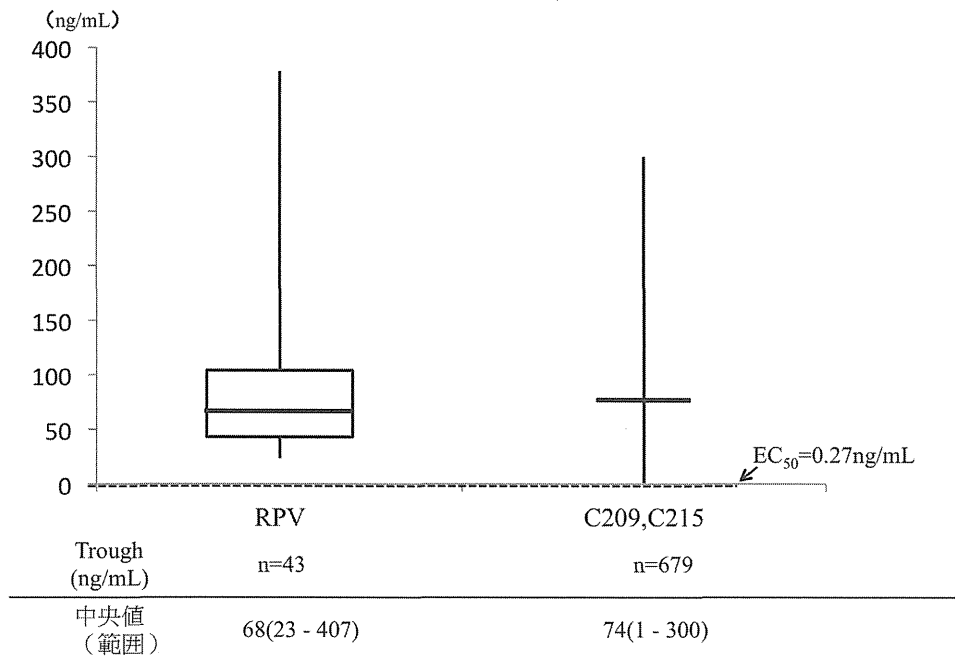
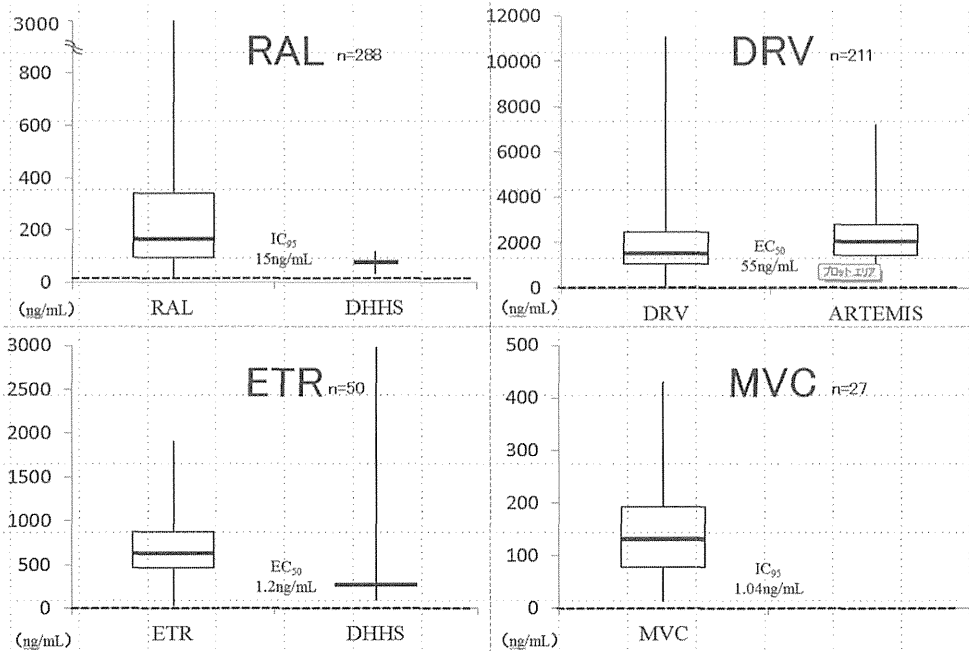


(図9) EVG トラフレベルの血中濃度分布

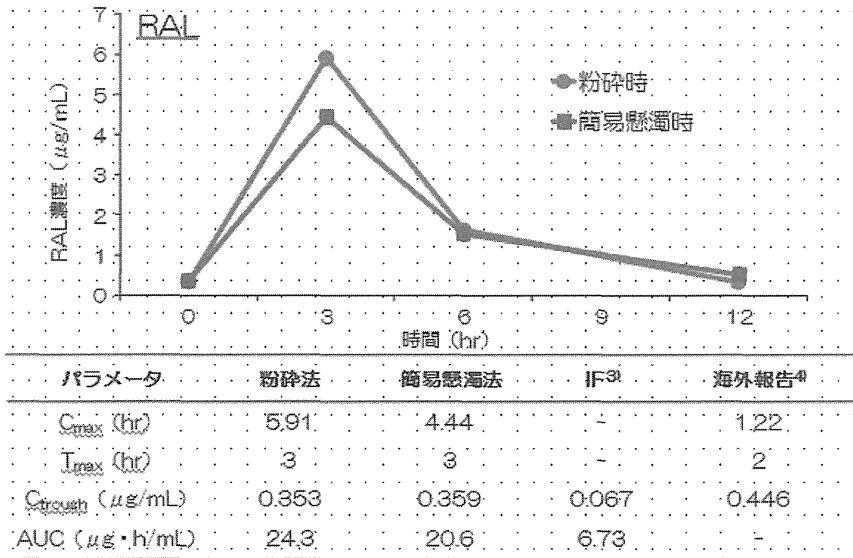


(図10) RPV トラフレベルの血中濃度分布

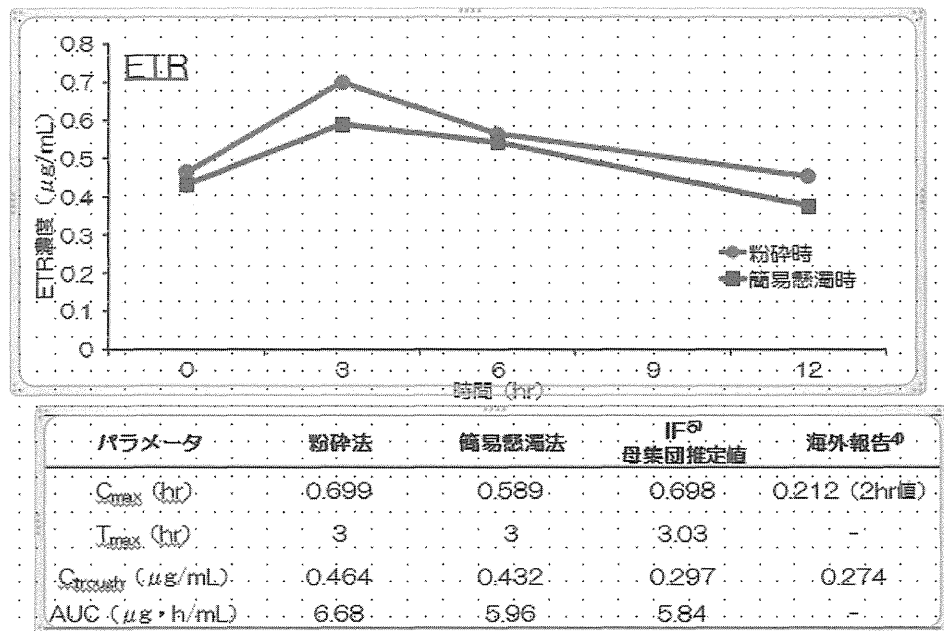


(図11)

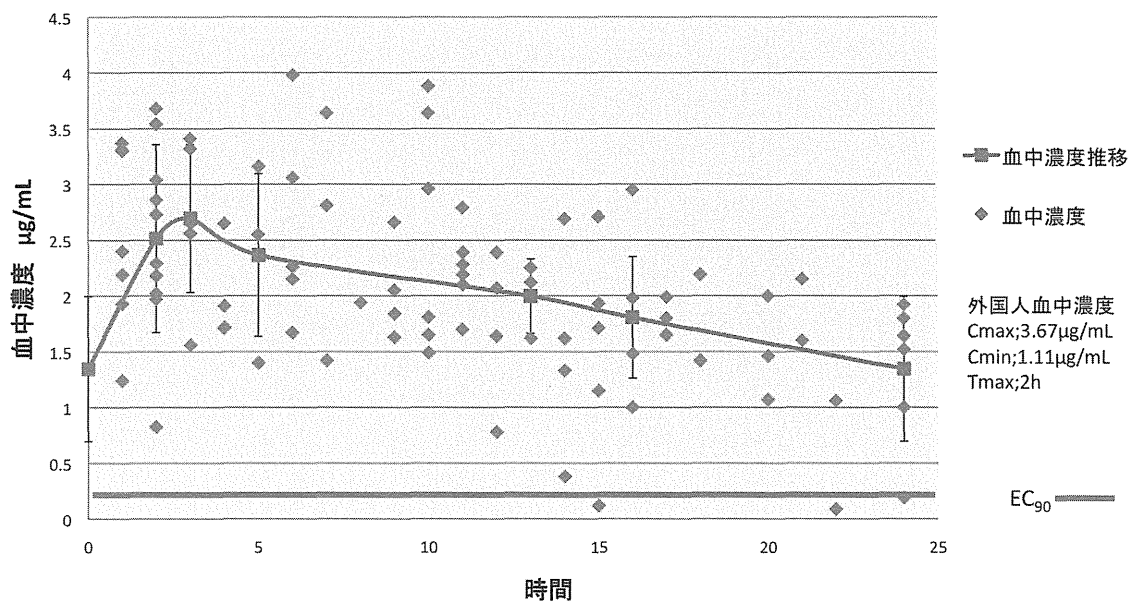
血中濃度の推移とパラメータの比較



(図12)



(図13)



(図14) DTG 血中濃度結果

(表1) ホームページへのアクセス状況

期間:2007年2月15日～2014年12月31日

	ページ	備考	ページビュー	訪問者数
1	トップページ		18727	11609
2	抗HIV薬の相互作用		7191	4304
3	情報掲示板	旧目次ページ	2103	1222
4	研究の目的		1827	1263
5	情報掲示板-抗HIV薬のTDMについて		1765	1448
6	ID/パスワードの申し込み		1289	916
7	血中濃度測定依頼	メンバーのみ	1237	646
8	依頼・送付の流れ	メンバーのみ	1062	661
9	抗HIV薬の相互作用-スタンドアローン版ダウンロード		748	631
10	血中濃度測定-申請書ダウンロード	メンバーのみ	671	422
11	CYP2B6遺伝子検査について	メンバーのみ	570	366
12	測定できる薬品名	メンバーのみ	898	591
13	抗HIV薬の相互作用-Windows版プログラムのダウンロード		171	158
14	CYP2B6の遺伝子型に基づくEFVの減量投与について	メンバーのみ	170	123
15	抗HIV薬 体内動態一覧PDF	公開中止	164	148
16	ケースカードのダウンロード	メンバーのみ	153	99
17	CYP2B6遺伝子検査-ご確認	公開中止	117	82
18	抗HIV薬 組み合わせ投与量一覧PDF	メンバーのみ	110	106
19	CYP2B6遺伝子検査-お申し込み	メンバーのみ	109	71
20	抗HIV薬 動態特性PDF	公開中止	102	94



## 近畿ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究

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	国立病院機大阪医療センター・感染症内科
	鈴木佐知子	国立病院機大阪医療センター・エイズ先端医療研究部
	蘆田 美紗	国立病院機大阪医療センター・エイズ先端医療研究部
	松本絵梨奈	国立病院機大阪医療センター・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株の動向調査のためにサーベイランスを行った。また、プロテアーゼ阻害剤による治療中にインテグラーゼ領域の変異を検出した 1 例について検討した。2014 年に実施した耐性検査のうち未治療の状態での薬剤耐性検査が行われた 73 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を 6 件に認めた。T215X や M46I など例年認められる変異であった。インテグラーゼ阻害剤の未経験者でブースターを併用しないプロテアーゼ阻害剤による治療患者において T66A 変異を認めた。獲得機序は不明であり、PCR やシーケンス反応によるアーチファクトの可能性も否定できなかった。

### A. 研究目的

薬剤耐性ウイルスは伝搬性と獲得性に分類されるが、近年の抗 HIV 薬の進歩とともに、獲得性の薬剤耐性の出現は減少してきている。一方で、伝搬性の薬剤耐性株は全国的には増加傾向であり、最適な薬剤の選択のためにその動向に注目する必要がある。そこで、新規診断 HIV 感染者における薬剤耐性株の動向調査を行った。2014 年に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、PR 領域とインテグラーゼ (IN) 領域に耐性変異を認めた症例について後方視的に検討を行った。

### 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。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、WHO の 2009 年のリストを用いた。

(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にて承認を得た。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

当院の年間初診患者数は、ここ数年は 200 例以上で経過していたが、2014 年は 187 例と大幅な減少を認めた (図 1)。累積患者数は 2849 例となった。居住区別の年間初診患者数の推移を図 2 に示す。2014 年の数値は 2014 年 10 月の時点での数値を外挿して推定した。大阪府外からの初診患者は 2011 年から、大阪市以外の大阪府からの初診患者は 2013 年から減少傾向となっていた。2014 年は大阪市に居住している初診患者が大幅に減少してい

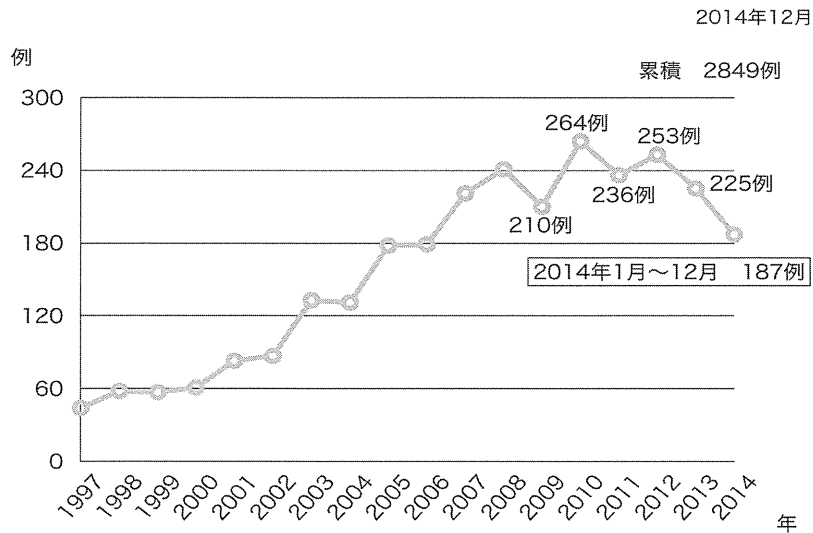


図1 初診患者数の年次推移：大阪医療センター

た。これらの観察から、大阪において新規感染者数の減少の可能性が示された。そこで、エイズ動向委員会からの報告（近畿ブロックおよび大阪府）と当院初診患者数の比較を行った（図3）。当院の初診患者数は、近畿ブロックからの報告数より大阪府からの報告数に近い数値を示していた。2012年のみ近畿ブロックからの報告数に近似していたが、これは報告もれによるものと考えられた。2014年はいずれの報告数・患者数ともここ数年と比較し低下していた。以上のことから、単年度の観察であるが大阪において新規感染が減少している可能性が示された。図4は累積患者数の推移と、服薬患者数（その年に抗HIV薬を処方した症例数）を示している。2014年は11月の時点で1910例に対して抗HIV療法を行っていた。年間のCD4数やウイルス量の検査数は10000件以上となったが、2013年は2012年と比較して検査数に大きな変化を認めなかった（図5）。年間の耐性検査の検査数は、変動を認めるものの、2012年度は過去最大の239件であった。2014年に未治療のまま薬剤耐性検査が実施された症例は73症例であった。その症例の患者背景を図6に示した。約4割が初回検査でHIV陽性が判明した。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。2010年から2014年の耐性変異の結果を図4に示す。2014年は耐性変異を6件に認めた。T215XやM46Iなど例年認められる変異であった。

抗HIV療法を施行中のHIV感染者のうち2014

年の耐性検査で、プロテアーゼ領域とインテグラーゼ領域にメジャー変異を示した症例を1例認めた（図8）。この症例は、抗HIV療法前の耐性検査ではメジャー変異を認めなかった。ブースターを併用しないメジメンで抗HIV療法を開始し、抗ウイルス効果は良好であった。しかし、2012年から内服率の低下に伴い、ウイルス量のリバウンドが複数回認められるようになった。2013年の耐性検査では逆転写酵素領域のM184Vとインテグラーゼ領域のT66T/Aを認めた（図9）。2014年にはM184Vに加え、プロテアーゼ領域にI50Lの変異を認めた。

#### D. 考察

2014年は当院の初診患者数が大幅な減少を認めた。中隔拠点病院の整備に伴い、他府県からの初診患者数は2011年頃から減少傾向となっていたが、2013年からは大阪府内からの初診患者の減少も認められ、2014年は大阪市内からの初診患者数の減少も認めた。エイズ動向委員会からの中間報告においても同様の傾向が認められており、少なくとも大阪においては感染者の発生数は横ばいから減少傾向に転じているかもしれないが、このことは今後数年間の動向で見極める必要がある。また、2012年は、当院の初診患者数と比較してエイズ動向委員会からの報告数が少なく、報告もれの可能性が指摘されている。HIV感染者に関する当院の補足率は高いため、新規HIV感染者の紹介があれば必ず前医に届け出の有無を確認することが今後も必要である。

上記のような症例数の減少もあり、2014年は例年と比較して耐性検査の実施数が減少していた。当院

においては、プロテアーゼ領域の M46 変異や逆転写酵素領域の T215 変異が散見されているが、症例数としては1割を超えることはなく、流行株として存在している伝搬性の耐性株は低い水準にとどまれていると思われた。

獲得性の耐性変異の症例も近年減少しているが、ブースターを併用していないプロテアーゼ阻害剤を使用している場合は薬剤耐性の獲得の危険性が増加することが知られている。昨年度に報告した通り、プロテアーゼ領域の耐性変異の多くは伝搬性のものか、ブースターを併用しないプロテアーゼ阻害剤の使用に伴うものである。本症例も内服率が低下したことを契機に ATV に高度耐性が推測されるウイルスの出現を認めた。2006年と比較すると現在は新規の抗 HIV 薬が多数登場したため、ブースターを併用しないプロテアーゼ阻害剤の使用は控えるべきであろう。また、本症例はインテグラーゼ阻害剤に対して未経験にもかかわらずインテグラーゼ領域に T66A 変異を認めた。一般にインテグラーゼ阻害剤の耐性株は流行株として定着していないものの、T66 は治療未経験者においても少数例であるが報告がある (JID 2011; 203:1204)。本症例が T66A 変異をどのように獲得したか、その機序は不明であり、PCR やシーケンス反応によるアーチファクトの可能性も除外できないが、このような耐性株の動向には注目してサーベイランスを続ける必要がある。

## E. 結論

新規診断患者における HIV の薬剤耐性遺伝子の検索を73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を6件に認めた。T215X や M46I など例年認められる変異であった。インテグラーゼ阻害剤の未経験者でブースターを併用していないプロテアーゼ阻害剤による治療中患者で、ウイルス量がリバンウドした際に T66A 変異の出現を認めたが、獲得機序等については今後の解析が必要である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1) 原著論文

1. Yajima K, Uehira T, Otera H, Koizumi Y, Watanabe D, Kodama Y, Kuzushita N, Nishida Y, Mita E, Mano M, Shirasaka T. A case of non-cirrhotic portal hypertension associated with anti-retroviral therapy in a Japanese patient with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Chemother.* 20(9):582-5. 2014.
2. Ogawa Y, Watanabe D, Hirota K, Ikuma M, Yajima K, Kasai D, Mori K, Ota Y, Nishida Y, Uehira T, Mano M, Yamane T, Shirasaka T. Rapid multiorgan failure due to large B-cell lymphoma arising in human herpesvirus-8-associated multicentric Castleman disease in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Intern*

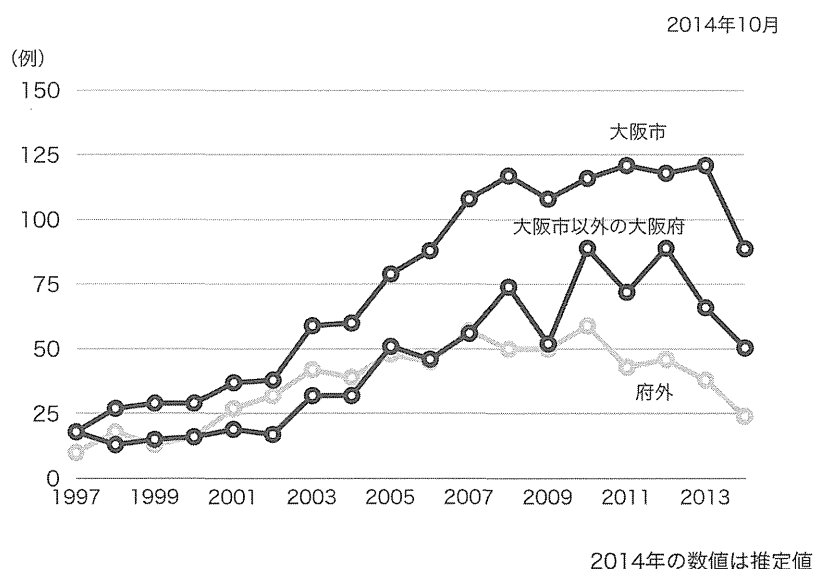


図2 居住地域別の初診患者数の推移

Med. 253(24):2805-9. 2014.

3. 渡邊 大：インテグラーゼ阻害薬耐性 HIV-1 変異株の出現、HIV 感染症の AIDS の治療 (5):42-45、2014 年.

H. 知的所有権の出願・取得状況  
なし

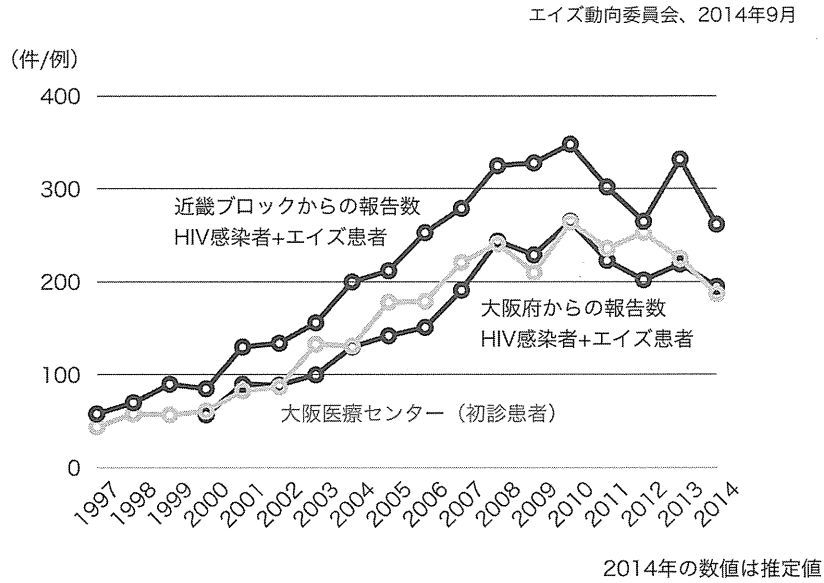


図3 近畿・大阪からの報告数との比較

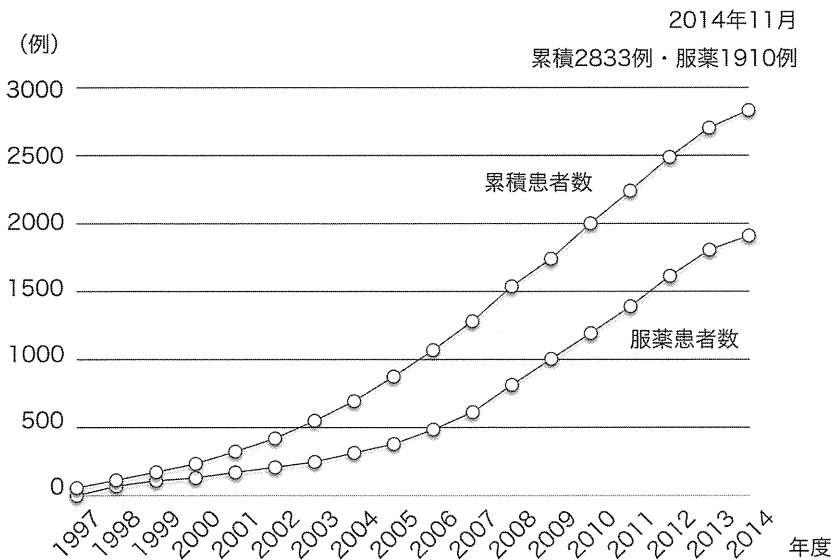


図4 累積患者数と年間服薬患者数の推移



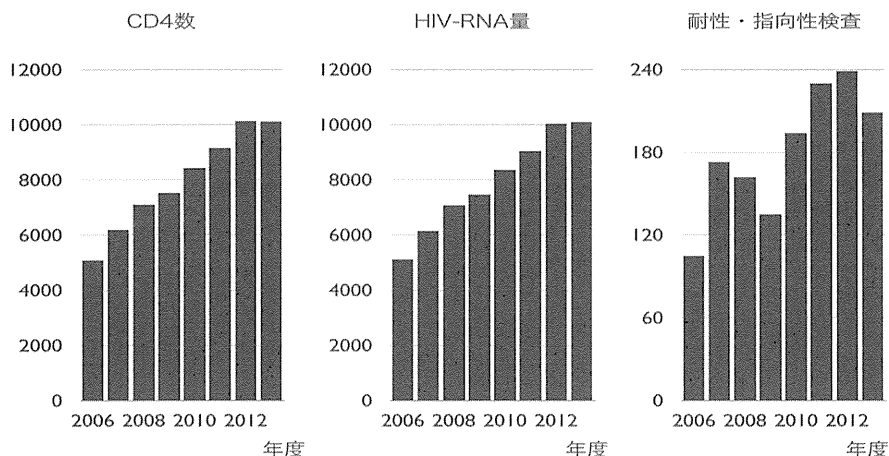


図 5 年間の検査数

治療未経験者73例から検体採取

性別		HIV検査歴		サブタイプ	
男性	73例 (100%)	初回検査	30例 (41%)	B	70例 (96%)
				AE	3例 (4%)

推定感染場所		推定感染経路		肝炎	
国内	66例 (90%)	同性間	57例 (78%)	HBsAg陽性	8例 (11%)
国外	2例 (3%)	異性間	14例 (19%)	HCVAbs陽性	0例 (0%)
不明	5例 (7%)	その他	2例 (3%)		

調査登録時期	
調査年内	42例 (57%)
事後追加	31例 (42%)

図 6 2014 年 耐性検査 患者背景

2010年	NRTI (79症例)		NNRTI (79症例)		PI (85症例)	
	T69D	1例	K103N	1例	D30N	2例
	M184V	1例			N88D	2例
	K219Q	1例				
2011年	NRTI (97症例)		NNRTI (97症例)		PI (99症例)	
	T215X	4例	なし		M46L	1例
				I54T	1例	
2012年	NRTI (93症例)		NNRTI (93症例)		PI (93症例)	
	T215X	1例	なし		なし	
2013年	NRTI (107症例)		NNRTI (107症例)		PI (107症例)	
	T69D	1例	なし		M46I	1例
	M184V	1例			M46L	1例
	T215X	3例			I85V	1例
	K219Q	1例				
2014年	NRTI (73症例)		NNRTI (73症例)		PI (73症例)	
	T215X	4例	なし		M46I	2例

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

図 7 2010～2014 年上半期 耐性検査

47 歳男性、日本人、推定感染経路：同性間性的接触、当院初診日 2005 年 7 月  
サブタイプ B

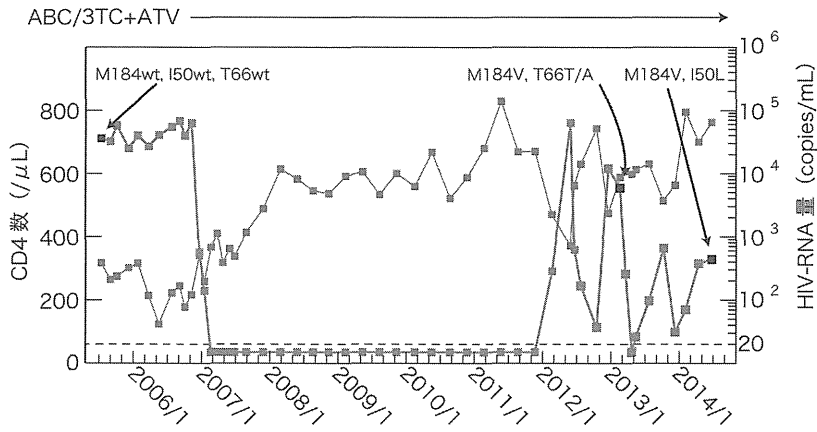
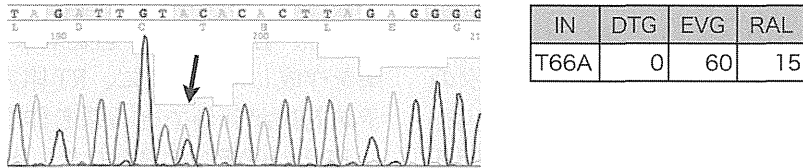


図 8 T66A と I50L の耐性変異を認めた症例

Major

T66A is a nonpolymorphic mutation selected in patients receiving EVG and RAL, usually occurring in combination with other INI-resistance mutations. It reduces EVG susceptibility by ~10-fold. It does not appear to reduce RAL or DTG susceptibility.



Stanford HIV Resistance Database, May 16, 2014

図 9 インテグラーゼ領域の T66T/A 変異



## HIV 存在下における HBV 及び HCV 遺伝子解析

～抗レトロウイルス療法による HBV 暴露後感染予防効果の検討～

研究分担者 渡邊 綱正 名古屋市立大学大学院医学研究科 講師

### 研究要旨

B 型肝炎ウイルス (HBV) に効果を有するテノフォビル (TDF) やラミブジン (3TC) を含む抗 HIV 療法によって、新規 HBV 感染を予防できる可能性がいくつか報告されている。新規の培養細胞である初代ヒト肝細胞 (PHH) を使い *in vitro* における HBV 感染実験系を構築し、各種薬剤の効果を検討した。高力価抗 HBs ヒト免疫グロブリン (HBIG) とは異なり、核酸系逆転写酵素阻害剤 (RT 阻害剤) である TDF と 3TC では HBV 感染はブロックせず、初期感染細胞からのウイルス粒子産生を抑制して感染細胞の広がりを阻止することを明らかとした。さらに、HBV 感染 48 時間以内に RT 阻害剤を投与開始すれば、ヒトで報告されている暴露前 (PrEP) と同様の再感染細胞の広がりを阻止することを明らかとした。この効果は HBIG と同様で、HIV に対して暴露後感染予防 (PEP) に使用されている RT 阻害剤は、HBV に対しても PEP として使用できる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

現在の HBV 感染は HIV 感染と同様に性感染症として伝播しており、したがって常に重感染リスクの高い HBV を念頭に入れた HIV 対応が必要である。本邦のデータでは、HIV-1 感染者の約 6% に B 型肝炎ウイルス (HBV) の重感染が検出されている。HIV/HBV 重感染患者の後ろ向き疫学調査から、抗 HBV 効果を有するテノフォビル (TDF) やラミブジン (3TC) を含む抗 HIV 療法 (ART) によって新規 HBV 感染を予防できる (暴露前感染予防; PrEP) 可能性が報告された。HIV に対して暴露前 (PrEP) および暴露後感染予防 (PEP) に使用されている核酸系逆転写酵素阻害剤 (RT 阻害剤) と同様に、HBV に対する PrEP の可能性が示唆された RT 阻害剤が PEP として効果を有するか検討し、冷蔵保存かつ注射器による接種が必須であるワクチンないし高力価抗 HBs ヒト免疫グロブリン (HBIG) が使用できない医療過疎地域における HBV/HIV 感染予防と成り得るか検討することを今回の目的とした。

### B. 研究方法

近年、新たに樹立された HBV 感染細胞培養系で

あるキメラマウス由来の初代ヒト肝細胞 (PHH) を用いて、独自に HBV 感染系ならびに感染防御評価系を作成した。さらに、RT 阻害剤による HBV 感染予防効果が評価できる系を作成し、PrEP のみでなく PEP の可能性を検証した。本研究では、血液などを使用する場合にはインフォームドコンセントの取得された症例のみを取り扱い、使用にあたっては連結可能匿名化を行うことで被験者のプライバシーは完全に保護することとした。本試験で結果を公表する際は、被験者・協力者を特定できる情報を含まないこととし、ヘルシンキ宣言の精神、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。

### C. 研究結果

1 細胞あたり 5 コピーの HBV 血清を PHH に接種すると、接種 5 日目より培養上清中 HBV DNA 量が増加し、さらにウイルス蛋白である HBsAg も培養上清中に増加した。その後、経時的なウイルス感染細胞の拡大を HBV 暴露後 27 日まで確認した。次に、あらかじめ 3TC および TDF を添加した状態に HBV を感染させると培養上清中の HBV 産生量は 1/100 以下に抑えられたが、接種後 5 日後に薬剤添加を中

止すると再度上清中 HBV DNA が上昇し、対照群である未処理条件の約 1/10 まで回復した。さらに、培養上清中の HBsAg 量はすべての群で検出され、3TC や TFV による感染阻止効果は認めなかった。一方、コントロールである HBIG をあらかじめ添加した PHH では、HBV 感染を完全に阻止していた。HBsAg に対する免疫染色で感染細胞数を経時的に観察すると、RT 阻害剤投与群では初期感染細胞はコントロール群と差は無く、その後の感染細胞の広がり、すなわちウイルス粒子産生による近隣細胞への再感染を阻止していることが明らかとなった。次に、PEP 効果検証のため HBV 感染 24 時間後から 17 日後まで段階的に RT 阻害剤投与を開始すると、HBV 感染 48 時間以内に投与開始した群において PrEP と同様の再感染細胞の広がりを阻止することを明らかとした。この効果は HBIG と同様であった。すなわち、HBV 感染成立後の再感染細胞拡大を阻止し PrEP として臨床効果を有する RT 阻害剤は、PEP 目的に暴露後 48 時間以内に投与を開始すれば臨床的にも HBV 感染予防効果を有する可能性が示唆された。

#### D. 考察

HBIG とは異なり HBV 感染をブロックすることはできない RT 阻害剤でも、感染前から、あるいは感染後 48 時間以内の早期に投与を開始すれば、HBV 感染細胞数を抑えて HBV を発症することなく感染予防効果を有する可能性が示唆された。ART の導入により HIV 感染例の生命予後は大幅に改善したが、今後は非 AIDS 関連死、特に発癌リスクの増加などが新たな問題が挙げられる。HBV 感染症は、長期予後として肝癌を発症することが知られていることから、今後の感染予防は非常に重要である。今回の検討から、現在行われている冷蔵保存かつ注射器による接種が必須であるワクチンないし高力価抗 HBs ヒト免疫グロブリン (HBIG) が使用できない場合、経口投与である RT 阻害剤が HBV 感染予防に使用できる可能性が示された。現在行われている HIV 暴露後対策である RT 阻害剤服用を応用すれば、重感染リスクの高い HBV に対する感染予防を合わせて行うことができるかもしれない。今後は、アフリカないし南アジアなどの医療過疎地域における感染予防対策として応用されることを期待したい。

#### E. 結論

新たな HBV 感染培養細胞系を応用し、RT 阻害剤投与による HBV 感染予防対策として PrEP のみでなく PEP の有効性を明らかとした。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1) 原著論文

1. Watanabe T, Hamada-Tsutsumi S, Yokomaku Y, Imamura J, Sugiura W, Tanaka Y. Post-Exposure Prophylactic Effect of HBV-active Antiretroviral Therapy Against Hepatitis B Virus Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(2):1292-8, 2015.

##### 2) 学会発表雑誌名

1. Watanabe T, Hamada-Tsutsumi S, Shinkai N, Iio E, Matsunami K, Iijima S, Murakami S, Omagari K, Isogawa M, Sugiura W, Tanaka Y. Pre- and Post-Exposure Prophylaxis against Hepatitis B Virus Infection by HBV-active Antiretroviral Therapy. The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov.7-11,2014. Boston.
2. Hamada-Tsutsumi S, Watanabe T, Murakami S, Iio E, Matsunami K, Iijima S, Omagari K, Shinkai N, Sugiura W, Tanaka Y. Post-exposure prophylactic effect of nucleot(s)ide analogues demonstrated using primary human hepatocytes isolated from chimeric mice. The 11th JSH Single Topic Conference. Nov.20-21,2014. Hiroshima.
3. 渡邊綱正, 横幕能行, 杉浦互, 田中靖人. 免疫不全を呈する HIV 感染合併 HBV 例に対するペグインターフェロン治療効果. 第 50 回日本肝臓学会総会. 平成 26 年 5 月 29 日~30 日. 東京.
4. 飯尾悦子, 渡邊綱正, 杉浦互, 坂本知行, 城卓志, 田中靖人. HBV genotype G/Ae recombinant の臨床的・ウイルス学的特徴の検討. 第 18 回日本肝臓学会大会. 平成 26 年 10 月 23 日~24 日. 神戸.
5. 喜田裕一, 岩瀬弘明, 平嶋昇, 都築智之, 島田昌明, 桶屋将之, 龍華庸光, 久野剛史, 田中優作, 浦田登, 江崎正哉, 加藤文一郎, 後藤百子, 水田りな子, 横幕能行, 今村淳治, 中畑征史, 渡邊綱正. 当院での経験した HIV 陽性患者の肝腫瘍性病変の検討. 第 56 回日本消化器病学会大会. 平成 26 年 10 月 23 日~25 日. 神戸.
6. 重見麗, 蜂谷敦子, 松田昌和, 今村淳治, 渡邊綱正, 横幕能行, 岩谷靖雅, 杉浦互. HIV-1 感染急性期における HIV 特異的な病態バイオマーカーの探索について. 第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会. 平成 26 年 12 月 3 日~5 日. 大阪.

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

## 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 H26 年度

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakurai, D, Iwatani, Y, Ohtani, H, Naruse, T, Terunuma, H, Sugiura, W, Kimura, A	APOBEC3H polymorphisms associated with the susceptibility to HIV-1 infection and AIDS progression in Japanese	Immunogenetics			2015 in press
Watanabe T, Hamada-Tsutsumi S, Yokomaku Y, Imamura J, Sugiura W, Tanaka Y	Post-Exposure Prophylactic Effect of HBV-active Antiretroviral Therapy Against Hepatitis B Virus Infection	Antimicrobial agents and chemotherapy	59(2)	1292-8	2015
Nakayama-Hosoya, Ishida, Youngblood, Nakamura, Hosoya, Koga, Koibuchi, Iwamoto, Kawana-Tachikawa	Epigenetic Repression of Interleukin 2 Expression in Senescent CD4+ T Cells During Chronic HIV Type 1 Infection	J Infect Dis	211	28-39	2015
Aoki A, Moro H, Watanabe T, Asakawa K, Miura S, Moriyama M, Tanabe Y, Kagamu H, Narita I	A case of severe thrombocytopenia associated with acute HIV-1 infection	Int J STD AIDS	26(3)	209-11	2015
Matsushita, S., Yoshimura, K., Ramirez, K.P., Pisupati, J., Murakami, T	Passive transfer of neutralizing monoclonal antibody KD-247 reduces plasma viral load in patients chronically infected with HIV-1	AIDS	29(4)	453-462	2015
Ramirez, K.P., Kuwata, T., Maruta, Y, Tanaka K., Muntasir, A., Yoshimura, K., Matsushita, S	Complementary and synergistic activities of anti-V3, CD4bs and CD4i antibodies derived from a single individual can cover a wide range of HIV-1 strains	Virology	475	187-203	2015
Kirby, K. A., Ong Y. T., Hachiya, A., Laughlin, T.G., Chiang, L.A., Pan Y., Moran, J.L., Marchand, B., Singh, K., Gallazzi, F., Quinn, T.P., Yoshimura, K., Murakami, T., Matsushita S., Sarafianos, S.G.	Structural basis of clade-specific HIV-1 neutralization by humanized anti-V3 monoclonal antibody KD-247	The FASEB Journal	29	1-11	2015
Yoshida S, Hattori J, Matsuda M, Okada K, Kazuyama Y, Hashimoto O, Ibe S, Fujisawa SI, Chiba H, Tatsumi M, Kato S, Sugiura W	Japanese External Quality Assessment Program to Standardize HIV-1 Drug-Resistance Testing (JEQS2010 Program) Using In Vitro Transcribed RNA as Reference Material	AIDS research and human retroviruses			2014 in press
Shiino T, Hattori J, Yokomaku Y, Iwatani Y, Sugiura W	Phylogenetic Analysis Reveals CRF01_AE Dissemination between Japan and Neighboring Asian Countries and the Role of Intravenous Drug Use in Transmission	PloS one	9(7)	e102633	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kudoh A, Takahama S, Sawasaki T, Ode H, Yokoyama M, Okayama A, Ishikawa A, Miyakawa K, Matsunaga S, Kimura H, Sugiura W, Sato H, Hirano H, Ohno S, Yamamoto N, Ryo A	The phosphorylation of HIV-1 Gag by atypical protein kinase C facilitates viral infectivity by promoting Vpr incorporation into virions	Retrovirology	11	9	2014
Imahashi M, Izumi T, Watanabe D, Imamura J, Matsuoka K, Ode H, Masaoka T, Sato K, Kaneko N, Ichikawa S, Koyanagi Y, Takaori-Kondo A, Utsumi M, Yokomaku Y, Shirasaka T, Sugiura W, Iwatani Y, Naoe T	Lack of Association between Intact/Deletion Polymorphisms of the APOBEC3B Gene and HIV-1 Risk	PloS one	9(3)	e92861	2014
Gu L, Kawana-Tachikawa A, Shiino T, Nakamura H, Koga M, Kikuchi T, Adachi E, Koibuchi T, Ishida T, Gao GF, Matsushita M, Sugiura W, Iwamoto A, Hosoya N	Development and Customization of a Color-Coded Microbeads-Based Assay for Drug Resistance in HIV-1 Reverse Transcriptase	PloS one	9(10)	e109823	2014
Kitazawa T, Yoshino Y, Suzuki S, Koga I, Ota Y	Lopinavir inhibits insulin signaling by promoting protein tyrosine phosphatase 1B expression	Exp Ther Med	8	851-855	2014
Kuse, Akahoshi, Gatanaga, Ueno, Oka, Takiguchi	Selection of T18-8V mutant associated with long-term control of HIV-1 by cross-reactive HLA-B*51:01-restricted cytotoxic T cells	Journal of Immunology	193(10)	4814-22	2014
Mizushima, Tanuma, Dung, Trung, Lam, Gatanaga, Kikuchi, Van Kinh, Oka	Low body weight and tenofovir use are risk factors for renal dysfunction in Vietnamese HIV-infected patients. A prospective 18-month observation study	Journal of Infection and Chemotherapy	20(12)	784-788	2014
Nishijima, Kawasaki, Tanaka, Mizushima, Aoki, Watanabe, Kinai, Honda, Yazaki, Tanuma, Tsukada, Teruya, Kikuchi, Gatanaga, Oka	Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up	AIDS	28(13)	1903-10	2014
Nishijima, Tsuchiya, Tanaka, Joya, Hamada, Mizushima, Aoki, Watanabe, Kinai, Honda, Yazaki, Tanuma, Tsukada, Teruya, Kikuchi, Oka, Gatanaga	Single-nucleotide polymorphisms in the UDP-glucuronosyltransferase 1A-3' untranslated region are associated with atazanavir-induced nephrolithiasis in patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	69(12)	3320-28	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishijima, Gatanaga, Teruya, Tajima, Kikuchi, Hasuo, Oka	Brain magnetic resonance imaging screening is not useful for HIV-1-infected patients without neurological symptoms	AIDS Research and Human Retroviruses	30(10)	970-974	2014
Watanabe, Nagata, Sekine, Watanabe, Igari, Tanuma, Kikuchi, Oka, Gatanaga	Asymptomatic intestinal amebiasis in Japanese HIV-1-infected individuals	American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	91(4)	816-820	2014
Ishikane, Watanabe, Tsukada, Nozaki, Yanase, Igari T, Masaki N, Kikuchi, Oka, Gatanaga	Acute Hepatitis C in HIV-1 Infected Japanese Cohort: Single Center Retrospective Cohort Study	PLoS One	9(6)	e100517	2014
Sun, Fujiwara, Shi, Kuse, Gatanaga, Appay, Gao, Oka, Takiguchi	Superimposed epitopes restricted by the same HLA molecule drive distinct HIV-specific CD8+ T cell repertoires	Journal of Immunology	193(1)	77-84	2014
Tsuchiya, Hayashida, Hamada, Kato, Oka, Gatanaga	Low raltegravir concentration in cerebrospinal fluid in patients with ABCG2 genetic variants	Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes	66(5)	484-486	2014
Tanuma, Quang, Hachiya, Joya, Watanabe, Gatanaga, Van Vinh Chau, ChinhT, Oka	Low prevalence of transmitted drug resistance of HIV-1 during 2008-2012 antiretroviral therapy scaling up in Southern Vietnam	Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes	66(4)	358-364	2014
Eguchi, Takatsuki, Soyama, Hidaka, Nakao, Shirasaka, Yamamoto, Tachikawa, Gatanaga, Kugiyama, Yatsuhashi, Ichida, Kokudo	Analysis of the hepatic functional reserve, portal hypertension, and prognosis of patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection through contaminated blood products in Japan	Transplantation Proceedings	46(3)	736-738	2014
Rahman, Kuse, Murakoshi, Chikata, Gatanaga, Oka, Takiguchi	Raltegravir and elvitegravir-resistance mutation E92Q affects HLA-B*40:02-restricted HIV-1-specific CTL recognition	Microbes and Infection	16(5)	434-438	2014
Gatanaga, Nishijima, Tsukada, Kikuchi, Oka	Clinical importance of hyper-beta-2-microglobulinuria in patients with HIV-1 infection on tenofovir-containing antiretroviral therapy	Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes	65(4)	e155-157	2014
Chikata, Carlson, Tamura, Borghan, Naruto, Hashimoto, Murakoshi, Le, Mallal, John, Gatanaga, Oka, Brumme, Takiguchi	Host-specific adaptation of HIV-1 subtype B in the Japanese population	Journal of Virology	88(9)	4764-75	2014



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kikuchi, Iwabu, Tada, Kawana Tachikawa, Koga, Hosoya, Nomura, Brumme, Jessen, Pereyra, Piechocka-Trocha, D. Walker, Iwamoto, Tokunaga, and Miura	Anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif protein is attenuated in elite controllers	J Virol			2014 in press
Han, Kawana-Tachikawa, Shimizu, Zhu, Nakamura, Adachi, Kikuchi, Koga, Koibuchi, Gao, Sato, Yamagata, Martin, Fukai, Brumme, Iwamoto	Switching and emergence of CTL epitopes in HIV-1 infection	Retrovirology	11	38	2014
Okame, Takaya, Sato, Adachi, Ohno, Kikuchi, Koga, Oyaizu, Ota, Fujii, Iwamoto, Koibuchi	Complete regression of early-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma in an HIV-1-infected patient following Helicobacter pylori eradication therapy	Clin Infect Dis	58	1490-2	2014
Takebe Y, Naito Y, Raghvani J, Fearnhill E, Sano T, Kusakawa S, Mbisa JL, Zhang H, Matano T, Brown AJL, Pybus OG, Dunn D, Kondo M	Intercontinental dispersal of HIV-1 subtype B associated with transmission among Men Who have sex with Men in Japan	J Virol	88	9864-76	2014
Watanabe T, Tokumoto Y, Hirooka M, Koizumi Y, Tada F, Ochi H, Abe M, Kumagi T, Ikeda Y, Matsuura B, Takada K, Hiasa Y	An HBV-HIV Co-infected Patient Treated with Tenofovir-based Therapy who Achieved HBs Antigen/Antibody Seroconversion	Internal Medicine	53	1343-46	2014
Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Ishimine T, Higa F, Kaneshima H, Fujita J	The prevalence of airway obstruction among Japanese HIV-positive male patients compared with general population; a case-control study of single center analysis	J Infect Chemother	20(6)	361-4	2014
Nakamura K, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Tamayose M, Yara S, Higa F, Fujita J	Pure red cell aplasia induced by lamivudine without the influence of zidovudine in a patient infected with human immunodeficiency virus	Intern Med	53(15)	1705-8	2014
Yoshimura K, Harada S, Boonchawalit S, Kawanami Y, Matsushita S	Impact of maraviroc-resistant and low-CCR5- adapted mutations induced by in vitro passage on sensitivity to anti-envelope neutralizing antibodies	J Gen Virol	95	1816-26	2014
Furukawa Y, Hashiguchi T, Minami R, Yamamoto M, Takashima H	Exacerbation of microcytic anemia associated with cessation of anti-retroviral therapy in an HIV-1-infected patient with beta thalassemia	J Infect Chemother	20(6)	387-9	2014
Yagura H, Shibata M, Kushida H, Yoshino M, Nakata I, Uehira T, Morita S, Shirasaka T, Teraoka R, Kuwahara T, Kitagawa S	Thermal Stability of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Suspension	Jpn J Pharm Health Care Sci	40(4)	230-236	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yajima K, Uehira T, Otera H, Koizumi Y, Watanabe D, Kodama Y, Kuzushita N, Nishida Y, Mita E, Mano M, Shirasaka T	A case of non-cirrhotic portal hypertension associated with anti-retroviral therapy in a Japanese patient with human immunodeficiency virus infection	J Infect Chemother	20(9)	582-5	2014
Ogawa Y, Watanabe D, Hirota K, Ikuma M, Yajima K, Kasai D, Mori K, Ota Y, Nishida Y, Uehira T, Mano M, Yamane T, Shirasaka T	Rapid multiorgan failure due to large B-cell lymphoma arising in human herpesvirus-8-associated multicentric Castleman disease in a human immunodeficiency virus-infected patient	Intern Med	253(24)	2805-9	2014
Watanabe T, Hamada-Tsutsumi S, Yokomaku Y, Imamura J, Sugiura W, Tanaka Y	Post-Exposure Prophylactic Effect of HBV-active Antiretroviral Therapy Against Hepatitis B Virus Infection	Antimicrob Agents Chemother			2014 in press
佐藤麻希、阿部憲介、山本善彦、諏江裕、伊藤俊広	東日本大震災の経験から考える災害時の抗 HIV 薬供給と服薬支援策の課題	日本エイズ学会誌	16	105-109	2014
井門敬子、木村博史、田中守、田中亮裕、高田清式、荒木博陽	薬学部実務実習における抗 HIV 薬模擬服薬体験を取り入れた HIV 実習の評価	日本病院薬剤師会雑誌	50	871-875	2014
永井孝宏、児玉泰光、黒川 亮、山田瑛子、村山正晃、池野 良、田邊嘉也、高木律男	新潟大学医歯学総合病院歯科における HIV 感染症患者の臨床的検討	日本エイズ学会誌	16	148-154	2014
國本雄介、吉野宗宏、大石裕樹、原田幸子、井上正朝、佐藤麻希、内山真理子、齋藤直美、丸山一郎、下川千賀子、畝井浩子、松本俊治、増田純一、千田昌之、和泉啓司郎、宮本篤	HIV 感染症診療における薬剤師介入が医療者側へもたらす効果に関する実態調査—エイズ治療ブロック拠点病院および ACC における検討—	医療薬学	40(8)	471-479	2014
渡邊 大	インテグラーゼ阻害薬耐性 HIV-1 変異株の出現	HIV 感染症の AIDS の治療	5	42-45	2014

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 とその薬剤耐性株の動向把握に関する研究」班  
平成 26 年度 総括・分担研究報告書

発行日 2015 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

