

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30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、未だに世界のHIV感染者数は3000万人を超え、毎年200万人あまりが新たにHIVに感染し、年間100万人以上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27年：1,434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く（平成27年：428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感染者の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、平成25年よりルワンダ・ケニア・英国での臨床試験第1相に発展している。

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きており、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。

なお、平成27年4月1日付で関紗由里研究員、中村碧研究員が着任し、平成28年3月31日付で野村拓志研究員が退職した。

業績

調査・研究

I. HIV 感染免疫動態と予防エイズ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) 宿主細胞性免疫反応と HIV との相互作用に関する研究

ア. サルエイズモデルにおけるウイルス CTL 逃避変異の逃避機序に関する研究

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。本研究では、これまでに同定した各種 CTL 逃避変異の逃避機序の解析を推進した。MHC-I ハプロタイプ A に拘束される SIV Gag・Nef 領域の主要エピトープについて、MHC-I 分子と各変異ペプチドとの結合能を RMA-S 細胞による MHC-I stability assay を用いて解析した結果、GagD244E 変異および NefS201Y 変異は MHC-I とペプチドとの結合能に影響を及ぼさず、CTL の TCR によるペプチド MHC-I 複合体の認識を低下させることが示唆された。このような MHC-I への結合能を維持した逃避変異は、新たな CTL 反応誘導の可能性も考えられる。本研究成果は、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、野村拓志、関紗由里、中村 碧、佐野雅人、松岡佐織、武田明子、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)、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)、滝口雅文 (熊本大学)、俣野哲朗]

イ. 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。平成 27 年度の解析で、前者では、感染早期に誘導された Gag・Nef 抗原特異的 CTL 反応以外の各種 SIV 抗原特異的 CTL 反応の誘導が感染 4 か月の時点で認められ、CTL 標的抗原の広範化が、ウイルス複製制御破綻の指標となることが示唆された。一方、後者では、CTL 標的抗原の広範化がみられず、長期永続的な SIV 複製制御維持モデルの一つとなりうると考えられた。

[野村拓志、石井 洋、高橋尚史、山本浩之、椎野禎一郎、Mark de Souza、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]

ウ. 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。

[関紗由里、野村拓志、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)、俣野哲朗]

エ. HIV の宿主免疫選択圧への適応と病態進行の関連に関する研究

HIV はアミノ酸置換により宿主の CTL 選択圧から容易に逃避することが知られている。CTL 応答は HLA 拘束性に作用するため、HIV での CTL からの逃避変異は

HLA 関連変異として多数報告されている。同一の HLA を共有する個人から HIV に感染した場合、CTL 逃避変異ウイルスに感染する可能性が高いことが予想されるが、その臨床における感染病態への関与は明らかとなっていない。日本人集団は他人種に比べ HLA 遺伝子型分布が狭く、感染者間で同一の HLA 遺伝子型を共有する可能性が高い。特に HLA-A*24:02 は日本人の 6 割以上が保有しており、我々は、これまでに HLA-A*24:02 関連変異を有する HIV が日本人集団で流行していることを報告した。このような状況下で、CTL からの逃避変異ウイルスによる感染が病態進行に与える影響を明らかにするため、HLA*A24:02 陽性の HIV 感染者でウイルスの遺伝子解析や免疫学的解析を行い、CTL 逃避変異ウイルスによる感染が強く疑われる感染者は病態進行が早いことを明らかにした。HIV の集団レベルでの宿主選択圧への適応は、臨床経過に負の影響を与えることが示唆された。

[立川 愛、加藤次朗(東京大学)、清水晃尚(東京大学)、Zabrina L Brumme(カナダ Simon Fraser 大学)、Gerge F Gao(中国科学院)、岩本愛吉(東京大学)]

(2) 宿主液性免疫反応と HIV との相互作用に関する研究 ア. SIV 中和抗体の感染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いる。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 (elite controller : EC 状態) の同定を行い、各 EC 個体における主要な CTL エピトープの新規同定を進め、MHC クラス I ハプロタイプ *90-030-1h* において 3 つ (Nef₄₅₋₅₃, Nef₁₀₇₋₁₁₆, Vpr₉₁₋₁₀₁)、*90-010-1e* につき Nef₁₂₁₋₁₂₉、及び *90-010-1d* につき Nef₃₅₋₄₃ のドミナントな CTL エピトープを新規に同定した。SIV 初期制御直前に、EC 個体の血中ウイルスでは選択圧の形跡が認められるものの標準的なエスケープの様式とは異なり、完全な逃避に至っていなかったことからこれらのドミナントな CTL 応答が高度に機能亢進を示している可能性が示唆されたため、各 CTL エスケープ変異を有する変異体 SIV を系統作製し、それらの *in vitro* 複製抑制能を並列に評価した。その結果、NAb 受動免疫 EC 個体では CTL エスケープ変異体の抑制能が亢進していることを見出した。これと対応し、感染後 2 年時点での末梢血 CD4 陽性 T 細胞中プロウイルス配列を解析した結果、NAb 受動免疫個体

では当該の CTL エスケープ変異の蓄積が阻止されていることが明らかとなった。即ち、NAb 受動免疫 EC 群の特異的 CTL による SIV 制御状態は質の高いものである可能性が示唆された。

また新規 10 カラー FACS 解析パネルの作出を試み、IFN- γ 陽性エピトープ特異的 CTL 集団中の抗原刺激下の代謝状態が PTEN、リン酸化 S6 ribosomal protein、リン酸化 pAMPK、リン酸化 ERK の 4 重染色で描出可能であることが明らかとなり、NAb 誘導群では代表的な CTL が pAMPK 低発現の亜集団を有した代謝的静謐性 (metabolic quiescence) を SIV 持続制御期に示す可能性が見出された。これは、CTL の機能性を「機能亢進」ではなく「機能過剰発現の抑止」の観点から評価する点で新規性が高い結果であり、消耗性マーカーの発現と類似しつつ新しい視点を感染免疫学的に提供するものである。今後は非中和抗体受動免疫群との SIV 複製抑制能の比較などを解析目標としてゆくことを予定している。

[伊勢田すみれ、野村拓志、高橋尚史、俣野哲朗、山本浩之]

イ. 抗 SIV 中和抗体誘導サル群の同定と免疫相関解析

前年までに高度の 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た。当該群における *in vivo* のイベント解析を開始し、NAb 誘導群と関連する T 細胞関連遺伝因子及びウイルス学的因子の包括的な解析を進めた。引き続いて、NAb 誘導群における特異的 B 細胞応答の解析を検討しており、来年度以降にその結果が明らかとなる予定である。本実験系は新たな 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]

ウ. 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) をカニクイザルに実験感染を行っている。

前年度に引き続き、我々が独自開発中の中和感受性の異なる subtype B 感染性ウイルスパネル (KP-5pc, KP-5mvcR, KP-5pm1) を用いて、HIV-1mt 感染サルの血清

の中和感受性と結合抗体の力価を測定した。P0(C92-224)のサルからとった血清の、パネルウイルス(KP-5pc, KP-5mvr, KP-5pm1)と 89.6 の抑え方のパターンをみると、KP-5pc に比較してもととの接種ウイルスに近い 89.6 の抑制が KP-5mvr, KP-5pm1 と同程度認められる(45wpi)。このことは、2G12 の様な glycan 抗体や、V3 抗体が出ている可能性を示唆している。一方で、P1(C98-051)は、89.6 の抑制が KP-5pc と同程度でしかもあまり強くない。また、感染経過の全体を通じて KP-5pm1 抑制優位(KP-5mvr<KP-5pm1)の上がり方で、CD4bs や gp41 抗体優位のパターンではないかと予測される。また、全体の血中抗体量も高く維持されていた(End point titer; $>1 \times 10^5$)。P2(C94-044)は、P1(C98-051) とほぼ同様のパターンがみられ、89.6 に対しては弱く KP-5pm1 抑制優位 (KP-5mvr < KP-5pm1) の上がり方で、血中抗体量も高い(End point titer; $>1 \times 10^5$)。ところが、P2(C03-108)は、P0(C92-224)のパターンに近く、89.6 に対する中和活性が高く KP-5mvr, KP-5pm1 と比較しても、早い時期は 89.6 に対する中和活性の方が強いぐらいであった。また、結合抗体量も全体的に抑えられていた(End point titer; $<1 \times 10^5$)。2頭の P2 のサルの結果でこれだけの違いが出た理由はまだはっきりしないが、感染初期段階に何らかの理由で強力な中和抗体 (2G12 の様な glycan 抗体や、抗 V3 抗体のようなもの) が誘導されることにより、ウイルスの抑制がそうでないものより良かったのではないかといえるのかもしれない。なぜなら、これまで報告されている SHIV を用いた実験でも、感染初期に強力な中和抗体を投与すると、ウイルスのリバウンドを遅らせたりリバウンドのピークを下げたりできるというものがあ、強力な中和抗体によりリザーバが減らせるのではないかとされているからである。また、誘導される抗体量も抗原の少なさから相対的に低くなっており、強力な中和抗体が存在することで、増殖も効果的に抑えられているため、少ない抗体でも十分抑制できるという好循環を生んでいるとも考えられる。コントロールにおいた 89.6 は今回使用された一連のウイルスの Env の元となった株であり、シーケンズの比較から、パッセージにより変異が見られる部位が限定されており、あまり耐性に関与していない可能性が高いと推測される。よって、in vivo ウイルスの血中抗体に対する感受性は比較的維持されていると考えている。ただ最初から中和耐性 89.6 ウイルスが増えたのではないかという疑いも否定できないのも事実であるため、現在作製しているパッセージ前後のウイルスで確認作業中である。近年、慢性感染症例の血清から樹立される抗体で広く強力に抑える

中和抗体の本体は、V1V2 抗体や CD4bs 抗体ではなく抗 V3 抗体であるという報告がなされている。このことは、我々の仮説をサポートしていると言える。

[原田恵嘉、明里宏文 (京都大学)、吉村和久]

(3) エイズウイルス病原性を決定する TH1 細胞 targeting に関する研究

HIV 初期感染は、慢性感染を経て免疫機能不全に至る。ところが、早期治療による初期感染制御により投薬治療を行わず長期間の感染制御の可能性がサルエイズ動物モデルにより証明された。我々は、SIV スパイク(Env)の糖鎖修飾が初期感染の制御に関わることを明らかにした。SIVmac239 Env gp120 の 5 カ所の N 型糖鎖を欠失した変異株Δ5G は、初期感染において SIVmac239 と同等の感染・増殖後、感染制御された。感染組織・標的細胞の解析から、SIVmac239 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した。2 次リンパ組織の解析から SIVmac239 は CXCR3+CCR5+CD4+T(TH1)細胞を選択的に減少させていた。そこで TH1 細胞が標的になるメカニズムについて研究を行った。血中の免疫細胞の解析から、CXCR3+CD4+T 細胞、CXCR3+CD8+T 細胞の頻度が SIVmac239 感染で有意に低下したことから、CXCR3+細胞の 2 次リンパ組織への遊走と感染の関連性が示唆された。遺伝子発現解析、血中のケモカイン測定から CXCL10 の役割が示唆された。血中 CXCL10 量は主産生細胞である CD14+CD16+Mo の絶対数と比例した。2 次リンパ組織では血中からの組織内に流入した Mo である CD14+macrophage が SIVmac239 感染で有意に増加していた。以上から、SIVmac239 感染は、宿主に炎症性・TH1 型免疫を誘導、免疫細胞を 2 次リンパ組織に集積させる。T 細胞領域においては、CXCR3+CD4+T 細胞を活性化・活発なウイルス感染を引き起こしたと推測される。

[森 一泰、藤野真之]

2. HIV 粘膜感染に関する研究

(1) サルエイズモデル経直腸感染に関する研究

我々はこれまで、MHC-I ハプロタイプ共有ビルマ産アカゲサルを用いた SIVmac239 経静脈感染モデルを確立してきた。この系をさらに粘膜感染解析系に応用すべく、低接種量 SIVmac239 経直腸感染実験を進めるとともに、腸管粘膜における SIV 特異的 T 細胞反応解析系を樹立した。この経直腸感染による慢性持続感染系は、経静脈感染系との比較ならびにワクチン効果の検討に有用である。

[石井 洋、中村 碧、武田明子、寺原和孝 (免疫部)、

三浦智行(京都大学)、小柳義夫(京都大学)、Tomas Hope (ノースウエスタン大)、David Watkins (マイアミ大)、侯野哲朗]

3. エイズワクチンに関する研究

(1) センダイウイルスベクター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、中間結果の段階で安全性と免疫原性が確認されている。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。

[石井 洋、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)、侯野哲朗]

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) 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

本研究では、膜結合能に異常を生じ、ウイルス複製前期過程に障害を有する MA 変異体を使用して、MA の複製過程における役割を粒子形成過程も含めて解析した。まず、今回使用した V6R と L20K は膜結合能の異常等の複製後期過程に異常を持ちながらも、産生されたウイルスの構成は WT とほぼ同等であることを確認し、さらに低下した感染価は VSV-G でシュードタイプしても回復しないことを確認した。VSV-G シュードタイプウイルスの感染価測定実験の結果より、V6R と L20K はポストエントリーに障害をもつことが示唆されたため、感染した Jurkat T 細胞内のウイルス DNA 量を経時的に測定したところ、V6R 変異は核移行効率に影響しないものの、逆転写や組込過程に影響を及ぼすことが示唆された。一方で、L20K 変異は組込過程に影響をおよぼすことが示唆された。また V6R と L20K 変異体はともに組込過程に障害を

持ちながらも、その障害のメカニズムは異なっている可能性が Raltegravir 添加実験より示唆された。V6R の逆転写過程の欠損を、より詳細に検討するために粒子内逆転写活性を測定したところ、V6R 変異体では逆転写開始時点で欠損が生じており、V6R/K97E はこの過程の欠損を回復させていることが確認された。しかし、L20K と V6R/K97E は WT と比べると ERT 反応が遅延していることが確認された。次に、MA 変異体のコアの物理的な安定性を評価した。本実験の目的は、MA V6R 変異により、コア自体の物理的な安定性を生化学的な試験によって検討することにある。細胞因子の影響を排除するため、Christopher Aiken のグループを中心に開発された” *in vitro disassembly assay*”によってコアの物理的な安定性を評価した。MA V6R のコアは電子顕微鏡による観察により、野生株よりもコアの大きさが有意に大きいことが示され、*in situ uncoating assay* により HeLa 細胞内における脱殻速度が野生株よりも速いことが示された。そのため、コアの物理的な安定性も低いことが予想されたが、本実験によってコア自身の物理的な安定性は野生株とほぼ同等であることが示された。本実験ではコアが細胞因子等の外的要因が排除されていることを考慮すると、細胞内での V6R 変異体の脱殻速度の亢進の原因はコア自身の安定性ではなく、細胞因子等の外的要因の感受性が高いことに由来する可能性が考えられる。

[引地優太、武田英里 (大阪大学)、藤野真之、Eric O. Freed (米国 NIH)、中山英美 (大阪大学)、侯野哲朗、村上 努]

(2) HIV やその他ウイルス感染症特異的 T 細胞を用いた免疫細胞療法の開発に関する研究

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。作製した T-iPSC 由来 T 細胞は、高い増殖能とサイトカイン産生能を有し、HIV 感染

細胞を効率良く傷害した。動物モデルでの効果検証実験に向け、基盤整備を進めている。

また、各種移植医療において、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っている。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。HIV 感染症、その他ウイルス感染症いずれに対しても、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。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となる。

[立川 愛、俣野哲朗、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)、高橋 聡 (東京大学)、森尾友宏 (東京医科歯科大学)]

(3) 抗 HIV 療法中の CTL 誘導によるウイルス複製抑制に関する研究

抗 HIV 薬療法 (ART) により HIV 感染者の体内ウイルス量は低下するが、CTL 反応もこのウイルス複製抑制に関与している。本研究では、ART 中に低下する HIV 特異的 CTL 反応の増強が HIV 複製制御に与える影響を知ることが目的として、ART 中の治療ワクチンとしての SIV 抗原発現センダイウイルス (SeV) ベクター接種による抗原特異的 CTL 反応誘導効果を、サルエイズモデルにて検証した。これまでに、SIV 感染サルにおいて抗 HIV 薬投薬開始後 3 ヶ月目の Gag・Vif 発現 SeV ベクター接種による Gag・Vif 特異的 CTL 反応の誘導・増強効果を示すと同時に、Gag 特異的 CTL 反応と CD8 陽性細胞の SIV 複製抑制効果の相関を見出し、Gag 特異的 CTL 反応の増強が SIV 複製抑制に貢献することを明らかにしてきた。本年度はさらにウイルスゲノム塩基配列の解析を進め、Gag・Vif 特異的 CTL の逃避変異が選択されていることを確認した。この結果は、ART 下の治療ワクチン接種によって誘導された Gag・Vif 特異的 CTL 反応のウイルス複製に対する強い抑制圧を示している。

[中村 碧、石井 洋、松岡佐織、三浦智行 (京都大学)、小柳義夫 (京都大学)、井上 誠 (ID ファーマ)、朱 亜峰 (ID ファーマ)、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. 新規治療法開発に関する研究

(1) 新規抗 HIV 剤としての CD4 類似低分子化合物誘導体に関する研究

HIV の標的細胞への感染は、標的細胞表面の CD4 およびケモカイン受容体と、ウイルス粒子上のエンベロープ (Env) 蛋白質の一つである gp120 が結合し、標的細胞とウイルス粒子が膜融合を生じることで成立する。具体的には、CD4 は gp120 の CD4 結合部位と結合し、gp120 の立体構造変化を引き起こす。その結果、ブリッジングシートと呼ばれる領域が形成および露出されることで、ケモカイン受容体と結合することが可能となる。次にケモカイン受容体との結合により、gp120 にはさらなる立体構造変化が生じ、もう一つの Env 蛋白質である gp41 の N 端部分に存在するフュージョンペプチドと呼ばれる領域が活性化され、標的細胞との膜融合が生じる。

これまで我々は、新規コンセプトの抗 HIV 剤開発として、CD4 類似低分子化合物 (CD4MCs) が、(i) gp120 と CD4 の結合を阻害しウイルス増殖を抑えること、(ii) gp120 の構造変化を誘起することで中和抗体活性を増強させること、(iii) 構造の違いにより幾つかの異なる耐性獲得経路があることを明らかにしてきた。

本年度は、これらを用いて多くの耐性誘導をおこなった結果、3つの耐性変異 (V255M, T375I, M426I) が同定できた。これらの耐性変異を含む組み換えウイルスの作製により、これらの変異と耐性発現が密接に関与している事が確認された。また、新たに合成された侵入阻害剤が、これらの変異ウイルスに対して交差耐性を持つかどうかを検討した結果、基本骨格を共通に持つ、中和抗体の感受性を増強させる 5 つの CD4 類似低分子化合物 (NBD-556, YYA-021, HAR-171, JRC-II-19, HAR-431) に関しては、ほとんどすべてに交差耐性を示した。しかし、耐性変異体にも有効な今般どもいくつか見つかってきている。これまでの研究で Env 三量体の構造・機能に影響を及ぼす運動を制御する部位の情報が蓄積されてきており、これらの情報が立体構造ベースの抗原デザインや新たな薬剤標的部位の検出が期待される。確認できた 3 つの耐性変異のうち、M426I と V255M について、病原体ゲノム解析研究センターの横山勝主任研究官にお願いし、横山主任研究官が本共同研究で構築した HIV-1 gp120 全長分子モデルを用いて CD4MC 耐性 Env と薬剤との結合様式の MD シミュレーションを行って頂いた。昨年度は NBD-556 だけだったが、本年度は YYA-021 と JRC-II-191

も追加して行った。その結果、それぞれの変異と Env の構造変化と耐性度の関係が、われわれの行った *in vitro* の結果と強い相関を示した。これにより、逃避ウイルス変異と薬剤の効果の比較検討を行う事で、モデリングの精度をより上げて行く事が可能となる事が強く示唆された。

[原田恵嘉、横山 勝(病原体ゲノム解析研究センター)、玉村啓和(東京医科歯科大)、佐藤裕徳(病原体ゲノム解析研究センター)、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 剤の殆どが逆転写酵素阻害剤もしくはプロテアーゼ阻害剤である。2008 年に新たな機序の阻害薬として、CCR5 阻害剤マラビロック (MVC) およびインテグラーゼ阻害剤ラルテグラビルが FDA により認可された。その中でも 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。そこで昨年度までに、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、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の作製に成功した。ウイルスの増殖性に大きな違いが無いことを確認した後、中和エピトープが知られている中和単クローン抗体を用いて、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。

[Samatchaya Boonchawalit、原田恵嘉、吉村和久]

(3) 経口投与可能な CXCR4 阻害剤の研究・開発

CXCR4 阻害剤は CXCR4-gp120 結合を阻害し、ウイルス侵入を阻害する。現在までに報告のある CXCR4 阻害剤は *in vitro* で耐性誘導を行なうと、Env 領域に蓄積するため、耐性獲得に伴い、抗 Env 中和抗体に対する感受性が変化することが期待される。PM1/CCR5 細胞を用いて、KRH-3955, AMD3100, AMD070 のそれぞれに対する耐性誘導を行なった。Env 領域の配列を確認したところ、V3 に変異の蓄積が集中していることが確認された。さらに、V3 内の 306 番目のアミノ酸変異が全ての耐性ウイルス内で確認された。続いて、各 CXCR4 阻害剤における各種抗 Env 中和抗体感受性を検討したところ、KRH-3955 耐性ウイルスは抗 V3 抗体 (447-52D)、抗 CD4 binding site 抗体 (b12)、抗 CD4 induced epitope 抗体 (17b)、抗 gp41 MPER 抗体 (2F5)に対する感受性が増強し、抗 V1/V2 抗体 (PG16)に対する感受性が低下した。AMD3100 耐性ウイルスは 447-52D と PG16 に対する感受性が増加し、抗 gp120 糖鎖抗体 (2G12)に対する感受性が低下した。一方、AMD070 耐性ウイルスにおいては、抗体感受性は増加せず、17b に対する感受性は大幅に低下した。さらに、中和抗体感受性が変化した原因を特定するため、V3 領域を置換したウイルスと、V3 内の点変異を導入したウイルスを作製し、中和抗体感受性を検討した。その結果、全ての V3 置換ウイルスにおいて、447-52D, b12 に対する感受性が大幅に増加していた。また単一の変異 (S306R)により、447-52D, b12 に対する感受性が増加した。CXCR4 阻害剤に対する耐性獲得とともに、中和抗体感受性が変化することを示した。また、V3 内の特定のアミノ酸変異 (S306R)は耐性ウイルスの中和抗体感受性を変化させる要因の一つであることが示された。S306R 変異は単独で Env の立体構造を変化させている可能性がある。このような情報は HIV-1 の侵入阻害剤と中和抗体の併用法を開発する上で有用であると考えられる。

[引地優太、藤野真之、横山 勝(ゲノム解析研究センター)、熊倉 成(クレハ)、竹村太地郎(長崎大学)、前田洋助(熊本大学)、山本直樹(国立シンガポール大学)、佐藤裕徳(ゲノム解析研究センター)、俣野哲朗、村上努]

(4) 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。H27 年度は、これまで抗 HIV-1 活

性を見出している MA 部分ペプチド fragment9 および CA 部分ペプチド fragment15 の抗 HIV-1 活性発現に重要なアミノ酸残基の検討を行った。その結果、どちらも fragment そのものが一番高い活性を示すことが判明した。

[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]

(5) 高度ダルナビル耐性プロテアーゼの構造解析に関する研究

ダルナビル (DRV) は、ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) 感染を治療するための最も強力なプロテアーゼ阻害剤 (PI) の一つであり、耐性ウイルスの発生が起きにくい。しかし、DRV-耐性 HIV-1 は、他のプロテアーゼ阻害剤に対する耐性を示すウイルスから出現する事がある。この耐性ウイルスに対処するために、DRV 耐性の遺伝子解析および、DRV 耐性に関する機序に関して構造学的解析を行う必要がある。その為に、我々は *in vitro* 選択により生成された高度 DRV 耐性で、I47V と I50V を含む 6 個の DRV 耐性関連変異を有するリガンドフリーのプロテアーゼの結晶構造を決定した。この結晶構造は、以前に報告されたリガンドフリーのプロテアーゼ構造では見られなかったフラップ領域でユニークなカーリング構造を示した。分子動力学シミュレーションは、カールしたフラップ構造が、フラップの動態を変えている事を示した。これらの結果は、ユニークなフラップ構造への嗜好性が DRV の結合に影響を及ぼすことを示唆しており、DRV 耐性の分子機序を解明する為の新たな構造的な知見をもたらすと共に、DRV 耐性ウイルスに対する効果的な PI の開発の助けとなる。

[藤野真之、中島雅晶(名古屋医療センター)、大出裕高(名古屋医療センター)、鈴木康二(名古屋医療センター)、前島雅美(名古屋医療センター)、木村雄貴(名古屋医療センター)、正岡崇志(名古屋医療センター)、服部純子(名古屋医療センター)、松田昌和(名古屋医療センター)、蜂谷敦子(名古屋医療センター)、横幕能行(名古屋医療センター)、鈴木淳巨(名古屋大学)、渡邊信久(名古屋大学)、杉浦 互(名古屋医療センター)、岩谷靖雅(名古屋医療センター)]

(6) タンパク質導入系 LENA による安全な分化・脱分化誘導法の確立

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。細胞に導入する Sox2 および Oct3/4 タンパクの機能増強させるため、N 末側に転写活性化因子として知られる VP16 を融合させたベクターを構築した。このベクターを用い、まず transfection による Sox2 および Oct3/4 タンパクの機能増強が見られるか確認したところ、VP16 を融合させていない Sox2 および Oct3/4 よりも機能の増強が確認された。今後、このベクターを用い、実際に LENA を産生させ、機能確認および脱分化試験を行っていく予定である。

[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) との共同研究を開始した。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 180 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、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

上記と同様の目的でアフリカ地域における解析を開始することとし、ガーナ共和国の野口記念医学研究所 (Noguchi Memorial Institute for Medical Research) との共同研究を開始した。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、現地での解析を行う

ともに HLA タイピングおよびガーナ流行 HIV 株の遺伝子解析が進展中である。また感染者情報と遺伝子解析情報を加味したデータベースの構築を進めている。初期解析では約 300 検体に関して、Luninx 法、SBT 法により HLA タイプを決定した。

[石川晃一、Nicholas Nii-Trebi、Mildred Amoa-Bosompem、松岡佐織、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の発生動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、微少集族の検出、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学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577例(平成27年1月~12月)が収集された。同時点の補足率は41%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46例(8%)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31例(5.4%)、プロテアーゼ阻害剤11例(1.9%)、非核酸系逆転写酵素阻害剤4例(0.7%)であった。個別の耐性変異を見るとAZT耐性変異のT215Xは26例(4.6%)、3TC耐性変異のM184Vは3例(0.5%)、PI耐性変異のM46I/Lは9例(1.6%)、そしてNNRTI耐性変異のK103Nは2例(0.4%)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。多剤耐性の頻度に関しては、1例(0.4%)と低く、2クラス耐性であった。次に、2)指向性検査結果の分析に関しては、2015年に集計した307件のうち、R5は251例(82%)、X4は56例(18%)であった。2014年の名古屋医療センターでのX4の出現率は13.5%、名古屋以外の場合は20.4%となっており、2015年の結果も18%であったので、X4ウイルスの出現の傾向は変わっていないといえる。さらに、3)サブタイピングの結果分析に対しては、サブタイピングを実施した577例中、Bは497例(86%)で最も多いが、昨年より2%低下が見られた。一方、昨年710例中39例(5%)であったAEは今年は55例の報告があり、10%になっていた。また、BとAE(2例)、AG(1例)、C(2例)、F(1例)、G(1例)報告があり、B+その他のサブタイプによる組み替えウイルスの増加が認められる。

薬剤耐性検査の外部制度管理に関しては、1)薬剤耐性検査推奨法の検討を目的に、外部精度管理に関して国内12施設が参加して実施した。一致率はPR-RT、INTともに全施設が目標値を上回る結果であった。ミックス塩基検出率はINTでは全施設が目標値を上回ったが、PR-RTでは2施設が目標値以下であった。過去3回実施した外部精度評価ではミックス塩基平均検出率が60.7~69.9%、標準偏差は33.2~38.1%であり、それと比較すると今回は88.8%±19.5%と検出率の増加とバラツキの低下が見られた。

最後に、情報分析研究に関しては、シーケ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ーをネットワーク解析し、密度・推移性・集中度を計算し、感染クラスターのサイズ・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。

[吉村和久、杉浦 互、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) 国内異性間性的接触感染例から分離された HIV-1 株のゲノム構造解析

我が国における HIV 流行株のおよそ 9 割近くは HIV-1 サブタイプ B であり、続いて CRF01_AE が 8%程度で続いているが、近年、これまでに報告されていなかった HIV-1 サブタイプ/CRF や HIV-2 感染例が報告されている。国内で異性間性的接触により感染したミャンマー人の症例から分離した HIV-1 株の全ゲノムを解析したところ、HIV-1 CRF69_01B と同じサブタイプ間組換え構造を持つことが明らかになった。HIV-1 CRF69_01B は、国内の複数の男性同性愛者で初めて感染が報告された CRF であるが、異なるリスク因子を持つ感染者にも感染が広がっている可能性が示唆された。HIV 流行の疫学および HIV 診断薬の対応の評価の観点から、今後も国内 HIV 流行株の動向を注視していく必要がある。

[草川 茂、武部 豊、加藤真吾（慶応大学）]

(3) 国内 HIV 感染者数の推定法に関する研究

日本国内における HIV 感染者数の推定法を確立することを最終目的とし、HIV 感染率を考慮し比較的 HIV 感染率の低い先進国を中心とした諸外国の HIV 感染者数推計のための手法調査を継続している。さらに、感染者の感染時期推定のための、血清抗体検査を開始した。

[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]

(4) 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 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、新型変異が感染者の病態を進行させる可能性が示唆される。HIV 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 に共通する特徴的な p6 と IN の遺伝的変化を分子クローンに導入して、ウイルス学的な性質がどのように変化するかを検討している。今年度は昨年度作製した新型変異を有する分子クローンにおいて導入した変異がウイルスの粒子形成や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。その結果、作製した変異株と野生型との間に粒子形成や産生ウイルスの感染価の明確な差は認められなかった。

[藤野真之、引地優太、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に用いられている検出試薬は、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体と同時に HIV-1 p24 抗原を検出する、いわゆる第四世代検出試薬が主流である。これらの試薬の抗原検出感度評価には、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が用いられるが、従来法による性能評価の結果をもって製造販売承認を受けた一部の試薬で「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。新たな抗原検出感度評価系を構築する目的で、in-house real-time RT-PCR 法を使って定量し一定コピー数の 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パネルを作製した。本パネルの RNA コピー数と HIV p24 抗原量検出試薬による定量結果には高い相関が見られた。本パネルを使って第四世代 ELISA および IC 法試薬の性能評価を行ったところ、これまで検査の現場から報告されてきた問題点を再現できることがわかった。この方法が、第四世代検出試薬の HIV-1 抗原検出感度試験法として有用であることが示された。

[草川 茂、巽 正志]

(2) HIV-1 NAT 国内標準品再測定

血液製剤の安全性確保のために行われる HIV-1 NAT 検査のバリデーション用に整備された国内標準品再測定の

共同研究に参加した。エイズ研究センターでは、KK-TaqMan 法を用いて第三次 HIV-RNA 国際標準品 (10/152) と同時に 3 回の測定を行い、結果を報告した。参加した 6 施設の測定結果には、測定方法が異なっている場合でも、統計学的に問題となるような大きなばらつきは見られなかった。本共同研究の結果、国内標準品の力価は 75,200IU/mL と評価された。

[草川 茂、水澤左衛子 (血液・安全性研究部)、浜口 功 (血液・安全性研究部)、落合雅樹 (品質保証・管理部)、古田美麗 (国立医薬品食品衛生研究所)、内田恵理子 (国立医薬品食品衛生研究所)、川村利江子 (埼玉医科大学病院)、岡田義昭 (埼玉医科大学病院)、山口照英 (日本薬科大学)]

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 感染細胞を標的とする細胞性免疫反応に関する研究

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 感染細胞を標的とする有効な細胞性免疫反応の誘導法開発を目的とし、標的抗原候補として最重要と考えられる Tax 抗原特異的細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応の解析を進めることとした。Tax トランスジェニックマウス由来 ATL 細胞を移植したマウスにおける Tax 特異的 CTL 反応誘導を示すとともに、プロウイルスの検出による移植細胞の検出系を構築し、解析を推進している。細胞内 tax cDNA 定量系を構築し、Tax トランスジェニックマウス由来 ATL 細胞 (mATL) を同系のマウスへ移植した後の mATL 体内動態を解析した。その結果、移植後 3 週間は、mATL が排除されずに残存しうることが確認された。さらに、Tax 発現アデノウイルス (AdV) ベクターを構築し、同系マウスへの mATL 移植系において、移植前に Tax 発現 AdV ベクター接種を行った。その結果、Tax 発現 AdV ベクター接種によって、効率よい Tax 特異的 CD4 陽性 T 細胞反応の誘導がみられたが、効率よい Tax 特異的 CD8 陽性 T 細胞 (CTL) 反応の誘導は認められず、mATL の早期排除には至らなかった。

[中村 碧、石井 洋、松岡佐織、鈴木忠樹 (感染病理部)、長谷川秀樹 (感染病理部)、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 のヒトゲノム毒性評価にかかる実験系の構築

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。実用化を目指した基盤研究として、治療分子に内在する非特異的な細胞毒性の評価が求められる。ZFN を導入した細胞を樹立する際に、若干の発現リークがあった場合、ZFN に潜在する細胞毒性に対して抵抗性を持つ細胞が選択された可能性も考えられたことから、昨年度、ZFN1 と ZFN2 を IRES 配列で共発現させる組換えレンチウイルスを構築した。組換えレンチウイルスを作製し、ATL 細胞に導入して ZFN の細胞毒性の評価を行ったが、IRES 配列の後ろに挿入した遺伝子の発現が低く、ZFN による LTR 領域への変異導入は確認されなかった。これを解決すべく、異なる薬剤で選択できるレトロウイルスベクターを ZFN1 および ZFN2 で別々に構築し、同時に遺伝子導入することにより ZFN の機能確認を行うことを計画している。

[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 4 年間の累積検査頭数は 112 頭、うち FV 陽性は 47 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。Integrase 遺伝子の比較系統解析により、ウイルスは数個の明瞭なクラスターに分けられることが判明した。各々サルの原産地の違いを反映すると推定している。また、全ゲノム配列を決定したウイルスの中には、アカゲザル FV との組換え体を疑わせる事例があった。詳細は調査中である。

[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 3 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、立川 愛]

2. 行政検査

山口県より、HIVスクリーニング検査（イムノクロマト法）陽性、HIV-1 確認検査（ウエスタンブロット法）判定保留例の行政検査依頼があり対応した。当所にて別のイムノクロマト法試薬および第4世代ELISA法により再スクリーニング検査を行ったところ、いずれも陰性判定となった。HIV-1 および HIV-2 核酸増幅検査においても特異的な増幅が認められなかったことから、最初のHIVスクリーニング検査偽陽性例であると判定した。

[草川 茂、立川 愛]

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じ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。HIV-1陽性検体パネルは国内の主な流行株であるサブタイプBおよびCRF01_AEを含む80検体、HIV-1陰性パネルは80検体からなる。本年度はパネル譲渡の申請はなかったが、2社からパネル検体の概要について問い合わせがあり対応した。また別の1社からパネル譲渡申請書が提出され、審査が進行中である。承認前試験でHIV-1陽性パネル3セット、HIV陰性パネル1セットを使用したため、残数は前者が27セット、後者が29セットとなった。

[吉村和久、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

ゲノムRNAの変異の蓄積や従来とは異なるウイルス株の浸淫により、HIV流行株は年代によって絶えず変化していくため、体外診断薬の最新の国内HIV陽性検体に対する適応を調べるために、現在の流行状況を反映したパネルへの定期的なアップデートを行っている。今年度は、日本赤十字社より2013年度及び2014年度に譲渡を受けたHIV-1陽性64検体をパネル検体として整備、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を行った。2015年度に新たに譲渡された25検体について、次年度以降にこれらの検体をパネル検体として整備し、HIV-1陽性検体パネルの更新を行う予定である。またHIV-1陰性検体として譲渡を受けた44検体も同様の値付けを行い、古い検体との入れ換えによる更新を行った。

[吉村和久、草川 茂、立川 愛、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）]

国際協力関係業務

I. 平成 27 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 27 年 6 月 8 日-7 月 10 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カ年で策定された「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2回を実施した。ボツワナ、ケニア、ミャンマー、南アフリカ、スリランカ、タイの6カ国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、見学は昨年度とまでの富士レビオを止め、新たに国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センターを加えて、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、野村拓志、関紗由里、中村 碧、俣野哲朗、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)、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)、鈴木雅治 (日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター)、小林洋輔 (国際協力機構人間開発部)]

II. その他

1. 平成 27 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 28 年 2 月 23 日) [立川 愛、石川晃一]

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 27 年 10 月 29 日) [山本浩之]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) [Ishii H](#), [Matano T](#): Development of an AIDS vaccine using Sendai virus vectors. *Vaccine* 33: 6061-6065, 2015.
- 2) [Nomura T](#), [Yamamoto H](#), [Ishii H](#), Akari H, Naruse TK, Kimura A, [Matano T](#): Broadening of virus-specific CD8+ T-cell responses is indicative of residual viral replication in aviremic SIV controllers. *PLoS Pathog* 11: e1005247, 2015.
- 3) [Nishizawa M](#), Matsuda M, Hattori J, [Shiino T](#), [Matano T](#), [Sugiura W](#): Longitudinal detection and persistence of minority drug-resistant populations and their effect on salvage therapy. *PLoS One* 10:e0135941, 2015.
- 4) Kirby KA, Ong YT, Hachiya A, Laughlin TG, Chiang LA, Pan Y, Moran JL, Marchand B, Singh K, Gallazzi F, Quinn TP, [Yoshimura K](#), Murakami T, Matsushita S, Sarafianos SG: Structural basis of clade-specific HIV-1 neutralization by humanized anti-V3 monoclonal

antibody KD-247. *FASEB J* 29: 70-80, 2015.

- 5) Ramirez Valdez KP, Kuwata T, Maruta Y, Tanaka K, Alam M, [Yoshimura K](#), Matsushita S: Complementary and synergistic activities of anti-V3, CD4bs and CD4i antibodies derived from a single individual can cover a wide range of HIV-1 strains. *Virology* 475: 187-203, 2015.
- 6) Matsushita S, [Yoshimura K](#), Ramirez KP, Pisupati J, Murakami T, the KD-1002 Study Group: Passive transfer of neutralizing mAb KD-247 reduces plasma viral load in patients chronically infected with HIV-1. *AIDS* 29: 453-462, 2015.
- 7) [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, 2015.
- 8) Hashimoto M, Nasser H, Bhuyan F, Kuse N, Satou Y, [Harada S](#), [Yoshimura K](#), Sakuragi J, Monde K, Maeda Y, Welbourn S, Strebel K, Abd El-Wahab EW, Miyazaki M, Hattori S, Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, Oka S, Takiguchi M, Suzu S: Fibrocytes differ from macrophages but can be infected with HIV-1. *J Immunol* 195: 4341-4350, 2015.
- 9) Mizuguchia 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, 2015.
- 10) Katoh J, [Kawana-Tachikawa A](#), Shimizu A, Zhu D, Han C, Nakamura H, Koga M, Kikuchi T, Adachi E, Koibuchi T, Gao GF, Brumme ZL, Iwamoto A: Rapid HIV-1 disease progression in individuals infected with a virus adapted to its host population. *PLoS One* 11(3): e0150397, 2015.
- 11) Ando M, Nishimura T, Yamazaki S, Yamaguchi T, [Kawana-Tachikawa A](#), Hayama T, Nakauchi Y, Ando J, Ota Y, Takahashi S, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Miles JJ, Burrows SR, Brenner MK, Nakauchi H: A safeguard system for induced pluripotent stem cell-derived rejuvenated T cell therapy. *Stem Cell Reports* 5: 597-608, 2015.
- 12) Meribe SC, Hasan Z, Mahiti M, Mwimanzi F, Toyoda M, Mori M, Gatanaga H, Kikuchi T, Miura T, [Kawana-Tachikawa A](#), Iwamoto A, Oka S, Ueno T:

Association between a naturally arising polymorphism within a functional region of HIV-1 Nef and disease progression in chronic HIV-1 infection. *Arch Virol* 160: 2033-2041, 2015.

- 13) Kikuchi T, Iwabu Y, Tada T, Kawana-Tachikawa A, Koga M, Hosoya N, Nomura S, Brumme ZL, Jessen H, Pereyra F, Trocha A, Walker BD, Iwamoto A, Tokunaga K, Miura T: Anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif protein is attenuated in elite controllers. *J Virol* 89: 4992-5001, 2015.
- 14) Gu L, Han Y, Li Y, Zhu T, Song X, Huang Y, Yang F, Guan S, Xie J, Gohda J, Hosoya N, Kawana-Tachikawa A, Liu W, Gao GF, Iwamoto A, Li T, Ishida T: Emergence of lamivudine-resistant HBV during antiretroviral therapy including lamivudine for patients coinfecting with HIV and HBV in China. *PLoS One* 10(8): e0134539, 2015.
- 15) Kusagawa S, Yokota Y, Negishi M, Kondo M, Matano T, Kato S, Takebe Y: Novel HIV-1 recombinant identified in a foreign heterosexual resident in Japan: relatedness to recently reported CRF69_01B, detected primarily among Japanese men who have sex with men. *Genome Announc* 3(17): e00196-15, 2015.
- 16) Mizuguchi T, Ohashi N, Nomura W, Komoriya M, Hashimoto C, Yamamoto N, Murakami T, Tamamura H: Conjugation of cell-penetrating peptides leads to identification of anti-HIV peptides from matrix proteins. *Bioorg Med Chem* 23(15): 4423-4427, 2015.
- 17) Sugimoto C, Hasegawa A, Saito Y, Fukuyo Y, Chiu KB, Cai Y, Breed MW, Mori K, Roy CJ, Lackner AA, Kim WK, Didier ES, Kuroda MJ: Differentiation kinetics of blood monocytes and dendritic cells in macaques: insights to understanding human myeloid cell development. *J Immunol* 195:1774-1781, 2015.
- 18) Seki S, Matano T: Development of a Sendai virus vector-based AIDS vaccine inducing T cell responses. *Expert Rev Vaccines* 15(1): 119-127, 2016.
- 19) Takeda S, Takizawa M, Miyauchi K, Urano E, Fujino M, 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.
- 20) Nakashima M, Ode H, Suzuki K, Fujino M, Maejima M, Kimura Y, Masaoka T, Hattori J, Matsuda M, Hachiya A, Yokomaku Y, Suzuki A, Watanabe N,

Sugiura W, Iwatani Y: Unique flap conformation in an HIV-1 protease with high-level darunavir resistance and the I50V mutation. *Front Microbiol* 7: 61, 2016.

2. 和文発表

- 1) 伊勢田すみれ, 侯野哲朗: HIV 感染症の予防と治療に向けて. *実験医学*(羊土社) 33:2727-2731, 2015.
- 2) 竹村太地郎, 侯野哲朗: 次世代シーケンスを利用した HIV 研究の新展開. *臨床とウイルス* (日本臨床ウイルス学会) 43:131-136, 2015.
- 3) 侯野哲朗: HIV 感染症制圧に向けて. *医学のあゆみ: 感染症最前線とグローバル・ヘルス* (医歯薬出版株式会社) 253(1):99-104, 2015.
- 4) 村上 努: HIV 感染症の治療を目指して. *日本エイズ学会誌* 17(2): 71-77, 2015.
- 5) 森 一泰: エイズウイルス(HIV/SIV)病原性における糖鎖の役割. *Glycoforum, Glycomicrobiology Now*, 2015. (<http://www.glycoforum.gr.jp/science/glycomicrobiology/GM12/GM12J.html>)

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) 侯野哲朗: エイズってなに?—HIV 感染動向とワクチン開発—. *隣組特別セミナー*. Jul 17, 2015. Vancouver, BC, Canada.
- 2) Nomura T, Seki S, Nishizawa M, Harada S, Yoshimura K, Matano T: SIV CTL escape mutations resulting in loss of viral fitness can be maintained after transmission into MHC-I-mismatched hosts. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Jul 19-22, 2015, Vancouver, BC, Canada.
- 3) Harada S, Irahara Y, Tamamura H, Matano T, Matsushita S, Yoshimura K: Novel CD4-mimetic small molecules show enhancement of the neutralization activity of anti-cryptic V3 neutralizing antibody, KD-247. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Jul 19-22, 2015, Vancouver, BC, Canada.
- 4) Nakamura M, Matsuoka S, Matano T: Nucleotide changes in viral genome CD8⁺ T-cell target regions before and after anti-retroviral therapy in a macaque AIDS model. 14th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Sep 8-11, 2015, Awaji, Japan.
- 5) Matano T: Antigen-specific CD8⁺ T-cell responses in rhesus macaque lymph nodes in the chronic phase of

- SIVmac239 infection. 16th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 7-9, 2015, Kumamoto, Japan.
- 6) Nii-Trebi N, Ishikawa K, Matsuoka S, Takeda S, Naruse TK, Kimura A, Yoshimura K, Ampofo W, Matano T: Analysis of HLA genotypes in HIV-1-infected Ghanaians. 16th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 7-9, 2015, Kumamoto, Japan.
- 7) Harada S, Yokoyama M, Matsushita S, Sato H, Yoshimura K: Genetic and molecular dynamics studies of the NBD-556, YYA-021 and JRC-II-191 binding to the wild type and mutant HIV-1 gp120. 16th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 7-9, 2015, Kumamoto, Japan.
- 8) Seki S, Nomura T, Nishizawa M, Yokoyama M, Sato H, Miura T, Koyanagi Y, Matano T: Viral genome mutations resulting in escape from protective MHC-I-associated CD8⁺ T cells can be maintained after multiple SIV transmissions among MHC-I-mismatched macaques. 33rd Annual Symposium on Non-human Primate Models for AIDS, Oct 13-16, 2015, Monterey, CA, USA.
- 9) Seki Y, Saito A, Yoshida T, Sato Y, Harada S, Yoshimura K, Watanabe Y, Iwatani Y, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari H. Novel elite controller model by HIV-1mt-infected cynomolgus macaque. 33rd Annual Symposium on Non-human Primate Models for AIDS, Oct 13-16, 2015, Monterey, CA, USA.
- 10) Harada S, Saito A, Yoshida T, Seki Y, Watanabe Y, Iwatani Y, Yasutomi Y, Miura T, Matano T, Akari H, Yoshimura K: Detection of potency and breadth of HIV-1 neutralizing antibodies in macaque-tropic HIV-1 infected cynomolgus monkeys using novel test panel viruses. 33rd Annual Symposium on Non-human Primate Models for AIDS, Oct 13-16, 2015, Monterey, CA, USA.
- 11) Matano T: HIV/SIV-specific antibody/T cell responses. International AIDS Vaccine Initiative, Oct 19, 2015, Brooklyn, NY, USA.
- 12) Matano T: Lasting viral control by CD8⁺ T cells in a macaque AIDS model. 13th International Symposium on Molecular Basis of Viral Diseases, Nov 20, 2015, Tokyo, Japan.
- 13) Matano T: Virus evolution accumulating MHC-I-associated mutations in multiple SIV transmissions. Tulane National Primate Research Center, Tulane University, Dec 14, 2015, Covington, LA, USA.
- 14) Matano T: Virus-host T cell interaction in SIV infection. AIDS Panel Meeting, U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program, Jan 11-14, 2016, Bethesda, MD, USA.
- 15) Yamamoto H: Neutralizing antibody responses in SIV infection. AIDS Panel Meeting, U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program, Jan 11-14, 2016, Bethesda, MD, USA.
- 16) Harada S, Yokoyama M, Matsushita S, Sato H, Matano T, Yoshimura K: Molecular Dynamics of the CD4-Mimetic Resistant HIV-1 Gp120 by MD Simulation, 23th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2016), Feb 22-25, 2016, Boston, MA, USA.
2. 国内学会
- 1) 原田恵嘉, 苛原 優, 玉村啓和, 吉村和久: 新規 mono-cyclohexyl 型 CD4 類似低分子化合物の抗 HIV 活性および抗 HIV 中和抗体活性増強能の検討. 第 25 回抗ウイルス療法学会総会, 2015 年 5 月 22-24 日, 東京.
- 2) 原田恵嘉, 苛原 優, 玉村啓和, 俣野哲朗, 吉村和久: Asp368 および Val430 と相互作用を有する新規 CD4 類似低分子化合物の開発. 第 17 回白馬シンポジウム, 2015 年 6 月 19-20 日, 米子.
- 3) 立川(川名)愛, 細谷(中山)香, 吉村和久, 俣野哲朗: 慢性 HIV-1 感染者の CD4 陽性 T 細胞における *IL2* 遺伝子発現抑制機序の解析. 第 17 回白馬シンポジウム. 2015 年 6 月 19-20 日, 米子.
- 4) 石井 洋: Env 由来抗原の MHC クラス I 抗原提示効率の解析. 第 18 回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE, 2015 年 7 月 10-11 日, 名古屋.
- 5) 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 細胞移植後の動態解析. 第 18 回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE, 2015 年 7 月 10-11 日, 名古屋.
- 6) 原田恵嘉: gp120 相互作用強化型 CD4 ミミック化合物の開発. 第 18 回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE, 2015 年 7 月 10-11 日, 名古屋.
- 7) 立川(川名)愛, 小野敏明, 藤田由利子, 田中ゆきえ, 高橋 聡, 森尾友宏: 多ウイルス特異的 T 細胞療法における標的部位の同定(エピトープマッピング)

- 法の確立. 第7回血液疾患免疫療法研究会. 2015年9月26日, 東京.
- 8) 俣野哲朗: HIV ワクチン開発の現況. エイズ: 後天性免疫不全症候群講演会、那覇市保健所. 2015年11月12日, 那覇.
- 9) Yamamoto H: Akt-modulating nef mutant selection is a hallmark of neutralizing antibody induction in simian immunodeficiency virus infection. 第44回日本免疫学会学術集会, 2015年11月18-20日, 札幌.
- 10) Matano T: Virus evolution with accumulation of CD8⁺ T-cell escape mutations after multiple SIV transmissions among MHC-I-mismatched macaques. Prof. Akio Nomoto Memorial Symposium, 第63回日本ウイルス学会学術集会, 2015年11月22-24日, 福岡.
- 11) Ishii H, Nomura T, Matsuoka S, Matano T: Impact of CTL escape mutations on antigen presentation via MHC class I in a macaque AIDS model. 第63回日本ウイルス学会学術集会, 2015年11月22-24日, 福岡.
- 12) Seki S, Nomura T, Nishizawa M, Yokoyama M, Sato H, Miura T, Koyanagi Y, Matano T: Accumulation of viral genome mutations in multiple SIV transmissions. 第63回日本ウイルス学会学術集会, 2015年11月22-24日, 福岡.
- 13) Nomura T, Yamamoto H, Matano T. Effects of IL-7 and IL-15 administration on SIV controllers. 第63回日本ウイルス学会学術集会, 2015年11月22-24日, 福岡.
- 14) Harada S, Irahara Y, Tamamura H, Matsushita S, Matano T, Yoshimura K: Design, synthesis and virological evaluation of novel CD4-mimetic small molecules. 第63回日本ウイルス学会学術集会, 2015年11月22-24日, 福岡.
- 15) Yuzuna Honda, Masayuki Fujino, Wataru Nomura, Hirokazu Tamamura, Tsutomu Murakami: Dimerization of C34 Derivatives with C-Terminal Disulfide Bridge and Addition of an N-Terminal GCGG Markedly Enhance anti-HIV-1 Activity. 第63回日本ウイルス学会学術集会, 2015年11月22-24日, 福岡.
- 16) 山本浩之, 伊勢田すみれ, 野村拓志, 高橋尚史, 関紗由里, 俣野哲朗: 感染急性期の中和抗体受動免疫によるSIV持続制御における特異的CTL応答の解析. 第29回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015年11月30日-12月1日, 東京.
- 17) 関 洋平, 芳田 剛, 齊藤 暁, 佐藤賢文, 原田 恵嘉, 吉村和久, 渡部祐司, 岩谷靖雅, 保富康宏, 俣野哲朗, 三浦智行, 明里宏文. R5 指向性 HIV-1mt 感染カニクイザルによる新規エリートコントローラーモデルの開発. 第29回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015年11月30-12月1日, 東京.
- 18) 原田恵嘉, 横山勝, 佐藤裕徳, 松下修三, 俣野哲朗, 玉村啓和, 吉村和久: CD4 類似低分子化合物誘導体 (CD4MCs) の耐性機序解析. 第29回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015年11月30-12月1日, 東京.
- 19) 安達英輔, 大田泰徳, 佐藤秀憲, 福田直到, 大亀路生, 菊地 正, 古賀道子, 松原康朗, 立川 愛, 鯉渕智彦: HIV 感染者における Helicobacter pylori 感染と慢性胃炎. 第29回日本エイズ学会学術集会・総会. 2015年11月30日-12月1日, 東京.
- 20) 藤野真之, 引地優太, 森 治代, 小島洋子, 川畑拓也, 俣野哲朗, 駒野 淳, 村上 努: 新型変異 HIV のウイルス学的解析. 第29回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015年11月30日-12月1日, 東京.
- 21) 宮木大輔, 水口貴章, 村上 努, 野村 渉, 玉村啓和: HIV-1 遺伝子産物ペプチドを基とするインテグラーゼ阻害剤の構造活性相関研究. 第29回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015年11月30日-12月1日, 東京.
- 22) 本田柚子奈, 野村 渉, 藤野真之, 村上 努, 玉村啓和: HIV-1 外被タンパク質 gp41C34 二量体を基にした膜融合阻害剤の創製. 第29回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015年11月30日-12月1日, 東京.
- 23) 引地優太, 横山 勝, 竹村太地郎, 藤野真之, 熊倉成, 山本直樹, 佐藤裕徳, 俣野哲朗, 村上 努: CXCR4 阻害剤耐性変異が中和抗体感受性に及ぼす影響の解析. 第29回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015年11月30日-12月1日, 東京.
- 24) 谷田部夏香, 松本大地, 橋本知恵, 藤野真之, 水口貴章, 大橋南美, 野村 渉, 村上 努, 玉村啓和: HIV-1 カプシドタンパク質由来ペプチドライブラリーの構築と阻害剤の創出. 第29回日本エイズ学会学術集会・総会, 2015年11月30日-12月1日, 東京.
- 25) 俣野哲朗: HIV ワクチン開発研究の進展状況. シンポジウム「世界三大感染症の克服を目指して」. 第56回日本熱帯医学会大会, 2015年12月5日, 大阪.

- 26) 俣野哲朗：HIV と宿主免疫の相互作用．宿主との攻防の観点から見た感染症．愛媛大学プロテオサイエンスセンター第3回学術シンポジウム，2016年2月13日，松山．