

2000/034 ~ 1050/

創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業

平成12年度

# エイズ医薬品等開発研究

## 研究報告書

財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

平成12年度

エイズ医薬品等開発研究

研究報告書

# 目 次

課題番号

## 第1分野 抗エイズウイルス薬、エイズ不随症状に対する治療薬の開発に関する研究

|       |   |       |    |    |
|-------|---|-------|----|----|
| 10101 | 国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究            | 福武 勝幸 | …… | 1  |
| 10102 | エイズ医薬品候補物質のスクリーニング研究  | 棚元 憲一 | …… | 13 |
| 10103 | HIV第二受容体拮抗剤を基盤分子とする戦略的抗エイズ剤の創製と実用化                          | 藤井 信孝 | …… | 16 |
| 10104 | HIVインテグラーゼおよび複製を制御する蛋白質を標的とする抗ウイルス剤の開発                      | 藤原 民雄 | …… | 22 |
| 10105 | アポトーシス抑制作用を有する新規抗エイズ薬の開発                                    | 吉野公一郎 | …… | 28 |
| 10106 | 細胞性因子を標的にした抗HIV薬の開発研究                                       | 金岡 昌治 | …… | 35 |
| 10107 | カリニ肺炎のゲノム創薬研究   | 西村 暹  | …… | 46 |
| 10108 | 逆転写酵素阻害剤の併用療法に関する研究   | 湯浅 聡  | …… | 51 |
| 10109 | 難薬剤耐性且つ多機能を指向した抗エイズ薬の開発及び抗CCR5-CXCR4キメラ環状テトラデカペプチド抗体による感染防御 | 加藤 英夫 | …… | 61 |
| 10110 | 遺伝子発現制御機能を持つ亜鉛サイクレン錯体による抗エイズ薬の研究                            | 山本 直彦 | …… | 72 |
| 10111 | HIV-1の細胞侵入機構の解析による抗エイズウイルス薬の開発                              | 鈴木 達夫 | …… | 77 |
| 10113 | 新規クロニング翻訳調節蛋白やIL-15、IL-16、CD26阻害剤によるエイズおよびエイズ付随症状の治療・診断研究   | 岩倉洋一郎 | …… | 88 |

## 第2分野 エイズワクチン等エイズ発症防止薬の開発に関する研究

|       |  |       |    |     |
|-------|--|-------|----|-----|
| 10201 | HIV日本人株及び東南アジア株に対するワクチンの開発とAIDS予防法に関する研究 | 小室 勝利 | …… | 99  |
| 10202 | HIV-1vpr遺伝子を用いたHIV感染細胞のアポトーシスによる排除技術の開発  | 森田 裕  | …… | 115 |
| 10204 | HIVによる免疫機能不全を治療・予防する新規ワクチンの開発            | 金子有太郎 | …… | 121 |

## 第3分野 抗エイズ薬開発のための基盤技術の開発等に関する研究

|       |                                     |       |    |     |
|-------|-------------------------------------|-------|----|-----|
| 10301 | エイズ治療薬開発のための評価スクリーニング系の開発           | 永井 美之 | …… | 133 |
| 10303 | HIVの病原性遺伝子Nefを標的とした抗AIDS薬開発のための基盤研究 | 松田 道行 | …… | 144 |

## 第2分野

# エイズワクチン等エイズ発症防止薬 の開発に関する研究

## HIVによる免疫機能不全を治療・予防する新規ワクチンの開発

所属 味の素株式会社医薬事業本部理事  
主任研究者 金子 有太郎

要旨：HIV の任意の抗原ペプチドをセロビオースリジンデンドリマーと結合させて得られる新しい合成ワクチンであるデンドリマー型エイズワクチンの合成を試みた。本年度はセロビオースリジンデンドリマーの反応性を制御するために、セロビオースの還元末端をメチル化した Methyl4'-(2-carboxyl-ethyl)-2,3,6,2',3',6'-hexabenzyl-cellobioside を合成した。HIV の抗原ペプチドとして、エンベロープ糖蛋白質 gp120 の V3 ループに相当する部分蛋白質を環状ペプチドとして分子設計し調製した。この環状ペプチド抗原をセロビオースリジンデンドリマーに結合させる試みを行い、反応物を得た。その特性を解析中である。

また、有用なワクチンを開発する為に HIV による免疫不全の誘導メカニズムを解析した。

HIV-1 と HIV-2 のそれぞれ外被糖蛋白 gp120、gp105 の CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>細胞に対する生理活性と比較した。その結果 HIV-2 感染における感染力、およびその後の免疫不全発症性が共に HIV-1 に比べて弱い原因のひとつとして外被糖蛋白の違いによることが示された。さらに、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) においては抗 HIV 作用の強い事が知られている。その理由として SLE 患者で認められるヒト内在性レトロウイルス由来の抗体産生によることが示唆され、ヒト内在性レトロウイルスの抗原を用いる有用なワクチン開発の可能性が示唆された。

### 1. 研究組織

- (1) 味の素株式会社 医薬事業本部 金子有太郎 理事
- (2) 帝京科学大学 理工学部 瓜生敏之 教授
- (3) 順天堂大学 医学部 関川巖 助教授
- (4) 順天堂大学 医学部 八木田秀雄 助教授
- (5) 東海大学 医学部 垣生園子 教授
- (6) 東京医科歯科大学 医学部 山本直樹 教授
- (7) 東京大学医科学研究所 森本幾夫 教授

### 2. 研究目的

多様に変化する HIV に対し env、pol、gag、tat 或いは nef 由来のいろいろな抗原蛋白を任意に表現する合成ワクチンを調製する。抗原蛋白を表現する母体としてセロビオースリジンデンドリマーを合成し、抗原蛋白のモデルとして HIV-1gp120 の V3 領域のペプチドを用いこれを結合させる。

また、HIV 感染による免疫不全に至る機構を検討する。とくに HIV-2 感染者、SLE 患者においては抗 HIV 作用の強いことに着目し、その理由を検討しワクチン開発の基礎を固める。

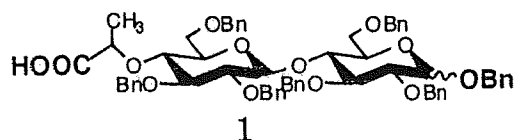
### 3. 研究方法

#### 3-1 デンドリマー型エイズワクチンの合成

##### 3-1-1 糖鎖リジンデンドリマーの合成

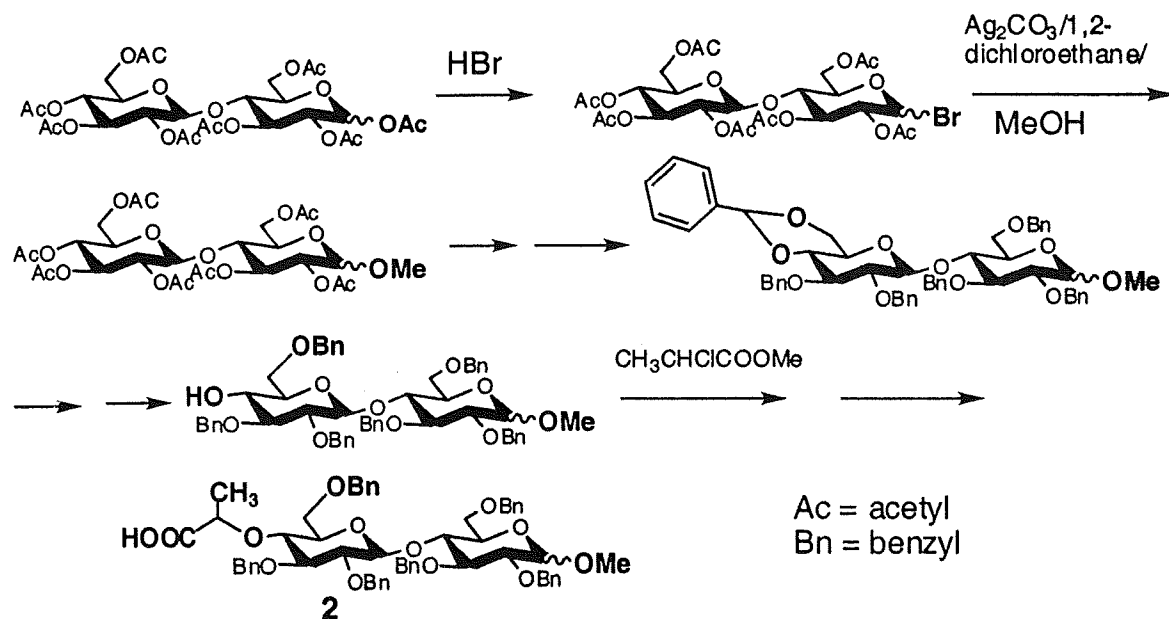
##### 3-1-1-1 セロピオース誘導体の合成

2糖のセロピオースを出発原料にして、構造式(1)に示されるセロピオース誘導体 Perbenzylated 4'-(2-carboxyethyl)-cellobiose を 8 段階の反応で得る。



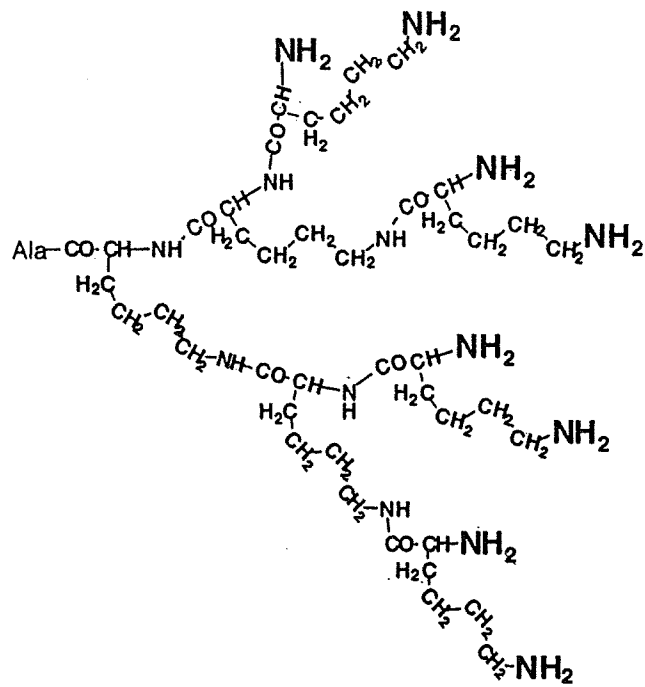
##### 3-1-1-2 還元末端にメチル基を導入したセロピオース誘導体の合成

リジンデンドリマーに結合させるセロピオース誘導体を作る。すなわち、セロピオースを出発原料として 9 段階の反応により、Methyl 4'-(2-carboxyethyl)-2,3,6,2',3',6'-hexabenzyl-cellobioside(2)を得る。



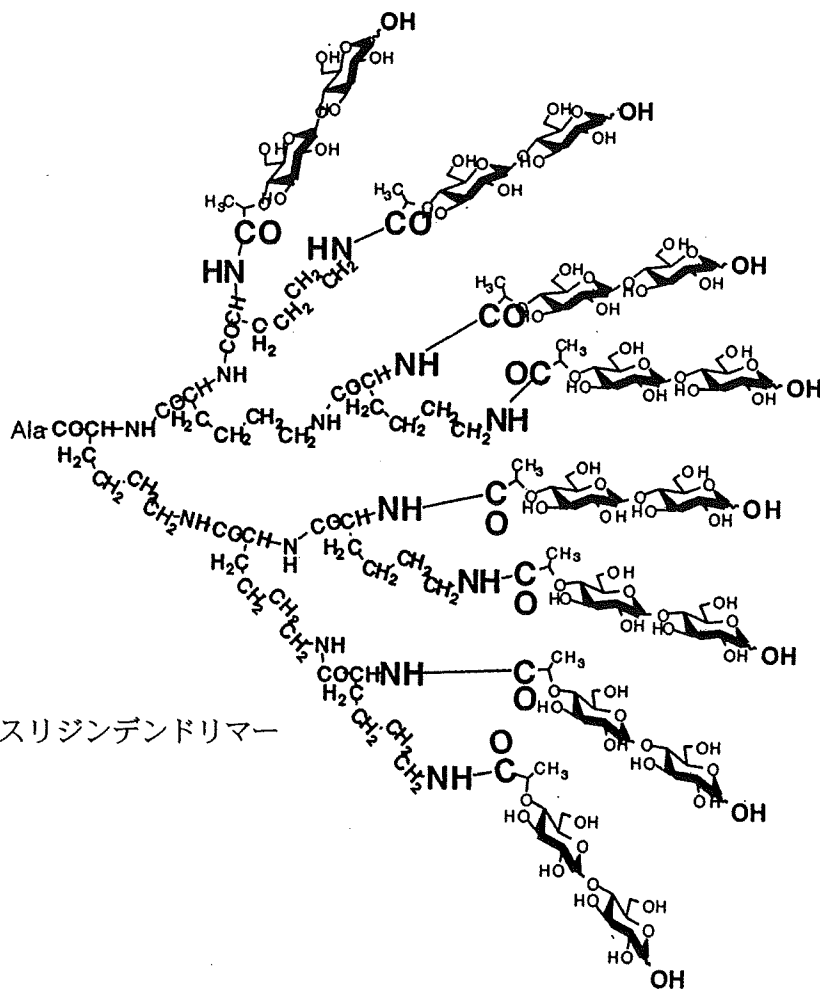
##### 3-1-1-3 リジンデンドリマー第3世代の合成

アラニルリジンメチルエステルの1つのアミノ基に Di-Boc-lysine を結合させてリジンデンドリマー第1世代を作る。Di-Boc 基を  $\text{CF}_3\text{COOH}$  で外して還元したリジンのアミノ基に Di-Boc-lysine を結合させてリジンデンドリマー第2世代を得る。同様にして、Di-Boc 化リジンデンドリマー第3世代を作る。アミノ基フリーのリジンデンドリマー第3世代(3)



リジン dendリマー

3



セロビオースリジン dendリマー

5

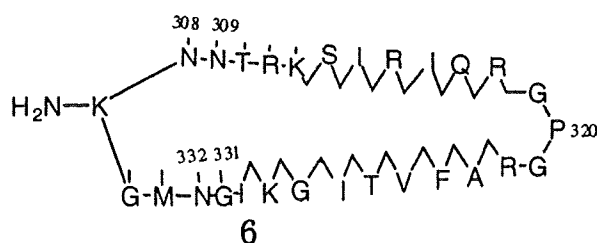
は、次の反応の直前に作って使用する。

### 3-1-1-4 セロピオースーリジン dendriマー第3世代の合成

Di-Boc 化リジン dendriマー第3世代を脱 Boc 化して得られる、アミノ基フリーのリジン dendriマー第3世代にセロピオース誘導体 1 を反応させて、パーベンジル化セロピオースーリジン dendriマー第3世代 (4) を合成する。シリカゲルカラムクロマトグラフで単離精製して、白色固体を得る。セロピオースーリジン dendriマー第3世代 (5) は、4 を次の反応の直ぐ前に脱ベンジル化して得る。

### 3-1-1-5 環状ペプチド抗原の分子設計と調製

下記 (6) に示される V3 ループを環状化した抗原ペプチドシーケンスを調製する。



### 3-1-1-6 合成エイズワクチンの調製

脱ベンジル化したセロピオースーリジン dendriマー第3世代 5 (4mg) を、10mg の 6 と還元アミノ化反応で結合させた。白色固体が生成した。

### 3-1-1-7 オルニチン dendriマーの合成

HIV 抗原ペプチドを結合させる母体としてリジン dendriマーに加えて、オルニチン dendriマーをリジン dendriマー合成に従って、オルニチン dendriマー第2および第3世代を合成した。

## 3-2 抗 HIV-1 作用を有する疾患 (HIV-2 感染症、SLE) における HIV-1 抵抗性機序の解析

細胞培養と染色：健常者ヒト末梢血 (peripheral blood mononuclear cell; PBMC) は、Ficol-Paque 法にて分離し、CD4 および CD8 陽性 T 細胞の分離・精製は、immunoabsorption column (Collect; Biotex Labs Inc.) にて行った。細胞 ( $1 \times 10^6$  cells/well) は、10%FCS 添加 RPMI-1640 培養液を用い、37 度、5%CO<sub>2</sub> インキュベーターで、バキュロウイルスを用い作製されたリコンビナント HIV 外被糖蛋白、HIV-1gp120 あるいは HIV-2gp105 (1- $\mu$ g/ml: Intracel Co.) と共に 24 時間培養した。細胞は、FITC にてラベルされた抗 gp120



抗体、抗 gp105 抗体 (Intracel Co.) にて染色し FACStar (Becton Dickinson) にて解析した。一部の実験では、抗原の結合部位を決定するために、CD8  $\alpha$  や  $\beta$  に対する抗体 (Becton Dickinson) を用いた。

ケモカイン・サイトカイン産生：上記細胞培養後の培養上清中の各種ケモカイン・サイトカイン活性は ELISA 法 (Amersham International plc.) にて測定された。

RQ-PCR 法：リンパ球からのメッセンジャーRNA (mRNA) は QIAam RNA B lood Mini Kit (QIAGEN Inc.) にて精製し cDNA は、First Strand Standard cDNA Synthesis Kit (Amersham International plc.) にて作成した。HERV clon4-1 の量的測定は real time quantitative (RQ)-PCR 法にて行われ、このために TaqMan fluorogenic system (ABI 7700 Sequence Detection system: Perkin Elmer Applied Biosystems) を用いた。

#### 4. 研究結果

##### 4-1 デンドリマー型エイズワクチンの合成

##### 4-1-1 セロビオース-リジンデンドリマーの合成

セロビオース誘導体 1 (2.1g) とリジンデンドリマー第 3 世代 3 世代 (0.37g) を BOP 試薬とジイソプロピルエチルアミンを使って縮合させて、パーベンジル化セロビオース-リジンデンドリマー第 3 世代 4 を調製した。収量は 1.14g であった。4 の脱ベンジル化は Pd (OH)<sub>2</sub> 触媒を使って行い、5 を得た。Fig.1 に示す 5 の NMR で見ると、ベンジル基はほぼ完全に外れている。このような中分子量のベンジル化された化合物の脱ベンジル化は、困難であることが知られている。水酸化パラジウムは、ベンジル基を外すのに有効な還元触媒であった。

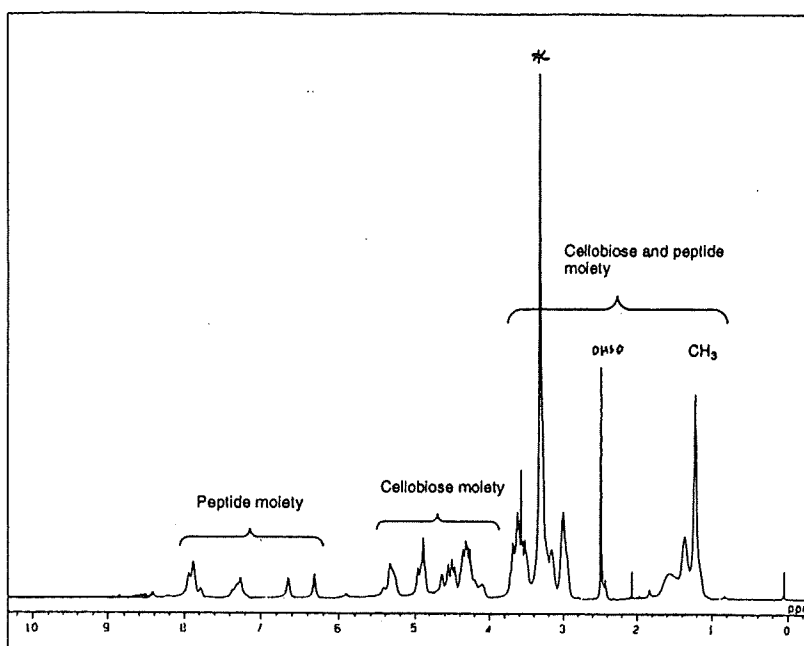


Figure 1. 500 MHz <sup>1</sup>H NMR Spectrum of cellobiose-lysine dendrimer generation 3.

#### 4-1-2 オルニチン dendrimer 第2および第3世代の合成

オルニチン dendrimer はあまり報告例がない。リジン dendrimer の合成方法を適用して、オルニチン dendrimer 第2および第3世代を合成した。結果を Table 1 に要約する。オルニチン dendrimer 第1世代 2.19g とジボック-オルニチン 5.17g を BOP 試薬と DIEA で縮合させたとき、2.35g (51.1%) のオルニチン dendrimer 第2世代が生成した。同様に、第2世代が生成した。同様に、第2世代 0.48g を用い、ジボック-オルニチン 1.40g と反応させると 0.50g (51.3%) の第3世代が得られた。NMR で調べると、目的物の dendrimer 第3世代まで生成していることが分かった。オルニチン dendrimer 第2世代および第3世代の収率、51.1%および51.3%は、比較的高かった。この化合物は糖鎖 dendrimer を作るのに、今後役立つだろう。

Table 1. Synthesis of Ornithine Dendrimer Generation 2 and 3

| Starting dendrimer             | Di-Boc-ornithine | BOP <sup>a)</sup> | DIEA <sup>b)</sup> | DMF <sup>c)</sup> | Yield |      |
|--------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------|------|
| g (mmol)                       | g (mmol)         | g (mmol)          | g (mmol)           | ml                | g     | %    |
| <u>Ornithine dendrimer G 2</u> |                  |                   |                    |                   |       |      |
| 2.19 (5.0) <sup>d)</sup>       | 5.17 (10)        | 4.46 (10)         | 4.68 (27)          | 4.8               | 2.35  | 51.1 |
| <u>Ornithine dendrimer G 3</u> |                  |                   |                    |                   |       |      |
| 0.48 (0.56) <sup>e)</sup>      | 1.40 (2.73)      | 1.19 (2.7)        | 1.10 (6.3)         | 2.9               | 0.50  | 51.3 |

a) BOP reagent. b) Diisopropylethylamine. c) Dimethylformamide. d) Ornithine dendrimer generation 1. e) Ornithine dendrimer generation 2.

#### 4-1-3 環状ペプチドシーケンスの合成

昨年度の研究で糖鎖 dendrimer の還元末端の反応が高かった。そのため、エイズウイルスの部分ペプチドシーケンスを両末端で糖鎖 dendrimer 表面に固定しようとして、糖鎖 dendrimer の還元末端に還元アミノ化反応でリジンのアミノ基を結合させるには、1個のアミノ基でなければならないと思われた。環状ペプチドシーケンスは、抗原性が高いと言われている V3 ループの 308~333 番目のシーケンスに、グリシン (334) - リジン (335) を挿入して、環化させ、環状化 V3 ループペプチドを得た。

#### 4-1-4 環状ペプチド抗原を付けた dendrimer 型エイズワクチンの合成

セロピオース-リジン dendrimer-5 (4mg) と V3 ループ環状ペプチド抗原 (10mg) を  $\text{BH}_3 \cdot \text{pyridine}$  錯体を用いて還元アミノ化反応で結合させた。白色の生成物が得られた。現

在、構造の確認を行っている。

#### 4-2 抗 HIV 作用を有する疾患 (HIV-2 感染症、SLE) における HIV-1 抵抗性機序の解析

##### 4-2-1 HIV-1 と HIV-2 の外被糖蛋白の免疫機能に及ぼす差異。

HIV-1 と HIV-2 の外被糖蛋白 (gp120、gp105) の CD4 および CD8 陽性 T 細胞への結合能を検索した結果、いずれの外被糖蛋白も CD4 陽性 T 細胞に結合するが、CD8 陽性 T 細胞には gp120 は結合しないものの、gp105 はその量依存的に結合能を示した (Fig2)。結果には示さないが、種々のモノクローナル抗 CD8 抗体を用いた結合阻止実験の結果、gp105 の CD8 抗原への結合部位は、CD8- $\alpha$  鎖上にあることが判明した。

この両外被糖蛋白の、HIV-1 感染に対し促進的・抑制的に作用することの知られている各種サイトカイン、ケモカイン産生に及ぼす影響について検討した。その結果、gp105 は、gp120 に比べ PBMC から、HIV 感染に対し抑制的に作用する MIP-1 $\alpha$ 、 $\beta$  や RANTES などのケモカインおよび、IFN- $\gamma$ 、IL-16 などのサイトカイン産生を強く促した。一方、HIV 感染を促進する IL-4 は、gp105 に比べ gp120 刺激によってその産生がより強く認められた (Fig3A、Fig4)。また、gp105 によるこうしたケモカイン産生は CD4 陽性 T 細胞に比べ CD8 陽性 T 細胞から主に産生されていることが判った (Fig3B-D)。

##### 4-2-2 SLE 患者における HERV 遺伝子の転写・翻訳とそれに対する抗体産生。

SLE 患者の抗 HIV 作用を検討する目的で、報告者らは HIV と相同性を持つ可能性の高い HERV clone4-1 遺伝子の SLE 患者での転写・翻訳及び、抗体産生につき検討した。その結果、SLE 患者では HERV clone4-1 遺伝子の転写が健常者や慢性関節リウマチ (RA) 患者に比べ著しく亢進していた。(Fig5)。また一部の SLE 患者のリンパ球からは clone4-1 の gag 遺伝子産物が同定され、約 50% の SLE 患者ではこれに対する血清抗体が認められたが、健常者や RA 患者ではこうしたことはなかった。同様の現象は、SLE 患者においては、clone4-1 の env についても認められた (データ未提示)。

## 5. 考察

### 5-1 デンドリマー型エイズワクチンの合成

昨年度は、両末端フリーの HIV 抗原ペプチド V3 ループとセロピオースリジンデンドリマーを反応させて得られた、V3 ループペプチド 1 に対してセロピオースリジンデンドリマー 2 の割合の化合物である。しかし反応する V3 ペプチドのフリー末端アミノ基が結合する-OH 基の特定が困難で構造式の確認には至らなかった。本年度は V3 ループペプチドを環状化させ反応部位アミノ基を 3-1-1-5 の (6) に示されるように調整し、セロピオースリジンデンドリマーの末端-OH 基と結合させるように試みた。反応は進み、白色固体が得られた。その物質の組成および構造式を現在検討中である。

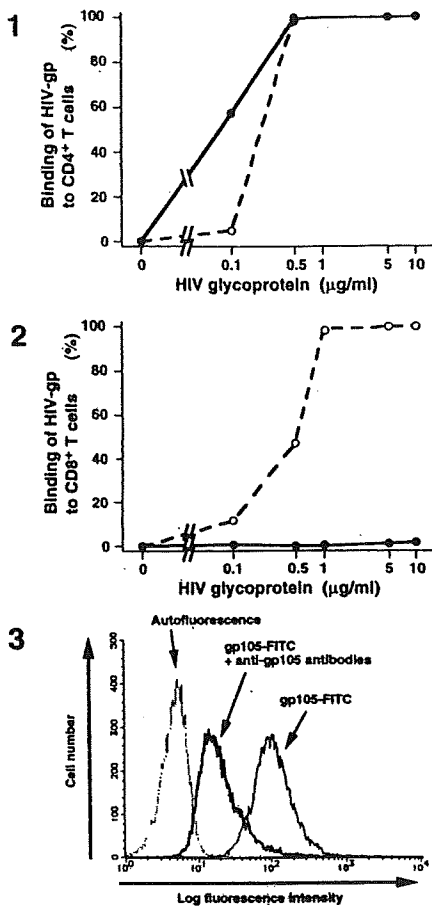


Fig2: CD4 (1)とCD8 (2)陽性T細胞に対するHIV-1 gp120 (●)とHIV-2 gp105 (○)の結合能。抗gp105抗体によるgp105結合阻止実験(3)。

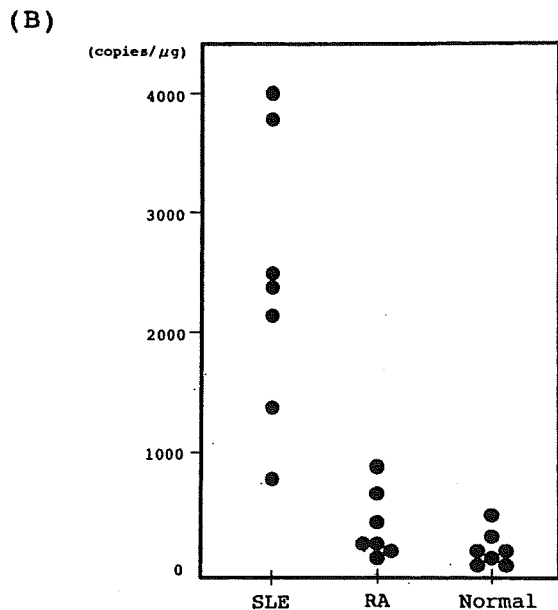
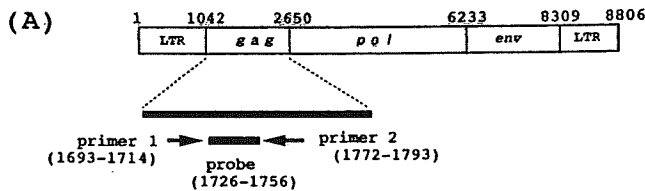


Fig5: HERV clone 4-1の基本構造とRQ-PCRに用いたプライマーおよびプローブ(A)。Clone 4-1のgag遺伝子のmRNA量のSLE患者、リウマチ患者(RA)、健常者での比較(B)。

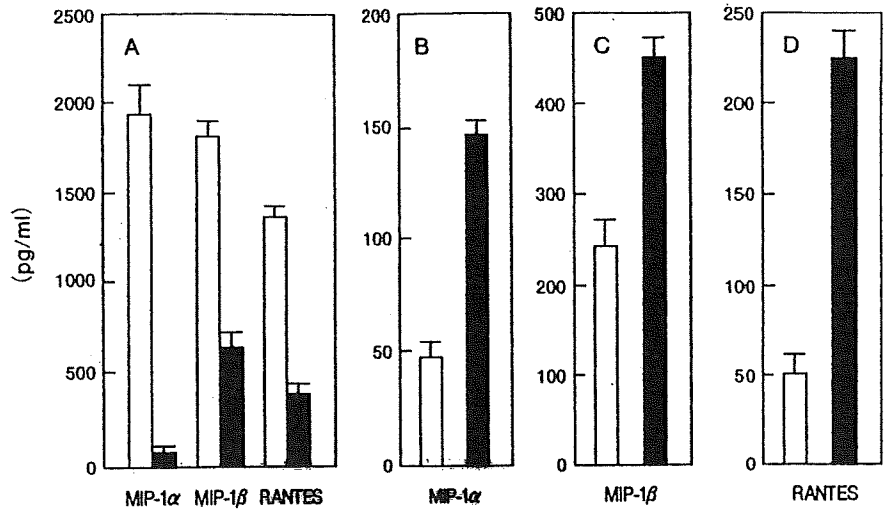


Fig3: gp105 (白)とgp120 (黒)刺激によるPBMNCからの各種ケモカイン産生(A)。gp105によるCD4 (白)あるいはCD8 (黒)陽性T細胞からのケモカイン産生能(B、C、D)。

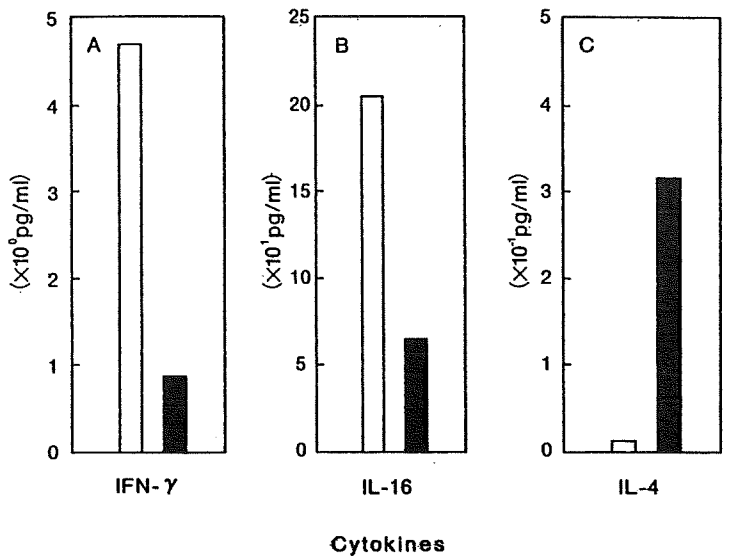


Fig4: gp105 (白)とgp120 (黒)による各種サイトカイン産生能(A、B、C)。

Table2: HIV-1と2感染症の比較

|                | HIV-1              | HIV-2              |
|----------------|--------------------|--------------------|
| 外被糖蛋白          | gp120 <sup>a</sup> | gp105 <sup>b</sup> |
| 外被糖蛋白のCD4への結合力 | gp105はgp120の約1/25  |                    |
| 伝播形式           | 同様                 |                    |
| 母子感染率          | 25~35%             | 0~4%               |
| 性感染率           | HIV-2はHIV-1の1/3    |                    |
| CD4陽性T細胞の減少率   | 10%/年              | 1%/年               |
| AIDSの発生        | 3~5%/年             | 0.5%以下/年           |
| 無症状生存率(8~10年)  | 約70%               | ほぼ100%             |

<sup>a</sup>HIV-1 1111B <sup>b</sup>HIV-2 ROD

## 5-2 抗 HIV-1 作用を有する疾患 (HIV-2 感染症、SLE) における HIV-1 抵抗性機序の解析

HIV-2 は HIV-1 に比べその感染性や病原性が著名に低く (Table2)、また HIV-2 感染者は HIV-1 に重複感染しにくいことが報告されている。この原因として、従来から HIV-2gp105 の CD4 への結合力が弱いことなどが指摘されていた。これに加えて、本研究の結果から、HIV-2gp105 は、CD4 のみならず CD8 抗原にも結合しこの結合シグナルによって、CD8 陽性 T 細胞から HIV 感染に抑制的に作用する各種のケモカインや IL-16、IFN- $\gamma$  が産生され、こうしたことが HIV-2 の低病原性や HIV-1 感染に対する抵抗性に関与していることが示された。

HIV と SLE との関連性は様々な角度から指摘されてきた。この理由は、HIV 感染症では、SLE などの膠原病に類似した臨床像・検査所見を呈する場合のあること、ヒトや動物の研究を通して SLE の病因として何らかのレトロウイルスの関与が示唆されてきたことなどによる。加えて、広範な疫学的研究の結果、SLE 患者は HIV に極めて感染しにくく、また最近の報告では、両疾患の合併例で、SLE に対する治療を増強すると SLE の改善にもなって HIV ウイルス量の増加をみる事が知られている。こうした SLE での抗 HIV 作用の原因として、以前に報告者らは、SLE 患者での血清 IL-16 の果たす役割につき報告した。IL-16 は CD8 陽性 T 細胞より産生され CD4 をそのレセプターとし、試験管内で HIV-1 感染を阻止し、多くの SLE 患者では高い血清 IL-16 値を示す。加えて本研究では、ヒトゲノム遺伝子内に広く存在するが通常はウイルス蛋白として転写・翻訳されることの少ない HERV に注目し検討した。この結果、HIV と高い構造的類似性を持つ HERV clone4-1 の転写・翻訳が SLE 患者では健常者に比べ強く亢進しており、血清中にこれに対する抗体が存在することが判った。従来からの研究で、SLE 患者のある種の自己抗体が HIV や内在性レトロウイルスの構成蛋白をも抗原として認識することが報告されている。本研究の結果は、HERV に対する抗体が構造的類似性を持つ HIV 構成蛋白と交差反応を示し、その感染を阻止している可能性を示唆している。その詳細は示さないが、報告者らの研究成果から SLE での HERV の転写・翻訳過程の促進は、SLE 患者の HERV 遺伝子のメチル化の低下と、共通した部分のストップ コドンの不活化によること、これらの遺伝子産物が SLE 類似の免疫機能異常を試験管内で誘導しうることも明らかとなっている。

本研究の結果は、SLE 患者での抗 HIV 作用を有する抗 HERV 抗体の抗原認識部位の詳細を明らかにすることが有効な HIV ワクチン形成に役立つ可能性があり、または HIV 感染に抑制的に作用するケモカイン・サイトカイン産生を促すようなワクチンの開発の重要性などを示唆している。加えて、HIV ワクチン形成を困難としている理由の一つに、健常者でも量的に少ないとはいえ HERV 遺伝子の転写が認められ (Fig 5)、このことが類似構造を持つ HIV を異物として認識することを困難としていることも考えられ今度検討すべき課題と思われる。

## 6. 結論

### 6-1 デンドリマー型エイズワクチンの合成

第3世代リジンデンドリマーを昨年度よりも安定して得られた。一方これと結合させる HIV 抗原 V3 ループペプチドを環状化させて、互いの反応部位を特定化させた。反応は進み、生成物を得た。現在その化学物質の特性を解析中である。

### 6-2 抗 HIV-1 作用を有する疾患 (HIV-2 感染症、SLE) における HIV-1 抵抗性機序の解析

6-2-1 HIV-2 の HIV-1 に比べ低い感染性・病原性の理由の一つは、HIV-2gp105 が、CD8- $\alpha$  鎖に結合することによって産生される HIV-1 感染に抑制的なケモカイン、サイトカインによるものと考えられた。

6-2-2 SLE での抗 HIV 作用は、HIV に構造的類似性を持つ HERV の転写・翻訳の促進とそれに伴う抗体産生による可能性が示唆された。

6-2-3 以上の結果は今後有効な HIV ワクチンを作成する上で重要な情報を与えるものと考えられる。

## 7. 研究発表

### 1) 論文発表

1. Jeon, K.-J., Katsuraya, K., Inazu T., Kaneko, Y., Mimura, T. and Uryu, T.: NMR Spectroscopic Detection of Interactions between a HIV Protein Sequence and a Highly Anti- HIV Active Curdlan Sulfate. *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 12536-12541(2000).
2. Kim, K.-S., Katsuraya, K., Yauchi, Y., Hatanaka, K. and Uryu, T.: Synthesis of Lysine-Core Dendrimer Containig Long Pyrrole- Terminated Alkylene Derivative. *Sen-i Gakkaishi*, 56, 584-591(2000).
3. Uryu, T., Katsuraya, K., Jeon, K.-J., and Gao, Y.: Biological and Pharmaceutical Activities of Sulfated Poly- and Oligosaccharides. *Hydrocolloids, Part 2*, ed. K. Nishinari, Elsevier, Amsterdam, pp. 295-304, 2000.
4. Sekigawa I, Lee S, Kaneko H, Iida N, Hashimoto H, Hirose S, Kaneko Y: The possible role of interleukin -16 in the low incidence of HIV infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 9, 155-156 (2000)
5. Matsushita M, Hayashi T, Ando S, Sekigawa I, Iida N, Hashimoto H, Hirose S: Changes of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T cell ratio and IL-16 levels on treatment in SLE patients. *Clin Rheumatol* 19, 270-274 (2000)
6. Ogasawara H, Hishikawa T, Sekigawa I, Hashimoto H, Yamamoto N, Maruyama

- M: Sequence analysis of human endogenous retrovirus clone 4-1 in systemic lupus erythmatosus. *Autoimmunity* 33, 15-21 (2001)
7. Sekigawa I, Matsushita M, Lee S, Maeda N, Ogasawara H, Kaneko H, Iida N, Hashimoto H: A possible pathogenic role of CD8<sup>+</sup> T cells and their derived cytokine, IL-16, in SLE. *Autoimmunity* 33, 37-44 (2001)
  8. Sekigawa I, Ogasawara H, Kaneko H, Hishikawa T, Hashimoto H: Retroviruse and autoimmunity. *Intern Med* 40, 80-86 (2001)
  9. Ogasawara H, Naito T, Kaneko H, Hishikawa T, Sekigawa I, Hashimoto H, Kaneko Y, Yamamoto N, Maruyama N, Yamamoto N: Quantitative analyses of messenger RNA of human endogenous retrovirus in SLE patients. *J Rheumatol* 2001 (in press)
  10. Naito T, Okada M, Ogasawara H, Kaneko H, Hishikawa T, Matsumoto T, Sekigawa I, Hashimoto H, Kaneko Y: Curdlan sulfate induces the down-modulation of chemokine receptors leading to suppression of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2001 (in press)

---

平成12年度

エイズ医薬品等開発研究  
研究報告書

平成13年11月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

---

印刷 株式会社 ソーラン社



