

厚生労働科学研究費補助金  
ヒトゲノム・再生医療等研究事業

サル等を用いたウイルスベクターの  
安全性・有効性の評価に関する研究

平成16－18年度 総合研究報告書

主任研究者 倉田 毅

平成19（2007）年3月

サル等を用いたウイルスベクターの  
安全性・有効性の評価に関する研究班

区分	氏名	所 属	職名
班長	倉田 毅	国立感染症研究所	名誉所員
班員	神田 忠仁	国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター	センター長
	俣野 哲朗	東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター	教授
	西山 幸廣	名古屋大学大学院医学研究科 分子総合医学専攻ウイルス学	教授
	近藤 一博	東京慈恵会医科大学医学部 微生物学講座第1	教授
	北村 義浩	東京大学医科学研究所 先端医療研究センター感染症分野	助教授
	佐多 徹太郎	国立感染症研究所感染病理部	部長
	寺尾 恵治	医薬基盤研究所 霊長類医科学研究所	センター長

## 目 次

### I. 総合研究報告書（平成 16－18 年度）

サル等を用いたウイルスベクターの安全性・有効性の評価に関する研究…………… 1

班長 倉田 毅（国立感染症研究所名誉所員）

### II. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 5

# I. 総合研究報告書

## サル等を用いたウイルスベクターの安全性・有効性の 評価に関する研究

主任研究者 倉田 毅 国立感染症研究所 名誉所員

**研究要旨** ウイルスベクターは、遺伝子導入効率の高さや標的特異性を持ちうることから、今後も治療用遺伝子導入技術の中核となると予想される。しかし、いわば人工のウイルスであるウイルスベクターを非健康者に大量に接種することの安全性を評価する一般的な方法は無い。ウイルスベクターは、素材となったウイルスの性質に依存した基本的な特性を持つので、モデルベクターを作り、サル等を使った動物実験で、遺伝子導入効率、体内動態と消長、免疫原性、繰り返し投与に対する免疫応答、等の基本的な特性は解析できる。これらの特性が、安全性・有効性を評価する基盤情報となる。本研究では、遺伝子欠損症の治療に応用が期待されるアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター、高い感染力を持ちワクチン抗原等の一過性高発現に適したセンダイウイルス(SeV)ベクター、癌細胞で選択的に増殖する単純ヘルペスウイルス(HSV)変異体とアンプリコンベクターの癌治療への応用に注目し、これらのベクターの基本特性をサル等の動物実験と、小規模臨床試験で調べた。血清型の異なる AAV が異なる臓器親和性を持つ性質をベクターに応用できれば、標的臓器を狙った遺伝子導入が可能になると考え、AAV 感染の初期過程を解析した。また、インシュレーター搭載 AAV ベクターを作製し、マウス筋肉に接種して、インシュレーターの応用が導入遺伝子の長期間の安定した高発現を誘導することを強く示唆する成績を得た。SeV ベクターをアカゲサルに繰り返し投与した。抗 SeV 抗体存在下でも効率よい導入遺伝子発現がみられ、異常な免疫応答も無いことが示された。HSV の欠損免疫変異株(HF10)は癌細胞で選択的に増殖することから、皮膚転移のある再発性乳癌患者(6例)及び頭頸部癌患者(3例)の腫瘍部に HF10 を接種する臨床試験を行い、有害事象を示すことなく抗腫瘍作用を示す成績を得た。担癌マウスモデルに対し GM-CSF を産生する HSV アンプリコンを HF10 と併用すると、抗腫瘍性が増強した。ヒトヘルペスウイルス 6 型(HHV-6)及び HHV-7 ベクターの作製と性質の解析を進めた。

### 分担研究者

神田忠仁	国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター長	北村義浩	東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野助教授
俣野哲朗	東京大学医科学研究所教授	佐多徹太郎	国立感染症研究所感染病理部長
西山幸廣	名古屋大学大学院医学研究科分子総合医学専攻ウイルス学教授	寺尾恵治	医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター長
近藤一博	東京慈恵会医科大学医学部微生物学講座第 1 教授		

## A. 研究目的

遺伝子治療は、遺伝子欠損症の根治療法に成りうる。また、ワクチン抗原の一過性高発現や癌の治療にも期待されている。しかし、1990年代から開始された臨床試験では、当初の期待ほど治療効果がみられていない。最大の理由は、ベクター性能の不足である。第二世代ベクターとしては、遺伝子の長期安定発現が必要な遺伝子欠損症の治療に AAV ベクターが、ワクチン抗原等の一過性高発現には SeV ベクターが期待されている。癌の治療には癌細胞で選択的に増殖する HSV 変異体とアンプリコンの応用が研究されている。本研究では、これらのウイルスベクターの基本的な性質を明らかにし、臨床応用における安全性、有効性評価の基盤情報を整備し、遺伝子治療の健全な発展を促す厚生行政に役立てることを目的とした。また、これらのベクターの性能を飛躍的に向上させるために、機能の高度化を試みた。

## B. 研究方法

研究全般の総括は倉田が行った。AAV ベクターと SeV ベクターはそれぞれ神田と俣野が製造し、寺尾と協力してサル接種実験を行った。サル組織の病理学的な検討は佐多が担当した。HSV ベクターの臨床試験は西山が行い、HHV6、7 型ベクターの開発は近藤が担当した。

1) カニクイザルから AAV10、11 型を分離した。AAV10、11 型キャプシド遺伝子に対応するプライマーを使ってこれらの AAVDNA を増幅し、自然感染においてどのような臓器に AAV10、11 型が感染しているかを調べた。(神田、佐多、寺尾)

2) ヒトから分離された AAV2 型は HeLa 細胞によく感染するが、AAV10 型はほとんど感染しない。AAV2 型と 10 型のキメラキャプシドを持つベクターを作り、HeLa 細胞への感染を支える 2 型キャプシドの領域を調べた。(神田)

3) ヒト 19 番染色体の AAVS1 領域の 350 塩基長の領域はインシュレーター活性を持つ

ことを見出した。このインシュレーターでレポーター遺伝子の発現カセットを挟み、培養細胞に導入するとレポーターの長期高発現が見られたので、この配列を AAV ベクターに組み込み、導入遺伝子の発現に与える効果を調べた。(神田)

4) SeV ベクターはヒトに効率よく感染し、ベクターゲノムが複製するため導入遺伝子が高発現する。ワクチン抗原やサイトカインの一過性高発現への応用が期待されている。サル免疫不全症ウイルスの Gag 蛋白質を発現する複製型 SeV ベクターと F 欠損非複製型 SeV ベクターを作り、アカゲサルに経鼻接種して、Gag 蛋白質に対する免疫応答を調べた。繰り返し接種の安全性、有効性を検討した。(俣野、佐多、寺尾)

5) HSV の弱毒変異株 (HF10) をマウス腹腔播種モデルに投与すると、癌細胞で良く増殖し癌細胞を傷害すると共に、NK 細胞やマクロファージを活性化し、さらに細胞傷害性 T 細胞を誘導する。HF10 をヒトの転移性乳癌及び頭頸部腫瘍の治療に使う臨床試験を行った。(西山)

6) HF10 の抗腫瘍活性を増強するために、GM-CSF 遺伝子発現アンプリコンの併用をマウスモデルで検討した。(西山、倉田)

7) U2-U8 領域が KO された HHV-6 と HHV-7 の、臍帯血 T 細胞、成人の T 細胞、マクロファージおよび MT-4 細胞、SupT1 細胞における感染様式と、これらの細胞を様々な方法で刺激した時のウイルス増殖性の変化を検討することで、U2-U8 領域欠損の HHV-6 と HHV-7 の増殖に与える影響とそのメカニズムを検討した。

(倫理面への配慮)

動物実験は全て国立感染症研究所及び各大学の動物実験委員会の審査をうけ、その承認を得てから開始した。SeV ベクター、DIs ベクター、HHV ベクター等の増殖性組換えウイルスについては、第二種使用等拡散防止措置確認申請承認 (大臣確認) 済みである。HF10 を使った臨床試験は名古屋大学医学部倫理委員会の許可を得て行った。臍帯血の採取に関しては、厚生労働省のガイドラインに準拠した同意書によってインフォームドコンセントを取った。

## C. 研究結果

1) カニクイザルに自然感染している AAV10、11 型ゲノムは回腸、脾臓、リンパ節、肝臓、骨髄、肺、腎臓等に検出された。ゲノム量は少なく、検出限度に近いレベルであった。

AAV2、10、11 型のベクターを作製し、 $10^9$  ゲノムコピーずつマウスに静注した。6 週間目の体内分布を調べると、2 型ベクターは主に肝臓、脾臓で、10 型ベクターは肝臓、心臓、筋肉、肺、腎臓などで、11 型ベクターは筋肉、腎臓、脾臓、肺、心臓などで検出された。多量の AAV ベクターを静注した場合は、血清型の異なる AAV は異なる臓器親和性を示した。感染経路や接種量によって、各 AAV 型の体内動態が異なることがわかった。

2) AAV の感染では、ウイルス粒子が細胞表面の特定分子（結合レセプター）に結合し、さらに別の細胞分子（侵入レセプター）と複合体を形成して核内に運ばれる。AAV2 型のキャプシド蛋白質のアミノ酸 493-739 領域が結合レセプターと、アミノ酸 236-315 領域が侵入レセプターと結合することがわかった。

3) AAVS1 インシュレーターを搭載した AAV2 型ベクターをマウス大腿筋に接種すると、非搭載ベクターからの導入遺伝子発現に比べ、接種 3 ヶ月後に 1000 倍程度高い発現が継続していた。

4) 複製型と非複製型 SeV ベクターの感染は共に鼻腔粘膜周辺に限局した。ベクター接種後 1 週目で末梢血に高レベルの Gag 特異的 CTL が検出された。時間と共にレベルは漸減したが、3 ヶ月の時点でも複製型ベクター接種群では 4 頭中 4 頭で、非複製型ベクター接種群では 7 頭中 4 頭で CTL が検出された。複製型ベクター接種後 153 ないし 190 週目に非複製型ベクターを追加接種した。153 週目に追加接種したサルにはさらに 160 週目に非複製型ベクターを再度追加接種した。全ての追加接種で有害な副作用は認められず、効率よい Gag 特異的 CTL レベルの上昇が認められ、SeV ベクター追加接種は、抗 SeV 抗体存在下でも Gag 特異的 CTL 誘導・維持に有効であることが示された。非複製型ベクターの接種量を変えて効

果を調べ、 $6 \times 10^7$  CIU(細胞感染単位)で Gag 特異的 CTL が効率良く誘導できることが分かった。

5) 転移性乳癌 6 名の皮膚転移腫瘍（径 1-2 cm）に HF10 ( $5 \times 10^5$  PFU) の 3 回接種で、80%以上の腫瘍細胞が死滅した。接種局所の肉眼的所見、自覚症状、血液所見などにとく変化は認められず、副作用はないと判定した。再発性頭頸部癌患者 2 名を対象に皮膚、皮下の腫瘍内にウイルス液を 3 日連続接種し、接種直後から 3 週間にわたり局所、全身、血液所見等について調べた。HF10 を接種したいずれの患者においても、痛み、局所発赤や抗 HSV 抗体価の上昇は認められなかった。切除した腫瘍には広範な癌細胞の死滅と、CD4、CD8 陽性リンパ球の浸潤が認められた。これらの成績は、HF10 の高い抗腫瘍作用と安全性を強く示唆している。現在、英国において GMP 製剤の製造が完了し、高力価の標品が得られた。GLP での前臨床試験を経た後、FDA の認可を得て、頭頸部癌患者を対象に本格的な臨床試験に入る予定である。

6) CSF 遺伝子を組み込んだアンプリコンプラスミドを、HF10 と共に CT26 マウス大腸癌由来細胞/BALB/C マウスの固形腫瘍モデルに接種すると、HF10 単独より強い単球系細胞の浸潤を誘発し、有意に高い抗腫瘍作用を示した。

## D. 考察

1) 自然感染した種々の血清型 AAV の体内分布が、各血清型 AAV の標的臓器を知る基盤となる。同一臓器に異なる血清型 AAV が検出されることから、標的臓器親和性はかならずしも厳格では無いらしい。臓器親和性は、各 AAV が利用する結合レセプター分子と侵入レセプター分子の組み合わせに依存していることが強く示唆されたので、これらのレセプター分子に結合するキャプシドの領域がわかれば、結合領域に変異を導入する等の方法で、標的臓器特異性を増したり、変更する改変が可能となろう。

2) AAV ベクターは、AAV と異なり、細胞染色体に組み込まれることは無く、遊離の

核酸として核内に留まることが分かってきた。従って、筋肉細胞のような非分裂細胞に入ると、長く安定に留まると考えられている。インシュレーターは AAV ベクターからの遺伝子発現を長期間継続させる新たな技術に役立つ可能性が高い。

3) SeV ベクターは、繰り返し投与が可能で、接種部位に限局して一過性に導入遺伝子を高発現する。この性質は、細胞性免疫を誘導するワクチン抗原の発現系に適しており、広汎な臨床応用が期待できる。

4) アンプリコンプラスミドの併用によって HF10 感染細胞に免疫活性化因子を発現させる方法は、臨床応用が期待できる。

## E. 結論

血清型の異なる AAV が異なる標的臓器親和性を持つ機構は、感染に利用する結合レセプターと侵入レセプターの組み合わせに依存している。侵入レセプターは、核移行、核内での脱殻等に関わる可能性が示唆された。この機構を詳細に調べれば、特定の臓器に遺伝子導入する AAV ベクターが開発できる。インシュレーターの搭載は、AAV ベクターによる導入遺伝子の発現期間を飛躍的に伸ばすと期待できる。

F 遺伝子欠損非増殖型 SeV ベクターは、増殖型と同様の高い導入遺伝子発現能を持つ。繰り返し投与によっても、抗 SeV 抗体によって導入遺伝子の発現が阻止されることもなく、過度な免疫応答を誘発することも無いので、一過性の高発現が必要なワクチン抗原の発現などに実用性がある。

HSV 欠損変異株による癌治療の安全性と有効性が示唆された。今後、腫瘍免疫増強因子を発現するアンプリコンとの併用で、実用的な癌治療法の一つに発展する可能性がある。

## F. 健康危険情報

とくになし

## G. 研究発表(原著論文のみ)

別紙参照

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特許申請中

1. 「HHV-6 または HHV-7 由来の組み換えウイルスベクター、その製造方法、それを用いた宿主細胞の形質転換方法、それにより形質転換された宿主細胞およびそれを用いた遺伝子治療方法」 国際特許出願 PCT/JP2004/012487、国内出願 2003 年第 307335 号
2. 「HF10 を使う癌のウイルス療法に関する特許」



## II. 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

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakao A, Kimata H, Imai T, Kimumori T, Teshigawara O, Nagasaka T, Goshima F, Nishiyama Y	Intratumoral injection of herpes simplex virus HF10 in rexrurrent breast cancer.	Ann Oncol	15	988-989	2004
Zhu D, Taguchi-Nakamura H, Goto M, Odawara T, Nakamura T, Yamada H, Kotaki H, Sugiura W, Iwamoto A, Kitamura Y	Influence of single-nucleotide polymorphisms in the multidrug resistance-1 gene on the cellular export of nelfinavir and its clinical implication for highly-active antiretroviral therapy.	Antivir Ther	9	929-935	2004
Nozawa N, Yamauchi Y, Ohtsuka K, Kawaguchi Y, Nishiyama Y	Formation of aggresome-like structures in herpes simplex virus type 2-infected cells and a potential role in virus assembly.	Exp Cell Res	299	486-497	2004
Ihira M, Yoshikawa T, Enomoto Y, Akimoto S, Ohashi M, Suga S, Nishimura N, Ozaki T, Nishiyama Y, Notomi T, Ohta Y, Asano Y	Rapid diagnosis of human herpesvirus 6 infection by a novel DNA amplification method, Loop-mediated isothermal amplification.	J Clin Microbiol	42	140-145	2004
Mori I, Yokochi T, Koide N, Sugiyama T, Yoshida T, Kimura Y, Naiki H, Matsubara R, Takeuchi T, Nishiyama Y	PCR search for HSV-1 genome in the brain section of patients with familar Alzheimer's disease.	J Clin Microbiol	42	936-937	2004

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshikawa T, Ihira M, Akimoto S, Usui C, Miyake F, Suga S, Enomoto Y, Suzuki R, Nishiyama Y, Asano Y	Detection of human herpesvirus 7 DNA by loop-mediated isothermal amplification.	J Clin Microbiol	42	1348-1352	2004
Asano S, Yoshikawa T, Kimura H, Enomoto Y, Ohashi M, Terasaki H, Nishiyama Y	Monitoring herpesvirus DNA in three cases of acute retinal necrosis by real-time PCR.	J Clin Virol	29	206-209	2004
Matano T, Kobayashi M, Igarashi H, Takeda A, Nakamura H, Kano M, Sugimoto C, Mori K, Iida A, Hirata T, Hasegawa M, Yuasa T, Miyazawa M, Takahashi Y, Yasunami M, Kimura A, O'Connor DH, Watkins DI, 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
Takemoto M, Mori Y, Ueda K, Kondo K, Yamanishi K	Productive human herpesvirus 6 infection causes aberrant accumulation of p53 and prevents apoptosis.	J Gen Virol	85	869-879	2004
Lun WH, Takeda A, Nakamura H, Kano M, Mori K, Sata T, Nagai Y, Matano T	Loss of virus-specific CD4 <sup>+</sup> 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
Nagata N, Iwasaki T, Ami Y, Tano Y, Harashima A, Suzaki Y, Sato Y, Hasegawa H, Sata T, Miyamura T, Shimizu H	Differential localization of neurons susceptible to enterovirus 71 and poliovirus type 1 in the central nervous system of cynomolgus monkeys after intravenous inoculation.	J Gen Virol	85	2981-2989	2004

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka-Taya K, Sashihara J, Kurahashi H, Amo K, Miyagawa H, Kondo K, Okada S, Yamanishi K	Human herpesvirus 6 (HHV-6) transmits from parent to child by integration form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA.	J Med Virol	73	465-473	2004
Mori I, Kimura Y, Naiki H, Matsubara R, Takeuchi T, Yokochi T, Nishiyama Y	Reactivation of HSV-1 in the brain of patients with familial Alzheimer's disease.	J Med Virol	73	605-611	2004
Okamoto S, Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Shimokata K, Nishiyama Y, Asano Y	Rapid detection of varicella-zoster virus infection by a loop-mediated isothermal amplification method.	J Med Virol	74	677-682	2004
Teshigahara O, Goshima F, Takao K, Kohno, S, Kimata H, Nakao A, Nishiyama, Y	Oncolytic viral therapy for breast cancer with herpes simplex virus type 1 mutant HF10.	J Surg Oncol	85	42-47	2004
Kudoh A, Daikoku T, Sugaya Y, Isomura T, Fujita M, Kiyono T, Nishiyama Y, Tsurumi T	Inhibition of S-phase cyclin- dependent kinase activity blocks expression of Epstein Barr virus immediate early and early genes, preventing viral lytic replication.	J Virol	78	104-115	2004
Kanamori M, Watanabe S, Honma R, Kuroda M, Imai S, Yamamoto N, Nishiyama Y, Kawaguchi Y	Epstein-Barr virus nuclear antigen leader protein induces expression of thymus and activation-regulated chemokine in B cells.	J Virol	78	3984-3993	2004

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishimura H, Yajima T, Kagimoto Y, Ohata M, Watase T, Kishihara K, Goshima F, Nishiyama Y, Yoshikai Y	Intraepithelial $\gamma\delta$ T may bridge a gap between innate and acquired immunity to herpes simplex virus type 2.	J Virol	78	4927-4930	2004
Furutsuki T, Hosoya N, Kawana-Tachikawa A, Tomizawa M, Odawara T, Goto M, Kitamura Y, Nakamura T, Kelleher AD, Cooper DA, Iwamoto A	Frequent transmission of cytotoxic-T-lymphocyte escape mutants of human immunodeficiency virus type 1 in the highly HLA-A24-positive Japanese population.	J Virol	78	8437-8445	2004
Kato M, Igarashi H, Takeda A, Horie S, Higashihara E, Matano T	Stimulation of virus-specific T cell responses by dendritic cell vaccination in the chronic phase of simian AIDS models.	Jpn J Infect Dis	57	220-223	2004
Sugiura S, Yoshikawa T, Nishiyama Y, Morishita Y, Sato E, Beppu R, Hattori T, Nakashima T	Detection of herpesvirus DNAs in perilymph obtained from patients with sensorineural hearing loss by real-time polymerase chain reaction.	Laryngoscope	114	2235-2238	2004
Tanaka M, Kodaira H, Nishiyama Y, Sata T, Kawaguchi Y	Construction of recombinant herpes simplex virus type 1 expressing green fluorescent protein without loss of any viral genes.	Microb Infect	6	485-493	2004
Shimada K, Kondo K, Yamanishi K	Human herpesvirus 6 immediate-early 2 protein interacts with heterogeneous ribonucleoprotein k and casein kinase 2.	Microbiol Immunol	48	205-210	2004

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Niimi A, Limsirichaikul S, Yoshoda S, Iwai S, Masutani C, Hanaoka F, Kool ET, Nishiyama Y, Suzuki M	Palm residue mutant in DNA polymerases $\alpha$ and $\eta$ alter DNA replication fidelity and translesion activity.	Mol Cell Biol	24	2734-2746	2004
Suda N, Ito Y, Imai T, Kikumori T, Kikuchi A, Nishiyama Y, Yoshida S, Suzuki M	The $\alpha$ 4 residues of human DNA topoisomerases II $\alpha$ function in enzymatic activity and anticancer drug sensitivity.	Nucleic Acids Res	32	1767-1773	2004
Enomoto Y, Enomoto K, Kitamura T, Kanda T	The keratinocyte-specific POU transcription factor hSkn-1a represses the growth of cervical cancer cell Lines.	Oncogene	23	5014-5022	2004
Sugiura S, Goshima F, Takakuwa H, Sata T, Nakashima T, Nishiyama Y	Treatment of solid sarcomas in immunocompetent mice with novel oncolytic herpes simplex viruses.	Otolaryngol Head Neck Surg	130	470-478	2004
Ohashi M, Yoshikawa T, Asonuma K, Iwasaki T, Nishiyama Y, Asano Y, Kimoto Y, Yagi T, Urushihara N, Tanaka N, Baba K	Human herpesvirus 6 fulminant hepatic failure treated by living donor liver transplantation.	Pediatr Int	46	730-732	2004
Nishiyama, Y	Herpes simplex virus gene products: the accessories reflect her lifestyle well.	Rev Med Virol	14	33-46	2004

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mori I, Nishiyama Y, Yokochi T, Kimura Y	Virus-induced neuronal apoptosis as pathological and protective responses of the host.	Rev Med Virol	14	209-216	2004
Mori S, Wang L, Takeuchi T, Kanda T	Two novel adeno-associated viruses from cynomolgus monkey: pseudotyping characterization of capsid protein.	Virology	330	375-383	2004
Nagashima T, Ueda Y, Hanazono Y, Kume A, Shibata H, Ageyama N, Terao K, Ozawa K, Hasegawa M	In vivo expansion of gene-modified hematopoietic cells by a novel selective amplifier gene utilizing the erythropoietin receptor as a molecular switch.	J Gene Med	6	22-31	2004
Uda A, Tanabayashi K, Mukai R, Terao K, Yamada A	Detection of CD3epsilon polymorphism in cynomolgus monkeys by a method based on RFLP.	J Med Primatol	33	34-37	2004
Ishii Y, Ozaki S, Tanaka K, Kanda T	Human papillomavirus 16 minor capsid protein L2 helps capsomeres assemble independently of intercapsomeric disulfide bonding.	Virus Genes	31	321-328	2005
Enomoto Y, Yoshikawa T, Ihira M, Akimoto S, Miyake F, Usui C, Suga S, Suzuki K, Kawana T, Nishiyama Y, Asano Y	Rapid Diagnosis of herpes simplex virus infection by a loop-mediated isothermal amplification method.	J Clin Microbiol	43	951-955	2005

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Koshizuka T, Kawaguchi Y, Nishiyama Y	Herpes simplex virus type 2 membrane protein UL56 associates with the kinesin motor protein KIFIA.	J Gen Virol	86	527-533	2005
Yamamoto K, Yoshikawa T, Okamoto S, Yamaki K, Shimokata K, Nishiyama Y	HHV-6 and 7 DNA loads in lung tissues collected from patients with interstitial pneumonia.	J Med Virol	75	70-75	2005
Nishimura N, Yoshikawa T, Ozaki T, Sun H, Goshima F, Nishiyama Y, Asano Y, Kurata T, Iwasaki T	In vitro and in vitro analysis of human herpes -6 U90 protein expression.	J Med Virol	75	86-92	2005
Nagai H, Wada K, Morishita T, Utsumi M, Nishiyama Y, Kaneda T	New estimation method for highly sensitive quantitation of human immunodeficiency virus type 1 DNA and its application.	J Virol Methods	124	157-165	2005
Yan H, Chiba-Mizutani T, Nomura N, Takakura T, Kitamura Y, Miura H, Nishizawa M, Tatsumi M, Yamamoto N, Sugiura W	A novel small molecular weight compound with a carbazole structure that demonstrates potent human immunodeficiency virus type-1 integrase inhibitory activity.	Antivir Chem Chemother	16	363-373	2005
Mori I, Goshima F, Mizuno T, Imai Y, Kohsaka S, Ito H, Koide N, Yoshida T, Kimura Y, Yokochi T, Nishiyama Y	Axonal injury in experimental herpes simplex encephalitis.	Brain Res	1057	186-190	2005



著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ageyama N, Hanazono Y, Shibata H, Ono F, Ogawa H, Nagashima T, Ueda Y, Yoshikawa Y, Hasegawa M, Ozawa K, Terao K	Safe and efficient collection of cytokine-mobilized peripheral blood cells from cynomolgus monkeys ( <i>Macaca fascicularis</i> ) with human newborn-equivalent body weights.	Exp Anim	54	421-428	2005
Uda A, Tanabayashi K, Fujita O, Hotta A, Terao K, Yamada A	Identification of the MHC class I B locus in cynomolgus monkeys.	Immuno-genetics	57	189-197	2005
Shiomi K, Matsui R, Isozaki M, Chiba H, Sugai T, Yamaguchi Y, Masuma R, Tomoda H, Chiba T, Yan H, Kitamura Y, Sugiura W, Omura S, Tanaka H	Fungal phenalenones inhibit HIV-1 integrase.	J Antibiot	58	65-68	2005
Kudoh A, Fujita M, Zhan L, Shirata N, Daikoku T, Sugaya Y, Isomura H, Nishiyama Y, Turumi T	Epstein-Barr virus lytic replication elicits ATM checkpoint signal transduction while providing an S-phase-like cellular environment.	J Biol Chem	280	8156-8163	2005
Enomoto Y, Yoshikawa T, Ihira M, Akimoto S, Miyake F, Usui C, Suga S, Suzuki K, Kawana T, Nishiyama Y, Asano Y	Rapid Diagnosis of herpes simplex virus infection by a loop-mediated isothermal amplification method.	J Clin Microbiol	43	951-955	2005
Matsuzaki A, Yamauchi Y, Kato A, Goshima F, Kawaguchi Y, Yoshikawa T, Nishiyama Y	The US3 protein kinase of herpes simplex virus type 2 is required for the stability of the UL46-encoded tegument protein and its association with virus particles.	J Gen Virol	86	1979-1985	2005

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyake F, Yoshikawa T, Sun H, Kakimi A, Ohashi M, Akimoto S, Nishiyama Y, Asano Y	Latent infection of human herpesvirus 7 in CD4(+)T lymphocytes.	J Med Virol	78	112-116	2005
Mori I, Nishiyama Y, Yokochi T, Kimura Y	Olfactory transmission of neurotropic viruses.	J Neuro Virol	11	129-137	2005
Nozawa N, Kawaguchi Y, Tanaka M, Kato A, Kato A, Kimura H, Nishiyama Y	Herpes simplex virus type 1 UL51 protein is involved in maturation and egress of virus particles.	J Virol	79	6947-6956	2005
Kato A, Yamamoto M, Ohno T, Kodaira H, Nishiyama Y, Kawaguchi Y	Identification of proteins phosphorylated directly by the US3 protein kinase encoded by herpes simplex virus 1.	J Virol	79	9325-9331	2005
Mori K, Sugimoto C, Ohgimoto S, Shioda T, Kusagawa S, Takebe Y, Kano M, Matano T, Yuasa T, Kitaguchi D, Miyazawa M, Takahashi Y, Yasunami M, Kimura A, Yamamoto N, Szuki Y, Nagai Y	Influence of glycosylation on the efficacy of an Env-based vaccine against SIVmac239 in a macaque AIDS model.	J Virol	79	10386-10396	2005
Kobayashi M, Igarashi H, Takeda A, Kato M, Matano T	Reversion in vivo after inoculation of a molecular proviral DNA clone of simian immunodeficiency virus with a cytotoxic-T-lymphocyte escape mutation.	J Virol	79	11529-11532	2005

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takemoto M, Koike M, Mori Y, Yonemoto S, Sasamoto Y, Kondo K, Uchiyama Y, Yamanishi K	Human herpesvirus 6 open reading frame U14 protein and cellular p53 interact with each other and are contained in the virion.	J Virol	79	13037-13046	2005
Mori I, Liu B, Goshima F, Ito H, Koide N, Yoshida T, Yokochi T, Kimura Y, Nishiyama Y	HF10, an attenuated herpes simplex virus (HSV) type 1 clone, lacks neuroinvasiveness and protects mice against lethal challenge with HSV types 1 and 2.	Microbes Infect	7	1492-1500	2005
Shaku F, Matsuda G, Furuya R, Kamagata C, Igarashi M, Tanaka M, Kanamori M, Nishiyama Y, Yamamoto N, Kawaguchi Y	Development of a monoclonal antibody against Epstein-Barr virus nuclear anti gen leader protein (EBNA-LP) that can detect EBNA-LP expressed in P3HR1 cells.	Microbiol Immunol	49	477-483	2005
Mori I, Koshizuka T, Goshima F, Ito H, Koide N, Yoshida T, Yokochi T, Kimura Y, Nishiyama Y	Herpes simplex virus US11 shows intercellular trafficking activity in the mouse brain.	Mol Brain Res	136	158-163	2005
Urashima M, Sakuma M, Terumoto S, Fuyama Y, Eto Y, Kondo K, Tanaka T	Gene expression profiles of peripheral blood and cord blood mononuclear cells altered by thymic stromal lymphopoietin.	Pediatr Res	57	563-569	2005
Mori I, Nishiyama Y	Herpes simplex virus and varicella-zoster virus: why do these human alphaherpesviruses behave so differently from one another?	Rev Med Virol	15	393-406	2005

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kohno S, Luo C, Goshima F, Nishiyama Y, Sata T, Ono Y	Herpes simplex virus type 1 mutant HF10 oncolytic viruthery for bladder cancer.	Urology	66	1116-11121	2005
Kato M, Igarashi H, Takeda A, Sasaki Y, Nakamura H, Kano M, Sata T, Iida A, Hasegawa M, Horie S, Higashihara E, Nagai Y, Matano T	Induction of Gag-specific T-cell responses by therapeutic immunization with a Gag-expressing Sendai virus vector in macaques chronically infected with simian-human immunodeficiency virus.	Vaccine	23	3166-3173	2005
Mori I, Goshima F, Ito H, Koide N, Yoshida T, Yokochi T, Kimura Y, Nishiyama Y	The vomeronasal chemosensory system as a potent route of neuroinvasion by herpes simplex virus.	Virology	334	51-58	2005
Tanaka M, Nishiyama Y, Sata T, Kawaguchi Y	The role of protein kinase activity expressed by the UL13 gene of herpes simplex virus 1: the activity is not essential for optimal expression of ICP0 and UL41.	Virology	341	301-312	2005
Kato A, Yamamoto M, Ohno T, Tanaka M, Sata T, Nishiyama Y, Kawaguchi Y	Herpes simplex virus 1-encoded protein kinase UL13 phosphorylates the viral US3 protein kinase and regulates nuclear localization of viral envelopment factors UL34 and UL31.	J Virol	80	1476-1486	2006
Kawada M, Igarashi H, Takeda A, Tsukamoto T, Yamamoto H, Dohki S, Takiguchi M, Matano T	Involvement of multiple epitope-specific cytotoxic T-lymphocyte responses in vaccine-based control of simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques.	J Virol	80	1949-1958	2006