Hiromi Soedal, 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. SOCS1 is an inducible host factor during HIV-1 infection and regulates the intracellular trafficking and stability of HIV-1 Gag. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jan 8; 105(1):294-9 2008.
  - 6) Takeshi Yoshida, Yuji Kawano, Kei Sato, Yoshiharu Miura, Yoshinori Ando, Jun Aoki, Jun Komano, Yuetsu Tanaka, Yoshio Koyanagi. A CD63 mutant inhibits T-cell tropic human immunodeficiency virus type 1 entry by disrupting CXCR4 trafficking to the plasma membrane. *Traffic*. Apr; 9(4):540-58 2008.
  - 7) 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. *AIDS*. May 31; 22(9):1081-3, 2008.
  - 8) Akihiko Ryo, Naomi Tsurutani, Kenji Ohba, Ryuichiro Kimura, Jun Komano, Mayuko Nishi, Hiromi Soedal, 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. SOCS1 is an inducible host factor during HIV-1 infection and regulates the intracellular trafficking and stability of HIV-1 Gag. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jan 8; 105(1):294-9 2008.
  - 9) Takeshi Yoshida, Yuji Kawano, Kei Sato, Yoshiharu Miura, Yoshinori Ando, Jun Aoki, Jun Komano, Yuetsu Tanaka, Yoshio Koyanagi. A CD63 mutant inhibits T-cell tropic human immunodeficiency virus type 1 entry by disrupting CXCR4 trafficking to the plasma membrane. *Traffic*. Apr; 9(4):540-58 2008.
2. 学会発表 (抜粋)
- 海外
- 1) Takeshi Yoshida, Yuji Kawano, Yoshinori Ando, Kei Sato, Jun Komano, Yuetsu Tanaka and Yoshio Koyanagi. A CD63 MUTANT INHIBITS CXCR4 TRAFFICKING TO THE PLASMA MEMBRANE AND BLOCKS X4 HIV-1 ENTRY. CSH Meeting on Retroviruses, May 18-24, 2008, Cold Spring Harbor, NY
  - 2) Emiko Urano, Yuki Kariya, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Yuko Morikawa, Takeshi Yoshida, Yoshio Koyanagi, Naoki Yamamoto, and Jun Komano. Identification of the carboxy-terminal domain of bromodomain containing 4 as a specific silencer of HIV-1 replication. CSH Meeting on Retroviruses, May 18-24, 2008, Cold Spring Harbor, NY
  - 3) Toru Aoki, Saki Shimizu, Emiko Urano, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Kazuo Terashima, Hirokazu Tamamura, Tsutomu Murakami, Yuko Morikawa, Naoki Yamamoto and Jun Komano. Functional substitution of the myristoylation signal of HIV-1 Gag with phospholipase C delta 1 pleckstrin homology domain. CSH Meeting on Retroviruses, May 18-24, 2008, Cold Spring Harbor, NY
- 国内
- 1) Makiko Hamatake, Yuko Futahashi, Toru Aoki, Naoki Yamamoto, Jun Komano. Detection of ligand-independent higher-order oligomerization state of a G-protein-coupled receptor CXCR4 by BiFC/BRET. The 8th Awaji International Forum on Infection and Immunity Awaji 2008, 2008年、兵庫
  - 2) Toru Aoki, Saki Shimizu, Emiko Urano, Makiko Hamatake, Kazuo Terashima, Hirokazu Tamamura, Tsutomu Murakami, Yuko Morikawa, Naoki Yamamoto, Jun Komano. Substitution of the myristoylation signal of HIV-1 Pr55Gag with PLC delta 1 pleckstrin homology domain results in fully infectious pseudovirion production. The 8th Awaji International Forum on Infection and Immunity Awaji 2008, 2008年、兵庫
  - 3) Emiko Urano, Yumi Kariya, Makiko Hamatake, Hidesuke Fukazawa, Yuko Morikawa, Yoshio Koyanagi, Naoki Yamamoto, Jun Komano. P-TEFb complex-interacting domain of Brd4 inhibits HIV-1 replication through restricting Tat-mediated enhancement of LTR promoter activity. The 8th Awaji International Forum on Infection and Immunity Awaji 2008, 2008年、兵庫

- 4) 浦野 恵美子, 奥長浩之, 森川裕子, 駒野 淳. DNA J/HSP40 Co-chaperone family による HIV-1 複製抑制. 第 56 回日本ウイルス学会 学術集会 2008 年, 岡山
- 5) 駒野 淳, 浦野 恵美子, 刈屋 祐美, 二橋 悠子, 市川 玲子, 濱武 牧子, 深觸 秀輔, 森川 裕子, 芳田 剛, 小柳 義夫, 山本 直樹. T 細胞における HIV-1 抵抗性遺伝子のスクリーニング - Brd4 C 末端ドメインの同定とその機能解析. 第 56 回日本ウイルス学会 学術集会 2008 年, 岡山
- 6) 駒野 淳, 濱武 牧子, 青木 徹, 浦野 恵美子, 二橋 悠子, 山本 直樹. BiFC/BRET による癌転移増強分子 CXCR4 の Ligand 非依存的な多量体形成の解析. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008, 名古屋
- 7) 村上 努, 大隈 和, 田中礼子, 仲宗根正, 濱武牧子, 駒野 淳, 谷中幹郎, 田中勇悦, 山本直樹. KRH-3955 は経口投与可能な高活性抗 X4 HIV-1 阻害剤である. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008, 大阪
- 8) 青木 徹, 清水佐紀, 浦野恵美子, 濱武牧子, 寺嶋一夫, 玉村啓和, 村上 努, 森川裕子, 山本直樹, 駒野 淳. HIV-1 Pre55Gag のミリスチル基非依存性ウイルス粒子産生と感染性. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008, 大阪
- 9) 高橋良明, 村上 努, 駒野 淳, 古田 篤司, 田中礼子, 山本直樹, 田中勇悦. 宿主由来タンパク OX40L, OX40 の HIV-1 感染に与える影響. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008, 大阪
- 10) 浦野 恵美子, 奥長浩之, 森川裕子, 山本直樹, 駒野 淳. Inhibition of HIV-1 replication by co-chaperone DNA J/HSP40 protein family. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪
- 11) 小林明子, 芳田 剛, 駒野 淳, 小柳義夫. レンチウイルスバクターを用いた抗 HIV 因子のスクリーニングとその解析. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2008, 大阪
- 12) Makiko Hamatake, Yuko Futahashi, Toru Aoki, Naoki Yamamoto, Jun Komano. Detection of ligand-independent higher-order oligomerization state of a G-protein-coupled receptor CXCR4 by BiFC/BRET. BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会), 2008, 神戸
- 13) Emiko Urano, Yumi Kariya, Makiko Hamatake, Hidesuke Fukazawa, Yuko Morikawa, Yoshio Koyanagi, Naoki Yamamoto, Jun Komano. P-TEFb complex-interacting domain of Brd4 inhibits HIV-1 replication through restricting Tat-mediated enhancement of LTR promoter activity. BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会), 2008, 神戸
- 14) Toru Aoki, Saki Shimizu, Emiko Urano, Makiko

Hamatake, Kazuo Terashima, Hirokazu Tamamura, Tsutomu Murakami, Yuko Morikawa, Naoki Yamamoto, Jun Komano. Substitution of the myristoylation signal of HIV-1 Pr55Gag with PLC delta 1 pleckstrin homology domain results in fully infectious pseudovirion production. BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会), 2008, 神戸

#### 草川 茂

##### 1. 論文発表

- 1) Shimizu N., Tanaka A., Mori T., Ohtsuki T., Hoque A., Jinno-Oue A., Apichartpiyakul C., Kusagawa S., Takebe Y. and Hoshino H. A formylpeptide receptor, FPRL1, has the capacity to work as a novel efficient coreceptor for human and simian immunodeficiency viruses. Retrovirology. 2008 5(1): 52.

##### 2. 学会発表

- 1) 廖華南, Kok Keng Tee, 長谷彩希, 上西理恵, Li Xiao-jie, Adeeba Kamarulzaman, 草川茂, Pham Hong Thang, Nguyen tran Hien, Xiaoxu Han, Hong Shang, Pybus Oliver, 武部豊: HIV-1 組換え型流行株のアジアにおける感染拡大の年代推定 第 56 回日本ウイルス学会学術集会, 2008 年 10 月
- 2) 長谷彩希, 上西理恵, 廖華南, 草川茂, 人見重美, 武部豊: 日本における HIV-1 感染症の最近動向: 東関東地域における新知見 22 回日本エイズ学会学術集会総会, 2008 年 11 月

#### 花房 秀次

##### 論文

- 1) 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. [Epub ahead of print]
- 2) Tanaka R, Hanabusa H, Kinai E, Hasegawa N, Negishi M, Kato S. Intracellular efavirenz levels in peripheral blood mononuclear cells from human immunodeficiency virus-infected individuals. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Feb;52(2):782-5. Epub 2007 Dec 10.

##### 国内

##### 論文発表

- 1) インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン(解説) 田中一郎 (奈良県立医科大学 小児科), 天野景裕, 瀧正志, 岡敏明, 酒井道生, 白幡聡, 高田昇, 高松純樹, 竹谷英之, 花房秀次, 日笠聡, 福武勝幸, 藤井輝久, 松下正, 三間屋純一, 吉岡章, 嶋綠倫, 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会 日本血栓止血学会誌 (0915-7441)19 巻 4 号 Page520-539(2008.08)



- 2) 国内のインヒビター保有血友病患者における遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子製剤(注射用ノボセブ)の高用量単回投与に関する臨床研究 白幡聡(産業医科大学 小児科), 嶋緑倫, 岡敏明, 天野景裕, 花房秀次, 瀧正志, 三間屋純一, 松下正, 高松純樹, 日笠聡, 小阪嘉之, 須賀健一, 酒井道生, 梶原真清恵, 高田昇, 吉岡章 日本血栓止血学会誌 (0915-7441)19 巻 2 号 Page244-256(2008.04)
- 3) わが国における後天性凝固因子インヒビターの実態に関する 3 年間の継続調査 予後因子に関する検討 田中一郎(奈良県立医科大学 小児科), 天野景裕, 瀧正志, 岡敏明, 酒井道生, 白幡聡, 高田昇, 高松純樹, 竹谷英之, 花房秀次, 日笠聡, 福武勝幸, 藤井輝久, 松下正, 三間屋純一, 吉岡章, 嶋緑倫 日本血栓止血学会誌(0915-7441)19 巻 1 号 Page140-153(2008.02).

#### 近藤真規子

##### 1. 論文発表

- 1) 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) Kondo M, Sudo K, Sano T, Sagara H, Iwamuro S, Imai M :The genetic diversity of HIV-1 subtype B in Tokyo and Yokohama area, Japan, XVII International AIDS Conference, 3-8 August 2008, CDC0076, Mexico City
- 2) 近藤真規子、田中理恵、須藤弘二、佐野貴子、岩室紳也、倉井華子、立川夏夫、相楽裕子、加藤真吾、今井光信: 汎用リアルタイム PCR 装置を用いた HIV-1 RNA 定量法の検討、第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会 (2008 年 11 月 26~11 月 28 日、大阪)
- 3) 木内英、岩室紳也、相楽裕子、大木茂、元重京子、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の AZT 薬物動態と副作用、第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会 (2008 年 11 月 26~11 月 28 日、大阪)
- 4) 佐野貴子、山中晃、金子恵、井戸田一朗、平井由児、岩室紳也、須藤弘二、近藤真規子、今井光信: 唾液で検査可能な HIV 迅速検査試薬の検討、第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会 (2008 年 11 月 26~11 月 28 日、大阪)
- 5) 須藤弘二、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および検査制度の調査、第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会 (2008 年 11 月 26~11 月 28 日、大阪)

#### 加藤 真吾

##### 1. 論文発表

- 1) Tanaka R, Hanabusa H, Kinai E, Hasegawa N, Negishi M, Kato S. (2008). Intracellular Efavirenz Levels in Peripheral Blood Mononuclear Cells from HIV-Infected. Antimicrob Agents Chemother. 52: 782-785.

#### 貞升 健志

##### 1. 論文発表

- 1) 貞升健志, 長島真美, 新開敬行, 尾形和恵, 仲真晶子, 矢野一好: 東京都における 2007 年 HIV 検査陽性例の遺伝子学的、血清学的解析 日本エイズ学会誌 (投稿中)

##### 2. 学会発表

- 1) 貞升健志, 長島真美, 新開敬行, 尾形和恵, 原田幸子, 仲真晶子, 矢野一好: 2005-2008 年の東京都内保健所等 HIV 検査陽性例の薬剤耐性変異の解析, 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪(2008.11)
- 2) 長島真美, 新開敬行, 尾形和恵, 原田幸子, 貞升健志, 仲真晶子, 矢野一好: BED assay を使用した東京都内保健所等における HIV 検査陽性例の血清学的解析, 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪(2008.11)

#### 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, 14:51-55, 2008.
- 2) 森 治代、小島洋子、川畑拓也、後藤哲志. 未治療 HIV-1 感染者に検出された V108I 変異が efavirenz 耐性誘導に及ぼす影響、日本エイズ学会誌、10:184-190、2008

##### 2. 学会発表

- 1) 小島洋子、川畑拓也、森 治代、大國 剛、大阪府内の性病科・泌尿器科・婦人科を定点とした HIV-1 の疫学調査、第 22 回近畿エイズ研究会学術集会、奈良、2008
- 2) 森 治代、小島洋子、川畑拓也、大國 剛、Mismatched primers detected covert drug-resistant mutations in a patient of HIV-1 dual infection (HIV-1 重感染の患者においてミスマッチのプライマーが隠れた薬剤耐性変異を検出した)、XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, 3-8 August 2008, Mexico City (第 17 回国際エイズ会議、



- 2008年8月3-8日、メキシコシティ)
- 3) 森 治代、小島洋子、川畑拓也、大國 剛、Mismatched primers detected covert drug-resistant mutations in a patient of HIV-1 dual infection (HIV-1 重感染の患者においてミスマッチのプライマーが隠れた薬剤耐性変異を検出した)、3rd International Workshop on HIV Transmission, 2008, Mexico City (第3回国際 HIV 伝播ワークショップ、メキシコシティ)
  - 4) 小島洋子、川畑拓也、森 治代、大阪府の HIV/HBV 重感染例における HBV 遺伝子型別、小島洋子、川畑拓也、森 治代、第22回日本エイズ学会学術集会、大阪、2008
  - 5) 川畑拓也、小島洋子、森 治代、大國 剛、古林敏一、早川謙一、木村博子、岩佐 厚、谷口幸一、谷口 恭、大阪府内の診療所を定点とした HIV 疫学調査、第24回地研全国協議会近畿支部疫学情報部会定期研究会、京都、2008

8. 「C型肝炎ウイルス (HCV) 増殖阻害剤」(特願 2007-018145、2007年1月29日)
9. 「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、2006年12月27日)
10. 「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、2005年2月28日)

近藤真規子 班員

11. 「弱毒型 HIV-1 塩基配列」(特願 2006-191891、2005年7月27日) (近藤真規子、今井光信、武部 豊)
12. 「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。

長井 忠則

1 論文発表

- 1) 長野秀樹、地主勝、工藤伸一、長井忠則、嶋田津秋、藤田義司、岡野 素彦、2009、北海道における C 型肝炎ウイルス検査について、北海道公衆衛生学会誌 (投稿中)

齊藤 博

- 1) 長野県に於ける HIV 陽性者の診断契機と免疫不全進行度 四本美保子、北野喜良、齊藤博 信州医誌、54(4):183-187,2006
- 2) 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
- 3) 平成19年度 HIV 感染症実態調査結果報告書 齊藤博、北野喜良、柳川宗平、本田孝行、高山義浩、鳥海宏、清水一功 長野医報、553:19-27,2008

H. 知的財産権の出願・登録状況 (2007-2008)  
武部 豊

主任研究者 (武部班員)

1. 「アジア型 HIV DNA (仮称)」(準備中)
2. 「HIV/HCV デュアル・インヒビター (仮称)」(準備中)
3. 「C型肝炎ウイルス進入阻害剤」(準備中)
4. 「新規 HIV-1 阻害剤」(特願 2008-333922、2008年12月26日)
5. 「HCV 阻害剤」(特願 2008-115873、2008年4月25日)
6. 「新規 HCV エントリー阻害剤」(特願 2008-33598、2008年2月14日)
7. 「HIV-1 特異的 RNA 干渉分子」(特願 2007-156767、2007年6月13日)

## II. 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：東関東地域における新発見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：人見 重美（筑波大学付属病院感染症科）、長谷 彩希、上西 理恵、廖 華南、草川 茂（国立感染症研究所エイズ研究センター）

研究要旨 日本における HIV 感染者の約 75-80%は欧米型の HIV-1 サブタイプ B、ついで東南アジアに起源をもつ CRF01\_AE が、全体の約 10-20%を占めると考えられている。しかし、一方日本には CRF01\_AE が重積している地域が存在することが明らかになっている。我々は、日本の非大都市圏における HIV 感染症の最新動向の解明を目的とし、1990 年代初めに外国人の感染者が多数見出された東関東地域に注目し、解析を行った。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。前年、解析を行った日本中部 A 県で、CRF01\_AE が重積していることが明らかになったことを踏まえて、A 県と同様に 1990 年代初めに外国人の感染者が多数見出された東関東地域、茨城県に注目し、解析を行った。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

茨城県の 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。血漿から抽出した HIV-1 RNA 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

全 42 サンプル中 86%に当たる 36 検体で protease-RT と envelop の両方または片方の塩基配列を得られた。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）。遺伝子型分布は全体（n=34；日本人 29；外国人 5）では、CRF01\_AE (17)；B (18)；RF\_01B (CRF01\_AE と B 間の組換えあるいは重感染) (1)であった。日本人では



CRF01\_AE (13); B (17); RF\_01B(1)、外国人では CRF01\_AE (4); B (1)であった (表 1, 図 3)。異性間接触による感染者の中では CRF01\_AE が全体の 63%を占め、一方 MSM では例外なくサブタイプ B であった。また、2004 年以前では CRF01\_AE が全体の 69%を占めていたが、2005 年以降それまで 30%未満であったサブタイプ B が 81%にまで急増した (図 4)。

#### D. 考察

東南アジア地域に起源をもつ CRF01\_AE 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、地域によってこのタイプのウイルスが感染に関与する割合が違うことが、明らかになった。検体集団は日本中部 A 県同様、日本全国の HIV 感染集団に比べ平均年齢が 10 歳程度高く、感染経路が同性間接触に代わり異性間接触に集中している傾向にあるものの、茨城県では異性間接触による感染において、2004 年まで圧倒的に優位であった CRF01\_AE が、それ以降サブタイプ B 優位へ大きくシフトし始めていることが示された。日本における HIV 感染症拡大に大きな地域差があることを示す新たな知見と考えられる。

#### E. 結論

近年主に CRF01\_AE が主流であった異性間接触感染の集団に同性間接触感染での流行株サブタイプ B が介入してき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、公衆衛生学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、この地域における局地的 HIV-1 感染リスクの転換に合わせ、臨機応変な感染予防の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[2008-2009]

##### 論文発表

1. Tee KK., Takebe, Y., Kamarulzaman, A. (2008). Emerging and re-emerging viruses in Malaysia, 1997-2007. *Int J Infect Dis.* Nov. 13.
2. Xia, X., Zhao, W., Tee, kk., Feng, Y., ZTakebe, Y., Li, Q., Pybus, OG., Lu, L. (2008). Complete genome sequencing and phylogenetic analysis of HCV isolates from China reveals a new subtype designated 6u. *J Med Virol.* 80 (10):1740-1746.
3. Xia, X., Lu, L., Tee, K. K., Zhao, W., Wu, J., Yu, J., Li, X., Lin, Y., Mukhtar, MM., Hagedorn, CH., Takebe, Y. (2008). The unique HCV genotype distribution and the discovery of a novel subtype 6u among IDUs co-infected with HIV-1 in Yunnan, China. *J. Med Virol.* 80 (7): 1142-52.
4. Tee, K. K., Pybus, OG., X-J, Li., Han, X., Shang, H., Kamarulzaman, A., and Takebe, Y. (2008). Temporal and spatial dynamics of human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant forms 08\_BC and 07\_BC in Asia. *J. Virol* 82: 9206-9215.
5. Shimizu, N., Tanaka, A., Mori, T., Ohtsuki, T., Hoque, A., Jinno-Oue, A., Apichartpiyakul, C., Kusagawa, S., Takebe, Y., and Hoshino, H. (2008). A formylpeptide receptor, FPRL1, acts as an efficient coreceptor for primary isolates of human immunodeficiency virus. *Retrovirology* 5: 52
6. Liu, P., Xiang, K., Tang, H., Zhang, W., Wang, X., Tong, X., Takebe, Y., Yang, R. (2008). Molecular epidemiology of human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus in former blood donors in central China. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008

Jan ;24(1):1-6.

7. Takebe, Y., Uenishi, R., and Li, X-J. (2008). Global molecular epidemiology of HIV: Understanding the genesis of AIDS pandemic. "HIV-1: Molecular biology and pathogenesis" (ed. Kuan Teh Jeang). *Advances in Pharmacology* vol. 56: 1-25.

#### 和文

8. 武部豊、長谷彩希、廖華南、上西理恵「アジアにおけるエイズ危機と日本:危険水域に入った我が国」*感染・炎症・免疫* 38(3): 2-13 (2008)
9. 武部豊、山本直樹「エイズワクチン・トライアル失敗の意味すること」*病原微生物検出情報 Infectious Agents Surveillance Report (IASR)*. June, 2008
10. 廖華南、長谷彩希、上西理恵、武部豊、「エイズに対する新規治療薬の開発動向」*Pharmastage ファームステージ* 2008年6、8月号

#### 学会発表

1. 武部豊. HCV エントリー阻害剤の同定とその解析:ポスト-HAART時代のエイズ治療戦略の開発に向けて. 第82回日本感染症学会 (2008.4.17- 4.18, 松江市 島根県民会館)
2. Kok-Keng Tee, Oliver Pybus, Joseph Parker, Kee Peng Ng, Adeeba Kamarulzaman, Yutaka Takebe. Timing of HIV-1 recombination: a novel approach. *Keystone Symposia* (4.8-13, 2008, USA).
3. 武部豊. CD81 を標的とする HCV エントリー阻害剤候補の同定とその解析. 第18回抗ウイルス療法研究会 (2008.5.23- 24. 鹿児島)
4. 廖華南、Kok Keng Tee、長谷彩希、上西理恵、LiXiao-jie、Adeeba Kamarulzaman、草川茂、PhamHong Thang、Nguyen tran Hien、Xiaoxu Han、Hong Shang、Pybus Oliver、武部豊. HIV-1 組換え型流行株のアジアにおける感染拡大の年代推定. 第56回日本ウイルス学会 (2008.10.26- 10.28, 岡山)
5. 武部豊、上西理恵、納富香子、廖華南、長谷彩希、鈴木哲朗、脇田隆字、袴田航. CD81 を標的とする新しいクラスの低分子性 HCV エントリー阻害剤の同定. 第56回日本ウイルス学会 (2008.10.26- 10.28, 岡山)
6. 上西理恵、廖華南、袴田航、納富香子、長谷彩希、赤澤大輔、鈴木哲朗、脇田隆字、武部豊. HCV JFH-1 infectivity assay を用いた低分子 HCV 阻害剤の探索とその評価. 第56回日本ウイルス学会 (2008.10.26- 10.28, 岡山)
7. 森一泰、杉本智恵、成瀬妙子、椎野禎一郎、武部豊、木村彰方、山本直樹、永井美之. Heterologous SIV 感染モデルによる多様性ウイルス感染を防御する宿主応答の解析. 第22回日本エイズ学会 (2008.11.26- 11.28, 大阪)
8. 長谷彩希、上西理恵、廖華南、草川茂、人見重美、武部豊. 日本における HIV-1 感染症の最近動向: 東関東地域における新知見. 第22回日本エイズ学会 (2008.11.26- 11.28, 大阪)
9. 椎野禎一郎、貞升健志、長島真美、杉浦互. HIV-1 薬剤耐性変異の感染者集団における固定/消失時間の解析. 第22回日本エイズ学会 (2008.11.26- 11.28, 大阪)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

1. 「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)
2. 「新規 HCV エントリー阻害剤」(特願 2008-33598、平成20年2月14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、袴田航、上西理恵)
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. 「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)

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他



表 1

国籍	性別	感染経路	n	サブタイプ		
				B	CRF01_AE	01/B
日本	男性	異性間	14	6	7	1
		同性間	7	7		
		両性間	1	1		
		血液	1	1		
	女性	不明	4	2	2	
		異性間	2		2	
		不明	2		2	
日本人合計			31	17	13	1
バングラディッシュ	男性	不明	1		1	
ブラジル	男性	不明	1	1		
タイ	女性	異性間	2		2	
		不明	0			
マレーシア	女性	異性間	1		1	
外国人合計			5	1	4	0
合計			36	18	17	1

図 1

### 検体属性

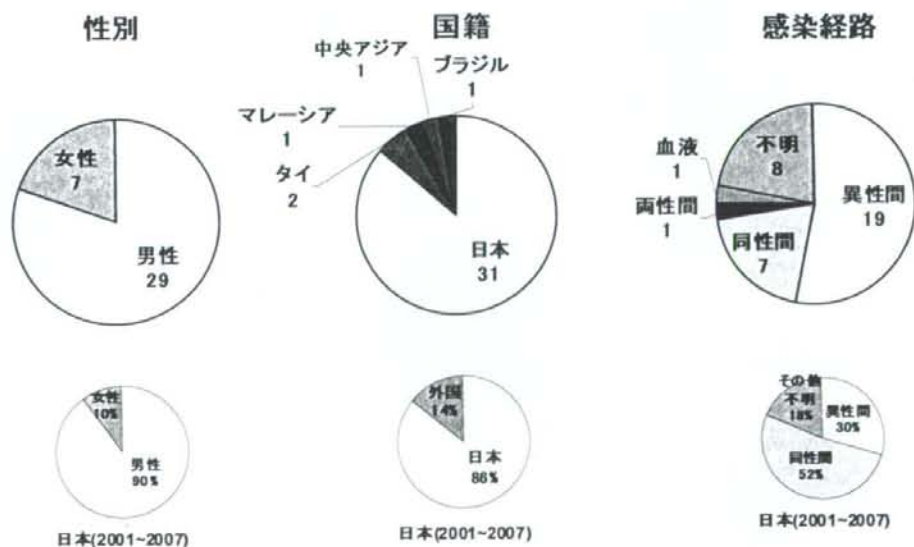


図 2

## 年齢分布

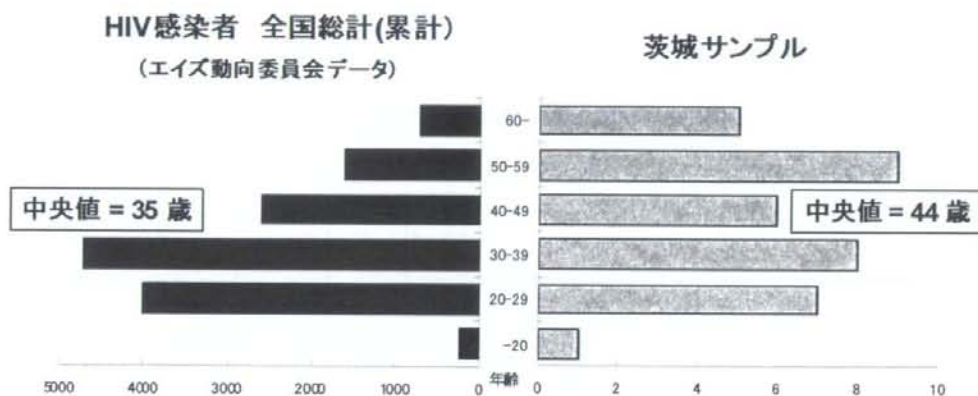


図 3

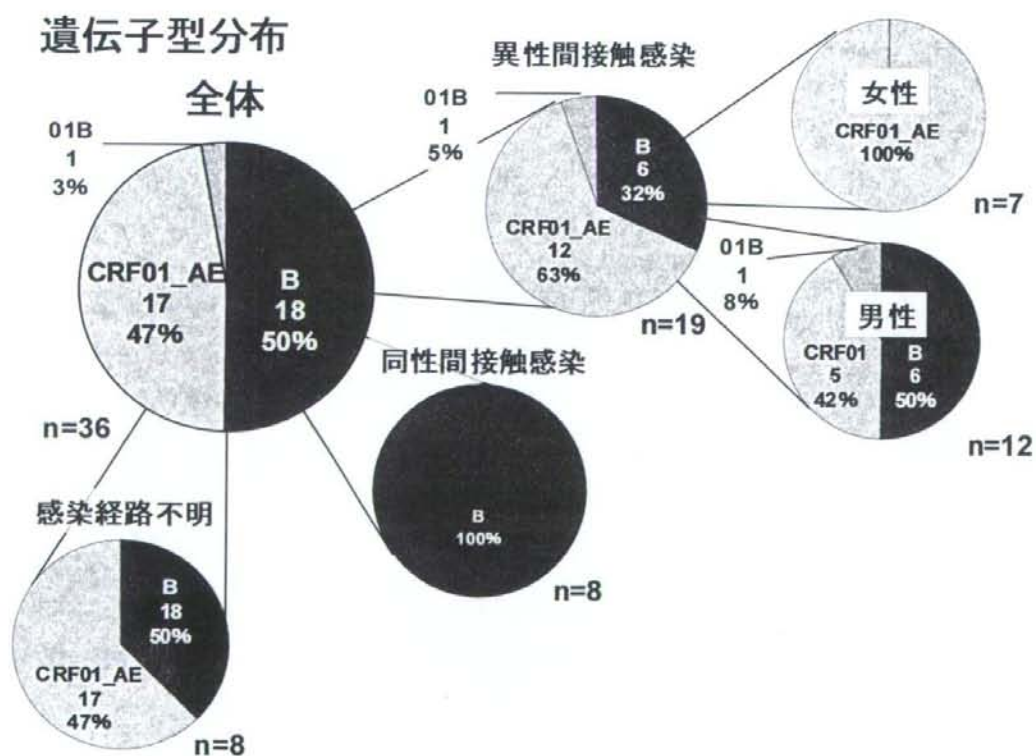


図 4

## サンプル採取年別

