

平成18年度厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

課題番号 H18-エイズ-一般-005

## HIVの感染予防に関する研究

### 総括・分担研究報告書

平成19年3月

主任研究者 山本 直樹

国立感染症研究所・エイズ研究センター・センター長

## 研究組織

研究者名	所属	役職
山本 直樹	国立感染症研究所・エイズ研究センター	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
志田 壽利	北海道大学遺伝子病制御研究所・感染病態分野	教授
庄司 省三	熊本大学医学薬学研究部・薬学生化学分野	教授
玉村 啓和	東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・機能分子部門分子認識分野	教授
森 一泰	国立感染症研究所・エイズ研究センター	主任研究官
三浦 智行	京都大学ウイルス研究所・感染症モデル研究領域	助教授
保富 康宏	三重大学大学院医学系研究科・病態解明医学講座生体防御医学	助教授
石川 晃一	国立感染症研究所・エイズ研究センター	主任研究官
高橋 秀実	日本医科大学・微生物学免疫学教室	教授

## 目次

### I. 総括研究報告書

#### 総括研究報告書

主任研究者: 山本 直樹 (国立感染症研究所・エイズ研究センター) ..... 1

### II. 分担研究報告書

- 1 液性及び細胞性免疫誘導を標的とした組換え BCG/増殖能欠損型組換えワクシニアウイルス DIs のプライムブーストワクチン  
山本 直樹 (国立感染症研究所・エイズ研究センター) ..... 19
- 2 CTL 誘導型 DNA/SeV ワクチンのエイズウイルス複製抑制効果の長期解析  
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) ..... 23
- 3 免疫増強遺伝子と弱病原性ワクシニアを用いたアフリカエイズワクチン開発  
志田 壽利 (北海道大学遺伝子病制御研究所・感染病態分野) ..... 29
- 4 HIV-1 第2受容体及び HIV タンパク質を基礎に HIV 飲むワクチンの創製  
—小腸粘膜 M 細胞標的分子の化学合成及び腸管粘膜免疫抗原の調製—  
庄司 省三 (熊本大学医学薬学研究部・薬学生化学分野) ..... 33
- 5 HIV 侵入の動的超分子機構を認識する特異的抗体作製に関する研究  
玉村 啓和 (東京医科歯科大学・生体材料工学研究所) ..... 37
- 6 エイズウイルス感染を抑制する宿主応答の解析  
森 一泰 (国立感染症研究所・エイズ研究センター) ..... 45
- 7 弱毒 SHIV による感染防御効果成立機序の解析とワクチンへの応用  
三浦 智行 (京都大学ウイルス研究所・感染症モデル研究領域) ..... 51
- 8 ワクチンにおける新規アジュバントの開発に関する研究  
保富 康宏 (三重大学大学院医学系研究科・病態解明医学講座生体防御医学) ..... 57
- 9 ワクチンアジュバント開発と動物実験

石川 晃一 (国立感染症研究所・エイズ研究センター).....	63
10 粘膜組織における HIV 感染樹状細胞の制御に向けて	
: HIV- <i>nef</i> 遺伝子が CD1 分子群に及ぼす影響について	
高橋 秀実 (日本医科大学・微生物学免疫学教室).....	67
III 業績一覧(2006).....	73
IV 刊行物別刷(抜粋).....	81

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
HIV の感染予防に関する研究

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者：山本 直樹（国立感染症研究所・エイズ研究センター長）

**研究要旨**

班員の密な協力と情報交換のもと、ワクチン開発を中心とした HIV 感染予防の研究を総合的に行った。とくにプライムブースト、新規ベクター開発、免疫原デザイン、弱毒生ワクチン、アジュバント、自然免疫の研究を精力的に行った。個別の研究テーマとして、液性及び細胞性免疫誘導を標的とした組換え BCG/増殖能欠損型組換えワクシニアウイルス DIs のプライムブーストワクチン（山本）、CTL 誘導型 DNA/SeV ワクチンのエイズウイルス複製抑制効果の長期解析（俣野）、免疫増強遺伝子と弱病原性ワクシニアを用いたアフリカエイズワクチン開発（志田）、HIV-1 第2受容体及び HIV タンパク質を基礎に HIV 飲むワクチンの創製- 小腸粘膜 M 細胞標的分子の化学合成及び腸管粘膜免疫抗原の調製-（庄司）、HIV 侵入の動的超分子機構を認識する特異的抗体作製に関する研究（玉村）、エイズウイルス感染を抑制する宿主応答の解析（森）、弱毒 SHIV による感染防御効果成立機序の解析とワクチンへの応用（三浦）、ワクチンにおける新規アジュバントの開発に関する研究（保富）、ワクチンアジュバント開発と動物実験（石川）、粘膜組織における HIV 感染樹状細胞の制御に向けて：HIV-nef 遺伝子が CD1 分子群に及ぼす影響について（高橋）、を分担して研究を行い、今後の HIV 感染予防に向け、有用な成果が得られた。

分担研究者（9名）

俣野 哲朗：東京大医科学研究所・教授  
志田 壽利：北海道大遺伝子病制御研究所・教授  
庄司 省三：熊本大医学薬学研究部・教授  
玉村 啓和：東京医科歯科大学・教授  
森 一泰：国立感染症研・主任研究官  
三浦 智行：京都大ウイルス研究所・助教授  
保富 康宏：三重大学大学院・助教授  
石川 晃一：国立感染症研・主任研究官  
高橋 秀実：日本医科大学・教授

ためのベクターの開発が重要である。また未だに明らかになっていない、感染予防の免疫パラメーター、いわゆる Immune correlates を見出すこと、いまだ存在しない適切な動物モデルの開発など解決すべき課題は山積みされている。本研究では、これまでのように細胞性免疫の研究が重要であるが、それを進めるとともに液性免疫を志向した特異的免疫、さらには自然免疫の概念、新たなアジュバントの開発、Microbicides まで加え、ワクチンによる包括的な HIV 感染予防の道を探ることを目的とする。

**A. 研究目的**

HIV 感染は依然、拡大を続けており、2010 年頃には全世界で HIV 感染者の数は 8000 万人にもものぼると推定されている。このような社会的情勢の中、包括的なエイズ対策において、エイズワクチンの重要性については論を待たないところである。ワクチンは根本的な解決法であり、不可欠であるが、中でも適切な免疫原とそれを発現させる

**B. 研究方法**

(1) プライムブースト DNA/SeV ワクチン接種後の SIVmac239 チャレンジ実験にて SIV 複製制御が認められたサルについて、長期的に体内ウイルス量・SIV 特異的 CTL レベル等の測定を継続し、長期にわたる SIV 複製制御維持およびエイズ発症阻止の可能性について検討した。一方、同じワク

チンを接種したサルに対する SIVsmE543 チャレンジ実験にて、ワクチン抗原と異なる型の SIV チャレンジに対するワクチン効果を解析した（俣野）。BCG ベクターに HIV subtype B 由来の env 遺伝子を組み込んだもの（rBCG-Env）、DIs ベクターに env 単独及び env と gag の両方の遺伝子を組み込んだもの（rDIs-Env 及び rDIs-Env/Gag）をそれぞれ構築した（山本）。（2）ベクター開発 SIV の Gag, env を発現する m8Δリコンビナントを作製して、免疫原性をマウスで MVA リコンビナントとの比較実験を行った：とくに CD40L 発現ワクチニア（DNA ワクチン）を同時に接種して免疫増強効果を調べた。次いでサルを免疫して、免疫原性と SIV に対する防御能を調べた（志田）。（3）免疫原デザイン 腸溶カプセルに封入した経口ワクチンとすることを目指し、初年度は M 細胞 Target 分子及びサル CCR5 の環状 UPA 抗原-結合 SIVgp140 (env-ectogag)複合タンパク質並びに M 細胞 Target 結合 cpG DNA (TLR-9 Ligand) の調製を行い、化学合成した M 細胞 Target 分子の M 細胞への Targeting を in vitro および in vivo で確認した。次に、アカゲサル(♀)を用いて経口ワクチンとしての有効性を調べる（庄司）。gp41 の合成ペプチド断片の三量体など、3 種の新たな合成免疫原を人工テンプレート上に構築した分子、コレセプター CXCR4, CCR5 の細胞外ループのみを合成し人工レセプター上に構築した分子を作製した（玉村）。（4）弱毒生ワクチン d-5G ウイルスによる感染制御状態における重感染抑制の機序の解析を行った。とくに細胞性免疫の誘導と抗体の役割、自然免疫を含む宿主応答、重感染抑制と関連する宿主応答、糖鎖修飾変異による弱毒化の機序を検討した（森）。nef 欠失 SHIV 弱毒生ワクチン接種後、早期に強毒ウイルスを攻撃接種する実験系において、腸管におけるウイルス動態と免

疫細胞動態を経時的に詳細に解析することによって、ウイルス制御機構が成立する過程を検討した（三浦）。（5）アジュバント 抗酸菌 Ag85B：現在行っている 3 種類のリコンビナントタンパク作成方法から最適なものを GMP レベルへの生産に移行する。これをアジュバントとしリコンビナントエイズ蛋白におけるワクチンのアジュバント効果を検討した。また、IL-4 変異体蛋白を用い Ag85B と組み合わせることによるより有効なワクチンアジュバントの開発を行った（保富）。キトサンなどの各種アジュバントおよび DDS 候補と HIV タンパクおよび DNA 発現プラスミッドの組み合わせによりマウス（Balb/c, plgR KO）に経鼻接種、経肺接種を行い抗体誘導能を検討した。誘導された抗体を用いて HIV の中和活性を各種 HIV-1 サブタイプを用いて測定する。効果が認められたアジュバントおよび DDS 候補の詳細な解析を行い、より持続効果が認められる方法をマウスで確立することを試みた。SHIV 等を用いた攻撃接種実験により、アジュバントおよび DDS 候補の効果確認を行う（石川）。（6）自然免疫 CTL の粘膜内活性化法を追跡するとともに、HIV 感染樹状細胞及び NKT 細胞株を樹立し、それらの制御能を CTL のみならず  $\gamma$   $\delta$  T 細胞および CD8 陽性 NKT 細胞をも含めて検討し、粘膜局所における HIV の制圧法を探った（高橋）。

（倫理面への配慮）

人材料の取り扱いに関しては、各研究施設の倫理委員会における指針をもとに研究を行った。動物実験は、各施設の諸内規や作業方式に従って、動物愛護の精神で動物に与える苦痛の軽減と排除に勤めた。

## C. 研究成果

DNA プライム・Gag 発現センダイウイルスベク

ターブースト (DNA/SeV-Gag) ワクチン後の SIV チャレンジ実験にて、2 年間以上 SIV 複製制御が維持されたサルの中の 2 頭の慢性期では、ワクチンにより誘導され感染初期の SIV 複製制御に中心的役割を果たしたと考えられる Gag 特異的 CTL が検出下限以下となり、代わって感染後に誘導されたと考えられる non-Gag 特異的 CTL が優位となっていた。さらにチャレンジ後 3 年の時点での一過性の CD8 depletion 実験により、2 頭ともに一過性のウイルス血症再出現が認められたことから、この non-Gag 特異的 CTL が SIV 複製抑制に重要な役割を担っていることが示唆された (俣野)。現行のワクチンデザインでは液性免疫とくに HIV Env に対するその視点が欠けている。そこで本研究では HIV-1 env 遺伝子も含む rBCG/rDIs のワクチンをデザインすることを試みた。Env については、共同研究者の VRC/NIH の G.Nabel 博士らのグループで開発された modified env genes を用いた。その結果、Gag を共発現させた rDIs-Env/Gag を投与すると、Env 抗体の誘導が增强された。一方、rBCG-Env でプライミングし、rDIs-Env で 2 回ブーストすることにより、Env 抗体価と MN 株中和能の顕著な增强が認められた (山本)。安全で免疫原性の高いアフリカ型 HIV ワクチンを作成する為に、我々の開発したワクシニア m8Δ株と高発現プロモーター-pSFJ1-10 を用いた組み換えワクシニア(RVV)を作成した。今年度は、免疫原性を高める為に、CD40Lm を発現する RVV を作成した。また、効率的な RVV 作製法を開発した (志田)。新規合成 M 細胞標的分子である TGDK の in vitro および in vivo における M 細胞標的能を検討した。Caco-2 を分化させることにより調製した M 細胞の培養上清に FITC 標識した TGDK(TGDK-FITC)を加え、TGDK がトランスサイトシスされることを明らかにした。さらに、

アカゲザルの回腸に TGDK-FITC を接種したところ、TGDK-FITC がパイエル板から取り込まれることを明らかにした。さらに、Au ラベルした TGDK(TGDK-Au)を用いてアカゲザルの M 細胞に取り込まれていることも透過型電子顕微鏡像としてもとらえており、TGDK が M 細胞標的能を有していることが明らかとなった。一方、Hub 抗原に全ての Appendix 抗原を段階的に結合させるパイプライン合成法を確立し (特許申請予定)、各 Appendix 抗原の結合量を明らかにした (庄司)。今までワクチン創製のターゲットとしてあまり取りあげられなかった以下の 3 種をターゲットとして設定し、ペプチド化学および有機合成化学を巧みに用い以下の人工抗原分子を作製した：1) HIV が標的細胞へ侵入するときの HIV 表面蛋白 gp41 の立体構造変化をターゲットとして設定し、gp41 のヘリカル領域の断片ペプチド(N および C 端側)を化学合成し、膜融合の中間体構造である 3 量体を形成するようにアッセンブリーした抗原分子。2) 長期未発症の HIV 感染者で高く保存されている HIV 表面蛋白 gp120 の CD4 binding/コレセプター-binding 領域をターゲットとし、効率的にエピトープを提示できるように構造固定化した環状ペプチドミメティック。3) 標的細胞側のコレセプターの細胞外ループのみを合成し、人工テンプレート上に構築した分子 (玉村)。感染宿主全体での感染レベルは d-5G 感染は SIV239 感染と同様であったが、感染細胞の分布、組織内での局在、免疫系への影響において、両ウイルス感染は顕著に異なることが明らかとなった。SIV239 感染は主要免疫組織で広範囲に見られ、全身的な CD4+CCR5+T 細胞の急激な減少が起こった。ところが、d-5G 感染では、感染は腸管粘膜組織に限局され、粘膜固有層など機能的に分化活性化した CD4+T 細胞が標的となっていた。また全身性リン



パ組織での CD4+CCR5+T 細胞の減少は見られなかった。腸管粘膜組織においても SIV239 感染は lymphoid follicle が主要感染組織であり d-5G 感染と異なった (森)。既に霊長類モデルで強力な感染防御効果が確認されている nef 欠失 SHIV による弱毒生ワクチンの実験系において、その防御機構を成立させている感染初期の決定因子を明らかにし、ワクチン開発に応用することを目的として、生ワクチン接種後、早期に強毒ウイルスを攻撃接種し、腸管や全身の深部リンパ系組織におけるウイルス感染と免疫細胞の動態について解析を行なった。その結果、腸管リンパ球のウイルス感受性は他の組織のリンパ球と大きく異なること、腸管内で感染初期にウイルス増殖が起きても組織中の CD4 陽性 T 細胞を減少させないメカニズムが存在すること等が明らかとなった (三浦)。抗酸菌の持つ Th1 反応誘導の本体である Ag85B を用い、副作用のない新規のアジュバント開発を行った。Ag85B をアジュバントとして有効に利用するためにリコンビナントタンパクを作製した。このリコンビナント Ag85B を HIVenv gp120 ワクチンおよびインフルエンザ HA ワクチンに対しアジュバントとして使用したところ、ワクチン特異的な免疫反応、特に Th1 タイプの免疫反応が誘導された。また、この Th1 タイプの免疫反応はウイルス接種後に著明に認められ、通常細胞性免疫の誘導が困難なりコンビナントワクチンにおいてウイルス暴露後に有効な細胞性免疫の誘導が期待できるワクチンアジュバントになりうることを示唆された (保富)。HIV ワクチン実現の為に持続的かつ効率的な粘膜免疫アジュバントおよびドラッグデリバリーシステム (DDS) の検討を行った。主に使用したアジュバント候補はキトサンの誘導體 (天然物由来) 等である。マウスにおいて OVA あるいは HIV-1env タンパク質をアジュ

バント候補と混合し経鼻免疫を行いその抗体反応を解析した。その結果ある種のキトサンが粘膜免疫アジュバントとして知られているコレラ毒素より高い抗体価を示した。キトサンの誘導體のうち、微粒子状キトサンとカチオン化キトサンに高いアジュバント活性を認めた。また今回使用したキトサン関連物質を DNA ワクチンのキャリアーに使用出来るか否か検討しているが、現状では抗体産生能を認めていない (石川)。クラス II MHC 分子の発現低下を誘発し CTL からの逃避を促す HIV-1-nef 遺伝子が樹状細胞表面の CD1 分子群発現に及ぼす影響を検討したところ、CD1 分子の亜群である結核菌感染制御への関与が見出された CD1b 及び CD1c 分子群は全く影響が認められないものの、CD1a および CD1d の発現を著明に抑制することを見出した。また CD1a 並びに CD1d の発現低下の機序を追跡したところ、HIV-1 の Nef 蛋白と CD1a あるいは CD1d が結合することにより細胞表面から細胞内の後期 endosome 内に送り込まれるためであることを示唆する結果が得られた (高橋)。

#### D. 考察

HIV 感染症では、感染後に誘導される宿主適応免疫反応によってもウイルスが排除されきらず慢性持続感染が成立し最終的にエイズ発症に至る。適応免疫系のエフェクターとしては、細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) が HIV 複製抑制に中心的役割を担っていることが知られており、CTL 誘導は予防エイズワクチン開発の主要戦略の一つである。CTL 誘導ワクチンは慢性持続感染成立阻止を目的とするが、HIV 感染自然経過では CTL 誘導が認められるにもかかわらず慢性持続感染が成立することから、ワクチンによる CTL 誘導が容易に HIV 複製制御に直結するとは考えられていな

い。そこで我々は、CTL 誘導予防エイズワクチン開発のための論理的基盤の確立に向けて、ワクチン誘導 CTL による HIV 複製制御の可能性の検証を行うことを目的とし、これまでに、DNA プライム・Gag 発現センダイウイルスベクターブースト (DNA/SeV-Gag) ワクチンシステムを開発して、サル免疫不全ウイルス SIVmac239 チャレンジ感染サルエイズモデルにて、ワクチン誘導 CTL による SIV 複製制御の可能性を世界で初めて明らかにしてきた。SIV チャレンジ実験にて SIV 複製制御に至らなかった 7 頭 (non-controllers) と SIV 複製制御に至った 5 頭 (controllers) の比較から、SIV 複製制御の維持により、感染初期だけでなく慢性期にいたるまでセントラルメモリー CD4 陽性 T リンパ球が維持されることが明らかとなった。この結果は、CTL 誘導ワクチンによる長期の HIV 複製制御およびエイズ発症阻止の可能性を示すものである (俣野)。

Gag を共発現させた rDIs-Env/Gag を投与すると、Env 抗体の誘導が増強されるという興味深い現象が見られた。さらに rBCG/rDIs プライム・ブースト法は、細胞性免疫のみならず液性免疫をも誘導できることがわかり、より有効な抗 HIV ワクチン開発への応用が期待される。さらに、BCG ベクター改良の試みとして、コドン最適化 SIV gag 遺伝子を用いて、0.1 mg という低用量 (結核ワクチンと同用量) で、しかも BCG 先行免疫した個体においても有効な SIV Gag 特異的細胞性免疫が誘導できることがわかり、このワクチン法の実用化に向けての大きな課題の一つをクリアできたと考えられる (山本)。

免疫原性を高める為に、CD40Lm を発現するワクシニア (RVV) を作成した。また、効率的な RVV 作製法を開発した安全で免疫原性の高いアフリカ型 HIV ワクチンを作成する為に、我々の開発し

たワクシニア m8Δ株と高発現プロモーター pSFJ1-10 を用いた組み換えワクシニア (RVV) を作成した。さらに、免疫原性を高める為に、CD40Lm を発現する RVV を作成するとともに、in vitro ligation 法を用いた効率的な RVV 作製法を開発に成功した。今後の更なるスピードアップが期待される (志田)。

新規経口ワクチンとして、抗原のコアにあたる Hub 抗原に、抗原性強化のための Appendix 抗原 (TGDK (M 細胞標的分子 (特許:PCT/JP2006/321720))、UPA 抗原 (CCR5 細胞外ドメインミミック抗原)、CpGDNA (粘膜免疫アジュバンド)、NTA (3 量体 SIVgp140 結合のための官能基)) を段階的に結合させ、最終的に SIVgp140 を結合させた Macro Multiple Antigen (MMA) の調製を試みている。最終的に MMA を腸溶カプセルに封入して経口ワクチンとすることを計画している。現在、最終的に SIVgp140 を結合させるための最終段階にあり、MMA の調製が終了次第、アカゲザルに経口ワクチンとして投与する予定である (庄司)。

今までワクチン創製のターゲットとしてあまり取りあげられなかった 3 種の新たなターゲットを設定し、ペプチド化学および有機合成化学を巧みに用い人工抗原分子を作製している。これらの抗原を用いて、これから小動物、最初はマウス、ラット、ついでサルを用いた実験に移行することを計画している (玉村)。

糖鎖欠失ウイルス d-5G は生ワクチンに必要な低病原性と強い感染防御誘導能を示す。これらの性質との関連性から、初期感染について病理学的、ウイルス学的、免疫学的手法で解析した。感染宿主全体での感染レベルは d-5G 感染は SIV239 感染と同様であったが、感染細胞の分布、組織内での局在、免疫系への影響において、両ウイルス感染

は顕著に異なることが明らかとなった。腸管粘膜組織においても SIV239 感染は lymphoid follicle が主要感染組織であり d-5G 感染と異なった。この感染様式の違いが、病原性、防御免疫誘導の違いと関連していると推測された (森)。

既に霊長類モデルで強力な感染防御効果が確認されている nef 欠失 SHIV による弱毒生ワクチンの実験系において、その防御機構を成立させている感染初期の決定因子を明らかにし、ワクチン開発に応用することを目的とし、研究を行った結果、腸管リンパ球のウイルス感受性は他の組織のリンパ球と大きく異なること、腸管内で感染初期にウイルス増殖が起きても組織中の CD4 陽性 T 細胞を減少させないメカニズムが存在すること等が明らかとなった。Immune correlates として今後のワクチン開発研究に有用な情報であると考えられた (三浦)。

ワクチン開発において新規アジュバントの開発は多くの利点を備えており、研究の必要性は周知である。しかしながら新規に開発されるアジュバントは極めて少ない。結核菌ワクチンである抗酸菌 BCG は強い細胞性免疫(Th1)を誘導するアジュバント活性を持つことが知られているが、付随する強い副作用のためにヒトへの使用は認められていない。この Th1 タイプの免疫反応はウイルス接種後に著明に認められ、通常細胞性免疫の誘導が困難なりコンビナントワクチンにおいてウイルス暴露後に有効な細胞性免疫の誘導が期待できるワクチンアジュバントになりうることが示唆された (保富)。

HIV ワクチン実現の為に持続的かつ効率的な粘膜免疫アジュバントおよびドラッグデリバリーシステム (DDS) の検討を行った。主に使用したアジュバント候補はキトサンの誘導體 (天然物由来) 等である。今回使用したキトサン関連物質を

DNA ワクチンのキャリアーとして使用出来るか否かは抗体産生の証明にかかっている (石川)。

粘膜組織における HIV 感染の主要な初期標的であり HIV の reservoir として感染拡大の鍵を握る樹状細胞群を制御することは、HIV 感染制御の最も重要な事項である。一方我々は、これまでの細胞内寄生細菌である結核菌感染樹状細胞制御の研究結果から、結核菌感染樹状細胞は細胞性免疫の主役を演ずるクラス IMHC 分子から提示されたキラー T 細胞(CTL)よりも、樹状細胞などの抗原提示細胞群に発現したクラス IMHC 分子に酷似した構造を有し病原体由来の糖脂質抗原を提示する CD1 分子群に拘束された T 細胞群であることを観察してきた。今回得られた結果は、HIV 感染樹状細胞制御における CD1a 拘束性 T 細胞あるいは CD1d 拘束性 NKT 細胞の関与を強く示唆しており、今後はこれら CD1 拘束性 T 細胞群による HIV 感染樹状細胞制御の実体、及び認識抗原の解明へ向けて検討を重ねる予定である (高橋)。

## E. 結論

班員の密な協力と情報交換のもと、HIV 感染予防ワクチンの開発研究を総合的に行った。とくにプライムブースト、新規ベクター開発、免疫原デザイン、弱毒生ワクチン、アジュバント、自然免疫の研究を精力的に行い、有用な結果が得られた。

## F. 健康危険情報

特に無し。

## G. 研究発表

### (!) 論文発表

1. Watanabe S, Terashima K, Ohta S, Horibata S, Yajima M, Shiozawa Y, Dewan MZ, Yu Z, Ito M, Morio T, Shimizu N, Honda M, Yamamoto N.

- Hematopoietic stem cell-engrafted NOD/SCID/IL2R $\{\gamma\}$ null mice develop human lymphoid system and induce long-lasting HIV-1 infection with specific humoral immune responses. *Blood*. 2007 Jan 1;109(1):212-8.
2. Yamamoto M, Okamoto T, Takeda K, Sato S, Sanjo H, Uematsu S, Saitoh T, Yamamoto N, Sakurai H, Ishii KJ, Yamaoka S, Kawai T, Matsuura Y, Takeuchi O, Akira S. Key function for the Ubc13 E2 ubiquitin-conjugating enzyme in immune receptor signaling. *Nat Immunol*. 2006 Sep; 7(9):962-70.
  3. Yamamoto T, Miyoshi H, Yamamoto N, Yamamoto N, Inoue JI, Tsunetsugu-Yokota Y. Lentivirus vectors expressing short hairpin RNAs against the U3-overlapping region of HIV nef inhibit HIV replication and infectivity in primary macrophages. *Blood*. 2006, in press.
  4. Fukuhara T, Hosoya T, Shimizu S, Sumi K, Oshiro T, Yoshinaka Y, Suzuki M, Yamamoto N, Herzenberg LA, Herzenberg LA, Hagiwara M. Utilization of host SR protein kinases and RNA-splicing machinery during viral replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jul 25; 103(30):11329-33.
  5. Saitoh T, Tun-Kyi A, Ryo A, Yamamoto M, Finn G, Fujita T, Akira S, Yamamoto N, Lu KP, Yamaoka S. Negative regulation of interferon-regulatory factor 3-dependent innate antiviral response by the prolyl isomerase Pin1. *Nat Immunol*. 2006 Jun; 7(6):598-605.
  6. Eda Y, Murakami T, Ami Y, Nakasone T, Takizawa M, Someya K, Kaizu M, Izumi Y, Yoshino N, Matsushita S, Higuchi H, Matsui H, Shinohara K, Takeuchi H, Koyanagi Y, Yamamoto N, Honda M. Anti-V3 humanized antibody KD-247 effectively suppresses ex vivo generation of human immunodeficiency virus type 1 and affords sterile protection of monkeys against a heterologous simian/human immunodeficiency virus infection. *J Virol*. 2006 Jun; 80(11):5563-70.
  7. Someya K, Ami Y, Nakasone T, Izumi Y, Matsuo K, Horibata S, Xin KQ, Yamamoto H, Okuda K, Yamamoto N, Honda M. Induction of positive cellular and humoral immune responses by a prime-boost vaccine encoded with simian immunodeficiency virus gag/pol. *J Immunol*. 2006 Feb 1; 176(3):1784-95.
  8. Ami Y, Izumi Y, Matsuo K, Someya K, Kanekiyo M, Horibata S, Yoshino N, Sakai K, Shinohara K, Matsumoto S, Yamada T, Yamazaki S, Yamamoto N, Honda M. Priming-boosting vaccination with recombinant *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin and a nonreplicating vaccinia virus recombinant leads to long-lasting and effective immunity. *J Virol*. 2005; 79:12871-9.
  9. Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Takeda A, Igarashi H, Watkins DI, and Matao T. Long-term control of simian immunodeficiency virus replication with central memory CD4<sup>+</sup> T-cell preservation after non-sterile protection by a cytotoxic T lymphocyte-based vaccine. *J Virol*, in press.
  10. Yamamoto H, Kawada M, Tsukamoto T, Takeda A, Igarashi H, Miyazawa M, Naruse T, Yasunami M, Kimura A, and Matano T. Vaccine-based long-term stable control of simian-human immunodeficiency virus 89.6PD replication in rhesus macaques. *J Gen Virol* 88:652-659, 2007.

11. Takahashi-Tanaka Y, Yasunami M, Naruse T, Hinohara K, Matano T, Mori K, Miysazawa M, Honda M, Yasutomi Y, Nagai Y, Kimura A: Reference strand-mediated conformation analysis (RSCA)-based typing of multiple alleles in the rhesus macaque MHC class I Mamu-A and Mamu-B loci. Electrophoresis, in press.
12. Masahiro Kitabatake, Shingo Inoue, Fumihiko Yasui, Shoji Yokochi, Masaaki, Arai, Kouichi Morita, Hisatoshi Shida, Minoru Kidokoro, Fukashi Murai, Mai, Quynh Le, Kouji Matsushima, and Michinori Kohara (2007): SARS-CoV spike protein-expressing recombinant vaccinia virus efficiently induces neutralizing antibodies in rabbits pre-immunized with vaccinia virus. *Vaccine* 25: 630-637.
13. Zhang, X, Hakata, Y, Tanaka, Y, and Shida H. (2006): CRM1, an RNA transporter, is a major species-specific restriction factor of human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) in rat cells. *Microbes and Infection*. 8: 851-859
14. Daisuke Nakayama<sup>1</sup>, Shogo Misumi<sup>1</sup>, Ryouzaburo Mukai, Kuniomi Tachibana, Mamoru Umeda, Hideaki Shibata, Nobutoki Takamune and Shozo Shoji. Effects of Immunization with CCR5-Based Cycloimmunogen on Simian/HIVSF162P3 Challenge. *J. Immunol.*, 176, 463-471, (2006)
15. Shogo Misumi, Nobutoki Takamune, and Shozo Shoji. Immunoreactive cycloimmunogen design based on conformational epitopes derived from human immunodeficiency virus type 1 coreceptors: cyclic dodecapeptides mimic undecapeptidyl arches of extracellular loop-2 in chemokine receptor and inhibit human immunodeficiency virus type 1 infection. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* 2006 *in press*  
A. Niida, H. Tamamura, N. Fujii et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(1), 134-137 (2006)
16. H. Tamamura & H. Tsutsumi *Chem. Biol.*, 13(1), 8-10 (2006)
17. S. Oishi, H. Tamamura, N. Fujii et al. *Tetrahedron*, 62, 1416-1424 (2006)  
A. Kasyanov, H. Tamamura, N. Fujii et al. *Eur. J. Neuroscience*, 23, 1120-1128 (2006)
18. H. Hanaoka, H. Tamamura, N. Fujii et al. *Nucl. Med. Biol.* 33 (4), 489-494 (2006)
19. E. Menu, N. Fujii, H. Tamamura et al. *Haematologica/the Hematology Journal*, 91(5), 605-612 (2006)
20. H. Tamamura, N. Yamamoto et al. *J. Med. Chem.*, 49 (11), 3412-3415 (2006)
21. H. Tamamura et al. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 6, 989-995 (2006)
22. H. Tamamura et al. *Org. Biomol. Chem.*, 4, 2354-2357 (2006)  
A. Niida, H. Tamamura et al. *J. Org. Chem.*, 71 (10), 3942-3951 (2006)
23. H. Tamamura et al. *Curr. Med. Chem.*, 14 (1), 93-102 (2007)
24. H. Tsutsumi, H. Tamamura & N. Fujii *Lett. Drug Design Discovery*, 4, 20-26 (2007)
25. S. Ueda, H. Tamamura et al. *J. Med. Chem.*, 50(2), 192-198 (2007)
26. 14. H. Tsutsumi, H. Tamamura et al. *Biopolymers: Peptide Science*, in press.
27. 15. S. Kubonishi, H. Tamamura et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, in press.
28. 16. Y. A. Berchiche, H. Tamamura et al. *J. Biol.*

*Chem. (Commun.)*, 282, 5111–5115 (2007)

29. Pereira, L.E., Villinger, F., Onlamoon, N., Bryan P., Cardona A., Pattanapanyasat, K., Mori, K., Hagen S., Picker L., and Ansari, A.A., SIV infection influences the level and function of Tregs in SIV-infected rhesus macaques but not SIV-infected sooty mangabeys. *J. Virol.* In press
30. Ansari, A.A., Pereira, L.E. Mayne, A.E., Onlamoon, N., Pattanapanyasat, K., Mori, K. and Villinger, F. The role of disease stage, plasma viral load and regulatory T cells (Tregs) on autoantibody production in SIV-infected non-human primates. *J. Autoimmunity.* In press
31. Tanaka-Takahashi Y., Yasunami M., Naruse T., Hinohara K., Matano T., Mori K., Miyazawa M., Honda M., Yasutomi Y., Nagai Y., Kimura A. Reference strand-mediated conformation analysis (RSCA) – based typing of multiple alleles in the rhesus macaques MHC class I Mamu-A and I Mamu-B loci. *Electrophoresis.* In press.
32. Kuwata, T., Kodama, M., Sato, A., Suzuki, H., Miyazaki, Y., Miura, T., and Hayami, M.: Contribution of monocytes to viral replication in macaques during acute infection with simian immunodeficiency virus. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, in press.
33. Shimizu, Y., Inaba, K., Kaneyasu, K., Ibuki, K., Himeno, A., Okoba, M., Goto, Y., Hayami, M., Miura, T., and Haga, T.: A genetically engineered live-attenuated simian-human immunodeficiency virus that co-expresses the RANTES gene improves the magnitude of cellular immunity in rhesus macaques. *Virology*, in press.
34. Ishimatsu, M., Suzuki, H., Akiyama, H., Miura, T., Hayami, M., and 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 and Infection*, in press.
35. Motohara, M., Ibuki, K., Miyake, A., Fukazawa, Y., Inaba, K., Suzuki, H., Masuda, K., Minato, N., Kawamoto, H., Nakasone, T., Honda, M., Hayami, M., Miura, T. : Impaired T-cell differentiation in the thymus at the early stages of acute pathogenic chimeric simian-human immunodeficiency virus (SHIV) infection in contrast to less pathogenic SHIV infection. *Microbes and Infection*, 8:1539-1549, 2006
36. Miyake, A., Ibuki, K., Enose, Y., Suzuki, H., Horiuchi, R., Motohara, M., Saito, N., Nakasone, T., Honda, M., Watanabe, T., Miura, T., Hayami, M.: Rapid dissemination of a pathogenic simian/human immunodeficiency virus to systemic organs and active replication in lymphoid tissues following intrarectal infection. *J. Gen. Virol.*, 87:1311-1320, 2006
37. Horiuchi, R., Akahata, W., Kuwata, T., Enose, Y., Ido, E., Suzuki, H., Miyake, A., Saito, N., Ibuki, K., Goto, T., Miura, T., and 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*, 24:3677-3685, 2006
38. Shimizu, Y., Okoba, M., Yamazaki, N., Goto, Y., Miura, T., Hayami, M., Hoshino, H., Haga, T. : Construction and in vitro characterization of a chimeric simian and human immunodeficiency virus with the RANTES gene. *Microbes and Infection*, 8:105-113, 2006.
39. Haga, T., Kumabe, S., Ikejiri, A., Shimizu, Y., Li,

- H., Goto, Y., Matsui, H., Miyata, H., and Miura, T.: In vitro and in vivo stability of plasmids in attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhimurium used as a carrier of DNA vaccine is associated with its replication origin. *Experimental Animals*, 55(4): 405-409, 2006.
40. Miura, T., Matsuyama, M., Ogatsu, F., Hayami, M.: Whole genome sequence data of an infectious molecular clone of the SIVagm TYO-1 strain. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 22(11):1183-1185, 2006
41. Tanaka-Takahashi, Y., Yasunami, M., Naruse, T., Hinohara, K., Matano T., Mori, K., Miyazawa, M., Honda, M., Yasutomi, Y., Nagai, Y. and Kimura, A. Reference strand-mediated conformation analysis (RSCA)-based typing of multiple alleles in the rhesus macaque MHC class I Mamu-A and Mamu-B loci. *Electrophoresis* in press
42. Nishikubo, K., Imanaka-Yoshida, K., Tamaki, S., Hiroe, M., Yoshida, T., Adachi, Y. and Yasutomi, Y. Establishment of a novel animal model of myocarditis by utilizing different immune responses to *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) in mice. submitted
43. Yasuhiro Yasutomi. Chimeric recombinant hepatitis E virus-like particles presenting foreign epitopes as a novel vector of vaccine by oral administration. Holland, C.R. and Miyamura, T Eds. *Structure-based viral replication*. World Scientific Publishing. in press
44. Tran Thien Tuan Huy, Koichi Ishikawa, William Ampofo, Taku Izumi, Akira Nakajima, Justina Ansah, John O. Tetteh, Nicholas Nii-Trebi, Simeon Aidoo, David Ofori-Adjei, Tetsutaro Sata, Hiroshi Ushijima and Kenji Abe
- Characteristic of hepatitis B virus in Ghana: full length genome sequences indicates the endemicity of genotype E in West Africa. *J. Med. Virol.* 78:178-184, 2006
45. Yamanishi S., Iizumi T., Watanabe E., Shimizu M., Kamiya S., Nagata K., Kumagai Y., Fukunaga Y. Takahashi, H.: Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease. *Infect. Immun.*, 74:248-256, 2006.
46. Wakabayashi A., Utsuyama M., Hosoda T., Sato K., Takahashi H., Hirokawa K. Induction of immunological tolerance by oral, but not intravenous and intraportal, administration of ovalbumin and the difference between young and old mice. *J. Nutr. Health Aging*, 10:183-191, 2006.
47. Watanabe Y., Watari E., Matsunaga I., Hiromatsu K., Dascher C.D., Kawashima T., Norose Y., Simizu K., Takahashi, H., Yano I., Sugita M.: BCG vaccine elicits both T-cell mediated and humoral immune responses directed against mycobacterial lipid components. *Vaccine*, 24:5700-5707, 2006.
48. Wakabayashi A, Kumagai Y, Watari E, Shimizu M, Utsuyama M, Hirokawa K, Takahashi H. Importance of gastrointestinal ingestion and macromolecular antigens in the vein for oral tolerance induction. *Immunology*, 119:167-177, 2006.
49. Nakagawa Y., Kikuchi H., Takahashi H. Molecular analysis of TCR and peptide/MHC interaction using P18-II0-derived peptides with a single D-amino acid substitution. *Biophysical J.*, 2007 (in press).

50. Takahashi M., Watari E., Shinya E., Shimizu T., Takahashi H. Suppression of virus replication via down-modulation of mitochondrial short chain enoyl-CoA hydratase in human glioblastoma cells. *Antiviral Res.*, 2006 (revised).
51. Wakabayashi A., Nakagawa Y., Shimizu M., Moriya K., Nishiyama Y., Takahashi H. Suppression of Already Established Tumor Growing through Activated Mucosal CTLs Induced by Oral Administration of Tumor Antigen with Cholera Toxin. *Cancer Res.*, 2006 (submitting).
52. Saito N., Shinya E., Shimizu M., Owaki A., Watanabe E., Takahashi M., Hidaka C., Ibuki K., Miura T., Hayami M., Takahashi H. Invariant T-cell receptor mediated functional cross-reactivity of natural killer T cells to species-specific CD1d among primates and rodents. *J. Virol.*, 2007 (submitting).
53. 高橋秀実 : 癌の免疫療法 : 丸山ワクチンの作用機序に関する一考察. *日本医科大学医会誌*, 2:1-2, 2006.
54. 高橋秀実 : 免疫システムの新たな実態 : 基本免疫と獲得免疫. *日本感染症学会雑誌*, 80(5):463-468, 2006.
55. 新谷英滋、大脇敦子、高橋秀実 : DsRed2 を用いたエイズウイルス nef 遺伝子産物と脂質抗原提示分子 CD1a 相互作用の解析. *日本医科大学医会誌*, 2:134-135, 2006.
56. 高橋秀実 : 体表面に配置された自然免疫システムと体内を循環する獲得免疫システム. *炎症と免疫*, 14:449-450, 2006.
57. 高橋秀実 : 粘膜組織における HIV の拡散と制御. *炎症と免疫*, 14:479-485, 2006.
58. 飯泉匡、熊谷善博、高橋秀実 : Helicobacter pylori 由来 urease の酵素活性を増強させる特異的抗体. *臨床免疫・アレルギー科*, 46:205-207, 2006.
59. 新谷英滋、高橋秀実 : ヒト免疫不全ウイルス Nef による免疫抑制の機序. *臨床免疫・アレルギー科*, 46:222-226, 2006.
60. 高橋秀実 : HIV-1 と nef. *炎症と免疫*, 14:816-821, 2006.
61. 高橋秀実 : 持続感染症としての未病. *未病医学入門* (日本未病システム学会編), pp.108-112, 2006.
62. 山西慎吾、神谷茂、高橋秀実 : ピロリ菌ウレアーゼによる B-1 細胞活性化作用と自己免疫疾患誘導の可能性. *日本ヘリコバクター学会誌*, 2007 (印刷中) .

## (2)学会発表

1. Kazuhiro Matsuo, Tomotaka Okamura, Masaru Kanekiyo, Shinichiro Hattori, Shigeo Horibata, Naoki Yamamoto, and Mitsuo Honda. Humoral and cellular immune-targeted prime-boost HIV vaccine consisted of recombinant BCG and replication-defective vaccinia virus DIs. XVI International AIDS Conference – 13-18 August 2006 - Toronto Canada
2. Matano T. Control of viral replication by vaccine-induced CTL in macaque AIDS models. The 13th East Asia Symposium on Biomedical Research: From Genes to Therapeutics, Seoul, Korea, 7/19/2006.
3. Moriya C, Takeda A, and Matano T. A single amino acid change in CTL epitope flanking region can abort efficacy of vaccine-induced CTL responses against simian immunodeficiency virus



- infection. The 6th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Japan, 9/5/2006.
4. Matano T. Long-term CTL-based control of simian immunodeficiency virus replication in vaccinated rhesus macaques. The 6th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Japan, 9/7/2006.
  5. 関紗由里、川田真幹、俣野哲朗. Gag 特異的 CTL からのエスケープ変異を蓄積した SIV の複製能. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会、1B13、名古屋、11/19/2006.
  6. 守屋智草、五十嵐博子、井上誠、飯田章博、朱亜峰、長谷川護、永井美之、俣野哲朗. ワクチン誘導 CTL に対する異種株サル免疫不全ウイルスのエスケープ機序. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会、1P148、名古屋、11/19/2006.
  7. 川田真幹、山本浩之、塚本徹雄、関紗由里、五十嵐博子、俣野哲朗. 細胞傷害性 T リンパ球誘導型予防エイズワクチンによる長期のサル免疫不全ウイルス複製制御の可能性. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会、3WSA4、名古屋、11/21/2006.
  8. 俣野哲朗. エイズウイルス感染に対する獲得免疫反応. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会、L5-3、名古屋、11/21/2006.
  9. 山本浩之、川田真幹、俣野哲朗. サル免疫不全ウイルス感染に対する細胞傷害性リンパ球と中和抗体の相乗的な複製抑制効果. 第 20 回日本エイズ学会学術集会、O-106、東京、12/1/2006.
  10. Matano T. Multiple epitope-specific CTL responses in control of immunodeficiency virus replication. 20th Annual Meeting of the Japanese Society for AIDS Research, S15-1, Tokyo, Japan, 12/2/2006.
  11. Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Takeda A, Watkins DI, and Matano T. Long-term CTL-based SIV control by Vaccine-based non-sterile protection in rhesus macaques. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, #463, Los Angeles, CA, USA, 2/26/2007.
  12. Moriya C, Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Takeda A, and Matano T. Abrogation of in vivo efficacy of vaccine-induced CTL against heterologous SIV challenge by a single amino acid change in viral epitope flanking region. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, #468, Los Angeles, CA, USA, 2/26/2007.
  13. 高柳亮、大橋貴、志田壽利: Foxp3 発現 HTLV-1 感染ラット細胞株における免疫抑制機能の解析、日本ウイルス学会 2006、名古屋
  14. 岡田 紘幸. 大橋 貴. 志田 壽利: ラット T 細胞での HIV-1 増殖におけるヒト CyclinT1 と CRM1 の相乗効果、日本ウイルス学会 2006、名古屋
  15. 鈴木元、藤澤文絵、大橋貴、志田壽利 : ラット細胞における HIV-1 複製の前期過程を阻害する宿主因子の解析、日本エイズ学会 2006、東京
  16. 永井美佳、大橋貴、志田壽利: ラット細胞における HIV 複製への RNA 輸送因子 hCRM1 の効果、日本分子生物学フォーラム 2006、名古屋
  17. 木所 稔、西條政幸、網 康至、須崎百合子、永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、緒方もも子、福士秀悦、水谷哲也、志田壽利、田代眞人、佐多徹太郎、倉根一郎、倉田 毅、森川 茂: 改良型痘そうワクチン株 m8Δ のカニ

- クイズルにおけるサル痘発症予防効果、日本ウイルス学会 2006、名古屋
18. 高柳亮、大橋貴、志田壽利：Analysis of immunosuppressive function of Foxp3 expressing HTLV-I-infected cells in a rat model, The 2006 International Workshop on Retroviral Pathogenesis. カリフォルニア
  19. 大橋貴、高柳亮、志田壽利：Dissemination of HTLV-I in human CRM1 transgenic rats, The 2006 International Workshop on Retroviral Pathogenesis. カリフォルニア
  20. H. Tamamura et al.: Synthesis and biological evaluation of CXCR4 antagonists as pharmaceutical agents. 29th European Peptide Symposium, Gdansk, Poland, Sep 3-8, 2006
  21. H. Tamamura: Chemokine receptor CXCR4 antagonists identified as multi-functional agents. 11th Akabori Conference 2006: Japanese-German Symposium on Peptide Science, Kloster Banz, Germany, Sep 10-12, 2006
  22. H. Tamamura et al.: Development of the chemokine receptor CXCR4 antagonists as multi-pharmaceutical agents involving a new class of low molecular weight antagonists. The International Conference of 43rd Japanese Peptide Symposium/4th Peptide Engineering Meeting, Yokohama, Nov 5-8, 2006
  23. H. Tamamura et al.: Development of chemical probes for the chemokine receptor CXCR4 involving radiolabeled T140 analogs. The International Conference of 43rd Japanese Peptide Symposium/4th Peptide Engineering Meeting, Yokohama, Nov 5-8, 2006
  24. H. Tamamura: Chemical biology based on biomimetics. The 3rd International Chemical Biology Frontier Symposium, Tokyo, Feb 22, 2007
  25. 増野弘幸、堤 浩、小川哲平、藤井信孝、松本洋典、大橋南美、Peter M. Blumberg、Victor E. Marquez、玉村啓和. PK-C をターゲットとした diacylglycerol の構造固定化誘導体の創製. 日本ケミカルバイオロジー研究会第1回年会. 東京、2006年5月8日
  26. 堤 浩、増野弘幸、溝上智子、平松健一、上田 聡、玉村啓和、越智元輝、田部泰章、山本直樹、大石真也、藤井信孝. ケモカインレセプターCXCR4 の低分子アンタゴニストの創製. 日本ケミカルバイオロジー研究会第1回年会. 東京、2006年5月8日
  27. 増野弘幸、平松健一、堤 浩、玉村啓和、上田 聡、田中智博、Zixuan Wang、John O. Trent、Stephen C. Peiper、山本直樹、大石真也、藤井信孝. [L-Arg, L/D-3-(2-naphthyl)alanine]-タイプ(E)-アルケン型ジペプチドイソスターの立体選択的合成とケモカイン受容体 CXCR4 アンタゴニスト FC131 のペプチドミメティック誘導体の創製. 日本ケミカルバイオロジー研究会第1回年会. 東京、2006年5月8日
  28. 堤 浩、増野弘幸、玉村啓和、山本直樹、上田 聡、大石真也、藤井信孝. ケモカインレセプターCXCR4 をターゲットとした低分子アンタゴニストの創製. 日本ケミカルバイオロジー研究会第1回年会. 東京、2006年5月9日
  29. 小川哲平、玉村啓和、王子田彰夫、堤 浩、増野弘幸、中島秀喜、山本直樹、大石真也、大野浩章、浜地 格、藤井信孝. 二核亜鉛錯体構造を有するケモカインレセプターCXCR4 の新規アンタゴニストの創製. 第56回日本薬学会近畿支部総会・大会. 京都、2006

年 10 月 28 日

30. 小川哲平、玉村啓和、王子田彰夫、堤 浩、中島秀喜、大石真也、大野浩章、浜地 格、藤井信孝. 二核亜鉛錯体構造を有する新規ケモカインレセプターCXCR4 アンタゴニストの創製. 第 25 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 名古屋、2006 年 11 月 29-30 日
31. C. Sugimoto, F. Ono, S. Nakamura, S. Izumo, N. Yamamoto, Y. Nagai, Y. Suzuki and K. Mori. Clues for the attenuation of deglycosylated mutant of SIV239 in the primary infection
32. 24th annual symposium on nonhuman primate models for AIDS. October, 2006, Atlanta, USA.
33. K. Mori, C. Sugimoto, F. Ono, S. Nakamura, Y. Nagai, Y. Suzuki, F. Villinger, A. Ansari and N. Yamamoto. Suppression of SIV239 challenge infection in the animals controlling pre-existing SIV infections with attenuated viruses or pathogenic viruses. October, 2006, Atlanta, USA.
34. 杉本智恵、中山英美、塩田達雄、山本直樹、永井美之、森 一泰 新規糖鎖欠損 SIV の性質とアカゲザルでの感染、日本エイズ学会、2006 年、東京
35. 森 一泰 Immune correlates: Lessons from a novel attenuated mutant virus. . 日本エイズ学会、2006 年、東京
36. Shimizu, Y., Okoba, M., Ibuki, K., Kaneyasu, K., Goto, Y., Miura, T., Hayami, M., Haga, T.: In vitro and In vivo properties of chimeric simian and human immunodeficiency viruses having human RANTES genes. Keystone Symposia HIV Vaccines, March 27- April 2, 2006, keystone, Colorado, USA.
37. Miura, T.: Virological and immunopathological analysis of systemic lymphoid tissues in SHIV-infected monkeys: Importance of small intestine as target organ of AIDS. The 7th Kumamoto AIDS Seminar, Sep. 21-22, 2006, Kumamoto.
38. Fukazawa, Y., Miyake, A., Ibuki, K., Inaba, K., Saito, N., Motohara, M., Horiuchi, R., Himeno, A., Matsuda, K., Nakamura, M., Matsuyama, M., Hayami, M., Miura, T.: Even low pathogenic SHIV lead to decrease CD4+ T-cell of the small intestine significantly from early phase of infection. The 7th Kumamoto AIDS Seminar, Sep. 21-22, 2006, Kumamoto.
39. 伊吹謙太郎、深澤嘉伯、姫野愛、斉藤尚紀、元原麻貴子、稲葉一寿、松田健太、松山めぐみ、速水正憲、三浦智行: 遺伝子欠損サル/ヒト免疫不全キメラウイルスワクチン接種による感染防御効果の検討- 腸管粘膜免疫細胞群の動態解析を主体として-、第 142 回日本獣医学会学術集会、2006 年 9 月 22 日-24 日、山口。
40. 稲葉一寿、深澤嘉伯、堀内励生、松田健太、松山めぐみ、姫野愛、斉藤尚紀、中村仁美、伊吹謙太郎、速水正憲、三浦智行: ウイルス血症が抑制されている SHIV 感染アカゲサルでも小腸では絨毛萎縮と CD4 陽性 T 細胞の減少が認められる、第 142 回日本獣医学会学術集会、2006 年 9 月 22-24 日、山口。
41. Matsuyama, M., Horiuchi, R., Fukazawa, Y., Inaba, K., Ibuki, K., Hayami, M., Miura, T.: Full genome sequence analysis in systemic tissues of acute pathogenic SHIV-infected monkeys. 24th annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS. Oct. 4-7, 2006, Atlanta.
42. Inaba, K., Fukasawa, Y., Horiuchi, R., Matsuda, K., Matsuyama, M., Himeno, A., Saito, N.,

- Nakamura, M., Ibuki, K., Hayami, M., Miura, T.: CD4 reduction and villous atrophy in small intestinal tract are caused by even controlled simian/human immunodeficiency virus infection. 24th annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS, Oct. 4-7, 2006, Atlanta.
43. Fukazawa, Y., Miyake, A., Ibuki, K., Inaba, K., Saito, N., Motohara, M., Horiuchi, R., Himeno, A., Matsuda, K., Nakamura, M., Matsuyama, M., Hayami, M., Miura, T.: Even low pathogenic SHIV lead to decrease CD4+ T-cell of the small intestine significantly from early phase of infection. 24th annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS, Oct. 4-7, 2006, Atlanta.
44. 伊吹謙太郎、深澤嘉伯、姫野愛、稲葉一寿、齊藤尚紀、松田健太、松山めぐみ、速水正憲、三浦智行：nef 遺伝子欠損サル/ヒト免疫不全キメラウイルス(SHIV)接種による感染防御メカニズムの解析 第 54 回日本ウイルス学会学術集会、2006 年 11 月 19 日～21 日、名古屋
45. 稲葉一寿、深澤嘉伯、堀内励生、松田健太、松山めぐみ、姫野愛、齊藤尚紀、中村仁美、伊吹謙太郎、速水正憲、三浦智行：ウイルス血症が抑制されている SHIV 感染アカゲザルでも小腸では絨毛萎縮と CD4 陽性 T 細胞の減少が認められる、第 54 回日本ウイルス学会学術集会、2006 年 11 月 19 日～21 日、名古屋。
46. 松山めぐみ、堀内励生、深澤嘉伯、稲葉一寿、伊吹謙太郎、速水正憲、三浦智行：強毒 SHIV 感染サルの全身臓器におけるウイルス変異の解析、第 54 回日本ウイルス学会学術集会、2006 年 11 月 19 日～21 日、名古屋。
47. 清水佑也、稲葉一寿、兼安健太郎、姫野 愛、伊吹謙太郎、三浦智行、速水正憲、芳賀 猛：RANTES 遺伝子組み込み SHIV による細胞性免疫応答の増強、第 54 回日本ウイルス学会学術集会、2006 年 11 月 19 日～21 日、名古屋。
48. 深澤嘉伯、伊吹謙太郎、齊藤尚紀、姫野愛、稲葉一寿、松田健太、松山めぐみ、元原麻貴子、速水正憲、三浦智行：nef 遺伝子欠損サル/ヒト免疫不全キメラウイルス(SHIV-NI)免疫ザルに対する急性発症型 SHIV 攻撃接種早期の全身臓器におけるウイルス動態、第 20 回日本エイズ学会学術集会、2006 年 11 月 30 日-12 月 2 日、東京。
49. 松田健太、松山めぐみ、伊吹謙太郎、山口由美、速水正憲、三浦智行：Dual tropic SHIV-KS661 をバックボーンとした R5 single tropic ウイルスと X4 single tropic ウイルスの作製、第 20 回日本エイズ学会学術集会、2006 年 11 月 30 日-12 月 2 日、東京。
50. 齊藤尚紀、高橋めぐみ、清水真澄、伊吹謙太郎、速水正憲、三浦智行、高橋秀実：SIV/SHIV 感受性 IL-2 independent アカゲザル細胞株”MT-IL2I” の樹立とその性状解析、第 20 回日本エイズ学会学術集会、2006 年 11 月 30～12 月 2 日、東京。
51. 井戸英治、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、2006 年 11 月 30 日～12 月 2 日、東京。
52. Tomoyuki Miura: Importance of small intestine as a target organ of AIDS ,Virological and immunopathological analysis of systemic lymphoid tissues in SHIV-infected monkeys. 第 14 回サル類疾病国際ワークショップ、2006 年 12 月 6 日、つくば。