

200908009A

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

多様なエイズウイルス株の感染を制御する
宿主応答の同定

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 一泰

平成22(2010)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

多様なエイズウイルス株の感染を制御する
宿主応答の同定

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 一泰

平成22（2010）年 3月

研究組織

研究者氏名		所属	職名
森 一泰	研究代表者	国立感染症研究所エイズ研究センター	主任研究官
木村 彰方	研究分担者	東京医科歯科大学難治疾患研究所	教授
宮澤 正顯	研究分担者	近畿大学医学部	教授
保富 康宏	研究分担者	医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター	センター長
駒野 淳	研究分担者	国立感染症研究所エイズ研究センター	主任研究官
中村 紳一郎	研究分担者	滋賀医科大学動物生命科学研究センター	准教授

目 次

I. 総括研究報告	
多様なエイズウイルス株の感染を制御する宿主応答の同定 -----	1
研究代表者：森 一泰	
II. 分担研究報告	
1. 生ワクチンが誘導する感染防御へのウイルス多様性の影響 -----	17
研究代表者：森 一泰	
2. 感染制御宿主応答の個体差と関連する宿主因子の解析 -----	25
研究分担者：木村 彰方	
3. 感染宿主の MHC II 遺伝子の解析 -----	30
研究分担者：宮澤 正顕	
4. 抗原提示を効率よく行う新規ワクチンの開発に関する研究 -----	34
研究分担者：保富 康宏	
5. エイズウイルスのサブタイプ間を越えて感染を制御する宿主応答の同定-----	43
研究分担者：駒野 淳	
6. 多様なエイズウイルス株の感染を制御する宿主応答：病理組織学的検索 -----	49
研究分担者：中村紳一郎	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	53
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	55

I. 総括研究報告

総括研究報告書

多様エイズウイルス株の感染を制御する宿主応答の同定

研究代表者 森 一泰（国立感染症研究所 主任研究官）

研究要旨 HIV ワクチン開発には解決すべき基本的な問題が山積している。ワクチンが実用化された多くの病原体は急性感染症を主な病態とし、慢性化しない。ヒトはこれらの病原体による感染を制御する免疫機能を備えているからである。ところが HIV 感染を自然に制御できるのはわずか約 5%で、95%の感染者は感染を制御することはできず、慢性感染を経て発症する。HIV 感染では初期感染において十分な感染制御免疫が誘導されないためである。実用化されたワクチンでは防御免疫として獲得免疫（抗体、細胞性免疫）が重要な機能を果たすが、HIV 感染における役割は十分に解明されていない。感染制御のメカニズムが未解明のままとなっている。HIV の高い多様性と変異性はワクチン開発をさらに難しくしている。これまでの知識では多様なウイルスに対する有効な防御免疫を誘導することは難しい。

本研究では、霊長類エイズ動物モデルで確認されている生ワクチンが誘導する感染防御に焦点を当て、上記の基本課題の解明を目的とする。生ワクチンのウイルス多様性に対する有効性を調べるために、HIV-1 サブタイプ間の相違性（アミノ酸配列の違いは 10-30%）を持つチャレンジウイルス（SIV_{smE543-3}）を用いた。MHC 遺伝子の多様性は感染制御に影響する宿主遺伝的因子の一つであることから、アカゲザルの MHC 遺伝子群多型を決定した。エイズウイルスの慢性感染、病原性はウイルスの糖鎖修飾により決定されている。糖鎖修飾を減少した変異株による感染は初期感染後に制御され、病原性野生株感染に対する防御免疫をも誘導することから、生ワクチンとして用いた。11 頭のワクチン感作ザルに高容量の SIV_{smE543-3} を静脈内接種した。生ワクチンによる感染抑制は、初期感染、初期感染の制御、慢性感染の制御の 3 段階において確認され、それぞれの段階で個体差は異なっていた。初期感染は血中ウイルス量において非ワクチン群と比較して 1/1000 以下に低下した。2 頭では初期感染は検出されなかった。全 11 頭で感染後 4-10 週において血中ウイルス量は検出限界以下に抑制された。7 頭ではさらに感染後 80 週以上抑制された。しかし 4 頭ではウイルス感染の再活性化と持続感染が起り、3 頭では発症した。ワクチンとチャレンジウイルスとの組み換え等による変異ウイルスの出現が原因であった。慢性感染の制御には CD8+細胞が重要な役割を持つことが確認され、感染制御と変異ウイルス出現のそれぞれに関連する MHC 遺伝子遺伝子が同定された。生ワクチンによるサブタイプが異なるウイルス感染の制御には少なくとも 3 段階の感染制御が存在することが明らかとなった。

分担研究者

木村 彰方 東京医科歯科大学
難治疾患研究所 教授
宮澤 正顯 近畿大学医学部 教授
保富 康宏 医薬基盤研究所・霊長類医科学
研究センター センター長
駒野 淳 国立感染症研究所
エイズ研究センター 主任研究官
中村紳一郎 滋賀医科大学・動物生命科学研究
センター 准教授

A. 研究目的

今期の H1N1 新型インフルエンザの流行と新型ワクチン開発の例が示すように、ワクチンは流行ウイルス株を標的として作成される。しかしながらこの手法は HIV ワクチン開発には通用しない。HIV の多様性から多数のサブタイプ株がワクチン標的の対象となる。さらに同一サブタイプ内の多様性も高い。これまでワクチンが誘導する免疫として抗体（中和抗体）と細胞性免疫が指標となっていた。両免疫とも病原体の特異的アミノ酸配列（エピトープ）を認識し機能する。しかし感染防御に有効な中和抗体の誘導は成功していない。細胞性免疫の主役である CTL は感染細胞を MHC-I が提示するエピトープを特異的に認識し破壊する。しかし変異したエピトープは CTL により認識されない。ウイルスは変異により CTL による感染制御を簡単に逃れることができる。ウイルスの多様性と変異性は CTL による感染制御を著しく減少させる。CTL 誘導ワクチンの HIV 感染に対する限定的な効果が予測されたが、アデノウイルスベクターワクチンの臨床、前臨床研究の結果はこの予測を証明した。宿主の遺伝的多様性も HIV 感染制御に大きな影響を与える。感染者の約 5% は未治療にも関わらず HIV 感染を制御する（Elite controller）。このことは感染者の 95% は HIV 感染を制御できないことを示す。通常ヒトは実用化さ

れているワクチンが対象とする病原体に対し有効な防御免疫を誘導する。これらの病原体による初期感染は同時に感染制御免疫を誘導することから、慢性感染は問題とならない。HIV 感染では初期感染の制御が不十分なため慢性感染が持続し発症に至る。このように HIV はワクチンが実用化されている病原体とは初期感染の制御において全く異なっている。このように HIV 感染を制御する宿主応答の解明がワクチン開発の原点となることは極めて明白である。

糖鎖欠失変異により低病原性化した SIV は生ワクチンとして病原性 SIV に対し個体差に関係なく高い感染防御する。そこで本研究では MHC 遺伝子多型を決定したアカゲザルを用い糖鎖修飾変異生ワクチンが誘導する宿主応答についてサブタイプが異なる SIV 感染に対して防御効果を検討する。感染防御の機序の解明と HIV ワクチンへの開発への貢献を目指す。

B. 研究方法

1. SIV 感染エイズ発症モデルを用いた糖鎖変異生ワクチンの感染防御効果の解析 アカゲザル

ビルマ、ラオス原産、国内繁殖施設で育成された SPF (B ウイルス、SRV, STLV, SIV, SVV 等の抗体陰性) サルを用いた。各個体から樹立した B リンパ芽球株を用いて MHC 遺伝子群の解析を行った。

MHC クラス I 遺伝子群多型の解析

ワクチン開発研究においてワクチン接種と SIV 感染予後との関連がフォローアップされているアカゲザル 100 個体について、Mamu-A 遺伝子および Mamu-B 遺伝子の cDNA をクローニングし、30-60

クローンの塩基配列を決定した。

MHC class II 遺伝子多型とハプロタイプ構成の解析

DPA, DPB, DQA, DQB 及び DRB 対立遺伝子群に特異的なプライマーペアを用いて、cDNA をクローニングし塩基配列を決定した。

糖鎖欠失変異ウイルス生ワクチン

Δ 5G 系統 8 に分類される SIVsm、SIVmac239 の gp120 には 23 カ所の N 型結合糖鎖付加部位が存在する。その中で 5 カ所 (アミノ酸残基 79, 147, 179, 460, 479) の N 型糖鎖付加部位の Asn を Gln に置換し関連する糖鎖を欠失させた。

Δ 5Gver1, Δ 5Gver2 Δ 5G の 179 の Gln を Asn に復帰変異させ、代わりに新たに 70 (Δ 5G ver1) または 377 (Δ 5G ver2) の N 型糖鎖付加部位の Asn を Gln に変異させた。

Δ 3G SIVmac239 の gp120 の N 型糖鎖付加部位の中で 3 カ所 (147, 179, 460) の Asn を Gln に置換し関連する糖鎖を欠失させた。

チャレンジウイルス

SIVsmE543-3 系統 1 に分類される SIVsm。NIH, Vanessa Hirsch から供与された。アカゲザル培養リンパ球を用いて増殖し感染実験用ウイルスとした。

血漿ウイルス RNA 量の測定

血漿ウイルス RNA は Roche MagnaPure compact を用いて精製した。SIVmac239 と SIVsmE543-3 のウイルス RNA 量は異なる gag 遺伝子配列から作成したプライマー: (forward primer, reverse primer TaqMan probe) によるそれぞれの SIV を特異的に検出するリアルタイム PCR 法により測定した。

末梢リンパ球中の SIV DNA の塩基配列の決定

末梢リンパ球を用い SIV proviral DNA 全配列をカバーする複数の nested PCR により SIV DNA を増幅し塩基配列を決定した。

SIV 特異的 T 細胞の測定

末梢リンパ球中の SIVmac239、または SIVsmE543-3 特異的 T 細胞の頻度をそれぞれの全ウイルスタンパクをカバーするペプチドを用い反応性を IFN- γ 産生細胞を検出する ELISPOT キット (U-CyTech 社) を用いて測定した。

中和抗体の測定

SIV の中和抗体を高感度に測定する方法として、SIV Tat 依存的にする発現する分泌型アルカリフォスファターゼ遺伝子を持つ CD4+T 細胞 (SIV-LTR/CEMx174) を用いた。ウイルス (SIVmac239 または SIVsmE543) を補体活性不活化した感染ザル血漿と 37°C, 30 分反応し、中和後に残存した感染性ウイルスを SIV-LTR/CEMx174 により測定した。

2. エイズウイルス感染防御に働く宿主応答の解析法の検討

ULBP4 遺伝子多型の解析

活性化 NK 細胞レセプターである NKG2D のリガンドとして知られている ULBP 遺伝子群のゲノム多様性を検討している。昨年度までに ULBP1, ULBP2, ULBP3 を解析したが多型は多くなかった。本年度はアカゲザル 28 頭を対象として、ULBP4 の第 2~第 3 エクソンを PCR で増幅し、ダイレクトシーケンスによって塩基配列を決定した。

ABPOBEC3 遺伝子領域の解析

SIV/HIV の感染抵抗性に関わることが最近報告された APOBEC3 遺伝子領域には APOBEC3B 遺伝子全体を欠失する多型 (Ins/Del 多型) が存在するが、白人集団では Del 型のホモ接合体は HIV 感染感受性であると報告されている。そこで日本人およびインド人集団を対象として、APOBEC 領域の Ins/Del 多型と HIV/AIDS との関連性を検討した。エイズウイルス複製阻害因子の解析

ヒト T 細胞株 MT-4 細胞にヒト末梢血リンパ球またはウサギ RK13 細胞由来の cDNA ライブラリーをレンチウイルスまたは MLV ベクターにて導入し、

GFP発現を指標にcDNAを安定に発現する細胞を樹立した。この細胞にHIV-1(HXB2株)を感染させた。その後、ウイルス感染耐性となって生存してくる細胞を選択し、DNAを抽出し、PCRによって導入されたcDNAを増幅し核酸配列を決定することによりウイルス感染抵抗性遺伝子候補を同定した。この候補遺伝子を再びMLVベクターにてMT-4細胞に導入し、HIV-1を感染させ、ウイルス耐性遺伝子であるかを評価する。

糖鎖変異生ワクチン感染ザルの病理組織学的検索

糖鎖欠損変異SIV(Δ 5G)を接種の後、高病原性SIV239をチャレンジ接種されたアカゲザル3頭(Δ 5Gワクチン感作後SIV239チャレンジ感染; Mm0135、Mm0139、Mm0140)、 Δ 5Gの接種のみが行われたオスのアカゲザル1頭(Δ 5Gワクチン感作; Mm0137)について病理解剖を行った。

(病理組織学的検索)脾臓、鼠径リンパ節、腸間膜リンパ節および小腸をパラホルムアルデヒド固定、パラフィン包埋ブロックを作製し、約4 μ mに薄切した切片を作製、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。

抗原提示を効率よく行う新規ワクチンの開発に関する研究

野生型SIVenv(WT)およびSIVenv delta 5G(Δ 5G)をプラスミド(pJW)に組み込んだDNAワクチンをBALB/C x C57BL/6 F1 (CB6F1)マウスの筋肉内にElectroporation法を用いて1週間隔で3回の免疫を行った。最終免疫から2週間後にCTLエピトープの探索、同定したCTLエピトープを用いた細胞性免疫応答の解析を行った。

(倫理への配慮)

本研究では動物実験が中心であることから、動物実験方法については倫理上、動物愛護の問題の観点から所属機関、実験実施機関の動物実験委員会が定めたルール、ガイドラインに従った。

C. 研究結果

1. SIV感染エイズ発症モデルを用いた糖鎖変異生ワクチンの感染防御効果の解析

MHC-I, -II 遺伝子群多型の解析

ワクチン実験に用いたアカゲザル16個体について、MHC-IA、B遺伝子、MHC II DR-B遺伝子、DQA、DQB、DPA、DPB 遺伝子を決定した。MHC-II 遺伝子群についてはハプロタイプを決定した。表1, 2に示されるようにワクチンI-IV群、非ワクチン接種群V & VIIは各群にそれぞれ異なるMHC-I, IIアリルそれらに対応するハプロタイプを持つサルを実験に用いることにより特定のMHC遺伝子による影響を受けないようにした。

糖鎖変異生ワクチンのSIVsmE543-3に対する感染防御効果

1000 TCID₅₀のSIVsmE543を静脈内接種し糖鎖変異ワクチンの感染制御効果を調べた。ワクチン感作ザルでのウイルス感染は、非ワクチン接種ザルと同様の感染2週間後にピークとなる初期感染、初期感染の制御、慢性感染期における持続感染であった。それぞれの段階における感染抑制は異なっていた。初期感染の抑制は、非感染群とのピークウイルス量について比較から、3 logの低下が3頭、4 logの低下が3頭、5 logの低下(検出限界以下)が5頭であった。全11頭において初期感染は速やかに制御され、感染後4-10週まで血中ウイルス量は検出限界以下となった。その後7頭では感染後80週以上にわたって血中ウイルス量はほぼ検出限界以下に抑制された(感染制御群)。ところが4頭では高いウイルス増殖を示す持続感染が見られ、3頭では発症した(図1)。糖鎖変異生ワクチンのSIVsmE543チャレンジ感染に対する感染防御効果は、初期感染の制御にお

いて個体差はなかったが、慢性感染の制御においては個体差が確認された。

非感染制御群における変異ウイルスの出現と持続感染

発症した3頭ではワクチンウイルスとチャレンジウイルスとの組み換えウイルスが増殖していた。1頭ではチャレンジウイルス由来の変異ウイルスが増殖していた。これらのすべての変異ウイルスにおいて Env 遺伝子 gp120 はチャレンジウイルス由来であった。ワクチンウイルスは SIVmac239 gp120 に存在する 23 カ所の N 型糖鎖付加部位の中から 5 カ所または 3 カ所の糖鎖が欠失しているが、組み換えにより SIVsmE543-3 gp120 になったことにより糖鎖付加部位は 22 カ所になった(図2)。さらに持続感染により N 型糖鎖付加部位数は 23-24 に増加していた。

感染制御に働く宿主応答

チャレンジウイルスに対する中和抗体はすべてのワクチン感作ザルにおいて検出されなかった。細胞性免疫の役割を調べるために末梢リンパ球中の SIV 特異的 T 細胞の頻度を測定した。初期感染、初期感染制御、慢性感染制御いずれの場合においても SIV 特異的 T 細胞の頻度と感染抑制との相関は見られなかった(図3)。慢性感染を制御した個体に CD8 抗体を投与し末梢血中の CD8+細胞を一時的に消失させた。5頭では CD8+細胞の消失によりチャレンジウイルス感染が起こり、さらに CD8+細胞の回復に伴いウイルス感染は再び制御された。しかし2頭では CD8+細胞の消失後もチャレンジウイルス感染は起こらなかった。この結果は、5頭においては CD8+細胞が慢性感染の感染制御に関わっていることを示す。また影響を受けなかった2頭においては初期感染において感染が防御されことを示す。

2. エイズウイルス感染防御に働く宿主応答の解析法の検討

ULBP4 遺伝子多型の解析

ULBP4 遺伝子の多型解析を行ったところ、アカゲザル集団に 16 種類の異なるアリルが検出された。多型の半数以上はアミノ酸置換を伴うものであることから、ULBP4 遺伝子の多様性形成には進化選択圧が存在したものと考えられる。ULBP4 アリルと SIV ワクチン応答性との関連を検討中であるが、現在のところ明確な関連性は得られていない。

ABPOBEC3 遺伝子領域の解析

アカゲザルにおける SIV 抵抗性に関わる宿主要因として TRIM5 α や APOBEC3 が報告されている。ヒトにおける APOBEC3B 遺伝子欠損型 (D 型アリル) の頻度を検討したところ、日本人一般集団 (0.314) インド人一般集団 (0.171) とともに白人集団や黒人集団に比較して著しく高いことが判明した。白人では DD 型は HIV 感染感受性と有意に関連する (患者集団に有意に高頻度である) と報告されているが、日本人集団では HIV 患者で 7.4%、一般健常者で 10.9% であり、インド人集団でも患者で 3.6%、一般健常者で 3.0% となっており、有意な関連は認められなかった。患者集団中での DD 型頻度はむしろ低いことから、少なくとも日本人やインド人においては APOBEC3B 欠損は HIV 感染感受性を規定する因子とはなっていないと考えられた。

エイズウイルス複製阻害因子の解析

候補遺伝子の中で全長の ORF でウイルス複製を負に制御するものは、CD14, CD63, CD5, HSP40B6, ARHGDIB の 5 種類であった。ORF の C 末端領域によりウイルス複製が負に制御されたものは Brd4, SEC14L1a の 2 種類であった。ウイルス複製配列の初期過程を阻害するものは CD14, CD63, ARHGDIB の 3 種類であった。ウイルス複製の後期課程を阻害

するものは HSP40B6, Brd4, SEC14L1a の 3 種類であった。それぞれの因子が標的とする複製ステップは異なっており、特定の作用点が標的になりやすいということとはなかった。2 種類の cDNA ライブラリーに共通して同定された候補遺伝子は SEC14L1a, Brd4, RIPK2 の 3 種類。片方にしか見出されなかったものは CD14, CD63, ARHGDIB, HSP40B6 の 4 種類であった。生理活性を持つ ORF 位置とウイルスの複製阻害標的的部位、ライブラリーの種類とウイルスの複製阻害標的的部位関係には有意な相関を認めなかった。

糖鎖変異生ワクチン感染ザルの病理組織学的検査

Δ5G 感染ザルへの SIV239 チャレンジ感染の影響としてチャレンジザルの脾臓は白脾髄の胚中心暗調帯と辺縁帯の境界が不明瞭で、両者の幅も狭い傾向にあった。両群の胚中心暗調帯の大きさはほとんど変化が見られなかった。胚中心暗調帯から辺縁帯にかけてはほとんど CD3 陽性の T 細胞に占められ、少数の CD20 陽性の B 細胞が混じていた。鼠径および腸間膜リンパ節においてはチャレンジザルにおいて皮質が拡張、胚中心明調帯の明瞭化が認められた。胚中心明調帯はほとんど CD20 陽性の B 細胞に占められていた。小腸の固有リンパ装置ではチャレンジザルと非チャレンジザルとの大きな組織学的な差違は認められなかった。

抗原提示を効率よく行う新規ワクチンの開発に関する研究

CTL エピトープの mapping を行うため、gp120 overlapping peptide を用いて CTL 活性を検討したところ、Env 19-24 (aa.218-301) に対して、Δ5G 免疫群が WT 免疫群よりも高い CTL 活性を示した。さらに詳細な解析の結果、4 つの CTL エピトープ (CAPPGYALL ; CL9, CAPPGYAL ; CL8, APPGYALL ; AL8, CNDTNYSGFM ; CM10) を同定

した。いずれのエピトープに対しても、Δ5G 免疫群の方が有意に多くの IFN- γ 産生 CD8 陽性脾細胞を検出した。各 CTL エピトープをパルスした標的細胞を用いて CTL 活性を行ったところ、Δ5G 特異的 effector cell は WT 特異的 effector cell に比べ有意に高い特異的 CTL 活性を示した。

D. 考察

SIVmac239 と SIVsmE543-3 はウイルスタンパクのアミノ酸配列において 10-30% の違いがあり HIV-1 のサブタイプ間の違いとほぼ等しい。このようなウイルスの多様性は感染性、感染抵抗性が異なる宿主におけるウイルスの選択の結果と考えられる。ところが gp120 に存在する N 型糖鎖付加部位は両ウイルス間で驚くほど一致している。糖鎖修飾がウイルススパイクの機能・性質に深く関わっていることを示唆する。生ワクチン感染ザルへの SIVsmE543-3 チャレンジ実験では、慢性感染制御に失敗した群において、組み換えウイルス、または変異チャレンジウイルスによる持続感染が起こっていた。出現ウイルスの共通する性質としてウイルススパイクの糖鎖修飾の増加が確認された。ウイルススパイクは感染標的細胞への侵入に必要なウイルス機能部位であることから、ウイルススパイクの糖鎖修飾の変化はウイルスの性質・機能に変化を与えたことが推測される。生ワクチンにより誘導された抗ウイルス宿主応答に対する抵抗性と関連することが推測される。変異ウイルスの感染・増殖性の解析はワクチンが誘導した抗ウイルス宿主応答の理解のヒントとなることが期待される。

ワクチン群の MHC 遺伝子群多型とチャレンジ感染の制御の結果は感染制御に働く宿主応答と遺伝的多様性との関連についての新たな知見を与えた。初期感染の成立と慢性感染の制御においては個体差があったことから宿主遺伝的性質の関

与が推測される。慢性感染制御においては CD8+ 細胞の関与が確認されたことから CD8+T 細胞、NK 細胞、CD4+CD8+T 細胞の中で MHC-I が関与する CD8+T 細胞、NK 細胞の役割が推測される。初期感染の制御においては、個体差は見られずすべての個体で感染が制御されたことから、MHC による抗原提示が必須である獲得免疫の役割は小さいと推測される。自然免疫系の宿主応答による感染制御が示唆される。次年度はそれぞれのステップにおける感染制御に働く宿主応答について詳細な解析を行い関連する免疫細胞、遺伝子発現、宿主因子の同定を行う。

E. 結論

糖鎖変異生ワクチンはサブタイプが異なる SIVsmE543-3 に感染に対する有効なワクチン効果を示した。しかし感染抑制は初期感染、初期感染制御、慢性感染制御においてワクチン群の個体差の影響が異なった。それぞれのステップにおける感染抑制の機序についての解析の必要性が明らかとなった。

F. 健康危険情報

特に該当する情報はなかった。

表 1. 当研究に用いたアカゲザルの MHC-I 遺伝子群

Group	Group I (Δ5G)			Group II (Δ5Gver1)			Group III (Δ5Gver2)		
	Animal#	Mm0301	Mm0409	Mm0517	Mm0513	Mm0511	Mm0303	Mm0307*	Mm0512
A allele	A1*0040102	A1*10701	A1*03202	A1*01807	A1*10502	A1*0040102	A1*02806	A1*0040102	A1*01807
	A1*11001	A1*0560202	A1*04904	A1*02603	A2*0103	A2*0546	A1*01907	A1*10502	A1*05602
B allele	B*4301	B*1601N	B*3301N	B*0101	B*6601	B*4301	B*9601N	B*8201N	B*0101
	B*9201N	B*4615N1	B*0401	B*0702	B*1601N	B*6601	B*6601	B*4615N2	B*0702
	B*38N	B*02N	B*6601		B*4615N1	B*9201N		B*0201	
	B*66N1	B*6001N	B*3901N			B*2602			
	B*7301	B*0201							

Group	Group IV (Δ3G)			Group V (SIVmac239)			Group VII (SIVsmE543-3)		
	Animal#	Mm0304	Mm0515	Mm0516	Mm0608	Mm0521	Mm0522	Mm0309	Mm0626
A allele	A1*0560202	A1*0040102	A1*03202	A1*10504	A1*11201	A1*0080102	A1*11101	A1*02203	A1*01808
	A2*0503	A1*05001	A1*11001	A1*0560202	A1*01807	A1*0080103	A1*01808	A1*02603	A1*03203
B allele	B*7702	A2*0511		A1*10502	A1*04301	A1*10701		A2*051504	A1*10901
		A4*1403		A1*10503	A2*0103	A1*11301			
		B*4301	B*3301N	B*0201	B*0702	B*0702	B*3701	B*0702	B*1301
		B*9201N	B*0401	B*6601		B*3901	B*4301	B*010102	B*6601
		B*0703	B*38N				B*3602N	B*1703	B*7002
	B*3901N	B*66N1				B*4503N		B*8201N	
						B*5102N		B*8901	
						B*9201N			
						B*3901N			
						B*2602			

表 2. 当研究に用いたアカゲザルの MHC-II 遺伝子群とハプロタイプ

Group	Group I (Δ5G)					
	Animal#	Mm0301	Mm0409	Mm0517		
Haplotype	90030-h	93006F1-2	89002-q	89075-s2	NN ^b	90010-d1
DRB	DRB1*0323	DRB1*0306	DRB5*0305	DRB*W3602	DRB1*0407	DRB*W2104
	DRB1*0321	DRB*W2603	R170DR08	DRB3*0410	DRB1*0409	DRB*W2603
		DRB1*07033				DRB*W606
DQA	DQA1*0104	DQA1*0105	DQA1*2404	DQA1*0108	DQA1*07	DQA1*0502
DQB	DQB1*0601	DQB1*0602	89002DQB-q	DQB1*0607	DQB1*1710	DQB1*1603
DPA	90030DPA02	9712DPA01	89002DPA01	9712DPA01	9712DPA01	0008DPA01
DPB	DPB1*12	DPB1*190102	DPB1*06	9703DPB01	DPB1*190102	90010DPBd1

Group	Group II (Δ5Gver1)					
	Animal#	Mm0513	Mm0511	Mm0303		
Haplotype	89002-p	89018-l	90010-d2	89002-q	90030-h	90014-z
DRB	89002DRB-p1	DRB1*0310	DRB*W2104	R170DR0301	DRB1*0323	DRB*W2505
	DRB*W203	DRB*w602	DRB*W2604	R170DR08	DRB1*0321	DRB4*0104
			DRB*W606			DRB1*0704
DQA	89002DQA-p	DQA1*2302	DQA1*0502	DQA1*2404	DQA1*0104	DQA1*0503
DQB	DQB1*1812	DQB1*1804	DQB1*1503	89002DQB-q	DQB1*0601	DQB1*2401
DPA	DPA1*0601	DPA1*0701	90030DPA01	89002DPA01	90030DPA02	DPA1*0202
DPB	DPB1*04	DPB1*190102	DPB1*09	DPB1*06	DPB1*12	DPB1*06

Group	Group III (Δ5Gver2)					
	Animal#	Mm0307*	Mm0512	Mm0518		
Haplotype	90010-d2	89075-s	89075-s2	90010-c2	89002-p	90069-1
DRB	DRB*W2104	DRB*W101	DRB*W3602	DRB1*0309	89002DRB-p1	DRB1*0306
	DRB*W2603	DRB*W3602	DRB3*0410	DRB*W2507	DRB*W203	DRB1*1003
	DRB*W606	DRB1*0320				
DQA	DQA1*0502	DQA1*0108	DQA1*0108	DQA1*2601	89002DQA-p	DQA1*2602
DQB	DQB1*1503	DQB1*0607	DQB1*0607	DQB1*1801	DQB1*1812	DQB1*1811
DPA	90030DPA01	89075DPA01	9712DPA01	90010DPA-e	DPA1*0601	DPA1*0601
DPB	DPB1*09	89075DPB-s	9703DPB01	DPB1*18	DPB1*04	DPB1*04

Group Animal#	Group IV ($\Delta 3G$)					
	Mm0304		Mm0515		Mm0516	
Haplotype	89075-t01	89075-s2	90030-h	90088-j	90010-d1	93006F1-2
DRB	DRB1*0320	DRB*W101	DRB1*0323	DRB1*0403	DRB*W2104	DRB1*0306
	DRB1*0320	DRB*W3602	DRB1*0321	DRB1*W502	DRB*W2603	DRB*W2603
		DRB3*0410			DRB*W606	DRB1*07033
DQA	DQA1*0108	DQA1*0108	DQA1*0104	DQA1*03	DQA1*0502	DQA1*0105
DQB		DQB1*0607	DQB1*0601	DQB1*1808	DQB1*1603	DQB1*0602
DPA	89075DPA01	9712DPA01	90030DPA02	DPA1*0201	0008DPA01	9712DPA01
DPB	9703DPB01	9703DPB01	DPB1*12	DPB1*10	90010DPBd1	DPB1*190102

Group Animal#	Group V (SIVmac239)					
	Mm0608		Mm0521		Mm0522	
Haplotype	90010-d2	89-075s	89-002-p	90120-a	89-002-q	90088-j
DRB	DRB*W2104	DRB*W3602	89002DRB-p	DRB1*1007	R170DR03	DRB1*0403
	DRB*W2604	DRB3*0410	DRB*W203	DRB1*0303	R170DR08	DRB*W502
DQA	DQA1*0502	DQA1*0108	89002DQA-p	DQA1*05	DQA1*2404	DQA1*03
DQB	DQB1*1503	DQB1*0607	DQB1*1812	DQB1*1801	89002DQB-q	DQB1*1808
DPA	90030DPA01	9712DPA01	DPA1*0601	90010DPA-e	89002DPA01	DPA1*0201
DPB	DPB1*09	9703DPB01	DPB1*04	DPB1*	DPB1*06	DPB1*10

Group Animal#	Group VII (SIVsmE543-3)					
	Mm0309		Mm0626		Mm0627	
Haplotype	89002-q	90120-b01	89075-s	89018-l	90088-j01	90048-2
DRB	DRB5*0305	DRB*W2002	DRB*W101	DRB*W101	DRB1*0403	DRB1*0318
	R170DR08	DRB*W2508	DRB*W3602	DRB1*0310	DRB*W501	DRB*W604
		DRB3*0410	DRB*W609			DRB*W603
DQA	DQA1*2404	DQA1*0502	DQA1*0108	DQA1*2302	DQA1*03	DQA1*2404
DQB	89002DQB-q	DQB1*1603	DQB1*0607	DQB1*1804	DQB1*1808	DQB1*1502
DPA	89002DPA01	9712DPA01	89075DPA01	DPA1*0701	DPA1*0201	DPA1*0401
DPB	DPB1*06	DPB1*190102	89075DPB-s	DPB1*190102	DPB1*10	DPB1*13

図 1. 糖鎖変異生ワクチンの SIVsmE543-3 チャレンジ感染に対する効果

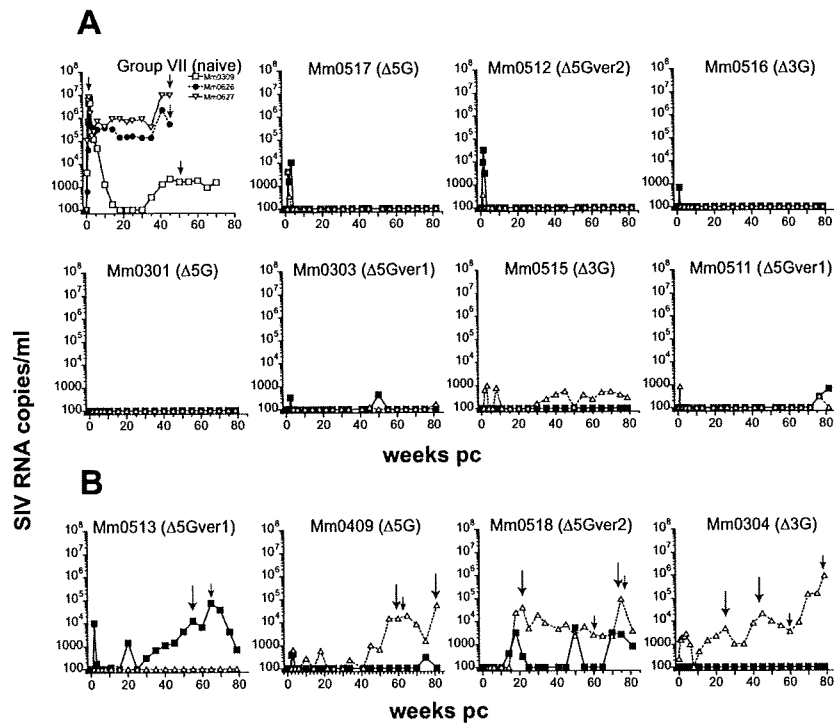


図 2. 糖鎖変異生ワクチン、SIVmac239, SIVsmE543-3, 非感染制御群に出現した変異ウイルスの gp120 に存在する N 型糖鎖付加部位

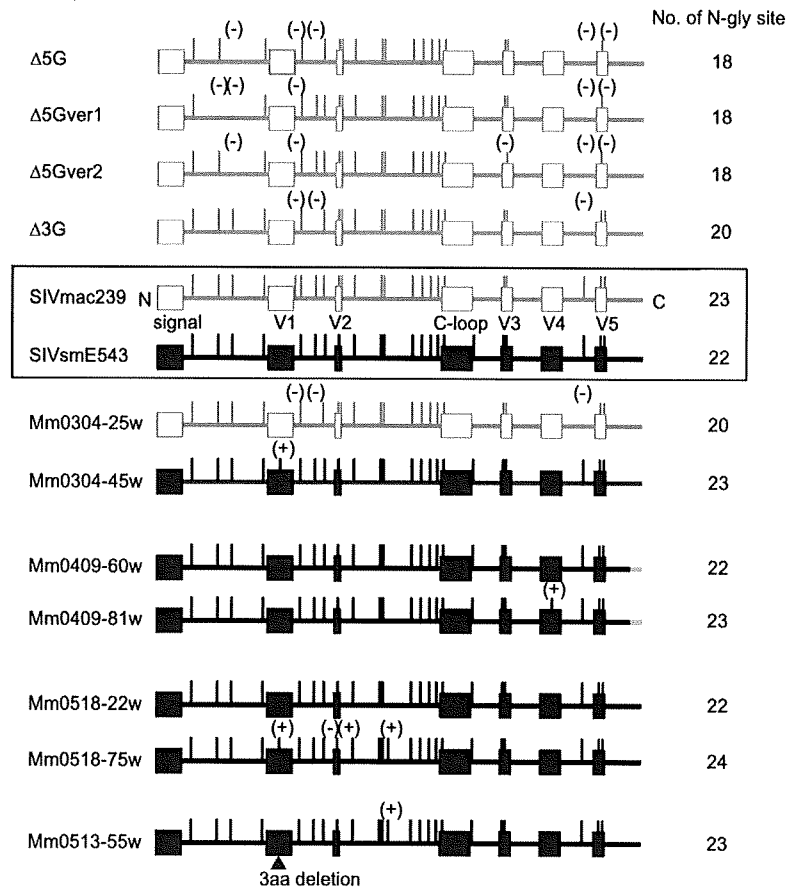
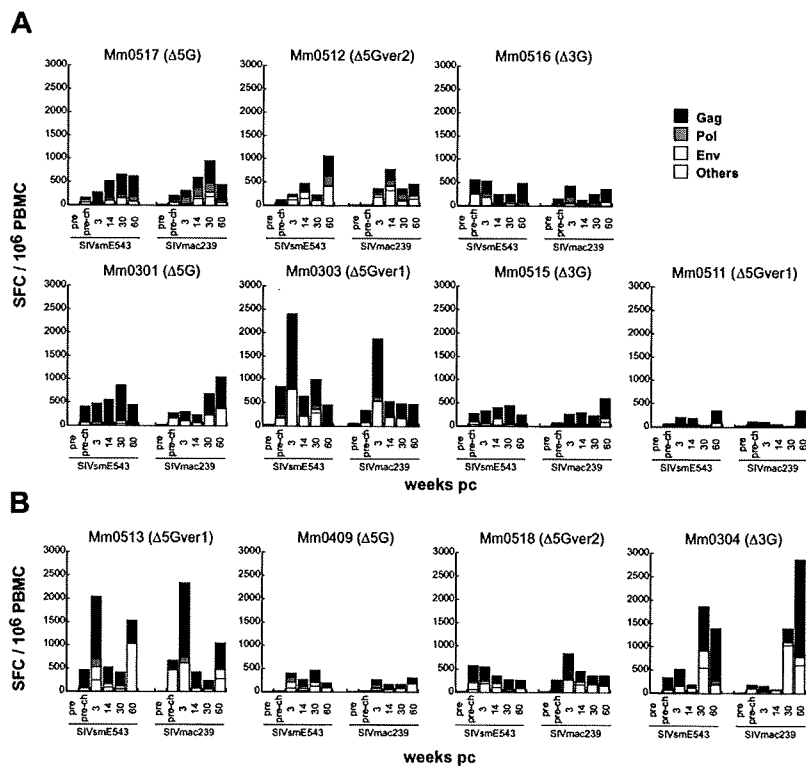


図 3. 糖鎖変異ワクチン接種サルへの SIVsmE543 チャレンジ感染前後に誘導された SIV 特異的 T 細胞



G. 研究報告

論文発表

Pereira LE, Onlamoon N, Wang X, Wang R, Li J,

Reimann KA, Villinger F, Pattanapanyasat K, Mori K,

Ansari AA. Preliminary in vivo efficacy studies of a recombinant rhesus anti-alpha(4)beta(7) monoclonal antibody. *Cell Immunol.* 259,165-176, 2009

Shichi D, Ota M, Katsuyama Y, Inoko H, Naruse T, Kimura A. Complex divergence at a microsatellite marker C1_2_5 in lineage of HLA-Cw/-B haplotype. *J Hum Genet.* 2009; 54(4): 224-229.

Nakajima T, Nakayama EE, Kaur G, Terunuma H, Mimaya J, Ohtani H, Mehra N, Shioda Y, Kimura A. Impact of novel TRIM5alpha variants, Gly110Arg and G176del, on the anti-HIV-1 activity and the susceptibility to HIV-1 infection. *AIDS.* 2009; 23(16): 2091-2100.

Nakajima T, Kimura A. Comparative genomics: insight into human health and disease. In *The HLA Complex in Biology and Medicine: a resource book.* (Mehra N, ed), pp566-588, Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd., New Delhi, 2010

Miyazawa, M. and M. Clerici. The 'immunologic advantages' of HIV-exposed seronegative individuals: authors' reply. *AIDS* 23:1612, 2009.

Miyazawa, M., S. Tsuji-Kawahara, T. Chikaishi, M. Kato and S. Takamura. Mouse APOBEC3 affects the production of virus-neutralizing antibodies by restricting early retroviral replication, not by altering the B-cell repertoire. *Retrovirology* 6 (Suppl. 2):O9, 2009.

Takakuwa, H., T. Maruoka, T. Hata, M. Miyazawa, T.

Hata, H. Toshimori, H., and K. Otsuki. Development of a new disinfectant with very strong anti-influenza viral activity: a preliminary report. *Environ. Health Prev. Med.* 15:121-123, 2010.

Takamura, S., Tsuji-Kawahara, S., Yagita, H., Akiba, H., Sakamoto, M., Chikaishi, T., Kato, M., and Miyazawa, M. Premature terminal exhaustion of Friend virus-specific effector CD8⁺ T cells by rapid induction of multiple inhibitory receptors. *J. Immunol.* in press, 2010.

Yumi Kariya, Makiko Hamatake, Emiko Urano, Hironori Yoshiyama, Norio Shimizu, Jun Komano. A dominant-negative derivative of EBNA1 represses EBNA1-mediated transforming gene expression during the acute phase of Epstein-Barr virus infection independent of rapid loss of viral genome. *Cancer Sci.* In press.

Emiko Urano, Reiko Ichikawa, Yuko Morikawa, Takeshi Yoshida, Yoshio Koyanagi, Jun Komano. T cell-based functional cDNA library screening identified SEC14-like 1a carboxy-terminal domain as a negative regulator of human immunodeficiency virus replication. *Vaccine.* In press.

Makiko Hamatake, Jun Komano, Emiko Urano, Fumiko Maeda, Yasuko Nagatsuka, Masataka Takekoshi. Inhibition of HIV replication by a CD4-reactive Fab of an IgM clone isolated from a healthy HIV-seronegative individual. *Euro J Immunol.* In press.

Ranya Hassan, Shinya Suzu, Masateru Hiyoshi, Naoko Takahashi-Makise, Takamasa Ueno, Tsutomu Agatsuma, Hirofumi Akari, Jun Komano, Yutaka

Takebe, Kazuo Motoyoshi and Seiji Okada. Dys-regulated activation of a Src tyrosine kinase Hck at the Golgi disturbs N-glycosylation of a cytokine receptor Fms. *Journal of Cellular Physiology*. 2009 Nov;221(2):458-468.

Tsutomu Murakami, Sei Kumakura, Toru Yamazaki, Reiko Tanaka, Makiko Hamatake, Kazu Okuma, Wei Huang, Jonathan Toma, Jun Komano, Mikiro Yanaka, Yuetsu Tanaka, and Naoki Yamamoto. 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. *Antimicrobe Agents and Chemotherapy*. 2009 Jul;53(7):2940-2948.

Sakurai F, Nakamura S, Akitomo K, Shibata H, Terao K, Kawabata K, Hayakawa T, Mizuguchi H. Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction following direct administration into organs of nonhuman primates. *Gene Ther*. 16 (2):297-302, 2009

Mori,H., Yamanaka,K., Matsuo,K., Yasutomi.Y. And Mizutani,H. Administration of Ag85B showed therapeutic effects to Th2-type cytokine-mediated acute phase atopic dermatitis by inducing regulatory T cells. *Arch Dermatol.Res*. 2009 : 301 ; 151-157.

Okabayashi, S., Ohnao,C. and Yasutomi.Y. Acute megakaryocytic leukemia (AMKL)-like disease in a Cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *J.Comp.Pathol*. 2009 : 140 ; 212 -216.

Morioka ,T., Yamanaka,K., Mori,H., Omoto,Y., Tokime,K., Kakeda,M., Kurokawa,I., Gabazza,E., Tsubura A., Yasutomi,Y. and Mizutani, H, IL-4/IL-13 antagonist DNA vaccination successfully suppresses Th2 type chronic dermatitis. *Br.J.Dermatol*. 2009 : 160 ; 1172-1179.

Takano, J.I., Tachibana, H., Kato, M., Narita, T., Yanagi, T., Yasutomi, Y. and Fujimoto, K. DNA characterization

of simian *Entamoeba histolytica*-like strains to differentiate them from *Entamoeba histolytica*. *Parasitol.Res*. 2009 : 105 ; 929-937.

Yasuhiro Yasutomi. Establishment of specific pathogen-free macaque colonies in Tsukuba Primate Research Center of Japan for AIDS research. *Vaccine* 2009 *in press*

Fujimoto,K., Takano,J., Narita,T., Hanari,K., Shimozawa,N., Sankai,T., Yoshida T., Terao,K., Kurata,T. and Yasutomi,Y. Simian Retrovirus type D infection in a colony of cynomolgus monkeys. *Comp.Med*. 2009 *in press*

Cueno,M.E., Karamatsu,K., Yasutomi, Y., Laurena,A.C. and Okamoto.T. Preferential expression and immunogenicity of HIV-1 Tat fusion protein expressed in tomato plant. *Transgenic Res*. 2010 *in press*

学会発表

K. Mori, C. Sugimoto, Teiichiro Shiino, Akinori Kimura, Masaaki Miyazawa, Vanessa Hirsch, Naoki Yamamoto, Yoshiyuki Nagai. Long-term control of heterologous challenge infection in rhesus macaques vaccinated with live attenuated deglycosylated SIV by CD8+ cells mediated response. 27th annual symposium on nonhuman primate models for AIDS. October, 2009, Boston, USA.

糖鎖修飾による組織・細胞指向性はエイズウイルスの病原性・感染防御免疫誘導を決定する。 森 一泰、杉本智恵、横田恭子、鈴木康夫、山本直樹、永井美之 日本ウイルス学会、2009年、東京

heterologous SIV 感染モデルによる多様性ウイルス感染を防御する宿主応答の解析 2 森 一泰、杉本智恵、渡辺哲、佐藤洋隆、成瀬妙子、椎野禎一郎、宮澤正顕、木村彰方、山本直樹、永井美之、日本エイズ学会、2009年、名古屋

長期感染における糖鎖欠失変異 SIV の病原性 森 一泰、杉本智恵、佐藤洋隆、渡辺哲、山本直樹、永井美之、日本エイズ学会、2009 年、名古屋

SIVmac239 Env gp120 アスパラギン結合型糖鎖の宿主免疫応答に対する影響 松原明弘、高村史記、草川茂、武部豊、森 一泰、永井美之、保富康宏 日本エイズ学会、2009 年、名古屋

Takahashi N, Tsukamoto T, Iwamoto N, Takahara Y, Naruse T, Kimura A, Matano T: Mapping of cytotoxic T lymphocyte epitopes in rhesus macaques showing vaccine-based control of simian immunodeficiency virus replication. The 9th Awaji International Forum of Infection and Immunity. Awaji, September 8-11, 2009.

Nakajima T, Kimura A: Association of TRIM5-alpha with HIV/AIDS susceptibility. 12th Cardiovascular Genomics and Atherosclerosis Symposium. Seoul, October 16-17, 2009.

Naruse T, Yamashita T, Mori K, Chen Z, Saito Y, Matano T, Kimura A: MHC class I diversity and efficacy of vaccination against SIV (simian immunodeficiency virus) in rhesus macaque 12th cardiovascular genomics and atherosclerosis symposium Korea, October 16-17 2009.

Kimura A, Nakajima T, Naruse T, Yanagida R, Ohtani H, Konishi M, Terunuma H, Mimaya J, Nakayama E, Shioda T, Kaur G, Mehra N: Evolutional aspects of human genome diversities controlling the susceptibility and/or resistance to HIV-1/AIDS. 33rd Australian and South East Asian Tissue Typing Association Conference. New Dehli, November 12-15, 2009.

Nakajima T, Kimura A: Natural selection in the TLR-related genes in the course of primate evolution. 33rd Australian and South East Asian Tissue Typing Association Conference. New Delhi, November 12-15, 2009.

Naruse T, Yamashita T, Mori K, Chen Z, Saito Y,

Mamtano T, Kimura A: MHC class I diversity and efficacy of SIV vaccines. 33rd Australian and South East Asian Tissue Typing Association Conference. New Delhi, November 12-15, 2009.

中島敏晶、中山英美、Gurvinder Kaur、三間屋純一、照沼裕、大谷仁志、Narinder Mehra、塩田達雄、木村彰方: 日本人およびインド人集団における TRIM5 α 遺伝子多型と HIV 感受性の関わり. 第 54 回日本人類遺伝学会、東京、2009 年 9 月

成瀬妙子、奥田裕紀子、俣野哲朗、森一泰、保富康宏、宮澤正顕、木村彰方: ヒトおよびアカゲザルにおける NKG2D レセプター関連遺伝子の多型解析. 第 54 回日本人類遺伝学会、東京、2009 年 9 月

中島敏晶、中山英美、Gurvinder Kaur、三間屋純一、照沼裕、大谷仁志、Narinder Mehra、塩田達雄、木村彰方: 霊長類 SIV 感受性を制御する TRIM5 α 遺伝子とヒト HIV 感染感受性・抵抗性との関連. 第 18 回日本組織適合性学会大会、名古屋、2009 年 9 月.

成瀬妙子、山下知子、森 一泰、陳 智勇、齋藤祐介、俣野哲朗、木村彰方: アカゲザル MHC クラス I 多様性と SIV(simian immunodeficiency virus)ワクチン効果. 第 18 回日本組織適合性学会大会、名古屋、2009 年 9 月.

小西真紀子、柳田梨紗、成瀬妙子、中島敏晶、照沼裕、三間屋純一、木村彰方: HIV 感染後 AIDS 発症の個体差と KIR 遺伝子多型、HLA 遺伝子多型との関連. 第 18 回日本組織適合性学会大会、名古屋、2009 年 9 月.

高橋尚史、塚本徹雄、岩本南、高原悠佑、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗: 細胞性免疫誘導エイズワクチンの有効性が認められたサルにおける SIV 特異的 CTL のエピトープ探索. 第 57 回日本ウイルス学会 学術集会、東京、2009 年 10 月

Miyazawa, M., Takamura, S., Tsuji-Kawahara, S., Chikaishi, T., Kato, M., Takeda, E., and Yagita, H. Mechanisms of immune evasion by Friend virus: T-cell

exhaustion, B-cell hyperactivation, and their genetic control. 21st International Workshop on Retroviral Pathogenesis. September 13-17, 2009. Castelnuovo Garfagnana, Lucca, Italy.

Sitbon, M., Mongellaz, C., Touhami, J., Montel-Hagen, A., Lavanya, M., Abe, H., Giovannini, D., Petit, V., Castelnau, P., Lagrue, E., Kim, F., Kinet, S., Manel, N., Miyazawa, M., Taylor, N., and Battini, J.-L. New metabolic markers derived from gamma and deltaretrovirus envelope glycoproteins. 21st International Workshop on Retroviral Pathogenesis. September 13-17, 2009. Castelnuovo Garfagnana, Lucca, Italy.

Miyazawa, M., Tsuji-Kawahara, S., Chikaishi, T., Kato, M., and Takamura, S. Mouse APOBEC3 affects the production of virus-neutralizing antibodies by restricting early retroviral replication, not by altering the B-cell repertoire. *Frontiers of Retrovirology*. September 21-23, 2009. Montpellier, France.

Miyazawa, M., Kanari, Y., Clerici, M., Wichukchinda, N., and Auwanit, W. Genetic factors that confer resistance to HIV-1 acquisition in HIV-1-exposed but seronegative individuals in Italy and Thailand. 4th Nagasaki Symposium on Tropical and Emerging Infectious Diseases. November 26-28, 2009. Nagasaki. Tsutomu Murakami, Kei Miyakawa, Cecilia Bucci, Jun Komano, Naoki Yamamoto. Role of Rab7 and its effector protein in HIV-1 assembly. CSHL meeting on Retroviruses, Cold Spring Harbor, NY, USA 2009

Emiko Urano, Hiroyuki Okunaga, Yuko Morikawa, Jun Komano. Inhibition of HIV-1 replication by the co-chaperone DnaJ/Hsp40 protein family. CSHL meeting on Retroviruses, Cold Spring Harbor, NY, USA 2009

駒野 淳. オーミクス解析手法が次世代エイズ治療・予防法開発に与えるインパクトシンポジウム

「これからのHIV研究の進むべき方向」第23回日本エイズ学会, 名古屋, 11月27日 2009

濱武牧子, 宮内浩典, 青木 徹, 浦野恵美子, 駒野 淳. Higher-order homotypic oligomerization determines the steady-state cell surface levels of CXCR4. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009

上原大輔, 坂本真衣子, 吉川治孝, 泉川圭一, 早川俊哉, 駒野 淳, 高橋信弘. Proteomic search for the function of HIV-1Rev protein in human cells. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009

青木 徹, 清水佐紀, 浦野恵美子, 濱武牧子, 寺嶋一夫, 玉村啓和, 村上 努, 山本直樹, 駒野 淳. Development of 5th generation lentiviral vector. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009

浦野 恵美子, 市川 玲子, 森川 裕子, 芳田剛, 小柳 義夫, 駒野 淳. SEC14-like 1a carboxy-terminal domain negatively regulates the infectivity of human immunodeficiency virus replication. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009

村上 努, 呉 鴻規, 富田香織, 伯川冬美, 駒野 淳, 千葉 丈, 山本直樹. Rab蛋白質とそのエフェクター蛋白質のHIV-1粒子形成における役割 (Rab7を中心に). 第23回日本エイズ学会学術集会, 名古屋, 2009

浦野 恵美子, 倉持紀子, 供田 洋, 武部 豊, 駒野 淳, 森川 裕子. 酵母の膜結合Gag-Gag反応系で同定されたHIV-1 Gagアセンブリー阻害剤. 第23回日本エイズ学会学術集会, 名古屋, 2009

浦野 恵美子, 市川 玲子, 森川 裕子, 芳田 剛, 小柳 義夫, 駒野 淳. T細胞におけるHIV-1抵抗性遺伝子のスクリーニング-SEC14L1a C末端ドメインの同定とその機能解析. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2009

濱武牧子, 駒野 淳, 前田 史子, 長塚靖子, 竹

腰 正隆. HIV-1複製抑制能を有する健常人由来 CD4反応性IgM抗体クローンの分離:HIV-1に対するnatural humoral resistance.第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2009

滝澤 万里, 草川 茂, 北村克彦, 長縄 聡, 村上 利夫, 本多 三男, 山本 直樹, 駒野 淳. Diversified HIV-1 を利用した中和抗体 KD-247 感受性を規定する Env アミノ酸残基の網羅的解析. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2009
岡林佐知, 大野智恵子, 保富康宏: 実験用カニクイザルに認められた急性巨核芽球性白血病(AMKL)の一例 第147回日本獣医病理学会, 栃木, 2009年4月2日~4日

岡林佐知, 小野文子, 羽成光二, 大野智恵子, 加藤美代子, 保富康宏: 実験用カニクイザルに見られた下垂体腫瘍の一例 第56回日本実験動物学会総会, 埼玉県, 2009年5月14日

松原明弘, 高村史記, 加藤翔太, 保富康宏: SIVmac239 Env gp120 アスパラギン(N)結合型糖鎖の宿主免疫応答に対する影響 第57回日本ウイルス学会, 東京, 2009年10月25日~27日

松原明弘, 高村史記, 草川茂, 武部豊, 森一泰, 永井美之, 保富康宏: SIVmac239 Env gp120 アスパラギン結合型糖鎖の宿主免疫応答に対する影響 第23回日本エイズ学会, 名古屋, 2009年11月26日~28日

Yusuke TSUJIMURA, Yasuhiro YASUTOMI : Administration of Ag85B showed therapeutic effects to allergic asthma by inducing Th1 response and Interleukin-17 第38回日本免疫学会, 大阪, 2009年12月1日~3日

Nienke E. van Houten, Yasuhiro Yasutomi, and Masahiro Niikura : Protective Mucosal Immunity against a Model Viral Enteric Infection by a Generic Chimeric Hepatitis E Virus-like Particle Vaccine System. The American Society for Virology 28th Annual Meeting, Vancouver, 2009, July 11-15.

Yusuke TSUJIMURA, Yasuhiro YASUTOMI : Administration of Ag85B showed therapeutic effects to allergic asthma by inducing Th1 response and Interleukin-17. 9th International Conference on New trends in Immunosuppression & Immunotherapy 2010. February. 4-6.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

Hideto Chono, Jun Komano, et al. Inventory of high-titer lentivirus production system by modifying the amino-terminus of Gag (出願2009年11月19日特願2009-263587).

2. 実用新案登録

なし

3. その他