

近畿ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究

～近畿地区における薬剤耐性検査体制確立のための研究～

研究分担者	渡邊 大	国立病院機構大阪医療センター HIV 感染制御研究室長
研究協力者	白阪 琢磨	国立病院機構大阪医療センター・エイズ先端医療研究部
	上平 朝子	国立病院機構大阪医療センター・感染症内科
	鈴木佐知子	国立病院機構大阪医療センター・エイズ先端医療研究部
	岡本瑛里子	国立病院機構大阪医療センター・エイズ先端医療研究部
	蘆田 美紗	国立病院機構大阪医療センター・エイズ先端医療研究部

研究要旨

新規診断 HIV 感染者における薬剤耐性のサーベイランスを行った。また、新規クラスの抗 HIV 薬である raltegravir (RAL) の耐性変異が出現した症例について検討した。2012 年に診断され、未治療のまま薬剤耐性検査が行われた 93 症例がサーベイランスの対象となった。WHO の 2009 年のリストに該当する耐性変異は T215D を 1 例に認めるのみであった。2011 年に経験した RAL の耐性変異のうち、低レベルのウイルス血症が持続後にリバウンドを示した 1 例について詳細に解析した。低レベルのウイルス血症の時は N155H がメジャーシークエンスであったが、リバウンド後は Q148K に置き換わっていた。RAL はウイルス学的効果や忍容性に優れる一方で、耐性獲得に対する genetic barrier が低く、耐性変異の出現には注意が必要である。

A. 研究目的

薬剤耐性ウイルスの出現は、抗 HIV 療法の成功を妨げる因子の一つである。そのため、適切な薬剤耐性検査の実施が必要とされる。また、その結果を臨床に反映させるノウハウも必要となる。このような背景から、当院における新規に診断された HIV 感染者における薬剤耐性変異の頻度の調査と、新しいクラスの抗 HIV 薬である raltegravir (RAL) に対する耐性変異を認めた症例の調査を行った。

B. 研究方法

患者から採血後、血漿を分離し、ウイルス RNA を抽出した。その後特定のプライマーを用いて RT-PCR 法で HIV の逆転写酵素 (RT) およびプロテアーゼ (PR) 領域を増幅した。一部の症例ではインテグラーゼ (IN) 領域についても増幅を行った。増幅された DNA を direct sequencing 法にて決定した。決定された塩基配列を既報告の薬剤耐性に関連する変異と照合した。これらの解析は Seqscape Ver 2.7 (Applied Biosystems) と Stanford University HIV drug resistance database を用いた。2012 年に独立

行政法人国立病院機構大阪医療センターで薬剤耐性検査を実施した症例のうち、2012 年に初めて感染が確認されたものを対象とし、カルテから情報を収集し検討を行った。

RAL を含む抗 HIV 療法を施行中の症例のうち、2011 年に IN 領域に耐性変異を認めた症例の経過について、カルテから情報を収集した。

(倫理面への配慮)

研究の遂行に関しては、当院の倫理委員会に相当する受託研究審査委員会で承認を得た。いずれも個人情報取り扱いについては厳重に行った。

C. 研究結果

国立病院機構大阪医療センターの年間初診患者数は、2009 年度に低下を示すも、以後は 240 例前後で推移していた (図 1)。累積患者数も 2000 例を超え、年間の CD4 数やウイルス量の検査数も 9000 件以上となった (図 2)。年間の耐性検査の検査数も、変動を認めるものの、2011 年度は過去最大の 230 件であった。2012 年に初めて感染が確認され、未治療のまま薬剤耐性検査が実施された症例は 93 症

例であった。その症例の患者背景を図3に示した。抗 HIV 療法の導入前に耐性検査が実施された症例を多く認めたため、CD4 陽性 T リンパ球数の中央値が $84/\mu\text{L}$ と、免疫が低下していた症例が多数を占めていた。推定感染経路やサブタイプは例年通りであり、最も多く認めた項目はそれぞれ同性間性的接触とサブタイプ B をであった。耐性変異のリストは WHO の 2009 年のリストを用いた (図 4)。耐性検査の結果を図 5 に示した。T215D を 1 例認めたのみであった。

2011 年に RAL の耐性変異を 3 症例に認めたが、興味ある推移を示した 1 症例について詳細に検討した (図 6)。

【症例】54 歳男性。【既往歴】2009 年 11 月回盲部穿孔のため、回盲部切除術・人工肛門増設術を施行。同部位の悪性リンパ腫 (DLBLC) と診断され、R-CHOP を 4 クール施行し、CR。HBs 抗体陽性のため、entecavir が半年間投与された。【現病歴】2010 年 5 月両側下肺野に間質性陰影が出現し、近医入院。その後、HIV 感染症が判明し、2010 年 8 月当院転

院となった。転院時の CD4 数は $3/\mu\text{L}$ 、血漿中 HIV-RNA 量 (VL) は $1,430,000\text{cp/mL}$ 。初診時耐性検査 (図 7) ではサブタイプ B であり、逆転写酵素領域の M184V 変異やインテグラーゼ (IN) 領域の耐性変異を認めなかった。ニューモシスシテイス肺炎等の加療を行い、8 月中旬より ABC/3TC+LPV/r で初回治療を開始。3TC による顆粒球減少が疑われたため、2010 年 11 月より NRTI sparing レジメンである RAL+LPV/r に変更し、顆粒球減少は改善した。2011 年 3 月 CD4 数は $210/\mu\text{L}$ と上昇したが、VL は 209cp/mL 。以後も VL は測定感度未満に到達せず、 $140\text{--}220\text{cp/mL}$ で推移した。2011 年 7 月下旬のため RAL+DRV/r に変更。2011 年 10 月に VL が 1710cp/mL に上昇したため、RAL+DRV/r 投与前後の検体で耐性検査、RAL+DRV/r 投与後の検体で薬剤血中濃度の測定を施行。RAL+DRV/r 投与前 (VL 180cp/mL) の耐性検査では、IN 領域に N155H 変異を認めた (図 8)。一方、投与後 (VL 1710cp/mL) のメジャーシーケンスでは、Q148K 変異を認めた (図 9)。また、薬剤血中濃度の低下は認め

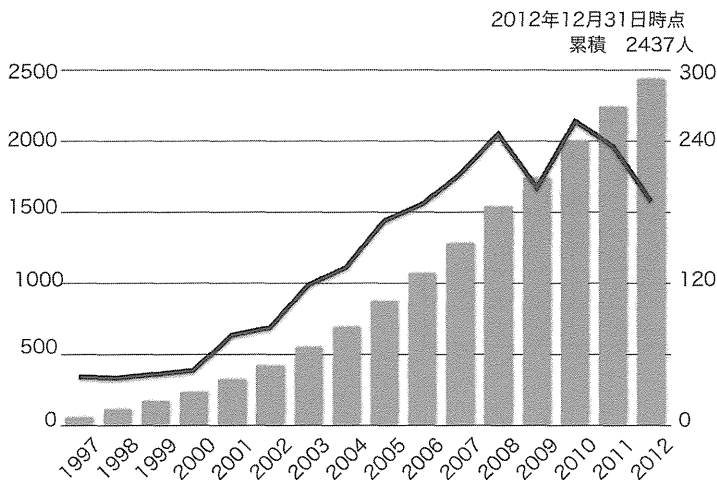


図 1 累積患者数と年間新規患者数の推移

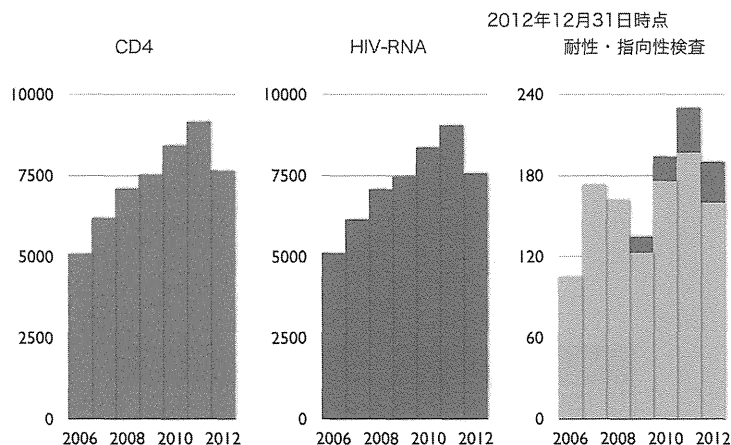


図 2 年間の検査数

新規診断患者、93名から検体採取

推定感染経路	
同性間	61例
異性間	17例
不明	15例

サブタイプ	
B	83例
O1_AE	7例
B/O1_AE	1例
O2_AG	2例

肝炎	
HBs抗原陽性	13例
HCV抗体陽性	5例

推定感染場所	
国内	72例
国外	3例
不明	18例

CD4数	
中央値	84/ μ L
最大	1815/ μ L
最小	3/ μ L

HIV検査歴	
初回検査	49例

HIV-RNA量	
中央値	207,000cp/ml
最小	323cp/ml
最大	11,000,000cp/ml

国籍	
日本	91例
日本以外	2例

図 3 2012 年 耐性検査 患者背景

NRTI		NNRTI		PI	
M41	L	L100	I	L23	I
K65	R	K101	E, P	L24	I
D67	N, G, E	K103	N, S	D30	N
T69	D, Ins	V106	M, A	V32	I
K70	R, E	V179	F	M46	I, L
L74	V, I	Y181	C, I, V	I47	V, A
V75	M, T, A, S	Y188	L, H, C	G48	V, M
F77	L	G190	A, S, E	I50	V, L
Y115	F	P225	H	F53	L, Y
F116	Y	M230	L	I54	V, L, M, A, T, S
Q151	M			G73	S, T, C, A
M184	V, I			L76	V
L210	W			V82	A, T, F, S, C, M, L
T215	Y, F, I, S, C, D, V, E			N83	D
K219	Q, E, N, R			I84	V, A, C
				I85	V
				N88	D, S
				L90	M

The World Health Organization 2009 List of Mutations for Surveillance of Transmitted Drug Resistant HIV Strains

図 4 WHO 2009 List of Mutations

NRTI (93症例)		NNRTI (93症例)		PI (93症例)	
T215D	1例	なし		なし	

図 5 2012 年 耐性検査 結果

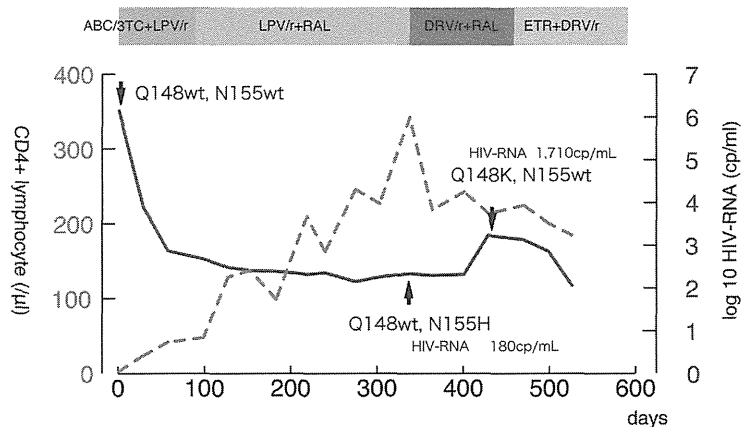


図6 経過図

サブタイプ：B
 PR領域：A71V
 RT領域：T69NSTY, V75LV
 IN領域：耐性変異なし

Mutation Scoring

PR	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV	SQV/r	TPV/r
A71V	0	0	0	0	0	5	0	0
Total:	0	0	0	0	0	5	0	0

RT	3TC	ABC	AZT	d4T	ddl	FTC	TDF	EFV	ETR	NVP	RPV
T69NSTY	0	0	5	5	10	0	0				
V75LV	0	0	0	0	0	0	0				
Total:	5	7	7	12	12	5	7	0	0	0	0

IN	RAL	EVG
Total:	0	0

図7 初診時の HIV 薬剤耐性検査 (初回)

サブタイプ：B
 PR領域：未検査
 RT領域：未検査
 IN領域：N155H

Mutation Scoring

IN	RAL	EVG
N155H	60	60
Total:	60	60

【解析方法】

Seqscape Ver 2.6 (Applied Biosystems)と Stanford University HIV drug resistance database (15-June-2012) を用いた。

Mutation Scoring
 0-9: susceptible
 10-14: potential low-level resistance
 15-29: low-level resistance
 30-59: intermediate resistance
 >=60: high-level resistance

図8 RAL+LPV/r 投与時の HIV 薬剤耐性検査 (2回目)

サブタイプ：B
 PR領域：A71V
 RT領域：T69ST
 IN領域：Q148K >> N155H

Mutation Scoring

PR	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV	SQV/r	TPV/r
A71V	0	0	0	0	0	5	0	0
Total:	0	0	0	0	0	5	0	0

RT	3TC	ABC	AZT	d4T	ddl	FTC	TDF	EFV	ETR	NVP	RPV
T69NSTY	0	0	0	0	0	0	0				
Total:	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

IN	RAL	EVG
Q148K	60	60
Total:	60	60

図 9 RAL+DRV/r 投与時の HIV 薬剤耐性検査(3 回目)

本症例の血中濃度トラフ値	
DRV	2022 ng/mL
RTV	330 ng/mL
RAL	1048 ng/mL

臨床試験における血中濃度トラフ値の中央値 (範囲)		
DRV*	2041 ng/mL	(368-7242)
RAL**	72 ng/mL	(29-118)

*: プリジスタナイーブ錠 添付文書 本剤/リトナビル800/100mgを1日1回 反復経口投与したHIV感染患者335例の血漿中ダルナビル濃度値

**:*Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents(March 27, 2012) : Table 9b. Trough Concentrations of Antiretroviral Drugs for Treatment-Experienced Patients with Virologic Failure*

図 10 DRV, RTV, RAL の血中濃度トラフ値

なかった (図 10)。各検査時のシーケンスのエレクトログラムからは、RAL+DRV/r 投与時は、N155H がマイナーシーケンスとして存在している可能性が示唆された (図 11)。

D. 考察

抗 HIV 療法の開始前に薬剤耐性検査を行い、薬剤耐性の有無を確認することが、ガイドライン等で勧められている。また、治療開始前の薬剤耐性検査は保険適用ともなっている。2012 年は 93 例の新規診断症例の薬剤耐性検査を行ったが、抗 HIV 薬の選択に関わるような耐性を有する症例は認めなかった。

RAL は血中 HIV-RNA 量を低下させるスピードが

早いことに加え、副作用や薬物相互作用で問題となることが少ないことが特徴としてあげられる。しかし、耐性獲得に対する genetic barrier が低いことも問題視されている。BENCHMRK 等の臨床試験でも、本症例と同様に N155H 変異が Q148R/H 変異に置き換わった症例が報告されている。N155H の変異は早期に獲得されるが、その変異は fitness を低下させるため、後から出現する Q148(+G140) 変異に置き換わる可能性が示唆されている (Fransen S. et al, Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:4522・Fransen S. et al, J Virol. 2009;83:11440)。N155 変異から Q148 変異にスイッチした症例に対して、次世代シーケンスを用いた網羅的なクローン解析の報告が存在する。それらの解析では、N155 変異と

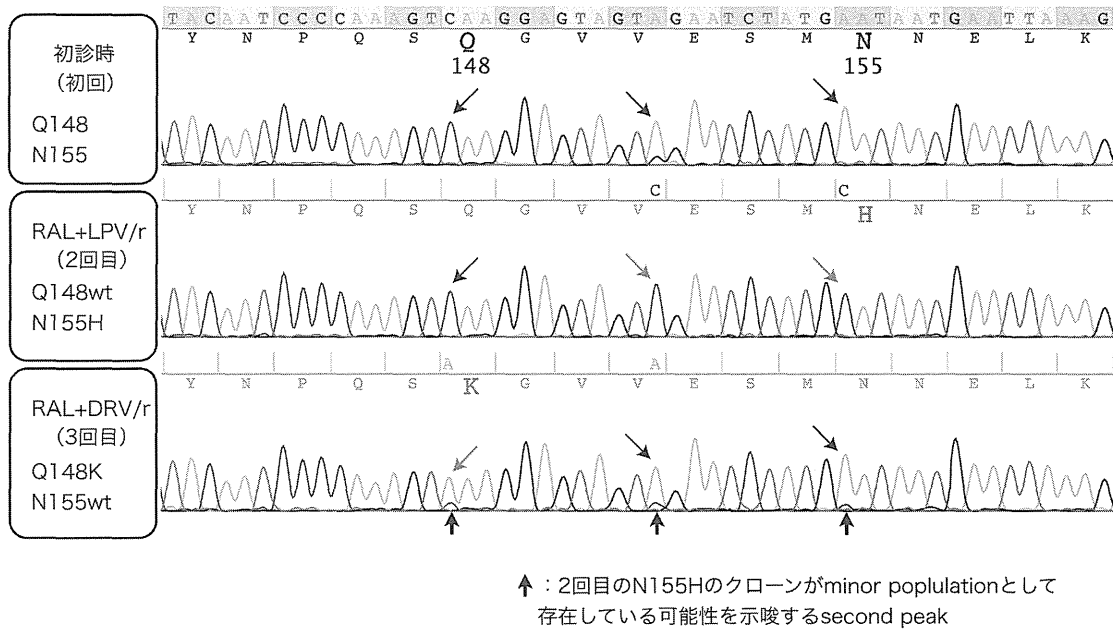


図 11 各検査時のエレクログラム

Q148 変異は別個のクラスターを形成していた (Codoner F. et al, *Antiviral Res.* 2010;88:281・Mukherjee R. et al, *AIDS.* 2011;25:1951)。すなわち、RAL 耐性ウイルスはすでに耐性化されたウイルスに新規の耐性が蓄積されるのではなく、個々の耐性クローンが別個の pathway から新たに生み出されるため、N155・Q148・Y143 の3つの主たる変異をもつクローンが混在している可能性が示唆された。

E. 結論

新規患者における HIV の薬剤耐性遺伝子の検索を 93 名に対して行った。WHO の 2009 年のリストに該当する耐性変異は T215D を 1 例に認めるのみであった。インテグラーゼ領域の耐性変異が N155H から Q148K に置き換わった 1 例を経験した。Q148K に置き換わった時点では、N155H を保有するクローンが minor population として存在していた可能性が示唆された。次世代インテグラーゼ阻害剤である GSK572 (dolutegravir) は、N155 や Y143 の変異があったとしても効果が期待できる。新たな耐性を生み出さないため、raltegravir を使用している症例では、低コピー数のウイルス量が持続している場合でも、耐性検査の実施が望ましいと考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1) 原著論文

1. Watanabe D, Yoshino M, Yagura H, Hirota K, Yonemoto H, Bando H, Yajima K, Koizumi Y, Otera H, Tominari S, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, and Shirasaka T. Increase in Serum Mitochondrial Creatine Kinase Levels Induced by Tenofovir Administration. *J Infect Chemother.* 18(2):675-82, 2012.
2. Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T. Assessing recovery of renal function after tenofovir isoproxil fumarate discontinuation. *J Infect Chemother.* 18(2):169-74, 2012.
3. 渡邊 大: HIV と免疫システム 週刊医事新報 No.4617 P62-63 (日本医事新報社), 2012 年 10 月 20 日発行

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表 H24 年度

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
Bunupuradah T, Imahashi M, Iampornsint T, Matsuoka K, Iwatani Y, Puthanakit T, Ananworanich J, Sophonphan J, Mahanontharit A, Naoe T, Vonthanak S, Phanuphak P, Sugiura W. On Behalf Of The Predict Study Team.	Association of APOBEC3G genotypes and CD4 decline in Thai and Cambodian HIV-infected children with moderate immune deficiency	AIDS Res Ther	9(1)	34	2012
Tsuzuki T, Iwase H, Shimada M, Hirashima N, Hibino Y, Ryuge N, Saito M, Tamaki D, Kamiya A, Yokoi M, Yokomaku Y, Fujisaki S, Sugiura W, Goto H.	Clinical evaluation of peginterferon alpha plus ribavirin for patients co-infected with HIV and HCV at Nagoya Medical Center	Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi (The Japanese journal of gastro-enterology)	109(7)	1186-1196	2012
Ode H, Nakashima M, Kitamura S, Sugiura W, Sato H.	Molecular dynamics simulation in virus research	Front Microbiol	3	258	2012
Miyamoto T, Nakayama EE, Yokoyama M, Ibe S, Takehara S, Kono K, Yokomaku Y, Pizzato M, Luban J, Sugiura W, Sato H, Shioda T.	The Carboxyl-Terminus of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Circulating Recombinant form O1_AB Capsid Protein Affects Sensitivity to Human TRIM5 α	PloS One	7(10)	e47757	2012
Matsunaga S, Sawasaki T, Ode H, Morishita R, Furukawa A, Sakuma R, Sugiura W, Sato H, Katahira M, Takaori-Kondo A, Yamamoto N, Ryo A.	Molecular and enzymatic characterization of XMRV protease by a cell-free proteolytic analysis	Journal of proteomics	75(15)	4863-4873	2012
Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, Iwatani Y.	The APOBEC3C crystal structure and the interface for HIV-1 Vif binding	Nat Struct Mol Biol	19(10)	1005-1010	2012
Jahanbakhsh F, Ibe S, Hattori J, Monavari SH, Matsuda M, Maejima M, Iwatani Y, Memarnejadian A, Keyvani H, Azadmanesh K, Sugiura W.	Molecular epidemiology of HIV-1 infection in Iran: genomic evidence of CRF35_AD predominance and CRF01_AE infection among individuals associated with injection drug use	AIDS Res Hum Retroviruses	29	198-203	2012
Hirano A, Ikemura K, Takahashi M, Shibata M, Amioka K, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W.	Short communication: lack of correlation between UGT1A1*6, *28 genotypes, and plasma raltegravir concentrations in Japanese HIV type 1-infected patients	AIDS Res Hum Retroviruses	28(8)	776-779	2012
杉浦互、服部純子、横幕能行、松田昌和	日本国内で流行する HIV の動向、2003~2011 年	病原微生物検出情報	33	235-236	2012
P. Mwimanzu, T. Markle, E. Martin, Y. Ogata, X. Kuang, M. Tokunaga, M. Mahiti, F. Pereyra, T. Miura, B. Walker, Z. Brumme, M. Brockman, T. Ueno	Attenuation of multiple Nef functions in HIV-1 elite controllers.	Retrovirology	10	1	2013
Koga I, Yoshino Y, Kitazawa T, Kurahashi K, Ota Y	Prevalence and risk factors for loss of bone mineral density in male Japanese patients with HIV.	JAIDS	62	e25-27	2013
Yagita Y, Kuse N, Kuroki K, Gatanaga H, Carlson JM, Chikata T, Brumme ZL, Murakoshi H, Akahoshi T, Pfeifer N, Mallal S, John M, Ose T, Matsubara H, Kanda R, Fukunaga Y, Honda K, Kawashima Y, Ariumi Y, Oka S, Maenaka K, Takiguchi M.	Distinct HIV-1 escape patterns selected by CTLs with identical epitope specificity.	J Virol	87(4)	2253-2263	2013
Sudo S, Haraguchi H, Hirai Y, Gatanaga H, Sakuragi JI, Momose F, Morikawa Y.	Efavirenz enhances HIV-1 Gag processing at the plasma membrane through Gag-Pol dimerization.	J Virol	In press		2013
Hamada Y, Nagata N, Honda H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi K, Oka S. Idiopathic oropharyngeal and esophageal	Idiopathic oropharyngeal and esophageal ulcers related to HIV infection successfully treated with antiretroviral therapy	Intern Med	52(3)	393-395	2013

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
ulcers related to HIV infection successfully treated with antiretroviral therapy alone.	alone.				
加藤真吾	わが国の HIV 流行終息にむけて	病原微生物検出情報	33	237-239	2013
Nomura S, Hosoya N, Brumme ZL, Brockman MA, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, Koibuchi T, Fujii T, Carlson JM, Heckerman D, Kawana-Tachikawa A, Iwamoto A, Miura T.	Significant Reductions in Gag-Protease-Mediated HIV-1 Replication Capacity during the Course of the Epidemic in Japan.	J Virol	87(3)	1465-76	2013
Kondo M, Lemey P, Sano T, Itoda I, Yoshimura Y, Sagara H, Tachikawa N, Yamanaka K, Iwamuro S, Matano T, Imai M, Kato S, Takebe Y	Emergence in Japan of an HIV-1 variant associated with MSM transmission in China: First indication for the international dissemination of the Chinese MSM lineage.	J Virol	in press		2013
Koyama T, Sun B, Tokunaga K, Tatsumi M and Ishizaka Y.	DNA damage enhances integration of HIV-1 into macrophages by overcoming integrase inhibition.	Retrovirology	10	21	2013
Harada S., Yoshimura K., Yamaguchi A., Yusa K., Matsushita S.	Impact of antiretroviral pressure on selection of primary HIV-1 envelope sequences in vitro.	J Gen Virol	In press		2013
Kojima Y, Kawahata T, Mori H, Furubayashi K, Taniguchi T, Iwasa A, Taniguchi K, H. Kimura H, Komano J.	Prevalence and epidemiological traits of HIV infections in populations with high-risk behaviours as revealed by genetic analysis of HBV.	Epidemiol Infect	In press		2013
伊藤俊広	東北における HIV 感染症の動向・現状・課題	医薬の門	52(6)	456-460	2012
上田幹夫	北陸地方における HIV 感染の動向と現状	医薬の門	52(1)	16-20	2012
Z. Hasan, J. Carlson, H. Gatanaga, A. Le, C. Brumme, S. Oka, Z. Brumme, T. Ueno	Minor contribution of HLA class I-associated selective pressure to the variability of HIV-1 accessory protein Vpu	Biochem Biophys Res Comm	421	291-295	2012
P. Mwimanzu, T. Markle, T. Ueno, M. Brockman	HLA class I down-regulation by HIV-1 Nef: What might we learn from natural sequence variants?	Viruses	4	1844-	2012
Tsuchiya N, Pathipvanich P, Rojanawiwat A, Wichukchinda N, Koga I, Koga M, Auwanit W, Kilgore PE, Ariyoshi K, Sawanpanyalert P.	Chronic hepatitis B and C co-infection increased all-cause mortality in HAART-naïve HIV patients in northern Thailand.	Epidemiol Infect	In press		2012
Akahoshi T, Chikata T, Tamura Y, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M.	Selection and accumulation of an HIV-1 escape mutant by three types of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes recognizing wild-type and/or escape mutant epitopes.	J Virol	86(4)	1971-1981	2012
Nishijima T, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S.	Efficacy and safety of once-daily ritonavir-boosted darunavir plus abacavir/lamivudine for treatment-naïve patients: a pilot study.	AIDS	26(5)	649-651	2012
Hayashida T, Gatanaga H, Takahashi Y, Negishi F, Kikuchi Y, Oka S.	Trends in early and late diagnosis of HIV-1 infections in Tokyoites from 2002 to 2010.	Int J Infect Dis	16(3)	172-177	2012
Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tsukada K, Shimbo T, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S.	Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection.	PLoS One	7(1)	e29977	2012
Naruto T, Gatanaga H, Nelson G, Sakai K, Carrington M, Oka S, Takiguchi M.	HLA class I-mediated control of HIV-1 in the Japanese population, in which the protective HLA-B*57 and HLA-B*27 alleles are absent.	J Virol	86(19)	10870-10872	2012
Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S.	High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir	Clin Infect Dis	55(9)	1262-1269	2012

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy.				
Nishijima T, Komatsu H, Higasa K, Takano M, Tsuchiya K, Hayashida T, Oka S, Gatanaga H.	Single nucleotide polymorphisms in ABC2 associated with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study.	Clin Infect Dis	55(11)	1558-1567	2012
Matthews PC, Koyanagi M, Kloverpris HN, Harndahl M, Stryhn A, Akahoshi T, Gatanaga H, Oka S, Juarez Molina C, Valenzuela Ponce H, Avila Rios S, Cole D, Carlson J, Payne RP, Ogwu A, Bere A, Ndung'u T, Gounder K, Chen F, Riddell L, Luzzi G, Shapiro R, Brander C, Walker B, Sewell AK, Reyes Teran G, Heckerman D, Hunter E, Buus S, Takiguchi M, Gpulder PJ.	Differential clade-specific HLA-B*3501 association with HIV-1 disease outcome is linked to immunogenicity of a single Gag epitope.	J Virol	86(23)	12643-12654	2012
Nishijima T, Yazaki H, Hinoshita F, Tasato D, Hoshimoto K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S.	Drug-induced acute interstitial nephritis mimicking acute tubular necrosis after initiation of tenofovir-containing antiretroviral therapy in patient with HIV-1 infection.	Intern Med	51(17)	2469-2471	2012
Kinai E, Hosokawa S, Gomibuchi H, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S.	Blunted fetal growth by tenofovir in late pregnancy.	AIDS	26(16)	2119-2120	2012
Honda H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Yazaki H, Tanuma J, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S.	Raltegravir can be used safely in HIV-1-infected patients treated with warfarin.	Int J STD AIDS	23(12)	903-904	2012
Kikuchi T, Iwatsuki-Horimoto K, Adachi E, Koga M, Nakamura H, Hosoya N, Kawana-Tachikawa A, Koibuchi T, Miura T, Fujii T, Kawaoka Y, Iwamoto A.	Improved neutralizing antibody response in the second season after a single dose of pandemic (H1N1) 2009 influenza vaccine in HIV-1-positive adults.	Vaccine	30(26)	3819-23	2012
Adachi E, Koibuchi T, Imai K, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, Miura T, Iwamoto A, Fujii T.	Favourable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy with mefloquine treatment in combination with antiretroviral therapy in an HIV-infected patient.	Int J STD AIDS	23(8)	603-5	2012
Tsuchiya N, Pathipvanich P, Rojanawiwat A, Wichukchinda N, Koga I, Koga M, Auwanit W, Kilgore PE, Ariyoshi K, Sawanpanyalert P.	Chronic hepatitis B and C co-infection increased all-cause mortality in HAART-naive HIV patients in northern Thailand.	Epidemiol Infect	in press		2012
Nakayama K, Nakamura H, Koga M, Koibuchi T, Fujii T, Miura T, Iwamoto A, Kawana-Tachikawa A.	Imbalanced Production of Cytokines by T Cells Associates with the Activation/Exhaustion Status of Memory T Cells in Chronic HIV Type 1 Infection.	AIDS Res Hum Retroviruses	28(7)	702-14	2012
佐藤武幸	性感染症	日本医師会雑誌	141	S254-S257	2012
佐藤武幸	後天性免疫不全症候群	小児内科	44	248-249	2012
佐藤武幸	性感染の診断	小児科臨床	65	2607-2614	2012
Shiino T.	Phylogenetic analysis of a viral infection network.	Front Microbiol	3	78-282	2012
高田清式	四国における HIV 感染症の動向と現状	医薬の門	52	272-275	2012
Hoque SA, Ohtsuki T, Tatsumi M, Shimizu N, Islam S, Jinno-Oue A, Hoshino H.	Lack of the trans-receptor mechanism of HIV-1 infection: CD4- and coreceptor-independent incorporation of HIV-1-resistant cells into syncytia induced by HIV-1.	Microbes Infect	14(4)	357-68	2012

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hibiya K, Tateyama M, Niimi M, Teruya H, Karimata Y, Hirai J, Tokeshi Y, Haranaga S, Tasato D, Nakamura H, Ihama Y, Haroon A, L Cash H, Higa F, Hokama A, Ogawa K, Fujita J.	Acquired Immune-deficiency Syndrome with Focal Onset of Mycobacterium avium Infection Displaying a Histological/Genetic Pattern of Disseminated Mycobacteria.	Intern Med	51(21)	3089-3094	2012
Watanabe T, and Tanaka Y.	Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulating systemic chemotherapy. Hepatol Res. 2012 in press.	Hepatol Res	in press		2012
渡邊綱正, 菅内文中, 楠本茂, 新海登, 飯尾悦子, 松浦健太郎, 日下部篤宣, 宮木知克, 野尻俊輔, 田中靖人.	多剤耐性変異を認めた悪性リンパ腫合併 B 型慢性肝炎に対しテノフォビルが著効した一例	肝臓	53(1)	35-41	2012
Zhou B, Wang Z, Yang J, Sun J, Li H, Tanaka Y, Mizokami M, Hou J.	Novel evidence of HBV recombination in family cluster infections in western China.	PLoS One	7(6)	e38241	2012
Iijima S, Lee YJ, Ode H, Arold ST, Kimura N, Yokoyama M, Sato H, Tanaka Y, Strebel K, Akari H.	A noncanonical mu-1A-binding motif in the N terminus of HIV-1 Nef determines its ability to downregulate major histocompatibility complex class I in T lymphocytes.	J Virol	86(7)	3944-51	2012
齊藤誠司, 鍵浦文子, 喜花伸子, 船附祥子, 藤田啓子, 畝井浩子, 藤井輝久, 高田昇, 木村昭郎	HIV/HBV 重複感染症例における HBV に対する治療経験とその考察	日本エイズ学会雑誌	4(2)	111-117	2012
藤井輝久	中国四国地方における HIV 感染症の動向と現状	医学の門	53(4)	262-267	2012
藤井輝久	エイズ/HIV 感染症の概略と検査の勧め方-実習を通じて	広島市医師会だより	554(6)	7-9	2012
Yokoyama M, Naganawa S, Yoshimura K, Matsushita S, Sato H.	Structural Dynamics of HIV-1 Envelope Gp120 Outer Domain with V3 Loop.	PLoS One	7(5):	e37530	2012
Ong YT, Kirby KA, Hachiya A, Chiang LA, Marchand B, Yoshimura K, Murakami T, Singh K, Matsushita S, Sarafianos, S G.	Preparation of biological active single-chain variable antibody fragments that target the HIV-1 gp120 v3 loop.	Cell Mol Biol	58	71-79	2012
南留 美	宿主因子としての脂質代謝	日本エイズ学会雑誌	14(1)	25-30	2012
大石 裕樹, 安藤 仁, 高橋 昌明, 高濱 宗一郎, 喜安 純一, 南留美, 石橋 誠, 山本 政弘	エファビレンツ, テノホビル/エムトリシタビンを大量服用した症例の血中濃度推移について	日本エイズ学会雑誌	14(1)	42-45	2012
Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T	Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation	J Infect Chemother	18	169-74	2012
吉野宗宏, 矢倉裕輝, 櫛田宏幸, 米本仁史, 廣田和之, 板東裕基, 矢嶋敬史郎, 小泉祐介, 大寺博, 富成伸次郎, 渡邊大, 栗原健, 西田恭治, 上平朝子, 白阪琢磨	当院における 1 日 1 回投与 ダルナビル/リトナビルの使用成績	日本エイズ学会誌	14	141-145	2012
Watanabe D, Yoshino M, Yagura H, Hirota K, Yonemoto H, Bando H, Yajima K, Koizumi Y, Otera H, Tominari S, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, and Shirasaka T.	Increase in Serum Mitochondrial Creatine Kinase Levels Induced by Tenofovir Administration.	J Infect Chemother	18(2)	675-82	2012
Watanabe D, Koizumi Y, Yajima K, Uehira T, Shirasaka T.	Diagnosis and Treatment of AIDS-Related Primary Central Nervous Lymphoma.	J Blood Disord Transfus	S1	1	2012
渡邊 大	HIV と免疫システム	週刊医事新報	4617	62-63	2012

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

「国内で流行する HIV 遺伝子型および
薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究」班
平成 24 年度 総括・分担研究報告書

発行日 2013 年 3 月 31 日

発行者 研究代表者 杉浦 亙

発行所 研究班事務局

(独) 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
〒 460-0001 名古屋市中区三の丸 4 丁目 1 番 1 号

