

科学研究費補助金研究成果報告書

平成24年 5月 22日現在

機関番号：83904
 研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2010～2011
 課題番号：22790962
 研究課題名 (和文) 新規 HIV-2 組換え流行株 CRF01_AB のウイルス学的特性を解明する研究
 研究課題名 (英文) Characterization of a novel HIV-2 circulating recombinant form CRF01_AB
 研究代表者
 伊部 史朗 (Ibe Shiro)
 独立行政法人国立病院機構 (名古屋医療センター臨床研究センター)・感染・免疫研究部・研究員
 研究者番号：10399595

研究成果の概要 (和文)：HIV-2 CRF01_AB 株は HIV-2 group A 株および B 株よりも 10～100 倍高いウイルス産出量を維持すること、さらに、HIV-2 CRF01_AB 株の感染を受けた培養細胞には著しい細胞変性効果が誘導されることを明らかにした。これらの結果は、HIV-2 CRF01_AB 株の高い病原性をウイルス学的に示唆するものであり、更に詳細なウイルス学的特性の解明が今後の重要な課題であると推察された。

研究成果の概要 (英文)：Viral production of HIV-2 CRF01_AB isolates was 10- to 100-fold higher than that of HIV-2 group A and B isolates. Furthermore, a severe cytopathic effect was observed in HIV-2 CRF01_AB-infected cells. As the findings would explain in part the high pathogenicity of HIV-2 CRF01_AB, further detailed characterization of the virus would be the next important study.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・感染症内科学

キーワード：ウイルス、感染症

1. 研究開始当初の背景

申請者らは最近、世界で最初の HIV-2 組換え流行株 CRF01_AB を同定した (Ibe *et al.*, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010)。これまで HIV-2 は病原性が低いと考えられてきたが、3 例の HIV-2 CRF01_AB 感染例は若年齢にもかかわらず、診断時に全例がエイズを発症し

ていた。このことは、HIV-2 CRF01_AB がゲノム組換えを介して、従来の HIV-2 よりも高い病原性を獲得した可能性を示唆している。

2. 研究の目的

本研究は、新規 HIV-2 組換え流行株 CRF01_AB のウイルス学的特性を明らかにす

ることを目的とした。

3. 研究の方法

患者末梢血単核球から分離した HIV-2 CRF01_AB 株、並びに、コントロールとして HIV-2 group A 株と B 株を 5×10^6 RNA コピー等量にてそれぞれ個別にレポーター細胞株 R5-MaRBLE に接種した。細胞洗浄後、10 日間継続培養し、培養上清中に産出されたウイルス量をリアルタイム RT-PCR 法でモニタリングし、各ウイルスの増殖カインेटィクスを比較した。加えて、R5-MaRBLE の生細胞数をモニタリングすることにより、ウイルスが誘導する細胞変性効果も合わせてモニタリングした。

4. 研究成果

HIV-2 CRF01_AB 株の臨床分離ウイルス 6 クローンの増殖カインेटィクス解析を実施した。これら HIV-2 CRF01_AB 株の 6 クローンはいずれも同様の増殖曲線を示し、興味深いことに、HIV-2 group A 株および B 株よりも常に 10~100 倍高いウイルス産出量を維持していた (図 1A)。さらには、HIV-2 CRF01_AB 株の 6 クローンの感染を受けた R5-MaRBLE 細胞はいずれも 6 日目より生細胞数が極端に減少し、活発なウイルス産生に伴って著しい細胞変性効果が誘導されることが判明した (図 1B)。これらの結果は、HIV-2 CRF01_AB 株の高い病原性をウイルス学的に示唆するものであり、更に詳細なウイルス学的特性の解明が今後の重要な課題であると推察された。

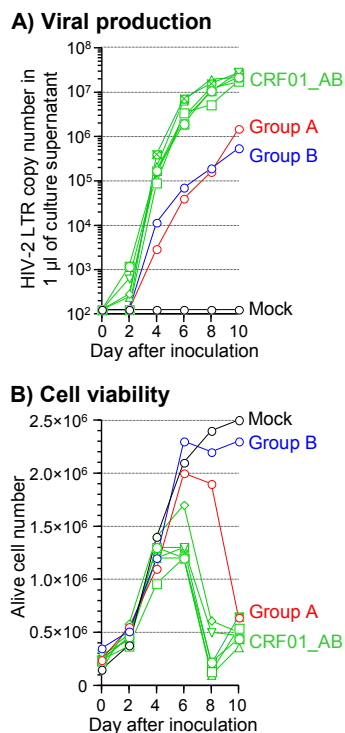


図1. HIV-2 CRF01_AB株の増殖カインेटィクスと細胞変性効果の解析

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

- (1) Watanabe D, Ibe S, Uehira T, Minami R, Sasakawa A, Yajima K, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y, Yamamoto M, Kaneda T, Shirasaka T.

Cellular HIV-1 DNA levels in patients receiving antiretroviral therapy strongly correlate with therapy initiation timing but not with therapy duration.

BMC Infect Dis, 査読有, 11, 2011, 146.

doi: 10.1186/1471-2334-11-146

- (2) 伊部史朗.

世界最初の HIV-2 組換え流行株 CRF01_AB の発見.

日本エイズ学会誌, 査読無, 13, 2011, 76-82.

doi, URL: 無

- (3) Ibe S, Sugiura W.

Clinical significance of HIV reverse-transcriptase inhibitor-resistance mutations.

Future Microbiol, 査読有, 6, 2011, 295-315.

doi: 10.2217/fmb.11.7

- (4) Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W.

Outbreak of hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in cases coinfecting with HIV-1 in Japan.

J Clin Microbiol, 査読有, 49, 2011, 1017-1024.

doi: 10.1128/JCM.02149-10

- (5) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W.

Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics

of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan.

Antiviral Res, 査読有, 88, 2010, 72-79.

doi: 10.1016/j.antiviral.2010.07.008

- (6) **Ibe S**, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Mamiya N, Utsumi M, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W.

HIV-2 CRF01_AB: first circulating recombinant form of HIV-2.

J Acquir Immune Defic Syndr, 査読有, 54, 2010, 241-247.

doi: 10.1097/QAI.0b013e3181dc98c1

- (7) **伊部史朗**, 横幕能行, 杉浦 互.

本邦における HIV-2 の疫学動向と新たな組換え流行株 CRF01_AB の同定.

病原微生物検出情報, 査読無, 31, 2010, 232-233.

<http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/366/dj3664.html>

[学会発表] (計 10 件)

- (1) **Ibe S**, Yokomaku Y, Maejima M, Iwatani Y, Sugiura W.

Drug-resistance profiles of HIV-2 CRF01_AB-infected case during abacavir + lamivudine + lopinavir/r therapy.

6th German-Japanese HIV Symposium.

2011 年 11 月, Bochum, Germany.

- (2) **Ibe S**, Masaoka T, Yokomaku Y, Iwatani Y, Sugiura W.

Identification of novel drug-resistance mutations selected during abacavir + lamivudine + lopinavir/r therapy in HIV-2 CRF01_AB infection.

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.

2011 年 9 月, Sapporo, Japan.

- (3) **伊部史朗**, 近藤真規子, 今村淳治, 岩谷靖雅, 横幕能行, 杉浦 互.

ウェスタンブロット法により HIV-1/HIV-2 重複感染が疑われた症例の精査解析.

第 25 回 日本エイズ学会学術集会.

2011 年 11 月, 東京.

- (4) **伊部史朗**, 正岡 崇, 横幕能行, 岩谷靖雅, 杉浦 互.

抗レトロウイルス療法中の HIV-2 CRF01_AB 感染症例に認めた薬剤耐性変異.

第 13 回 白馬シンポジウム.

2011 年 5 月, 札幌.

- (5) **伊部史朗**, 横幕能行, 服部純子, 杉浦 互.

抗レトロウイルス治療中の HIV-2 CRF01_AB 感染症例に認めた薬剤耐性変異.

第 85 回 日本感染症学会総会.

2011 年 4 月, 東京.

- (6) **Ibe S**, Yokomaku Y, Hattori J, Iwatani Y, Sugiura W.

First case of HIV-2 CRF01_AB infection treated with combination antiretroviral therapy.

11th Annual Symposium on Antiviral Drug Resistance.

2010 年 11 月, Hershey, USA.

- (7) **Ibe S**, Yokomaku Y, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W.

Development of a highly sensitive and reproducible plasma HIV-2 RNA copy quantification method for monitoring antiretroviral treatment.

XVIII International AIDS Conference.

2010 年 7 月, Vienna, Austria.

- (8) **Ibe S**, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Mamiya N, Utsumi M, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W.

Molecular epidemiology of HIV-2 in Japan: identification of the first circulating recombinant form of HIV-2, CRF01_AB.

5th International Workshop on HIV Transmission.

2010 年 7 月, Vienna, Austria.

- (9) **伊部史朗**, 横幕能行, 服部純子, 岩谷靖雅, 加藤真吾, 杉浦 互.

抗レトロウイルス療法のモニタリングのための plasma HIV-2 viral load 測定系の確立.

第 24 回 日本エイズ学会学術集会.

2010 年 11 月, 東京.

- (10) **伊部史朗**, 横幕能行, 服部純子, 杉浦 互.

定量 PCR 法を用いた HIV-2 viral load 測定系の確立とその臨床応用.

第 84 回 日本感染症学会総会.

2010 年 4 月, 京都.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊部 史朗 (Ibe Shiro)

独立行政法人国立病院機構 (名古屋医療センター臨床研究センター) ・感染・免疫研究部 ・研究員

研究者番号 : 10399595