

第24回日本エイズ学会シンポジウム記録

免疫と病態

Immunopathogenesis in HIV-1 Infection

田中 勇悦¹⁾, 宮澤 正顕²⁾, 有吉 紅也³⁾, 立川 (川名) 愛⁴⁾, 上野 貴将⁵⁾Yuetsu TANAKA¹⁾, Masaaki MIYAZAWA²⁾, Kouya ARIYOSHI³⁾,
Ai KAWANA-TACHIKAWA⁴⁾, Takamasa UENO⁵⁾¹⁾琉球大学大学院医学研究科免疫学講座, ²⁾近畿大学医学部免疫学教室, ³⁾長崎大学熱帯医学研究所臨床医学分野・長崎大学病院感染症内科, ⁴⁾東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野, ⁵⁾熊本大学エイズ学研究センター

1. はじめに

第24回日本エイズ学会学術集会のプログラム委員として、基礎研究分野のシンポジウムを企画するにあたり、そのうちの一つをHIV感染症に対する宿主免疫応答、また病態に関連する宿主因子の研究に焦点を当てたものにしたと考え、当該分野において長きに渡り独自のアプローチで研究を展開されて来られた田中先生(琉球大学)、宮澤先生(近畿大学)、有吉先生(長崎大学)、滝口先生(熊本大学)という4名の著名な第一線の研究者に「免疫と病態」と題したシンポジウムでご講演いただいた。田中先生には宿主の抗HIV因子について、in vitroでの、あるいは細胞免疫療法への応用を視野に入れたヒト化マウスでの研究結果についてご講演いただいた。また、HIV感染症の病態進行や予後は、ヒト個体によって著しく異なるため、HIVによる感染病態を明らかにするにはヒト個体レベルでの解析が欠かせない。宮澤先生、有吉先生、滝口先生には日本、あるいは海外でのコホートを基盤に行われたHIVに対するヒト感染抵抗性分子の探索や、免疫応答に関する研究についてご講演いただいた。本稿ではシンポジウムでのご講演内容を各先生にまとめていただき、総説とした。(なお、滝口先生は日本のHIV感染者をもとにしたHIVに対する細胞性免疫の解析結果についてご講演されたが、未発表のデータを多く含むため、この総説への掲載は辞退された。)本稿が、日本で行われているHIV感染症の免疫・病態に関する研究の最先端を理解していただく一助となれば幸いである。今後、このような基礎研究の成果の蓄積により「ヒトとHIVの競合、適応、淘汰」について理解を深めることで、やがてHIVを制御する新しいアプ

ローチが生まれてくると期待される。

2. HIV感染増殖を抑制する3つの方法：樹状細胞ワクチン、OX40刺激そしてCXCR4架橋

琉球大学大学院医学研究科免疫学講座 田中 勇悦

2-1 はじめに

我々はHIVの感染実験をin vitroやヒト化マウスで行い、宿主の抗HIV因子について研究を行っている。現時点において、CCR5指向性(R5)HIV-1の感染を抑制する3通りの方法を見つけている(図1)。第一は樹状細胞(DC)免疫による抗HIV感染因子であるCD4ファクターの誘導、第二はOX40刺激によるβケモカインの誘導、そして第三の新たな方法はCXCR4の架橋である。以下に研究成果概要を紹介する。

2-2 不活化DC免疫

DC免疫がエイズの治療や感染者の発症予防に効果的であることが治験やサル、ヒト化マウスを使った動物実験で報告され、米国のピッツバーグ大学を中心として臨床試験が展開されている。私たちは、ヒト化マウスの実験モデルにおいて、DC細胞免疫療法のエイズ制御への応用を検討している。最近、機能的DCの分化培養方法の簡素化を試みた。培養する細胞には通常精製単球に代えて末梢血単核細胞(PBMC)をそのまま用いた。PBMCにヒトGM-CSF、IL-4およびIFN-betaを添加して培養し、1日目にpoly I:C等の分化誘導因子と抗原(不活化HIV-1 IIIB(p24で50ng相当))を加えることにより、成熟化および抗原感作を1日間行った。免疫不全マウス(BALB/cA-Rag2/common gamma dKO)の脾臓内に分化誘導したバルクDCと同時に自家PBMCを移植した。1週間後、さらにDCを追加免疫した。ヒト型のT細胞免疫応答とIFN-γの産生で、抗体の産生をELISAで検討した。また、感染実験では、さらに1週間後、PBMCを追加接種し、翌日、CCR5

著者連絡先：上野貴将 (〒860-0811 熊本県熊本市本荘2-2-1
熊本大学エイズ学研究センター 上野プロジェクト
研究室)

2011年4月12日受付

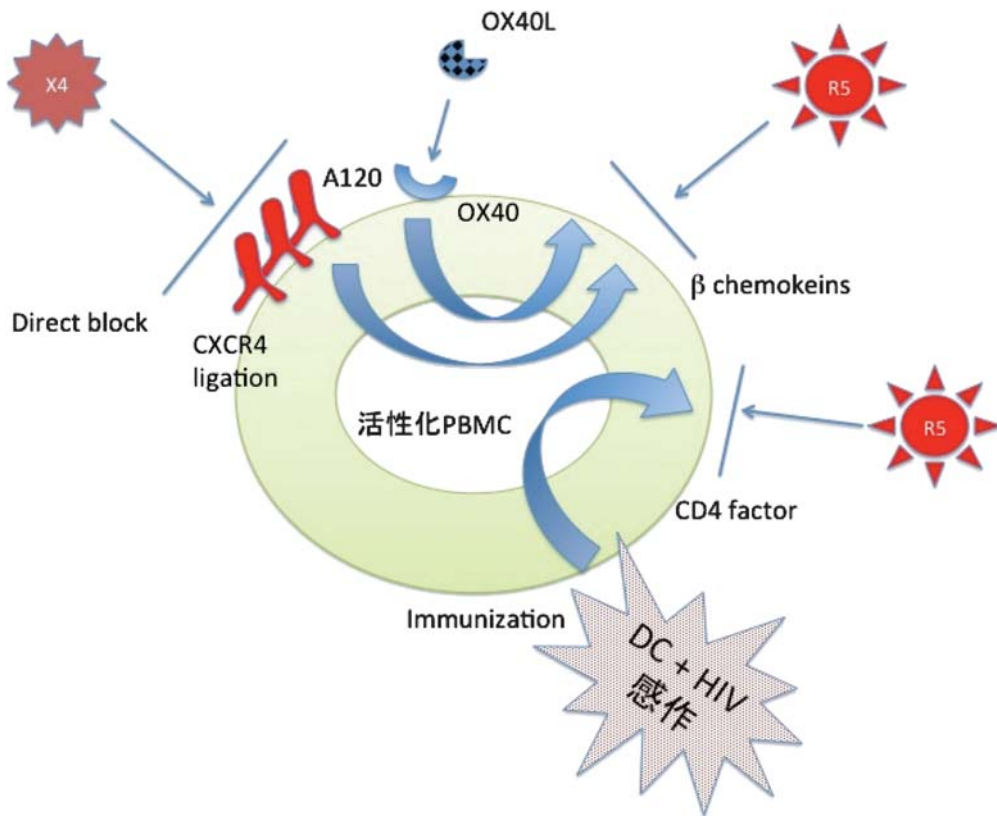


図 1 CCR5 指向性 HIV-1 の感染を抑制する 3 通りの方法

使用 HIV-1JR-FL を攻撃接種し、感染の有無を p24 アッセイで検討した。その結果、HIV-1 感染させた DC は、ヒト化マウス体内でヒト型の抗原特異的 T 細胞免疫応答を誘導した。このマウス群からは HIV-1 特異抗体は検出できなかったが、重要なことは、これら HIV-DC 免疫マウスは、R5 HIV-1 の攻撃感染に対して防御されたことである。免疫 CD4⁺T 細胞が産生する CD4 因子の関与が考えられる¹⁾。以上の結果は DC 免疫療法が HIV-1 感染症の治療に効果的であることを示唆し、さらに今回開発した DC 分化誘導方法が“時間と操作面”での簡略化プロトコルとなると考えている。

2-3 OX40 の刺激

OX40 は活性化 CD4⁺T 細胞に一過性に発現する TNFR ファミリー分子である。対応するリガンドである OX40L (gp34) との結合は T 細胞を共刺激し、細胞の生存やサイトカイン産生に寄与することが知られている。そこで、HIV-1 の初期感染における OX40L-OX40 応答の関与を明らかにするために、CCR5 使用 HIV-1 の活性化新鮮 PBMC における感染に対する OX40 刺激効果を検討した。健康人由来の新鮮 PBMC を anti-CD3 (OKT-3) 固相化プレート

内で抗 CD28 抗体 (可溶性) 存在下で活性化し、翌日、細胞を集めて R5 HIV-1 (JR-FL 株) に m.o.i. 0.005~0.01 で 2 時間感染させた。洗浄後、OX40L 発現細胞 (CEM/OX40L) や組換え OX40L (R&D 社製) を添加して 37℃ で培養した。HIV-1 の増殖は、培養上清中の p24 抗原を ELISA で測定することによりモニターした。感染細胞の計測には、細胞内 p24 染色を行った。その結果、R5 HIV-1 感染増殖は、OX40L の添加により濃度依存的に抑制された。また、この効果は、anti-OX40L や anti-OX40 阻止抗体、および anti-MIP-1 α 、anti-MIP-1 β 、anti-RANTES 中和抗体の混合液により解除された。R5 HIV-1 抑制性の MIP-1 α 、MIP-1 β および RANTES は、OX40 刺激により産生が増強され、その産生は anti-OX40 抗体で阻害された。以上の結果から、OX40L による活性化 PBMC の OX40 に対する副刺激は、R5 HIV-1 抑制能をもつ 3 種類の β ケモカインの産生を促進することにより、活性化 PBMC 培養内での R5 HIV-1 感染の広がりを抑制することが明らかにされた²⁾。しかし、OX40 刺激は CXCR4 使用 (X4) HIV-1 の感染促進に働くことが懸念され、CXCR4 アンタゴニスト等の併用が不可欠である。また、今回使用した

OX40L は組換え体や細胞株に発現させたものであるため臨床応用面で問題がある。現在、OX40L を自家 T 細胞に発現させる方法を見いだしている。

2-4 CXCR4 の架橋

CXCR4 は X4 HIV-1 の副受容体のみならず、多彩な免疫機能を受けもつ分子である。今回、新たな方法として検討したのは、抗 CXCR4 単クローン抗体が活性化初期の PBMC における R5 HIV-1 と X4 HIV-1 感染増殖にどのような影響を与えるかの点である。上記 OX40 の HIV-1 感染実験系において 1 日刺激培養した PBMC 培養に HIV-1 を感染させ、手持ちの抗 CXCR4 mAb 群を加えて培養し HIV-1 の増殖をモニターした。検討した抗 CXCR4mAb 群は認識エピトープの違いから 3 種類に分かれる³⁾。その結果、CXCR4 の ECL1 と ECL2 からなる構造的エピトープを認識する A120 という抗体の添加が X4 HIV-1 のみならず、同時に R5 HIV-1 の増殖を抑制した。この抗 CXCR4 抗体による R5 HIV-1 抑制のメカニズムについては現在までの解析の結果、 β ケモカイン、特に MIP-1 α の産生促進であることが判明した。その他の詳細については説明を急いでいる（論文投稿中）。

以上、本研究の成果はエイズ阻止を目的とする社会的要請において新たな抗 HIV-1 戦略を提供すると考えられる。

文献

- 1) Yoshida A, et al : J Virol 77 (16) : 8719-8728, 2003.
- 2) Tanaka R, et al : AIDS Research and Human Retroviruses 26 (10) : 1147-1154, 2010.
- 3) Tanaka R, et al : J Virol 75 (23) : 11534-11543, 2001.

3. HIV 感染抵抗性の分子機構 : Rac2 と APOBEC3

近畿大学医学部免疫学教室 宮澤 正顕

3-1 はじめに

HIV 感染の成立、または感染後の AIDS 病態発症を制御・修飾する宿主側の遺伝因子として、ケモカイン受容体及びそれらのリガンドの発現に影響する遺伝子の多型や、サイトカイン、C-type レクチン、NK 受容体の遺伝子多型、及び MHC 遺伝子群の多型が報告されている。これら宿主遺伝子多型のうち、MHC 遺伝子多型によって感染早期のウイルス複製抑制効果の差のかなりの部分が説明できるとされるが、報告されている HIV 感染感受性の個体差のうち、既知の宿主遺伝子多型によって説明可能なものは 15~20% と言われ¹⁾、HIV 感染抵抗性を規定する未知の宿主因子が存在すると考えられている。

HIV-1 曝露非感染者 (HIV-1-exposed seronegative individ-

uals : ESN) は、特定の HIV 感染パートナーと長年にわたって非防御的な性的接触を重ねていながら、血清中に抗 HIV IgG 抗体が検出されず、HIV ゲノムやプロウイルスも検出できない一群の人たちを指す²⁾。我々はイタリア及びタイコホートの ESN 集団を遺伝的に解析することにより、新たな HIV 感染抵抗性遺伝子を同定することを目指してきた。

3-2 Rac2 と APOBEC3

マウスレトロウイルス感染時に中和抗体産生を制御する *Rfv3* 遺伝子の表現型と ESN とのアナロジーから、我々は ESN 原因遺伝子の一つを第 22 染色体にマップした³⁾。候補領域に存在する約 150 の遺伝子の発現解析と、ESN で発現が増加している遺伝子の塩基配列比較から、small GTPase をコードする Rac2 のイントロン領域に機能性多型を見出し、現在その作用機構を解明しつつある。一方、*Rfv3* 遺伝子の分子実体はレトロウイルス複製制限因子 APOBEC3 の遺伝子多型であることを同定した⁴⁾。レトロウイルス感染抵抗性を示す系統では APOBEC3 遺伝子の発現量が高く、その N-末端アミノ酸配列が感受性系統のそれと異なっており、多型のある対立遺伝子産物間でキメラ分子を作成すると、N-末端側が抵抗性遺伝子の産物である場合に、レトロウイルス複製をより強く抑制する⁴⁾。

細胞内レトロウイルス複製抑制因子である APOBEC3 の多型が、どのようにしてウイルス中和抗体産生を制御するかも明らかになりつつある⁵⁾。APOBEC3 遺伝子多型は B リンパ球抗原受容体の多様性形成には影響せず、感受性の APOBEC3 対立遺伝子を持つ系統でもヘルパー T リンパ球を感作することで中和抗体産生を誘導できる。しかし、マウスでは APOBEC3 は B リンパ球に選択的に強く発現しており、APOBEC3 欠損下ではレトロウイルス感染に伴って B リンパ球の多クローン性活性化が起こるとともに、骨髄から二次リンパ組織に流入したばかりの移行型 (transitional) B リンパ球が著しく減少する。実際、APOBEC3 欠損下では、レトロウイルス感染に伴って B リンパ球に NK 受容体のリガンドである RAE-1 が発現する⁶⁾。これらの事実は、これまで異種由来レトロウイルスの感染制御因子であると考えられていた APOBEC3 が、その生理機能として B リンパ球を同種指向性レトロウイルス感染から護り、これにより中和抗体産生能を維持している可能性を示す (図 2)。

我々は ESN 集団でも APOBEC3G の遺伝子発現が高く、単球における APOBEC3G タンパク質発現が対象に較べ有意に高いことを見出している⁷⁾。今後、単球・樹状細胞やリンパ球における APOBEC3 や Rac2 の発現と HIV-1 感染抵抗性の関係を追求していくことが重要と考える。

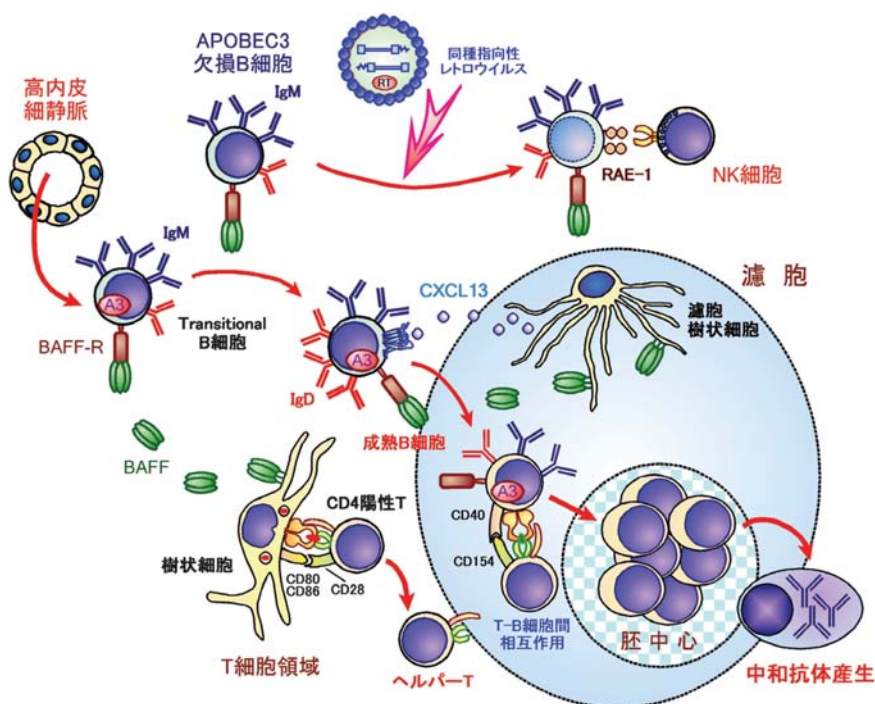


図 2 APOBEC3 遺伝子多型がレトロウイルス中和抗体産生を制御するしくみ。APOBEC3 (A3) は B リンパ球に選択的に高発現し、骨髄から二次リンパ組織に移行したばかりの transitional B リンパ球をレトロウイルス感染から護っている。高機能型の APOBEC3 が欠損する条件下では B リンパ球にレトロウイルスが感染し、おそらく染色体 DNA の損傷に伴って細胞表面に NK 受容体のリガンド RAE-1 の発現を誘導する。このため、機能的な APOBEC3 の欠損下ではレトロウイルス感染に伴って transitional B 細胞が減少し、多クローン性の B リンパ球活性化も相まって、ウイルス中和抗体産生が阻害される。

文献

- 1) An P, Winkler CA : Host genes associated with HIV/AIDS: advances in gene discovery. Trends Genet 26 : 119-131, 2010.
- 2) Miyazawa M, Lopalco L, Mazzotta F, Lo Caputo S, Veas F, Clerici M : The "immunologic advantage" of HIV-exposed seronegative individuals. AIDS 23 : 161-175, 2009.
- 3) Kanari Y, Clerici M, Abe H, Kawabata H, Trabattoni D, Lo Caputo S, Mazzotta F, Fujisawa H, Niwa A, Ishihara C, Takei YA, Miyazawa M : Genotypes at chromosome 22q12-13 are associated with HIV-1-exposed but uninfected status in Italians. AIDS 19 : 1015-1024, 2005.
- 4) Takeda E, Tsuji-Kawahara S, Sakamoto M, Langlois M-A, Neuberger MS, Rada C, Miyazawa M : Mouse APOBEC3 restricts Friend leukemia virus infection and pathogenesis in vivo. J Virol 82 : 10998-11008, 2008.
- 5) Tsuji-Kawahara S, Chikaishi T, Takeda E, Kato M, Kinoshita S, Kajiwara E, Takamura S, Miyazawa M : Persistence of viremia and production of neutralizing antibodies differentially regulated by polymorphic APOBEC3 and BAFF-R loci in Friend virus-infected mice. J Virol 84 : 6082-6095, 2010.
- 6) Ogawa T, Tsuji-Kawahara S, Yuasa T, Kinoshita S, Chikaishi T, Takamura S, Matsumura H, Seya T, Saga T, Miyazawa M : Natural killer cells recognize Friend retrovirus-infected erythroid progenitor cells through NKG2D-RAE-1 interactions in vivo. J Virol in press, 2011.
- 7) Biasin M, Piacentini L, Lo Caputo S, Kanari Y, Magri G, Trabattoni D, Naddeo V, Lopalco L, Clivio A, Cesana E, Fasano F, Bergamaschi C, Mazzotta F, Miyazawa M, Clerici M : APOBEC3G : A possible role in resistance of HIV-exposed seronegative individuals. J Infect Dis 195 : 960-

964, 2007.

4. 北タイ HIV コホートから学ぶエイズ免疫・病態

長崎大学熱帯医学研究所臨床医学分野・
長崎大学病院感染症内科 有吉 紅也

4-1 はじめに

臨床検体を用いた実験結果からその臨床的意義を見出すには、十分なサンプルサイズと正確な臨床疫学情報が揃った、また可能な限りバイアスのない集団を対象とした追跡率の高いコホート研究が有用である。臨床疫学的に良質のコホートが開発されると、その応用範囲も広がる。筆者らはタイ国立衛生研究所 (NIH) との共同で、アジアでエイズ流行の最前線である北タイに位置するランパン病院 HIV 外来において HIV 感染者およびその配偶者を対象とした一連のコホート研究 (ランパン HIV コホート) を立ち上げ、その運営に関わってきた。本稿では、さらなる日タイ国際共同研究の促進を期待し、本コホートの全体像とコホートから学んだエイズ免疫・病態について紹介する。

4-2 ランパン HIV コホートの背景

ランパン HIV コホートは、日本国際協力機構 (JICA) によるタイ NIH 機能強化プロジェクトの一環として、タイ NIH の実験機能を臨床研究へ活用するために開発された。タイ NIH は、バンコク近郊のノンタブリ県に位置するが、あえてコホートサイトとして北タイのランパン県を選んだ。その理由は、エイズ流行がタイ国内でも 5 番目に高いこと、また患者が属するコミュニティの把握が比較的容易なため、高い追跡率が期待できることにある。加えて、この地域の総合病院は、ランパン病院しかなく、同病院 HIV 専門外来を担当する医療従事者と患者との極めて良好な信頼関係が確立されており、バイアスのより少ない

患者集団が得られることがある。実際、同外来を受診する患者の 95% 以上が本コホートへの参加に同意した。また、同外来が設置された 1995 年にさかのぼった 1110 名の後向きコホートにおいても、97.4% という高い追跡率が得られた^{1,3)}。

図 3 にランパン HIV コホートの全体像を示し、以下に各コホートの詳細を説明する。尚、各研究成果の詳細については、下記発表論文を参照ください。

4-3 HIV 自然経過前向きコホート (Prospective Natural History Cohort)

本コホートは、タイ国内で抗 HIV 薬物が普及する 2002 ~04 年以前に開始したことから、患者死亡をエンドポイントとする HIV 感染自然経過に影響を与えるリスク因子解析ができる最後のコホートとなった。また、臨床検体を系統的に採取・保存したことから、様々な基礎科学領域の研究者らとの国際共同研究へと発展した。これまで、初期の 2 年間に参加した 756 名を 2004 年まで追跡した情報をもとに、*IL-4*, *RANTES*, *TIMI* といった宿主遺伝子多型と生存との相関が見出され報告した^{6,13)}。さらに、*GBV-C* や *HBV*, *HCV* 重複感染の HIV 感染自然経過への影響について調べた研究成果が現在投稿準備中である。

4-4 HIV カップルコホート (Discordant Couple Cohort)

北タイ HIV 流行の特徴は夫婦間感染である。そこで、コホート対象患者に積極的に配偶者の参加も促した結果、65 組の夫婦において HIV 伝播前後における Gag 領域アミノ酸変異を研究することが可能になった¹⁵⁾。また、HIV に暴露されたが感染に抵抗性を示す配偶者が 184 名参加した。夫婦間の性行動を調べることで、これらの配偶者のなかに生物学的に HIV 感染に対し抵抗性を有する配偶者が蓄積していることが判明し¹¹⁾、*DCSIGNR* や *CCR2*, *CCR5* さらに *Rac2*, *HLA* などの遺伝子多型研究へと繋がった^{8,10)}。

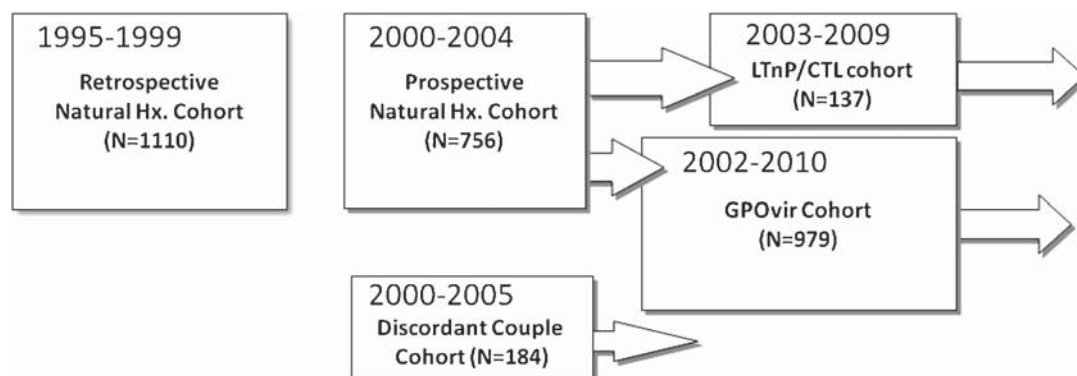


図 3 ランパン HIV コホートの全体像と流れ

4-5 エイズ進行遅延感染者コホート (LTnP/CTL Cohort)

前述の自然経過前向きコホートは、経過を追う中で、未治療にも関わらず免疫が維持されているエイズ進行遅延感染者 (Long-term non/slow progressor, LTnP) が残った。これらの患者からは、定期的に新鮮血が得られ、細胞傷害性 T リンパ細胞 (CTL) 免疫反応を、Elispot と Gag オーバーラッピングペプチドなどを用いて詳細に追跡することが可能となった。その結果、LTnP 137 名の観察から、48 か所の新たな Gag CTL エピトープ領域を推定するに至った。さらに p24 領域に対する CTL 圧が臨床経過と相関することを証明した (投稿中)。

4-6 ランバン HIV コホートから得られたもの

本コホート研究を応用して得られる研究課題は広い。本稿で紹介したエイズ免疫・病態以外にも、臨床疫学^{4, 7, 9, 16)}、社会科学¹²⁾、ウイルス学^{2, 5)}、さらに抗ウイルス薬普及後は GPOvir Cohort として薬物治療分野にまで研究成果が広がった¹⁴⁾。現在は、HIV/HBV 重複感染者における 3TC 単剤暴露の影響についての研究が進行中である。

本コホートを立ち上げた当初の目的は、タイ NIH の実験機能を臨床研究へ活用し、純粋に研究成果を通じて国際貢献することであり、実際に本コホートが促進した日タイ国際共同研究は、多くの研究成果を生み出した。一方で、タイ人研究者への技術移転によりタイ人研究者の手で研究を実施することをこれらの共同研究の原則とした結果、多くのタイ人研究者の人材育成に繋がった意義は大きい (5 名が博士課程を修了)。

最後になったが、これまで支援をいただいたすべての研究者と研究財団、特に JICA、日本エイズ予防財団、ヒューマンサイエンス振興財団、長崎大学 GCOE プログラムに深謝したい。そして、参加してくれたすべての感染者に感謝すると同時に、亡くなった 1,463 名の患者の冥福を祈りたい。

発表論文

- 1) Pathipvanich P, Ariyoshi K, Rojanawiwat A, et al : The effect of antiretroviral drug therapy on the mortality of HIV-1 infected patients attending a Day Care Center clinic in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 32 : 157-160, 2003.
- 2) Saeng-Aroon S, Wichukuchinda N, Myint L, et al : Study of antiretroviral drug resistant HIV-1 genotypes in northern Thailand ; roles of mutagenically-separated PCR (MS-PCR) as a tool for monitoring AZT-resistant HIV-1 in resource limited countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 36 : 1051-1056, 2004.
- 3) Pathipvanich P, Rojanawiwat A, Ariyoshi K, et al : Mortality analysis of HIV-1 infected patients for prioritizing anti-

retroviral drug therapy. *J Med Assoc Thai* 87 : 951-954, 2004.

- 4) Rojanawiwat, A, Miura T, Thaisri H, et al : Frequent detection of Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus but not JC virus DNA in cerebrospinal fluid samples from human immunodeficiency virus-infected patients in Northern Thailand. *J Clin Microbiol* 43 (7) : 3484-3486, 2005.
- 5) Wichukchinda N, Shiino T, Srisawat J, et al : Heterosexual transmission of novel CRF01_AE and subtype B recombinant forms of HIV-1 in northern Thailand. *AIDS Res Hum Retroviruses* 21 (8) : 734-738, 2005.
- 6) Wichukchinda N, Nakayama EE, Rojanawiwat A, et al : Protective effects of IL4-589T and RANTES-28G on HIV-1 disease progression in infected Thai females. *AIDS* 20 (2) : 189-196, 2006.
- 7) Pumpradit W, Ariyoshi K, Petkanchanapong W, et al : Mycobacterium avium and Burkholderia pseudomallei (Meliodosis) coinfection in an HIV-positive patient. *Asian Pac J Allergy Immunol* 24 (4) : 239-243, 2006.
- 8) Wichukchinda N, Kitamura Y, Rojanawiwat A, et al : The polymorphisms in DC-SIGNR affect susceptibility to HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23 (5) : 686-692, 2007.
- 9) Saeng-Aroon S, Yoshida LM, Ariyoshi K, et al : An Efficient Tool for Surveying CRF01_AE HIV Type 1 Resistance in Thailand to Combined Stavudine-Lamivudine-Nevirapine Treatment Mutagenically Separated PCR Targeting M184I/V. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23 (12) : 1461-1468, 2007.
- 10) Wichukchinda N, Nakayama EE, Rojanawiwat A, et al : Effects of CCR2 and CCR5 Polymorphisms on HIV-1 Infection in Thai Females. *J Acquir Immune Defic Syndr* 47 (3) : 293-297, 2008.
- 11) Rojanawiwat A, Ariyoshi K, Pathipvanich P, et al : Substantially Exposed but HIV-Negative Individuals Are Accumulated in HIV-Serology-Discordant Couples Diagnosed in a Referral Hospital in Thailand. *Jpn J Infect Dis* 62 (1) : 32-36, 2009.
- 12) Tsuchiya N, Pathipvanich P, Yasuda T, et al : Demographic, socio-economic, behavioral and clinical factors predicting virologic failure with generic fixed-dose combination antiretroviral therapy before universal health insurance coverage in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 40 (1) : 71-82, 2009.
- 13) Wichukchinda N, Nakajim T, Saipradit N, et al : TIM1 haplotypes control the disease progression to AIDS in a HIV-

- 1-infected female cohort in Thailand. *AIDS* 24 (11) : 1625-1631, 2010.
- 14) Saeng-Aroon S, Tsuchiya N, Auwanit W, et al : Drug-resistant mutation patterns in CRF01_AE cases that failed d4T + 3TC + nevirapine fixed-dosed, combination treatment: Follow-up study from the Lampang cohort. *Antiviral Res* 87 (1): 22-29, 2010.
- 15) Gesprasert G, Wichukchinda N, Mori M, et al : HLA-associated immune pressure on Gag protein in CRF01_AE-infected individuals and its association with plasma viral load. *PLoS One* 5 (6) : e11179, 2010.
- 16) Rojanawiwat A, Tsuchiya N, Pathipvanich P, et al : The impact of the National Access to Antiretroviral Program on the incidence of opportunistic infections in Thailand. *International Health*, 2011 (in press)