

### Case E(K103N)

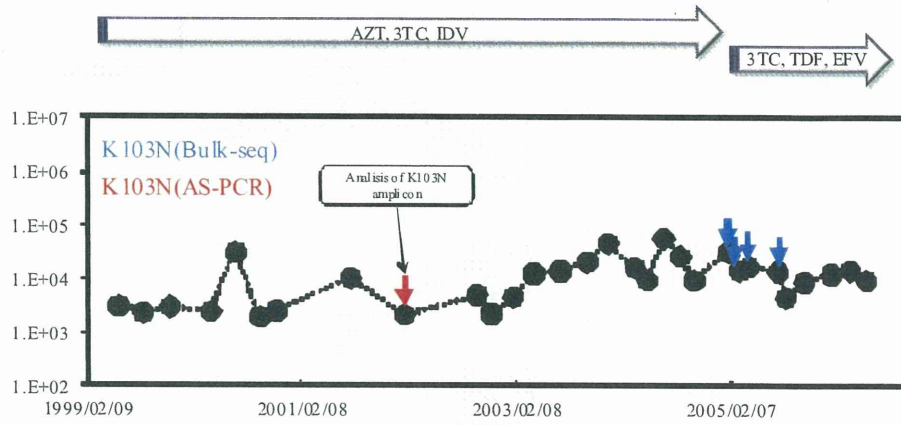


図9-1

### Case E(T215I)

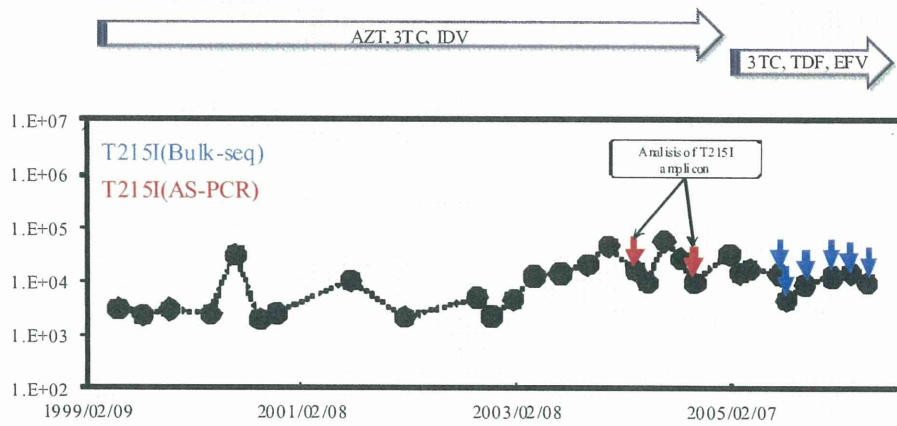
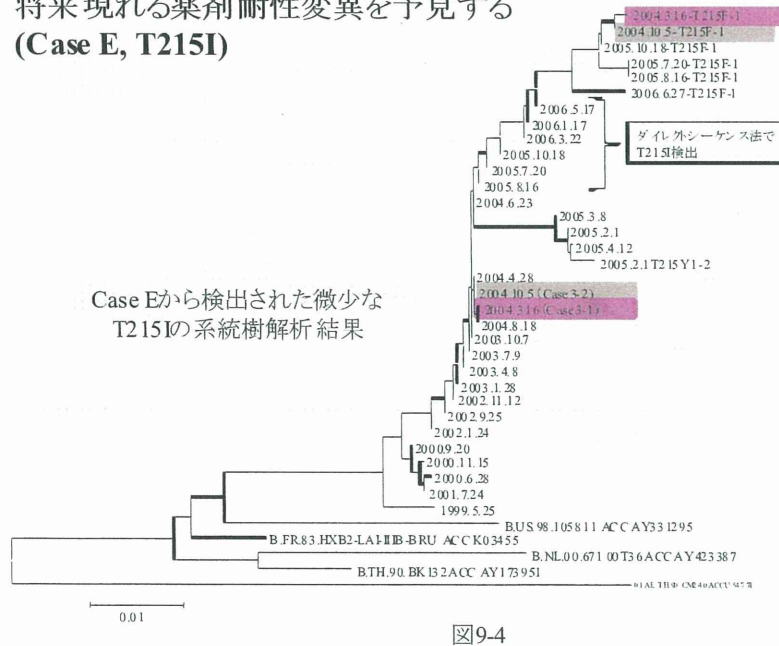


図9-2

高感度法で検出される微小集族薬剤耐性変異は  
将来現れる薬剤耐性変異を予見する(Case E, K103N)



高感度法で検出される微小集族薬剤耐性変異は  
将来現れる薬剤耐性変異を予見する  
(Case E, T215I)



### Case F(K103N)

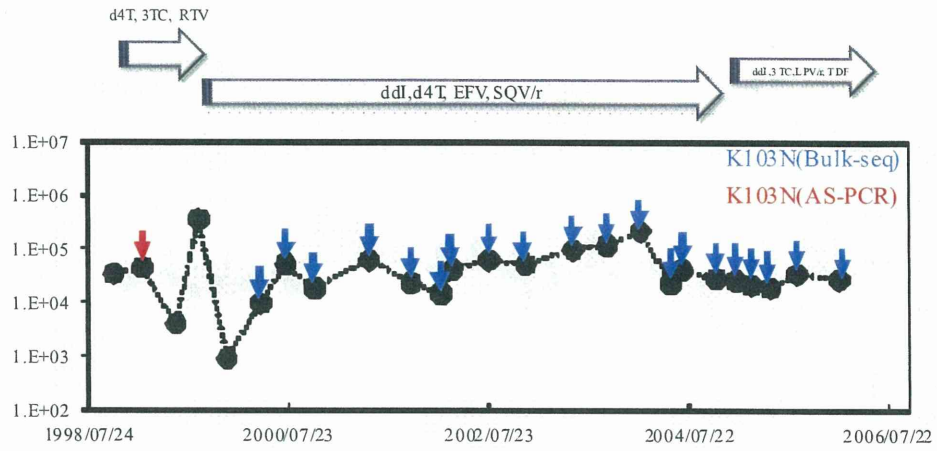


図10-1

### Case F(K70R)

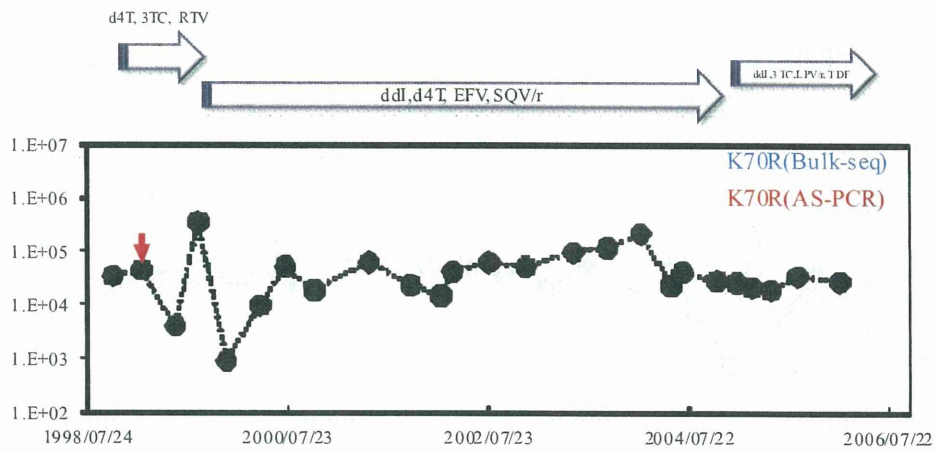
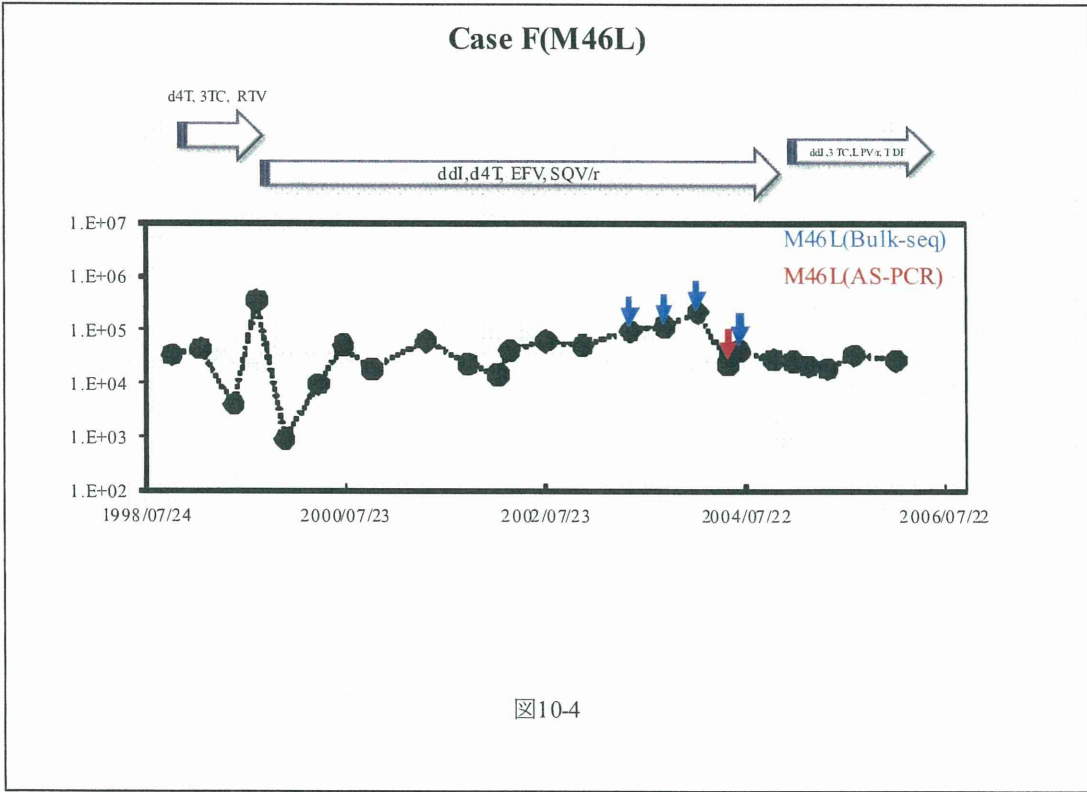
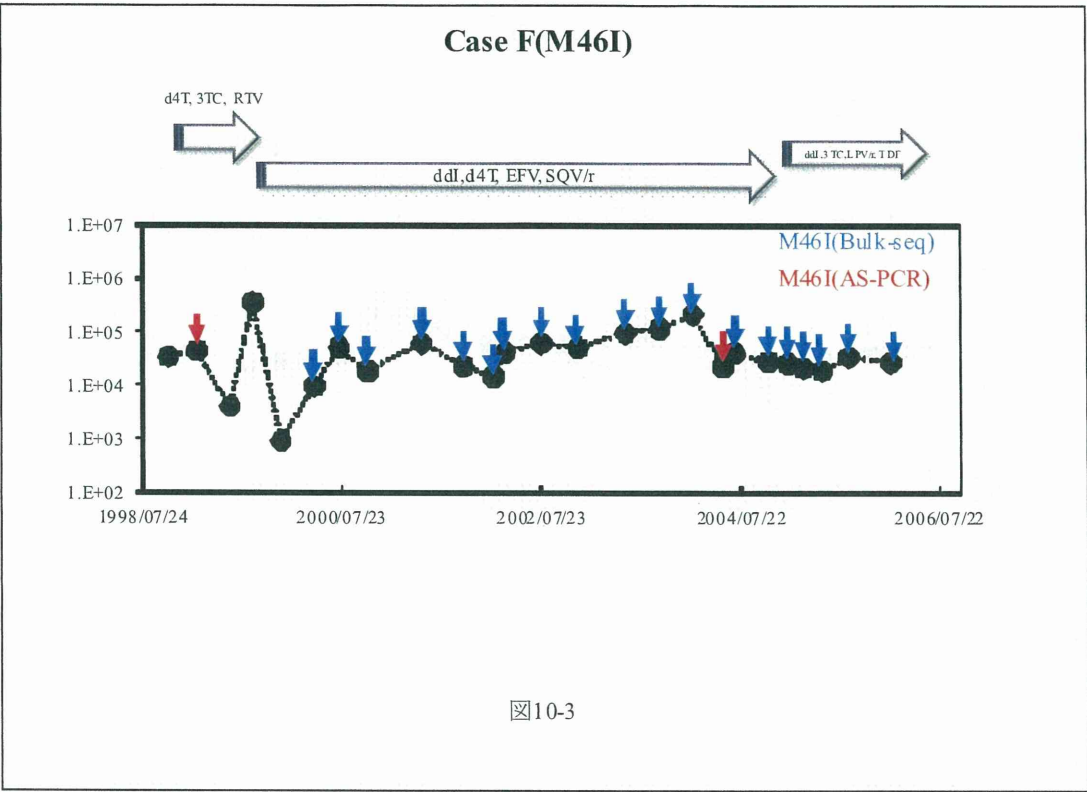


図10-2



## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

平成21～23年度 総合研究報告書

薬剤耐性 HIV 症例の臨床的解析に関する研究

研究分担者 杉浦 亙（（独）名古屋医療センター 臨床研究センター 感染・免疫部長）

研究協力者 服部 純子（（独）名古屋医療センター 臨床研究センター 感染・免疫部）

研究要旨 薬剤耐性 HIV は HIV 感染症治療失敗の原因の一つであり、抗 HIV 治療(ART)を開始する際や、治療薬剤の変更時に効果的な薬剤を選択するために薬剤耐性検査は重要である。一般的な薬剤耐性検査として、抗 HIV 薬の標的酵素の遺伝子配列を解析して薬剤耐性変異を同定するダイレクトシーケンス法（従来法）が用いられている。しかし近年になって、従来法では検出が難しい 20%以下の比率で患者血中に存在する微小集族薬剤耐性変異が抗 HIV 両方に悪影響を及ぼす可能性が報告された。本研究では、20%以下の比率で患者血中に存在する微小集族薬剤耐性変異を検出可能な高感度薬剤耐性検査法（高感度法）による微小集族薬剤耐性変異の臨床経過中の詳細な動態を解析するため、これまでに国立感染症研究所エイズ研究センターで薬剤耐性検査を行った症例の中から、長期間（5年以上）に渡って ART を行い、かつ治療期間中に薬剤耐性変異のパターンに変化が見られた症例を 10 症例選択した。この中からさらに 1) 採血ポイントが 20 点以上、2) 各採血ポイントの間隔がほぼ半年以内 3) 治療途中で薬剤の変更がある 6 症例を選択し、検出される薬剤耐性変異の変化や臨床経過に関するデータ提供を行った。

A. 研究目的

ダイレクトシーケンス法（従来法）による薬剤耐性検査は、抗 HIV 療法(ART)を実施する際に有効な薬剤を選択する指標として重要である。しかし従来法では検出できない 20%以下の比率で存在する微小集族薬剤耐性 HIV が ART に悪影響を及ぼす可能性が米国等で SD-NVP を受けた患者の解析等から既に報告されている。日本でも ART を実施している患者血中から微小集族薬剤耐性変異が検出されているが、これらの微小集族薬剤耐性変異と ART 失敗の関連性は明らかではない。国立感染症研究所で薬剤耐性を行ってきた患者検体は、血中ウイルス量や CD4 数、投与薬剤履歴などの情

報も保管されており、従来法で解析した薬剤耐性変異の情報も合わせてデータベース化された貴重なサンプルである。これらの患者サンプルの中から長期間に渡って ART を継続しながら薬剤耐性検査を行っており、かつ治療途中で ART の変更と薬剤耐性変異の経時的変化の起こっている患者検体を抽出し、高感度法による微小集族薬剤耐性変異の動態解析用に提供する。

B. 研究方法

国立感染症研究所で薬剤耐性検査を行った症例の中で、5 回以上薬剤耐性検査を行っている症例で、なおかつ ART レジメの変更があった 126 症例の中から、臨床経過中に多剤耐性変異を獲得し、

さらに

- 1)採血ポイントが 20 点以上
- 2)各採血ポイントの間隔がほぼ半年以内
- 3)治療途中で薬剤の変更がある

の条件を満たす症例を検索した。検索対象は 1996 年 11 月～2008 年 3 月までに採血し薬剤耐性検査を行った検体とした。この条件で選択された症例の中から、

- 4)5 年以上 ART を継続している
- 5)Subtype B

の条件を満たした症例について、国立感染症研究所で保管しているウイルス量(VL)、CD4、薬剤治療歴・従来法で解析した薬剤耐性変異の情報を提供した。

(倫理面への配慮)

本研究では感染者血清を使用するため、国立感染症研究所の医学研究倫理審査委員会へ倫理審査を申請しその承認を得た。

### C. 研究結果

国立感染症研究所エイズ研究センターで管理されているデータベースに登録された約 1500 症例の中から、採血ポイントが 5 回以上あり、なおかつ治療途中で治療薬剤の変更があった 126 症例を選択した。高感度法による微小集族薬剤耐性の動態を詳細に解析するためには、採血の間隔が短い症例の方が有効と考えられたため、各採血ポイントの間隔がほぼ半年以内の症例を選択基準とした。その結果上記の 1)～3) 条件を満たす 10 症例を選択した(表 1)。また、長期間にわたって ART を受けた患者の薬剤耐従来法と比較するため、5 年以上に渡り ART を受け、なおかつ逆転写酵素阻害剤・プロテアーゼ阻害剤(PI)両方の微小集族薬剤

耐性変異検出用の高感度法が開発されている Subtype B を解析対象とした。その結果、6 症例を高感度法の解析対象として選択し、これらの症例についてウイルス量(VL)、CD4、薬剤治療歴・従来法で解析した薬剤耐性変異の情報を提供した(表 2～7)。

### D. 考察

情報提供を行った 6 症例は全て逆転写酵素阻害剤・PI を含む ART を行っており、また逆転写酵素阻害剤、PI 両方の薬剤耐性変異を有していた。そのため、高感度法による検査結果と従来法の結果を詳細に比較するために有効な情報を得られると考えられた。また、Case E, Case F ではエファビレンツ(EFV)投与開始後に速やかに K103N が出現して治療失敗に陥った症例であるが、このように薬剤耐性変異が治療薬剤変更後に速やかに起こった症例は、微小集族薬剤耐性変異がこの ART 今年度失敗に関連していたかどうかを検証するために有効な症例と考えられた。また 6 症例とも ART に用いる薬剤変更があり、また治療期間中の薬剤耐性変異の変化が従来法で確認されているため、薬剤変更による微小集族薬剤耐性変異の動態解析に有効な症例と考えられる。

### E. 結論

1996 年 11 月～2008 年 3 月までに採血し薬剤耐性検査を行った検体で、国立感染症研究所エイズ研究センターのデータベースに VL、CD4、投与薬剤、薬剤耐性変異の情報が登録されている症例の中から、薬剤変更のあった 126 症例の中から、

- 1)採血ポイントが 20 点以上
- 2)各採血ポイントの間隔がほぼ半年以内
- 3)治療途中で薬剤の変更がある

の 3 条件を満たしている 10 症例を選択し、薬剤耐性変異の情報提供を行った。また、この中から



4)5年以上ARTを継続している

5)Subtype B

の条件を満たした6症例を選択し、VL、CD4、投与薬剤、薬剤耐性変異の情報を提供し、高感度法による薬剤耐性変異の解析に用いた。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

欧文

- 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. B.* 2010. 114(1):521-530
- 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.

- 5) Ibe S., Sugiura W. Clinical significance of HIV reverse transcriptase inhibitor-resistant mutations. *Future Microbiology.* in press
- 6) Shibata J, Sugiura W, Ode H, Iwatani Y, Sato H, Tsang H, Matsuda M, Hasegawa N, Ren F, Tanaka H. Within-host co-evolution of Gag P453L and protease D30N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor-exposed HIV-1 case. *Antiviral Res.* 2011 Feb 19.
- 7) Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W. Outbreak of Infections by Hepatitis B Virus Genotype A and Transmission of Genetic Drug Resistance in Patients Coinfected with HIV-1 in Japan. *J Clin Microbiol.* 2011 Mar;49(3):1017-24.
- 9) 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.
- 10) 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.
  - 11) Bandaranayake RM, Kolli M, King NM, Nalivaika EA, Heroux A, Kakizawa J, Sugiura W, Schiffer CA. The effect of clade-specific sequence polymorphisms on HIV-1 protease activity and inhibitor resistance pathways. *J Virol.* 2010 Oct;84(19):9995-10003.
  - 12) 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, Tamamura H.
  - 13) Peptide HIV-1 integrase inhibitors from HIV-1 gene products. *J Med Chem.* 2010 Jul 22;53(14):5356-60.
  - 14) Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y,
  - 15) Mamiya N, Utsumi M, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W.
  - 16) HIV-2 CRF01\_AB: first circulating recombinant form of HIV-2. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Jul 1;54(3):241-7.
  - 17) Saeng-aroon S, Tsuchiya N, Auwanit W, Ayuthaya PI, Pathipvanich P, Sawanpanyalert P, Rojanawiwat A, Kannagi M, Ariyoshi K, 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.* 2010 Jul;87(1): 22-9.
  - 18) Y Iwatani, DS.B.Chan, L Liu, H Yoshii, J Shibata, JG. Levin, A M.Gronenborn, and W Sugiura. Fourlysine Residues In The Apobec3g C-Terminal Domain Are Critical For Hiv-1 Vif-Mediated Ubiquitination/Degradation. 10th Annual symposium on Antiviral Drug Resistance, Nov15-18 2009, Richmond, VA
  - 19) Masaoka, T Sawasaki, W Sugiura, Y Endo, M Tatsumi, N Yamamoto, and A Ryo. Development Of Method For Testing Hiv-1 Rpotase Drug-Resistance Based On Cell-Free Protein Production System. 10th Annual symposium on Antiviral Drug Resistance, Nov15-18 2009, Richmond, VA
  - 20) Hirano A, Ikemura K, Takahashi M, Shibata M, Amioka K, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W. Lack of Correlation Between UGT1A1\*6, \*28 Genotypes, and Plasma Raltegravir Concentrations in Japanese HIV Type 1-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011 Nov 9. [Epub ahead of print]
  - 21) Revell AD, Wang D, Boyd MA, Emery S, Pozniak AL, De Wolf F, Harrigan R, Montaner JS, Lane C, Larder BA; RDI Study Group\*. The development of an

expert system to predict virological response to HIV therapy as part of an online treatment support tool. AIDS. 24;25(15):1855-63, 2011.(\* RDI Study Group のメンバとして参加)

- 22) Yotsumoto M, Shinozawa K, Yamamoto Y, Sugiura W, Miura T, Fukutake K. Mutations to the probe of Cobas TaqMan HIV-1 ver. 1.0 assay causing undetectable viral load in a patient with acute HIV-1 infection. J Infect Chemother. 17(6):863-5,2011.
- 23) Yoshida I, Sugiura W, Shibata J, Ren F, Yang Z, Tanaka H. Change of positive selection pressure on HIV-1 envelope gene inferred by early and recent samples. PLoS One. 6(4):e18630, 2011.
- 24) Ibe S, Sugiura W. Clinical significance of HIV reverse transcriptase inhibitor-resistant mutations. Future Microbiol. 6(3):295-315, 2011.
- 25) Shibata J, 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: Antivir. Res. 90(1):33-41, 2011.
- 26) 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 Clin Microbiol. 49(3):1017-24, 2011.

#### 和文

- 1) 服部純子、杉浦 互、薬剤耐性検査の現状と課題、化学療法の領域。 2011 ; 27 (3) (in press)
- 2) 伊部史朗、杉浦 互、薬剤耐性 HIV の現状と対策、日本臨牀。 2010 ; 68(3): 476-79.
- 3) 服部純子、杉浦 互、我が国における薬剤耐性 HIV の現状、感染・炎症・免疫。 2010 ; 39(4) : 361-63
- 4) 吉居廣朗、杉浦 互、ラルテグラビルの耐性、医薬ジャーナル。 2010;46(8) : 2054-58
- 5) 杉浦 互、5th International Workshop on HIV Transmission/ 18th International AIDS Conference、HIV 感染症と AIDS の治療。 2010 : 1(2) 71-73。
- 6) 杉浦 互、HIV 感染—最新の疫学・臨床・治療、内科 2010 ; 106(5) : 781-87
- 7) 伊部史朗、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.
- 8) 宮崎菜穂子、杉浦 互、わが国における抗 HIV 治療と多剤耐性症例の現状 IASR 2010 ; 31(8):233-234.
- 9) 杉浦 互。 HIV の指向性検査 (トロピズムアッセイ) 。 Confronting HIV.40:1-3.2011.

- 10) 杉浦 亙、服部純子. HIV 薬剤耐性変異の動向 2003~2010 年. 病原微生物検出情報.32(10):8-9.2011.
2. 学会発表  
海外
- 1) M Fujino, H Miura, J Hattori, S Ibe, S Fujisaki, M Matsuda, M Nishizawa, Y Iwatani and W Sugiura. Mechanism of darunavir resistance acquisition in multi-protease inhibitor resistant HIV-1. XVIII international HIV Drug Resistance Workshop, June 9-13 2009, Fort Myers, Florida
- 2) J Shibata, F Ren, Y Iwatani, H Tsang, M Matsuda, N Hasegawa, H Tanaka, and W Sugiura. Within-Host Coevolution of Gag P453L and Protease D30N/N88D Demonstrates virological Advantage in a Highly Protease Inhibitor-Exposed HIV-1 Case, 10th Annual symposium on Antiviral Drug Resistance, Nov15-18 2009, Richmond,VA
- 3) Y Iwatani, DS.B.Chan, L Liu, H Yoshii, J Shibata, JG. Levin, A M.Gronenborn, and W Sugiura. Fourlysine Residues In The Apobec3g C-Terminal Domain Are Critical For Hiv-1 Vif-Mediated Ubiquitination/Degradation. 10th Annual symposium on Antiviral Drug Resistance,Nov15-18 2009, Richmond,VA
- 4) T Masaoka, T Sawasaki, W Sugiura, Y Endo, M Tatsumi, N Yamamoto, and A Ryo. Development Of Method For Testing Hiv-1 Rpotase Drug-Resistance Based On Cell-Free Protein Production System. 10th Annual symposium on Antiviral Drug Resistance,Nov15-18 2009, Richmond,VA
- 5) Hiroaki Yoshii, Shingo Kitamura, Wataru Sugiura, Yasumasa Iwatani. Constitutive activation of Stat1 causes spontaneous APOBEC3G expression, which determines permissive phenotype against vif-deficient HIV-1 replication in T-cell lines. CSHL RETROVIRUSES. May 24-29, 2010.5.24-29. Cold Spring Harbor Laboratory, USA
- 6) Yasumasa Iwatani. LinLiu, Denis S Chan, Hiroaki Yoshii, Judith G Le vin, Angela M Gronenborn, Wataru Sugiura. Structure-guided mutagenesis of APOBEC3G reveals four lysine residues critical for HIV-1 Vif-mediated ubiquitination. CSHL RETROVIRUSES. May 24-29, 2010.5.24-29. Cold Spring Harbor Laboratory, USA
- 7) H Suzuki, J Hattori, M Nishizawa, S Ibe, Y Iwantani, Y Yokomaku, W Sugiura. Previous antiretroviral exposure enhances accumulation of mutations in the integrase region and affects acquisition of raltegravir resistance. The International HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop & Curative Strategies. June 8-12, 2010, Dubrovnik, Croatia
- 8) T Masaoka W Sugiura, Y Iwatani, T Sawasaki, S Matsunaga, Y Endo, M Tatsumi, N Yamamoto, A Ryo. A high-throughput phenotypic assay for

- HIV-1 protease drug resistance using a wheat cell-free protein production system. The International HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop & Curative Strategies. June 8-12, 2010, Dubrovnik, Croatia
- 9) J Hattori, H Gatanaga, M Kondo, K Sadamasu, S Kato, H Mori, R Minami, W Sugiura, the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Characteristics of drug-resistant HIV-1 transmission: analysis of drug resistance in recently and non-recently infected treatment-naive patients in Japan. The International HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop & Curative Strategies. June 8-12, 2010, Dubrovnik, Croatia
  - 10) S. Ibe, Y. Yokomaku, T. Shiino, R. Tanaka, J. Hattori, S. Fujisaki, Y. Iwatani, N. Mamiya, M. Utsumi, S. Kato, M. Hamaguchi, W. Sugiura. Molecular epidemiology of HIV-2 in Japan: identification of the first circulating recombinant form of HIV-2, CRF01\_AB. 5th International Workshop on HIV Transmission. July 15-16 2010, Vienna, Austria
  - 11) M. Nishizawa, J. Hattori, W. Heneine, J.A. Johnson, W. Sugiura. Sensitive testing identifies a greater prevalence of transmitted HIV drug resistance in Japan. 5th International Workshop on HIV Transmission. July 15-16 2010, Vienna, Austria
  - 12) W. Sugiura, J. Hattori, S. Yoshida, H. Gatanaga, M. Kondo, K. Sadamasu, T. Shirasaka, H. Mori, R. Minami, M. Tateyama, M. Ueda, S. Kato, T. Ito, M. Oie, A. Ueda. A nationwide surveillance study on the prevalence of drug-resistance mutations among newly diagnosed individuals in Japan from 2003 to 2008. 5th International Workshop on HIV Transmission. 15-16 July 2010, Vienna, Austria
  - 13) S. Ibe, Y. Yokomaku, R. Tanaka, J. Hattori, S. Fujisaki, Y. Iwatani, S. Kato, M. Hamaguchi, W. Sugiura. Development of a highly sensitive and reproducible plasma HIV-2 RNA copy quantification method for monitoring antiretroviral treatment. XVIII International AIDS Conference. July 18-23 2010. Vienna, Austria
  - 14) Naoko Miyazaki, Shuzo Matsushita, Takeshi Fujii, Aikichi Iwamoto, Wataru Sugiura, Japanese HIV-MDR Study Group. Drug-Resistant Genotyping to Guide Selection of Etravirine, Darunavir and Raltegravir in Salvage Therapy for Multi-Drug-Resistant Cases Improves Outcomes. XVIII International AIDS Conference. July 18-23 2010. Vienna, Austria
  - 15) J Hattori, H Gatanaga, M Kondo, K Sadamasu, S Kato, H Mori, R Minami, W Sugiura, and the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Characteristics of Drug-Resistant Hiv-1 Transmission: Analysis of Drug Resistance

- in Recently and Not-Recently Infected Treatment-Naïve Patients in Japan. 11th Annual Symposium on Antiviral Drug Resistance. November 7-10 2010, Hershey PA
- 16) Shiro Ibe, Yoshiyuki Yokomaku, Junko Hattori, Yasumasa Iwatani and Wataru Sugiura. First Case of Hiv-2 Crf01\_Ab Infection Treated with Combination Antiretroviral Therapy. 11th Annual Symposium on Antiviral Drug Resistance. November 7-10 2010, Hershey PA
- 17) Wataru Sugiura. Characterization and phylodynamic analysis of Drug-Resistant HIV-1 Transmission in Japan. US-Japan Joint AIDS Panel: Resistance Meeting. December 8-9, 2010, Singapore
- 18) Miyazaki N, Fujii T, Iwamoto A, Matsushita S, Sugiura W. Potential of recent antiretroviral treatments in controlling treatment-naïve and drug-resistant HIV cases in Japan. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies. (Mexico) 2011.6
- 19) Sugiura W. Effects of HIV integrase polymorphisms on raltegravir - resistance susceptibility. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis Treatment and Prevention. (ROME, ITALY) 2011.7
- 20) Hattori J, Shao W, Shigemi U, Hosaka M, Okazaki R, Yokomaku Y, Iwatani Y, Maldarelli F, Sugiura W. Molecular epidemiology of transmitted drug-resistant HIV among newly diagnosed individuals in Japan. 6th International Workshop on HIV Transmission Principles of Intervention (ROME, ITALY) 2011.7
- 21) Hattori J, Shigemi U, Hosaka M, Okazaki R, Sugiura W. Characteristics of Drug-Resistant HIV-1 Transmission: Analysis of Drug Resistance in Recently and Not-Recently Infected Treatment-Naïve Patients in Japan. XV International Congress of Virology (札幌) 2011.9
- 22) Ibe S, Masaoka T, Yokomaku Y, Iwatani Y, Sugiura W. Identification of novel drug-resistance mutations selected during abacavir+lamivudine+lopinavir/r therapy in HIV-2 CRF01\_AB infection. XV International Congress of Virology (札幌) 2011.9
- 23) Matsuoka K, Masaoka T, Tanabe F, Morishita R, Sawasaki T, Iwatani Y, Sugiura W. Development of in vitro enzymatic method for assessing susceptibility to HIV-1 reverse transcriptase inhibitors using a wheat-germ cell-free translation system. Protein Island Matsuyama International Symposium 2011 (愛媛・松山) 2011.9
- 24) Ibe S, Yokomaku Y, Maejima M, Iwatani Y, Sugiura W. Drug-resistance profiles of HIV-2 CRF01\_AB-infected case during abacavir +lamivudine+lopinavir/r therapy. 6th German-Japanese HIV

Symposium (Bochum, Germany) 2011, 10

- 25) Suzuki K, Ode H, Fujino M, Kimura Y, Masaoka T, Hattori J, Yokomaku Y, Iwatani Y, Suzuki A, Watanabe N, Sugiura W. Enzymatic and Structural
- 26) Analyses of DRV-resistant HIV-1 Protease. The 12th SADR (Hershey, Pennsylvania, USA) 2011.11

#### 国内

- 1) 伊部史朗、横幕能行、服部純子、杉浦 互. 定量PCR法を用いたHIV-2 viral load 測定系の確立とその臨床応用. 第84回日本感染症学会総会. 平成22年4月5-6日. 京都
- 2) 岩谷靖雅、杉浦互. Structure-guided mutagenesis of APOBEC3G reveals four lysine residues critical for HIV-1 Vif-mediated ubiquitination near the C-terminal end. 第5回日独エイズシンポジウム. 平成22年5月10-11日. 東京
- 3) 吉居廣朗、岩谷靖雅、杉浦互. Spontaneous APOBEC3G expression which determines permissive phenotype against Vif-deficient HIV-1 replication, is caused by constitutive activation of Stat1 in T-cell lines. 第5回日独エイズシンポジウム. 平成22年5月10-11日. 東京
- 4) 岩谷靖雅、杉浦互. 抗HIV宿主因子APOBEC3Gの発現制御と分解. 第12回白馬シンポジウム, 徳島5月14日-5月15日
- 5) 服部純子、重見麗、杉浦互. BEDアッセイを用いた未治療HIV感染者の動向調査. 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〜. 平成22年5月14-15日. 徳島

- 6) Wataru Sugiura. A Nationwide Surveillance Study on the Prevalence of Drug-Resistance Mutations among Newly Diagnosed Individuals in Japan from 2003 to 2009, Joint Meeting of AIDS Panel for U.S. Japan Cooperative. 14Sept 2010. Awaji, Japan
- 7) 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
- 8) 正岡崇志、杉浦互、澤崎達也、松永智子、遠藤弥重太、巽正志、Robert Shafer、山本直樹、梁明秀. 酵素活性を指標としたHIVプロテアーゼ薬剤耐性新規検査法の開発. 第58回日本ウイルス学会学術集会. 2010年11月7日
- 9) 吉居廣朗、北村紳悟、前島雅美、杉浦互、岩谷靖雅、リンパ球由来細胞株におけるvif欠損HIVに対する異なる感受性はStat1活性化状態に関する. 第58回日本ウイルス学会学術集会. 2010年11月9日
- 10) 木下枝里、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回日本エイズ学会学術集会. 東京. 2010年11月24日
- 11) 横幕能行、今村淳治、平野淳、伊部史朗、

- 岩谷靖雅、杉浦 亙、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。東京。2010 年 11 月 24 日
- 12) 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 亙、HPLC using UV detection for the simultaneous quantification of etravirine(TMC-125), And 4 protease inhibitors in human plasma. 第 24 回日本エイズ学会学術集会。東京。2010 年 11 月 24 日
- 13) 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 亙、Tiplranavirtide 併用患者に対する TDM の有効例、第 24 回日本エイズ学会学術集会。東京。2010 年 11 月 24 日
- 14) 吉居廣朗、前島雅美、北村神悟、横幕能行、杉浦 亙、岩谷靖雅。抗 HIV 宿主因子 APOBEC3 ファミリーの細胞依存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。東京。2010 年 11 月 24 日
- 15) 西澤雅子、服部純子、横幕能行、Jeffrey Johnson、Walid Heneine、杉浦 亙、高感度薬剤耐性検査法を用いた新規未治療 HIV/AIDS 症例における微少集族薬剤耐性 HIV 調査研究。第 24 回日本エイズ学会学術集会。東京。2010 年 11 月 25 日
- 16) 奥村かおる、横幕能行、三和治美、山田由美子、杉浦 亙、岩谷靖雅、平野 淳、木下枝里。ベナンバ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 一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。東京。2010 年 11 月 25 日
- 17) 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 亙、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。東京。2010 年 11 月 25 日
- 18) 正岡崇志、杉浦 亙、澤崎達也、松永智子、遠藤弥重太、巽 正志、Shafer Robert、山本直樹、梁 明秀。コムギ無細胞合成 HIV プロテアーゼを用いた薬剤耐性高速検査法の開発、第 24 回日本エイズ学会学術集会。東京。2010 年 11 月 25 日
- 19) 椎野禎一郎、貞升健志、長島真美、服部純子、杉浦 亙、国内感染者集団の大規模塩基配列解析 1: CRF01\_AE の動向と微小系統群の同定、第 24 回日本エイズ学会学術集会。東京。2010 年 11 月 25 日
- 20) 今村淳治、横幕能行、服部純子、岩谷靖雅、杉浦 亙、新規 HIV/AIDS 診断症例におけるトロヒスムに関する検討、第 24 回日本エイズ学会学術集会。東京。2010 年 11 月 25 日
- 21) 谷 麗君、立川-川名 愛、椎野禎一郎、細谷紀彰、鯉渕智彦、藤井 毅、三浦聡之、杉浦 亙、岩本愛吉 配列特異的オリコフローを用いた HIV-1 薬剤耐性変異検出法の開発。第 24 回日本エイズ学会学術集会。東京。2010 年 11 月 25 日
- 22) 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 亙、HIV-1 のタルナヒル耐性獲得機



- 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、東京、2010 年 11 月 25 日
- 23) 伊部史朗、横幕能行、服部純子、杉浦 互：抗レトロウイルス治療中の HIV-2CRF01\_AB 感染症例に認めた薬剤耐性変異 第 85 回日本感染症学会総会（東京）2011 年 4 月
- 24) 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 85 回日本感染症学会総会（東京）2011 年 4 月
- 25) 平野 淳、池村健治、横幕能行、杉浦 互：ラルテグラビル投与に伴う副作用発現並びに遺伝子多型と血中濃度に関する検討 第 85 回日本感染症学会総会（東京）2011 年 4 月
- 26) 伊部史朗、正岡崇志、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互：抗レトロウイルス療法中の HIV-2CRF01\_AB 感染例に認めた薬剤耐性変異 第 13 回白馬シンポジウム in 札幌－最先端のエイズ研究を徹底討論する－（札幌）2011 年 5 月
- 27) 岩谷靖雅：HIV の逆転写・複製機構と APOBEC3 による抑制機序 第 13 回白馬シンポジウム in 札幌－最先端のエイズ研究を徹底討論する－（札幌）2011 年 5 月
- 28) 杉浦 互：～難治性疾患の治療にむけて～「HIV/AIDS 治療の現状とこれからの課題」第 3 回富山ライフサイエンスシンポジウム（富山）2011 年 7 月
- 29) 松永智子、澤崎達也、小島良績、森下 了、佐藤裕徳、大出裕高、古川亜矢子、片平正人、杉浦 互、梁 明秀：コムギ無細胞タンパク質合成系を用いた Xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) プロテアーゼの解析 日本ヒトプロテオーム機構第 9 回大会（新潟）2011 年 7 月
- 30) 横幕能行、鈴木奈緒子、杉浦 互：医療現場における HIV 暴露事故への対策と課題 第 65 回国立病院総合医学会（岡山）2011 年 10 月
- 31) 杉浦 互：インテグラーゼ阻害剤の臨床における耐性発現の実際 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会（東京）2011 年 11 月 30 日～12 月 2 日
- 32) 杉浦 互：HIV 薬剤耐性検査と耐性 HIV の現状第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会（東京）2011 年 11 月 30 日～12 月 2 日
- 33) 北村紳悟、中島雅晶、大出裕高、前島雅美、伊部史朗、横幕能行、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦 互、岩谷靖雅：HIV-1 Vif 感受性に関する APOBEC3C/F のアミノ酸残基の同定 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会（東京）2011 年 11 月 30 日～12 月 2 日
- 34) 伊部史朗、近藤真規子、今村淳治、岩谷靖雅、横幕能行、杉浦 互：ウエスタンブロット法により HIV-1/HIV-2 重複感染が疑われた症例の精査解析 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会（東京）2011 年 11 月 30 日～12 月 2 日
- 35) 岩谷靖雅、北村慎吾、前島雅美、伊部史朗、横幕能行、杉浦 互：HIV-1 NC は逆転写開始反応を促進する第 25 回日本エイズ学会

学術集会・総会（東京）2011年11月30日  
～12月2日

- 37) 田中勇悦、児玉晃、西澤雅子、杉浦 亙、  
田中礼子：CXCR4 架橋による CXCR4 およ  
び CCR5 親和性 HIV-1 の感染制御 第 25 回  
日本エイズ学会学術集会・総会（東京）2011  
年11月30日～12月2日
- 38) 服部純子、椎野禎一郎、瀧永博之、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、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、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、白坂琢磨、小島洋子、森 治代、中  
桐逸博、藤井輝久、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 亙：新規 HIV/AIDS 診断症例にお  
ける薬剤耐性 HIV の動向 第 25 回日本エイ  
ズ学会学術集会・総会（東京）2011年11  
月30日～12月2日
- 39) 椎野禎一郎、服部純子、瀧永博之、吉田 繁、  
伊藤俊広、上田敦久、近藤真規子、貞升健志、  
藤井毅、横幕能行、上田幹夫、田邊嘉也、渡  
邊 大、森治代、藤井輝久、南 留美、健山正  
男、杉浦 亙、日本薬剤耐性 HIV 調査研究グ  
ループ：国内感染集団の大規模塩基配列解析  
2: Subtype B の動向と微少系統群の同定  
第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会（東  
京）2011年11月30日～12月2日
- 40) 片野晴隆、横幕能行、菅野隆行、福本 瞳、  
中山智之、新ヶ江章友、杉浦 亙、市川誠一、  
安岡 彰：日本人 MSM におけるカポジ肉腫  
関連ヘルペスウイルス（KSHV/HHV-8）抗体  
保有率について第 25 回日本エイズ学会学術  
集会・総会（東京）2011年11月30日～12  
月2日
- 41) 渡邊綱正、横幕能行、今村淳治、杉浦 亙、  
田中靖人：HBV 新規感染における HIV 重感  
染の影響についての検討 第 25 回日本エイ  
ズ学会学術集会・総会（東京）2011年11月  
30日～12月2日
- 42) 吉田 繁、伊部史朗、服部純子、松田昌和、  
橋本修、岡田清美、和山行正、巽 正志、杉浦  
亙：HIV 薬剤耐性検査の外部精度管理 第  
25 回日本エイズ学会学術集会・総会（東京）  
2011年11月30日～12月2日
- 43) 西澤雅子、Johnson Jeffrey、Heneine  
Walid、杉浦 亙：定量 PCR を応用した高感  
度薬剤耐性検査法による抗 HIV 治療患者か  
らの微少集族薬剤耐性変異検出の試み 第  
25 回日本エイズ学会学術集会・総会（東京）  
2011年11月30日～12月2日
- 44) 今村淳治、横幕能行、服部純子、岩谷靖  
雅、杉浦 亙：薬剤耐性変異を認めた新規未治  
療 HIV/AIDS 症例の治療と予後の検討 第  
25 回日本エイズ学会学術集会・総会（東京）  
2011年11月30日～12月2日
- 45) 柴田雅章、福島直子、高橋昌明、野村敏  
治、今村淳治、横幕能行、杉浦 亙：リトナピ  
ルソフトカプセルから錠剤への切り替えに伴  
うダルナビル血中濃度の変化に関する検討  
第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会（東  
京）2011年11月30日～12月2日
- 46) 大久保奈美、高橋昌明、木下枝里、柴田

- 雅章、福島直子、野村敏治、泉田真生、今村淳治、横幕能行、杉浦 互：抗結核薬リファンピシンが中止となった患者のラルグラビル (RAL) の血中濃度推移をみた一症例 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 (東京) 2011 年 11 月 30 日～12 月 2 日
- 47) 横幕能行、鬼頭優美子、今村淳治、大出裕高、服部純子、伊部史朗、岩谷靖雅、杉浦 互：HIV プロテアーゼ表現型検査法である VLP ELISA 法の実臨床への応用 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 (東京) 2011 年 11 月 30 日～12 月 2 日
- 48) 福島直子、柴田雅章、木下枝里、大久保奈美、高橋昌明、野村敏治、横幕能行、杉浦 互：薬剤師のための HIV 研修会開催に関するアンケート調査について 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 (東京) 2011 年 11 月 30 日～12 月 2 日
- 49) 桑原 健、矢倉裕輝、吉野宗宏、上平朝子、白坂琢磨、杉浦 互：エトラビル、ダルナビル、ラルテグラビルの血中トラフ値と海外データーとの比較 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 (東京) 2011 年 11 月 30 日～12 月 2 日
- 50) 丸山笑里佳、横幕能行、松岡亜由子、服部純子、杉浦 互：服薬アドヒアランスの低さに関連する要因の検討 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 (東京) 2011 年 11 月 30 日～12 月 2 日
- 51) 松下修三、杉浦 互：「マラビロク、どう使う？」第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 (東京) 2011 年 11 月 30 日～12 月 2 日
- 52) Matsuoka K, Masaoka T, Tanabe F, Morishita R, Sawasaki T, Iwatani Y, Sugiura W. Development of invitro enzymatic method for assessing susceptibility to HIV-1 reverse transcriptase inhibitors using a wheat-germ cell-free translation system. 第 34 回日本分子生物学会年会 (横浜) 2011 年 12 月 13 日～16 日
- 53) 北村紳悟、中島雅晶、大出裕高、前島雅美、伊部史朗、横幕能行、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦 互、岩谷靖雅：Structure-Guided Mutagenesis を用いた APOBEC3C/F の HIV-1 Vif 感受性に関するアミノ酸残基の同定 第 34 回日本分子生物学会年会 (横浜) 2011 年 12 月 13 日～16 日

表1 治療薬剤に変更のあった患者検体からの従来法による薬剤耐性変異検出

Sample ID	Subtype	採血日	M41L	K70R	K103N	Y181C	M184V	T215Y	T215F
			従来法	従来法	従来法	従来法	従来法	従来法	従来法
1	B	2002/1/16	M41L	K70R	WT	WT	WT	WT	T215F
2	B	2002/3/20	M41L	WT	WT	WT	M184V	WT	T215F
3	B	2003/3/13	M41L	WT	WT	WT	WT	T215Y	WT
4(Case D)	B	2003/4/14	M41L	WT	K103N	Y181C	WT	T215Y	WT
5	B	2003/11/4	M41L	WT	WT	WT	M184V	T215Y	WT
6	B	2004/1/22	M41L	K70R	WT	WT	M184V	WT	T215F
7(Case B)	B	2004/4/2	M41L	WT	WT	WT	M184V	T215Y	WT
8(Case E)	B	2005/2/1	WT	K70R	K103N	WT	M184V	WT	WT
9(Case C)	B	2005/2/15	WT	WT	K103N	Y181C	M184V	T215Y	WT
10(Case A)	B	2005/5/25	M41L	WT	WT	Y181C	M184V	T215Y	WT

表2 症例Aの臨床経過と薬剤耐性変異の推移

採血日	ダイレクトシーケンス法による薬剤耐性検査結果(高感度法の解析対象耐性変異)												VL	ART
	逆転写酵素薬剤耐性変異								PI耐性変異					
	M41L	K65R	K70R	K103N	Y181C	M184V	T215Y	T215F	M46I	M46L	L90M			
2001/8/6	M41L	WT	WT	K103N	WT	M184V	T215Y	WT	WT	WT	L90M	23200	d4T, 3TC, NFV	
2001/9/10	M41L	WT	WT	K103N	WT	M184V	T215Y	WT	WT	WT	L90M	43500	d4T, 3TC, NFV	
2001/12/10	WT	WT	WT	K103N	WT	M184V	T215Y	WT	WT	WT	L90M	100	ABC, LPV/r	
2002/3/11	WT	WT	WT	K103N	WT	M184V	T215Y	WT	WT	WT	L90M	200	ABC, LPV/r	
2002/3/26	M41L	WT	WT	K103N	WT	M184V	T215Y	WT	WT	WT	L90M	3800	ABC, LPV/r	
2002/4/8	M41L	WT	WT	K103N	WT	M184V	T215Y	WT	WT	WT	L90M	1500	ABC, LPV/r	
2002/4/22	M41L	WT	WT	K103N	WT	M184V	T215Y	WT	WT	WT	L90M	1000	ABC, LPV/r	
2002/6/17	M41L	WT	WT	WT	WT	M184V	T215Y	WT	WT	WT	L90M	6600	ABC, LPV/r	
2002/8/19	M41L	WT	WT	WT	WT	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	33800	ABC, LPV/r	
2002/9/18	M41L	WT	WT	WT	WT	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	20600	ABC, LPV/r	
2003/3/24	M41L	WT	WT	WT	WT	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	18800	ABC, LPV/r	
2003/9/24	M41L	WT	WT	WT	WT	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	130700	ABC, LPV/r	
2004/1/17	M41L	WT	WT	WT	WT	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	81000	ABC, NVP, LPV/r, ATV	
2004/1/30	M41L	WT	WT	WT	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	1000	ABC, NVP, LPV/r, ATV	
2004/2/9	M41L	WT	WT	WT	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	2100	ABC, NVP, LPV/r, ATV	
2004/2/20	M41L	WT	WT	WT	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	6400	ABC, NVP, LPV/r, ATV	
2004/3/10	M41L	WT	WT	WT	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	13800	ABC, NVP, LPV/r, ATV	
2004/4/6	M41L	WT	WT	WT	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	28700	ABC, NVP, LPV/r, ATV	
2004/5/10	M41L	WT	WT	WT	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	25700	ABC, NVP, LPV/r, ATV	
2004/5/24	M41L	WT	WT	WT	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	15700	ABC, NVP, LPV/r, ATV	
2004/6/4	M41L	WT	WT	WT	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	8600	ABC, NVP, LPV/r, ATV	
2004/6/23	M41L	K65R	WT	WT	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	15600	ABC, NVP, LPV/r, ATV	
2004/8/2	M41L	WT	WT	WT	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	10000	ABC, NVP, LPV/r, ATV	
2004/10/25	M41L	WT	WT	WT	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	9000	ABC, NVP, LPV/r, ATV	
2004/11/8	M41L	WT	WT	WT	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	5900	-	
2005/2/16	-	-	-	-	-	-	-	-	WT	WT	L90M	23600	3TC, ABC, EFV, APV/r	
2005/3/28	-	WT	WT	WT	WT	M184V	WT	WT	WT	WT	L90M	100	3TC, ABC, EFV, APV/r	
2005/4/11	M41L	WT	WT	WT	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	100	-	
2005/5/25	M41L	WT	WT	WT	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	10600	ABC/APV/r	
2005/6/21	M41L	WT	WT	K103N	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	17100	-	
2005/10/19	M41L	WT	WT	K103N	Y181C	M184V	N/S/Y	WT	M46I	WT	L90M	11100	AZT, 3TC, ATV	
2005/11/11	M41L	WT	WT	K103N	Y181C	M184V	T215Y	WT	M46I	WT	L90M	5000	-	