

18. 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、約40年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3800万人、年間約170万人が新たにHIVに感染し、約70万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、本邦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2004年以降毎年1,000件以上(2019年:1,095件)で、感染者数の増大が続いている。特にエイズ発症で感染が判明する件数が多く(2019年:345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。2020年は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行があり、HIV検査数減少に伴うHIV感染者報告数減少が問題となっている。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発癌や骨粗鬆症・心血管障害・神経認知障害等の種々の加齢関連疾患の進行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組み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。

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、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。さらに抗原最適化研究を進展させ、有望な結果が得られてきている。HIV感染者治療に関しては、国内HIV感染者臨床ゲノムデータベースを構築し、ウイルスゲノム・宿主ゲノム・腸内マイクロバイオーム等の解析研究を推進して、薬剤耐性株動向調査を継続するとともに、HIV複製・感染病態の解明、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治癒に向け、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。

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すとともに、国内HIV/AIDS動向・疫学的解析にも貢献し、国内感染者推定研究を展開して成果をあげている。さらに、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等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および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。日米連携および日仏連携シンポジウム開催をはじめとして、国際共同研究推進および若手研究者育成にも尽力している。

一方、HTLV感染症に関する研究では、感染者の感染免疫動態の解析を進めるとともに、ワクチン開発研究を推進している。HIV/HTLV感染症と同様、無症候感染者からの「みえない感染拡大」を特徴とするCOVID-19についても、HIV感染症研究で培われた最先端技術を駆使して感染免疫学的解析研究・ワクチン開発研究を展開している。

以上のように、エイズ研究センターは、HIV・HTLV 感染症、さらには「みえない感染拡大」の制圧に向けた研究の推進およびその成果の国内外への発信・導入により、わが国における感染拡大防止および感染者のQOLの向上、さらには世界の感染症の制圧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

(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、中和抗体受動免疫による 100 週単位の SIV 制御、NAb 受動免疫後の CTL エスケープ変異体の *in vitro* 複製抑制能の亢進と *in vivo* での CTL エスケープ変異の蓄積阻止、NAb 誘導群における主要 CTL の pAMPK 低発現の亜集団保有、CD8 陽性細胞集団の SIV 複製抑制能の NAb 受動免疫による選択的亢進を示し、MHC クラス I ハプロタイプ 90-010-Ie 及び 90-010-Id に関連するエピトープ候補領域 (各 2 個、計 4 個) と、選択されるウイルス変異の絞り込みを行い、CTL エピトープとして 90-010-Ie で Tat₃₇₋₄₄、90-010-Id において Vif₁₉₁₋₂₀₁ を同定し、MHC クラス I ハプロタイプ 90-010-Ie 及び 90-010-Id の感染初期の選択圧パターンにつき比較解析を行った。本年度は、immunodominant なエピトープ特異的 CTL 集団中における pAMPK 低発現亜集団の解析を行い、当該の集団中に消耗マーカー高発現を来さない亜集団がさらに存在することを見出した。本結果は、感染初期の NAb の存在によるウイルス特異的細胞性免疫応答の機能的保持につき示唆を与える知見である。

[山本浩之、Hau Thi Thu Trang、菅野芳明、西澤雅子、関紗由里、中村碧、石井洋、野村拓志、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

高度の NAb 抵抗性 (誘導障害) を自然感染経過で示す SIV_{mac239} 株感染アカゲザ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てきた。昨年度までに、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ること、Env 可変領域 1、2、4、5 に単独及び多重の残基置換を有する抗体エスケープ変異 SIV に対する中和能は累加的に低下し、上記 4 領域の点変異は中和エスケープであって、SIV_{mac239} 中和は複数の標的領域 (V1+V2+V4+V5 領域) に対する組合せで達されること、NAb 誘導群では Env 領域の選択圧が亢進していることを見出し、また SIV の各病原性蛋白質が B 細胞を侵襲し直接的に負の攪乱を与える機構を評価する *in vitro* 実験系を確立し、高精度イメージング解析の条件設定を行ってきた。本年度は、*in vitro* イメージング解析の画像処理の知見を踏まえる形で、SIV 感染個体における免疫細胞の *in vivo* イメージング解析の基礎的検討を行った。

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、菅野芳明、Hau Thi Thu Trang、野村拓志、俣野哲朗]

(3) 中和抗体誘導に関与する B 細胞受容体遺伝子多型に関する研究

ワクチン接種やウイルス感染における中和抗体誘導には個人差が存在するが、その詳細な機序について十分には明らかになっていない。我々は、以前に中和抗体感受性 SIV 感染アカゲザルより広域交差性抗 SIV 中和抗体 B404 を同定し、その誘導機序を解析してきた。中和抗体感受性 SIV 感染アカゲザル 10 頭における抗 SIV 中和抗体誘導および B 細胞受容体 (BCR) 遺伝子を解析した結果、B404 クラス抗体が使用する可変領域の由来する *gemline* VH.33 遺伝子には遺伝子多型が存在し、この遺伝子多型が SIV 感染個体における B404 クラス抗体の誘導を規定していることを明らかにした。本研究結果は、中和抗体誘導の有無を規定する要因として *gemline* 抗体遺伝子多型もありうることを明らかにした点で重要である。また、この B404 クラス抗体誘導にいたる VH.33 遺伝子型を有するサルを用いた系は、中和抗体誘導機序解明に有用である。

[松岡佐織、石井洋、山本浩之、野村柚仁、佐野雅人、岡崎みどり、俣野哲朗、関塚剛、黒田誠 (病原体ゲノム解析研究センター)、桑田岳夫、松下修三 (熊本大学)、Vanessa Hirsch (NIH/NIAID)、齊藤暁 (宮崎大学)、関洋平、明里宏文、阪脇廣美、三浦智行 (京都大学)]

(4) 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。本年度は昨年度に引き続き、個体数を増やして、急性期および慢性期由来の自己ウイルスを用いた解析を展開し、中和抗体が CTL と協同して潜伏感染維持に関する各種解析を進めた。本実験系は、潜伏感染における液性免疫応答の機能的意義の解明に繋がることを期待できる。

[原田恵嘉、吉村和久、明里宏文 (京都大学)]

(5) SIV/HIV 感染制御における IL-15 応答エフェクター細胞の重要性

多様性を示す病原体 (HIV・インフルエンザウイルス等) に有効なワクチン開発は公衆衛生における最重要課題であるが、防御免

疫の詳細は不明のままである。我々は、糖鎖変異 SIV ワクチンはサブタイプ(亜種)が異なる SIVsmE543-3 (HIV-1 の亜種間の違いに相当)に有効な防御免疫を誘導すること報告した。多様な SIV 亜種による感染を抑制する免疫が誘導されたと推測される。そこで感染制御群と非感染制御群の免疫を比較することにより異亜種ウイルスに有効な防御免疫の同定を試みた。CD8 α 抗体投与により感染制御個体から CD8 α +細胞を一時的に減少させると感染制御が一時的に失われることから、CD8 α +細胞(CD8+T, NK 細胞)が感染防御に働くこと、Ex-vivo 解析から抗ウイルス活性は IL-15 依存性であることが判明した。しかし感染制御群と非感染制御群には有意な SIV 特異的 CD8+T 細胞が誘導されていたことから、IL-15 応答性エフェクター機能は、細胞性免疫を含む獲得免疫に補完的に機能し、多様な SIV 亜種による感染制御に働いていることが推測される。IL-15 応答性エフェクター機能は、感染制御群と非感染制御群の間に統計学的に有意な違いがあることから、新たな SIV/HIV 感染制御免疫と考えられる。IL-15 応答性エフェクター機能は単球・樹状細胞に依存することから、宿主は、自然免疫機能により SIV 感染を感染初期から認識・制御することが推測される。今後、IL-15 応答性エフェクター活性化の機序、関連する免疫細胞、遺伝子発現の解明が求められる。

[森一泰、藤野真之]

2. HIV ワクチンに関する研究

(1) CTL 細胞誘導 HIV ワクチンの抗原設計に関する研究

グローバルな HIV 感染拡大抑制にはワクチン開発が必要とされる。我々はこれまで CTL 誘導ワクチン開発研究を推進し、デリバリー系としてセンダイウイルス(SeV)ベクターを開発して、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で安全性と免疫原性の確認にいたっている。さらに抗原最適化に向けた研究を展開し、Gag・Vif を標的として、HIV 感染の優先的な標的となり得るウイルス特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導しないワクチン抗原(CaV11)を開発して、アカゲザルを用いた実験で、Gag・Vif 特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導せずに Gag・Vif 特異的 CTL 誘導することを確認した。低用量 SIV 経直腸反復接種実験においては、ワクチン接種による有意な感染防御効果が認められた。本研究結果は、Gold Standard Model において CTL 誘導ワクチンの経粘膜感染防御効果を示した有数の成果であり、有望な HIV ワクチン抗原デザインとして、今後の研究進展が期待される。

[石井洋、野村拓志、中村碧、関紗由里、山本浩之、武田明子、岡崎みどり、俣野哲朗;寺原和孝(免疫部)、阪脇廣美、三浦智行(京都大学)、徳炭剛、原裕人、朱亜峰(ID フェーマ)、David Watkins (George Washington Medical School)]

(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 ワクチン開発における重

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。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) および EnvF を効率よく取り込む非感染性 SeV 粒子 (NVP-EnvF) を開発した。EnvF 抗原が広域交差性抗 HIV 中和抗体により認識されることおよび CD4・CCR5 を介した膜融合能を保持していることを明らかにし、抗体誘導のための抗原として構造的に適していることを示した。EnvF 抗原の免疫原性を解析するため、ウサギおよびカニイザルへの SeV-EnvF および NVP-EnvF ワクチン接種実験を行ったところ、複数の HIV 株由来の Env gp120 に結合する抗体が誘導されることを明らかにした。また、複数のワクチン接種個体由来の血漿において抗 HIV 中和活性が観察され、EnvF 抗原が抗体誘導ワクチンのための新規プラットフォームとして有用であることが示された。

[石井洋、中村碧、野村拓志、俣野哲朗;徳炭剛、原裕人、朱亜峰 (ID フェーマ)]

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 全長または Gag206-216、Gag241-249 エピトープを主抗原とする 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実験で、MHC-I ハプロタイプ A 共有サル群は SIV 複製制御にいたることを示し、Gag206-216 および Gag241-249 エピトープ特異的 CTL がその複製制御に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、MHC-I ハプロタイプ A 共有サルの解析で、ワクチン誘導交差性 CD8 陽性 T 細胞が長期複製制御維持に寄与することを示唆する知見が得られている。一方、MHC-I ハプロタイプ A 共有サルのうち非 SIV 複製制御群において、7か所の MHC-I ハプロタイプ A 関連エピトープに変異が選択される時期を調べたところ、感染後 1 年以内にほとんどの MHC-I ハプロタイプ A 関連エピトープに変異選択がみられ、特に Gag206-216 および Nef9-19 エピトープ領域における変異が早期に選択されることがわかった。本研究結果は、ウイルス複製制御下におけるウイルスと宿主 CTL との相互作用の理解に結びつく基盤情報として重要である。

[野村拓志、山本浩之、石井洋、Ntim Afia Asante、俣野哲朗;明里宏文、阪脇廣美、三浦智行(京都大学)]

(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・腎障害等の加齢関連疾患発症や発癌が問題となってきている。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して、ウイルスゲノム、HLA 遺伝子型、腸内マイクロバイオーム等のデータ収集・蓄積を進めている。特に HLA 領域については NGS による高精度な HLA タイピングに加え、領域内一塩基多型についても情報を収集し、病態との関連について解析を推進中である。

[立川愛、吉村和久、椎野禎一郎、西澤雅子、菊地正、石井洋、中村碧、俣野哲朗;四柳宏、古賀道子、松田浩一(東京大学)、岩谷靖雅(名古屋医療センター)、瀧永博之、岡慎一(国立国際医療研究センター)、細道一善(金沢大学)、大橋順(東京大学)]

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、この研究成果をより発展させて、脆弱な状況の Env を誘導する「新規 Env 標的阻害剤(二機能性 Env 阻害剤)」の研究開発を進め、大規模スクリーニングにより、CD4mc、In Silico Guided Hits、第二世代 Triterpenes から有用候補化合物を見出すことができた。本年度は In Silico Guided Hitsを中心に各種解析を行い、抗 HIV 活性、中和抗体の相乗効果、および分子動力学計算法を用いた結合領域推定等を進めることができた。本結果は、ART 下で、広域中和抗体の交差性を増強させて潜伏感染を制御する新規治療法開発への基礎知見として有用となりうる。

[原田恵嘉、吉村和久;鳴海哲夫(静岡大学)]

(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

CCR5 阻害剤マラビロック (MVC) は初めての宿主因子を標的とする抗 HIV 認可薬であり、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。そこで我々は、これまでに、血友病症例から分離した HIV-1 サブタイプ 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ている。本年度も昨年度に引き続き、は、構築した KP-5 ウイルスパネルに対して、各種感受性解析を展開し、各点変異における詳細解析を進めた。本ウイルスパネル系は、MVC および中和抗体の組み合わせによる新規治療法への基礎知見として有用となりうる。

[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

HIV 感染症治療達成のためには潜伏感染細胞除去が必須である。潜伏感染細胞を再活性化し、感染細胞除去を目指す“Kick and Kill” 戦略が提唱されているが、潜伏感染細胞の再活性化、感染細胞除去について、いずれも有効な手段は確立されていない。本来 CTL は感染細胞排除を担う有用な宿主免疫監視機構であるが、慢性期の HIV 感染者は不可逆的な免疫老化状態に陥っており、HIV 特異的 CTL も十分に機能できないことが明らかとなっている。HIV 感染症の治療を目指した治療戦略として、人工多能性幹細胞 (induced Pluripotent Stem Cell, iPS 細胞) 技術を用いて再生した HIV 特異的 CTL を、再活性化感染細胞の排除を担うエフェクターと位置づけ、新たな免疫細胞療法の開発を目指した研究を進めている。これまでに、HIV 感染者 CTL クローンから iPS 細胞を樹立し、iPS 細胞由来 HIV 特異的再分化 T 細胞 (HIV-iPS-T) の作製に成功した。HIV-iPS-T は高い増殖能と機能性を有しており、親クローンに比して、試験管内で長期間にわたり HIV 複製抑制効果が持続することが明らかとなった。現在、本治療戦略の *in vivo* での効果検証を行うため、サルエイズモデルを用いて検討を進めている。アカゲザル由来 iPS 細胞から SIV 特異的再分化 T 細胞を作製し、SIV 感染アカゲザルへの移植実験を実施している。

[立川愛、俣野哲朗、石井洋、三木祥治;金子新、阪脇廣美、三浦智行(京都大学)、山下和男 (KOTAI バイオテクノロジー)]

(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、HPV などのウイルススタンパク質の 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い、これまでに報告のない多数の反応性ペプチドについて HLA 拘束性を決定した。また、細胞製剤としての高品質なウイ

ルス特異的T細胞の作製に向けて、刺激培養法の検討も行なっている。

[立川愛;高橋聡(東京大学)、森尾友宏(東京医科歯科大学)、川名敬(日本大学)]

(5) HIV-1 カプシドを標的とした低分子化合物によるウイルス感染制御に関する研究

我々は、これまで *in silico* スクリーニングによって、HIV-1 カプシド(CA)の二量体化に関与する Helix9-Helix9 相互作用を標的とする低分子化合物を複数選定してきた。R2 年度はそのの一つで、MKN-3 と命名した化合物の誘導体(TKB063)の抗 HIV-1 活性の評価および作用機序に関する基本的な解析を行った。TKB063 は、MT-4 細胞と HIV-1 NL4-3 を用いた MTT 試験において、EC50 が約 5 μ M と中程度の抗 HIV-1 活性を示した。一方、50 μ M においてもほとんど細胞毒性を示さなかった。興味深いことに、TKB063 は 50 μ M においても、NL4-3 および VSV-G シュードタイプ NL4-3 の TZM-bl 細胞への感染をほとんど阻害しなかった。そこで、MT-4 細胞に高濃度の HIV-1 を吸着させたのち、化合物の存在または非存在下で温度を 37 度上げて感染を進行させ、感染後 30 時間において産生されたウイルス量を p24ELISA にて測定した。また、産生ウイルスの感染価を TZM-bl 細胞にて評価した。産生ウイルス量は 25 μ M の TKB063 で処理した細胞においても大きな減少は認められなかった。一方、産生ウイルスの感染価は、処理した TKB063 の濃度に依存して低下していた。以上の結果から、新規抗 HIV-1 低分子化合物 TKB063 は、HIV-1 複製後期過程において CA に作用して、産生されるウイルスの感染性を低下させていることが示唆された。

[村上努;佐藤裕徳、横山勝(病原体ゲノム解析研究センター)、辻耕平、小早川拓也、玉村啓和(東京医科歯科大学)]

(6) ウイルスポリメラーゼの不可逆阻害を目指した新規 2'- β セレノ核酸アナログの創製研究

木村らは、これまでにウイルスポリメラーゼの不可逆阻害を目指した新規 2'- β セレノ核酸アナログの創製研究を行ってきた。これまでにウイルスポリメラーゼの不可逆阻害を目指した新規 2'- β セレノ核酸アナログの創製研究を行ってきた。既に 2'- β seleno NA (Pro Seleno A) が HBV および HIV-1 の複製を阻害し、HIV-1 に関しては核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 耐性 HIV-1 にも顕著な阻害を示すことを明らかにした。さらに、Pro Seleno A のセレノ(Se)の置換基をエステル基に置換した誘導体は Pro Seleno A より抗 HIV-1 活性がやや弱いこと、当置換基を特定の電子吸引基に置換した誘導体はやや強い抗 HIV-1 活性をそれぞれ示すことなどを明らかにしてきた。今年度は、開発中の抗ウイルス薬にも導入可能な新規プロドラッグの活性評価を行った。期待する抗ウイルス活性は観測されたものの、プロドラッグの部分構造に起因する課

題も推察された。

[村上努;木村康明、阿部洋(名古屋大学)]

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 と宿主のゲノム多様性に関する研究

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。欧米・アフリカを中心に HIV と宿主ゲノム多様性に関する研究が行われているが、アジア地域における解析は十分でない。流行する HIV 株、宿主の遺伝的背景は地域によって異なっているため、アジア地域での解析を行うことが重要である。本研究はベトナム国立衛生疫学研究所(National Institute of Hygiene and Epidemiology, NIHE)との共同研究として行われており、ハノイの HIV 感染者検体を用いて、流行 HIV 株の遺伝子解析と、宿主免疫応答・免疫関連遺伝子の解析を実施している。T 細胞免疫応答を決定する HLA の遺伝子解析では、欧米・アフリカ諸国のコホート研究で見られる特定の HLA 遺伝子型の病態との関連が、本コホートでは確認されず、HIV と宿主双方の遺伝的要因が HIV 感染病態に大きく影響することが示唆された。現在、B 細胞免疫応答についても、解析を進めており、HIV 感染者における HIV 特異的 B 細胞応答と、標的エンベロープ(Env)多型の関連解析を実施している。国立感染症研究所研究者によるベトナム若手研究者への技術指導や研究討議も精力的に行なっている。

[立川愛、山本浩之、Trang Thi Thu Hau、石川晃一、松岡佐織、椎野禎一郎、俣野哲朗;Nguyen Thi Lan Anh、Tran Thi Minh Tam (NIHE)、成瀬妙子(長崎大学)、木村彰方(東京医科歯科大学)、大橋順(東京大学)]

(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 700 検体以上の HIV 感染者血液および 100 検体の HIV 陰性血液を採取し、また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。さらに、健常者および感染者の糞便を採取し、腸内マイクロバイオーム解析を行いガーナ健常者および HIV 陽性者の腸内マイクロバイオームを明らかにした。さらにガーナエイズコントロールプログラム(NACP)との共同研究として HIV 陽性者における HIV 薬剤耐性遺伝子解析を開始している。

[石川晃一、Mildred Amoah-Bosompem、Parbie Prince Kofi、Runtuwene Lucky Ronald、関紗由里、松岡佐織、立川愛、椎野禎一郎、俣野哲朗;神谷元(感染症疫学センター)、清野宏、石坂

彩、水谷壮利(東京大学)、堀浩樹、谷口清州(三重大学)、William Ampofo、Dorothy Yeboah-Manu、Abraham Kwabena Anang(野口記念医学研究所)、成瀬妙子(長崎大学)、木村彰方(東京医科歯科大学)]

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

17年以上継続的に進めている日本における薬剤耐性HIV動向調査をおこなう研究で、我が国の薬剤耐性HIVの発生動向調査を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。

(ア) 分子疫学調査研究: 2003-2020年に新規 HIV/AIDS 診断例 10414 件が登録された。2020年(1月~12月)は449件を登録し、エイズ動向調査の新規報告数を分母とすると、同時点の捕捉率は41.0%であった。2020年新規登録例の年齢中央値 36(IQR28-45)歳、日本国籍男性 79.7%、日本国籍女性 3.8%、外国国籍男性 14.5%、外国国籍女性 1.8%、HIV-1 サブタイプ・CRF は B: 79.0%、CRF01_AE: 12.4%、G or CRF02_AG: 1.6%、C: 1.4%、CRF07_BC: 1.2%であり、外国国籍男性の占める割合が近年増加傾向である一方、近年増加傾向であった CRF01_AE の占める割合はわずかに減少した。伝播性薬剤耐性変異 (TDR)保有率は NRTI 7.2% (31/433)、NNRTI 1.6% (7/433)、PI 0.7% (3/433)、INSTI 0.2% (1/428)、何らかの TDR 保有率は 9.2% (40/434)であった。TDR の保有率は 2017 年まで 10%前後で推移し、2018-2019 年は 5-6%前後へと一時減少したが、2020 年は再増加した。本邦の TDR の主体で国内伝播がみられる M46I/L, T215X, K103N のうち、T215X をもつ既存の国内伝播クラスタの新規報告が 2020 年に再増加し、TDR 保有率増加の主因となった。

(イ) 情報分析研究:国内伝播クラスタの迅速判定プログラム (SPHNCS)における新規報告例の解析は、近年巨大な国内伝播クラスタの多くに所属する新規感染者が抑制されつつあることを示した。一方、一部のクラスタは依然として成長が続いている。成長が続いている国内伝播クラスタの特徴は分化が少なく密度が高いネットワーク構造を持ち、若年者が多かった。巨大クラスタの拡大は、特定地域におけるいくつかのアウトブレイクからなる傾向があった。結果として、近年大きなクラスタは、より地域性を高めていることが観察された。また、九州、沖縄、首都圏など同一地域の少数例で成り立っていたいくつかのクラスタにおいても、1~2年の間に感染者が急増するアウトブレイク例が観察された。Subtype B の伝播クラスタに属する感染者は、2016 年までは全体の 3/4 を占めていたが、2020 年には 65%まで減っていた。それに対して、孤発例 (B:14%、CRF01_AE: 7%)や、CRF01_AE のクラスタ例(6%)、その他のサブタイプ(8%)が増加していた。CRF01_AE の伝播クラスタ

解析は、その多くが近年は MSM が主体であることが明らかとなった。

(ウ) 薬剤血中濃度モニタリング研究:国立国際医療研究センターおよび名古屋医療センターを中心として抗 HIV 薬血中濃度測定検査の提供、薬物動態解析を行った。

[菊地正、大谷眞智子、小島潮子、西澤雅子、椎野禎一郎、吉村和久;松田昌和、蜂谷敦子、今橋真弓(名古屋医療センター)、増田純一、林田庸総、瀧永博之、杉浦互(国立国際医療研究センター)、渡邊大(大阪医療センター)、南留美(九州医療センター)、佐藤かおり、豊嶋崇徳(北海道大学)、吉田繁(北海道医療大学)、伊藤俊広(仙台医療センター)、古賀道子(東京大学医科学研究所)、貞升健志(東京都健康安全研究センター)、近藤真規子(神奈川県衛生研究所)、宇野俊介(慶応義塾大学)、猪狩英俊(千葉大学)、寒川整、中島秀明(横浜市立大学)、吉野友祐(帝京大学)、堀場昌英(東埼玉病院)、茂呂寛(新潟大学)、渡邊珠代(石川県立中央病院)、森治代(大阪健康安全基盤研究所)、藤井輝久(広島大学)、高田清式(愛媛大学)、中村麻子(福岡県保健環境研究所)、健山正男(琉球大学)、上野貴将、松下修三(熊本大学)]

(2) 国内HIV伝播に関する研究

国内伝播クラスタの迅速判定プログラム(SPHNCS)によって感染伝播クラスタ(TC)に属すると推定された患者HIVのenv領域(gp120)の多様性及び感染伝播による経年変化を解析した。解析したTC1とTC9でV1,V2,V4領域の挿入・結節変異が見られ、変異の生じる部位は glycosylation部位の前後であることが示されたが、TCごとに特徴的な挿入・欠失変異は認められなかった。また経年変化についてもTCごとの変化の特徴は認められなかった。現在はTC1に属すると推定される患者1症例(gp120領域にV1,V2領域に挿入・欠失をもつ)を用いて同一患者内におけるgp120領域の経時的な変化を解析した。その結果、最初の採取ポイントの検体にはV2領域に挿入変異を持つ Variantと持たないVariantが混在していたが、その後V2に挿入変異を持つ配列が dominant になっていることが示された。同一患者内での gp120領域の経時変化とTC内でのgp120領域の経時変化について、症例数を増やしてさらに解析を進める。

[西澤雅子、椎野禎一郎、吉村和久、菊地正]

(3) 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、未診断者を含む日本国内の 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 動向把握を目的とし、東京都、大阪府、福岡県の HIV 発生動向分析を試みた。初めに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新規診断者に占める早期診断率を把握するため HIV incidence assay を実施した。各自治体における早期診断率、新規 HIV 報告数、新規報告数にしめる 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 2006-2015 年の国内の推定 HIV 年間発生数、累計 HIV 発生総数、未診断者数、診断率を推定した。本研究により早期診断率及び HIV 感染から診断に至るまでの平均期間は地域により有意に異なり、診断率は地域差があることが示唆された。本調査により得られた診断に至るまでの期間分布をエイズ発生動向調査報告値に外挿し、日本国内の HIV 診断率が 90%に達していないことを示した。現在は地域別血清学的調査を継続するとともに、推定値の精度向上に向けた研究を推進中である。

[松岡佐織、Mark de Souza、俣野哲朗、貞升健志、長島真美(東京都健康安全研究センター)、森治代(大阪健康安全基盤研究所)、財津修一、和佐野ちなみ(福岡市保健環境研究所)、中村麻子(福岡県保健環境研究所)]

3. 検査・研究技術の開発・確立に関する研究

(1) HIV-1 ウイルス検出による感染急性期診断法についての検討

即日検査で使用されるイムノクロマト法 HIV スクリーニング検査試薬は、抗 HIV-1/2 抗体と HIV-1 抗原をそれぞれ検出できる。抗 HIV 抗体確認検査試薬 Geenius HIV 1/2 キットの登場により、抗 HIV-1/2 抗体陽性の確認検査は技術的に平易となったが、HIV-1 抗原陽性の確認検査法は高価な反応・測定装置を使用する診断薬しかないので、要確認検査検体の依頼を受ける中・小規模検査室での実施は難しい。昨年までに確立した、一般的な PCR 試薬で補助的に使用できる検査法 2 法の反応条件をさらに検討したところ、検出下限を 1×10^3 コピー/mL 以下まで向上させることができた。国内で普及している in-house TaqMan PCR 法と比べても遜色ない検出感度であった。HIV-1 サブタイプ/CRF/グループパネルを用いた検討で、2 種類の TaqMan PCR 法を含むすべての方法で使用した全 HIV-1 サブタイプ/CRF を検出でき、一般的な PCR 試薬を使用する 1 法が HIV-1 グループ O も同じ検出感度で検出できた。イムノクロマト法を原理とする診断薬の HIV-1 抗原検出下限が 10^5 コピー/mL 以上であることから、精度管理の問題をクリアできれば、HIV-1 抗原陽性の要確認検査検体確認検査法補助として使用可能であると考えられる。

[草川茂]

(2) 地方衛生研究所の HIV 検査体制の整備に関する研究

2006 年以降、日本国内の年間 HIV 新規報告約 1500 件のうち、初回診断時に AIDS 関連疾患を伴わない「HIV 感染者」が約 70%、AIDS 発症により診断される「AIDS 患者」が約 30%である。このうち約 500 件が保健所等の公的 HIV 検査で診断されている。多くの地方衛生研究所が保健所における公的 HIV 検査のスクリーニング及

び確定検査に関与していることから、日本国内の HIV 感染症診断における地方衛生研究所の役割は極めて大きい。本研究では地方衛生研究所における HIV 検査体制の維持及び検査技術の向上に向けて HIV 診断法のマニュアルを作成し、改訂版を 2019 年 11 月に公開した。更に HIV 遺伝検査の導入を検討し、かつ希望があった地方衛生研究所に対して HIV 陽性サンプル、検査用サンプルの配布を行うとともに技術支援を行った。

[草川茂、松岡佐織、貞升健志、長島真美(東京都健康安全研究センター)、川畑拓也(大阪健康安全基盤研究所)、佐野貴子、近藤真規子、櫻木淳一(神奈川県衛生研究所)]

IV. その他の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、さらに、サルにて抗体誘導能を確認した。構築したサル経静脈 HTLV-1 感染モデルにおける解析では、抗体誘導ワクチンの感染防御効果を示す結果が得られた。また、HTLV-1 感染者の免疫反応解析のため、検体収集し、抗 HTLV-1 抗体反応および Tax 特異的 T 細胞反応解析を開始し、データを蓄積している。

[中村碧、野村拓志、石井洋、菅野芳明、俣野哲朗、網康至、須崎百合子(安全実験管理部)、徳炭剛、原裕人、朱亜峰(ID ファーマ)、内丸薫、渡邊俊樹(東京大学)]

(2) HTLV 体外診断薬の性能評価

体外診断薬製造販売承認申請の際、国立感染症研究所において承認前試験の実施が求められる品目のうち、申請数が少ない HTLV 診断薬評価用パネルの整備が遅れている。近年、新しい検出法に基づく HTLV 一次検査用診断薬の申請が続いており、性能が向上した診断薬のカットオフ近傍を含む検体パネルの整備と、そのパネルを用いた既承認品の性能評価および新規申請品の評価が求められている。日本赤十字社から譲渡を受けた検体の測定を行い、明らかな陰性検体を除いた検体パネル候補品を整備した。同時に整備が必要な陰性検体パネル候補品と併せて、既承認診断薬の評価と陽性/陰性検体パネル整備を行う準備が完了した。

[草川茂、立川愛、加藤孝宣(ウイルス第二部)、浜口功(血液・安全性研究部)、松林圭二(日本赤十字社血液事業本部)]

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 (*Macaca fascicularis*) 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 9 年間の累積検査頭数は 272 頭に上り、うち FV 陽性は 137 頭(50%)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 83 株のウイルス分離に成功した。比較対照として実験用アカゲザル (*Macaca mulatta*) FV も同様に調査・ウイルス分離を行ってきた。昨年度報告した通り、アカゲザル FV はカニクイザル FV とは系統樹上で異なったクラスター群を形成する。ところが今回、アカゲザルより分離されたにもかかわらず、“インテグラーゼ遺伝子の 5' 半分(PCR 検出対象領域)”のシーケンスがカニクイザル FV クラスター群に属するウイルスを 1 株発見した。自然組換えウイルス株である可能性を考えて全ゲノム長のシーケンスを行った結果、ゲノム全体がカニクイザル FV と見分けがつかないことが判明した。当該アカゲザルの供給業者がアカゲザルとカニクイザルを共に飼育していることから、業者の施設で飼育途中にカニクイザルから感染したのではないかと推測している。

[阪井弘治、俣野哲朗; 網康至、須崎百合子(安全実験管理部)]

3. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関する研究

(1) COVID-19 患者における免疫応答に関する研究

COVID-19 感染拡大においてワクチンの開発と、治療法の確立が急務であるが、そのためには COVID-19 の免疫病態を明らかにすることが重要である。複数の医療機関の協力の下、COVID-19 患者検体を収集し、免疫学的解析を実施している。細胞性免疫応答に関連する HLA 遺伝子型の解析を行なったところ、HLA-DRB1*09:01 に高い重症度との関連が見られ、COVID-19 重症化との関連が知られている高血圧、心血管系疾患よりも強い関連が確認された。SARS-CoV-2 特異的細胞性免疫応答について、その定量系を確立した。

[立川愛、三木祥治、俣野哲朗; 鈴木忠樹(感染病理部)、高橋宣聖(免疫部)]

(2) SARS-CoV-2 感染動物モデルを用いた感染免疫学的研究

COVID-19 は、HIV/HTLV 感染症と同様、無症候感染者からの「みえない感染拡大」を特徴とし、そのため感染拡大抑制が極めて困難である。我々は、HIV 感染症研究で培われた最先端技術を駆使して、COVID-19 についての感染免疫学的解析研究・ワクチン開発研究を展開することとした。まず、サルにおける SARS-CoV-2 経

鼻感染モデルを構築し、感染免疫動態の解析を推進した。感染成立後の抗 CD8 抗体接種による CD8 depletion では、ウイルス複製制御不全にいたらないことを見出した。本研究結果は、CD8 陽性 T 細胞の機能不全が、病態増悪に直結するとは限らないことを示している。

[野村拓志、山本浩之、西澤雅子、Hau Thi Thu Trang、原田恵嘉、石井洋、関紗由里、中村碧、岡崎みどり、大源幸恵、立川愛、俣野哲朗; 永田典代、片野晴隆、鈴木忠樹(感染病理部)、朴ウンシル、前田健(獣医科学部)、須崎百合子、網康至(安全実験管理部)]

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、昨年度末の体外診断薬委員会において承認前試験実施の承認が得られた HIV 検査試薬 1 品目について、実地試験を実施し、試験成績報告書を提出した。

[草川茂]

2. HIV 行政検査

要確認検査症例(HIV 即日検査陽性例)の検査依頼が 1 件あり対応、試験成績報告書を提出した。

[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

体外診断薬製造販売承認申請書記載項目の一つである、国内臨床検体を用いた同一検出原理の既承認診断薬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。本年度は、譲渡申請は無かったが、承認前試験のために、2019 ロット HIV-1 陽性検体パネル、2016 ロット HIV 陰性検体パネル各 1 セットを使用した。

[草川茂、立川愛]

2. 日赤献血由来検体を用いた新たなパネル検体の整備

参加企業の協力により得られた 2019 ロット HIV-1 陽性/陰性検体パネルの測定結果をフィードバックし、企業担当者と検討を行った。一部偽陽性も見られたが、診断薬の性能に大きな問題は無かった。参加企業の承諾を得て、最終試験成績を国立感染症研究所国内標準パネル委員会ホームページにて公開した。昨年度から情報提供を開始したパネル検体の HIV-1 サブタイプ/CRF 情報と併せ、既承認診断薬の性能の確認と本パネルの試験成績を用いて製造販売承認申請される製品の評価に役立つと考えられた。

[草川茂、立川愛; 加藤孝宣(ウイルス第二部)、浜口功、百瀬暖佳(血液・安全性研究部)、寺原和孝(免疫部)、森嘉生(ウイルス第三

部)、石丸健(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. HIV-1 NAT 検査精度管理用標準物質「18-00」配布と検査精度管理

HIV 要確認検査への対応を行っている地方衛生研究所を対象に、HIV-1 NAT 検査法の精度管理に資する目的で 2018 年度から配布を開始した標準物質「18-00」の測定を実施した。-80°C 保存 3 年目までの測定値は規格(値付け値 $\pm 0.5\text{Log}$)の範囲内であり、安定性に問題は無かった。1 件の標準物質「18-00」譲渡申請があり対応した。また、HIV-1 NAT 検査法の新規導入、試験担当者の教育訓練等に活用する目的で、2018 年度外部精度管理調査に使用した検体の残余検体の配布を開始した。

[草川茂、松岡佐織、立川愛]

2. HIV-2 NAT 検査用管理物質の整備

抗体確認検査において HIV-1/2 鑑別困難な症例に補助的に用いる HIV-2 NAT 検査法を開発する目的で整備し、昨年度国際標準品との相関により単位を定めた HIV-2 標準物質の安定性を検討した。測定値は規格(値付け値 $\pm 0.5\text{Log}$)の範囲内であり、安定性に問題は無かった。我が国では、HIV-1 は主に特定のグループ(グループ M)による流行であるのに対し、HIV-2 は複数のグループとクレーブ間組換え体が見いだされ、その塩基配列のバリエーションが大きいこと、セットポイントの RNA コピー数が低いことから、複数の、HIV-1 以上の精度の NAT 検査法を整備しておくことが求められる。これらの標準物質を用いた検討が進行中である。

[草川茂]

国際協力関係業務

I. 令和 2 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「HIV を含む各種感染症コントロールのための検査技術とサーベイランス強化」(令和 3 年 3 月 20 日-3 月 25 日)

いまだに世界的に拡大を続けている HIV 感染のグローバルな抑制のためには、確固とした診断技術に基づいた HIV 感染診断による世界における HIV 蔓延状況の正確な把握が欠かせない。近年、HIV 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 法を始めとした核酸増幅に基づいた診断法が重視されるようになってきている。さらに、継時的に変化する HIV 多様性に対応することも重要で、そのためにはウイルス DNA 配列解析のような高度な技術が求められる。しかし、現在感染の中心となっている発展途上国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 との共催によりアジア・アフリカ等の HIV 流行国等の研修員を対象に HIV-1 の感染診断

のための技術講習コースを 1993 年以降毎年 1 回開催している。過去 6 フェーズ(各フェーズ 5 年間、3 回前のフェーズから 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。前々回のフェーズ(H26-H28 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、「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」を実施した。平成 29 年度からは、従来の内容に加えて、HIV 関連感染症を含む検査技術およびサーベイランスが研修項目に加わった。本年度は、COVID-19 感染拡大に伴い、数回の開催時期延期を経て、最終的にオンライン開催に変更された。そこで本年度は、既に研修を受講した帰国研修員を主要対象として、①帰国後の本研修の知識および技術の活用状況、各国が直面している諸課題、および COVID-19 対応に関するフォローアップ、および② HIV、COVID-19 そして各種関連感染症に関する最新知識・技術のアップデート、を主目的に、5 日間のライブオンライン・コンサルティング、および 11 講義 20 動画から成るオンデマンド講義、を用いたフォローアップおよびアップデート研修に変更した。通常のインタビューに加えて、研修員の強い要望に応える形で、急遽、「COVID-19 検体の採取方法」に関する緊急ミーティングも実施した。結果、ライブオンライン・コンサルティングおよびオンデマンド講義ともに非常に高い評価を得ることができ、主目的である①本研修の知識および技術のフォローアップ、および②最新知識・技術のアップデート、の双方を達成することができた。また、関係者からも本研修について改めて非常に高い評価を頂き、本研修の効果・有効性を確認することができた。

[原田恵嘉、村上努、立川愛、山本浩之、草川茂、西澤雅子、菊地正、野村拓志、関紗由里、俣野哲朗、椎野禎一郎(感染症疫学センター)、黒田誠(病原体ゲノム解析研究センター)、谷口清州(三重病院)]

研修業務

1. 令和 2 年度エイズ対策研修講義 国立保健医療科学院 (令和 2 年 10 月 6-8 日)[松岡佐織]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) [Ishii H](#), [Matsuoka S](#), Ikeda N, Kurihara K, Ueno T, Takiguchi M, Naruse TK, Kimura A, Yokoyama M, Sato H, [Matano T](#). Determination of a T cell receptor of potent CD8⁺ T cells against simian immunodeficiency virus infection in Burmese rhesus macaques. *Biochem Biophys Res Commun* 521:894-899, 2020.

- 2) Iwamoto M, Saso W, Nishioka K, Ohashi H, Sugiyama R, Ryo A, Ohki M, Yun J-H, Park S-Y, Ohshima T, Suzuki R, Aizaki H, Muramatsu M, Matano T, Iwami S, Sureau C, Wakita T, Watashi K. The machinery for endocytosis of epidermal growth factor receptor coordinates the transport of incoming hepatitis B virus to the endosomal network. *J Biol Chem* 295:800-807, 2020.
- 3) Yamamoto H, Ishii H, Matano T. Mucosal vaccines against HIV/SIV infection. *Mucosal Vaccines*, 2nd Ed (Ed: Kiyono H, Pascual DW), Academic Press, Chapter 42, p713-722, 2020.
- 4) Nakamura-Hoshi M, Suzuki T, Ainai A, Hasegawa H, Ishii H, Matano T. Inefficient Tax-specific T-cell responses in mice after syngeneic transplantation with *tax*-transgenic mouse-derived adult T-cell leukemia cells. *Jpn J Infect Dis* 73:221-225, 2020.
- 5) Ishii H, Terahara K, Nomura T, Takeda A, Okazaki M, Yamamoto H, Tokusumi T, Shu T, Matano T. A novel immunogen selectively eliciting CD8⁺ T cells but not CD4⁺ T cells targeting immunodeficiency virus antigens. *J Virol* 94:e01876-19, 2020.
- 6) Nagashima M, Kumagai R, Kitamura Y, Matsuoka S, Imamura A, Chiba T, Sadamasu K. Examination of the efficient HIV confirmatory testing protocol using HIV-1/2 antibody differentiation assay. *Jpn J Infect Dis* 73:173-175, 2020.
- 7) Koibuchi T, Koga M, Kikuchi T, Horikomi T, Kawamura Y, Lim LA, Adachi E, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Prevalence of Hepatitis A Immunity and Decision-tree Analysis Among Men Who Have Sex With Men and Are Living With Human Immunodeficiency Virus in Tokyo. *Clin Infect Dis* 71(3):473-479, 2020.
- 8) Koga M, Lim LA, Ogishi M, Satoh H, Kikuchi T, Adachi E, Sugiyama R, Kiyohara T, Suzuki R, Muramatsu M, Koibuchi T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Comparison of the Clinical Features of Hepatitis A in People Living with HIV between Pandemics in 1999-2000 and 2017-2018 in the Metropolitan Area of Japan. *Jpn J Infect Dis* 73(2):89-95, 2020.
- 9) Tsutsumi T, Sato H, Kikuchi T, Ikeuchi K, Lim LA, Adachi E, Koga M, Okushin K, Kawahara T, Koibuchi T, Yotsuyanagi H. Factors associated with clearance of hepatitis B virus surface antigen in patients infected with human immunodeficiency virus. *Medicine (Baltimore)* 99(29):e21271, 2020.
- 10) Nakamura-Hoshi M, Takahara Y, Matsuoka S, Ishii H, Seki S, Nomura T, Yamamoto H, Sakawaki H, Miura T, Tokusumi T, Shu T, Matano T. Therapeutic vaccine-mediated Gag-specific CD8⁺ T-cell induction under anti-retroviral therapy augments anti-virus efficacy of CD8⁺ cells in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Sci Rep* 10:11394, 2020.
- 11) Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Kawana-Tachikawa A, Runtuwene LR, Seki S, Abana CZ, Kushitor D, Bonney EY, Ofori SB, Uematsu S, Imoto S, Kimura Y, Kiyono H, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Fecal microbiome composition in healthy adults in Ghana. *Jpn J Infect Dis* 74:42-47, 2021.
- 12) Toyoda M, Kamori D, Tan TS, Goebuchi K, Ohashi J, Carlson J, Kawana-Tachikawa A, Gatanaga H, Oka S, Pizzato M, Ueno T. Impaired ability of Nef to counteract SERINC5 is associated with reduced plasma viremia in HIV-infected individuals. *Sci Rep* 10:19416, 2020.
- 13) Sato H, Ota Y, Kido Y, Matsumoto T, Matsubara Y, Matano T, Hirata Y, Kawana-Tachikawa A, Yamaoka Y, Yotsuyanagi H, Adachi E. Gut-homing CD4⁺ T cells are associated with the activity of gastritis in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 36:910-917, 2020.
- 14) Runtuwene LR, Kawashima S, Pijoh VD, Tuda JSB, Hayashida K, Yamagishi J, Sugimoto C, Nishiyama S, Sasaki M, Orba Y, Sawa H, Takasaki T, James AA, Kobayashi T, Eshita Y. The *lethal(2)-essential-for-life [L(2)EFL]* gene family modulates dengue virus infection in *Aedes aegypti*. *Int J Mol Sci* 21:7520, 2020.
- 15) Tsuji K, Baffour-Awuah Owusu K, Kobayakawa T, Wang M, Fujino M, Kaneko N, Yamamoto N, Murakami T, Tamamura H. Exploratory studies on CA-15L, an anti-HIV active HIV-1 capsid fragment. *Bioorg Med Chem* 28:115488, 2020.
- 16) Kobayakawa T, Ebihara K, Tsuji K, Kawada T, Fujino M, Honda Y, Ohashi N, Murakami T, Tamamura H. Bivalent HIV-1 fusion inhibitors based on peptidomimetics. *Bioorg Med Chem* 28:115812, 2020.
- 17) Watanabe S, Fujino M, Saito Y, Ahmed N, Sato H, Sugimoto C, Okamura T, Hanaki K, Nakayama EE, Shioda T, Matsushima K, Ansari AA, Villinger F, Mori K. Protective Immune Responses Elicited by Deglycosylated Live-Attenuated Simian Immunodeficiency Virus Vaccine Are Associated with IL-15 Effector Functions. *J Immunol* 205:1331-1344, 2020.
- 18) Pomplun NL, Vosler L, Weisgrau KL, Furlott J, Weiler AM, Abdelal HM, Evans DT, Watkins DI, Matano T, Skinner PJ, Friedrich TC, Rakasz EG. Immunophenotyping of rhesus CMV-specific CD8 T cell populations. *Cytometry A* 99:278-288, 2021.
- 19) Tanimoto K, Naruse TK, Matano T, Kimura A. Development and evaluation of a rapid and cost-efficient NGS-based MHC class I genotyping method for macaques by using a prevalent short-read sequencer. *Immunogenetics* 73:175-186, 2021.
- 20) Baumeister W, Carafoli E, Matano T. (Ed) The COVID-19 Pandemic. *Biochem Biophys Res Commun* 538 (Special Issue):1-258, 2021.

- 21) [Matsuoka S](#), [Kuwata T](#), [Ishii H](#), [Sekizuka T](#), [Kuroda M](#), [Sano M](#), [Okazaki M](#), [Yamamoto H](#), [Shimizu M](#), [Matsushita S](#), [Seki Y](#), [Saito A](#), [Sakawaki H](#), [Hirsch VM](#), [Miura T](#), [Akari H](#), [Matano T](#). A potent anti-simian immunodeficiency virus neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in rhesus macaques. *J Virol* 95:e02455-20, 2021.
- 22) [Ohashi H](#), [Watashi K](#), [Saso W](#), [Shionoya K](#), [Iwanami S](#), [Hirokawa T](#), [Shirai T](#), [Kanaya S](#), [Ito Y](#), [Kim KS](#), [Nomura T](#), [Suzuki T](#), [Nishioka K](#), [Ando S](#), [Ejima K](#), [Koizumi Y](#), [Tanaka T](#), [Aoki S](#), [Kuramochi K](#), [Suzuki T](#), [Hashiguchi T](#), [Maenaka K](#), [Matano T](#), [Muramatsu M](#), [Saijo M](#), [Aihara K](#), [Iwami S](#), [Takeda M](#), [McKeating JA](#), [Wakita T](#). Potential anti-COVID-19 agents, Cepharranthine and Nelfinavir, and usage for combination treatment. *iScience* 24:102367, 2021.
- 23) [Otani M](#), [Shiino T](#), [Kondo M](#), [Hachiya A](#), [Nishizawa M](#), [Kikuchi T](#), [Matano T](#). Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Phylodynamic analysis reveals changing transmission dynamics of HIV-1 CRF01_AE in Japan from heterosexuals to men who have sex with men. *Int J Infect Dis* 108:397-405, 2021.
- 24) [Mizutani T](#), [Aboagye SY](#), [Ishizaka A](#), [Afum T](#), [Mensah GI](#), [Asante-Poku A](#), [Asandem DA](#), [Parbie PK](#), [Abana CZ](#), [Kushitor D](#), [Adachi M](#), [Hori H](#), [Ishikawa K](#), [Matano T](#), [Taniguchi K](#), [Opore D](#), [Doris A](#), [Asiedu-Bekoe F](#), [Ampofo WK](#), [Yeboah-Manu D](#), [Koram KA](#), [Anang AK](#), [Kiyono H](#). Gut microbiota signature of pathogen-dependent dysbiosis in viral gastroenteritis. *Sci Rep* 11:13945, 2021.
- 25) [Nomura Y](#), [Matsuoka S](#), [Okazaki M](#), [Kuwata T](#), [Matano T](#), [Ishii H](#). Neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in neutralization-resistant SIVsmE543-3 infection. *Viruses* 13:1181, 2021.
- 26) [Nomura T](#), [Yamamoto H](#), [Nishizawa M](#), [Hau TTT](#), [Harada S](#), [Ishii H](#), [Seki S](#), [Nakamura-Hoshi M](#), [Okazaki M](#), [Daigen S](#), [Kawana-Tachikawa A](#), [Nagata N](#), [Iwata-Yoshikawa N](#), [Shiwa N](#), [Iida S](#), [Katano H](#), [Suzuki T](#), [Park ES](#), [Maeda K](#), [Suzaki Y](#), [Ami Y](#), [Matano T](#). Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8⁺ T cells in cynomolgus macaques. *PLoS Pathog* 17:e1009668, 2021.
- 27) [Kobayakawa T](#), [Tsuji K](#), [Konno K](#), [Himeno A](#), [Masuda A](#), [Yang T](#), [Takahashi K](#), [Ishida Y](#), [Ohashi N](#), [Kuwata T](#), [Matsumoto K](#), [Yoshimura K](#), [Sakawaki H](#), [Miura T](#), [Harada S](#), [Matsushita S](#), [Tamamura H](#). Hybrids of small-molecule CD4 mimics with polyethylene glycol units as HIV entry inhibitors. *J Med Chem* 64:1481-1496, 2021.
- 28) [Koga M](#), [Suganuma A](#), [Kikuchi T](#), [Yoshimura Y](#), [Shoji K](#), [Kobayashi I](#), [Takezaki S](#), [Kato Y](#), [Kimura M](#), [Maruyama H](#); Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases, Japan. Primaquine plus clindamycin as a promising salvage therapy for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A retrospective analysis in Japanese patients. *J Infect Chemother* 27(6):924-928, 2021.
- 29) [Tsuda H](#), [Koga M](#), [Nojima M](#), [Senkoji T](#), [Kubota M](#), [Kikuchi T](#), [Adachi E](#), [Ikeuchi K](#), [Tsutsumi T](#), [Koibuchi T](#), [Yotsuyanagi H](#). Changes in survival and causes of death among people living with HIV: Three decades of surveys from Tokyo, one of the Asian metropolitan cities. *J Infect Chemother* 27(7):949-956, 2021.
- 30) [Izumi K](#), [Shindo T](#), [Ngo HT](#), [Nakayama-Hosoya K](#), [Akahane K](#), [Tamai M](#), [Nguyen TTT](#), [Kawana-Tachikawa A](#), [Inukai T](#), [Takaori-Kondo A](#). KIR3DL1 allotype-dependent modulation of NK cell immunity against chronic myeloid leukemia. *Immunohorizons* 5(8):687-702, 2021.
- 31) [Moriyama S](#), [Adachi Y](#), [Sato T](#), [Tonouchi K](#), [Sun L](#), [Fukushi S](#), [Yamada S](#), [Kinoshita H](#), [Nojima K](#), [Kanno T](#), [Tobiome M](#), [Ishijima K](#), [Kuroda Y](#), [Park ES](#), [Onodera T](#), [Matsumura T](#), [Takano T](#), [Terahara K](#), [Isogawa M](#), [Nishiyama A](#), [Kawana-Tachikawa A](#), [Shinkai M](#), [Tachikawa N](#), [Nakamura S](#), [Okai T](#), [Okuma K](#), [Matano T](#), [Fujimoto T](#), [Maeda K](#), [Ohnishi M](#), [Wakita T](#), [Suzuki T](#), [Takahashi Y](#). Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. *Immunity* 54(8):1841-1852, 2021.
- 32) [Miki S](#), [Sasaki H](#), [Horiuchi H](#), [Miyata N](#), [Yoshimura Y](#), [Miyazaki K](#), [Matsumura T](#), [Takahashi Y](#), [Suzuki T](#), [Matano T](#), [Kawana-Tachikawa A](#), [Tachikawa N](#). On-admission SARS-CoV-2 RNAemia as a single potent predictive marker of critical condition development and mortality in COVID-19. *PLoS One* 16(7):e0254640, 2021.
- 33) [Parbie PK](#), [Mizutani T](#), [Ishizaka A](#), [Kawana-Tachikawa A](#), [Runtuwene LR](#), [Seki S](#), [Abana CZ](#), [Kushitor D](#), [Bonney EY](#), [Ofori SB](#), [Uematsu S](#), [Imoto S](#), [Kimura Y](#), [Kiyono H](#), [Ishikawa K](#), [Ampofo WK](#), [Matano T](#). Dysbiotic Fecal Microbiome in HIV-1 Infected Individuals in Ghana. *Front Cell Infect Microbiol* 11:646467, 2021.
- 34) [Ikeda Y](#), [Adachi K](#), [Tomio K](#), [Eguchi-Kojima S](#), [Tsuruga T](#), [Uchino-Mori M](#), [Taguchi A](#), [Komatsu A](#), [Nagamatsu T](#), [Oda K](#), [Kawana-Tachikawa A](#), [Uemura Y](#), [Igimi S](#), [Osuga Y](#), [Fujii T](#), [Kawana K](#). A placebo-controlled, double-blind randomized (Phase IIB) trial of oral administration with HPV16 E7-expressing *Lactobacillus*, GLBL101c, for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2). *Vaccines (Basel)* 9(4):329, 2021.

- 35) Anzurez A, Naka I, Miki S, Hosoya-Nakayama K, Isshiki M, Watanabe Y, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Matsumura T, Takano T, Onodera T, Adachi Y, Moriyama S, Terahara K, Tachikawa N, Yoshimura Y, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Miyazaki K, Koga M, Ikeuchi K, Nagai H, Saito M, Adachi E, Yotsuyanagi H, Kutsuna S, Kawashima A, Miyazato Y, Kinoshita N, Kouno C, Tanaka K, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A. Association of *HLA DRB1*09:01* with severe COVID-19. *HLA* 98(1):37-42, 2021.
- 36) Takano T, Matsumura T, Adachi Y, Terahara K, Moriyama S, Onodera T, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Miki S, Hosoya-Nakayama K, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Tachikawa N, Yoshimura Y, Miyata N, Horiuchi H, Sasaki H, Miyazaki K, Kinoshita N, Sudo T, Akiyama Y, Sato R, Suzuki T, Matano T, Takahashi Y. Myeloid cell dynamics correlating with clinical outcomes of severe COVID-19 in Japan. *Int Immunol* 33(4):241-247, 2021.
- 37) Kusagawa S, Kawana-Tachikawa A, Matsubayashi K, Hoshi Y, Ishimaru K, Hamaguchi I. Evaluation of Geenius HIV-1/2 Confirmatory Assay for the confirmatory and differential diagnosis of HIV-1/HIV-2 in Japan and reliability of the Geenius Reader in the diagnosis of HIV-2. *BMC Infect Dis* 21:569, 2021.
- 38) Tsuji K, Wang R, Kobayakawa T, Baffour-Awuah Owusu K, Fujino M, Kaneko M, Yamamoto N, Murakami T, Tamamura H. 2021. Potent leads based on CA-19L, an anti-HIV active HIV-1 capsid fragment. *Bioorg Med Chem* 30:115923, 2021.
- 39) Kobayakawa T, Yokoyama M, Tsuji K, Fujino M, Kurakami M, Boku S, Nakayama M, Kaneko M, Ohashi N, Kotani O, Murakami T, Sato H, Tamamura H. Small-molecule anti-HIV-1 agents based on HIV-1 capsid proteins. *Biomolecules* 11:208, 2021.
- 40) Yamada S, Fukushi S, Kinoshita H, Ohnishi M, Suzuki T, Fujimoto T, Saijo M, Maeda K; Virus Diagnosis Group (NIID Toyama). Virus Diagnosis Group (NIID Toyama): Hanaoka N, Nojiri N, Kawana-Tachikawa A, Kusagawa S, Ishikawa K, Harada S, Matsuoka S, Kikuchi T, Ishii H, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Miki S, Runtuwene LR, Koizumi N, Iyoda S, Takahashi H, Izumiya H, Mitobe J, Yamamoto S, Morita M, Lee K, Shimuta K, Saito K, Fukasawa M, Hoshino Y, Miyazawa K, Nagi M, Shimokawa C, Morishima Y, Sakudoh T, Kaku Y, Lim CK, Tajima S, Maeki T, Nakayama E, Taniguchi S, Ogawa M, Kato T, Aly HH, Wakae K, Fukano K. Assessment of SARS-CoV-2 infectivity of upper respiratory specimens from COVID-19 patients by virus isolation using VeroE6/TMPRSS2 cells. *BMJ Open Respir Res* 8:e000830, 2021.
- 41) Kanno Y, Hau TTT, Kurokawa R, Nishizawa M, Nomura T, Matano T, Yamamoto H. Late-phase dominance of a single epitope-specific CD8⁺ T-cell response in passive neutralizing antibody-infused SIV controllers. *AIDS*, in press.
- 42) Kawai Y, Kawana-Tachikawa A, Kitayama S, Ueda T, Miki S, Watanabe A, Kaneko S. Generation of highly proliferative rejuvenated cytotoxic T cell clones through pluripotency reprogramming for adoptive immunotherapy. *Mol Ther*, in press.
- 43) Kamori D, Hasan Z, Carlson J, Kawana-Tachikawa A, Gatanaga H, Oka S, Ueno T. Impact of human leukocyte antigen-associated polymorphisms on variability of HIV-1 accessory and regulatory proteins. *AIDS Res Hum Retroviruses*, in press.

2. 和文発表

- 1) 松岡佐織. 早期診断率に基づく日本国内 HIV 感染者数の推計. 病原微生物検出情報 (IASR) 41:177, 2020.
- 2) 草川茂, 松岡佐織, 立川愛, 俣野哲朗. In-house HIV-1 核酸増幅検査法精度管理. 病原微生物検出情報 (IASR) 41:179, 2020.
- 3) 野村拓志. サルを用いた SARS-CoV-2 感染症研究. ハムリー「オベリスク」26(2):12-17, 2021.
- 4) 鹿島幸恵, 鈴木穰, 立川(川名)愛. 感染症の1細胞解析. 医学のあゆみ 276(10):972-976, 2021.
- 5) Alitzel Anzurez, 立川(川名)愛, 俣野哲朗. HIV 感染症と免疫老化. 日本臨床 79:188-194, 2021.

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Ishii H, Terahara K, Nomura T, Tokusumi T, Shu T, Suzuki H, Fujiwara D, Sakawaki H, Miura T, Matano T. Protective efficacy of a vaccine inducing Gag/Vif-specific CD8⁺ T but not CD4⁺ T cells against repeated intrarectal low-dose SIVmac239 challenges. 23rd International AIDS Conference (AIDS 2020), Jul 6-10, 2020, Virtual.
- 2) Shiino T, Hachiya A, Nagashima M, Sadamasu K, Otani M, Koga M, Kamisato A, Yoshimura K, Kikuchi T, The Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Temporal analysis of HIV sequence among the Japanese population revealed transmission clusters that do not have access to the successful preventive measures which were implemented in Japan. 23rd International AIDS Conference (AIDS 2020), Jul 6-10, 2020, Virtual.
- 3) Kurotani KAF, Parbie PK, Adusei-Poku MA, Matsuoka S, Nii-Trebi NI, Bonney EY, S Ofori SB, Ampofo WK, Ishikawa K,

- Matano T, Shiino T. Phylogeny-based transmission dynamics of HLA-associated amino acid variants in HIV-1 infected individuals in Ghana. 23rd International AIDS Conference (AIDS 2020), Jul 6-10, 2020, Virtual.
- 4) Koga M, Tsutsumi T, Senkouji T, Kubota M, Saito M, Okushin K, Ikeuchi K, Kikuchi T, Adachi E, Koibuchi T, Kawana-Tachikawa A, Hosomich K, Matano T, Yotsuyanagi H. Predictors associated with better response to Japanese aluminum-free hepatitis A vaccine to Japanese people living with HIV: Lessons from the hepatitis A outbreaks in Tokyo. 23rd International AIDS Conference (AIDS 2020), Jul 6-10, 2020, Virtual.
- 5) Nakamura-Hoshi M, Ishii H, Tokusumi T, Shu T, Matano T. Immunogenicity of Sendai virus particles carrying HTLV-1 Env. 21st Kumamoto AIDS Seminar, Nov 11, 2020, Online.
- 6) Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Seki S, Abana CZY, Kushitor D, Bonney EY, Ofori SB, Ampofo WK, Ishikawa K, Matano T. Assessing plasma T-helper cells signature and fecal microbiome in HIV infected individuals. 21st Kumamoto AIDS Seminar, Nov 11, 2020, Online.
- 7) Hau TTT, Nishizawa M, Nomura T, Kawana-Tachikawa A, Nguyen LAT, Matano T, Yamamoto H. Association of Envelope-specific B-cell differentiation and viral selective pressure signature in subtype A/E HIV-1-infected individuals. 21st Kumamoto AIDS Seminar, Nov 11, 2020, Online.
- 8) Runtuwene LR. New paradigm for sequencing technology in zoonotic research. One Health Gadjah Mada University's webinar series: Novel Technology for Wildlife Pathogen Identification. Dec 9, 2020, Online.
- 9) Ishii H, Terahara K, Nomura T, Tokusumi T, Shu T, Sakawaki H, Miura T, Matano T. Anti-Env antibody-independent protection of repeated intrarectal low-dose SIVmac239 challenges in rhesus macaques by vaccination inducing Gag/Vif-specific CD8⁺ T but not CD4⁺ T cells. 4th HIV Research for Prevention Conference (HIVR4P), Jan 27-28 and Feb 3-4, 2021, Virtual.
- 10) Otani-Inoue M, Shiino T, Kondo M, Hachiya A, Nishizawa M, Kikuchi T, Matano T. The changing transmission dynamics of HIV-1 CRF01_AE in Japan: increased presence of men who have sex with men (MSM). 4th HIV Research for Prevention Conference (HIVR4P), Jan 27-28 and Feb 3-4, 2021, Virtual.
- 11) Parbie PK. HIV-associated gut dysbiosis in Ghana adults. Noguchi Memorial Institute for Medical Research, Institutional seminar. University of Ghana. Feb 23, 2021, Accra, Ghana.
2. 国内学会
- 1) 松岡佐織. 臨床医に知ってほしい HIV の基礎知識「疫学にみる最近の傾向」. 第 94 回日本感染症学会学術講演会, 2020 年 8 月 19-21 日, 東京.
- 2) 児玉知子, 大澤絵里, 松岡佐織, 浅見真理, 戸次香奈, 松嶋根卓也, 三浦宏子, 櫻田尚樹, 横山徹爾. 日本における Universal Health Coverage の達成状況と課題. 第 35 回日本国際保健医療学会学術大会, 2020 年 11 月 1-3 日, Online 開催.
- 3) 俣野哲朗. ウイルス免疫学&免疫ウイルス学:感染免疫学の新たな理解の深化(エイズワクチン戦略から得たもの). シンポジウム HIV 学術研究の今「感染免疫学の視点から」. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2020 年 11 月 27-12 月 25 日, Web 開催.
- 4) 石井洋. サルエイズモデルにおける抗原特異的 T 細胞反応動態の解析と効果的な HIV ワクチン開発への応用. シンポジウム HIV 学術研究の今「感染免疫学の視点から」. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2020 年 11 月 27-12 月 25 日, Web 開催.
- 5) 石井洋, 寺原和孝, 野村拓志, 徳炭剛, 朱亜峰, 阪脇廣美, 三浦智行, 俣野哲朗. GagVif 特異的 CD8 陽性 T 細胞の選択的誘導による SIV 経直腸感染阻害効果. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2020 年 11 月 27-12 月 25 日, Web 開催.
- 6) 関紗由里, 岩谷靖雅, 石井洋, 俣野哲朗. Vif の抗原提示に関する研究. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2020 年 11 月 27-12 月 25 日, Web 開催.
- 7) 野村拓志. サルエイズモデルにおける組織リザーバー解析. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2020 年 11 月 27-12 月 25 日, Web 開催.
- 8) 山本浩之. 教育講演 4(基 B)ワクチン. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2020 年 11 月 27-12 月 25 日, Web 開催.
- 9) 菊地正. 教育講演 5(基 B)疫学. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2020 年 11 月 27-12 月 25 日, Web 開催.
- 10) 菊地正, 蜂谷敦子, 西澤雅子, 椎野禎一郎, 俣野哲朗, 佐藤かおり, 豊嶋崇徳, 伊藤俊広, 林田庸脛, 湯永博之, 岡慎一, 古賀道子, 長島真美, 貞升健志, 近藤真規子, 宇野俊介, 谷口俊文, 猪狩英俊, 寒川整, 中島秀明, 吉野友祐, 堀場昌英, 茂呂寛, 渡邊珠代, 今橋真弓, 松田昌和, 重見麗, 岡崎玲子, 岩谷靖雅, 横幕能行, 渡邊大, 小島洋子, 森治代, 藤井輝久, 高田清式, 中村麻子, 南留美, 山本政弘, 松下修三, 健山正男, 藤田次郎, 杉浦互, 吉村和久. 国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2020 年 11 月 27-12 月 25 日, Web 開催.
- 11) 椎野禎一郎, 中村麻子, 南留美, 蜂谷敦子, 大谷眞智子, 吉村和久, 菊地正. 国内伝播クラスタ検索プログラム"SPHNCs"による 2017-18 シーズンのサブタイプ B の流行状況. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2020 年 11 月 27-12 月 25 日, Web 開催.

- 12) 大谷眞智子, 椎野禎一郎, 近藤真規子, 蜂谷敦子, 西澤雅子, 菊地正, 俣野哲朗. 日本における non-B サブタイプの感染状況 —CRF02_AG と CRF07_BC で観察された MSM クラスターの報告—. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2020 年 11 月 27-12 月 25 日, Web 開催.
- 13) 田中貴大, 古賀道子, 津田春香, 千光寺智恵, 久保田めぐみ, 安達英輔, 齋藤真, 池内和彦, 菊地正, 堤武也, 四柳宏. COVID-19 流行中の HIV 感染通院患者におけるメンタルヘルス. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2020 年 11 月 27-12 月 25 日, Web 開催.
- 14) 原田恵嘉. HIV 侵入阻害剤の開発. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2020 年 11 月 27-12 月 25 日, Web 開催.
- 15) 村上努, 小早川拓也, 倉上真樹, 横山勝, 小谷治, 辻耕平, 佐藤裕徳, 玉村啓和. カプシド二量体化を標的とした新規抗 HIV-1 低分子化合物の解析. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2020 年 11 月 27-12 月 25 日, Web 開催.
- 16) 俣野哲朗. ウイルス持続感染防御・制御に結びつく細胞性免疫誘導ワクチンに関する研究. 第 15 回高橋賞受賞記念講演. 第 24 回日本ワクチン学会学術集会, 2020 年 12 月 19-20 日, Web 開催.
- 17) 石井洋. 慢性持続感染を呈する HIV 感染症の克服に向けたワクチン開発戦略. シンポジウム Emerging infectious disease に対するワクチン開発. 第 24 回日本ワクチン学会学術集会, 2020 年 12 月 19-20 日, Web 開催.
- 18) 俣野哲朗. HIV・HTLV・SARS-CoV-2 に対するワクチン開発研究の現況. シンポジウム「感染症に対するワクチン開発研究の最前線」. 日本薬学会第 141 年会, 2021 年 3 月 26-29 日, Online 開催.