

した細胞において特異的に soluble fraction における Pr55^{gag} の検出量が減少することが示された。

D. 考察

本研究では、HIV-1 複製阻害戦略の一つとして、新たな *N*-myristoylation 阻害戦略を展開するに当たり、ヒトにおいて複数存在する hNMT isozyme の中でどの isozyme が HIV-1 複製と密接に関与しているかを同定することを目的とした。現在までに、hNMT isozyme 特異的阻害剤が存在しないため、本研究では siRNA によって hNMT isozyme の発現量を特異的に抑制させた細胞を用いて検討した。HIV-1 ライフサイクルにおいて HIV-1 の構造タンパク質である Pr55^{gag} は *N*-myristoylation を受けそれがウイルス粒子の感染性獲得に必須であることは周知のことである。そこで、今回はこの *N*-myristoylation が行われる HIV-1 ライフサイクルの中で特に late stage における hNMT isozyme 特異的ノックダウンのウイルス感染性に与える影響を検討した。

はじめに、今回使用した siRNA のノックダウン効果を各 mRNA およびタンパク質発現レベルを調べることで検討した。その結果用いた siRNA はそれぞれの標的 isozyme を同程度にノックダウンすることが確認された (Fig. 2)。従って、それぞれの isozyme の HIV-1 複製に与える影響を調べるに当た

りこれら siRNA は適当であると考えられた。次に、siRNA の細胞生存に与える影響を検討した。用いた細胞は HEK293 と神経様細胞に分化させた SK-N-SH を用いた。各シングルノックダウンはダブルノックダウンよりも細胞生存率の低下に与える影響が小さいことが示され、各 isozyme 特異的阻害戦略によって、従来の *N*-myristoylation 阻害戦略で危惧されていた副作用の発現が軽減されることが期待される。

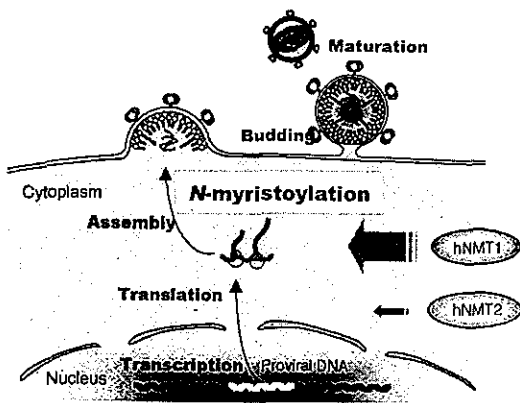
次に各 hNMT isozyme ノックダウンの HIV-1 複製に与える影響を検討した。Fig. 4 に示されたように、hNMT1 isozyme をノックダウンした細胞においてより効果的に HIV-1 の感染性の低下が観察され、HIV-1 複製の late stage において、hNMT1 が hNMT2 より密接に関連していることが示唆された。この結果はまた、細胞内の hNMT isozyme の役割の違いの存在を示す初めての結果である。

hNMT isozyme ノックダウンの *N*-myristoylation を受ける Pr55^{gag} に与える影響を調べた。*N*-myristoylation を受けたタンパク質はドミナントに detergent soluble fraction に局在することが知られていることから、処理細胞を detergent soluble fraction と insoluble fraction に分画して Pr55^{gag} の検出を行った。Fig. 5 に示したと通り、hNMT1 をノックダウンした細胞において特異的な detergent soluble fraction における減少が観察された。detergent soluble fraction と insoluble

fraction の分画における Pr55^{gag} の局在の意味は現在まで不明であるが、少なくとも hNMT1 をノックダウンにより Pr55^{gag} の細胞内における代謝が影響を受けていることが示された。新しい HIV-1 複製機構および hNMT1 阻害機構の発見に展開することが期待される。

これまでのところ、細胞内における各 hNMT isozyme が役割に違いがどのように行われているかは明らかでない。各 hNMT isozyme の細胞内局在には大きな差異を検出することができなかった (data not shown)。また、protein kinase A, pp60^{src}, Pr55^{gag}, p27^{nef} のアミノ末端配列のペプチドを用いた *in vitro* における酵素反応では、細胞レベルで解析してえられた結果を十分に説明することができなかった (data not shown)。

Fig. 6 hNMT1はhNMT2よりも密接にHIV-1複製のlate stageに関与する



E. 結論

本年度の研究の結果、各 hNMT isozyme は細胞内で固有の役割を有し、HIV-1 複製の late stage, 特に Pr55^{gag} の N-myristoylation に対しては hNMT1 が hNMT2 よりも密接に関与していることが示唆された。今回得られた知見が、HIV 脳症発症制御のための新しい戦略の一つへと発展展開すると期待される。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Zn²⁺ binding to cysteine-rich domain of extracellular human Immunodeficiency virus type-1 Tat protein is associated with Tat protein-induced apoptosis. Misumi, S., Takamune, N., Ohtsubo, Y., Waniguchi, K., and Shoji, S. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 20, 297-304. (2004)
2. Misumi, S., Morikawa, Y., Tomonaga, M., Ohkuma, K., Takamune, N., and Shoji, S. Blocking of Human Immunodeficiency Virus Type-1 Virion Autolysis by Autologous p2^{gag} Peptide. *J. Biochem.* 135, 447-453

(2004)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

2. 学会発表

1. Role of the human N-myristoyltransferase isozymes in HIV-1 replication. Kenzo Tanaka, Nobutoki Takamune, Shigetaka Okinaka, Shogo Misumi, Shozo Shoji
第 77 回日本生化学会大会発表抄録集 生化学 Vol.76 No8, 2004, p900
 2. Biochemical studies of hNMT isozymes on HIV-1 replication. Kenzo Tanaka, Nobutoki Takamune, Shigetaka Okinaka, Shogo Misumi, Shozo Shoji.
5th AIDS seminar in Kumamoto, International symposium, September 9-10, 2004, abstract, p27.
1. 特許出願中
ヒト N-ミリストイルトランスフェラーゼ各アイソザイム特異的抑制：siRNA による各種疾病治療戦略の考案

厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)
「HIV 脳症の発症病態と治療法に関する研究」
分担研究報告書

「HIV脳症とHAM発症宿主要因の比較」

分担研究者 鹿児島大学大学院 人間環境学講座 医療システム情報学 宇宿 功市郎
共同研究者 鹿児島大学大学院 神経病学講座 神経内科・老年病学 斉藤 峰輝

研究要旨: HAART 導入以後 HIV 脳症の疫学的背景の変化は著しく、これは HIV 脳症の発症機序が変化してきていることを伺わせる。HAART 導入以前は HIV の複製に伴う炎症の側面が見られていたが、導入以後は HIV 複製に伴う炎症以外の機構の関与も予測され、中枢神経系内の炎症がなく、HIV RNA 量が低いにもかかわらず見られる HIV 脳症が増してきている。また HIV 脳症は HIV 感染者全てに発症するわけではなく一部に発症しているため、発症要因として宿主因子の解析が必須となってきている。我々はレトロウイルス持続感染により起こる HAM 発症宿主因子の解析を行って来ているが、今回はこれらの要因と HIV 脳症発症要因の関連を検討した。

A. 研究目的

HAART 導入以後 HIV 脳症(HIV-D)の疫学的背景の変化は著しく、これは HIV-D の発症機序が変化してきていることを伺わせる。HAART 導入以前は HIV の複製に伴う炎症の側面が見られていたが、導入以後は HIV 複製に伴う炎症以外の機構の関与も予測され、中枢神経系内の炎症がなく、HIV RNA 量が低いにもかかわらず見られる HIV-D が増してきている。また HIV-D は HIV 感染者全てに発症するわけではなく一部に発症しているため、発症要因として宿主因子の解析が必須となってきている。我々はレトロウイルス持続感染により起こる HAM 発症宿主因子の解析を行って来ているが、今回はこの要因と HIV-D 発症要因の関連を検討した。本研究班では、我々がこれまでの研究で得た HTLV-I 関連脊髄症 (HTLV-I associated myelopathy: HAM) の発症関連宿主因子(免疫関連、細胞接着因子関連、細胞骨格因子関連)の病態への作用機構のデータを HTLV-I 感染者、HIV 感染者間で比較することにより、2 つのヒトレトロウイルス感染が各々の神経病態へどのように関与しているか、その違いを検討する。本年度は特に宿主側要因について、HAM、HTLV-I 感染未発症者 (HC) で得られた情報を、これまでに HIV 感染で報告されている情報と比較し、HIV-D を明らかにするために研究を行なった。

B. 研究方法

我々が過去に報告した HAM 発症に関連しているウイルス因子、宿主因子のうち特に HIV-D 発症に関連している宿主要因について解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会の承認を得て行われたものであり、検体の採取においては十分な情報の説明のちに同意を得て行われ、完全に匿名化された後に研究に使用している。

C. 研究結果

HIV-D と HAM 発症に関連するウイルス要因ならびに宿主要因を表1. にまとめた。双方の疾患においてウイルス要因、宿主要因がその発症に複雑に関与していることが判明した。このなかで MCP-1(monocyte chemotactic protein-1) の -2578 G/A 一塩基多型の G allele は HIV-D でより重症の dementia に関連しその発症に関連するとされている。一方 HAM ではこの多型(A allele か G allele か)は発症に全く関連していなかった(A allele での HAM 発症 odds を1としたときの G allele での HAM 発症 odds は 1.005、95%CI 0.75-1.34)。

HAART 以前には HIV の増殖はウイルス複製 replication が主体であったが、以後は HIV 感染細

胞の分裂 proliferation が主体となっている。これは HIV RNA ウイルス量が低いにもかかわらず HIV-D が発症していることで指示される。この状態は HAM における HTLV-I 増殖と極めて類似している(表 2.)。

D. 考察

今回 HIV-D、HAM 発症関連ウイルス因子、宿主因子でパターン類似、差が認められたことは、各々のウイルスの神経病態への作用機構の差を考える上で極めて興味深い。今後双方の疾患におけるウイルス増殖、複製状態の解析と宿主因子の関連からより詳細な発症機序が両方の疾患で可能に鳴る物と考えられた。

E. 結論

HAM 発症関連ウイルス因子、宿主因子解析で得られた情報は、今後 HIV-D 発症機序を解明する上で極めて有効な方法であると考えられる。今後の研究の方向を表3. にまとめた。両疾患ならびに多発硬化症 MS では疾患が長引くと神経組織の萎縮・硬化が強くなっている。細胞骨格、シナプスの構造機能面での研究も必要と考えられる。

F. 健康危険情報

特にない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Furukawa Y, Usuku K, Izumo S, Osame M. Human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) p12I is dispensable for HTLV-I transmission and maintenance of infection in vivo. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004 20:1092-9.
- (2) Umehara F, Nagatomo S, Yoshishige K, Saito M, Furukawa Y, Usuku K, Osame M. Chronic progressive cervical myelopathy with HTLV-I infection: Variant form of HAM/TSP? *Neurology*. 2004 63:1276-80.
- (3) Kodama D, Saito M, Matsumoto W, Sabouri AH, Izumo S, Arimura K, Usuku K, Bangham

CR, Osame M. Longer dinucleotide repeat polymorphism in matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene promoter which correlates with higher HTLV-I Tax mediated transcriptional activity influences the risk of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neuroimmunol*. 2004 156:188-94.

- (4) Sabouri AH, Saito M, Lloyd AL, Vine AM, Witkovver AW, Furukawa Y, Izumo S, Arimura K, Marshall SE, Usuku K, Bangham CR, Osame M. Polymorphism in the interleukin-10 promoter affects both provirus load and the risk of human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*. 2004 190:1279-85.
- (5) Saito M, Usuku K, Nobuhara Y, Matsumoto W, Kodama D, Sabouri AH, Izumo S, Arimura K, Osame M. Serum concentration and genetic polymorphism in the 5'-untranslated region of VEGF is not associated with susceptibility to HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in HTLV-I infected individuals. *J Neurol Sci*. 2004 219 :157-61.
- (6) Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, Matsuzaki T, Jonosono M, Eiraku N, Kubota R, Takenouchi N, Nagai M, Furukawa Y, Usuku K, Izumo S, Osame M. Decreased human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and alteration in T cell phenotype after interferon-alpha therapy for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*. 2004 189:29-40.

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得
特にない。
2. 実用新案登録
特にない。

表1. HIV 脳症、HAM 発症関連宿主要因

	HAM	HIV-D
virus sequence variability	Tax subtype A positive selection	C/EBP site I 3T variant CNS strain positive selection V3 region RT polymerase active site
host gene activation	Tax	Tat
host immune reaction	IL-2 TNF- α Fas adhesion molecule	IL-1 β TNF- α MCP-1 Fas adhesion molecule
host gene polymorphism	HLA-A*02 Cw*08 DRB1*0101 Bw54 IL-10 TNF- α others	CCR5-59029-A/A genotype SDF1-3'-A/A variant MCP-1 -2578G allele

表2. HIV 脳症、HAM におけるウイルス増殖と病態の関連

	vertical replication		dN/dS ratio			
	pre HAART	HAART	pre HAART	HAART	pre HAART	HAART
HIV-D	proliferation(+) replication(++)	proliferation(+) replication(\pm)	CNS		PBMC	
			high	<u>?</u>	high	<u>?</u>
HAM	proliferation(+) replication(\pm)		CNS		PBMC	
			low		low	
Research Therapy	sequence analysis of virus anti-viral agent : effective for horizontal replication immune-mediated agents : effective for vertical replication					

表3. HIV 脳症、HAM:これからの研究方向

	viral replication		inflammation		prolonged course atrophy
	pre HAART	HAART	viral	immune mediated	
HIV-D	proliferation(+) replication(++)	proliferation(+) replication(\pm)	(++) →(\pm)	(+)	(+)
HAM	proliferation(+) replication(\pm)		(\pm)	(+)	(+)
MS	(-)		(-)	(+)	(+)
Research	sequence analysis of virus anti-viral agent			analysis of genetic polymorphism	
				immune response	<u>cytoskeleton</u> <u>synaptic plasticity</u>

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sabouri AH, Saito M, Usuku K, Bajestan SN, Mahmoudi M, Foroughipour M, Sabouri Z, Abbaspour Z, Goharjoo ME, Khayami E, Hasani A, Izumo S, Arimura K, Farid R, Osame M.	Differences in viral and host genetic risk factors for development of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis between Iranian and Japanese HTLV-1-infected individuals	J Gen Virol	86	773-781	2005
Furukawa Y, Usuku K, Izumo S, Osame M.	Human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) p12I is dispensable for HTLV-I transmission and maintenance of infection in vivo.	AIDS Res Hum Retroviruses	20	1092-1099	2004
Kodama D, Saito M, Matsumoto W, Sabouri AH, Izumo S, Arimura K, Usuku K, Bangham CR, Osame M.	Longer dinucleotide repeat polymorphism in matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene promoter which correlates with higher HTLV-I Tax mediated transcriptional activity influences the risk of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP).	J Neuroimmunol	156	188-194	2004
Sabouri AH, Saito M, Lloyd AL, Vine AM, Witkover AW, Furukawa Y, Izumo S, Arimura K, Marshall SE, Usuku K, Bangham CR, Osame M.	Polymorphism in the interleukin-10 promoter affects both provirus load and the risk of human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	J Infect Dis.	190	1279-1285	2004
Saito M, Usuku K, Nobuhara Y, Matsumoto W, Kodama D, Sabouri AH, Izumo S, Arimura K, Osame M.	Serum concentration and genetic polymorphism in the 5'-untranslated region of VEGF is not associated with susceptibility to HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in HTLV-I infected individuals.	J Neurol Sci	219	157-161	2004
Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, Matsuzaki T, Jonosono M, Eiraku N, Kubota R, Takenouchi N, Nagai M, Furukawa Y, Usuku K, Izumo S, Osame M.	Decreased Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Provirus Load and Alteration in T Cell Phenotype after Interferon-alpha Therapy for HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis.	J Infect Dis.	189	29-40	2004
出雲周二	HIV感染症, AIDS. 痴呆症学(2)	日本臨床	62巻	219-223	2004

Matano, T., Kobayashi, M., Igarashi, H., Takeda, A., Nakamura, H., Kano, M., Sugimoto, C., <u>Mori, K.</u> , Iida, A., Hirata, T., Hasegawa, M., Yuasa, T., Miyazawa, M., Takahashi, Y., Yasunami, M., Kimura, A., O'Connor, D. H., Watkins, D. I. Nagai, Y.	Cytotoxic T Lymphocyte based Control of Simian Immunodeficiency Virus Replication in a Preclinical AIDS Vaccine Trial.	J. Exp. Med.	199	1709-1718	2004
Lun, W-H., Takeda, A., Nakamura, H., Kano, M., <u>Mori, K.</u> , Sata, T., Nagai, Y. and Matano T	Loss of virus-specific CD4+ T cells with increases in viral loads in the chronic phase after vaccine-based partial control of primary simian immunodeficiency virus replication in macaques.	J Gen Virol	85	1955-1963	2004
Ansari, A.A., Mayne, A.E., Onlamoon, N., Pattanapanyasat, K., <u>Mori, K.</u> and Villinger, F	Use of recombinant cytokines for optimized induction of antiviral immunity against SIV in the nonhuman primate model of human AIDS.	Immunol. Res.	29	1-18	2004
Villinger, F., Miller, R., <u>Mori, K.</u> , Mayne, A.E., Bostik, P., Sundstrom, J.B., Sugimoto, C. and Ansari, A.A.	IL-15 is superior to IL-2 in the generation of long-lived antigen specific memory CD4 and CD8 T cells in rhesus macaques.	Vaccines	22	3510-3521	2004
Baba M	Inhibitors of HIV-1 gene expression and transcription.	Curr. Topics Med. Chem.	4	871-883	2004
馬場昌範, 明石 満	ナノ粒子を応用した抗エイズワクチンの開発研究	Bio ベンチャー	4	72-74	2004
馬場昌範	抗ウイルス薬研究最近の進歩：抗エイズ薬を中心として	ウイルス	54	59-66	2004
馬場昌範, 明石 充	エイズワクチン開発の現況とナノ粒子の応用	バイオマテリアル	22	394-399	2004
Imamura S, Ishihara Y, Hattori T, Kurasawa O, Matsushita Y, Sugihara Y, Kanzaki N, Iizawa Y, Baba M, Hashiguchi S	CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents. 1. Synthesis and biological evaluation of 5-oxopyrrolidine-3-carboxamide derivatives	Chem. Pharm. Bull.	52	63-73	2004
Sawada H, Umedo M, Kawase T, Baba M, Tomita T	Synthesis and properties of fluoroalkyl end-capped sulfobetaine polymers	J. Appl. Polym. Sci.	92	1144-1153	2004
Imamura S, Kurasawa O, Nara Y, Ichikawa T, Nishikawa Y, Iida T, Hashiguchi S, Kanzaki N, Iizawa Y, Baba M, Sugihara Y	CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents. Part 2: Synthesis and biological evaluation of N-[3-(4-benzylpiperidin-yl)propyl]-N,N(○)-diphenylureas	Bioorg. Med. Chem.	12	2295-2306	2004

Dutschman GE, Grill SP, Gullen EA, Haraguchi K, Takeda S, Tanaka H, Baba M, Cheng Y-C	Novel 4'-substituted stavudine analog with improved anti-human immunodeficiency virus activity and decreased cytotoxicity	Antimicrob. Agents Chemother.	48	1640-1646	2004
Kaneko T, Shimomai S, Miyazaki M, Baba M, Akashi M	IgG responses to intranasal immunization with cholera-toxin-immobilized polymeric nanospheres in mice.	J. Biomater. Sci. Polymer Edn.	15	661-669	2004
Seto M, Aramaki Y, Okawa T, Miyamoto N, Aikawa K, Kanzaki N, Niwa S, Iizawa Y, Baba M, Shiraishi M	Orally active CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents: Synthesis and biological activity of 1-benzothiepine 1,1-dioxide and 1-benzazepine derivative containing a tertiary amine moiety	Chem. Pharm. Bull.	52	577-590	2004
Miyake A, Akagi T, Enose Y, Ueno M, Kawamura M, Horiuchi R, Hiraishi K, Adachi M, Serizawa T, Narayan O, Akashi M, Baba M, Hayami M	Induction of HIV-specific antibody response and protection against vaginal SHIV transmission by intranasal immunization with inactivated SHIV-capturing nanospheres in macaques.	J. Med. Virol.	73	368-377	2004
Haraguchi K, Itoh Y, Takeda S, Honma Y, Tabaka H, Nitanda T, Baba M, Dutschman GE, Cheng Y-C	Synthesis and anti-HIV activity of 4'-cyano-2',3'-didehydro-3'-deoxythymidine	Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids	23	647-654	2004
Gunaga P, Baba M, Jeong LS	Asymmetric synthesis of novel thioiso dideoxynucleosides with exocyclic methylene as potential antiviral agents	J. Org. Chem.	69	3208-3211	2004
Seto M, Aramaki Y, Imoto H, Aikawa K, Oda T, Kanzaki N, Iizawa Y, Baba M, Shiraishi M	Orally active CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents 2: Synthesis and biological activity of anilide derivatives containing a pyridine N-oxide moiety	Chem. Pharm. Bull.	52	818-829	2004
Wang X, Nitanda T, Shi M, Okamoto M, Furukawa T, Sugimoto Y, Akiyama S, Baba M	Induction of cellular resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors by the wild-type breast cancer resistance protein	Biochem. Pharmacol.	68	1363-1370	2004
Seio K, Sasaki T, Yamagida K, Baba M, Sekine M	Synthesis of benzodithiol-2-yl substituted nucleoside derivatives as lead compounds having anti-bovine viral diarrhea virus activity	J. Med. Chem.	47	5265-5275	2004
Haraguchi K, Takahashi H, Tanaka H, Hayakawa H, Ashida N, Nitanda T, Baba M	Synthesis and antiviral activities of 1'-carbon-substituted 4'-thiothymidines	Bioorg. Med. Chem.	12	5309-5316	2004

Masuda N, Yamamoto O, Fujii M, Ohgami T, Fujiyasu J, Kotani T, Morimoto A, Orita M, Kurihara H, Koga H, Nakahara H, Kageyama S, Ohta M, Inoue H, Hatta T, Suzuki H, Sudo K, Shimizu Y, Kodama E, Matsuoka M, Fujiwara M, Yokota T, Shigeta S, Baba M	Studies of nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Part 1: Design and synthesis of thiazolidenebenzen- sulfonamides	Bioorg. Med. Chem.	12	6171- 6282	2004
Yanagida K, Baba C, Baba M	Inhibition of bovine viral diarrhea virus (BVDV) by mizoribine: Synergistic effect of combination with interferon- α	Antiviral Res.	64	195-201	2004
Sawada H, Kawai Y, Kawase T, Inaba Y, Sugiya M, Baba M, Tomita T	Synthesis of fluoroalkyl end-capped oligomers containing pendant phosphinic and phosphonic acid segments - application to novel fluorinated bioactive polymers possessing antibacterial and anti-HIV-1 activities	Int. J. Polym. Meter.	54	1-21	2005
Seto M, Miyamoto N, Aikawa K, Aramaki Y, Kanzaki N, Iizawa Y, Baba M, Shiraishi M	Orally active CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents. Part 3: Synthesis and biological activities of 1-benzazepine derivatives containing a sulfoxide moiety	Bioorg. Med. Chem.	13	363-386	2005
Imamura S, Nishikawa Y, Ichikawa T, Hattori T, Matsushita Y, Hashiguchi S, Kanzaki N, Iizawa Y, Baba M, Sugihara Y	CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents. Part 3: Synthesis and biological evaluation of piperidine-4-carboxamide derivatives	Bioorg. Med. Chem.	13	397-416	2005
Baba C, Yanagida K, Kanzaki T, Baba M	Colorimetric lactate dehydrogenase (LDH) assay for evaluation of antiviral activity against bovine viral diarrhea virus (BVDV) in vitro	Antiviral Chem. Chemother.	16	33-39	2005
Wang X, Uto T, Sato K, Ide K, Akagi T, Okamoto M, Kaneko T, Akashi M, Baba M	Potent activation of antigen-specific T cells by antigen-loaded nanospheres	Immunol. Lett.	印刷中		2005

Masuda N, Yamamoto O, Fujii M, Ohgami T, Fujiyasu J, Kotani T, Morimoto A, Orita M, Kurihara H, Koga H, Nakahara H, Kageyama S, Ohta M, Inoue H, Hatta T, Shintani M, Suzuki H, Sudo K, Shimizu Y, Kodama E, Matsuoka M, Fujiwara M, Yokota T, Shigeta S, Baba M	Studies of nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Part 2: Synthesis and structure-activity relationship of 2-cyano and 2-hydroxy thiazolidenebenzensulfonamide derivatives	Bioorg. Med. Chem	印刷中		2005
Kawamura M, Wang X, Uto T, Sato K, Ueno M, Akagi T, Hiraishi K, Matsuyama T, Akashi M, Baba M	Induction of dendritic cell-mediated immune responses against HIV-1 by antigen-capturing nanospheres in mice	J. Med. Virol.	印刷中		2005
Sato K, Nakaoka T, Yamashita N, Yagita H, Kawasaki H, Morimoto C, Baba M, Matsuyama T.	TRAIL-transduced dendritic cells protect mice from acute graft-versus-host disease and leukemia relapse	J. Immunol.	印刷中		2005
岸田 修二	HIV神経合併症：とくに脳症の臨床像と今後の問題点 <シンポジウム8-3>神経感染症の克服をめざして	臨床神経	44	852-854	2004
岸田 修二	HAART療法後のHIV脳症	脳と神経	56	301-310	2004
Wu X., Yano M., Washida H and Kido H.	The second metal-binding site of 70KDa heat-shock protein is essential for ADP binding, ATP hydrolysis and ATP synthesis.	Biochem. J.	378	793-799	2004
Wojcik C., Yano M and DeMartino G.	RNA interference of valosin-containing protein (VCP/97) reveals multiple cellular roles linked to ubiquitin/proteasome-dependent proteolysis.	J. Cell. Sci	117	281-292	2004
Yano M., Koumoto Y., Kanesaki Y., Wu X, Kido H.	20S proteasome prevents aggregation of heat-denatured proteins without PA700 regulatory subcomplex like a molecular chaperone.	Biomacromolecules	5(4),	1465-1469	2004
Yao D., Chen Y., Kuwajima M., Shiota M, Kido H.	Accumulation of mini-plasmin in the cerebral capillaries causes vascular invasion of the murine brain by a pneumotropic influenza A virus: implication for influenza-associated encephalopathy.	Biol. Chem.	385	487-492	2004

Nakajima A, Yamada K, Nagai T, Uchiyama T, Miyamoto Y, Mamiya T, He J, Nitta A, Mizuno M, Tran MH, Seto A, Yoshimura M, Kitaichi K, Hasegawa T, Saito K, Yamada Y, Seishima M, Sekikawa K, Kim HC, Nabeshima T.	Role of tumor necrosis factor- α in methamphetamine-induced drug dependence and neurotoxicity.	J Neurosci	24	2212-2225	2004
Fujigaki H, Takemura M, Takahashi K, Yamada Y, Fujii H, Wada H, Saito K, Ohnishi H, Seishima M.	Genotyping of hepatitis C virus by melting curve analysis with SYBR Green I.	Ann Clin Biochem	41	130-132	2004
Ohashi H, Saito K, Fujii H, Wada H, Furuta N, Takemura M, Maeda S, Seishima M.	Changes in quinolinic acid production and its related enzymes following D-garactosamine and lipopolysaccharide-induced hepatic injury.	Arch Biochem Biophys	428	154-159	2004
Egashira Y, Murotani G, Tanabe A, Saito K, Uehara K, Morise A, Sato M, Sanada H.	Differential effects of dietary fatty acids on rat liver alpha-amino-beta-carboxymuconate-epsilon-semialdehyde decarboxylase activity and gene expression.	Biochim Biophys Acta	1686	118-124	2004
Sudo K, Ymada Y, Moriwaki H, Saito K, Seishima M.	Lack of tumor necrosis factor receptor type 1 inhibits liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in mice.	Cytokine (in press)			2005
Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, Saito K, Sekikawa K, Seishima M.	Disruption of tumor necrosis factor- α gene diminishes the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice.	Atherosclerosis, (in press)			2005
Murakami Y, Saito K, Hara A, Zhu Y, Sudo K, Niwa M, Fujii H, Wada H, Ishiguro H, Mori H, Seishima M	Increases in TNF- α following transient global cerebral ischemia do not contribute to neuron death in mouse hippocampus	J. Neurochem, (in press)			2005
Umehara F, Nagatomo S, Yoshishige K, Saito M, Furukawa Y, Usuku K, Osame M.	Chronic progressive cervical myelopathy with HTLV-I infection: Variant form of HAM/TSP? . . .	Neurology	63	1276-1280	2004
Misumi S, Takamune N, Ohtsubo Y, Waniguchi K, Shoji S.	Zn ²⁺ binding to cysteine-rich domain of extracellular human immunodeficiency virus type 1 Tat protein is associated with Tat protein-induced apoptosis.	AIDS Res Hum Retroviruses	20	297-304.	2004
Misumi S, Morikawa Y, Tomonaga M, Ohkuma K, Takamune N, Shoji S.	Blocking of human immunodeficiency virus type-1 virion autolysis by autologous p2(gag) peptide.	J Biochem (Tokyo)	35	447-453	2004

— 平成 16 年度 班会議プログラム —

日時： 平成 17 年 1 月 21 日（金）13：30～18：00

場所： 鹿児島大学医学部鶴陵会館 中会議室

（鹿児島大学医学部構内 TEL：099-275-6881）

13:30～15:10

1) 高宗暢暁（熊本大 薬学部）

N-myristoyltransferase 阻害による HIV-1 複製、HIV 脳症制御の可能性

2) 森 一泰・杉本智恵（国立感染症研 エイズ研）

SIV のマクロファージ指向性と宿主における感染

3) 清島 満・斉藤邦明（岐阜大 臨床検査）

エイズ脳症と indoleamine-2,3-dioxygenase(IDO)との関連について

—マウス脳症モデルを用いた解析—

4) 木戸 博・矢野仁康（徳島大 分子酵素研）

HIV 感染に伴う中枢神経障害：14-3-3 蛋白質の機能と神経細胞障害の考察

5) 宇宿功市郎・斉藤峰輝・能勢裕久・児玉大介・アミル サブリ（鹿児島大 医療情報・神経内科）

HIV 脳症と HAM 発症宿主要因の比較

————— 休 憩 —————

15:30～16:50

6) 馬場昌範・岡本実佳（鹿児島大 難治研 抗ウイルス）

HIV 脳症におけるアストロサイトの役割について

7) 岸田修二・頼高朝子（都立駒込病院 神経内科）

HIV 陽性患者の神経合併症の疫学 —HAART 導入後第二次全国疫学調査から—

8) 船田信頭（都立駒込病院 病理部）

剖検 HIV 感染患者大脳におけるグルタミントランスポーターEAAT2 発現と

ミクログリア活性化に関する免疫組織学的研究

9) 出雲周二・邢 惠琴（鹿児島大 難治研 分子病理）

エイズ患者剖検脳における大脳皮質変性病変と HIV 脳炎病変との関連

—ウィーン大学剖検例での解析—

————— 休 憩 —————

17:00～18:00

総合討論： エイズ脳症研究の課題と展望

話題提供： 中川正法（京都府立医大 神経内科）

「関西地区におけるエイズ脳症の実態」

「エイズ脳症の発症病態と治療法に関する研究」研究班

主任研究者 出雲 周二

（事務局：鹿児島大学難治ウイルス研 分子病理病態 TEL 099-275-5940 FAX 099-275-5942）