

協力研究報告書

薬剤耐性 HIV の制御方法における新規薬剤標的としての cyclin K の評価

協力研究者 駒野 淳 国立感染症研究所 エイズ研究センター 第3室 主任研究官

研究要旨 薬剤耐性 HIV の制御方法には既存の作用機序とは異なる新規薬剤の開発が求められるが、その礎として HIV 複製の分子メカニズムを理解して宿主ウイルス相互作用を明らかにして創薬標的を見いだす必要がある。変異しやすい HIV の特性を考えると、ウイルスそのものを標的とするよりも宿主を標的とした治療方法開発が望ましいと考えられているが、ウイルス複製を抑制する以外に細胞への影響が懸念される。宿主を標的にした創薬を考える上でヒト T 細胞を使用して少なくとも培養細胞レベルでは細胞増殖に明らかな影響を与えず HIV-1 の複製を抑制するものを cDNA ライブラリーから網羅的な解析法にて同定する必要がある。本年度は cyclin K による抗ウイルス活性をヒト T 細胞株で実証することにより実験系の評価を行い、cyclin K が細胞増殖に影響を与えずに HIV-1 複製を抑制する事を証明した。これをもとにヒト cDNA ライブラリーからウイルス複製を抑制する網羅的 HIV-1 inhibitor スクリーニングを行っていききたい。

A. 研究目的

多剤併用療法が導入されてエイズ患者の予後は画期的な改善をみせた。しかし、根治療法はいまなお存在せず、HIV-1 感染者は終生治療を継続する必要がある。そのため薬剤耐性ウイルスの出現は治療上の大きな問題である。現実的な対処方法としては、既存の薬剤とは作用機序の異なる新規抗レトロウイルス薬を開発する事である。これにより既存の抗レトロウイルス薬抵抗性のウイルスも抑制する事が出来る可能性があるからである。しかし、ウイルスは変異しやすい性質があるため、薬剤抵抗性ウイルスが発生する危険性を常に持っている。そこで世界的トレンドとして、創薬標的をこれまでのようにウイルスに求めるのではなく、細胞のタンパク質を標的とするという戦略がとられるようになった。実際、CCR5 antagonist をはじめとする宿主因子を標的とする抗レトロウイルス薬は臨床試験にて phase II まで行われている。宿主因子とウイルス因子の相互作用を明らかにし、ウイルス複製のアキレス腱となる宿主—ウイルスタンパク質の相互作用をブロックすることは新世代の抗 HIV-1 戦略の重要な側面を有する事になる。

本研究は、宿主タンパク質の創薬標的をヒト遺伝子ライブラリーから網羅的手法によ

って phenotype screening することにより、ヒト T 細胞株の細胞増殖には影響しないが HIV-1 複製には負の影響をあたえる遺伝子を同定し、それらの創薬標的としての評価を行う事である。これに向けて、本年度は実験系の妥当性を示すモデルとして cyclin K 発現がもたらす細胞とウイルス複製への影響を調査した。その結果 cyclin K は HIV-1 複製を負に制御する宿主因子であると同時に細胞増殖に明らかな負の影響を与えないタンパク質であり、創薬標的として価値があることを証明する事が出来た。

B. 研究方法

N 末端に GFP または FLAG タグを導入した cyclin K のほ乳類細胞発現ベクターおよび MLV ベクターを構築した。cyclin K は invitrogen より cDNA を購入した。同様に cyclin T1 の発現ベクターおよび HA-CDK9 発現ベクターを構築した。ヒト T 細胞株である MOLT-4, MT-4, M8166 細胞に恒常的に FLAG-cyclin K を発現する細胞を樹立し、luciferase を恒常的に発現する細胞を比較対象として HIV-1 および SIV の複製を解析した。解析手法にはトランスフェクション、ウイルスの作製、細胞培養、ウイルス複製の測定、immunoprecipitation、タンパク質の検出および PCR を用いたがその詳細は Komano et al., Mol Biol Cell 2004 および Shimizu

et al., AIDS 2007 に記載されている。

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし。

C. 研究結果

cyclin K は細胞の核中に distribute し speckle 状に点在した。また CDK9 の核内 distribution とよく一致し、cyclin T1 の核内配置とも良く一致した事から、cyclin T1 と K が P-TEFb 複合体として類似した機能を発揮している事が示唆された (図 1)。一方 immunoprecipitation により Tat と HEXIM1 は cyclin T1 と結合するが、cyclin K とは相互作用しないことが明らかとなった。これは cyclin K と T1 が機能的に異なっている事も示唆している (図 1)。

transient transfection により HIV-1 の proviral DNA を 293T 細胞に導入し、同時に cyclin K を発現させると、著しいウイルス産生減少が検出され、これがウイルス RNA 発現レベルの減少と良く一致したことから、cyclin K が転写レベルで Tat 依存的 LTR 転写を抑制する可能性が示唆された (図 2)。以上の知見をもとにヒト T 細胞株による霊長類レンチウイルス複製における cyclin K の役割を解析した。MOLT-4, MT-4, M8166 細胞に恒常的に FLAG-cyclin K を発現する細胞を樹立し、luciferase を恒常的に発現する細胞を比較対象として HIV-1 および SIV の複製を測定すると、cyclin K 発現細胞にてウイルス複製が強く抑制される事が判明した。しかし細胞の増殖効率および細胞の形態には影響を与えなかった。ウイルスのレセプターや転写に関わる細胞の制御因子の発現レベルにも影響を与えなかった。これらの細胞にて single round HIV-1 infection を行い Alu-LTR PCR にてウイルスの感染初期過程における cyclin K の影響を解析すると、ウイルス侵入過程には cyclin K は影響を与えない事が判明した (図 3)。Cyclin K 発現細胞では転写翻訳の効率は対照の細胞とほぼ同じである事が adenoviral vector, HSV-1 vector, lentiviral vector による遺伝子導入による遺伝子発現解析により明らかとなった (図 3)。以上より、cyclin K は natural primate virus inhibitor であることが示唆された。

D. 考察

Cyclin K は細胞の転写に関与するタンパク質であり、Cyclin T1 や T2 と同様に CDK9 と結合して P-TEFb として機能する。Cyclin K は他の二つの cyclin に比較して短い C 末端と TRM の欠如を特徴として、cyclin box が cyclin T1 のそれに比較して 40% のアミノ酸ホモロジーしかないという特徴も併せ持つ。このため HEXIM1 や Tat を始めとする転写制御因子との相互作用が他の P-TEFb を構成する cyclin とは異なるであろう事が示唆されていた。本研究ではこれを直接的に検証して、unique な機能を有していることを明らかにした。それは本遺伝子が抗 HIV-1 因子であるという事である。Cyclin K の発現増強により細胞の増殖効率や形態には明らかな影響を観察しなかったが、複数の細胞株で HIV-1 複製が強く抑制された事により、cyclin K の発現増強または機能増強が潜在的な抗 HIV-1 戦略として位置づけられる事が示唆された。既存の抗レトロウイルス薬に対する薬剤耐性ウイルスに対抗するために必要な新規作用機序を持つ薬剤開発において新たな分子標的を与える重要な知見であると考えられる。

HIV-1 複製は多くのプロセスからなり、各ステップでこれを制御する宿主因子が存在する。しかし、未だその全貌は明らかになっておらず、精力的な研究が求められている。ウイルス複製を制御する宿主因子の同定とその作用機序の解明はウイルス複製の理解を深めるだけでなく新たな治療を開発する礎となる。本研究によりヒト T 細胞株を使用して特異的にウイルス複製を抑制する遺伝子を検出することができる実験系が機能する事が示されたことから、薬剤抵抗性ウイルスに対処するための宿主因子に焦点を絞った新規治療薬の治療分子標的を与える上で cDNA ライブラリーから HIV-1 抵抗性付与する遺伝子をスクリーニングする実験の基礎が与えられたと考えられる。今後は網羅的な解析から新たな治療戦略のヒントをあたえる知見を得るよう研究を進めていきたい。

E. 結論

Cyclin K による選択的抗霊長類レンチウイルス活性を MLV 遺伝子導入系を利用して作製する恒常的ヒト遺伝子導入 T 細胞株樹立

系にて実証した。これは網羅的なヒト cDNA ライブラリーからのウイルス複製抑制機能をもつ遺伝子同定につながる基礎として位置づけられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Emiko Urano, Saki Shimizu, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Yuko Morikawa, Naoko Takahashi, Hidesuke Fukazawa, Naoki Yamamoto, Jun Komano. Cyclin K/CPR4 inhibits primate lentiviral replication by inactivating Tat/P-TEFb-dependent LTR transcription. (in revision)
- 2) Akihito Ryo, Naomi Tsurutani, Kenji Ohba, Ryuichiro Kimura, Jun Komano, Mayuko Nishi, Hiromi Soeda, Shinichiro Hattori, Kilian Perrem, Mikio Yamamoto, Joh Chiba, Jun-ichi Mimaya, Kazuhisa Yoshimura, Shuzo Matsushita, Mitsuo Honda, Akihiko Yoshimura, Ichiro Aoki, Yuko Morikawa and Naoki Yamamoto. SOCS1 is an inducible host factor during HIV-1 infection and regulates the intracellular trafficking and stability of HIV-1 Gag. (PNAS, in press)
- 3) Takeshi Yoshida, Yuji Kawano, Kei Sato, Yoshiharu Miura, Yoshinori Ando, Jun Aoki, Jun Komano, Yuetsu Tanaka, Yoshio Koyanagi. CD63 and its mutants disrupt CXCR4 trafficking to the plasma membrane and inhibit T-cell tropic HIV-1 entry. (Traffic in press)
- 4) Matsuda Z, Iga M, Miyauchi K, Komano J, Morishita K, Okayama A, Tsubouchi H. In vitro translation to study HIV protease activity. Methods Mol Biol. 375: 135-49. 2007. Review.
- 5) Kameoka M, Kitagawa Y, Utachee P, Jinnopat P, Dhepakson P, Isarangkura-na-ayuthaya P, Tokunaga K, Sato H, Komano J, Yamamoto N, Oguchi S, Natori Y, Ikuta K. Identification of the suppressive factors for human immunodeficiency virus type-1 replication using the siRNA mini-library directed against host cellular genes. Biochem Biophys Res Commun. Aug 3; 359(3):729-34,2007.
- 6) 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 negative regulator of the CDK9/cyclin T complex. AIDS. Mar 12; 21(5):575-82, 2007.
- 7) 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 Sci. Mar; 98(3):373-9, 2007.
- 8) Murakami T, Gottlinger H, Morikawa Y, Komano J, Ryo A, Sato H. Regulation of Gag trafficking and functions (Review) The Journal of AIDS Research. 9(2); 102-107, 2007.

2. 学会発表 (抜粋)

海外

- 1) Emiko Urano, Saki Shimizu, Makiko Hamatake, Yuko Morikawa, Naoki Yamamoto, and Jun Komano. Upregulating expression of cyclin K/CPR4 limits the replication of HIV-1. CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY (poster)
- 2) Takeshi Yoshida, Yuji Kawano, Yoshinori Ando, Kei Sato, Jun Komano, Yoshiharu Miura, Yuetsu Tanaka and Yoshio Koyanagi. CD63 AND ITS MUTANTS INHIBIT FUSION OF CXCR4-CONTAINING VESICLES TO THE PLASMA MEMBRANE AND BLOCK X4 HIV-1 ENTRY. CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY (poster)
- 3) Toru Aoki, Saki Shimizu, Urano Emiko, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Kazuo Terashima, Tsutomu Murakami, Naoki Yamamoto, and Jun Komano. RERouting the plasma

membrane targeting of HIV-1 and MLV gag by replacing myristoylation signal with membrane proteins. CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY (poster)

4) Kei Miyagawa, Tsutomu Murakami, Yuki Ohsaki, Jun Komano, Toyoshi Fujimoto and Naoki Yamamoto. Analysis of interaction between HIV-1 Gag and tip47 and its associated proteins. CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY (poster)

5) Kosuke Miyauchi, Rachael Curran, Erin Matthews, Jun Komano, Tsutomu Murakami, Naoki Yamamoto, Donald M Engelman, and Zene Matsuda. the specific phase of membrane-spanning helix of hiv-1 gp41 is critical for intracellular transport of env. CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY (poster)

6) Jun Komano, Characterization of neutralizing antibodies purified from Japanese LTNP hemophiliacs, US-Japan Cooperative Medical Science Program 20th Joint Meeting of the AIDS Panels September 13-14, 2007 & NHPM2007 Presentation at AIDS Panel: Sept 14, 2007, Monterey, CA

国内

1) 藤秀義、辰巳絢子、栗田明宙、駒野淳、星野忠次：コンピュータ支援による HIV-1 治療薬の開発。レトロウイルス研究会夏期セミナー2007 プログラム 2007 年

2) 濱武 牧子 駒野 淳 浦野 恵美子 巖 馬華 中原 徹 堤 浩 宮内 浩典 森川 裕子 玉村 啓和 杉浦 互山本 直樹. HIV-1 インテグラーゼ阻害活性を有する6アミノ酸モチーフの同定とその抗ウイルス活性. 熊本エイズセミナー 2007 年、熊本

3) 駒野 淳 浦野 恵美子 巖 馬華 中原 徹 堤 浩 濱武 牧子 宮内 浩典 森川 裕子 玉村 啓和 杉浦 互山本 直樹. HIV-1 インテグラーゼ阻害活性を有する6アミノ酸モチーフの同定とその抗ウイルス活性. 第55回日本ウイルス学会学術集会 2007 年, 札幌

4) Emiko Urano, Saki Shimizu, Makiko

Hamatake, Yuko Morikawa, Naoki Takahashi, Hidesuke Fukazawa, Naoki Yamamoto, and Jun Komano. Cyclin K/CPR4 による HIV-1 複製抑制とそのメカニズムの解析. 第55回日本ウイルス学会学術集会 2007 年, 札幌

5) Toru Aoki, Saki Shimizu, Emiko Urano, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Hirokazu Tamamura, Kazuo Terashima, Tsutomu Murakami, Naoki Yamamoto and Jun Komano. Gag タンパク質の形質膜輸送シグナルがミリストイル化であることのウイルス学的意義について. 第21回日本エイズ学会学術集会; 2007 年, 広島

6) 浦野 恵美子、奥長 造之、森川 裕子、駒野 淳. Co-chaperone タンパク質 DNA J/HSP40 family による HIV-1 複製抑制. BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会), 2007 年, 横浜

7) 浜武 牧子、二橋 悠子、青木 徹、山本 直樹、駒野 淳. Biophysical analysis of homotypic interaction facets that mediate the clustering of the G-protein-coupled receptor CXCR4 in the absence of SDF-1 α . BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会), 2007 年, 横浜

8) Toru Aoki, Saki Shimizu, Emiko Urano, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Hirokazu Tamamura, Kazuo Terashima, Tsutomu Murakami, Naoki Yamamoto and Jun Komano. 非ミリストイル化 Gag を用いたレトロウイルス Gag の Vps 輸送経路を通過することによる影響およびそのウイルス学的意義. BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会), 2007 年, 横浜

9) 辰巳絢子、藤秀義、駒野淳、根矢三郎、星野忠次. HIV-1 の RNaseH を標的とした新規抗 HIV 薬の設計・評価・合成、日本薬学会第128年会, 2008 年

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし。

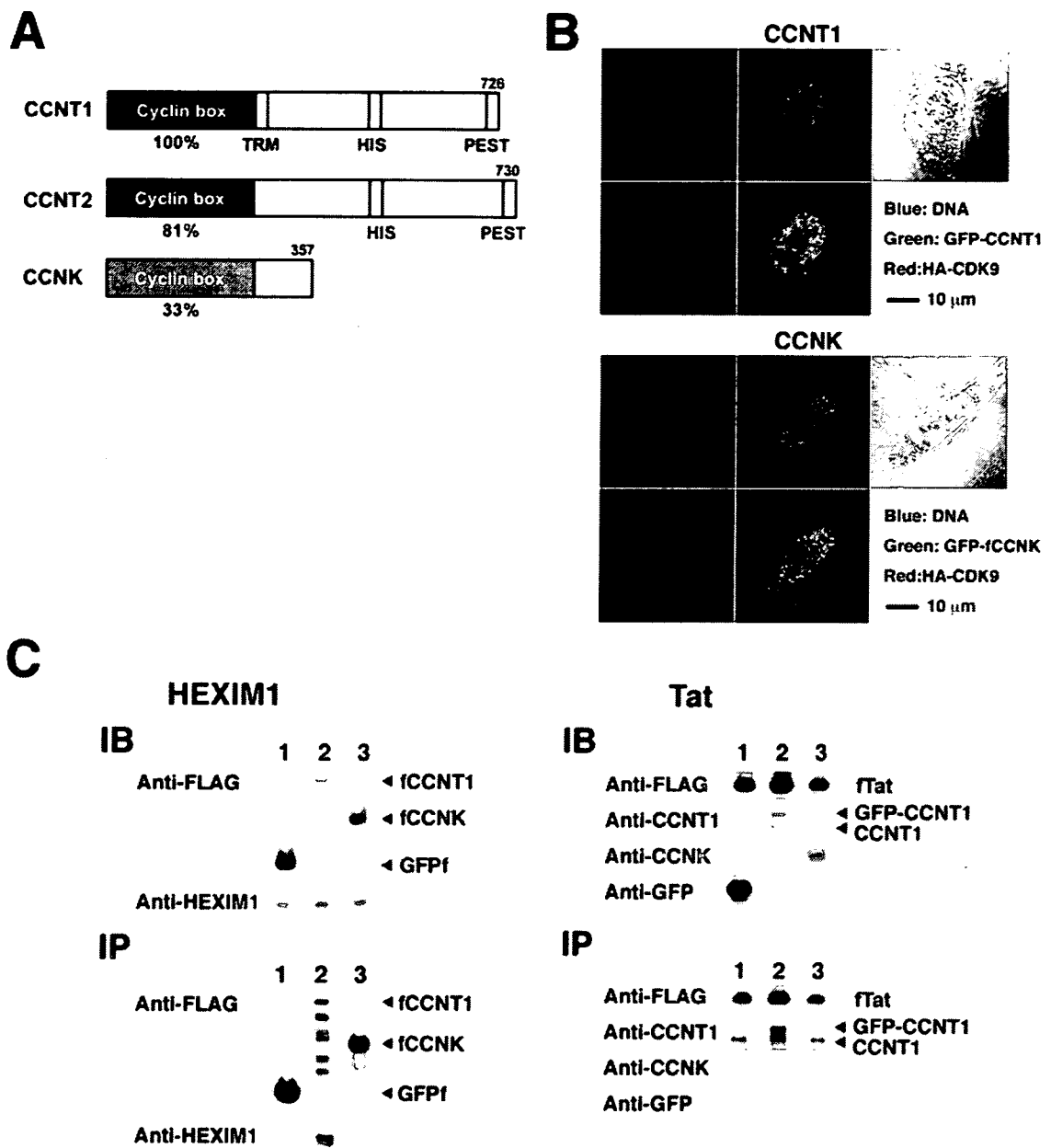


図1 Expression and functional characterization of CCNK (A)P-TEFb 複合体構成要素となるサイクリンの構造概要。(B)IFによる cyclin K と T1 の細胞内 distribution と CDK9 との相互位置関係の解析。(C)免疫沈降法による Cyclin K および T1 と HEXIM1 および Tat との相互作用についての解析。

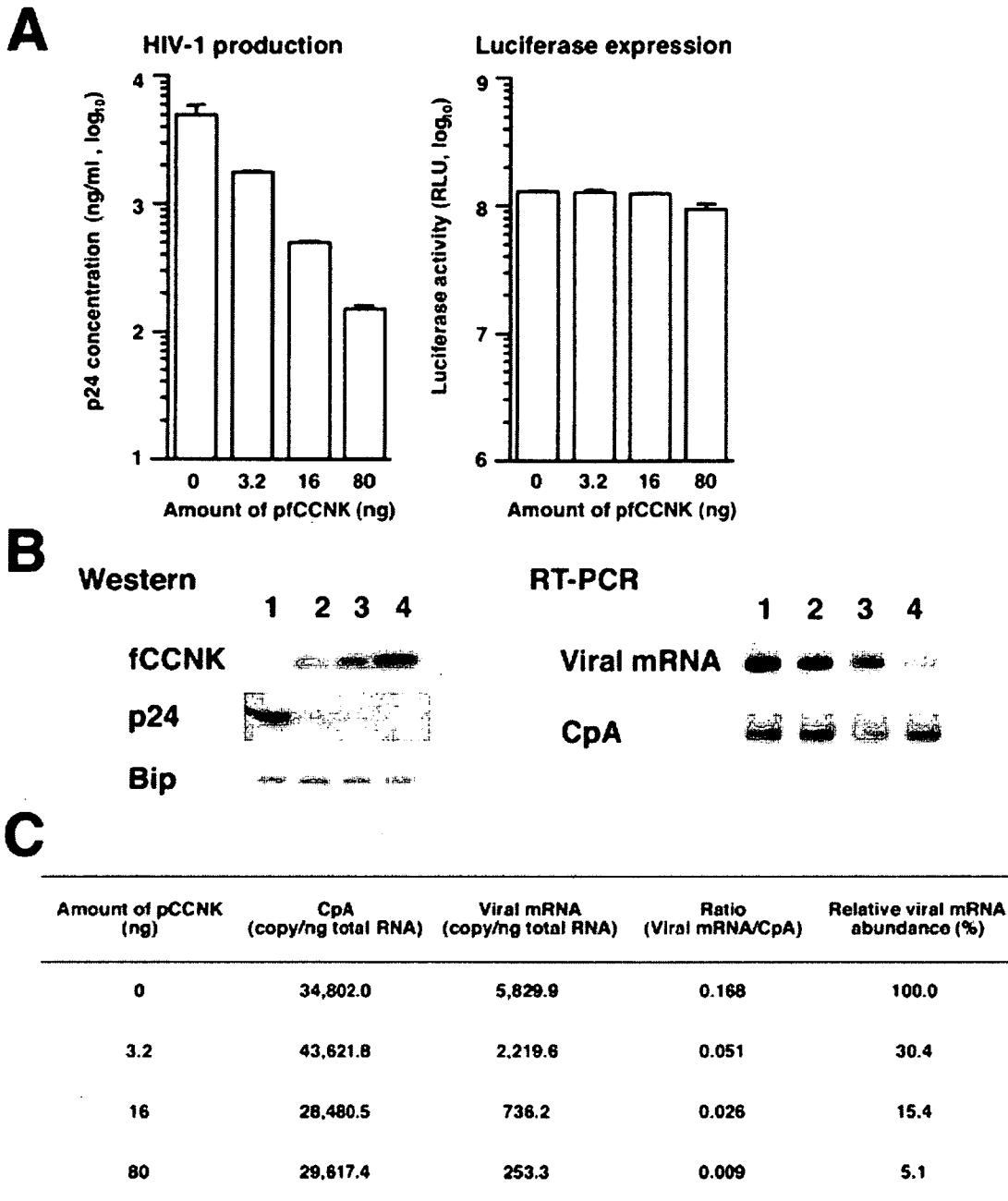


図2 Inhibition of the *Tat*-dependent transcription from the HIV-1 LTR by CCNK. (A) cyclin K 発現による HIV-1 production の抑制。 (B) Western blot および RT-PCR による cyclin K のウイルス産生抑制作用点の解析。 (C) 定量 RT-PCR による cyclin K による転写レベルにおけるウイルス産生抑制の解析。

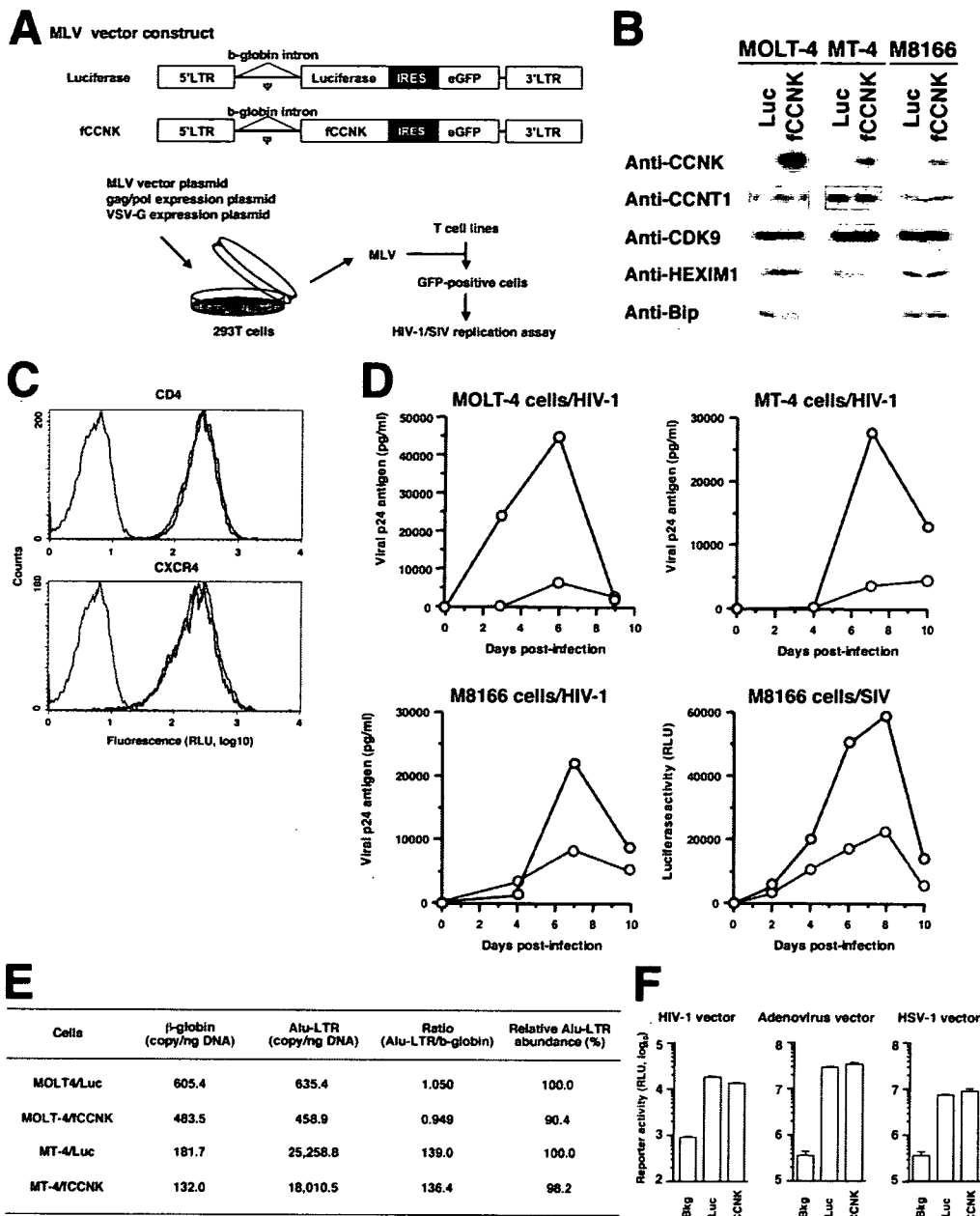


図3 Expression of fCCNK limited the replication of HIV-1 and SIV. (A)系の概要について。(B, C)恒常的に cyclin K を発現増強した細胞の characterization。(D) 恒常的に cyclin K を発現増強した細胞における HIV-1/SIV の複製。(E) ウイルス複製初期過程に対する cyclin K の影響について。(F)cyclin K によるウイルス感染抑制の特異性の検討。

IV. 業績一覽 (2007)

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	発表誌名	巻号	ページ	出版年
佐藤 裕徳					
Oka T, Yamamoto M, Yokoyama M, Ogawa S, Hansman GS, Katayama K, Miyashita K, Takagi K, Tohya Y, <u>Sato H</u> , and Takeda N.	Highly conserved configuration of catalytic amino acid residues among calicivirus-encoded proteases.	J. Virol.	81	6798-6806	2007
Song H, Nakayama EE, Yokoyama M, <u>Sato H</u> , Levy JA, and Shioda T.	A single amino acid of Human immunodeficiency virus type 2 capsid determines susceptibility to cynomolgus monkey and human TRIM5 α restriction.	J. Virol.	81	7280-7285	2007
Kameoka M, Kitagawa Y, Utachee P, Jinnopat P, Isarangkura-na-ayut haya P, Dhepakson P, Tokunaga K, <u>Sato H</u> , Komano K, Yamamoto N, Oguchi S, Natori Y, Nishimune Y, Sawanpanyalert P, and Ikuta K.	Identification of the suppressive factors for human immunodeficiency virus type-1 replication using the siRNA mini-library directed against host cellular genes.	BBRC	359	729-734	2007
Kubo Y, Yokoyama M, Yoshiia H, Mitania C, Tominaga C, Tanaka Y, <u>Sato H</u> , and Yamamoto N.	N-glycan-mediated protection of human cells from human immunodeficiency virus type 1 X4 virus infection and a viral mechanism to counteract the host defense system.	J. Gen. Virol.	88	3139-3144	2007
潟永 博之					
Honda M, Yogi A, Ishizuka N, Genka I, <u>Gatanaga H</u> , Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S.	Effectiveness of subcutaneous growth hormone in HIV-1 patients with moderate to severe	Intern. Med.	46	359-362	2007

	facial lipoatrophy.				
Yamanaka H, <u>Gatanaga H</u> , Kosalaraksa P, Matsuoka-Aizawa S, Takahashi T, Kimura S, Oka S.	Novel mutation of human DNA polymerase gamma associated with mitochondrial toxicity induced by anti-HIV treatment.	J. Infect. Dis.	195	1419- 1425	2007
Fujisaki S, Fujisaki S, Ibe S, Asagi T, Itoh T, Yoshida S, Koike T, Oie M, Konda M, Sadamasu K, Nagashima M, <u>Gatanaga H</u> , Matsuda M, Ueda M, Masakane A, Hata M, Mizogami Y, Mori H, Minami R, Okada K, Watanabe K, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W, Kaneda T.	Performance and quality assurance of genotypic drug-resistance testing for human immunodeficiency virus type 1 in Japan.	Jpn. J. Infect. Dis.	60	113-117	2007
<u>Gatanaga H</u> , Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, Fujimoto K, Sato I, Ueda M, Horiba M, Hamaguchi M, Yamamoto M, Takata N, Kimura A, Koike T, Gejyo F, Matsushita S, Shirasaka T, Kimura S, Oka S.	Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26.	Clin. Infect. Dis.	45	1230- 1237	2007
遊佐 敬介					
Harada S, Monde K, Tanaka Y, Kimura T, Maeda Y, <u>Yusa K</u> .	Neutralizing antibodies decrease the envelope fluidity of HIV-1.	Virology	370	142-150	2008
Maeda Y, <u>Yusa K</u> , Harada S.	Altered sensitivity of an R5X4 HIV-1 strain 89.6 to coreceptor inhibitors by a single amino acid substitution in	Antiviral Res.	77	128-135	2008

	the V3 region of gp120.				
Monde K, Maeda Y, Tanaka Y, Harada S, <u>Yusa K.</u>	Gp120 V3-dependent impairment of R5 HIV-1 infectivity due to virion incorporated CCR5.	J. Biol. Chem.	282	36923-36932	2007
Harada S, Yokomizo K, Monde K, Maeda Y, <u>Yusa K.</u>	A broad antiviral neutral glycolipid, fattiviracin FV-8, is a membrane fluidity modulator.	Cell. Microbiol.	9	196-203	2007
上野 貴将					
<u>Ueno T</u> , Motozono C, Dohki S, Mwimanzi P, Rauch S, Fackler OT, Oka S, Takiguchi M.	CTL-mediated selective pressure influences dynamic evolution and pathogenic functions of HIV-1 Nef.	J. Immunol.	180	1107-1116	2008
<u>Ueno T</u> , Ideami Y, Motozono C, Oka S, Takiguchi M.	Altering effects of antigenic variations in HIV-1 on antiviral effectiveness of HIV-specific CTLs.	J. Immunol.	178	5513-5523	2007
村上 努					
<u>Murakami T.</u>	Roles of the interactions between Env and Gag proteins in the HIV-1 replication cycle.	Microbiol. Immunol.			In press
<u>Murakami T</u> , and Yamamoto N.	AIDS: How do we overcome this social or biodisaster?	J. Disaster Res.	2	71-80	2007
西澤 雅子					
Okuma K, Tanaka R, Ogura T, Ito M, Kumakura S, Yanaka M, <u>Nishizawa M.</u> , Sugiura W, Yamamoto N, Tanaka Y.	Interleukin-4-Transgenic hu-PBL-SCID Mice: A Model for the Screening of Antiviral Drugs and Immunotherapeutic Agents against X4 HIV-1 Viruses.	J. Infect Dis.	197	134-141	2008
Shibata J, Ren F, <u>Nishizawa M.</u> , Fujino M, Iwatani Y, Matsuda M, Miura H, Tanaka H, and	Interference between Gag non-cleavage site mutation P453L and HIV-1 protease	Antiviral Therapy	12	S143	2007

Sugiura W.	non-drug resistance mutation E35D.				
Chiba-Mizutani T, Miura H, Matsuda M, Matsuda Z, Yokomaku Y, Miyauchi K, <u>Nishizawa M</u> , Yamamoto N, Sugiura W.	Use of new T-cell-based cell lines expressing two luciferase reporters for accurately evaluating susceptibility to anti-human immunodeficiency virus type 1 drugs.	J. Clin Microbiol.	45	477-487	2007
Hamatake M, <u>Nishizawa M</u> , Yamamoto N, Kato S, Sugiura W.	A simple competitive RT-PCR assay for quantitation of HIV-1 subtype B and non-B RNA in plasma.	J. Virol. Methods.	142	113-117	2007
Kassu A, Fujino M, Matsuda M, <u>Nishizawa M</u> , Ota F, Sugiura W.	Molecular epidemiology of HIV type 1 in treatment-naive patients in north Ethiopia.	AIDS Res Hum Retroviruses.	23	564-568	2007
西澤雅子、杉浦 互	薬剤耐性 HIV の抱える諸問題 :Considerable Issues of Drug Resistance.	The Journal of AIDS Research.	9	197-201	2007
岡本 尚					
Gao N, Asamitsu K, Hibi Y, Ueno T, and <u>Okamoto T</u> .	AKIP1 Enhances NF- κ B-dependent Gene Expression by Promoting the Nuclear Retention and Phosphorylation of p65.	J. Biol. Chem.			In press
Tomoda K, Takahashi N, Hibi Y, Asamitsu K, Ishida H, Kondou T, Fujii Y, <u>Okamoto T</u> .	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 Sci.			In press
Fujimoto K, Chan KH, Takeda K, Lo KF, Leung RH, and	Sensitive and Specific Enzyme-Linked	J.Clin. Microbiol.	46	302-310	2008

<u>Okamoto T.</u>	Immunosorbent Assay Using Chemiluminescence for Detection of severe Acute Respiratory Syndrome Viral Infection.				
Enya K, Hayashi H, Takii T, Ohoka N, Kanata S, <u>Okamoto T.</u> , 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-1a in human melanoma cells.	J.Leuk. Biol.	83	190-199	2008
Minekawa R, Sakata M, Okamoto Y, Hayashi M, Isobe A, Takeda T, Yamamoto T, Koyama M, Ohmichi M, Tasaka K, Imai K, <u>Okamoto T.</u> , and Murata Y.	Involvement of RelA-Associated Inhibitor in Regulation of Trophoblast Differentiation via Interaction with Transcriptional Factor Specificity protein-1.	Endocrinology.	148	5803-5810	2007
Sanda T, <u>Okamoto T.</u> , 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	21	2344-2353	2007
Kato H, Honma R, Sanda T, Fujiwara T, Ito E, Yanagisawa Y, Imai J, <u>Okamoto T.</u> , and Watanabe S.	knock down of hSNF5/Ini1 causes cell-cycle arrest and apoptosis in a p53-dependent manner	BBRC	361	580-585	2007
Tanaka K, Hasegawa J, Asamitu K, and <u>Okamoto T.</u>	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
高折 晃史					

Izumi T, Shirakawa K, and <u>Takaori-Kondo A.</u>	Cytidine deaminases as a weapon against retroviruses and a new target for antiviral therapy.	Mini-Reviews in Medical Chemistry			In press
Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Yatsuji H, Shirakawa K, <u>Takaori-Kondo A.</u> , and Chayama K.	Dual Effect of APOBEC3G on Hepatitis B Virus.	J. Gen. Virol.	88	432-440	2007
泉泰輔、高折晃史	シチジンデアミナーゼ APOBEC の抗ウイルス作用とそれからのエスケープ	臨床免疫・アレルギー科	47	81-88	2007
高折晃史	抗 HIV-1 宿主因子 APOBEC3G	Confronting HIV2007	31	8-10	2007
足立 昭夫					
Piroozmand A, Yamamoto Y, Khamsri B, Fujita M, Uchiyama T, and <u>Adachi A</u>	Generation and characterization of APOBEC3G-positive 293T cells for HIV-1 Vif study.	J. Med. Invest.	54	154-158	2007
Igarashi T, Iyengar R, Byrum RA, Buckler-White A, Dewar RL, Buckler CE, Lane HC, Kamada K, <u>Adachi A.</u> , and Martin MA.	An HIV-1 derivative with 7% SIV genetic content is able to establish infections in pig-tailed macaques.	J. Virol.	81	11549-11552	2007
<u>足立昭夫</u> 、鎌田和弥、八町和樹、山下知輝、内山恒夫、野間口雅子	HIV-1 の病原性とアクセサリー遺伝子.	蛋白質核酸酵素	52	1261-1267	2007
間 陽子					
Hashizume C, Kuramitsu M, Zhang X, Kurosawa T, Kamata M, and <u>Aida Y.</u>	Human immunodeficiency virus type 1 Vpr interacts with spliceosomal protein SAP145 to mediate cellular pre-mRNA splicing inhibition.	Microbes Infection	9	490-497	2007
Nitahara-Kasahara Y, Kamata M, Yamamoto T, Zhang	Nobel nuclear import of Vpr promoted by	J. Virol.	81	5284-5293	2007

X, Miyamoto Y, Muneta K, Iijima S, Yoneda Y, Tsunetsugu-Yokota Y, and <u>Aida Y.</u>	importin alpha is crucial for human immunodeficiency virus type 1 replication in macrophages.				
間陽子	レトロウイルスの核移行	蛋白質核酸酵素	52	1214-1220	2007
森川 裕子					
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, <u>Morikawa Y,</u> and 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
<u>Morikawa Y,</u> Goto T, Yasuoka D, Momose F. and Matano T.	Defect of human immunodeficiency virus type 2 Gag assembly in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	J. Virol	81	9911-9921	2007
Momose F, Kikuchi Y, Komase K, and <u>Morikawa Y.</u>	Visualization of microtubule-mediated transport of influenza viral progeny ribonucleoprotein.	Microbes Infection	9	1422-1433	2007
森川裕子、鶴谷直美	HIVの粒子形成と成熟機構	蛋白質核酸酵素	52	1181-1186	2007
櫻木 淳一					
<u>Sakuragi J,</u> Sakuragi S, Ohishi M, and Shioda T.	A rapid recombination assay of HIV-1 using murine CD52 as a novel biomarker.	Microbes Infection.		Available online 9 Jan.	2008
Ohishi M, Shioda T, and <u>Sakuragi J.</u>	Retro-transduction of virus pseudotyped with glycoprotein of vesicular stomatitis virus.	Virology	362	131-138	2007
<u>Sakuragi J,</u> Sakuragi S, and Shioda T.	Minimal region sufficient for genome	J. Virol.	81	7985-7992	2007

	dimerization in human immunodeficiency virus type 1 virion and its potential roles in the early step of viral replication.				
駒野 淳					
Yoshida T, Kawano Y, Sato K, Miura Y, Ando Y, Aoki J, <u>Komano J</u> , Tanaka Y, Koyanagi Y.	CD63 and its mutants disrupt CXCR4 trafficking to the plasma membrane and inhibit T-cell tropic HIV-1 entry.	Traffic			In press
Ryo A, Tsurutani N, Ohba K., Kimura R, <u>Komano J</u> , 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, and 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
Matsuda Z, Iga M, Miyauchi K, <u>Komano J</u> , Morishita K, Okayama A, Tsubouchi H.	In vitro translation to study HIV protease activity.	Methods Mol Biol.	375	135-149	2007
Kameoka M, Kitagawa Y, Utachee P, Jinnopat P, Dhepakson P, Isarangkura-na-ayut haya P, Tokunaga K, Sato H, <u>Komano J</u> , Yamamoto N, Oguchi S, Natori Y, Ikuta K.	Identification of the suppressive factors for human immunodeficiency virus type-1 replication using the siRNA mini-library directed against host cellular genes.	BBRC	359	729-734	2007
Shimizu S, Urano E, Futahashi Y, Miyauchi K, Isogai M, Matsuda Z, Nohtomi K, Onogi T, Takebe Y, Yamamoto N, <u>Komano J</u> .	Inhibiting lentiviral replication by HEXIM1, a cellular negative regulator of the CDK9/cyclin T complex.	AIDS	21	575-582	2007

Futahashi Y, <u>Komano J</u> , 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 Sci.	98	373-379	2007
Murakami T, Gottlinger H, Morikawa Y, <u>Komano J</u> , Ryo A, Sato H.	Regulation of Gag trafficking and functions (Review)	The Journal of AIDS Research	9	102-107	2007
三隅 将吾					
Endo E, Inatsu A., Hashimoto K., Takamune N, Shoji S. and <u>Misumi S.</u>	Human immunodeficiency virus-induced apoptosis of human breast cancer cells via CXCR4 is mediated by the viral envelope protein but does not require CD4.	Curr. HIV Res.			In press
Takamune N, Gota K, <u>Misumi S</u> , Tanaka K, Okinaka S, and Shoji S.	HIV-1 production is specifically associated with human NMT1 long form in human NMT isozymes.	Microbes Infection			In press
<u>Misumi S</u> , Takamune N, and Shoji S.	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	7	141-152	2007