

J, Omura S. Mechanism by which the lectin actinohivin blocks HIV infection of target cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2009, 106(37), 15633-15638.

## 2. 学会発表

1. 相良 翼、斉藤 彰浩、高橋 淳、鈴木 薫、関口 武司、角田 大、田中 晴雄、竹中 章雄 新規抗HIV蛋白質アクチノヒビンのマンノビオースとの共結晶化 日本結晶学会年会 西宮 2009. 12. 5-6
2. 角田 大、鈴木 薫、相良 翼、高橋 淳、猪腰 淳嗣、大村 智、関口 武司、田中 晴雄、竹中 章雄 放線菌より単離した新規anti-HIV蛋白質アクチノヒビンならびにそのマンノビオースとの複合体のX線構造 第82回 日本生化学会大会 神戸 2009. 10. 21-24
3. Tsunoda M., Suzuki K., Sagara T., Takahashi A., Inokoshi J., Omura S., Sekiguchi T., Tanaka H. and Takenaka A. Crystal Structures of Actinohivin, an Anti-HIV Protein from an Actinomycete, and its Complex with Mannobiose 25th European Crystallographic Meeting Istanbul 2009. 8. 16-21
4. Tanaka H. The anti-HIV lectin actinohivin: Action mechanism and developmental research. BIT Life Sciences' 2<sup>nd</sup> Annual World Summit of Antivirals 2009, July 18-20, Beijing, China, Abstract P. 236.
5. Tanaka H., Chiba H., Takahashi A., Inokoshi J., Murakami A., Azuma T., Etoh T., Hayashi M., Umeyama H., Tanno K. and Omura S. Actinohivin, a novel specific anti-HIV lectin with no adverse effects. 48<sup>th</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and the Infectious Diseases Society of America 46<sup>th</sup> Annual Meeting 2008. 10. 25-28
6. Tsunoda M., Suzuki K., Sagara T., Takahashi A., Inokoshi J., Omura S., Sekiguchi T., Takenaka A., Tanaka H. Crystal structure of actinohivin; A novel anti-human immunodeficiency virus protein. 国際結晶学会 2008年(8月28日) P04.01.23 大阪、Acta Cryst. (2008). A64, C237.
7. 高橋 淳、佐藤 陽、金 容必、村上 明一、東 隆親、江藤 忠洋、林 正彦、猪腰 淳嗣、大村 智、田中 晴雄 新属放線菌由来の抗HIVレクチン・アクチノヒビンに関する研究 日本放線菌学会 2008. 7. 10-11
8. Tsunoda M., Suzuki K., Sagara T., Takahashi A., Inokoshi J., Omura S., Sekiguchi T., Takenaka A. and Tanaka H. Crystal structure of actinohivin; A novel anti-human immunodeficiency virus protein Twenty-First Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography Osaka, Japan 2008. 8. 23-31
9. 角田 大、鈴木 薫、相良 翼、高橋 淳、竹中 章郎、田中 晴雄 抗HIVタンパク質アクチノヒビンの結晶構造解析 PFシンポジウム 26 つくば 2008. 3. 24-25

## ■H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

1. 特願2008--51963  
発明の名称：改変アクチノヒビン、その2量体およびこれを含む抗HIV薬 発明者：田中 晴雄、東 隆親、村上 明一、高橋 淳、猪腰 淳嗣、丹野 和信、大村 智  
出願人：(有)キイム・ファーマ・ラボ
2. 特願2006-323043  
発明の名称：アクチノヒビン多量体を含む融合タンパク質からなる抗HIV薬、これを構成するポリペプチド、ポリペプチドをコードする遺伝子および抗HIVの製造法 発明者：田中 晴雄、猪腰 淳嗣、高橋 淳、大村 智  
出願人：(有)キイム・ファーマ・ラボ
3. 日本特許：No.3962772 (2007年6月)、  
U.S. Patent : 6,482,412B (2002年11月)、  
Australian Patent : 750,914 (2002年11月)、  
European Patent : No.1076065 (2008年7月)  
発明の名称：抗ヒト免疫不全ウイルス活性を有するポリペプチド、ポリペプチドをコード化する遺伝子、ポリペプチドの製造方法 発明者：田中 晴雄、大村 智  
出願人：(有)キイム・ファーマ・ラボ

## 分担研究課題



# 新規な機序による抗HIV薬剤の合成展開とその実用化

研究分担者

野村 伸彦 富山化学工業株式会社総合研究所第三研究部 主幹研究員

新規な作用機序を有する抗HIV-1剤の創製を目的として、前回申請時に見出したヒット化合物から新たに誘導体を合成し各種評価をおこなった。本申請期間中に新たに300化合物を合成し評価したところ、133化合物に $IC_{50} < 10nM$ の抗HIV-1活性を、また、45化合物に $IC_{50} < 1nM$ の同活性を見出した。更に、これらの化合物の中で良好なマウス経口吸収性を示した4化合物につき、微生物を用いた復帰突然変異試験及びマウス小核試験並びにhERG電流に及ぼす影響について検討したところ、いずれも陰性であった。上記の化合物から1化合物を選択し、ラットに1日1回2週間反復経口投与したところ、今回検討した最高投与量で毒性所見は認められなかった。また、現化合物の特性を確認するために、ヒット化合物Dと既販抗HIV剤との併用効果を検討したところ、既販薬(ラミブジン、エファビレンツ、ラルテクナビル及びロピナビル)との*in vitro*併用効果が確認された。これまでの検討の中で、抗HIV活性を増強する新たな化合物群を、また、これまで見出されている反復投与毒性を改善できる新たな複数の化合物群を見出した。これらの化合物は、新規性並びに進歩性を有する化合物であり特許出願した。今後、更に抗HIV剤としての特性の見極めを行っていく予定である。

## ■ A. 研究目的

HIV/AIDS症は、HAART療法の確立と近年の新薬の開発により治療可能な慢性疾患と位置付けられつつある。しかし、薬剤の組み合わせやアドヒランスが悪い場合は容易に耐性ウイルスが出現することに加え、特定の薬剤に耐性となったウイルスは、同系統の薬剤に対しても交差耐性を示すことが多いため、新規な作用機序を有する新薬の開発が望まれている。

我々は、これまでに新規な作用機序と強い抗HIV活性を有し、マウスにおいて経口吸収性を示す化合物を見出している。現在、臨床可能な薬剤の開発を目標として様々な検討を行っている。

## ■ B. 研究方法

### i) 新規化合物の合成

前年度に見出されたヒット化合物からの誘導体を、有機化学的手法を用いて合成した。

### ii) 新規合成化合物の評価

#### ① *In vitro*抗HIV活性の評価

国立感染症研究所にて実施した。

#### ② *In vitro*併用効果

HIV-1感受性リポーター細胞であるR5-MaRBLE細胞にHIV-1(JRC5F)を感染させ、ヒット化合物Dとラミブジン(3TC)、エファビレンツ(EFV)、ラルテクナビル(Ral)及びロピナビル(LPV)との併用効果を、CalcuSynを用いて解析した。本試験は国立感染症研究所にて実施した。

#### ③ 経口吸収性の検討

0.5%メチルセルロースに懸濁させた被験物質を6週齢のICR系雄性マウスに25mg/kg単回経口投与し、1、4及び12時間後に採血した。調製した血清と等量のアセトニトリルとの混合により除蛋白し、その遠心上清中の薬物濃度をHPLC(島津製作所、Prominenceシリーズ、カラム:XTerra RP18 3.5 $\mu$ m 4.6 $\times$ 100mm)にて測定した。

#### ④ 微生物を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)

試験菌株として、*Salmonella typhimurium* TA98を用いた。所定の用量となるように調製した各被験物質溶液0.1mLを滅菌した小試験管に取り、直接法では0.1mol/Lリン酸緩衝液(pH7.4)、代謝活性化法ではS9mixの0.5mLを加え、さらに前培養した菌液

0.1mLを加えて37℃で20分間振盪培養(プレインキュベーション)した。次いで、45℃に保温した上層軟寒天培地(塩化ナトリウム5g/L、Bacto-agar(Difco)6g/L、0.05mM L-ヒスチジン-0.05mM D-ピオチン)2mLを加えて混和した後、テスメディアAN培地(オリエンタル酵母工業)上に重層した。これを37℃で42時間培養後、実体顕微鏡を用いて試験菌株に対する生育阻害及び肉眼で被験物質の沈殿の有無を調べ、復帰変異コロニー数をコロニーカウンターで測定した。

試験結果の判定に関しては、被験物質の用量にかかわらず復帰変異コロニー数が陰性対照値の2倍未満であった場合に陰性と判定した。

#### ⑤ マウス小核試験

用量設定試験として、0.5%メチルセルロースに懸濁した被験物質を、8週齢のICR系雄性マウスに1日1回2日間経口投与し、生存可能な最大投与量を求めた。次に、この投与量を、1群3匹のマウスに1日1回2日間経口投与し、最終投与24時間後に、頸椎脱臼にて安楽死させたマウスより大腿骨を摘出した。摘出した大腿骨より骨髓細胞を牛胎児血清で遠沈管に洗い出し、遠心(190×g、5min.)後、骨髓細胞をスライドグラスに塗抹しメタノール固定後、アクリジン・オレンジ染色を行った。

小核の観察は1個体あたり1000個の多染性赤血球について行い、小核を有する多染性赤血球(micronucleated polychromatic erythrocytes; MNPCE)の出現率を求めた。被験物質を投与した各マウスの小核を有する多染性赤血球の出現頻度がいずれも0.5%以下の場合を陰性とした。

#### ⑥ hERG電流に及ぼす影響

hERG遺伝子(human ether-a-go-go related gene)を安定発現させたHEK293細胞を用い、ホールセルパッチクランプ法(保持電位-80mV、脱分極パルス+20mVで1.5秒間、再分極パルス-50mVで1.5秒間)により化合物添加時のhERG電流を測定した。試験濃度は、*in vitro*抗HIV活性を踏まえて1000nMで実施した。

#### ⑦ ラット反復投与毒性試験

0.5%メチルセルロースに懸濁した被験物質を、6週齢のCrI:CD(SD)系雄性ラットに1日1回、2週間反復経口投与した。投与量は0.3、1、3、10mg/kg、10mL/kgで実施した。投与期間中は、一般状態他の観察を行い、投薬終了翌日(剖検日)にジエチルエーテル麻酔下で下大静脈から血液を採取し、各器官

重量、血液学的及び血液生化学的検査を行った。

#### ・観察項目

一般状態観察、体重、摂餌量、剖検時肉眼観察

#### ・血液学的検査

EDTA-2Kで抗凝固処理した血液について総合血液学検査装置(ADVIA120、バイエルメディカル株式会社)を用いて以下の項目を測定した。測定試薬は全てバイエルメディカル株式会社製を用いた。

#### 検査項目

赤血球数、白血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、白血球分類、網赤血球数、骨髓有核細胞数

#### ・血液生化学的検査

ヘパリン処理した血液を遠心分離して得た血漿について、自動分析装置(日立7070形、株式会社日立製作所)を用いて以下の項目を測定した。測定試薬はすべて和光純薬工業株式会社製を用いた。

検査項目:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリ性フォスファターゼ、クレアチンキナーゼ、乳酸脱水素酵素、トリグリセリド、リン脂質、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、尿素窒素、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、塩素

器官重量検査:脳、下垂体、唾液腺、胸腺、甲状腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、雄生殖器(精巣、精囊・前立腺並びに精巣上体)

#### ・統計処理

体重、血液学的検査値及び血液生化学的検査値について媒体対照群と各投与群の平均値及び標準偏差を算出し、等分散性の検定(F検定)を行った。等分散の場合はStudentのt検定、不等分散の場合はAspin-Welchの検定を用いて比較し、両側検定で $p<0.05$ を有意差ありとした。統計ソフトには、SAS release 8.2(株式会社SASインスティテュートジャパン)を用いた。

#### iii) 倫理面への配慮

試験は、富山化学工業株式会社が定めた「実験動物使用管理規定」に従って実施した。

## ■C. 研究結果

新規な作用機序を有する抗HIV-1剤の創製を目的として、前回申請時に見出したヒット化合物から新たに誘導体を合成し各種評価をおこなった。本申請期間中に新たに300化合物を合成し評価したところ、133化合物に $IC_{50} < 10nM$ の抗HIV-1活性を、また、45化合物に $IC_{50} < 1nM$ の同活性を見出した(表1)。更に、これらの化合物の中で良好なマウス経口吸収性を示した4化合物につき、微生物を用いた復帰突然変異試験及びマウス小核試験並びにhERG電流に及ぼす影響について検討したところ、いずれも陰性であった。(表2)。上記の化合物から化合物を選択し(化合物F)、ラットに1日1回2週間反復経口投与したところ、今回検討した最高投与量(10mg/kg)で毒性所見は認められなかった。また、現化合物の特性を確認するために、ヒット化合物Dと既販抗HIV剤との併用効果を検討したところ、既販薬(3TC、EFV及びLPV)との*in vitro*併用効果が確認された(表3)。これまでの検討の中で、抗HIV活性を増強

する新たな化合物群を、また、これまで見出されている反復投与毒性を改善できる新たな複数の化合物群を見出した。これらの化合物は、新規性並びに進歩性を有する化合物であり特許出願した。

## ■D. 結論

既存薬の耐性変異ウイルス株に感受性を示す新規な作用機序を有する化合物の合成展開並びに評価を継続してきた結果、強い抗HIV活性に加え、体内動態及び安全性面が改善した化合物を見出した。今後は、投与期間の延長並びに別種の動物を用いた反復投与毒性試験等を行いながら、候補化合物の評価並びに絞込みを行っていく予定である。

## ■E. 健康危険情報

特記事項なし

## ■F. 研究発表

特に無し

表1 スクリーニングサンプルの*in vitro*抗HIV活性内訳(サンプル数)

IC <sub>50</sub> (nM)	H19年度	H20年度	H21年度	総計
<0.1	4	1	0	5
0.1 - <1	16	10	14	40
1 - <10	43	23	22	88
10 - <100	36	33	8	77
100 - <1000	20	16	-	36
1000 - <5000	5	4	-	9
>5000	18	23	4	45
総サンプル数	142	110	48	300

表2 抗HIV活性を示す化合物の特性

	化合物D	化合物E	化合物F	化合物G
抗HIV活性 (IC <sub>50</sub> :nM)	0.33	1.4	0.38	0.62
経口投与時のマウス 血中濃度(25mg/kg) (1/4/12 hr : ng/mL)	5500 / 5000 / 1300	1640 / 1380 / 630	5600 / 2900 / 840	5500 / 7300 / 2000
遺伝毒性: Ames試験* / マウス小核試験	陰性 / 陰性	陰性 / 陰性	陰性 / 陰性	陰性 / 陰性
hERG電流阻害(1000nM)	陰性	陰性	陰性	陰性

\**Salmonella typhimurium* TA98

表3 抗HIV活性を示すヒット化合物Dと既販薬との*in vitro*併用効果

	+3TC	+EFV	+Ral	+LPV
ヒット化合物D	相乗	相乗	相乗	相加~相乗

**■ G. 知的財産権の出願・登録予定**

1. 特願2010-012557「アリール基を有する複素環化合物」：杉浦 互、藤堂恵介、野村伸彦、淡佐口憲一郎
2. 特願2010-012573「アゾール基を有する複素環化合物」：淡佐口憲一郎、野村伸彦、藤堂恵介、河合兵衛、若月智未
3. 特願2010-012575「抗HIV活性を有する複素環化合物」：淡佐口憲一郎、野村伸彦、藤堂恵介、林宏美、久保田直子
4. 特願2010-012578「アルアルキル基を有する複素環化合物」：淡佐口憲一郎、野村伸彦、藤堂恵介

## 分担研究課題



# HIV-1 各種変異体を用いた薬剤標的ウイルス蛋白質の解析

研究分担者

**足立 昭夫** 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授

研究協力者

**野間口雅子** 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 准教授

新しい薬剤標的となり得るHIV-1 アクセサリー蛋白質Vifの作用機序の解明および抗HIV-1薬の霊長類評価系の確立を目指し、主として分子遺伝学的手法による基礎ウイルス学的研究を行なった。本研究の主要プロジェクトは、(1) HIV-1 Vif蛋白質と抗ウイルス細胞因子APOBEC3G/APOBEC3Fとの相互作用の解析および(2) サル細胞・個体で効率良く増殖するサル指向性HIV-1の構築であるが、研究期間内に得られた特筆すべき成果は以下の如くである。(1) プロウイルスクローンの詳細な点変異体解析により、HIV-1 VifのN末端側に抗HIV-1細胞因子のAPOBEC3G/APOBEC3Fとの結合およびそれらのウイルス粒子からの排除に必須な領域があることを明らかにした。Vifとこれらの因子の細胞内あるいはウイルス粒子内結合の有無によりウイルスの感染性が規定されている。Vif内の多数のアミノ酸がこの結合に複雑に関与しており、これをターゲットにした新規薬剤の開発にはVifの立体構造の決定が必要となる。(2) ウイルスゲノムを遺伝子工学的的手法および細胞馴化を適宜組合わせて改変し、サル株化細胞においてサル病原性標準株SIVmac239レベルの増殖能を持つHIV-1の分子構築に成功した(MN4Rh-3およびMN5Rh-3)。種々のウイルス学的解析の結果を総合すれば、MN4Rh-3/カニクイザルの系は感染急性期における薬剤評価系として充分機能し得ると考えられる。

## ■ A. 研究目的

HIV-1 Vifは自然宿主細胞(リンパ球およびマクロファージ)でのウイルス複製に必須であり、したがって、エイズ発症にも必須である。新規の抗HIV-1創薬研究等に向け、Vifの機能とその責任領域の解明は急務である。本研究では、詳細な変異体解析を行ない、VifとAPOBEC3G/APOBEC3Fとの相互作用の詳細を明らかにした。

我々が世界に先駆けて構築したプロトタイプサル指向性HIV-1(X4ウイルスNL-DT5RおよびR5ウイルスNL-DT5R5-1)はSIVmac239の*vif*遺伝子全部と*gag*遺伝子のごく一部を持つ。NL-DT5Rは種々のサル細胞だけでなく、ブタオザルやカニクイザル個体にも感染・増殖した(PNAS 103:16959-16964, 2006; J Virol 81:11549-11552, 2007; Rev Med Virol 18: 261-275, 2008; 未発表データ)。しかし、NL-DT5Rはサル病原性標準株であるSIVmac239よりサル細胞での増殖効率が悪く(PNAS 103:16959-16964, 2006)、また、ブタオザルやカニクイザル感染個体でのウイルス血症も一過性であった(J Virol 81:11549-11552, 2007; 未発表データ)。NL-DT5R5-

1も同様にサル細胞での増殖効率が悪かった。本研究では、増殖適応変異や構造解析の結果を駆使してNL-DT5RおよびNL-DT5R5-1のゲノムを改変し、SIVmac239レベルの増殖能を示すウイルスの構築を試みた。

## ■ B. 研究方法

### 1. Vif研究

HIV-1Vif(NL4-3由来。192アミノ酸)の点変異体(主としてアラニン置換)のうち、H9細胞に対する感染性が減弱あるいは消失したものを用い、主として免疫沈降/ウェスタン法によりAPOBEC3G/APOBEC3Fとの結合能を解析した(Microbes Infect 10: 1142-114, 2008; Microbes Infect 12:166-171, 2010)。VifやAPOBEC3G/APOBEC3Fのウイルス粒子への取り込み量も同様に検討した。その他の分子ウイルス学的手法は定法に従った。

### 2. サル指向性HIV-1研究

細胞馴化による適応変異と構造解析に基づく試験管内改変とを適宜組合わせ、サル細胞での増殖能を

指標にウイルスゲノムの改良を行なった。標的サル細胞にはカニクイザル由来HSC-F及びアカゲザル由来HSR5.4を使用した。ウイルスゲノムは感染細胞よりPCR法で分子クローンした (PNAS 103:16959-16964, 2006)。その他、種々の分子ウイルス学的及び遺伝子工学的手法は定法に従った。

#### (倫理面への配慮)

本研究では、動物実験あるいはヒト材料を用いた実験は行っていない。

### ■C. 研究結果

#### 1. Vif研究

我々の実験結果および他グループの報告 (J Mol Biol 381: 1000-1011, 2008) から、Vifのアミノ酸残基40-44はAPOBEC3G結合領域であり、21-38および55-72はAPOBEC3G/APOBEC3F結合領域であると結論した。同様に、アミノ酸残基11-17および74-79はAPOBEC3F結合領域であることがわかった。これらの解析に用いた感染性に異常のあるVif点変異体は細胞内APOBEC3GあるいはAPOBEC3Fと結合できずウイルス粒子からAPOBEC3GあるいはAPOBEC3Fを排除できない。ただし、変異体Y40AとH43Aはウイルス粒子からAPOBEC3Fを排除しないにもかかわらず、この抗ウイルス活性を充分中和している。また、C末端側変異体のH108Aは細胞内ではAPOBEC3Gと結合するがウイルス粒子内では結合していない。

#### 2. サル指向性HIV-1研究

プロトタイプサル指向性HIV-1感染サル細胞の長期培養により得られた増殖適応変異 (Gag-CA、Pol-INおよびEnv-SU) とそれらの構造解析等から予測された増殖能向上変異 (Gag-CA) を全て持つウイルスを分子構築した (感染症研究所/佐藤裕徳博士らとの共同研究)。最終的に得られたMN4Rh-3 (X4ウイルス) およびMN5Rh-3 (R5ウイルス) はHSC-F細胞とHSR5.4細胞においてSIVmac239と同等以上に効率良く増殖した。MN4Rh-3はカニクイザルPBMCでも旧版のウイルス (MN4-5S; カニクイザル個体に持続感染可能) よりはるかに良く増殖した (京都大学/明里宏文教授らとの共同研究)。

### ■D. 考察

Vifは抗ウイルス細胞因子APOBEC3蛋白質と結合して分解し、最終的にウイルス粒子中へのこれらの取り込みを著しく抑制する。本研究における詳細な分子遺伝学的解析により、VifのN末端側

APOBEC3G結合領域、APOBEC3F結合領域およびAPOBEC3G/APOBEC3F結合領域があることが示された。また、VifとこれらのAPOBEC3蛋白質の機能的結合がウイルス感染性の維持に必須であることも明らかにした。Vifの立体構造が解明されれば、これらの結合を阻害する戦略も構築可能となり、創薬に向けた新しい展開が期待できる。

HIV-1の基礎・臨床研究を格段に進展させるためには、SIVやSHIVではなくHIV-1そのものを用いたサル感染・発症モデルが必要である。このシステムが確立できれば、長い間不可能であった (1)HIV-1の病原性発現機構の実験的解析、(2) HIV-1アクセサリ-蛋白質の個体内機能の解析、(3)抗HIV-1薬/ワクチンの評価・開発研究などが実施可能となる。本研究で得られたMN4-5S (Pol-INとEnv-SU内の増殖適応変異およびGag-CAの試験管内改変を持つ) はプロトタイプサル指向性HIV-1クローンと異なりカニクイザル個体に一過的でない持続感染を誘発する。しかし、なお宿主の免疫応答を回避できない (論文未発表)。MN4-5Sの改良型であるMN4Rh-3 (増殖適応変異に基づくGag-CA内の改変を有する) は細胞レベルでMN4-5Sより格段に良く増殖する。したがって、MN4Rh-3/カニクイザルの感染系は少なくとも急性感染期の評価系として充分機能し得ると考えられる。しかし、MN4Rh-3であってもアカゲザルPBMCではほとんど増殖不能であり、更なるウイルスゲノムの改良が必要である。MN4Rh-3はアカゲザルTRIM5 $\alpha$ による抑制を回避できないことが判明したため、これを基にウイルスゲノムを改変する予定である。

### ■E. 結論

本研究により、HIV-1 Vif/APOBEC3蛋白質の細胞内あるいはウイルス粒子内結合の有無によりウイルスの感染性が規定され、Vif内の多数のアミノ酸がこの結合に複雑に関与していることが明らかになった。これによりこの結合をターゲットにした新規薬剤の開発の可能性が提示された。また、プロトタイプサル指向性HIV-1より増殖効率の格段に優れた分子クローンMN4Rh-3が得られたことで、カニクイザルは感染急性期における抗HIV-1薬の評価系として充分機能し得ることが明らかになった。

### ■F. 健康危険情報

該当事項なし。

## ■ G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Piroozmand, A., Yamamoto, Y., Khamsri, B., Fujita, M., Uchiyama, T., and Adachi, A. 2007. Generation and characterization of APOBEC3G-positive 293T cells for HIV-1 Vif study. *Journal of Medical Investigation* 54: 154-158.
2. Igarashi, T., Iyengar, R., Byrum, R.A., Buckler-White, A., Dewar, R.L., Buckler, C.E., Lane, H.C., Kamada, K., Adachi, A., and Martin, M.A. 2007. Human immunodeficiency virus type 1 derivative with 7% simian immunodeficiency virus genetic content is able to establish infections in pig-tailed macaques. *Journal of Virology* 81: 11549-11552.
3. 足立昭夫、鎌田和弥、八町和樹、山下知輝、内山恒夫、野間口雅子. 2007. HIV-1の病原性とアクセサリ一遺伝子. *蛋白質核酸酵素*, 52: 1261-1267.
4. Nomaguchi, M., Doi, N., Kamada, K., and Adachi, A. 2008. Species barrier of HIV-1 and its jumping by virus engineering. *Reviews in Medical Virology* 18: 261-275.
5. Fujita, M., Otsuka, M., Miyoshi, M., Khamsri, B., Nomaguchi, M., and Adachi, A. 2008. Vpx is critical for reverse transcription of the human immunodeficiency virus type 2 genome in macrophages. *Journal of Virology* 82: 7752-7756.
6. Yamashita, T., Doi, N., Adachi, A., and Nomaguchi, M. 2008. Growth ability in simian cells of monkey cell-tropic HIV-1 is greatly affected by downstream region of the *vif* gene. *Journal of Medical Investigation* 55: 236-240.
7. Nomaguchi, M., Fujita, M., and Adachi, A. 2008. Role of HIV-1 Vpu protein for virus spread and pathogenesis. *Microbes and Infection* 10: 960-967.
8. Yamashita, T., Kamada, K., Hachō, K., Adachi, A., and Nomaguchi, M. 2008. Identification of amino acid residues in HIV-1 Vif critical for binding and exclusion of APOBEC3G/F. *Microbes and Infection* 10: 1142-1149.
9. Hachō, K., Kamada, K., Yamashita, T., Adachi, A., and Nomaguchi, M. 2008. Replication potentials of *vif* variant viruses generated from monkey cell-tropic HIV-1 derivative clones NL-DT5/NL-DT5R. *Microbes and Infection* 10: 1218-1222.
10. Fujita, M., Otsuka, M., Nomaguchi, M., and Adachi, A. 2008. Functional region mapping of HIV-2 Vpx protein. *Microbes and Infection* 10: 1387-1392.

11. Morita, D., Katoh, K., Harada, T., Nakagawa, Y., Matsunaga, I., Miura, T., Adachi, A., Igarashi, T., and Sugita, M. 2008. Trans-species activation of human T cells by rhesus macaque CD1b molecules. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 377: 889-893.
12. Nagao, T., Hachō, K., Doi, N., Fujiwara, S., Adachi, A., and Nomaguchi, M. 2009. Amino acid alterations in Gag that confer the ability to grow in simian cells on HIV-1 are located at a narrow CA region. *Journal of Medical Investigation* 56: 21-25.
13. Kamada, K., Yamashita, T., Hachō, K., Adachi, A., and Nomaguchi, M. 2009. Evasion from CypA- and APOBEC-mediated restrictions is insufficient for HIV-1 to efficiently grow in simian cells. *Microbes and Infection* 11: 164-171.
14. Kuroishi, A., Saito, A., Shingai, Y., Shioda, T., Nomaguchi, M., Adachi, A., Akari, H., and Nakayama, E.E. 2009. Modification of a loop sequence between  $\alpha$ -helices 6 and 7 of virus capsid (CA) protein in a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) derivative that has simian immunodeficiency virus (SIVmac239) *vif* and CA  $\alpha$ -helices 4 and 5 loop improves replication in cynomolgus monkey cells. *Retrovirology* 6: 70.
15. Jere, A., Fujita, M., Adachi, A., and Nomaguchi, M. 2010. Role of HIV-1 Nef protein for virus replication *in vitro*. *Microbes and Infection* 12: 65-70.
16. Yamashita, T., Nomaguchi, M., Miyake, A., Uchiyama, T., and Adachi, A. 2010. Status of APOBEC3G/F in cells and progeny virions modulated by Vif determines HIV-1 infectivity. *Microbes and Infection* 12: 166-171.
17. Fujita, M., Otsuka, M., Nomaguchi, M., and Adachi, A. 2010. Multifaceted activity of HIV Vpr/Vpx proteins: the current view of their virological functions. *Reviews in Medical Virology*, in press.

### 2. 学会発表

1. Adachi, A., Kamada, K., Khamsri, B., Hachō, K., Doi, N., Yamashita, T., Uchiyama, T., and Nomaguchi, M. Generation and characterization of monkey-tropic HIV-1: evasion from antiviral factors. The 7th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Sept. 2, 2007, Awaji, Japan.
2. 山下知輝、八町和樹、鎌田和弥、Boonruang Khamsri、野間口雅子、足立昭夫. HIV-1 Vifと宿主因子APOBEC3Fとの結合機能部位の解析.



- 第55回日本ウイルス学会学術集会、2007年10月21日、札幌。
3. 八町和樹、鎌田和弥、山下知輝、Boonruang Khamsri、土肥直哉、野間口雅子、足立昭夫。HIV-1 Vif種特異性決定領域の解析とサル感染性HIV-1作製への応用。第55回日本ウイルス学会学術集会、2007年10月21日、札幌。
  4. 足立昭夫、鎌田和弥、八町和樹、土肥直哉、Boonruang Khamsri、山下知輝、野間口雅子。HIV-1 DTクローンの細胞および個体レベルでの増殖能。第55回日本ウイルス学会学術集会、2007年10月22日、札幌。
  5. 野間口雅子、足立昭夫。粒子放出能に関するVpuの点変異体解析。第21回日本エイズ学会学術集会、2007年11月28日、広島。
  6. 足立昭夫。HIV-1の種特異的増殖。第21回日本エイズ学会学術集会教育講演、2007年11月29日、広島。
  7. Nomaguchi M., Doi, N., and Adachi, A. HIV-1 adapts and evolves to grow efficiently in simian cells. The 8th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Sept. 9, 2008, Awaji, Japan.
  8. 藤田美歌子、大塚雅巳、野間口雅子、足立昭夫。HIV-2 Vpxの富プロリン領域は蛋白質の安定性に必須である。第56回日本ウイルス学会学術集会、2008年10月26日、岡山。
  9. 土肥直哉、野間口雅子、山下知輝、足立昭夫。サル細胞で効率よく複製するHIV-1の構築。第56回日本ウイルス学会学術集会、2008年10月26日、岡山。
  10. 野間口雅子、土肥直哉、足立昭夫。HIV-1 Envの1アミノ酸変異はサル細胞での増殖を著しく増強する。第56回日本ウイルス学会学術集会、2008年10月26日、岡山。
  11. 足立昭夫。アクセサリー蛋白質と抗ウイルス細胞因子。第56回日本ウイルス学会学術集会シンポジウム3 (HIV感染症)、2008年10月27日、岡山。
  12. 齊藤 暁、飯島沙幸、岩崎優紀、海津雅彦、足立昭夫、野間口雅子、俣野哲朗、明里宏文。新規HIV-1/サルモデルの開発；新規HIV-1クローンNL-DT5Rはカニクイザル個体内で増殖する。第56回日本ウイルス学会学術集会、2008年10月28日、岡山。
  13. 野間口雅子。HIV-1の病原性：細胞から個体へ。第22回日本エイズ学会学術集会シンポジウム4 (ヒトはなぜエイズになるのか)、2008年11月26日、大阪。
  14. 海津雅彦、齊藤 暁、飯島沙幸、岩崎優紀、足立昭夫、野間口雅子、俣野哲朗、明里宏文。新規HIV-1/サルモデルの開発；新規HIV-1クローンNL-DT5Rはカニクイザル個体内で増殖する。第22回日本エイズ学会学術集会、2008年11月27日、大阪。
  15. 野間口雅子、足立昭夫。HIV-1のサル細胞における適応進化。第22回日本エイズ学会学術集会、2008年11月28日、大阪。
  16. Kuroishi, A., Saito, A., Shingai, Y., Shioda, T., Nomaguchi, M., Adachi, A., Akari, H., and Nakayama, E. E. Modification of a loop between  $\alpha$ -helices 6 and 7 of virus capsid protein improves human immunodeficiency virus type 1 replication in cynomolgus monkey cells. The 9th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Sept. 10, 2009, Awaji, Japan.
  17. 三宅在子、野間口雅子、土肥直哉、藤原佐知、足立昭夫。HIV-1 インテグラーゼ(IN) C末端領域(CTD)における1アミノ酸変異によるウイルス増殖促進機構の解析。第57回日本ウイルス学会学術集会、2009年10月25日、東京。
  18. 土肥直哉、野間口雅子、藤原佐知、三宅在子、足立昭夫。サル細胞指向性HIV-1の増殖適応変異の解析。第57回日本ウイルス学会学術集会、2009年10月26日、東京。
  19. 野間口雅子、土肥直哉、藤原佐知、三宅在子、横山 勝、大出裕高、佐藤裕徳、足立昭夫。HIV-1 Envの1アミノ酸変異による増殖促進機構の解析。第57回日本ウイルス学会学術集会、2009年10月26日、東京。
  20. 齊藤 暁、飯島沙幸、岩崎優紀、黒石 歩、中山英美、塩田達雄、足立昭夫、野間口雅子、俣野哲朗、明里宏文。SIV由来CA h6/7 loopを持つ第2世代サル指向性HIV-1クローンはカニクイザル個体で効率よく増殖する。第57回日本ウイルス学会学術集会、2009年10月26日、東京。
  21. 黒石 歩、齊藤 暁、塩田達雄、野間口雅子、足立昭夫、明里宏文、中山英美。サル指向性HIV-1のサル細胞でのウイルス増殖におけるカプシド $\alpha$ -ヘリックス6-7間のループの重要性。第57回日本ウイルス学会学術集会、2009年10月26日、東京。
  22. 横山 勝、大出裕高、野間口雅子、神田忠仁、足立昭夫、佐藤裕徳。HIV-1 Env V3ループ構造の安定性を制御するアミノ酸。第57回日本ウイルス学会学術集会、2009年10月27日、東京。
  23. 三宅在子、野間口雅子、土肥直哉、藤原佐知、

- 足立昭夫 HIV-1増殖過程におけるインテグラーゼ(IN) C末端領域(CTD)の影響. 第23回日本エイズ学会学術集会、2009年11月26日、名古屋.
24. 黒石 歩、齊藤 暁、新開泰宏、塩田達雄、野間口雅子、足立昭夫、明里宏文、中山英美 サル指向性HIV-1のサル細胞でのウイルス増殖におけるカプシド $\alpha$ -ヘリックス6-7間のループの重要性. 第23回日本エイズ学会学術集会、2009年11月26日、名古屋.
25. 横山 勝、大出裕高、野間口雅子、神田忠仁、足立昭夫、佐藤裕徳 HIV-1 Env V3ループ構造の安定性を制御するアミノ酸. 第23回日本エイズ学会学術集会、2009年11月26日、名古屋.
26. 野間口雅子、土肥直哉、藤原佐知、三宅在子、横山 勝、大出裕高、佐藤裕徳、足立昭夫 サル細胞指向性HIV-1の細胞馴化による増殖適応変異の解析. 第23回日本エイズ学会学術集会、2009年11月28日、名古屋.
27. 齊藤 暁、飯島沙幸、岩崎優紀、黒石 歩、中山英美、塩田達雄、足立昭夫、野間口雅子、俣野哲朗、明里宏文 第2世代サル指向性HIV-1クローンはカニクイザル個体において効率よく増殖する. 第23回日本エイズ学会学術集会、2009年11月28日、名古屋.

## ■H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 新案登録

なし。

## 研究成果の刊行物に関する一覧

## 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
杉浦 互	感染症の治療と薬剤 耐性.		生体防御医学辞典.	朝倉書店		2007	66-71

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
H Suzuki, M Fujino, M Matsuda, H Yan, Y Iwatani, W Sugiura.	Effects of Protease and reverse transcriptase inhibitor-resistance mutations on integrase polymorphism in multidrug resistance cases.	Antiviral Therapy.	12(1)	S4	2007
J Shibata, F Ren, M Nishizawa, M Fujino, Y Iwatani, M Matsuda, H Miura, H Tanaka and W Sugiura.	Interference between Gag non-cleavage site mutation P453L and HIV-1 protease non-drug resistance mutation E35D.	Antiviral Therapy.	12(1)	S143	2007
Saeng-Aroon S, Yoshida LM, Ariyoshi K, Taguchi M, Pathipvanich P, Rojanawiwat A, Matsuda M, Kannagi M, Sawanpanyalert P, Sugiura W, Auwanit W.	An Efficient Tool for Surveying CRF01_AE HIV Type 1 Resistance in Thailand to Combined Stavudine-Lamivudine-Nevirapine Treatment: Mutagenically Separated PCR Targeting M184I/V.	AIDS Res Hum Retroviruses.	Dec:23(12)	1461-8	2007
Satoh E, Li XK, Hara Y, Ogata K, Guo L, Kitazawa Y, Funeshima-Fuji N, Satoh T, Miyagi T, Sugiura W, Yamamoto N, Teramoto K, Arai S, Kimura H.	Sensitization to enhanced green fluorescence protein minor histocompatibility antigen by gene transduction into dendritic cells and peritoneal exudate macrophages.	Transpl Immunol.	Nov:18(2)	73-84	2007
Iwatani Y, Chan DS, Wang F, Maynard KS, Sugiura W, Gronenborn AM, Rouzina I, Williams MC, Musier-Forsyth K, Levin JG.	Deaminase-independent inhibition of HIV-1 reverse transcription by APOBEC3G.	Nucleic Acids Res.	35(21)	7096-108	2007
Ode H, Matsuyama S, Hata M, Hoshino T, Kakizawa J, Sugiura W.	Mechanism of drug resistance due to N88S in CRF01_AE HIV-1 protease, analyzed by molecular dynamics simulations.	J Med Chem.	19:50(8)	1768-77	2007

Chiba-Mizutani T, Miura H, Matsuda M, Matsuda Z, Yokomaku Y, Miyauchi K, Nishizawa M, Yamamoto N, <u>Sugiura W.</u>	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(2)	477-87	2007
Mako Omura, Koji Furuya, Shinichi Kudo, <u>Wataru Sugiura,</u> Hiroshi Azuma.	Detecting Immunoglobulin M Antibodies against Microsporidian Encephalitozoon cuniculi Polar Tubes in Sera from Healthy and Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons in Japan.	Clinical and Vaccine Immunology.	14(2)	168-172	2007
Afework Kassu, Masayuki Fujino, Masakazu Matsuda, Masako Nishizawa, Fusao Ota, <u>Wataru Sugiura.</u>	Molecular Epidemiology of HIV-1 in Treatment Naïve Patients in North Ethiopia	AIDS Research and Human Retroviruses	23(4)	564-568	2007
Deforche K, Camacho R, Grossman Z, Silander T, Soares MA, Moreau Y, Shafer RW, Van Laethem K, Carvalho AP, Wynhoven B, Cane P, Snoeck J, Clarke J, Sirivichayakul S, Ariyoshi K, Holguin A, Rudich H, Rodrigues R, Bouzas MB, Cahn P, Brigido LF, Soriano V, <u>Sugiura W,</u> Phanuphak P, Morris L, Weber J, Pillay D, Tanuri A, Harrigan PR, Shapiro JM, Katzenstein DA, Kantor R, Vandamme AM.	Bayesian network analysis of resistance pathways against protease inhibitors.	Infect Genet Evol.	7(3)	382-90	2007
今井光信、中瀬克己、小島弘敬、加藤真吾、 <u>杉浦 互</u> 、栗原 健、白坂琢磨.	HIV 検査および検査体制・技術の進歩と今後の課題	第20回 日本エイズ学会 シンポジウム記録.	9(3)	202-208,	2007
松田昌和、 <u>杉浦 互</u> .	HIV 薬剤耐性検査.	モダンメディア別冊	53 (11)	319-322	2007
西澤雅子、 <u>杉浦 互</u> .	薬剤耐性 HIV の抱える諸問題: Considerable Issues of Drug Resistance.	The Journal of AIDS Research.	9(3)	197-201	2007
<u>杉浦 互</u> .	抗ウイルス薬耐性獲得のメカニズム- HIV.	月刊薬事	49(11)	31-36	2007

岩谷靖雅、 <u>杉浦 互</u> .	DNA マイクロアレイ法.	(増刊号) 臨床と微生物.	34	479-481	2007
<u>杉浦 互</u> .	薬剤耐性化と対策.薬剤耐性化.HIVの耐性化機序.	日本臨床	65 増刊号 2	487-492	2007
藤崎誠一郎、藤崎彩恵子、伊部史朗、浅黄 司、伊藤俊広、吉田 繁、小池隆夫、大家正泰、渡邊香奈子、正兼亜季、上田幹夫、瀧永博之、松田昌和、貞升健志、長島真美、岡田清美、近藤真規子、奏 真美、溝上泰司、森治代、南 留美、白阪琢磨、岡 慎一、 <u>杉浦 互</u> 、金田次弘	日本における HIV-1 遺伝子型薬剤耐性検査のコントロールサーベイ	日本エイズ学会誌	9(2)	136-146	2007
Deforche K, Camacho RJ, Grossman Z, Soares MA, Van Laethem K, Katzenstein DA, Harrigan PR, Kantor R, Shafer R, Vandamme AM, non-B Workgroup.	Bayesian network analyses of resistance pathways against efavirenz and nevirapine.	AIDS.	22	2107-15	2008
Furuya K, Omura M, Kudo S, <u>Sugiura W</u> , Azuma H.	Recognition profiles of microsporidian Encephalitozoon cuniculi polar tube protein 1 with human immunoglobulin M antibodies.	Parasite Immunology.	30	13-21	2008
S Yoshida, H Gatanaga, T Itoh, M Fujino, M Kondo, K Sadamasu, T Kaneda, F Gejyo, T Shirasaka, H Mori, M Ueda, N Takata, R Minami, <u>W Sugiura</u> and the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network.	Prevalence of drug resistance associated mutations in newly diagnosed HIV/AIDS patients in Japan from 2003-2007.	Antiviral Therapy.	13(3)	A162	2008
Okuma K, Tanaka R, Ogura T, Ito M, Kumakura S, Yanaka M, Nishizawa M, <u>Sugiura W</u> , 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	134-41	2008
Rajintha M Bandaranayake, Moses Prabu-Jeyabalan, Junko Kakizawa, <u>Wataru Sugiura</u> , and Celia Schiffer.	Structural Analysis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 CRF01_AE Protease in Complex with the Subtype p1-p6.	Journal of Virology.	82	13	2008

Land S, Cunningham P, Zhou J, Frost K, Katzenstein D, Kantor R, Chen YM, Oka S, DeLong A, Sayer D, Smith J, Dax EM, Law M; TAQAS Laboratory Network.	TREAT Asia Quality Assessment Scheme (TAQAS) to standardize the outcome of HIV genotypic resistance testing in a group of Asian laboratories.	J Virol Methods.	Aug;159(2)	185-93	2009
Hasegawa N, Sugiura W, Shibata J, Matsuda M, Ren F, Tanaka H.	Inferring within-patient HIV-1 evolutionary dynamics under anti-HIV therapy using serial virus samples with vSPA.	BMC Bioinformatics.	Oct 29;10(1)	360	2009
Iwatani Y, Chan DS, Liu L, Yoshii H, Shibata J, Yamamoto N, Levin JG, Gronenborn AM, Sugiura W.	HIV-1 Vif-mediated ubiquitination/degradation of APOBEC3G involves four critical lysine residues in its C-terminal domain.	Proc Natl Acad Sci U S A.	Nov 17;106(46)	19539-44	2009
Shou Matsuyama, Ay Aydan, Hirotoka Ode, Masayuki Hata, Wataru Sugiura and Tyuji Hoshino.	Structural and energetic analysis on the complexes of clinically isolated subtype C HIV-1 proteases and approved inhibitors by molecular dynamics simulation.	J.Phys.Chem.B	114	521-530	2010

## 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
Hiyoshi M, Suzu S, Yoshidomi Y, Hassan R, Harada H, Sakashita N, <u>Akari H</u> , Motoyoshi K, Okada S	Interaction between Hck and HIV-1 Nef negatively regulates cell surface expression of M-CSF receptor	Blood	111	243-250	2008
Kawada M, Tsukamoto T, Iwamoto N, Kurihara K, Takeda A, Moriya C, Takeuchi H, <u>Akari H</u> , Matano T	Gag-specific cytotoxic T lymphocyte-based viral containment in a macaque AIDS model	Journal of Virology	82	10199-10206	2008
Izumi T, Takaori-Kondo A, Shirakawa K, Higashitsuji H, Itoh K, Io K, Matsui M, Iwai K, Kondoh H, Sato T, Tomonaga M, Ikeda S, <u>Akari H</u> , Koyanagi Y, Fujita J, Uchiyama T	Mdm2 is a novel E3 ligase for HIV-1 Vif	Retrovirology	6	1	2009
Nakajima T, Ohtani H, Satta Y, Uno Y, <u>Akari H</u> , Ishida T, <u>Kimura A</u>	Natural selection in the TLR-related genes in the course of primate evolution.	Immunogenetics	60	727-735	2008
Hohjoh H, <u>Akari H</u> , Fujiwara Y, Hirai H, Wada K	Molecular cloning and characterization of the common marmoset huntingtin gene.	Gene	432	60-66	2009
Iwasaki Y, <u>Akari H</u> , Murakami T, Kumakura S, Dewan MZ, Yanaka M, Yamamoto N	Efficient inhibition of SDF-1 $\alpha$ -mediated chemotaxis and HIV-1 infection by novel CXCR4 antagonists	Cancer Science	100	778-781	2009
Hassan R, Suzu S, Hiyoshi M, Takahashi-Makise N, Ueno T, Agatsuma T, <u>Akari H</u> , Komano J, Takebe Y, Motoyoshi K, Okada S	Dys-regulated activation of a Src tyrosine kinase Hck at the Golgi disturbs N-glycosylation of a cytokine receptor Fms.	Journal of Cellular Physiology	221	458-468	2009
Kuroishi A, Saito A, Shingai Y, Shioda T, Nomaguchi M, Adachi A, <u>Akari A</u> , Nakayama EE	Modification of a loop sequence between alpha-helices 6 and 7 of virus capsid (CA) protein in a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) derivative that has simian immunodeficiency virus (SIVmac239) vif and CA alpha-helices 4 and 5 loop improves replication in cynomolgus monkey cells.	Retrovirology	6	70	2009
<u>Akari H</u> , Iwasaki Y, Yoshida T, Iijima S	Non-human primate surrogate model of hepatitis C virus infection.	Microbiology and Immunology	53	53-57	2009



## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka H., Chiba H., Inokoshi J., Kuno A., Sugai T., <u>Takahashi A.</u> , Ito Y., Tsunoda M., Suzuki K., Takéaka A., Sekiguchi T., Umeyama H., Hirabayashi J. and Omura S	Mechanism by which the lectin actinohivin blocks HIV infection of target cells.	Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.	106(37)	15633-15638	2009

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, R.A., Buckler-White, A., Dewar, R.L., Buckler, C.E., Lane, H.C., Kamada, K., <u>Adachi, A.</u> , and Martin, M.A.	Human immunodeficiency virus type 1 derivative with 7% simian immunodeficiency virus genetic content is able to establish infections in pig-tailed macaques.	J. Virol.	81	11549-11552	2007
Nomaguchi, M., Doi, N., Kamada, K., and <u>Adachi, A.</u>	Species barrier of HIV-1 and its jumping by virus engineering.	Rev. Med. Virol.	18	261-275	2008
Fujita, M., Otsuka, M., Miyoshi, M., Khamsri, B., Nomaguchi, M., and <u>Adachi, A.</u>	Vpx is critical for reverse transcription of the human immunodeficiency virus type 2 genome in macrophages.	J. Virol.	82	7752-7756	2008
Yamashita, T., Doi, N., <u>Adachi, A.</u> , and Nomaguchi, M.	Growth ability in simian cells of monkey cell-tropic HIV-1 is greatly affected by downstream region of the <i>vif</i> gene. Journal of Medical Investigation.	J. Med. Invest.	55	236-240	2008
Nomaguchi, M., Fujita, M., and <u>Adachi, A.</u>	Role of HIV-1 Vpu protein for virus spread and pathogenesis.	Microbes Infect.	10	960-967	2008
Yamashita, T., Kamada, K., Hatcho, K., <u>Adachi, A.</u> , and Nomaguchi, M.	Identification of amino acid residues in HIV-1 Vif critical for binding and exclusion of APOBEC3G/F.	Microbes Infect.	10	1142-1149	2008

Hatcho, K., Kamada, K., Yamashita, T., <u>Adachi, A.</u> , and Nomaguchi, M.	Replication potentials of <i>vif</i> variant viruses generated from monkey cell-tropic HIV-1 derivative clones NL-DT5/NL-DT5R.	Microbes Infect.	10	1218-1222	2008
Fujita, M., Otsuka, M., Nomaguchi, M., and <u>Adachi, A.</u>	Functional region mapping of HIV-2 Vpx protein.	Microbes Infect.	10	1387-1392	2008
Morita, D., Katoh, K., Harada, T., Nakagawa, Y., Matsunaga, I., Miura, T., <u>Adachi, A.</u> , Igarashi, T., and Sugita, M.	Trans-species activation of human T cells by rhesus macaque CD1b molecules.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	377	889-893	2008
Nagao, T., Hatcho, K., Doi, N., Fujiwara, S., <u>Adachi, A.</u> , and Nomaguchi, M.	Amino acid alterations in Gag that confer the ability to grow in simian cells on HIV-1 are located at a narrow CA region.	J. Med. Invest.	56	21-25	2009
Kamada, K., Yamashita, T., Hatcho, K., <u>Adachi, A.</u> , and Nomaguchi, M.	Evasion from CypA- and APOBEC-mediated restrictions is insufficient for HIV-1 to efficiently grow in simian cells.	Microbes Infect.	11	164-171	2009
Kuroishi, A., Saito, A., Shingai, Y., Shioda, T., Nomaguchi, M., <u>Adachi, A.</u> , Akari, H., and Nakayama, E.E.	Modification of a loop sequence between $\alpha$ -helices 6 and 7 of virus capsid (CA) protein in a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) derivative that has simian immunodeficiency virus (SIVmac239) <i>vif</i> and CA $\alpha$ -helices 4 and 5 loop improves replication in cynomolgus monkey cells.	Retrovirol.	6	70	2009

Jere, A., Fujita, M., <u>Adachi, A.</u> , and Nomaguchi, M.	Role of HIV-1 Nef protein for virus replication <i>in vitro</i> .	Microbes Infect.	12	65-70	2010
Yamashita, T., Nomaguchi, M., Miyake, A., Uchiyama, T., and <u>Adachi, A.</u>	Status of APOBEC3G/F in cells and progeny virions modulated by Vif determines HIV-1 infectivity.	Microbes Infect.	12	166-171	2010
Fujita, M., Otsuka, M., Nomaguchi, M., and <u>Adachi, A.</u>	Multifaceted activity of HIV Vpr/Vpx proteins: the current view of their virological functions.	Rev. Med. Viro.		in press	2010