

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
(H26-エイズ一般-006)

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 | 渡邊 大 | 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否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. HIV サーベイランス体制の強化

その結果、2016 年度は以下のような結論を得た。

新型変異 HIV に共通する特徴的な IN/Vif の遺伝的变化が宿主の HIV 増殖制御因子 A3G により強く干渉することで新型変異 HIV 感染者に特徴的な早い病期の進行に影響するという仮説は、否定的と思われた。感染初期で検出された新型変異 HIV のウイルス量は非新型変異 HIV のウイルス量と比較して統計学的に有意に高く、また新型変異 HIV 感染症例では、CD4 が 350cells/mL より低下したり、抗 HIV 治療が開始されたり、AIDS 指標疾患が認められたりするなどといった病期の進行がおこるまでの推定中央期間が 1.5 ヶ月と、非常に短かった。新型変異 HIV 感染者のゲノム遺伝子を解析した結果、血中ウイルス量の抑制と関連があると報告のある HLA-C5' (rs9264942) が、新型変異 HIV 感染者集団では排除されていた。新型変異 HIV 検出体制の強化の目的で MSM 向け HIV 検査を行い、当該 HIV に感染した者は含まれなかったが高い陽性率で HIV 陽性者を検出し医療へと繋いだ。全国の地方衛生研究所 HIV 担当者に情報を提供し、また東京都における流行状況を調査するため東京都健康安全研究センターで 2008 年から 2016 年に遺伝子解析された HIV-1 株 979 例について検討を行った結果、新型変異 HIV-1 は検出されなかった。

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。2016 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) 全国における 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. 新型変異 HIV-1 のウイルス学的解析: 当該 HIV は過去に例を見ない新たな P6Gag 領域の特徴的な 5 アミノ酸重複挿入変異(以下 p6 変異)とインテグラーゼ(以下 IN) 領域の終止コドンへの点突然変異(以下 IN 変異)を共通して持つ。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作成し、導入した変異の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。IN 変異は Vif/K22N 変異でもあるので、HIV 制御宿主因子の一つである APOBEC3G(以下 A3G)の分解に与える影響についても検討した。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. 新型変異 HIV 感染者の臨床医学的解析: 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、急性期あるいは慢性期の新型変異 HIV と非新型変異 HIV 症例において、病態に違いがないかを、血中ウイルス量を指標として統計学的に解析した。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. 新型変異 HIV 感染者の宿主側因子の解析: 新型変異 HIV 感染者の病態における宿主側関与を検討するために、HIV 感染に関わると報告のあった遺伝子(HLA Class I・Class II、CCR5、CCR2、CCL5/RANTES、IL-4)についてゲノムの多型解析を行った。

(2) 新型変異 HIV の遺伝子疫学解析

(2)-1. 新型変異 HIV の遡及調査: 大阪府立公衆衛生研究所(以下公衛研)と大阪医療センターに保存している 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。さらに、東京都健康安全研究センター(以下健安研)において過去に IN 領域の遺伝子解析を行った HIV-1 について新型変異 HIV の検出状況を調査した。

(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: 大阪府が実施する診療所を窓口とした MSM 向け HIV/STI 即日検査事業を強化するため、通常検査実施診療所の協力のもと、受検可能な検査対象疾患を追加した。またセロネガティブ感染やウィンドウ期に近い急性期の感染例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た。また、即日検査で使用する抗原抗体 IC 法の抗原検出感度の評価を実施した。

(3)-2. 公的検査施設等における確認検査の強化: 公衛研が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) HIV サーベイランス体制の強化

(4)-1. 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、自治体 HIV 対策担当者等に呼びかけ、通常と異なる病期進事例を把握し、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。

(4)-2. 全国における新型変異 HIV-1 サーベイランス体制の構築: 国内全域における新型変異 HIV-1 の発生を把握する体制の構築を目的に、地方衛生研究所全国協議会・衛生微生物技術協議会において地方衛生研究所(以下地衛研)の HIV 担当者に本研究の情報提供を行い、各地域で検出した HIV-1 の塩基配列情報の提供を呼びかけた。さらに、大手臨床検査会社のウイルス検査担当部署で組織されたウイルス検査技術連絡会において本研究への協力を依頼した。

(倫理面への配慮)

各種ガイドラインを遵守し、公衛研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

(1) 新型変異 HIV 感染の病態解析

(1)-1. 新型変異 HIV-1 のウイルス学的解析：新型変異 HIV 臨床分離株の PBMC における増殖能は他の分離株と同程度で、複製能力が特に高い訳ではなかった。一方、分子クローンの解析では IN 変異が複製を負に制御する傾向を認めた。しかし、ウイルスの物理的性状と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。臨床分離株におけるウイルス粒子への A3G の取込みは他の分離株と同等であった。一方、分子クローンの解析では IN/VifK22N 変異株においてウイルス粒子への A3G 取込み阻止能が野生株と比較して顕著に低下した。これは A3G 強制発現細胞から産生された IN/VifK22N 変異株ウイルスの感染価が野生株のそれと比較して顕著に低下したことと矛盾しない。なお、新型変異 HIV は各種抗 HIV 薬に対する耐性を示さなかった。

(1)-2. 新型変異 HIV 感染者の臨床医学的解析：2011 年～16 年に検出された新型変異 HIV 感染症例 32 例のうち、急性感染と診断された例は 10 例で、その内の 5 例で CMV 感染症の発症が、6 例で HBV の共感染を認めた。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、6 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。感染初期で検出された新型変異 HIV のウイルス量は平均 $8.4 \times 10^6 \text{コピ-}/\text{ml}$ で、非新型変異 HIV の感染初期 ($2.1 \times 10^6 \text{コピ-}/\text{ml}$) と比較して 4 倍有意に高かったが、慢性期で検出された新型変異 HIV のウイルス量は非新型変異 HIV と比較し有意な差はなかった。一方、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. 新型変異 HIV 感染者の宿主側因子の解析：新型変異 HIV 感染者 12 名を対象に遺伝子解析を行った結果、IL-4 を除く全ての因子において、病態進行加速と関連が報告されている多型のアレル頻度が高い傾向にあった。中でも、ウイルス量を抑制し、HLA-C の高い発現量と相関があると報告のある HLA-C5' (rs9264942) の C アレルは、日本人健常者集団でのアレル頻度が 0.42 のところ、この集団では 0.07 と極めて少なく、Bonferroni の多重検定補正を行った後でも $p=0.042$ と有意な差が検出された。

(2) 新型変異 HIV の遺伝子疫学解析

(2)-1. 新型変異 HIV の遡及調査：公衛研における 2008～16 年の HIV-1 検体 915 例を解析

したところ 21 例が新型変異 HIV であった。また、大阪医療センターの 465 例について解析を行ったところ、21 例に IN 変異が見つかり、内 15 例が新型変異 HIV であった。愛知でも 2 例検出された。一方、2008～16 年に健安研において遺伝子解析が終了した 979 例を調査したが、新型変異 HIV は検出されなかった。

(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：2014～2016 年の夏期までに診療所における MSM 向け検査相談事業の受検者はのべ 1169 名で HIV 陽性者は 28 名見つかったが (陽性率 2.4%)、新型変異 HIV は検出されなかった。

(3)-2. 公的検査施設等における確認検査の強化：公衛研に 2016 年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 83 例に関して解析したところ、新型変異 HIV が新たに 2 例 (再掲) 検出された。

(4) HIV サーベイランス体制の強化

(4)-1. 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。さらに、新型変異 HIV-1 感染患者の通院が新たに判明した拠点病院 2 ヶ所にヒトゲノム解析研究の倫理申請出願を依頼し、近日承認の予定である。

(4)-2. 全国における新型変異 HIV-1 サーベイランス体制の構築：大部分の地衛研では HIV に関しては確認検査までしか行えておらず、遺伝子解析を実施しているところは少数であった。ウイルス検査技術連絡会に研究への協力を依頼し、受託した HIV 薬剤耐性検査において解析された HIV-1 の塩基配列情報の提供について検討して頂いたが、患者自身への研究同意の取得、患者・拠点病院と臨床検査会社間の契約等様々な段階があり、提供を受けるには多くの課題をクリアしていく必要がある事が示された。

D. 考察

(流行の全体像)

新型変異 HIV は 2010 年末頃に大阪南部在住の MSM を中心とする集団内でサブタイプ B と AE の組み換えウイルスとして発生したと推測される。この感染者を Spreader として数十名の感染者が生じた。多くの感染者は近隣に住まう一方、少数の感染者は大阪府域を越えて同じ MSM コミュニティに属していたと思われる。感染者の多くは急速に発症し、公衛研の推進する

ネットワークで捕捉されるに至った。現在までに検出された新型変異 HIV-1 症例は、大阪、兵庫、奈良、福井、愛知にまたがり 32 例である。

感染初期におけるウイルス量は他のウイルス株による感染初期よりも有意に高く、発症者の多くは HBV や CMV 感染を伴っており、Spreader からの共感染が強く疑われる。感染者の HLA には偏りがある。これは特定の HLA に適応したウイルスの伝搬効率に関連すると思われる。急速な病態進行の原因にはウイルス因子および宿主因子が複雑に絡み合っていると思われる。少なくとも、rs9264942 が関連することが示唆された。臨床的知見から治療への感受性は良好で、これはウイルス学的所見と一致する。総じて、変異が世界で初めての特徴的なものであったため、ウイルスの伝搬が詳細に追跡できる世界で初のケースとなった。

現在新たな急性感染者が見つからない理由は、新型変異ウイルス感染が急性期に急速に病態を進行させるが故に速やかに医療介入されてウイルス量が抑えられ、伝播の機会が失われる為と思われる。一方、慢性感染の事例がいまだに散見していることから、急性発症を免れた感染者からの新たな伝搬が懸念される。各分担研究の考察を以下に示す。

(1) 新型変異 HIV 感染の病態解析

(1)-1: 臨床分離株と分子クローンによる解析では IN/VifK22N 変異の活性に差を認めたことから、新型変異 HIV-1 の臨床分離株には VifK22N の活性を代償する変異が存在することが示唆された。

(1)-2: 病期進行が早い HIV 感染では検査をより早期に行い、ウイルス量が高く出る傾向がある。感染初期で検出された新型変異 HIV のウイルス量が非新型と比較して統計学的に有意に高い事は病期進行マーカーとして理にかなっている。また、新型変異 HIV 症例の病態に HBV や CMV の共感染が何らかの関わりをもつ可能性が示唆された。

(1)-3: 宿主因子の解析では rs9264942 の HLA-C アレルの有意な減少と、HLA-C*0303 の蓄積も観察された。さらに病態進行を加速すると報告のある HLA-B*3501 等の蓄積も観察された。HLA 拘束性の細胞性免疫からの逃避変異が蓄積したウイルスで、これらの HLA を持つ人への感染効率が高かった可能性が考えられた。

(2) 新型変異 HIV の遺伝子疫学解析

(2)-1: 新型変異 HIV の遡及調査では、延べ 2359 例について解析を行い、30 例の新型変異 HIV 感染事例を把握した。事例の多くは大阪周

辺に集中しており、東京都では検出されなかった。

(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 HIV 検査の手法を確立し、平均 2.4% と高い陽性率で 1000 名以上に検査を実施したが、新型変異 HIV を検出する事は出来なかった。

(3)-2: 確認検査陽性検体を遺伝子解析する事で、研究期間中に 4 例の新型変異 HIV を検出し、地方衛生研究所における HIV の遺伝子解析の重要性を明らかにした。

(4) HIV サーベイランス体制の強化

(4)-1: 大阪とその周辺の合計 5 ヶ所の拠点病院と HIV 感染者の宿主因子を解析する体制を整えた。

(4)-2: HIV のサーベイランスについては、本事例の様な特徴のある HIV を把握し解析することが HIV 感染拡大阻止に極めて重要と思われるが、HIV 感染が判明するとすぐに治療開始するようになりつつ有り、市中に流行するウイルス自身を分析する機会が減少してきている。今後、組織立った HIV の病原体サーベイランスの実施が重要である。

これまでの 3 年間で、新型変異 HIV のウイルス学的性状解析、新型変異 HIV 感染患者のゲノム解析、新型変異 HIV 感染者の臨床医学的特徴の把握、他地域における新型変異 HIV 流行状況調査、サーベイランス体制の構築など、研究は確実に進捗し、得られた成果は多かった。ウイルス変異に起因すると考えられる発症までの期間が短いエイズ患者の集積は世界初の報告であり、また、新型変異 HIV の持つ genetic signature は世界的にも独特で、ウイルス伝播を正確に追跡できた。この点もウイルス学的・疫学的に大きな意義がある。新型変異 HIV 感染患者の通常とは異なる急性期の病態がウイルス側因子に依るものであれば、HIV 検査体制を見直すためのエビデンスとして貴重である。他の新型変異 HIV 出現という健康危機管理の点からも、地衛研を中心とした地域医療と連携したサーベイランス体制の強化・再構築を目指す本研究は重要である。

新型変異 HIV に共通する特徴的な遺伝的変化のみでは早い病期の進行を直接的に説明するのは困難であることが明確になった。全長分子クローンによる解析の必要性を浮き彫りにした。宿主因子に関しては、限られた人数でも有意差があり、病期進行と rs9264942 の関係は

日本人で初の報告である。一方、基礎的な知見として Vif-A3G 相互作用の観点から新たな示唆も得られた。

今後の展望であるが、新型変異 HIV 感染者に特徴的な急速な病期の進行に関わるウイルス側・宿主因子の同定は道半ばであるため、これを明らかにするには、新型変異 HIV-1 株や近縁の分離株から全長の分子クローンを作製し解析に供することが必要である。宿主因子の解析では、さらに多くの急性期や慢性期の新型変異 HIV 感染患者や非新型変異 HIV 感染早期発症者のゲノム解析を行い、比較・検討する必要がある、現在鋭意準備中である。

E. 結論

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発症までの期間が短い傾向の新型変異 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られる。

F. 健康危機情報

特に無し。

G. 発表論文等

(論文) - 英文

1. Shu-ichi Nakayama, Ken Shimuta, Kei-ichi Furubayashi, Takuya Kawahata, Magnus Unemo and Makoto Ohnishi. New ceftriaxone- and multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain with a novel mosaic penA gene isolated in Japan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2016 July 60 (7), 4339-41
2. Takeda S, Takizawa M, Miyauchi K, Urano E, Fujino M, Murakami T, Murakami T, and Komano J. : Conformational Properties of the Third Variable Loop of HIV-1AD8 Envelope Glycoprotein in the Liganded Conditions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 475(1): 113-118, 2016.
3. Hikichi, Y, Yokoyama M, Takemura T, Fujino F, Kumakura S, Maeda Y, Yamamoto N, Sato H, Matano T, and Murakami T. : Increased HIV-1 Sensitivity to Neutralizing Antibodies by Mutations in The Env V3-Coding Region for Resistance to CXCR4 Antagonists. *J. Gen. Virol.* 97(9): 2427-2440, 2016.
4. Mizuguchi T, Ohashi N, Matsumoto D, Komoriya M, Hashimoto C, Nomura W, Yamamoto N, Murakami T, and Tamamura H: Conjugation of cell-penetrating peptides leads to identification of anti-HIV peptides from matrix proteins. *Biopolymers: Peptide Science* DOI: 10.1002/bip.22920, 2016.
5. Urano E, Miyauchi K, Kojima Y, Hamatake M, Ablan SD, Fudo S, Freed EO, Hoshino T, Komano J. A triazinone derivative inhibits HIV-1 replication by interfering with reverse transcriptase activity. *ChemMedChem.* 11(20), 2320-2326, 2016. DOI: 10.1002/cmdc.201600375
6. Kozaki T, Komano J, Kanbayashi D, Takahama M, Misawa T, Satoh T, Takeuchi O, Kawai T, Shimizu S, Matsuura Y, Akira S, Saitoh T. Mitochondrial damage elicits a TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase-mediated antiviral response. *Proc Natl Acad Sci U S A. In press.*
7. Nakata K, Takeda S, Tanaka A, Kwang J, Komano J. Antiviral activity of acid beta-glucosidase 1 on enterovirus 71, a causative agent of Hand-Foot-Mouth disease (HFMD). *J Gen Virol. In press.*
8. Watanabe D, Yamamoto Y, Suzuki S, Ashida M, Matsumoto E, Yukawa S, Hirota K, Ikuma M, Ueji T, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, Shirasaka T: Cross-sectional and longitudinal investigation of human herpesvirus 8 seroprevalence in HIV-1-infected individuals in Osaka, Japan., *J Infect Chemother.*, ePub before print.
9. Ikuma M, Watanabe D, Yagura H, Ashida M, Takahashi M, Shibata M, Asaoka T, Yoshino M, Uehira T, Sugiura W, Shirasaka T. : Therapeutic Drug Monitoring of Anti-human Immunodeficiency Virus Drugs in a Patient with Short Bowel Syndrome.,

- Intern Med., 55 (20), 3059-3063, 2016
10. Koizumi Y, Uehira T, Ota Y, Ogawa Y, Yajima K, Tanuma J, Yotsumoto M, Hagiwara S, Ikegaya S, Watanabe D, Minamiguchi H, Hodohara K, Murotani K, Mikamo H, Wada H, Ajisawa A, Shirasaka T, Nagai H, Kodama Y, Hishima T, Mochizuki M, Katano H, Okada S.: Clinical and pathological aspects of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: analysis of 24 cases., *Int J Hematol.*, 104 (6), 669-681, 2016
 11. Miyazaki N, Sugiura W, Gatanaga H, Watanabe D, Yamamoto Y, Yokomaku Y, Yoshimura K, Matsushita S; Japanese HIV-MDR Study Group.: High antiretroviral coverage and viral suppression prevalence in Japan: an excellent profile for downstream HIV care spectrum., *Jpn J Infect Dis.*, 104 (6), ePub before print
 12. 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.* 97(4):963-976, 2016.
 13. Likansakul S, Suntisuklapon 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.
 14. Saeng-Aroon S, Loket R, Plipat T, Lumyai S, Chu PY, Sangkitporn S, Nakayama EE, Takeda N, Shioda T, Motomura K. Circulation of HIV-1 Multiple Complexity Recombinant Forms Among Female Sex Workers Recently Infected with HIV-1 in Thailand. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 32(7):694-701, 2016.
 15. Arai Y, Kawashita N, Daidoji T, Ibrahim MS, El-Gendy EM, Takagi T, Takahashi K, Suzuki Y, Ikuta K, Nakaya T, Shioda T, Watanabe Y. Novel Polymerase Gene Mutations for Human Adaptation in Clinical Isolates of Avian H5N1 Influenza Viruses. *PLoS Pathog.* 12(4):e1005583, 2016.
 16. Chutiwitoonchai N, Siarot L, Takeda E, Shioda T, Ueda M, Aida Y. HIV-1 Vpr Abrogates the Effect of TSG101 Overexpression to Support Virus Release. *PLoS One.* 11(9):e0163100, 2016.
 17. Takahata T, Takeda E, Tobiume M, Tokunaga K, Yokoyama M, Huang YL, Hasegawa A, Shioda T, Sato H, Kannagi M, Masuda T. Critical Contribution of Tyr15 in the HIV-1 Integrase (IN) to Facilitate the IN Assembly and Non-enzymatic Function Through the IN Precursor Form with Reverse Transcriptase. *J Virol.* 91(1): pii: e02003-16, 2016.
 18. Sakuragi S, Yokoyama M, Shioda T, Sato H, Sakuragi JI. SL1 revisited: functional analysis of the structure and conformation of HIV-1 genome RNA. *Retrovirology.* 13(1):79, 2016.
 19. Dhole P, Nakayama EE, Saito A, Limkittikul K, Phanthanawiboon S, Shioda T, Kurosu T. Sequence diversity of dengue virus type 2 in brain and thymus of infected interferon receptor ko mice: implications for dengue virulence. *Virol J.* 13(1):199, 2016.
 20. Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Mori H, Minami R, Uchida K, Sadamasu K, Kondo M, Sugiura W. Characteristics of Transmitted Drug-Resistant HIV-1 in Recently Infected Treatment-Naive Patients in Japan. *JAIDS.* 71:367-373, 2016.
- (論文) -和文
1. 川畑拓也、小島洋子、森 治代. 大阪府域における梅毒の発生状況 (2006~2015年). 病原微生物検出情報 (IASR)、37(7)、142-144、2016
 2. 川畑拓也、小島洋子、森 治代. 男性同性愛者向け HIV 検査事業の取り組み. 公衛研ニュース No. 59 7月 2016年
 3. 渡邊 大: 透析医療者に役立つ HIV 感染症の知識, 医薬の門, 56(5), P220- 223, 2016年 11月 15日
- (発表) -国内
1. 森 治代、小島洋子、川畑拓也. HIV 確認検査陽性検体における HIV サブタイプの動向. 第 30 回近畿エイズ研究会学術集会、神戸、2016年

2. 川畑拓也. 大阪府内の梅毒流行状況 (2006年～2016年の発生届を元に). 大阪 STI 研究会 第 39 回学術集会、大阪、2016 年
3. 川畑拓也. HIV 検査 今とこれから～大阪府における HIV の発生動向 (2015 年) と、MSM 向け検査キャンペーンについて～. 第 6 回 AIDS 文化フォーラム in 京都、2016 年
4. 川畑拓也、小島洋子、森 治代、岩佐 厚、亀岡 博、菅野展史、近藤雅彦、杉本賢治、高田昌彦、田端運久、中村幸生、古林敬一、清田敦彦、伏谷加奈子、柴田敏之、木下 優、日高庸晴. MSM 向け HIV/STI 検査における検査結果と関連付けたリスク行動調査. 第 30 回日本エイズ学会学術集会、鹿児島、2016 年
5. 川畑拓也、小島洋子、森 治代、駒野 淳、岩佐 厚、亀岡 博、菅野展史、近藤雅彦、杉本賢治、高田昌彦、田端運久、中村幸生、古林敬一、清田敦彦、伏谷加奈子、塩野徳史、後藤大輔、町登志雄、柴田敏之、木下 優. 大阪府における MSM 向け HIV/STI 検査相談事業・平成 27 年度実績報告. 第 30 回日本エイズ学会学術集会、鹿児島、2016 年
6. 川畑拓也、長島真美、小島洋子、森 治代、貞升健志、駒野 淳. IC 法を利用した新しい HIV 抗原抗体迅速検査試薬の急性感染期検体を用いた評価. 第 30 回日本エイズ学会学術集会、鹿児島、2016 年
7. 森 治代、小島洋子、川畑拓也、中山英美、塩田達雄、藤野真之、引地優太、俣野哲朗、村上 努、松浦基夫、宇野健司、古西 満、渡邊 大、駒野 淳. 新型変異 HIV-1 の急速な病期進行と関連する病原体と宿主因子に関する解析. 第 30 回日本エイズ学会学術集会、鹿児島、2016 年
8. 松岡佐織、長島真美、森 治代、川畑拓也、貞升健志. 日本国内の HIV 感染者数の推定理論に関する研究. 第 30 回日本エイズ学会学術集会、鹿児島、2016 年
9. 古林敬一、川畑拓也、小島洋子. 自動化法時代の梅毒の臨床 (1) -1 期梅毒における梅毒抗体の挙動-. 第 29 回日本性感染症学会学術大会、岡山、2016 年
10. 川畑拓也、森 治代、小島洋子、古林敬一、長島真美、貞升健志. 新しい IC 法 HIV 抗原・抗体迅速検査試薬の抗原検出が診断に有用だった HIV 急性感染期の一事例. 第 29 回日本性感染症学会学術大会、岡山、2016 年
11. Yuta Hikichi, Eri Takeda, Masayuki Fujino, Eric O Freed, Emi Nakayama, and Tsutomu Murakami. Characterization of Matrix Mutants that Show Post-entry Defects in the HIV-1 Replication Cycle. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016 年 10 月 23 日-25 日.
12. 宮川 敬、松山慎一郎、村上 努、梁 明秀. NanoBRET 法を用いた生細胞内 HIV-1 Gag の多量体化解析および結合宿主因子探索. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月 24 日-26 日.
13. 引地優太、武田英里、藤野真之、Eric O. Freed、中山英美、村上 努. 複製前期過程に障害を有する HIV-1 マトリックス (MA) 変異体のウイルス学的解析. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、鹿児島、2016 年 11 月 24 日-26 日.
14. Peter Gee, Matthew Waller, Mandy S.Y. Lung, Xu Huaigeng, Noriko Sasakawa, Jun Komano, Yoshio Koyanagi, and Akitsu Hotta. CRISPR Cas9 delivery via virus-like particles for in vivo genome therapy. 第 1 回日本ゲノム編集学会、広島、2016 年 9 月 6 日-7 日.
15. 加藤 稔、中川 光、加藤由華、桐山裕加里、駒野 淳. 全血対応第 4 世代 HIV (抗原+抗体) 簡易迅速法の検討. 第 70 回国立病院総合医学会、那覇、2016 年 11 月 11 日-12 日.
16. 岡崎玲子、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、小島洋子、森 治代、他 29 名: 国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向, 第 30 回日本エイズ学会学術集会、2016 年 11 月 24 日、鹿児島.
17. 渡邊 大: Tenofovir based regimen の臨床的有用性 (ランチョンセミナー) 「スタリビルド配合錠の臨床的有用性の検討」。第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会、2016 年 4 月 15 日、仙台
18. 渡邊 大: HIV 長期治療における薬剤耐性～耐性を起こすリスクの高い患者像～, 2016 年 5 月 11 日, HIV Web Conference
19. 渡邊 大: HIV 感染患者の透析医療をはじめめるために 透析医療者に役立つ HIV 感染症の知識, 第 61 回日本透析医学会学術集会・総会、2016 年 6 月 10 日、大阪
20. 渡邊 大、上地隆史、蘆田美紗、鈴木佐知子、松本絵梨奈、山本雄大、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨: アドヒアランス良好かつ耐性変異が無い状況下での抗 HIV 療法でも、1 年間血中 HIV-1-RNA 量低下を認め

なかった1例。第30回近畿エイズ研究会
学術集会, 2016年6月4日, 神戸

21. 渡邊 大, 上平朝子, 下司有加, 蘆田美紗、鈴木佐知子, 松本絵梨奈, 新井 剛, 山本雄大, 湯川理己, 廣田和之, 上地隆史, 伊熊素子, 笠井大介, 西田恭治, 白阪琢磨: 当院のHIV感染者における急性感染期での診断と診断前の受検行動に関する後方視的検討。第30回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016年11月25日, 鹿児島
22. 山本雄大, 渡邊 大, 湯川理己, 新井 剛, 廣田和之, 伊熊素子, 上地隆史, 笠井大介, 西田恭治, 上平朝子, 白阪琢磨: 多中心性キャスルマン病に類似した症状を呈して Kaposi Sarcoma Herpesvirus Inflammatory Cytokine Syndrom (KICS) が疑われた HIV 感染者の1例。第30回日本エイズ学会学術集会・総, 2016年11月24日, 鹿児島
23. Emi Nakayama, Tahmina Sultana, Zhuan Jin, Kyotaro Nohata, Masato Shibata, Miho Hosoi, Kazushi Motomura, Tatsuo Shioda, Somchai Sangkitporn, Ruangchai Loket, Siriphan Seang-aroon: Naturally occurring HIV-1 CRF01_AE capsid mutations affect viral sensitivity to restriction factors. 第64回日本ウイルス学会学術集会 2016年10月23日-25日 北海道
24. 中山英美, Sultana Tahmina, Jin Zhuan, 野畑享太郎, 柴田真人, 細井美帆, 本村和嗣, 塩田達雄, SangkitpornSomchai, LoketRuangchai, Seang-aroonSiriphan HIV-1 CRF0_AEに見られるM×2耐性を付与するカプシド変異第30回日本エイズ学会学術集会・2016年11月24日~26日鹿児島
25. 斎藤 暁, Jason Nomburg, Tahmina Sultana, 中山英美, 塩田達雄 CPSF6 結合能がサル指向性 HIV-1 の fitness 与える影響 第30回日本エイズ学会学術集会・2016年11月24日~26日鹿児島

(口頭発表) -海外

1. Yagura H, Watanabe D, Ashida M, Nakauchi T, Tomishima K, Togami H, Hirano A, Sako R, Doi T, Yoshino M, Takahashi M, Yamazaki K, Uehira T, and Shirasaka T. Relationships between dolutegravir plasma-trough concentrations, UGT1A1 genetic polymorphisms and side-effects

of central nervous system in Japanese HIV-1-infected patients. International Congress of Drug Therapy in HIV Infection, 24 October 2016, Glasgow, UK.

2. Yagura H, Watanabe D, Nakauchi T, Tomishima K, Kasai D, Nishida Y, Yoshino M, Uehira T, Yamazaki K, and Shirasaka T. EFFECT OF DOLUTEGRAVIR PLASMA CONCENTRATION ON CENTRAL NERVOUS SYSTEM SIDE EFFECTS. The annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2017, 15 February 2017, Seattle, WA.
3. Likanonsakul S, Suntisuklappon B, Nitiyanontakij R, Prasithsirikul W, Nakayama EE, Shioda T, Sangsajja C. Single-Nucleotide Polymorphism in ABCC4 Is Associated with Tenofovir-Related Beta2-Microglobulinuria in Thai Patients with HIV-1 Infection. Retrovirus 2016, 2016年5月23日-28日 NY

H. 知的財産の出願・登録状況

特に無し。

I. 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. Aug 24;29(13):1717-9, 2015.