

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 地球規模保健課題解決推進のための研究事業 日米医学協力計画  
(英語) Research Program on the Challenges of Global Health Issues: U. S. -Japan  
Cooperative Medical Sciences Program

研究開発課題名： (日本語) 日米医学協力計画を基軸とした HIV 感染症制圧に関する研究  
(英語) Research on the control of HIV infection through U. S. -Japan Cooperative  
Medical Sciences Program

研究開発担当者 (日本語) 東京大学医科学研究所 エイズワクチン開発担当分野 委嘱教授 俣野哲朗  
所属 役職 氏名： (英語) Tetsuro Matano, Professor (Invited), Department of AIDS Vaccine Development,  
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語)  
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

アジアの HIV 感染動向・多様性情報把握に向けた研究を推進した。米国研究者の協力のもと sequencing-based typing 法を活用し、ベトナム・ハノイ国立衛生疫学研究所 (NIHE) の研究者と共同で、ベトナムにおける精度の高い HLA 遺伝子型同定法を構築した。この成果をもとに、ハノイ地域の HIV 感染者の HLA 遺伝子型多様性情報を収集し、HLA 関連変異を含めた HIV ゲノム多様性情報収集を進めている。また、抗 HIV 抗体の多様性の把握に向けた研究として、HIV Env 特異的 B 細胞研究の米国専門家と連携をとり、効率よい HIV Env 特異的 B 細胞クローン獲得技術の確立を進めた。本手法は、HIV Env 特異的抗体遺伝子解析系の構築につながるものである。

Tulane National Primate Research Center 等の米国各地域の国立霊長類研究センターを中心とするサルエイズモデル関連研究者と、両国の若手研究者を含めた情報交換を進め、HIV ワクチンや HIV 治癒法の開発に向けた最先端研究の情報を共有した。専門家との連携により、特にサルエイズモデルにおける粘膜感染解析系の構築を推進するとともに、マクロファージ解析系の構築を進めた。

米国 Co-Chair の Northwestern 大学 Thomas Hope 教授と、本プロジェクトの推進に向けた協議を行うとともに、平成 29 年度開催の EID に伴う日米医学協力計画エイズ会議開催に向けた協議を開始した。一方、2016 年に開始された若手・女性育成のための公募において、以下の 2 つの HIV/AIDS 関連日米共同研究プロジェクトが採択され、研究が開始されたところである："Molecular characterization of interferon-resistant HIV-1 using novel imaging techniques" by Dr. Tatsuo Shioda (Osaka University, Japan) and Dr. Thomas Hope (Northwestern University, USA); "Molecular mechanisms by which HIV-1 acquires resistance to second-generation integrase strand transfer inhibitors" by Dr. Atsuko Hachiya (National Hospital Organization Nagoya Center, Japan) and Karen Kirby (University of Missouri, USA)。

## 英文

In order to facilitate understanding of HIV prevalence and diversity in Asia on the basis of U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program (USJCMSP), we established the method for accurate HLA genotyping of HIV-infected individuals at Hanoi, Vietnam, in collaboration with US and Vietnam researchers. We are accumulating data on HIV and HLA genome diversity around Hanoi by determining HLA genotypes and HLA-associated HIV variants. In addition, we are establishing the method for acquisition of HIV Env-specific B cell clones with the help of US researchers working on anti-HIV antibodies, in order to determine the diversity of anti-HIV antibodies in Asian countries.

We made communication/collaboration with US researchers including those in National Primate Research Centers and shared information on the current progress of studies using macaque AIDS models toward the development of vaccines and intervention strategies for HIV cure. Young researchers in both countries were encouraged to join it. Our collaboration is technically contributing to the progress of our studies especially on mucosal HIV transmission and virus infection in macrophages.

We had a meeting and discussion for the progress of this project with Professor Thomas Hope, US Co-Chair. We began to have discussion for organizing the next AIDS panel meeting that will be held with the EID meeting scheduled in January, 2018. USJCMSP collaborative grants have been awarded to two collaboration projects on HIV/AIDS, "Molecular characterization of interferon-resistant HIV-1 using novel imaging techniques" by Dr. Tatsuo Shioda (Osaka University, Japan) and Dr. Thomas Hope (Northwestern University, USA) and "Molecular mechanisms by which HIV-1 acquires resistance to second-generation integrase strand transfer

inhibitors" by Dr. Atsuko Hachiya (National Hospital Organization Nagoya Center, Japan) and Karen Kirby (University of Missouri, USA), which have just started.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 3 件)

1. Iseda S, Takahashi N, Poplimont 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<sup>+</sup> T-cell defense in elite SIV control by acute-phase passive neutralizing antibody immunization. *J Virol.* 2016, 90, 6276-6290.
2. 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<sup>+</sup> T-cell frequencies in a macaque AIDS model. *Sci Rep.* 2016, 6, 30153.
3. 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 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 a replicating intranasally administered Sendai HIV-1 Gag vaccine: induction of potent T-cell or antibody responses in prime-boost regimens. *J Infect Dis.* 2017, 215, 95-104.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Analysis of proviral genome sequences in multiple cell subsets in SIV-infected rhesus macaques (Poster). Nomura T, Yamamoto H, Terahara K, Seki S, Matano T. The 34th annual symposium on non-human primate models for AIDS, New Orleans, LA, USA, 2016/10/12, 国外.
2. Multiple transmissions of SIV adapted to protective MHC alleles in rhesus macaques (Poster). Seki S, Nomura T, Nishizawa M, Matano T. The 34th annual symposium on non-human primate models for AIDS, New Orleans, LA, USA, 2016/10/12, 国外.
3. Recombinant Sendai vaccine delivered mucosally induces Gag-specific functional T-cells or antibody responses in prime-boost regimens in humans (Oral). 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. HIV Research for Prevention (R4P), Chicago, IL, USA, 2016/10/18, 国外.

4. Proviral genome sequences in lymph nodes and bone marrows in SIV-infected rhesus macaques (Oral). Nomura T, Yamamoto H, Terahara K, Seki S, Matano T. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016/10/25、国内.
5. SIV can evolve to be less sensitive to potent CD8<sup>+</sup> T cells after multiple transmissions (Oral). Seki S, Nomura T, Nishizawa M, Matano T. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016/10/25、国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし。

(4) 特許出願  
該当なし。