

研究成果の刊行に関する一覧表

a. 原著論文

なし

b. 刊行物

- 1) 平成20年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 研究成果抄録集
- 2) 監訳：医療保健施設での医療者主導によるHIV検査およびカウンセリングに関するガイダンス、
Guidance on Provider-Initiated HIV Testing and Counselling in Healthcare Facilities. ©World Health
Organization 2007



平成20年度厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業
研究成果抄録集

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究
研究代表者 木村 哲



目 次

研究代表者名	課 題 名	研究期間	頁
(1) 小池 創一	UNGASS REPORT 等の報告書作成に必要な情報を収集・分析する研究	20-21 年度 4
(2) 山本 太郎	先進諸国を中心とした海外におけるエイズ発生動向、調査体制、対策の分析	19-21 年度 6
(3) 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	18-20 年度 10
(4) 木原 正博	HIV 感染症の動向と影響及び政策のモニタリングに関する研究	18-20 年度 14
(5) 山本 直樹	HIV の感染予防に関する研究	18-20 年度 18
(6) 袴田 航	抗エイズ薬を目指したウイルス糖鎖構造制御による宿主免疫の賦活化・機能化分子の開発	18-20 年度 22
(7) 佐藤 義則	HIV 感染モデルマウスの樹立および HIV 特異的細胞傷害性細胞 T 細胞によるエイズ発症遅延機序の解析	20-22 年度 26
(8) 吉岡 靖雄	HIV に対する粘膜ワクチンの最適化に適う安全性・有効性に優れた粘膜ワクチンアジュバントの開発	19-21 年度 30
(9) 廣井 隆親	HIV 感染予防における経粘膜ワクチンの開発	18-20 年度 34
(10) 滝口 雅文	HIV 感染症の治療開発に関する研究	18-20 年度 38
(11) 田邊 嘉也	HAART の長期的副作用対策・長期予後に関する研究	19-21 年度 42
(12) 張 險峰	HIV-1 感染のヒトラット種間バリエーションの解明	19-21 年度 46
(13) 佐多徹太郎	HIV 感染とエイズ発症の阻止および治療に関わる基礎研究	18-20 年度 50
(14) 野村 涉	エイズ感染細胞での配列特異的遺伝子組み換えによる効率的な HIV 遺伝子除去法の開発	20-22 年度 54
(15) 駒野 淳	電算機的アプローチを活用した RNaseH 活性を標的とする HIV-1 複製阻害剤開発に関する研究	18-20 年度 58
(16) 杉浦 互	薬剤耐性 HIV の動向把握のための調査体制確立及びその対策に関する研究	19-21 年度 62
(17) 佐藤 裕徳	薬剤耐性 HIV の発生機序とその制御方法に関する研究	19-21 年度 66
(18) 川下理日人	多剤耐性 HIV における将来的な変異・構造予測と新規抗 HIV 薬開発	19-21 年度 70
(19) 高折 晃史	Vif/APOBEC3G の相互作用を標的とした新規抗 HIV-1 薬の開発	20-22 年度 74
(20) 武田 哲	抗ウイルス作用をもつ宿主防御因子 APOBEC3G と HIV-1 Vif との結合領域および特性の解明と、その阻害化合物の検索	19-21 年度 78
(21) 市川 誠一	男性同性間の HIV 感染対策とその介入効果に関する研究	20-22 年度 82
(22) 嶋田 憲司	同性愛者等への有効な予防介入プログラムの普及に関する研究	18-20 年度 86
(23) 加藤 慶	沖縄県における男性同性愛者への HIV 感染予防介入に関する研究	20-22 年度 90
(24) 東 優子	日本の性娯楽施設・産業に係わる人々への支援・予防対策の開発に関する学術的研究	18-20 年度 94

研究代表者名	課 題 名	研究期間	頁
(25) 木原 雅子	若年者等における HIV 感染症の性感染症予防に関する学術的研究	18-20 年度	... 98
(26) 日高 庸晴	インターネット利用層への行動科学的 HIV 予防介入とモニタリングに関する研究	20-22 年度	... 102
(27) 生島 嗣	地域における HIV 陽性者等支援のための研究	20-22 年度	... 106
(28) 湯永 博之	抗 HIV 薬の適正使用と効果・毒性に関する基礎的研究	20-22 年度	... 110
(29) 仲尾 唯治	個別施策層に対する HIV 感染予防対策とその介入効果の評価に関わる研究	19-21 年度	... 114
(30) 服部 健司	HIV 感染予防個別施策層における予防情報アクセスに関する研究	20-22 年度	... 118
(31) 濱口 元洋	HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究	20-21 年度	... 122
(32) 菊池 嘉	HIV 診療支援ネットワークを活用した診療連携の利活用に関する研究	20-22 年度	... 126
(33) 金田 次弘	末梢 CD4 陽性 T リンパ球中の残存プロウイルス量とその活動指数は治療中断の指標となりうるかを明らかにする研究	18-20 年度	... 130
(34) 五十嵐樹彦	エイズ多剤併用療法中のリザーバーの特定および選択的障害に関する研究	20-22 年度	... 134
(35) 安岡 彰	重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究	18-20 年度	... 136
(36) 中川 正法	NeuroAIDS の発症病態と治療法の開発を目指した長期フォローアップ体制の構築	18-20 年度	... 140
(37) 高島 康弘	免疫不全に伴う脳内潜伏トキソプラズマ原虫再活性化の事前予想と再活性化原発局所における宿主遺伝子発現レベルの網羅的解析	18-20 年度	... 144
(38) 岡田 誠治	HAART の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に対する多面的治療戦略開発に関する研究	19-21 年度	... 148
(39) 小池 和彦	HIV 感染症に合併する各種疾病に関する研究	18-20 年度	... 152
(40) 坂田 洋一	血友病の治療とその合併症の克服に関する研究	18-20 年度	... 156
(41) 白阪 琢磨	服薬アドヒアランスの向上・維持に関する研究	18-20 年度	... 160
(42) 白阪 琢磨	自立困難な HIV 陽性者のケア・医療に関する研究	19-21 年度	... 164
(43) 山中 京子	中核拠点病院において行われるカウンセリングの質を向上させる研究	20-21 年度	... 168
(44) 秋田 定伯	HIV 関連 Lipodystrophy の克服に向けて	20-22 年度	... 172
(45) 佐藤 岳哉	AZT 誘発ミトコンドリア機能障害に対する分子治療方法の開発	19-21 年度	... 176
(46) 渡邊 大	標準的治療法の確立を目指した急性 HIV 感染症の病態解析	20-22 年度	... 180
(47) 和田 裕一	周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究	18-20 年度	... 184
(48) 今井 光信	HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究	18-20 年度	... 188

研究課題：UNGASS REPORT等の報告書作成に必要な情報を収集・分析する研究

課題番号：H20-エイズ一般-007

主任研究者：小池 創一（東京大学医学部附属病院企画情報運営部 准教授）

分担研究者：鈴木 仁一（神奈川県小田原保健福祉事務所 所長）、諸岡 健雄（国際医療福祉大学大学院 准教授）、野田 龍也（浜松医科大学健康社会医学講座 助教）

1. 研究目的

本研究では、UNGASS REPORT等のWHO/UNAIDSに対する報告書の作成に必要な疫学データ・制度に関する情報を整理・蓄積することにより、国際的なエイズ対策に我が国がリーダーシップを発揮する上での基礎データを収集し、我が国でこれまで行われてきたエイズ対策研究のアウトプットを歴史的に総括して国際比較研究につなげて行くことを目的としている。

具体的には、国連エイズ特別総会（UNGASS）のフォローアップとして2年に一度報告が求められるデータについて、既存の調査研究を整理・総括し、不十分な情報を収集する。また、ハイリスクグループの規模について新たな情報収集・推計を行い、今後の課題について検討する。

2. 研究方法

UNAIDSから報告を求められるデータは、ハイリスクグループ、MTCTやARTの治療効果に関わるもの、教育の場や若者の性行動と知識レベル、有病率、制度面の調査に大別される。各研究分担者がそれぞれの専門分野について国内においてどのような既存調査が存在し、今後の報告に用いることが出来る、あるいは、課題があるかを調査・検討するとともに、2008年のUNAIDSの報告書を分析し、我が国の位置付や、国連報告の課題についても整理する。

ハイリスクグループの規模についての推計については、hard to reach populationの推計方法として用いられているsocial network methodを用いた調査を実施し、その課題を検討する。

（倫理面への配慮）

ハイリスクグループの規模の推計については、調査対象者の個人情報の保護に万全を尽くす調査設計を行った上で、東京大学医学部倫理審査委員会の審査を受けてから調査を実施する。（本成果報告書の提出期限である2009年1月8日現在、倫理審査委員会の審査を待っている状況である。）

3. 研究結果

1) UNAIDSへ報告すべき情報の国内における所在

直近の国連への報告は2007年に行われているが、各国が報告を求められた25の指標のうち、わが国においては、指標1～3、指標7、指標11～12、指標22については政府（厚生労働省（含エイズ動向委員会）、文部科学省）に、指標4～6、指標8～9、指標13～21、指標23～25についてはこれまでの厚生労働科学研究班の報告書あるいは関連する研究成果としてデータが得られることが判明した。しかしながら、得られる直近のデータが1999年のものもある他、把握が困難（指標10）なデータもあることが明らかとなった。

2) 2008年国連レポートへの各国の報告の状況と我が国の位置付け

これまでに、UNGASSのフォローアップについては2004年、2006年、2008年UNAIDSの報告書に公表されているが、報告数（報告率）は103カ国（55%）、137カ国（72%）、147カ国（78%）である。

しかしながら、すべての指標について各国が回答が出来るわけではない。UNAIDSが報告書を作成するに当たっては、報告のあった国のうち118カ国についてデータ確認を行い、さらに世界エイズ・結核・マラリア対策基金（GFATM）、国際連合児童基金（UNICEF）米国大統領エイズ救済緊急計画（the US Government's President's Emergency Plan for AIDS Relief（PEPFAR））等の既存データとの突合を行い、齟齬があった122カ国に対して再度確認を行った上で、国別データを公表している。これらの確認を経ても、指標10「0～17歳までの孤児や脆弱な子供で無料の子供たちをケアするサポートを受けたことがある割合」、指標20「注射薬物使用者が最も最近の性行為でコンドームを使った割合」、指標21「注射薬物使用者が直近の注射した際、滅菌された注射用具を用いた割合」については回答率が25%程度となっている。また、回答率が90%を超えているものも、指標3「全献血中でHIVスクリーニングされた割合（%）」指標4「進行したHIV感染者（小児も）でARVを受けた割合」指標5「HIV陽性妊婦が母子感染軽減のためにARVを受けた割合」に限られている。

3) ハイリスクグループのサイズ推計

倫理審査委員会の承認が得られ次第調査を実施する見込みである。

3. 考察

UNAIDS へ報告すべき情報に関しては、わが国では必ずしも最新のデータが定期的に更新をされているわけではないものの、行政データ、エイズ動向委員会、厚生労働科学研究によって、国際比較が可能な形でのデータ収集・報告は十分に可能であることが示唆された。

特に、UNAIDS が求めているデータは、エイズの流行の状況、それぞれの国の保健医療情報システムの状況、国連機関の各国における役割といったものを拾集して各国共通のデータの報告を求めざるを得ない中で、他国では報告に苦慮するデータも含め、わが国は、ほぼすべての指標について、報告を行っており、その取り組みは国際的にも評価されてしかるべきであろう。

UNAIDS は「3つの統一 (Three Ones)」を共通指針として打ち立てて久しい。これは「一国に一つのエイズ行動枠組み、一つのエイズ調整機構、一つのモニタリング・評価システム」の導入が必要であり、この枠組みを通じて HIV/AIDS への国内対応と国際対応の調和と協調が図られ、国家のオーナーシップと信頼性の向上に資するとしているものであるが、その実現には課題も多い。今後とも、公式な統計、研究班における調査の実施にあたっては国際的に報告を求められる情報との整合性にも一定の留意を行いつつ、情報基盤を整備してゆくことが重要であろう。

5. 自己評価

1) 達成度について

UNAIDS へ報告すべき情報の国内における所在については、各種情報の所在について文献調査等を通じて、ほぼ計画を達成することができた。

また、UNAIDS の 2008 年報告書の分析、UNAIDS 担当者への聞き取り調査等から、現時点での報告の成果や課題、今後の取り組みの方向についてもほぼ計画通りの進捗を得ることができた。

一方、ハイリスクグループの推計に関してはインターネット調査の性格上、調査実施がされればデータの収集、分析は迅速に行えるものの、調査設計に時間がかかったこと、倫理審査委員会の開催頻度との関係で継続申請手続き時点では結果が提示できていない点は反省点である。(年度内の調査実施の目処は立っている。)

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

2001 年の UNGASS フォローアップについては、一年間に少なくとも 1 回、国連総会のうちの一日を当てて議論することとされており、次回の報告は 2010 年が予定されている。過去の例に倣えば、2009 年度早々にも、調査要綱の公表、2010 年 1 月末までに各国からのデータ提出期限があるものと考えられ、新しい調査要綱が公表され次第、本年度の成果を活用して、データの収集が可能となり、国連への報告がスムーズに実施されるための基礎資料の整備が行える点で、我が国が国際社会において果たすべき責任が果たせるようになることが期待され意義があるものと考えられる。

またハイリスクグループに関するデータ、若年者の意識・教育効果に関するデータ、一般人口およびハイリスクグループの感染もしくは有病率に関するデータを得られれば、国民のエイズ予防に対する意識啓発に大きく資することが期待できる。

3) 今後の展望について

研究計画の 2 年目にあたる 2009 年度は、UNGASS のフォローアップとして求められているデータについての調査要綱が国連から公表される見込みであるので、1 年次の総論的な課題整理から一歩踏み込んで、国連から求められるデータについて各分担研究者がそれぞれの分野について、研究協力者や他分担研究者の協力を得ながら具体的に求められているデータを収集し、さらに、集まったデータを元に、国際比較を行い、我が国のエイズ対策に関する政策的インプリケーションについても検討を行う予定としている。

6. 結論

UNGASS の報告のためのデータはある程度我が国に整っているものの、国連が要求する頻度で常にすべての情報について既存の枠組みで情報が得られているわけではない。ただし、これは先進国、途上国ともに状況は変わらないことを踏まえると、今後とも、公式な統計、研究班における調査の実施にあたっては国際的に報告を求められる情報との整合性にも一定の留意を行いつつ、情報基盤を整備してゆくことが重要であろう。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

該当なし

研究課題：先進国を中心とした海外におけるエイズ発生動向、調査体制、対策の分析

課題番号：H19-エイズ-一般-008

主任研究者：山本 太郎（長崎大学熱帯医学研究所 教授）

分担研究者：奥村 順子（金沢大学医薬保健研究域薬学系 准教授）

研究協力者：蔡 国喜（総合地球環境学研究所 研究員）

研究協力者：秦 亮（久留米大学医学部 助教）

1. 研究目的

移動人口に焦点をあて、HIV/エイズのハイリスク集団の特定と発生動向や対策を調査する。

特にわが国と行き来の多い中国、東南アジアを中心にその実態把握を行う。タイ・ミャンマー国境地帯における国際的人口移動とHIV/エイズ発生リスクに関する調査を行う。

2. 研究方法

本年度は、文献調査、聞き取りを中心に調査を行った。まず、先行研究として上海市を拠点とし、中国衛生部や国勢調査からのデータを基づいて、HIV/AIDSの流行と流動人口に関連する情報を調べた。HIV/AIDSの発生動向などの感染症情報を国際機関報告書（UNAIDS WHO）や中国衛生部と中国疾病予防管理センター（中国 CDC）が公表した報告を活用し、人口や経済など情報は多国のサーベイランスのデータを利用する。主任研究者と研究協力者が中国疾病予防管理センター・エイズ・性病予防管理センター（北京・上海）の協力を得て最新データを選び検討した。バンコクに拠点を置く国際移住機関（IOM）に聞き取りを行った。

（倫理面への配慮）

感染者・患者を含む個人を対象とした、個人特定に結びつくような調査は行わないため、倫理上の問題はないと考える。また、資料としてすでに匿名コード化された第1次資料を用いるため、「疫学研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）」の対象外であり、同指針に抵触しないと考える。

3. 研究結果

1978年以降、中国は急速に社会的、文化的、経済的發展を経験したが、経済發展は様々な社会問題を引き起こした。医学関係者にとって最も関心が高い問題として、中国のエイズ流行と深刻な人口問題がある。中国は人口が世界最大の国であり、全国の人口は13億6千万人。世界人口の1/5強を占める。1985年に第1例のエイズ感染者が発見されて以降、エイズの流行は急激に拡散する傾向にある。HIV/AIDS主な伝播経路として売春や麻薬の使用などは挙げられるが、近年、地域格差や戸籍管理制度の変更による流動人口の急増によって、エイズ流行は高リスク群（high-risk group）から一般住民へ拡散する可能性が高くなっている。1985年中国における初例のHIV/AIDS

感染が報告されてから、流行はすでに全国範囲に広がった。感染者の人数は年毎に増加する傾向がみられ、特に2000年から、HIV陽性症例とエイズ患者の人数は激増し、2006年にはピークになって、その後、感染症例の増加する傾向は見られなかった。地域的分布により、HIV/AIDS感染症例数が最も多い省は雲南、広西、河南省であることがわかっている。また、性的による伝播や麻薬の使用を含む3つのHIV/AIDS伝播経路が確認された。雲南、広西省においては麻薬の使用と売春は最も主要な伝播経路であり、売血と血液製品の汚染は河南省におけるエイズ伝播の重要な原因となっている。また、2006年から同性愛者による感染が含まれた性的による感染陽性率が増加し、2007年に麻薬の使用による感染率を上回った。

上海において、2006年11月までに累計したHIV感染者の人数は2216例で、そのうちエイズを発症した者は219例で、エイズ死亡例は97例であった。新規症例は621例、そのうち46例はエイズ患者であり、死亡例は14症例であった。流動人口が最も多い都市のなかで、性的接触による感染は主要なHIV/AIDS伝播経路であり、High risk groupから一般住民へ拡散する恐れが高いと考えられる。

2. 上海における流動人口の状況

80年代後半以降、上海における外来人口数（流動人口）は増える一方であり、2000年に歴史で最高の387万に達した。そのうち、男性の割合は女性より多く、全体の58%と占めている。流動人口のうち、若い人の割合は非常に高い。個人として移動している人口の場合、75.5%の人は15-34歳である一方、子供と60歳以上の高齢者はほとんどいない。一方、家族で移動している場合は15-34歳の人数は55.2%と占め、0-14歳の子供の人数が顕著に多くなっている。女性の20-34歳の人数は全体の7割弱を占め、子供を持たない人数が36.9%となっている。教育状況については、小学校・中学校教育を受けた人の人数は全体の79.8%であるが、学校に行っていない人お割合は4.8%しかない。そのほか、教育を受けるチャンスは比較的平等であり、男女の差はほとんど見られなかった。流動人口の出身を調べると、85%の人は農村部から、本来農業従事者であり、上海に移動する目的は経済的豊かさを求めることである。滞在期間としては、半年から4年まで滞在する人口は全体の6割になっていた。

3. タイ・ミャンマー国境の人口移動とHIV/エイズ

出稼ぎ労働者や観光客などの人の動きにより HIV 感染が拡大することはすでに知られている。メコン川経済圏での人の動きは活発で、2003 年タイ政府はミャンマー、カンボジア、ラオスの三政府と不法出稼ぎ移民に対する就労許可を与える覚書を交わした。この結果、タイでは、不法就労移民に対する健康診断実施の後、正式に 1 年間の就労許可を与える制度が開始し、結核、梅毒、薬物依存症、アルコール依存症などに罹患する不法就労移民の早期発見・治療を提供し、必要に応じて帰国を促すことができるようになった。この予算確保のため、就労許可にあたっては一人当たり 3,800 バーツの手数料(就労許可料 1,800 バーツ、健康保険料 1,300 バーツ、登録時の健康診断 600 バーツ、登録手続き料 100 バーツ)を徴収している。2004 年の登録者 82 万人のうち結核または梅毒感染者はそれぞれ 5,399 人と 3,092 人であった。本制度の導入により、雇用主を巻き込んだ、性感染症予防啓発プログラムも実施されている。

4. 考察

わが国における HIV 感染者報告数は引き続き増加しており、日本に居住する外国人の数も依然少なくはない(タイ国籍 48,078 人、ミャンマー国籍 5,914 人、カンボジア国籍 2,353 人、ラオス国籍 2,478 人、ベトナム国籍 19,000 人、中国国籍 588,439 人など)。そこで、HIV/AIDS 対策先進国であるタイにおけるビザなし移住労働者に対する近年の取り組みを考察し、わが国の対策構築に役立てることができると思われる。

HIV/AIDS 対策先進国ともいえるこのタイの事例は、外国籍滞在者が依然少なくはなく、その実態がつかめないわが国において、検討する価値があると思われる。

5. 自己評価

1) 達成度について

今年度実施した調査により、中国における流動人口の人口学的特徴が明らかとなり、2009 年に行う、HIV/エイズを含む性感染症に対する調査対象(ハイリスクグループ)の概要が明らかとなった。また、中国において使用されている KAP 調査の質問票に対するアセスメントを行い、その結果を国際ジャーナルに発表した。一方、ミャンマーにおける国境を越えたヒトの移動と、それら人々における HIV/エイズを含む性感染症に対するリスク行動の評価を、国際移住機関(IOM)に勤務する研究協力者とともに行った。また、“A practical handbook for preventing exposure to blood among health workers”を天津科学技術出版から出版したといった点においては所期の目的の大半は達成できたと考えている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

わが国の HIV/エイズの流行は、1999 年の感染症法施行によるサーベイランス体制の変化、特に、病変報告の提出が任意化されたことによる推計困難化という要因もあって、一概には断定しにくい点はあるが、HIV 感染報告数のみならず、エイズ発症報告数の増加という憂慮すべき状況にある。その一部は海外との交流によってもたらしている。このような状況の中で、わが国と人的交流の深い国々の疫学動向や対策を調査することは、対策を講じる上においても必要な基礎資料となる。

3) 今後の展望について

1. 中国 CDC (北京、上海) より、第 1 次資料を入手し、現在、主任研究者の分野の研究生である 2 人の中国人(秦亮、蔡国喜)が、本研究の研究協力員として、その資料を翻訳、解析し、中国における HIV/エイズ発生動向および流動人口に焦点を当てたリスク評価等を行う。また、中国 CDC の潘博士と共同して、工場労働者、性産業従事者を対象とした性感染のリスク要因に関する研究を行う。
2. 中国・ミャンマー・タイ国境地帯における国際的人口移動と HIV/エイズ発生リスクに関する研究: 分担研究者奥村が、バンコクに拠点を置く、国際移住機関(IOM)と協力しつつ、タイ・ミャンマー国境地帯における国際的人口移動と HIV/エイズ発生リスクに関する調査を行う。IOM には、研究協力者として 2 人の日本人がいる。また、中国雲南省の CDC 職員と協力し、移動人口におけるリスク行動の調査を行う。
3. 世界エイズ・結核・マラリア対策基金の取り組みの調査: 世界エイズ・結核・マラリア対策基金より、戦略情報・成果分析チームのリーダーである小松博士が、世界基金の取り組みを調査する。特に、評価の面、資金吸収能力の面、保健システム強化の必要性の面等において検討するといったことを考えている。

6. 結論

国連エイズ合同計画等国際機関による各年の疫学資料は比較的入手しやすいが、特定の集団に焦点を当てた疫学情報、あるいは、わが国との人の交流といった点からの疫学調査、対策調査、つまり国内応用性に言及した調査は少ない。また、発生動向のみならずリスク行動サーベイランスの役割の検討も十分行われてこなかった。本研究では、わが国と交流の頻繁な中国と東南アジアの国を調査対象に加え、対策と国内応用性に言及した調査となる点に特色があるといった点で、本研究実施の意味は大きいと考える。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)特になし

研究発表

主任研究者

山本 太郎

原著論文による発表

欧文

- 1) Zhang Z., Cai G., Moji K., Yamamoto I., Wu X (2008). A practical handbook for preventing exposure to blood among health workers. Tianjin Science and Technology Press. ISBN 978-7-5308-4521-9
- 2) Guoxi CAI, Jun KANG, Ling SHEN, Xiangdong MIN, Zhunyou WU, Keming ROU, Taro YAMAMOTO, and Kazuhik. MOJI. Assessment of a questionnaire used for an AIDS-related KABP survey among physicians in China. Information. (In press)
- 3) Taro Yamamoto and Andy Crump: Japan's aid commitment to health and Africa. *Lancet* 369: 28. 2007
- 4) Lin Qin, Takeshi Yoda, Chizuko Suzuki, Taro Yamamoto, Guoxi Cai, Yasuyuki Rakuei and Tsutomu Mizota: Combating HIV/AIDS in mainland China- an epidemiological review of prevention and control measures. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 36 (6): 1479-1486. 2006.
- 5) Taro Yamamoto, Yoshiki Hamada, Afetse Yawo Dotse, Yuji Ataka, Kazuhiko Moji: A simulation sheds a light on the present HIV epidemic. *Tropical Medicine and Health* 32 (3): 249-251. 2006.
- 6) Andy Crump and Taro Yamamoto. Japan's health revolution to be bestowed on Africa. *RealHealthNews* 6: 28-31. 2006.
- 7) Taro Yamamoto, Yoshiki Hamada, Afetse Yawo Dotse, Yuji Ataka, Kazuhiko Moji: A simulation sheds a light on the present HIV epidemic. *Tropical Medicine and Health* 32 (3): 249-251. 2006.

分担研究者

奥村 順子

原著論文による発表

欧文

- 1) Junko Okumura, Yoshihiro Nishita, Kazuko Kimura. Pharmaceutical supply for disaster victims who need chronic disease management in aging region - Lessons from the Noto Peninsula Earthquake, 2007 in Japan - *Yakugaku Zasshi* 128 (9): 1275-83. 2008.
- 2) Junko Okumura, Tatsuro Kai, Zinatul Hayati, Fadrial Karmil, Kazuko Kimura, Yasuhiro Yamamoto. Antimicrobial therapy for water-associated wound infections in a disaster setting: Gram-negative bacilli in an aquatic environment and lessons from Banda Aceh. *Prehospital and Disaster Medicine* (Accepted in August 2008, In press).
- 3) Yoshihisa Shirayama, S. Phompida, Chushi Kuroiwa, Miki Miyoshi, Junko Okumura, and Jun Kobayashi. Maintenance behavior and long-lasting insecticide-treated nets (LLITNs) previously introduced into Bourapar district, Khammouance province, Lao PDR. *Public Health* 121 (2): 122-29. 2007.
- 4) Junko Okumura, Susumu Wakai. Concern over localized HIV/sexually transmitted infection epidemic during conflict in Nepal. *Tropical Doctor* 35 (2): 125-6. 2005.
- 5) Krishna C Poudel, Masamine Jimba, Junko Okumura, and Susumu Wakai. Emerging co-infection and hepatitis B virus in far western Nepal. *Tropical Doctor* 36: 186-87. 2006.

和文

- 6) 木村和子、○奥村順子、徳田貴裕:HIV 自己検査キットの流通実態に関する調査研究、厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究平成18年度研究報告書、119-165、2007

研究協力者

蔡 国喜

原著論文による発表

欧文

- 1) Cai G, Moji K, Honda S, Wu X, Zhang K: Inequality and unwillingness to care for people living with HIV/AIDS: a survey of medical professionals in Southeast China. *AIDS Patient Care STDS* 21 (8): 593-601, 2007.
- 2) Zhang Z, Cai G, Moji K, Yamamoto T, Wu X (2008). A practical handbook for preventing exposure to blood among health workers. Tianjin Science and Technology Press. ISBN 978-7-5308-4521-9
- 3) Guoxi CAI, Jun KANG, Ling SHEN, Xiangdong MIN, Zhuyou WU, Keming ROU, Taro YAMAMOTO, and Kazuhik MOJI. Assessment of a questionnaire used for an AIDS-related KABP survey among physicians in China. *Information*. (In press)

研究協力者

秦 亮

原著論文による発表

欧文

- 4) Qin L, Masaki H, Watanabe K, Furumoto A, and Watanabe H. *J Clin Microbiol* Vol. 45, No. 11: 3701-3706, 2007. Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with community-acquired pneumonia and molecular analysis of multidrug-resistant serotype 19F and 23F strains in Japan.
- 5) Qin L, Watanabe H, Yoshimine H, Guio H, Watanabe K, Kawakami K, Iwagaki A, Nagai H, Goto H, Kuriyama T, Fukuchi Y, Matsushima T, Kudoh S, Shimada K, Matsumoto K, Nagatake T, Mizota T, Oishi K. *Epidemiology and Infection* 134(6): 1188-94, 2006. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Haemophilus influenzae* isolated from patients with respiratory tract infections between 1987 and 2000, including beta-lactamase-negative ampicillin-resistant strains.
- 6) Liang Qin, Hiroshi Watanabe, Norichika Asoh, Kiwao Watanabe, Kazunori Oishi, Tsutomu Mizota, Tsuyoshi Nagatake. *Epidemiology and Infection*, 135(4): 665-8, 2007. Molecular analysis of intrafamilial transmission in *Moraxella catarrhalis*.
- 7) Hiroshi Watanabe, Kazuhiro Hoshino, Rinya Sugita, Norichika Asoh, Heinner Guio, Liang Qin, Chikaru Kaji, Kiwao Watanabe, Kazunori Oishi, and Tsuyoshi Nagataki. *International Journal of Medical Microbiology* 295 187-191, 2005. A deficient public health system as a contributing cause of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) epidemic in mainland China.
- 8) Liang Qin, Hueiwang Jeng, Yasuyuki Rakue, and Tsutomu Mizota. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* Vol 36 No. 1 213-216, 2005. Combating HIV/AIDS in Mainland China: An epidemiological review of prevention and control measures.

研究課題：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

課題番号：H18-エイズ-一般-016

主任研究者：武部 豊（国立感染症研究所 エイズ研究センター 室長）

分担研究者：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 慎一郎（同 主任研究官）、駒野 淳（同 主任研究官）、花房 秀次（荏荏病院血液科 部長）、近藤真規子（神奈川県衛生研究所 微生物部 主任研究官）、加藤 真吾（慶応大学 医学部 助手）、貞升 健志（東京都健康安全研究センター ウイルス学 課長補佐）、小島 洋子（大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課 課長）、千々和 勝己（福岡県保健環境研究所 保健科学部 課長）、澤田 幸治（北海道立衛生研究所 公衆衛生学 所長）、斉藤 博（長野県須坂病院 内科 院長；長野県エイズ拠点病院ネットワーク代表）、人見重美（筑波大学病院感染症内科 教授）

1. 研究目的

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。

2. 研究方法

(注 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。

(注 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（椎野班員）を行った。

(注 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〔荏荏病院（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。

3. 研究結果

(注 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 の場合とは異なり、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 (env 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も一律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、異性交渉による感染者(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(推野班員)。

(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)。

4. 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。

5. 自己評価

1) 達成度について

全体として研究は順調に進行し、着実に成果を生み出していると考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

① アジアにおける流行の全体像の解明に向けた本格研究は、世界的にみても少なく、その学術的・国際的意義は大きい。

② 我が国のHIV感染症の地域的な特徴に関する調査研究は、直接的に政策提言に結びつく可能性のある研究成果を生み出しており、その社会的、公衆衛生上の意義は大きいと考えられる。

③ 本研究班の研究活動は、アジアをフィールドとし、アジアの開発途上国との共同研究をベースに行われており、若手研究者の育成という国際貢献として意義も高い。

3) 今後の展望について

① 我が国におけるHIV感染拡大の地域的特徴をさらに解明するため、さらに特徴あるstudy siteを選択し、研究・調査を進める。

② 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入の例を引くまでもなく、アジアにおける流行動向は、我が国におけるHIV-1感染症の将来に今後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。

③ アジア型HIV-1株の塩基配列情報の蓄積また感染性分子クローンの樹立は、アジアを対象とする基礎・応用研究の礎になるものであり、継続して基盤整備に力を注ぐ。

6. 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交渉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。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)[2005-2008] 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エンタリー阻害剤」(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)
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) 近藤班員
11. 「弱毒型HIV-1塩基配列」(特願2005-08741、2005年1月17日)(近藤真規子、今井光信、武部豊)

研究発表 (英文・和文論文のみを掲載)

主任研究者

武部 豊

欧文

1. Tee, K. K. and Takebe, Y. et al. (2009). Estimating the time of recombination. AIDS revision for publication.
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_BC and 07_BC in Asia. *J. Virol* 82: 9206-9215.
3. Tee KK, Takebe, Y., Kamarulzaman, A. (2008). Emerging and re-emerging viruses in Malaysia, 1997-2007. *Int J Infect Dis.* Nov. 13
4. Xia, X., Zhao, W., Tee, kk., Feng, Y. Z., Takebe, 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.
5. 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.
6. 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
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.
8. Louisirirothanakul S, Sutthent R, Wasi C, Chuenchitra T, Nitayaphan S, Brown AE, Polonis VR, Nakayama EE, Shioda T, Liu H, Takebe Y. (2007). Host genetic analysis of HIV type 1 subtype CRF01_AE (E)-infected Thai patients with different rates of disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007 Dec;23(12):1605-8.
9. Xiao-Jie, Rie., Rie, Uenishi., Saki, Hase., Huanan, Liao., Tee, Kok-Keng., Shigeru, Kusagawa., and Yutaka, Takebe. (2007). HIV/AIDS in Asia: The shape of epidemics and their molecular epidemiology. *Virologica Sinica* 22(6): 426-433, 2007.
10. 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. *AIDS* 22: 156-158.
11. Utsumi, T., Nagakawa, H., Uenishi, R., Kusagawa, S., and Takebe, Y. An HIV-2-infected Japanese man who was a long-term nonprogressor for 36 years. *AIDS* 21(13): 1834-1835, 2007.

和文

1. 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)
2. 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
3. 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8月号

分担研究者

駒野 淳◇

欧文

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, 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. 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.

花房 秀次

欧文

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*. Nov;90(5):1983-7 2008.
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*. Feb;52(2):782-5 (2008).
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 (2008).
4. 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*. Sep;88(Pt 9): 2513-9, 2007.
5. 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*. Aug;79(8):1113-9, 2007.
6. Shingo Kato, Hideji Hanabusa, Satoru Kaneko, Koichi Takakuwa, Mina Suzuki, Naoaki Kuji, Masao Jinno, Rie Tanaka, Kenichi Kojima, Mitsutoshi Iwashita, Yasunori Yoshimura, Kenichi Tanaka. 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*. Apr 24;20(7):967-73, 2006.

草川 茂

欧文

1. 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
2. Utsumi, T., Nagakawa, H., Uenishi, R., Kusagawa, S., and Takebe, Y. An HIV-2-infected Japanese man who was a long-term nonprogressor for 36 years. *AIDS* 21(13): 1834-1835, 2007.

近藤 真規子

欧文

1. Kondo M, Sudo K, Tanaka R, Sano T, Sagara H, Iwamuro S, Takebe Y, Imai M, Kato S: Quantitation of HIV-1 group M proviral DNA using TaqMan MGB real-time PCR, *J. V. Meth*, in press.

加藤 真吾

欧文

1. Tanaka, R., Hanabusa, H., Kinai, E., Hasegawa, N., Negishi, M., and Kato, S. (2008) Intracellular efavirenz levels in peripheral blood mononuclear cells from HIV-infected individuals. *Antimicrob. Agents Chemother*. 52(2):782-785.
2. 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)
3. Kondo, M., Sudo, K., Tanaka, R., Sano, T., Sagara, H., Iwamuro, S., Takebe Y., Imai, M., and Kato, S. Quantification of HIV-1 group M proviral DNA using TaqMan MGB real-time PCR. *J. Virol. Methods* (in press)

貞升 健志

和文

1. 貞升健志、長島真美、新聞敬行、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）

小島 洋子

和文

1. 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 森 治代、小島洋子、川畑拓也、後藤哲志 日本エイズ学会誌 10、184-190、2008

長井忠則

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 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 (2009) 投稿中

研究課題：HIV 感染症の動向と影響及び政策のモニタリングに関する研究

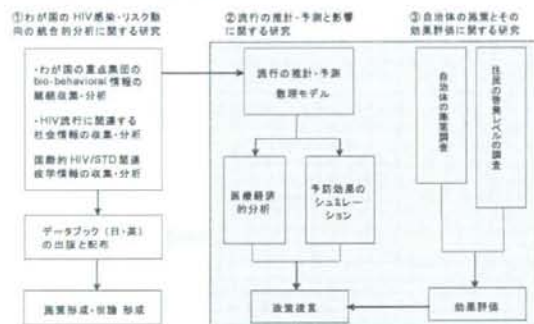
課題番号：H18-エイズ—一般-017

主任研究者：木原正博（京都大学大学院医学研究科社会疫学分野 教授）

分担研究者：和田 清（国立精神・神経センター精神保健研究所 部長）、小野寺昭一（東京慈恵会医科大学医学部泌尿器科 教授）、笠島 茂（国立保健医療科学院公衆衛生政策部 室長）、中村亮介（京都大学立松沢病院神経科 室長）、Saman Zamani（京都大学大学院医学研究科社会疫学分野 助教）

1. 研究目的

地域保健、職域、教育の現場では、啓発・施策形成に必要な HIV 関連情報の不足を一因として、有効な施策展開が実現されておらず、国民の啓発度は全年齢で低い¹⁾に止まっている（全国調査、木原、2007年）。そこで、本研究では、①HIV 感染と行動的・社会的リスクに関連する内外の二次・一次情報の最大限の収集・分析、②数理モデルによる流行の推計・予測、③地方自治体の量的施策分析を通じて、情報データベースの構築と総合的分析を行い、データブックや Web サイトによるわかりやすい情報発信を含めて、わが国における効果的かつ効率的なエイズ予防施策の推進に資することを目的とする（図）。



2. 研究方法と 3. 研究結果（本年度）

1) HIV 感染・リスク動向の集約的分析に関する研究（木原）

A. 二次データの収集と分析

【方法】①行政統計（HIV/AIDS 発生动向情報、STD サーベイランス情報、母子保健統計、保健所等 HIV 検査・相談統計、薬事工業生産動態統計、出入国管理統計、警察関係統計、がん登録）、②他の HIV/STD 関連研究班のデータ（全国住民の HIV/STD 関連知識・意識、妊婦の感染率、若者の性行動、MSM の HIV 感染率・行動等）、③他組織による性行動調査、④海外の HIV/STD サーベイランス情報（世界、主要先進国[米、英、仏、独、加、豪]、近隣地域[中国、台湾、韓国、香港]）に関するデータを継続的に収集し（1997-2007 年）、相互関連や経年変化を総合的に分析した。本年度は、海外データ収集を強化し、台湾、韓国、香港については、各保健省より直接詳細なデータを入手し（中国は交渉中）、欧米諸国についても、STD の性別・年齢別の経年データを入手した。また 99 年実施の全国国民性行動調査と全国 STD 患者性行動調査

データ（木原雅子）を用いたわが国最初の STD 感染リスクに関する population-based case-control study を実施した。

【結果】昨年度までの研究で明らかにしたわが国の HIV 流行やリスク構造と国際的文脈に関する知見①近隣諸国で HIV 流行が急増し始めた、②日本の HIV 感染者中の 20-30 代割合が他の先進諸国に比べて大きい、③近年わが国の性関連現象（性行動→、細菌性 STD¹⁾、ウイルス性 STD¹⁾、梅毒¹⁾、妊娠中絶¹⁾、コンドーム出荷量¹⁾）が解釈の難しい複雑な変化を始めた、④日本の若者は米国よりマザー・パートナーシップ¹⁾の傾向が大きい、⑤性産業の構造変化・肥大と麻薬の蔓延が進んでいる、⑦HIV 流行が流入しやすい出入国動向が進んでいる）に関するデータを更に蓄積・拡大すると共に、新たに以下の知見を得た。①population-based case-control study により、わが国の STD 感染リスクは、職業に無関係で、高学歴者ほど高く、パートナーの種類（定期、不定期、商業的）に関わらず高く、またオラレックスが高いなど、他の先進諸国とは著しく異なる特徴を持つことを示した（Homma et al. STD, 2008）、②欧米では、性感染 HIV 増加とほぼ並行して、2000 年代以降、クラミジア（男女）、淋病（男女）、梅毒（主に男性）が増加を始めた、③近隣地域の STD の動向は、増加（中国、台湾）、減少（香港、韓国）と様々で、性感染 HIV 増加と必ずしも並行しない。こうした情報から、STD や性感染 HIV の動向の背景に関する国際比較研究の重要性が示唆された。

B. 一次データの収集と分析（和田、中村、小野寺）

【方法】薬物使用者については、全国治療入院患者の 10% を捕捉する 5 医療施設にて、HIV/STD 感染率・注射行動・性行動調査を実施した（1994 年以後の継続調査）。STD 患者（HIV 検査を目的とせず受診した患者）については、関東圏の 10 協力医療機関の受診者の HIV/STD 感染率と性行動を調査した（2003 年以後の継続調査）。

【結果】薬物使用者（調査継続中）については 2008 年末時点で病院患者 240 名と自助グループ 60 名の調査を行った。HIV 感染者は認められなかった。最近、自助グループの研究参加が拡大している。STD 患者調査（調査継続中）については、2008 年末時点で、376 例（男性 111 名、女性 92 名、セックス・カーク [CSW] 173 名）を集め、男性に 2 例の HIV 感染者を認めた。クラミジア感染率は各群ほぼ等しく（7-10%）、淋菌、梅毒、HBV については、男性で高く、女性と CSW 間では差が認められなかった。

2) 流行の推計・予測と影響に関する研究（Zamani）

【方法】わが国の同性間感染による HIV 流行の推計・予測を、**決定論的及び確率論的 population-based compartment model** を用いて実施した(10群分画、Cornell 大学との共同研究)。MSM の人口・性行動情報は、木原雅子、市川及び日高の過去の研究から入手、感染確率、生存期間等は最新の文献情報を用い、各地の受検 MSM の HIV 感染率、エイズ動向調査の HIV、AIDS データを **fitting data** とし、MSM 集団サイズ、及び性的ネットワークと集団間ミキシングに関する変数を調整変数とした。

【結果】(注意：わが国では必要な情報の不足からモデルが不安定であるため、なお妥当性の検討が必要)。(1) HIV 感染者の真の存在率は、受検 MSM における感染率の約 2 倍(7%)で今後 20-30 年間で最大 14%まで増大していく可能性がある、(2) 現在毎年約 850 の新たな感染が生じ、2007 年末までに 9000 人が感染したと推定される、(3) 毎年診断される HIV 感染者(注：新・旧の感染者を含む)数と AIDS 患者数は、今後数年間で減少に転じる可能性がある、(4) 検査の普及により現在新規感染の 50%が検査を受けている可能性がある、(5) 新規 HIV 感染率は 1.1%人年と推定される、(6) HIV 感染リスクのある性的ネットワークにリンクする性的に活発な MSM は現在 8-8.5 万人と推定される。

3) 自治体の施策とその効果評価に関する研究 (広島)

【方法】2007 年 3 月実施の全国世帯調査(中・高年男女対象、n=約 15,000、回収率 83.4%)による HIV/STD 関連知識・意識についての都道府県別データと、同年の都道府県別 HIV/AIDS 対策事業補助金予算データ(厚労省調べ)を、一般線型混合モデル(第 1 水準：個人、第 2 水準：都道府県、最尤法)を用いて解析し、人口学的要因制御下において、予算が住民啓発度に及ぼす影響を分析した。

【結果】(1) 啓発度には、年齢階級と年間世帯収入の交互作用に有意の相違が認められたが、男女差はなかった。(2) 性別、年齢、世帯収入、都道府県別普及啓発予算、都道府県別検査・相談関係予算を固定効果とする一般線型混合モデルでは、検査・相談予算の人口千人当たり 1 万円の増加に対し、住民啓発度が 1.9%(95%CI 0.15-3.6)増加すると推定された。変量効果に、都道府県間の有意差はなかった。

4) データの作成と配布

2007 年度作成のデータ(保健行政、拠点病院、職域、教育分野、CBO/NGO、マスメディア等に約 1 万部配布。08 年度分は作成中)について、保健所等を対象にアンケートを実施した(回収率 24%[127/536])。必要性、分かりやすさ、内容、普及啓発に用いる可能性について約 90%の回答が得られ、改善点についても様々な回答が寄せられた。

(倫理面での配慮)

疫学研究に関する倫理指針に則って実施した。

4. 考察

3 年間の本研究によって、内外の HIV 流行やそれに関連する二次・一次データに関するわが国で最も包括的なデータベースを構築し、それに基づいて、(1) わが国の HIV 流行の背

景要因(性行動、STD/グロ、性産業動向、マコミ動向等)、(2) わが国の HIV 流行の国際的文脈(近隣地域の動向や出入国状況)、(3) わが国の HIV 流行の国際的特徴(特に先進国との比較)、(4) STD 感染リスクに関するわが国固有の特徴、(5) 諸外国における HIV/STD の流行動向、(6) STD 患者と薬物使用者における HIV 感染率・行動の経年的動向、(7) MSM の数理流行モデルの構築による流行のメカニズム理解、(8) 都道府県別の啓発度と HIV 関連予算の間の強い関連に基づく自治体施策の費用対効果評価の可能性など、数多くの知見を明らかにすることによって、わが国の HIV 流行の現在と今後の動向の理解、わが国の HIV 流行の国際的特徴の理解、必要な施策の理解に寄与するとともに、データの全国的配布によって、全国的な普及啓発に貢献することができた。こうした、総合的なデータ収集と分析はわが国で初めての試みであるが、今後の普及啓発や施策形成上の重要性に鑑み、情報蓄積をさらに充実させる長期的研究体制の構築が必要である。

5. 自己評価

1) 達成度について

内外の各種行政統計や研究班のデータ収集、薬物使用者および STD 患者の HIV/STD 感染率・行動調査、数理流行モデルによる推計・予測、自治体のエイズ施策の比較や費用対効果分析などをほぼ予定通りに達成した。ただし、予防のシミュレーションと医療経済的評価は、数理モデルによる予測の妥当性を確認した後での課題とした。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は、(1) 関連情報を総合的に提供することによる施策形成の促進、(2) 流行のモデル構築による推計・予測と医療経済分析・施策効果評価の理論基盤の提供、(3) エイズ関連施策の費用対効果分析による施策の効率的推進を通して、わが国における普及啓発とエイズ予防施策の推進に資するという点で、新エイズ予防指針に基づくわが国の今後のエイズ施策の展開を支えるという重要な社会的意義がある。また、本研究のような試みは、国際的比較研究の方向を示すという点で、またエビデンスに基づく施策形成のモデル構築という意味で、国際的・学術的意義も大きい。

3) 今後の展望について

データベースの一層の充実、数理モデルの妥当性の確認、施策分析の継続実施、国際比較研究などを推進する中で、今後国際的文脈の中で一層変遷していくと思われるわが国の HIV/STD 流行の理解とそれに相応しい啓発普及や施策についての提言や効果評価に貢献できるものと思われる。

6. 結論

研究をほぼ予定通りに進め、わが国の施策の形成や推進に必要な情報基盤、理論基盤の構築を推進した。

7. 知的所有権の出願・取得状況 特になし。

研究発表(二重下線は主任研究者、単純下線は分担研究者)

発表論文等

[欧文原著]

1. Homma T, Ono-Kihara M, Zamani S, Nishimura YH, Kobori E, Hidaka Y, Ravari SM, Kihara M. Demographic and behavioral characteristics of male sexually transmitted disease patients in Japan: A nationwide case-control study. *Sex Transm Dis* (2008) Oct 2. [Epub ahead of print]
2. Cong L, Ono-Kihara M, Xu G, Ma Q, Pan X, Zhang D, Kihara M. The characterisation of sexual behaviour in Chinese male university students who have sex with other men: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. (2008) Jul 22;8:250.
3. Zamani S, Vazirian M, Nassirimanesh B, Razzaghi EM, Ono-Kihara M, Ravari SM, Gouya MM, Kihara M. Needle and syringe sharing practice among injecting drug users in Tehran: A comparison of two neighbourhoods, one with and one without a needle and syringe program. *AIDS Behav* (2008) doi 10.1007/s10461-008-9404-2
4. Ma Q, Ono-Kihara M, Cong L, Xu G, Pan X, Zamani S, Ravari SM, Kihara M. Unintended pregnancy and its risk factors among university students in eastern China. *Contraception* (2008) 77: 108-13.
5. Osaka K, Takakura T, Narukawa K, Takahata M, Kiyota H, Onodera S. Analysis of amino acid sequence of penicillin binding protein 2 in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone. *J Infect Chemother* 2008;14:195-203

[和文原著等]

1. 木原正博, Zamani S, 木原雅子. 日本のHIV流行の現状と国際的文脈. 感染・炎症・免疫 (2008) 38 : 334-336
2. 木原雅子, 小堀栄子, 西村由実子, 森重裕子, 木原正博. 性感染症の疫学—わが国の国際的特徴について. 日本臨床 (2008) 67 : 16-22
3. 木原雅子, 木原正博. 若者を襲う性感染症. 公明 (2008) 1月号: 46-51
4. 小野寺昭一. わが国における性感染症の現状と問題点—厚生労働科学研究を通じて見えてきたもの. 日本性感染症誌 (2008) 19 : 16-30
5. 小野寺昭一, 多田有希. 性感染症の発生動向とトピックス. 公衆衛生 (2008) 72 : 451-455
6. 和田 清, 尾崎 茂, 近藤あゆみ. 薬物乱用・依存の今日的状況と政策的課題. 日本アルコール・薬物医学会雑誌. (2008) 43: 120-131
7. 和田 清. 薬物依存を理解する—「乱用—依存—中毒」という関係性の中で理解することの重要性. 日本アルコール精神医学雑誌. (2008) 14: 39-47

[著書等]

1. 木原正博, 木原雅子. 世界と日本におけるエイズ流行と対応の変遷—The epidemic's future is still unknown. 静かに迫り来るHIV—神戸からの報告 (エイズ予防サポートネット神戸編), p141-p169, エビック社, 2008
2. 木原雅子, 木原正博 (監訳). 医学的研究のための多変量解析—一般回帰モデルからマルチラベル解析まで, メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 2008
3. 木原雅子, 木原正博 (監訳). WHOの標準疫学第2版, 三輝社, 東京, 2008.
4. 木原正博, 木原雅子. エイズの世界的流行とその背景及び地球の対応の現状. 感染症と生体防御 (岸本忠三, 岩本愛吉, 河原和夫編), p129-p146, 財団法人放送大学教育振興会, 2008
5. 木原正博, 木原雅子. 日本におけるエイズ流行とその背景及び対応の現状. 感染症と生体防御 (岸本忠三, 岩本愛吉, 河原和夫編), p147-p164, 財団法人放送大学教育振興会, 2008
6. 木原正博, 木原雅子. HIV感染症の疫学. 性感染症STD (熊澤浄一, 田中正利編), p245-p258, 南山堂, 2008
7. 木原雅子, 木原正博. 若者の性行動. 性感染症STD (熊澤浄一, 田中正利編), p87-p98, 南山堂, 2008

[シンポジウム・学会発表等]

1. Ono-Kihara M, Kihara M. International Symposium "Global AIDS Strategy: Entering into a new stage of securing true human security" Global Health Seminar "From Okinawa to Toyako" Sponsored by UNAIDS Collaborating Centre, Japan Center for International Communication and Friends of Global Fund Japan. May 2008, Kyoto
2. 木原正博, 樽井正義 (企画・司会). 国際シンポジウム「East Asia: an Emerging HIV Epicenter (東アジア: 世界の新たなエピセンター)」、第22回日本エイズ学会学術集会・総会. 2008年11月, 大阪.
3. 木原正博. Social context and current status of HIV epidemic in Japan. 国際シンポジウム「East Asia: an Emerging HIV Epicenter (東アジア: 世界の新たなエピセンター)」、第22回日本エイズ学会学術集会・総会. 2008年11月, 大阪.
4. Kihara M. AIDS pandemic and global response: progress and remaining challenges. Plenary Session II "Welfare of Human Beings in the Age of Globalization" The 7th International Conference of the Japan Economic Policy Association (RCWOB/JEPA Joint International Conference). December 2008, Kyoto
5. 小野寺昭一 (企画・司会). シンポジウム「STD サーベイランスを考える—サーベイランスから実態をどこまで把握できるか」、日本性感染症学会第21回学術大会. 2008年12月, 東京

*この他, 第22回日本エイズ学会学術集会・総会で発表3, 日本性感染症学会第21回学術大会で発表1.

研究課題：HIVの感染予防に関する研究

課題番号：H18-エイズ一般-005

研究代表者：山本 直樹（国立感染症研究所エイズ研究センター センター長）

研究分担者：俣野 哲朗（東京大学医学研究所 教授）、志田 壽利（北海道大学遺伝子病制御研究所 感染病態分野 教授）、庄司 省三（熊本大学薬学部 非常勤講師）、玉村 啓和（東京医科歯科大学生体材料工学研究所 機能分子部門 分子認識分野 教授）、森 一泰（国立感染症研究所エイズ研究センター 主任研究官）、三浦 智行（京都大学ウイルス 研究所 感染症モデル研究センター 准教授）、保富 康宏（医薬基盤研究所 霊長類医学研究センター センター長）、石川 晃一（国立感染症研究所エイズ研究センター 主任研究官）、高橋 秀実（日本医科大学 微生物学免疫学教室 教授）、網 康至（国立感染症研究所動物管理室 主任研究官）

1. 研究目的

HIV感染は依然、拡大を続けており、2010年頃には全世界でHIV感染者の数は8000万人にも迫ると推定されている。このような社会的情勢の中、包括的なエイズ対策において、エイズワクチンの開発は根本的な解決法であり、不可欠である。本研究では、細胞性免疫とともに液性免疫を志向した特異的免疫、さらには自然免疫の概念まで加え、ワクチンによる包括的なHIV感染予防の道を探ることを目的とする。

2. 研究方法

(1) プライムブースト MHC haplotype 90-120-Iaを有するサルは、SIVmac239 Gag を主抗原とする予防DNA/SeV ワクチン接種により SIVmac239 持続感染成立を阻止できるが、今回、同じサル群に同じワクチン接種後、Gag206-216 特異的 CTL および Gag241-249 特異的 CTL からのエスケープ変異を有する SIV のチャレンジ実験を行った。H19 年度には、この変異 SIV はナイーブサルに持続感染しうるもののその複製能は低下していることを確認している（俣野）。SIV Gag を標的とする BCG/Dis ワクチンにおいて、発現効率を最適化した rBCG を用い、その免疫原性および持続性について検討することを目的として、Dis-gag による最終ブーストから、約3年後に、SIVmac239 直腸内接種による攻撃試験に対する防御能の評価を行った（山本・網）。(2) ベクター開発 SIV gag 発現 plasmid でマウスをプライム後、昨年度作成した gag を発現するワクシニア m8Δ と Dis (山本直樹センター長供与) を接種し、ELISPOT 法で CTL の誘導能を調べた。Gag 配列の後に IRES を介して CD40Lm を連結した m8Δ を作製して、同様に CTL の誘導能を調べた（志田）。(3) 免疫原デザイン M 細胞 target 分子 (TGDK)、サル CCR5 の UPA 環状抗原、およびアジュバンド分子 CpG-ODN (TLR-9 ligand) を PEG 誘導体に共有結合させた multiple antigen を創製した。さらに furin 抵抗性変異導入型組換え gp140 (SIVmac293 由来) を Vero 細胞発現系より調製し、それを multiple antigen に結合させた抗原分子を創出した。この Senju vaccine の免疫原性の確認を行うためアカゲザル(♀)鼠頭部皮下に注射し、血清、糞便、および膺分泌液中の抗体価をモニターした（庄司）。gp41 の合成ペプチド断片の三量体を人工テンプレート上に構築した分子、コレセプター-CXCR4 の細胞外ループのみを合成し人工レセプター上に構築した分子、さらに、gp120 の中和抗体のエピトープ領域を環状化した分子を作製し、抗体誘導を検討した。また、細胞毒性を軽減した CD4 ミミック等を合成し、抗 V3 抗体との併用を調べた（玉村）。(4) 弱毒生ワクチン 糖鎖修飾変異生ワクチンΔ5G の低病原性と強力な防御免疫誘導能の原因を明らかにするために接種後のΔ5G の初期感染における感染組織、感染細胞について病理学的手法、マルチカラーフローサイトメトリー、リアルタイム PCR 法を用い、病原

性の野性株 SIV239 との違いについて比較解析した（森）。nef 欠失 SHIV 弱毒生ワクチン接種後、早期に強毒ウイルスを攻撃接種する実験系において、ウイルス動態と免疫細胞動態を経時的に詳細に解析した（三浦）。(5) アジュバンド 抗酸菌 Ag85B : GMP レベルへの生産に成功したりコンビナント Ag85B 蛋白をアジュバンドとしりコンビナントエイズ蛋白におけるワクチンのアジュバンド効果を検討した。また、Ag85B アジュバンドの BCG 感作による影響も検討した（保富）。昨年度までに粘膜アジュバンド活性をマウスの経鼻投与により確認したキトサン関連物質をより詳細にマウスを用いて検討するとともにカニクイサルを用いてさらにアジュバンド活性の有無を検討した。また精製 HIV-1env タンパク質（市販）と同アジュバンドを用いてマウスに経鼻投与して中和抗体産生を検討した（石川）。(6) 自然免疫 経口免疫法などによる CTL の粘膜内活性化法を追跡するとともに、HIV 感染樹状細胞及び NKT 細胞株を樹立し、それらの制御能を CTL のみならず T 細胞および CD8 陽性 NKT 細胞をも含めて検討した（高橋）。

(倫理面への配慮)

人材料の取り扱いに関しては、各研究施設の倫理委員会における指針をもとに研究を行う。動物実験は、各施設の諸内規や作業方式に従って、動物愛護の精神で動物に与える苦痛の軽減と排除に努める。

3. 研究結果

野生型 SIVmac239 持続感染を阻止できる 90-120-Ia 陽性ワクチン接種サルへの変異 SIV チャレンジ実験では、たしかに Gag206-216 特異的 CTL・Gag241-249 特異的 CTL が変異 SIV に対して効力を発揮できず、野生型より複製能が劣る変異 SIV の持続感染が成立した（俣野）。最適化した rBCG/rDis ワクチンでは、接種後3年においても、SIV Gag 特異的な INF-g 産生細胞が検出され、SIVmac239 の攻撃に対して、コントロールと比較して、リンパ節・脾臓における memory T cell の減少を抑制することが可能であった（山本・網）。m8Δgag と Disgag は共に pSF110-1 プロモーターの下で Gag を発現するが、m8Δ は増殖能を有し、Dis は増殖能欠損ベクターである点が異なる。ヒトとマウス細胞で m8Δ は Dis の約 100 倍効率よく Gag 蛋白質を生産した。マウスに免疫したところ、m8Δgag は Disgag の約 10 倍効率よく CTL を誘起した。m8ΔgagCD40Lm は効率よく Gag 蛋白質と CD40Lm をマウス細胞で生産した（志田）。TGDK, UPA, CpG-ODN, および gp140 抗原を含む Senju vaccine を創製した。この Senju vaccine の免疫原性の確認をアカゲザル(♀)にて行った結果、接種部位近傍の鼠頭リンパ節の腫脹が観察され、さらに gp140 および UPA に対する抗体の誘導が確認された。また得られた抗血清は SIVmac239 の感染を阻害した（庄司）。gp41 の合成ペプチド断片の三量体を人工テンプレート上に構