

可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究

所 属 国立感染症研究所
ウイルス第3部
研究者 田口文広

研究要旨

本研究では、可溶性ウイルス受容体及び受容体ペプチドによる抗ウイルス剤の開発に向けて、コロナウイルス、麻疹ウイルス及びレトロウイルスを用いて基礎的な研究を行ってきた。可溶性ウイルス受容体の抗ウイルス剤としての可能性を調べる目的で、マウスコロナウイルス(MHV)感染に対する受容体(MHVR)の抗MHV活性の中心部位を合成ペプチドを用いて解析した。これまで報告されている活性中心と予測される部位の20及び30残基からなる合成ペプチドは抗MHV活性を示さなかった。麻疹ウイルスのヒト由来細胞受容体SLAMを発現する遺伝子改変マウスを作成した。このマウスのリンパ球はヒト型SLAMを発現し、麻疹ウイルスに感受性であることが明らかにされた。今後、このマウスの麻疹動物モデルとしての有用性を検討すると共に、このマウスを用いて抗麻疹剤の検討を行う。HIVでは、そのコレセプターの一つであるG protein-coupled receptor 1 (GPR1)のアミノ末端部位の合成ペプチドが、培養細胞レベル及び末梢リンパ球へのHIV感染を促成し、抗HIV活性を示す事が明らかとなった。この合成ペプチドは、HIV粒子およびgp120に結合することから、HIVの細胞への侵入過程を阻止する事により、抗ウイルス活性を示すものと推測された。乳酸菌代謝産物は抗菌物質を誘導し、抗インフルエンザ活性を示すことが明らかになった。

分担研究者

- | | |
|-----------------|------|
| (1)群馬大学医学部 | 星野洪郎 |
| (2)九州大学大学院医学研究院 | 柳雄介 |
| (3)慶応大学医学部 | 森山雅美 |
| (4)大鵬薬品工業(株) | 福島正和 |
| (5)東レ株式会社 | 曾根三郎 |

A. 研究目的

「MHV研究」可溶性ウイルス受容体は、ウイルス変異に拘わらずウイルスを中和するため、様々なウイルス感染症における有望な治療薬と考えられる。本研究の目的は、可溶性ウイルス受容体を利用した抗ウイルス剤の開発である。MHVRの可溶性型(soMVHR)は1nMの濃度でMHVを中和し、高い抗ウイルス活性を示すことがこれまでの研究から明らかとなった。また、MHVRの108個のアミノ

酸からなるNドメイン単独でも中和活性を有することが明らかにされ、本年度の研究目的は、Nドメインのウイルス結合部位の合成ペプチドによるウイルス中和活性を検討する。

「麻疹研究」小児の代表的なウイルス感染症である麻疹(はしか)は、発展途上国を中心に毎年約3000万人の患者と約100万人の死者を出している。わが国では、ワクチン接種率が低いいため、まだ多くの患者(年間推計10-20万人)が発生し、成人麻疹も問題になっている。我々は、麻疹ウイルスが細胞に感染する時に、免疫系の細胞に発現しているsignaling lymphocyte activation molecule (SLAM; CD150)を受容体として使うことを明らかにした。SLAMは、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する膜蛋白で、細胞外ドメインとしてV、C2の2つのドメイン

を持っている。我々は、麻疹ウイルスと SLAM の結合を詳細に解析することにより、ヒト SLAM の V ドメイン、中でも 60、61、63 番目のアミノ酸が受容体機能に重要であることを明らかにした。これらの情報をもとに、麻疹ウイルスと SLAM の結合を阻害する物質を開発し、麻疹ウイルス感染の治療に資することを目指している。また、病態解明や治療法開発に役立てるために、麻疹ウイルス感染動物モデルの作製を進める。

「レトロウイルス研究」ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) の細胞への感染には、主要なレセプターとしての CD4 分子だけでなく、co-receptor としてケモカインレセプターを含む 7 回膜貫通型 G タンパク質共役レセプター (GPCR) を必要とする。ケモカインレセプター CCR5 をマクロファージ指向性ウイルス (R5 ウイルス) が、CXCR4 を T 細胞株指向性ウイルス (X4 ウイルス) が co-receptor として利用している。R5X4 ウイルスは CCR5 と CXCR4 の両者を利用できる。ヒト脳微小血管由来周皮細胞 (human brain pericytes: HBP) は、CXCR4 および CCR5 が陰性であるにもかかわらず HIV-1 変異株に感受性である。我々は HIV-1 変異株の co-receptor として機能する GPCR を探索し orphan GPCR の G protein-coupled receptor 1 (GPR1) を同定した。GPR1 のアミノ末端側細胞外領域に由来する 27 アミノ酸合成ペプチド (GPR1 ペプチド) に対する抗体は、細胞に発現している GPR1 を特異的に認識し、HIV-1 変異株の感染も抑制した。意外にも、GPR1 ペプチドそのものに抗 HIV-1 活性が認められた。また、GPR1 ペプチドは GPR1 を利用する HIV-1 変異株だけでなく R5, X4, そして R5X4 ウイルスの感染を抑制した。本研究課題では、GPR1 ペプチドによる HIV-1 感染抑制メカニズムを解明し、新規抗 HIV-1 薬開発のための糸口とすることを目的とした。

「抗菌ペプチドに関する研究」抗菌ペプチドは主に細菌の膜構造を破壊するため、抗菌作用が広く薬剤耐性菌にも効果的である。近年はインフルエンザなどへの抗ウイルス効果も認められ様々なウイルス感染症における有望な治療薬と考えられる。本年度の研究目的は、抗菌ペプチドまたは生体内の誘導による

ウイルス感染予防および抗ウイルス効果を検討することである。

B. 研究方法

「MHV 研究」本研究には MHVR の N ドメインの中でウイルス結合に関与すると考えられる領域から 2 種類の合成ペプチドを用意した。N ドメインアミノ酸 34-53 の 20 残基からなる R 1 34-53 (YKGNNTT - AIDKEIARFVPNSN) 及びアミノ酸 29-58 の 30 残基からなる R129-58 (GAFAWY - KGNTTAIDKEIA RFVPNSN) の合成ペプチドをリン酸緩衝液 (PBS) で 1mM の濃度に溶解した。ウイルスの中和活性は MHV-JHMV cl-2 株を用いて、プラーク減少法によりおこなった。

「麻疹研究」我々は先に、マウス SLAM は麻疹ウイルスレセプターとして機能しないこと、ヒト SLAM の V ドメインがレセプター機能に必要十分であることを明らかにした。そこで、麻疹の動物モデルとして、マウス SLAM の V ドメインをコードするエクソンを、対応するヒト SLAM の V ドメインをコードするエクソンで置換えた遺伝子改変マウスを作製した。まず、マウス ES 細胞の SLAM 遺伝子を、相同組換えにより対応するヒト SLAM 遺伝子で置換え、それを用いてキメラマウスを作製した。キメラマウスを C56/BL6 マウスと交配することにより、ヒト SLAM 遺伝子を持つ遺伝子改変マウスを作製した。GFP 発現組換え麻疹ウイルスによる細胞の感染は、フローサイトメトリーにより検出した。ウイルスの増殖はプラーク法により測定した。「レトロウイルス研究」GPR1 のアミノ末端側細胞外領域に由来する合成ペプチドは外注依託して作成した。感染実験には、24 穴プレートに撒いた NP-2 細胞を用い、HIV-1 抗原陽性細胞による foci を免疫染色法で検出した。又は、細胞内で逆転写されたウイルス DNA を PCR 法で検出した。GPR1 ペプチドとウイルス粒子の結合は、粒子とペプチドを反応後、ショ糖密度勾配遠心を行い、粒子とペプチドが共沈するかどうか検討した。HIV-1 の組み換えエンベロップ蛋白質 (recombinant gp120: rgp120) と GPR1 ペプチドの結合試験は ELISA 法で行った。細胞への HIV-1 結合は、細胞とウイルスを 37°C

で1時間反応後、未吸着ウイルスを洗浄除去後、細胞溶解液中に含まれる HIV-1 抗原 (gagタンパク質: p24)量をELISA法で定量した。細胞内に侵入したウイルス量は、細胞とウイルスを反応後、トリプシン処理し、ELISAを行った。

「抗菌ペプチドに関する研究」乳酸菌、ビフィズス菌を予め抗菌作用の誘導能で検出し、さらにマウス小腸より分離した Paneth cell から産生された defensin に感受性のサルモネラの殺菌能で特定の菌株を決定した。その菌の培養を行い菌体を除いた分画を選定し対照には同一種の代謝物を用いた。

C. 研究成果

「MHV 研究」昨年度我々は、N ドメインだけの soMHVR が2個のドメインを持つ分子と同程度の高い抗 MHV 活性を示すことを報告した。これらの soMHVR は糖付加があることが予測されるが、MHVR の糖付加は受容体活性には必要ないことが報告されている(2)。そこで、本年度は MHVR の Nドメイン中のウイルス結合中心部と推測される部位の合成ペプチドを作成し、その抗 MHV 活性について検討した。MHVR の MHV 結合部位は、N ドメインの CC' 部位であり、N ドメイン塊から突出している部分であるとの報告がある。この CC' 部位に相当する 20 (R1 34-53) 又は 30 残基 (R1 29-58) からなる合成ペプチドを作成し、その中和活性を検討した。両合成ペプチドがウイルス溶液最終濃度 500 μ M での中和活性は全く認められず、これらのペプチドは抗 MHV 活性を示さなかった。ウイルスとの反応温度を室温 50 分、37C30 分等の異なる条件で検討したが、いずれの反応温度、時間条件に於いてもウイルス中和活性は認められなかった。

「麻疹研究」フローサイトメトリーにより、SLAM 遺伝子改変ウスの胸腺および脾臓細胞は期待通りヒト型 SLAM を発現していることが確認された。脾臓細胞を mitogen で活性化後、in vitro で GFP 発現組換え麻疹ウイルスに感染させると、正常マウスでは感染はほとんど見られないのに対し、遺伝

子改変マウスでは多くの細胞が GFP 陽性になった。また、遺伝子改変マウスの脾臓細胞に麻疹ウイルスを感染させると、ウイルスの増殖が観察されたが、正常マウスの脾臓細胞では全く増殖が見られなかった。さらに、in vivo の感染においても、正常マウスでは麻疹ウイルスの感染は認められなかったのに対し、遺伝子改変マウスでは免疫系の細胞で感染を認めた

「レトロウイルス研究」

1) GPR1 を利用する GUN-1_{ser} 株、X4 ウイルスの HIB 株、R5 ウイルスの BaL 株、及び R5X4 ウイルスの GUN-1_{WT} 株を用い、GPR1, CXCR4, CCR3 及び CCR5 を発現する NP-2/CD4 細胞に感染させた。GPR1 ペプチドは、GUN-1_{ser} だけでなく、X4, R5, R5X4 ウイルスの感染を抑制した。X4 あるいは R5X4 ウイルスの IC₅₀ は、およそ 0.5 μ M 程度であり、5 μ M 程度の濃度で HIV-1 の感染を 90%阻害(IC₉₀)した。R5 ウイルスの IC₅₀ は、10 μ M とやや高かった。

2) 正常ヒトより調整した末梢血リンパ球に、X4 ウイルスを GPR1 ペプチド存在下で感染させ、1 日後のウイルス DNA の合成を PCR で検出した。GPR1 ペプチドは、濃度依存的に感染を抑制し、GPR1 ペプチドは、逆転写までの感染初期過程(吸着・侵入など)を阻害していることが推測された。

3) HIV-1 粒子とペプチドを混合、反応後シヨ糖液中で超遠心を行い、分画した。ペプチドはウイルス由来タンパク質 p24 が検出される 8-9 画分にも検出され、ペプチドが粒子と結合したため、共沈し、同じ画分に検出されたと考えられる。対照の CXCR4 ペプチドでは、この結合はみられなかった。

4) ELISA 法で HIB 株由来 rgp120 と GPR1 ペプチドの結合を検討した結果、ペプチドは濃度依存性に rgp120 に結合したが、可溶性 CD4 (sCD4)には結合しなかった。co-receptor との相互作用では、gp120 の V3 loop 領域が重要であり、Heparin は、この V3 loop に特異的に結合する。rgp120 と GPR1 ペプチドの結合が heparin で阻害されたことから、V3 loop が GPR1 ペプチドとの結合に関与することが示された。

「抗菌ペプチドに関する研究」我々は、Lactobacillus Longum の培養代謝物に強

い抗ウイルスがあることを見出した。また、我々はこの抗ウイルス作用を持つ分画には強い抗菌作用、defensin 誘導能があるが、この活性は 80°C15 分で活性が失活する。

D. 考察

「MHV 研究」我々は Nドメインが 1) ウイルスへの結合活性、2) ウイルス粒子スパイク蛋白の細胞融合納の活性化及び 3) ウイルス中和活性を示すことを報告した。今回はこの Nドメインでウイルス結合活性の中心部分と見られる領域のペプチドを合成し、その活性を検討した。R1 34-53 は Nドメインの CC' 領域を構成する部位で、ウイルス結合の活性中心であると考えられている。R1 34-53 は全く中和活性を示さなかったため、この部位を含め更に 10 酸残基長い R1 29-58 を作成し、その活性を検討したが、前者同様に全く中和活性を示すことはなかった。今後、30 残基より長いペプチドを検討する必要も考えられる。SARS-CoV の受容体は angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) であることが明かにされ、可溶性 ACE2 が SARS コロナウイルス中和活性を示すことも報告されている。可溶性 ACE2 が抗 SARS-CoV 剤として開発されることが期待されるが、そのための基盤研究として MHV-soMHVR 実験系の進展が極めて重要であると考えられる。

「麻疹研究」ヒトとマウスで SLAM の発現や機能はほとんど同じと考えられるので、このヒト SLAM 発現遺伝子改変マウスはトランスジェニックマウスと違い、生理的な SLAM 発現をしていることが期待できる。したがって本遺伝子改変マウスは、麻疹の非常に良い動物モデルになると考えられる。今後、このマウスに、野生株、ワクチン株の麻疹ウイルスを感染させて、麻疹ウイルス感染の病態を解析するとともに抗ウイルス活性物質のスクリーニングに使用する予定である。

「レトロウイルス研究」V3 loop はウイルス粒子表面に露出していることが報告されている。本研究においても、GPR1 ペプチドと

ウイルス粒子の結合が粒子表面の V3 loop を介して行われていることを強く示唆した。V3 loop とは対照的に、gp120 上の CD4 結合領域はウイルス粒子表面に露出していないことが報告されている。このことは、HIV-1 の細胞への結合の初期段階においては、細胞表面上の CD4 への結合よりも CD4 以外の分子への結合のほうが優位であることを意味している。本研究結果は、CD4 以外の細胞表面上分子へのウイルス結合に、V3 loop が重要な働きをしていることを示している。GPR1 ペプチドは、粒子表面の V3 loop に結合することで、CD4 以外の細胞表面分子へのウイルス結合を阻害しているものと考えられる。GPR1 ペプチドによってウイルス結合が阻害される CD4 以外の分子の候補として co-receptor が考えられるが、この可能性は次の 2 つの理由で低いものと思われる。(i) 通常、gp120 は CD4 と結合すると、co-receptor との結合に必要な gp120 の立体構造が生じる。ところが、今回の結果では、sCD4 と前もって rgp120 をインキュベートしても、GPR1 ペプチドの rgp120 への結合能は、変化がみられなかった。(ii) GPR1 ペプチドは、GPR1 に由来しているにもかかわらず、GPR1 以外の CXCR4, CCR5, CCR3 利用する多様なウイルスの感染を抑制した。これらの結果を総合すると、GPR1 ペプチドの HIV-1 感染抑制メカニズムとして、CD4 および co-receptor 以外の細胞表面分子へのウイルス結合を阻害しているものと判断された。

E. 結論

「MHV 研究」MHVR の MHV 結合部位中心と報告されている領域の 20 及び 30 アミノ酸残基からなる合成ペプチドの MHV 中和活性を検討したが、いずれのペプチドも中和活性を示すことはなかった。今後、大腸菌で発現した 50 残基以上のペプチドを用いて、中和活性部位の最小単位を同定したい。「麻疹研究」本年度は、麻疹ウイルス感染動物モデルとして、SLAM 遺伝子をヒト SLAM 遺伝子で置換した遺伝子改変マウスを開発した。今後、本マウスの性状を詳しく解析するとともに、抗ウイルス活性物質のスクリーニングに役立つ。[レトロウイルス研究] HIV-1 感染の co-receptor となりうる GPR1 のアミノ末端側細胞外領域の合成ペ

プチドが、広い範囲の HIV-1 に対して感染抑制作用を示した。このペプチドは、ウイルス粒子と結合することで、ウイルスの細胞への結合を阻害した。本研究結果は、HIV-1 の細胞への侵入を阻害する新規ペプチド性抗 HIV-1 薬開発の糸口となる可能性を示した。「抗菌物質研究」乳酸菌代謝物はマウス腸内で抗菌ペプチドを誘導する可能性があり、インフルエンザ感染予防効果が認められた。この代謝産物から有効な成分を分離、同定する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Miura SH, Nakagaki K, and Taguchi F. N terminal domain of murine coronavirus receptor CEACAM1 is responsible for fusogenic activation and conformational changes of the spike protein. *J. Virol.* 78, 216-223 (2004)

Nakagaki K, Nakagaki K, and Taguchi F (2005) Receptor-independent spread of a highly neurotropic murine coronavirus JHMV from initially infected microglial cells in mixed neural culture. *J. Virol.* In press.

Saijo M, Fukushi S, Ogino T, Taguchi F, Notomi T, Mizutani T, Matsuyama S, Long HT, Hanh NTH, Kurane I, Tashiro M, Morikawa S. (2005) Recombinant nucleocapsid protein-based IgG enzyme-linked immunosorbent assay for the serological diagnosis of SARS. *J. Virol. Med.* In press

水谷哲也、田口文広: SARS ウイルスのワクチンからだの科学、増刊 5月、21-27、2004

水谷哲也、田口文広: SARSウイルス-ワクチン開発と現状総合臨床、第 53 号、6月

1968-1975、2004

田口文広、田代真人:重症急性呼吸器症候群(SARS)とSARSコロナウイルス
化学と生物、第 42 号、8月 546-552、2004

水谷哲也、田口文広:SARS コロナウイルスのワクチン開発細胞工学、23 7 月 759-800 2004

田口文広:SARS の迅速診断キットインフルエンザ 第5号、10月 39-45、2004

田口文広:SARS コロナウイルスとワクチン臨床と研究 第 81 巻 12 月 69-74

田口文広:SARS コロナウイルスとワクチン開発、現代化学第 404 号、11月 45-51、2004

田口文広:SARS コロナウイルス 獣医畜産新報 第 58 巻、129-134、2005

Ishida H, Ayata M, Shingai M, Matsunaga I, Seto Y, Katayama Y, Iritani N, Seya T, Yanagi Y, Matsuoka O, Yamano T, Ogura H. Infection of different cell lines of neural origin with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus. *Microbiol. Immunol.* 48, 277-287 (2004)

Ohno S, Ono N, Takeda M, Takeuchi K, Yanagi Y. Dissection of measles virus V protein in relation to its ability to block alpha/beta interferon signal transduction. *J. Gen. Virol.* 85, 2991-2999 (2004)

Miyajima N, Takeda M, Tashiro M, Hashimoto K, Yanagi Y, Nagata K, Takeuchi K. Cell tropism of wild-type measles virus is affected by amino acid substitutions in the P, V and M proteins, or by a truncation in the C protein. *J. Gen. Virol.* 85, 3001-3006 (2004)

Davidson D, Shi X, Zhang S, Wang H, Nemer M, Ono N, Ohno S, Yanagi Y, Veillette A. Genetic evidence linking SAP, the X-linked lymphoproliferative gene product, to Src-related kinase FynT in T(H)2 cytokine regulation. *Immunity*, 21, 707-717 (2004)

Tamura K, Oue A, Tanaka A, Shimizu N, Takagi H, Kato N, Morikawa A, and Hoshino H. Efficient formation of vesicular stomatitis virus pseudotypes bearing the native forms of hepatitis C virus envelope proteins detected after sonication. *Microbes Infect.* 2004 Dec 9.

Shimizu A, Shimizu N, Tanaka A, Jinno-Oue A, Roy BB, Shinagawa M, Ishikawa O, and Hoshino H. Human T-cell leukaemia virus type I is highly sensitive to UV-C light. *J. Gen. Virol.* 85, 2397-406. (2004)

Ichinohe T., Watanabe I., Ito S., Fujii H., Moriyama M., Tamura S., Takahashi H., Sawa H., Chiba J., Kurata T., Sata T. and Hasegawa H. Synthetic double-stranded RNA [poly (I:C)] combined with mucosal vaccine protects against influenza virus infection *J. Virol.* 79, 2910-2919 (2005)

2. 学会発表

Notomi T, Taguchi T, Kanda H, Minekawa H, Itamura S, Matsuyama S, Odagiri T and Tashiro M. RT-LAMP method provides a simple, rapid and specific detection system for severe acute respiratory syndrome (SARS)-CoV RNA.

International conference on SARS-one year after the (first) outbreak. 2004. 5. 8-11. Luebeck, Germany

Taguchi F, Matsuyama S and Nakagaki K. Receptor-independent infection of murine

coronavirus: a unique mechanism of virus spread. Awaji International Forum on Infection and Immunity. 2004. 9. 2. Awaji Island, Hyogo, Japan

Ohno S, Ono N, Takeda M, Takeuchi K, Yanagi Y. Analysis of the measles virus V protein for its interferon-alpha/beta antagonist function. The Fourth Awaji International Forum on Infection and Immunity, Aug. 30-Sep. 2, 2004, Hyogo, Japan

Takeda M, Shima T, Tahara M, Ohno S, Seki F, Yanagi Y. Regulation of viral gene expression by measles virus long untranslated region. The Fourth Awaji International Forum on Infection and Immunity, Aug. 30-Sep. 2, 2004, Hyogo, Japan

Shimizu N, Tanaka A, Oue A, Takebe Y, and Hoshino H. G protein-coupled receptors, CCR9B, D6, FML1, and XCR1, have capacity to mediate the CD4-dependent infection of HIV-1, HIV-2, and SIV as coreceptors. XV International AIDS Conference, Bangkok, 11-16 July, 2004

Jinno-Oue A, Shimizu N, Soda Y, Tanaka A, Ohtsuki T, Kurosaki D, and Hoshino H. Inhibition of HIV-1 infection by the synthetic ppeptide derived from the NH₂-terminal extracellular region of an orphan G protein-coupled receptor, GPR1. XV International AIDS Conference, Bangkok, 11-16 July, 2004

中垣慶子、中垣和英、田口文広: マウス肝炎ウイルス(MHV-JHM)の脳分離細胞を用いた受容体発現細胞および第一標的細胞の同定、第8回日本神経ウイルス研究会 6.11-6.12, 2004

松山州徳、石井孝司、森川茂、田代真人、

田口文広: SARS-CoV S蛋白のプロテアーゼによる解裂と膜融合活性 第52回ウイルス学会総会, 横浜, 2004.11.21-11.23

前島雅美、福士秀悦、松山州徳、中垣慶子、森川茂、田代真人、田口文広: SARS-CoV スパイク(S)蛋白の細胞融合活性に関する研究:解裂 S 蛋白による解析 第52回ウイルス学会総会, 横浜, 2004.11.21-11.23

田口文広、松山州徳: マウス肝炎ウイルスの受容体非依存性感染に関する研究: spinoculation 法を用いた解析 第52回ウイルス学会総会, 横浜, 2004.11.21-11.23

中垣慶子、中垣和英、田口文広: マウス肝炎ウイルスの神経系細胞における第一標的細胞と感染様式 第52回ウイルス学会総会, 横浜, 2004.11.21-11.23

石井孝司、横田恭子、竹森利忠、長谷川秀樹、水谷哲也、森川茂、田口文広、田代真人、吉崎佐矢香、鈴木哲朗、宮村達夫: 高度弱毒化ワクシニアウイルス株 Dis の SARS 生ワクチンとしての応用 第52回ウイルス学会総会, 横浜, 2004.11.21-11.23

西條政幸、福士秀悦、荻野利夫、田口文広、水谷哲也、松山州徳、倉根一郎、田代真人、森川茂: SARS コロナウイルスの組み換え核蛋白を抗原とした ELISA 法の開発と評価 第52回ウイルス学会総会, 横浜, 2004.11.21-11.23

大野真治、小野伸之、竹田 誠、中津祐一郎、竹内 薫、柳 雄介『麻疹ウイルス V 蛋白の抗インターフェロン活性に重要なアミノ酸残基の同定』、第 52 回日本ウイルス学会総会、平成 16 年 11 月 21 日、横浜市

斉藤義弘、海野幸子、柳 雄介、田代真人『麻疹ウイルスの分離および中和抗体価測定における Vero/hSLAM 細胞の有用性』、

第 52 回日本ウイルス学会総会、平成 16 年 11 月 21 日、

大上厚志、清水宣明、田中 淳、星野洪郎。ヒト脳微小血管由来周皮細胞に指向性の HIV-1 変異株の利用する coreceptor, GPR1 のアミノ末端側合成ペプチドによる多様な HIV-1 株の感染抑制; 第 8 回日本神経ウイルス研究会 (札幌). 2004 年 6 月 11-12 日

田中 淳、清水宣明、品川雅彦、大上厚志、星野洪郎。ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) 感染を促進する細胞膜蛋白について; 第 8 回日本神経ウイルス研究会 (札幌). 2004 年 6 月 11-12 日

清水宣明、田中 淳、園田美奈、大上厚志、武部 豊、草川 茂、星野洪郎。ケモカイン・レセプター D6, 及びフォルミルペプチド・レセプター FML1 の HIV-1 コレセプター活性の解析; 第 52 回日本ウイルス学会学術集会 (横浜). 2004 年 11 月 21-23 日

田中 淳、清水宣明、大上厚志、品川雅彦、星野洪郎。ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) 感染を促進する細胞膜蛋白について; 第 52 回日本ウイルス学会学術集会 (横浜). 2004 年 11 月 21-23 日

田村一志、大上厚志、清水宣明、加藤宣之、星野洪郎。Native form の HCV をもつ VSV pseudotype virus の作製、およびその感染性についての検討; 第 52 回日本ウイルス学会学術集会 (横浜). 2004 年 11 月 21-23 日

清水宣明、田中 淳、園田美奈、大上厚志、星野洪郎。HIV-1 との相互作用に関与する GPR1 の N 末端側細胞外領域のアミノ酸配列の解析; 第 18 回日本エイズ学会学術集会 (静岡). 2004 年 12 月 9-11 日

大槻貴博、清水宣明、大上厚志、巽 正志、星野洪郎。GPR1 をコレセプターとして使用する HIV-1 株の感染を検出する細胞株の作製; 第 18 回日本エイズ学会学術集会 (静岡). 2004 年 12 月 9-11 日

大上厚志、清水宣明、田中 淳、大槻貴博、星野洪郎。HIV-1 変異株の利用する coreceptor, GPR1, のアミノ末端側合成ペプチドによる多様な HIV-1 株の感染抑制; 第 18 回日本エイズ学会学術集会 (静岡)。2004 年 12 月 9-11 日

藤 秀義、田中真理、宮内浩典、松田善衛、星野忠次、有吉紅也、星野洪郎、佐藤裕徳、横幕能行。HIV-1 *env* クローニングライブラリー作成の試み—HIV-1 *env* の迅速なクローニング、発現および組み換えウイルス作成システムの構築—; 第 18 回日本エイズ学会学術集会 (静岡)。2004 年 12 月 9-11 日

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし