

HIVの複製に関わる宿主因子NF- κ B p65に相互作用する新規蛋白の同定

分担研究者：岡本 尚（名古屋市立大学大学院医学研究科細胞分子生物学）

研究要旨： HIV複製を転写レベルで正に制御する宿主転写因子NF- κ Bは潜伏感染細胞内のプロウイルスDNAからのウイルス遺伝子発現を誘導ことによってその複製を正に制御している。NF- κ Bの作用は多数の相互作用因子によって調節されているため、個々の相互作用因子を同定することからNF- κ Bの作用と制御の全体像を知ることができ、HIV複製を転写レベルで制御する新しい治療戦略の開発にもつながる。我々はそのような相互作用因子の同定を進め、AKIP1をNF- κ Bのp65サブユニットと相互作用する因子として初めて同定した。AKIP1はPKAシグナル伝達に密接に関与しており、その機能の解明はHIVの細胞内での複製機構を理解するために必須である。（本研究内容はGao N., et al.: *J. Biol Chem.*, 2008, in press）

A. 研究目的

宿主転写因子NF- κ Bはエイズウイルスの転写レベルでの活性化に関わる。細胞内に潜伏感染するプロウイルスからの複製はNF- κ Bなど宿主の転写制御機構に依存する。潜伏感染細胞からのウイルス複製の活性化には、細胞の転写活性化因子NF- κ Bとウイルスの持つトランス活性化因子Tatによって段階的に制御されている。また、HIVプロウイルスの潜伏感染の維持に負の転写制御因子AP-4が重要な役割を演じている（Imai et al., *J Biol Chem* 281: 12495-12506, 2006）。

今年度は、NF- κ Bの活性を調節している新たな因子AKIP1を発見したので、その詳細を報告する。これまで我々はNF- κ Bのp65サブユニットに相互作用してNF- κ Bの活性を調節している因子の遺伝子クローニングを酵母two-hybrid screeningを用いて一貫して進めてきたが、今回の研究では正の調節因子AKIP1を初めて見出した（Gao et al., *J Biol Chem*, 2008, in press）。AKIP1は乳癌や前立腺癌で高発現する蛋白としてすでに見つがっていた（*Biochim Biophys. Acta*, 2004）のものであるが、その後PKAと結合する因子として核に移送させる蛋白であることが分かった（*Proc Natl Acad Sci USA*, 2005）。

他方、NF- κ Bの活性化は細胞内シグナル伝達系によって調節されているが、PKAキナーゼはcAMPによって活性化されるNF- κ B活性化カスケードとは独立した別のシグナル伝達分子である。このPKAシグナルによるNF- κ B活性化過程に対する効果としては、これまでに相

乗的に活性化する（Zhong et al., *Cell* 89: 413-424, 1997; Hayashi et al., *J Biol. Chem* 268: 26790-5, 1993）、あるいは逆に、抑制的に働く（Wang et al., *J Biol Chem* 275: 32592-7, 2000; Takahashi et al. *Eur J Biochem* 269: 4559-65, 2002）という逆の報告が独立にあったが、その理由は不明である。筆者ら自らもその両方の現象を報告している（*J Biol Chem*, 1993; *Eur J Biochem* 2002）。

他方、NF- κ Bの主要サブユニットであるp65がこれらのシグナルによってリン酸化されることが知られている。Zhongら（*Mol Cell* 9: 625-36, 2002）はp65のリン酸化によって転写活性化のコアクチベーターであるp300/CBPがp65と結合して転写活性化が促進されることを提唱し、その引き金がPKAの触媒サブユニットであるPKAcがp65と結合することで引かれると主張している。

我々はp65とAKIP1と結合することを、in vitro “pull-down”法と生細胞内でのimmuno-precipitation-Western blot法で証明し、さらにp65がAKIP1と結合することにより、NF- κ Bの細胞質から核内への移行が促進され、PKAcによるp65のSer276のリン酸化が亢進することを明らかにした。また、NF- κ B依存性転写を行う代表例としてHIV-1 LTRを調べたところ、TNFによりHIV-1 LTRからの転写が促進する際にAKIP1を過剰発現させると、その転写がさらに著明に誘導された。さらに、siRNAによってAKIP1をノックダウンすることにより、TNFによるNF- κ Bの活性化にAKIP1が必要であることを証明した。

(倫理面への配慮)

本研究はすべて培養細胞を用いた実験であり、倫理的規定の対象には該当しない。

B. 方法と結果

1. 酵母 two-hybrid 法 : p65 の N 端の 186 アミノ酸(1-186 aa)領域を Lex A 結合ドメインと融合して "bait" とし、ヒト CD4 陽性 T リンパ球 cDNA ライブラリー-CEMC7_RP との間で酵母細胞内で two-hybrid screening を行った。対象としたのはおよそ 8000 万個の独立クローンであり、その中で 4 個の独立の AKIP1 クローンが見つかった。これらのクローンはいずれも AKIP1 の C 末領域を含んでいたことから、p65 と AKIP1 との結合は p65 の N 末領域と AKIP1 の C 末領域との間で起こることが示唆された(Fig. 1)。

2. p65 と AKIP1 蛋白との結合 : まず、p65 と AKIP1 との *in vitro* での結合を確認するために、S³⁵ラベルした AKIP1 と GST 蛋白または GST と融合した p65N 末 (GSTp65N) 蛋白を用いた GST pull down アッセイを行った。GSTp65 (N) を用いた場合のみバンドが検出され、AKIP1 は p65 と *in vitro* で結合することが確認された。また、N 末もしくは C 末を欠いた AKIP1 の変異体を用いた解析から、AKIP1 は N 末を通じ、p65 と結合することが明らかになった。さらに、AKIP1 が *in vivo* でも p65 と結合するかを検討するために、抗 p65 抗体、もしくは抗 FLAG 抗体を用いた IP-Western を行ったところ、AKIP1 は p65 と *in vivo* においても結合し、その結合は PMA 刺激依存性であることが明らかになった。また、その複合体には PKAc も含まれることが示唆された。

3. AKIP1 の細胞内局在 : AKIP1 は PKAc と結合し PKAc の核移行を促進することが報告されているため、AKIP1 が p65 に対しても同等の効果を示すかどうか蛍光抗体法を用いて検討した。その結果、PMA 刺激により p65 は核移行するが、AKIP1 強発現によりこの p65 の核内滞留時間が増長し、AKIP1 は p65 の核移行もしくは核排出を調整することが明らかになった。

4. AKIP1 が p65 のリン酸化に与える影響 : AKIP1-p65 の複合体には PKAc が含まれていることが示唆されたため、PKAc による p65 Ser-276 のリン酸化に関し AKIP1 がどのよ

うに影響を与えるか *in vitro* リン酸化アッセイを用いて検討した。基質として GSTp65 (12-317)、もしくは p65 の 276 番目のセリンの変異体 GSTp65 (12-317) S276C を用いた。その結果、PKAc による ser-276 のリン酸化は、AKIP1 の強発現によりさらに増強することが明らかになった。

5. AKIP1 が、NF- κ B 依存性の転写活性化に与える影響 : AKIP1 が、NF- κ B 依存性の転写活性化にどのように影響を与えるか、 κ B 依存性のレポータープラスミドを用いたルシフェラーゼアッセイを行い検討した。その結果、AKIP1 は PMA 刺激による NF- κ B の転写活性をさらに増強し、また、AKIP1 の発現を特異的に抑制する siRNA の添加により NF- κ B の転写活性は抑制されたことから AKIP1 は NF- κ B の転写活性を正に制御する分子であることが明らかになった。また、この機能には、AKIP1 の変異体を用いた実験からは p65 の結合部分である N 末だけでは不十分で、C 末も必要であることが示唆された。

6. AKIP1 が、HIV LTR の転写活性化に与える影響 : AKIP1 が HIV の転写活性化に与える影響を調べるために、HIV-LTR luc プラスミドを用いてルシフェラーゼアッセイを行った。その結果、AKIP1 は HIV-1 LTR の活性をさらに増強し、HIV の転写活性を正に制御することが明らかになった。

D. 考察

HIV-1 の転写調節は、ウイルス由来の転写活性化因子 Tat と宿主細胞由来の転写因子 NF- κ B によって担われている。今回われわれは、NF- κ B の正の制御因子として AKIP1 を同定し、本分子がおそらくその核内滞留時間を増長し、その結果として p65 のリン酸化を増強し HIV-LTR の転写活性化を引き起こすことを明らかにした。

面白いことに HIV-1 感染者由来の T 細胞においては PKA が活性化されており、PKA のアゴニストにより T 細胞の免疫反応が回復することが報告や、IL2 と PKA のアンタゴニストの併用により、HRAAT 療法耐性患者由来の T 細胞の増殖が増強したという報告がある。従って、PKA が恒常的に活性化されて HIV 感染細胞において、PKAc/AKIP1/p65 の複合体が形成され、p65 の核局在の増長とリン酸化の亢進がされた結果、HIV の転写・複製が

増強されている可能性がある。今後、HIV 感染細胞における AKIP1 による p65 のリン酸化に与える影響など検討を進めていく必要がある。

AIDS 治療は HAART 療法により新たな段階を迎えるに至った。しかしながら、耐性ウイルスの出現や副作用の問題から、新たな作用メカニズムの薬剤が求められている。さらなる HIV の転写調節機構解明は、新たな残念ながら今迄開発されていない AIDS 治療法の開発につながることを期待できる。

E. 結論

転写因子 NF- κ B の新たな相互作用因子 AKIP1 は、PKAc を通じて p65 の局在とリン酸化を調節し、NF- κ B の転写活性を正に制御する。HIV-1 LTR の活性の増強するため、今後 HIV の転写制御を標的とした治療法を開発するための重要な視点を提供する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka, K., Hasegawa, J., Asamitsu, K. and Okamoto, T., : Mabnolia ovoata extract and its active component magnolol prevent skin photoaging via inhibition of nuclear factor κ B. *Eur. Journal of Pharmacology*. 565.212-219.2007
- 2) Kato, H., Honma, R., Sanda, T., Fujiwara, T., Ito, E., Yanagisawa, Y., Imai, J., Okamoto, T., and Watanabe, S., : knock down of hSNF5/In1 causes cell-cycle arrest and apoptosis in a p53-dependent manner. *BBRC* 361.580-585.2007
- 3) Sanda, T., Okamoto, T., Uchida, Y., Nakagawa, H., Iida, S., Kayukawa, K., Suzuki, T., Oshizawa, T., Suzuki, T., Miyata, N., and Ueda, R., : Proteome analyses of the growth inhibitory effects of NCH-51, a novel histone deacetylase inhibitor, on lymphoid malignant cells. *Leukemia* 2007(in press)
- 4) Enya, K., Hayashi, H., Takii, T., Ohoka, n., Kanata, S., Okamoto, T., and Onozaki, K., : The interaction with Sp1 and reduction in the activity of histone deacetylase 1 are

critical for the constitutive gene expression of IL-1 α in human melanoma cells.

J. Leuk. Biol. 2007(in press)

5) Fujimoto, K., Kwok-Hung Chan., Takeda, K., Ka-Fai Lo, Raymond, H, K, I., and Okamoto, T.: Sensitive and Specific Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Using Chemiluminescence for Detection of severe Acute Respiratory Syndrome Viral Infection . *J. Clin. Microbiol.* 2008(in press)

6) Tomoda, K., Takahashi, N., Hibi, Y., Asamitsu, K., Ishida, H., Kondou, T., Fujii, Y., Okamoto, T., : Molecular docking analysis of the protein-protein interaction between RelA-associated inhibitor (RAI) and tumor suppressor protein p53 and its inhibitory effect on p53 action. *Cancer Science*. 2008(in press)

7) Nan Gao, Asamitsu, K., Hibi, Y., Ueno, T., and Okamoto, T., : AKIP1 Enhances NF- κ B-dependent Gene Expression by Promoting the Nuclear Retention and Phosphorylation of p65. *J. Biol. Chem.* 2008(in press)

8) Minekawa, R., Sakata, M., Okamoto, Y., Hayashi, M., Isobe, A., Takeda, T., Yamamoto, T., Koyama, M., Ohmichi, M., Tasaka, K., Imai, K., Okamoto, T., and Murata, Y., : Involvement of RelA-Associated Inhibitor in Regulation of Trophoblast Differentiation via Interaction with Transcriptional Factor Specificity protein-1. *Endocrinology*. 148(12) .5803-5810.2007

2. 学会発表

- 1) 岡本 尚. リウマチ性疾患と NF- κ B: 間接リウマチの治療標的として. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, パシフィコ横浜(横浜), 平成 19 年 4 月 26 日~29 日
- 2) 金澤 智、水野 智、吉田 俊治、岡本 尚. CIITA トランスジェニックスマウス(D1CC マウス)を用いた RA 治療薬の効果. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, パシフィコ横浜(横浜)平成 19 年 4 月 26 日~29 日

- 3) 朝光かおり、田中清隆、岡本 尚
NF- κ B 転写機構と疾患制御, 第 14 回日本遺伝子診療学会大会, 愛媛, 平成19年 7 月 27日-7月28日
- 4) 岡本 尚. NF- κ B 研究と医学研究との間の \times クロストーク. 第28回日本炎症・再生医学会. 京王プラザホテル(東京). 平成19年8月2日-8月3日
- 5) 金澤智、水野伸弘、吉田俊治、岡本 尚. 新規調節リウマチモデル動物(D1CC マウス)を用いた抗リウマチ薬の有効性の検討. 第28回日本炎症・再生医学会. 東京. 平成19年8月2日-8月3日
- 6) 朝光かおり、田中清隆、石橋貴弘、中田賢治、岡本 尚. 炭素環ヌクレオシド化合物とセスキテルペン類による抗NF- κ B活性の作用機序の解析. 第28回日本炎症・再生医学会. 東京) 平成19年8月2日-8月3日
- 8) T. Okamoto, K. Asamitsu, Y. Hibi, M. Cueno, Y. Yasutomi. Anti-Tat Therapy in HIV/AIDS: Bio-informatic prediction of 3D structure of Tat/TAR/cyclin T1 complex and drug screening in silico and (2)Edible Tat vaccine. 第3回日独エイズシンポジウム. 広島. 平成19年度11月26日-11月27日
- 9) Takashi Okamoto, Kaori Asamitsu
Bioinformatic prediction of Tat/TAR/cyclin T1 complex and drug screening in silico
第30回日本分子生物学会年会. パシフィコ横浜. 平成199年12月11日-15日
- 10) 今井健一、朝光かおり、岡本 尚
Cyclin T1 は HIV Tat の安定性に関与する.
第21回日本エイズ学会学術集会総会. 広島.
平成19年11月28日-30日
- 11) S. Kanazawa, S. Ishitani, T. Ishitani, K. Matsumoto, and T. Okamoto. A novel transcriptional regulation of HIV by MAPK family protein, NLK. 第3回日独エイズシンポジウム. 広島国際会議場. 平成19年度11月26日-11月27日
- 12) 金澤智、石谷閑、石谷太、松本邦弘、岡本 尚. MAPK 様キナーゼ NLK による新規 HIV 転写調節機構の解析. 第21回日本エイズ学会学術集会総会. 広島国際会議場. 平成19年11月28日-30日
- 13) 金澤智、水野伸弘、吉田俊治、岡本 尚. 新規調節リウマチモデル動物(D1CC マウス)を用いた抗リウマチ薬の有効性の検討. 第30回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜. 平成19年12月11日-15日
- 14) 朝光かおり、日比悠里名、岡本 尚. Tat-TAR-PTEFb(Cyclin1)を標的とした in silico 薬剤スクリーニング. 第21回日本エイズ学会学術集会. 広島. 平成19年11月28日-30日
- 15) M. E. Cueno¹, Y. Yasutomi, A.C. Laurena and T. Okamoto. Expression of the HIV-1 Tat Gene in Tomato Plants. 第3回日独エイズシンポジウム. 広島国際会議場. 平成19年度11月26日-11月27日
- 16) A. B. Victoriano, T. Ueno, T. Suzuki, N. Miyata and T. Okamoto. Screening of novel histone deacetylase inhibitors on the HIV-1 replication in latently infected cells. 第21回日本エイズ学会学術集会. 総会. 広島国際会議場. 平成19年11月28日-30日
- 17) A. B. Victoriano¹, T. Ueno, K. Asamitsu¹, T. Suzuki, N. Miyata, N. Barzaga and T. Okamoto. Production of Immunogenic Tat Proteins in Tomato Plants. 第21回日本エイズ学会. 広島. 平成19年11月28日-30日
- 18) Nan Gao, Kaori Asamitsu, Yurina Hibi, Takashi Okamoto. 第30回日本分子生物学会年会. パシフィコ横浜. 平成19年12月11日-15日
- 19) Marni E. Cueno, Antonio C. Laurena, Yasuhiro Yasutomi, Nina Gloriani-Barzaga and Takashi Okamoto. Expression of the HIV-1 Tat Gene in Tomato Plant. 第30回日本分子生物学会年会. パシフィコ横浜. 平成19年12月11日-15日
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)なし。

厚生労働科学研究費補助金（社会保障国際協力推進研究事業）
分担研究報告書

HIV 抗原を保持したナノ粒子による免疫応答に関する研究

分担研究者 馬場昌範 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科教授

研究要旨：ポリ（ γ -グルタミン酸）（ γ -PGA）を主成分とする生分解性ナノ粒子を創成するとともに、種々のタンパク質やペプチドをナノ粒子の内部に封入、あるいは表面に固定化することに成功した。 γ -PGA ナノ粒子は非常に効率良く抗原提示細胞である樹状細胞に取り込まれること、またその後樹状細胞を活性化（成熟化）させることが証明された。さらに、HIV-1の各種抗原を内包もしくは表面固定化した γ -PGAナノ粒子を用いてマウスを免疫したところ、非常に強い抗原特異的細胞性免疫を誘導できることを明らかにした。

A. 研究目的

高分子ナノ粒子は安定したタンパク抗原のデリバリーシステムとして注目されている。我々は納豆の糸の成分であるポリ（ γ -グルタミン酸）（ γ -PGA）を用いて、生分解性のナノ粒子（直径約 200 nm）を作成し、それを用いたタンパク抗原の免疫細胞に対するデリバリーと免疫賦活作用（アジュバント効果）について、検討してきた。その結果、これまでに卵白アルブミン（OVA）を用いた実験において、樹状細胞による OVA の取り込みは、OVA をナノ粒子に内包することにより著明に増加し、また取り込まれた OVA は時間の経過とともに細胞内へ徐々に放出されることを明らかにした。さらに、 γ -PGA ナノ粒子は樹状細胞の活性化（成熟）を誘導することか

ら、それ自身がアジュバント効果を有することが示唆されている。そこで本研究では、ナノ粒子の抗エイズワクチンへの可能性を探る目的で、HIV-1の各種抗原をナノ粒子の内部に封入もしくは表面に固定化し、それらをマウスに免疫することによって、どのような抗原特異的免疫応答が得られるかについて検討した。

B. 研究方法

マウスを用いた免疫試験は、PBS、gp120 単独、gp120 を固定化したナノ粒子（gp120-NPs）、gp120+コレラトキシン B サブユニット（CTB）を経鼻に 1 回投与し、10 日後にマウス脾細胞中の抗原特異的 CD8⁺ T 細胞を測定した。一方、p24 抗原については、PBS、p24 単独、p24 を固定化したナノ粒子

(p24-NPs), p24 とナノ粒子を単純に混合したもの (p24+NPs) を皮下に1週間隔で3回投与し、最後の免疫から10日後に血液とマウス脾細胞を採取した。

(倫理面への配慮)

本研究では患者からの臨床検体は実験に用いていない。

C. 研究結果

gp120-NP を用いた経鼻免疫により、高い抗原特異的 CD8⁺ T 細胞の誘導が観察された。(図1)。

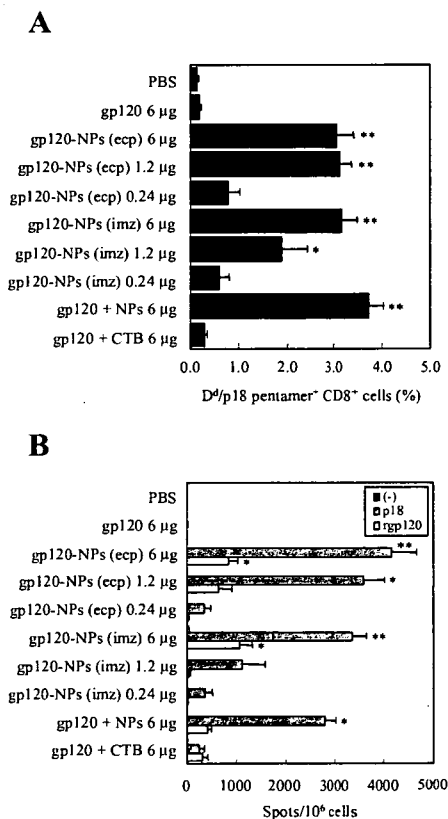


Figure 1. Induction of gp120-specific CD8⁺ T-cell responses by gp120-NPs. Mice were intranasally immunized once with the indicated antigens. Spleen lymphocytes were isolated on day 10 after immunization. (A) Antigen-specific CD8⁺ T cells were detected by H-2D^d/p18 pentamer staining. Data are

expressed as the percentage of the gated CD8⁺ T cells that bound to the pentamer, as measured by flow cytometry. All data represent mean ± SEM in four mice per group. Statistical analysis was carried out in comparison with the gp120 + CTB group. *, $p < 0.05$, **, $p < 0.001$. (B) Spleen lymphocytes were evaluated for IFN- γ production by ELISPOT after stimulation with no peptide, the p18 peptide (5 $\mu\text{g/ml}$), or recombinant gp120 (5 $\mu\text{g/ml}$). Data are expressed as the number of antigen-specific spots per million cells. All data represent mean ± SEM in four mice per group. Statistical analysis was carried out in comparison with the gp120 + CTB group. *, $p < 0.05$, **, $p < 0.001$.

また、誘導された CD8⁺ T 細胞は functional であり、抗原特異的な CTL 活性を有していた (図2)。

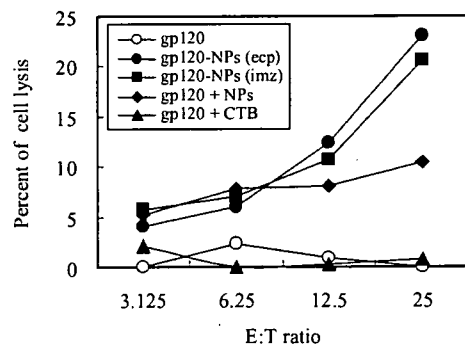


Figure 2. Antigen-specific cytotoxic T-cell responses by gp120-NPs. Spleen lymphocytes were cultured for 4 days in the presence of the p18 peptide (10 $\mu\text{g/ml}$). The cells were harvested and used as the effector cells to assess P815 target cell lysis by LDH release after overnight incubation with medium alone or the p18 peptide. Data are expressed as the peptide-specific lysis calculated by subtracting the percent specific lysis of the control target cells from the percent

specific lysis of the peptide-pulsed target cells at the indicated effector-to-target (E:T) ratio.

HIV-1 p24 抗原内包ナノ粒子の皮下免疫実験では、p24 抗原単独皮下免疫群と比較して、有意な抗原特異的 γ -IFN 産生 T 細胞の活性化と血清中の抗体価上昇を認めた (図 3)。一方、p24 抗原とナノ粒子を単純に混合して免疫した場合には、血清中の抗体価上昇は認められたものの、有意な γ -IFN 産生 T 細胞の活性化は認められなかった。このことは、抗原をナノ粒子へ内包することが、細胞性免疫の誘導に重要であることを示唆している。

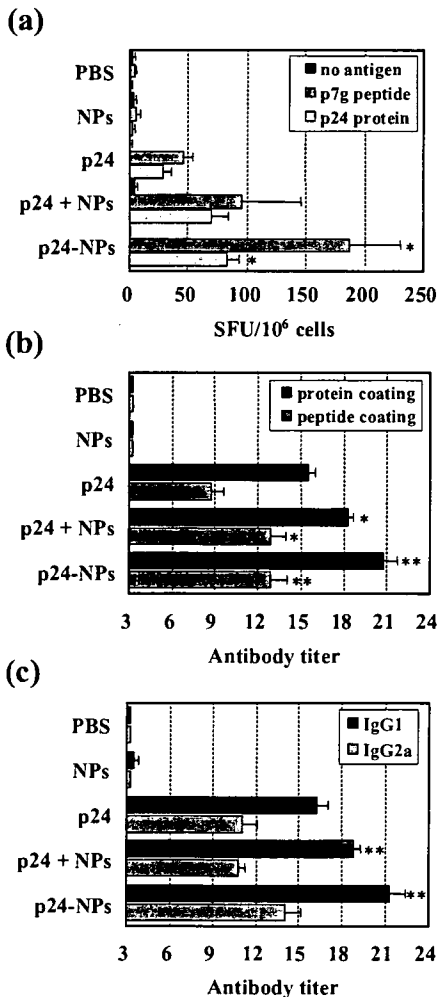


Figure 3. Induction of cellular and humoral immune responses by HIV-1 p24-NPs. Mice were subcutaneously immunized three times with PBS, nanoparticles alone, p24 alone, a mixture of p24 and nanoparticles (p24 + NPs), or p24-NPs at one-week interval. (a) Spleen cells were restimulated with the p7g peptide or p24 antigen. The number of IFN- γ -producing cells was measured by ELISPOT. Data represent the mean \pm SEM from four groups of mice. (b) Sera were tested for their endpoint titers of p24-specific IgG antibodies, as determined by ELISA using recombinant p24 protein or an epitope peptide. Data represent the mean \pm SEM from four groups of mice. (c) Sera were also tested for their endpoint titers of p24-specific IgG1 and IgG2a antibodies, as determined by ELISA using recombinant p24 protein. The results represent the mean \pm SEM four groups of mice. *, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$ (vs. p24 alone).

D. 考察

本研究では、ナノ粒子に HIV-1 抗原である gp120 および p24 を内包することにより、何れの場合にも強い抗原特異的な細胞性免疫の誘導が確認された。興味あることに、gp120 の経鼻免疫では抗原特異的な液性免疫 (抗体) の誘導は認められなかったが (data not shown), p24 の皮下免疫では高い IgG の産生が観察された。この違いが、抗原の種類によるものなのか、あるいは投与経路 (経鼻 VS 皮下) によるものなのか明らかにする必要があり、現在実験が継続中である。また、gp120-NPs を用いた経鼻免疫により、早期にエフェクターメモリーが確認でき、セントラルメモリーも長期にわたり観察できた。gp120-NPs 投与後 8 ヶ月のマウ

スに再度 gp120-NPs を投与すると、10 日後に 2 倍量の抗原特異的 CD8⁺ T 細胞が誘導され、ブースト効果を確認する事ができた (data not shown)。この結果は抗原を内包したナノ粒子により、抗原特異的な免疫記憶が長期にわたって持続する可能性を示唆している。

E. 結 論

ナノ粒子は優れた抗原デリバリーの担体としてのみではなく、それ自身がアジュバント効果を持ち、強い抗原特異的な細胞性免疫を誘導できる能力を有しているため、各種 HIV-1 抗原と組み合わせて用いることで、新しい抗エイズワクチンになる可能性があると思われる。

F. 研究発表 (本研究に直接関係するもの)

1. 論文発表

1. Uto T, Wang X, Sato K, Haraguchi M, Akagi T, Akashi M, Baba M. Targeting of antigen to dendritic cells with poly(γ -glutamic acid) nanoparticles induces antigen-specific humoral and cellular immunity. *J. Immunol.* **178**: 2979-2986 (2007).
2. Akagi T, Wang X, Uto T, Baba M, Akashi M. Protein direct delivery to dendritic cells using nanoparticles based on amphiphilic poly(amino acid) derivatives. *Biomaterials* **28**: 3427-3436 (2007).

3. Wang X, Uto T, Akagi T, Akashi M, Baba M. Induction of potent CD8⁺ T-cell responses by novel biodegradable nanoparticles carrying human immunodeficiency virus type 1 gp120. *J. Virol.* **81**: 10009-10016 (2007).
4. Wang X, Uto T, Akagi T, Akashi M, Baba M. Poly(γ -glutamic acid) nanoparticles as an efficient antigen delivery and adjuvant system: potential for an anti-AIDS vaccine. *J. Med. Virol.* **80**: 11-19 (2008).

2. 学会発表

1. Baba M, Wang X, Uto T, Akagi T, Akashi M. Poly(γ -glutamic acid) nanoparticles as an efficient antigen delivery and adjuvant system to dendritic cells: potential application to anti-AIDS vaccine. *20th Joint Meeting of AIDS Panel, Japan-U.S. Cooperative Medical Science Program*, September 14, 2007, Monterey, CA, USA.
2. Uto T, Wang X, Akagi T, Zenkyu R, Akashi M, Baba M. Biodegradable nanoparticles induce antigen-specific T cell response through dendritic cell maturation. *Vaccine Congress*, December 9, 2007, Amsterdam, The Netherlands.

G. 知的財産権の出願・登録状況

今年度、本研究に関するものでは、出願および取得特許はない。

厚生労働科学研究費補助金（社会保障国際協力推進研究事業）
分担研究報告書

HIV 感染症罹患個体における特異的炎症マーカーの検索

分担研究者 東北大学大学院医学系研究科 服部俊夫

研究要旨：HIV感染者にとって結核感染の予知は極めて重要である。以前よりある結核診断抗体法(TBGL 抗体)は結核発症者の60-90%が陽性になることが知られている。我々は炎症マーカーと抗TBGL 抗体価が相関することを見出したので、エイズを発症した結核患者のCRP値とTBGL 抗体値の相関を検討した。TBGL値は1例を除き低値であったが、これらの症例のTBGL 抗体値は、CRP値と相関を示した。

■ 研究協力者

芦野有悟、齋藤弘樹

東北大学病院感染症・呼吸器内科
ホルロ

東北大学大学院医学系研究科
李シェンウェイ 白澤基紀

(財)エイズ予防財団
東京都立府中病院 呼吸器内科
水澤昌子

A. 研究目的

HIV感染者は様々な日和見感染症に罹患するが、結核の罹患は空気感染するという点では大きな公衆衛生的課題を含む。またサブサハラではHIV感染者の半数が結核に感染し、その相当数がXDR-TBに感染しているという。結核感染を知る目的ではPPD皮膚反応や、クオンチフェロンやエリススポットなどのT細胞の反応を利用したものがよく使われる。これらの方法は潜伏感染を知る目的には精度が高いが、しかしな

がらT細胞の機能不全のHIV感染者においては感度が低いことが知られている。一方我々は最近、HIV非感染結核患者において、TBGLIgG抗体値がCRPとTBGLIgA抗体値はsCD401とそれぞれ相関することを示した。この研究ではエイズ・結核患者ではどのような結果が得られるかを検討した。

B. 研究方法

当院あるいは都立府中病院に入院中の結核を発症したエイズ患者5例を対象にした。その年齢性および検査マーカーを表1に示す。

表1：検討した症例

症例 1: HBV 重感染
症例 2: 急性感染 (CD4 67cells/ul)
症例 3: PCP
症例 4: 肺結核
症例 5: カポシ肉腫

研究開始に先立って、東北大学医学部倫理

委員会・都立府中病院に、実験計画書を提出し承認を受けた。患者に対しては、文書と口頭で研究計画を説明し、研究への協力の同意を得た上で、末梢血の採血を行い、血漿を測定に使用した。またCD4細胞数も同時に測定した。一例についてはTBGL抗体が陽性の粟粒結核であった。(図1) この例についてはほかの炎症マーカーも検索した。この例では、組織破壊や炎症反応のマーカーとして既に利用されているものを検索対象として、これらのマーカーがHAART治療によってどのように変動するのかを経時的に測定した。測定対象は、オステオポンチン(OPN)、ネオプテリン、エンドトキシン、プロカルシトニン、とした。

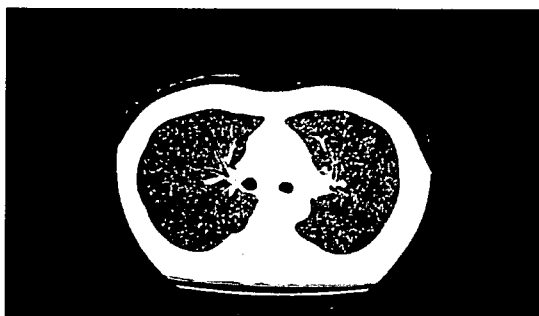


図1：粟粒結核の一例(47歳 男)

病歴

H19.6上 発熱 無治療で改善

7/3頃 38℃台発熱 食欲減退 咳

7/10 受診 胸部 CT 両側全肺野にびまん性粒状野

7/24 入院 胃液 TB 塗末陽性 HIV 抗体陽性 (249.7)

オステオポンチン(OPN)は、分子量約41kDaの分泌性酸性リン酸化タンパク質で、乳汁、尿管尿細管、破骨細胞、骨芽細胞、マクロファージ、活性化T細胞、腫瘍組織など広く発現が認められている。オステオポンチンは感染防御の上ではCD14陽性細胞で産生され、Th1反応を誘導するIL-12の産生に必須のサイトカインとされる。

エンドトキシンは細菌感染症のマーカーの一つであり、グラム陰性菌が壊れるときに放出される。敗血症を引き起こしたり、発熱を誘発したりする。前述のように、HIV感染個体における免疫刺激状態の指標として有望である。

プロカルシトニン(Procalcitonin)はカルシトニンの前駆物質である。甲状腺のC細胞で産生。重症細菌感染症や敗血症のマーカーとして利用される。全身性の炎症反応を示す細菌感染症で高い値を示す一方で、ウイルス感染症では上昇しない。

測定方法

オステオポンチンとGal-9haは、ELISAで測定した。ネオプテリンは、HPLC、エンドトキシンは比濁時間分析法、プロカルシトニンはRIA2法によった。

C. 結果

エイズ/結核患者の抗TBGL抗体値は1例を除き陰性であったが、陰性の4例はCRP値とよく相関した。(図2)

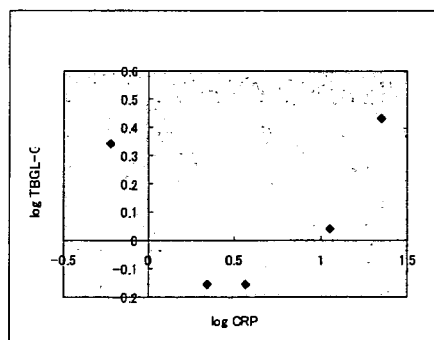


図2：TBGL抗体とCRPの相関

1例のTBGL抗体陽性例は粟粒結核であった。この症例では、HAART治療によってTBGL抗体値が低くなった。(図3)

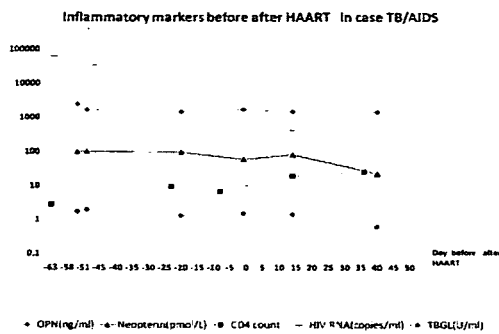


図3：HAART 治療による TBGL 抗体値変化

我々は空洞病変を有する結核患者に TBGL 抗体が高いことを示しているが、その原因的背景はここにみられる肉芽腫であろうと思う。

この患者の TBGL 抗体値は結核治療中は余り変動しないが、HAART の導入によりネオプテリンとともに低下し、抗体価はマクロファージの活性化と関与すると思われる。

D. 考察

HIV 感染症における結核診断は困難な点が多い。原因は PPD にしろ、クオンチフェロンにしろ、T 細胞の機能を利用した診断法である。また T 細胞はメモリー機能を有しているので、潜伏感染をも検出する。一方糖脂質を抗原とした TBGL 抗体測定法は抗体そのものが余り T 細胞機能に影響を受けないという点とさらに抗原が糖脂質であるという特異性より疾患発症時に上昇する炎症マーカーとしての特性を有している。本研究でも抗体値は低値であっても CRP とよく相関した。一方で粟粒結核患者では CD4 数がほとんどないにも関わらず、陽性を示し、結核の治療よりも HAART 治療により低下傾向が明らかになった。これらのことは HIV 感染による免疫活性化

が抗 TBGL 抗体を誘導するメカニズムがある可能性を示唆している。

E. 結論

5 例の AIDS 患者について HAART 治療によって炎症マーカーがどのように変動するのかを検討した。その結果、ウイルス量の現象に連動しないマーカーとして OPN を得た。このことは OPN が IRS で生じている免疫刺激状態のマーカーとなる可能性を示している。

F. 研究発表

査読あり論文

1. Inoue Y, Tanaka N, Tanaka Y, Inoue S, Morita K, Zhuang M, Hattori T, Sugamura, K. Clathrin-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into target cells expressing ACE2 with the cytoplasmic tail deleted. *J. Virol.* 2007. Aug;81(16):8722-9.
2. Zhang J, Yamada O, Kawagishi K, Yoshida H, Arakia H, Yamaoka S, Hattori T, and Shimotohno K. Up-regulation of hepatitis C virus replication by human T-cell leukemia virus type I-encoded Tax protein. *Virology*, 369(1): 198-205, 2007
3. Usami O, Ashino Y, Komaki Y, Tomaki M, Irokawa T, Tamada T, Hayashida T, Teruya K, Hattori T. Efavirenz-induced neurological symptoms in rare homozygote CYP2B6 *2/*2 (C64T). *Int. J. STD AIDS.* 2007 Aug;18(8):575-6.
4. Zhang J, Hattori T. Small RNA Molecules as Therapeutic Gents for Viral Infectious Diseases, *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2: 103-113, 2007

5. Tamada T, Nara M, Tomaki M, Ashino J, Hattori T. Secondary bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with carbamazepine-induced hypogammaglobulinemia. *Thorax*, Jan. 62: 100,2007
6. Tomaki M, Sugiura H, Koarai A, Komaki Y, Akita T, Matsumoto T, Nakanishi A, Ogawa H, Hattori T, Ichinose M. Decreased expression of antioxidant enzymes and increased expression of chemokines in COPD lung. *pulmonary pharmacology & Therapeutics*. 20: 596-605, 2007
7. Shishido Y, Mitarai S, Otomo K, Seki M, Sato A, Yano I, Koyama A, Hattori T. Anti-tuberculosis drug susceptibility testing of *Mycobacterium bovis* BCG. *Int J Tuberc Lung Dis*. 11(12): 1334-8, 2007
8. Usami O, Nara M, Tamada T, Kitamuro T, Tomaki M, Ashino Y, Onodera K, Miyazaki S, Moriya T and Hattori T. Systemic Sarcoidosis Associated with Double Cancers of the Esophagus and Stomach. *Internal Medicine*, Vol.46 (2007), No. 24. (case report)
9. Mizusawa M, Kawamura M, Takamori, M, Kashiyama T, Fujita A, Usuzawa M, Saitoh H, Ashino Y, Yano I, Hattori T. Increased synthesis of anti-TBGL IgG and IgA with cavity formation in pulmonary tuberculosis. *Clinical Vaccine and Immunology*. (in press)

書籍

1. 服部俊夫, AIDS とはどのような病気か, 井村裕夫(編), わかりやすい内科学 (第3版), 文光堂, 東京, 441-443, 2008.
2. 服部俊夫, 岡田信司. HIV 感染症. 佐藤

徳太郎(編) 内部障害のリハビリテーション. 医歯薬出版株式会社 213-228,2007

国際学会発表

1. Hattori T, Peng X, Usami O, Ling H, Zhuang M, Suzuki H. Isolation of CD4-independent HIV-1 from a patient with Pneumocystis pneumonia that can efficiently enter and replicate in primary cultured human hepatocytes through CXCR4. Late breaker presentation. 4th IAS Conference on HIV pathogenesis, Treatment and Prevention., Sydney, Australia, 22-25 July 2007
2. T. Hattori, Y. Suzuki, O. Usami, H. Saitoh, Y. Ashino, A. Theo, H. Kikuchi, Y. Oshima, L. Obi. Towards the discovery of novel anti-HIV agents in South-African herbs Application of a novel CD4 independent isolate SDA-1 1st Tohoku University Innovation Forum, San Francisco, 招待講演, 2007.
3. Usuzawa M, Haorile, Imamura J, Pyanoot J, Warunya P, Medina P, Demetria CS, Miranda ME, Suzuki Y, Oshitani H, Hattori T. Anti-Rabies Antibodies in Japanese Volunteers Immunized with Imported Vaccine. Joint International Tropical Medicine Meeting. Bangkok, 29-30 November 2007,

国内学会

1. Theo Andros, 鈴木康弘, 菊地晴久, 今村淳治, 大島吉輝, 服部俊夫. 南アフリカの薬用植物からの抗 HIV 成分の単離. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会. 広島 2007. 11. 28,
2. 今村淳治, 鈴木康弘, 肖鵬, 宇佐美修, Warunya Promjunyakulkl, 服部俊夫. 初代培

養正常ヒト肝細胞および B 細胞に感染増殖する CD4 非依存性 HIV-1 臨床株 SDA-1 の検討. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会.

広島, 2007. 11. 28.

3. 鈴木康弘, 横山勝, 佐藤祐徳, Warunya Promjunyakul, 今村淳治, 服部俊夫. CD4 非依存性 HIV-1 臨床分離株 SDA-1 の責任領域のコンピューター及び分子生物学的な解析. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会, 広島, 2007. 11. 28.

4. Min Zhuang, Hiroyuki Suzuki, Toshio Hattori. Medicinal herb extract inhibits internalization of Transferrin receptor. Toward Advanced Use of African Resources in Plant Science, 横浜 2007.11.20.

5. 井上雄喜, 田中伸幸, 井上真吾, 森田公一, 庄 敏, 服部俊夫, 菅村和夫. ACE2 細胞内領域欠損受容体を介した SARS-CoV 感染機構. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会, 札幌 2007.10.21-23.

6. 庄 敏, 鈴木康弘, 蔣 虹, 張 連峰, 秦 川, 服部俊夫. 桂皮のブタノール画分とタンニン酸はトラスフェリンのエンドサイトーシスを阻害し、SARS ウイルスの感染も阻止する. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2007.10.21-23.

7. 服部俊夫. ウイルス感染とバイオディフェンスー注目される補中益気湯の可能性ー. インフルエンザ ストラテジー 2007 ~漢方医学から考える~. 2007. 10. 20, 盛岡

8. 井上雄喜, 田中伸幸, 田中義乃, 井上真吾, 森田公一, 庄 敏, 服部俊夫, 菅村和夫. SARS-CoV 感染における受容体 ACE2 細胞内領域の役割. 第 61 回日本細菌学会東北支部総会, 仙台 2007. 8. 23-24.

厚生労働科学研究費補助金（社会保障国際協力推進研究事業）
分担報告書
結核 HIV 共感染の疫学に関する研究

分担研究者

山田紀男（結核予防会結核研究所）

研究協力者

Surin SUMANAPUN（Provincial Health Office, Chiang Rai, Thailand）

Sriprapa NATENIYOM（Department of Disease Control, MOPH, Thailand）

野内英樹（長崎大学国際連携研究戦略本部）

剣陽子（JICA カンボジア結核対策プロジェクト）

研究要旨：HIV 感染は結核発病のリスクを上昇させ、結核疫学状況悪化に関与して要因となっている。カンボジア国、タイ国チェンライ県は、過去に行われた研究・調査から HIV 流行とその後の HIV 感染者の減少を経験した地域と判断されている。このような地域で HIV 合併結核がどのように経過したかをサーベイランス情報及び既存の調査結果を活用し分析・検討した。今後、さらに詳細な検討は必要であるが、タイ国チェンライ県では結核発生に対する HIV 流行の影響は減少していると考えられた。カンボジア国においても減少している可能性が示唆されたが、結核対策拡大等による調査対象集団の変化などを考慮した検討がさらに必要と考えられた。

A. 研究目的

HIV 感染は結核発病のリスクを上昇させ、結核疫学状況悪化に関与して要因となっている。タイ国、カンボジア国は、過去に行われた研究・調査によると HIV 流行とその後の減少を経験した国と判断されている。このような地域で HIV 合併結核発生がどのような経過をたどったかを分析する。

B. 研究方法

記述的疫学的手法及び分析的疫学手法として HIV による結核の相対危険度及び人口寄与率の推移の推定を行い、HIV 流行と HIV 合併結核の動向を分析する。

（1）タイ国では、1990 年代初頭に HIV 流行の主要な地域であったタイ国最北端のチェンライ県を対象とする。当地では 1995 年より財団法人結核予防

会結核研究所がタイ保健省、チェンライ県保健局と国際共同研究の一環として実施している結核・HIV 合併結核サーベイランス情報を活用し、HIV 陽性結核の年次推移を分析する。チェンライ県では、2001 年後半から HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) が導入されたが、今回の分析では主として HAART の影響が無い時期の状況を分析するため、1995 年から 2002 年までの期間を対象とした。

（2）カンボジア国については全国を対象とし、結核患者中の HIV 陽性率の推移と、Antenatal Clinic (ANC) の HIV 陽性率及び推定 HIV 陽性率の推移の分析を行う。ANC 及び一般人口集団における HIV 陽性率調査は国家エイズ対策プログラム (National Centre for HIV/AIDS, Dermatology and STDs: NCHADS) が収集・発表しているデータを用いる。結核患者中の HIV 陽性率については、

同様に NCHADS 調査 (1996,1997, 1999,2000,2002 年) 及び国家結核対策センター(CENAT)が実施した全国調査 (2003 年、2005 年) 結果を利用した。NCHADS では、一般成人人口 (19-49 歳) の推定 HIV 既感染率の推定を、推定した女性の陽性率と結核患者中の HIV 陽性率の男女比から一般男性人口中の HIV 陽性率を推定している。よって、HIV 推定値は、結核と HIV の相関に影響を受けることになるため、女性集団に限った分析も行った。NCHADS 調査における女性結核患者中の HIV 陽性率は、NCHADS 報告の男女合計陽性率と陽性率の性比から、結核患者数の男女比が WHO に報告されている塗抹陽性結核に於ける男女比と同じと仮定して算出した。

結核罹患への HIV の相対危険度 (Relative Risk) 及び人口寄与率 (Population Attributable Fraction: PAF) は以下のように定義した。

RR: 結核患者での HIV 陽性のオッズと人口中の HIV 陽性のオッズのオッズ比 (OR) を用いて、

$$\left\{ \frac{\text{結核患者中の HIV 陽性率}}{(1 - \text{結核患者中の HIV 陽性率})} \right\} / \left\{ \frac{\text{一般人口での HIV 陽性率}}{(1 - \text{一般人口中の HIV 陽性率})} \right\}$$

と定義する。一般人口中の HIV 陽性率は、標本調査による一般に存在しないため、ANC で調査結果やそれに基づき推計されている値を利用した。

PAF: 上記 RR と、結核患者中の HIV 陽性率に基づき

$$\text{結核患者中の HIV 陽性率 (p')} \times \text{RR} / (1 - \text{RR})$$

とした。

(倫理的配慮) 本研究は既存の調査情報及び HIV 合併結核サーベイランス情報を活用しているため、インフォームドコンセントは必要ない。

C. 結果

(1) タイ北部 (チェンライ県): タイ国は 1990 年初頭までに急激に HIV 新規感染率が増加した後、抗エイズウイルス薬が広く可能になる前に新規

感染が減少した地域である。Sentinel Surveillance による ANC での HIV 陽性率は 1991 年から 1992 年に急速に上昇し、1992 年から 1992 年から 1995 年まではほぼ一定で推移し、1996 年から明らかな減少が続いていた。各医療施設で実施される結核患者への HIV 検査はカウンセリング検査で実施されるため、HIV 不明例があり、この中には HIV 陽性のものもあると考えられるが、今回の分析では陽性と判明しているもののみを HIV 合併結核として分析した。HIV 陽性結核の推移は、1990 年初頭より増加しているが、1998 年にピークをもちその後減少している。年齢別推移を見ると 25-34 歳では 1998 年にピークをもち推移し、年齢層があがるにつれて、増加傾向が遷延している (図 1)。なお 2001 年より HAART が一般保健サービスに導入されたが、2002 年までは、例数は少ないため、結核罹患率への影響が少ないと判断される。

(2) カンボジア: NCHADS による一般人口 HIV 陽性率推計を用いると、全体として OR、PAF とともに 2003 年をピークに、2005 年は横ばい乃至軽度減少が見られた。なお、2007 年に実施された調査の暫定値 (7.8%) と、2007 年の一般人口 HIV 陽性率が 2006 年の推計と同じと仮定した場合 (0.9%) は、OR 及び PAF の 2003 年以降の軽度減少傾向が見られた。NCHADS による HIV Sentinel Survey 及び全国結核患者 HIV 陽性率から算出された女性結核患者の HIV 陽性率と、ANC の HIV 陽性率推定値を用いて、女性のみを対象に OR と PAF の推定を行うと、2005 年まで OR は上昇しているが、PAF は 2003 年から 2005 年は横ばい又は軽度減少で推移していた (図 2)。

D. 検討

両研究対象地域は、HIV 感染予防対策効果による HIV 新規感染減少及び HAART が一般保健サービスとして導入される前の高い死亡率の結果、一般人口集団における HIV 既感染率は減少傾向にあると判

断される地域である。タイ国チェンライ県では、HIV 検査結果は日常診療で行われるようなカウンセリング検査のため、HIV 不明（未検査）例が存在し、その影響を考慮した分析を実施する必要がある。しかし HAART が一般診療に広く取り入れられる前の時期に、妊婦での HIV 陽性率減少の後に HIV 合併結核減少とその減少が若年者で顕著なことが観察されたことから、この観察期間での HIV 合併結核の減少は主として HIV 既感染率の減少を反映していると考えられた。カンボジア国においても、2003 年と 2005 年を比べると OR 推定値は依然上昇している一方で PAF 推定値は横ばい又は軽度減少で、HIV 感染の結核への影響が近年減少しはじめている可能性が示唆されたと考えられる。しかしながら、分析に用いた情報で考慮すべき問題点として、各調査間の比較可能性がある。例えば、結核対策の改善に伴い HIV 陽性率の低いと考えられるような地域（僻地等）での患者発見が向上した場合は、調査対象である新登録結核患者中の HIV 陽性率は減少する方向に観察値が偏る可能性はある。ANC における HIV 陽性率が一般女人口中の HIV 陽性率の代用として用いることの適切性も検討が必要である。よって、2005 年に観察された減少傾向が続くかどうか、2007 年調査の確定値との比較等今後も HIV 合併率の継続観察が必要であろう。この際に、患者発見サーベイスが比較的安定していると考えられる地域における年次推移を観察することも有用な分析方法を考えられる。また 2001 年には 71 人であった HAART 受療者が、2006 年 12 月時点で 20131 人になっており（NCHAD, 2007）、HIV 感染者コホート研究等で HAART の HIV 合併結核発生への影響を検証していくことも必要と考えられる。

E. 結論

得られる情報の質には制限があるが、タイ国チェンライ県では結核罹患率への HIV 感染の影響は減少傾向にあることが示唆された。カンボジア国でも、

近年減少している可能性は示唆されたが、確定した調査結果では減少を示唆する所見が 1 回のみであること、結核対策の改善による調査対象集団における HIV 陽性率に与える影響等の調査間の比較可能性を検討する必要があり、結論を得るためには調査・サーベイランス等に基づき継続して観察することが必要と考えられる。

図 1 : HIV 合併結核の年齢階層別推移 (タイ国チェンライ県、1990-2002 年)

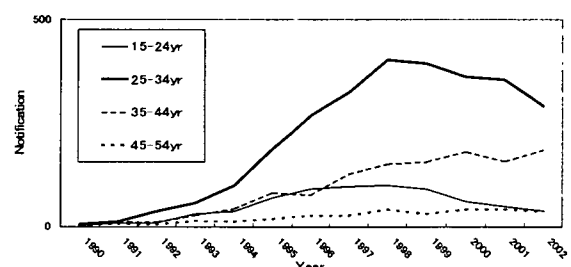
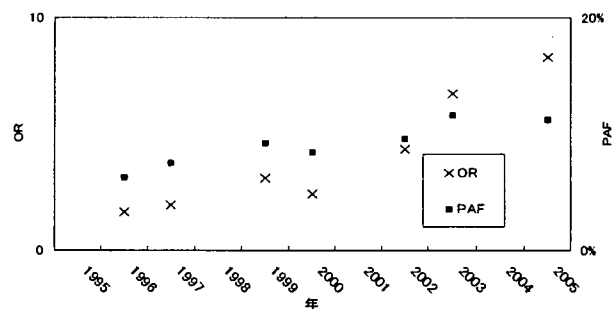


図 2 : 女性結核における HIV の OR と PAF (カンボジア国、1995-2005 年)



F. 発表

- 1.論文発表：なし
- 2.会議報告：Norio YAMADA, Surin SUMANAPUN, et al. The review of TB trend in the area which experienced HIV epidemic in a province of northern Thailand (preliminary analysis). US-Japan Cooperative Medical Science Program. 42nd Tuberculosis and Leprosy Research Conference. September, 2007. China

G. 知的省有権の出願・所得状況：特になし

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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
高橋秀実							
高橋秀実	特異免疫およびその賦活法に関する基本原理	林英生、岩本愛吉、神谷茂、高橋秀実	ブラック微生物学（第2版）	丸善出版	東京	2007	495-533
杉浦 互							
杉浦 互	感染症の治療と薬剤耐性.	山本健二、吉開泰信、光山正雄、中山俊憲、赤川清子、瀬谷司、上出利光、岡田則子、住本英樹、川畑俊一郎、朽津和幸、小林茂人、大野尚仁	生体防御医学辞典	朝倉書店	東京	2007	66-71
服部俊夫							
服部俊夫	AIDSとはどういう病気か	井村裕夫	わかりやすい内科学（第3版）	文光堂	東京	2008	441-443
服部俊夫、岡田信司.	HIV感染症	佐藤徳太郎	内部障害のリハビリテーション	医歯薬出版株式会社	東京	2007	213-228

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山本直樹					
Ryo A, Tsurutani N, Ohba K, Kimura R, Komano J, Nishi M, Soeda H, Hattori S, Perrem K, Yamamoto M, Chiba J, Mimaya J, Yoshimura K, Matsushita S, Honda M, Yoshimura A, Sawasaki T, Aoki I, Morikawa Y, Yamamoto N.	SOCS1 is an inducible host factor during HIV-1 infection and regulates the intracellular trafficking and stability of HIV-1 Gag.	PNAS	105	294-299	2008
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/IL2Rγ ^{null} mice develop human lymphoid system and induce long-lasting HIV-1 infection with specific humoral immune responses.	Blood	109	212-218	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe S, Ohta S, Yajima M, Terashima K, Ito M, Mugishima H, Fujiwara S, Shimizu K, Honda M, Shimizu N, <u>Yamamoto N.</u>	Humanized NOD/SCID/IL2R γ^{null} mice transplanted with hematopoietic stem cells under nonmyeloablative conditions show prolonged life spans and allow detailed analysis of human immunodeficiency virus type 1 pathogenesis.	J Virol	81	13259-13264	2007
Tsurutani N, Yasuda J, <u>Yamamoto N</u> , Choi BI, Kadoki M, Iwakura Y.	Nuclear import of the preintegration complex is blocked upon infection by human immunodeficiency virus type 1 in mouse cells.	J Virol	81(2)	677-688	2007
Kubo Y, Yokoyama M, Yoshii H, Mitani C, Tominaga C, Tanaka Y, Sato H, <u>Yamamoto N.</u>	Inhibitory role of CXCR4 glycan in CD4-independent X4-tropic human immunodeficiency virus type 1 infection and its abrogation in CD4-dependent infection.	J Gen Virol	88	3139-3144	2007
Someya K, Xin KQ, Ami Y, Izumi Y, Mizuguchi H, Ohta S, <u>Yamamoto N</u> , Honda M, Okuda K.	Chimeric adenovirus type 5/35 vector encoding SIV gag and HIV env genes affords protective immunity against the simian/human immunodeficiency virus in monkeys.	Virology	367	390-397	2007
Shimizu S, Urano E, Futahashi Y, Miyauchi K, Isogai M, Matsuda Z, Nohtomi K, Onogi T, Takebe Y, <u>Yamamoto N</u> , Komano J.	Inhibiting lentiviral replication by HEXIM1, a cellular negative regulator of the CDK9/cyclin T complex.	AIDS	21	575-582	2007
俣野哲朗					
Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Takeda A, Igarashi H, Watkins DI, <u>Matano T.</u>	Long-term control of simian immunodeficiency virus replication with central memory CD4 $^+$ T-cell preservation after non-sterile protection by a cytotoxic T lymphocyte-based vaccine.	J Virol	81	5202-5211	2007
Tsukamoto T, Yuasa M, Yamamoto H, Kawada M, Takeda A, Igarashi H, <u>Matano T.</u>	Induction of CD8 $^+$ cells able to suppress CCR5-tropic simian immunodeficiency virus SIVmac239 replication by controlled infection of CXCR4-tropic simian-human immunodeficiency virus in vaccinated rhesus macaques.	J Virol	81	11640-11649	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高橋秀実					
Watanabe Y., Watari E., Matsunaga I., Hiromatsu K., Dascher C.D., Kawashima T., Norose Y., Simizu K., <u>Takahashi, H.</u> , Yano I., Sugita M.	BCG vaccine elicits both T-cell mediated and humoral immune responses directed against mycobacterial lipid components.	Vaccine	24	5700-5707	2007
Nakagawa Y., Kikuchi H., <u>Takahashi H.</u>	Molecular analysis of TCR and peptide/MHC interaction using P18-I10-derived peptides with a single D-amino acid substitution.	Biophysical J	92	2570-2582	2007
Takahashi M., Watari E., Shinya E., Shimizu T., <u>Takahashi H.</u>	Suppression of virus replication via down-modulation of mitochondrial short chain enoyl-CoA hydratase in human glioblastoma cells.	Antiviral Res	75	152-158	2007
Wakabayashi A., Nakagawa Y., Shimizu M., Moriya K., Nishiyama Y., <u>Takahashi H.</u>	Suppression of Already Established Tumor Growing through Activated Mucosal CTLs Induced by Oral Administration of Tumor Antigen with Cholera Toxin.	J Immunol	in press		2007
山西慎吾、神谷茂、 <u>高橋秀実</u>	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	8	22-26	2007
<u>高橋秀実</u>	母乳を介したエイズウイルスの感染伝播.	日本エイズ学会誌	9	11-16	2007
<u>高橋秀実</u>	第5回日本中医学交流会大会：感染症に対する温病治療-SARSは攻略できるか.	中医臨床	28	374-379	2007
<u>高橋秀実</u>	ワクチンによる特異的免疫機能の誘導：ヒトにおける抗原特異的免疫機構.	治療学	41	1041-1045	2007
<u>高橋秀実</u>	$\gamma\delta$ T細胞とリウマチ様関節炎.	リウマチ科	38	565-570	2007
新谷英滋、 <u>高橋秀実</u>	樹状細胞の機能と HIV-1 Nef.	臨床免疫・アレルギー科	48	623-629	2007
<u>高橋秀実</u>	免疫応答とエネルギーのめぐり.	癒しの環境	13	印刷中	2008
若林あや子、 <u>高橋秀実</u>	感染症と栄養・機能性食品.	日本栄養学会雑誌	印刷中		2008
高橋めぐみ、 <u>高橋秀実</u>	遊離抗原による CD8+T 細胞のアポトーシス誘導.	臨床免疫・アレルギー科	印刷中		2008
<u>高橋秀実</u>	HIV に対する防御：細胞性免疫の役割.	治療学	印刷中		2008