

を蓄積する必要があると考えられた。

#### E. 結論

HIV-1 法を用いて臨床検体由来 gag 全長を発現する CTL 標的細胞を作成した。HLA-A\*0201 拘束性 SLYNVATL および A\*2402 拘束性 KYKLVHIVW、KYRLKHIVW 特異的 CTL を用いて、これらの標的細胞の認識を調べ、peptide 法による標的細胞の認識結果と比較した。

両 epitope 領域にアミノ酸変異を有する gag を発現する標的細胞のほとんどがそれぞれの特異的 CTL に認識されなかった。さらに、その過半数では peptide 法で作成した標的細胞は認識されるにもかかわらず HIV-1 法では認識されなかった。

HIV-1 がアミノ酸変異によって感染細胞の抗原提示機構に影響を与え、細胞表面 HLA 分子上の epitope の提示を障害し CTL の認識から逃避し増殖している可能性が高いことが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

###### 国内発表

横幕能行、三浦秀佳、松田善衛、有吉紅也

HIV-1 はどのようにして特異的 CTL から逃避するのか？

第 5 回日本レトロウイルス研究会夏期セミナー 2002.9 豊橋

横幕能行、三浦秀佳、富山宏子、川名愛、滝口雅史、岩本愛吉、松田善衛、有吉紅也

HIV-1 の CTL epitope 及び周辺領域のアミノ酸変異が特異的 CTL の認識および抗原提示機構に与える影響の解析

第 50 回日本ウイルス学会学術集会 2002.10 札幌

横幕能行、三浦秀佳、松田善衛、有吉紅也

Non-clade B HIV-1 の臨床検体由来 gag-pol 発現標的細胞作成系の確立

第 16 回日本エイズ学会 2002.12 名古屋

#### G. 知的所有権の取得状況

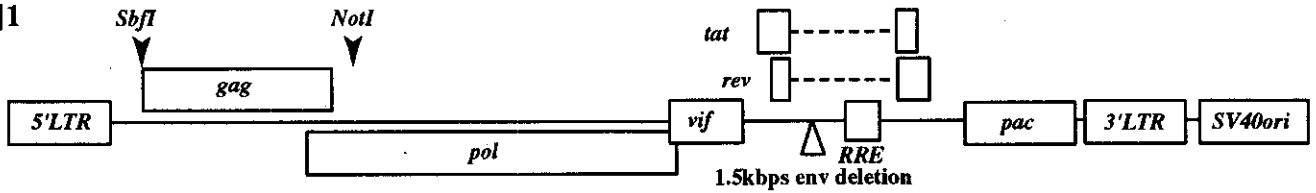
なし

表1

donor	HLA type			CD4 (/μl)	virus load (copies/ml)	Number of isolated clone
	A	B	Cw			
A	0201/2402	52/75	3	286	<400	3
B	2/31	27/5101	2	797	<400	2
C	0207/2402	46/52	1	448	<400	2
D	2402/26	7/5101	7	368	$3.6 \times 10^5$	3
E	1/-	37/-	6	544	$1.3 \times 10^3$	3

5人のdonorのHLA type、採血時のCD4 count及びvirus load。各donorから分離したgag clone数を表右端に示す。

図1



pCTLpac ▼ はgagのcloningに使用した制限酵素部位を示す。pac: puromycin N-acetyltransferase gene

図2

(a) A\*0201拘束性SLYNTVATL

gag clone	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
HXB2	S	L	Y	N	T	V	A	T	L	
No.1	---	---	---	---	---	I	---	---	---	6I
No.2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	wild
No.3	---	---	---	L	---	---	---	---	---	5L
No.4	---	F	---	---	---	---	V	---	---	3F8V
No.5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	wild
No.6	---	V	---	---	---	---	---	---	---	2V

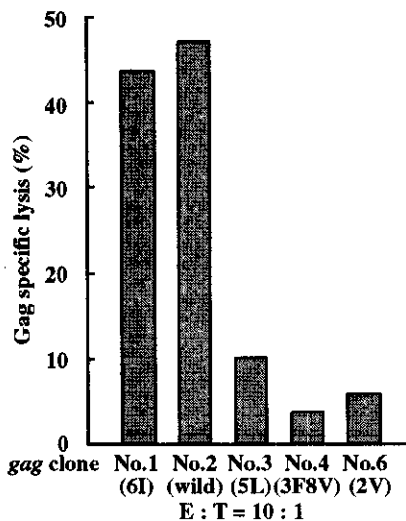
(b) A\*2402拘束性KYKCLKHIVW

gag clone	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
HXB2	K	Y	K	L	K	H	I	V	W	
No.1	---	---	R	---	---	---	L	---	---	3R7L
No.2	---	---	R	---	---	---	---	---	---	3R
No.3	---	---	Q	---	---	---	---	---	---	1Q3R
No.4	---	---	R	---	---	---	---	---	---	3R
No.5	---	---	Q	---	---	---	---	---	---	1Q
No.6	---	R	---	R	---	---	L	---	---	1R3R7L

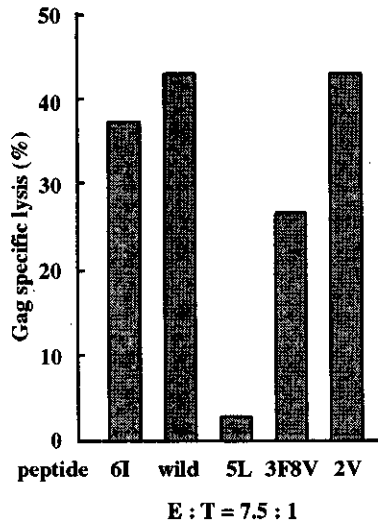
6つの gag cloneのA\*0201及びA\*2402拘束性epitope領域のアミノ酸配列。HXB2のアミノ酸配列と比較し、異なるアミノ酸のみを示す。各表左端に本報告書における変異epitopeの名称を示す。

図3

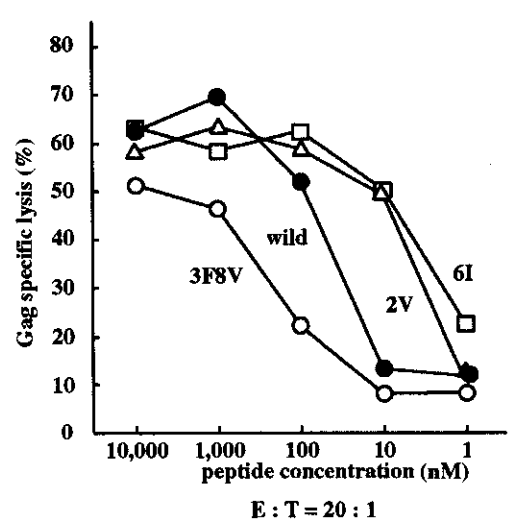
(a) HIV-1法



(b) peptide法



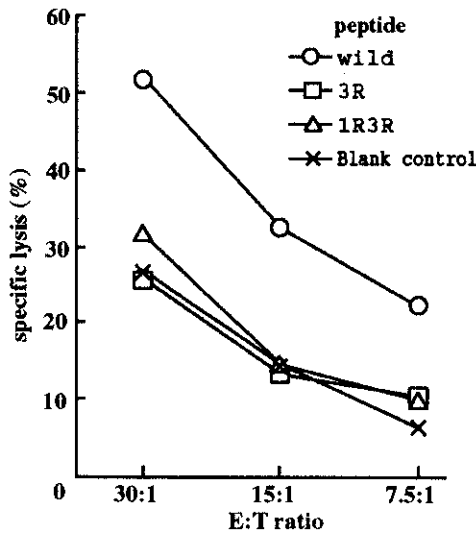
(c) peptide titration assay



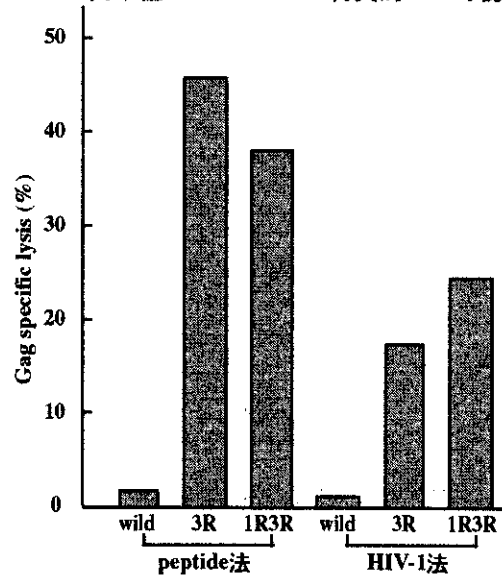
A\*0201拘束性SLYNTVATL特異的CTLによる標的細胞の認識。epitope領域にHXB2と同一のアミノ酸配列をもつ clone No.5はHXB2, No.2と同程度のspecific lysisを示した (data not shown)。異なるE:T ratioでも同一の傾向を示した

図4

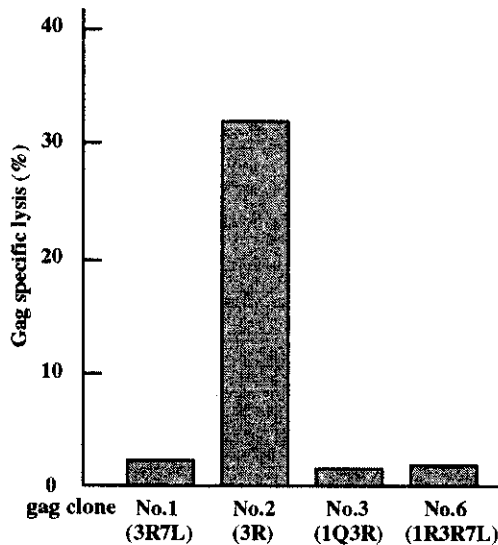
(a) A\*2402拘束性KYKCLKHIVW特異的CTLの認識



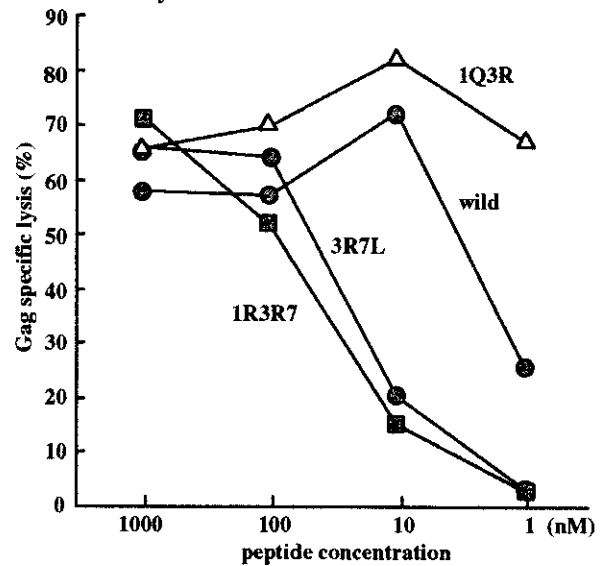
(b) A\*2402拘束性KYRLKHIVW特異的CTLの認識



(c) KYRLKHIVW特異的CTLのHIV-1法で作成した標的細胞の認識



(d) KYRLKHIVW特異的CTLを用いたpeptide titration assay



A\*2402拘束性epitope特異的CTLによる標的細胞の認識。(a) peptide法で作成した標的細胞のKYKCLKHIVW特異的CTLによる認識 (b)KYRLKHIVW特異的CTLによる標的細胞の認識。HIV-1法ではHXB2をもとに変異体を作成。(b),(c),(d)でのE:T ratioは20:1。(a),(b)では10 $\mu$ Mのpeptideを使用。clone No.5の変異epitope QYKCLKHIVWはHIV-1法、peptide法共にKYRLKHIVW特異的CTLによって認識されなかった。

図5

(a) SLYNTVATL特異的CTLによる認識

アミノ酸配列	CTL 認識	
	peptide法	HIV-1法
HXB2 S L Y N T V A T L	○	○
wild	○	○
6I	○	○
5L	×	×
2V	○	×
3F8V	○	×

(b) KYRLKHIVW特異的CTLによる認識

アミノ酸配列	CTL 認識	
	peptide法	HIV-1法
HXB2 K Y K L K H I V W	×	×
wild	○	○
3R	○	○
1Q3R	○	×
3R7L	○	×
1R3R7L	○	×
1Q	×	×

epitope領域のアミノ酸配列がCTLの認識に与える影響のまとめ。図の右端にHIV-1法及びpeptide法で標的細胞を作成した時のCTLによる認識の有無を示す。○は10%以上のepitope特異的lysisが認められた場合、×は認められなかった場合を示す。

## 23. 日本伝播 HIV-1 集団の遺伝子・分子生物学的解析及び分子力学的構造解析

分担研究者 仲宗根正 国立感染症研究所・エイズ研究センター・主任研究官

研究要旨：日本に蔓延している HIV に適したワクチン開発への基礎データ蓄積を最終目的とし、日本の HIV について集団としての進化の動向を明らかにする。

今年度は日本伝播 HIV の蛋白構造系統樹解析を試み、蛋白構造学的集団変異の傾向を検討した。

具体的には、まず統合計算化学システム MOE で動作する蛋白構造系統樹解析ソフトを開発した。次に変異原性の高さから進化研究に適しているとされる V3 部に着目し、同ソフトを用いて各種蛋白構造系統樹解析を行い次の結果を得た。

- ① 蛋白構造系統樹解析ソフトを世界で初めて開発した。
- ② 日本の HIV-1 Subtype B 集団は 10 年ほどの時間を経ても、その構造学的多様性は決まった傾向を持たずに推移していることが示唆された。
- ③ 蛋白構造系統樹解析法がウイルス進化を構造学的に追究できる新たな手法となり得る可能性が示唆された。
- ④ しかしながら、本手法の信頼性について今後の十分な検証が必要である。

---

### 協力研究者

原敬志 国立感染症研究所・エイズ研究センター

本多三男 同

椎野禎一郎 同

佐藤裕徳 国立感染症研究所・遺伝子解析室

### A. 研究目的

日本に蔓延している HIV に適したワクチン開発への基礎データ蓄積を最終目的とし、日本の HIV について集団としての進化の動向を明らかにする。

今年度は日本伝播 HIV の蛋白構造系

統樹解析を試み、蛋白構造学的集団変異の傾向を検討した。

### B. 研究方法

#### (1) 対象

既に報告した HIV-1 Subtype B 集団の V3 部を対象にした。すなわち、1988-93 年の 50 症例（旧 HIV-1 集団）と 1996-98 年の 70 症例（至近 HIV-1 集団）である。両集団については遺伝子学的多様性と後述の RMSD を指標とした V3 部蛋白構造学的多様性をほぼ維持している集団であることを昨年度までに確認している。

厚生科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書

各 V3 部の蛋白構造は昨年報告通りに PDB 化した。次に略記する。統合計算化学システム MOE（蛋白構造解析ソフト: molecular operating environment）を用い、PDB に登録されている V3 部 3 次元構造をテンプレートに、対象の V3 アミノ酸配列からその 3 次元構造を計算し構築した。

(2) 蛋白構造系統樹解析ソフトの開発

塩基配列の相違に基づく遺伝子系統樹解析と同様の手法で蛋白構造系統樹を算出する蛋白構造系統樹解析ソフト（ProCluster）を開発した。塩基配列の相違に相当するパラメータは、蛋白 3 次元構造相同性の指標である RMSD (root mean square distance) を用いた。本ソフトでは、MOE の Super-impose 機能により RMSD を算出し、各蛋白質間の RMSD マトリックス（総当たり）を元に、neighbor joining 法（最短、最長、群平均の 3 択）により、階層的クラスタリングを行う。

今年度新たに開発された本ソフトを用いて、前項対象について蛋白構造系統樹解析を行った。

C. 研究結果

(1) 従来の遺伝子学的サブタイピングとの相関 まず、遺伝子学的にサブタイプが明らかな種々 HIV 株 V3 部について蛋白系統樹解析を行ったところ、遺伝子学的系統樹とは相関しない系統樹が得られた。(図 1)

(2) 日本の HIV-1 Subtype B 集団の蛋白構造系統樹解析

旧 HIV-1 集団と至近 HIV-1 集団は混在し、クラスター傾向は確認できなかつ

た。(図 2)

(3) Co-receptor usage との相関

参考のため、佐藤・椎野らにより Co-receptor usage が V3 部により規定されていることが明らかな HIV-1 株 (n=28) についても同様の解析を行った。その結果、Co-receptor usage とは相関しない系統樹が得られた。(図 3)

D. 考察

昨年度、次の報告をした。i)日本の HIV-1 Subtype B 集団は 10 年ほどの時間を経ても、遺伝子学的にはほぼ均一な集団である。ii)この集団は構造学的にもほぼ均一に推移している。

後者の結果については、RMSD 値のばらつき具合を単純に比較して得られたものである。すなわち、旧 HIV-1 集団と至近 HIV-1 集団の構造が一定の傾向をもって 2 集団にクラスタリングされたとしても、それを捉えてない可能性が残されていた。

今年度は、それを捉えるべく分子力学に基づく計算化学の手法を用いた新しい蛋白構造系統樹解析ソフトウェアを世界で初めて開発した。

本ソフトを用いて日本の HIV-1 Subtype B 集団を解析したところ、旧 HIV-1 集団と至近 HIV-1 集団は混在し、クラスター傾向は確認できなかった。すなわち構造学的多様性は決まった傾向を持たずに推移していることが示唆される。

しかしながら、それを結論づけるためには本ソフトを含めた手法の精度検証が必要である。そのため、まず従来の遺伝子学的系統樹との相関、次に Co-receptor usage との相関を検討した。いずれも相関は認められず、本手法の精度は現時点まで確認されていない。但し、

厚生科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書

否定もされていない。

本手法の課題として、a) X 線や MRI に基づいた構造データを用いていない点、b) 重ね合わせの精度、c) gp120 という大きな蛋白分子の一部分のみを抽出して比較している点、d) RMSD マトリクスの妥当性、e) 階層クラスタリング手法の妥当性、等が挙げられる。

まず a) について、X 線構造解析で明らかになった1つの構造を鋳型としてそのアミノ酸配列を替えて分子力学的に算出・予想した構造を用いているため、得られた構造の精度がどの程度のものか、今後検討する必要がある。用いた計算ソフト MOE は、蛋白構造予想 Competiton (The Third Community Wide Experiment on the Critical Assessment of Protein Structure Prediction)等で実績を挙げており、また今回用いた蛋白が 35 アミノ酸数の小さな分子であることから、極端に精度が低いことは現時点では想像できない。

次に b) について、MOE の Super-impose 機能では、同じ2分子であっても重ね合わせの度に若干ずれて RMSD 値がばらつくことが知られている。しかしながら大きくばらつくことは無く、以後のクラスタリングに影響するほどのものではないことが確認されている。

c) については、現時点で最も大きな課題と考えている。今回、進化解析や生物学的特性解析に最適と考えられている箇所 (V3 部) を選択したが、同部は他の部分と構造学的に相互影響していると考えられている。今後はそれらの影響を考慮しつつ解析する必要がある。

d) と e) については、遺伝子学的系統樹と同様のアルゴリズムを利用しているため大きな問題はないと考えられる。

以上を考慮して、今後は gp120 全体

を考慮した解析を行いたい。また今回のようなせまい分野での研究ではなく、他生物分野を含めた幅広い研究にも応用すべく、開発した蛋白構造系統樹解析ソフトを公開し、世界中でその活用法を模索していただく予定である。生物構造学分野に新たなブレイクスルーが生まれる事を期待している。

#### E. 結論

① 蛋白構造系統樹解析ソフトを世界で初めて開発した。

② 日本の HIV-1 Subtype B 集団は 10 年ほどの時間を経ても、その構造学的多様性は決まった傾向を持たずに推移していることが示唆された。

③ 蛋白構造系統樹解析法がウイルス進化を構造学的に追究できる新たな手法となり得る可能性が示唆された。

④ しかしながら、本手法の信頼性について今後の十分な検証が必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Naganawa, S., Sato, S., Nossik, D., Takahashi, K., Hara, T., Tochikubo, O., Kitamura, K., Honda, M., and Nakasone, T. 2002. First Report of the CRF03\_AB Recombinant HIV-1 in Injecting Drug Users in the Krimskii Peninsula, Ukraine. AIDS Res. Hum. Retroviruses 18:1145-

厚生科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書

1149.

(2) Kaizu, M., Ami, Y., Izumi, Y., Sato, H., Takebe, Y., Nakasone, T., Someya, K., Kitamura, K., Tochikubo, O., and Honda, M. 2002. Infection of macaques with an R5-tropic SHIV bearing a chimeric envelop carrying subtype E V3 loop among subtype B framework. Arch. Virol. (accepted)

(3) Kawahara, M., Matsuo, K., Nakasone, T., Hiroi, T., Kiyono, H., Yamada, T., Yamamoto, N., and Honda, M. 2002. Combined intrarectal/intradermal inoculation of recombinant mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guerin (BCG) induces enhanced immune responses against the inserted HIV-1 V3 antigen. Vaccine 21:158-166.

(4) Kawahara, M., Nakasone, T., and Honda, M. 2002. Dynamics of IFN $\gamma$ , IL-12, IL-10 and TGF- $\beta$  mRNA expression in primary BCG infection in guinea pigs using a real-time fluorogenic RT-PCR assay. Infect.Immun. 70:6614-6620.

(5) Nakasone, T., Sakai, K., Ami, Y., Izumi, Y., Takahashi, E., Sasaki, Y., Takizawa, M., Suzaki, Y., Shinohara, K., and Honda, M. 2002. Genetic and biological characterization of a highly pathogenic molecular clone, SHIV-C2/1 KS661. J. Med. Primatol. 31:252.

(6) 長縄聰、泉泰之、高橋清実、佐藤成大、藤崎茂巳、藤崎恭大、三谷満昭、網康至、中村正彦、本多三男、仲宗根正、朽久保修、北村勝彦。2003。メトロエンドペプチダーゼ-Fの HIV に及

ぼす影響。日本エイズ学会誌、in press

2. 学会発表

1) Nakasone T., Ami Y, Sakai K, Izumi Y, Takahashi E, Sasaki Y, Takizawa M, Suzaki Y, Shinohara K, and Honda M. SHIV-C2/1 KS661c vs. Cynomolgus Monkey as A Mucosal Infection and A Disease Model for AIDS. International meeting on "Thai and Japan collaboration project research and development of HIV/AIDS vaccine" (Feb. 28, - Mar. 1, Bangkok Thailand)

2) Honda M., Izumi Y., Ami Y., Matsuo K., Nakasone T., Kaizu M., Takizawa M., Someya K., Yamada T., Yamazaki S., Warachit P., Tawee C., Yamamoto N. Immunologic and viral challenges to developing and HIV vaccine. 10th International Congress on Infectious Diseases (March 11-14, 2002 Singapore)

3) Nakasone T., Ami Y, Sakai K, Izumi Y, Takahashi E, Sasaki Y, Takizawa M, Suzaki Y, Shinohara K, and Honda M. SHIV-C2/1 KS661c vs. Cynomolgus Monkey as A Mucosal Infection and A Disease Model for AIDS. Japan-U.S. Cooperative Medical Science Program 14th Joint Meeting of AIDS Panel (March 19-21, 2002, Seattle)

4) Honda M, Izumi M, Ami Y, Nakasone T., Someya K, Kaizu M, Matsuo K, Takizawa M, Hamano T, Kawahara M, Hara T, Horibata S, Hamatake M, Kanekiyo M, Tanaka Y, Yamada T, Yamazaki S, Yamamoto N. Monkey Efficacy and Proposal of Human Trial of Human

厚生科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書

immunodeficiency virus vaccine regimen consisting of recombinant Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin (BCG) and replication-deficient vaccinia virus DIs strain. Japan-U.S. Cooperative Medical Science Program 14th Joint Meeting of AIDS Panel (March 19-21, 2002, Seattle)

5) Murakami T, Ami Y, Kaizu M, Izumi Y, Yoshino N, Takizawa M, Someya K, Nakasone T, Ohsu T, Maeda H, Yonemura H, Koyanagi S, Makizumi K, Shinohara K, Sasaki Y, Suzaki Y, Asano T, Eda Y, Honda M. Humanized anti-V3 tip monoclonal antibody (KD-247) neutralizes HIV-1 primary isolates and rescues in vivo CD4+ T cells in the lymphoid tissues of monkeys with SHIV infection. Japan-U.S. Cooperative Medical Science Program 14th Joint Meeting of AIDS Panel (March 19-21, 2002, Seattle)

6) Kitamura K, Naganawa S, Sato S, Nossik D, Takahashi K, Hara T, Tochikubo O, Honda M, and Nakasone T. Novel gag A/env B recombinant HIV-1 in injecting drug users in Krimskii Peninsula, Ukraine. The 14th International AIDS Conference (7-12 July 2002 Barcelona, Spain).

7) Nakasone T, Ami Y, Matsuo K, Izumi Y, Someya Y, Nagai N, Yamamoto N, Honda M. Priming with rBCG/SIV-gag and boosting with rDIs/SIV-gag partially protected monkeys from mucosal SHIV infection. The 12th International Viruses Congress (July 28-31, 2002,

Paris)

8) 仲宗根正、染谷健二、原敬志、本多三男 HIV 感染症統合データベースの開発 第 39 回情報科学技術研究集会 (11/14-15, 2002, 東京)

9) 本多三男、仲宗根正、松尾和浩、網康至、泉康之、染谷健二、滝澤万里、浜野隆一、海津雅彦、川原守、原敬志、吉野直人、篠原克明、佐々木裕子、高橋栄治、阪井弘治、堀端重男、兼清優、浜武牧子、山崎修道、山本直樹 HIV ワクチンの実用化に向けて：サルからヒトへ 第 16 回日本エイズ学会総会 シンポジウム (11/28-30, 2002, 名古屋)

10) 仲宗根正、染谷健二、原敬志、本多三男 HIV 感染症統合データベースの開発 第 16 回日本エイズ学会総会 (11/28-30, 2002, 名古屋)

11) 泉泰之、網康至、仲宗根正、松尾和浩、染谷健二、山本直樹、本多三男 弱毒化ワクシニア DIs ベクターのエイズワクチンへの応用、DIs/SIVgag の皮内接種による細胞性免疫誘導 第 16 回日本エイズ学会総会 (11/28-30, 2002, 名古屋)

12) 染谷健二、忻克勤、網康至、泉泰之、仲宗根正、山本直樹、奥田研爾、本多三男 Non human primate を用いた DNA prime/recombinant vaccinia virus boost vaccine regimen の評価 第 16 回日本エイズ学会総会 (11/28-30, 2002, 名古屋)

13) 長縄聰、泉泰之、高橋清実、佐藤成大、藤崎茂巳、藤崎恭大、三谷満昭、網康至、中村正彦、本多三男、仲宗根正、栃久保修、北村勝彦 メタロエンドペプチダーゼム F の HIV に及ぼす影響 第 16 回日本エイズ学会総会 (11/28-30, 2002, 名古屋)

14) 村上利夫、網康至、吉野直人、滝澤



厚生科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書

万里、仲宗根正、江田康幸、本多三男、前田敏宏 ヒト化抗 HIV-1 V3-tip モノクローナル抗体（KD-247）投与による SHIV-C2/1 接種サルリンパ組織における CD4 陽性細胞の維持 第 16 回日本エイズ学会総会（11/28-30, 2002, 名古屋）

15) 富田康浩、横山勝、仲宗根正、永井美之、佐藤裕徳 SIV Gp120 コアの機能領域に付加する糖鎖の役割 第 16 回日本エイズ学会総会 シンポジウム（11/28-30, 2002, 名古屋）

16) 海津雅彦、網康至、泉泰之、佐藤裕徳、武部豊、仲宗根正、染谷健二、北村勝彦、朽久保修、本多三男 エンベロープ V3 ループ領域の入れ替えが SHIV に与えた in vitro および in vivo におけるコレセプター使用への影響 第 16 回日本エイズ学会総会（11/28-30, 2002, 名古屋）

17) 原敬志、仲宗根正、浜野隆一、Tawee Chotpitayasunondh, Pajit Warachit、本多三男 HIV 垂直感染における防御因子としての IL-16 第 32 回日本免疫学会総会、(12/4-6, 2002, 東京)

18) 富田康浩、横山勝、仲宗根正、永井美之、佐藤裕徳 SIV Gp120 コアの機能領域に付加する糖鎖の役割 第 50 回日本ウイルス学会総会（10/16-18, 2002, 札幌）

19) 仲宗根正、染谷健二、原敬志、池尾一穂、五條堀孝、本多三男 HIV 感染症統合データベースの開発 2003 年情報学シンポジウム（1/16-17, 2003, 東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

図1. MOEを用いたV3部蛋白分子力学的系統樹

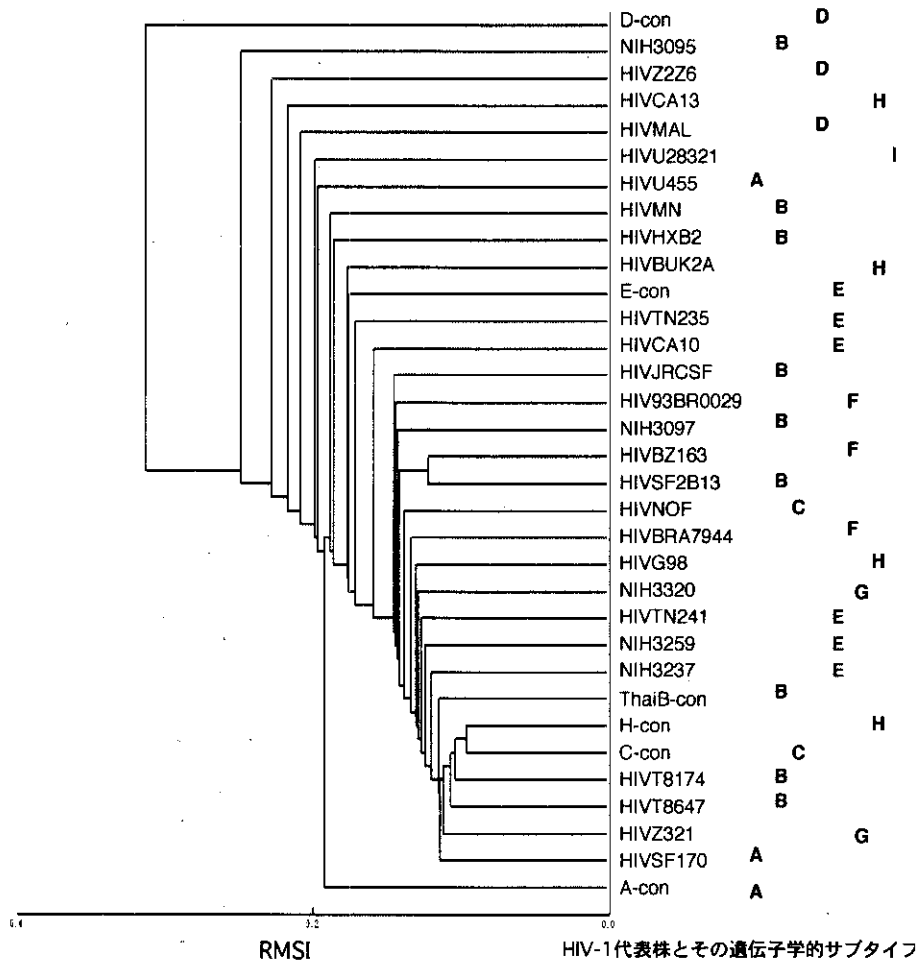


図 2. MCEを用いたV3部蛋白分子力学的系統樹

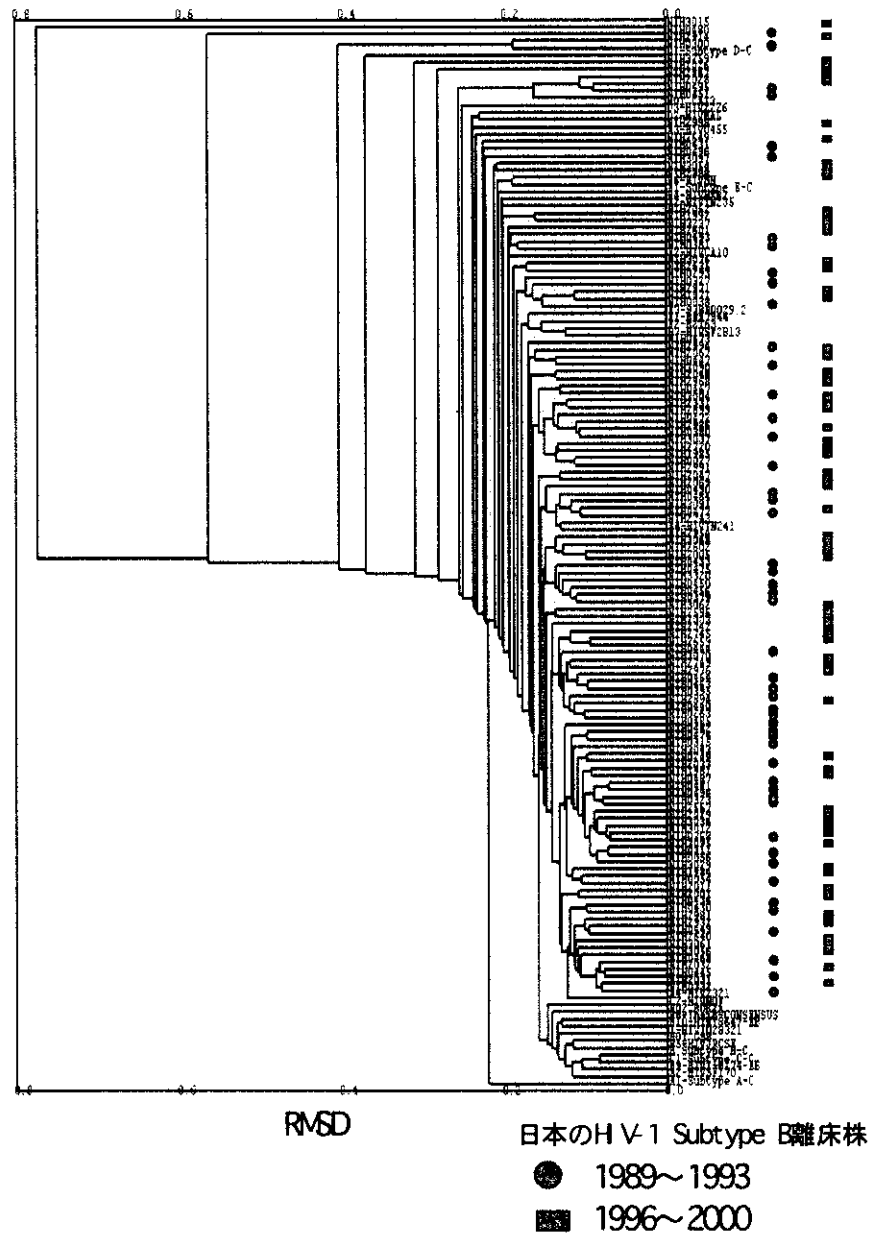
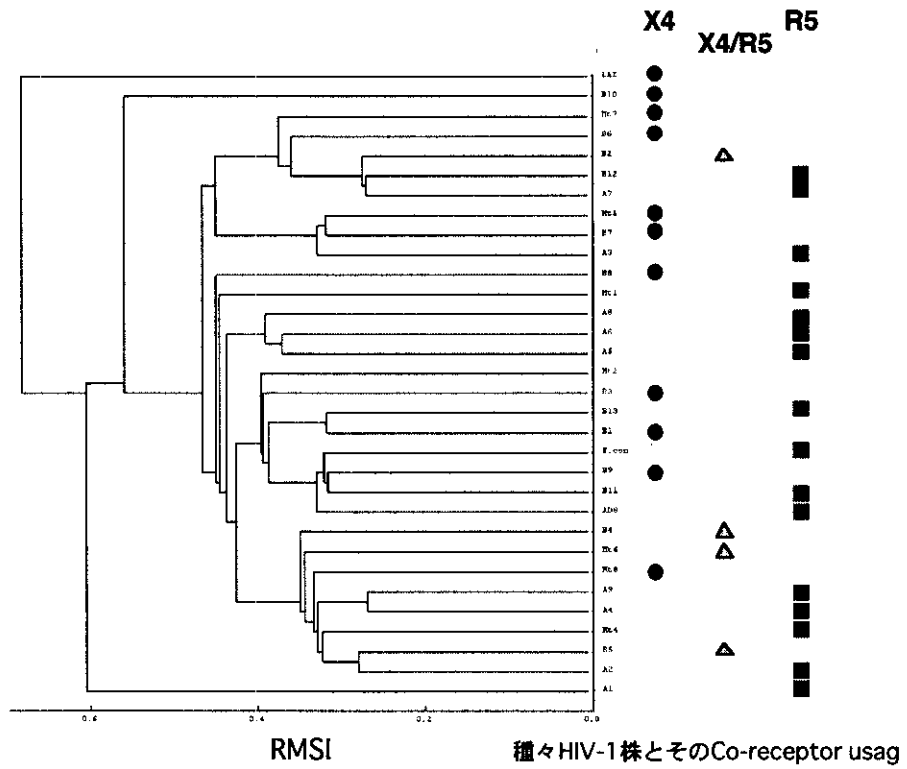


図 3. MOEを用いたV3部蛋白分子力学的系統樹



### III. 業績一覽 (2002)

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版 地	出版 年	ページ
足立昭夫	ケモカイン	今西二郎	感染症の宿主 防御機構一 理論と実際	医薬ジャーナ ル社		2002	112-121

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
佐藤 裕徳					
Matsuoka-Aizawa S, <b>Sato H,</b> Hachiya A, Tsuchiya K, Takebe Y, Kimura S, Oka S.	Isolation and Molecular Characterization of a Nelfinavir (NFV)- Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 That Exhibits NFV- Dependent Enhancement of Replication.	J. Virol.	77	318-27	2003
Fukuda K, Tomiyama H, Wasi C, Matsuda T, Kusagawa S, <b>Sato H,</b> Oka S, Takebe Y, and Takiguchi M.	Cytotoxic T cell recognition of HIV-1 cross-clade and clade-specific epitopes in HIV-1- infected Thais and Japanese.	AIDS	16	701-711	2002
Kusagawa S, <b>Sato H,</b> Tomita Y, Tatsumi M, Kato K, Motomura K, Yang R, Takebe Y. (The first three authors contributed equally)	Isolation and characterization of replication-competent molecular DNA clones of HIV type 1 CRF01_AE with different coreceptor usages.	AIDS Res. Hum. Retroviru ses	18	115-122	2002

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
庄司 省三					
Misumi, S., T. Fuchigami, N. Takamune, I. Takahashi, M. Takama, and <b>S. Shoji.</b>	Three isoforms of cyclophilin A associated with human immunodeficiency virus type 1 were found by proteomics using two-dimensional gel electrophoresis and matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight mass spectrometry.	J. Virol.	76	10000-10008	2002
Fuchigami, T., S. Misumi, N. Takamune, I. Takahashi, M. Takama, and <b>S. Shoji.</b>	Acid-labile formylation of amino terminal proline of human immunodeficiency virus type 1 p24gag was found by proteomics using two-dimensional gel electrophoresis and matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of flight mass spectrometry.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	293	1107-1113	2002
Takamune, N., H. Hamada, S. Misumi, and <b>S. Shoji.</b>	Novel strategy for anti-HIV-1 action: selective cytotoxic effect of N-myristoyltransferase inhibitor on HIV-1-infected cells.	FEBS Lett.	527	138-142	2002
Takamune, N., H. Hamada, H. Sugawara, S. Misumi, and <b>S. Shoji.</b>	Development of enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of activity of myristoyl Coenzyme A: protein N-myristoyltransferase.	Anal. Biochem.	309	137-142	2002
庄司省三、 三隅将吾	HIV-1 粒子のプロテオーム解析	日本臨床	60 巻 4 号	636-640	2002

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
原田 信志					
Yusa, K., W. Song, M. Bartelmann, and <b>S. Harada.</b>	Construction of a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) library containing random combinations of amino acid substitutions in the HIV-1 protease due to resistance by protease inhibitors.	J. Virol.	76	3031-3037	2002
<b>Harada, S.</b>	Human immunodeficiency virus type 1 neutralization by a single molecule of V3-targeted antibody.	Microbiol. Immunol.	46	857-862	2002
服部 俊夫					
Okada S, Kikuchi M, Hasegawa H, Ishikawa M, Ohno I, Kaku M, and <b>Hattori T.</b>	Delayed recovery of effector memory CD4+ T cells by highly active antiretroviral therapy in a patient with HIV-1 infection.	Tohoku J. Exp. Med.	196	213-218	2002
Shirota H, Sano K, Hirasawa N, Terui T, Ohuchi K, <b>Hattori T.</b> and Tamura G.	B Cells Capturing Antigen Conjugated with CpG Oligodeoxynucleotides Induce Th1 Cells by Elaborating IL-12.	J. Immunol.	169(2)	787-794	2002
Ling H, Zhang X, Usami O and <b>Hattori T.</b>	Activation of gp120 of human immunodeficiency virus by their V3 loop derived peptides.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	297	625-631	2002
Ling H, Li D-J, Gu H-X, <b>Hattori T.</b>	The binding ability of region derived from diverse human immunodeficiency type 1(HIV-1) to different cells.	中国免疫学雑誌	18	236-244	2002
<b>Hattori T.</b>	Primary HIV Infection.	Internal Medicine	4 (11)	918-919	2002



発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
田代 啓					
なし					
間 陽子					
Tajima S., Tsukamoto M., and <b>Aida Y.</b>	Latency of viral expression in vivo is not related to CpG methylation in the U3 and part of the R region of the long terminal repeat of bovine leukemia virus.	J. Virol.	In press		
Konnai S., Takesima S., Tajima S., Yin SA., Okada K., Onuma M. and <b>Aida Y.</b>	The influence of ovine MHC class II DRBI alleles on immune response in bovine leukemia virus infection.	Microbiol. Immunol.	In press		
Tajima S., Takahashi M., Takesima S., Konnai S., Watarai S., Yin S., Tanaka Y., Onuma M., K. Okada and <b>Aida Y.</b>	A mutant form of the Tax protein of bovine leukemia virus (BLV) with enhanced transactivation activity, increases the expression and propagation of BLV in vitro but not in vivo.	J. Virol.	77	1894-1903	2003
Tajima, S., and <b>Aida, Y.</b>	Mutant Tax protein from bovine leukemia virus with ability to activate the expression of <i>c-fos</i> .	J. Virol.	76	2557-2562	2002
増田 貴夫					
<u>増田貴夫</u>	HIV-1 インテグラーゼの新たな機能: ウイルスゲノムの脱殻から組み込みまで	ウイルス	52	177-183	2002

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡本 尚					
Jiang X., Takahashi N., Ando K., Otsuka T., Tetsuka T., and <b>Okamoto T.</b>	NF-kB p65 transactivation domain is involved in the NF-kB-inducing kinase pathway.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	301	583-590	2003
Jiang X., Takahashi N., Matsui N., Tetsuka T., and <b>Okamoto T.</b>	The NF-kB activation in the lymphotoxin b receptor signaling depends on the phosphorylation of p65 at serine 536.	J. Biol. Chem.	278	919-926	2003
Takahashi, N., Tetsuka, T., Uranishi, H., <b>Okamoto, T.</b>	Inhibition of NF- $\kappa$ B Transcriptional Activity by Protein Kinase A.	Eur. J. Biochem.	269	1-7	2002
Matsumoto, S., Imaeda, Y., Umemoto, S., Kobayashi, K., and <b>Okamoto, T.</b>	Cimetidine increases survival of colorectal cancer patients with high levels of sialyl Lewis-X and sialyl Lewis-A epitope expression on tumor cells.	Br. J. Cancer	86	161-167	2002
Maki, M., Matsukawa, N., Yuasa, H., Otsuka, Y., Yamamoto, T., Akatsu, H., <b>Okamoto, T.</b> , Ueda, R., Ojika, K.	Decreased expression of hippocampal cholinergic neurostimulating peptide precursor protein mRNA in the hippocampus in alzheimer's disease.	J. Neuropat hol. Exp. Neurol.	61	176-185	2002
Sarol, L.C., Imai, K., Asamitsu, K., Tetsuka, T., Barzaga, N.G. and <b>Okamoto, T.</b>	Inhibitory effects of IFN- $\gamma$ on HIV-1 replication in latently infected cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	291	890-896	2002

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takada, N., Sanda, T., Okamoto, H., Yang, J.-P., Asamitsu, K., Sarol, L., Kimura, G., Uranishi, H., Tetsuka, T., <b>Okamoto, T.</b>	RelA-associated inhibitor blocks transcription of human immunodeficiency virus type 1 by inhibiting NF- $\kappa$ B and Sp1 actions.	J.Virol.	76	8019-8030	2002
Watanabe, N., Ando, K., Yoshida, S., Inuzuka, S., Kobayashi, M., Matsui, N., <b>Okamoto, T.</b>	Gene expression profile analysis of rheumatoid synovial fibroblast cultures revealing the overexpression of genes responsible for tumor-like growth of rheumatoid synovium.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	294	1121-1129	2002
生田 和良					
Horikoshi, H., M. Kinomoto, T. Kurosu, S. Komoto, M. Shiraga, T. Otake, T. Mukai, and <b>K. Ikuta.</b>	Resting CD4 <sup>+</sup> T cells with CD38 <sup>+</sup> CD62L <sup>+</sup> produce interleukin-4 which contributes to enhanced replication of T-tropic human immunodeficiency virus type 1.	Virology	293	94-102	2002
Komoto, S., M. Kinomoto, H. Horikoshi, M. Shiraga, T. Kurosu, T. Mukai, W. Auwanit, T. Otake, I. Oishi, and <b>K. Ikuta.</b>	Ability to induced p53 and caspase-mediated apoptosis in primary CD4 <sup>+</sup> T cells is variable among primary isolates of human immunodeficiency virus type 1.	AIDS Res. Hum. Retroviruses	18	435-446	2002

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tobiume, M., K. Fujinaga, S. Suzuki, S. Komoto, T. Mukai, and <b>K. Ikuta.</b>	Extracellular activates signal transduction pathway from Ras to mitogen-activated kinase cascades that leads to activation of human immunodeficiency virus from latency.	AIDS Res. Hum. Retroviru ses	18	461-467	2002
Mukai, T., S. Komoto, T. Kurosu, J.A. Palacios, Y.-G. Li, W. Auwanit, M. Tatsumi, and <b>K. Ikuta.</b>	Construction and characterization of an infectious molecular clone derived from the CRF01_AE primary isolate of HIV-1.	AIDS Res. Hum. Retroviru ses	18	585-589	2002
Mukai, T., T. Kurosu, W. Auwanit, M. Tatsumi, and <b>K. Ikuta.</b>	Construction and in vitro characterization of a molecularly cloned human immunodeficiency virus type 1 library.	Vaccine	20	1181-1185	2002
Kurosu, T., T. Mukai, S. Komoto, M.S. Ibrahim, Y.-G. Li, T. Kobayashi, S. Tsuji, <b>K. Ikuta.</b>	Human immunodeficiency virus type 1 subtype C exhibits higher transactivation activity of Tat than subtypes B and E.	Microbiol. Immunol.	46	787-799	2002