

201518006A

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策政策研究事業

急速な病期進行あるいはセロネガティブ感染を伴う

新型 HIV の国内感染拡大を検知可能な

サーベイランスシステム開発研究

-平成 27 年度 総括・分担研究報告書-

研究代表者

川 畑 拓 也

大阪府立公衆衛生研究所

平成 28 (2016) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策政策研究事業

急速な病期進行あるいはセロネガティブ感染を伴う

新型 HIV の国内感染拡大を検知可能な

サーベイランスシステム開発研究

-平成 27 年度 総括・分担研究報告書-

研究代表者

川 畑 拓 也

大阪府立公衆衛生研究所

平成 28 (2016) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策政策研究事業
「急速な病期進行あるいはセロネガティブ感染を伴う
新型 HIV の国内感染拡大を検知可能なサーベイランスシステム開発研究」

研究班班員名簿

研究代表者	川畑拓也	大阪府立公衆衛生研究所
研究分担者	白阪琢磨 塩田達雄 村上 努 森 治代 駒野 淳 小島洋子	国立病院機構大阪医療センター 大阪大学微生物病研究所 国立感染症研究所 大阪府立公衆衛生研究所 国立病院機構名古屋医療センター 大阪府立公衆衛生研究所
研究協力者 (50 音順)	青木理恵子 岩佐 厚 宇野健司 大北全俊 亀岡 博 菅野展史 木村 礼 清田敦彦 近藤雅彦 桜井賢二 貞升健志 塩野徳史 柴田敏之 白野倫徳 杉本賢治 高田昌彦 岳中美江 田端運久 辻 宏幸 中村幸生 中山英美 長島真美 伏谷加奈子 古林敬一 松浦基夫	特定非営利活動法人 CHARM 岩佐クリニック 奈良県立医科大学 東北大学 亀岡クリニック 菅野クリニック 堺市保健所感染症対策課 清田クリニック 近藤クリニック HIV と人権・情報センター 東京都健康安全研究センター MASH 大阪 大阪府健康医療部医療対策課 大阪市立総合医療センター 京橋杉本クリニック 高田泌尿器科 BULBY 田端医院 公益財団法人エイズ予防財団 中村クリニック 大阪大学微生物病研究所 東京都健康安全研究センター ふしたにクリニック そねざき古林診療所 堺市立総合医療センター

研究協力者
(続き)

毛受矩子
安井典子
渡邊 大

NPO 法人スマートらいふネット
大阪市保健所感染症対策課
国立病院機構大阪医療センター

平成 27 年度 研究報告書

目 次

I. 総括研究報告

- 急速な病期進行あるいはセロネガティブ感染を伴う新型 HIV の国内感染拡大を
検知可能なサーベイランスシステム開発研究 -総括研究報告- 1
川畑拓也 (大阪府立公衆衛生研究所)

II. 分担研究報告

1. 感染性分子クローンを用いた新型変異 HIV のウイルス学的解析 7
村上 努 他 (国立感染症研究所)
駒野 淳 (国立病院機構名古屋医療センター)
2. 新型変異 HIV-1 感染・早期発症者の症例について 9
小島洋子 他 (大阪府立公衆衛生研究所)
3. 新型変異 HIV の探索と病期進行及びセロネガティブ HIV 感染の検討 13
白阪琢磨 他 (国立病院機構大阪医療センター)
4. 急速な病期進行あるいはセロネガティブ感染を示す HIV 感染症例における宿主因子
の解析 17
塩田達雄 他 (大阪大学微生物病研究所)
5. 新型変異 HIV の遺伝子解析および分子疫学解析 19
森 治代、小島洋子 他 (大阪府立公衆衛生研究所)

6. 地域における個別施策層向け HIV 検査体制の強化……………	25
川畑拓也 他	(大阪府立公衆衛生研究所)

Ⅲ. 研究成果の刊行物一覧

研究成果の刊行物一覧……………	29
-----------------	----

I . 総括研究報告

急速な病期進行あるいはセロネガティブ感染を伴う 新型 HIV の国内感染拡大を検知可能なサーベイランスシステム開発研究

総括研究報告

研究代表者	川畑拓也	大阪府立公衆衛生研究所
研究分担者	白阪琢磨	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
	塩田達雄	大阪大学微生物病研究所
	村上 努	国立感染症研究所
	森 治代	大阪府立公衆衛生研究所
	駒野 淳	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
	小島洋子	大阪府立公衆衛生研究所

研究要旨

セロコンバージョンまでの期間が通常よりも長い、世界でも報告の少ないセロネガティブ HIV 感染の事例を端緒として、大阪府南部で病期進行が著しく早い傾向があるエイズ患者の局地的な集団から、世界に例を見ない挿入変異を共通して持ち、遺伝学的にも非常に近縁な HIV-1 (新型変異 HIV) を検出した。この感染者集団に見られる急速な病期進行やセロネガティブ感染がこの HIV の感染によるものであるかを明らかにするため、またこの HIV の流行状況を把握し感染拡大を阻止するため、以下の 4 項目について研究を行った。

1. 新型変異 HIV 感染の病態解析
 2. 新型変異 HIV の遺伝子疫学解析
 3. 個別施策層向け HIV 検査体制の強化
 4. 地域における HIV サーベイランス体制の強化
- その結果、2015 年度は以下のような結論を得た。

新型変異 HIV の臨床分離株は高い増殖能を示したが、新型変異 HIV に特徴的な 2 変異を導入した分子クローンの解析では、野生株との大きな差異はみとめなかった。ヒトゲノム解析のための採血を倫理審査の承認の下りた拠点病院において開始した。当所に加え大阪医療センターにおける過去の検体の解析結果より、新型変異 HIV は、近年、とくに 2011 年頃に大阪に出現したと推測された。また、遡及調査・確認検査の強化により、新たに 3 例の新型変異 HIV を確認した。MSM 向け検査では協力診療所を新たに 2 ヶ所増やし、検査体制を強化した。サーベイランスの強化のため、東京都健康安全研究センターの協力を得た。

A. 研究目的

セロコンバージョンまでの期間が通常よりも長く海外でも報告の希少なセロネガティブ HIV 感染例を端緒として、大阪府南部の病期進行が早い傾向を認める一群の HIV 感染者・エイズ患者から世界に例を見ない挿入変異を持つ HIV variant (以下、新型変異 HIV) を検出した。大阪府南部では新型変異 HIV に感染した患者が局地的に増加していた (Mori H, et al. AIDS 2015)。我々は新型変異 HIV が病期の急速な進行に関与する事を疑い、新たな伝搬を食い止め、新規感染者を見出すことが喫緊の課題と

考えた。これを達成するため、本研究は新型変異 HIV の臨床医学的・疫学的・ウイルス学的解析と、啓発・検査相談・支援・臨床が連携した HIV 検査・サーベイランスの強化・再編を目的にする。2015 年度は(1) 新型変異 HIV 感染の病態解析(2) 新型変異 HIV の遺伝子疫学解析(3) 個別施策層向け HIV 検査体制の強化(4) 地域における HIV サーベイランス体制の強化を実施した。

B. 研究方法

- (1) 新型変異 HIV 感染の病態解析

(1)-1: ウイルス学的解析: 当該 HIV は、p6gag 領域の特徴的な 5 アミノ酸重複挿入変異(以下 p6 変異)以外にインテグラーゼ領域のストップコドンに点突然変異(以下 IN 変異)も共通して持つ。両変異を単独、あるいは両方導入した 3 種の分子クローンをを用い、導入した変異がウイルス遺伝子の転写、翻訳、粒子形成、ウイルス産生効率、感染価におよぼす影響について検討した。また、患者から得られた新型変異 HIV の臨床分離株について、末梢血単核球(以下 PBMC)における増殖能および薬剤感受性を検討した。

(1)-2: 臨床医学的解析: 主治医の協力のもと新型変異 HIV 感染症例について臨床経過を収集・検討し、病期進行の実態を調査した。また、国立病院機構大阪医療センター(以下大阪医療センター)で過去に急性 HIV 感染症と診断された症例における病期進行に関して検討を行った。

(1)-3: 宿主側因子の解析: 新型変異 HIV 感染者であっても臨床経過が比較的穏やかな症例も存在する。そこで臨床経過が急速に進行する感染者のゲノムを解析し、HIV 感染症の病態進行と関連が示唆される遺伝的素因が集積しているか否かを検討した。

(2) 新型変異 HIV の遺伝子疫学解析

新型変異 HIV の遡及調査: 新型変異 HIV の流行実態を明らかにする目的で、大阪府立公衆衛生研究所(以下当所)と大阪医療センターにて保存している HIV-1 陽性検体について、HIV-1 gag-pol 領域の塩基配列を RT-nested PCR/ダイレクトシーケンス法により決定し、新型変異 HIV に特徴的な p6 変異および IN 変異の保有状況を調査した。また、塩基配列が公開されている国内他地域で検出された HIV についても調査した。

(3) 個別施策層向け HIV 検査体制の強化

(3)-1: ハイリスク集団向け検査の強化: 本年度大阪府が実施した診療所における MSM 向け HIV/STI 即日検査事業をサポート・強化した。またセロネガティブ感染を見逃さない目的で、抗原検出感度の高い第四世代スクリーニング検査を即日検査に追加して実施した。

(3)-2: 公的検査施設等における確認検査の強化: 当所で保健所や医療機関から依頼され実施する HIV 確認検査において、WB 法による抗体検出と平行して NAT・遺伝子解析を実施し、新型変異 HIV の検出を行った。

(4) 地域における HIV サーベイランス体制の強

化

検査相談・陽性者支援・治療の各現場での通常とは異なる病期進行事例の把握強化と研究成果の共有・還元: 中核拠点病院医師、診療所医師、CBO・NPO、陽性者支援組織等呼びかけ、通常と異なる病期進行の事例を把握し、受療中の拠点病院を通じて本研究で詳細な解析ができる体制づくりに務めた。

(倫理面への配慮)

各種ガイドラインを遵守し、当所及び研究分担者の所属の倫理審査を経て、受検者、HIV 陽性者、検体提供者の人権に最大限配慮し研究を遂行した。

C. 研究結果と考察

(1) 新型変異 HIV 感染の病態解析

(1)-1: ウイルス学的解析: 新型変異 HIV 臨床分離株の PBMC における増殖能は高く、長期間に渡って培養上清中にウイルスが産生されることが分った。新型変異 HIV の各種抗 HIV 薬に対する感受性は、実験室株の Ba-L とほぼ同等であった。一方、3 種の分子クローンから得られた解析ではウイルス蛋白質の発現、プロセッシング、ウイルス産生量、ウイルス粒子におけるウイルス蛋白質のプロセッシング、Env 蛋白質の取込み、ウイルス抗原量あたりの感染価は野生株と有意な差を認めなかった。

(1)-2: 臨床医学的解析: 2011 年～15 年に検出された新型変異 HIV 感染症例 19 例のうち、急性感染と診断された例は 7 例で、その内の 3 例で CMV 感染症の発症が認められ、3 例で HBV の共感染が疑われた。感染時期が推定できた症例では初感染からエイズ発症までの期間が 6 ヶ月(0.5 年)と非常に短かった。また、4 例で急性感染期に CD4 数が $200/\mu\text{L}$ 以下に急速に低下していた。大阪医療センターにおいて 2003～10 年に急性 HIV 感染症と診断された 91 例について検討した結果、HIV 感染から CD4 数が $350/\mu\text{L}$ 未満に低下する推定期間の中央値は 0.8 年であった。

(1)-3: 宿主側因子の解析: 当所における「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」の倫理審査が終了し、また、いくつかの拠点病院における倫理審査の承認が下りたため、承認の下りた拠点病院において新型変異 HIV に感染している患者の承諾を得て遺伝子解析のための血液検体の採取を開始した。

(2) 新型変異 HIV の遺伝子疫学解析

新型変異 HIV の遡及調査: 昨年度の解析(2009～13 年の 559 例を解析し、16 例が新型変異 HIV)に引き続き、2013～14 年に当所に搬入

された HIV-1 陽性検体 232 例を解析したところ 1 例が新型変異 HIV であった。また、大阪医療センターの 245 例について診療録からインテグラーゼ領域のシーケンスを得、解析を行ったところ、7 例に IN 変異が見つかり、その中の 2 例が新型変異 HIV である可能性が高いと考えられた。

(3) 個別施策層向け HIV 検査体制の強化

(3)-1: ハイリスク集団向け検査の強化: 診療所における MSM 向け検査事業は夏期と冬期の 2 期行っており、2015 年度は新たに 2 つの診療所の協力を得、夏期の通常検査分に加え、冬期の 1 期分を研究として実施した。夏期の受検者数は 341 名で HIV 陽性者は 6 名(陽性率 1.8%)であり、冬期の受検者数は 206 名で HIV 陽性者数は 8 名(陽性率 3.9%)であった。

(3)-2: 公的検査施設等における確認検査の強化: 2015 年度当所に搬入された確認検査検体のうち遺伝子解析が実施可能だった 90 例に関して解析したところ、新型変異 HIV が 2 例検出された。

(4) 地域における HIV サーベイランス体制の強化

検査相談・陽性者支援・治療の各現場での通常とは異なる病期進行事例の把握強化と研究成果の共有・還元: 協力診療所医師と行政担当者が参加する連絡会議を実施した。また、他地域における新型変異 HIV 感染者を把握するために東京都健康安全研究センターに協力を打診し、承諾を得た。

D. 結論

新型変異 HIV の臨床分離株は高い増殖能を示したが、新型変異 HIV に特徴的な 2 変異を導入した分子クローンの解析では、野生株との大きな差異はみとめなかった。ヒトゲノム解析のための採血を倫理審査の承認の下りた拠点病院において開始した。当所に加え大阪医療センターにおける過去の検体の解析結果より、新型変異 HIV は、近年、とくに 2011 年頃に大阪に出現したと推測された。また、遡及調査・確認検査の強化により、新たに 3 例の新型変異 HIV を確認した。MSM 向け検査は協力診療所を新たに 2 ヶ所増やし、検査体制を強化した。サーベイランスの強化のため、東京都健康安全研究センターの協力を得た。

本研究は地方衛生研究所が中心となり、基礎医学、臨床医学、社会医学が有機的に連動して新型変異 HIV の対策を講じるユニークな研究で、新型変異 HIV の病態と宿主因子の探索によ

り、HIV の発症病理に関わる新たな知見や、ウイルス側因子と宿主因子の新たな相互作用の発見に繋がる可能性もある重要な研究であり、一層の強化と継続が必要であると考ええる。

E. 発表論文等

(論文) - 英文

1. Haruyo Mori, Yoko Kojima, Takuya Kawahata, Motoo Matsuura, Kenji Uno, Mitsuru Konishi and Jun Komano. A cluster of rapid disease progressors upon primary HIV-1 infection shared a novel variant with mutations in the *p6^{gag/pol}* and *pol/vif* genes. *AIDS*. 2015 Aug 24;29(13):1717-9.
2. Yoko Kojima, Takuya Kawahata, Haruyo Mori, Keiichi Furubayashi, Yasushi Taniguchi, Ichiro Itoda, Jun Komano. Identification of novel recombinant forms of Hepatitis B virus generated from genotypes Ae and G in HIV-1-positive Japanese men who have sex with men. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015 Jul;31(7):760-7.
3. Watanabe D, Suzuki S, Ashida M, Shimoji Y, Hirota K, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, and Shirasaka T. Disease progression of HIV-1 infection in symptomatic and asymptomatic seroconverters in Osaka, Japan: a retrospective observational study. *AIDS Res Ther*. 12:19, 2015.
4. Yagura H, Watanabe D, Ashida M, Kushida H, Hirota K, Ikuma M, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, Yoshino M, and Shirasaka T. Correlation between UGT1A1 polymorphisms and raltegravir plasma trough concentrations in Japanese HIV-1-infected patients. *J Infect Chemother*. 21(10):713-7, 2015
5. Hayasaka H, Kobayashi D, Yoshimura H, Nakayama EE, Shioda T, Miyasaka M: The HIV-1 Gp120/CXCR4 axis promotes CCR7 ligand-dependent CD4 T cell migration: CCR7 homo- and CCR7/CXCR4 hetero-oligomer formation as a possible mechanism for up-regulation of functional CCR7. *PLoS One*. 10(2):e0117454, 2015.
6. Takeda E, Kono K, Hulme AE, Hope TJ, Nakayama EE, Shioda T: Fluorescent image analysis of HIV-1 and HIV-2 uncoating

- kinetics in the presence of old world monkey TRIM5 α . PLoS One. 10(3):e0121199, 2015.
7. Uttayamakul S, Oudot-Mellakh T, Nakayama EE, Tengtrakulcharoen P, Guernon J, Delfraissy JF, Khusmith S, Sangsajja C, Likanonsakul S, Theodorou I, Shioda T: Genome-wide association study of HIV-related lipotrophy in Thai patients: Association of a DLGAP1 polymorphism with fat loss. AIDS Res Hum Retroviruses. 31(8):792-796, 2015.
 8. Nakayama EE, Shioda T: Impact of TRIM5 α *in vivo*. AIDS 29(9):1733-1743, 2015.
 9. Sakuragi S, Shioda T, Sakuragi JI: Properties of HIV-1 reverse transcriptase recombination upon infection. J Gen Virol. In press.
 10. Sultana T, Nakayama EE, Tobita S, Yokoyama M, Seki Y, Saito A, Nomaguchi M, Adachi A, Akari H, Sato H, Shioda T: Novel mutant human immunodeficiency virus type 1 strains with high degree of resistance to cynomolgus macaque TRIMCyp generated by random mutagenesis. J Gen Virol. In press.
 11. Likanonsakul S, Suntisuklappon B, Nitiyanontakij R, Prasithsirikul W, Nakayama EE, Shioda T, Sangsajja C: A Single-Nucleotide Polymorphism in ABCC4 Is Associated with Tenofovir-Related Beta2-Microglobulinuria in Thai Patients with HIV-1 Infection. PLoS One. 11(1):e0147724, 2016.
 12. Mizuguchi, T., N. Ohashi, W. Nomura, M. Komoriya, C. Hashimoto, N. Yamamoto, T. Murakami, and H. Tamamura. Conjugation of cell-penetrating peptides leads to identification of anti-HIV peptides from matrix proteins. Bioorg. Med. Chem. 23(15), 4423-4427, 2015
- (論文) -和文
1. 白井千香、古林敬一、川畑拓也、吉田弘之、荒川創一. 性感染クリニック及び産科における口腔内性感染症に関するアンケートと検体検査の試み. 日本性感染症学会誌、Vol. 26, No. 1 91-96 2015.
 2. 渡邊 大: 診断と治療の Topics「ドルテグラビルの臨床評価」、HIV 感染症と AIDS の治療 (メディカルレビュー社)、6 巻 1 号、P19-24、2015 年
 3. 小川吉彦、渡邊 大: エイズに見られる感染症と悪性腫瘍 (24)「マルネツフェイ型ペニシリウム症」、化学療法の領域 (医薬ジャーナル社)、31 巻 6 号、P1228-1234、2015 年
 4. 櫛田宏幸、富島公介、矢倉裕輝、吉野宗宏、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。当院 HIV 感染症症例におけるニューモシスチス肺炎に対するアトバコンの使用状況。日本エイズ学会誌、17 巻、P101-105、2015 年
 5. HIV 感染症の治療を目指して 村上 努. The Journal of AIDS Research 17(2), 71-77, 2015.
- (発表) -海外
1. Tatsuo Shioda: Host factors involved in HIV diseases, 18th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) AIDS Panel Meeting, 2016 年 1 月 13 日, Bethesda, USA.
- (発表) -国内
1. 川畑拓也. 大阪府における梅毒と HIV の発生動向について. 大阪 STI 研究会 第 38 回学術集会、大阪、2015 年.
 2. 川畑拓也. HIV 検査・サーベイランスの現状と課題. 第 8 回近畿 HIV FRONTIER 研究会、大阪、2015 年
 3. 駒野 淳、小島洋子、川畑拓也、森 治代. 日本人 HIV 感染者における新たな B 型肝炎ウイルス組替えウイルスの発見. 第 74 回日本癌学会学術総会、名古屋、2015 年
 4. 川畑拓也、森 治代、小島洋子、駒野 淳、古林敬一、岩佐 厚、田端運久、亀岡 博、中村幸生、杉本賢治、近藤雅彦、高田昌彦、菅野展史、塩野徳史、柴田敏之. MSM 向け HIV 即日抗体検査における急性感染期の抗体陰性例の検出. 第 29 回日本エイズ学会学術集会、東京、2015 年
 5. 藤野真之、引地優太、森 治代、小島洋子、川畑拓也、俣野哲朗、駒野 淳、村上 努. 新型変異 HIV のウイルス学的解析. 第 29 回日本エイズ学会学術集会、東京、2015 年
 6. 小島洋子、川畑拓也、森 治代、駒野 淳. HIV 陽性者における性感染症の感染実態について. 第 29 回日本エイズ学会学術集会、

- 東京、2015年
7. 森 治代、小島洋子、川畑拓也、駒野 淳. p6⁹⁸⁶および pol/vif 遺伝子に特徴的変異を持つ新型変異 HIV-1 の流行状況. 第 29 回日本エイズ学会学術集会、東京、2015年
 8. 近藤真規子、佐野貴子、井戸田一朗、山中晃、川畑拓也、森 治代、岩室紳也、吉村幸浩、立川夏夫、今井光信、加藤真吾. 新規 HIV 感染者における年次別感染初期割合の推移. 第 29 回日本エイズ学会学術集会、東京、2015年
 9. 中瀬克己、中谷友樹、川畑拓也、中島一敏、神谷信行、杉下由行、高野つる代、尾本由美子、山内昭則、高橋裕明、樫原摩紀、山岸拓也、白井千香. England と比較した我が国の性感染症サーベイランスの特徴. 第 28 回日本性感染症学会学術大会、東京、2015
 10. 川畑拓也、中山周一、古林敬一、亀岡 博、安本亮二、志牟田健、石原朋子、大西 真. 大阪府内で分離された淋菌株におけるアジスロマイシン感受性率の低下. 第 28 回日本性感染症学会学術大会、東京、2015年
 11. 川畑拓也、小島洋子、森 治代、柴田敏之、中山周一、大西 真. 大阪地域における梅毒感染拡大阻止の取組み (2013-2015 前半). 第 28 回日本性感染症学会学術大会、東京、2015年
 12. 細井舞子、松本健二、高野つる代、金谷泰宏、尾本由美子、川畑拓也、砂川富正、中瀬克己. 大阪市における梅毒の発生動向と取組み. 第 29 回公衆衛生情報研究協議会研究会、東京、2016年
 13. 高野つる代、中谷友樹、細井舞子、尾本由美子、川畑拓也、砂川富正、中瀬克己. 地方感染症情報センターにおける STI サーベイランスの運用の現状. 第 29 回公衆衛生情報研究協議会研究会、東京、2016年
 14. 中瀬克己、高野つる代、細井舞子、尾本由美子、川畑拓也、砂川富正、金谷泰宏. 特定感染症予防指針の期待する性感染症発生動向の活用. 第 29 回公衆衛生情報研究協議会研究会、東京、2016年
 15. 小川吉彦、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨: 髄液中 Adenosine deaminase 高値を示した急性 HIV 感染症の一例. 第 89 回日本感染症学会学術講演会、京都、2015年4月
 16. 渡邊 大、鈴木佐知子、蘆田美紗、松本絵梨奈、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨: HIV 感染者におけるカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスに対する抗体保有率と抗体陽転率の検討. 第 29 回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2015年6月
 17. 矢倉裕輝、渡邊 大、蘆田美紗、櫛田宏幸、富島公介、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨: 日本人 HIV-1 感染症患者における UGT1A1 遺伝子多型とラテグラビル血漿トラフ濃度の関連. 第 29 回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2015年6月
 18. 渡邊 大、上平朝子、山本雄大、湯川理己、上地隆史、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、白阪琢磨: 当院の HIV 感染者における長期合併症の有無と抗 HIV 薬の選択の関連性の検討. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月
 19. 小川吉彦、渡邊 大、小川 拓、米川真輔、宇野健司、中村 (内山) ふくみ、古西満、笠原敬、白阪琢磨、三笠桂一: 長期間 HIV western blot 法の陽転化を認めず免疫機能不全を呈した HIV 感染症の一例. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月
 20. 伊熊素子、廣田和之、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨: HIV 患者に生じた *Penicillium marneffeii* の脳膿瘍の一例. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月
 21. 矢嶋敬史郎、矢倉裕輝、山本雄大、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨: 当院におけるドルテグラビル中止例に関する検討. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月
 22. 矢倉裕輝、櫛田宏幸、富島公介、山本雄大、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨: 日本人 HIV-1 感染症患者における 1 日 1 回ドルテグラビル投与時の血漿トラフ濃度に関する検討. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2015年11月
 23. Sultana Tahmina, Emi E. Nakayama, Satoshi Tobita, Akatsuki Saito, Masako Nomaguchi, Akio Adachi, Hirohumi Akari, Tatsuo Shioda: Novel mutant HIV-1 strains with high degree of resistance

- to cynomolgus macaque TRIMCyp generated by random mutagenesis. 第63回日本ウイルス学会学術集会, 2015年11月22日, 福岡県。
24. 中山英美, Sirirat Likanonsakul, Bussakorn Suntisuklappon, Ravee Nitayanontakij, Pimrapat Tengtrakulcharoen, Wisit Prasithsirikul, Chariya Sangsajja, 塩田達雄: 第29回日本エイズ学会学術集会, 2015年12月1日. 東京都.
 25. Yuzuna Honda, Masayuki Fujino, Wataru Nomura, Hirokazu Tamamura and Tsutomu Murakami. Dimerization of C34 Derivatives with C-Terminal Disulfide Bridge and Addition of an N-Terminal GCGG Markedly Enhance anti-HIV-1 Activity. 第63回日本ウイルス学会学術集会, 2015年11月22日-24日, 福岡
 26. 宮木大輔、水口貴章、村上 努、野村 涉、玉村啓和. HIV-1 遺伝子産物ペプチドを基とするインテグラーゼ阻害剤の構造活性相関研究. 第29回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015年11月29日-12月1日, 東京
 27. 本田柚子奈、野村 涉、藤野真之、村上 努、玉村啓和. HIV-1 外被タンパク質 gp41C34 二量体を基にした膜融合阻害剤の創製. 第29回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015年11月29日-12月1日, 東京
 28. 引地優太、横山 勝、竹村太地郎、藤野真之、熊倉 成、山本直樹、佐藤裕徳、俣野哲朗、村上 努. CXCR4 阻害剤耐性変異が中和抗体感受性に及ぼす影響の解析. 第29回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015年11月29日-12月1日, 東京
 29. 谷田部夏香、松本大地、橋本知恵、藤野真之、水口貴章、大橋南美、野村 涉、村上 努、玉村啓和. HIV-1 カプシドタンパク質由来ペプチドライブラリーの構築と阻害剤の創出. 第29回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015年11月29日-12月1日, 東京
 30. 岡崎玲子、蜂谷敦子、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、小島洋子、森 治代、他35名. 本邦の新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の傾向. 日本エイズ学会, 2015年、東京.
 31. 椎野禎一郎、蜂谷敦子、瀧永博之、吉田 繁、石ヶ坪良明、近藤真規子、貞升健志、横幕能行、古賀道子、中谷安宏、田邊嘉也、渡邊 大、森 治代、南留美、健山正男、杉浦 互、吉村和久. 国内感染者集団の大規模塩基配列解析に見るMSM伝播ネットワークの感染拡大パターン. 日本エイズ学会, 2015年、東京.
 32. Jun Komano, Yoko Kojima, Takuya Kawahata, Haruyo Mori. Novel recombinant forms of hepatitis B virus in Japanese individuals positive for HIV-1. 第74回日本癌学会学術総会, 2015年10月8日、横浜.

F. 引用文献

1. Haruyo Mori, Yoko Kojima, Takuya Kawahata, Motoo Matsuura, Kenji Uno, Mitsuru Konishi and Jun Komano. A cluster of rapid disease progressors upon primary HIV-1 infection shared a novel variant with mutations in the *p6^{gag/pol}* and *pol/vif* genes. AIDS. 2015 Aug 24;29(13):1717-9.
2. 森 治代、川畑拓也、小島洋子、他：大阪府における HIV/AIDS の現状と対策について, IASR 35, 205-206, 2014
3. 多屋馨子. サイトメガロウイルス感染症. 感染症発生動向調査 感染症の話, 15 週号, 2003
4. J. W. Cohen Stuart, M. Velema, R. Schuurman, C. A. B. Boucher, and A. I. M. Hoepelman, Occult hepatitis B in persons infected with HIV is associated with low CD4 counts and resolves during antiretroviral therapy. Journal of Medical Virology, 81(3):441- 445, 2009.
5. S. Lindbäck, C. Broström, A. Karlsson, and H. Gaines. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate progression to CDC stage IV disease, CD4 count below 200 x 10⁶/l, AIDS, and death from AIDS?. BMJ, 309(6968):1535-1537, 1994

II. 分担研究報告

1. 感染性分子クローンを用いた新型変異 HIV のウイルス学的解析

研究分担者：村上 努（国立感染症研究所 エイズ研究センター 室長）

駒野 淳（国立病院機構名古屋医療センター）

研究協力者：藤野真之（国立感染症研究所 エイズ研究センター）

研究代表者：川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）

研究要旨

大阪府の南部で局地的に新型変異を有する HIV 感染者の増加が検出された。中には、ウイルスに対する抗体価が上昇するまでの期間が長く、病期進行が早い事を示唆するセロネガティブ感染例も含まれていた。臨床的な見地から、新型変異が感染者の病態を進行させる可能性が示唆される。HIV 感染症の病期進行はウイルスと宿主因子が密接に絡み合うが、疫学的に同時多発的に症例群が認められたことからウイルス因子が強く疑われる。しかし、直接的に変異が持つ病態への関与を感染者で解析する事は困難である。そこで本研究では、新型変異 HIV に共通する特徴的な p6 と IN の遺伝的変化を分子クローンに導入して、ウイルス学的な性質がどのように変化するかを検討している。今年度は昨年度作製した新型変異を有する分子クローンにおいて導入した変異がウイルスの粒子形成や産生ウイルスの感染価におよぼす影響について検討した。その結果、作製した変異株と野生型との間に粒子形成や産生ウイルスの感染価の明確な差は認められなかった。

A. 研究目的

大阪府の南部で局地的に新型変異を有する HIV 感染者の増加が検出された。中には、ウイルスに対する抗体価が上昇するまでの期間が長く、病期進行が早い事を示唆するセロネガティブ感染例も含まれていた。臨床的な見地から、新型変異が感染者の病態を進行させる可能性が示唆される(1)。HIV 感染症の病期進行はウイルスと宿主因子が密接に絡み合うが、疫学的に同時多発的に症例群が認められたことからウイルス因子が強く疑われる。しかし、直接的に変異が持つ病態への関与を感染者で解析する事は困難である。そこで本研究では、新型変異 HIV に共通する特徴的な p6 と IN の遺伝的変化を分子クローンに導入して、ウイルス学的な性質がどのように変化するかを検討する。昨年度は新型変異を有する分子クローンを作製した。今年度は導入した変異がウイルスの粒子形成や産生ウイルスの感染価におよぼす影響について検討した。

B. 研究方法

NL(AD8)野生株、p6 変異のみを持つ変異株、IN 変異のみを持つ変異株、同時に2つの変異持つ NL(AD8)p6/IN 変異株の分子クローンプラスミドを 293 細胞にリポフェクション法にてトランスフェクトしウイルスの産生を誘導し

た。細胞におけるウイルス蛋白質の発現、プロセッシング、ウイルス産生量、ウイルス粒子におけるウイルスタンパク質のプロセッシング、Env 蛋白質の取込みをウエスタンブロッティングで検討した。さらに、ウイルスの感染価を T2M-b1 細胞を用いて評価した。

（倫理面への配慮）

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律

C. 研究結果

新型変異 HIV に共通する特徴的な p6 または IN の遺伝的変化を有する 3 種の変異株は 293 細胞におけるウイルス蛋白質の発現、プロセッシング、ウイルス産生量、ウイルス粒子におけるウイルスタンパク質のプロセッシング、Env 蛋白質の取込みは野生型と大きな差異を認めなかった。ウイルス抗原量あたりのウイルス感染価を T2M-b1 細胞に感染した際に誘導されるルシフェラーゼ活性で評価すると 3 種の変異株は野生型と大きな差異を認めなかった。

D. 考察

現時点までの解析では、新型変異が HIV のウイルス学的特性に有意な変化をもたらす現象は観察されなかった。新型変異 HIV による急速な病態進行を説明しうる直接的な要因は、2つ

の共通変異が今回検討しなかった他のウイルス学的特性に影響している可能性がある。

E. 結論

本研究は、HIV の病原性を理解するためのウイルス学的基盤を供与するうえで極めて重要な研究として位置づけられる。今後のさらに詳細なウイルス学的な解析が待たれる。

F. 健康危機情報

特に無し。

G. 発表論文等

(英文)

1. Mizuguchi, T., N. Ohashi, W. Nomura, M. Komoriya, C. Hashimoto, N. Yamamoto, T. Murakami, and H. Tamamura. Conjugation of cell-penetrating peptides leads to identification of anti-HIV peptides from matrix proteins. *Bioorg. Med. Chem.* 23(15), 4423-4427, 2015

(和文)

1. HIV 感染症の治癒を目指して 村上 努. *The Journal of AIDS Research* 17(2), 71-77, 2015.

(口頭発表) -国内

1. Yuzuna Honda, Masayuki Fujino, Wataru Nomura, Hirokazu Tamamura and Tsutomu Murakami. Dimerization of C34 Derivatives with C-Terminal Disulfide Bridge and Addition of an N-Terminal GCGG Markedly Enhance anti-HIV-1 Activity. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会, 2015 年 11 月 22 日-24 日, 福岡
2. 藤野真之、引地優太、森 治代、小島洋子、川畑拓也、俣野哲朗、駒野 淳、村上 努. 新型変異 HIV のウイルス学的解析. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015 年 11 月 29 日-12 月 1 日, 東京
3. 宮木大輔、水口貴章、村上 努、野村 涉、玉村啓和. HIV-1 遺伝子産物ペプチドを基とするインテグラーゼ阻害剤の構造活性相関研究. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015 年 11 月 29 日-12 月 1 日, 東京
4. 本田柚子奈、野村 涉、藤野真之、村上 努、

玉村啓和. HIV-1 外被タンパク質 gp41C34 二量体を基にした膜融合阻害剤の創製. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015 年 11 月 29 日-12 月 1 日, 東京

5. 引地優太、横山 勝、竹村太地郎、藤野真之、熊倉 成、山本直樹、佐藤裕徳、俣野哲朗、村上 努. CXCR4 阻害剤耐性変異が中和抗体感受性に及ぼす影響の解析. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015 年 11 月 29 日-12 月 1 日, 東京
6. 谷田部夏香、松本大地、橋本知恵、藤野真之、水口貴章、大橋南美、野村 涉、村上 努、玉村啓和. HIV-1 カプシドタンパク質由来ペプチドライブラリーの構築と阻害剤の創出. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015 年 11 月 29 日-12 月 1 日, 東京

H. 知的財産の出願・登録状況

特に無し。

I. 引用文献

1. Mori, *et al.*, *AIDS*, 29: 1717-1719, 2015

2. 新型変異 HIV-1 感染・早期発症者の症例について

研究分担者：小島洋子（大阪府立公衆衛生研究所 主任研究員）

研究協力者：松浦基夫（堺市立総合医療センター）、宇野健司（奈良県立医科大学附属病院）

森 治代（大阪府立公衆衛生研究所）、駒野 淳（国立病院機構名古屋医療センター）

研究代表者：川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）

研究要旨

2011年から2015年にHIV感染が判明した遺伝学的に共通した挿入変異をもつ症例は19例あり、その中で感染初期と判定された症例は7例であった。このうち、2症例については追跡調査で病期進行に関する情報が収集できた。また、新型変異ウイルスの感染初期が認められた7例のうち、3例ではサイトメガロウイルス(CMV)による肝炎や肺炎が認められ、2例はHIVとHBVの同時期での感染が疑われた。今回問題となっている「セロコンバージョンまでの期間が通常よりも長く、病期進行が著しく早い傾向がある症例」の原因がウイルス側にあるのか、それとも宿主側にあるのかは解析中であるが、今後同様の経過をたどる症例がでてこないかを調査すると共に、これまでにみつけた同様の遺伝子変異をもつ症例の病期進行についての情報も可能な限り収集する必要があると思われた。

A. 研究目的

セロコンバージョンまでの期間が通常よりも長く、病期進行が著しく早い傾向があるエイズ患者を含む、遺伝学的に非常に近縁で、共通した2つの変異をもっている症例が複数見つかった（引用文献1）。本研究では、それら症例についての情報を収集する事により、変異ウイルス感染による病期進行の実態を調査する事を目的とする。

B. 研究方法

セロコンバージョンまでの期間が通常よりも長い、セロネガティブ感染の症例をはじめ、遺伝学的に共通した挿入変異（P6^{del}における5アミノ酸重複挿入変異とインテグラーゼC末端の4アミノ酸付加）をもった症例について、主治医に協力を頂き、情報を収集する。

（倫理面への配慮）

個人情報保護に留意した上で行っている。

C. 研究結果

2011年から2015年にHIV感染が判明した遺伝学的に共通した挿入変異をもつHIV-1感染症例は19例あった。その中で感染初期と判定された症例は2011年に1例、2012年に6例の計7例であった。このうち、病期進行に関する情報が収集できた症例は2例であった。

症例1は2012年3月に本研究の契機となったセロネガティブ感染の30歳代後半の男性の症例で、感染判明からWB法での陽性判定ができるまで11ヶ月を要した。感染推定時期から約5ヶ月の時点でCD4陽性細胞数が100/mm³以下であった。この症例では、感染推定時期から約6ヶ月後にニューモシスチス肺炎(PCP)を発症した。また、HIVとHBVの同時期での感染が疑われた。

症例2は2012年8月にHIV急性感染に伴う血球貪食症候群と診断された20歳代前半の男性の症例である。初感染時期は推定されていないが、咽頭痛で発症した後、1か月の間にCD4陽性細胞数が100/mm³以下となった。本例はCMVの初感染が疑われた。

上記の例を含め、新型変異ウイルスの感染初期が認められた7例のうち、3例ではCMVによる肝炎や肺炎が認められた。また2例はHIVとHBVの同時期での感染が疑われた。

D. 考察

問診により感染時期が推定された症例1ではHIV感染からAIDS発症までの期間が6ヶ月と非常に短い事がわかった。また、感染急性期にCD4が急速に200/mm³以下になる症例が4例あった。しかし、遺伝学的に共通した挿入変異をもっているにもかかわらず、CD4の急速な低下がみとめられない症例もあるため、他の症例についても感

染時期の推定、その後の臨床経過についての情報を可能な限り収集し、平均的な病期進行を明らかにすると同時に、病期進行に与える要因をさらに評価する必要があると思われた。また、新型変異ウイルスの感染初期が認められた7例のうち、3例ではCMVによる肝炎や肺炎が認められた。HIV感染者では、CD4陽性細胞数が低下すると、日和見感染症を発症するリスクが高くなる。CMVはあらゆる臓器に感染するが、HIV感染者では、網膜炎、腸炎、脳炎を発症することが多く、間質性肺炎の頻度は少ない。CMVは水平感染が主な感染経路であるが、性行為による感染も認められており、抗体陰性のままで思春期以降に初感染を受けた場合には重症化しやすい(引用文献2)。また、新型変異ウイルスの感染初期が認められた7例のうち、2例ではHBs抗原のみが認められた事から、HIVとHBVの同時期での感染が疑われた。HIVとHBVの同時期での重複感染の場合、CD4細胞数が低かったという報告もある(引用文献3)。急性感染期の症候の強さと持続期間がAIDSへの進行の経過を予測するという指標がある(引用文献4)。症例から得られる情報について解析する事により、共通した原因にたどり着ける可能性もあると思われる。

E. 結論

2症例について病期進行に関する情報が収集できた。また、新型変異ウイルスの感染初期が認められた7例のうち、3例ではCMVによる肝炎や肺炎が認められ、2例はHIVとHBVの同時期での感染が疑われた。今後同様の経過をたどる症例がでてこないかを調査すると共に、これまでにみつかった、同様の遺伝子変異をもつHIV-1感染症例の病期進行についての情報収集も必要であると思われた。

F. 健康危機情報

特に無し。

G. 発表論文等

(英文)

1. Yoko Kojima, Takuya Kawahata, Haruyo Mori, Keiichi Furubayashi, Yasushi Taniguchi, Ichiro Itoda and Jun Komano. Identification of Novel Recombinant Forms of Hepatitis B Virus Generated from Genotypes Ae and G in HIV-1-Positive Japanese Men Who Have Sex with Men. AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES. 31(7):760-767, 2015.

2. Mori H., Kojima Y., Kawahata T., Matuura M., Uno K., Konishi M., Komano J. A cluster of rapid disease progressors upon primary HIV-1 infection shared a novel variant with mutations in the p6^{gag/pol} and pol/vif genes. AIDS, 29:1717-1719, 2015

(口頭発表) -国内

1. 小島洋子、川畑拓也、森 治代、駒野 淳. HIV陽性者における性感染症の感染実態について. 日本エイズ学会、2015年11月30日、東京.
2. 森 治代、小島洋子、川畑拓也、駒野 淳. p6^{gag}および pol/vif 遺伝子に特徴的変異を持つ新型変異 HIV-1 の流行状況. 日本エイズ学会、2015年11月30日、東京.
3. 藤野真之、引地優太、森 治代、小島洋子、川畑拓也、俣野哲朗、駒野 淳、村上 努. 新型変異 HIV のウイルス学的解析. 日本エイズ学会、2015年11月30日、東京.
4. 岡崎玲子、蜂谷敦子、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、小島洋子、森 治代、他35名. 本邦の新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の傾向. 日本エイズ学会、2015年12月1日、東京.
5. Jun Komano, Yoko Kojima, Takuya Kawahata, Haruyo Mori. Novel recombinant forms of hepatitis B virus in Japanese individuals positive for HIV-1. 第74回日本癌学会学術総会、2015年10月8日、横浜.

H. 知的財産の出願・登録状況

特に無し。

I. 引用文献

1. Mori H., Kojima Y., Kawahata T., Matuura M., Uno K., Konishi M., Komano J. A cluster of rapid disease progressors upon primary HIV-1 infection shared a novel variant with mutations in the p6^{gag/pol} and pol/vif genes. AIDS, 29:1717-1719, 2015.
2. 多屋馨子. サイトメガロウイルス感染症. 感染症発生動向調査 感染症の話、15週号、2003
3. J. W. Cohen Stuart, M. Velema, R. Schuurman, C. A. B. Boucher, and A. I. M. Hoepelman, Occult hepatitis B in persons infected with HIV is associated with low

CD4 counts and resolves during antiretroviral therapy. *Journal of Medical Virology*, 81(3):441- 445, 2009.

4. S. Lindbäck, C. Broström, A. Karlsson, and H. Gaines. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate progression to CDC stage IV disease, CD4 count below $200 \times 10^6/l$, AIDS, and death from AIDS?. *BMJ*, 309(6968):1535-1537, 1994

3. 新型変異 HIV の探索と病期進行及びセロネガティブ HIV 感染の検討

研究分担者：白阪琢磨（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター）

研究協力者：渡邊 大（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター）

研究代表者：川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）

研究要旨

【目的】新型変異 HIV 感染・急性感染後の急速な病期進行・急性感染後のセロネガティブ感染の 3 つについて研究を行った。【方法】診療録からインテグラーゼ領域のシークエンスデータを集集し、新型変異 HIV 感染の有無について検討した。急性感染後の急速な病期進行・急性感染後のセロネガティブ感染については当院発表済みデータを中心に文献的考察を行った。【結果】インテグラーゼ領域のシークエンスの情報が得られたのは 254 例であった。2012 年以降の症例は 13%のみであった。C 末端に QNME の付加を認めたのは 7 例 (2.7%) であり、そのうち 2 例で新型変異 HIV 感染が強く示唆された。当院における急性 HIV 感染症の症例は予想外に病期の進行が早いことが示された。急性感染後のセロネガティブ感染の当院からの報告例は 2 例であり、いずれも新型変異 HIV 感染の関与はなかった。【考察】2011 年以前は新型変異 HIV 感染者が存在していてもわずかであり、2012 年以降の解析が期待される。

A. 研究目的

新型変異 HIV・急性感染後の急速な病期進行・急性感染後のセロネガティブ感染の 3 つについて研究を行った。新型変異 HIV 感染については 2011 年初診患者を中心にシークエンスを行い、新型変異 HIV 感染の有無について検討した。急性感染後の急速な病期進行とセロネガティブ感染については当院の報告済みデータを中心に文献的考察を行った。

B. 研究方法

新型変異 HIV 感染の有無については、診療録から IN 領域のシークエンスの情報を収集し、C 末端の QNME の付加について検討を行った。

急性感染後の急速な病期の進行については報告済みデータを元に、文献的考察を行った。具体的には、PubMed で HIV の急性感染者・感染早期者を対象とした報告について検索し、それらの報告のうち推定感染時期から CD4 数が 350/ μ L 未満に低下するまでの期間について情報収集が可能な文献をピックアップした。

セロネガティブ感染についても報告済みのデータについて文献的考察を行った。

倫理的配慮：本研究のうち未発表の患者データを扱う研究については大阪医療センターで倫理審査を行い、承認を得た（整理番号 1092）。

C. 研究結果

254 例の HIV 感染者のインテグラーゼ領域のシークエンスについて解析を行った。254 例の当院初診年の内訳を表 1 に示す。約半数の 110 例は 2011 年に当院を初診となった症例であり、2012 年に当院を初診となった症例は 16 例であった。

初診年	症例数
1997-2000 年	5 (2%)
2001-2005 年	31 (12%)
2006-2010 年	74 (29%)
2011 年	110 (43%)
2012 年	16 (6%)
2013-2015 年	18 (7%)

表 1 IN 領域の解析を行った症例の初診年

インテグラーゼ領域の C 末端に QNME の付加は 7 例 (2.7%) に認めた (表 2) が、3 例は海外での感染が疑われた非サブタイプ B の症例であり、サブタイプ B の症例は 4 例 (1.5%) であった。7 例のうち p6 のシークエンスを 2 例施行したが、2 例とも p6 に特長的な繰り返し配列は認めなかった。2011 年に急性感染で診断されたサブタイプ B の症例と、2012 年に診断されたサブタイプ B/AE の症例は新型変異 HIV に感染している可能性が高いと考えられた。