

- 1) Nakamura H, Iguchi A, Kuroda K, Shimizu K, Shimizu N, Imadome K-I, Yajima M, and Fujiwara S. The Latent Membrane Protein 1 (LMP1) Encoded by Epstein-Barr Virus Induces Expression of the Putative Oncogene Bcl-3 Through Activation of the Nuclear Factor-kB. *Virus Res.* 2007 Oct. 24 [Epub ahead of print] doi:10.1016/j.virusres.2007.09.003.
 - 2) Watanabe, S., Ohta, S., Yajima, M., Terashima, K., Ito, M., Mugishima, H., Fujiwara, S., Shimizu, K., Honda, M., Shimizu, N., and Yamamoto, N. Humanized NOD/SCID/IL2R γ null Mice Transplanted with Hematopoietic Stem Cells under non-Myeloablative Condition Show Prolonged Lifespans and Allow Detailed Analysis of HIV-1 Pathogenesis. *J. Virol.* 81: 13259-13264, 2007.
2. 学会発表
- 1) 今留謙一、矢島美彩子、渡辺哲、寺嶋一夫、中村浩幸、清水則夫、本多三男、山本直樹、藤原成悦。ヒト化 NOG マウスモデルにおける EB ウイルス特異的免疫応答。第 55 回日本ウイルス学会学術集会ワークショップーウイルス病原性発現機構の解析 (DNA ウイルス) ー。2007 年 10 月、札幌。
 - 2) 今留謙一、矢島美彩子、渡辺哲、寺嶋一夫、中村浩幸、山本直樹、藤原成悦。ヒト化 NOG マウスモデルにおける EB ウイルス特異的免疫応答。第 37 回日本免疫学会学術集会ワークショップーヒト免疫ー。横浜。2007 年 12 月。
 - 3) 矢島美彩子、今留謙一、渡辺 哲、中川 温子、寺嶋一夫、中村浩幸、伊藤 守、清水則夫、本多三男、山本直樹、藤原成悦。ヒト臍帯血幹細胞移植 NOG マウスを用いた EB ウイルス感染モデルの作製。第 4 回 EB ウイルス研究会。2007 年 6 月、東京。
 - 4) 今留謙一、矢島美彩子、渡辺 哲、中川 温子、寺嶋一夫、中村浩幸、伊藤 守、清水則夫、本多三男、山本直樹、藤原成悦。ヒト化マウスモデルにおける EB ウイルス特異的免疫応答。第 4 回 EB ウイルス研究会。2007 年 6 月、東京。
 - 5) 中村浩幸、石井千尋、末廣正和、井口晃史、黒田和道、清水一史、今留謙一、矢島美彩子、清水則夫、藤原成悦。EB ウイルス LMP1 による Bcl-3 発現誘導。第 4 回 EB ウイルス研究会。2007 年 6 月、東京。
 - 6) 中村浩幸、井口晃史、黒田和道、清水一史、今留謙一、矢島美彩子、清水則夫、藤原成悦。EBV がコードする膜蛋白質 LMP1 による Bcl-3 発現誘導。第 55 回日本ウイルス学会学術集会。2007 年 10 月、札幌。
 - 7) 今留謙一、清水則夫、藤原成悦。EB ウイルス感染上皮細胞における CD40 シグナルの働き。日本分子生物学会・生化学会合同大会。2007 年 12 月、横浜。
- H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む) なし。

表 1. 持続感染マウス臓器における EBV DNA 定量

	N35-1	N35-3
脾臓	6.2×10^2	5.7×10^3
骨髄	検出感度以下	4.1×10^4
肝臓	検出感度以下	2.7×10^4
肺	2.7×10^3	1.0×10^4
顎下リンパ節	1.6×10^3	6.9×10^3
腋下リンパ節	検出感度以下	2.6×10^2
腸間膜リンパ節	検出感度以下	4.1×10^2
腎臓	1.2×10^3	4.8×10^4
副腎	4.4×10^1	8.0×10^5

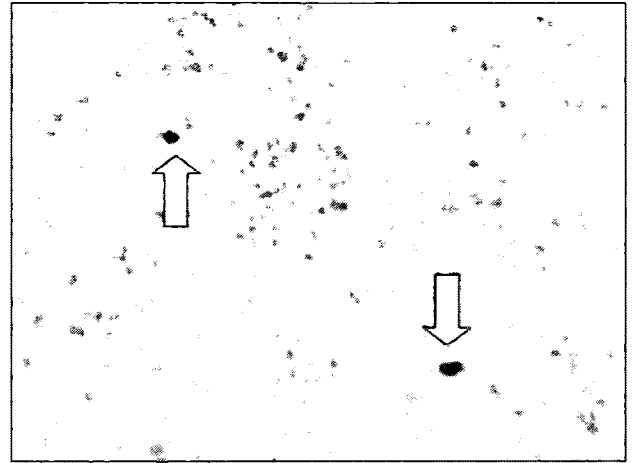


図 2. 不顕性持続感染マウスの脾臓における EBER 陽性細胞 (矢印)

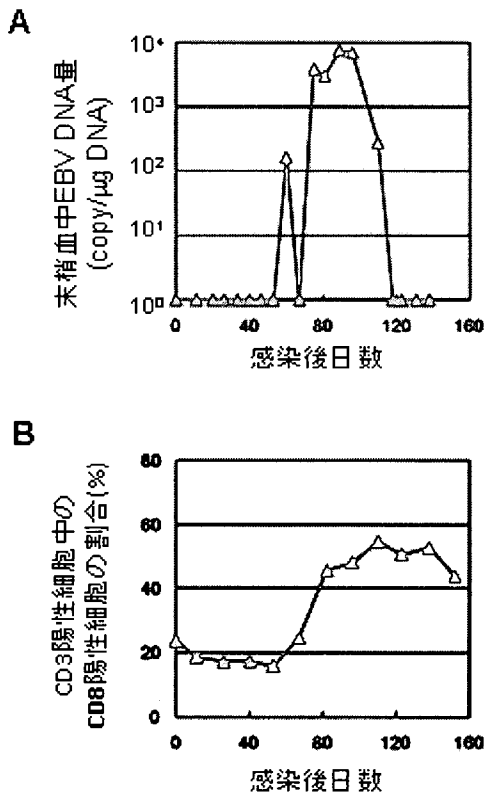


図 1. EBV感染マウスの末梢血中EBV DNAおよび T細胞応答. 10^1 TD₅₀のEBVを投与後、末梢血中のEBV DNA量 (A) および CD8(+)陽性細胞の比率を経時的に測定した。

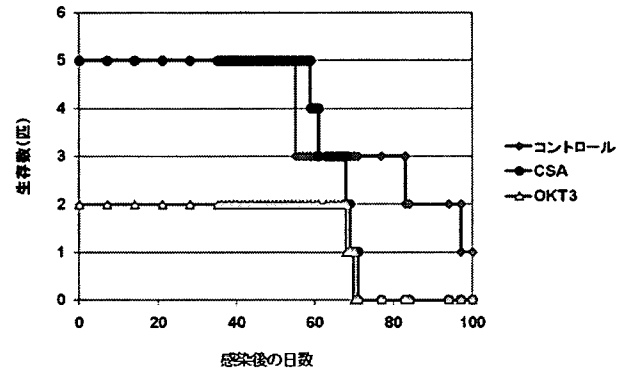


図 3. EBV 関連リンパ増殖性疾患に対する免疫抑制剤の効果. サイクロスポリン A (CSA) および抗 T細胞抗体 OKT3 を投与した場合の生存曲線を対照と比較した。

エイズリンパ腫発症モデルと薬剤治療モデルの確立

分担研究者 清水 則夫 東京医科歯科大学難治疾患研究所ウイルス治療学 準教授

研究要旨 免疫不全マウス NOD にヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞を移植したマウス（ヒト化マウス）に HIV-1 を感染して HIV-1 持続感染マウスを作成した。その後、HIV-1 持続感染マウスに EB ウイルス（EBV）を重感染しエイズリンパ腫発症モデルの作成をめざした実験を行った。HIV-1 非感染ヒト化マウスに EBV を感染したコントロールマウスと、HIV-1、EBV 重感染マウス体内の EBV コピー数を経時的に測定した。HIV-1 感染マウスの方がマウス体内における EBV コピー数が高くなると予想し実験を行ったが、実験の結果予想に反し HIV-1 非感染マウスの方が全身の EBV コピー数が高いことが示された。

今後は、EBV 持続感染マウスへ HIV-1 を感染し、リンパ腫発症が亢進されるか否か検討する予定である。

A. 研究目的

エイズの原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス 1 型(HIV-1)は、年々その感染者が増加し、昨年は初めて年間 1000 人を越える 1048 人もの感染者が報告されている（厚生労働省エイズ動向委員会発表）。一方、近年開発された有効な薬剤治療法（Highly Active Anti-Retroviral Therapy：HAART 療法）の導入により HIV-1 感染者の予後は大幅に改善され、現在では HIV-1 感染症は治療可能な慢性疾患となった。しかし、HAART 療法によっても感染者から HIV-1 を完全に排除することは不可能であり、抗ウイルス剤の長期服用による副作用や薬剤耐性 HIV-1 の出現など多くの問題が生じている。さらに、エイズリンパ腫の発症率は HAART 療法導入後も思ったように下がっておらず、現在でもエイズ患者の長期的予後を脅かす最大の要因となっている。エイズリンパ腫患者全体に占める EBV 陽性例は減少傾向にあるものの、依然半数近くのエイズリンパ腫は EBV 陽性である。我々は EBV 陽性エイズリンパ腫の治療法を確立するため、ヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞を移植した NOG マウス（ヒト化マウス）を利用したエイズリンパ腫モデル実験系を確立し、エイズ

リンパ腫の新規治療法開発に応用することを目的に実験を行った。

研究方法

1. NOG マウスへのヒト造血幹細胞移植

臍帯血バンクより入手した研究用臍帯血から Ficoll 遠心分離法により、単核球（CBMC）層を回収した。分離した CBMC から MACS CD34+ アイソレーションキット（Miltenyi Biotec）を使用して CD34 陽性造血幹細胞を分離した。

6-8 週齢の NOG マウスへ尾静脈より 2×10^4 - 1.0×10^5 個の CD34 陽性造血幹細胞を投与した。

2. フローサイトメトリー解析

移植後 1-8 ヶ月のマウスの末梢血、脾臓、骨髓、胸腺を採取し、フローサイトメトリー用に単核球細胞を分離した。末梢血および各組織から分離した単核球細胞を抗ヒト CD45, CD3, CD19, CD4, CD8 抗体および抗マウス CD45（すべて Beckman Coulter）抗体で染色し、フローサイトメトリー（Beckman Coulter）解析を行った。HIV-1 投与マウス由来のサンプルは、染色後 1%ホルマリンで固定し解析した。

3. HIV-1 感染実験

移植後、120-151 日目のマウスに、HIV-1_{JRCSF} (R5 指向性)、HIV-1_{MNp} (X4 指向性) および HIV-1_{NL4-3} (X4 指向性) をそれぞれ尾静脈より投与した (20000-60000 TCID₅₀/mouse)。投与後 4 ヶ月間に渡り定期的に採血、剖検を行い、ウイルスコピー数の定量およびフローサイトメトリー解析を行った。

4. マウス血漿中 HIV-1 の定量

HIV-1 感染マウスから回収した血漿から RNA を抽出した (QIAamp Viral RNA Mini kit: QIAGEN)。HIV-1 ゲノムコピー数は、ABI7300 Real-Time PCR system (Applied Biosystems 社) で定量した。

5. マウスへの HIV-1 と EBV の重感染実験

移植後 4-5 ヶ月のマウスに、HIV-1_{JRCSF} (R5 指向性) および HIV-1_{NL4-3} (X4 指向性) を尾静脈より投与し、さらに 8 週間後に Akata 細胞培養上清由来の EBV を尾静脈より投与した。その後定期的に採血、剖検を行い、EB ウイルスコピー数の定量およびフローサイトメトリー解析を行った。EBV-DNA は QIAamp DNA Mini kit (QIAGEN) にて抽出し、ABI7300 Real-Time PCR system で定量した。

また、同ドナー由来の臍帯血細胞から樹立した EBV 感染 B 細胞株 (LCL) を HIV-1 感染マウスに投与し、その後 EB ウイルスコピー数の定量およびフローサイトメトリー解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究にはヒト臍帯血、実験動物を使用するため、下記の点を留意して実験を行った。

1. 臍帯血の使用に関しては、国立感染症研究所、日本大学医学部および東京臍帯血バンクの倫理委員会の承認を受け、規則に従い実施した。
2. 臍帯血の採取は、あらかじめ医師を通じて妊産婦に研究内容を説明し、文書による承諾を得た上で行った。実際の採取は産婦人科の医師が行い、匿名処理を行うなど研究者には必要以上に提供者の情報が伝わらないよう留意した。また、臍帯血は他の研究目的には使用しないため、直接提供者が医学上の利益・不利益を得ることはない。
3. 動物実験は、「動物愛護の精神」を遵守し、極力動物の苦痛軽減を配慮して行った。放射線

照射、細胞移植、採血、剖検の際は、必ず腹腔より十分量のネブタールを注入し、動物が眠っていることを確認してから行っている。これは動物実験における実験処置に対する倫理基準のカテゴリー B (動物に対してほとんど不快感を与えないと思われる実験) レベルの実験に相当する。

B.

C. 研究結果

1. 長期生存するヒト化マウスの確立と発生するヒト細胞の解析

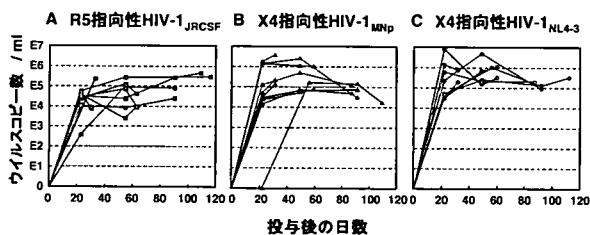
HIV-1 感染とそれに伴うエイズ発症モデルの確立には、マウスの安定した長期生存が不可欠である。我々は、ヒト造血幹細胞の移植方法の改良を行い、移植後 300 日以上安定したマウスの生存を可能とした。従来 SCID マウスや NOG マウスへのヒト造血幹細胞の移植には放射線照射が不可欠とされていたが、NOG マウスでは放射線照射を行わなくてもヒト細胞の生着、発生が十分に起こることが判明した。このヒト化マウスの 80% 以上は移植後 300 日以上生存し (平均生存期間: 387 日)、300cGy の放射線照射したマウス (平均生存期間: 188 日) に比べて明らかな長期生存を示した。ヒト細胞の発生を経時的に解析すると、発生初期のヒト細胞のほとんどが B 細胞であったが、移植後 100 日以降にヒト T 細胞が顕著に増加するのがみとめられた。また、脾臓や骨髄などの組織では単球/マクロファージ、樹状細胞など免疫や HIV-1 感染に重要なヒト細胞群の発生も確認された。

2. HIV-1 感染実験

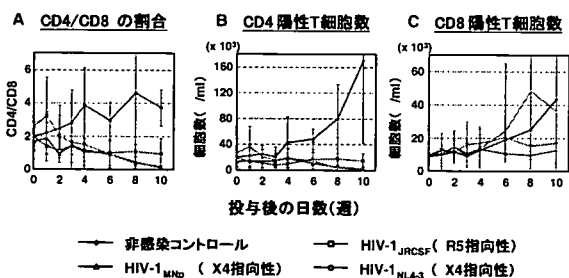
造血幹細胞移植後 120-151 日目のマウスを用い、R5 指向性 HIV-1_{JRCSF} (65,000 TCID₅₀ / マウス) および X4 指向性 HIV-1_{MNp} (20,000 TCID₅₀ / マウス)、X4 指向性 HIV-1_{NL4-3} (60,000 TCID₅₀ / マウス) をそれぞれ尾静脈より投与した。投与後 116 日目までの血漿中のウイルスコピー数を測定したところ、すべてのマウスで感染が成立し、3 ヶ月以上にわたって高いウイルスコピー数 ($<7.8 \times 10^6$ copies/ml) が持続する慢性感染が成立した (図 1)。感染マウスにおける末梢血 CD4/CD8 の割合、CD4 陽性 T 細胞および CD8 陽性 T 細胞の絶対数の変動を経時的にモニタリングした結果、CD4/CD8 の割合は、非感染コン

トロールマウス (7 匹) では、時間の経過と共にやや増加する傾向があるのに対し、X4 指向性 HIV-1_{MNP} (5 匹) および HIV-1_{NL4-3} (6 匹) に感染した 2 つの個体群では経時的に減少していくのがみられた (図 2. A)。一方、R5 指向性 HIV-1_{JRC5F} (7 匹) 感染マウスにおいても CD4/CD8 は減少するもののその減少速度は比較的緩やかであった (図 2. A)。末梢血中 CD4 陽性 T 細胞の絶対数についても同様な傾向がみられたが (図 2. B)、CD8 陽性 T 細胞数は主に X4 指向性 HIV-1 においてのみ減少する傾向がみられた (図 2. C)。以上の結果から、このマウスがエイズモデルとしてさまざまな研究に応用できる可能性が示された。

HIV-1 投与後の血漿中ウイルスコピー数の変動



HIV-1 感染後にみられる CD4 陽性 T 細胞の経時的な減少



3. HIV-1 と EBV の重感染実験

エイズ関連悪性リンパ腫の要因の一つとなる EBV は健常人の 90% 以上が感染しているが、免疫によって潜伏感染状態に抑えられている。一方でエイズや移植などで免疫不全状態になると B 細胞リンパ腫を発症することが問題となっている。我々は HIV-1 感染と並行して EBV 感染実験を行い、リンパ腫発症モデルの作製を行った (分担研究者藤原担当)。その結果、このヒト化 NOG マウスが EBV に対して強い免疫反応を示し、投与時期やウイルス投与量によってリンパ腫の形成をコントロールできることが明

らかとなった。そこで、HIV-1 と EBV を重感染させ、免疫不全状態を誘導することにより「エイズに伴う日和見リンパ腫再現モデル」の作製を試みた。

感染実験では、まず HIV-1 を感染させて CD4 陽性 T 細胞の減少を再現し、その後 EBV を感染させて病態の解析を行った。その結果、まず最初に HIV-1 非感染マウス (3 匹) から末梢血中 EBV コピー数が検出され、その後顕著な体重減少を示した。一方、R5 指向性 HIV-1_{JRC5F} (4 匹) および X4 指向性 HIV-1_{NL4-3} (4 匹) に感染したマウスでは、体重減少および末梢血中の EBV コピー数の増加が遅れてみとめられた。EBV 投与後 29 日目のマウス 4 匹を剖検した結果、HIV-1 非感染マウスでは各組織でリンパ腫の形成がみとめられ、全身組織で高い EBV コピー数が検出されたのに対し、HIV-1 感染マウスでは肉眼的にリンパ腫の形成はみとめられず、全身組織の EBV コピー数も HIV-1 非感染マウスに比べて低い数値を示した (表 1)。このことから、HIV-1 感染マウスにおいては、何らかの要因によって EBV 感染後の病態進行が遅れることが示された。

EBV コピー数 / 100ng DNA (1 x 10⁵ LCL 投与後 21 日目)

	HIV-1 非感染	R5 HIV-1 感染	X4 HIV-1 感染	ヒト細胞未移植	
脾臓	2.9 x 10 ⁵	4.7 x 10 ⁴	2.9 x 10 ⁵	1.4 x 10 ⁵	1.9 x 10 ⁵
肝臓	3.5 x 10 ⁴	4.7 x 10 ⁵	5.5 x 10 ⁴	1.7 x 10 ⁴	3.1 x 10 ⁴
肺	7.7 x 10 ⁵	2.0 x 10 ⁵	2.6 x 10 ⁵	1.3 x 10 ⁵	1.4 x 10 ⁵
腎臓	8.1 x 10 ⁵	4.2 x 10 ⁵	4.4 x 10 ⁵	4.3 x 10 ⁵	6.6 x 10 ⁵
副腎	8.1 x 10 ⁵	8.1 x 10 ⁵	8.1 x 10 ⁵	8.1 x 10 ⁵	8.1 x 10 ⁵
リンパ節	2.0 x 10 ⁵	1.0 x 10 ⁵	1.5 x 10 ⁵	1.6 x 10 ⁶	2.8 x 10 ⁶
末梢血	4.0 x 10 ⁴	8.0 x 10 ³	1.5 x 10 ⁴	3.1 x 10 ³	3.1 x 10 ³

全身の組織における EBV コピー数 / 100ng DNA (EBV 投与後 29 日目)

	HIV-1 非感染	R5 HIV-1 感染	X4 HIV-1 感染	
脾臓	1474,499	2750,583	103,682	検出限界以下
肝臓	191,293	555,366	7,971	検出限界以下
胸腺	19,370	102,298	911	1,478
肺	143,416	165,827	2,426	102
腎臓	229,162	45,717	538	203
副腎	464,415	607,596	348	71
小腸	526	2,450	51	7

次に、HIV-1 非感染マウス (4 匹)、HIV-1 感染マウス (6 匹) およびヒト細胞未移植マウス (6 匹) に同臍帯血ドナー由来の EBV 感染細胞 (LCL、 1×10^5 - 10^6 細胞数) を投与し、その後の病態を比較した。その結果、LCL 投与後 20-25 日目にはすべての個体群で体重減少および末梢血中 EBV コピー数の増加がみられ、剖検解析からもリンパ腫の発生および全身組織の EBV コピー数に顕著な差はみられなかった (表 2)。このことから、HIV-1 感染が腫瘍形成の進行ではなく、EBV 初期感染の過程で何らかの影響を与える可能性が示された。

D. 考察

本研究では、ヒト造血幹細胞の移植法を改良し、長期生存するヒト化マウスの作製に成功した。このマウスでは R5 指向性および X4 指向性両方の HIV-1 に対し、高い viremia が長期間持続する慢性感染が成立した。感染マウスでは、CD4 陽性 T 細胞が経時的に減少し、エイズ様の症状がみられた。このことから、エイズ発症メカニズムの解析モデルや長期の抗 HIV-1 薬の評価モデルとして有用であると考えられる。

また、エイズ関連悪性リンパ腫は、HAART 療法により慢性疾患化したエイズの長期予後を脅かし、エイズ患者の直接死因の多くを占める。本研究では、その要因の一つとなる EBV を HIV-1 と重感染させ、日和見エイズリンパ腫発症モデルの作製を試みた。今回の実験からは、HIV-1 感染マウスでは EBV 投与後の病態進行が遅れることが判明した。現在のところその要因は明らかではないが、 10^5 - 10^6 個の LCL を投与した場合はリンパ腫の形成時期に顕著な差はみとめられず、HIV-1 感染が EBV 初期感染の過程に何らかの影響を及ぼしている可能性がある。今後、日和見エイズリンパ腫モデルの作製には、(1) EBV 接種により持続感染状態になったマウスに HIV-1 を感染させる、(2) LCL 細胞数を調節して HIV-1 感染マウスに投与する、などの検討を要すると考える。

D. 結論

免疫不全マウス NOD にヒト臍帯血由来 CD34 陽

性細胞を移植したヒト化マウスに HIV-1 を感染して作成した HIV-1 持続感染マウスに EBV を感染し、エイズリンパ腫発症モデルの作成をめざした実験を行った。HIV-1 非感染ヒト化マウスに EBV を感染したコントロールマウスと、HIV-1・EBV 重感染マウス体内の EBV コピー数を経時的に測定した。HIV-1・EBV 重感染マウスの方がマウス体内における EBV コピー数が高くなると予想し実験を行ったが、予想に反し HIV-1 非感染マウスの方が全身の EBV コピー数が高いことが示され、HIV-1 感染マウスでは EBV 投与後の病態進行が遅れることが判明した。現在のところその要因は明らかではないが、 10^5 - 10^6 個の LCL を投与した場合はリンパ腫の形成時期に顕著な差はみとめられず、HIV-1 感染が EBV 初期感染の過程に何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられる。

E. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe S, Terashima K, Ohta S, Horibata S, Yajima M, Shiozawa Y, Dewan Z, Yu Z, Ito M, Morio T, Shimizu N, Honda M, and Yamamoto N. Hematopoietic stem cell-engrafted NOD/SCID/IL2R γ null mice develop human lymphoid system and induce long-lasting HIV-1 infection with specific humoral Immune Responses *Blood* 109:212-218, 2007.

2. Kawaguchi T, Sugita S, Shimizu N and Mochizuki M. Kinetics of aqueous flare, intraocular pressure and virus-DNA copies in a patient with cytomegalovirus iridocyclitis without retinitis. *International Ophthalmology* 2007 May24; [Epub ahead of print]

3. Watanabe S, Ohta S, Yajima M, Terashima K, Ito M, Mugishima H, Fujiwara S, Shimizu K, Honda M, Shimizu N and Yamamoto N. Humanized NOD/SCID/IL2R γ null mice transplanted with hematopoietic stem cell under non-myeloablative condition show prolonged life spans and allow detailed analysis of HIV-1 pathogenesis.

Journal of Virology, 81:13259-13264, 2007

3. Sugita S, Shimizu N, Kawaguchi T, Akao N, Morio T, Mochizuki M. Identification of human herpesvirus 6 variant A in a patient with unilateral panuveitis. *Archives of Ophthalmology* in press.

4. Nakamura H, Ishii C, Suehiro M, Iguchi A, Kuroda K, Shimizu K, Shimizu N, Imadome K, Yajima M, and Fujiwara S. The latent membrane protein 1 (LMP1) encoded by Epstein-Barr virus induces expression of the putative oncogene Bcl-3 through activation of the nuclear factor- κ B. *Virus Researches*, in press.

5. Kido S, Sugita S, Horie S, Miyana M, Miyata K, Shimizu N, Morio T, Mochizuki M. Association of varicella-zoster virus (VZV) load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpette. *British Journal of Ophthalmology*, In press.

6. Takahashi H, Sugita S, Shimizu N, Mochizuki M. A high viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in ocular fluids in a HLA-B27 negative acute anterior uveitis patient with psoriasis. *Japanese Journal of Ophthalmology*, in press.

(国内学会)

1. 矢島美彩子、今留謙一、渡辺哲、寺嶋一夫、中村浩幸、清水則夫、本多三男、山本直樹、藤原成悦：ヒト臍帯血幹細胞移植NOGマウスを用いた EB ウイルス感染モデルの作製 第4回 EB ウイルス研究会 2007年6月 東京

2. 今留謙一、矢島美彩子、渡辺哲、中川温子、寺嶋一夫、中村浩幸、伊藤守、清水則夫、本多三男、山本直樹、藤原成悦：ヒト化マウスモデルにおける EB ウイルス特異的免疫応答 第4回 EB ウイルス研究会 2007年6月 東京

3. 中村浩幸、石井千尋、末廣正和、井口晃史、黒田和道、清水一史、今留謙一、矢島美彩子、清水則夫、藤原成悦：EB ウイルス LMP1 による Bcl-3 発現誘導 第4回 EB ウイルス研究会 2007年6月 東京

4. 今留謙一、矢島美彩子、渡辺哲、寺嶋一夫、中村浩幸、清水則夫、本多三男、山本直樹、藤原成悦：ヒト化 NOG マウスモデルにおける EB

ウイルス特異的免疫応答 55 回日本ウイルス学会学術集会 2007年10月 札幌

5. Imadome K, Yajima M, Watanabe S, Nakagawa A, Terashima K, Nakamura H, Ito M, Honda M, Shimizu N, Yamamoto N, Fujiwara S: Epstein-Barr virus-specific immune response in the humanized NOG mouse model. 第37回 日本免疫学会学術集会 2007年11月 東京

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得	なし
2. 実用新案登録	なし
3. その他	なし

エイズ関連悪性リンパ腫発症マウスモデルの確立

分担研究者 岡田 誠治 熊本大学エイズ学研究センター予防開発分野 教授

研究協力者 鈴 伸也 熊本大学エイズ学研究センター・予防開発分野 准教授

研究要旨 新規高度免疫不全マウス(NOD/Scid/Jak3 欠損マウス)腹腔内にヒト Primary effusion lymphoma (PEL)細胞株を移植することにより、PELマウスモデルを樹立した。更に MTT 法によりスクリーニングの結果得られた NF- κ B 阻害剤は、PEL の増殖を *in vivo* においても阻害した。また、NOD/Scid/Jak3 欠損マウス体内で NK 細胞が特異的に増殖する系を用いて NK 細胞と抗体の ADCC 活性により Burkitt リンパ腫を治療するマウスモデルを樹立した。これらのマウスモデルは、今後エイズ関連悪性リンパ腫の新たな治療法の開発に有用である。

A. 研究目的

エイズの原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)は、年々その感染者が増加している。近年有効な薬剤治療法が開発されたため、HIV-1 感染者の治療状況は大幅に改善された。HAART 導入により、日和見感染症の合併は減少したが、悪性腫瘍の合併は増加し、特に近年悪性リンパ腫の合併率が高くなっている。HIV-1 感染者は一般人の 60-100 倍悪性リンパ腫発症率が高く、治療も困難なことから HIV-1 感染者の長期予後を規定する重要な合併症となっている。そのため、エイズ関連悪性リンパ腫の標準的な治療法の確立は急務となっている。

本研究の目的は、エイズ関連悪性リンパ腫のマウスモデルを作成し、エイズ関連リンパ腫の標準的な治療法、新規治療法の開発に供することである。本年度は、特に HIV-1 多い Burkitt リンパ腫と Primary effusion lymphoma (PEL) の治療モデル作成に重点をおいて研究を行った。

B. 研究方法

ヒト Primary effusion lymphoma (PEL)細胞株 (BCBL-1, TY-1, BC-1, BC-3, RM-P1) と Burkitt リンパ腫細胞株(Raji 等)に様々な薬剤や抗体を添加し、MTT 法によりその影響を調べた。

高度免疫不全マウスである NOD/Scid/Jak-3 欠損マウスは、NOD/Scid マウスに Jak-3 欠損マウス(理化学研究所 RCAI 斉藤隆博士から供与)をバッククロスして作成した。純化したヒト臍帯血中 CD34 陽性細胞を 2.5 Gy 放射線照射したマウスへ移植し、経時的に末梢血や種々のマウス臓器中におけるヒト血液細胞の出現を flow cytometry 法等により解析した。また、NOD/Scid/Jak-3 欠損マウス腹腔に PEL 細胞株 BCBL-1 を移植して PEL モデルマウスを作成し、更に薬剤投与による治療モデルを作成した。

(倫理面への配慮)

ヒト由来試料(末梢血・臍帯血等)を用いた

研究は、熊本大学大学院医学薬学研究部等倫理委員会の承認を受け、規則に従い実施している。また、免疫不全マウスの作成及び移植実験等の動物実験は、熊本大学本荘地区動物実験委員会の承認を得た上で「熊本大学動物実験指針」に従い実施している。

1) 研究対象者に対する人権擁護上の配慮

研究に用いる臍帯血・末梢血は、他の研究目的には使用しない。臍帯血・末梢血は匿名処理を行うため、個人情報流出することはない。また、同意書に署名後も試料採取・使用までの期間に同意を撤回することを可能としている。

2) 研究方法による研究対象者に対する利益・不利益

本研究により、直接提供者が医学上の利益・不利益を得ることはない。

3) 危険性の排除

臍帯血は臍帯を切り離した後で、臍帯・胎盤に残った血液を採取するため、新生児と母体への影響はない。また、臍帯血の採取は母子共に安全な分娩のみに限るとし、臍帯血採取によって分娩時の危険性が増す可能性を排除している。

末梢血は、医師が問診した上で健康に問題ないと判断した場合に限り、医師が採血している。採血に伴う身体への危険性はありうるが、これは通常の診療行為を越えるものではない。一回の採取量は10-100 mlであり、採血量は、本人の了解のもとに決定している。

4) インフォームドコンセントに係わる状況

臍帯血採取に関しては、協力医療機関の医療スタッフ（医師）が本研究の趣旨を説明し、臍帯血提供の同意を得られた方のみ同意書に署名していただいている。この際、説明を行った医療スタッフ名を明記し、同意書は協力医療機関において厳重に保管している。

末梢血採取に関しては、熊本大学エイズ学研究センターのスタッフ（医師）が本研究の趣旨を説明し、末梢血提供の同意を得られた方のみ同意書に署名していただいている。この際、説明を行った医師名を明記し、同意書はエイズ学研究センターにおいて厳重に保管している。

5) 実験動物に対する動物愛護上の配慮

動物実験は、「熊本大学動物実験指針」を遵

守し、極力動物の苦痛軽減に配慮して行っている。動物実験における実験処置に対する倫理基準では、カテゴリーB（動物に対してほとんど不快感を与えないと思われる実験）レベルの実験であり、解析時には「動物の処分方法に関する指針」を遵守して、頸椎脱臼により安楽死させている。

C. 研究結果

1) MTT法による抗 PEL 薬剤のスクリーニング

PEL では NF- κ B が活性化していることが知られていることから、NF- κ B 阻害作用のある物質を中心に抗 PEL 薬剤のスクリーニングを行い、数種類の候補物質を得た。

2) PEL 発症マウスモデルの樹立

NOD/Scid/Jak-3 欠損マウス腹腔に PEL 細胞株 BCBL-1 を移植して PEL 発症マウスモデルを作成した。BCBL-1 1×10^7 個を腹腔内に移植したところ3週間後には腹水の増加と肺・肝・脾臓に転移が認められた。

3) PEL 治療マウスモデル開発

スクリーニングで抗 PEL 作用の認められた NF- κ B 阻害剤 P を PEL 発症マウスモデルに投与したところ、腹水の減少と転移阻止作用が認められた。P は、既に臨床の現場で使われており、副作用がほとんどないことから、新たな抗 PEL 薬として期待される。

4) NK 細胞による Burkitt リンパ腫治療モデルの樹立

NOD/Scid/Jak-3 欠損マウス腹腔内にヒト腎癌細胞株 GHINK-1 と臍帯血単核球を同時に移植することにより、ヒト NK 細胞が特異的に増殖する系を開発した。このマウス皮下に Burkitt リンパ腫細胞株 Raji を移植したところ、3週間後には腫瘍塊を形成したが、Rituximab を同時に投与したところ、腫瘍塊は縮小した。

D. 考察

エイズ関連悪性リンパ腫のマウスモデルを作成した。PEL の治療薬として、NF- κ B 阻害物質が期待されているが、本研究でも NF- κ B 阻害作用のある種々の薬物が有用であるという知見を得た。特に NF- κ B 阻害剤 P は、既に臨床で使われており、重篤な副作用がないことから、PEL の新たな治療薬として期待される。

また、ADCC (Antibody-dependent cellular

cytotoxicity) 活性を活用した ADCC 療法は、細胞標的療法として期待されている。本研究においては、高度免疫不全マウス体内でヒト NK 細胞が特異的に増殖する系に Rituximab を投与することにより、NK 細胞が抗体を介して腫瘍細胞を殺傷する ADCC 療法による Burkitt リンパ腫の治療モデルを作成した。本モデルを用いることにより、様々な新規抗体を用いた ADCC 療法の効果判定が可能になることが期待される。

E. 結論

高度免疫不全マウスを用いて、エイズ関連悪性リンパ腫のマウスモデルを樹立した。更に、このマウスモデルを用いて薬剤による治療薬と ADCC 療法の評価系を確立した。本マウスモデルは、今後エイズ関連悪性リンパ腫の新たな治療法の開発に役立つことが期待される。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hiyoshi M, Suzu S, Yoshidomi Y, Hassan R, Harada H, Sakashita N, Akari H, Motoyoshi K, and Okada S; Interaction between Hck and IV-1 Nef negatively regulates cell surface expression of M-CSF receptor. *Blood* 111(1):52-58, 2008
2. Harada H, Murakami T, Tea SS, Takeuchi A, Koga T, Okada S, Suico MA, Shuto T and Kai H; Heat shock suppresses human NK cell cytotoxicity via regulation of perforin. *Int J Hyperthermia* 23(8):657-665, 2007
3. Yamamoto K, Suzu S, Yoshidomi Y, Hiyoshi M, Harada H, and Okada S; Erythroblasts highly express the ABC transporter Bcrp1/ABCG2 but do not show the side population (SP) phenotype. *Immunol Lett* 114(1):52-58, 2007
4. Ohsugi T, Kumasaka T, Okada S, Ishida T, Yamaguchi K, Horie R, Watanabe T, and Umezawa K; Dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ) therapy reduces tumor formation in mice inoculated with Tax-deficient adult T-cell leukemia-derived cell lines. *Cancer Lett* 257(2):206-215, 2007
5. Nishio Y, Koda M, Kamada T, Someya Y, Kadota R, Mannoji C, Miyashita T, Okada S, Okawa A, Moriya H, and Yamazaki M; Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) attenuates neuronal death and promotes functional recovery after spinal cord injury in mice. *J Neuropath Exp Neur* 66(8):724-731, 2007
6. Koda M, Nishio Y, Kamada T, Someya Y, Okawa A, Mori C, Yoshinaga K, Okada S, Moriya H, and Yamazaki M; Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. *Brain Res* 1149;223-231, 2007
7. Harada H, Goto Y, Ohno T, Suzu, S, and Okada S; Proliferative activation up-regulates the expression of HIV-1 receptors on NK cells and induces HIV-1 infection of NK cells. *Eur J Immunol* 37(8): 2148-2155, 2007
8. Suzu S, Hiyoshi M, Yoshidomi Y, Harada H, Takeya M, Kimura F, Motoyoshi K, and Okada S; M-CSF-mediated macrophage differentiation but not proliferation is correlated with increased and prolonged ERK activation. *J Cell Physiol* 212(2):519-525, 2007
9. Ohsugi T, Kumadaka T, Okada S, and Urano T; HTLV-1 Tax promotes oncogenesis not only in

immature T cells but also mature T cells.

Nature Medicine 13(5):527-528, 2007

10. Numata K, Kobo M, Watanebe H, Takagi K, Mizuta H, Okada S, Kunkel SL, Ito T, and Matsukawa A. Overexpression of suppressor of cytokine signaling-3 in T cells exacerbates acetaminophen-induced hepatotoxicity. *J Immunol* 178(6):3777-3785, 2007
 11. Nobuhisa I, Ohtsu, N, Okada S, Nakagata N, and Taga T; Identification of a population of cells with hematopoietic stem cell properties in mouse aorta-gonad-mesonephros cultures. *Exp Cell Res* 313(5):965-974, 2007
2. 学会発表
(国際学会)
- 1) Seiji Okada, Hideki Harada, and Shinya Suzu. Natural killer cells are potent targets for human immunodeficiency virus infection. (Invited Lecture). The Asia-Africa International Network Symposium of JSPS Asia and Africa Science Platform and The Fourth LiverCare Center Symposium. (Khon Kaen, Thailand) Feb. 19-20, 2008
 - 2) Ayumi Ono, Sumako Iwanaga, Shinya Suzu, and Seiji Okada. Influence of genetic background of the immunodeficient mice for the human PBMC engraftment. (Poster Award) The Asia-Africa International Network Symposium of JSPS Asia and Africa Science Platform and The Fourth LiverCare Center Symposium. (Khon Kaen, Thailand) Feb. 19-20, 2008
(国内学会)
 - 1) 岩永寿真子、小野歩、原田英樹、鈴伸也、岡田誠治. 高度免疫不全マウス(NOD/Scid/Jak-3欠損マウス)体内におけるヒトB細胞の増殖と分化。(学術奨励賞、最優秀講演)第17回日本

サイトメトリー学会学術集会 2007年7月5-6日、浦安

- 2) 鈴伸也、日吉真照、吉富友香、元吉和夫、岡田誠治. Src キナーゼ Hck による M-CSF レセプター輸送・成熟過程の負の制御. 第69回日本血液学会総会、2007年10月11-13日、横浜
- 3) 日吉真照、鈴伸也、吉富友香、原田英樹、岡田誠治. HIV Nef の宿主細胞内チロシンキナーゼに対する影響. 第55回日本ウイルス学会学術集会、2007年10月21-23日、札幌
- 4) 大杉剛生、熊坂利夫、岡田誠治、浦野徹. ヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-1) Tax 遺伝子導入マウスの病態解析. 第55回日本ウイルス学会学術集会、2007年10月21-23日、札幌
- 5) 村上徹、原田英樹、鈴伸也、メリーアン・スイコ、首藤剛、甲斐広文、岡田誠治. 麻黄湯とサイトカインの併用による潜伏感染細胞からの HIV 発現誘導促進作用. 第55回日本ウイルス学会学術集会、2007年10月21-23日、札幌
- 6) Omar Dessouki, Hideki Harada, Shinya Suzu, and Seiji Okada. Characterization of a minor human NK cell sub-populations, CD56^{dim}CD16⁻ cells. 第37回日本免疫学会総会・学術集会 2007年11月20-22日、東京
- 7) 吉富友香、鈴伸也、日吉真照、岡田誠治. HIV-1 Nef タンパク質のゴルジ体における機能. 第21回日本エイズ学会学術集会総会、2007年11月28日-11月30日、広島
- 8) 羽生勇一郎、山本典生、日吉真照、黒崎直子、石川晃一、松田唱和、岡田誠治、杉浦瓦、山本直樹、高久洋. shRNA, decoyRNA 強発現レンチウイルスベクターによる HIV-1 複製阻害効果の検討. 第21回日本エイズ学会学術集会総会、2007年11月28日-11月30日、広島

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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
照井康仁	悪性リンパ腫薬物療法	畠清彦	レジデントハンドブック	真興交易(株) 医学出版部	東京	2007年	
照井康仁	抗体療法の耐性機序—抗CD20抗体リツキサン耐性克服の試み 癌抗体療法	畠清彦	別冊医学のあゆみ	医学のあゆみ	東京	2007年	71-76
岡田誠治	RIの逆襲—アイソトープを活用した簡単・安全バイオ実験	岡田誠治	細胞工学別冊 実験プロトコールシリーズ RIの逆襲—アイソトープを活用した簡単・安全バイオ実験	秀潤社	東京	2007年	

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
Hosoya N, Miura T, Kawana-Tachikawa A, Koibuchi T, Shioda T, Odawara T, Nakamura T, Kitamura Y, Kano M, Kato A, Hasegawa M, Nagai Y, and Iwamoto A.	Comparison between Sendai virus and Adenovirus vectors to transduce HIV-1 genes into human dendritic cells.	<i>J Med Virol.</i>	80	373-382	2008
Hagiwara, K., Nagai, H., Li, Y., Ohashi, H., Hotta, T., Saito, H.	Frequent DNA methylation but no mutation of ID4 gene in malignant lymphoma	<i>J Clin Exp Hematopathol.</i>	47巻	15-18	2007
Terazawa, T., Nihashi, T., Hotta, T., Nagai, H.	Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for post-therapy assessment of Hodgkin's lymphoma and aggressive non-Hodgkin's lymphoma.	<i>J Nucl Med.</i>	49巻	13-21	2008
永井宏和	造血器腫瘍—基礎・臨床領域における最新の研究動向—病因・病態解析—最近の展開— 悪性リンパ腫	<i>日本臨床</i>	65巻 (suppl 1)	80-85	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
永井宏和	濾胞性リンパ腫に対するリ ツキシマブの維持療法	<i>血液・腫瘍科</i>	54巻	732-736	2007
永井宏和	がん診療の最前線—ホジキ ンリンパ腫—	<i>最新医学</i>	67巻	1329-1340	2007
永井宏和	低悪性度B細胞性リンパ腫 に対する標準的治療戦略	<i>血液・腫瘍科</i>	56巻	1-6	2008
濱口元洋、加藤千明、横 澤敏也、寺澤晃彦、鈴木 伸明、青木恵津子、大橋 春彦、永井宏和	単一施設におけるHLA不 致NIMA(non-inherited maternal antigen)相補的血縁 間造血幹細胞移植13例の検 討	<i>日本輸血細胞治 療学会誌</i>	53巻	591-597	2007
Yokota A, Kimura S, Mas uda S, Ashihara E, Kuroda J, Sato K, Kamitsuji Y, Kawata E, Deguchi Y, Ura saki Y, <u>Terui Y</u> , Ruthardt M, Ueda T, Hatake K, In ui K, Maekawa T	INNO-406, a novel BCR-A BL/Lyn dual tyrosine kinas e inhibitor, suppresses the growth of Ph ⁺ leukemia cel ls in the central nervous sy stem and cyclosporine A au gments its <i>in vivo</i> activity.	<i>Blood</i>	109(1)	306-314	2007
Mishima Y, <u>Terui Y</u> , Sugimura N, Matsumoto- Mishima Y, Rokudai A, Kuniyoshi R, Hatake K.	Continuous treatment of bestatin induces anti- angiogenic property in endothelial cells.	<i>Cancer Sci.</i>	98(3)	364-372	2007
Utsubo-Kuniyoshi R, <u>Terui Y</u> , Mishima Y, Rokudai A, Mishima Y, Sugimura N, Kojima K, Sonoda Y, Kasahara T, Hatake K.	MEK-ERK is involved in SUMO-1 foci formation on apoptosis.	<i>Cancer Sci.</i>	98(4)	569-576	2007
Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Takeuchi K, Okamoto H, Tanimoto M, Hatake K.	Monitoring serum hepatitis C virus (HCV) RNA in patients with HCV-infected CD20- positive B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy.	<i>Am J Hematol.</i>	83	59-62	2008
Ennishi D, Yokoyama M, Mishima Y, Watanabe C, <u>Terui Y</u> , Takahashi S, Takeuchi K, Ikeda K, Tanimoto M, Hatake K.	Rituximab plus CHOP as an initial chemotherapy for patients with disseminated MALT lymphoma.	<i>Leukemia and Lymphoma</i>	48(11)	2241-2243	2007
照井康仁	抗CD 22抗体	<i>Pharma Medica</i>	25(3)	21-25	2007
照井康仁	リンパ節腫脹	<i>Modern Physician</i>	27 (4)	503-506	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
照井康仁	CTCAE	腫瘍内科	1 (2)	203-206	2007
照井康仁	リツキシマブ耐性化機序におけるCD20とCD55の役割	血液腫瘍科	54(5)	525-532	2007
照井康仁	リンパ腫における遺伝子解析と予後予測 -CD20の点変異-がん診療の最前線 (後編)	最新医学62巻増刊号	6月	123-131	2007
照井康仁	14リツキシマブ以外の抗体療法の進歩は? EBM 血液疾患の治療2008-2009	中外医学社		404-408	2007
照井康仁	骨髄腫 がん外来化学療法コンセプトシート	医学のあゆみ	222 (13)	1063-1067	2007
照井康仁	リツキシマブ耐性化の機序	Medical Practice	24 (11)	1975-1976	2007
照井康仁	TOPICS ASCOサマリー: 血液腫瘍分野	がん分子標的治療	5(4)	295-299	2007
Watanabe M, Dewan Md. Z, Taira M, Shoda M, Honda M, Sata T, Higashihara M, Kadin ME, Watanabe T, Yamamoto N, Umezawa K, Horie R.	IkBa-independent induction of NF-kB and its inhibition by DHMEQ in Hodgkin-Ried-Sternberg cells.	Lab Invest	87	372-382	2007
Ohsugi T, Kumasaka T, Okada S, Ishida T, Yamaguchi K, Horie R, Watanabe T, Umezawa K.	Dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ) therapy reduces tumor formation in mice inoculated with Tax-deficient adult T-cell leukemia-derived cell lines.	Cancer Letters	257	206-215	2007
Horie R, Ishida T, Maruyama-Nagai M, Ito K, Watanabe M, Yoneyama A, Higashihara M, Kimura S, Watanabe T.	TRAF activation of C/EBP β (NF-IL6) via p38 MAPK induces HIV-1 gene expression in monocytes/macrophages.	Micobes Infect.	9	721-728	2007
Katano H, Sato Y, Hoshino S, Tachikawa N, Oka S, Morishita Y, Ishida T, Watanabe T, Rom WN, Mori S, Sata T, Weiden MD, Hoshino Y.	Integration of HIV-1 caused STAT3-associated B cell lymphoma in an AIDS patient.	Micobes Infect.	9	1581-1589	2007
Han M-Y, Kosako H, Watanabe T, Hattori S.	ERK MAP kinase regulates actin organization 1 and cell motility 2 by phosphorylating the actin cross-linking protein EPLIN.	Mol Cell Biol	27	8190-820	2007
Matsuoka M, Watanabe T, Kannagi M, Bangham C, Grassmann R, Marriott SJ, Green P, Jeang K-T.	Meeting Report on the 13th International Conference on Human Retrovirology: Human T-Cell Leukemia Virus Research-30 Years after Adult T-Cell Leukemia.	Cancer Res.	67	1638 - 1641	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
Franchina M, Woo AJ, Dods J, Karimi M, Ho D, Watanabe T, Spagnolo DV, Abraham LJ.	The CD30 gene promoter microsatellite binds transcription factor Yin Yang 1 (YY1) and shows genetic instability in anaplastic large cell lymphoma.	<i>J Pathol</i>	214	65-74	2008
Watanabe M, Ogawa Y, Itoh K, Koiwa T, Kadin ME, Watanabe T, Okayasu I, Higashihara M, Horie R.	Hypomethylation of CD30 CpG islands with aberrant JunB expression drives CD30 induction in Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma.	<i>Lab Invest</i>	88	48-57	2008
Ishak Mde, O., Martins, R.N., Machado, P.R., de Souza, L.L., Machado, L.F., Azevedo, V.N., <u>Katano, H.</u> , Sata, T., Hasegawa, H., Vallinoto, A.C., and Ishak, R.	High diversity of HHV-8 molecular subtypes in the Amazon region of Brazil: Evidence of an ancient human infection.	<i>J. Med. Virol.</i>	79	1537-1544	2007
<u>Katano, H.</u> , Sato, Y., Hoshino, S., Tachikawa, N., Oka, S., Morishita, Y., Ishida, T., Watanabe, T., Rom, W., Mori, S., Sata, T., Weiden, M., and Hoshino, Y.	Integration of HIV-1 caused STAT3-associated B cell lymphoma in an AIDS patient.	<i>Microbes Infect</i>	9	1581-1589,	2007
Kuhara, T., Yoshikawa, T., Ihira, M., Watanabe, D., Tamada, Y., <u>Katano, H.</u> , Asano, Y., and Matsumoto, Y.	Rapid detection of human herpesvirus 8 DNA using loop-mediated isothermal amplification.	<i>J. Virol. Methods</i>	144	79-85	2007
Ueno, T., Mitsuishi, T., Kimura, Y., Kato, T., Hasegawa, H., <u>Katano, H.</u> , Sata, T., Kurane, S., and Kawana, S.	Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma: successful treatment with interferon-alpha.	<i>Eur. J. Dermatol.</i>	17	539-540	2007
Emiko Urano, Saki Shimizu, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Yuko Morikawa, Naoko Takahashi, Hidesuke Fukazawa, Naoki Yamamoto, <u>Jun Komano.</u>	Cyclin K/CPR4 inhibits primate lentiviral replication by inactivating Tat/P-TEFb-dependent LTR transcription.	<i>AIDS</i>	印刷中		

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akihide Ryo, Naomi Tsurutani, Kenji Ohba, Ryuichiro Kimura, <u>Jun Komano</u> , Mayuko Nishi, Hiromi Soeda1, 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.	<i>Proc Natl Acad Sci</i>	印刷中		
Takeshi Yoshida, Yuji Kawano, Kei Sato, Yoshiharu Miura, Yoshinori Ando, Jun Aoki, <u>Jun Komano</u> , Yuetsu Tanaka, Yoshio Koyanagi.	CD63 and its mutants disrupt CXCR4 trafficking to the plasma membrane and inhibit T-cell tropic HIV-1 entry.	<i>Traffic</i>	印刷中		
Matsuda Z, Iga M, Miyauchi K, <u>Komano J</u> , Morishita K, Okayama A, Tsubouchi H.	In vitro translation to study HIV protease activity.	<i>Methods Mol Biol.</i>	375	135-149	2007
Kameoka M, Kitagawa Y, Utachee P, Jinnopat P, Dhepakson P, Isarangkura-na-ayuthaya 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.	<i>Biochem Biophys Res Commun.</i>	359(3)	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.	<i>AIDS</i>	21(5)	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.	<i>Cancer Sci.</i>	98(3)	373-379	2007
Murakami T, Gottlinger H, Morikawa Y, <u>Komano J</u> , Ryo A, Sato H.	Regulation of Gag trafficking and functions	<i>The Journal of AIDS Research</i>	9(2)	102-107	2007
Nakamura H, Iguchi A, Kuroda K, Shimizu K, <u>Shimizu N</u> , Imadome K-I, Yajima M, and <u>Fujiwara S</u> .	The Latent Membrane Protein 1 (LMP1) Encoded by Epstein-Barr Virus Induces Expression of the Putative Oncogene Bcl-3 Through Activation of the Nuclear Factor-kB.	<i>Virus Res</i>	印刷中		

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., <u>Fujiwara, S.</u> , Shimizu, K., Honda, M., <u>Shimizu, N.</u> , and Yamamoto, N.	Humanized NOD/SCID/IL2R γ null Mice Transplanted with Hematopoietic Stem Cells under non-Myeloablative Condition Show Prolonged Lifespans and Allow Detailed Analysis of HIV-1 Pathogenesis.	<i>J. Virol.</i>	81	13259- 13264	2007
Watanabe S, Terashima K, Ohta S, Horibata S, Yajima M, Shiozawa Y, Dewan Z, Yu Z, Ito M, Morio T, Shimizu N, Honda M, and Yamamoto N.	Hematopoietic stem cell- engrafted NOD/SCID /IL2R γ null mice develop human lymphoid system and induce long-lasting HIV-1 infection with specific humoral Immune Responses	<i>Blood</i>	109	212-218	2007
Sugita S, <u>Shimizu N.</u> , Kawaguchi T, Akao N, Morio T, Mochizuki M.	Identification of human herpesvirus 6 variant A in a patient with unilateral panuveitis.	<i>Archives of Ophthalmology</i>	印刷中		
Kido S, Sugita S, Horie S, Miyanaga M, Miyata K, <u>Shimizu N.</u> , Morio T, Mochizuki M.	Association of varicella- zoster virus (VZV) load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpete.	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	印刷中		
Takahashi H, Sugita S, <u>Shimizu N.</u> , Mochizuki M.	A high viral load of Epstein- Barr virus (EBV) DNA in ocular fluids in a HLA-B27 negative acute anterior uveitis patient with psoriasis.	<i>Japanese Journal of Ophthalmology</i>	印刷中		
Hiyoshi M, Suzu S, Yoshidomi Y, Hassan R, Harada H, Sakashita N, Akari H, Motoyoshi K, and <u>Okada S</u>	Interaction between Hck and IV-1 Nef negatively regulates cell surface expression of M- CSF receptor.	<i>Blood</i>	111(1)	52-58	2008
Harada H, Murakami T, Tea SS, Takeuchi A, Koga T, <u>Okada S.</u> , Suico MA, Shuto T and Kai H	Heat shock suppresses human NK cell cytotoxicity via regulation of perforin.	<i>Int J Hyperthermia</i>	23(8)	:657-665	2007
Yamamoto K, Suzu S, Yoshidomi Y, Hiyoshi M, Harada H, and <u>Okada S</u>	Erythroblasts highly express the ABC transporter Bcrp1/ABCG2 but do not show the side population (SP) phenotype.	<i>Immunol Lett</i>	114 (1)	52-58	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
Harada H, Goto Y, Ohno T, Suzu, S, and <u>Okada S</u>	Proliferative activation up-regulates the expression of HIV-1 receptors on NK cells and induces HIV-1 infection of NK cells.	<i>Eur J Immunol</i>	37(8)	2148-2155	2007
Suzu S, Hiyoshi M, Yoshidomi Y, Harada H, Takeya M, Kimura F, Motoyoshi K, and <u>Okada S</u>	M-CSF-mediated macrophage differentiation but not proliferation is correlated with increased and prolonged ERK activation.	<i>J Cell Physiol</i>	212(2)	519-525	2007
Ohsugi T, Kumadaka T, <u>Okada S</u> , and Urano T	HTLV-1 Tax promotes oncogenesis not only in immature T cells but also mature T cells.	<i>Nature Medicine</i>	13(5)	527-528	2007