

19. エイズ研究センター

センター長 俣野 哲朗

概要

エイズ研究センターは、HIVの属するレトロウイルスに起因する感染症を対象とし、その疾病制圧に向けた研究を推進している。特に世界三大感染症の一つであるHIV感染症の克服に結びつく研究の推進を主目的とし、わが国のエイズ対策研究において中核的役割を果たしてきた。

1981年、米国でエイズ症例の最初の報告がなされて以来、既に35年以上の歳月が流れている。この間の科学の進歩はめざましく、抗HIV薬開発も進展したが、世界のHIV感染者数は3600万人を超え、年間約180万人が新たにHIVに感染し、約100万人がエイズ関連で亡くなっていると推定されている。このように世界のHIV感染拡大は極めて深刻な状況にあるが、日本国内においてもエイズ動向委員会によると、HIV感染者数・エイズ患者数をあわせた新規報告数は毎年約1,500件前後(平成28年:1,448件)で、感染者数の増大が続いている。特にエイズ発症により感染が判明する件数が多い(平成28年:437件)、多くの感染者が早期診断に至っていないと考えられ、憂慮すべき事態である。抗HIV薬治療によりエイズ発症抑制が可能となってきたが、感染者はほぼ一生涯にわたる服薬が必要で、副作用・薬剤耐性・高額医療費等の問題が生じている。さらに近年、エイズ発症に至らなくとも骨粗鬆症・心血管障害等の種々の疾患の促進が大きな問題となってきている。当センターは、このHIV感染症克服に向けたエイズ対策研究拠点として、総合的な戦略研究を推進している。

HIV感染症対策としては、衛生行政・国民への啓発等の社会的予防活動に加え、ワクチン、抗HIV薬を含めた総合戦略が重要である。症状の潜伏期間の長いHIV感染症では社会的予防活動のみによる封じ込めが困難であることから、グローバルなHIV感染拡大阻止の切り札として予防ワクチン開発は鍵となる戦略である。一方、国内のHIV感染症対策としては、上記のグローバルな視点での取り組みおよび国外の疫学情報収集に基づく国内への感染拡大の抑制に加え、国内の社会的予防活動の強化およびHIV感染者治療法の向上を中心とする総合的かつ持続的な戦略が求められる。そこで

当センターでは、「グローバルなHIV感染拡大阻止に必要な予防HIVワクチン開発」、「HIV感染者に対する治療法向上」、「施策基盤となる情報獲得」の3点を主目的とする研究を推進している。

予防HIVワクチン開発を目的とする研究では、優れたエイズモデルを構築し、この系を用いてHIV持続感染成立阻止に結びつく免疫機序の解明研究を展開するとともに、ワクチン開発を進めている。特に、優れた免疫誘導能を有するセンダイウイルスベクターを用いたワクチンについては、国際エイズワクチン推進構想(IAVI)等との国際共同研究が進展し、ルワンダ・ケニア・英国での臨床試験第I相にて安全性・免疫原性が確認されたところである。

HIV感染者治療に関しては、国内の抗HIV薬治療患者検体の解析により、薬剤耐性株の出現・伝播についての調査を進め、臨床へのフィードバックを含め成果を得てきた。これらの解析を継続・発展させるとともに、新規治療薬開発に向けて、HIV複製・感染病態の分子生物学的解析を進め、治療標的となる機序・因子の同定を推進中である。また、感染者のHIV治療に向け、HIV複製制御維持・潜伏機序の解明を目指した研究を展開している。

施策基盤情報獲得に向けては、まず国内の診断・検査技術の向上および精度管理に関して中心的役割を果たしており、今後も精度の高い診断体制の確立に貢献していく予定である。国内外の疫学的調査研究を推進し、アジア諸地域を中心とした疫学情報を得てきたが、特に近年、ベトナム国立衛生疫学研究所および西アフリカのガーナ野口記念医学研究所との国際共同研究を推進している。また、HIV流行地域であるアフリカ・アジア等を対象とし、その診断検査技術向上ならびにサーベイランス強化を目的として、国際協力機構の協力によるHIV感染診断技術・サーベイランスに関する国際研修を年一回開催している。

以上のように、エイズ研究センターは、研究の推進ならびにその成果の国内外への発信・導入により、わが国におけるHIV感染拡大防止およびHIV感染者・エイズ患者のQOLの向上、さらには世界のHIV感染症の克服に貢献することを目標としている。

業績

調査・研究

I. HIV 感染免疫動態と予防 HIV ワクチンに関する研究

1. HIV 感染免疫動態に関する研究: 宿主細胞性免疫反応と HIV との相互作用に関する研究

(1) サルエイズモデルにおける CTL 逃避変異の蓄積と CTL 反応動態に関する研究

HIV 複製抑制において細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応は中心的役割を果たしており、CTL の標的抗原提示に関与する主要組織適合遺伝子複合体クラス I (MHC-I) の遺伝子型は、HIV 感染病態進行に大きく関与することが知られている。そこで我々は、MHC-I 遺伝子型をハプロタイプレベルで共有するビルマ産アカゲサル群を用いた独自のエイズモデルを確立し、各種 MHC-I 関連 CTL エピトープおよび CTL 逃避変異の同定を進めてきた。CTL 逃避変異の中には、T 細胞受容体 (TCR) の認識から逃れることで抗原提示効率には影響を及ぼさないものが存在し、このような逃避変異は逃避エピトープを認識し得る新たな CTL を誘導することが考えられる。MHC-I ハプロタイプ A に拘束される Gag エピトープについて、逃避変異の蓄積および逃避エピトープを認識する CTL 反応動態を解析した結果、GagD244E 変異の蓄積に伴って GagD244E 特異的 CTL 反応の増加が認められた。また逃避変異特異的 CTL 反応が高い個体においては、感染慢性期に抗原提示効率を減少させる逃避変異が蓄積していることから、逃避変異特異的 CTL 反応がウイルス複製に対して持続的に選択圧をかけていることが示唆された。本研究の成果は、ウイルスと宿主細胞性免疫との相互作用の解明に有用である。

[石井 洋、城森 萌、関紗由里、中村 碧、佐野雅人、松岡 佐織、武田明子、三浦智行 (京都大学)、小柳義夫 (京都大学)、明里宏文 (京都大学)、保富康宏 (医薬基盤研究所)、成瀬妙子 (東京医科歯科大学)、木村彰方 (東京医科歯科大学)、野村拓志 (熊本大学)、滝口雅文 (熊本大学)、俣野哲朗]

(2) サルエイズモデルにおけるリンパ節の T 細胞反応の解析

HIV 複製制御に主要な役割を果たす CTL 反応については、末梢血単核球 (PBMC) を用いた解析が進められている一方、ウイルス増殖の主要な場となるリンパ節における解析はあまり進められていない。我々はこれまでに確立してきた SIV 感染サルエイズモデルにおける感染慢性期のリンパ節サンプルを用いて、各ウイルス抗原特異的 CTL 反応の解析を進め血中ウイルス量との相関関係を解析した。その結果、リンパ節中の Gag N 末半分に特異的なセントラルメモリー CD8+ T 細胞の頻度が血中ウイルス量と逆相関したのに対し、Env N 末半

分 (Env-N) に特異的なエフェクターメモリー CD8+ T 細胞の頻度は血中ウイルス量と正の相関を示した。これらの結果より、Gag 特異的 CTL がウイルス複製抑制に有効にはたらいっている一方で、Env-N (Env 細胞外領域の大部分) 特異的 CTL が SIV 複製抑制に対して有効でないことが示唆された。また、PBMC 中の Env-N 特異的エフェクターメモリー CD8+ T 細胞頻度は血中ウイルス量との相関を示さなかったことから、リンパ節における T 細胞反応解析の重要性を示す結果となった。

[石井 洋、中村 碧、松岡佐織、椎野禎一郎、佐藤由子 (感染病理部)、岩田奈織子 (感染病理部)、長谷川秀樹 (感染病理部)、野村拓志 (熊本大学)、三浦智行 (京都大学)、小柳義夫 (京都大学)、明里宏文 (京都大学)、保富康宏 (医薬基盤・健康・栄養研究所)、成瀬妙子 (東京医科歯科大学)、木村彰方 (東京医科歯科大学)、俣野哲朗]

(3) サルエイズモデルにおける SIV の持続感染・伝播に伴う変異蓄積に関する研究

HIV/SIV 感染において、CTL 反応は強いウイルス複製抑制圧を有し、ウイルスゲノムに CTL 逃避変異が頻繁に選択されることが知られている。このような MHC-I 関連 CTL 逃避変異の選択はウイルス複製能の低下に結びつくこともあることから、多様な MHC-I 遺伝子型を有する集団におけるウイルス伝播では、変異選択と復帰変異によってウイルスが変化していくと考えられており、近年、HIV における MHC-I 関連変異の蓄積が示唆されている。本研究では、このような伝播に伴うウイルス変化を検証する目的で、サルエイズモデルにおける SIV 伝播実験を行った。MHC-I 遺伝子型を共有しないサルからサルへの SIV 継代実験を 3 代にわたって行い、1 代目で選択された非同義変異の多くが、3 代目でも維持されていることを見出した。さらに 2・3 代目の個体内でも新たな非同義変異が獲得され、伝播を重ねることにより変異は蓄積することを明らかにした。この変異蓄積過程については、次世代塩基配列解析 (NGS) により、さらに詳細な情報を得た。次にこの変異を有する 1・2・3 代目の各ウイルスを回収し、*in vitro* での複製能を調べたところ、いずれも野生型と比べて低下していることが明らかとなった。

[関紗由里、西澤雅子、山本浩之、石井 洋、横山 勝 (病原体ゲノム解析研究センター)、佐藤裕徳 (病原体ゲノム解析研究センター)、三浦智行 (京都大学)、小柳義夫 (京都大学)、野村拓志 (熊本大学)、俣野哲朗]

(4) エイズウイルス病原性における CXCR3 陽性 CD4+ T 細胞感染における CXCL10 の役割

我々は、SIV エイズ発症モデルを用いウイルス糖鎖修飾が

病原性を調節することを明らかにした。野生株 SIV_{mac239} は、初期感染後、慢性持続感染し免疫機能不全を起こす。ところが、ウイルススパイクの糖鎖修飾の一部を欠損する変異株 Δ5G は、野生株と同レベルの初期感染を起こすが感染は制御され、さらに、異なる clade の SIV 感染を抑制する免疫を誘導する。この病原性の違いは標的感染組織・細胞の違いによる。SIV_{mac239} は 2 次リンパ組織の CD4+T 細胞、Δ5G は小腸粘膜固有層の CD4+T 細胞を主な標的細胞とする。SIV_{mac239} は 2 次リンパ組織の CXCR3+CCR5+CD4+T 細胞を選択的に減少させる。この機序について研究を行った。まず、感染後 7 日の末梢単核球の網羅的遺伝子発現解析から、CXCR3 陽性免疫細胞を炎症部位への遊走に働く CXCR3 ケモカイン CXCL10 が SIV_{mac239} 感染で顕著に誘導されることが判明した。次に、CXCL10 は、末梢血単球、2 次リンパ組織では MAC387 陽性マクロファージで高発現していた。この結果は、SIV_{mac239} 感染初期リンパ組織における MAC387 陽性マクロファージの誘導を示す病理解析結果と一致した。SIV_{mac239} 感染は、high endothelial venule を介する免疫細胞のリンパ組織 T 細胞領域への集積を誘導、免疫を活性化し SIV 感染を起こすと考えられる。Δ5G 感染では、感染による MAC387 陽性マクロファージの集積は少なく、その結果、2 次リンパ組織での感染が少ないと推測される。

[森 一泰、藤野真之]

(5) RNA-Seq による SIV 初期感染、免疫細胞における遺伝子発現の網羅的解析

HIV/SIV の初期感染における免疫細胞の役割を知ることは、HIV/SIV 感染制御にとって非常に重要で有る。本研究では、RNA-Seq を用いて、ウイルス初期感染における末梢単核球免疫細胞の遺伝子発現を明らかにすることを目的として研究をおこなった。SIV_{mac239} と弱毒生ワクチン株である Δ5G 感染サルより採取した末梢単核を flow cytometric sort により単球、樹状細胞、CD4+T 細胞、CD8+T 細胞、B 細胞、の各種細胞を分取した。RNeasy microkit にて RNA を精製した後、Agilent 2100 Bioanalyzer にて RNA の品質を確認した。RIN>7 以上の RNA を用いてライブラリーを作製し、illumina HiSeq2000 にて配列の解析を行った。シーケンスデータのクオリティチェックの結果、全てのシーケンス結果においてシーケンスのクオリティが高く、シーケンスエラーの可能性が低いデータが得られた事が明らかとなった。TopHat2 を用いて RNA-Seq のデータをゲノム配列にマッピングを行い、CuffLinks を用いてマッピング結果からアセンブリーを行った。さらに CummeRbund および Genome Explore を用いて発現量を推定した結果の可視化を行った。マイクロアレイによる SIV 感染末梢単核球の遺伝子発現解析の結果と RNA-Seq

による遺伝子発現解析の結果を比較したところ、マイクロアレイにて SIV_{mac239} と Δ5G にて発現の差が見られた CXCL10 等の遺伝子において、RNA-Seq による解析において単球における発現の差が確認された。今後の RNA-Seq により得られた各種免疫細胞における遺伝子発現データの詳細な解析は、HIV/SIV 初期感染におけるそれら細胞群の役割の解明に大きく寄与すると考えられる。

[藤野真之、森 一泰、金城その子(国立遺伝学研究所)、池尾一穂(国立遺伝学研究所)]

2. HIV 感染免疫動態に関する研究: 宿主液性免疫反応と HIV との相互作用に関する研究

(1) 抗 SIV 中和抗体の個体レベルにおける防御機序の解析
エイズウイルス中和抗体 (NAb) は感染急性期の受動免疫により著明な持続感染阻止効果を示し、機序として抗原提示修飾を介した特異的 T 細胞応答亢進が関わる可能性を我々は近年見出してきた。前年度までは、非中和抗体 (nNAb) 受動免疫の個体レベルにおける持続感染阻止能の欠失と、中和抗体受動免疫・SIV 制御群の 100 週単位に亘る長期制御を示し、各個体における主要な CTL エピトープの新規同定を行った。また機能解析を進めた結果、NAb 受動免疫により CTL エスケープ変異体の *in vitro* 複製抑制能の亢進と、感染後 2 年時点での CTL エスケープ変異の蓄積阻止を見出した、NAb 誘導群では代表的な CTL が pAMPK 低発現の亜集団を有することを見出した。本年度は、非中和抗体受動免疫群との SIV 複製抑制能の比較を行った結果、ウイルス複製制御に最も重要と考えられる CD8 陽性細胞集団の SIV 複製抑制能は NAb 受動免疫によってのみ選択的に亢進が生じ、nNAb 受動免疫では同様の効果は生じずむしろ対照群よりさらに低下する可能性が見出された。本結果は、感染急性期における抗エイズウイルス抗体応答の質的な達成目標を明らかとする重要な結果である。次年度以降は、見出したリン酸化 AMPK 低発現 CTL 集団の複製制御持続における機能的意義の解析を進めてゆくことを予定している。

[山本浩之、高橋尚史、関紗由里、中村 碧、石井 洋、野村拓志(熊本大学)、俣野哲朗]

(2) 抗 SIV 中和抗体誘導サル群の同定と免疫相関の解析

前年度までに高度の NAb 抵抗性(誘導障害)を自然感染経過で示す SIV_{mac239} 株感染アカゲサル群を継続スクリーニングした結果 NAb 高誘導を示す新規サル群を同定し、細胞関連遺伝因子及びウイルス学的因子の包括的な相関解析を進めた。今年度は引き続いて、NAb 誘導群における Env 特異的 B 細胞応答のマルチカラー解析手法を確立し、経時解析を行った結果 NAb 誘導群ではウイルス特異的 B 細胞サ

ブセットレベルでの応答亢進が生じていることが示唆された。本実験系は新たなタイプの NAb 誘導型ワクチン開発への基礎知見として有用となりうる。

[山本浩之、俣野哲朗]

(3) 新規サル馴化 HIV-1 (HIV-1mt)における液性免疫応答研究

現在、完全治癒や機能的治癒の実現に向けた様々な基礎研究が行われているが、それらの有効性や安全性を評価するための介入試験を HIV 感染者において実施することは難しいのが実情である。そこで、我々はそれらの評価研究に適した新規霊長類モデルとして HIV-1 の感染伝播に重要な CCR5 指向性を有する新規サル馴化 HIV-1 (HIV-1mt)を構築し、カニクイザルを用いて感染実験を行っている。

前年度に引き続き、HIV-1mt 感染サルの長期経過中における結合抗体と中和抗体の出現時期と中和活性の関係を、独自に開発した中和感受性の異なるウイルスセットを用いて測定した。Second passage の2頭のサルの中和抗体の推移を CD8 除去後のウイルスリバウンドと中和抗体の活性で比較したところ、親株の 89.6 に対する血中中和抗体価が高く維持されているサルの方は、急激な中和抗体価の上昇が見られ、ウイルスリバウンドが見られなかった。一方、中和抗体価の低いサルは、同様に急激な中和抗体価の上昇が見られるもののウイルスのリバウンドを許してしまった。以上、血中の抗 Env 結合抗体価の低い個体の方が、高い個体より、中和抗体力価が高く CD8 を除去した後もウイルスのリバウンドを許さない結果が得られた。また、感染初期よりこの傾向は持続して観察されており、かなり早い段階で効果的な中和抗体が誘導できた個体は、リザーバの広がりやリバウンドの抑制効果があるのではないかと考えられる。

[原田恵嘉、引地優太、明里宏文(京都大学)、吉村和久]

3. HIV ワクチンに関する研究

(1) CTL 細胞誘導センダイウイルスベクターHIV ワクチンの抗原設計に関する研究

我々が開発してきたセンダイウイルス (SeV) ベクターを用いた CTL 誘導エイズワクチンは、SIV 感染サルエイズモデルで初めて有効性を示した点で注目され、接種者全員への効果は期待できないものの集団レベルでの HIV 感染拡大抑制効果の期待のもと、国際エイズワクチン推進構想 (IAVI) を中心とする国際共同臨床試験プロジェクトが進展中で、2013 年より臨床試験第 1 相がルワンダ・ケニア・英国にて行われ、安全性と免疫原性が確認された。本研究では、この SeV ベクターワクチンの抗原最適化に向けた研究を展開している。これまでの研究で、Gag と Vif が有効な CTL の標的抗原として有望

であることを示す結果が得られたことから、これら Gag・Vif 抗原を断片化し連結した抗原を設計し、発現する SeV ベクターを構築した。この SeV ベクターワクチンについて、マウスへの接種実験で優れた Gag・Vif 特異的 CTL 反応誘導能を確認した。今後の研究進展が期待される。

[石井 洋、中村 碧、関紗由里、山本浩之、武田明子、井上誠 (ID ファーマ)、弘中孝史 (ID ファーマ)、原 裕人 (ID ファーマ)、朱 亜峰 (ID ファーマ)、Angela Lombardo (IAVI)、俣野哲朗]

(2) 抗体誘導 HIV ワクチンに関する研究

CTL 誘導に加えて、抗体誘導は、HIV ワクチン開発において重要戦略である。有効な抗体誘導には、標的となる Env 抗原の構造を考える必要があり、Env 三量体は有望な抗原の一つである。HIV 粒子上にはわずかの (10-20 分子/粒子) Env 三量体しか取り込まれていないことが知られていることから、本研究ではセンダイウイルス (SeV) 粒子に効率よく取り込まれる新規改変 EnvF 抗原を設計し、それを発現する SeV ベクター (SeV-EnvF) を構築した。さらに、EnvF を効率よく取り込む非感染性 SeV 粒子 (NVP-EnvF) を開発した。これらについて、マウス実験にて、抗 Env 抗体誘導能を確認した。

[石井 洋、中村 碧、井上 誠 (ID ファーマ)、弘中孝史 (ID ファーマ)、原 裕人 (ID ファーマ)、朱 亜峰 (ID ファーマ)、俣野哲朗]

II. HIV 感染病態と感染者治療法に関する研究

1. HIV 複製および感染病態に関する研究

(1) SIV 複製制御維持群の解析

我々はこれまで、Gag を主抗原とする DNA プライム・センダイウイルス (SeV) ベクターブーストワクチンを開発し、MHC-I ハプロタイプ A 共有サル群では、ワクチン接種サル全頭で SIV 持続感染成立が阻止されることを示し、その SIV 複製制御に Gag206-216 エピトープ特異的 CTL および Gag241-249 エピトープ特異的 CTL が中心的役割を担っていることを明らかにしてきた。さらに、SIV 複製制御状態維持機序の解明に向けた研究を推進し、SIV 感染後 2 年以上の長期にわたり SIV 複製制御状態を維持した MHC-I ハプロタイプ A 共有サル群において、感染後 2 年のプロウイルス gag 領域に CTL 逃避変異蓄積が認められる群と認められない群があることを見出した。これらのモデル系の再現性を確認し、その詳細な感染免疫動態を解析中である。

[山本浩之、石井 洋、椎野禎一郎、Mark de Souza、野村拓志(熊本大学)、明里宏文(京都大学)、成瀬妙子(東京医科歯科大学)、木村彰方(東京医科歯科大学)、俣野哲朗]

(2) 国内 HIV 感染者の臨床ゲノム情報データベース構築

国内 HIV 感染者の大部分は抗 HIV 薬治療をうけ、エイズ発症には至らない。しかし、抗 HIV 薬治療をほぼ生涯にわたって受ける必要があり、長期療養下で骨粗鬆症・心血管障害・脳認知障害・腎障害等の促進が問題となってきた。これらの各種疾患促進に関連する宿主遺伝子の検索を主目的として、国内 HIV 感染者の臨床ゲノム情報を収集し、データベースを構築するプロジェクトを開始した。

[立川 愛、吉村和久、椎野禎一郎、石井 洋、中村 碧、四柳 宏(東京大学)、古賀道子(東京大学)、松田浩一(東京大学)、岩谷靖雅(名古屋医療センター)、塩田達雄(大阪大学)、俣野哲朗]

2. 新規治療法開発に関する研究

(1) HIV エンベロープの治療標的構造研究を基盤とする新規治療薬に関する研究

我々は、これまでに標的細胞受容体 CD4 の類似低分子化合物(CD4mc:新規 Env 標的薬)が、HIV エンベロープ蛋白(Env) gp120 の立体構造変化を誘起し、エピトープを露出させることで抗 HIV-1 抗体の中和活性を増強させることを見出している。そこで、本年度からは、この研究成果を進展させて、脆弱な状況の Env を誘導する「新規 Env 標的阻害剤(bifunctional 阻害剤)」の研究開発を進めている。

本年度は、238 化合物を設計・合成・評価するに至り、特に gp120-gp41 境界領域が結合部位と示唆されたトリテルペン誘導体は、抗 HIV 活性に加え、ブロードな中和抗体活性増強活性が示された。すなわち、我々がこれまでに研究してきた CD4mc とは、標的および機序が全く異なる、新たな「bifunctional 阻害剤」として強く期待される。他方、CD4 ミミックに関しても毒性を大幅に改善した誘導体の合成に成功するとともに、第三の「bifunctional 阻害剤」硫酸化フェニル誘導体の同定にも成功した。これら3つの標的化合物ライブラリーに加え、分子動力学計算および表面プラズモン共鳴解析の各詳細解析系が樹立できたことで、本研究を確実に進むことが期待できる。

[原田恵嘉、引地優太、横山 勝(病原体ゲノム解析研究センター)、前田賢次(国立国際医療研究センター)、野村 渉(東京医科歯科大学)、鳴海哲夫(静岡大学)、吉村和久]

(2) MVC 耐性誘導による Env の変異が中和抗体感受性に及ぼす影響に関する研究

現在、臨床で用いられている抗 HIV 剤は、ほぼ逆転写酵素阻害剤、非逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤の4つに分類される。一方 2008 年に認可された MVC は初めての宿主因子を標的とする抗 HIV 剤

であり、耐性機序に関しては未だに明らかでないことが多い。さらに MVC は間接的にウイルスエンベロープ(Env)蛋白に作用することもあり、感染者体内に存在する中和抗体との相互作用についても興味注がれている。そこで、昨年度に引き続き、我々の研究室で血友病症例から分離した HIV-1 subtype B (KP-5) を用いて、MVC に対する *in vitro* 耐性誘導を行い、MVC 耐性獲得によるエンベロープ Env の構造変化と中和抗体に対する感受性の関係を解析した。

本年は、昨年度我々が、*in vitro* で誘導したウイルス株の中から、中和感受性の異なるウイルスの Env シークエンスを選び、作製した中和抗体感受性の異なる3種の感染性クローンウイルスを用い、中和エピトープが知られている中和単クローン抗体に対し、作製したウイルスの中和感受性の違いを WST-8 アッセイにて判定した。その結果、今回作製した3種類のウイルス株、KP5-PC、KP5-MVC-R(4+)、KP5-MVC-R(M434I)は、数カ所のアミノ酸の違いだけで、ほとんどのバックグラウンドが同じであるにもかかわらず、中和単クローン抗体に対する感受性は、大きく異なっていた。KP5-PC はほとんどの抗体に高度耐性を示した。また、KP5-MVC-R(4+)は今回試したほとんどの中和抗体に感受性を示した。KP5-MVC-R(M434I)は、KP5-MVC-R(4+)と同じ種類の抗体に感受性を示しただけでなく、より低濃度で中和されることがわかった。これら中和抗体感受性の異なる感染性クローンウイルスパネルを用いて、多くの感染症例から得た血清中に含まれる中和抗体に対する感受性を詳細に調べた。その結果、単クローン抗体での結果と同様に、コントロールウイルスではほとんどの患者血清抗体に対して、KP5-MVC-R(M434I)は、KP5-MVC-R(4+)と同じ種類の抗体に感受性を示しただけでなく、より低濃度で中和された。将来的にはワクチン抗原の効果判定にこれらのウイルスパネルを活用していきたいと考えている。

[Samatchaya Boonchawalit、原田恵嘉、吉村和久]

(3) iPS 細胞技術を用いた HIV 特異的 T 細胞による免疫細胞療法の開発に関する研究

現行の cART のみによる現在の抗 HIV 治療において、治癒を達成することは非常に困難であると考えられており、治癒あるいは機能的治癒を目指した新たな治療法の開発が待たれている。近年、治癒を妨げる潜伏感染細胞を積極的に排除する新たな治療戦略が提唱されており、HIV 特異的 T 細胞は潜伏感染細胞排除における有用なエフェクターとなり得る。しかしながら、慢性 HIV 感染者の T 細胞は持続的な活性化状態により免疫老化と呼ばれる状態にあり、不可逆的なダメージを受け十分に機能できないと考えられている。我々は、我が国初の新規技術である人工多能性幹細胞(iPS 細

胞)技術を用いて HIV 特異的 T 細胞を再生し、新たな免疫細胞療法の開発を目指している。HIV 感染者 PBMC から得られた CTL クローンから iPS 細胞を樹立(T-iPSC)、さらに抗原特異性を維持した T 細胞へ再分化した細胞は、高い増殖能を有する機能的 T 細胞であった。安全性・有効性の検証として必須である動物モデルでの評価系として、サルエイズモデルでの検討を行っている。これまでに、アカゲザル由来 T 細胞を用いての iPS 細胞作製、T 細胞への再分化に成功し、アカゲザルへの移植実験を実施、安全性の確認試験を実施しているところである。

[立川 愛、石井 洋、横田恭子(免疫部)、寺原和孝(免疫部)、金子 新(京都大学)、三浦智行(京都大学)、俣野哲朗]

(4) HIV 感染者や免疫不全患者で問題となるウイルス感染症に対する特異的 T 細胞を用いた免疫細胞療法の開発に関する研究

cART により HIV 感染症の予後は改善されているが、未だに AIDS 患者では日和見合併症の発症が問題であり、サイトメガロウイルス(CMV)感染症などのウイルス感染症もその原因の一部となっている。また、非エイズ指標疾患悪性腫瘍としてパピローマウイルス(HPV)を原因とする肛門癌の増加も懸念されており、新たな治療法の開発が急務である。一方、各種移植医療においても、移植後の免疫抑制状態での CMV, EBV, AdV などの日和見ウイルス感染症が問題となるが、米国ではウイルス特異的 T 細胞を用いた免疫細胞療法が有効であることが報告されており、我が国でも臨床実用化が待たれている。我が国でのウイルス特異的 T 細胞療法の実用化に際しては、日本人の HLA 遺伝子型背景を考慮した抗原デザインや評価系の構築が重要である。我々は、HIV, CMV, EBV, AdV 由来ウイルスタンパク質の Overlapping peptide (OLP)を用いて、エピトープマッピング法を確立し、各ウイルスタンパク質において日本人集団で高頻度に T 細胞応答の標的となる部位の同定を行った。また、個々の T 細胞応答の機能的側面についても解析を行っている。本解析結果は、ウイルス感染症に対する新規治療戦略として我が国で免疫細胞療法導入を考慮する際、抗原選択等において重要な情報源を提供する。

[立川 愛、高橋 聡(東京大学医科学研究所)、森尾友宏(東京医科歯科大学)、川名 敬(日本大学)]

(5) HIV-1 Gag タンパク質部分ペプチド細胞内導入によるウイルス複製制御に関する研究

我々は、Gag 機能部位を明らかにするための基盤的研究として、ペプチド化学的手法によって合成した HIV-1 Gag 部分

ペプチド(中分子)の細胞内導入による HIV 複製制御の可能性を検討している。H28 年度は、これまで抗 HIV-1 活性を見出している CA 部分ペプチド fragment15 については、抗 HIV-1 活性発現に重要なアミノ酸残基の検討を行い、fragment19 については活性の最適化の検討を行った。CA 部分ペプチド fragment15 では fragment そのものが一番高い活性を示すことが判明した。一方、fragment19 では C 末端側にペプチドを数残基延ばすことによりその a-helix 性を増加させることによって細胞毒性を変化させないで抗 HIV-1 活性のみを向上させることに成功した。

[藤野真之、野村 渉(東京医科歯科大学)、水口貴章(東京医科歯科大学)、玉村啓和(東京医科歯科大学)、村上 努]

(6) タンパク質導入系 LENA による安全な分化・脱分化誘導法の構築

我々はレトロウイルス基礎研究をもとにレンチウイルス様ナノ粒子(Lentivirus-like nanoparticle, LENA)によるタンパク質デリバリー法を開発した。我々は LENA により導入された転写因子が機能的であることを世界で初めて確認した。今回、Oct3/4-LENA および Sox2-LENA を同時に細胞に曝露し、導入されたタンパク質の機能をレポーターアッセイにて確認したが、これらについては機能は確認されなかった。それぞれのタンパクに VP16 を付加した LENA を曝露した場合も同様の結果だった。レポータープラスミドが導入された細胞に 2 種類のタンパクが導入されないといけないため、効率が悪いことが予想された。そのため、Oct3/4-LENA 単独を曝露し、導入された Oct3/4 タンパクの機能確認をレポーターアッセイにて行うこととした。その結果、Oct3/4 の機能が確認されたが、VP16 を付加したタンパクでは機能が確認されなかった。これは、VP16 を付加することにより LENA 粒子の産生量が減少したことが予測された。今後、再現性を確認し、Oct3/4-LENA の曝露による、細胞の direct reprogramming 実験を行う予定である。

[武田 哲、駒野 淳(大阪府立公衆衛生研究所)]

III. エイズ対策等の施策基盤構築に関する研究

1. 世界の HIV 感染動向に関する研究

(1) ベトナムにおける感染者の HIV ゲノムと HLA ゲノムの解析

HIV 感染症は世界三大感染症の一つであり、その克服は国際的最重要課題の一つである。CTL 反応は HIV 複製抑制に中心的な役割を担っており、CTL 逃避変異を有するウイルスの選択は感染病態に大きく影響しうる。この CTL 逃避変異を反映する HLA 関連 HIV 変異の動向把握は、HIV 感染症のコントロールに重要である。各 HLA アレル頻度は

人種間で大きく異なるため、世界各地域の流行 HIV 株の HLA 関連変異同定が必要であり、特にベトナムはアジアの HIV 感染流行地域の一つとして重要な対象地域である。そこで本研究では、ベトナム国の国立衛生疫学研究所 (National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE) との共同研究を推進している。HLA タイピングおよびベトナム流行 HIV 株の遺伝子解析を推進し、約 300 検体について、HLA 遺伝子型同定をほぼ完了した。さらに、これらの HLA アレルに相関する HIV ゲノム変異を Gag および Nef コード領域に同定した。

[立川 愛、今成百合子、高橋尚史、武田 哲、石川晃一、松岡佐織、椎野禎一郎、Hau Thi Thu Trang, Nguyen Thi Lan Anh (NIHE)、成瀬妙子(東京医科歯科大学)、木村彰方(東京医科歯科大学)、俣野哲朗]

(2) ガーナにおける感染者の HIV ゲノムと HLA ゲノムの解析
西アフリカ地域における HIV ゲノムおよび宿主ゲノムの多様性解析を行う目的で、ガーナ共和国の野口記念医学研究所 (Noguchi Memorial Institute for Medical Research) との共同研究を推進している。ガーナ中央部に位置するコフォルディアの州立病院においてこれまでに 300 検体以上の HIV/AIDS 未治療者血液を採取し、臨床情報を収集するとともに、HLA 遺伝子型およびガーナ流行 HIV 株ゲノム塩基配列の解析を推進中である。

[石川晃一、Nicholas Nii-Trebi, Mildred Amoa-Bosompem, Parbie Prince Kofi, 松岡佐織、立川 愛、武田 哲、椎野禎一郎、William Ampofo (野口記念医学研究所)、成瀬妙子(東京医科歯科大学)、木村彰方(東京医科歯科大学)、俣野哲朗]

2. 国内の HIV 感染動向に関する研究

(1) 国内で流行する HIV とその薬剤耐性株の長期動向把握に関する研究

抗ウイルス療法 (ART) の早期開始の有用性に関しては科学的な議論の余地はないとの見解が示された事を受け、2015 年 9 月に WHO が全ての HIV 感染症例に治療を施す事を提唱する旨の宣言を行った。また、積極的な ART の導入が HIV 感染者からの新たな感染拡大を防ぐことに有効であることも大規模トライアルで実証され (HPTN052 試験)、治療開始のタイミングは診断がついたときである事が確定した。我が国においても診断確定即治療開始の流れが加速していくことは確実であり、HIV 感染症の現状、すなわち国内に流行する HIV 株の特徴と対象集団の疫学的特徴等を詳細に把握する事の重要性は増してきている。なぜなら、近年治療薬の組み合わせはインテグラーゼ阻害剤を中心とした ART

に急激に変わりつつあり、これまでとは明らかに出現してくる耐性変異が変わる事が予想されるためである。また、新たな治療薬の開発や治療法の変更が行われたとき、どのようなウイルスが主流となるかの予測をする必要もある。10 年以上継続的に進めている日本における薬剤耐性 HIV 動向調査を引き継ぎ、我が国の薬剤耐性 HIV の発生动向調査を主軸に国内で流行する HIV 株の動向と薬剤耐性 HIV 感染拡大等の背景等を明らかにし、今後の HIV 感染拡大予防策に有益な情報の抽出とその活用を目的とし、以下 3 項目の研究に取り組んだ。(1) 分子疫学調査研究: 新規 HIV/AIDS 診断症例および治療中患者を対象に、薬剤耐性変異の種類と頻度、サブタイプ、指向性、微小集族の検出、B 型肝炎等合併感染症など様々な側面から本邦における HIV 感染症の変遷とトレンドを明らかにする。(2) 情報分析研究: 収集した HIV 遺伝子配列情報と疫学的情報をバイオインフォマティクス的手法を用いて分析する。(3) 血中濃度モニタリング研究: 至適服薬の実現の為に薬剤血中濃度測定検査の提供を行う。

本年度は、分子疫学調査研究に関しては、1) 薬剤耐性検査結果の分析として、新規 HIV/AIDS 診断症例については 507 例 (平成 28 年 1 月~12 月) が収集された。同時点の補足率は 35% であった。収集された症例の主体は日本人、男性、20-40 歳台、MSM、そしてサブタイプは B であり、この傾向は 2003 年に調査を開始して以来一貫している。何らかの薬剤耐性変異を有するものは 51 例 (10.2%) 確認された。薬剤クラス別内訳では核酸系逆転写酵素阻害剤 32 例 (6.4%)、プロテアーゼ阻害剤 16 例 (3.2%)、非核酸系逆転写酵素阻害剤 6 例 (1.2%) であった。個別の耐性変異を見ると AZT 耐性変異の T215X は 25 例 (5.0%)、PI 耐性変異の M46I/L は 9 例 (1.8%)、そして NNRTI 耐性変異の K103N は 3 例 (0.6%) が観察されており、過去にも報告してきたようにこれらの変異を保有する株はすでに耐性株の一つとして集団に定着したことを裏付けている。また過去 4 年 M184V が検出された症例 (8 例) すべてにおいて、HBV 治療の 3TC やエンテカビルが先行して導入されていた。そのため HBV 治療が HIV の M184V 耐性変異獲得を促した可能性がある。

薬剤耐性検査の外部制度管理に関しては、これまで国内 12 施設が参加して実施されてきた。HIV 薬剤耐性検査の外部精度評価の今後の実施方法と実施施設での内部精度管理の実施状況を把握するために、本検査を実施する国内 12 施設を対象としてアンケート調査を実施した。アンケートの回収率は 67% (8/12) であり、その結果から今後の外部精度評価は 1 年に 1 回、評価サンプル数は 3-4 サンプル (血漿、合成 RNA) で実施することとなった。また、内部精度管理は定期もしくは不定期に実施している施設が 4 施設、実施していない施設が 3 施設あった。

最後に、情報分析研究に関しては、シークエンスデータ解析として、5,018 検体のサブタイプ B 配列の中に、312 個の感染クラスタを見出した。感染クラスタのサイズは最大で 365 であり、20 以上の個体を含む大きなクラスタは 44 個あった。これらの大きなクラスタの主要な感染リスクは、すべて MSM 行動であり、構成メンバの検出地域の構成に大きな偏りがあることがわかった。20 人以上のメンバを含む大きなクラスタをネットワーク解析し、密度・推移性・集中度を計算し、感染クラスタのサイズ・tMRCA・年齢中央値との相関を見たところ、グラフの密度および度数集中度と tMRCA との間に高い相関が観察された。これらの結果をもとに、日本における HIV 感染クラスタ解析アルゴリズム (SPHINCS) の開発に着手している。[吉村和久、杉浦 互、松岡佐織、西澤雅子、椎野禎一郎、松田昌和(名古屋医療センター)、岩谷靖雅(名古屋医療センター)]

(2) 国内 HIV 感染者数の推定法に関する研究

HIV 感染症の拡大防止の施策に向けて、未診断者を含む HIV 感染者の動向把握は重要である。本研究では日本国内 HIV 動向把握のための先行研究として、東京都および大阪府の HIV 発生動向分析を試みた。2006-2015 年に公的機関で実施する無料匿名検査により HIV 陽性と診断された HIV 感染者血液を用いて BED assay (HIV-1 LAg-Avidity を含む) を実施した。各自治体における BED 陽性率、新規 HIV 報告数、新規報告数に示める AIDS 患者の割合を基に統計学的手法を用いて解析し、HIV 感染後の期間と診断までの時間(以下、診断速度)に関する確率密度分布を推定した。さらに診断速度分布をエイズ発生動向調査報告数に外挿し、拡張型逆算法 (Extended Back-calculation Method) を用いて推定 HIV 年間発生数、累計 HIV 発生総数を算出した。診断速度の解析結果から早期診断率は地域によって異なることが示唆された。エイズ動向調査における新規報告数に占める AIDS 患者の割合、東京都で約 20%、大阪府で約 25%、東京都と大阪府を除くは 35% を超えることから、今回未調査の地域における早期診断率は大阪府より低くなることが予測される。日本全国の発生動向をより正確に把握するために地域別調査の推進が重要であると考えられる。

[松岡佐織、貞升健志(東京都健康安全研究センター)、森治代(大阪府立公衆衛生研究所)、俣野哲朗]

(3) 感染性分子クローンをを用いた新型変異 HIV のウイルス学的解析

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。

[藤野真之、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)、川畑拓也(大阪府立公衆衛生研究所)、駒野 淳(名古屋医療センター)、村上 努]

3. 検査・研究技術の開発・確立に関する研究

(1) HIV-1 抗原検出感度試験法の確立

現在 HIV スクリーニング検査の主流である抗原抗体同時検出試薬は、市販の抗原ミックスタイターパネルやセロコンバージョンパネルを用いた感染急性期の検出感度評価を受けているが、一方で「検体ごとに抗原検出感度のばらつきがある」「抗原検出感度が臨床的に有用なレベルではない」等の市販後評価の報告がある。加えてこれら市販のパネルは高価で、HIV-1 サブタイプ等の情報も提供されない。そこで、*in-house* リアルタイム RT-PCR 法を使って定量した HIV-1 サブタイプ/CRF/グループの分離ウイルスをスパイクした抗原検出感度評価用パネルの作製法を確立し、診断薬の評価を行った。EIA を検出原理とする診断薬の評価では、HIV-1 株毎に検出感度にばらつきが見られる製品が存在したが、今年度上梓されたバージョンアップ品では対策がなされ、当該製品は年度内に販売が終了する予定であることを確認した。IC 法を原理とする 2 品目の比較では、昨年度販売が始まった製品の検出感度が優れていたが、EIA と比べ 1/10 以下の検出感度であった。さらに IC 法の診断薬の評価において、精製抗原を使った評価法と比べて検出感度が低く評価され、ウイルス溶解反応を行わない診断薬の評価には、本パネルの適用が有効であることがわかった。

[草川 茂、巽 正志]

(2) WB法を原理とする確認検査用診断薬の性能評価

平成21年のHIV-2感染例の周知に関する通知が出て以降、HIV-2確認検査用WB試薬が使用されるようになり、HIV-1との交差反応性があらためて問題になっている。そこでWB法を原理とする確認検査用診断薬の性能評価を行い、検査への適用法、判定法について検討した。国内HIV-1陽性臨床検体をHIV-1WBで測定したところ、3本のEnvのみを判定に使用するWHO基準では85/89検体、加えてGag p24も使用するCDC基準では88/89検体が陽性と判定された。同じ検体をHIV-2WBで測定したところ、89検体中86検体でGag p26、47検体でPol p34とp68のいずれか、21検体でEnv gp105のバンドが認められ、添付文書記載の判定方法で12検体が交差反応によるHIV-2陽性判定となり、HIV-1WBの結果と併せHIV陽性鑑別保留となった。WHOが推奨する3つのEnvのみを使用する方法ではHIV-2陽性と判定された検体はなかった。市販Anti HIV-1/2 Combo Performance PanelのHIV-1陽性検体をHIV-1WBで測定したとき、CDC基準では11/13検体、Envのみを使用するWHO基準では6/13検体がHIV-1陽性判定であった。しかし、6/13検体のHIV-2陽性検体でEnv gp160とGag p24の交差反応によりCDC基準でHIV-1も陽性判定となり、HIV陽性鑑別保留となった。HIV-1WBではCDC基準の方がWHO基準よりHIV陽性を検出できる確率が高いが鑑別特異性には問題があること、またHIV-2WBは、HIV-2感染例を経験する可能性が低い我が国においては、専ら疑い例におけるHIV-2鑑別試薬として用い、添付文書記載のGag、Polも使用する判定方法ではなく、WHOが推奨する方法で判定することが望ましいと思われた。

[草川 茂、吉村和久]

IV. その他のレトロウイルスに関する研究

1. HTLV-1に関する研究

(1) HTLV-1感染予防を目的とした液性免疫誘導に関する研究

HTLV-1感染症はATL(成人T細胞白血病)等の重篤な疾病発症に結びつくことから、その感染・発症の防御法の開発は重要課題である。本研究では、HTLV-1感染拡大抑制を目的とした抗体誘導ワクチン開発を目指すこととした。HIVワクチン研究で開発したEnv三量体抗原発現SeVベクターおよびEnv三量体抗原搭載NVPの技術をHTLV-1ワクチン開発に応用することとし、HTLV-1 Env三量体抗原発現SeVベクターおよびHTLV-1 Env三量体抗原搭載NVPを構築した。これらのワクチンについて、マウス実験にて、抗体誘導能を確認した。

[中村 碧、石井 洋、井上 誠(IDファーマ)、弘中孝史(IDファーマ)、原 裕人(IDファーマ)、朱 亜峰(IDファーマ)、俣野哲朗]

(2) HTLV-1プロウイルスゲノムを特異的に認識するZFNによるHTLV-1ゲノム除去方法の構築

現在日本のHTLV-1感染者数は増加していることが危惧されている。我々はHTLV-1プロウイルスゲノム特異的DNA破壊酵素ZFNがHTLV-1感染症根治を達成できる可能性を秘めた分子であることを実証してきた。先行研究の結果より、HTLV-1ゲノム脱落クローンの作出にはZFNペアの発現を一度に達成しなくてはならない。そのため、レンチウイルスベクターによりZFNを同時に細胞へ導入する系と2つのレンチ・レトロウイルスベクターにより各ZFNを別々に、かつ同時に導入する系を試験した。基本的な発現ユニットが期待するプロウイルス切除機能を有することを一過性の細胞への導入系によるレポーターアッセイにて確認した。その後、HTLV-1陽性ATL由来細胞のTL-OmiおよびED細胞にZFNを導入し、ベクターの持つ薬剤耐性マーカーを用いて細胞を薬剤選択した。ZFNによるHTLV-1陽性細胞への特異的反応を見るために、並行してウイルス陰性細胞のJurkatを用いた。数回の実験の後、薬剤耐性を示すクローンが複数得られたが、現時点でHTLV-1プロウイルスが除去された細胞を得ることは出来なかった。今後、導入効率を上げるべくベクターの再構築や導入方法の改善を行う予定である。

[武田 哲、駒野 淳(大阪府立公衆衛生研究所)]

2. フォーミーウイルスに関する研究

(1) カニクイザルフォーミーウイルスに関する研究

フォーミーウイルス(foamy virus; FV)はレトロウイルス科スプーマウイルス亜科に属し、サル、ウシ、ウマ、ネコ等に自然感染していることが知られている。我々は主に感染研における実験用カニクイザルのFV感染状況について、サル検体(腎、唾液、全血、PBMC)を用いてPCRおよび遺伝子解析法により調査を行い、ウイルス分離も試みてきた。過去5年間の累積検査頭数は140頭。うちFV陽性は59頭(42%)であった。また、1個体からの複数ウイルス株分離も含めて合計49株のウイルス分離に成功した。全ゲノム塩基配列を決定したSFVmf/Cy5061株に関する論文を発表した。また、同株の分子クローニングを試み、プロウイルスを2分割する形でクローンを得た。感染性の有無は今後の検討課題である。

[阪井弘治、網 康至(動物管理室)、須崎百合子(動物管理室)、俣野哲朗]

品質管理に関する業務

I. 行政検査

1. 体外診断薬承認前試験

本年度は、HIV 検査試薬 1 件、HTLV 検査試薬 2 件の承認前試験を行い、試験成績書を提出した。

[草川 茂]

II. 標準血清パネル及び遺伝子多型標準品作成等事業

1. HIV検体パネルの譲渡

体外診断薬の製造販売承認申請に必要な、国内臨床検体を用いた同一検出原理の既承認品との相関性試験に供するための検体パネルを譲渡する事業を行っている。現行の HIV-1 陽性検体パネルは 80 検体、HIV-1 陰性検体パネルは新しく収集した検体と置換えた 70 検体に変更し提供している。本年度は 1 社からパネル譲渡の申請があり、2 セットの HIV-1 陽性検体パネルを譲渡した。さらに別の 1 社から、申請書作成のためのパネル使用について照会があり、対応している。残数は HIV-1 陽性検体パネルが 25 セット、HIV-1 陰性検体パネルが 29 セットとなった。

[吉村和久、草川 茂]

2. 日赤献血由来検体を用いた新たなパネル検体の整備

日本赤十字社より 2013 年度から 2015 年度に譲渡を受けた HIV-1 陽性検体が 89 検体となった。これらを新たなロットの HIV-1 陽性検体パネルとして登録するため、HIV スクリーニング試薬及び HIV-1 RNA 定量試薬による値付けとサブタイプングを行った。HIV-1 陽性検体の S/CO 値は 4.13 から 1013.47 まで、RNA コピー数が 8.6E+02cp/mL から 2.8E+06cp/mL まで広範囲に分布しており、HIV 診断薬の評価に有用であることがわかった。HIV-1 サブタイプの解析は、より詳細な系統関係が明らかになるよう、*gag* MA から *pol* RT の 2/3 を含む約 2.6kb の領域の解析方法を検討し解析を進めた。これまでに塩基配列が得られた 72 検体の系統解析を行ったところ、各サブタイプの検体数はサブタイプ B:63、CRF01_AE:8、CRF08_BC:1 であった。サブタイプ B には東南アジアで特異的に見られる B' が 1 検体含まれていた。

[吉村和久、草川 茂、加藤孝宣(ウイルス二部)、浜口 功(血液・安全性研究部)、松岡佐保子(血液・安全性研究部)、高橋宣聖(免疫部)、森 嘉生(ウイルス三部)、豊田九朗(日本赤十字社血液事業本部)]

III. HIV 感染診断のための標準品整備

1. WHO 主催第 4 次 NAT 用 HIV-1 国際標準品制定協力への参加

2009 年に制定された第 3 次 NAT 用 HIV-1 国際標準品

(10/152) の在庫が僅少になったため、2015 年の WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS) において第 4 次 NAT 用 HIV-1 国際標準品制定が提案され、その測定に参加した。現行国際標準品、新規国際標準品候補品を含む 6 検体の HIV-1 RNA コピー数を in-house リアルタイム PCR 法にて測定し、結果を報告した。参加 10 カ国・地域の 21 機関から提出された結果が取りまとめられ、2017 年の ECBS において国際単位が決められることになった。

[草川 茂、立川 愛、俣野哲朗]

2. WHO 主催第 1 次 HIV p24 レファレンスパネル国際標準品制定協力への参加

近年、HIV スクリーニング検査試薬は、抗原・抗体同時検出の第 4 世代試薬が主流となっている。しかしながら、その HIV-1 抗原検出感度を検証するための国際標準品は 1 種類(サブタイプ B、90/636)しかない。そのため 2015 年の ECBS において、様々な HIV-1 サブタイプ/CRF/グループに対する抗原検出感度を保証するための国際標準品制定が提案され、その測定に参加した。現行 HIV-1 p24 抗原国際標準品を含む 28 検体を、EIA を検出原理とする HIV スクリーニング検査試薬「ジェンスクリーン HIV Ag-Ab ULT (パイオラッド)」を用いて測定し、結果を報告した。

[草川 茂、立川 愛、俣野哲朗]

3. WHO 主催第 2 次 NAT 用 HIV-2 国際標準品制定協力への参加

HIV-2 感染は HIV-1 のような国際的な流行となっていないことから、検査試薬として認証を受けた HIV-2 核酸増幅検査試薬は存在しないが、国内を含め流行地域である西アフリカ以外でも散発的に感染例が報告されている。それゆえ治療薬選択のための鑑別診断や血液行政において HIV-2 核酸増幅検査は重要であり、その検査法評価のための国際標準品が必要である。現行 NAT 用 HIV-2 国際標準品 (08/150) は 2009 年の ECBS において制定され、在庫も充分であるが、そのコピー数が低すぎるため、定量試薬の評価に重要な検量線の直線性の検討に使えないことが指摘されてきた。そこで 2016 年の ECBS において、高いコピー数の新しい国際標準品との置換が提案され、その測定に参加した。SOP に沿って現行国際標準品、新規国際標準品候補品を含む 5 検体の HIV-2 RNA コピー数を in-house リアルタイム PCR 法にて測定し、結果を報告した。

[草川 茂、立川 愛、俣野哲朗]

国際協力関係業務

I. 平成 28 年度 JICA とエイズ研究センター共催による JICA 研修員受入事業「サーベイランスを含む HIV 対策のための検査技術・実験室マネジメント」(平成 28 年 6 月 6 日-7 月 8 日)

現在世界的に拡大を続けている HIV-1 感染、AIDS 発症の予防のためには、HIV-1 の蔓延状況の正確な把握が欠かせない。このためには確固とした診断技術に基づいた HIV-1 感染診断が必須である。近年 HIV-1 の感染診断は従来の感染の有無のみを判断する血清学的診断に加えて、感染ウイルスの質、量を知ることができる PCR 法に基づいた診断法が重視されるようになってきている。しかし、現在感染の中心となっている第三世界では必ずしもこれらの診断技術が確立されていないのが現状である。これらの状況に対応するため当センターでは JICA との共催により第三世界の研修員を対象に HIV-1 の感染診断のための技術講習コースを毎年 1 回開催している。過去 5 フェーズ(各フェーズ 5 年間、前々回のフェーズから 3 年間)に渡って血清診断を中心とした研修を行ってきた。前回のフェーズ(H23-H25 年度)では、途上国のナショナルレファレンスラボ(またはそれに準ずる組織)に HIV 感染・エイズの診断とモニタリングに必要な理論的背景知識およびそれらの検査技術の普及を図るため、HIV 感染診断とモニタリングのための実験室検査技術」というコース名で研修を 3 年間実施した。本年度は、新たに 3 か年で策定された「サーベイランスを含む HIV 対策のための検査技術・実験室マネジメント」の第 3 回を実施した。ボツワナ、ケニア、リベリア、ミャンマー、スリランカ、スワジランドの 6 か国 10 名の研修員を対象に、5 週間にわたって村山庁舎を中心として技術研修を行った。研修内容は検査診断、実験マネジメント、さらにサーベイランスに必要な関連分野の講義、診断技術実習、施設訪問等を組み合わせたもので、実習は 3-4 名ずつ 3 班に分けて行った。研修員に好評を博してきた「PCR ワークショップ」は 3 日間実施した。これまでと同様に、研修員が主体となり希望する PCR 関係の実験や塩基配列解析を行い、学習した実験技術・解析方法の確実な習得を目指した。研修員の積極的な参加を得て高い成果をあげることが出来た。なお、見学は昨年度と同じく計 4 施設(国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター、日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター、SRL、大阪府公衆衛生研究所)で実施した。

[村上 努、吉村和久、立川 愛、山本浩之、原田恵嘉、草川 茂、阪井弘治、武田 哲、藤野真之、森 一泰、石川晃一、松岡佐織、石井 洋、関紗由里、中村 碧、侯野哲朗、棚林 清(バイオセーフティ管理室)、伊木繁雄(バイオセーフティ管理室)、椎野禎一郎(感染症疫学センター)、大石和徳(感染症疫学センター)、野村拓志(熊本大学)、武部 豊(横浜市立大学)、Jintana Ngamvithayapong-Yanai(財団法人結核予防会結核研究所)、西島 健(独立行政法人国立国際医

療研究センター)、小柳義夫(京都大学ウイルス研究所)、Lay Myint(長崎大学熱帯医学研究所)、半田祐二郎(脳神経疾患研究所附属総合南東北病院)、鈴木 光(日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター)、山形律子(国際協力機構人間開発部)]

II. その他

1. 平成 28 年度 JICA・国立病院機構熊本医療センター共催「HIV/エイズ予防及び対策～MDG6 達成に向けて」研修コース 講師(平成 29 年 2 月 28 日)[山本浩之]

研修業務

1. 医師卒後臨床研修プログラム講義 感染研(平成 28 年 11 月 2 日)[山本浩之]

2. 平成 28 年度 エイズ対策研修講義 国立保健医療科学院 (平成 28 年 7 月 18 日) [松岡佐織]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Yamamoto H, Matano T: Patterns of HIV/SIV prevention and control by passive antibody immunization. *Front Microbiol* 7: 1739, 2016.
- 2) Yamamoto H, Iseda S, Nakane T, Nomura T, Takahashi N, Seki S, Nakamura M, Ishii H, Matano T: Augmentation of anti-simian immunodeficiency virus activity in CD8+ cells by neutralizing but not nonneutralizing antibodies in the acute phase. *AIDS* 30: 2391-2394, 2016.
- 3) Tsukamoto T, Yamamoto H, Okada S, Matano T: Recursion-based depletion of human immunodeficiency virus-specific naïve CD4(+) T cells may facilitate persistent viral replication and chronic viraemia leading to acquired immunodeficiency syndrome. *Med Hypotheses* 94: 81-85, 2016.
- 4) Ishii H, Matsuoka S, Nomura T, Nakamura M, Shiino T, Sato Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Mizuta K, Sakawaki H, Miura T, Koyanagi Y, Naruse TK, Kimura A, Matano T: Association of lymph-node antigens with lower Gag-specific central-memory and higher Env-specific effector-memory CD8+ T-cell frequencies in a macaque AIDS model. *Sci Rep* 6: 30153, 2016.
- 5) Iseda S, Takahashi N, Popliment H, Nomura T, Seki S,

- Nakane T, Nakamura M, Shi S, Ishii H, Furukawa S, Harada S, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H: Biphasic CD8⁺ T-cell defense in simian immunodeficiency virus control by acute-phase passive neutralizing antibody immunization. *J Virol* 90: 6276-6290, 2016.
- 6) Seki S, Matano T: Development of a Sendai virus vector-based AIDS vaccine inducing T cell responses. *Expert Rev. Vaccines* 15: 119-127, 2016.
- 7) Mitsuki YY, Yamamoto T, Mizukoshi F, Momota M, Terahara K, Yoshimura K, Harada S, Tsunetsugu-Yokota Y: A novel dual luciferase assay for the simultaneous monitoring of HIV infection and cell viability. *J Virol Methods* 231: 25-33, 2016.
- 8) Ohashi N, Harada S, Mizuguchi T, Irahara Y, Yamada Y, Kotani M, Nomura W, Matsushita S, Yoshimura K, Tamamura H: Small-molecule CD4 mimics containing mono-cyclohexyl moieties as HIV entry inhibitors. *Chem Med Chem* 11: 940-946, 2016.
- 9) Mizuguchi T, Harada S, Miura T, Ohashi N, Narumi T, Mori H, Irahara Y, Yamada Y, Nomura W, Matsushita S, Yoshimura K, Tamamura H: A minimally cytotoxic CD4 mimic as an HIV entry inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett* 26: 397-400, 2016.
- 10) Boonchawalit S, Harada S, Shirai N, Gatanaga H, Oka S, Matsushita S, Yoshimura K: Impact of maraviroc-resistant mutation M434I in the C4 region of HIV-1 gp120 on sensitivity to antibody-mediated neutralization. *Jpn. J Infect Dis* 69: 236-243, 2016.
- 11) Tsunetsugu-Yokota Y, Kobayahi-Ishihara M, Wada Y, Terahara K, Takeyama H, Kawana-Tachikawa A, Tokunaga K, Yamagishi M, Martinez JP, Meyerhans A: Homeostatically Maintained Resting Naive CD4⁺ T Cells Resist Latent HIV Reactivation. *Front Microbiol* 7: 1944, 2016.
- 12) Ishizaka A, Sato H, Nakamura H, Koga M, Kikuchi T, Hosoya N, Koibuchi T, Nomoto A, Kawana-Tachikawa A, Mizutani T: Short intracellular HIV-1 transcripts as biomarkers of residual immune activation in patients on antiretroviral therapy. *J Virol* 90: 5665-5676, 2016.
- 13) Takeda S, Takizawa M, Miyauchi K, Urano E, Fujino M, Murakami T, Murakami T, 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.
- 14) Hikichi Y, Yokoyama M, Takemura T, Fujino M, Kumakura S, Maeda Y, Yamamoto N, Sato H, Matano T, 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.
- 15) Sakai K, Ami Y, Suzaki Y, Matano T: First complete genome sequence of a simian foamy virus isolate from a cynomolgus macaque. *Genome Announc* 4(6): e01332-16, 2016.
- 16) Nyombayire J, Anzala O, Gazzard B, Karita E, Bergin P, Hayes P, Kopycinski J, Omosa-Manyonyi G, Jackson A, Bizimana J, Farah B, Sayeed E, Parks CL, Inoue M, Hironaka T, Hara H, Shu T, Matano T, Dally L, Barin B, Park H, Gilmour J, Lombardo A, Excler J-L, Fast P, Laufer DS, Cox JH, the S001 Study Team: First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of an intranasally administered replication-competent Sendai virus-vectored HIV type 1 Gag vaccine: induction of potent T-cell or antibody responses in prime-boost regimens. *J Infect Dis* 215: 95-104, 2017.
- 17) Yoshimura K: Current status of HIV/AIDS in the ART era. *J Infect Chemother* 23: 12-16, 2017.
- 18) 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* 70: 158-160, 2017.
- 19) Harada S, Yoshimura K: Driving HIV-1 into a Vulnerable Corner by Taking Advantage of Viral Adaptation and Evolution. *Front Microbiol* 8: 390, 2017.
- 20) Kamori D, Hasan Z, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A, Gatanaga H, Oka S, Ueno T: Identification of two unique naturally occurring Vpr sequence polymorphisms associated with clinical parameters in HIV-1 chronic infection. *J Med Virol* 89: 123-129, 2017.
- 21) Mizuguchi T, Ohashi N, Matsumoto D, Hashimoto C, Nomura W, Yamamoto N, Murakami T, Tamamura H: Development of anti-HIV peptides based on a viral

capsid protein. *Biopolymers: Peptide Science* 108:e22920, 2017.

- 22) Fujino M, Sato H, Okamura T, Uda A, Takeda S, Ahmed N, Shichino S, Shiino T, Saito Y, Watanabe S, Sugimoto C, Kuroda MJ, Ato M, Nagai Y, Izumo S, Matsushima K, Miyazawa M, Ansari AA, Villinger F, Mori K: Simian Immunodeficiency Virus Targeting of CXCR3⁺ CD4⁺ T Cells in Secondary Lymphoid Organs Is Associated with Robust CXCL10 Expression in Monocyte/Macrophage Subsets. *J Virol* 91: e00439-17, 2017.
- 23) Wang J, Zhang Y, Xu Q, Qiu J, Zheng H, Ye X, Xue Y, Yin Y, Zhang Z, Liu Y, Hao Y, Wei Q, Wang W, Mori K, Izumo S, Kubota R, Shao Y, Xing HQ: Menin mediates Tat-induced neuronal apoptosis in brain frontal cortex of SIV-infected macaques and in Tat-treated cells. *Oncotarget* 8:18082-18094, 2017.
- 24) Xing HQ, Zhang Y, Izumo K, Arishima S, Kubota R, Xu Q, Mori K, Izumo S: Decrease of aquaporin-4 and excitatory amino acid transporter-2 indicate astrocyte dysfunction for pathogenesis of cortical degeneration in HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropathology*. 37: 25-34, 2017.

2. 和文発表

- 1) 中村 碧, 俣野哲朗: エイズワクチン開発の近況. *臨床と研究(大道学館出版部)* 93(9): 1183-1186, 2016.
- 2) 野村拓志, 俣野哲朗: HIV 粘膜感染と宿主免疫. *実験医学(羊土社)* 34: 2162-2166, 2016.
- 3) 俣野哲朗: 注目される最近の話題: 抗 HIV 免疫増強による HIV 感染症の予防と治療. *化学療法の領域(医薬ジャーナル社)* 32(5): 1039-1045, 2016.
- 4) 松岡佐織: 都道府県別 HIV 感染発生動向. *病原微生物検出情報* 37: 169, 2016.
- 5) 吉村和久: 中和抗体研究の現状. *HIV 感染症と AIDS の治療* 7: 71-75, 2016.
- 6) 藤野真之, 森 一泰: HIV によるマクロファージ感染と治癒を目指す治療研究, マクロファージのすべて. *医学のあゆみ* 259: 548-554, 2016.
- 7) 吉村和久. 中和抗体研究の現状. *HIV 感染症と AIDS の治療* 7: 71-75, 2016.
- 8) 原田恵嘉, 吉村和久: HIV エンベロープの治療標的構造研究: 新規治療法における侵入阻害剤と中和抗体の関係. *日本エイズ学会誌* 19(1): 1-8, 2017.

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Matano T: Virus-host immune interaction in a macaque AIDS model. University College Dublin, Jun 9, 2016, Dublin, Ireland.
- 2) Seki S, Nomura T, Nishizawa M, Yokoyama M, Sato H, Matano T: Accumulation of MHC-I-associated viral genome mutations in multiple SIV transmissions. 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Sep 6-9, 2016, Awaji, Japan.
- 3) Matano T: Virus-host immune interaction in HIV infection. Ghana-Japan SATREPS Kick-off Meeting, Sep 27, 2016, Accra, Ghana.
- 4) Nomura T, Yamamoto H, Terahara K, Seki S, Matano T: Analysis of proviral genome sequences in multiple cell subsets in SIV-infected rhesus macaques. 34th Annual Symposium on Non-human Primate Models for AIDS, Oct 11-14, 2016, New Orleans, LA. USA.
- 5) Seki Y, Saito A, Sato Y, Harada S, Ode H, Ishii H, Yoshida T, Murata M, Kangawa H, Watanabe Y, Iwatani Y, Yoshimura K, Yasutomi Y, Miura T, Matano T, Akari H: Long-term Latency of HIV-1mt Infection in Cynomolgus Macaques is Reserved in Follicular Helper T Lymphocytes. 34th Annual Symposium on Non-human Primate Models for AIDS, Oct 11-14, 2016, New Orleans, LA. USA.
- 6) Seki S, Nomura T, Nishizawa M, Matano T: Multiple transmissions of SIV adapted to protective MHC alleles in rhesus macaques. 34th Annual Symposium on Non-human Primate Models for AIDS, Oct 11-14, 2016, New Orleans, LA. USA.
- 7) Yamamoto H, Matano T: Sustained B-cell responses correlate with neutralizing antibody induction in SIVmac239 infection. 34th Annual Symposium on Non-human Primate Models for AIDS, Oct 11-14, 2016, New Orleans, LA. USA.
- 8) Harada S, Seki Y, Yasutomi Y, Miura T, Matano T, Akari H, Yoshimura K: Comparison of plasma neutralizing antibodies in two macaque-tropic HIV-1 infected macaques that were different response by CD8 depletion. 34th Annual Symposium on Non-human Primate Models for AIDS, Oct 11-14, 2016, New Orleans, LA. USA.
- 9) Nyombayire J, Anzala O, Gazzard B, Karita E, Bergin P, Hayes P, Kopycinski J, Omosa-Manyoni G, Jackson

- A, Bizimana J, Farah B, Sayeed E, Parks C, Inoue M, Matano T, Gilmour J, Lombardo A, Fast P, Laufer D, Cox J, the S001 Study Team: Recombinant Sendai vaccine delivered mucosally induces Gag-specific functional T-cells or antibody responses in prime-boost regimens in humans. HIV Research for Prevention 2016 (HIVR4P 2016), Oct 17-21, 2016, Chicago, IL, USA.
- 10) Harada S, Irahara Y, Tamamura H, Matano T, Matsushita S, Yoshimura K: Design, synthesis, and antiviral activity of novel bifunctional CD4-mimetic small molecules containing mono-cyclohexyl moieties, YIR-819 and YIR-821. HIV Research for Prevention 2016 (HIVR4P 2016), Oct 17-21, 2016, Chicago, IL, USA.
- 11) Matano T: Virus-host immune interaction in SIV infection. 17th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 31-Nov 2, 2016, Kumamoto, Japan.
- 12) Nomura T, Yamamoto H, Terahara K, Seki S, Matano T: Analysis of proviral genome sequences in lymph nodes in SIV-infected rhesus macaques. 17th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 31-Nov 2, 2016, Kumamoto, Japan.
- 13) Nii-Trebi N, Ishikawa K, Bonney EY, Matsuoka S, Takeda S, Ofori SB, Yoshimura K, Matano T, Ampofo W: Analysis of HLA genotypes in HIV-1-infected individuals in CRF02_AG subtype-prevailing Ghana. 17th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 31-Nov 2, 2016, Kumamoto, Japan.
- 14) Kuwata T, Sano M, Matsuoka S, Shimizu M, Miura T, Seki Y, Akari H, Matano T, Matsushita S: Induction of antibodies, which belonged to the same class as broadly neutralizing antibody B404, in macaques infected with SIVsmH635FC. 17th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 31-Nov 2, 2016, Kumamoto, Japan.
- 15) Harada S, Saito A, Seki Y, Yasutomi Y, Miura T, Matano T, Akari H, Yoshimura K: Detection of potency and breadth of anti-HIV-1 neutralizing antibodies in two macaque-tropic HIV-1 infected cynomolgus monkeys that were different response by CD8 depletion. 17th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 31-Nov 2, 2016, Kumamoto, Japan.
- 16) Nii-Trebi N, Ampofo WK, Ishikawa K, Bonney EY, Matsuoka S, Takeda S, Ofori SB, Yoshimura K, Matano T: Analysis of HLA genotypes in HIV-1-infected Ghanaians. African Society for Laboratory Medicine 2016 (ASLM 2016), Dec 3-8, 2016, Cape Town, South Africa.
- 17) Matsuoka S, Nii-Trebi N, Takeda S, Amoa-Bosompem MA, Ofori SB, Yoshimura K, Ampofo W, Ishikawa K, Matano T: Molecular epidemiology of HIV-1 in Ghana. Korea-Japan Joint Seminar on HIV/AIDS, Jan 14, 2017, Seoul, South Korea.
- 18) Matano T: Virus-host interaction in HIV infection. SATREPS Scientific Symposium between Ghanaian and Japanese Researchers in Tokyo, Jan 25, 2017, Tokyo, Japan.
- 19) Harada S, Ogihara K, Hikichi Y, Matano T, Narumi T, Yoshimura K: Oleanolic acid derivative OKS3-019 as a novel bifunctional HIV-1 entry inhibitor. 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2017), Feb 13-16, 2017, Seattle, WA, USA.

2. 国内学会

- 1) 原田恵嘉, 荻原香澄, 俣野哲朗, 鳴海哲夫, 吉村和久: CD4 mimic と結合領域が異なる新規 bifunctional 抗 HIV 侵入阻害剤の開発. 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 2016 年 5 月 13-15 日, 名古屋.
- 2) 石井 洋: SIV 感染アカゲザルモデルにおける逃避変異ウイルスの蓄積と CTL 応答への影響. 第 19 回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE (SRC2016), 2016 年 7 月 7-8 日, 京都.
- 3) 中村 碧: 正常マウスにおける Tax トランスジェニックマウス由来 ATL 細胞移植後の体内動態. 第 19 回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE (SRC2016), 2016 年 7 月 7-8 日, 京都.
- 4) 原田恵嘉, 引地優太, 俣野哲朗, 吉村和久: 作用部位の異なる Env 標的阻害剤ライブラリーの構築およびその最新知見. 第 18 回白馬シンポジウム, 2016 年 10 月 7-8 日, 北杜.
- 5) 引地優太, 原田恵嘉, 荻原香澄, 鳴海哲夫, 俣野哲朗, 吉村和久: 新規トリテルペン系抗 HIV 侵入阻害剤による in vitro 耐性誘導. 第 18 回白馬シンポジウム, 2016 年 10 月 7-8 日, 北杜.
- 6) Seki S, Nomura T, Nishizawa M, Matano T: SIV can evolve to be less sensitive to potent CD8⁺ T cells after multiple transmissions. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016 年 10 月 23-25 日, 札幌.
- 7) Sano M, Kuwata T, Matsuoka S, Sekizuka T, Akari H,

- Miura T, Matano T: Time course for induction of neutralizing antibodies (NAbs) cross-reactive to NAb-resistant SIVsmE543 in NAb-sensitive SIVsmH635FC infection. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016 年 10 月 23-25 日, 札幌.
- 8) Nakamura M, Suzuki T, Ainai A, Hasegawa H, Ishii H, Matano T: In vivo kinetics of HTLV tax-transgenic mice-derived ATL cells after inoculated into allogeneic mice. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016 年 10 月 23-25 日, 札幌.
- 9) Akari H, Seki Y, Saito A, Satou Y, Harada S, Yoshimura K, Ode H, Iwatani Y, Yoshida T, Murata M, Watanabe Y, Yasutomi Y, Matano T, Miura T: R5-tropic HIV-1 infection leads to long-term latency in cynomolgus macaques. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016 年 10 月 23-25 日, 札幌.
- 10) Nomura T, Yamamoto H, Terahara K, Seki S, Matano T: Proviral genome sequences in lymph nodes and bone marrows in SIV-infected rhesus macaques. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016 年 10 月 23-25 日, 札幌.
- 11) Harada S, Ogihara K, Hikichi Y, Matano T, Narumi T, Yoshimura K: Development of novel bifunctional entry inhibitors that target non-CD4-binding site of HIV-1. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016 年 10 月 23-25 日, 札幌.
- 12) 立川(川名)愛, 河合洋平, 金子 新:iPS 細胞技術を用いて作製した HIV 特異的細胞傷害性 Tリンパ球の解析. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016 年 10 月 23-25 日, 札幌.
- 13) Hikichi Y, Takeda E, Fujino M, Freed EO, Nakayama E, Murakami T: 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, 2016 年 10 月 23-25 日, 札幌.
- 14) 俣野哲朗:サルエイズモデルにおけるウイルス複製の長期制御メカニズム. シンポジウム 4: HIV reservoir と cure. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016 年 11 月 24-26 日, 鹿児島.
- 15) 石井 洋, 城森 萌, 関紗由里, 松岡佐織, 俣野哲朗:SIV 感染サルエイズモデルにおいて逃避変異に対して交差反応性を示す CTL 応答の解析. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016 年 11 月 24-26 日, 鹿児島.
- 16) 松岡佐織, 長島真美, 森 治代, 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・総会, 2016 年 11 月 24-26 日, 鹿児島.
- 17) Yamamoto H: Anti-SIV neutralizing antibodies: T-cell/B-cell synergism in induction and protection. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016 年 11 月 24-26 日, 鹿児島.
- 18) 吉村和久:中和抗体の逆襲:攻撃は最大の防御となるか. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016 年 11 月 24-26 日, 鹿児島.
- 19) 原田恵嘉, 野村 渉, 鳴海哲夫, 横山 勝, 前田賢次, 林 宏典, 荻原香澄, 石田有佑, 引地優太, 佐藤裕徳, 玉村啓和, 俣野哲朗, 吉村和久:網羅的 Env 標的阻害剤ライブラリーの構築-1. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016 年 11 月 24-26 日, 鹿児島.
- 20) 引地優太, 原田恵嘉, 荻原香澄, 俣野哲朗, 鳴海哲夫, 吉村和久:新規トリテルペン系抗 HIV 侵入阻害剤の耐性機序解. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016 年 11 月 24-26 日, 鹿児島.
- 21) 佐藤秀憲, 大田泰徳, 松原康朗, 菊地 正, 古賀道子, 鯉渕智彦, 俣野哲朗, 立川 愛, 安達英輔:HIV 感染者における胃炎と腸管遊走性 CD4 陽性 T 細胞の検討. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016 年 11 月 24-26 日, 鹿児島.
- 22) 安達英輔, 佐藤秀憲, 松澤幸正, 菊地 正, 古賀道子, 立川 愛, 鯉渕智彦, 四柳 宏:HIV 感染者の脳脊髄液検査に関する後方視的研究. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016 年 11 月 24-26 日, 鹿児島.
- 23) 豊田真子, Dorren Kamori, 立川(川名)愛, 湯永博之, 岡 慎一, 上野貴将:アクセサリータンパク質に対する免疫淘汰圧がウイルス複製に与える影響. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016 年 11 月 24-26 日, 鹿児島.
- 24) 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, 2016 年 11 月 24-26 日, 鹿児島.
- 25) 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, 2016 年 11 月 24-26 日, 鹿児島.
- 26) 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: 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 24-26 日, 鹿児島.

- 27) 山本浩之: サル免疫不全ウイルス(SIV)中和抗体: *in vivo* 防御機序の解析と誘導の法則性. 東京大学医科学研究所若手シンポジウム, 2017 年 2 月 17 日, 東京.
- 28) 俣野哲朗: エイズワクチン国際共同臨床試験. 公益財団法人先端医療振興財団(TRI), 2017 年 3 月 16 日, 神戸.