

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

- Hideta Nakamura<sup>1)</sup>, Masao Tateyama, Daisuke Tasato, Syusaku Haranaga, Satomi Yara, Futoshi Higa, Yuji Ohtsuki, Jiro Fujita. Clinical utility of serum b-D-glucan and KL-6 levels in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Internal Medicine*.2009.48
- Satoshi Toma<sup>1</sup>, Tsuyoshi Yamashiro<sup>2\*</sup>, Shingo Arakaki<sup>1</sup>, Joji Shiroma<sup>1</sup>, Tatsuji Maeshiro<sup>1</sup>, Kenji Hibiya<sup>1</sup>, Naoya Sakamoto<sup>3</sup>, Fukunori Kinjo<sup>4</sup>, Masao Tateyama<sup>1</sup>, and Jiro Fujita<sup>1</sup>. Inhibition of intracellular hepatitis C virus replication by nelfinavir and synergistic effect with interferon- $\alpha$ . *Journal of Viral Hepatitis*.2009.in press
- Hibiya K, Higa F, Tateyama M, Fujita J. The pathogenesis and the development mechanism of *Mycobacterium avium* complex infection. *Kekkaku*. 2007;82(12):903-18. Review.
- Hibiya K, Nakamura H, Tasato D, Toma S, Furugen M, Yamashiro T, Higa F, Tateyama M, Mochizuki M, Teruya K, Endo H, Kikuchi Y, Oka S, Fujita J. The Importance of Lymphatic Dissemination after Enteral Infection of *Mycobacterium avium*. - Comparative analysis of porcine carcasses and autopsy cases of patients with AIDS-. *Comp Pathol*. under review.
- Hibiya K, Furugen M, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Are pigs a suitable model for disseminated *Mycobacterium avium* complex infections in AIDS patients? *AIDS Research and Therapy*. under review.
- 日比谷健司、比嘉太、健山正男、藤田次郎。人獣共通感染症としての抗酸菌症。 *Kekkaku*. 2007.82:539-550.
- 日比谷健司、比嘉太、健山正男、藤田次郎 *Mycobacterium avium* complex 感染症の病態と進展機序。 *Kekkaku*. 2007.82:903-918.
- Gatanaga , Ibe S, Matsuda M, Yoshida S, Asagi T, Kondo M, Sadamasu K, Tsukada H, Masakane A, Mori HI, Takata N, Minami R, Tateyama M, Koike T, Itoh T, Imai M, Nagashima M, Gejyo F, Ueda M, Hamaguchi M, Kojima Y, Shirasaka T, Kimura A, Yamamoto M), Hujita J, Oka SI), Sugiura W. Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Research*.75: 75-82.2007.
- 金城 泉、平安恒男、國吉幸男、健山正男、藤田次郎、戸板孝文。 HIV陽性の肛門管扁平上皮癌の1治療例。 *日臨外会誌*. 2006. 67 : 1621-1625.

## 2. 報告書

- 健山正男、比嘉太、原永修作、田里大輔、仲村秀太、前城達次、山城剛、宮城京子、日比谷健司、藤田次郎、沖縄における薬剤耐性HIV

の調査研究。厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業。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。平成19年度総括・分担研究報告書。2008年、p90-93.

- 健山正男、仲村秀太、田里大輔、比谷健司、原永修作、比嘉太、藤田次郎、宮城京子、長谷川博史、宮川桂子、嘉数光一郎、仲程ひろみ、翁長悦子、椎木創一、遠藤和郎、向井三穂子、松田奈月、沖縄の男性同性間感染によるHIV陽性者へのアンケート調査。一急増する地方MSM向け予防介入プログラム作成の視点から。厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業。男性同性間のHIV感染対策とその評価に関する研究。平成19年度 総括・分担研究報告書。2008年、p83-88.
- 健山正男「沖縄における薬剤耐性検査確立のための研究」「琉球大学附属病院におけるHIV-1薬剤耐性検査に関する研究」厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「薬剤耐性HIVの発生動向把握のための検査方法・調査体制確立に関する研究」平成16～18年度 総括・分担研究報告書」2007年、p171-173
- 健山正男「沖縄における薬剤耐性検査確立のための研究」厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「薬剤耐性HIVの発生動向把握のための検査方法・調査体制確立に関する研究」平成18年度 総括・分担研究報告書」2007年、p124-126
- 健山正男、「沖縄における薬剤耐性検査体制確立のための研究」厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「薬剤耐性HIV発生動向把握のための検査方法・調査体制確立に関する研究」平成17年度 総括・分担研究報告書。2006.p112-114.
- 鄭 懷穎、余郷嘉明、伊東大介、前田亜佐子、小林康孝、野山麻紀、松浦基夫、白井和佳子、上田晃弘、針谷康夫、小澤鉄太郎、荒木賢介、本多 幸一、健山正男、他7名。進行性多巣性白質脳症のPCR診断と病態解析。厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業。HAART時代の日和見合併症に関する研究。平成17年度 総括・分担研究報告書。2006. p70-71.

## 2. 学会発表

- 健山正男。地方中核拠点病院におけるHIV診療の取り組みー2007年HIV/AIDS比率全国2位の沖縄県からの報告ー。ランチョンセミナー。日本エイズ会誌.10:260.2008.
- 前田憲昭、溝辺淳子、吉川博政、山本政弘、健山正男、砂川元、新垣敬一、中川由美子。沖縄県における歯科医療体制構築に関する活動報告。日本エイズ会誌.10:459.2008.
- 前城達次、宮城京子、仲村秀太、原永修作、比嘉太、健山正男、藤田次郎。硫酸アタザナビ

- ルによるビリルビン上昇に対するウルソデオキシコール酸投与の効果に関する検討, 日本エイズ会誌, 10:487,2008.
4. 宮城京子、健山正男、大城市子、石郷岡美穂、松茂良揚子、諸見牧子、謝花万寿子、石川章子、田里大輔、仲村秀太、真栄城達次、原永修作、比嘉 太、藤田次郎. 県内離島病院の診療体制構築に向けての出張研修の成果. 日本エイズ会誌, 10:489,2008.
  5. 杉浦互ほか: 2003-2007年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向. 日本エイズ会誌, 10:545,2008.
  6. 仲村秀太、田里大輔、原永修作、比嘉 太、健山正男、藤田次郎. HAART導入後に免疫再構築症候群として肺サルコイドーシスを発症した一例. 日本エイズ会誌, 10:557,2008.
  7. 健山正男. 教育セミナー「HIV関連非感染性肺疾患」, 第61回日本呼吸器学会九州支部学術講演会, Inpress
  8. 當間 智、山城 剛、伊禮史朗、小橋川ちはる、渡辺貴子、井濱 康、上間恵理子、富盛 宏、仲村将泉、前田金能、前城達次、岸本一人、仲本 学、平田哲生、金城 渚、外間 昭、佐久川 廣\*、金城福則、健山正男、藤田次郎. C型肝炎ウイルス増殖に関する HIV Protease Inhibitorの作用. 第49回日本消化器病学会総会. 日本消化器病学会誌, 104.A684,2007.
  9. 田里大輔、仲村秀太、那覇 唯、原永修作、比嘉 太、健山正男、藤田次郎. ST合剤による2次予防中に再燃をきたしたAIDS合併ニューモシスチス肺炎の一例—免疫再構築症候群と日和見感染症再燃の異同について—. 日本エイズ会誌, 9:518,2007.
  10. 宮城京子、健山正男、諸見牧子、松茂良庸子、石郷岡美穂、大城市子、石川章子、田里大輔、仲村秀太、比嘉 太、藤田次郎. 離島病院の医療体制構築に向けて. 日本エイズ会誌, 9: 548,2007.
  11. 健山正男. MSM向け感染対策における医e)仲村秀太、那覇、宮城一也、原永修作、比嘉太、健山正男、藤田次郎.Tenofovir(TDF)過量内服にて急性腎不全を呈し血液透析にて改善した1. 日本エイズ会誌, 8:350,2006.
  12. 那覇唯、原永修作、仲村秀太、宮城一也、比嘉太、健山正男、藤田次郎. 免疫再構築症候群を呈したAIDS合併Kaposi肉腫の1例. 日本エイズ会誌, 8:367,2006.
  13. 藤野真之他. : 2003-2005年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向. 日本エイズ会誌, 8:409,2006.
  14. 宮城京子、健山正男、当真美奈子他. : 当院におけるHIV/AIDS看護の意識調査. 日本エイズ会誌, 8:387,2006.
  15. 宮城一也、原永修作、仲村秀太、比嘉 太、健山正男、藤田次郎. CHOP療法が奏功したAIDS合併anaplastic T cell Lymphomaの1例. 日本エイズ会誌, 8:379,2006.
  16. 辻真理子、山本政弘、城崎真弓、井上緑、健山正男. ブロック拠点病院、拠点病院、行政間の連携における出張研修の効果. 日本エイズ会誌, 8:334,2006.
  17. 原永修作、曾木美佐、當山真人、新里 敬、比嘉 太、健山正男、齋藤 厚. 上腸間膜静脈および門脈血栓症をきたしたAIDS症例の1例. 感染症誌, 79:217-218,2005.
  18. 原永修作、古堅 誠、城間留奈、當山真人、新里 敬、比嘉 太、健山正男、齋藤 厚. 当院における肺限局の免疫再構築症候群の検討. 日呼吸会誌, 43:250,2005.
  19. 比嘉 太、原永修作、屋良さとみ、古堅 誠、城間留奈、當山真人、東 正人、新里 敬、仲村浩明、健山正男、兼島 洋、齋藤 厚. ニューモシスチス肺炎における気管支内視鏡診断. 気管支学, 27:201,2005.
  20. 原永修作、健山正男. HAART開始後に二度の免疫再構築症候群をきたしたと考えられる肺MAC症の1例. 日本エイズ会誌, 7:316,2005.
  21. Kenji Hibiya, Kunitaro Miyagi, Yoko Oda, Eiji. Oda. Epidemiological study on. Mycobacterium avium infection in pigs. 7th International congress on AIDS in Asia and the pacific (Koube, July,2005)
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
- なし
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし



## 中国・四国ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究

研究分担者 **木村 昭郎** 広島大学原爆放射線医科学研究所・血液内科部門 教授  
 研究協力者 **高田 昇** 広島大学病院輸血部 准教授

### 研究要旨

抗HIV薬は核酸系および非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の順で臨床に導入され、効果と安全性と利便性の改良がはかられてきた。HIV感染者にみられる薬剤耐性HIVの動向を、集団として観察を行ったところ、その時代に主流だった抗HIV薬の影響を強く受けていることが推察された。今後も新たな作用機序をもつ薬剤や耐性を克服する薬剤が導入され、治療戦略が練り直される一方で、新たな耐性HIVの伝播を予測し備えなければならない。

### A. 研究目的

抗HIV薬によるウイルス治療が導入されて20年以上が経過し、これまでに順次臨床に導入された医薬品は26種類となった。HIV感染者にみられる薬剤耐性HIVの動向は、新規薬品導入に強く影響を受けていると思われる。本研究の目的は、広島大学病院血液内科に受診したHIV感染者について、抗HIV薬耐性変異遺伝子型検査の結果を観察し、経時的な変化を調査することである。

### B. 研究方法

対象ならびに方法：観察期間は1997年2月から2008年12月末までとした。対象は広島大学病院血液内科を受診した103人のHIV感染者で、合計447件の検体を国立感染症研究所杉浦研究室に提出した。本検査が保険採用となった後は、委託検査会社三菱メディエンス社によって行われた検査結果も本集計に加えた。

採血のタイミングは特に指定しなかった。1997年当初はすでに核酸系逆転写酵素阻害剤で治療中のものが多く、その後の新患については治療開始前、あるいは治療変更前の採血が多かったが、2002年以後はなるべく初診時に近い時期の検査に努めた。治療開始していない感染者の場合も、なるべく年に1回の検査を心がけた。

RNA量が不足して解析不能であったものも検査回数として算定した。結果はPC用データベースに記録し、感染者別、年度別の集計と年度別、耐性変異部位別の検出数を二次元集計した。

### (倫理面の配慮)

本検討を行うにあたり、対象者に対して研究の目的や結果の利用法、また研究への参加が自由意志であり、拒否をしても不利にはならないことを文書を用いて説明し同意を得た。検査提出は検体を記号化し、解析にあたって個人を記号化して個人が特定できないように配慮した。

本研究に当たってはヒトゲノム・遺伝子解析は行っていない。

### C. 研究結果

#### 1) 対象感染者の年次内訳

感染者別、年度別の検査件数を【表1】に示した(症例番号はこの表固有のものである)。緑色は血友病で22人、黄色は異性間性行為感染の女性で7人、青色は異性間性行為感染の男性で14人、ピンク色は同性間性行為感染の男性で60人である。ほぼ初診年順となっているので、初期は血友病、最近は同性間性行為感染の男性異例が大半であることがわかる。

## 2) 年度別の検査数

【表1】の最下段に示すように、1997年度、1998年度の順に、19、59、58、50、33、38、39、55、41、18、13、24件の検査が実施された。症例番号8の23回が最多で合計447件である。表中の水色の帯は本院での診療期間を示し、数字はその年度に実施された検査回数を示している。2003年までは1人の感染者に対し年に複数回の検査が行われたこともある

(最高は症例番号40の女性)が、2004年以後は1回しか検査していない例が増えている。近年は初回治療でHIVを持続的に検出限界以下に抑えられるようになったためである。

## 3) 年度別の耐性変異検出数……逆転写酵素系

年度別の逆転写酵素系(RT)のアミノ酸変異の検出件数の推移を【表2】に示した。1997年度は核酸系RT

表1 感染者別、年度別の検査件数  
症例番号の色分けは感染経路で本文参照のこと

Cases	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	5
2	1	2	1	2	0	0	1	0	0	0	0	1	8
3	1	3	3	3	2	2	1	1	1	0	0	0	17
4	1	2	1	1	0	1	1	2	0	0	0	0	9
5	2	2	4	2	3	3	1	3	0	0	0	0	22
6	1	2	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0	7
7	1	2	3	1	2	1	5	2	1	0	0	0	16
8	1	3	4	2	3	2	1	5	1	1	0	0	23
9	1	2	2	1	1	0	1	1	0	1	0	0	10
10	4	3	4	3	0	1	1	0	0	0	0	0	18
11	1	2	3	2	2	1	0	1	0	0	0	0	11
12	1	2	2	2	1	1	1	1	1	2	0	1	15
13	1	3	2	2	1	2	0	1	1	0	0	0	13
14	1	2	2	2	1	1	0	1	0	0	0	0	8
15	1	4	4	3	2	1	0	2	2	2	0	0	17
16	1	3	3	3	1	0	2	2	2	0	0	0	14
17	1	0	1	0	1	0	1	1	2	0	0	0	7
18	0	3	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	7
19	0	3	2	1	1	1	1	2	1	0	0	0	12
20	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5
21	4	4	4	2	2	0	0	0	0	0	0	0	12
22	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9
23	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
24	1	1	2	2	3	1	0	1	1	1	0	0	12
25	2	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	6
26	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
27	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	3
28	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	3
29	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
30	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
31	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
32	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
33	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	6
34	1	0	1	1	1	0	2	0	0	1	0	0	6
35	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
36	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
37	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	3
38	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	5
39	1	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	7
40	1	7	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0	17
41	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
42	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
43	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	6
44	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2
45	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
46	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
47	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
48	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3
49	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3
50	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
51	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
52	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3
53	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3
54	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
55	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
56	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
62	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
79	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
82	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
83	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
86	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
87	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
88	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
89	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
91	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
92	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
93	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
94	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
95	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
97	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
98	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
99	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
101	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
102	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
103	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	19	59	58	50	33	38	39	55	41	18	13	24	447

表2 逆転写酵素領域のアミノ酸変異件数の年次推移

Year	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
M41	8	15	15	16	14	15	8	8	3	0	1	2	105
A62	0	0	1	2	1	1	1	1	1	2	0	0	10
D67	2	11	17	12	10	12	9	8	4	0	1	3	89
T69	1	6	2	6	3	1	5	6	3	2	0	1	36
K70	1	5	5	9	8	1	6	8	3	0	0	0	46
V75	1	0	1	2	2	1	1	1	1	2	0	1	13
A98	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Q151	0	0	1	0	0	0	2	1	1	2	0	1	8
L210	0	0	0	1	7	13	7	8	2	0	0	0	38
K215	8	14	16	14	10	15	11	11	5	2	1	3	110
K65	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
L74	0	0	0	2	4	11	4	2	0	0	0	0	23
Y115	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
M184	5	31	20	17	11	4	6	11	5	1	2	2	115
L100	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	3
K101	0	0	2	3	2	1	4	5	2	0	0	2	21
K103	0	0	2	2	6	9	4	5	4	2	0	2	35
V106	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	3
V108	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
V179	0	0	2	3	3	1	2	8	5	0	0	1	25
Y181	0	0	2	2	3	4	1	1	2	2	0	1	18
Y188	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4

変異はM41が8件、K215が8件、M184が5件というように検出されているがL100以下の非核酸系RT変異は皆無である。1999年からK103を始めとする非核酸系RT変異が出現し、以後2006年あたりまで続いている。

このように検出件数では、M184の115件、K215の110件、M41の105件、D67の89件と続いている。1998年には59件の検査提出中、実に31件がM184変異を示した。

RT系から特にM41、K215、M184、K103について、年次の検出数を検査件数で除した検出率の推移を【図1】に示した。

この推移は、1997年に一世を風靡したレジメン、アジドチミジン+ラミブジン（AZT+3TC）療法が開始されたことの影響と考えられる。同時にウイルス量の定量が始まり、薬物によってウイルスを抑えること、抑えられない原因を薬剤耐性と不完全な服薬に求め始めた時代であった。その結果、AZTと3TCに対する耐性が急速に進んだことを示している。その後、非核酸系RTのエファビレンツが使用され始め、2002年をピークに耐性が進んだ。この時期の感染者の大半は血友病の感染者であった。

2004年頃、すなわち症例番号60番あたりから検査回数が減っているように見える【表1】。このことは、その後の治療でRT系の耐性を乗り越えて、HIV RNA量が検出限界以下を達成できるようになったためと考えられる。

#### 4) 年度別の耐性変異検出数……プロテアーゼ系

プロテアーゼ（PR）系の変異出現の件数を【表3】に示した。これらの中から、L10、D30、M46、I54、L90について、検出件数を検査件数で除した検出率の年次推移を【図2】で示した。

1998年に、日本で最初に広く使用されたPR系薬であるインジナビル（IDV）に関連したMajor変異、M46、V82が出現し、ついで登場したネルフィナビル（NFV）に関連したMajor変異D30、L90が出現した。Minor変異であるL10、K20、M36、I54、A71、V77などは初期から一貫して検出され続けている。

この時期は前時代の継続である血友病の感染者と、新興の同性間性行為感染の男性がこれらの耐性HIVとの闘いを経験することとなった。

2006年以降の検査は、同性間性行為感染の男性が多く、抗HIV薬使用経験がない例がほとんどである。この中ではRT系の変異は少ないが、PR系の変異が目立つようになる。例えば2008年には24件の検査中V77が9件、A71が5件検出されている。PR阻害剤服用中の感染者からの伝播である可能性が類推される新時代となった。

#### D. 考察

以上、年代を追って感染者集団がもつ耐性変異HIVの推移を見ると、その時代に主流だった抗HIV薬の影響を強く受けていることが推察された。

薬剤耐性検査の結果解釈では、抗HIV薬治療中の検体では、なによりもレジメン変更の決定に役に立つ。一方、新患、特に急性感染例の検体では、感染拡大に対する公衆衛生対策に参考となる。未治療のまま、毎年1回というように経時観察することは、感染者の体内でホストと共生する優位ストレインの変化を示している。

新たな作用機序をもつ薬剤、従来の耐性を克服する薬剤の新規導入により、治療戦略の練り直しも行われてゆく。これまで得られた教訓を生かしながら、新しい耐性発生に備えなければならない。

#### E. 結論

筆者はこれまでの薬剤耐性検査の経験から、(1) 本検査の薬剤変更への応用、(2) 新規感染者での変異頻度の推移、(3) 治療中断に伴う野生型への回帰、(4) そして無治療のままの耐性変異の変化を報告してきた。今後は採血時点の個別感染者の状態と突き合わせて、より詳細な解析を行う予定である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表（2007-2008）

- Hiroyuki Gatanaga, Shiro Ibe, Masakazu Matsuda, Shigeru Yoshida, Tsukasa Asagi, Makiko Kondo, Kenji Sadamasu, Hiroki Tsukada, Aki Masakane, Haruyo Mori, Noboru Takata, Rumi Minimi, Masao Tateyama, Takao Koike, Toshihiro Itoh, Mitsunobu Imai, Mami Nagashima, Fumitake Gejyo, Makio Ueda, Motohiro Hamaguchi, Yoko Kojima, Takuma Shirasaka, Akiro Kimura, Masahiro Yamamoto, Jiro Fujita, Shinich Oka, Wataru Sugiura: Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Research* 75:75-82, 2007
- 河部康子、大江昌恵、喜花伸子、高田昇、山口扶弥、藤井宝恵、尾形明子、藤井輝久、木村昭郎: 中四国拠点病院に勤務する看護師対象のエイズ研修会の評価と今後の課題. *日本エイズ学会誌* 9(1):47-53, 2007.
- 高田昇: 献血で判明するHIV感染をめぐって. *血液事業*, 30(3):493-495, 2007.
- 高田昇: 内科医のためのエイズQ&A2008年度版. *広島市内科医会報*, 63:49-53, 2008.

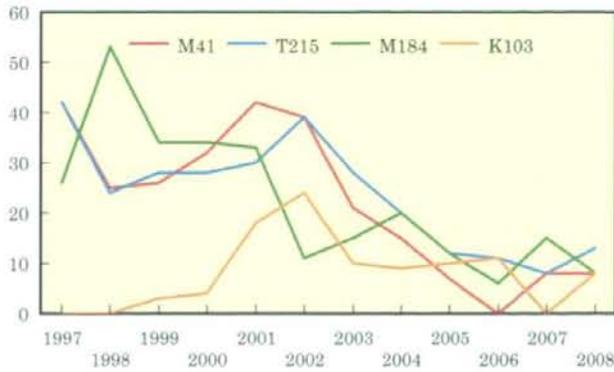


図1 特定逆転写酵素領域のアミノ酸変異出現率の年次推移

表3 プロテアーゼ領域のアミノ酸変異件数の年次推移

Year	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
L10	5	15	19	14	10	12	7	11	7	8	2	5	113
G16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
K20	0	3	6	8	6	11	9	7	7	5	0	2	64
L24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
D30	0	4	5	2	2	3	2	2	0	0	0	2	22
E35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4	6
M36	2	12	13	12	7	11	11	11	10	1	0	3	93
M46	0	4	8	8	6	8	9	8	4	3	2	4	64
G48	1	4	5	6	3	0	0	2	0	0	0	0	21
I54	5	7	12	7	2	1	0	0	2	2	1	3	42
D60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
I62	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	2	6
L63A	0	0	0	2	0	2	4	8	5	2	1	0	24
A71	4	8	18	10	5	4	10	14	11	4	1	5	94
G73	0	0	8	6	3	1	1	1	0	0	0	0	20
V77	2	0	7	9	6	6	4	5	11	6	2	9	67
V82	6	7	8	5	2	0	0	0	0	0	0	0	28
I84	0	2	2	3	3	1	2	4	3	3	1	1	25
N88	0	1	8	2	1	4	3	2	0	0	0	2	23
L90	1	12	23	13	7	10	5	6	3	2	0	3	85
I93	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Tested	19	59	58	50	33	38	39	55	41	18	13	24	447

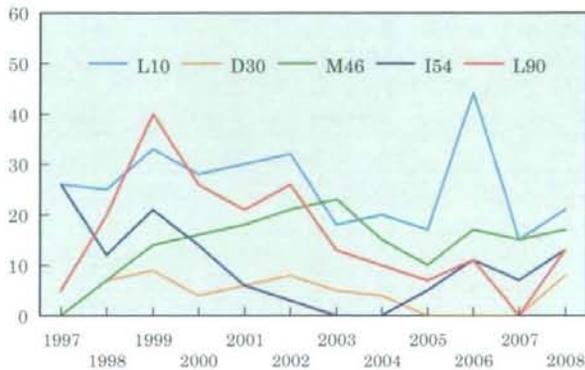


図2 特定プロテアーゼ領域のアミノ酸変異出現率の年次推移

## 2. 学会発表 (2007-2008)

1. 藤田啓子・畝井浩子・太刀掛咲子・藤井輝久・齋藤誠司・高橋昌明・奥村直哉・久高祐一・高田昇・木村昭郎・木平健治: エファビレンツの血中濃度に及ぼす血液透析の影響. 第21回日本エイズ学会学術集会, 日本エイズ学会誌, 9(4):441, 2007.
2. 杉浦 互・湯永博之・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・山本泰之・田中理恵・加藤信吾・宮崎菜穂子・岩本愛吉・藤野真之・仲宗根正・巽正志・椎野禎一郎・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・正兼重季・大家正義・下条文武・田邊嘉也・渡辺香奈子・白阪琢磨・栗原健・森治代・小島洋子・中桐逸博・高田昇・木村昭郎・南留美・山本政弘・松下修三・健山正男・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回日本エイズ学会学術集会, 日本エイズ学会誌, 9(4): 553, 2007.
3. 齋藤誠司・鍵浦文子・小川良子・藤井輝久・高田昇・木村昭郎: HIV/HCV重複感染患者における肝生検結果と肝炎治療成績の検討. 日本エイズ学会誌, 10(4):411, 2008.
4. 藤井輝久・高田昇・齋藤誠司・鍵浦文子・木村昭郎: HAART後のウイルス学的寛解症例における末梢血CD4増加数. 第22回日本エイズ学会学術集会, 日本エイズ学会誌, 10(4): 424, 2008.
5. 大下由美・松附祥子・山川文香・濱本京子・高田昇・木村昭郎: ソーシャルワーク実践過程の評価方法の考察—第3回中四国ブロックHIV/AIDSソーシャルワーカーネットワーク会議・研修の成果報告— 第22回日本エイズ学会学術集会, 日本エイズ学会誌, 10(4): 438, 2008.
6. 杉浦 互・湯永博之・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・山本泰之・田中理恵・加藤信吾・宮崎菜穂子・藤井毅・岩本愛吉・藤野真之・仲宗根正・巽正志・椎野禎一郎・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・大家正義・田邊嘉也・渡辺香奈子・白阪琢磨・渡邊 大・白阪琢磨・栗原 健・森治代・小島洋子・高田昇・木村昭郎・南留美・山本政弘・松下修三・健山正男・藤田次郎: 2003-2007年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向. 第22回日本エイズ学会学術集会, 日本エイズ学会誌, 10(4):545, 2008.
7. 高田 昇: 日本のエイズの歴史を振り返る - 地方都市広島窓から -. 第82回日本感染症学会総会学術講演会, 感染症学雑誌, 82(suppl):141, 2008.
8. 高田 昇・藤井輝久・齋藤誠司・藤田恵子・畝

井浩子: HIV感染者の初診時の病期と生存期間. 第82回日本感染症学会総会学術講演会, 感染症学雑誌, 82(suppl):250, 2008.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし





研究要旨

## 首都圏および近郊における薬剤耐性HIVの調査研究

研究分担者	原 孝	茨城県衛生研究所 遺伝子科学部長
研究協力者	増子 京子	茨城県衛生研究所微生物部
	人見 重美	筑波大学大学院人間総合科学研究科
	大石 毅	東京医科大学霞ヶ浦病院感染症科
	今井 一穂	栃木県保健環境センター微生物部
	片岡 俊輔	宇都宮市衛生環境試験所微生物担当
	内田 和江	埼玉県衛生研究所ウイルス担当
	浅川 洋美	山梨県衛生公害研究所微生物部
	畔上 由佳	長野県環境保全研究所保健衛生部

東京や大阪などの大都市では未治療の感染者等から薬剤耐性HIVが高い割合で検出されており、周辺地域や地方への拡散が懸念されている。首都圏及び近郊を調査対象地域とする当グループは、今年度、新たに1つの地方衛生研究所と1つのエイズ拠点病院の協力を得て、調査体制の充実を図った。

地方衛生研究所の17検体(保健所由来)及びエイズ拠点病院の8検体、合計25の未治療検体について耐性変異の検出を試みた結果、薬剤耐性変異は認められなかった。しかし、捕捉率が28.7%(平成19年)であり、当地域における耐性変異の発生動向を正しく反映していない虞があるため、調査体制の一層の充実が急務である。また、現検査法は、試料中のdominantな株しか検出できないため、耐性変異株が少ない場合はこれを検出できない可能性がある。存在量の多寡にかかわらず、その試料中に存在する変異株を1回の検査によって検出できるように、検査法の改善が望まれる。

サブタイピングの結果、3つのタイプが検出された。B型が19検体(76%)と最も多く、次いでCRF01\_AEが5検体(20%)、CRF02\_AGが1検体(4%)であった。当地域は、全国的にみてCRF01\_AEの頻度が高く、特異な地域であるといえる。

### A. 研究目的

首都圏及び近郊には、茨城県をはじめとして我が国におけるHIV感染者/AIDS患者の報告数の多い県が集積している。よって、我が国における薬剤耐性HIVの発生動向を把握する全国的な調査研究の分担研究として、首都圏及び近郊地域の調査体制を確立し、薬剤耐性HIVの発生動向を把握する。

### B. 研究方法

#### 1 対象

平成19年から20年にかけてグループ内の各県市の衛生研究所でHIV抗体陽性と判定された保健所由来の保存血清17検体及びエイズ拠点病院で採取された血清8検体、合計25検体について解析した。

#### 2 方法

##### ア 薬剤耐性変異

ViroSeq HIV-1 Genotyping System Version2.0 (アボ

ット社)を用いて500μlの血清からRNAを抽出し、逆転写反応後にPCR反応を行ってプロテアーゼ領域の全領域と逆転写酵素領域の一部の約1.8kbを増幅した。増幅産物は、Agilent2100 bioanalyzer (Agilent Technologies社)と専用のゲルチップを用いて確認し、精製後にキット付属の7つのプライマーとBigDye3.1 (ABI)によりシーケンス反応を行った。それぞれの反応物を精製後、ABI PRISM 3100 (ABI)で泳動した。解析には、ViroSeq HIV-1 Genotyping System Software v2.6 (アボット社)を用い、得られたプロテアーゼ全領域と逆転写酵素領域のコドン1から335までをリファレンス株(HXB2)と比較して耐性変異の検出を試みた。変異の検出にあたっては、IAS-USA 2008 (December)版のチャートに基づき判定した。

一部の検体及びViroSeq HIV-1 Genotyping System Version2.0によって解析できなかった検体については、杉浦らの方法を用いて解析を試みた。

## イ HIVサブタイプ

アで得られたコンセンサスシーケンスに加え、一部の検体についてはgag (p17)及びenv (C2V3)領域を増幅してシーケンスを決定し、NCBIのGenotyping toolを利用してサブタイプを解析した。

### (倫理面への配慮)

本研究は、茨城県疫学研究合同倫理審査委員会の承認を受けて実施した。保健所由来の検体は、保健所で匿名により受け付けられたものである。臨床資料(試料及び情報)の提供を受けるにあたっては、研究対象者からインフォームド・コンセントを受け、また、資料を匿名化するなど、対象者に不利益が生じないよう十分に配慮した。

## C. 研究結果

### 1 調査体制の確立

今年度、新たに1つの地方衛生研究所と1つのエイズ拠点病院の協力を得て、調査体制の充実を図った。その結果、茨城県、栃木県、埼玉県、山梨県及び長野県にわたる調査体制を構築した。これらの地域を合わせたHIV感染者/AIDS患者の累積報告数は、2,082名(平成20年9月28日までの報告数に基づく厚生労働省エイズ動向委員会集計から)にのぼり、全国の報告数15,037名の13.8%を占める。

平成19年、5つの県でHIV感染者/AIDS患者が合計94名報告された。同年、薬剤耐性検査を27件実施した。捕捉率は28.7%であり、前年の21.7%に比べ上昇した。

## 2 薬剤耐性変異検査

25検体のいずれにおいても、プロテアーゼ領域及び逆転写酵素領域から薬剤耐性変異は検出されなかった。

しかし、プロテアーゼ領域においては、すべてのサンプルにおいて16のminor mutationのうちいずれか1つ以上が認められた(表1)。とくにI93L、H69K及びM36Iがそれぞれ44%(11例)、36%(9例)、32%(8例)と高い頻度でみられ、I13V及びL63Pも29.2%(7例)ずつ検出された。逆転写酵素領域においては、V106IとV179Dがそれぞれ1検体に認められた。

## 3 サブタイプ

検査した25検体のサブタイプは、B型が19例(76%)、CRF01\_AEが5例(20%)、残りの1例(4%)はCRF02\_AGであった。国籍別にみると、日本人は22例、外国人は3例であった。日本人のうち3例(14.3%)はCRF01\_AEであったが、残りはすべてBであった。一方、外国人では2例がCRF01\_AE、1例がCRF02\_AGであった。感染経路については14例で判明しており、その内訳は8例が異性間性的接触、5例が男性同性間性的接触、1例がバイセクシャルであった。男性同性間性的接触の全例とバイセクシャルの1例はすべてB型であった。異性間性的接触ではCRF01\_AEとB型がそれぞれ4例であった(表2)。

サブタイプ別にminor mutationの出現頻度をみると、I93LとL63Pは全てサブタイプBで検出され、I93LはサブタイプBの57.9%、L63Pは36.8%にみられた。

表1 サブタイプ別変異検出数(25検体)

	プロテアーゼ領域														逆転写酵素領域								
	L10	V11I	I13V	G16	K20	E35D	M36I	I62V	L63P	L63	I64V	H69K	A71	V77I	V82I	L89	I93L	A98S	V106I	F116L	V179	M230I	
B (19検体)	V:2 I:1		2	E:1 A:1		4	2	3	7	A:6 T:2 I:1 S:1	1	3	T:2 V:2	4		M:1	11					D:1 E:1	1
CRF01_AE (5検体)			4	E:2	R:3	5	5	2				5		2		I:1 M:4							I:1
CRF02_AG (1検体)	V:1	1	1	E:1	I:1		1			H:1		1			1	M:1							
全体	4	1	7	5	4	9	8	5	7	13	1	9	4	6	1	7	11	1	1	1	3	1	

・黒色文字:ISA-USAチャートで耐性変異関連とされているもの  
 ・青色文字:ISA-USAチャートで耐性変異関連とされていないもの

表2 サブタイプと感染経路

	B	CRF01_AE	CRF02_AG	全体
男性同性間性的接触	5			5
異性間性的接触	4	4(1)		8(1)
バイセクシャル	1			1
不明	9	1(1)	1(1)	11(2)
全体	19	5(2)	1(1)	25(3)

## D. 考察

首都圏及び近郊地域は、茨城県をはじめとしてHIV感染者/AIDS患者の報告数または人口10万人当たりの報告数の多い地域である。累積報告数は2,082人にのぼり、我が国全体の報告数15,037人の13.8%を占める。そのため、当地域における薬剤耐性HIVの発生動向を調査することは極めて重要である。

今回の調査では、薬剤耐性変異は1例も検出されなかった。茨城県衛生研究所が平成14年度に独自に行った調査(19検体)及び18年度と19年度に本研究班で実施した調査(53検体)からも薬剤耐性変異は認められなかった。したがって、これまでのところ97検体について解析を行っているが、未だ薬剤耐性変異は検出されていない。真に耐性株が侵入していないのであれば幸いであるが、調査対象地域が首都圏やその近郊であるということを考えると、本調査結果は当地域における薬剤耐性HIVの発生動向を正しく反映していない虞がある。検出されない理由の1つとして、捕捉率の低さがあげられる。平成18年に研究協力機関で確認されたHIV抗体陽性例とHIV/AIDS診断例は、同時期の報告数の21.7%に過ぎないため、耐性株を検出できなかった可能性がある。そのため、調査体制の充実を図り、平成19年においては28.7%と僅かながら上昇した。捕捉率を高めるため、エイズ拠点病院との連携をさらに推進する必要がある。検出できないもう1つの理由として、薬剤耐性変異株の検出方法の問題がある。現在の方法は試料中のdominantな株を検出する方法である。そのため、変異株が少ない場合は検出されない可能性が十分にあり、1回の検査で少ない変異株も検出できる検査方法の開発が望まれる。

プロテアーゼ領域のminor mutation とされているI93LとL63Pが、サブタイプBの多くの検体に認められた。これらはサブタイプBに特異的なminor mutation 又はpolymorphismである可能性が高いと考えられる。

サブタイプについては、CRF01\_AEの検出頻度が20%と比較的高かった。首都圏を構成する埼玉県データを除外し、近郊地域に限ってみると31.3%に上昇する。昨年度の総括報告によると、全国的なCRF01\_AEの検出頻度は5.7%であることから、当地域の特異な存在が浮かび上がる。CRF01\_AEの検出頻度が高い理由として、当地域では全国に比べて異性間性的接触の割合の多いことがあげられる。結論には至っていないが、異性間性的接触によって変異株が効率的に拡散していく兆しが見られるとした昨年度の総括報告が現実のものとなれば、当地域は薬

剤耐性HIVが容易に蔓延する懸念がある。調査体制を確立し、今後とも注意深く監視していかなければならないと考える。

## E. 結論

今年度の調査では25検体について解析を行ったが、薬剤耐性変異は認められなかった。しかし、我が国においても大都市を中心に未治療例からの薬剤耐性HIVの検出率が年々上昇しているため、今後も首都圏及び近郊における調査体制の一層の充実を図り、薬剤耐性HIVの発生動向を注意深く監視していく必要がある。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 学会発表

1. 杉浦 互、湯永博之、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、山本泰之、田中理恵、加藤真吾、宮崎菜穂子、藤井 毅、岩本愛吉、藤野真之、仲宗根 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、大家正義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡邊大、白阪琢磨、栗原 健、森 治代、小島洋子、高田 昇、木村昭郎、南留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎：2003-2007年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向、第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008

## H 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 研究成果の刊行物に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松下修三.	III.治療 3.合併症の予防 と治療 5) HIV 感染症 の治療	白幡 聡.	みんなに役立つ血友病 の基礎と臨床.	医薬ジャーナ ル社.	日本	2009	256-264

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Deforche K, Camacho RJ, Grossman Z, Soares MA, Van Laethem K, Katzenstein DA, Harrigan PR, Kantor R, Shafer R, Vandamme AM, non-B Workgroup.	Bayesian network analyses of resistance pathways against efavirenz and nevirapine.	AIDS.	22	2107-15	2008
Furuya K, Omura M, Kudo S, Sugiura W, Azuma H.	Recognition profiles of microsporidian <i>Encephalitozoon cuniculi</i> polar tube protein 1 with human immunoglobulin M antibodies.	Parasite Immunol.	30	13-21	2008
S Yoshida, H Gatanaga, T Itoh, M Fujino, M Kondo, K Sadamasu, T Kaneda, F Gejyo, T Shirasaka, H Mori, M Ueda, N Takata, R Minami, W Sugiura and the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network.	Prevalence of drug resistance associated mutations in newly diagnosed HIV/AIDS patients in Japan from 2003-2007.	Antiviral Therapy.	13(3)	A162	2008
Okuma K, Tanaka R, Ogura T, Ito M, Kumakura S, Yanaka M, Nishizawa M, Sugiura W, Yamamoto N, Tanaka Y.	Interleukin-4 Transgenic hu-PBL-SCID Mice: A Model for the Screening of Antiviral Drugs and Immunotherapeutic Agents against X4 HIV-1 Viruses.	J Infect Dis.	197	134-41	2008
Rajintha M Bandaranayake, Moses Prabu-Jeyabalan, Junko Kakizawa, Wataru Sugiura, and Celia Schiffer.	Structural Analysis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 CRF01_AE Protease in Complex with the Subtype p1-p6.	Journal of Virology.	82	13	2008

Hachiya A, Kodama E, Sarafianos SG, Schuckmann MM, Sakagami Y, Matsuoka M, Takiguchi M, Gatanaga H, Oka S.	Amino acid mutation N348I in the connection subdomain of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase confers multiclass resistance to nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.	J. Virol.	82 (7)	3261-3270	2008
Hayashida T, Gatanaga H, Tanuma J, Oka S.	Effects of low HIV-1 load and antiretroviral treatment on IgG-captured BED-enzyme immunoassay.	AIDS Res. Hum. Retroviruses.	24 (3)	495-498	2008
Gatanaga H, Honda H, Oka S.	Pharmacogenetic information derived from analysis of HLA alleles.	Pharmacogenetics.	9 (2)	207-214	2008
Tanuma J, Fujiwara M, Teruya K, Matusoka S, Yamanaka H, Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Takiguchi M, Oka S.	HLA-A*2404-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and escape mutation after AER with structured treatment interruptions.	Microbes Infect.	10 (6)	689-698	2008
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	Journal of Virological Methods.		in press	
Yoko Kojima, Takuma 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
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
Ryo, A., Tsurutani, N., Ohba, K., Kimura, R., Komano, J., Nishi, M., Soeda, H., Hattori, S., Perrem, K., Yamamoto, M., Chiba, J., Mimaya, J., Yoshimura, K., Matsushita, S., Honda, M., Yoshimura, A., Sawasaki, T., Aoki, I., Morikawa, Y., Yamamoto, N.	SOCS1 is an inducible host factor during HIV-1 infection the intracellular trafficking and stability of HIV-1 Gag.	Proc Natl Acad Sci U S A.	105	294-299	2008
Ikeda, T., Ohsugi, T., Kimura, T., Matsushita, S., Maeda, Y., Harada, S., Koito, A.	The anti-retroviral potency of APOBEC1 deaminase from small animal species	Nucleic Acids Research.	36	6859-6871	2008

石ヶ坪良明, 上田敦久.	アレルギーの臨床. (0285-6379)	【ウイルス感染とアレルギー】 HIV 感染症とアレルギー.	28 巻 3 号	205-209	2008
Naganawa S. Yokoyama M. Shiino T. Suzuki T. Ishigatsubo Y. Ueda A. Shirai A. Takeno M. Hayakawa S. Sato S. Tochikubo O. Kiyoura S. Sawada K. Ikegami T. Kanda T. Kitamura K. Sato H.	Net positive charge of HIV-1 CRF01_AE V3 sequence regulates viral sensitivity to humoral immunity.	PLoS ONE.	Sep 12:3(9)	e3206	2008
藤井 毅.	ニューモシスティス肺炎の 3 例.	治療学.	42	603-606	2008
岩本愛吉, 藤井 毅.	臨床医学の展望-感染症および化学療法.	日本医事新報.	4379 号	53-58	2008
藤井 毅.	ニューモシスティス肺炎.	日本臨床.	66	2367-2372	2008
Minami R, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E, and Yamamoto M.	Human herpesvirus 8 DNA load in the leukocytes correlates with thrombocytopenia in HIV-1 infected individuals.	AIDS Res Hum Retroviruses.		in press	
T. Kuwahara, S. Oda, T. Nakakura, M. Mori, T. Uehira, G. Okamoto, M. Yoshino, A. Sasakawa, K. Yajima, A. Umemoto, K. Takada, T. Makie, Y. Yamamoto.	Problems in three Japanese drug users with human immunodeficiency virus infection.	J. Med. Invest.	55	156-160	2008
吉野宗宏, 矢倉裕輝, 柴原 健, 坂東裕基, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, 谷口智宏, 大谷成人, 富成伸次郎, 渡邊 大, 上平朝子, 白阪球磨.	硫酸アタザナビル血中濃度が高値の患者を対象とした, ATV/r から ATV400 へのスイッチ臨床試験結果.	日本エイズ学会誌.		in press	
下川千賀子, 森正昭, 辻典子, 山田三枝子, 上田幹夫.	針刺し(曝露)事故時の HIV 感染症に関する対応についてのアンケート調査結果と対策.	石川県立中央病院医学誌.	30	9-12	2008
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	2008
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	
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	
照屋勝治, 岡 慎一, 福武勝幸, 天野景裕, 古谷茂之, 林 邦彦, 真崎夕美子, 木村 哲.	リアルタイム PCR 法による HIV-1 RNA 定量キットコバス TaqMan HIV-1 「オート」の検討.	感染症学雑誌.	82 巻 1 号	20-25	2008

Fujisaki S, Ibe S, Hattori J, Shigemi U, Fujisaki S, Shimizu K, Nakamura K, Yokomaku Y, Mamiya N, Utsumi M, Hamaguchi M, Kaneda T.	An 11-Year Surveillance of HIV Type 1 Subtypes in Nagoya, Japan.	AIDS Res Hum Retroviruses.	25	15-21	2009
Takahashi M, Konishi M, Kudaka Y, Okumura N, Hirano A, Terahata N, Banno K, Kaneda T.	A conventional LC-MS method developed for the determination of plasma raltegravir concentrations.	Biol Pharm Bull.	31	1601-4	2008
Ibe S, Shigemi U, Sawaki K, Fujisaki S, Hattori J, Yokomaku Y, Mamiya N, Hamaguchi M, Kaneda T.	Analysis of near full-length genomic sequences of drug-resistant HIV-1 spreading among therapy-naïve individuals in Nagoya, Japan: amino acid mutations associated with viral replication activity.	AIDS Res Hum Retroviruses.	24	1121-5	2008
Takahashi M, Kudaka Y, Okumura N, Hirano A, Banno K, Kaneda T.	Pharmacokinetic parameters of lopinavir determined by moment analysis in Japanese HIV type 1-infected patients.	AIDS Res Hum Retroviruses.	24	114-5	2008
Ibe S, Hattori J, Fujisaki S, Shigemi U, Fujisaki S, Shimizu K, Nakamura K, Kazumi T, Yokomaku Y, Mamiya N, Hamaguchi M and Kaneda T.	Trend of Drug-Resistant HIV-1 Emergence among Therapy-Naïve Patients in Nagoya, Japan: an 8-Year Surveillance from 1999 to 2006.	AIDS Res Hum Retroviruses.	24	7-14	2008

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  
「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」班  
総括・分担研究報告書

---

発行日 2009年3月31日  
発行者 研究代表者 杉浦 互  
発行所 研究班事務局  
国立感染研究所 エイズ研究センター  
第2研究グループ  
〒208-0011 東京都武蔵村山市学園4-7-1