

- Y, Iwatani Y, Sugiura W. Complexity of cross-resistance mutation patterns in diarylpyrimidine non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors rilpivirine and etravirine in clinical isolates. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies. Toronto, Canada, June 4-8, 2013.
- 8) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, and Iwatani Y. The crystal structure of APOBEC3C including HIV-1 Vif-binding interface. 4th International Symposium on Diffraction Structural Biology. Nagoya, May 26-29, 2013.
 - 9) Suzuki K, Ode H, Fujino M, Masaoka T, Hattori J, Yokomaku Y, Iwatani Y, Suzuki A, Watanabe N, Sugiura W. Molecular and Structural analysis of darunavir-resistant HIV-1 protease. International Workshop on HIV&Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies, Sitges, Spain, Jun 5-9, 2012.
 - 10) Suzuki K, Ode H, Fujino M, Masaoka T, Hattori J, Yokomaku Y, Iwatani Y, Suzuki A, Watanabe N, Sugiura W. Unique flap conformation of darunavir-resistant HIV-1 protease. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, USA, Mar 5-8, 2012.
 - 11) Sugiura W. Spreading Dynamics and Networks of HIV-1 CRF01_AE in Japan revealed by Molecular Phylodynamic Analysis. 14th ASEAN Conference of Clinical Laboratory Sciences in conjunction with the 48th PAMET Annual Convention, Manila, Philippines, Nov 27-30, 2012.
 - 12) Sugiura W. Transmitted resistance in Africa. 7th International Workshop on HIV Transmission, Seattle, Washington, USA, Jul 22-27, 2012.
 - 13) Shibata M, Takahashi M, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W. Determination of rilpivirine (TMC-278) plasma concentrations by the conventional LC-MS method. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK, Nov 11-15, 2012.
 - 14) Shibata M, Takahashi M, Kuwahara T, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W. No change of plasma darunavir concentrations by switching from ritonavir softcapsule to tablet Determination of rilpivirine (TMC-278) plasma concentrations by the conventional LC-MS method. Australasian HIV/AIDS Conference 2012, Melbourne, Australia, Oct 17-19, 2012.
 - 15) Shibata M, Takahashi M, Fukushima N, Yamaguchi F, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W. No change of Plasma darunavir concentrations by switching from ritonavir softcapsule to tablet. New Zealand Pharmacist's Association Conference, Auckland, New Zealand, Aug 31 - Sep 2, 2012.
 - 16) Nishizawa M, W.Heneine, J.Johnson, Sugiura W. Application of allele-specific PCR for identifying minority drug-resistant populations that impact salvage therapies. 7th International Workshop on HIV Transmission, Seattle, Washington, USA, Jul 22-27, 2012.
 - 17) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Suzuki A, Watanabe N, Sugiura W, Iwatani Y. Conformational Conservation of the HIV-1 Vif-Binding Interface on APOBEC3C, DE, and F. Cold Spring Harbor Laboratory Meetings-Retroviruses, New York, USA, May 21-26, 2012.
 - 18) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Yokomaku Y, Suzuki A, Watanabe N, Sugiura W, Iwatani Y. The APOBEC3C Crystal Structure and the Interface for HIV-1 Vif Interaction. Cold Spring Harbor Laboratory Meetings - Retroviruses, New York, USA, May 21-26, 2012.
 - 19) Iwatani Y, Yoshii H, Kitamura S, Nakashima M, Naganawa Y, Imahashi M, Sugiura W. Constitutive JAK-stat activation is correlated to spontaneous APOBEC3G expression, which determines permissive phenotype against Vif-deficient HIV-1 replication in T-cell lines. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, USA, Mar 5-8, 2012.
 - 20) Hattori J, Shigemi U, Hosaka M, Okazaki R, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W. Socio-demographic analysis of treatment-naïve HIV-1-POSITIVE POPULATIONS WITH RECENT OR LONG-TERM INFECTION ESTIMATED BY BED assay in Japan. XIX International AIDS Conference, Seattle, Washington, USA, Jul 22-27, 2012.
 - 21) 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 analyses of DRV-resistant HIV-1 protease. The 12th Annual Symposium on Antiretroviral Drug Resistance, Hershey, Pennsylvania, USA, Nov 6-9, 2011.
 - 22) Suzuki H, Maejima M, Hattori J, Nishizawa M, Ibe S, Yokomaku Y, Iwatani Y, Sugiura W. Effects of HIV integrase polymorphisms on raltegravir-resistance susceptibility. 6th IAS Conference On HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, Italy, Jul 17-20, 2011.
 - 23) Shiino I, Sadamasu K, Hattori J, Nagashima M, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W. Molecular phylogenetic analysis of nationwide HIV-1 infection in Japan: spreading dynamics of the epidemic estimated from surveillance data from 2003 to 2009. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, Italy, Jul 17-20, 2011.
 - 24) Nishizawa M, Heneine W, Johnson J, Sugiura W. Highly-sensitive allele-specific PCR demonstrated

that minority-population of drug resistance mutations may affect ART in ART-treated patients. 6th International Workshop on HIV Transmission, Rome, Italy, Jul 14-15, 2011.

- 25) Miyazaki N, Fujii T, Iwamoto A, Matsushita S, Sugiura W. Potential of recent antiretroviral treatments in controlling treatment-naive and drug-resistant HIV cases in Japan. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies, Los Cabos, Mexico, Jun 7-11, 2011.
- 26) 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, Matsuyama, Japan, Sep 17-25, 2011.
- 27) 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, Nov 21, 2011.
- 28) 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, Rome, Italy, Jul 14-15, 2011.

国内

- 1) 根本理子、伊部史朗、今橋真弓、今村淳治、岩谷靖雅、横幕能行、味澤篤、杉浦 互. 本邦における HIV-2 感染疑い症例の実情と問題点. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、2013年11月、熊本.
- 2) 細羽恵理子、鈴木匡弘、杉浦 互. 国内で分離された *Acinetobacter baumannii* の MLST による系統解析. 第25回日本臨床微生物学会、2014年2月1-2日、名古屋.
- 3) 中島雅晶、北村紳悟、黒沢哲平、大出裕高、河村高志、真野由有、今橋真弓、長縄由里子、横幕能行、渡邊信久、杉浦 互、岩谷靖雅. APOBEC3F タンパク質上の HIV-1 Vif 結合領域の同定と構造学的解析. 第36回日本分子生物学会、2013年12月3-6日、神戸.
- 4) 北村紳悟、中島雅晶、黒沢哲平、大出裕高、河村高志、今橋真弓、長縄由里子、真野由有、横幕能行、渡邊信久、杉浦 互、岩谷靖雅. 抗 HIV-1 宿主因子 APOBEC3F の Vif 結合領域に関する構造学的解析. 第61回日本ウイルス学会学術集会、2013年11月10-12日、神戸.
- 5) 大出裕高、松岡和弘、松田昌和、根本理子、蜂谷敦子、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互. 次世代シーケンサー Illumina MiSeq による微量集族薬剤耐性 HIV の網羅的検出システムの構築. 第61回日本ウイルス学会学術集会、2013年11月10-12日17、神戸.
- 6) 蜂谷敦子、Christie Pautler、Jennifer Moran、Sanath Janaka、Karen A. Kirby、Eleftherios Michailidis、Yee Tsuey Ong、岡 慎一、Michael A. Parniak、前島雅美、松岡和弘、岩谷靖雅、KyeongEun Lee、Vineet N. KewalRamani、Kamalendra Singh、杉浦 互、Stefan G. Sarafianos. カプシドと核膜移行を標的とした低分子化合物の開発とその作用機序の解明. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、2013年11月20-22日、熊本.
- 7) 重見 麗、服部純子、蜂谷敦子、湯永博之、渡邊大、長島真美、貞升健志、近藤真規子、南 留美、吉田 繁、森 治代、内田和江、椎野禎一郎、加藤真吾、千葉仁志、伊藤俊広、古賀道子、岩本愛吉、西澤雅子、岡 慎一、松田昌和、林田庸総、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、白阪琢磨、小島洋子、藤井輝久、高田 昇、高田清式、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦 互. 新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の動向. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、2013年11月20-22日、熊本.
- 8) 保坂真澄、藤崎誠一郎、服部純子、椎野禎一郎、松田昌和、蜂谷敦子、重見 麗、岡崎玲子、岩谷靖雅、濱口元洋、横幕能行、杉浦 互. 東海地域で見いだされた新たな CRF01_AE/B リコンビナント HIV-1 株. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、2013年11月20-22日、熊本.
- 9) 中島雅晶、北村紳悟、大出裕高、河村高志、今橋真弓、長縄由里子、黒沢哲平、横幕能行、渡邊信久、杉浦 互、岩谷靖雅. APOBEC3F C 末端側ドメインの構造解析と HIV-1 Vif 結合インターフェイス. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、2013年11月20-22日、熊本.
- 10) 齊藤 暁、大附寛幸、東濃篤徳、鈴木紗織、松田健太、高橋尚史、松岡佐織、岩谷靖雅、杉浦 互、野間口雅子、足立昭夫、保富康宏、俣野哲朗、三浦智行、明里宏文. CCR5 指向性を示す新規サル指向性 HIV-1 はサル個体に持続感染する. 第61回日本ウイルス学会学術集会、2013年11月10-12日、神戸.
- 11) 今橋真弓、泉 泰輔、渡邊 大、今村淳治、松岡和弘、正岡崇志、佐藤 桂、金子典代、市川誠一、小柳義夫、高折晃史、内海 眞、横幕能行、白阪琢磨、直江知樹、杉浦 互、岩谷靖雅. 宿主防御因子 APOBEC3B の遺伝子欠損による HIV-1 感染伝播・病勢への影響に関する研究. 第61回日本ウイルス学会学術集会、2013年11月10-12日、神戸.
- 12) Michailidis, Yee Tsuey Ong、岡 慎一、Michael A. Parniak、前島雅美、松岡和弘、岩谷靖雅、KyeongEun Lee、Vineet N. KewalRamani、Kamalendra Singh、杉浦 互、Stefan G. Sarafianos、.

- カプシドと核膜移行を標的とした低分子化合物の開発とその作用機序の解明. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、2013年11月20-22日、熊本.
- 13) 大出裕高、松岡和弘、松田昌和、根本理子、蜂谷敦子、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互. 次世代シーケンサー Illumina MiSeqによる HIV ゲノム配列の網羅的解析システムの構築. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会、2013年11月20-22日、熊本.
 - 14) 齊藤 暁、大附寛幸、東濃篤徳、鈴木紗織、松田健太、高橋尚史、松岡佐織、岩谷靖雅、杉浦 互、野間口雅子、足立昭夫、保富康宏、俣野哲朗、三浦智行、明里宏文. CCR5指向性を示す新規サル指向性 HIV-1 はサル個体に持続感染する. 第27回日本エイズ学会学術集会・総会2013年11月20-22日、熊本.
 - 15) 今橋真弓、泉 泰輔、渡邊 大、今村淳治、松岡和弘、佐藤 桂、金子典代、市川誠一、小柳義夫、高折晃史、内海 眞、横幕能行、白阪琢磨、直江知樹、岩谷靖雅、杉浦 互. HIV-1 感染伝播・病勢に対する APOBEC3B 遺伝子型の影響に関する解析. 第67回国立病院総合医学会、2013年11月8-9日、金沢.
 - 16) Ode H, Sugiura W, Yokomaku Y. Molecular dynamics simulations of HIV-1 protease-inhibitor complex with modified charges for catalytic aspartate. 第51回日本生物物理学会年会、2013年10月28-30日、京都.
 - 17) 中島雅晶、北村紳悟、黒澤哲平、大出裕高、河村高志、今橋真弓、長縄由里子、横幕能行、渡邊信久、杉浦 互、岩谷靖雅. HIV-1 Vif 結合領域を持つ APOBEC3F C 末端側ドメインの構造解析. 第15回白馬シンポジウム、2013年7月19-20日、名古屋.
 - 18) 松岡和弘、重見 麗、大出裕高、蜂谷敦子、服部純子、森下了、澤崎達也、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互. HIV-1 臨床分離株を用いた Rilpivirine 及び Etravirine に対する交差耐性変異に関する酵素学的な解析. 第15回白馬シンポジウム、2013年7月19-20日、名古屋.
 - 19) 大出裕高、松岡和弘、松田昌和、根本理子、蜂谷敦子、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互. 次世代シーケンサー Illumina MiSeqによる HIV ゲノム解析系の構築. 第15回白馬シンポジウム、2013年7月19-20日、名古屋.
 - 20) 今橋真弓、泉 泰輔、渡邊 大、今村淳治、松岡和弘、佐藤 佳、小柳義夫、高折晃史、横幕能行、白阪琢磨、杉浦 互、岩谷靖雅、直江知樹. HIV-1 感染伝播・病勢に対する APOBEC3B 遺伝子型の影響に関する解析. 第15回白馬シンポジウム、2013年7月19-20日、名古屋.
 - 21) 北村紳悟、大出裕高、中島雅晶、今橋真弓、長縄由里子、黒沢哲平、横幕能行、山根 隆、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦 互、岩谷靖雅. ヒト抗レトロウイルス因子 APOBEC3 ファミリー間における HIV-1 Vif 結合インターフェイスの構造比較. 第13回日本蛋白質科学会年会、2013年6月12-14日、鳥取.
 - 22) 杉浦 互. 「HIV 治療の進歩と薬剤耐性 HIV の動向」. 2013年6月1日、大阪.
 - 23) 鈴木寿子、大出裕高、前島雅美、西澤雅子、杉浦 互. インテグラーゼ多様性がラルテグラビル耐性獲得に及ぼすウイルス学的構造学的影響の解析. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
 - 24) 西澤雅子、J.Johnson, W.Heneine、杉浦 互. 微少集族として存在するプロテアーゼ阻害剤耐性変異の高感度法の開発と、抗HIV治療患者に存在する微少集族プロテアーゼ阻害剤耐性変異解析. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会2012年11月24-26日、東京.
 - 25) 福島直子、柴田雅章、山口布沙、高橋昌明、野村敏治、横幕能行、杉浦 互. 名古屋医療センターにおける抗HIV療法開始時の選択薬剤動向調査. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
 - 26) 松田昌和、服部純子、今村淳治、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互. Plasma RNA と Proviral DNA による HIV 指向性遺伝子型の比較解析. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
 - 27) 平野 淳、高橋昌明、池村健治、柴田雅章、大石裕樹、佐藤麻希、吉野宗宏、網岡克雄、野村敏治、横幕能行、杉浦 互. 日本人 HIV-1 感染患者における血中ラルテグラビル濃度と UGT1A1 遺伝子多型の関連性について検討. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
 - 28) 山口布沙、福島直子、柴田雅章、高橋昌明、野村敏治、今村淳治、横幕能行、杉浦 互. 名古屋医療センターにおける抗HIV薬変更の実態と傾向について. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
 - 29) 今村淳治、横幕能行、今橋真弓、小暮あゆみ、齊藤明子、杉浦 互. 名古屋医療センターにおけるニューモシスチス肺炎発症 AIDS 症例の検討. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
 - 30) 丸山笑里佳、松岡亜由子、坂野亜由美、杉浦 互、横幕能行. 違法薬物使用歴を持つ HIV 陽性者に対するカウンセリング. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
 - 31) 鬼頭優美子、松田昌和、服部純子、伊部史朗、大出裕高、松岡和弘、今村淳治、岩谷靖雅、杉浦 互、横幕能行. 臨床検体由来 env 全長組み換え HIV-1 による指向性検査法の確立. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
 - 32) 羽柴知恵子、福山由美、伊藤明日美、長谷川真奈美、渡邊智子、藤谷和美、小川恵子、杉浦 互、横幕能行. HIV 陽性者への外来トリアージの必

- 要性に向けて. 第66回国立病院総合医学会、2012年11月16-17日、神戸.
- 33) 福山由美、大林由美子、杉浦 互、横幕能行. 医療機関からみる愛知県内HIV陽性判明の動向～いきなりエイズ減少に向けて～. 第66回国立病院総合医学会、2012年11月16-17日、神戸.
- 34) 渡邊英恵、福山由美、羽柴知恵子、伊藤明日美、長谷川真奈美、渡邊智子、藤谷和美、小川恵子、杉浦 互、横幕能行. HIV陽性女性が安心して将来の妊娠について考えられる外来看護支援に向けて. 第66回国立病院総合医学会、2012年11月16-17日、神戸.
- 35) 永見芳子、塚本弥生、杉本香織、杉浦 互、福山由美、横幕能行. 長期に療養が必要となったHIV感染症患者への支援体制の現状と課題. 第66回国立病院総合医学会、2012年11月16-17日、神戸.
- 36) 永見芳子、塚本弥生、杉本香織、杉浦 互、田中千枝子、横幕能行. 独居高齢HIV感染者の7年間の在宅療養支援からみた今後の地域支援の課題. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
- 37) 榊原美穂、福山由美、羽柴知恵子、長谷川真奈美、伊藤明日美、渡邊智子、藤谷和美、小川恵子、杉浦 互、横幕能行. 外来看護師によるHIV陽性者受診継続のための看護介入判断基準の標準化に向けて. 第66回国立病院総合医学会、2012年11月16-17日、神戸.
- 38) 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 互. 国内感染者集団の大規模塩基配列解析3: 希少サブタイプとサブタイプ間組換え体の動向. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
- 39) 柴田雅章、福島直子、山口布沙、高橋昌明、野村敏治、今村淳治、横幕能行、杉浦 互. 日本人患者におけるマラビロクの前中・脳脊髄液中濃度についての報告. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
- 40) 松田昌和、服部純子、今村淳治、横幕能行、杉浦 互. 遺伝子配列解析によるHIV-1指向性の判定とその動向. 第86回日本感染症学会総会、2012年4月25-26日、長崎.
- 41) 松岡和弘、田邊史子、重見 麗、服部純子、正岡崇志、森下 了、澤崎達也、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦 互. コムギ無細胞蛋白質合成系を利用したHIV-1逆転写酵素の*in vitro*薬剤感受性解析法の開発. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
- 42) 服部純子、瀧永博之、渡邊 大、長島真美、貞升健志、近藤真規子、南 留美、吉田 繁、森 治代、内田和江、椎野禎一郎、加藤真吾、千葉仁志、佐藤典宏、伊藤俊広、佐藤武幸、上田敦久、石ヶ坪良明、古賀一郎、太田康男、山元泰之、福武勝幸、古賀道子、岩本愛吉、西澤雅子、岡 慎一、伊部史朗、松田昌和、林田庸絵、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、白阪琢磨、小島洋子、藤井輝久、高田 昇、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦 互. 新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの動向. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
- 43) 岩谷靖雅、前島雅美、北村紳悟、大出裕高、中島雅晶、今橋真弓、長縄由里子、黒沢哲平、伊部史朗、横幕能行、杉浦 互. APOBEC3Gの酵素活性非依存的な抗HIV-1作用メカニズム. 第60回日本ウイルス学会学術集会、2012年11月13-15日、大阪.
- 44) 大出裕高、鈴木康二、藤野真之、前島雅美、木村雄貴、正岡崇志、服部純子、横幕能行、鈴木淳巨、渡邊信久、岩谷靖雅、杉浦 互. 耐性誘導により得た高度ダルナビル耐性HIV-1プロテアーゼの構造学的解析. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
- 45) 大出裕高、鈴木康二、藤野真之、前島雅美、木村雄貴、正岡崇志、服部純子、横幕能行、鈴木淳巨、渡邊信久、岩谷靖雅、杉浦 互. 高度ダルナビル耐性HIV-1の分子機序の解明. 第60回日本ウイルス学会学術集会、2012年11月13-15日、大阪.
- 46) 北村紳悟、大出裕高、中島雅晶、今橋真弓、長縄由里子、黒沢哲平、横幕能行、山根 隆、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦 互、岩谷靖雅. 抗レトロウイルス因子 APOBEC3C の構造と HIV-1 Vif 結合インターフェイス. 第35回日本分子生物学会年会、2012年12月11-14日、福岡.
- 47) 北村紳悟、大出裕高、中島雅晶、今橋真弓、長縄由里子、黒沢哲平、横幕能行、山根 隆、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦 互、岩谷靖雅、APOBEC3Cの構造解析と HIV-1 Vif 結合インターフェイスの同定. 第60回日本ウイルス学会学術集会、2012年11月13-15日、大阪.
- 48) 北村紳悟、大出裕高、中島雅晶、今橋真弓、長縄由里子、横幕能行、鈴木淳巨、渡邊信久、杉浦 互、岩谷靖雅. APOBEC3C の結晶構造解析と HIV-1 Vif 結合インターフェイスの同定. 第12回日本蛋白質科学会年会、2012年6月20-22日、名古屋.
- 49) 副田雄也、小島勇貴、中畑征史、今橋真弓、今村淳治、小暮あゆみ、羽柴知恵子、杉浦 互、横幕能行. HIV感染悪性腫瘍の終末期についての検討. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
- 50) 伊部史朗、近藤真規子、今村淳治、横幕能行、杉浦 互. HIV-1/HIV-2重複感染疑い例における血清学および遺伝子学的精査解析. 第86回日本感染症学会総会、2012年4月25-26日、長崎.
- 51) 伊部史朗、横幕能行、前島雅美、松岡和弘、正岡崇、岩谷靖雅、杉浦 互. 薬剤感受性プロファイレインに裏づけされた新規HIV-2組換え流行

- 株CRF01_AB感染例の良好な治療経過. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
- 52) 伊部史朗、横幕能行、前島雅美、松岡和弘、正岡宗、岩谷靖雅、杉浦互. 新規HIV-2組換え流行株CRF01_AB感染例の治療経過と薬剤感受性プロファイリング. 第14回白馬シンポジウム in 京都、2012年6月7-8日、京都.
- 53) 今橋真弓、泉泰輔、今村淳治、松岡和弘、金子典代、市川誠一、高折晃史、内海眞、横幕能行、直江知樹、杉浦互、岩谷靖雅. HIV-1感染伝播・病勢に対するAPOBEC3B遺伝子型の影響に関する解析. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
- 54) 今村淳治、横幕能行、片野晴隆、安岡彰、杉浦互. 名古屋医療センターにおけるカポジ肉腫発症エイズ患者数の動向. 第86回日本感染症学会総会、2012年4月25-26日、長崎.
- 55) 今村淳治、横幕能行、服部純子、伊部史朗、天羽清子、塩見正司、杉浦互. enofovir+Darunavir/r+Etravirineによるサルベージ療法が著効した多剤耐性HIV感染児の一例. 第86回日本感染症学会総会、2012年4月25-26日、長崎.
- 56) 丸山笑里佳、羽柴知恵子、福山由美、杉浦互、横幕能行. 違法薬物使用歴を持つHIV陽性者に対する内科外来での心理的支援の検討. 第66回国立病院総合医学会、2012年11月16-17日、神戸.
- 57) 中畑征史、今橋真弓、今村淳治、小暮あゆみ、横幕能行、沖昌英、坂英雄、杉浦互. HIV感染者の縦隔リンパ節腫大に対する超音波気管支鏡ガイド下針生検(EBUS-TBNA)の有用性の検討. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会、2012年11月24-26日、東京.
- 58) 中島雅晶、北村紳悟、大出裕高、今橋真弓、長縄由里子、黒沢哲平、横幕能行、山根隆、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦互、岩谷靖雅. APOBEC3間におけるHIV-1 Vif結合インターフェイスの違い. 第60回日本ウイルス学会学術集会、2012年1月13-15日、大阪.
- 59) Ode H, Suzuki K, Fujino M, Maejima M, Kimura Y, Masaoka T, Hattori J, Yokomaku Y, Suzuki A, Watanabe N, Iwatani Y, Sugiura W. Structural change at the flap region of HIV-1 protease associated with darunavir resistance. 第50回日本生物物理学会年会、2012年9月22-24日、名古屋.
- 60) Imahashi M, Imamura J, Matsuoka K, Yokomaku Y, Sugiura W, Iwatani Y. Dissociation between Insertion/Deletion Polymorphism of the APOBEC3B gene and Risk of HIV-1: A Population-based Matched-cohort Study in Japan. Summer Retrovirus Conference. 2012年7月13-15日、京都.
- 61) 西澤雅子、Johnson Jeffrey、Heneine Walid、杉浦互. 定量PCRを応用した高感度薬剤耐性検査法による抗HIV治療患者からの微量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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 62) 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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 63) 田中勇悦、児玉晃、西澤雅子、杉浦互、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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 64) 片野晴隆、横幕能行、菅野隆行、福本瞳、中山智之、新ヶ江章友、杉浦互、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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 65) 渡邊綱正、横幕能行、今村淳治、杉浦互、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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 66) 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. IV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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 67) 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、2011年10月7-8日、岡山.
- 68) 椎野禎一郎、服部純子、湯永博之、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、杉浦互. 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2: SubtypeBの動向と微量系統群の同定. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 69) 桑原健、矢倉裕輝、吉野宗宏、上平朝子、白坂琢磨、杉浦互. エトラビルン、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との比較. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 70) 柴田雅章、福島直子、高橋昌明、野村敏治、今村淳治、横幕能行、杉浦互. リトナビ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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 71) 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. 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、2011年7月28-29日、新

- 湯.
- 72) 松下修三、杉浦 互. 「マラビロク、どう使う？」(ランチョンセミナー10). 第25回日本エイズ学会学術集会・総会、2011年12月2日、東京.
- 73) 杉浦 互、横幕能行. 我が国のHIV感染症治療の進歩と薬剤耐性の動向(特別講演). アボットフェア2011名古屋、2011年8月30日、名古屋.
- 74) 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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 75) 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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 76) 杉浦 互. 一難治性疾患の治療にむけてー「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、2011年7月23日、富山.
- 77) 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、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、渡辺 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 互. 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、2011年11月30日-12月2日.
- 78) 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、2011年4月21-22日、東京.
- 79) 岩谷靖雅、北村紳悟、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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 80) 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テグラビル 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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 81) 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 互. 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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 82) 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、2011年12月13-16日、横浜.
- 83) 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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 84) 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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 85) 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-2 CRF01_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、2011年5月19-20日、札幌.
- 86) 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-2 CRF01_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、2011年4月21-22日、東京.
- 87) 今村淳治、横幕能行、服部純子、岩谷靖雅、杉浦 互. 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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 88) 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、2011年4月21-22日、東京.
- 89) 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、2011年11月30日-12月2日、東京.
- 90) 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. 第34回日本分子生物学会年会、2011年12月13-16日、横浜.
- 91) Kitamura S, Nakasima M, Ode H, Saito A, Yoshii H, Yokomaku Y, Sugiura W, Iwatani Y. Identification of critical residues in APOBEC3C/F for HIV-1 Vif-mediated degradation. XV International Congress of Virology. 第59回日本ウイルス学会学術集会、2011年9月11-16日、札幌.
- 92) Iwatani Y, Kitamura S, Nakashima M, Ode H, Saito A, Yokomaku Y, Sugiura W. HIV-1 NC facilitates formation of efficient initiation complex for reverse transcription. XV International Congress of Virology. 第59回日本ウイルス学会学術集会、2011年9月11-16日、札幌.
- 93) 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. 第59回日本ウイルス学会学術集会、2011年9月11-16日、札幌.

- 94) 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-naive patients in Japan. XV International Congress of Virology. 第59回日本ウイルス学会学術集会、2011年9月11-16日、札幌.

G. 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

侵入阻害薬に対する耐性機構の解明

研究分担者

吉村和久 国立感染症研究所エイズ研究センター 室長

研究要旨

われわれは *in vitro* で誘導した Y1 (subtype B) ウイルスの低 CCR5 発現細胞への馴化ウイルスと maraviroc (MVC) 高度耐性ウイルスの Env 組換えウイルスを作製し、詳細に gp120 の変異と MVC 耐性の関連性を調べた。また、種々の抗 Env 中和単クローン抗体に対する感受性の変化も調べた。その結果、コントロールウイルスは、CD4bs 抗体に対してのみ中等度感受性だが、V3 や CD4i 抗体に対しては高度耐性であった。一方、低 CCR5 馴化 Env を持つウイルスは、V3 抗体を除く残りの中和抗体に感受性が高くなった。ところが、高度 MVC 耐性変異 Env ウイルスは、V3 中和抗体に対してさえも、高度感受性へと変化した。そこで、キー変異と考えられる 4 つの変異 (V200I, T297I, K305R, M434I) を順番に抜いていった組換えウイルスと、単独で持っているウイルスを作製し、それぞれの耐性変異と各種抗 HIV-1 Env 中和単クローン抗体の感受性との関係を検討した。その結果、MVC 高濃度存在下で select された T297I+M434I が中和抗体感受性付与に重要な場所である事が分かった。この変異を持つ組換えウイルスは、テストした全ての中和抗体に対して高度感受性を示した。一方、MVC 治療下で分離されてくるウイルスが、治療開始後 1 年 7 ヶ月でこれまで全く耐性だった自己の血清 IgG にやや感受性に変化した。このことは、MVC のプレッシャーにより影響を受けた Env の変異が抗体感受性へと移行した可能性を示している。

A. 研究目的

この研究班の柱である「安全かつ効果的な抗 HIV 療法」を知る上において、新規の作用点を持つ薬剤 (coreceptor 結合阻害剤) の耐性変異に関する研究は、今後ますます重要となると考える。そこで、前研究班 (平成 20-22 年度「抗 HIV 薬適正使用と効果・毒性に関する基礎的研究 (湯永) 班」) で誘導を行った subtype B 臨床分離株 (Y1) を用いて組換えウイルスを作製し、MVC のみならず、抗 V3 中和単クローン抗体に対する感受性の変化を調べた。また、CCR5 阻害剤耐性獲得のメカニズムにより踏み込むため、細胞表面の CCR5 発現量の少ない細胞へのウイルスの馴化が、MVC の感受性に及ぼす影響も合わせて検討した。また、治療中の症例のウイルスの変異と抗体感受性の関係も調べる。

B. 研究方法

R5 ウイルスの耐性ウイルス誘導を行うため、CCR5 高発現 T 細胞株である PM1/CCR5 細胞と親細胞株である PM1 細胞 (CCR5 発現量が PM1/CCR5 細胞に比較して非常に低い) を用い *in vitro* R5 ウイルスの MVC に対する耐性誘導を試み、得られたそれぞれの継代ウイルスを用いて、MVC に対する耐性度を PM1/CCR5 細胞を用いた WST-8 assay (細胞傷害阻止試験) により判定した。Y1 を用いた MVC 耐性ウイルス誘導は、前年度途中までだったので、今年度はそれを完成させた (48 パッセージ、10 μ M)。R5 ウイルスを用いた WST-8 assay はこれまであまり行われていないが、R5 ウイルスの実験室株や臨床分離株においても、WST-8 assay での測定が可能であることは、既に確認済みであり、従来に比べて簡易にウイルスの薬剤や抗体に対する感受性を判定で

きるため、非常に有用である。WST-8 assayにより逃避ウイルスの誘導が確認できたところで、これらのウイルスのenvelopeのシーケンスを行い、耐性能付与責任変異部位を特定した。得られた変異部位を、以前行ったsubtype C (Y2) ウイルスの耐性変異部位と比較検討した。

また、Y1ウイルスのMVC耐性変異を持つEnvをpNL43ベースのplasmidに組み込み、感染性クローンウイルスを作製した。そして、PM1細胞により継代した低CCR5発現細胞への馴化ウイルスやコントロールのEnvとMVC感受性の比較を行った。また、抗Env中和抗体への感受性の違いも、組換えウイルスを用いて調べた。また、site-directed mutagenesis法を用いて、キー変異と考えられる4つの変異(V200I, T297I, K305R, M434I)を順番に抜いていった組換えウイルスと、単独で持っているウイルスの作製を試み、それぞれの耐性変異と各種抗HIV-1 Env中和単クローン抗体の感受性との関係を検討し、中和抗体感受性の異なる感染性クローンパネルを構築した。

(倫理面への配慮)

本研究を行うに当たり該当症例には研究の概要を説明し同意を得た上で採血し、解析した。なお本研究の倫理的・科学的妥当性は熊本大学附属病院の先進医療審査委員会で審査され、了承されている。また、遺伝子組換え生物等を用いる実験については、必要に応じた国立感染症研究所の機関承認を取得済みである。

C. 研究結果

今回用いたR5臨床分離株Y1は、近年hemophiliaの症例から分離された臨床株で、gp120のシーケンスの結果、従来報告されてきた典型的なサブタイプB株であった。このウイルス株は、日本におけるHIV-1の中で最も多くの感染者が存在するタイプである。MVCの濃度を1 nMから開始し、徐々に上げて行き最終的には10 μ Mまで到達した(48パッセージ)。一方CCR5低発現細胞であるPM1細胞に継代していたウイルスは、14パッセージまでは、MVC存在下のウイルスと同様の耐性度(IC₅₀:100-200nM)を示していた。その後は同程度の耐性度のまま、最後まで続いた。このことは、低CCR5細胞へのウイルスの馴化により、中程度のMVCへの耐性を獲得したことを示している。

次に、それぞれのパッセージのシーケンスを比較した結果、MVC耐性誘導ウイルスとPM1細胞への低CCR5馴化ウイルスのどちらも、はじめに可

変領域の選択が起こることが分かった。これは、もともと存在していたウイルス集団の中から選択された結果と考えられる。この現象は、subtype Cの耐性誘導の時にも同様に観察された。PM1細胞におけるパッセージウイルスとIC₅₀の差が開き始めた17パッセージ以降は、C2とC4に新たな変異の獲得が認められた(V200IとM434I)。41パッセージ以降はV3(K305R)に新しい変異が確認され、それとともにウイルス抑制試験における最大抑制濃度のプラトーの位置が低下していった。PM1におけるパッセージウイルスとの比較で両者の最も異なる点は、高度MVC耐性誘導ウイルスが、gp120のCCR5のN端結合部位に集中的に耐性変異を獲得するのに対して、PM1馴化ウイルスは、ほとんど見られないということである。また、PM1細胞馴化ウイルスのほとんどの変異がベースラインウイルスに存在する中からの選択であるのに対し、MVC高度耐性ウイルスは新規の変異獲得が必要であるという違いも見られた。このような傾向は、サブタイプの異なる臨床分離株(subtype C, Y2)を用いた時も同じように認められた(図1)。

このようにして樹立された、低CCR5発現細胞への馴化ウイルスとMVC高度耐性ウイルス、およびコントロールウイルスのEnvをpNL43ベースのplasmidに組み込み、それぞれの感染性クローンウイルスを作製した(図2)。これらの組換えウイルスを用いて、より詳細にgp120の変異とMVC耐性の関連性を調べた。その結果、コントロールウイルスに対しては、CD4bs抗体以外の、抗CD4iおよびV3中和単クローン抗体は、感受性がほとんどないか、全く認められなかった。一方、低CCR5馴化Envを持つウイルスは、V3抗体を除く残りの中和抗体に感受性が高くなった。ところが、高度MVC耐性変異Envを持つウイルスは、低CCR5馴化Envを持つウイルスよりもCD4bsとCD4i抗体に対してより感受性になっただけでなく、抗V3中和抗体に対しても高度感受性へと変化した。高度MVC耐性変異は、抗Env中和抗体への感受性を著明に上昇させるような変化をgp120の立体構造に付与していることが確認できた。つまり、パッセージコントロール、低CCR5発現細胞馴化、MVC耐性変異ウイルスのEnvの順に中和可能な抗体の範囲が広がることが分かった。

そこで、キー変異と考えられる4つの変異(V200I, T297I, K305R, M434I)を順番に抜いていった組換えウイルスと、単独で持っているウイルスの作製を試み、それぞれの耐性変異と各種抗HIV-1 Env中和単クローン抗体の感受性との関係を検討した。その結果、MVC高濃度存在下でselectされたT297I+M434Iが中和抗体感受性付与に重要な場所

ある事が分った。この変異を持つ組換えウイルスは、テストした全ての中和抗体に対して高度感受性を示した。

一方、MVC治療下で分離されてくるウイルスが、治療開始後1年7ヶ月でこれまで全く耐性だった自己の血清IgGにやや感受性に変化した。このことは、MVCのプレッシャーにより影響を受けたEnvの変異が抗体感受性へと移行した可能性を示している（図3）。

D. 考察

Subtype Cウイルスで得られた結果と比較して、subtype Bにおいても、MVCへの耐性獲得の道筋として、CCR5 低発現への馴化がまず優先され、その後MVCへの耐性変異の獲得へと進んでいくという、two-stepの変異であることが分かった。また、どちらのサブタイプウイルスにおいても、MVCに対する高度耐性の獲得には、Envの305番目（V3）のアミノ酸の変異が必須であることも今回確認できた。

また、新たに作製した耐性Envを持つ組換えウイルスのアッセイの結果から、MVCに高度耐性を付与するEnvの変異がenvelopeの立体構造を変化させて、特にV3に対する中和抗体のアクセスを良くすることが示唆された。このことは、血中抗体価が高

い患者にMVCを使用することで耐性変異株の出現を抑制できる可能性を示唆している。また、このMVC治療中の症例から経時的に分離されてくるウイルスが、1年7ヶ月後に自己の抗体に対して感受性が増した事から、*in vivo*においてもMVCと抗体感受性の間に何らかの関係性が示唆された。今後、MVC治療によるEnvの変異が自己の中和抗体の感受性に与える影響を調べていきたいと考えている。

E. 結論

臨床分離ウイルス株を用いた*in vitro*におけるMVCの耐性誘導の結果、異なるsubtype間においても、共通して認められる変異の道筋があることが確認できた。また、高度MVC耐性変異Envをもつ組換えウイルスが、それまで全く反応しなかった抗V3中和抗体に感受性になることが確認できた。詳細に検討するとMVC高濃度存在下でselectされたT297I+M434Iが中和抗体感受性付与に重要な場所である事が分った。MVC治療下で分離されてくるウイルスが、治療開始後1年7ヶ月でこれまで全く耐性だった自己の血清IgGや中和抗体に感受性に変化した。このことによりMVC治療が自己の中和抗体の活性化に寄与する可能性が示唆された。

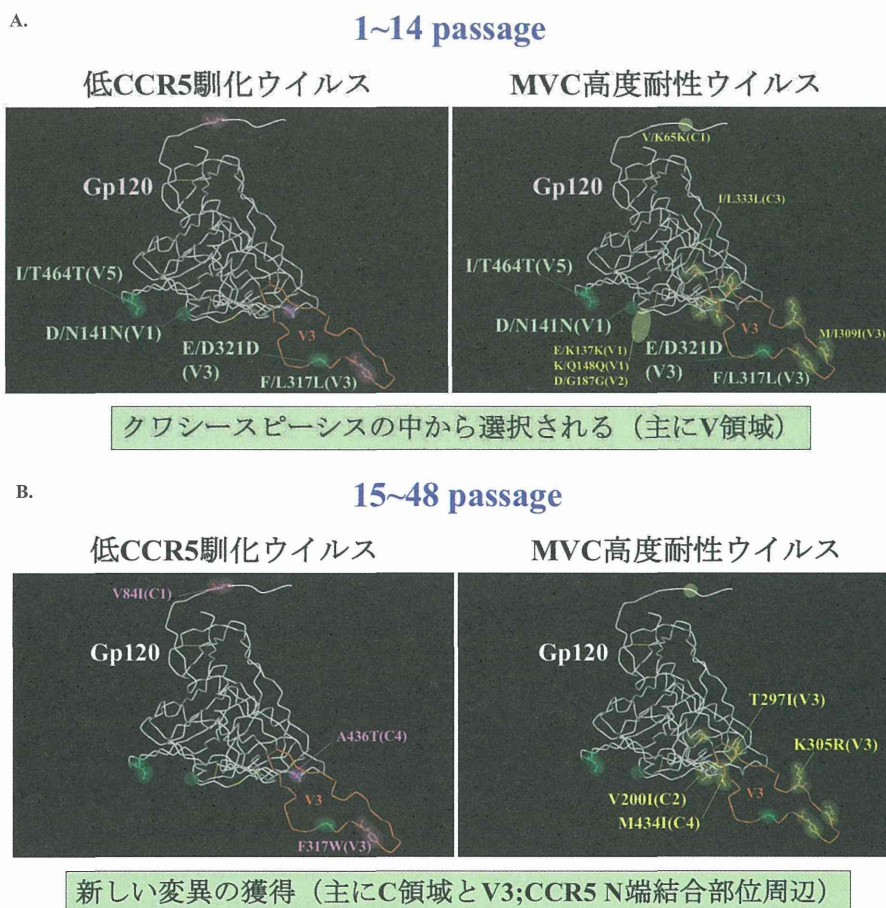


図1 低CCR5馴化ウイルスとMVC高度耐性ウイルスのアミノ酸変異部位の比較