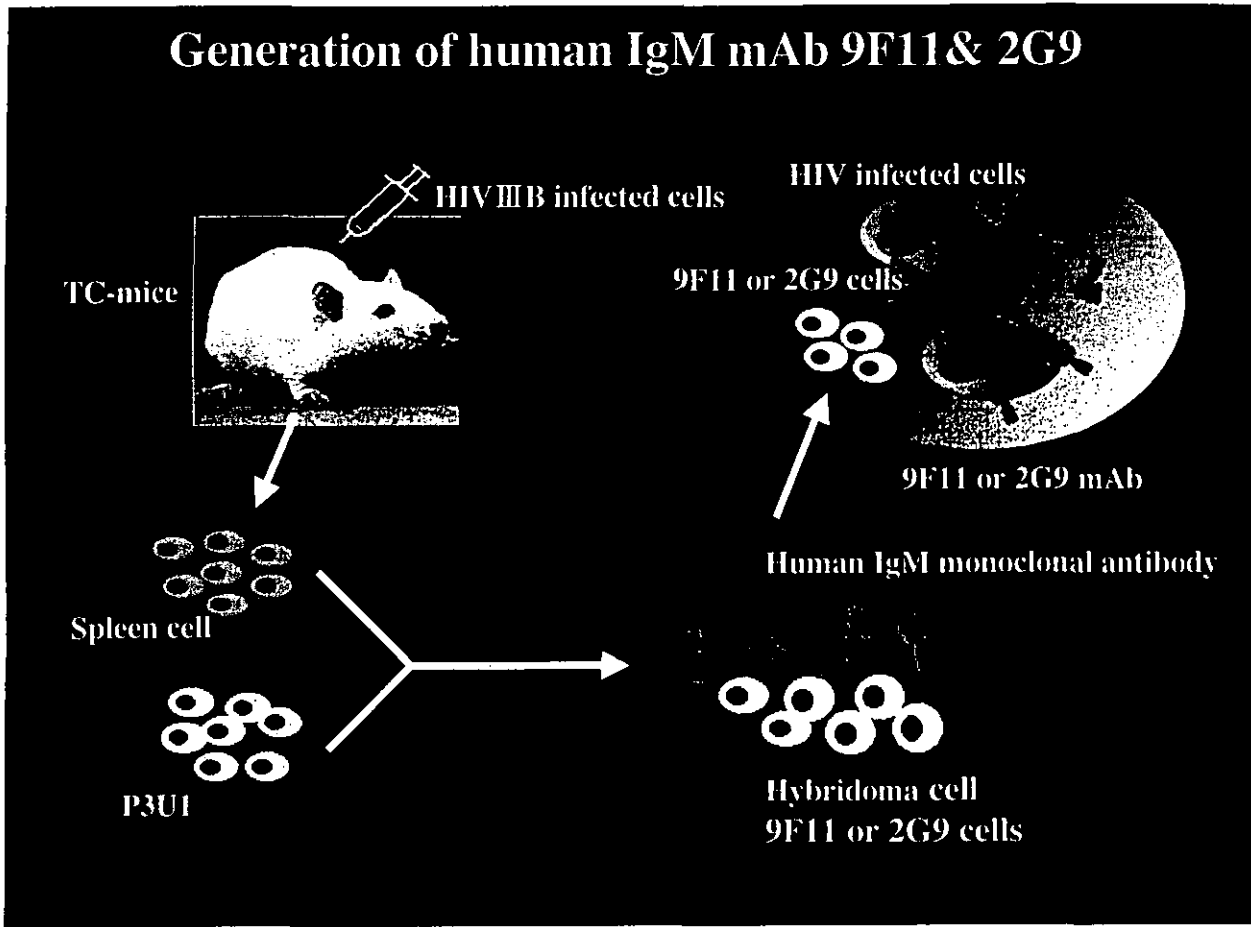
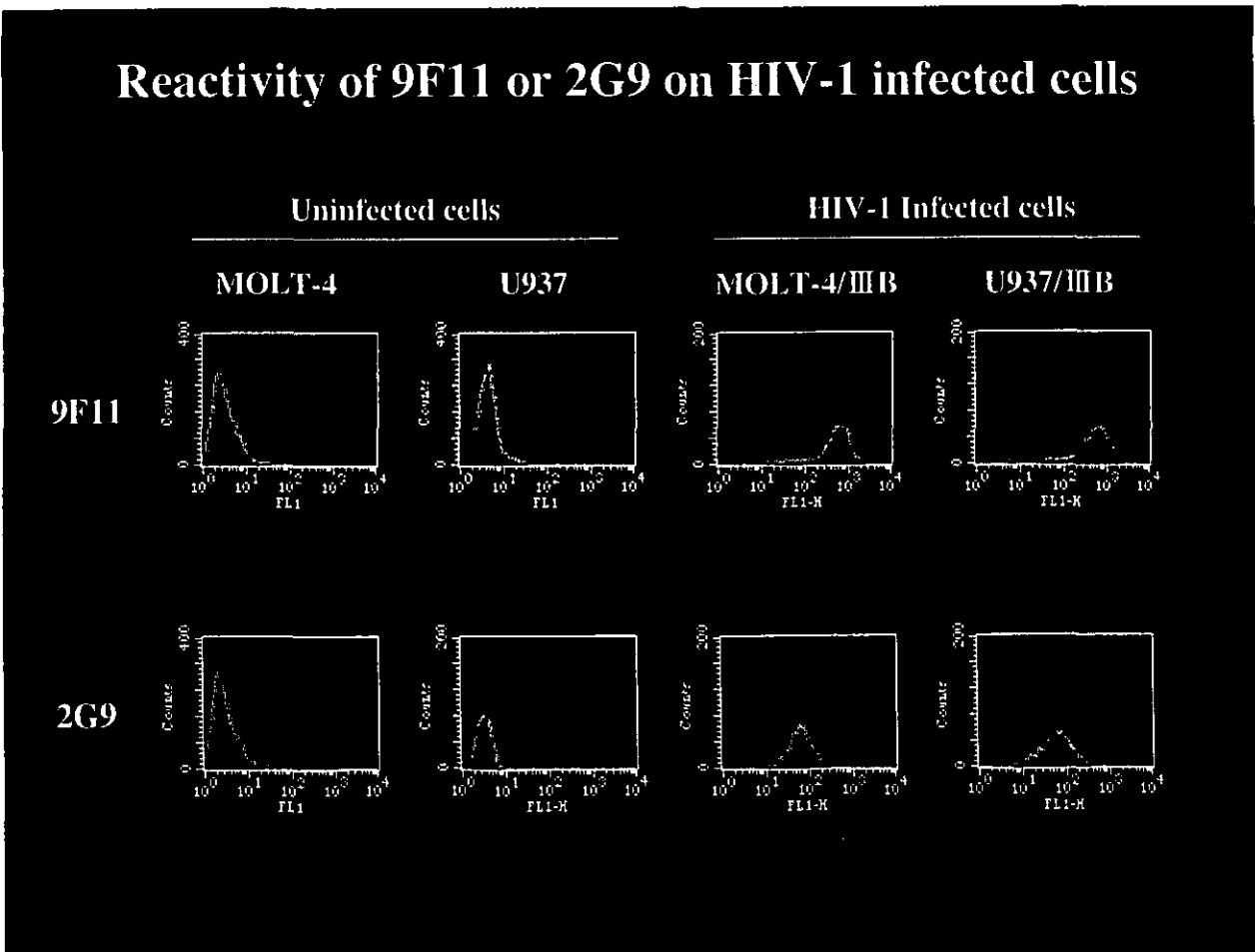


Generation of human IgM mAb 9F11 & 2G9



Reactivity of 9F11 or 2G9 on HIV-1 infected cells



Method of ^{51}Cr release assay

Cell count (1×10^7 cell)



Add $1\text{mCi/ml } ^{51}\text{Cr}$ solution

↓ incubate for 90 min at 37°C

↓ wash with PBS, 2times

Suspend cells in GVB buffer (6.7×10^5 cell/ml)

Distribute cells $30 \mu\text{l/well}$ (2.0×10^4 cell/ml)



Add $20 \mu\text{l/well}$ FHS and $50 \mu\text{l/well}$ antibody

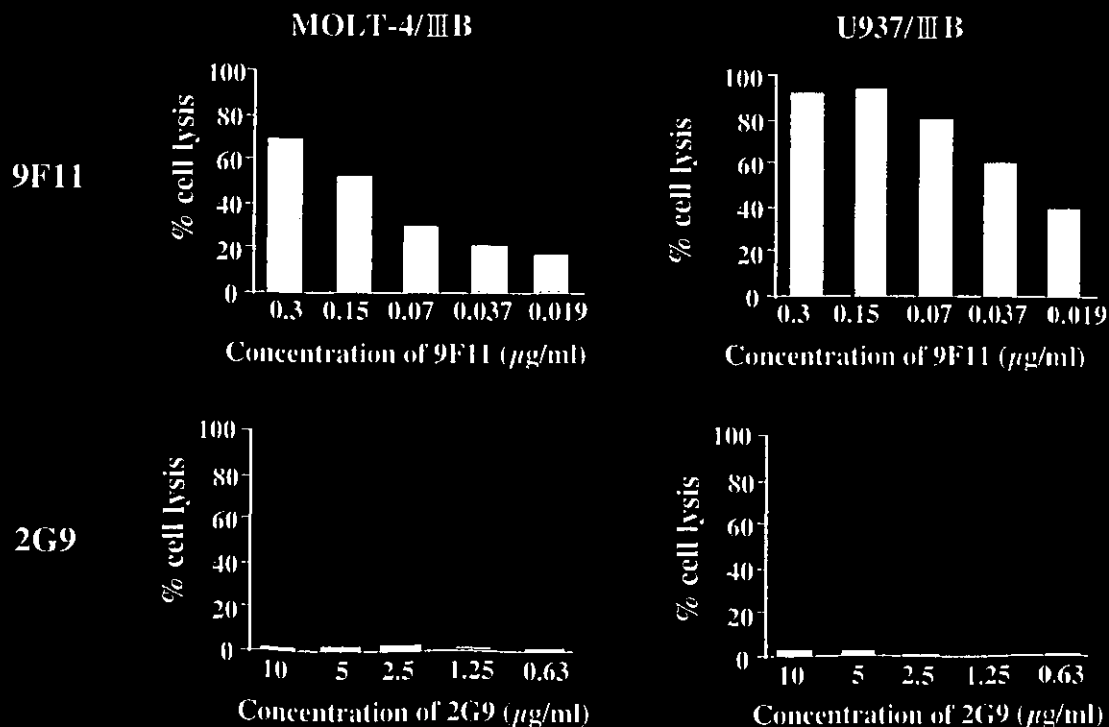
↓ incubate for 90 min at 37°C

↓ centrifuge

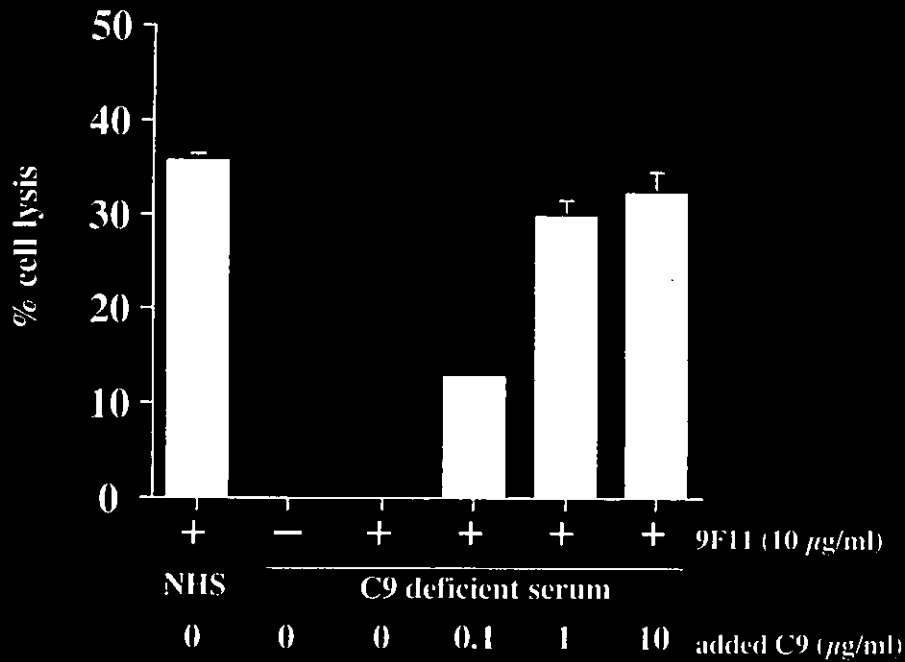
Sampling of supernatant ($50 \mu\text{l}$)

Measure ^{51}Cr

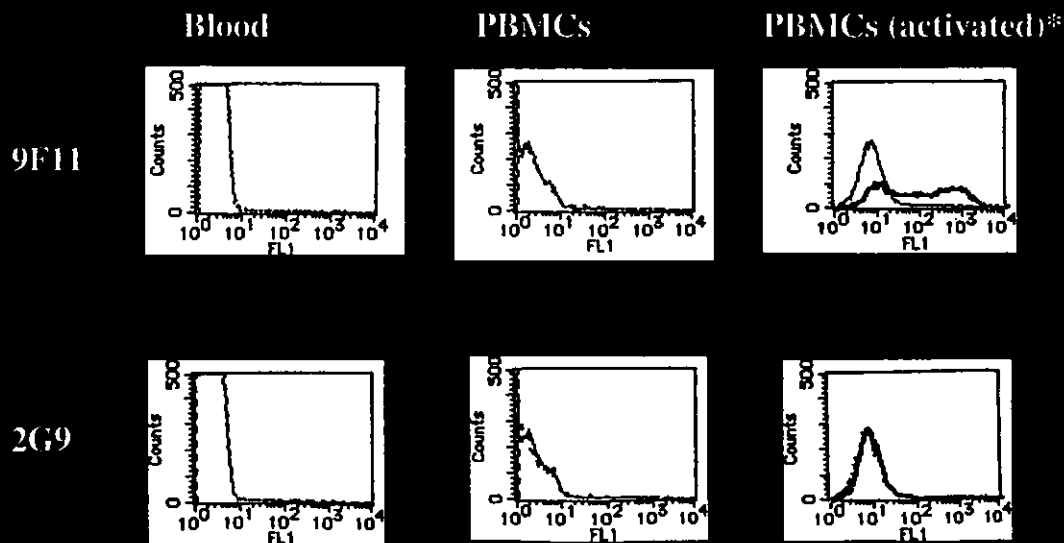
Complement-dependent cytolysis of 9F11 or 2G9 on HIV-1 infected cells



9F11 cytolytic activity on MOLT-4/III B with C9 deficient serum



Reactivity of 9F11 or 2G9 on PHA stimulated PBMCs

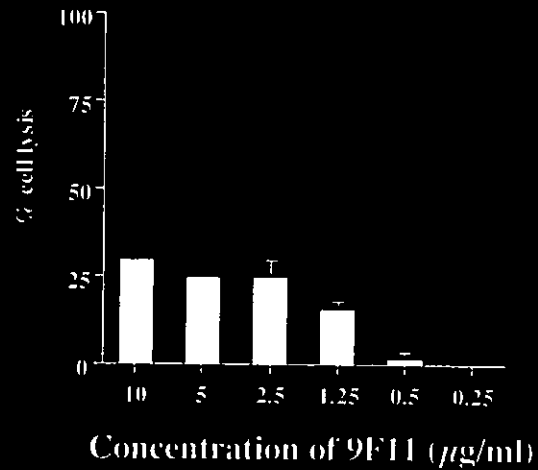
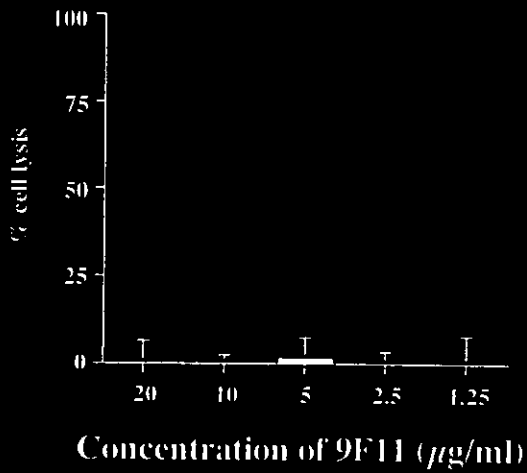


*Method of activation of PBMCs
PBMCs were stimulated by 2 μg/ml PHA for 7 days.

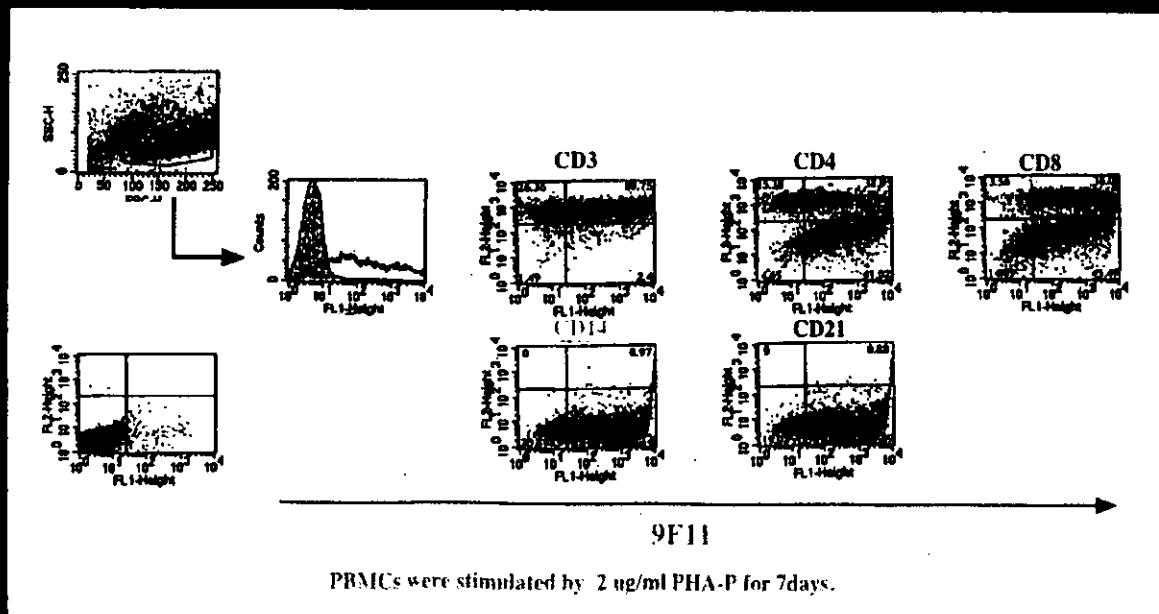
Complement-dependent cytotoxicity of 9F11 on PBMCs

Not activated PBMCs

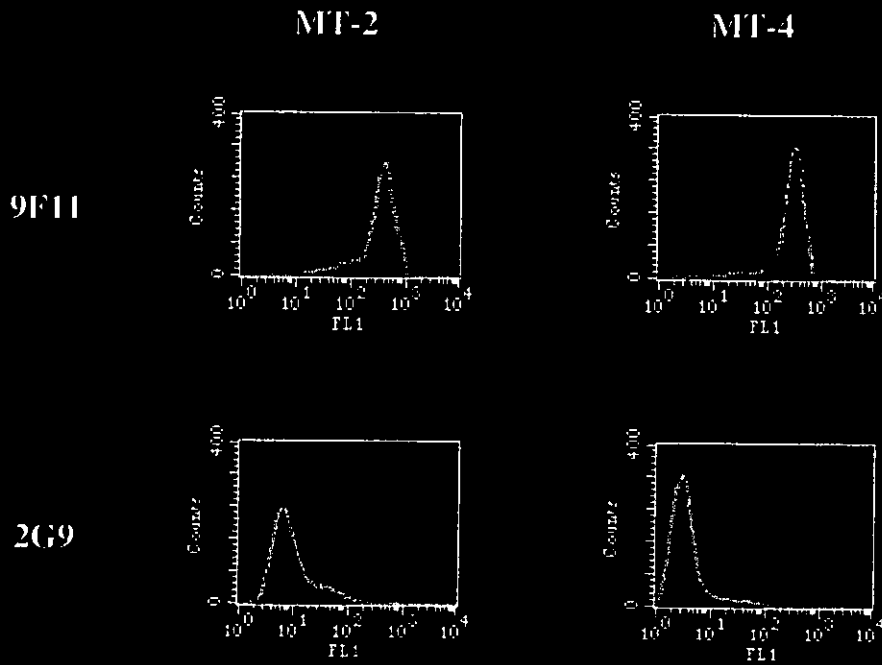
PBMCs after stimulated with PHA



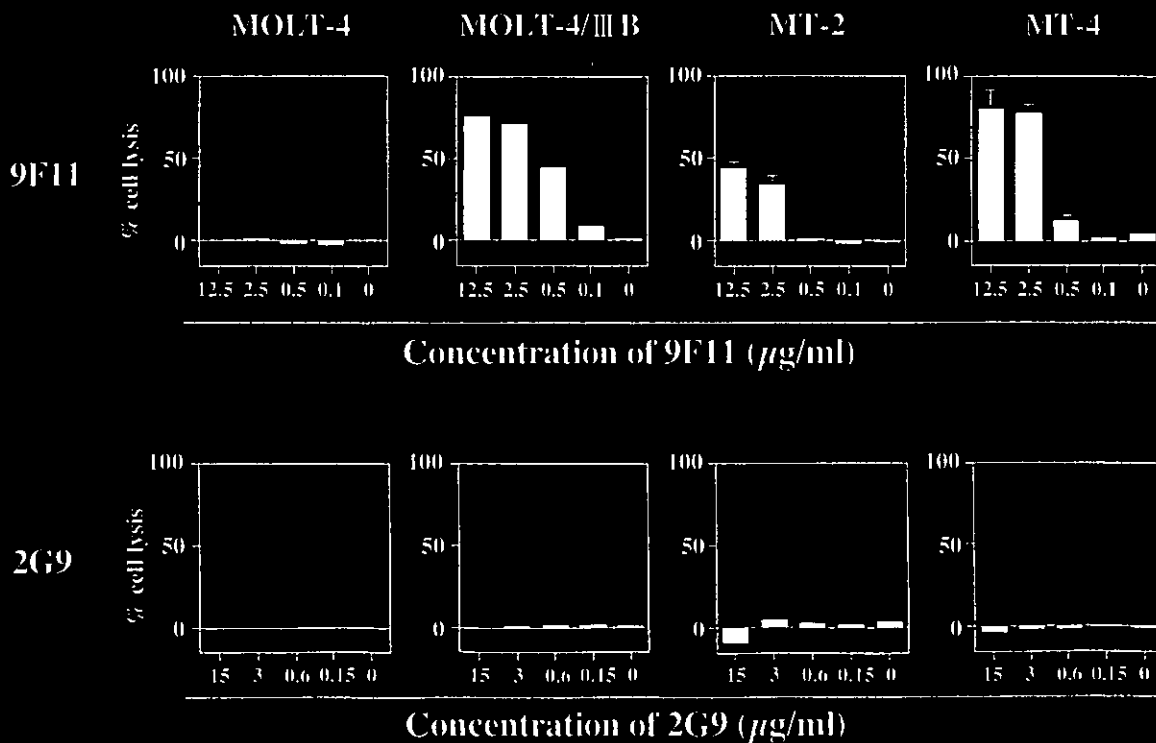
Reactivity of 9F11 on each cell fraction in PHA stimulated PBMCs



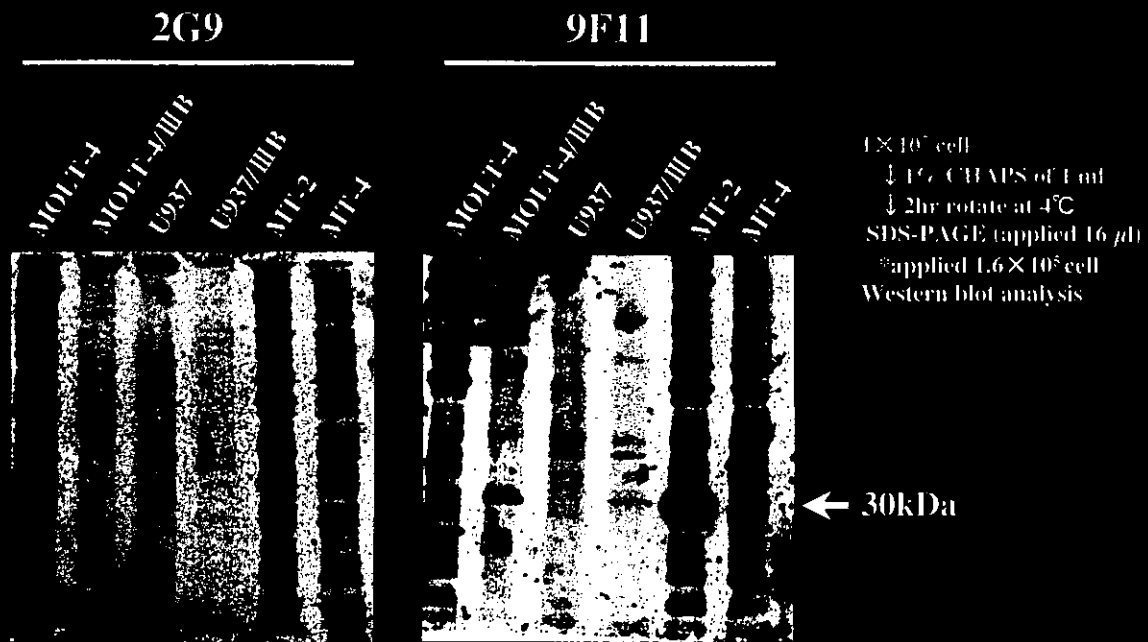
Reactivity of 9F11 or 2G9 on HTLV-1 infected cell line



Complement-dependent cytotoxicity of 9F11 or 2G9 on MT-2 and MT-4



Western blot analysis of 9F11 antigen



結語

- HIV感染細胞に特異的に反応するヒトIgMモノクローナル抗体である9F11抗体と2G9抗体を樹立し、9F11抗体は1 μg/ml以下の濃度でHIV感染細胞に補体による細胞傷害を誘導した。
- 9F11抗体はPHA活性化Tリンパ球にも反応し、補体による細胞傷害を誘導した。これはCD4陽性細胞にもCD8陽性細胞にも反応した。特にCD8陽性細胞では80%以上の細胞が反応した。
- 9F11抗体はHTLV-1感染細胞株、MT-2とMT-4に対しても反応し、さらに補体による細胞傷害を誘導した。
- 9F11抗原はWestern-blot解析の結果、約30kDaであると推定された。

研究概要

HIV-1 感染培養細胞株に対する殺細胞効果が証明されたモノクローナル IgM 抗体を用い、本抗体が HIV-1 感染症由来の感染細胞、潜伏感染細胞に対しても殺細胞効果が存在するかの検討を開始した。本年度は、検討を予定している 3 種類の抗体のうち、2G9 抗体を用い患者末梢血から分離精製した CD4 陽性 T-リンパ球を対象にして、抗体添加培養下で HIV-1 DNA 陽性リンパ球が消失するかの検討を行った。実験プロトコール作成を試みながらの予備的研究結果では有るが、2G9 抗体は患者由来の HIV-1 感染細胞を標的とした効果を示唆する結果が得られた。

A. 研究目的

HIV 感染症/エイズの治療は HAART (highly active antiretroviral therapy) と総称される強力な多剤併用抗レトロウイルス療法により急速な進歩を遂げた。進行したエイズ状態で発見される症例を除けば、短期間で死に至る転帰を迎える患者は激減した。

しかし、逆転写酵素阻害剤とプロテアーゼ阻害剤を中心とする HAART に用いられている薬剤は、その作用の性質から理解できるように、HIV-1 の感染を阻害したり、感染細胞からのウイルスの産生を抑制はできるがプロウイルスを保持している細胞を根絶する機能を持っているわけではない。即ち、HIV-1 が感染しているヘルパー T 細胞やマクロファージの内、セルサイクルに入っている細胞群は抗レトロウイルス薬の存在下でウイルス産生を抑制された状態で短期間に代謝され死滅するが、休止期に入っている寿命の長い細胞群は簡単には死滅しない。そのターンオーバーには数十年を要すると言われており、ひとたび薬剤が無くなれば HIV-1 を産生する。

一方、HAART に取って代わる事が出来るような新たな治療薬についていえば、その開発の重要性と緊急性については論を待たないが、遅々とし

た進捗状況にあるのが現状である。本研究は HIV-1 感染培養細胞株に対する殺細胞効果が証明されたモノクローナル IgM 抗体が HIV-1 感染症由来の HIV-1 感染細胞、HIV-1 潜伏感染細胞を殺傷し、排除機能を有するかの検討を ex vivo で行うこと目的とした。

B. 研究方法

HIV-1 DNA の定量：

Gag 遺伝子の P17 領域の塩基配列が保存された領域に 2 種類の PCR プライマーセットと Taqman プローブを設定し、リアルタイム PCR に先立ち、定量前増幅を加味した高感度法を用いて定量を行った (図 1)。HIV-1 の定量には β 2-ミクログロブリンの増幅率を利用する評価法を用いた (図 2)。

患者末梢血からの CD4 陽性 T リンパ球の精製：

StemSep STS-14052 (Stem Cell Technologies)を用いてネガティブセレクションにより精製した。

CD4 陽性 T リンパ球の培養と生細胞の分離：

細胞は 10%FCS を含む RPMI1640 メディウムに懸濁後、24 ウェルプレートに細胞密度 10^5 細胞/ウェルの条件で

播種した。終濃度 50 μ g/ml の 2G9 抗体の添加培養と不添加培養（コントロール）を 5%CO₂を含む 37°C インキュベーター中で行った。生細胞の分離は Dead Cell Removal Kit (MACS, Germany) を用いマニュアルに準じて行った。

DNA の抽出：QIAamp DNA Blood mini kit (Qiagen) を用いて抽出した。

二重染色による HIV-1 プロウイルスと P24 タンパク質の検出：我々が開発した PNA-ISH 法（T.Murakami, T.Kaneda et al., J.Pathol., 194, 130-135, 2001）に基づき、HIV-1 プロウイルスを検出した。PNA-ISH の手順が終了した後、過剰なビオチンをアビジンによりブロックし、マウス単クローン性抗 HIV-1 p24 抗体を用い LSAB 法で p24 タンパク質を染色した。

（倫理面への配慮）HAART によって HIV 感染症のコントロールがかなり有効に出来るようになったが HIV 潜伏感染細胞に対する有効な治療法が未だ存在していないこと、最近、岡田則子等により殺細胞効果が期待できる IgM 抗体が開発されたことを説明し、当該研究の目的が新しい治療法の開発のための基礎的なデータを収集することを患者に説明し、同意を得た上で検体を採取する。また、検査結果は患者のプライバシーが侵されないよう厳重に管理することを義務とする。検体の送付時には、匿名非連結の原則を厳守した。

C. 研究結果

患者プロフィール：表 1 に今回の実験で対象にした HIV-1 感染患者のプロフィールを示した。患者は全て HAART 施行中で、血中ウイルス量は検出感度以下と良好にコントロール

されていた。末梢血 CD4 陽性細胞 10⁶ 当たりの細胞内 HIV-1 DNA 量は 9～544 コピーと低値に分布していた。

2G9 抗体処理による細胞の形態変化：図 3 に患者及び健常人由来の CD4 陽性リンパ球の顕微鏡写真を示した。健常人の場合、2G9 抗体添加後 3 日目培養でも細胞の形態に変化は無く球状を保っていた。一方、患者リンパ球の場合、細胞精製時に既に歪な形態が散見されていたが、抗体添加により歪な形態をしたリンパ球数が増加した。

2G9 抗体処理による細胞内 HIV-1 DNA 量の変化：表 2 に抗体添加培養 3 日後の結果を示した。患者#1 では死細胞と生細胞を分離せず全細胞を回収した。全細胞中の HIV-1 DNA はコントロールと同様の値、13 コピー/ウェルを示し、生細胞画分か死細胞画分かのどの画分に HIV-1 DNA が分布しているかは不明だが細胞播種時と等量の HIV-1 DNA が回収できることを示している。患者#2～#7 に関しては死細胞と生細胞の分離を試みそれぞれの画分の HIV-1 DNA を定量した。評価不能な患者#2 と#3 を除き、何れのケースでも生細胞画分に回収された DNA 量はコントロールに比べ 5～30%の値を示した。ところが、残念ながら、死細胞画分からは、播種時 DNA 量から生細胞画分に検出された HIV-1 DNA 量との差に相当する DNA 量は検出させず、何れも極めて低値を示した。

D. 考察

本年度の研究結果から、HAART 著効 HIV-1 感染患者の CD4 陽性細胞を対象にして、2G9 IgM 抗体の HIV-1 感染細胞除去作用の検討が出来ることが分かった。しかし、10⁶ 細胞当たりの HIV-1 DNA の含有量は多くの症例

で 500 コピー以下であり、100 コピー以下も稀ではない。一方、抗体添加細胞培養に使用できる細胞数は一ウェル当たり高々 10^5 個である。従って、煩雑ではあるが今後とも HIV-1 DNA 高感度定量法を用いて抗体活性の評価を行う必要がある。これに加え、HIV-1 DNA の定量に β 2-M の増幅率を利用する評価法を採用しているメリットを生かすことが重要だと思われる(図2)。即ち、同一検体で β 2-M 遺伝子を定量できるのでそのコピー数より細胞数が推定できる($2 \times \beta$ 2-M=6pg DNA=1細胞)。IgM 抗体添加 CD4 細胞培養の結果から示されたように、Day3 で回収された生細胞中の HIV-1 DNA コピー数と死細胞中の HIV-1 DNA コピー数の和は Day 0 に播種された細胞中の HIV-1 DNA コピー数よりはるかに小さい値であった。この事は、培養液中に HIV-1 DNA が死細胞から流出した可能性を示唆している。従って、次年度の研究においては生細胞と死細胞のみならず培養液からも DNA を抽出し、細胞数と HIV-1 DNA コピー数定量に関する詳細な検討を経た上で実験結果の評価を行いたい。図3に活性型 HIV-1 プロウイルスを保持した HIV-1 プロウイルス陽性・p24 陽性細胞と非活性型プロウイルスを保持した HIV-1 プロウイルス陽性・p24 陰性細胞を示した。潜伏感染細胞は非活性型プロウイルスを保持した細胞と考えられるが、今後研究対象とする患者由来の CD4 陽性リンパ球中にどちらのタイプの感染細胞が主として存在するかの検討も加える必要が有ると思われる。その為に、培養液中に放出される可能性のある HIV-1 ウイルス (HIV-1 mRNA) も同時に測定することが大切になる

と考えている。

E. 共同研究者

(国立名古屋病院臨床研究センター)
和田かおる、永井裕美、萩原智子、服部純子、内海 眞、濱口元洋(同・内科) 間宮均人、山中克郎、(同・検査科) 多和田行男

F. 研究発表

[論文発表]

- 1) Selection of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Variants with an Insertion Mutation in the P6^{gag} and P6^{pol} Genes under Highly Active Antiretroviral Therapy. Ibe, S., Shibata, N., Utsumi, M., and Kaneda, T. **Microbiol. Immunol.**, 47: 71-79 (2003).
- 2) A Simple HPLC Method for Simultaneous Determination of Lopinavir, Ritonavir and Efavirenz. Usami, Y., Oki, T., Nakai, M., Sagisaka, M., and Kaneda, T. **Chem. Pharm. Bull.** 51, 715-718 (2003)
- 3) 抗 HIV 療法のモニタリング(第 16 回日本エイズ学会シンポジウム記録) 金田次弘、加藤真吾、山元泰之、千葉智子、杉浦 亙 日本エイズ学会誌 5, 109-112 (2003)
- 4) Prevalence of Drug-resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Therapy-naïve Patient and Usefulness of Genotype Testing. Ibe, A., Hotta, N., Takeo, U., Tawada, Y., Mamiya, N., Yamanaka, K., Utsumi, M. and Kaneda, T. **Microbiol. Immunol.** 47: 499-505 (2003)
- 5) Prevalence of infection and genotypes of GBV-C/HGV among homosexual men. Hattori, J., Ibe, S., Nagai, H., Wada, K., Morishita, T., Sato, K., Utsumi M., and Kaneda, T. **Microbiol. Immunol.** 47: 759-763 (2003).

- 6) Pharmacokinetics of Lopinavir after Administration of Kaletra in Healthy Japanese Volunteers. Oki, T., Usami, Y., Nakai, M., Sagisaka, M., Ito, H., Nagaoka, K., Yamanaka, K., Mamiya, N., Utsumi, M. and Kaneda, T. **Biol. Pharm. Bull.** in press.
- 7) HIV 治療遂行のためのモニタリングシステムの進展 金田次弘 白阪琢磨 医療, 58, 83-84 (2004).
- 8) 薬剤耐性検査-gag 遺伝子内に検出された挿入変異の意義 伊部史朗、内海 眞、金田次弘 医療, 58: 88-90(2004).
- 9) HIV-1 薬剤耐性検査の感度改善 浅黄 司、伊部史朗、金田次弘、鈴木博義、手塚文明、西村秀一、佐藤 功、山崎孝文 医療,58: 91-93 (2004).
- 10) HIV-1 DNA 量のマーカーとしての意義 - PNA-ISH 法との比較 和田かおる、永井裕美、萩原智子、内海眞、金田次弘 医療, 58: 96-98 (2004).
- 11) ロピナビル/リトナビルおよびエファビレンツの血中濃度同時測定法の確立 宇佐美好子、大木剛、中井正彦。鷺坂昌史、金田次弘 医療, 58:102-104 (2004)
- 12) PNA-*In Situ* Hybridization Method for Detection of HIV-1 DNA in Virus-Infected Cells and Subsequent Detection of Cellular and Viral Proteins. Hagiwara, T., Hattori, J., and Kaneda, T. *In Situ Hybridization Protocols* 3rd edition (edited by I. A. Darby), **Humana Press, NJ**, in press.
- 2) 高感度リアルタイム PCR 法のバリデーション.
永井裕美、和田かおる、森下高行、内海 眞、西山幸広、金田次弘
第 17 回日本エイズ学会総会 (平成 15 年 11 月)。
- 3) 男性同性愛者における HIV-1 と GBV-C ジェノタイプの解析。
服部純子、伊部史朗、永井裕美、和田かおる、森下高行、佐藤克彦、内海 眞、金田次弘
第 17 回日本エイズ学会総会 (平成 15 年 11 月)。
- 4) ペンダント型亜鉛サイクレン錯体の HIV 増殖抑制作用機序に関する研究。
山本直彦、伊部史朗、和田かおる、金田次弘、内海 眞、森下高行、佐藤克彦、大竹 徹、森 治代、川畑拓也
第 17 回日本エイズ学会総会 (平成 15 年 11 月)。
- 5) 血漿 HIV-1 RNA 及び末梢血 HIV-1 DNA で検出される薬剤耐性変異の比較。
堀田直恵、伊部史朗、金田次弘
第 17 回日本エイズ学会総会 (平成 15 年 11 月)。
- 6) 未治療 HIV-1 感染症患者における薬剤耐性ウイルス出現頻度の推移。
伊部史朗、堀田直恵、内海 眞、金田次弘
第 17 回日本エイズ学会総会シンポジウム (平成 15 年 11 月)。
- 7) Activity of HIV-1 provirus in CD4-positive T lymphocytes from patients responding well to HAART. Kaneda, T., Nagai, H., Wada, K., Takeo, U., Hattori, J., Hagiwara, T., Ibe, S., Tawada, Y., Utsumi M. and Morishita T. 1st International Workshop on HIV Persistence during Therapy Saint Martin, FWI, December 10-12, 2003.

[学会発表]

- 1) 未治療 HIV-1 感染患者における CD4 陽性細胞数と細胞内 HIV-1 DNA 量の相関性。
和田かおる、永井裕美、萩原智子、内海 眞、金田次弘
第 17 回日本エイズ学会総会 (平成 15 年 11 月)。

図1. Design of pre-amplification PCR primer

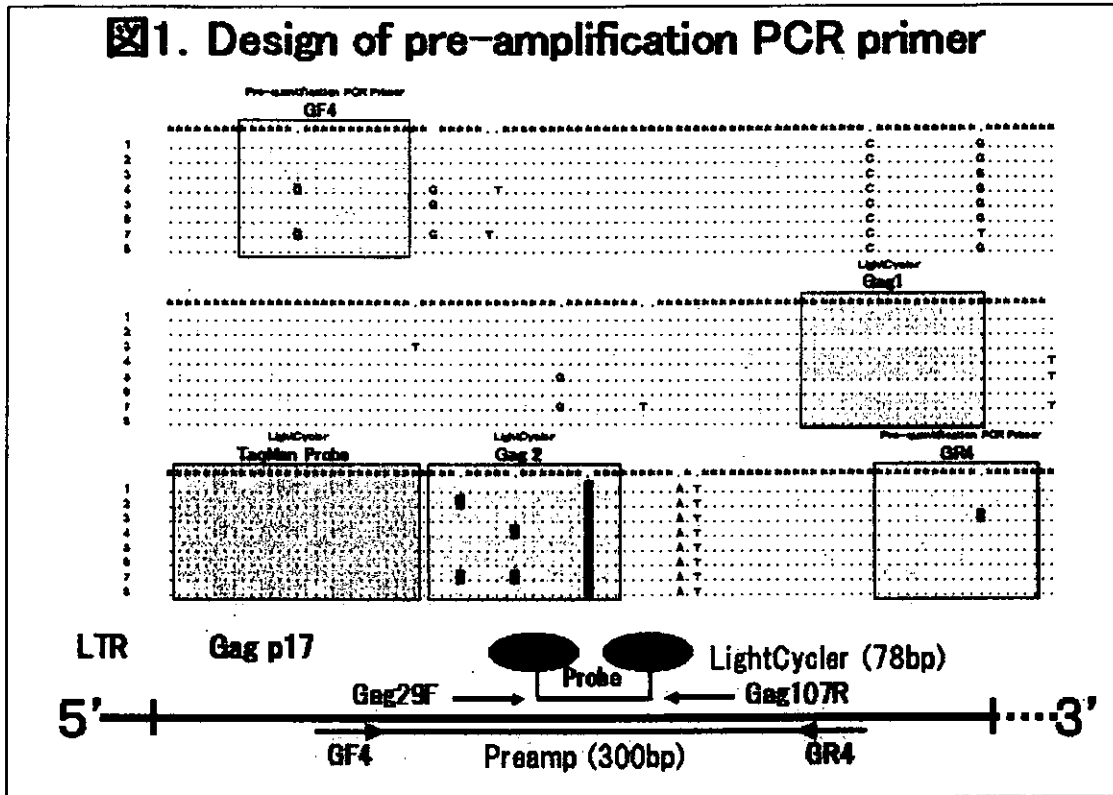


図2. Strategy of highly sensitive real-time PCR

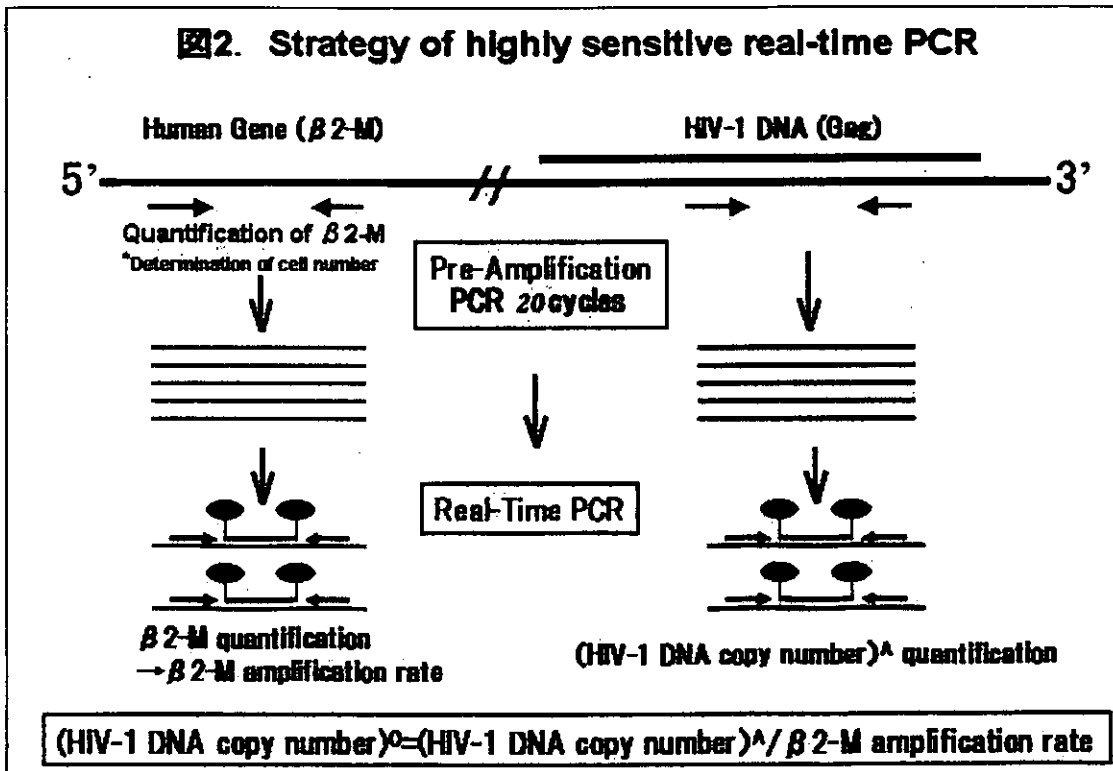


表1. HAART施行中HIV-1感染患者のプロフィール

患者No.	CD4 cell count (cells/ μ l)	Plasma HIV-1 RNA (copies/ml)	HIV-1 DNA (copies/ 10^6 cells)
1	301	<50	326
2	488	<50	9
3	1,078	<50	34
4	497	<50	544
5	1,190	<50	327
6	419	<50	368
7	487	<50	334

図3. 2G9抗体によるCD4陽性Tリンパ球の形態変化の誘導

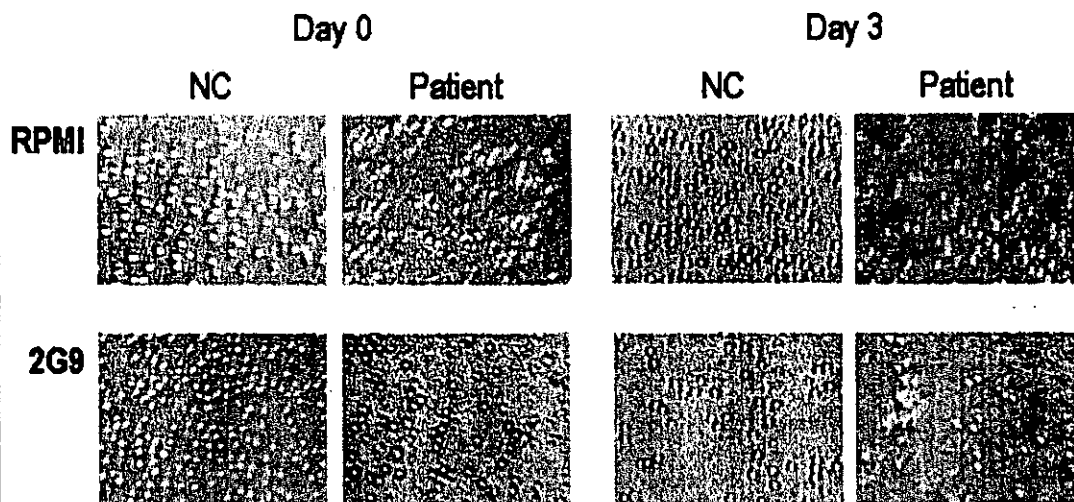
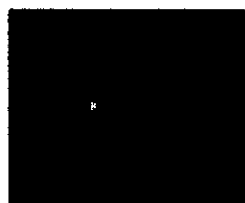


表2. 2 G9抗体処理による細胞内HIV-1 DNA量の変化

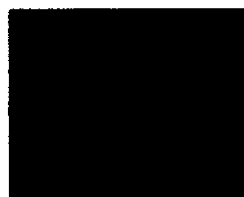
患者No.	HIV-1 DNA (copies/well)		
	RPMI 1640 +10%FCS	2G9抗体	
		Living cells	Dead cells
1	12	13	
2	0	1	4
3	5	0	0
4	38	10	4
5	109	27	3
6	38	2	3
7	30	9	1

図4. 二重染色によるHIV-1プロウイルスとP24蛋白質の検出

活性型プロウイルス保有細胞 不活性型プロウイルス保有細胞



Provirus +
P24 +



Provirus +
P24 -

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

HIV 感染患者からの LAK-T リンパ球に関する研究
分担研究者 岡田 秀親 福祉村病院長寿研 所長

研究要旨 HIV 感染患者の CD8 陽性 T リンパ球には、HIV 感染細胞を攻撃するエフェクター T リンパ球が存在し、生体防御機構の役割をある程度果たしている。癌に対するエフェクター T リンパ球を増殖させて患者に戻す自家養子免疫療法である Lymphokine Activated Killer T cells (LAK-T) 療法が HIV 感染細胞に対しても有効であると考えられる。しかし、T リンパ球を CD3 刺激と IL-2 によって増殖させると HIV 感染 CD4 陽性 T リンパ球も一緒に増殖させてしまうリスクを伴う。そこで、患者末梢血から LAK-T 細胞を培養増殖させる際に、HIV 感染細胞を攻撃破壊する 9F11 抗体と補体で処理することにより感染細胞を排除する方法を開発するための基礎的研究を行った。

A. 研究目的

HIV 感染細胞に反応するヒト IgM 抗体 (9F11 等) は HIV が感染した株化培養細胞に補体と共に働いて細胞障害を起こすことができる。そこで、これらのヒト抗体が HIV 感染患者の血液中に含まれる感染細胞や潜伏感染細胞を障害除去できる可能性がある。そこで、患者リンパ球から潜伏感染細胞を除去して、抗 CD3 抗体と IL-2 で刺激増殖させた LAK-T リンパ球を作製して治療に応用する為の基礎的知見を集積する。

B. 研究方法

HIV 感染患者の末梢血リンパ球 (必要に応じ CD8 陽性細胞は除去しておく) の初代培養に 9F11 等と新鮮ヒト血清補体を添加することによる感染リンパ球の排除を検討する。IgM 抗体等で感染細胞を排除する上記の試験管内実験において AZT などの化学療法剤の添加による相乗効果も検討したい。HIV 感染患者の末梢血リンパ球

を CD3 に対する抗体で刺激したあと IL-2 で増殖させて Lymphokine Activated Killer T cells (LAK-T) を作成するとき、9F11 等の抗体を活用して慢性感染細胞を完全に排除する条件を探究する。また、過剰な補体反応による副作用の可能性に対処するため、C5a 阻害ペプチド等の活用法も検討する。

(倫理面への配慮)

HIV 感染患者の末梢血を用いての解析に際しては、国立名古屋病院倫理委員会の承認のもとに、実験目的などを明確に説明して、書面による同意を得た上で患者末梢血の採取を行って実験を実施した。また、癌患者や非癌患者などの末梢血リンパ球をモデル解析として使用する際にも、福祉村病院倫理委員会で承認を受け、書面による同意書を得たうえで実験解析を行った。その際、得られた個人情報を守られるよう慎重に配慮し、情報の管理担当は、秘守義務が課せられる看護師、薬剤師および医師に限定している。

C. 研究結果

LAK-T を培養増殖させるための、培地条件についての基礎的比較検討を行った。基礎的比較検討に用いる末梢血としては、LAK-T 療法を希望した癌患者および非癌患者のものを用いた。その結果、Alys505N 培地（細胞科学研究所）を用いると PCP-4 (IL-7,3) 培地（日研生物医学研究所）を用いて培養すると LAK-T の増殖効率が約 2 倍良い傾向が認められた。しかし、リンパ球のサブセットの解析では大きな違いは見られなかった。LAK-T 細胞に 9F11 とヒト補体血清を作用させると大半のリンパ球の細胞溶解が認められたい。活性化 T リンパ球には 9F11 抗原を発現してくるものがあるためだと考えられた。そこで、HIV 感染患者の末梢血リンパ球を 9F11 と血清補体で処理するのは抗 CD3 抗体で T リンパ球を刺激する前に行う必要があると考えられた。HIV 感染患者の末梢血を用いての解析は、倫理委員会の認可に手間取ったことと、初代培養リンパ球からの HIV-RNA の安定した検出定量法の確立が容易でなかったため、9F11 による抑制効果を検討できたのは 1 症例のみであった。その症例においては、HIV 感染細胞を 9F11 と補体血清の処理で、有意に抑制することができた。

D. 考察

LAK-T 細胞を効率よく培養増殖させる培養条件を確立できたが、更なる改良も必要と考えられる。9F11 抗原は、HIV 感染により発現誘導されて細胞膜上に現れる分子であるが、正常 T リンパ球が抗 CD3 抗体と IL-2 で活性化されても発現する膜抗原であること

がわかった。従って、HIV 感染患者末梢血リンパ球を 9F11 と血清補体で処理する場合には、抗 CD3 抗体での活性化を行う前に行う必要があることが明らかとなった。HIV 感染患者末梢血リンパ球は HAART 治療を行っているものが多く、末梢血から HIV 産生を検出することは難しく、1 症例のみで解析が可能であった。その症例では、9F11 と血清補体の処理で、有意に HIV 産生を抑制できたので、症例を増やしての会席が来年度への継続課題として残った。また、患者末梢血中の HIV 潜伏感染細胞に 9F11 抗原を発現誘導させる方法の検討も重要であり、次年度以降の研究課題としたい。

E. 結論

9F11 ヒト IgM 抗体で HIV 感染患者末梢血を処理してから抗 CD3 抗体と IL-2 で刺激して培養増殖させると HIV 感染細胞を有意に抑制できることが示唆される結果を得た。

F. 健康危険情報

9F11 抗原は正常の活性化 T リンパ球などにも発現することが分かったので、ヒトに投与する場合には、一時的に免疫抑制作用が現れる可能性があると考えられる。このことは、IV 型アレルギーや移植拒絶反応の制御に活用できる可能性もあると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimomura, Y., Kawamura, T., Komura, H., Campbell, W., Okada, N. and Okada, H. Modulation of procarboxypeptidase R (proCPR) activation by complementary peptides

to thrombomoduline. **Microbiol. Immunol.** 47: 241-245 (2003)

- 2) Tani, S., Akatsu, H., Ishikawa, Y., Okada, N. and Okada, H. Preferential detection of procarboxypeptidase R by enzyme-lined immunosorbent assay. **Microbiol. Immunol.** 47: 295-300 (2003)
- 3) Farkas, I., Takahashi, M., Fukuda, A., Yamamoto, N., Akatsu, H., Baranyu, L., Tateyama, H., Yamamoto, T., Okada, N. and Okada, H. Complement C5a receptor-mediated signalling may be involved in neurodegeneration in Alzheimer's disease. **J. Immunol.** 170: 5764-5771 (2003)
- 4) Fujii, Y., Murase, Y., Otake, K., Yokota, Y., Omoto, S., Hayashi, H., Okada, H., Okada, N., Kawai, M., Okuyama, H. and Imakawa, K. A potential live vector, foamy virus, directed intra-cellular expression of ovine interferon-t exhibited the resistance to HIV infection. **J. Vet. Med. Sci.** 66: 115-121 (2004)
- 5) Fujita, E., Farkas, I., Campbell, W., Baranyi, L., Okada, H. and Okada, N. Inactivation of C5a anaphylatoxin by a peptide which is complementary to a region of C5a. **J. Immunol.** in press (2004)

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

- ① 特許第 3463143 号「糖鎖認識抗体及び HIV 感染症資料剤」（平成 15 年 8 月 22 日）特許権者：岡田秀親；発明者：岡田秀親、岡田則子
- ② 特願 2003-74316（平成 15 年 3 月 25 日提出）「HIV 感染細胞にアポトーシスを誘導するヒト IgM 抗体

及び HIV 感染症治療剤」出願人：岡田秀親、岡田則子；発明者：岡田秀親、岡田則子；国際公開番号 WO2004/003021（2004 年 1 月 8 日）

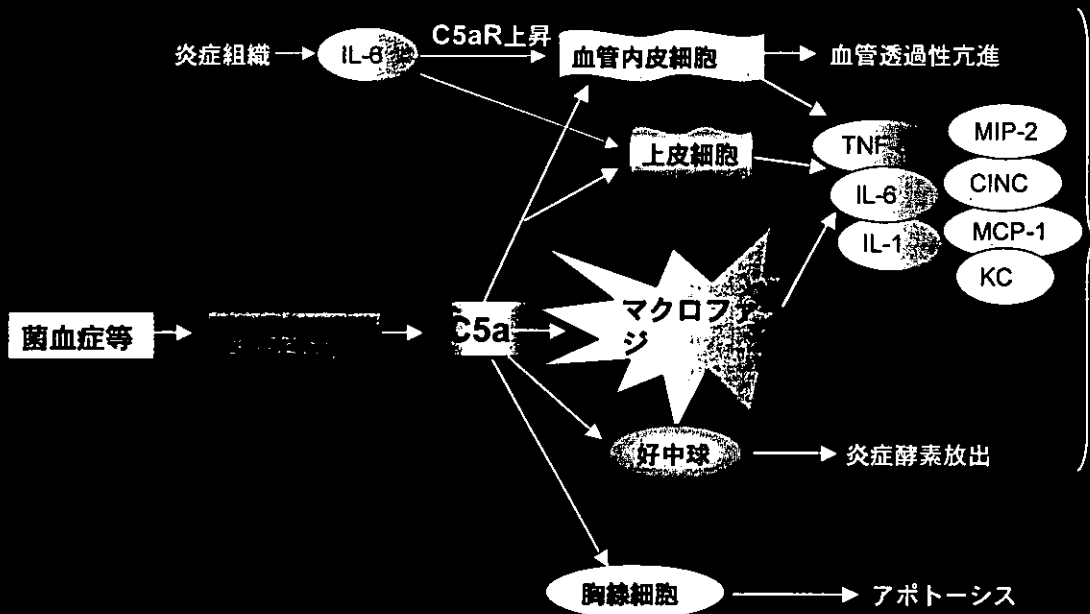
- ③ 特願 2003-74312（平成 15 年 3 月 25 日提出）「活性化リンパ球を同種補体を介して溶解させるヒト IgM 抗体」出願人：岡田秀親、岡田則子；発明者：岡田秀親、岡田則子；国際公開番号 WO2004/003196（2004 年 1 月 8 日）
- ④ 9F11 抗原に関する特許出願を準備中。

補体フラグメントC5aを制御する 相補性ペプチド

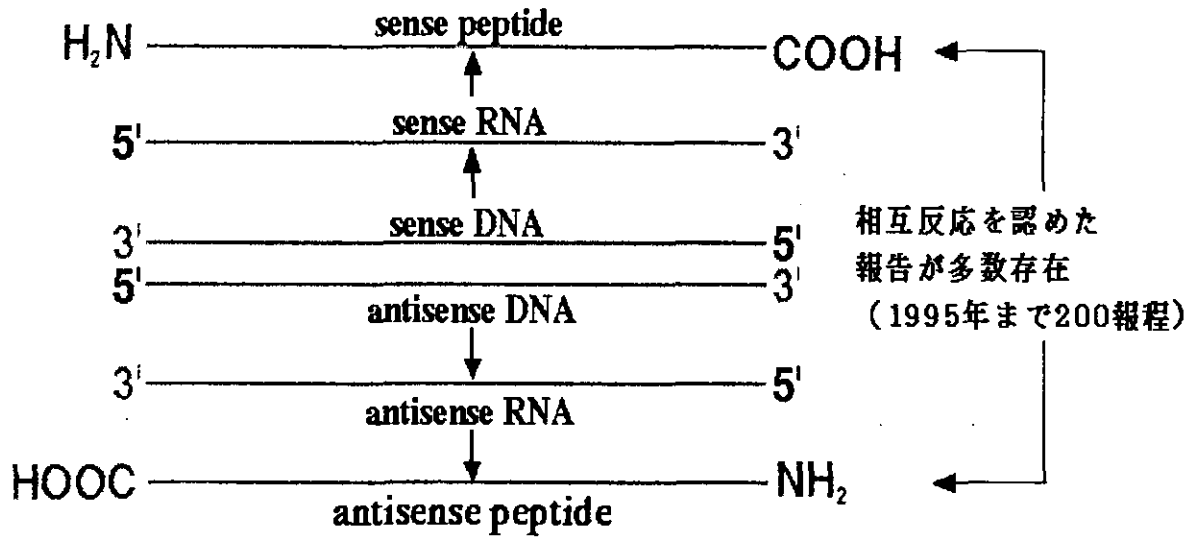
福祉村病院長寿医学研究所
名古屋市立大学大学院医学研究科

岡田秀親
藤田 恵美子
Farkas Imre
岡田 則子

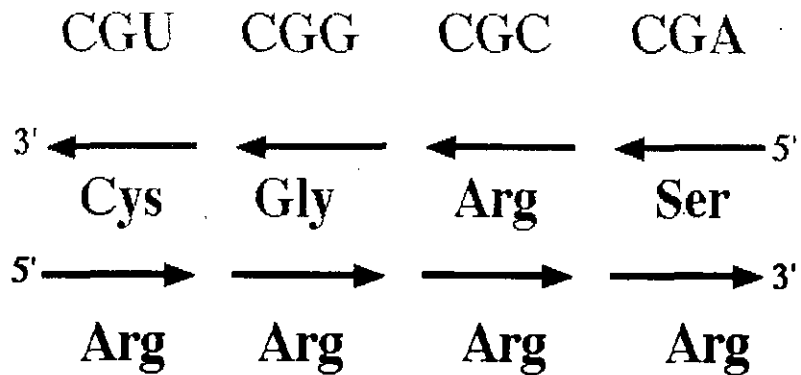
C5aアナフィラトキシンの起炎作用



What is antisense peptide?



Ala



antisense amino acid of Ala

Cys, Gly, Arg, Ser

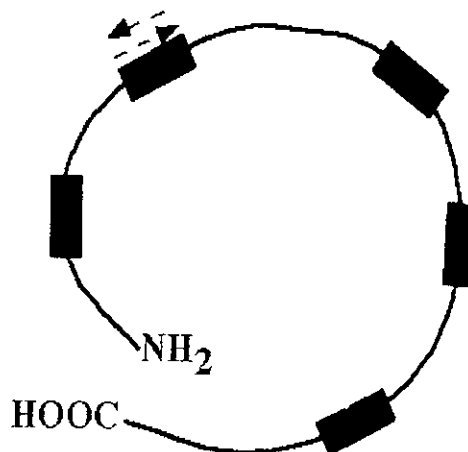
蛋白質分子内におけるSense Peptide(SP)と

Antisense Peptide(ASP)関係の存在

SPとASPが複数集積している部位をAntisense Homology Box (AHB)と命名

(Baranyi. L., et.al. nature.Med. 1:894,1995)

- AHBの平均長は約15アミノ酸
- AHB間のスペースは約50アミノ酸
- 蛋白質分子の約20%がAHBにかかわる



AHBペプチド添加によるタンパク質分子 高次構造の変化

