

推移で評価した。

## (2) VLP ELISA法の有用性の検討

Robert Shafer博士より供与されたPhenoSense、GSSの両方法で感受性結果が得られている8クローンのPRのDRV、atazanavir (ATV)の感受性をVLP ELISA法で評価し、結果の比較を行った。実験はそれぞれのクローンについてduplicateで3回の実験を行い、その平均を結果として用いた。

VLP ELISA法による感受性は、inhibitory quotient (IQ)を基礎に行った。検体由来PRのIQ (IQ(mt))、HXB2由来PRのIQ (IQ(wt))を $IQ = C_{\text{trough}}/IC50$ によって求め、 $Fold\ IQ = IQ(mt)/IQ(wt)$ の対数をresistant indexとして用いた。8クローンの結果とVLP ELISA法での結果を比較することにより、VLP ELISA法におけるthreshold valueを設定した。その後、(1)の男性2症例からPR領域をクローニングし、PIに対する薬剤感受性をVLP ELISA法によって評価した。治療経過とあわせて検討することによりthreshold valueの妥当性と薬剤選択に対する本法の有用性を検討した。

### (倫理面への配慮)

症例検討等は、同意が得られた患者について行い、患者個人が特定されないように考慮した。倫理面の配慮はヘルシンキ宣言に則った。

## C. 研究結果

### (1) MVC使用症例の臨床経過の解析

#### (a) 症例1

43歳男性。ZDV + TDF + 3TC + FPV + ATV + RTVによるsalvage療法に失敗し、治療変更前にRT領域にM41L、L62V、K65R、N69ins、L100I、K103N、M184I、G190A、L210W、T215Y、PR領域にL10I、G16A、V32I、K43T、M46I、I54L、L63P、A71V、G73S、V82T、I85V、L89V、L90M、I93Lの薬剤耐性関連変異を認めた。RAL使用歴はなく、IN領域に耐性関連変異は認めなかった。

本症例に対し、3TC + DRV + RTV + RAL + ETRにENF、MVCを加えた治療を行いウイルス量は検出限界未満を維持している。MVCの使用量はTDMにより1日300mgとし、有効な血中濃度を得ている。PIによると思われる中性脂肪値上昇以外に顕著な有害事象は認めなかった。

#### (b) 症例2

35歳男性。TVD + FPV + RTV、ついでTVD +

RALによる治療に失敗し、治療変更前にRT領域にM41L、D67N、K70R、M184V、L210W、T215F、K219Q、PR領域にV32I、L33F、M46I、I47V、I54L、I84V、IN領域にG140S、Q148Hの薬剤耐性関連変異を認めた。

本症例に対し、3TC + TPV + RTV + EFV + ENF + MVCによる治療を行い、ウイルス量は検出限界未満を維持している。TDMにより1日投与量をMVC 1200mg、TPV 1500mg、RTV 400mgと決定し、それぞれ有効な血中濃度を得た。高用量のPIによると思われる中性脂肪値の顕著な上昇があり、フィブラート系の薬剤投与を要する。MVCに由来すると考えられる有害事象は認められなかった。

#### (c) 症例3

36歳女性。NRTI2剤による抗HIV療法の時代から抗HIV療法が開始され、アドヒアランス不良による治療失敗を繰り返している。治療変更前にRT領域にK70R、K103N、PR領域にL90Mの薬剤耐性関連変異を認めたが、長期服薬中断時の検査のため、有用な情報ではない。RAL使用歴はなくIN領域に耐性関連変異は認めなかった。

本例には、治療歴から推測される薬剤耐性変異蓄積の可能性に加えて、アドヒアランス改善も目的とし、DRV + RTV + ETR + MVCによる加療を行った。その結果、良好なアドヒアランスが得られ、ウイルス量も検出感度未満を維持できている。

### (2) VLP ELISA法の有用性の検討

#### (a) 8クローン由来PRのDRV、ATVに対する感受性

結果を図1に示す。VLPの欄にresistant indexの数値を示す。VLP ELISA法による結果とPhenoSense、GSSによる結果を比較し、threshold valueを、0未満：hyper-susceptibility、0以上0.7未満：susceptible、0.7以上1未満：low-level resistance、1以上3未満：intermediate-resistance、3以上：high-level resistanceと設定した。

#### (b) 高度耐性変異蓄積症例由来PRのVLP ELISA法によるDRV、ATVに対する感受性

症例1よりZDV + TDF + 3TC + FPV + ATV + RTVによるsalvage療法中の検体から得られたクローンの中の主な3クローンを用いて、ATV、FPV (APV)、DRVに対する感受性を評価した。図2に臨床経過と感受性試験の結果を示す。ATVには治療開始時のクローン320が既にhigh-level resistanceを示すことが明らかとなった。FPVには治療開始時にはintermediate resistanceであったが変異の蓄積から

high-level resistance となっていくのが明らかとなった。DRV に対しても変異蓄積により、MVC を含む治療変更時の主なクローンであった1563ではFPV に対し intermediate-resistance を示した。

症例2からは3TC + TPV + RTV + EFV + ENF + MVC による治療開始前の検体から分離された16ク

ローンに認められた3種類のクローンのDRV に対する感受性を評価した。図3にその結果を示す。耐性関連変異以外に、HM mt 1ではP79A、HM mt 5ではG68E、P79A 変異を認めた。3クローン全てがDRV に対し intermediate resistance を示したが、V32I、G68E、P79A を全て有する HM mt 5 が最も高い耐性

(a) VLP ELISA法による8クローンの感受性検査結果

Clones	ATV			DRV			Major Resistance Mutations	Minor Resistance Mutations
	PhenoSense	VLP*	GSS	PhenoSense	VLP*	GSS		
F719105-FY4	101	4.31	122	>Max	3.39	76	V32I, L33F, M46I, I47V, I54M, I84V, L90M	L10I, V11I, I13V, E35G, M36I, Q58E, L63P, A71V, G73S, L89V,
T450023_2	90	3.76	102	127	2.79	46	V32I, L33F, I54V, I84V, L90M	L10F, V11I, T12P, I13V, K20T, E35G, M36I, I62V, L63P, A71I, G73S, L89V
T448163_4	111	4.29	100	140	2.81	41	L33F, M46L, I54M, I84V, L90M	L10F, I13V, G16A, E34Q, L63P, I64M, A71V, G73A
V42613_1	88	3.67	99	112	2.67	61	V32I, L33F, M46I, I47V, I54M, V82A, L90M	L10V, I13V, K20M, K43T, D60E, I62V, L63P, A71I, G73S, V77I, L89V,
V1326_2	31	3.67	69	5.84	1.28	17	L24I, I54V, V82A, I84V	L10I, V11I, M36I, I62V, L63P, A71V,
V59543-3	0.73	0.9	58	2.5	0.59	21	M46L, I54V, L76V, V82A, L90M	L10I, K20R, M36I, L63P, A71V, I93L,
M37821-1	16	3.37	101	0.9	0.04	-1	M46I, N88S, L90M	L10I, I13V, I62V, L63P, V77I, Q58E, A71T, T74S, ,
V54263_1	3.39	2.18	24	0.57	0.09	2	L90M,	L10I, I13V, K20T, D60E, L63P, A71V, V77I, I93L,

(b) VLP ELISA法のthreshold value

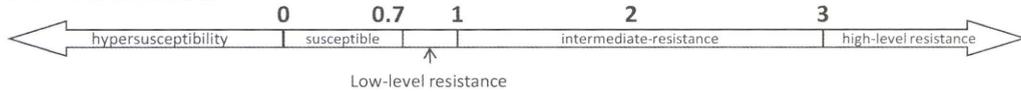


図1 VLP ELISA法による8クローンの感受性検査結果 (a) と VLP ELISA法のthreshold value (b)

(a) VLP ELISA法による感受性検査結果

Clones	ATV		APV		DRV		Major Resistance Mutations	Minor Resistance Mutations
	VLP*	GSS	VLP*	GSS	VLP*	GSS		
320	3.63	80	2.94	55	0.41	2	M46L, I54V, V82T, L90M	L10I, L63P, A71V, G73S, V77I, I85V, I93L
965	NA	90	3.16	83	0.73	15	V32I, M46L, I54V, V82T, L90M	L10I, G16A, L63P, A71V, G73S, V77I, I85V, I93L
1563	NA	99	3.75	118	1.51	36	V32I, M46L, I54V, V82T, L90M	L10I, G16A, K43T, L63P, A71V, G73S, T74P, V77I, I85V, L89V, I93L

(b) 臨床経過とサンプル採取時期

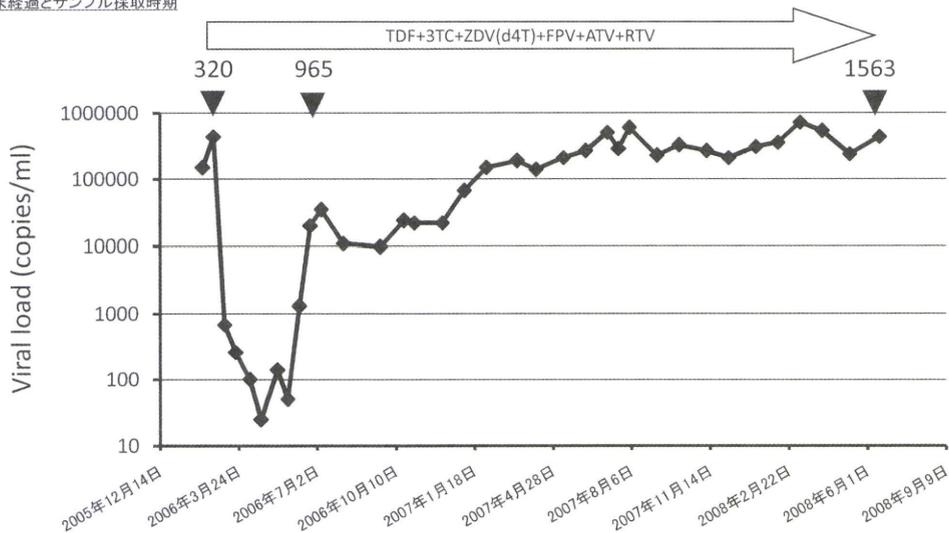


図2 VLP ELISA法による症例1の感受性検査結果 (a) と臨床経過とサンプル採取時期 (b)

度を示した。

D. 考察および結論

(1) MVC使用症例の臨床経過の解析

症例1、2においてはそれぞれ使用履歴が無いことと遺伝子型検査の結果から最低1クラスの薬剤の感受性があることが期待された。しかしながら、MVC以外の薬剤の組合せでは2種類以上の感受性のある薬剤を用いた治療には不確定な要素が大きかった。そこで、ENFとMVCを含む治療を行った。MVCがkey drugとしての役割を果たしたかどうかは、このようなsalvage療法では評価が困難であるが、アドヒアランス低下につながるような副作用もなく、临床上は使用しやすい薬剤であると考えられた。

このような経験から、NRTI、NNRTIや初期のPIの副作用でアドヒアランス不良となり治療失敗を繰り返している症例に対し、使用した例が症例3である。治療履歴からNRTIの感受性は期待できず、新規薬剤を含むNRTI sparing regimenとしてDRV + RTV + ETR + MVCによる治療を行った。期待通り、消化器症状、神経症状など全く出現せず、良好な経過をとっている。

MVCは今後、初回治療などに使用可能になることも考慮されるが、臨床試験通りの有効性があり、迅速なco-receptor usageの評価方法が利用できるよ

うになれば、アドヒアランス低下につながる副作用の少なさからkey drugとしての有用性は高い。

MVCをsalvage療法で用いる場合、併用薬により血中濃度が大きく変化することが示された。MVCを含むregimenで有効な治療を行うためにはTDMを活用した治療が勧められる。

MVCが治療に多く用いられるようになると、薬剤耐性の評価系と耐性化の機序の解明が必要となる。今後、簡便な臨床検体由来envの表現型試験法の確立が必要になると考えられる。

(2) VLP ELISA法のthreshold indexの設定とその妥当性

遺伝子型検査と感受性検査の双方でPIに対する感受性が評価されているクローンを使用することにより、VLP ELISA法におけるthreshold valueを設定した。PhenoSense、GSSと結果が異なるクローンもあるがPRの活性やそれに起因する複製能などが影響を与えている可能性がある。

症例1、症例2で設定したthreshold valueを用いて感受性を評価し、臨床経過と照合させたところよく一致した。症例2ではDRV未使用であったがFPV耐性化によりDRVに対しintermediate resistanceであることが示され、tipranavir (TPV) の選択が適切であったことが証明された。

また、症例2の解析において、G68Eは単独もしくは

(a) VLP ELISA法による感受性検査結果

Clones	ATV		APV		DRV		Major Resistance Mutations	Minor Resistance Mutations
	VLP*	GSS	VLP*	GSS	VLP*	GSS		
HM mt 1	NA	85	NA	151	2.07	56	V32I, L33F, M46I, I47V, I54L, I84V	L10V, A71V, I93L
HM mt 5	NA	85	NA	151	2.42	56	V32I, L33F, M46I, I47V, I54L, I84V	L10V, A71V, I93L
HM mt 7	NA	73	NA	121	2.09	41	L33F, M46I, I47V, I54L, I84V	L10V, A71V, I93L

(b) 臨床経過とサンプル採取時期

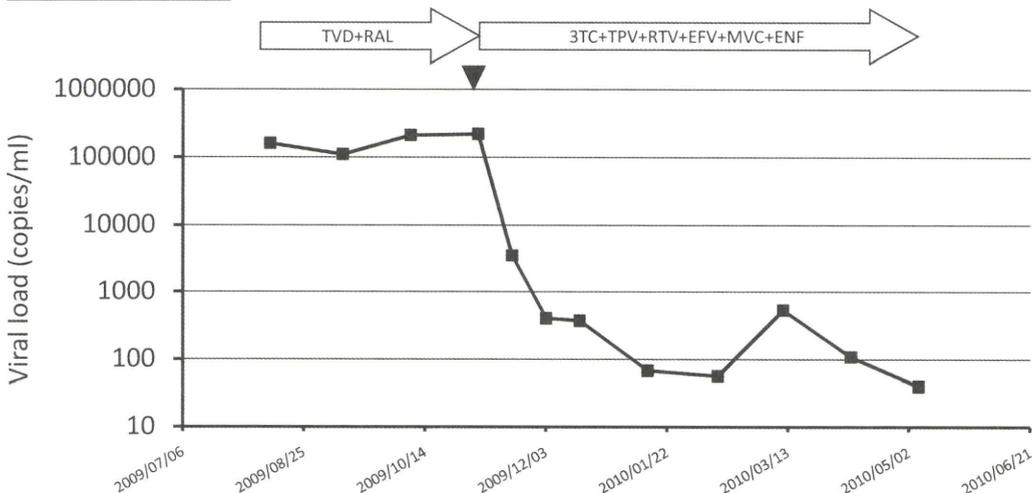


図3 VLP ELISA法による症例2の感受性検査結果 (a) と臨床経過とサンプル採取時期 (b)

はP79Aとの組合せで、minor resistance mutationとしてPIの感受性に影響を与える可能性があることが示唆された。G68EがDRV感受性に与える影響については未報告であり、今後、詳細な基礎的検討を行い評価する必要があると考えられる。

VLP ELISA法は、ウイルスの複製過程を要しない簡便で迅速なHIV-1 PRの活性評価系であり、実臨床においてもPIの選択に有用な検査法の一つとなり得ると考えられる。

## E. 結論

新しいクラスの抗HIV剤であるmaravirocを含むsalvage療法を、服薬履歴、多剤の感受性試験結果およびTDMを活用することにより、多剤耐性症例においても有効な治療を安全に行うことが可能であることが示された。従来法による薬剤感受性の解析がなされたクローンを用いてVLP ELISA法におけるPIの感受性のthreshold valueを設定したところ、実臨床において治療の有効性をよく反映することが示された。HIV-1 *env*についても同様な簡便な表現系検査法の確立が必要である。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

## G. 研究発表

### 原著論文による発表

- 1) Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W. Outbreak of hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in cases coinfecting with HIV-1 in Japan. *J J Clin Microbiol* 2011.49(3):1017-1024.
- 2) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res.* 2010 Oct;88(1):72-9.
- 3) Hirano A, Takahashi M, Kinoshita E, Shibata M, Nomura T, Yokomaku Y, Hamaguchi M, Sugiura W. High performance liquid chromatography using UV detection for the simultaneous quantification of

the new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine (TMC-125), and 4 protease inhibitors in human plasma. *Biol Pharm Bull.* 2010;33(8):1426-9.

- 4) Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Mamiya N, Utsumi M, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W. HIV-2 CRF01\_AB: first circulating recombinant form of HIV-2. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Jul 1;54(3):241-7.
- 5) 伊部史郎、横幕能行、杉浦 互. 本邦におけるHIV-2の疫学動向と新たな組換え流行株CRF01\_ABの同定. *IASR.* 2010; 31(8): 232-233

### 口頭発表

#### 国内

- 1) 横幕能行、今村淳治、平野 淳、木下枝里、柴田雅章、服部純子、伊部史郎、岩谷靖雅、杉浦 互. 名古屋医療センターにおけるetravirineの使用状況と効果および適応に関する検討. 第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24日-26日、東京.
- 2) 木下枝理、平野 淳、柴田雅章、高橋昌明、野村敏治、脇坂達郎、横幕能行、杉浦 互. リファンピシン併用下におけるインテグラーゼ阻害剤ラルテグラビルの投与量に関する検討. 第24回エイズ学会学術集会、2010年11月24-26日、東京.
- 3) 高橋昌明、平野 淳、木下枝里、柴田雅章、野村敏治、横幕能行、杉浦 互. HPLC using UV detection for the simultaneous quantification of etravirine (TMC-125), and 4 protease inhibitors in human plasma. 第24回エイズ学会学術集会、2010年11月24-26日、東京.
- 4) 平野 淳、木下枝里、柴田雅章、高橋昌明、野村敏治、横幕能行、杉浦 互. Tipranavir、Maraviroc、Efavirez、Enfuvirtide併用患者に対するTDMの有効例. 第24回エイズ学会学術集会、2010年11月24-26日、東京.
- 5) 渡邊 大、上平朝子、白阪琢磨、横幕能行、濱口元洋、南 留美. 急性HIV感染症の入院37症例の検討. 第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24日-26日、東京.
- 6) 宇佐見雄司、菱田純代、横幕能行、横井基夫、萩野浩子. HIV感染の然性としての口腔カンジタ症状についての考察. 第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24日-26日、東京.
- 7) 吉居廣朗、前島雅美、北村紳悟、横幕能行、杉浦 互、岩谷靖雅. 抗HIV宿主因子APOBEC3ファミリーの細胞依存症的な発現調節機構の解明. 第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24日-26日、東京.
- 8) 西澤雅子、服部純子、横幕能行、Jeffrey Johnson、Walid Heneine、杉浦 互. 高感度薬剤耐性検査法を用いた新規未治療HIV/AIDS症例

- における微小集族薬剤耐性HIV調査研究. 第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24日-26日、東京.
- 9) 奥村かおる、横幕能行、三和治美、山田由美子、杉浦互、岩谷靖雅、平野 淳、木下枝里. バンパックス吸入時の苦味の軽減に対するハッカ飴の使用とその効果 第2報—他の有効な手段を探すためのハッカの有効性の検証. 第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24日-26日、東京.
  - 10) 岩谷靖雅、北村紳悟、吉居廣朗、前島雅美、横幕能行、杉浦 互. HIV-1Vif感受性及びウイルス粒子への取り込みに関するAPOBEC3Cの機能ドメインの探索. 第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24日-26日、東京.
  - 11) 伊部史朗、横幕能行、服部純子、岩谷靖雅、加藤真吾、杉浦 互. 抗レトロウイルス療法のモニタリングのためのplasma HIV-2 viral load測定系の確立. 第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24日-26日、東京.
  - 12) 新ヶ江章友、金子典代、石田敏彦、藤浦裕二、内海眞、横幕能行、市川誠一. 名古屋市で開催されているゲイ・バイセクシャル男性向けHIV抗体検査会における検査受検者の経年的推移. 第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24日-26日、東京.
  - 13) 菊池 嘉、遠藤知之、南 留美、伊藤俊広、田邊嘉也、上田幹夫、横幕能行、渡邊 大、藤井輝久、宮城島拓人、健山正男、中村仁美. 多施設共同疫学調査におけるHAARTの有効性2009. 第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24日-26日、東京.
  - 14) 服部純子、椎野禎一郎、湯永博之、林田庸総、吉田 繁、千葉仁志、小池隆夫、佐々木悟、伊藤俊広、内田和江、原孝、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、近藤真規子、今井光信、長島真美、貞升健志、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、加藤真吾、藤井毅、岩本愛吉、西澤雅子、仲宗根正、岡 慎一、伊部史朗、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡邊 大、白阪琢磨、小島洋子、森 治代、中桐逸博、高田昇、木村昭郎、南 留美、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦 互2003~2009年の新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性頻度の動向. 第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24日-26日、東京.
  - 15) 横幕能行. 脂質異常症に起因する合併症予防を考慮した初回治療薬選択の考え方. 第24回日本エイズ学会学術集会 (共催シンポジウム) 2010年11月26日. 東京.
  - 16) 今村淳治、横幕能行、服部純子、岩谷靖雅、杉浦 互. 新規HIV/AIDS診断症例におけるトロピズムに関する検討 第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24日-26日、東京.
  - 17) 木村雄貴、藤野真之、正岡崇志、服部純子、横幕能行、岩谷靖雅、鈴木淳巨、渡邊信久、杉浦互. HIV-1のダルナビル耐性獲得機構の酵素学的構造学的解明. 第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24日-26日、東京.
  - 18) 柴田雅章、平野 淳、木下枝里、高橋昌明、野村敏治、横幕能行、杉浦 互. 薬剤師のためのHIV研修会開催についての事前アンケート調査結果. 第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24日-26日、東京.
  - 19) 北村紳悟、吉居廣朗、前島雅美、横幕能行、杉浦 互、岩谷靖雅. APOBEC3CにおけるHIV-1Vifに対する感受性を決定する領域の探索. 第58回日本ウイルス学会学術集会、2010年11月7日-9日、徳島.

## H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし。

## 抗HIV薬の感染予防効果の解析

研究分担者

川村 龍吉 山梨大学医学部附属病院 皮膚科 講師

### 研究要旨

HIVの世界的流行を阻止すべく、コンドーム以外の方法で性行為HIV感染を予防する新たな薬剤（マイクロビサイド）の開発が世界中で精力的に行われている。今回の我々の研究結果から、新規HIV治療薬であるマラビロックを内服することによって、表皮内ランゲルハンス細胞がHIVに対して非常に強い感染抵抗性を持つことが明らかとなった。HIVは性器粘膜・皮膚から表皮内ランゲルハンス細胞への感染を介して生体内に侵入することが明らかとなっているため、マラビロックが内服マイクロビサイド、すなわち性行為HIV感染予防薬として臨床応用可能であることが示唆された。

### A. 研究目的

本研究の目的はコンドーム以外の方法で性行為HIV感染を阻止する新たな予防法を確立することであり、CCR5阻害薬；Maraviroc（MVC、シーエルセントリ；ファイザー製薬）が異性間性行為HIV感染におけるHIV侵入予防薬として臨床応用可能であることを前臨床試験として検討することにある。平成21年度までの研究により、MVCを三日間内服したボランティアから得た皮膚（表皮）内に存在するランゲルハンス細胞（以下LC）は、*ex vivo*経皮膚HIV感染モデルにおいて高濃度のHIVに曝露しても全く感染しないことが明らかとなった。異性間性行為においてHIVは皮膚・粘膜表皮内LCへの感染を介して生体内に侵入することから、MVCを内服したヒトはHIV感染者との性行為によって皮膚や粘膜にウイルスが曝露されても非常に強い感染抵抗性を持つ可能性が明らかとなった。平成22年度の研究目的は、これらの知見に基づいて、1) 皮膚（LC）のHIV抵抗性の発現に必要なMVC内服日数の検討、および2) MVC内服によるLCからCD4陽性T細胞へのHIV生体内播種に対する影響の検討を行い、MVCの内服マイクロビサイドとしての臨床応用を念頭にトランスレーショナルリサーチとしてより具体的な内服方法やその感染防御機構を検討することにある。

### B. 研究方法

ボランティアの対象集団と標本の定義：20歳以上

の健常男性で、一般健康状態が良好な者（生命にかかわる疾患、麻痺性疾患にかかっていない。長期にわたるステロイド服薬歴がない）。除外基準（exclusion criteria）；HIV感染者。研究責任者は、候補となる被験者が取り込み基準を満たし、除外基準に該当しないことを確認した上で、被験者として登録した。MVC（300 mg×2/day）を1日、3日、あるいは14日間内服した健常ボランティア（各2～4名）から表皮、血液、精液を採取し（最終内服2時間後）、MVC濃度を測定した。

近年我々は、経皮HIV侵入メカニズムを解明するため、表皮水疱蓋を用いた新規*ex vivo* HIV感染モデルを確立した（Kawamura T et al. *J Exp Med* 192:1491-1500, 2000）。平成21年度同様、MVCのHIV感染阻害効果をこのモデルを用いてより詳細に検討した。まず、MVC内服前および1日、3日あるいは14日間内服後（各2名）に健常ボランティアから皮膚を表皮水疱蓋として採取した。*ex vivo*で表皮シートにHIV（HIV<sub>BaL</sub>；R5 HIV）を曝露し、2時間後に表皮シートをPBSにて3回洗浄後培養液に浮かべ、3日後に表皮シートから遊走した細胞（skin emigrants；90%以上がLC）を回収し、skin emigrantsをPE標識抗CD11c抗体（LCの表面マーカー）で染色したのち、FITC標識抗HIVp24抗体でintracellular stainingし、LCのHIV感染率をフローサイトメトリーにて解析した。

また、上記において得たHIV曝露3日後のskin emigrantsを自己CD4陽性T細胞と2週間共培養し、

培養上清中のHIVp24をELISAにて継時的に測定し(上清中のHIVは99%以上がT細胞より産生される)、HIV感染LCからCD4陽性T細胞へのHIV播種・伝播能を定量した。

(倫理面への配慮)

MVC内服ボランティアから採取した皮膚を用いる研究については山梨大学倫理委員会の了承を得ている(承認番号:598)。本研究において用いられる血液および皮膚(表皮)は、ボランティア本人のインフォームドコンセントを得てから使用している。また、ヒト皮膚を用いたex vivo HIV感染実験に関しても、同倫理委員会の了承を得ている(承認番号:237)。

C. 研究結果

i) MVC内服前後での表皮内LCのHIV感染率を比較検討した(図1)。すべてのボランティアにおいて、MVC内服前(Pre)における表皮内LCのHIV感染が種々の程度で認められた(0.67-3.11%)。しかし、MVCを3日間(ボランティア3、4)あるいは14日間(ボランティア5、6)内服したいずれのボランティアにおいても、表皮内LCのHIV感染率(Post)は0.00%と完全に抑制された(図1)。一方、MVCを1日間で内服したボランティア1、2では、感染率(Post)はそれぞれ0.08%、0.12%とHIV感染は完全には抑制されなかった(図1)。

ii) MVC内服前(Pre)では、すべてのボランティアにおいて、HIV曝露表皮より遊走したHIV感染LCからCD4陽性T細胞へのHIV播種・伝播が観察

された(図2)。しかし、MVCを3日間(ボランティア3、4)あるいは14日間(ボランティア5、6)内服した後では、T細胞より産生される上清中のHIVが同定されず、HIV曝露表皮中LCからCD4陽性T細胞へHIV播種・伝播されていないことが確認された(図2)。一方、MVCを1日間で内服したボランティア1、2では、HIV播種・伝播は完全には抑制されなかった(図2)。

iii) さらに、MVC内服後の同剤の皮膚(表皮)、血清あるいは精液への移行を検討した(図3)。MVCを1日あるいは3日間で内服した場合の表皮内平均MVC濃度(n=2)は、それぞれ19.5±0.1nM、19.5±5.5nMであった。また、血清および精液中平均MVC濃度(n=4)はそれぞれ1日間で内服:196.1±182.7nM、233.0±205.6nM、3日間で内服:643.0±403.4nM、297.2±209.5nM、14日間で内服:1119.7±888.6nM、199.7±97.0nMであった(図3)。

D. 考察

近年、HIVの世界的流行を阻止すべく、新たなHIV感染予防法の開発が世界中で精力的に行われている。ごく最近、外用マイクロビサイドの有効性が世界で初めて臨床的に示され(Karim Q.A. et al. Science 329:1168-1174. 2010)、Tenofovirゲルを性行為前に陰に外用することで女性の性行為HIV感染が約39%抑制されることが明らかとなった。現在さらに有効なマイクロビサイドの開発および臨床試験が進められているが、今回の我々の研究結果から、MVCを3日以上内服したヒト皮膚内in situ LCはHIV感染に対して非常に強い抵抗性を持つことが明らか

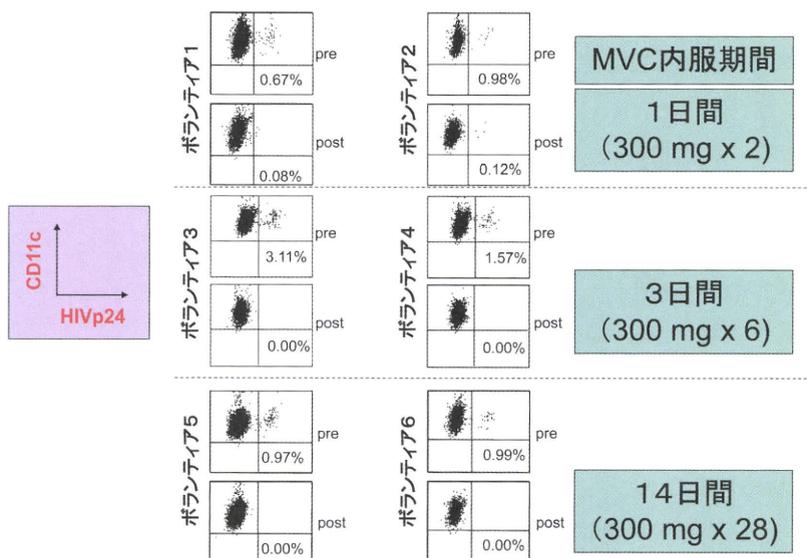


図1

となった(図1、2)。異性間性行為HIV感染におけるウイルスの皮膚・粘膜を介した生体内侵入にはCD4/CCR5を介した表皮内LCへの感染が必須であることから、今回の結果はMVC内服によって性行為HIV感染を予防できる可能性、すなわちMVCの内服マイクロビサイドとしての有用性を示唆している。このMVC内服による感染抑制の機序としては、内服したMVCが速やかに表皮内に到達し(図3A)、LCに発現されるCCR5レセプターに結合することでLCのHIV感染を阻害していると考えられた。

また、平成21年度に初めて明らかとなった「MVCの精液への移行」が今年度の実験結果でも確認された(図3B)。このことから、男性がMVCを

内服することで精液中に移行したMVCがさらなるHIV感染抑制効果を発揮する可能性も示唆された。

### E. 結論

MVCを少なくとも3日間内服することによって、表皮内LCがHIVに対して非常に強い感染抵抗性を持つことが明らかとなった。また、MVCは内服1日目より表皮および精液中に十分量(10nM以上)移行する。これらの結果から、MVCが内服マイクロビサイド、すなわち性行為HIV感染予防薬として臨床応用可能であることが示唆された。

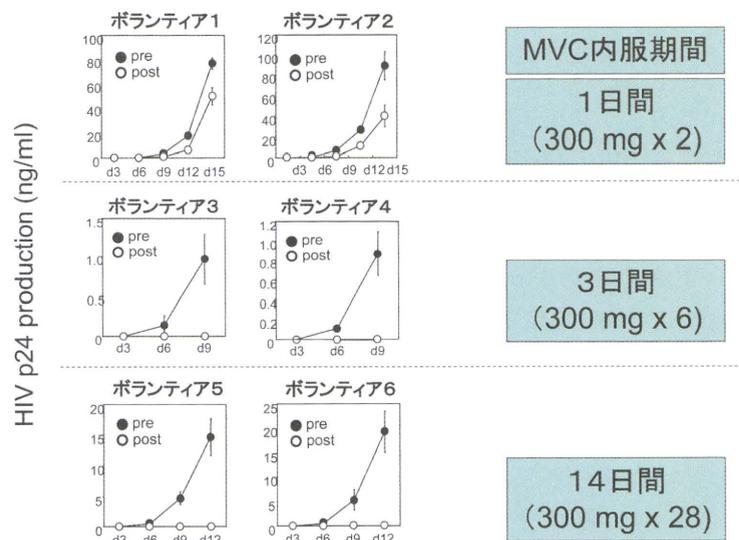


図2

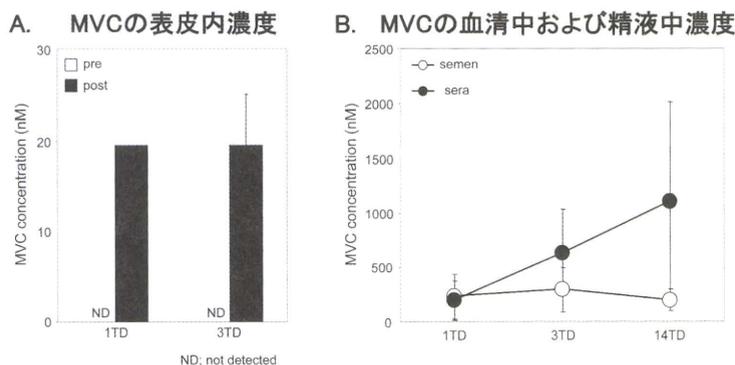


図3

## F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

原著論文による発表（欧文のみ）

- 1) Kawamura T, Ogawa Y, Shimozato O, Ando T, Nakao A, Kobata T, Okumura K, Yagita H, Shimada S. CD70 is selectively expressed on Th1, but not Th2, cells and required for Th1-type immune responses. J Invest Dermatol. 2011 (In press)

### 2. 学会発表：

- 1) Kawamura T. : Strategies to prevent sexual transmission of HIV. The 11th KUMAMOTO AIDS Seminar/ Global COE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan. 2010
- 2) 川村龍吉、教育講演、HIV感染症の現状と治療指針、第109回日本皮膚科学会総会、大阪市、2010
- 3) 川村龍吉、CCR5阻害剤内服による性行為HIV感染予防の試み、エイズ予防財団主催第12回白馬シンポジウム in 徳島 —最先端のエイズ研究を徹底討論する—、徳島市、2010
- 4) 川村龍吉、HIVの生体内侵入メカニズム、シンポジウム2；HIV研究の新しい展開、第58回日本ウイルス学会、徳島市、2010
- 5) 川村龍吉、HIVの生体内侵入メカニズムと新たなHIV感染予防法の開発、リディアオリリー皮膚科学研究会、東京都、2011
- 6) 川村龍吉、HIVの職業および性行為における生体内侵入メカニズムとその予防、第141回HIVカンファランス、名古屋市、2011

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## 抗HIV療法の臨床効果に関する研究

研究分担者

塚田 訓久 (独) 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター  
医療情報室長

### 研究要旨

強力な抗HIV療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) によりHIV感染者の予後は劇的に改善し、今後服薬期間はますます長期化すると見込まれる。HAARTは通常2剤の核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) を含むが、NRTIは長期毒性としてミトコンドリア障害を有するほか、現在の第一推奨NRTIと考えられるTenofovirは腎障害を惹起し、このリスクは低体重症例でより高度となることから、適切な2剤のNRTIを選択できない症例は今後増加することが予想される。当センターでは、過去の蓄積耐性あるいは副作用のため適切な2剤のNRTIを選択することができない症例を対象にNRTI回避 (NRTI-sparing) レジメンによる治療を行っており、このうちRaltegravirとDarunavirの併用療法を行った例を後方視的に解析した。2010年8月までにこの2剤の併用療法を開始し6ヶ月以上経過観察可能であった20例のうち、服薬自己中断1例、Raltegravirアレルギー1例、計画的治療中断2例を除く16例で、最長72週にわたり良好なウィルス抑制が得られていた。新規のRaltegravirあるいはDarunavir関連変異は観察期間中確認されなかったが、100copies/mL未満のウィルス血症が服薬アドヒアランス不良例を中心に3例に認められており、今後も慎重な経過観察が必要と考えられる。

### A. 研究目的

現在一般的に行われている多剤併用抗HIV療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy ; HAART) は、「キードラッグ」としての1剤 (非核酸系逆転写酵素阻害薬 Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor ; NNRTI、プロテアーゼ阻害薬 Protease Inhibitor ; PI、インテグラーゼ阻害薬 Integrase Inhibitor ; INIより選択) に加え、「バックボーン」として2剤の核酸系逆転写酵素阻害薬 (Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor ; NRTI) を含む。この標準的組み合わせは10年以上にわたる実績を有し、ウィルス学的効果に関しては信頼に足るものであるが、NRTIはクラス共通毒性としてミトコンドリアに対する長期毒性を有し、その長期連用は薬剤毎に程度の差はあれリポジストロフィや末梢神経障害等の問題を惹起する。また現在海外の治療ガイドラインにおいては実質的に唯一の第一推奨NRTIとなっているTenofovirは腎毒性や骨毒性を有し、この毒性は小体重者や高齢者において増強することも知られている。我々の施設においても、長期毒性のため、あるいは過去に蓄積したNRTI耐性のため、適

切な2剤のNRTIを選択できない症例が増加しつつある。

インテグラーゼ阻害薬として初めて承認されたRaltegravir (RAL) は、当初他剤による治療が失敗した後のサルベージ薬剤に位置付けられる薬剤であったが、自覚症状としての副作用や薬物相互作用が少なく、さらに糖脂質代謝異常を惹起しないことから選択される機会が増加し、2010年の米国保険福祉省 (Department of Health and Human Services ; DHHS) 初回抗HIV療法ガイドラインでは第一推奨キードラッグのひとつとされた。現時点でRALは2NRTIと併用されるキードラッグとしての位置付けであるが、PIあるいはNNRTIとの組み合わせによるNRTI回避 (NRTI-sparing) レジメンの可能性が注目されている。未治療症例を対象として通常との組み合わせとRALを用いたNRTI回避レジメンとを比較する前向きランダム化試験の中間解析結果では、48週の時点でNRTI回避レジメンにおいても通常との組み合わせと同等の治療効果が確認されたと報告されているが、治療既往を有する症例においてもこのような組み合わせが同等の有効性を示すか否かは不明である。

本年度の研究では、適切な2剤のNRTIを選択できないHIV感染者に対して投与されたNRTI回避(NRTI-sparing)レジメンの有効性を検討する。

## B. 研究方法

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究センターにおいて、NRTI耐性あるいは副作用によるNRTI不耐のため適切な2剤のNRTIを選択できずRaltegravir (RAL)とRitonavirで増強したDarunavir (DRVr)の併用によるNRTI回避(NRTI-sparing)レジメンによる治療を行った症例を対象に、治療経過について診療録を用いて後方視的に解析した。非核酸系逆転写酵素阻害薬など他の抗HIV薬を同時併用した症例は解析対象から除外した。

### (倫理面への配慮)

解析結果の報告に際しては個人を特定できる情報を排除した。

## C. 研究結果

2009年1月から2010年8月までの間に、RALとDRVrの併用療法が開始されていたのは19例(うち17例が男性)であった。この組み合わせを選択した理由としては、Tenofovir不耐が最多のもの(15例)であった。解析対象症例の過去の抗HIV薬暴露期間の中央値は46ヶ月(0-223ヶ月)であり、経験レジメン数の中央値は4種類(0-8種類)であった。19例のうち5例はPIを含む組み合わせの治療失敗歴があり、うち1例では過去にDRV関連変異(V32I、V47I)が検出された既往があった。RAL内服歴を有する症例はなかった。

RALとDRVrの開始時点で、19例中13例(68%)の血中HIV-RNA量は40copies/mL未満であった。開始時点で血中HIV-RNAが検出されていた6例のHIV-RNA量の中央値は228,000copies/mL(120-880,000copies/mL)であった。

19例のうち3例が解析時点でこの組み合わせの内服を終了していた。1例は3ヶ月以内に通院を自己中断した。1例はRALに関連したアレルギーのため他剤への変更に至った。1例は転居のため他院に転院となった。残る16例全例で、中央値47週(24-102週)の経過観察期間中、血中HIV-RNA量は一貫して100copies/mL未満に抑制されていたが、5例で低値(40-100copies/mL)のHIV血症が確認された。観察期間中にDRVあるいはRALに関連する新たな耐性変異出現は確認されなかった。

## D. 考察

1990年代後半以降、HAARTによりHIV感染症は長期生存可能な疾患となった。未治療のHIV感染者における非エイズ合併症の増加が問題として認識されるようになり、抗HIV療法の初回導入時期は早期化する傾向にある。各感染者が抗HIV薬に暴露される期間は今後ますます長期化すると予想される。

現在推奨されている抗HIV薬の組み合わせはいずれも非常に強力な効果を有し、それぞれの症例で血中HIV-RNAを検出感度未満まで抑制するという短期的な目標は、規則正しい服薬を継続できれば容易に達成可能である。しかし数十年の長期にわたるHIVの持続的抑制という現在の治療目標を考えた場合、2NRTIを含む現在の治療戦略にはいずれ限界が訪れる可能性が高い。

現在RALは初回HAARTのキードラッグの一つと位置付けられているが、その自覚的副作用ならびに糖脂質代謝異常へもたらす影響の少なさを考えれば、他のPIやNNRTIなど他の主要薬を補完する薬剤としても魅力的な存在である。かたやDRVは実験室レベルにおいて極めて耐性誘導の難しい薬剤であり(De Meyer S, et al. Antimicrob Agents Chemother 49:2314-21, 2005)、RALとDRVの組み合わせにより、耐性獲得の危険性を抑えつつ、RALの良好な忍容性と強力なウイルス抑制効果を最大限に活用できる可能性がある。

PIに関しては、長期服薬における薬剤負荷軽減を目的として、安定した症例において治療薬を単純化する試み(Treatment Simplification)が複数行われ、良好な成績が報告されている。初回治療症例においてHIV-RNAが抑制された後に抗HIV薬をLopinavir/Ritonavir合剤(LPVr)単剤に単純化する臨床試験(OK study: Pulido F, et al. J Antimicrob Chemother 61:1359-61, 2008)では、そのHIV抑制効果は最長4年にわたり維持された。DRVrはLPVrより耐性となりにくいことが基礎(De Meyer S, et al. 前述)、臨床(ARTEMIS study: Ortiz R, et al. AIDS. 22:1389-97, 2008)で示されており、HIVが抑制された状況で単剤治療に変更した場合、年単位で良好なウイルス抑制を維持できる(MONET trial: Arribas JR, et al. AIDS 24:223-30, 2010, MONOI-ANRS 136: Katlama C, et al. AIDS 24:2365-74, 2010)。治療失敗歴がない場合にはDRVrとRALを併用することでよりDRVr単剤治療よりさらに高い効果を維持できると考えられ、この組み合わせを選択する理論的裏付けとなる。

ただしRALは比較的耐性を獲得されやすい薬剤である。抗HIV療法下で安定している症例を対象に主

要薬をLPVrからRALに変更する臨床試験(SWITCHMRK trial: Lancet 375:396-407, 2010)で示されたように、RALが長期にわたり良好な効果を発揮するためには、併用薬が十分な効果を維持している(=RALが機能的単剤投与とならない)ことが必須である。今回の我々の解析対象症例においては、治療薬変更にあたって過去のPI失敗歴およびPIに対する蓄積耐性を詳細に分析し、DRVrに対する感受性が十分に保たれていることを確認した上でこの組み合わせが選択されていた。その結果、24週以上経過観察できた18例のうち、治療失敗は2例(RALアレルギー1例、服薬自己中断1例)のみであり、他の16例はいずれも良好なHIV-RNA抑制を維持しているが、経過中に100copies/mL以下の低値ながらHIV-RNAが検出された例が3例みられた(いずれもその後HIV-RNAは再び検出感度未満となっている)。HIV-RNA定量法として現在用いられているTaqMan法の感度は極めて高く、最新のDHHSガイドラインにおいても200copies/mL以下のHIV血症は耐性獲得につながらないと明記されており、前述のDRVr単剤投与試験においてもこれを支持する結果が得られている(Pulido F, et al. Antivir Ther 16:59-65, 2011)。しかしこのような低値のHIV血症がRAL耐性獲得につながったとの報告(Gallien S, et al. AIDS 2011 Feb 14. [Epub ahead of Print])もみられ、RAL投与症例におけるHIV-RNA低値陽性の意義については今後の治験の集積を待たねばならない。NRTI-sparingレジメンを選択せざるを得ない症例において、RAL関連耐性変異の出現はその後の治療を組み立てる上で大きな障害となる。3症例はいずれも過去の治療におけるアドヒアランス不良が疑われる症例であった。RALとDRVrの2剤併用療法中にHIV-RNAが検出感度未満とならない症例については、服薬アドヒアランスの再確認と厳重な経過観察が必要であろう。

RALとDRVrに加え、第3、第4の薬剤を追加することは、理論的にはHIV抑制の確実性向上につながりうる。しかし服薬錠剤数の増加や煩雑な服薬スケジュールから服薬アドヒアランスが低下し、治療効果を逆に低下させる可能性があり、また薬剤費用は非常に高額となることから、薬剤数を増やせば増やすほど良いと単純にいえるものでもない。本邦の薬価設定において、RALとDRVrの組み合わせは標準的な組み合わせより若干ながら安価である。RALとDRVrの2剤併用療法が適する症例を明らかとするため、さらなる症例の蓄積が必要である。

NRTIに頼らず迅速かつ確実なHIV抑制を期待できるこの組み合わせは、NRTI不耐例のみならず、

NRTI耐性が不明な状況下においても信頼しうる。近年ではNRTI耐性あるいはNNRTI耐性HIVの伝播が問題とされつつあるが、DRVrにおいてはこの点は未だ問題とならず、RAL初回投与例であれば薬剤耐性検査結果が得られない状況においてもRALとDRVrの併用によりほぼ確実に迅速なHIV抑制を達成することができる。これは妊娠後期に行われたスクリーニングや術前検査でHIV感染が判明した例において非常に魅力的な特性である。実際に今回の症例のうち2例は消化器系悪性腫瘍の術前検査においてHIV感染が判明した例であるが、1例は治療開始より3週で3log、1例は4週で5logのHIV-RNA低下が得られ、手術終了後は通常の組み合わせへの変更により安定したコントロールが得られている。妊娠例におけるRALの安全性については知見が少ないが、器官形成期以降、特に本邦で予定帝王切開が計画される37週間近になってHIV感染が判明したような症例においては、4週でHIV-RNAを検出感度未満まで抑制できるこの組み合わせの意義は大きいと思われる。

NRTI回避レジメンは、HIV・HBV重複感染例の治療においても有用な選択視となりうる。現在HIV・HBV重複感染例のHAARTにはTDFと3TCあるいはFTCを含む組み合わせが推奨されているが、TDFの長期毒性のためこの組み合わせを継続できない症例が存在する。この場合十分なHIV抑制効果を有するHAARTとエンテカビルの併用が推奨されているが、この場合に通常の抗HIV薬の組み合わせを選択すると、2NRTIとentecavir、あわせて3剤のNRTIが投与されることとなる。HAARTとしてRALとDRVrの組み合わせを選択すれば不要なNRTI暴露を回避でき、副作用回避、薬剤総費用軽減の両面で有意義である。

## E. 結論

治療経験を有する場合であっても、過去の治療歴ならびに蓄積耐性を詳細に分析し適切な症例を選択することにより、NRTIを含まない併用療法のHIV抑制効果を長期間維持しうることが示された。さらなる知見の集積により、患者特性にあわせ個別に最適化した治療を提供することが可能になると予想される。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(なし)

### 2. 学会発表

- 1) 塚田 訓久. Raltegravir/boosted-Darunavir併用によるNRTI sparing regimenの臨床成績. 第23回日本エイズ学会総会. 2010年11月 東京.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(なし)

## 抗HIV薬の副作用・相互作用に関する研究

研究分担者

本田 元人 (独) 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター 医師

### 研究要旨

日本人HIV感染者における動脈硬化症の実態を解明すべく頸動脈超音波検査および高感度CRP (hs-CRP) を用いて本研究を行った。HIV感染者は健常者に比しmax-IMT値が有意に厚く、心血管リスクが健常者に比し高いものと考えられた。max-IMT値と高感度CRPはよく相関し、日本人HIV感染者においても高感度CRPは動脈硬化の指標となりえると考えられた。

## HIV感染者における動脈硬化症

### A. 研究目的

抗HIV薬の進歩はHIV感染者の予後を大幅に改善したが、その一方で各種の副作用が問題となっている。特にプロテアーゼ阻害薬による脂質異常症は大きな課題で、PI投与により心筋梗塞のリスクが上昇するとの報告が存在する。またアバカビルは心筋梗塞のリスクを増大させ、血管内皮細胞を傷害することが報告されているが結論は出ていない。我々は日本人HIV感染者は、日本人全体に比し心・脳血管リスク因子である脂質異常症の有病率、喫煙率が有意に高く、32%の日本人HIV感染者が何らかの心・脳血管リスクを有することを明らかにした。今後はHIV感染者における動脈硬化症の改善、すなわち心・脳血管リスクを軽減させ、イベントを回避することがHIV感染者が長期療養を行う上で非常に重要な課題となると考えられる。本研究は日本人HIV感染者における動脈硬化症の実態を明らかにすることを目的として実施した。

表1 患者背景

平均年齢	40.06歳 (26-68歳)	
未治療		8例
HAART 内服中	LPV/r ABC 3TC	14例
	LPV/r TDF FTC	1例
	ATV/r ABC 3TC	5例
	ATV/r TDF FTC	8例
心脳血管イベント発症例		0例

### B. 研究方法

平成22年4月より同年9月までに、頸動脈超音波検査および高感度CRP (hs-CRP) を実施された日本人HIV感染者36名を対象とし、診療録よりretrospectiveにデータを収集した。動脈硬化の評価として頸動脈超音波検査により両総頸動脈の内膜中膜複合体厚 (carotid intima media thickness (IMT)) のうち最大IMT (max-IMT) と高感度CRP (hs-CRP) を検討した。本研究では頸動脈超音波検査の精度向上と検査者によるバイアスを避けることを目的としてmax-IMTは頸動脈超音波検査画像解析ソフトIntimaScopeにより計測した。

### C. 研究結果及びD. 考察

全員が男性で平均年齢は40.06歳であった。患者背景を表1に示す。

プロテアーゼ阻害薬別の脂質データを図1に示す。有意差はないが、ロピナビルは未治療群に比べて中

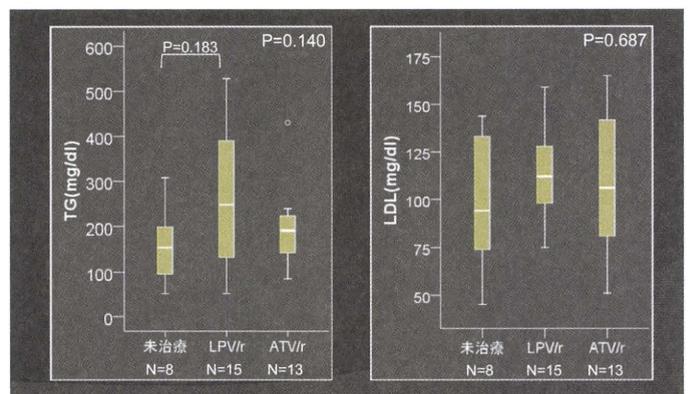


図1 プロテアーゼ阻害薬と脂質

性脂肪が高い傾向にあった。LDLについては各群間に大きな差はなかった。

プロテアーゼ阻害薬別max-IMT値を図2に示す。有意差はないが、ロピナビルは未治療群に比べてmax-IMT値が高い傾向がみられた。ロピナビル内服群において中性脂肪が高い傾向にあり、これがロピナビル内服群におけるmax-IMT値に影響している可能性が推察された。

プロテアーゼ阻害薬の暴露期間とmax-IMT値との相関を図3に示す。有意な相関は見られなかった。

NRTI別max-IMT値を図4に示す。未治療群、アバカビル群、テノホビル群間に有意な差は見られなかった。

max-IMT値と高感度CRPの相関を図5に示す。これらには有意な正の相関がみられた。HIV感染によりCRPへの何らかの影響が懸念されるが日本人HIV感染者において高感度CRPは動脈硬化の指標となりえるものと考えられた。

健常者との年代別IMT値の比較を図6に示す。健常者は既報告の長野県での健康診断時に頸動脈超音

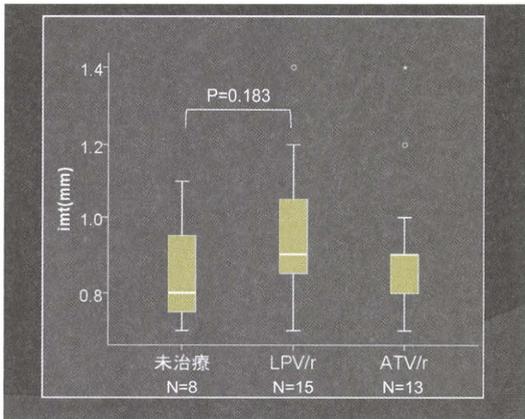


図2 プロテアーゼ阻害薬別max-IMT値

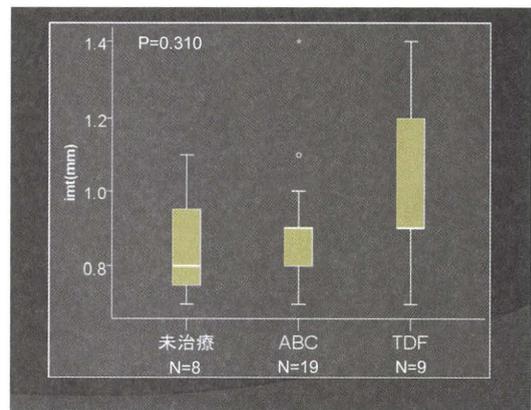


図4 NRTI別max-IMT値

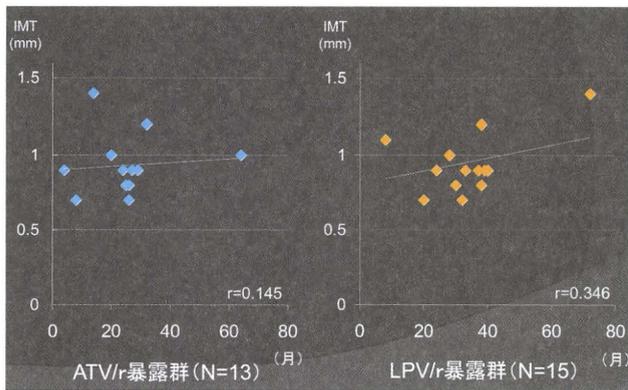


図3 PI暴露期間とmax-IMT値

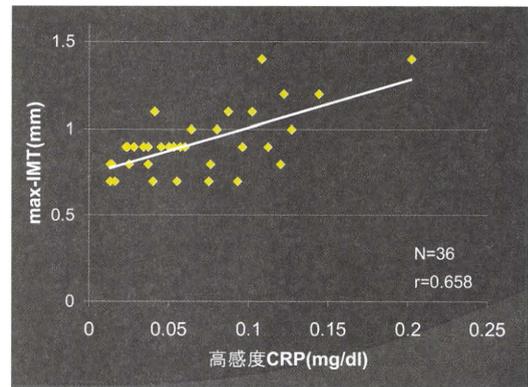


図5 max-IMT値と高感度CRPの相関

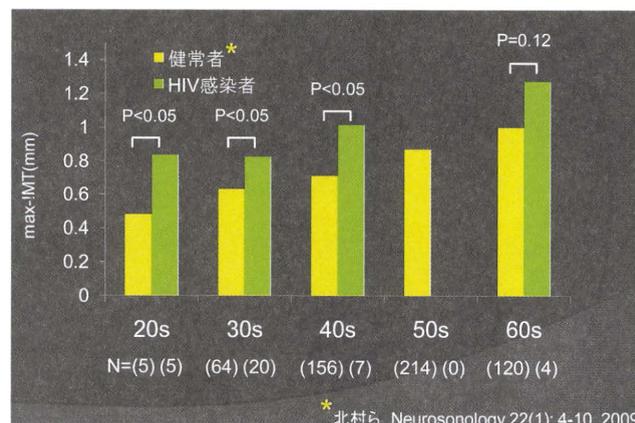


図6 健常者との年代別IMT値の比較

\* 北村ら Neurosonology 22(1): 4-10, 2009

波検査を行った研究（北村ら Neurosonology 22 (1) : 4-10, 2009）と比較した。20代では症例数少ないため検討不可能ですが30代では健常者に比してHIV感染者の比しmax-IMT値が有意に厚く、心血管リスクが健常者に比し高いものと考えられた。

## E. 結論

本研究においては有意差はなかったものの、LPV/r内服群において中性脂肪が高い傾向にあり、これがLPV/r内服群におけるmax-IMT値に影響している可能性が考えられた。HIV感染者は健常者に比しmax-IMT値が有意に厚く、心血管リスクが健常者に比し高いものと考えられた。このため脂質異常症を有する症例においてはリスク管理のための頸動脈超音波検査は有用である。max-IMT値と高感度CRPはよく相関し、日本人HIV感染者においても高感度CRPは動脈硬化の指標となりえる。頸動脈超音波検査はHIV診療の領域では積極的に実施される検査ではない。このため症例数が限られretrospectiveな研究では限界がある。

2010年10月より日本人動脈硬化症の実態を詳細に検討するためのさらなる前向き研究を実施中である。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 本田元人 HIV感染者における動脈硬化症 第23回日本エイズ学会2010、東京.
- 2) 本田元人 HIV感染者における高血圧診療の問題点 第33回日本高血圧学会総会 2010、福岡

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 刊行物一覧

## 平成22年度研究成果一覧

1. Kawashima Y, Kuse N, **Gatanaga H**, Naruto T, Fujiwara M, Dohki S, Akahoshi T, Maenaka K, Goulder P, Oka S, and Takiguchi M. Long-term control of HIV-1 hemophiliacs carrying slow-progressing allele HLA-B\*5101. *J Virol* 84(14): 7151-7160, 2010. Epub 2010 Apr 21.
2. Hattori J, Shiino T, **Gatanaga H**, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, **Ota Y**, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, and **Sugiura W**. Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res* 88(1): 72-79, 2010. Epub 2010 Aug 6.
3. Tanuma J, Hachiya A, Ishigaki K, **Gatanaga H**, Lien TT, Hien ND, Kinh NV, Kaku M, and Oka S. Impact of CRF01\_AE-specific polymorphic mutations G335D and A731V in the connection subdomain of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcriptase (RT) on susceptibility to nucleoside RT inhibitors. *Microbes Infect* 12(14-15): 1170-1177, 2010. Epub 2010 Aug 14.
4. Ibe S, and **Sugiura W**. Clinical significance of HIV reverse transcriptase inhibitor-resistant mutations. *Future Microbiology* (in press)
5. Shibata S, **Sugiura W**, Ode H, Iwatani Y, Sato H, Tsang H, Matsuda M, Hasegawa N, Ren F, and Tanaka H. Within-host co-evolution of Gag P453L and protease D30 N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor-exposed HIV-1 case. *Antiviral Research* (Epub ahead of print)
6. Fujisaki S, **Yokomaku Y**, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, and **Sugiura W**. Outbreak of hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in cases coinfecting with HIV-1 in Japan. *J Clin Microbiol* (Epub ahead of print)
7. Hirano A, Takahashi M, Kinoshita E, Shibata M, Nomura T, **Yokomaku Y**, Hamaguchi M, and **Sugiura W**. High performance liquid chromatography using UV detection for the simultaneous quantification of the new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine (TMC-125), and 4 protease inhibitors in human plasma. *Biol Pharm Bull* 33(8): 1426-1429, 2010.
8. Bandaranayake RM, Kolli M, King NM, Nalivaika EA, Heroux A, Kakizawa J, **Sugiura W**, and Schiffer CA. The effect of clade-specific sequence polymorphisms on HIV-1 protease activity and inhibitor resistance pathways. *J Virol* 84(19): 9995-10003, 2010.

9. Suzuki S, Urano E, Hashimoto C, Tsutsumi H, Nakahara T, Tanaka T, Nakanishi Y, Maddali K, Han Y, Hamatake M, Miyauchi K, Pommier Y, Beutler JA, **Sugiura W**, Fuji H, Hoshino T, Itotani K, Nomura W, Narumi T, Yamamoto N, Komano JA, and Tamamura H. Peptide HIV-1 integrase inhibitors from HIV-1 gene products. *J Med Chem* 53(14): 5356-60, 2010.
10. Ibe S, **Yokomaku Y**, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Mamiya N, Utsumi M, Kato S, Hamaguchi M, and **Sugiura W**. HIV-2 CRF01\_AB: first circulating recombinant form of HIV-2. *J Acquir Immune Defic Syndr* 54(3): 241-247, 2010.
11. Saeng-aroon S, Tsuchiya N, Auwanit W, Ayuthaya PI, Pathipvanich P, Sawanpanyalert P, Rojanawiwat A, Kannagi M, Ariyoshi K, and **Sugiura W**. Drug-resistant mutation patterns in CRF01\_AE cases that failed d4T+3TC+nevirapine fixed-dosed, combination treatment: Follow-up study from the Lampang cohort. *Antiviral Res* 87(1): 22-29, 2010.
12. Matsuyama S, Aydan A, Ode H, Hata M, **Sugiura W**, and Hoshino T. Structural and energetic analysis on the complexes of clinically isolated subtype C HIV-1 proteases and approved inhibitors by molecular dynamics simulation. *J Phys Chem B* 114(1): 521-530, 2010.
13. Yoshino Y, Kitazawa T, Kanimura M, Tatsuno K, **Ota Y**, and Yotsuyanagi H. Pseudomonas putida bacteremia in adult patients: five case reports and a review of the literature. *J Infect Chemother* 2010 Sep 1. (in press)
14. Yoshino Y, Kitazawa T, Tatsuno K, **Ota Y**, and Koike K. Cryptococcal Pleuritis Containing a High Level of Adenosine Deaminase in a Patient with AIDS: A Case Report. *Respiration* 79:153-156, 2010.
15. Narumi T, Hayashi R, Tomita K, Kobayashi K, Tanahara N, Ohno H, Naito T, **Kodama E**, Matsuoka M, Oishi S, and Fujii N. Synthesis and biological evaluation of selective CXCR4 antagonists containing alkene dipeptide isosteres. *Org Biomol Chem* 8: 616-621, 2010.
16. Watanabe K, Negi S, Sugiura Y, Kiriyama A, Honbo A, Iga K, **Kodama EN**, Naitoh T, Matsuoka M, and Kano K. Binding of multivalent anionic porphyrins to V3 loop fragments of HIV-1 gp120 and their antiviral activity. *Chem Asian J* 5: 825 -834, 2010.
17. Li S, **Kodama EN**, Inoue Y, Tani H, Matsuura Y, Zhang J, Tanaka T, and Hattori T. Procyanidin B-1 purified from Cinnamomi Cortex suppresses HCV replication. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 20: 239-248, 2010.

18. Izumi K, Nakamura S, Nakano H, Shimura K, Sakagami Y, Oishi S, Uchiyama S, Ohkubo T, Kobayashi Y, Fujii N, Matsuoka M, **Kodama EN**. Characterization of HIV-1 resistance to a fusion inhibitor, N36, derived from the gp41 amino terminal heptad repeat. *Antiviral Research* 87: 179-186, 2010.
19. Shimane K, **Kodama EN**, Nakase I, Futaki S, Sakurai Y, Sakagami Y, Li X, Hattori T, Sarafianos SG, and Matsuoka M. Rev-derived peptides inhibit HIV-1 replication by antagonism of Rev and a co-receptor, CXCR4. *Int J Biochem Cell Biol* 42: 1482-1488, 2010.
20. Oishi S, Watanabe K, Ito S, Tanaka M, Nishikawa H, Ohno H, Shimane K, Izumi K, Sakagami Y, **Kodama EN**, Matsuoka M, Asai A and Fujii N. Affinity selection and sequence-activity relationships of HIV-1 membrane fusion inhibitors directed at the drug-resistant variants. *Med Chem Comm* 1: 276-281, 2010.
21. Schuckmann MM, Marchand B, Hachiya A, **Kodama EN**, Kirby KA, Singh K, and Sarafianos SG. The N348I mutation at the connection subdomain of HIV-1 reverse transcriptase decreases binding to nevirapine. *J Biol Chem* 285:38700-38709, 2010.
22. Shimura K, Nameki D, Kajiwara K, Watanabe K, Sakagami Y, Oishi S, Fujii N, Matsuoka M, SarafianosSG, and **Kodama EN**. Resistance profiles of novel electrostatically constrained HIV-1 fusion inhibitors. *J Biol Chem* 285: 39471-39480, 2010.
23. Hachiya A, **Kodama EN**, Schuckmann MM, Kirby KA, Michailidis E, Sakagami Y, Oka S, Singh K, and Sarafianos SG. K70Q adds high-level tenofovir resistance to “Q151M complex” HIV reverse transcriptase through the enhanced discrimination mechanism. *PLoS One* 6: e16242, 2011.
24. Kirby KA, Singh K, Michailidis E, Marchand B, **Kodama EN**, Ashida N, Mitsuya H, Parniak MA, and Sarafianos SG. The Sugar Ring Conformation of 4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxy-adenosine and its recognition by the polymerase active site of HIV reverse transcriptase. *Cellular and Molecular Biology* 57: 39-44, 2011.
25. Narumi T, Ochiai C, **Yoshimura K**, Harada S, TanakaT, NomuraW, Arai H, Ozaki T, Ohashi N, Matsushita S, and Tamamura H. CD4mimics targeting the HIV entry mechanism and their hybrid molecules with a CXCR4 antagonist. *Bioorg Med Chem Lett* 20: 5853-5858, 2010.
26. **Yoshimura K**, Harada S, Shibata J, Hatada M, Yamada Y, Ochiai C, Tamamura H, and Matsushita S. Enhanced exposure of human immunodeficiency virus type 1 primary isolate neutralization epitopes through binding of CD4 mimetic compounds. *J Virol* 84: 7558-7568, 2010.