

HIV-1 抗原の種々のエピトープを認識して CD4+T 細胞が産生することを明らかにした。多剤耐性でも CXCR4 指向性の HIV-1 は、in vitro および hu-PBL-SCID マウスを用いる in vivo の系でも CXCR4 アンタゴニストに感受性を示すことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

HIV-1 の感染実験、ウイルスの保管は全て琉球大学医学部で定める感染微生物取り扱い安全管理委員会の規定に基づき、P3 実験施設で行われている。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Yoshida A, Tanaka R, Kodama A, Yamamoto N, Ansari AA and Tanaka Y. Identification of HIV-1 epitopes that induce the synthesis of a R5 HIV-1 suppressor factor by human CD4+T cells isolated from HIV-1 immunized hu-PBL SCID mice. *Clinical and Developmental Immunology*, 12 (4): 235-242, 2005.
- (2) Nimura F, Zhang L, Okuma K, Tanaka R, Sunakawa H, Yamamoto N, and Tanaka Y. Cross-linking cell surface chemokine receptors leads to isolation, activation and differentiation of monocytes into potent DC's. *Exp. Biol. Med.*, 231: 431-443, 2006.

2. 学会発表

国際学会

- (1) Tanaka Y, Yoshida A, Tanaka R, Murakami T, Yamamoto N. Heterogeneity of HIV-1 epitopes recognized by a novel HIV-1

suppression factor-producing human CD4+ T cells derived from hu-PBL-SCID mice immunized with HIV-1-loaded autologous DC. XV international AIDS conference, Bangkok 11-16 July 2004, abstract vol 2, p 319.

- (2) Murakami T, Yoshida A, Kumakura S, Tanaka R, Mitsunashi S, Hirose K, Yanaka M, Yamamoto N, and Tanaka Y. KRH-2731-5HCl: A new potent and orally bioavailable X4 HIV-1-inhibiting CXCR4 antagonist in vivo. XV international AIDS conference, Bangkok 11-16 July 2004, Program supplement p 30.

- (3) Okuma K, Tanaka R, Ito M, Yamamoto N, and Tanaka Y. Human IL-4-Transgenic SCID Mice: A Novel Animal Model for X4 HIV-1 Infection. 1st International Workshop on Humanized Mice. International house of Japan. October 11-12, 2006, Roppongi, Tokyo, Japan.

国内学会

- (1) 大隈和, 田中勇悦: サルエイズウイルス感染細胞を特異的に攻撃する新規組換え VSV. 第 53 回日本ウイルス学会学術集会, 2005. 11. 20: 横浜.
- (2) 芳田剛, 河野祐治, 青木淳, 三浦義治, 田中勇悦, 小柳義夫: 抗 HIV 因子の単離: CXCR4 細胞膜移行阻害分子の同定. 第 53 回日本ウイルス学会学術集会, 2005. 11. 20: 横浜.
- (3) 久保嘉直, 吉居廣郎, 田中勇悦, 佐藤裕徳, 山本直樹: HIV-1 の細胞内侵入におけるエズリンの関与. 第 53 回日本ウイルス学会学術集会, 2005. 11. 20: 横浜.
- (4) 山下篤哉, 照沼裕, とう学文, 金浩範, MUNKANTA Muwansa, 葛西宏威, 加藤

- 伊陽子, 田中勇悦, 山本直樹, 伊藤正彦: HIV-1 感染長期末発症者由来 CD8 陽性 T 細胞株の産生する抗 HIV-1 液性因子. 第 53 回日本ウイルス学会学術集会, 2005. 11. 20: 横浜
- (5) 張陰峰, 田中勇悦, 間陽子: Regulation of HIV-1 viron protein expression by Vpr. 第 19 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2005.12.1: 熊本
- (6) 大隈和, 吉田篤司, 田中礼子, 田中勇悦: エイズウイルス感染細胞を標的とし攻撃する新規組換えウイルスベクター. 第 19 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2005.12.2: 熊本
- (7) 吉田篤司, 大隈和, 田中礼子, 山本直樹, 田中勇悦: 不活化 HIV-1 感作樹状細胞免疫と CXCR4 アンタゴニスト投与による R5 および X4 HIV-1 感染防御. 第 19 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2005.12.3: 熊本
- (8) 田中勇悦, 吉田篤司, 大隈和, 田中礼子, 山本直樹: HIV-1 感染防御を目的とする単球のマニピュレーション: 単球の CXCR4, CCR5 架橋を介する HIV-1 受容体の発現抑制と HIV-1 免疫誘導樹状細胞の分化培養. 第 19 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2005.12.3: 熊本
- (9) 山下篤哉, 照沼裕, とう学文, 高嶋能文, 花房秀次, 岡慎一, 酒井道生, 白幡聡, 藤井輝久, 石川正明, 高橋義博, 池田柊一, 三浦琢磨, 松田重三, 田中勇悦, 葛西宏威, 加藤伊陽子, 山本直樹, 三間屋純一, 伊藤正彦: T 細胞由来抗 HIV-1 液性因子からみた HIV-1 感染長期末発症者の AIDS 発症遅延要因. 第 19 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2005.12.3: 熊本
- (10) 佐藤佳, 青木淳, 大黒恵里子, 佐藤浩一, 田中勇悦, 小柳義夫: テトラスパニン分子の過剰発現による HIV-1 の感染価抑制. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会, 2006. 名古屋.
- (11) 吉居廣朗, 神山陽香, 大石和徳, 田中勇悦, 佐藤裕徳, 山本直樹, 久保嘉直: HeLa 細胞における CD4 非依存性 HIV-1 の細胞侵入抑制機構. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会, 2006. 名古屋.
- (12) 久保嘉直, 横山勝, 吉居廣朗, 神山陽香, 田中勇悦, 佐藤裕徳, 山本直樹: CXCR4 糖鎖付加による HIV-1 感染防御と、その回避機構. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会, 2006. 名古屋.
- (13) 張陰峰, 山本典生, 田中勇悦, 山本直樹, 間陽子: Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 pre-mRNA splicing by Vpr enhances viral production. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会, 2006. 名古屋.
- (14) 三沢彩, 鴨居功樹, 山本啓裕, 三宅在子, 石田尚臣, 田中勇悦, 望月學, 渡邊俊樹: Tax-SUV39H1 相互作用による HTLV-1 LTR プロモーター活性抑制機構の解析. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会, 2006. 名古屋.
- (15) 篠田康彦, 田中勇悦, 三浦義治, 鈴木陽一, 小柳義夫: CCR5 指向性 HIV-1 感染防御因子(CD4 因子)産生細胞株に特異的な発現遺伝子の探索. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会, 2006. 名古屋.
- (16) 山本啓裕, 石田尚臣, 古河洋一, 田中勇悦, 中村祐輔, 渡邊俊樹: HTLV-1 Tax とヒストン H3K4 メチル化酵素 SMYD3 の相互作用の解析. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会, 2006. 名古屋.

- (17) 神山陽香, 吉居廣朗, 田中勇悦, 佐藤裕徳, 山本直樹, 四童子好廣, 久保嘉直: ビタミン A 類似体 Geranylgeranoic acid (GGA) による HIV-1 感染の抑制. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会, 2006. 名古屋.
- (18) 大隈和, 田中礼子, 山本直樹, 田中勇悦: CXCR4 コレセプター使用 HIV-1 株の感染を阻害する新規 CXCR4 アンタゴニスト KRH-3140 の hu-PBL-SCID マウスにおける経口投与効果. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会, 2006. 名古屋.
- (19) 村上努, 大隈和, 熊倉成, 田中礼子, 谷中幹郎, 田中勇悦, 山本直樹: 新規 CXCR4 アンタゴニスト KRH-3166 は経口投与可能な高活性抗 HIV-1 剤である. 第 20 回日本エイズ学会学術集会, 2006. 東京.
- (20) 大隈和, 田中礼子, 伊藤守, 田中勇悦: ヒト IL-4 産生 SCID マウスの X4 HIV-1 感染への応用. 第 20 回日本エイズ学会学術集会, 2006. 東京.
- (21) 佐藤佳, 青木淳, 大黒恵理子, 佐野浩一, 田中勇悦, 小柳義夫: テトラスパニン分子の過剰発現による HIV-1 感染抑制作用. 第 20 回日本エイズ学会学術集会, 2006. 東京.
- (22) 近藤佳代, 張麗峰, 児玉晃, 田中礼子, 大隈和, 田中勇悦: T 細胞の OX40L による HIV-1 増殖調節. 第 20 回日本エイズ学会学術集会, 2006. 東京.
- (23) 田中勇悦, 田中礼子, 大隈和: CCR5, CXCR4 架橋による R5 及び X4 HIV-1 の感染制御. 第 20 回日本エイズ学会学術集会, 2006. 東京.
- (24) 児玉晃, 近藤佳代, 張麗峰, 田中礼子, 大隈和, 田中勇悦: HIV-1 による樹状細胞の分化誘導阻害. 第 20 回日本エイズ学会学術集会, 2006. 東京.
- (25) 山下篤哉, 照沼裕, トウ学文, 高嶋能文, 三間屋純一, 花房秀次, 岡慎一, 酒井道生, 白幡聡, 藤井輝久, 石川正明, 高橋義博, 池田柊一, 三浦琢磨, 松田重三, 田中勇悦, 葛西宏威, 加藤伊陽子, 山本直樹, 伊藤正彦: HIV-1 感染者由来 CD4 陽性 T 細胞株の産生する抗 HIV-1 液性因子. 第 20 回日本エイズ学会学術集会, 2006. 東京.
- (26) 張麗峰, 児玉晃, 近藤佳代, 田中礼子, 大隈和, 田中勇悦: 樹状細胞を用いて誘導した IL-10 産生 Treg 細胞のマクロファージへの R5 HIV-1 感染抑制. 第 20 回日本エイズ学会学術集会, 2006. 東京.

H.知的所有権の出願・取得状況

なし

研究要旨

約 12000 検体の低分子化合物ライブラリーの評価から得られたヒット化合物（抗 HIV-1 活性： $IC_{50}=0.1 \mu M$ ）の誘導体を合成し、抗 HIV 活性の評価を行った。321 化合物について検討した結果、構造相関が認められると共に優れた活性を示す化合物を見出した（ $IC_{50}:0.0002 \mu M$ ）。また、マウスを用いた検討では、良好な経口吸収性及び安全性を示す化合物も認められた。今後、更に検討を重ね、新規薬剤としての可能性を見極めていく。

A. 研究目的

これまでに、低分子化合物ライブラリーの評価から抗 HIV-1 活性を示すヒット化合物（ $IC_{50}:0.1 \mu M$ ）を見出している。これらのヒット化合物を基に新たな誘導体を合成評価することによって新規抗 HIV 剤候補物質を見出す。

B. 研究方法

これまでに、約12000検体の低分子化合物ライブラリーの評価から得られた選択的な抗HIV-1活性を示すヒット化合物を基に購入または合成した化合物について、既に報告しているヒトT細胞株 HPB-M(a) レポーター細胞を宿主とした HIV-1(HXB2)に対する阻害活性（抗HIV-1活性）を指標に1次評価を行った。また、幾つかの抗 HIV活性が確認された化合物に関しては、マウスを用いて、経口吸収性及びに単回の毒性試験を実施した。

（倫理面への配慮）特になし

C. 研究結果

低分子化合物ライブラリーのヒット化合物から合成展開または購入した 321 誘導体について抗 HIV 活性の評価を行った。その際の抗 HIV 活性の分布図を Table1 に示す。その結果、 $IC_{50} < 0.001 \mu M$ の化合物が 13 検体認められた。これらの化合物は、いずれも $1 \mu M$ でも明確な細胞毒性（Vero）を示さなかった。

また、合成化合物の中で、最も強い活性を示した化合物の IC_{50} は $0.0002 \mu M$ であった。（Table2）これらの活性が確認された化合物をマウスに経口投与したところ、マウスにおける生物学的利用率（B.A.）が 50%以上、経口投与時の致死量（LD₅₀）が 500 mg/kg 以上の化合物も認められた。（Table 2）

D. 考察

これまでの検討の結果、構造と活性の相関について、幾つかの知見を蓄積できた。また、幾つかの化合物については良好な経口吸収性及び安全性が確認された。今後、各種動物における経口吸収性及び安全性の結果を踏まえて、新規抗 HIV 剤としての候補化合物を絞り込んでいく予定である。

E. 結論

これまでの検討によって、約 300 の化合物を合成評価し、複数の強い抗 HIV 活性（ $IC_{50} < 0.001 \mu M$ ）を示す化合物を見出した。これらの活性は、ライブラリースクリーニングのヒット化合物のものに比べ 100 倍以上向上している。また、これらの化合物の中には、マウスにおける経口吸収性、単回投与毒性に優れた化合物も認められた。今後、各種動物における経口吸収性及び安全性試験の結果を踏まえて、新規抗 HIV 剤としての可能性を見極めていく予定である。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

Yan *et.al.* A novel small molecular weight compound with a carbazole structure that demonstrates potent human immunodeficiency virus type-1 integrase inhibitory activity.
Antivir Chem Chemother. 2005;16: 363-73.

H.知的財産権の出願・登録状況

出願準備中

Table 2 代表化合物の特性

	化合物 1	化合物 2	化合物 3
抗 HIV 活性 (IC ₅₀ : μM): ①*	0.0002	0.0011	0.0008
細胞毒性 (CC ₅₀ : μM): ②**	2.7	18	11
<i>In vitro</i> 選択比 (②/①)	14000	16000	14000
マウス経口吸収率 (%)	70	56	46
マウス経口単回毒性 (LD ₅₀ : mg/kg)	500	>500	>500

*HXB2, ** Vero

多剤耐性HIV-1による治療困難症例を克服するための新規治療薬剤・治療法開発研究
～pol遺伝子をHIV-1由来にした新規SHIVとサルを用いた薬剤評価系の開発研究～

協力研究者：井戸栄治（京都大学ウイルス研究所・振興ウイルス感染症研究センター・助教授）

研究要旨

抗 HIV 薬を *in vivo* レベルで評価できる系を確立することを目的として、薬剤の多くが標的とする pol 遺伝子を HIV-1 由来にした種々の新規 SHIV を作成し、それらのサル感染実験を行った。本年度は特に、RT と INT 遺伝子のみを HIV-1 由来にした SHIV-rti、並びに PR から INT 遺伝子までほぼ pol 遺伝子の全領域を HIV-1 由来にした SHIV-prti について検討した結果、両ウイルスはサル個体において基本的に感染増殖能があることが明らかとなった。

A. 研究目的

目覚しい成果を示す HAART 療法も、近年多剤耐性株出現や長期薬剤服用による副作用など新たな難問が続出しており、今後さらに思い切った薬剤の組み合わせや多少ともリスクを伴う新規メカニズムの薬剤による治療法の開拓が望まれている。しかし、そうした実験的治療法を直ちにヒトへ試みることは倫理的に問題があって望ましいことではない。その意味で新規治療法を動物モデルによって検討する意義と必要性に異存がある人は少ないであろう。しかし、ではどのような動物モデルが使用出来るのであろうか。従来サルに感染するウイルスとしては、SIV もしくは SHIV と呼ばれる HIV-1 と SIV のキメラウイルスが知られている。ところが、これらのウイルスはいずれもウイルス固有の酵素群をコードする pol 遺伝子部分が SIV 由来であり、HIV-1 用に開発された薬剤の評価には必ずしも適さないという問題が存在していた。そこで我々は、新たに pol 遺伝子中の PR、RT、INT 各遺伝子が HIV-1 由来の一連の新規 SHIV を作成し、そのサル感染実験を行うことにより、抗 HIV 薬のサルを用いた *in vivo* 評価系を確立することを目的とする。

B. 研究方法

本年度は、先ず HIV-1 と SIV の分子クローン

を出発材料に、RT と INT 遺伝子のみを HIV-1 由来にした SHIV-rti を、次にほぼ pol の全領域（即ち PR と RT および INT 遺伝子）のみを HIV-1 由来にした SHIV-prti を作成し、それらの細胞培養レベルにおける増殖能を確認する実験とアカゲザルへの接種実験を行った。

C. 研究結果

SHIV-rti および SHIV-prti は、共にサル由来の樹立細胞株 HSC-F 細胞並びにアカゲザル PBMC で増殖可能であることが確かめられた。そこで SHIV-rti を 2 頭のアカゲザルに静脈内接種したところ、2 頭共にウイルスが分離され、それが比較的長期間持続した。抗体応答は特に 1 頭の MM402 で顕著に見られ、このサルからは現在もウイルスがよく分離されている。一方、SHIV-prti についてはプラスミドのトランスフェクション上清をそのままを使うとサル細胞での増殖が必ずしも良好ではなかったため（ピークが 20 日目前後）、HSC-F 細胞を用いた細胞培養による継代を 10 代続け、さらにサル細胞への馴化を計った。その結果増殖の立ち上がりが早くなったので（ピークが 10 日目前後になった）、これを 2 頭のアカゲザルに静脈内接種したところ、特に内 1 頭の MM333 からのウイルス分離の成績が良好であった。しかし抗体応答は 2 頭共に低いままで、血中ウイルス量の価も

10³～10⁴ copies/ml の程度であった。なお CD4/8 比については、今のところ両 SHIV が接種されたサルのうちにも特に顕著な変動は見られていない。

D. 考察

上記の成績より、SHIV-rti と SHIV-prti は基本的にサル個体において感染増殖が可能であると考えられた。しかし初代の感染は決して強いとは言えず、今後個体レベルで薬剤評価に使用できるような高い血中ウイルス量を維持できる持続感染成立を目指すには、さらに一段のサル個体への馴化が必要と思われた。現在接種後分離されたウイルスやプラズマの in vivo 継代を検討したいと考えている。

E. 結論

抗エイズ薬の多くが標的とする HIV-1 のウイルス酵素をエンコードする pol 遺伝子を HIV-1 由来にした新規 SHIV は、基本的にサル個体において感染増殖することが判った。今後これらの SHIV を用いて新規薬剤を in vivo レベルで評価する研究に発展させたいと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ishimatsu, M., Suzuki, H., Akiyama, H., Miura, T., Hayami, M., Ido, E.: Construction of a novel SHIV having an HIV-1-derived protease gene and its infection to rhesus macaques: a useful tool for in vivo efficacy tests of protease inhibitors. *Microbes Infection*, in press.

Horiuchi, R., Akahata, W., Kuwata, T., Enose, Y., Ido, E., Suzuki, H., Miyake, A., Saito, N., Ibuki, K., Goto, T., Miura, T., Hayami, M.: DNA vaccination of macaques by a full-genome SHIV plasmid that has an IL-2 gene and produces non-infectious virus particles. *Vaccine*, 24(17):3677-85, 2006.

2. 学会発表

Ido, E., Ishimatsu, M., Akiyama, H., Ibuki,

K., Miura, T., Hayami, M.: Generation of a novel SHIV that possesses HIV-1-derived integrase gene in addition to reverse transcriptase gene and its infection to macaque monkeys. 24th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS, Atlanta, USA, October 4-7, 2006.

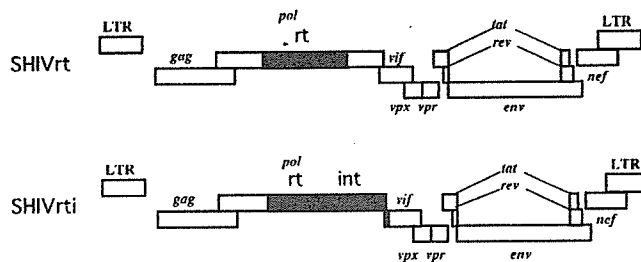
Ido, E., Ishimatsu, M., Akiyama, H., Ibuki, K., Miura, T., Hayami, M.: Generation of a novel SHIV that possesses HIV-1-derived integrase gene in addition to reverse transcriptase gene and its infection to macaque monkeys. US-Japan Cooperative Medical Science Program, 19th Joint Meeting of the AIDS Panels, Kagoshima, December 6-7, 2006.

井戸栄治、石松美沙、速水正憲、三浦智行：プロテアーゼ、逆転写酵素、およびインテグラーゼの各遺伝子が HIV-1 由来である新規 SHIV のサル感染実験、第 20 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、11 月 30 日-12 月 2 日、2006.

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

polのPR以外の遺伝子領域をHIV-1のそれと置き換える



SHIV-rtiのサル感染実験

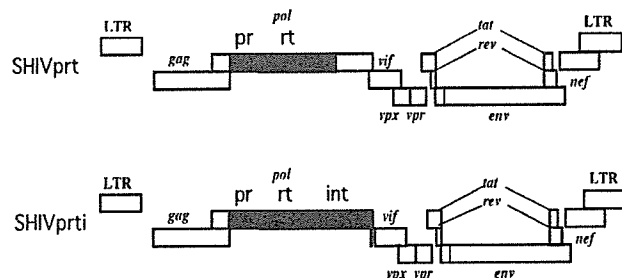
SHIV-pr (2×10^5 TCID₅₀) was intravenously injected into two rhesus macaques [MM402(male) and MM403(male)]

- Virus isolation
- Plasma viral RNA load
- PA antibody
- CD4/8

Virus isolation and PA antibody titers in SHIV-rti-infected rhesus monkeys

Week	0	1	2	3	4	6	8	10	12	16	21	25	34	39	43	53
Virus isolation																
MM402	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	ND
MM403	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	ND
PA antibody (Genedia HIV-1/2)																
MM402	<32	<32	<32	<32	<32	<32	<32	32	256	1024	2048	4096	4096	4096	4096	4096
MM403	<32	<32	<32	<32	<32	<32	<32	32	32	64	32	32	32	32	32	32

PRからINTまで pol 遺伝子領域ほぼ全体をHIV-1のものに置換する



SHIV-prti(P)のサル感染実験

SHIV-prti(P) ($2 \times 10^{4.5}$ TCID₅₀) was intravenously injected into two rhesus macaques [MM317(male) and MM333(male)]

- Virus isolation
- Plasma viral RNA load
- PA antibody
- CD4/8

Virus isolation and PA antibody titers in SHIV-prti(P)-infected rhesus monkeys

Week	0	1	2	3	4	6	8	13	18	22	26	31
Virus isolation												
MM317	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	ND
MM333	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	ND
PA antibody (Genedia HIV-1/2)												
MM317	<32	<32	<32	<32	<32	<32	32	32	32	32	32	32
MM333	<32	<32	<32	<32	<32	<32	32	32	32	32	32	32

III. 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tomoko Chiba-Mizutani, Hideka Miura, Masakazu Matsuda, Zene Matsuda, Yoshiyuki Yokomaku, Kosuke Miyauchi, Masako Nishizawa, Naoki Yamamoto, Wataru Sugiura.	New T-Cell-Based Lines with Two Luciferases for Accurately Evaluating Susceptibility to HIV-1 Drugs.	J Clinical Microbiology.	45(2)	477-487	2007
Hiroyuki Gatanaga, Shiro Ibe, Masakazu Matsuda, Shigeru Yoshida, Tsukasa Asagi, Makiko Kondo, Kenji Sadamasu, Hiroki Tsukada, Aki Masakane, Haruyo Mori, Noboru Takata, Itsuhiro Nakagiri, Rumi Minami, Masao Tateyama, Takao Koike, Toshihiro Itoh, Mitsunobu Imai, Fumitake Gejyo, Mikio Ueda, Motohiro Hamaguchi, Yoko Kojima, Takuma Shirasaka, Akiro Kimura, Masahiro Yamamoto, Jiro Fujita, Shinichi Oka and Wataru Sugiura.	Nationwide Survey of Drug-Resistant HIV-1 Prevalence in Patients Newly Diagnosed with HIV/AIDS in Japan.	Antiviral Research.			In press.
Afewerk Kassu, Masayuki Fujino, Masakazu Matsuda, Masako Nishizawa, Fusao Ota, Wataru Sugiura.	Molecular Epidemiology of HIV-1 in Treatment Naive Patients in North Ethiopia.	AIDS Research and Human Retroviruses.			In press.
Kousuke Miyauchi, Jun Komano, Lay Myint, Yuko Futahashi, Emiko Urano, Zene Matsuda, Tomoko Chiba, Hideka Miura, Wataru Sugiura and Naoki Yamamoto.	Rapid propagation of low-fitness drug-resistant mutants of human immunodeficiency virus type 1 by a streptococcal metaboite sparsomycin.	Antiviral Chemistry & Chemotherapy.	17	167-174	2006
T Ueda, M Itaya, K Tusge, K Fujita, M Matsuda, M Nishizawa, W Sugiura.	Reconstruction of HIV-1 full genome clones with Bacillus subtilis.	Antiviral Therapy.	11	S192	2006
Hiroataka Ode, Saburo Neya, Masayuki Hata, Wataru Sugiura, Tyuji Hoshino.	Computational Simulations of HIV-1 Proteases-Multi-drug Resistance Due to Nonactive Site Mutation L90M.	J. AM. Chem. Soc.	128	7887-7895	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Joke Snoeck, Rami Kantor, Robert W. Shafer, Kristel Van Laethem, Koen Deforche, Ana Patricia Carvalho, Brian Wynhoven, Marcel A. Soares, Patricia Cane, John Clarke, Candice Pillay, Sunee Sirivichayakul, Koya Ariyoshi, Africa Holguin, Hagit Rudich, Rosangela Rodrigues, Maria Belen Bouzas, Francoise Brun-Vezinet, Caroline Reid, Pedro Cahn, Luis Fernando Brigido, Zehava Grossman, Vincent Soriano, Wataru Sugiura, Praphan Phanuphak, Lynn Morris, Jonathan Weber, Deenan Pillay, Amilcar Tanuri, Richard P. Harrigan, Ricardo Camacho, Jonathan M. Shapiro, David Katzenstein, and Anne Mieke Vandamme.	<i>Discordances between Interpretation Algorithms for Genotypic of Human Immunodeficiency Virus Are Subtype Dependent.</i>	<i>Antimicrobial Agents & Chemotherapy.</i>	50(2)	694-701	2006
Deforche K, Camacho R, Grossman Z, Silander T, Soares MA, Moreau Y, Shafer RW, Van Laethem K, Carvalho AP, Wynhoven B, Cane P, Snoeck J, Clarke J, Sirivichayakul S, Ariyoshi K, Holguin A, Rudich H, Rodrigues R, Bouzas MB, Cahn P, Brigido LF, Soriano V, Sugiura W, Phanuphak P, Morris L, Weber J, Pillay D, Tanuri A, Harrigan PR, Shapiro JM, Katzenstein DA, Kantor R, Vandamme AM.	<i>Bayesian network analysis of resistance pathways against protease inhibitors.</i>	<i>Infect Genet Evol.</i>	Nov 24		2006
Ichiro Koga, Takashi Odawara, Masakazu Matsuda, Wataru Sugiura, Mieko Goto, Tetsuya Nakamura, Aikichi Iwamoto.	<i>Analysis of HIV-1 sequences before and after co-infecting syphilis.</i>	<i>Microbes and Infection.</i>	8	2872-2879	2006
Mako Omura, Koji Furuya, Shinichi Kudo, Wataru Sugiura, Hiroshi Azuma.	<i>Detecting Immunoglobulin M Antibodies against Microsporidian Encephalitozoon cuniculi Polar Tubes in Sera from Healthy and Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons in Japan.</i>	<i>Clinical and Vaccine Immunology.</i>	14(2)	168-172	2007
西澤雅子, 柴田潤子, 杉浦 互.	ウイルス感染制御における ncRNA の役割.	実験医学.	24(6)	805-809	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hua Yan, Tomoko Chiba Mizutani, Nobuhiko Nomura, Tadakazu Takakura, Yoshihiro Kitamura, Hideka Miura, Masako Nishizawa, Masashi Tatsumi, Naoki Yamamoto, Wataru Sugiura	A novel small molecular weight compound with a carbazole structure that demonstrates potent human immunodeficiency virus type-1 integrase inhibitory activity.	Antiviral Chemistry & Chemotherapy.	16	363-373	2005
K. Shiomi, R. Matsui, M. Isozaki, H. Chiba, T. Sugai, Y. Yamaguchi, R. Masuma, H. Tomoda, T. Chiba, H. Yan, Y. Kitamura, W. Sugiura, S. Omura, H. Tanaka.	Fungal phenalenones inhibit HIV-1 integrase.	J. Antibiot.	58	65-68	2005
Ode H, Ota M, Neya S, Hata M, Sugiura W, Hoshino T.	Resistant mechanism against nelfinavir of human immunodeficiency virus type 1 proteases.	J Phys Chem B Condens Matter Mater Surf Interfaces Biophys.	Jan 13;109(1)	565-74	2005
Miyauchi K, Komano J, Yokomaku Y, Sugiura W, Yamamoto N, Matsuda Z.	Role of the specific amino acid sequence of the membrane-spanning domain of human immunodeficiency virus type 1 in membrane fusion.	J Virol.	79	4720-4729	2005
N Hasegawa, W Sugiura, M Matsuda, K Mogushi, H Tanaka, F Ren.	Inference of evolutionary forces driving HIV-1 drug resistance acquisition under HAART using longitudinal HIV-1 protease gene samples.	Antiviral Therapy.	10	S114	2005
T Ueda, L Myint, M Nishizawa, M Matsuda, W Sugiura.	Analysis of interference and co-evolution between protease inhibitor resistant mutations and gag mutations.	Antiviral Therapy.	10	S116	2005
Rami Kantor, David A. Katzenstein, Brad Efron, Ana Patricia Carvalho, Brian Wynhoven, Patricia Cane, John Clarke, Sunee Sirivichayakul, Marcelo A. Rudich, Rosangela Rodrigues, Africa Holguin, Koya Ariyoshi, Maria Belen Bouzas, Pedro Cahn, Wataru Sugiura, Vincent Soriano, Luis F. Brigido, Zehava Grossman, Lynn Morris, Anne-Mieke Soares, Joke Snoeck, Candice Pillay, Hagit Vandamme, Amilcar Tanuri, Praphan Phanuphak, Jonathan N. Weber, Deenan Pillay, P. Richard Harrigan, Ricardo Camacho, Jonathan M. Schapiro, Robert W. Shafer.	Impact of HIV-1 Subtype and Antiretroviral Therapy on Protease and Reverse Transcriptase Genotype : Results of a Global Collaboration.	PLoS Medicine.	2	325-337	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
杉浦 互.	抗 HIV-1 薬剤の現状と薬剤開発の新たな展開.	ウィルス.	55(1)	85-94	2005
杉浦 互.	新規感染者における薬剤耐性 HIV 拡散の危機.	日本エイズ学会誌.	7	117-120	2005
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.	Antiviral Therapy.	9	929-35	2004
H Yan, T Chiba, Y Kitamura, M Nishizawa, M Fujino, N Yamamoto and W Sugiura.	Novel Small - Molecule Compounds which inhibit strand transfer activity of HIV-1 integrase.	Antiviral Therapy.	9	S6	2004
W Sugiura, M Matsuda, T Chiba, J Kakizawa, M Nishizawa, H Miura, M Hamatake, T Ueda, M Fujino, K Yamamda and N Yamamoto.	Changes in Prevalence and Patterns of Drug Resistant Mutations in Japan-Summary of Nationwide HIV-1 Drug Resistance Surveillance Study (1996 to 2003) in Japan.	Antiviral Therapy.	9	S109	2004
Saeng - Aroon S, Wichukchinda N, Myint L, Pathipvanich P, Ariyoshi K, Rojanawiwat A, Matsuda M, Sawanpanyalert P, Sugiura W, Auwanit W.	Study of Antiretroviral Drug Resistant HIV-1 Genotypes in Northern Thailand :Role of Mutagenically Separated Polymerase Chain Reaction as a Tool for Monitoring Zidovudine - Resistant HIV-1 in Resource-Limited Settings.	J Acquir Immune Defic Syndr.	36 (5)	1051-1056	2004
Hua Yan, Tohko Miyagi, Eigo Satoh, Wataru Sugiura, Naoki Yamamoto, Hiromitsu Kimura.	Phenotype and function of GM-CSF independent dendritic cells generated by long-term propagation of rat bone marrow cells.	Cellular Immunology.	229	117-129	2004
Lay Myint, Masakazu Matsuda, Zene Matsuda, Yoshiyuki Yokomaku, Tomoko Chiba, Aiko Okano, Kaneo Yamada, Wataru Sugiura.	Gag Non-Cleavage Site Mutations Contribute to Full Recovery of Viral Fitness in Protease Inhibitor-Resistant Human Immunodeficiency virus type 1.	Antimicrobial Agents & Chemotherapy.	48	444-452	2004
Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Kobayashi M, Tomonaga M, Izumi T, Fukunaga K, Sasada A, Abudu A, Miyauchi Y, Akari H, Iwai K, Uchiyama T.	Ubiquitination of APOBEC3 proteins by the Vif-Cullin5-ElonginB-ElonginC complex.	Virology.	344	263-266	2006
Akari H, Fujita M, Kao S, Khan MA, Shehu-Xhilaga M, Adachi A, Strebel K.	High level expression of Human immunodeficiency virus type 1 Vif inhibits viral infectivity by modulating proteolytic processing of Gag precursor at the p2/NC processing site.	Journal of Biological Chemistry.	279	12355-12362	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nguyen KL, Llano M, Akari M, Miyagi M, Poeschla EM, Strebel K, Bour S.	Codon optimization of the HIV-1 vpu and vif genes stabilizes their messenger RNA and allows for highly efficient Rev-independent expression.	Virology.	319	163-175	2004
Fujita M, Akari H, Sakurai A, Yoshida A, Chiba T, Tanaka K, Strebel K, Adachi A	Expression of the HIV-1 accessory protein Vif is controlled uniquely to be low and optimal by proteasome-degradation.	Microbes and Infection.	6	791-798	2004
Shimizu S, Urano E, Futahashi Y, Miyauchi K, Isogai M, Matsuda Z, Nohtomi K, Onogi T, Takebe Y, Yamamoto N, Komano J.	Inhibiting lentiviral replication by HEXIM1, a cellular inhibitor of cdk9/cyclinT complex.	AIDS.			In Press.
Futahashi Y, Komano J, Urano E, Aoki T, Hamatake M, Miyauchi K, Yoshida T, Koyanagi Y, Matsuda Z, Yamamoto N.	Separate elements are required for ligand-dependent and -independent internalization of metastatic potentiator CXCR4.	Cancer Science.			In Press.
Miyauchi K, Curran R, Matthews E, Komano J, Yoshino T, Engelman DM, Matsuda Z.	Mutations of conserved glycine residues within the membrane-spanning domain of human immunodeficiency virus type gp41 can inhibit membrane fusion	Jpn J Infect Dis.	59(2)	77-84	2006
Komano J, Futahashi Y, Urano E, Miyauchi K, Murakami T, Matsuda Z, Yamamoto N.	The Interaction of HIV-1 with the Host Factors.	Jpn J Infect Dis.	58(3)	125-30	2005
山本直樹, 松田善衛, 村上努, 駒野 淳	AIDSの新たな治療標的を求めて: HIV-1の宿主因子.	実験医学.	23(13)	2068-2073	2005
Komano J, Miyauchi K, Matsuda Z, Yamamoto N.	Inhibiting the Arp2/3 Complex Limits Infection of Both Intracellular Mature Vaccinia Virus and Primate Lentiviruses.	Mol Biol Cell.	15(12)	5197-5207	2004
Kawasaki M, Iwasaki M, Koshihara T, Fujino M, Hara Y, Kitazawa Y, Kimura H, Nomura K, Uemoto S, Li X-K, Koichi Tanaka.	Gene-expression profile analysis of the peripheral blood mononuclear cells from tolerant living donor liver transplanted recipients.	Int Surg.			In press.
Kitazawa Y, Fujino M, Wang QX, Kimura H, Azuma M, Kubo M, Abe R, Li X-K.	Involvement of the PD-1/PD-L1 pathway in CD4+CD25+ regulatory T cells activity to suppress alloimmune responses.	Transplantation			In press.
Hara Y, Kitazawa Y, Funeshima N, Kawasaki M, Sato Y, Tezuka K, Kimura H, Hatakeyama K, Li X-K.	Anergic lymphocytes generated by blocking CD28 and ICOS pathways in vitro prolong rat cardiac graft survival.	Int Immunopharmacol.	6	1143-51	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hayakawa K, Guo L, Terentyeva EA, Li X-K, Kimura H, Hirano M, Yoshikawa K, Nagamine T, Katsumata N, Ogata T, Tanaka T.	Determination of specific activities and kinetic constants of biotinidase and lipoamidase in LEW rat and Lactobacillus casei (Shirota).	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.	5	240-50	2006
Funeshima N, Fujino M, Kitazawa Y, Hara Y, Hayakawa K, Okuyama T, Kimura H, Li XK.	Inhibition of allogeneic T-cell responses by dendritic cells expressing transduced indoleamine 2,3-dioxygenase.	J Gene Medicine.	7	565-75	2005
Satoh E, Yan H, Miyagi T, Li XK, Sugiura W, Yamamoto N, Teramoto K, Arii S, Kimura H. Studies on the most efficient vector systems for gene transduction into dendritic cells.	Studies on the most efficient vector systems for gene transduction into dendritic cells.	Transplant Proc.	37	12-14	2005
Katayama H, Hattori Y, Ogata K, Yan H, Satoh E, Teramoto K, Arii S, Kamide R, Nakagawa H, Kimura H	Phenotype and functional identity of GM-CSF-independent dendritic cells generated by long-term propagation of DC progenitor cells in bone marrow cells and skin Langerhans cells.	Transplant Proc.	37	17-19	2005
Satoh E, Hattori Y, Guo L, Li XK, Teramoto K, Arii S, Kimura H.	Immunosuppressive Effect of Long-Term Drainage of Thoracic Duct on Immunological Memory in Adult Thymectomized Rats.	Transplant Proc.	37	1947-1948	2005
Guo L, Li XK, Enosawa S, Funeshima N, Suzuki S, Kimura H, Sugawara Y, Tezuka K, Makuuchi M.	Significant enhancement by anti-ICOS antibody of suboptimal tacrolimus immunosuppression in rat liver transplantation.	Liver Transpl.	10	743-747	2004
Fujino M, Kitazawa Y, Kawasaki M, Funeshima N, Kimura H, Nakajima T, Saito H, Li XK.	Differences in lymphocyte gene expression between tolerant and syngeneic liver grafted rats.	Liver Transpl	10	379-391	2004
Hideki Ui, Satoshi Asanuma, Harumi Chiba, Atsushi Takahashi, Yuichi Yamaguchi, Rokuro Masuma, Satoshi Omura, Haruo Tanaka.	Mycophenolic Acid Inhibits Syncytium Formation Accompanied by Reduction of gp120 Expression.	J.Antibiot.	58(8)	514-518	2005
Atsushi Takahashi, Junji Inokoshi, Harumi Chiba, Satoshi Omura, Haruo Tanaka.	Essential regions for antiviral activities of actionhivin, a sugar-binding anti-human immunodeficiency virus protein from an actinomycete.	Biochemical and Biophysical Research Communications.	437	233-240	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Harumi Chiba, Junji Inokoshi, Hideki Nakashima, Satoshi Omura and Haruo Tanaka.	<i>Actinohivin, a novel anti-human immunodeficiency virus protein from an actinomycete, inhibits viral entry to cells by binding high-mannose type sugar chains of gp120.</i>	<i>Biochemical and Biophysical Research Communications.</i>	316	203-210	2004
Nimura F, Zhang L, Okuma K, Tanaka R, Sunakawa H, Yamamoto N, and Tanaka Y.	<i>Cross-linking cell surface chemokine receptors leads to isolation, activation and differentiation of monocytes into potent DC's.</i>	<i>Exp. Biol. Med.</i>	231	431-443	2006
Yoshida A, Kodama A, Tanaka R, Yamamoto N, Ansari AA and Tanaka Y.	<i>Identification of HIV-1 epitopes that induce the synthesis of a R5 HIV-1 suppressor factor by human CD4+T cells isolated from HIV-1 immunized hu-PBL SCID mice.</i>	<i>Clinical and Developmental Immunology.</i>	12(4)	235-242	2005
Ishimatsu, M., Suzuki, H., Akiyama, H., Miura, T., Hayami, M., Ido, E.	<i>Construction of a novel SHIV having an HIV-1-derived protease gene and its infection to rhesus macaques: a useful tool for in vivo efficacy tests of protease inhibitors.</i>	<i>Microbes Infection.</i>			<i>In press.</i>
Horiuchi, R., Akahata, W, Kuwata, T, Enose, Y, Ido, E, Suzuki, H, Miyake, A., Saito, N, Ibuki, K., Goto, T, Miura, T, Hayami, M.	<i>DNA vaccination of macaques by a full-genome SHIV plasmid that has an IL-2 gene and produces non-infectious virus particles.</i>	<i>Vaccine.</i>	24(17)	3677-85	2006