

## 5. 新型変異 HIV の遺伝子解析および分子疫学解析

研究分担者：森 治代（大阪府立公衆衛生研究所 主任研究員）  
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：駒野 淳（国立病院機構名古屋医療センター）  
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）  
古西 満（奈良県立医科大学）  
貞升健志（東京都健康安全研究センター）  
長島真美（東京都健康安全研究センター）  
研究代表者：川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）

### 研究要旨

#### 1. 新型変異 HIV の遺伝子解析

急速な病期進行を呈する感染初期例群に検出された HIV-1 の *gag-pol* 遺伝子を詳細に解析した結果、 $p6^{Gag}$  領域における特徴的な 5 アミノ酸の重複挿入変異に加えて、インテグラーゼのストップコドンに変異を有していることがわかり、そのためインテグラーゼ C 末端に 4 アミノ酸が付加されている可能性が示唆された。

#### 2. 新型変異 HIV の分子疫学解析

新型変異 HIV-1 の流行実態を明らかにするため、当所に保存されている 2008-2016 年の HIV-1 陽性検体 915 例についてインテグラーゼ C 末端および  $p6^{Gag}$  の変異の有無を調べた。その結果、21 例から新型変異 HIV-1 が検出されたが、その大部分（16 例、76.2%）は 2011-12 年に集中しており、2011 年以前の検体には新型変異 HIV-1 は認められなかった。国内他地域においても、新型変異 HIV-1 に近縁なウイルスの存在が確認された。

#### 3. 新型変異 HIV のウイルス学的解析

これまでに解析した当所保有の検体でインテグラーゼ C 末端に変異を持つ株は、サブタイプ B が 840 例中 30 例（3.6%）であるのに対し non-B は 75 例中 4 例（5.3%）であり、比率的には non-B サブタイプに多い傾向が見られた。新型変異 HIV-1 分離株は PBMC で良く増殖するものの、非新型分離株の増殖性と比較して大きな差は認められなかった。各種 HIV 治療薬に対する新型変異 HIV-1 の感受性は、実験室株である Ba-L とほぼ同等であった。

#### 4. 宿主因子との関連性

新型変異 HIV-1 感染者の HLA 遺伝子型を解析した結果、共通の HLA アリルを持つ頻度が高いことがわかり、大阪府南部で流行が見られた新型変異 HIV-1 は、比較的類似の HLA を持つ集団内で感染が拡大した可能性が示唆された。

### A. 研究目的

我々は、2011-2012 年に地域的集積が見られた、セロネガティブ症例を含む急速な病期進行を呈する感染初期例群において、 $p6^{Gag}$  領域に特徴的な 5 アミノ酸（QSRPE）の重複挿入変異を持つ新型変異 HIV-1 を検出した（引用文献 1）。本研究では、当所保有の HIV 陽性検体について遺伝子疫学的解析を行い、新型変異 HIV-1 の流行実態を明らかにする。また、新型変異 HIV-1 の遺伝学的・ウイルス学的特徴について詳細に解析するとともに、限局的な流行や急速な病態進行に関連する病原体側および宿主側の因子

について検討する。

### B. 研究方法

#### (1) 新型変異 HIV-1 の遺伝子解析

急速な病期進行を呈した 4 例を含む 7 例の HIV-1 感染初期症例の血清（血漿）検体よりウイルス RNA を抽出し、HIV-1 *gag*(p17-p6)、*pol*（プロテアーゼ (PR)-逆転写酵素 (RT) 前半、インテグラーゼ (IN)）、*env*(C2V3) の各領域を RT-nested-PCR 法により増幅した後、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定した。得られた配列と実験室 HIV-1 株である HXB2 の

配列とを比較することにより、感染初期症例群に検出される HIV-1 に特徴的な遺伝子変異部位を探索した。

IAS-USA パネル (<https://www.iasusa.org>) に基づき、PR・RT・IN 各領域における薬剤耐性関連アミノ酸変異の有無を判定した。*gag*、*pol* および *env* 領域の塩基配列よりサブタイプを決定し、また geno2pheno coreceptor 解析プログラム (<http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de/>) を利用して *env*-V3 領域の塩基配列よりコレセプター指向性を推定した。

## (2) 新型変異 HIV-1 の流行実態調査

新型変異 HIV-1 の流行実態を明らかにするため、2008 年から 2016 年の間に当所に搬入された HIV-1 陽性検体 915 例について、新型 HIV-1 に特徴的な遺伝子変異の保有状況を調査した。また、大阪以外の地域への感染拡大状況を把握するため、東京都健康安全研究センター（健安研）に協力を依頼し、2008 年から 2016 年に健安研において検出され遺伝子解析が実施された 979 例について検討を行った。

## (3) 新型変異 HIV-1 のウイルス学的解析

新型変異 HIV-1 感染患者由来の末梢血単核球 (PBMC) と健常人 PBMC を共培養することにより得られた新型変異 HIV-1 の臨床分離株について、PBMC における増殖能を検討した。さらに、MAGIC5 細胞および PBMC を用いて各種 HIV 治療薬 (AZT、EFV、IDV、RAL) に対する新型 HIV-1 の薬剤感受性を調べた。

## (4) 新型変異 HIV-1 感染者の HLA タイプとエピトープの変異

6 株の新型変異 HIV-1 について、RT-nested PCR/ダイレクトシーケンス法によりほぼ全ゲノム配列を決定した。新型変異 HIV-1 感染者 12 名の HLA 遺伝子型を調べ、各遺伝子型に拘束されるエピトープについて新型変異 HIV-1 株に共通するアミノ酸変異を解析した。

### (倫理面への配慮)

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」「ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、大阪府立公衆衛生研究所運営審査会倫理審査部会と研究協力者の所属の倫理審査の承認を経て本研究を実施した (申請番号 1409-05-2、1409-05-3)。

## C. 研究結果

### (1) 感染初期症例群における HIV-1 遺伝子解析

7 例の感染初期症例から検出された HIV-1 について *gag-pol* 領域を詳細に解析した結果、これらのウイルスは共通してインテグラーゼ (IN) のストップコドン (TAG) が T→C 置換によりグルタミン (Q、CAG) をコードするコドンに変異しており、さらにその 12 塩基下流に A→T 置換によるストップコドンが生じたため、IN-C 末端に 4 アミノ酸 (QNME) が付加されている可能性が示唆された (Fig. 1-2)。*gag* 領域には Fig. 1-1 に示す p6<sup>Gag</sup> の 5 アミノ酸重複挿入以外に特徴的な変異は認められなかった。

また、この 7 例に検出された HIV-1 はすべて *gag*、*pol*、*env* の 3 領域ともにサブタイプ B で、CCR5 指向性の R5 ウイルスであった。薬剤耐性に関連する主要アミノ酸変異は検出されなかった。

### (2) 新型変異 HIV-1 の流行実態調査

新型変異 HIV-1 の流行実態を明らかにする目的で、当所が保有する HIV-1 陽性検体について当該変異の保有状況を調査した。

2008 年から 2016 年の間に当所に搬入された 915 例について IN 領域を解析した結果、先の感染初期 7 例を含む 34 例において IN-C 末端のストップコドンに変異が認められた。うち 30 例はサブタイプ B で、その中の 28 例は IN 領域の系統樹解析により遺伝的に一つのクラスターを形成する近縁なウイルスであった (Fig. 2, Fig. 3-a)。non-B サブタイプ 4 例の内訳は、01<sub>AE</sub> が 1 例、C が 1 例、01B リコンビナントが 2 例であった。IN-C 末端に変異を持つ株は、サブタイプ B が 840 例中 30 例 (3.6%) であるのに対し non-B は 75 例中 4 例 (5.3%) であり、比率的には non-B サブタイプに多い傾向が見られた (Fig. 3-b)。

同一クラスターに属する 28 例中 21 例は p6<sup>Gag</sup> に特徴的な 5 アミノ酸 (QSRPE) の重複変異を合わせ持つ新型変異 HIV-1 であった (Fig. 2)。その大部分は 2011-12 年に集中しており (2011 年 7 例、2012 年 9 例、2013 年 1 例、2015 年 2 例、2016 年 2 例)、それ以前の検体には IN-C 末端と p6<sup>Gag</sup> の両方に変異を持つ HIV-1 は検出されなかった。2013 年以降に検出された新型変異 HIV-1 感染例はすべて慢性感染期症例であり、リアルタイムの新たな感染拡大を示唆するものではなかった (Fig. 3-a)。また、大阪府内の医療機関において、更に 3 例の新型変異 HIV-1 感染症例が見つかるが、いずれの症例も 2011-12 年に陽性が判明していた。

東京都の健安研において遺伝子解析が行われた 979 例中 3 例に IN-C 末端の変異が検出された。うち 2 例は新型変異 HIV-1 と同じサブタ

イプ B であったが、IN 領域の系統樹解析の結果、2 例は大阪で検出された新型変異 HIV-1 のクラスターとは遺伝的に離れた場所に位置することが判明した。p6<sup>Gag</sup> の変異については解析していないが、これらは大阪で流行が見られた新型変異 HIV-1 とは異なる株であると思われる（データ示さず）。

一方、新型変異 HIV-1 の IN 遺伝子配列を用いて blast 検索を行ったところ、名古屋で新型変異 HIV-1 と非常に近縁な 2 株が検出されていることがわかった。2 株とも IN 領域の系統樹解析では大阪の新型変異 HIV-1 群と同じクラスターに属し、少なくともそのうちの 1 株は p6<sup>Gag</sup> の変異を保有していることが確認された（Fig. 2）。

### (3) 新型 HIV-1 のウイルス学的解析

#### i) PBMC における増殖能

3 例の新型 HIV-1 感染患者より分離された臨床分離 HIV-1 株の PBMC における増殖性を検討したところ、3 株ともに PBMC で良く増殖するものの、非新型分離株の増殖性と比較して大きな差は認められなかった。（Fig. 4）。

#### ii) 各種 HIV 治療薬に対する薬剤感受性

新型 HIV-1 臨床分離株の HIV 治療薬に対する薬剤感受性を、MAGIC5 細胞および PBMC を用いて検討した。その結果、新型 HIV-1 は各種治療薬に対して、R5 タイプの実験室 HIV-1 株である Ba-L とも X4 タイプの臨床分離株ともほぼ同等の感受性を示した（Fig. 5）。

### (4) 新型変異 HIV-1 感染者における HLA 遺伝子型

宿主側の因子として、12 名の新型変異 HIV-1 感染者の HLA 遺伝子型を調べた結果、一般日本人集団（HLA 研究所データより）と比較して、HLA-A\*26:01 (20.8% vs 7.5%)、HLA-A\*02:07 (12.5% vs 3.3%)、HLA-B\*35:01 (20.8% vs 8.4%)、HLA-C\*03:03 (29.3% vs 13.1%) および HLA-C\*01:03 (8.3% vs 0.3%) の保有頻度が有意に高いことが明らかとなった（Fig. 6）。

特に病態との関わりの報告（引用文献 2）が多い HLA-B クラスに着目すると、一般の日本人集団と比べて新型変異ウイルス感染群では、エイズ発症の促進など病態進行との関わりが指摘されている B\*35:01 の他にも、有意差はないものの 46:01、54:01 など共通の HLA アリルを持つ頻度が高いことがわかった。また、新型変異 HIV-1 感染者が保有する HLA-B アリルとそれらが提示するエピトープについて、全ゲノム配列の情報がある 6 例の新型変異 HIV-1 のアミノ

酸配列に基づきエピトープの数と変異の有無を調べたところ、早期エイズ発症例 2 例を含む、急激な病態進行が見られた急性感染期症例では、①変異が入ったエピトープ、すなわち CTL から逃避する可能性が示唆されるエピトープが多い、②自身が持つ HLA に拘束されるエピトープの数自体が少ない、といった特徴が見られた（Fig. 7）。

### D. 考察

当所が保有する 2008-2016 年の検体 915 例中 21 例 (2.3%) において、IN-C 末端と p6<sup>Gag</sup> に特徴的な変異を有する新型変異 HIV-1 が検出された。その大部分は 2011-2012 年に HIV 感染が判明しているが、抗体検査と核酸増幅検査の結果より感染初期と診断された 7 例以外は、実際の感染時期は不明である。

HIV-1 gag 領域の p6 遺伝子は多様性に富んだ領域であることが知られており、p6 遺伝子の変異と HIV 治療薬に対する薬剤耐性との関連が報告されている（引用文献 3, 4）。新型変異 HIV-1 は、p6<sup>Gag</sup> の変異に加えてさらに IN にも変異を有していることから、このウイルスの治療薬に対する感受性の低下が懸念されたが、今回検討した *in vitro* の実験結果からは、新型変異 HIV-1 に対して治療薬は有効に作用すると考えられた。

新型変異 HIV-1 感染群が保有する HLA の遺伝子型解析の結果から、大阪府南部で流行が見られた新型変異 HIV-1 は、比較的類似の HLA を持つ集団内で感染が拡大したものと考えられた。また、新型変異 HIV-1 の急性感染期における病態進行には、感染者が保有する HLA とそれらに拘束されるエピトープが関わっている可能性が示唆された。

2011-12 年にかけて局地的な広がりを見せた新型変異 HIV-1 は、2013 年以降も依然として大阪府内において散見されるものの新たな感染拡大を示唆する状況は認めなかった。しかしながら、流行が終息したか否かはまだ不明であり、その動向については継続して調査を行う必要があると思われる。また、IN-C 末端の変異を有する株や新型変異 HIV-1 と思われる株が東京や名古屋など大阪以外の地域でも検出されていることから、他地域との連携をさらに深めた遺伝子疫学調査も重要である。

今後、近隣の医療機関と連携して前向きに新型変異 HIV の探索を行い、感染初期からの継続したフォローを実施することにより、新型変異

HIV 感染と病態進行との関連性がより明確になることが期待される。

## E. 結語

今後も新型変異 HIV-1 の動向調査を継続すると共に、ウイルスの伝播および病態進行に関わるウイルス側・宿主側因子をより詳細に解析することが必要である。

## F. 健康危機情報

特に無し。

## G. 発表論文等

欧文

1. Mori H., Kojima Y., Kawahata T., Matsuura 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<sup>gag/pol</sup>* and *pol/vif* genes. AIDS, 29:1717-1719, 2015.
2. Kojima Y., Kawahata T., Mori H., Furubayashi K., Taniguchi Y., Itoda I., Jun Komano J. 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, 31:760-767, 2015.
3. 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-Naïve Patients in Japan. JAIDS, 71:367-373(2016)

(和文)

1. 森 治代, 川畑拓也, 小島洋子, 永井仁美、田邊雅章、原田一浩、松本治子、溝端孝史、田中佐代子. 大阪府における HIV/AIDS の現状と対策について. 病原微生物検出情報. Vol. 35. 205-206, 2014.

(学会発表) -国内

1. 森 治代, 小島洋子, 川畑拓也, 駒野 淳: 急速な病期進行を伴う感染初期症例に検出された新規変異 HIV-1 の流行実態調査, 第 28 回日本エイズ学会学術集会, 大阪, 2014
2. 川畑拓也, 森 治代, 小島洋子, 他 14 名. 診療所を窓口とした MSM 向け検査キャン

ーン (2013 年). 日本エイズ学会、大阪、2014

3. 小島洋子, 川畑拓也, 森 治代, 古林敬一、谷口 恭、井戸田一朗、駒野 淳. HIV 感染者における新規 Ae/G リコンビナント HBV の解析. 近畿エイズ研究会、大阪、2014
4. 川畑拓也, 森 治代, 小島洋子, 他 14 名. 診療所を窓口とした MSM 向け検査キャンペーン (2013 年). 日本性感染症学会関西支部総会、大阪、2014
5. 椎野禎一郎、服部純子、瀧永博之、他 9 名、森 治代, 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 5 : MSM コミュニティへのサブタイプ B 感染の動態. 日本エイズ学会、大阪、2014
6. 岡崎玲子、蜂谷敦子、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, 他 35 名. 新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の動向. 日本エイズ学会、大阪、2014
7. 森 治代, 小島洋子, 川畑拓也, 駒野 淳. *p6<sup>gag</sup>* 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、東京、2015
8. 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、東京、2015
9. 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. 日本エイズ学会、東京、2015
10. 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、東京、2015
11. 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、東京、2015
12. 森 治代, 小島洋子, 川畑拓也, 他 11 名 : 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
13. 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 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, 鹿児島, 2016
  14. 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
  15. 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, 小林敬一, 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
  16. 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
  17. 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, 神戸, 2016
  2. Matthews PC, Koyanagi M, Kløverpris HN, Harndahl M, et al, Differential Clade-Specific HLA-B\*3501 Association with HIV-1 Disease Outcome Is Linked to Immunogenicity of a Single Gag Epitope, *J Virology*, 86, 12643-12654 (2012)
  3. Brumme ZL, Chan KJ, Dong WW, Wynhoven B, Mo T, Hogg RS, Montaner JS, O'Shaughnessy MV, Harrigan PR.: Prevalence and clinical implications of insertions in the HIV-1 p6Gag N-terminal region in drug-naive individuals initiating antiretroviral therapy, *Antivir Ther.*, 8, 91-6, 2013
  4. Neogi U, Rao SD, Bontell I, Verheyen J, Rao VR, Gore SC, Soni N, Shet A, Schülter E, Ekstrand ML, et al., Novel tetra-peptide insertion in Gag-p6 ALIX-binding motif in HIV-1 subtype C associated with protease inhibitor failure in Indian patients. *AIDS*, 28:2319-22, 2014

(学会発表) -海外

1. Mori, H., Kojima, Y., and Kawahata, T. Drug resistance mutations persist in HIV-1 proviral DNA despite 12 years of successful viral suppression. 20th International AIDS Conference. July 20-25, 2014, Melbourne, Australia HIV-1 proviral DNA despite 12 years of successful viral suppression. 20th International AIDS Conference. July 20-25, 2014, Melbourne, Australia.

#### 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<sup>gag/pol</sup>* and *pol/vif* genes. *AIDS*, 29:1717-1719, 2015

Fig. 1 新型変異HIV-1のgag-pol遺伝子における特徴的変異

1. p6<sup>Gag</sup>における5アミノ酸重複挿入変異

p1	p6	
AA pol	S S E Q T R A - - - - - N S P T R R E L Q V W G R D N N	
AA gag	F L Q S R P E - - - - - P T A P P E E S F R S G V E T T T	
HXB2	TTTCTTCAGAGCAGACCAGAG-----CCAACAGCCCCACCAGAAGAGAGCTTCAGGTCTGGGGTAGAGACAACAACT	
新型HIV-1	TTTCTTCAGAGCAGACCAGAGCAGAGCAGACCAGAGCCAACAGCCCCACCAGAGGAGAGCTTCAGGTTTGGGGAAGAG---ACAACA	
AA gag	F L Q S R P E Q S R P E P T A P P E E S F R F G E E - T T	
AA pol	S S E Q T R A E Q T R A N S P T R G E L Q V W G R - N N	

2. インテグラーゼC末端の4アミノ酸付加

AA vif	M E N R W Q V M I V W Q V D R M R I R T W K S
AA IN	Y G K Q M A G D D C V A S R Q D E D *
HXB2	TATGAAAAACAGATGGCAGGTGATGATTGTGTGGCAAGTAGACAGGATGAGGATAGAACATGGAAAAGT
新型HIV-1	TATGAAAAACAGATGGCAGGTGATGATTGTGTGGCAAGTAGACAGGATGAGGATCAGAACATGGAAATAGT
AA IN	Y G K Q M A G D D C V A S R Q D E D Q N M E *
AA vif	M E N R W Q V M I V W Q V D R M R I R T W N S

Fig. 2 インテグラーゼ領域の系統樹 (2008~2016年)

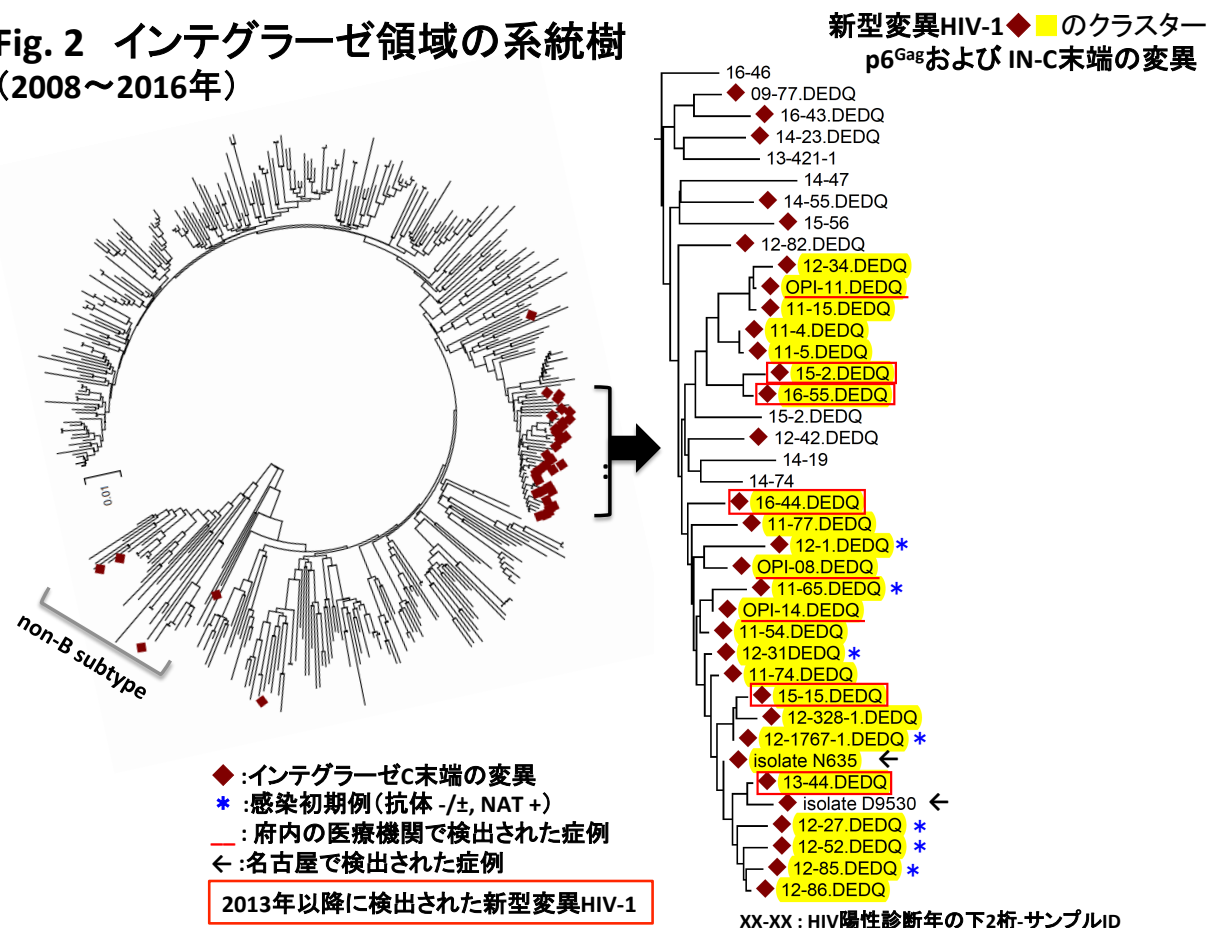
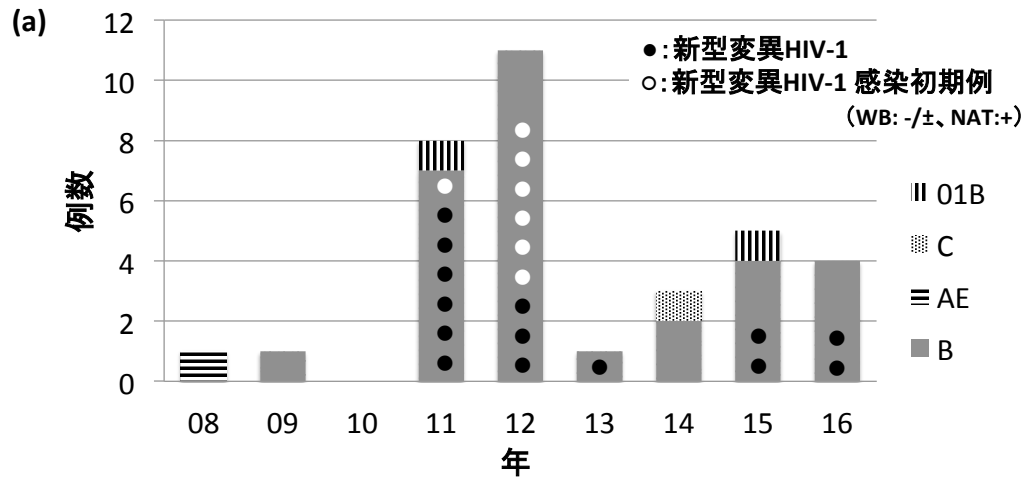


Fig.3 IN-C末端変異株の年次推移



(b)

subtype	IN-C末端変異株／解析数	%
B	30 / 840	3.6
non-B	4 / 75	5.3

Fig.4 新型変異HIV-1分離株のPBMCにおける増殖性

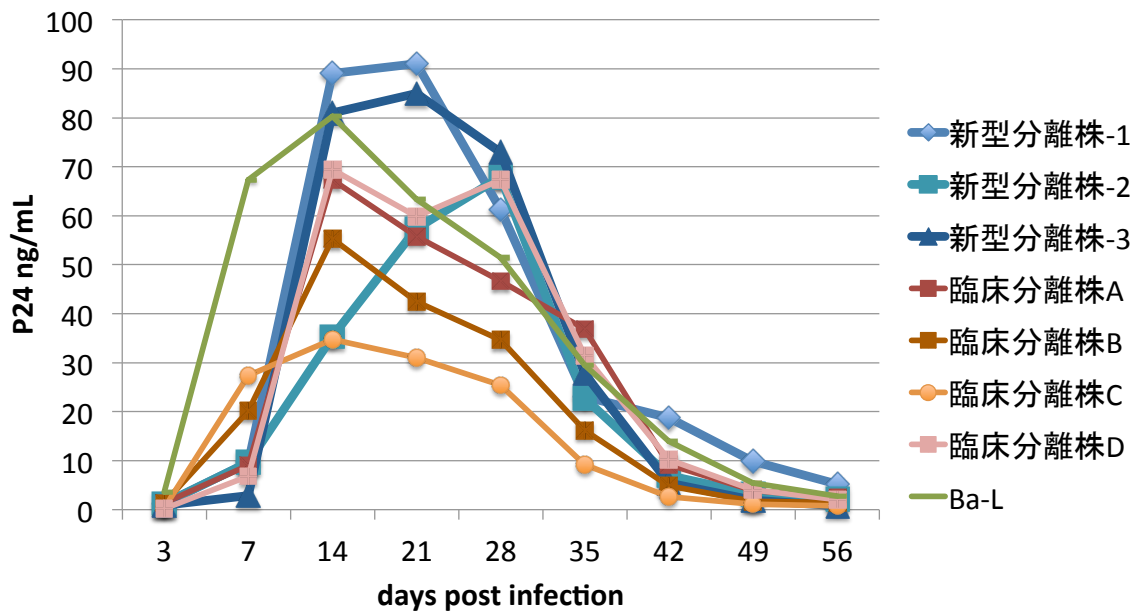


Fig.5 HIV治療薬に対する薬剤感受性

**MAGIC5細胞**

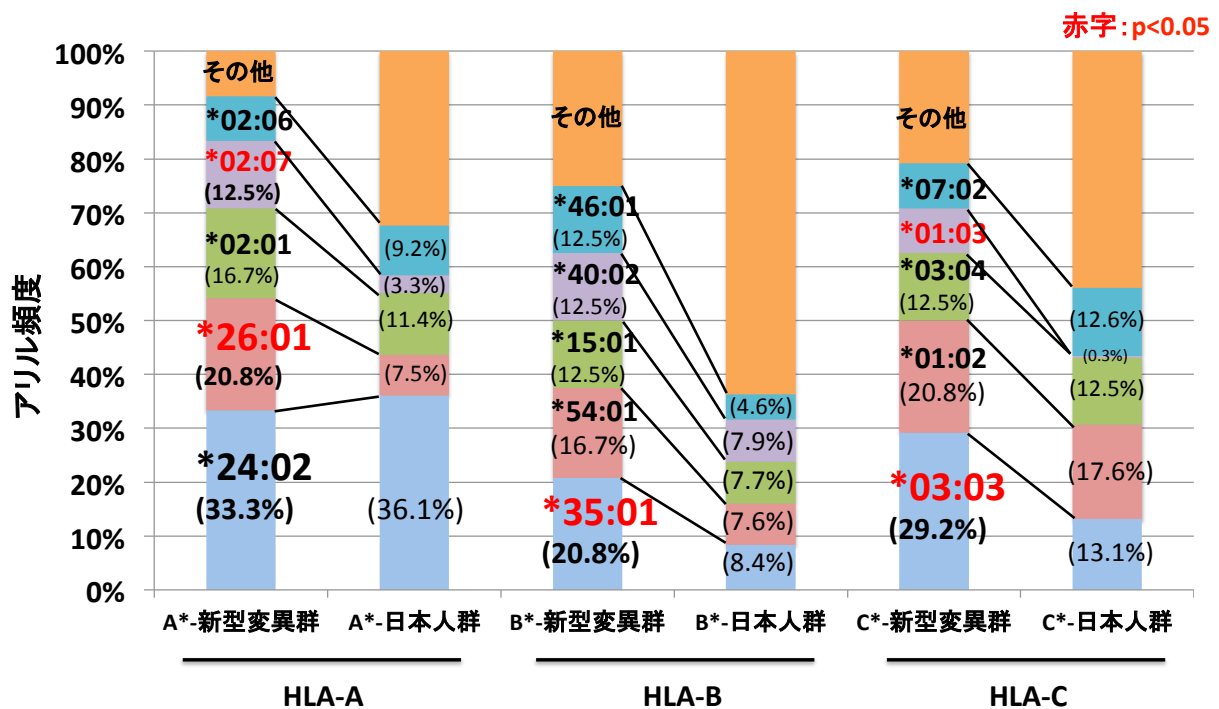
	IC50 (nM)				
	IDV	NFV	RAL	EFV	AZT
12-27(セロネガティブ)	19.8	12.9	28.4	1.4	17.9
12-1767	18.3	11.7	36.7	2.2	15.9
X4 HIV-1分離株	NT	NT	32.0	1.8	16.5
Ba-L	15.0	11.5	21.9	1.7	14.9

NT: not tested

**PBMC**

	IC50 (nM)			
	IDV	RAL	EFV	AZT
12-27(セロネガティブ)	19.0	3.8	0.38	1.2
12-1767	16.5	3.2	0.45	2.6
Ba-L	27.5	3.5	1.5	2.8

Fig. 6 新型変異HIV-1感染群12名と一般日本人群におけるHLA遺伝子型頻度の比較





**Fig.7 新型変異HIV-1感染者におけるHLA-B\*アリルと提示されるエピトープ数**

**全ゲノム配列の解析を行った6例**

Patient ID	HLA-B*		Epitope		
			Mutant	Non mutant	Total
OPI-02	35:01	46:01	12	9	21
OPI-03 <sup>#</sup>	54:01	54:01	2	3	5
OPI-04	15:01	15:01	4	7	11
OPI-06	35:01	37:01	13	9	22
OPI-09 <sup>#</sup>	54:01	55:02	2	3	5
OPI-13	46:01	54:01	2	3	5

■ : 急性感染期から急激な病態進行が見られた症例（#: 早期エイズ発症例）

