

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28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29（2017）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28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29（2017）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	渡邊 大 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 飯田慶治 岩佐 厚 宇野健司 大北全俊 鬼塚哲郎 亀岡 博 菅野展史 木下 優 木村 礼 清田敦彦 古西 満 近藤雅彦 桜井賢二 貞升健志 澤田暁宏 塩野徳史 柴田敏之 白阪琢磨 白野倫徳 杉本賢治 高田昌彦 岳中美江 田端運久 辻 宏幸	特定非営利活動法人 CHARM 株式会社エスアールエル 岩佐クリニック 奈良県立医科大学 東北大学 MASH 大阪 亀岡クリニック 菅野クリニック 大阪府健康医療部医療対策課 堺市保健所感染症対策課 清田クリニック 奈良県立医科大学 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 兵庫医科大学血液内科 MASH 大阪 大阪府健康医療部医療対策課 国立病院機構大阪医療センター 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

研究協力者
(続き)

長島真美
中村幸生
中山英美
伏谷加奈子
古林敬一
松浦基夫
松岡佐織
毛受矩子
安井典子

東京都健康安全研究センター
中村クリニック
大阪大学微生物病研究所
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
国立感染症研究所
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

平成 28 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-1 のウイルス学的解析 9
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 感染症例の検討 13
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 17
渡邊 大 他 (国立病院機構大阪医療センター)
4. 新型変異 HIV 感染者の宿主側因子の解析 21
塩田達雄 他 (大阪大学微生物病研究所)
5. 新型変異 HIV の遺伝子疫学解析および宿主因子 (HLA) とエピトープの変異に関する
研究 25
森 治代、小島洋子 他 (大阪府立公衆衛生研究所)

6. 通常とは病期進行の異なる HIV を検知するための HIV サーベイランス体制の強化…
.....29

川畑拓也 他 (大阪府立公衆衛生研究所)

7. 地域における個別施策層向け HIV 検査体制の強化.....33

川畑拓也 他 (大阪府立公衆衛生研究所)

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 $8.4 \times 10^6 \text{コピー}/\text{ml}$ で、非新型変異 HIV の感染初期 ($2.1 \times 10^6 \text{コピー}/\text{ml}$) 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, Ueki 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, 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.
 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.

II. 分担研究報告

1. 感染性分子クローンをを用いた新型変異 HIV-1 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-1 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 HIV-1 の感染が感染者の病態を早く進行させる可能性が示唆される。HIV-1 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-1 を遺伝的に特徴づけるに共通する特徴的な p6 と IN の遺伝的变化を分子クローンに導入して、*in vitro* での実験系で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。昨年度までに新型変異を有する分子クローンを作製し、導入した変異がウイルスの粒子形成、複製能力、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。今年度は Vif の K22N 変異でもある IN 変異が HIV 制御宿主因子の一つである APOBEC3G の分解能に与える影響について検討を行った。その結果、新型変異 HIV 感染者に特徴的な早い病期の進行は IN/Vif 変異による Vif 機能の干渉では説明できないことが明らかになった。

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-1 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 HIV-1 の感染が感染者の病態を早く進行させる可能性が示唆される (Mori et al. AIDS 2015)。HIV-1 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-1 を遺伝的に特徴づけるに共通する特徴的な p6 と IN の遺伝的变化を分子クローンに導入して、*in vitro* での実験系で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。昨年度までに新型変異を有する分子クローンを作製し、導入した変異がウイルスの粒子形成、複製能力、産生ウイルスの感染価におよぼす影響について検討し、これらに変異によってほとんど影響を受けないが、IN/Vif 変異を有するウイルスは増殖性能が低い事を明らかにした。

IN 変異は Vif の K22N 変異でもある。Vif は

宿主の抗 HIV-1 因子として知られる APOBEC3G (A3G) と相互作用する。A3G は HIV-1 粒子に取り込まれ、感染する際にそのデアミナーゼ酵素活性によってウイルスゲノムに過剰な G-toA 変異を増強し、結果的にウイルスゲノムの integrity を損なわせることで感染性を失わせ、抗 HIV-1 活性を発揮する。HIV-1 は感染細胞内で Vif を発現し A3G 分解を誘導する。これによって、ウイルス粒子への A3G 取り込みを制限し、A3G による増殖抑制を回避する。もし IN/Vif 変異により A3G 分解活性が亢進していれば、新型変異 HIV 感染者における早い病態進行を説明する一つの要因になると推測される。そこで今年度は Vif の K22N 変異でもある IN 変異が APOBEC3G (A3G) の分解能に与える影響について検討を行った。

B. 研究方法

1) 新型 HIV-1 株ウイルス粒子への A3G 取り込みを PBMC で培養し増殖させた 2 株のウイルスで評価した。ウイルスの調製は共同研究者の森 (大阪府立公衆衛生研究所) が行い、増殖させたウイルスを含む培養上清を、20% スクロークッションを重層した超遠心で回収し、ウエスタンブロッティング用の溶解液に懸濁した。ウイルス粒子中の Gag 蛋白質と APOBEC3G

をウェスタンブロッティングによって検出した。非新型臨床分離 HIV-1 株と比較するため、それぞれ二株ずつの検体を調整した。p24 抗原量は ELISA によって評価した。

2) A3G のほ乳類細胞発現プラスミドを NL(AD8)野生株、p6 変異株、IN (VifK22N) 変異株、NL4-3vif 欠損株の分子クローンプラスミドとそれぞれ 293T 細胞にコ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と A3G の発現、Gag 蛋白質のプロセッシング、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 蛋白質および A3G の取込みをウェスタンブロッティングで、産生ウイルスの感染価を TZM-b1 細胞を用いて測定した。

(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

1) 新型 HIV-1 株と非新型臨床分離 HIV-1 株の両者においてウイルス粒子への A3G の取込みが検出された。しかし取込み量はウイルスの抗原量で標準化すると大きな差異は認められなかった。

2) 分子クローンによる解析では A3G 強制発現細胞から産生された IN (VifK22N) 変異株ではウイルス粒子への A3G 取込み阻止能が NL(AD8)野生株のそれと比較して顕著に低下していた。一方、p6 変異株ではそのような違いは認められなかった。IN (VifK22N) 変異株では、A3G 強制発現細胞から産生されたウイルス粒子の感染価が野生株のそれと比較して顕著に低下していた。一方、細胞における A3G の発現量は p6 変異株、IN (VifK22N) 変異株とも野生株と比較して増減が認められなかった。

D. 考察

臨床分離株での解析で、IN/Vif 変異により A3G 分解活性が亢進する仮説は否定的となった。PBMC における HIV-1 増殖においては、ウイルス粒子に一定量の A3G 取込があっても大きな障害にはならないことが示唆された。興味深い事に、臨床分離株においては新型と非新型 HIV-1 株との間にウイルス粒子への A3G の取込み量が同程度だったにも関わらず、分子クローンによる解析では新型 HIV-1 に特徴的な IN (VifK22N) 変異を導入した場合にウイルス粒子への A3G 取込み量が漸増し、感染性への負の影響も観察された。これは、IN/Vif 変異がウイルス増殖を遅くする前年度までの知見と符号する。また、臨床分離株には VifK22N の活性を代償する変異が Vif に存在する可能性を示唆する。ウェスタンブロッティングでは評価で

きない小さな A3G の量変化があった可能性は否定できないが、細胞内で A3G の分解に明確な差がないにも関わらずウイルス粒子への取り込み量に差があることから、Vif には A3G の分解とは別にウイルス粒子への取り込みだけを制御するメカニズムがあるかもしれない。臨床分離株による表現型が分子クローンモデルで再現できないことは Vpu などでも報告されているが、どのような変異で齟齬が生じるかについては明確な法則性はない。Vif に関して詳細な解析は新型変異ウイルスの分子クローンを作出して forward genetics を実施する必要があると思われた。

E. 結論

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。

F. 健康危機情報

特に無し。

G. 発表論文等

(英文)

1. 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.
2. 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.
3. 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.

4. 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*. *In press*. DOI: 10.1002/cmdc.201600375
5. 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*.
6. 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*.

(口頭発表) -国内

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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, 渡邊 大, 松浦基夫, 宇野健司, 古西 満, 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・総会, 鹿児島, 2016 年 11 月 24 日-26 日.
5. 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.
6. 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.
7. 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・総会, 鹿児島, 2016 年 11 月 24 日-26 日.
8. 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・総会, 鹿児島, 2016 年 11 月 24 日-26 日.

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 感染症例の検討

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（奈良県立医科大学感染症センター）

古西 満（奈良県立医科大学健康管理センター）

渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター）

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

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が局地的に見つかり、感染している HIV は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た。2011年から2016年にこの新型変異 HIV 感染が判明した症例の中で、ウイルス量の測定を行った検体は21例あった。その中で感染初期と判定された症例は2011年と2012年の9例であった。また、慢性期と判定された症例は2011年から2016年の12例であった。本研究は、これら症例についての情報を収集し解析する事により、以下の知見を明らかにした、①新型変異 HIV は ART による治療困難をきたさない。②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 の感染初期の末梢血におけるウイルス量と比較して有意に高い。③新型変異 HIV 症例は感染から発症までの推定中央期間が1.5ヶ月と非常に短い。④感染初期で検出された新型変異 HIV 症例の全例で HBV や CMV 感染症の関与があり、中には HBV の感染初期例も認められた。

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が局地的に見つかり、それらは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 ^{Gag}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、情報収集を行い、情報の整理を行う。感染初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、病態に違いはないかを、ウイルス量を指標として統計学的に解析する。

（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

2011年から2016年に遺伝学的に共通した挿入変異をもつ HIV 感染が判明した症例のうち、ウイルス量の測定を行った検体は21例である。その中で感染初期と判定された症例は2011年に2例、2012年に7例の計9例であった。また、慢性期と判定された症例は2011年から2016年の12例であった。当所で把握している感染初期と慢性期で検出された新型変異 HIV 症例および医療機関から情報提供していただいた seronegative で検出された非新型変異 HIV 症例について、ART の状況、ウイルス量、CD4 陽性細胞数などの臨床経過を見ると、新型

変異 HIV、非新型変異 HIV の両方とも ART には良好に反応することがわかった。感染初期で検出された新型変異 HIV のウイルス量は 8.4×10^6 copies/ml と、非新型変異 HIV と比較して 4 倍も有意に高かった (P<0.05, Student's t-test and Wilcoxon's test)。しかし、慢性期で検出された新型変異 HIV と非新型変異 HIV のウイルス量では有意な差はなかった (Fig. 1)。感染初期で検出された新型変異 HIV 症例は 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。感染初期で検出された新型変異 HIV 症例 9 例のうち 6 例 (66.7%) において、HBV の関与がみられた。また、9 例のうち 4 例 (44.4%) において CMV 肝炎や肺炎など CMV の関与がみられた。

D. 考察

新型変異 HIV、非新型変異 HIV の両方とも ART にはよく反応した。当所における薬剤感受性試験でも薬剤に対する感受性に差はなく、治療薬は有効に作用していると考えられた。

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、統計学的にも有意に高い事が分かった。これは新型変異 HIV 感染がより早い病期進行を伴うというこれまでの知見を確証づける証拠である。感染初期は数日の違いでウイルス量にも差がでるため、病期進行が早い傾向のある新型変異 HIV で、初回検査が早期に行われ、ウイルス量が高くでたのかもしれない。この意味で、病期・病態を反映する指標としてウイルス量定量の意義はあると思われる。一方で、セットポイントが高いかどうかは別にケースコントロールスタディー等をする必要があると思われる。

世界各国からの報告では、急性期の HIV-1 感染者が診断されてから、CD4 が 350cells/mL より低下するまでの推定期間は 8.3 ヶ月~3.6 年と報告されている。国内での報告では、感染から発症までの平均期間は 9.6 ヶ月であった (引用文献 2)。新型変異 HIV 症例はこれに比べると病期の進行の推定中央期間が 1.5 ヶ月

と非常に短い。症状のある感染初期の HIV-1 感染は病期の進行が早いことが、これまでも言われてきており、新型変異 HIV-1 の感染もあてはまる (引用文献 3)。新型変異 HIV 感染の病態進行の早さが浮き彫りとなった。

感染初期で検出された新型変異 HIV の症例の全例 (6 例は HBV に関与、4 例は CMV に関与) で HBV や CMV の発症がみられたり、HBV の感染初期であったり、HBc 抗体が陽性であったりする事が分かった。HBV 感染が HIV 感染症の進行を速めるという報告もあるが (引用文献 4、5)、その後の詳細な検討では、HBV 感染の有無は、HIV 感染症の自然経過に影響を与えないと報告されている (引用文献 6)。これらの報告は、それぞれの例数も少なく、また後ろ向き調査であるため、十分に信頼できるデータではない。また、HIV における AIDS 発症による CMV 感染症で特徴的な病態は、CMV 網膜炎、CMV による中枢神経病変であり、移植患者でみられるような肝炎や肺炎は少ないと言われているが、今回感染初期でこのような病態がみられた事も何らかの関連があるのかもしれない。

セロコンバージョンまでの期間が通常よりも長く、病期進行が早い傾向がある症例の解析のために、新型変異 HIV に共通する特徴的な p6 と IN の遺伝子変化を分子クローンに導入しての解析、HIV 感染症の病期進行に影響する宿主因子として遺伝子多型 (HLA 等) なども調査しているが、様々な要因について考えていくためには、さらに、他地域、他施設と連携した、異なる病期進行事例の急性期における症状や宿主側因子、ウイルス側因子の情報収集が必要になると思われる。

E. 結論

感染初期、慢性期における新型変異 HIV 症例、seronegative で検出された非新型変異 HIV 症例についての情報を収集することができ、今後も検知される可能性のある、通常とは異なる病期進行を伴う HIV 感染症例に役立つ事ができると考えられる。症例検討をさらに重ねる事により、新型変異 HIV による急速な病期進行の特徴を抽出できる可能性が示され、HIV 感染症の病態の理解や診断・治療への貢献が期待できる。

F. 健康危機情報

特に無し。

G. 発表論文等

(英文)

1. 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.

(口頭発表) -国内

1. 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, 2016 年 11 月 26 日, 鹿児島.
2. 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, 2016 年 11 月 24 日, 鹿児島.
3. 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, 2016 年 11 月 24 日, 鹿児島.
4. 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, 2016 年 11 月 25 日, 鹿児島.
5. 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, 2016 年 6 月 4 日, 神戸.

H. 知的財産の出願・登録状況

特に無し。

I. 引用文献

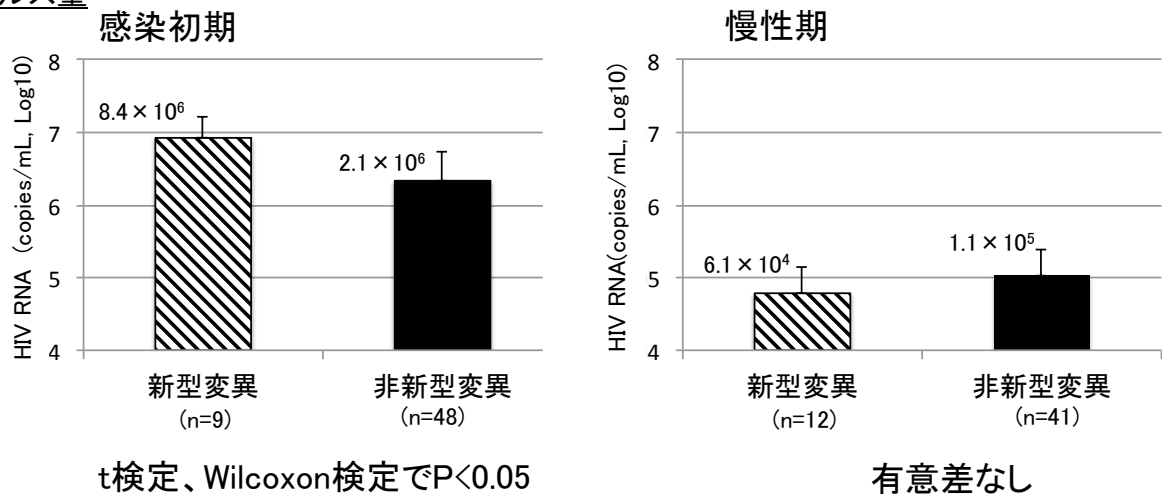
1. Mori H, Kojima Y, Kawahata T, Matuura M, Uno K, Konishi M, Komano J. A cluster of rapid disease progressors upon primary HIV-1 infection shared a novel

variant with mutations in the p6^{gag/pol} and pol/vif genes. *AIDS*, 29, 1717-1719, 2015.

2. Watanabe D, Suzuki S, Ashida M, Shimoji Y, Hirota K, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Nishida Y, Uehira T, 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.
3. 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.
4. Eskild A, Magnus P, Petersen G, Sohlberg C, Jensen F, Kittelsen P, Skaug K. Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS. *AIDS*, 6(6), 571-574, 1992.
5. Twu SJ, Detels R, Nelson K, Visscher BR, Kaslow R, Palenicek J, Phair J. Relationship of hepatitis B virus infection to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*, 167(2), 299-304, 1993.
6. Scharschmidt BF1, Held MJ, Hollander HH, Read AE, Lavine JE, Veereman G, McGuire RF, Thaler MM. Hepatitis B in patients with HIV infection: relationship to AIDS and patient survival. *Ann Intern Med*, 837-838, 1992.

Fig.1 感染初期および慢性期で検出された新型変異HIVと非新型変異HIVでのウイルス量と年齢の比較(サブタイプB)

ウイルス量



年齢分布

	感染初期		慢性期	
	新型変異	非新型変異	新型変異	非新型変異
median	27	33.5	25	39
range	17-40	21-61	14-39	21-66

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：渡邊 大（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】 当院における新型変異 HIV 感染の症例について検討した。【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収集し、新型変異 HIV 感染の有無について検討した。【結果】 2016年12月までに1632例に対して薬剤耐性検査を行い、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465例であった。サブタイプBでインテグラーゼ領域のC末端にQNMEの付加を認めたのは18例（3.9%）であり、そのうち13例は新型変異 HIV 感染が強く示唆され、5例は急性 HIV 感染者であった。p6領域の挿入がない2例についても系統樹解析および臨床的特徴から新型変異 HIV 感染が疑われた。【考察】 13例の新型変異 HIV 感染者を同定し、急性感染期で診断された症例が多く、新型変異 HIV の強毒性の可能性が示唆された。また、p6・インテグラーゼ領域以外に責任となる変異が存在する可能性も検討すべきである。

A. 研究目的

インテグラーゼ領域および p6 領域に特長的な配列を持つ新型変異 HIV による複数の感染者が、2011年から2012年にかけて大阪南部で同定された[1]。大阪府の中央に位置する当院での新型変異 HIV 感染について検討を行った。

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。急性感染は HIV-1 ウェスタンブロット法が陰性もしくは判定保留であり、血中 HIV-1-RNA 量が陽性のものとした。感染早期者は、診断から1年以内の検査陰性歴がある症例とした。倫理的配慮：本研究のうち未発表の患者情報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・10101）。氏名や住所、生年月日などの個人を特定するデータを削除して情報を収集した。

C. 研究結果

当院では2016年12月までに薬剤耐性検査を1632例に対して2384回施行されていた。インテグラーゼ領域のシークエンス情報があつた症例は465例であった。インテグラーゼ領域のC末端にQNMEの付加は21例（4.5%）に認めたが、3例は海外での感染が疑われた非サブタイプBの症例であった（表1）。

表1 QNMEが付加されたサブタイプ non-B 症例

年齢・性別	初診年	サブタイプ	初診時の CD4	初診時のウイルス量	初診時の病期
40M	2008	C	194	58000	AC
39F	2012	AE	72	40000	AIDS
41F	2011	C	245	8040	AC

表2 QNMEが付加されたサブタイプ B 症例

年齢・性別	初診年	サブタイプ	初診時の CD4	初診時のウイルス量	初診時の病期
17M	2008	B	552	54200	AC
23M	2011	B	584	5500	AC
36M	2011	B	356	822	AC
34M	2011	B	489	1330000	acute
19M	2011	B	177	12600000	acute
20M	2011	B	24	2410000	AIDS
23M	2011	B	263	77600	recent
22M	2012	B	608	313	AC
22M	2012	B	167	76300	AC
40M	2012	B	553	1090000	acute
26M	2012	B	183	19400	recent
25M	2012	B/AE	192	37900	AC
17M	2012	B	117	>11000000	acute
39M	2012	B	333	858000	recent
36M	2015	B	255	57300	AC
22M	2016	B	291	110000	acute
25M	2016	B	455	42800	AC
30M	2016	B	264	69100	AC

一方、サブタイプBの症例は18例（3.9%）であった（表2）。サブタイプB症例（18例）のうちp6のシークエンスの情報は17例であり、4例は特徴的な挿入を認めず、8例はQSRPEの挿入を、1例はQSRLEの挿入を認め、残りの4

例は他施設の検査で特徴的な挿入が存在することが確認された。これらの18例の臨床的な特徴として、年齢が一般のHIV感染者と比較して若年であること（平均26歳）と全例男性であることがあげられる。また、5例（28%）が急性感染者であり、診断から1年以内の検査陰性歴がある感染早期者（3例）も含めると44%を占め、一般のHIV感染症のコホートと比較し急性感染者（国内の主要な施設において約10%）や感染早期者の高い割合を認めた。HIV感染症が判明したのちにB型急性肝炎を発症した症例が3例、急性HIV感染症とCMV初感染が同時期に感染したことが疑われる症例も2例存在していた。

最後にインテグラーゼ領域864bp（ストップコドンおよびQNMEの付加を削除）による系統樹解析を行った（図1）。新型変異HIVは近縁の位置関係となった。また、インテグラーゼ領域のC末端にQNMEの付加はあるがp6に特徴的な挿入がない症例（2例）についても比較的近い位置関係にあった。実際、2例中1例は急性感染で、もう1例は感染早期者であり、臨床的には新型変異HIV感染者と考えると矛盾しない症例であった。

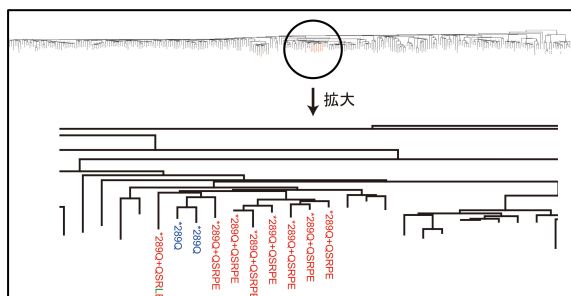


図1 インテグラーゼ領域の系統樹解析。2011-12年初診患者を含む385例を対象とした。解析領域はインテグラーゼ領域864bpsとし、Clustalw ver 2.1によるNJ法(Bootstrap 1000回)を用いた。赤色で示した配列が新型変異HIV由来であり、青色で示した配列はp6の挿入がない配列である。

D. 考察

大阪南部の観察と同様に、2011年と2012年に新型変異HIV感染の症例が同定された。多くは急性感染もしくは感染早期者であった。新型変異HIVの症例の多くは急性感染者で発見されたことは極めて興味深い観察である。新型変異HIV感染は急性期での症状が他の流行株と比較して強く出現する可能性が示唆される。今後無症候期での症例が多数蓄積されるようであればこの仮定は棄却されることになるため、慎重な継続的な観察が必要である。

インテグラーゼ領域のQNMEの付加が他のサブタイプの症例の一部にも存在すること、p6領域の挿入のない症例もインテグラーゼ領域では新型変異HIV感染と系統樹解析上近縁の関係にあり臨床的特徴は新型変異HIVに近いことから、p6領域の挿入もインテグラーゼ領域のC末端の付加も新型変異HIVのウイルス毒性には関与していない可能性がある。いずれも単なるマーカーにすぎず、他の領域に新型変異HIVの強毒性の原因となる変異が存在する可能性も考慮すべきである。

E. 結論

2011から2012年に新型変異HIV感染例を同定した。急性感染者や感染早期者が多く、新型変異HIVの強毒性を示唆している可能性がある。

F. 健康危機情報

なし。

G. 発表論文等

(英文)

1. [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.
2. 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
3. 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
4. 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

(和文)

1. 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

(口頭発表) -国内

1. 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
2. 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
3. 渡邊 大 : HIV 感染患者の透析医療をはじめのために 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
4. 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
5. 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
6. 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
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・総会, 2016年11月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.

H. 知的財産の出願・登録状況

なし。

I. 引用文献

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 p6gag/pol and pol/vif genes. *AIDS*. 2015 Aug 24;29(13):1717-9.

4. 新型変異 HIV 感染者の宿主側因子の解析

研究分担者：塩田達雄（大阪大学微生物病研究所）
研究協力者：中山英美（大阪大学微生物病研究所）
研究代表者：川畑拓也（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早い傾向があるエイズ患者の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 に感染した者の局地的な増加が報告された。それら感染者の病態における宿主側因子の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の多型解析を行った。対象となる感染者 12 名の遺伝子解析を行った結果、この集団においては、IL4 を除く全ての因子において、病態進行加速との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。

A. 研究目的

HIV 感染者のうちには治療しなくても病気が進行しない長期未発症者が知られている。これまでの研究からウイルスのレセプターとなるケモカインレセプターの変異を持つ感染者はウイルスの増殖が抑制され薬剤治療に頼らなくても発症が遅れることが明らかになっている。一方で抗体陽転の既往がなく、急激な病態進行を示してエイズ発症で来院する劇症型の経過を取る感染者も存在する。臨床経過が急激な感染者の遺伝子を解析して病態進行を早める遺伝的素因が集積しているか否かを検討し、臨床における治療方針を考える上での参考データを与えることを目的とする。

B. 研究方法

HIV 感染症の進行には大きな個人差がある。臨床経過のはっきりした HIV 感染者を対象に説明文書により同意を得た後、1 ml の静脈採血により試料を提供していただいた。試料提供後 DNA を抽出し、HIV のレセプターなど HIV 増殖に必要な宿主因子と HIV 制御に与る免疫関連の宿主因子の遺伝子多型を決定した。RANTES, CCR2, IL4 遺伝子の多型は PCR-RFLP 法、CCR5 遺伝子の多型は direct sequence 法、HLA-C5' (-35) の多型は TaqMan PCR 法にて決定した。HLA タイピングは HLA 研究所に委託した。（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」を遵守し、研究分担者の所属する大阪大学や試料を頂く各機関の倫理審査を経て研究を実施する（大阪大学の承認番号：625、大阪府立公衆衛生研究所の申請番号：1409-05-2）。

C. 研究結果

対象となる感染者 12 名の遺伝子解析を行った。HLA-C5' (rs9264942) は、C のアレルが血液中のウイルス量の低下と相関することが報告されている（引用文献 1）。TT のホモ接合が 11 名、CC のホモ接合が 1 名であった。CCR5 の coding 領域の変異は CCR5 の細胞表面発現を低下させ、HIV 増殖を低下させるとの報告がある（引用文献 2）。668 変異と呼ばれる rs1800452 の変異アレルを片側に持つヘテロ接合 1 名が見られたが、893(-) と呼ばれる変異を持つ者は認められなかった。CCR5 プロモーターの P1 と呼ばれるハプロタイプは、CCR5 の細胞表面発現を増加させ、AIDS 病態進行を加速させるとの報告がある（引用文献 3）。P1 を片側の染色体に持つヘテロ接合が 4 名、ホモ接合が 1 名であった。CCR5 に隣接する CCR2 の変異は、CCR5 と CCR2 がヘテロ二量体を形成した場合、CCR5 の細胞表面発現を低下させることにより、病態進行を遅延させる（引用文献 4）。CCR2 64I 変異と呼ばれる rs1799864 変異のヘテロ接合が 5 名、ホモ接合が 1 名であった。IL4 のプロ

モーター活性を上昇させ、その結果、Th2 サイトカインの影響で CCR5 の細胞表面発現を低下させ、病態進行を X4 ウイルスが出現しない間は遅延させる (引用文献 5) -589 番目が T のアリのヘテロ接合が 5 名、ホモ接合が 6 名であった。CCR5 と結合するケモカインである RANTES のプロモーターは、2 カ所の変異により、3 つのハプロタイプに分けられる。タイプ II は、発現量の低下に、タイプ III は発現量の増加に関わり、その結果として CCR5 へのウイルスの結合を、それぞれ増強あるいは阻害することにより、病態進行を加速あるいは遅延させる (引用文献 6)。ハプロタイプ II のヘテロ接合が 3 名、ホモ接合が 3 名であった。各遺伝子のアレル頻度の結果を図 1 にまとめて示す。

この集団においては、IL4 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、日本人健康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。

D. 考察

rs9264942 のアレル C は HLA-C*0602, *1502 などと、T は HLA-C*0303 や*0701 との連鎖不均衡にあり、C アレルの少ないこの集団では HLA-C*0303 の蓄積も観察されている。他にも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ており (図 2)、これらの HLA 依存性の細胞傷害性 T 細胞からの逃避変異が蓄積したウイルスであった可能性、あるいはこれらの HLA を持つ人がウイルスに対する感受性が高かった可能性などが考えられる。

rs9264942 の解析は欧米ではなされていたが、日本人での報告はこれまで無かった。12 名と極めて限られた人数においても極めて明確な傾向を示したことから、この多型の HIV 病態における影響力の高さを証明することになった。今後は、同様に急性期に HIV 感染が判明したが特徴的な配列を持たない HIV 感染者の集団、あるいは特徴的な配列を持つ HIV に感染しているが通常の経過を辿っている感染者集団のゲノム解析を行って、今回解析した集団と比較する必要がある。

E. 結論

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、本研究班の研究対象の感染者集団では排除されていた。

F. 健康危機情報

特に無し。

G. 発表論文等

(英文)

1. 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.
2. 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.
3. Saeng-Aroon S, Locket 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. 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.

(口頭発表) -国内

1. Emi Nakayama, Tahmina Sultana, Zhuan Jin, Kyotaro Nohata, Masato Shibata, Miho Hosoi, Kazushi Motomura, Tatsuo Shioda, Somchai Sangkitporn, Ruangchai Loket, Siriphan Seang-aron: 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
2. 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, Sangkitporn Somchai, Loket Ruangchai, Seang-aron Siriphan 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
3. 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. 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. Apps R et al. Influence of HLA-C expression level on HIV control. Science 340(6128):87-91, 2013.
2. Shioda T et al. Naturally occurring deletional mutation in the C-terminal cytoplasmic tail of CCR5 affects surface trafficking of CCR5. J Virol, 75(7):3462-3468, 2001.
3. Liu H et al. Polymorphisms in CCR5 chemokine receptor gene in Japan. Int J Immunogenet. 34(5):325-335, 2007.
4. Nakayama EE et al. A CCR2-V64I polymorphism affects stability of CR2A isoform. AIDS 18(5):729-738, 2004.
5. Nakayama EE et al. Protective effect of interleukin-4 -589T polymorphism on human immunodeficiency virus type 1 disease progression: relationship with virus load.
6. Liu H et al. Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-1 disease progression. Proc Natl Acad Sci USA. 96(8):4581-4585, 1999.

図1

12名の「新型変異HIV-1」感染者のゲノム解析

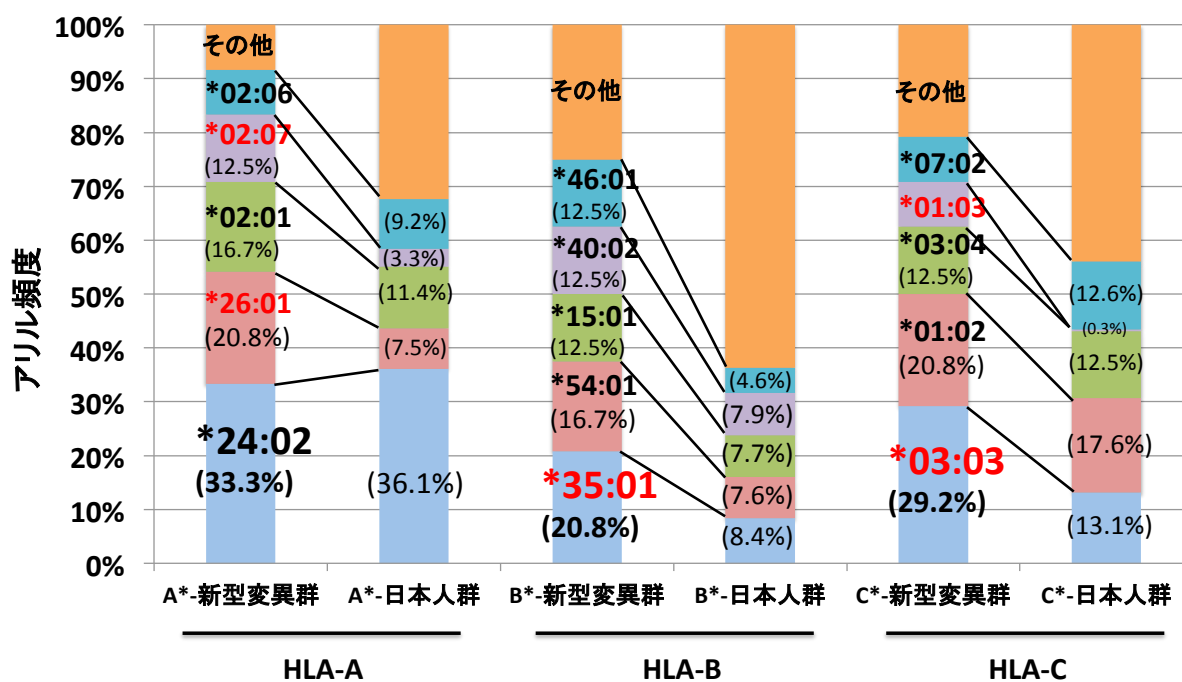
SNP	rs number	allele	No in 24 chs	Frequency	Frequency in Control	ref
HLA-C5'	rs9264942	C	2	0.07*	0.42	HapMap
CCR5 m668	rs1800452	A	1	0.04	0.05	Int. J Immunogenetics, 2007.
CCR5 893(-)		delta C	0	0	0.01	Int. J Immunogenetics, 2007.
CCR5 P1 promoter	rs2227010	G	6	0.25	0.21	Int. J Immunogenetics, 2007.
CCR2	rs1799864	A	7	0.29	0.33	Int. J Immunogenetics, 2007.
IL4 -589	rs2243250	T	17	0.71	0.72	HapMap
RANTES promoter		type II	9	0.38	0.21	PNAS, 1999
		type III	1	0.04	0.17	PNAS, 1999

*P=0.0012
P=0.042 after
Bonferroni Correction

赤字：病態進行加速
黒字：病態進行遅延

図2

宿主因子の解析：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



赤字：p<0.05

5. 新型変異 HIV の遺伝子疫学解析および宿主因子 (HLA) とエピトープの変異に関する研究

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)
古西 満 (奈良県立医科大学付属病院)
研究代表者：川畑拓也 (大阪府立公衆衛生研究所)

研究要旨

2016年1月-12月に当所に搬入され、遺伝子解析を実施した HIV-1 陽性検体 83 例のうち、4 例のインテグラーゼ C 末端に 4 アミノ酸の付加が認められ、そのうち 2 例は $p6^{ Gag}$ に特徴的な 5 アミノ酸の重複挿入変異を合わせ持つ新型変異 HIV-1 であった。また、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、2011-12 年にかけて大阪府南部で地域的な集積が見られた急速な病期進行を伴う一群の感染初期症例に、共通した特徴的変異、すなわち $p6^{ Gag}$ における 5 アミノ酸重複挿入とインテグラーゼ (IN) C 末端の 4 アミノ酸付加を持つ新型変異 HIV-1 を検出した (引用文献 1)。本研究では、2016 年の新型変異 HIV-1 の検出状況を調査すると共に、新型変異 HIV-1 感染者の HLA タイプに焦点を当て、病態進行と宿主因子との関わりを解明することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 新型変異 HIV-1 の遺伝子疫学解析

2016 年 1 月から 12 月の間に当所に搬入された HIV-1 陽性検体 83 例よりウイルス RNA を抽出し、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-1 に特徴的な $p6^{ Gag}$ および IN 遺伝子変異の有無を解析した。

(2) 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)

各種ガイドラインを遵守し、大阪府立公衆衛生研究所倫理審査委員会の承認を得た上で、HIV 感染者の人権に最大限配慮して実施している。

C. 研究結果

(1) 新型変異 HIV-1 の遺伝子疫学解析

2016 年 1~12 月に当所に搬入された HIV-1 陽性検体 83 例について、HIV-1 *gag-pol* 領域の塩基配列を解析した結果、4 例の IN-C 末端に 4 アミノ酸の付加が認められ、そのうち 2 例は $p6^{ Gag}$ に特徴的な 5 アミノ酸の重複挿入変異を合わせ持つ新型変異 HIV-1 であった (Fig. 1)。そのうちの 1 例は、急性感染期ではないものの BED アッセイ (Sedia™ BED HIV-1 Incidence EIA) により、感染後 197 日以内と推定された。

(2) 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. 1)。

特に病態との関わりの報告が多い 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. 2)。

D. 考察

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、依然として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今後も継続して調査を行う必要があると思われる。

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。

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. 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)

(学会発表) -国内

1. 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
2. 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, 鹿児島, 2016
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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

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.

Fig. 1 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

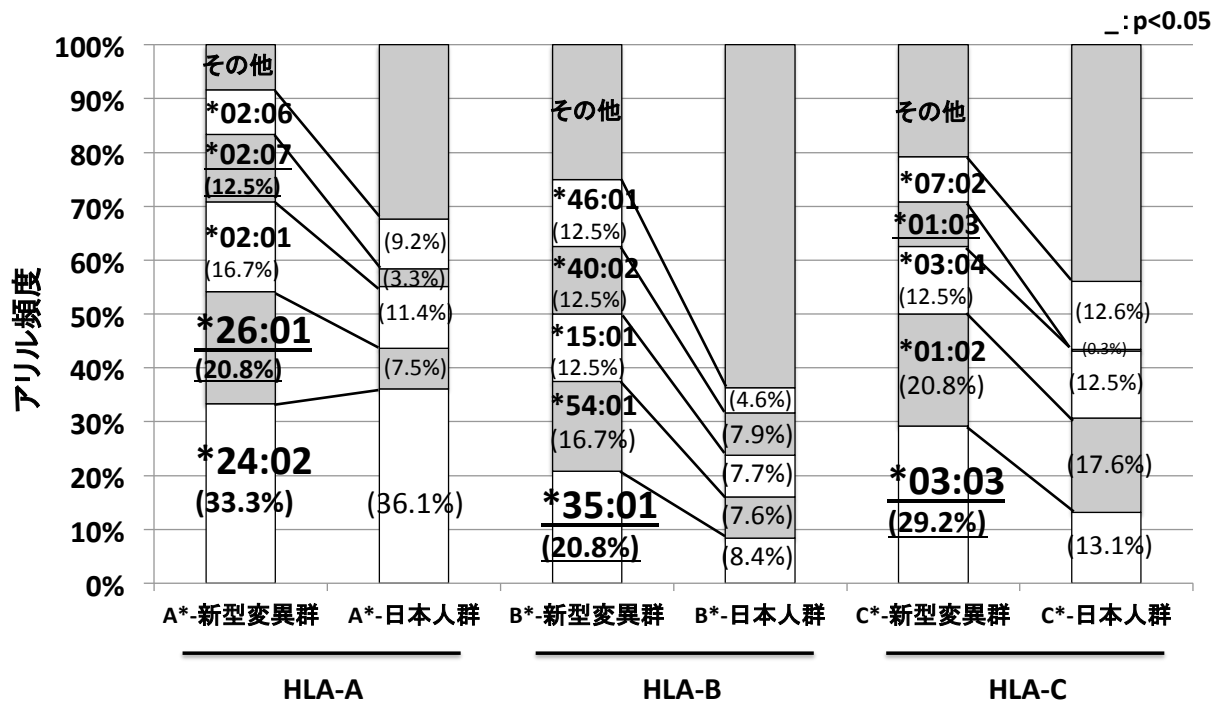


Fig.2 新型変異HIV-1感染者におけるHLA-B*アレルと提示されるエピートープ数

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#	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#	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)

6. 通常とは病期進行の異なる HIV を検知するための HIV サーベイランス体制の強化

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（国立病院機構大阪医療センター）
森 治代（大阪府立公衆衛生研究所）
小島洋子（大阪府立公衆衛生研究所）
研究協力者：松浦基夫（堺市立総合医療センター）
宇野健司（奈良県立医科大学感染症センター）
古西 満（奈良県立医科大学健康管理センター）
白野倫徳（大阪市立総合医療センター）
澤田暁宏（兵庫医科大学血液内科）
貞升健二（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）
松岡佐織（国立感染症研究所）
飯田慶治（株式会社エスアールエル）

研究要旨

(1) 地域における新型変異HIV-1サーベイランス体制の構築

検査相談・陽性者支援・治療の各現場において通常とは異なる病期進行を示すHIV感染症例を把握する為に、拠点病院医師、診療所医師、エイズ関連CBO・NPO、陽性者支援組織、自治体HIV対策担当者等でネットワークを構築した。また、当該HIV感染患者が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。今年度は協力診療所医師あるいはCBO・NPOと行政担当者が参加する連絡会議を実施し、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ヶ所のHIV感染症担当医師に研究協力を依頼した。

(2) 国内全域における新型変異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。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。さらに、大手臨床検査会社のウイルス検査担当部門で組織されたウイルス検査技術連絡会において本研究の情報提供・協力依頼を行い、HIV-1 の塩基配列情報の収集の可否について検討を行った。

A. 研究目的

(1) 地域におけるサーベイランス体制の構築：大阪府内とその周辺において病期進行が通常とは異なるHIV-1感染患者、あるいは新型変異HIV-1感染患者を把握し、本研究の対象とすることで詳細な検討が行える様、体制の構築を行う。
(2) 全国におけるサーベイランス体制の構築：大阪以外の地域における新型変異HIVの流行状況を調べる目的で、全国規模でのHIV塩基配列情報収集の体制構築を検討する。また、国内でHIV感染者・患者の報告が最多である東京都において、新型変異HIVが検出されていないかどうか検討する。

B. 研究方法

(1) 地域におけるサーベイランス体制の構築：研究成果を共有・還元し、通常とは異なる病期進行事例の把握強化を行う為に、エイズ診療拠点病院の担当医師、性感染症の症例を多く診療する医師（以下 STI 関連診療所医師）、エイズ関連 CBO・NPO、HIV 陽性者支援組織、自治体 HIV 対策担当者等に呼びかけ、情報共有の為の会議を開催した。また、新型変異 HIV 感染患者が保健所等より紹介され通院中と考えられるエイズ診療拠点病院の HIV 感染症担当医師に対し本研究への協力を依頼し、各病院の倫理審査機関において本研究の審査を申請し、ヒトゲ

ノム・遺伝子解析研究が実施できる体制づくりに務めた。

(2) 全国における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。また、東京都健康安全研究センター（以下、健安研）において 2008 年から 2016 年までに検出された HIV-1 で、IN 領域の遺伝子解析が終了した HIV-1 株を対象に、新型変異 HIV-1 に特徴的な IN 変異の保有状況を調査し、IN 領域の遺伝子系統樹解析を行うことで新型変異 HIV 検出の有無を調べた。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、本研究の情報提供・協力依頼を行い、HIV-1 の塩基配列情報の収集の可否について検討を行った。

C. 研究結果

(1) 地域におけるサーベイランス体制の構築：新型変異 HIV 感染患者が通院する拠点病院医師が参加する研究会議を複数回実施した。また、STI 関連診療所医師あるいはエイズ関連 CBO・NPO 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 ヶ所の医師に協力をお願いし、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理審査の申請出願を依頼し、近日中に承認される見通しとなった。

(2) 全国におけるサーベイランス体制の構築：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衛研の HIV 担当者と情報共有を行った。聞き取りの結果、大部分の地衛研では HIV に関しては確認検査までしか行っておらず、遺伝子解析まで実施しているところは少数であった。

東京都での流行状況についての検討では、調査期間に健安研で検出された HIV は 1279 例であり、そのうち遺伝子解析が行われた例数は 979 例であった。このうち、新型変異 HIV-1 と同じサブタイプ B の例数は 858 例であり、その内 2 例が IN 変異を保有していた（表 1）。IN 領域の遺伝子系統樹解析の結果、これら 2 例は大阪で検出された新型変異 HIV のクラスタとは遺伝的に離れた塩基配列であり（図 1）、新型変異 HIV-1 ではないと考えられた。

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

(1) 地域におけるサーベイランス体制の構築：大阪とその周辺の合計 5 ヶ所の拠点病院と HIV 感染者の HIV と宿主因子を解析する体制を整えた。

(2) 全国におけるサーベイランス体制の構築：全国の地衛研の大部分で HIV の遺伝子解析は行われていないが、HIV 感染者・患者の報告が多い首都圏や大都市では遺伝子解析を行っている地衛研が存在し、それらを合計すればかなりの割合を占める事が判明した。最初から全国規模で実施するのではなく、大阪以外では東京都や愛知県など報告数の多いところから初め、段階的に拡大していく事が現実的である。

東京都の健安研で HIV 陽性と確認された件数の届出件数に占める割合は、調査期間中では平均 22.9% であった。東京都に新型変異 HIV 感染が拡大しているか否かは、今後例数を増やすなどしてさらに検討する必要がある。また、今回の検討で判明した 3 例の IN 変異保有 HIV-1 の gag 領域の遺伝子解析を行い、新型変異 HIV の特徴であるもう一つの変異（p6 変異）が認められないことを確認する必要があると考える。

E. 結論

本研究の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であり、その為には HIV の病原体サーベイランスが必要不可欠と思われるが、現在、他の病原体サーベイランスの様には機能しているとは言いがたい。一方、HIV 感染が判明するとすぐに治療を開始するようになりつつ有り、市中に流行するウイルス（HIV）を分析する機会は今後ますます減少する傾向にある。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。

F. 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

（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
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

(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

G. 知的財産の出願・登録状況

特に無し。

H. 引用文献

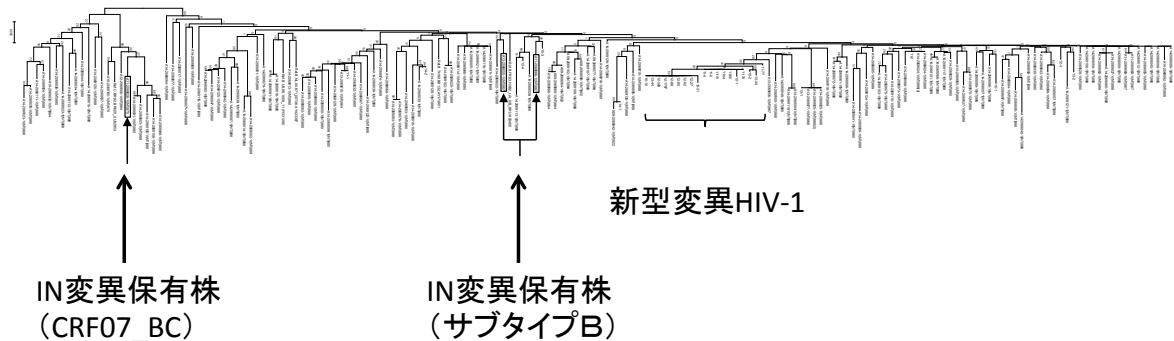
1. Mori H, Kojima Y, Kawahata T, Matuura M, Uno K, Konishi M, Komano J. A cluster of rapid disease progressors upon primary HIV-1 infection shared a novel variant with mutations in the *p6^{gag/pol}* and *pol/vif* genes. AIDS, 29:1717-1719, 2015.

年	HIV陽性 件数	遺伝子解析 件数	サブタイプB 件数	IN変異保有 件数	非サブタイプB IN変異保有件数
2008	175	50	49	0	0
2009	145	109	100	0	0
2010	168	150	130	0	0
2011	149	143	123	1	1(BC)
2012	152	135	128	0	0
2013	132	111	87	1	0
2014	144	124	104	0	0
2015	101	94	84	0	0
2016	113	63	53	0	0
計	1279	979	858	2	1

表1 東京都健康安全研究センターにおけるIN変異保有株の検索

図1

東京都健康安全研究センターで検出されたIN変異保有HIV-1株と
新型変異HIV-1株の系統樹解析



7. 地域における個別施策層向け HIV 検査体制の強化

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：森 治代（大阪府立公衆衛生研究所）
小島洋子（大阪府立公衆衛生研究所）
研究協力者：青木理恵子（特定非営利活動法人 CHARM）
岩佐 厚（岩佐クリニック）
亀岡 博（亀岡クリニック）
菅野展史（菅野クリニック）
清田敦彦（清田クリニック）
近藤雅彦（近藤クリニック）
杉本賢治（京橋杉本クリニック）
高田昌彦（高田泌尿器科）
田端運久（田端医院）
中村幸生（中村クリニック）
伏谷加奈子（ふしたにクリニック）
古林敬一（そねざき古林診療所）
塩野徳史（MASH 大阪）
木下 優（大阪府健康医療部医療対策課）
柴田敏之（大阪府健康医療部医療対策課）

研究要旨

新型変異 HIV の流行状況を把握し感染拡大を阻止する目的で、地域における HIV 検査体制を強化した。方法として、平成 28 年度の夏期と冬期に大阪府が実施した診療所における MSM 向け HIV/STI 即日検査事業に併せ、通常検査を受けられる診療所を準備し並行して実施した。また、急性感染やセロネガティブ感染を見逃さない目的で、即日検査陰性例に対し、即日検査で使用される IC 法に比べて高感度な EIA 法の抗原抗体検査を併用した。

平成 28 年度の MSM 向け検査受検者数は 301 名で、そのうち 7 名が HIV-1 抗体陽性であった（陽性率 2.3%）。EIA 法の抗原抗体検査は 299 件実施したが、今回も IC 法陰性の HIV 急性感染事例はみつからなかった。

遺伝子解析の結果、新規 HIV 陽性者 5 件の HIV-1 のうち、解析の終了した 3 例はいずれも新型変異 HIV-1 ではなかった。

A. 研究目的

大阪府南部で同時期に感染が診断された集団に、低抗体価・核酸増幅検査 (NAT) 陽性例や、診断後短時間で発症 (rapid disease progression) した例が集積していることが判明し、その中には、通常抗体が上昇するまでの期間よりも長い間抗体陰性が続く、世界でも報告の稀な「セロネガティブ感染」例も含まれていた。分子疫学的解析の結果、これらの症例から検出された HIV-1 は遺伝学的に非常に近縁で、世界的にも稀な変異を併せ持つ新型変異 HIV であることが明らかとなった（文献 1）。

この稀な遺伝子変異は、著しく早い病期進行

と関連性が低い事が証明されつつあるが、この遺伝的に非常に近く、著しく早い病期進行を示す患者から検出される HIV 集団の全国への急拡大を防ぐには、地域 (大阪府内) におけるサーベイランスを強化し、当該 HIV に感染している者を効率的に把握する必要がある。

そこで本研究では、新型変異 HIV を効率的に検出することを目的として、大阪府内における HIV 検査体制をより強化し、新型変異 HIV の探索を行う。

B. 研究方法

大阪府では同性間性的接触を主な感染経路

として感染が拡大している HIV の対策として、診療所における MSM 向け HIV/STI 検査事業を実施している(文献 2)。平成 28 年度は前年度と同様に、府が実施する即日検査実施診療所での検査に加えスクリーニング検査で第 4 世代の EIA 法を用いる通常検査実施診療所でも HIV/STI 検査を受検できるようにした。

即日検査実施診療所では IC 法による HIV-1/2 抗体検査、梅毒 TP 抗体検査、B 型肝炎の HBs 抗原検査を、通常検査実施診療所では HIV 抗原抗体検査、梅毒の TP 抗体検査と STS 検査、B 型肝炎の HBs 抗原検査、C 型肝炎の HCV 抗体検査の他に、尿を検体としたクラミジア核酸増幅検査を実施した。

セロネガティブ感染を見逃さない目的で、同検査事業における即日 HIV 抗体検査の結果にかかわらず、すべての検体に抗原検出感度の高い EIA 法の第四世代スクリーニング検査を実施し、結果を 1 週間後以降に受け取れるようにした。

受検場所として昨年と同じ 11 ヶ所の診療所の協力を得て、MSM 向け検査を実施した。

広報は CBO (Community-based Organization コミュニティベースド オーガニゼーション、当事者集団) である MASH 大阪の協力を得て、大阪府の承諾のもと、大阪府が実施する MSM 向け HIV/STI 検査事業と一体として行った。

検査希望者から採血された検体は、即日検査実施診療所においては HIV 即日検査後に、通常検査実施診療所においては採血後に、委託臨床検査会社にて HIV/STI の追加検査が実施され、結果は受け付けた診療所医師と研究班に伝えられた。スクリーニング検査において HIV 陽性が判明した検体は、大阪府立公衆衛生研究所に搬入され、HIV 確認検査を実施した。確認検査の結果は医師に返され、受検者に告知され、拠点病院を受診する様、紹介された。

確認検査で HIV 陽性と判明した場合は、その陽性者の HIV について分子疫学解析を行った。方法としては、血清検体 140 μ l から QIAamp viral RNA mini kit (QIAGEN) を用いてウイルス RNA を抽出し、RT-nested-PCR 法により HIV-1 env-C2V3 領域とインテグラーゼ領域を増幅した。目的とするサイズの DNA が増幅されていることをアガロースゲル電気泳動により確認した後、BigDye Terminator 法を用いたダイレクトシークエンスにより増幅産物の塩基配列を決定した。塩基が混在しダイレクトシークエンスでは解読困難なものについては TA クローニングを実施し、1 サンプルにつき 5~8 クローンのシークエンスを行なった。シークエンス解析には ABI 3130 ジェネティックアナライザー

(Applied Biosystems) を使用した。得られた HIV-1 の各領域の塩基配列をもとに MEGA5 を用いて系統樹を作成し、新型変異 HIV か否かの判定を行なった。

C. 研究結果

平成 28 年度の MSM 向け HIV/STI 検査事業の受検者数は、夏期 (8/18~9/30) は 162 名、冬期 (1/16~2/28) は 139 名で、合計 301 名であった。夏期の受検者の内訳は、即日検査が 119 名、通常検査が 43 名であり、冬期の受検者の内訳は、即日検査が 91 名、通常検査が 48 名であった。総受検者数は 301 名であったが、昨年の 547 名から大幅に減少してしまった。この理由としては、実施期間が約半分になってしまった事が主な要因と考えられた。

EIA 法の第四世代スクリーニング検査では、IC 法が陽性だった 6 名と、通常検査で陽性と判明した 1 名を除き、全て陰性であった。

大阪府の実施する MSM 向け HIV/STI 検査事業である即日検査の陽性例 6 例、および本研究により検査体制を強化したことで検出された 1 例の HIV について、遺伝子解析を実施した結果、平成 29 年 2 月末までに解析の終了した 3 例いずれの HIV-1 も新型変異 HIV-1 ではないことが明らかとなった。

D. 考察

平成 26 年度から平成 28 年度まで、新型変異 HIV の流行状況を把握し、感染拡大を阻止する目的で、費用対効果を一番に念頭におき、大阪府が実施する MSM 向け検査事業を補足する形で HIV 検査体制の強化を行った。MSM 向け検査事業の陽性率は 2.4%、2.6%、2.3% と高い割合で推移した。

また、セロネガティブ感染を見逃さず、セロコンバージョンを起こしていない感染者を把握する目的で、即日抗体検査における抗体陰性者に実施した EIA 法の第四世代スクリーニング検査では、検査を実施した 299 名のうち即日検査で陽性だった 6 名と通常検査で陽性と判明した 1 例を除き、全員が陰性となり、一昨年報告した HIV 迅速抗体検査での HIV 陽性者の見逃しは、昨年に続き今年も起こっていないかった。

E. 結論

検査体制を強化し、通院治療中と本人が申告した 2 名を含め 7 名の HIV 陽性者を確認した。遺伝子解析の結果、これら 7 名から得られた HIV のうち、解析が終了した 3 例の HIV は新型変異 HIV ではないことが明らかとなった。

F. 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

(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

(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

G. 知的財産の出願・登録状況

特に無し。

H. 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. 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.

平成 28 年度 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 28 年度 研究報告書

発行日 2017 年 3 月 31 日

発行者 研究代表者 川畑拓也 (大阪府立公衆衛生研究所)

大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 ウイルス課

〒537-0025 大阪市東成区中道 1-3-69

印刷：(株)日興商会