くなる原因を明らかにするため、これら2法の増幅領域について塩基配列を解析すると共に、昨年までの研究班、「HIV検査機会の拡大と質的充実に関する研究(平成18～20年度)」で開発したHIV-1RNA定量法（KK-TaqMan）の有用性について検討した。

B．研究方法

1．試料

アンプリコアに比べコバス TaqMan の測定値が著しく低値となった症例 Y271 の HAART 開始前の保存血漿および HAART 後血漿。

2．HIV-1RNA 測定方法

1) アンプリコア HIV-1 モニターver.1.5（ロシュ・ダイアグノスティックス社）：RT-PCR 後プレートでのハイブリダイゼーションにより定量。2009年12月末販売中止。

2) コバス TaqMan　HIV-1（ロシュ・ダイアグノスティックス社)：リアルタイム PCR を原理とする定量法。

3) KK-TaqMan 法：リアルタイム PCR を原理とする定量法（図 1)。昨年までの研究班「HIV 検査機会の拡大と質的充実に関する研究」において開発した。詳細は平成18～20年度報告書を参照。

3．塩基配列の解析

患者血漿より HIV-1 遺伝子を抽出（ハイピュア Viral RNA 抽出キット：ロシュ・ダイアグノスティックス社）し、RT nested PCR 法（One step RNA　PCR キット：タカラバイオ）により、gag p17-p24 領域を増幅し、ダイレクトシークエンス法（BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit：アプライドバイオシステムズ）により塩基配列を決定した。

（倫理面への配慮）

主治医から患者に研究内容を説明し、同意を得た。患者名は記号化して扱っており、プライバシーの流出防止など患者の人権保護に十分配慮した。なお、本研究は当研究所の倫理委員会で承認されている。

C．結果および考察

患者Y271 のHIV-1RNA量はアンプリコアで測定していた2008年3月までは10^5コピー/mlレベルであったが、コバスTaqManに変更後10^3コピー/mlレベルに低下した。しかし、CD4数は減少し続け、臨床的にも改善が認められなかったため、2008年12月よりHAARTを開始した。

HAART 開始前の血漿（2005年10月採血）の測定値は、アンプリコアで 79000 コピー/ml、KK-TaqMan で 25000 コピー/ml で、この2法の値はほぼ同じあったが、コバス TaqMan では 550 コピー/ml であり、アンプリコアに比べ100倍以上低い値を示した(表 1)。

コバス TaqMan の増幅領域とアンプリコアおよび KK-TaqMan のプライマー、プローブ位置を図2に示した。アンプリコアと KK-TaqMan のプライマーは全く同じ位置であるが、アンプリコアの塩基配列はサブタイプ B のコンセンサスシークエンスであり、forward プライマーにはサブタイプ A、CRF01_AE、CRF02_AG のコンセンサスシークエンスと3から4塩基のミスマッチが存在する。しかし、PCR 反応系の工夫により測定値に影響はないことが確認されている。

KK-TaqMan は HIV-1 グループ M の出来るだけ多くの株を測定できるように、forward プライマーに5か所、reverse プライマーに1か所、プローブの2か所の塩基を縮重型に設計した。

Y271 と同様にコバス TaqMan での測定値が他の方法に比べ著しく低い症例がヨーロッパでも5例報告された（表 2；J.Clin. Microbiol.,　47,1238-40,2009)。この原因を明らかにするため、患者 Y271 の HIV-1 遺伝子について解析し、ヨーロッパの5例と比較し

た。

アンプリコアおよび KK-Taqan の forward プライマーとプローブ領域には、これら6例に共通の変異は認められなかった(図3、図4)が、reverse プライマー領域には、6例に共通してプライマーの3’末端から3番目の塩基Aに変異が認められ、5例はCに、1例はTに変異していた(図5)。

コバス TaqMan については、プライマーやプローブの塩基配列だけでなく、PCR 反応系も全て非公開のため、その他の要因も否定できないが、この箇所の変異はコバス TaqMan の低値に関係している可能性が高いと考えられた。

Los Alamos データベースによると、この変異は HIV-1 グループ M の約 2%に存在している。このような HIV 遺伝子の多様性に対応するためには、複数の測定法が利用できる状況にあることが望ましいが、現在日本ではほとんどの医療機関でコバス TaqMan を使用しており、代わりとなる市販の定量法を併用して導入することは困難である。しかし、我々の開発した KK-TaqMan は専用の高価な機器を必要とせず、一般に普及している汎用のリアルタイム PCR 装置の利用ができ、小規模の施設でも導入が可能である。

我々は、KK-TaqMan はコバス TaqMan とほぼ同様の精度であることを昨年度報告したが、Y271 のようにコバス TaqMan の定量値と病態に乖離のある症例においても有用であることが確認できた。今後は、出来るだけ速やかに KK-TaqMan 法を地方衛生研究所等の研究機関に移管し、HIV-1 確認検査や基礎研究に役立てたいと考えている。

D. 結語

コバスTaqManでの測定値がアンプリコアに比べ 100倍以上低い症例Y271について原因を解析した結果、アンプリコアのreverseプライマー領域の3’末端から3番目の塩基AがCに変異していた。コバスTaqManでの測定値が著しく低い症例はヨーロッパでも5例報告され、5例とも本症例と同じ塩基に変異が認められており、この変異がコバスTaqManでの測定値に影響している可能性が高いと考えられた。Loa Alamosデータベースによると、この変異はHIV-1グループMの約2%に認められ、確認検査や薬剤の効果判定には注意する必要がある。

我々は、KK-TaqManはコバスTaqManとほぼ同様の精度であることを昨年度報告したが、KK-TaqManはコバスTaqManの定量値と病態に乖離のある症例においても有用であることが確認できた。

E. 研究発表

1. 論文発表

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, 157, 141-146 (2009).

2. 学会発表

1) 近藤真規子、須藤弘二、佐野貴子、倉井華子、立川夏夫、相楽裕子、岩室紳也、加藤真吾、今井光信：コバスTaqManHIV-1でのRNA定量値がアンプリコアHIV-1 モニターに比べ100倍以上低値であった症例の解析、第23回日本エイズ学会学術集会・総会(2009年11月26～11月28日、名古屋)。

2) 佐野貴子、西大條文一、井戸田一朗、須藤弘二、加藤真吾、近藤真規子、今井光信：抗HIV抗体量により感染時期を推測するための検査法の検討、第23回日本エイズ学会学術集会・総会(2009年11月26～11月28日、名古屋)。

3) 川畑拓也、森治代、小泉洋子、秋吉京子、近藤真規子、中澤よう子、宇宿秀三、貞升健志、長島真美、矢永由里子、今井光信、加藤真吾：HIV検査体制相談における新型インフルエンザ流行の影響、第23回日本エ

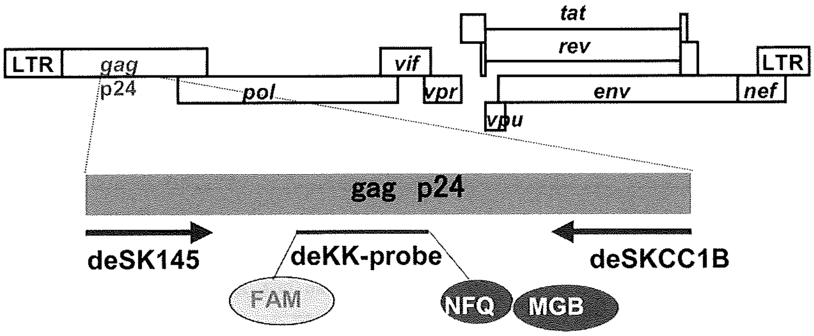
イズ学会学術集会・総会（2009 年 11 月 26 ～11 月 28 日、名古屋）。

4）井戸田一朗、加藤朋子、畑寿太郎、島川真知子、佐野貴子、近藤真規子、須藤弘二、加藤真吾、今井光信：急速な進行と多彩な合併症を伴い、初期治療に早期に失敗した急性HIV感染症の一例、第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会（2009 年 11 月 26～11 月 28 日、名古屋）。

5）服部純子、近藤真規子、加藤真吾、杉浦亙　他：2003-2008 年の新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性頻度の動向、第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会（2009 年 11 月 26～11 月 28 日、名古屋）

6）Hattori J, Yoshida S, Gatanaga H, Kondo M, Sadamasu K, Mori H, Minami R, Sugiura W:Inceasing prevalence of Drug-Resistance Mutation among Treatment-Naïve HIV-infected Patients in Japan from 2003 to 2007. The 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections (Jul. 19-22, 2009, Cape Town).

図1　KK-TaqMan法の原理



NFQ:Non Fluorescent Quencher
MGB:Minor Groove Binder (Tm enhancer)

特徴：HIV-1グループMを測定できるようdegenelate プライマー、プローブを設計

表1　各種HIV-1RNA定量法による測定値の比較

Patient no.	KK-TaqMan*	ｺﾊﾞｽ TaqMan*	Amplicor* v1.5	HIV-1 subtype
Y271-051004	25000	550	79000	B
Y271-090212	230	<40 (ND)	n.a.	B
Y271-090317	120	<40 (ND)	n.a.	B
Y271-090604	<50 (ND)	<40 (ND)	n.a.	B
control				
GM2563	400	600	n.a.	B
GM1086-34	11000	18000	n.a.	CRF01_AE
GM1272-42	2200	4800	n.a.	F1
GM2670-3	85000	87000	n.a.	D

*copies/ml, n.a.:not available, ND:not detectable

図2 コバスTaqManの増幅領域(gag p24)とAmplicor HIV-1 Monitor ver.1.5およびKK-TaqManのプライマー、プローブ位置

```
Consensus      Amplicor forward primer                        Amplicor probe
B     AGTGGGGGGA CATCAAGCAG CCATGCAAAT GTTAAAAGAG ACCATCAATG AGGAAGCTGC AGAATGGGAT AGATTGCATC
      AGTRGGGGGA CAYCARGCAG CHATGCARAT:KK-TaqMan    ATCAATG ARGARGCTGC AGAATGGGA  :KK-TaqMan
AE    ---------- --C--G---- -A-------- ---------A ---------- ---------- ---------- --GG-A--C-
A1    ---------- --C--G---- -T-------- ---------T ---------- ---------- ---------C --G--A----
A2    ---------- ---------- -T-------- ---------T ---------- ---------- ---------C --G--A----
AG    ---------- --C--G---- -A-----G-- ---------T ---------- ---------- ---------C --GG-A----
C     ---------- ---------- ---------- ---------T ---------- ---------- ---------- -----A----
F1    ---------- ---------- ---------- ---------C ---------- ---------- ---------C -----A----
G     ---------G ---------- -T-------- -C----G--T --T------- ---------- ---G-----C --GA------
D     ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- --G--A----

Consensus                                                  Amplicor reverse primer
B     CAGTGCATGC AGGGCCTATT GCACCAGGCC AGATGAGAGA ACCAAGGGGA AGTGACATAG CAGGAACTAC TAGTACC
                                           KK-TaqMan:GGA AGTGAYATAG CAGGAACTAC TAGTA
AE    ----A----- ---------- C--------- -------G-- ---------- ---------- ---------- -------
A1    ----A----- ---------- C--------- ---------- ---------- ---------- ---------- -------
A2    ----A----- ---------- C--------- ---------- ---------- ---------- ---------- -------
AG    ----A----- ---------- C--------- -------G-- ---------- ---------- ---------- -------
C     ----A----- ---------- ---------- -A-------- ---------- ---------- ---------- -------
F1    ---------- ---------C C--------- -------G-- ---T------ -----T---- -T-------- -------
G     --C-A--G-- ---------- C--------- ----A----- ---------- -----T---- ---------- -------
D     ---------- -------G-- ---------- ---------- ---------- -----T---- ---------- -------
```

表2 各種HIV-1RNA定量法による測定値の比較

Patient no.	KK-TaqMan*	ｺﾊﾞｽ TaqMan*	Amplicor* v1.5	Abbott*	Versant*	HIV-1 subtype
Y271-051004	25000	550	79000	n.a.	n.a.	B
#1		90	70000	52000	24000	B
2		<40	n.a.	n.a.	2400	B
3		<40	29000	13000	1200	CRF02_AG
4		210	10800	19300	n.a.	A1
5		<40 (ND)	<50	4000	n.a.	F1
Control						
6		3100	3600	2600	8200	B
7		3200	n.a.	1500	1000	B

*copies/ml, n.a.:not available, ND:not detectable

下段はJ.Clin. Microbiol.,47,1238-40,2009より抜粋

図3 Amplicor HIV-1 Monitor ver.1.5 とKK-TaqMan法のforward primer位置

Amplicor:	AGTGGGGGGA	CATCAAGCAG	CCATGCAAAT	GTTAAAAGAG
KK-TaqMan:	AGT*R*GGGGGA	CA*Y*CA*R*GCAG	C*H*ATGCA*R*AT	
Y271 B	----------	----------	----------	----------
Control GM2563 B	----------	----------	----------	----------
*Patient 1 B	----------	----------	----------	---------A
Patient 2 B	----------	----------	----------	----------
Patient 3 AG	----------	--C--G----	-A-----G--	---------T
Patient 4 A1	----------	--C-------	-T--------	---------T
Patient 5 F1	----------	----------	-T--------	---------C

＊ 下段はJ.Clin. Microbiol.,47,1238-40,2009より抜粋

図4 Amplicor HIV-1 Monitor ver.1.5 とKK-TaqMan法のprobe位置

Amplicor:	GTTAAAAGAG	ACCATCAATG	AGGAAGCTGC	AGAATGGGAT
KK-TaqMan:		ATCAATG	A*R*GA*R*GCTGC	AGAATGGGA
Y271 B	----------	-----T----	----G-----	----------
Control GM2563 B	----------	----------	-T--A-----	----------
*Patient 1 B	---------A	----------	----------	----------
Patient 2 B	----------	----------	----------	----------
Patient 3 AG	---------T	----------	----------	---G-----C
Patient 4 A1	---------T	----------	----------	---------C
Patient 5 F1	---------C	--T-------	-A--------	---------C

＊ 下段はJ.Clin. Microbiol.,47,1238-40,2009より抜粋

図5 Amplicor HIV-1 Monitor ver.1.5 とKK-TaqMan法のreverse primer位置

```
Amplicor:      ACCAAGGGGA AGTGACATAG CAGGAACTAC TAGTACC
KK-TaqMan:            GGA AGTGAYATAG CAGGAACTAC TAGTA

Y271      B    ---------C ---------- ---------- -------
Control
GM2563    B    ---------- ---------- ---------- -------
-------------------------------------------------------
*Patient 1  B  ---------T ---------- ---------- -----A-
Patient 2   B  C--------C ---------- ---------- -------
Patient 4   A1 ---------C ---------- ---------- -------
Patient 3   AG ------A--C ---------- -G--G----- -------
Patient 5   F1 ---------C -----T---- -T-----A-- -----G-
```

＊ 下段はJ.Clin. Microbiol.,47,1238-40,2009より抜粋

22. 薬剤耐性変異の解析法の開発・改良・技術研修に関する研究：薬剤耐性検査の実用化と衛生研究所等への技術移管

研究分担者	杉浦　亙	（国立病院機構名古屋医療センター）
研究協力者	濱口元洋	（国立病院機構名古屋医療センター）
	潟永博之	（国立国際医療センターACC）
	加藤真吾	（慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室）
	近藤真規子	（神奈川県衛生研究所）
	椎野禎一郎	（国立感染症研究所感染情報センター）
	岩谷靖雅	（国立病院機構名古屋医療センター）
	横幕能行	（国立病院機構名古屋医療センター）
	伊部史朗	（国立病院機構名古屋医療センター）
	藤崎誠一郎	（国立病院機構名古屋医療センター）
	服部純子	（国立病院機構名古屋医療センター）
	田中理恵	（慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室）
	植田知幸	（慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室）
	水谷絵美	（愛知県衛生研究所生物学部ウイルス研究室）

研究要旨
全国の衛生研究所等の施設において HIV-1 検査を担当する技術者を対象にした技術研修会を平成 21 年 10 月 7 日一9 日の日程で名古屋医療センター講義室・実習室において開催した。この研修会では名古屋医療センターで実施している HIV 薬剤耐性検査の技術について技術移管を行うとともに、内外から講師を招待し HIV-1 の薬剤耐性に関する基礎的な知識から臨床における薬剤耐性検査の意義について講義を行った。

A．研究目的

多剤併用療法は患者の予後を改善したが、一方で薬剤耐性HIVの出現が治療を進めていく上で障害となっている。薬剤耐性 HIV の問題は治療を受けている患者だけでなく、新規に HIV・AIDS と診断された患者にも散見されるようになっている。その頻度は欧米諸国で 10～20%といわれており、我が国では全国の調査で約 9%と報告されている。今後保健所等で把握される HIV 症例においても薬剤耐性 HIV-1 感染症例が検出されると予想され、新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の状況を正しく把握し迅速な対策を講じるためにも、各地の拠点病院・衛生研究所等で HIV 検査業務を担当する技官等が HIV の薬剤耐性検査法や薬剤耐性について正しい技術と知識を習得している事が望ましい。本研究では HIV 検査担当者に対して HIV 検査技術研修会を開催し、薬剤耐性 HIV 遺伝子検査の技術移管を実施した。

B．研究方法

平成 21年 10 月 7 日から 9 日の 3 日間の日程で、名古屋医療センター講義室・実習室において HIV 検査技術講習会を開催した。全国 14 施設から 14 名の参加者があり（表1）、表2に示すプログラムに従い薬剤耐性検査の実習と講義を行った。実習ではバイオセイフティー上のレギュレーションから事前に調製・解析済みの HIV RNAをサンプルとした。このRNAサンプルを国立感染症研究所で開発したプライマーを用い、RT-PCR で逆転写酵素領域とプロテアーゼ領域を増幅し、塩基配列解析を行った。また *env* 領域についても同様に PCR による増幅・塩基配列解析を行いサブタイプ決定した。研修終了後実習と講義に対してアンケート調査を行い研修参加者の満足度と次年度以降の要望について調査した。

C．研究結果

事後評価のアンケート調査の結果(図1)、実習・講義内容は受講者全員が「価値有り」以上と回答した。時間については講義のほうが 9 割以上適当と答えたのに対し、実習時間については2割の参加者が「やや少ない」と回答しており、次年度は講義時間と実習時間の配分の再検討が必要と思われた。また難易度にかんしては4割の参加者が講義内容が「やや難」と回答をよせており、内容について吟味する必要があると思われた。

D. 考察

アンケートの結果をみると実習に比べて講義の難易度が高い傾向にあるようである。今回の結果をもとに講義内容について吟味したい。

また今後の課題として、コンピューターを用いた遺伝子配列のデータ解析の質の向上を検討したい。参加者が研修会によって得た検査技術をその後職場でどのように生かせたのか追跡調査することが、今後の研修会改善や各地域でのHIV 検査への取り組みの実態を知るために必要であるとおもわれ、次年度以降の追跡調査の実施を検討したい。

E. 結論

全 14 施設から 14 名の参加者を対象にしてHIV 検査技術研修会を 3 日間の日程で開催しHIV 検査技術の移管と薬剤耐性 HIV の講義を行い知識の向上を図った。参加した HIV 検査担当者に有効な検査技術移管と教育を行う事が出来、本研究の目的は達成した。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

論文発表

論文発表(英文)原著

1. Matsuyama S, Shimizu A, Ode, H, Hata M, Sugiura W, Hoshino T. Structural and Energetic Analysis on the Complexes of Clinically-isolated Subtype C HIV-1 Proteases and Approved Inhibitors by Molecular Dynamics Simulation. The Journal of Physical Chemistry. in press
2. Land S, Cunningham P, Zhou J, Frost K, Katzenstein D, Kantor R, Chen YM, Oka S, DeLong A, Sayer D, Smith J, Dax EM, Law M; TAQAS Laboratory Network. TREAT Asia Quality Assessment Scheme (TAQAS) to standardize the outcome of HIV genotypic resistance testing in a group of Asian laboratories. J Virol Methods. 2009 Aug;159(2):185-93.
3. Hasegawa N, Sugiura W, Shibata J, Matsuda M, Ren F, Tanaka H. Inferring within-patient HIV-1 evolutionary dynamics under anti-HIV therapy using serial virus samples with vSPA. BMC Bioinformatics. 2009 Oct 29;10(1):360.
4. Iwatani Y, Chan DS, Liu L, Yoshii H, Shibata J, Yamamoto N, Levin JG, Gronenborn AM, Sugiura W. HIV-1 Vif-mediated ubiquitination/degradation of APOBEC3G involves four critical lysine residues in its C-terminal domain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Nov 17;106(46):19539-44. Epub 2009 Nov 3.

論文発表(和文)原著

レヴュー等：

1. 杉浦　亙:HIV の薬剤耐性獲得の分子機構、日本臨床　Vol.6 No1 2009-1
2. 服部純子、杉浦　亙：薬剤耐性の現状、Pharma Medica　Vol.27 No.4 2009
3. 宮崎菜穂子、松下修三、藤井　毅、杉浦　亙：抗 HIV 療法を受けている患者における薬剤耐性 HIV の現状と問題点、The Journal of AIDS Research Vol.11 No.2 2009

表1　参加施設---14施設が参加

- ・北海道立衛生研究所
- ・青森県環境保健センター
- ・福島県衛生研究所
- ・宇都宮市衛生環境試験所
- ・相模原市衛生試験所
- ・長野県環境保全研究所
- ・静岡県環境衛生科学研究所
- ・岐阜県保健環境研究所
- ・京都府保健環境研究所
- ・大阪市立環境科学研究所
- ・兵庫県立健康生活科学研究所
- ・姫路市環境衛生研究所
- ・鳥取県衛生環境研究所
- ・宮崎県衛生環境研究所

講習会内容

講義

内容	担当	
「HIV-1の遺伝子診断」	名古屋医療センター	伊部
「HIVの基礎知識」	名古屋医療センター	岩谷
「シークエンスの原理」	名古屋医療センター	藤崎
「HIV-1感染症治療と薬剤耐性」	国立国際医療センター	潟永
「系統樹解析とサブタイピング」	国立感染症研究所	椎野
「HIVの臨床について -医療体制と問題点」	名古屋医療センター	濱口
「薬剤耐性検査の解釈」	名古屋医療センター	横幕
「HIV検査法概要」	神奈川衛研	近藤
「HIVの遺伝子検査について」	慶応大学	加藤
「日本におけるHIV/AIDSの現状」	名古屋医療センター	杉浦

実習

検体取り扱い HIV-RNA抽出 RT-PCR、nested PCR シーケンシング データ解析・解釈	名古屋医療センター 慶応大学	服部、伊部、藤崎、横幕、岩谷 田中、植田

図1　参加者へのアンケート調査

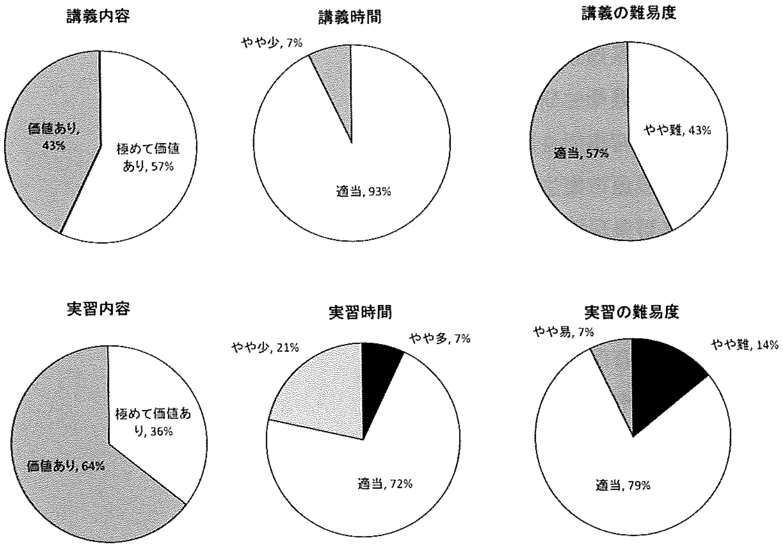


表3　参加者へのアンケート調査

今後取り上げてもらいたい内容（原文まま）

・衛研用に考えられている新しいリアルタイムPCRについて。
・十分だと思いました。
・日頃、地研（あるいは保健所）で一番重要性の高いのは診断についてなので、3日目の内容を深く時間をかけてもらいたい。
・薬剤耐性についても興味はあるのですが、実際はスクリーニング検査が業務のウェイトをしめているため、各キットの評価をふまえた適当なスクリーニング検査の判断についての実習、講義をお願いしたい。
・自治体etcの検査方法等はどの程度全国で標準化されているのか知りたい。公定法の作成状況など。
・HIVのウイルス分離
・系統樹の作成。シークエンサーのメンテナンスについて。RNA定量。
・系統樹解析に関して、設備等の問題もあるのかもしれませんが、実習形式でしていただければと思います。
・WB法について、もう少し詳しく説明が欲しかったかなと思いました。
・解析の仕方をもう少し時間が欲しかったです。

Ⅲ．　研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	157(2)	141-146	2009
Suzuki, T., Yamamoto N., Nonaka, M., Hashimoto, Y., Matsuda, G., Takashima, S., Matsuyama, M., Igarashi, T., Miura, T., Tanaka, R., Kato,	Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) nuclear import via Vpr-Importin α interaction as a novel HIV-1 therapy.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	380(4)	838-843	2009
Takako Shima-Sano, Rika Yamada, Kazuyo Sekita, Raleigh W. Hankins, Hiromasa Hori, Hiroshi Seto, Koji Sudo, Makiko Kondo, Kazuo Kawahara, Yuki Tsukahara, Noriyuki Inaba, Shingo Kato, and Mitsunobu Imai.	A Human Immunodeficiency Virus Screening Algorithm to Address the High Rate of False-Positive Results in Pregnant Women in Japan.	PLoS ONE	5(2)	e9382	2010
Li, U., Tee, KK., Liao, H., Hase, S., Uenishi, R., Li, X-J., Tsuchiura, T., Yang, R., Govindasamy, S., Yong, YK., Tan, HY., Pybus, OG., Kamarulzaman,	Identification of a novel second-generation circulating recombinant form (CRF48_01B) in Malaysia: a descendant of the previously identified CRF33_01B.	J Acquir Immune Defic Syndr.		accepted	
Tee, KK., Kusagawa, S., Li, XJ., Onogi, N., Isogai, M., Hase, S., Uenishi, R., Liao, H., Kamarulzaman, A., Takebe, Y. (2009).	Isolation and characterization of a replication-competent molecular clone of a HIV-1 circulating recombinant form (CRF33_01B).	PLoS One	4(8)	e6666	2009
Takebe, Y., Liao, H., Hase, S., Uenishi, R., Li, Y., Li, XJ., Han, X., Shang, H., Kamarulzaman, A., Yamamoto, N., Pybus, OG., and Tee, KK.	Reconstructing the epidemic history of HIV-1 circulating recombinant forms CRF07_BC and CRF08_BC in East Asia: the relevance of genetic diversity and phylodynamics for vaccine strategies.	Vaccine		in press	
Tanaka, N., Mamemura, T., Abe, S., Imabayashi, K., Kashiwada, Y., Takaishi, Y., Suzuki, T., Takebe, Y., Kubota, T., and Kobayashi, J.	Biyouxanthones A-D, prenylated xanthones from roots of hypericum chinense.	Heterocycles	80(1)	613-621	2010
Hassan, R., Suzu, S., Hiyoshi, M., Takahashi-Makise, N., Ueno, T., Agatsuma, T., Akari, H., Komano, J., Takebe, Y., Motoyoshi, K., Okada, S.	Dys-regulated activation of a src tyroine kinase Hck at the golgi disturbs N-glycosylation of a cytokine receptor Fms.	J Cell Physiol.	221(2)	458-468.	2009
Delviks-Frankenberry, KA., Nikolenko, GN., Maldarelli, F., Hase, S., Takebe, Y., Pathak, VK..	Subtype-specific differences in the HIV-1 reverse transcriptase connection subdomain of CRF01_AE are associated with higher levels of resistance to 3'-azido-3'-deoxythymidine.	J. Virol.	83(17)	8502-8513.	2009
Liao. H., Tee, KK., Hase, S., Uenishi, R., Li, XJ., Kusagawa, S., Thang, PH., Hien, NT., Pybus, OG., and Takebe, Y.	Phylodynamic analysis of the dissemination of HIV-1 CRF01_AE in Vietnam.	Virology	391	51-56.	2009
Tanaka, R., Tsujii, H., Yamada, T., Kajimoto T., Amano, F., Hasegawa, J., Hamashima Y., Node, M., Katoh, K., Takebe, Y.	Novel 3alpha- methoxyserrat-14-en-21beta-ol (PJ-1) and 3beta-methoxyserrat-14-en-21beta-ol (PJ-2)-curcumin, kojic acid, quercetin, and baicalein conjugates as HIV agents.	Bioorg Med. Chem.	17(14)	5238-46.	2009
Tee KK, Pybus OG, Parker J, Ng KP, Kamarulzaman A, Takebe Y.	Estimating the date of origin of an HIV-1 circulating recombinant form.	Virology	387(1)	229-34.	2009
Tee KK, Takebe Y, Kamarulzaman A.	Emerging and re-emerging viruses in Malaysia, 1997-2007.	Int. J. Infect. Dis.	13(3)	307-318.	2009
Kojima Y, Kawahata T, Mori H.	Cases of HIV type 1 acute infection at STI-related clinics in Osaka.	AIDS Res Hum Retroviruses	25(7)	717-719.	2009
Matsuyama S, Shimizu A, Ode, H, Hata M, Sugiura W, Hoshino T.	Structural and Energetic Analysis on the Complexes of Clinically-isolated Subtype C HIV-1 Proteases and Approved Inhibitors by Molecular Dynamics Simulation.	The Journal of Physical Chemistry.		in press	
Land S, Cunningham P, Zhou J, Frost K, Katzenstein D, Kantor R, Chen YM, Oka S, DeLong A, Sayer D, Smith J, Dax EM, Law M.	TAQAS Laboratory Network. TREAT Asia Quality Assessment Scheme (TAQAS) to standardize the outcome of HIV genotypic resistance testing in a group of Asian laboratories.	J Virol Methods.	159(2)	185-93.	2009
Hasegawa N, Sugiura W, Shibata J, Matsuda M, Ren F, Tanaka H.	Inferring within-patient HIV-1 evolutionary dynamics under anti-HIV therapy using serial virus samples with vSPA.	BMC Bioinformatics.	10(1)	360	2009
Iwatani Y, Chan DS, Liu L, Yoshii H, Shibata J, Yamamoto N, Levin JG, Gronenborn AM, Sugiura W.	HIV-1 Vif-mediated ubiquitination/degradation of APOBEC3G involves four critical lysine residues in its C-terminal domain.	Proc Natl Acad Sci U S A. 2009	106 (46)	19539-44.	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
加藤真吾.	HIV検査法の現状と課題.	病原微生物検出情報	30(9)	236-237	2009
佐野(嶋)貴子, 山田里佳, 谷口晴記, 近藤真規子, 今井光信, 塚原優己	妊娠とHIV感染.	臨床検査.	53(4)	467-471	2009
佐野(嶋)貴子	保健所等HIV検査機関におけるHIV即日検査の試みとその効果の検証およびホームページ「HIV検査・相談マップ」によるHIV検査の最新情報の提供.	日本エイズ学会誌.	11(3)	223-230	2009
矢永由里子	HIV検査相談の研修ガイドラインの作成～対応の標準化を目指して～	日本エイズ学会誌	11(1)	1-5	2009
矢永由里子	医療心理臨床のヒント:HIV/エイズ	臨床心理学	9(4)	586-587	2009
井戸田一朗、加藤朋子、三木猛、村上太吾、畑寿太郎、平田俊明、林直樹.	民間クリニックの立場から—しらかば診療所における有料検査相談を受検するMSMの背景とニーズ.	日本エイズ学会誌	11(1)	8-13	2009
井戸田一朗、金子典代.	アジア太平洋地域のMSMとTGにおけるエイズ対策—アジア太平洋地域の MSMとTGにおけるエイズ対策専門家会議の報告を中心	日本エイズ学会誌	11(3)	210-217	2009
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	11	27-33	2009
杉浦　亙	HIVの薬剤耐性獲得の分子機構	日本臨床	67(1)	43-51	2009
服部純子、杉浦　亙	薬剤耐性の現状	Pharma Medica	27(4)	39-43	2009
宮崎菜穂子、松下修三、藤井　毅、杉浦　亙	抗HIV療法を受けている患者における薬剤耐性HIVの現状と問題点	日本エイズ学会誌	11(2)	146	2009

平成21年度 厚生労働省エイズ対策研究事業
「HIV検査相談体制の充実と活用に関する研究」
総括研究報告書

発行日　2010年3月31日
発行者　研究代表者　加藤真吾　（慶應義塾大学医学部）
発行所　研究班事務局
慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室
〒160-8582　東京都新宿区信濃町35

©2010
編集・構成：　須藤弘二
印刷：（有）長谷川印刷

本報告書に掲載された論文及び図表には
著作権が発生しておりますので
利用にあたりご留意ください。

HIV検査相談体制の
充実と活用に関する研究

平成 21年度
研究報告書