

ることにより、組換え VSV の HIV-1 感染抑制効果を比較検討した。HIV-1 量の測定は、段階希釈した培養上清を用いたエンドポイントタイトレーションによる HIV-1 感染価の決定により行った。

(倫理面への配慮)

本研究課題は、琉球大学の動物実験倫理委員会、感染微生物取扱安全管理委員会、遺伝子組換え生物等使用実験安全委員会で審査後承認されており、国立感染症研究所に異動後は、当所の組換え DNA 実験安全委員会、動物実験委員会、医学研究倫理審査委員会で審査後、承認を得てから行った。また血液サンプルの供与にあたっては、ドナーに十分な実験の説明を行い、承諾を得ている。

C. 研究結果

(1) VSV ΔG-CC5 の *in vitro* における R5 ウイルス感染に対する効果：

組換え VSV 接種後に細胞を FCM で解析したところ、VSV ΔG 或いは VSV ΔG-CC4 を接種、或いは未接種した細胞に比べ、VSV ΔG-CC5 接種細胞では CD4 陽性細胞の軽度増加が認められ、HIV-1 の病原性の減弱傾向が見られた。また CD4 陽性 CD8 陽性細胞の増加も認められ、CD8 陽性細胞の活性化が示唆された。さらに CD3 陽性細胞中の p24 陽性細胞即ち HIV-1 感染細胞は、VSV ΔG 或いは VSV ΔG-CC4 を接種、或いは未接種した細胞に比べ、VSV ΔG-CC5 接種細胞において著明な減少が見られ、VSV ΔG-CC5 のより効率の良い殺細胞効果が認められた。

次に、組換え VSV 接種後に p24 ELISA で培養上清中の HIV-1 産生量を測定したところ、VSV ΔG 接種、VSV ΔG-CC4 接種、或いは未接種に比べ、VSV ΔG-CC5 接種により顕著な p24 値の抑制が認められ、VSV ΔG-CC5 のより優れた治療効果が見られた。

(2) VSV ΔG-CC5 のヒト化マウスモデルにおける R5 ウイルス感染に対する効果：

JR-CSF 株を感染させたヒト化マウスに G 蛋白を一過性に補った VSV ΔG、VSV ΔG-CC4、或いは VSV ΔG-CC5 を接種し、或いは未接種し、回収したヒト細胞における CD4/CD8 陽性細胞数に対する組換えウイルスの効果を FCM で検討したところ、VSV ΔG-CC5 接種群では、他群と比較して、CD4 陽性 T 細胞数減少の改善が一部に見られ、CD8 陽性 T 細胞数の増加傾向も認められた。

また、回収したヒト細胞の培養上清中の p24 レベルを ELISA で測定したところ、他群と比較して、VSV ΔG-CC5 接種マウスにおいて顕著な抑制効果を認めた。

以上のことから、VSV ΔG-CC5 は、*in vivo* 感染実験系においても治療効果を発揮し、新規治療薬候補として有用であることが示唆された。

(3) OX40L 分子を追加発現させた新規組換えウイルス VSV ΔG-CC4XL の *in vitro* における感染性の向上：

OX40 陽性 HIV-1 エンベロープ蛋白発現細胞において、組換え VSV の感染効率を比較検討したところ、VSV ΔG 接種或いは未接種したところ蛍光顕微鏡により VSV 感染細胞は認められなかったが、VSV Δ

G-CC4 或いは VSV Δ G-CC4XL を接種した場合では、VSV 感染細胞が明らかに観察された。また、VSV Δ G-CC4XL 接種では、VSV Δ G-CC4 接種に比べ、約 8 倍の感染効率の向上を示した。

このことから、OX40L 分子の追加発現が組換え VSV の感染性を著明に向上させることが分かった。

(4) VSV Δ G-CC4XL の *in vitro* における殺細胞効果及び感染抑制効果の増強：

Molt-4/IIIB/OX40 細胞と NL-E 株急性感染 Molt-4/R5/OX40 細胞において、組換え VSV の殺細胞効果を比較検討したところ、VSV Δ G 接種或いは未接種では、効果は認められなかったが、VSV Δ G-CC4 接種或いは VSV Δ G-CC4XL 接種では、接種後 HIV-1 感染細胞が減少し、その効果は観察期間中持続した。また、VSV Δ G-CC4XL 接種の方が、VSV Δ G-CC4 接種よりも強い殺細胞効果を示した。

次に、同じ細胞を用いて、組換え VSV の HIV-1 感染価に対する効果を比較検討した。VSV Δ G 接種或いは未接種では、効果は認められなかったが、VSV Δ G-CC4 接種或いは VSV Δ G-CC4XL 接種では、明らかな低下が認められた。また、VSV Δ G-CC4 接種よりも VSV Δ G-CC4XL 接種の方が、より効果的な低下が見られた。

以上のことから、VSV Δ G-CC4XL は、VSV Δ G-CC4 よりもより強力な治療効果を発揮することが分かり、新規治療薬候補としてのより高い可能性が示唆された。

D. 考察

本研究において、R5 ウイルス受容体ヒ

ト CD4 及び CCR5 分子を発現する組換えウイルス VSV (VSV Δ G-CC5) は、*in vitro* だけでなく、ヒト化マウス感染実験モデルを用いた *in vivo* 実験系においても、R5 ウイルスの病原性や感染増殖に対し治療効果を示した。このことは、VSV Δ G-CC5 が臨床応用に向けた新規医薬品候補としての高い可能性を示唆している。

また、本組換えウイルスのような新規医薬品候補の HIV-1 感染に対する効果を、前臨床試験として感染実験動物モデルで評価することが非常に重要であることは、周知のとおりである。今回のヒト末梢血単核球を移植したヒト化マウスを用いた「急性」感染実験動物モデルは、組換え VSV の治療効果を簡便に鋭敏に評価判定することができた。このことは、ヒト化マウスを用いた HIV-1 感染実験小動物モデルが、薬剤評価系として非常に有効であることを示している。また現在、ヒト臍帯血由来造血幹細胞を移植したヒト化マウスを用いた「慢性」感染実験動物モデルにおいて、組換え VSV の効果を検討中である。このデータも合わせて、ヒト化マウス薬剤評価系の最適化を進めていく必要がある。

さらに、組換え VSV の開発課題として、比較的 low 感染性であることが挙げられるが、本研究において、それを改善する目的で、OX40L 分子をコードする遺伝子が組換え VSV に新たに組込まれた。OX40L 分子は、HIV-1 の標的細胞である活性化 CD4 陽性 T 細胞に高発現する OX40 分子のリガンドであり、OX40L 分子との相互作用により細胞接着因子として機能する。そのた

め、組換え VSV 表面に追加発現された OX40L 分子は、HIV-1 が感染した活性化 CD4 陽性 T 細胞上の OX40 分子に結合することにより、組換え VSV の標的細胞への接着効率を向上させ、その結果、標的細胞への感染効率が向上するのではないかと期待された。上記の研究結果のように、X4 ウイルス受容体に加えて OX40L 分子を発現する VSV ΔG-CC4XL は、*in vitro* において、VSV ΔG-CC4 よりも顕著に感染性が向上し、その結果、優れた治療効果も発揮した。VSV ΔG-CC4XL には、特に強い殺細胞効果が認められたが、OX40L 分子が細胞接着因子として機能したばかりでなく、細胞死を誘導した可能性もあり、VSV 上の OX40L 分子は多機能的に働いているかもしれない。今後は、VSV ΔG-CC4XL の新規治療薬候補としての有効性を、ヒト化マウス感染実験系において評価していく。

E. 結論

本研究課題において、G 蛋白の代わりに R5 ウイルス受容体を発現する組換え VSV は、*in vitro* 感染実験系だけでなく、ヒト化マウス感染実験モデルにおいても、R5 ウイルス感染に対し治療効果を示したため、臨床応用に向けた新規医薬品候補としての高い可能性が示唆された。またヒト化マウスを用いた薬剤評価系は、組換え VSV の治療効果を評価できたため、新規医薬品開発のための非常に有用なシステムであることも示された。さらに、X4 ウイルス受容体に加えて、活性化 T 細胞分子 OX40L を発現する組換え VSV ΔG-CC4XL は、これまでの組換え VSV より

も、*in vitro* において、顕著に高い感染性を有し、より強力な治療効果を発揮することが分かったので、本組換え VSV も新規治療薬候補として有望であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Murakami T, Kumakura S, Yamazaki T, Tanaka R, Hamatake M, Okuma K, Huang W, Toma J, Komano J, Yanaka M, Tanaka Y, and Yamamoto N. The novel CXCR4 antagonist, KRH-3955 is an orally bioavailable and extremely potent inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 infection: comparative studies with AMD3100. *Antimicrob Agents Chemother.* 53(7) : 2940-2948, 2009.

(2) Kondo K, Okuma K, Tanaka R, Matsuzaki G, Ansari AA, and Tanaka Y. Rapid induction of OX40 ligand on primary T cells activated under DNA-damaging conditions. *Hum Immunol.* 69(9):533-542, 2008.

(3) Zhang LF, Okuma K, Tanaka R, Kodama A, Kondo K, Ansari AA, and Tanaka Y. Generation of mature dendritic cells with unique phenotype and function by *in vitro* short-term culture of human monocytes in the presence of interleukin-4 and interferon-beta. *Exp Biol Med (Maywood).* 233(6):721-731,

2008.

(4) Okuma K, Tanaka R, Ogura T, Ito M, Kumakura S, Yanaka M, Nishizawa M, Sugiura W, Yamamoto N, and 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(1): 134-141, 2008.

(5) Kondo K, Okuma K, Tanaka R, Zhang LF, Kodama A, Takahashi Y, Yamamoto N, Ansari AA, and Tanaka Y. Requirements for the functional expression of OX40 ligand on human activated CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *Hum Immunol.* 68(7): 563-571, 2007.

2. 学会発表

(1) 大隈和, 田中礼子, 田中勇悦: 新規バイオ治療薬候補のヒト化マウス感染モデルを用いた評価: CCR5 指向性 HIV-1 感染細胞を選択的に破壊する組換えウイルス VSV. 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集, 2009. 11. 26-28: 名古屋. 597 (331).

(2) 大隈和, 鶴野親是, 田中礼子, 田中勇悦, 浜口功: CD4、CXCR4 を併せ持つ新規 HIV 攻撃用 VSV の作製: OX40 リガンド共発現の効果. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 2009. 10. 25-27: 東京. 219.

(3) Okuma K, Tanaka R, Buonocore L, Rose J, and Tanaka Y. A novel potential anti-HIV-1 therapeutic based on a vesicular stomatitis virus expressing HIV-1 receptors and OX40 ligand. XVII International AIDS Conference, Mexico City 3-8 August 2008, Conference Programme p130.

(4) 大隈和, 田中礼子, 田中勇悦: R5 HIV-1 感染細胞を標的とし感染を制御する組換えウイルス VSV. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集, 2008. 11. 26-28: 大阪. 540 (318).

(5) 村上努, 大隈和, 田中礼子, 仲宗根正, 濱武牧子, 駒野淳, 谷中幹郎, 田中勇悦, 山本直樹: KRH-3955 は経口投与可能な高活性抗 X4 HIV-1 阻害剤である. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集, 2008. 11. 26-28: 大阪. 403 (181).

(6) 大隈和, 田中礼子, 田中勇悦: HIV 受容体に加えて活性化 T 細胞接着分子 OX40L を発現する VSV の HIV-1 感染細胞の選択的殺傷. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集, 2007. 10. 21-23: 札幌. 143.

(7) 児玉晃, 近藤佳代, 張麗峰, 田中礼子, 大隈和, 田中勇悦: エイズ樹状細胞免疫療法にむけて: 未精製末梢血単核球群からの樹状細胞分化誘導. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録

集, 2007. 11. 28-30 : 広島. 525 (283).

(8) 大隈和, 田中礼子, 田中勇悦: ヒト IL-4 産生免疫不全マウスを用いた多剤耐性 HIV-1 臨床分離株に対する薬剤評価系の確立. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集, 2007. 11. 28-30 : 広島. 457 (215).

(9) 田中勇悦, 田中礼子, 児玉晃, 張麗峰, 近藤佳代, 大隈和: 細胞結合 OX40 リガンドによる活性化 CD4+T 細胞における R5 HIV-1 の抑制. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集, 2007. 11. 28-30 : 広島. 416 (174).

(10) 張麗峰, 児玉晃, 近藤佳代, 田中礼子, 大隈和, 田中勇悦: OX40L 抗体によるヒト制御性 T 細胞(Treg)の誘導促進. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会抄録集, 2007. 11. 28-30 : 広島. 415 (173).

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

沖縄における臨床 HIV 野生株と多剤耐性 HIV 株の分離および新規薬剤の評価

研究分担者 琉球大学大学院医学研究科 教授 藤田次郎

平成 19 - 21 年度研究分担総合報告書

研究要旨：

沖縄県における HIV 感染症の臨床像を探ることを目的とした。まず HCV、HIV 重複感染者に対する HAART 療法の PI 剤として NFV を選択することにより、IFN の効果を上げる可能性が示唆された。また HIV 感染後、AIDS 発症までの期間または免疫能低下をきたすまでの期間が従来考えられていたより進行が早くなっている可能性が高いことが示唆された。さらに AIDS 関連播種性非結核性抗酸菌症が播種に至る要因として、末梢組織における細胞性免疫能低下が原因であり、播種は第一にリンパ行性に起きることが明らかとなった。

A. 研究目的

全体のテーマは「ヒト化マウスを用いたエイズワクチン・治療薬評価系の開発」を目的としているが、臨床の立場からは、直面している HIV 感染症の臨床的問題を解析することも同時に重要であると判断している。このような観点から、我々の研究目的としては、①C 型肝炎ウイルス増殖に対する HIV protease inhibitor の作用に関する研究、②HIV 感染症における病状進行速度の臨床検討、および ③ AIDS 関連播種性 *Mycobacterium avium* 感染症の免疫学的機序の解明、を 3 本柱にして解析を実施した。

B. 研究方法

①C 型肝炎ウイルス増殖に対する HIV protease inhibitor の作用に関する研究 HCV 非構造蛋白遺伝子上流に luciferase 遺伝子を挿入した replicon が持続複製する HCV-replicon 細胞を用い、luciferase 活

性値と NS5A 蛋白量で HCV 増殖の評価を行った。

②感染から 4 年以内の症例の CD4 陽性 T リンパ球の推移をレトロスペクティブに、および急性 HIV 感染症症例の CD4 陽性 T リンパ球数の推移についてプロスペクティブに解析を行った。

③HIV 患者に合併する非 *M. avium* 感染症の動物モデルとして、ブタが応用できるとの仮説の下、沖縄県でと畜されたブタのうち、全身性に *M. avium* 感染による肉芽腫性病巣を認めた個体を解析した。また AIDS 症例での検討に対しては、国立国際医療センターにて 2001 年から 2003 年までの間、剖検が行われた HIV 感染者のうち播種性 *M. avium* 感染が確認された 5 症例を対象とした。

（倫理面への配慮）

②、および③については、臨床的な研究も含まれているので、倫理面への十分な配慮

を行った。その詳細については、平成 21 年度の各報告書を参照されたい。

C. 研究結果

①NFV は、HCV-relicon 増殖を濃度依存性に抑制した (図 1)。その効果は HCV 非構造タンパク NS5A に対する抗体によるウェスタンブロットでも確認した (図 2)。IFN は HCV-relicon 増殖を濃度依存性に抑制し (図 3)、NFV の同時投与により、その効果は増強した (図 4)。

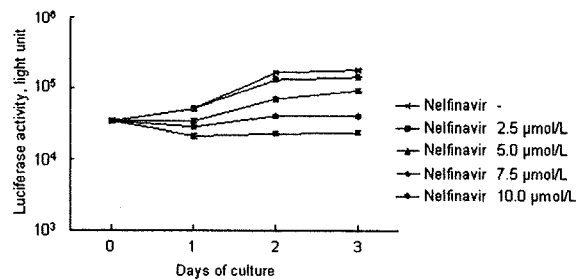


図 1. NFV の HCV-replicon に対する抑制作用

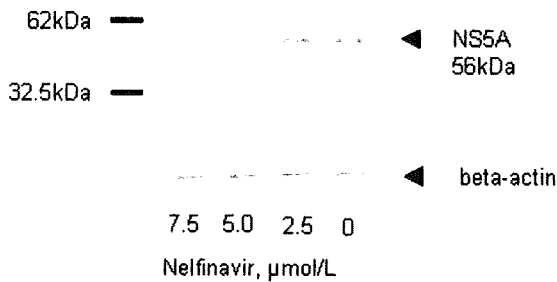


図 2. HCV 非構造タンパク NS5A、ベータアクチン発現量

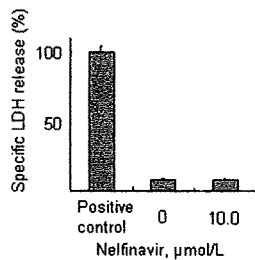


図 3. IFN の HCV-replicon に対する抑制作用

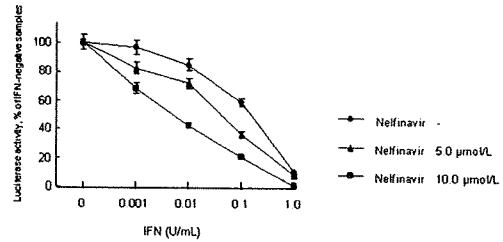


図 4. IFN と NFV の同時投与による HCV-replicon に対する抑制作用

②感染から 4 年以内の症例は 6 例の症例が該当した (Table 1)。CD4 数の中央値は $181.5 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ($9-695/\mu\text{L}$) で、6 例中 2 例はニューモシスチス肺炎を契機に AIDS を発症していた。残り 4 例中 3 例に関しては感染から 4 年以内に $\text{CD4 数} < 200/\text{cells } \mu\text{L}$ を呈しており HAART 導入となっていた (表 感染後 4 年以内の 6 症例)。

表 HIV 感染から 4 年以内の症例の CD4 数

| Pt No | 最後に HIV 抗体陽性を確認 ～診断までの年数 | 病期 | OI | CD4 cells/ μL | HIV-RNA copies/mL |
|-------|-----------------------------|------|-----|-----------------------------|----------------------|
| 1 | 3年 | AIDS | PCF | 25 | 3.8×10^5 |
| 2 | 4年 | AIDS | PCF | 9 | 1.2×10^5 |
| 3 | 1年 | AC | - | 695 | 5.0×10^4 |
| 4 | 3年 | AC | - | 164 | 2.0×10^4 |
| 5 | 3年 | AC | - | 141 | 3.8×10^3 |
| 6 | 4年 | AC | - | 55 | 1.8×10^3 |

また急性 HIV 感染症 9 例の CD4 数の推移に関して図に示した。9 例中 7 例は診断から 48 週以内に HAART 導入となっていた (図 5)。

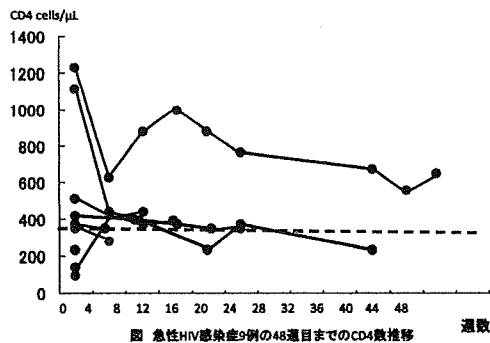


図 5. 急性 HIV 感染症 9 例における CD4 数の推移

③ブタでの検討では、病巣は腸間膜リンパ節と肝臓に 98%以上の割合で感染病巣を認めた。しかし、腸管膜リンパ節の上位リンパ節には病巣を認めなかった。肝病巣に着目すると、その病巣は 66%の個体 (n=112) で門脈域に局限し、組織像が限界板壊死を伴った滲出性炎症像あるいは脾臓病変が存在する個体では有意に小葉内病巣を認めた。このことからブタは *M. avium* に経腸感染し、腸間膜リンパ節に病巣を形成するとともに、門脈を経て肝臓の門脈域に入り、菌に対する宿主の防御反応としての炎症が肝組織の破壊をもたらし血行性に播種することが示唆された。

AIDS 剖検症例での検討では、3 例に消化管病巣を認め、4 例に腸間膜リンパ節およびその上位リンパ節である大動脈周囲リンパ節に病巣を認めた。何れの症例においても肺病変は認められず、経腸感染であることが示唆された。

D. 考察

①HCV、HIV 重複感染者に対する HAART 療法の PI 剤として NFV を選択することにより、IFN の効果を上げる可能性が示唆された。

NFV の HCV に対する作用点を明らかにすることにより、細胞内における新たな HCV 複製制御機序の発見につながるものと考えられた。

②最近の HIV 感染症例の免疫不全進行速度が従来報告されているものより加速している可能性が示唆された。今回の我々の検討は少数例であったが、今後の課題としてさらなる症例数蓄積とウイルス、宿主双方の免疫不全進行速度に関わる因子についての検討を重ねていきたい。

③免疫応答宿主の肺 *M. avium* 感染症においては、その組織像は類上皮細胞性肉芽腫の像を示し、時に乾酪性であることが知られている。一方、AIDS 関連播種性 MAC 症では泡沫状組織球の集簇が特徴的所見であり、今回の検討においてもそれに準ずるものであった。また消化管および腸間膜リンパ節や大動脈周囲リンパ節に病巣を認めたことから、腸管が侵入門戸であり、経リンパ行性に病巣が拡大したことが推察される。しかし、血中や骨髄において菌が証明されていることから、後に血行性へと移行することが推測された。

E. 結論

①HCV、HIV 重複感染者に対する HAART 療法の PI 剤として NFV を選択することにより、IFN の効果を上げる可能性が示唆された。

②HIV 感染後、AIDS 発症までの期間または免疫能低下をきたすまでの期間が従来考えられていたより進行が早くなっている可能性が高い。

③AIDS 関連播種性 MAC 症は播種に至る要因として、末梢組織における細胞性免疫能の極度の低下が原因であり、播種は第一にリ

ンパ行性に起きることが組織学的に明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

①に関して

1)Toma S, Yamashiro T, Arakaki S, Shiroma J, Maeshiro T, Hibiya K, Sakamoto N, Kinjo F, Tateyama M, Fujita J.

Inhibition of intracellular hepatitis C virus replication by nelfinavir and synergistic effect with interferon-alpha. *J Viral Hepatol* 16: 506-512, 2009.

②に関して

1)Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Yara S, Higa F, Ohtsuki Y, Fujita J. Clinical utility of serum β -D-glucan and KL-6 levels in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Intern Med* 48: 195-202, 2009.

2)健山正男. 日本における HIV 診療の現況. 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 (in press).

③に関して

1)Hibiya K, Utsunomiya K, Yoshida T, Toma S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Pathogenesis of systemic *Mycobacterium avium* infection in pigs through histological analysis of hepatic lesions. *Can J Vet Res* (in press)

2)Hibiya K, Kazumi Y, Nishiuchi Y, Sugawara I, Miyagi K, Oda Y, Oda E, Fujita J. Descriptive analysis of the

prevalence and the molecular epidemiology of *Mycobacterium avium* complex-infected pigs that were slaughtered on the main island of Okinawa. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* (in press).

3)Hibiya K, Kasumi Y, Sugawara I, Fujita J. Histopathological classification of systemic *Mycobacterium avium* complex infections in slaughtered domestic pigs. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 31:347-66, 2008.

2. 学会発表

③に関して

1)日比谷健司、照屋勝治、仲村秀太、田里大輔、知念寛、比嘉太、健山正男、望月眞、遠藤久子、菊池嘉、岡慎一、藤田次郎。「AIDS 関連播種性 *Mycobacterium avium* 感染症の免疫病理分子機構」第 23 回日本エイズ学会総会、2009 年 11 月 26-28 日、名古屋市。

2)日比谷健司、仲村秀太、田里大輔、照屋勝治、知念寛、比嘉太、健山正男、望月眞、遠藤久子、菊池嘉、岡慎一、藤田次郎。「AIDS 関連播種性 *Mycobacterium avium* 感染症の免疫病理分子機構の検討」第 37 回日本臨床免疫学会総会、ワークショップ 2009 年 11 月 13-15 日、千代田区、東京都。

3)日比谷健司、仲村秀太、田里大輔、照屋勝治、稲垣考、小川賢二、西内由紀子、知念寛、比嘉太、健山正男、望月眞、遠藤久子、菊池嘉、岡慎一、藤田次郎。「播種性 *Mycobacterium avium* 感染症の病態解明—AIDS 剖検症例の解析から—」日本臨床免疫学会 Mid Winter Seminar、2008 年 2 月 18-21 日、恩納村。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(共同研究者;日比谷健司、仲村秀太、田里大輔、山城剛、比嘉太、健山正男)

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レイアウト

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 |
|--|---|------------------|---|-----------------|-------------------|---------|--------|
| M. Ito, K. Kobayashi, and T. Nakahata. | NOD/Shi-scid IL2rg<null> (NOG) Mice More Appropriate for Humanized Mouse Models | T. Nomura et al. | “Humanized Mice” in Current Topics in Microbiology and Immunology 324 | Springer-Verlag | Berlin Heidelberg | 2008 | 53-76 |
| <u>Y. Koyanagi</u> , <u>Y. Tanaka</u> , <u>M. Ito</u> , and <u>N. Yamamoto</u> . | Humanized Mice for Human Retrovirus Infection | T. Nomura et al. | “Humanized Mice” in Current Topics in Microbiology and Immunology 324 | Springer-Verlag | Berlin Heidelberg | 2008 | 133-48 |

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 |
|---|---|--------------------------------------|----|-----|----------|
| Tanaka R, Takahashi Y, Kodama A, Saito M, Ansari A. A, and <u>Tanaka Y.</u> | Suppression of CCR5-tropic HIV-1 infection by OX40 stimulation via enhanced production of β -chemokines | AIDS Research and Human Retroviruses | | | in press |

| | | | | | | |
|---|---|-----------------------------|-----|--------|------|----------|
| Kodama A, Tanaka R, Zhanng LF, Adachi T, Saito M, Ansari AA and <u>Tanaka Y.</u> | Impairment of in vitro generation of monocyte-derived human dendritic cells by inactivated HIV-1:involvement of type-1 interferon produced from plasmacytoid dendric cells. | Human Immunology | | | | in press |
| Sato K, Nie C, Misawa N, <u>Tanaka Y</u> , <u>Ito M</u> and <u>Koyanagi Y.</u> | Dynamics of memory and naïve CD8+ T lymphocytes in humanized NOD/SCID/IL-2Rgnull mice infected with CCR5-tropic HIV-1. | Vaccine | | | | in press |
| Hibiya K, Utsunomiya K, Yoshida T, Toma S, Higa F, Tateyama M, <u>Fujita J.</u> | Pathogenesis of systemic Mycobacterium avium infection in pigs through histological analysis of hepatic lesions. | Can J Vet Res | | | | in press |
| 健山正男, 藤田次郎. | 日本における HIV 診療の現況. | 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 | | | | in press |
| Inaba K, Fukazawa Y, Matsuda K, Himeno A, Matsuyama M, Ibuki K, Miura Y, <u>Koyanagi Y</u> , Nakajima A, Blumberg RS, Takahashi H, Hayami M, Igarashi T, Miura T. | Small intestine CD4+ cell reduction and enteropathy in SHIV-KS661-infected rhesus macaques in presence of low viral load. | Journal of General Virology | 91 | 773-81 | 2010 | |
| Kamiyama H, Yoshii H, <u>Tanaka Y</u> , Sato H, <u>Yamamoto N</u> , Kubo Y. | Raft localization of CXCR4 is primarily required for X4-tropic human immunodeficiency virus type 1 infection. | Virology | 386 | 23-31 | 2009 | |

| | | | | | |
|---|---|---------------------------------------|-----|---------|------|
| Murakami T, Kumakura S, Yamazaki T, Tanaka R, Hamatake M, <u>Okuma K</u> , Huang W, Toma J, Komano J, Yanaka M, <u>Tanaka Y</u> , and <u>Yamamoto N</u> . | The novel CXCR4 antagonist KRH-3955 is an orally bioavailable and extremely potent inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 infection: comparative studies with AMD3100. | Antimicrobial Agents and Chemotherapy | 53 | 2940-48 | 2009 |
| Ohba K, Ryo A, Dewan MZ, Nishi M, Naito T, Qi X, Inagaki Y, Nagashima Y, <u>Tanaka Y</u> , Okamoto T, Terashima K, and <u>Yamamoto N</u> . | Follicular dendritic cells Activate HIV-1 replication in monocytes/macrophages through a juxtacrine mechanism mediated by P-selectin glycoprotein ligand 1. | Journal of Immunology | 183 | 524-32 | 2009 |
| Nie C, Sato K, Misawa N, Kitayama H, Fujino H, Hiramatsu H, Heike T, Nakahata T, <u>Tanaka Y</u> , <u>Ito M</u> , <u>Koyanagi Y</u> . | Selective infection of CD4+ effector memory T lymphocytes leads to preferential depletion of memory T lymphocytes in R5 HIV-1-infected humanized NOD/SCID/IL-2R γ manull mice. | Virology | 394 | 64-72 | 2009 |
| Sato K, Yamamoto SP, Misawa N, Yoshida T, Miyazawa T and <u>Koyanagi Y</u> . | Comparative study on the effect of human BST-2/Tetherin on HIV-1 release in cells of various species. | Retrovirology | 6 | 53 | 2009 |
| 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, Akari H, <u>Koyanagi Y</u> , Fujita J and Uchiyama T. | MDM2 is a novel E3 ligase for HIV-1 Vif. | Retrovirology | 6 | 1 | 2009 |

| | | | | | |
|---|---|---------------------------------|-----|---------|------|
| Shinoda Y, Hieda K, <u>Koyanagi Y</u> , Suzuki Y. | Efficient transduction of cytotoxic and anti-HIV-1 genes by a gene-regulatable lentiviral vector. | Virus Genes | 39 | 165-75 | 2009 |
| Yoshida T, Ebina H and <u>Koyanagi Y</u> . | N-linked glycan-dependent interaction of CD63 with CXCR4 at the Golgi apparatus induces downregulation of CXCR4. | Microbiology and Immunology | 53 | 629-35 | 2009 |
| Yajima M, Imadome K, Nakagawa A, Watanabe S, Terashima K, Nakamura H, <u>Ito M</u> , Shimizu N, <u>Yamamoto N</u> , and Fujiwara S. | T cell-mediated control of Epstein-Barr virus infection in humanized mice. | Journal of Infectious Diseases | 200 | 1611-15 | 2009 |
| Tomita M, Dewan MZ, <u>Yamamoto N</u> , Kikuchi A and Mori N. | Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 activates beta-catenin signaling in B lymphocytes. | Cancer Sci | 100 | 807-12 | 2009 |
| Dewan MZ, Takada M, Terunuma H, Deng X, Ahmed S, <u>Yamamoto N</u> , Toi M. | Natural killer activity of peripheral-blood mononuclear cells in breast cancer patients. | Biomedicine and Pharmacotherapy | 63 | 703-06 | 2009 |
| Dewan MZ, Tomita M, Katano H, Yamamoto N, Ahmed S, Yamamoto M, Sata T, Mori N And <u>Yamamoto N</u> . | An HIV protease inhibitor, ritonavir targets the nuclear factor-kappaB and inhibits the tumor growth and infiltration of EBV-positive lymphoblastoid B cells. | Int. J. Cancer. | 124 | 622-29 | 2009 |

| | | | | | |
|---|---|--|----|---------|------|
| Watanabe Y, Takahashi T, Okajima A, Shiokawa M, Ishii N, Katano I, Ito R, <u>Ito M</u> , Minegishi M, Minegishi N, Tsuchiya S and Sugamura K. | The analysis of the functions of human B and T cells in humanized NOD/shi-scid/gammac(null) (NOG) mice (hu-HSC NOG mice). | International Immunology | 21 | 843-58 | 2009 |
| Ito R, Katano I, Kawai K, Hirata H, Ogura T, Kamisako T, Eto T, and <u>Ito M</u> . | Highly sensitive Model for Xenogenic GVHD Using Severe Immunodeficient NOG Mice. | Transplantation | 87 | 1654-58 | 2009 |
| Ogawa D, Okada Y, Nakamura M, Kanemura Y, Okano HJ, Matsuzaki Y, Shimazaki T, <u>Ito M</u> , Ikeda E, Tamiya T, Nagao S, and Okano H. | Evaluation of human fetal neural stem/progenitor cells as a source for cell replacement therapy for neurological disorders: properties and tumorigenicity after long-term in vitro maintenance. | Journal of Neuroscience Research | 87 | 307-17 | 2009 |
| Hibiya K, Kazumi Y, Nishiuchi Y, Sugawara I, Miyagi K, Oda Y, Oda E, <u>Fujita J</u> . | Descriptive analysis of the prevalence and the molecular epidemiology of Mycobacterium avium complex-infected pigs that were slaughtered on the main island of Okinawa. | Comparative Immunology, Microbiology and Infections Diseases | | | 2009 |
| Toma S, Yamashiro T, Arakaki S, Shiroma J, Maeshiro T, Hibiya K, Sakamoto N, Kinjo F, Tateyama M and <u>Fujita J</u> . | Inhibition of intracellular hepatitis C virus replication by nelfinavir and synergistic effect with interferon-alpha. | Journal of Viral Hepatitis | 16 | 506-12 | 2009 |
| Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Yara S, Higa F, Ohtsuki Y and <u>Fujita J</u> . | Clinical utility of serum β -D-glucan and KL-6 levels in <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia. | Internal Medicine | 48 | 195-202 | 2009 |

| | | | | | |
|---|--|--------------------------------------|-----|---------|------|
| Sato K, Aoki J, Misawa N, Daikoku E, Sano K, <u>Tanaka Y</u> , and <u>Koyanagi Y</u> . | Modulation of human immunodeficiency virus type 1 infectivity through incorporation of tetraspanin proteins. | Journal of Virology | 82 | 1021-33 | 2008 |
| Yoshida T, Kawano Y, Sato K, Ando Y, Aoki J, Miura Y, Komano J, <u>Tanaka Y</u> , and <u>Koyanagi Y</u> . | A CD63 mutant inhibits T-cell tropic HIV-1 entry by disrupting CXCR4 trafficking to the plasma membrane. | Traffic | 9 | 540-58 | 2008 |
| Kondo K, <u>Okuma K</u> , Tanaka R, Matsuzaki G, Ansari AA, <u>Tanaka Y</u> . | Rapid induction of OX40 ligand on primary T cells activated under DNA-damaging conditions. | Human Immunology | 69 | 533-42 | 2008 |
| Zhang LF, <u>Okuma K</u> , Tanaka R, Kodama A, Kondo K, Ansari AA, and <u>Tanaka Y</u> . | Generation of mature dendritic cells with unique phenotype and function by in vitro short-term culture of human monocytes in the presence of interleukin-4 and interferon- β . | Exp Biol Med (Maywood) | 233 | 721-31 | 2008 |
| Kubo Y, Yoshii H, Kamiyama H, Tominaga C, <u>Tanaka Y</u> , Sato H, <u>Yamamoto N</u> . | Ezrin, Radixin, and Moesin (ERM) proteins function as pleiotropic regulators of human immunodeficiency virus type 1 infection. | Virology | 375 | 130-40 | 2008 |
| Takahashi Y, Tanaka R, <u>Yamamoto N</u> , and <u>Tanaka Y</u> . | Enhancement of OX40-induced apoptosis by TNF coactivation in OX40-expressing T cell lines in vitro leading to decreased targets for HIV Type 1 production. | AIDS Research and Human Retroviruses | 24 | 423-35 | 2008 |

| | | | | | |
|--|--|--------------------------------|-----|----------|------|
| Okuma K, Tanaka R, Ogura T, <u>Ito M</u> , Kumakura S, Yanaka M, Nishizawa M, Sugiura W, <u>Yamamoto N</u> , and <u>Tanaka Y</u> . | Interleukin-4-Transgenic hu-PBL-SCID Mice: A Model for the Screening of Antiviral Drugs and Immunotherapeutic Agents against X4 HIV-1 Viruses. | Journal of Infectious Diseases | 197 | 134-41 | 2008 |
| Harada S, Monde K, <u>Tanaka Y</u> , Kimura T, Maeda Y and Yusa K. | Neutralizing antibodies decrease the envelope fluidity of HIV-1. | Virology | 370 | 142-50 | 2008 |
| Kitayama H, Miura Y, Ando Y and <u>Koyanagi Y</u> . | Human immunodeficiency virus type-1 vulnerates nascent neuronal cells. | Microbiology and Immunology | 52 | 78-88 | 2008 |
| Kitayama H, Miura Y, Ando Y, Hoshino S, Ishizaka Y, and <u>Koyanagi Y</u> . | Human immunodeficiency virus type 1 Vpr inhibits axonal outgrowth through induction of mitochondrial dysfunction. | Journal of Virology | 82 | 2528-42 | 2008 |
| Kawamura T, <u>Koyanagi Y</u> , Nakamura Y, Ogawa Y, Yamashita A, Iwamoto T, Ito M, Blauvelt A, and Shimada S. | Significant virus replication in Langerhans cells following application of HIV to abraded skin:Relevance to occupational transmission of HIV. | Journal of Immunology | 180 | 3297-304 | 2008 |
| Yamaguchi K, Sugiyama T, Kato S, Kondo Y, Ageyama N, Kanekiyo M, Iwata M, <u>Koyanagi Y</u> , <u>Yamamoto N</u> , and Honda M. | A novel CD4-conjugated ultraviolet light-activated photocatalyst inactivates HIV-1 and SIV efficiently. | Journal of Medical Virology | 80 | 1322-31 | 2008 |

| | | | | | |
|--|--|-------------------------------------|-----|----------|------|
| Urano E, Kariya Y, Futahashi Y, Ichikawa R, Hamatake M, Fukazawa H, Morikawa Y, Yoshida T, <u>Koyanagi Y</u> , <u>Yamamoto N</u> , Komano J. | Identification of the P-TEFb complex-interacting domain of Brd4 as an inhibitor of HIV-1 replication by functional cDNA library screening in MT-4 cells. | FEBS Letters | 582 | 4053-58 | 2008 |
| Ando Y, Kitayama H, Kawaguchi Y, <u>Koyanagi Y</u> . | Primary target cells of herpes simplex virus type 1 in the hippocampus. | Microbes and Infection | 10 | 1514-23 | 2008 |
| Dewan MZ, Takamatsu N, Hidaka T, Hatakeyama K, Nakahata S, Fujisawa J, Katano H, <u>Yamamoto N</u> , and Morishita K. | Critical role for TSLC1 expression in the growth and organ infiltration of adult T-cell leukemia cells in vivo. | Journal of Virology | 82 | 11958-63 | 2008 |
| Miyake A, Dewan MZ, Ishida T, Watanabe M, Honda M, Sata T, <u>Yamamoto N</u> , Umezawa K, Watanabe T, Horie R. | Induction of apoptosis in Epstein-Barr virus-infected B-lymphocytes by the NF- κ B inhibitor DHMEQ. | Microbes and Infection | 10 | 748-56 | 2008 |
| Terunuma H, Deng X, Dewan Z, Fujimoto S, and <u>Yamamoto N</u> . | Potential role of NK cells in the induction of immune responses: implications for NK cell-based immunotherapy for cancers and viral infections. | International Reviews of Immunology | 27 | 93-110 | 2008 |
| Amet T, Nonaka M, Dewan MZ, Saitoh Y, Qi X, Ichinose S, <u>Yamamoto N</u> , Yamaoka S. | Statin-induced inhibition of HIV-1 release from latently infected U1 cells reveals a critical role for protein prenylation in HIV-1 replication. | Microbes and Infection | 10 | 471-80 | 2008 |

| | | | | | |
|---|---|--------------------------------|-----|---------|------|
| Saitoh Y, Yamamoto N, Dewan MZ, Sugimoto H, Martinez Bruyn VJ, Iwasaki Y, Matsubara K, Qi X, Saitoh T, Imoto I, Inazawa J, Utsunomiya A, Watanabe T, Masuda T, <u>Yamamoto N</u> , and Yamaoka S. | Overexpressed NF- κ B-inducing kinase contributes to the tumorigenesis of adult T-cell leukemia and Hodgkin Reed-Sternberg cells. | Blood | 111 | 5118-29 | 2008 |
| Yajima M, Imadome K, Nakagawa A, Watanabe S, Terashima K, Nakamura H, <u>Ito M</u> , Shimizu N, Honda M, <u>Yamamoto N</u> , and Fujiwara S. | A new humanized mouse model of Epstein-Barr virus infection that reproduces persistent infection, lymphoproliferative disorder, and cell-mediated and humoral immune responses. | Journal of Infectious Diseases | 198 | 673-82 | 2008 |
| 佐藤佳, 小柳義夫 | Sputnik Sweetheart – ウイルスに感染するウイルス. | ウイルス(日本ウイルス学会誌) | 58 | 219-20 | 2008 |
| Yamane A, Nakamura T, Suzuki H, <u>Ito M</u> , Ohnishi Y, Ikeda Y, and Miyakawa Y. | Interferon- α 2b-induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes. | Blood | 112 | 542-50 | 2008 |
| Yahata T, Muguruma Y, Yumino S, Sheng Y, Uno T, Matsuzawa H, <u>Ito M</u> , Kato S, Hotta T, Ando K. | Quiescent human hematopoietic stem cells in the bone marrow niches organize the hierarchical structure of hematopoiesis. | Stem Cells | 26 | 3228-36 | 2008 |

| | | | | | |
|---|---|---|-----|----------|------|
| Terada Y, Terunuma-Sato Y, Kakoi-Yoshimoto T, Hasegawa H, Ugajin T, <u>Koyanagi Y</u> , <u>Ito M</u> , Murakami T, Sasano H, Yaegashi N, Okamura K. | Development of human Graafian follicles following transplantation of human ovarian tissue into NOD/SCID/ γ cnull mice. | American Journal of Reproductive Immunology | 60 | 534-40 | 2008 |
| Suemizu H, Yagihashi C, Mizushima T, Ogura T, Etoh T, Kawai K, and <u>Ito M</u> . | Establishing EGFP congenic mice in a NOD/Shi-scid IL2Rg(null) (NOG) genetic background using a marker-assisted selection protocol (MASP). | Experimental Animals | 57 | 471-77 | 2008 |
| Suemizu H, Hasegawa M, Kawai K, Taniguchi K, Monnai M, Wakui M, Suematsu M, <u>Ito M</u> , Peltz G, Nakamura M. | Establishment of a humanized model of liver using NOD/Shi-scid IL2Rgnull mice. | Biochemical and Biophysical Research Communications | 377 | 248-52 | 2008 |
| Hibiya K, Kasumi Y, Sugawara I, <u>Fujita J</u> . | Histopathological classification of systemic Mycobacterium avium complex infections in slaughtered domestic pigs. | Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases | 31 | 347-66 | 2008 |
| Monde K, Maeda Y, <u>Tanaka Y</u> , Harada S, and Yusa K. | Gp120 V3-dependent impairment of R5 HIV-1 infectivity due to virion incorporated CCR5 | Journal of Biological Chemistry | 282 | 36923-32 | 2007 |
| Kubo Y, Yokoyama M, Yoshii H, Mitani C, Tominaga C, <u>Tanaka Y</u> , Sato H, and <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. | Journal of General Virology | 88 | 3139-44 | 2007 |