

200932001B

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業
課題番号 H19-エイズ-一般-001

**薬剤耐性 HIV の発生機序とその制御方法
に関する研究**

平成 19 ~ 21 年度 総合研究報告書

平成 22 年 3 月

研究代表者 佐藤 裕徳
(国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター・室長)

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業
課題番号 H19-エイズ-一般-001

**薬剤耐性 HIV の発生機序とその制御方法
に関する研究**

平成19～21年度 総合研究報告書

平成22年3月

研究代表者 佐藤 裕徳
(国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター・室長)

目 次

I. 研究組織	
II. 平成19～21年度 総合研究報告書	1
研究代表者：佐藤 裕徳（国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター）	
III. 業績一覧（2007～2009）	7
IV. 刊行物別刷り（抜粋）	27

I. 研究組織

研究者名	分担	所属	役職
佐藤 裕徳	研究代表者	国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター	室長
瀧永 博之	研究分担者	国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センター	室長
村上 努	研究分担者	国立感染症研究所・エイズ研究センター	室長
西澤 雅子	研究分担者	国立感染症研究所・エイズ研究センター	研究官
遊佐 敬介	研究分担者	国立医薬品食品衛生研究所・生物薬品部ウイルス安全性研究室	室長
上野 貴将	研究分担者	熊本大学・エイズ学研究センター	准教授
足立 昭夫	研究分担者	徳島大学大学院・ヘルスバイオサイエンス研究部	教授
高折 晃史	研究分担者	京都大学医学研究科 血液・腫瘍内科学	講師
増田 貴夫	研究分担者	東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科	准教授
岡本 尚	研究分担者	名古屋市立大学大学院・医学研究科細胞分子生物学	教授
間 陽子	研究分担者	理化学研究所・分子ウイルス学特別研究ユニット	リーダー
森川 裕子	研究分担者	北里大学・生命科学研究所	教授
櫻木 淳一	研究協力者	大阪大学微生物病研究所・ウイルス感染分野	助教
三隅 将吾	研究協力者	熊本大学大学院 医学薬学研究部薬学生化学分野	准教授
駒野 淳	研究協力者	国立感染症研究所・エイズ研究センター	主任研究官

II. 平成19～21年度 総括研究報告書

研究課題：薬剤耐性 HIV の発生機序とその制御方法に関する研究

課題番号：H19- エイズ- 一般- 001

研究代表者：佐藤裕徳（国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター 室長）

研究分担者：瀧永博之（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 室長）、遊佐 敬介（国立医薬品食品衛生研究所 室長）、上野貴将（熊本大学エイズ学研究センター 准教授）、村上努（国立感染症研究所エイズ研究センター 室長）、西澤雅子（国立感染症研究所エイズ研究センター 研究官）、増田貴夫（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 准教授）、岡本尚（名古屋市立大学医学研究科 教授）、高折晃史（京都大学大学院医学研究科 講師）、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）、間陽子（理化学研究所 ユニットリーダー）、森川裕子（北里大学北里生命科学研究所 教授）

研究要旨：2つの研究の柱を設定し、12名で分担して薬剤耐性HIVの発生機序とその制御方法に関する情報の収集と解析を実施した。柱1「薬剤耐性HIVの発生機構の研究」では(1)耐性誘導実験により、临床上重要な薬剤耐性変異を種々特定した。(2) *in silico*構造解析により、非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) HIVの耐性発現機序を原子レベルで明らかにした。(3) 得られた情報を基に、コンピュータを用いてウイルスのNNRTI耐性度を迅速に推定する方法を作った。柱2「HIVの増殖制御機構の研究」では、(5) HIVの感染と増殖の制御の分子機序に関する種々の新知見を明らかにした、(6)得られた知見を基に、抗HIV活性をもつ分子を種々特定した。(7) カニクイザルで感染・増殖するHIVを作った。本研究により、薬剤耐性HIVの検出、耐性発生機序の理解、抗HIV薬開発、HIV/AIDS動物モデルの構築に不可欠の基盤情報を得た。HIVの基礎と臨床応用研究を実施する上で*in silico*構造解析の活用が極めて有効であることが示された。

1. 研究目的

薬剤耐性 HIV の発生と蔓延は、多剤併用療法の効果を減弱させる。科学的根拠に立脚した対策を講じるには、薬剤耐性 HIV に関する情報の収集と解析が不可欠である。本研究では、薬剤耐性 HIV の発生機序とその制御方法に関する情報の収集と解析を行なう。

2. 研究方法

2つの研究の柱（柱1. 薬剤耐性HIVの発生機構の研究と柱2. 薬剤耐性HIVの制御の研究）を設定し、12名で分担して情報の収集と解析を行なう。

研究代表者（佐藤）

1. コンピュータを用いた計算科学の技術を応用して蛋白質の立体構造情報を収集し、分担研究を支援する。構造を基に HIV の薬剤耐性度を予測する方法を研究する。

2. 次世代シーケンサーを用いたゲノム科学の技術を応用し、感染者体内の HIV 変異集団（準種）を包括的に解析する方法を研究する。

研究分担者（11名）

1. 柱1では、耐性誘導実験や感染者体内の HIV の遺伝子解析等で新たな耐性変異の情報を収集する。耐性 HIV の発生機序を明らかにする。薬剤耐性 HIV の検出、治療薬選択の最適化、新たな治療薬の設計等に資する。（瀧永、西澤、村上、遊佐、上野）。

2. 柱2では、最新の手法で HIV 増殖の分子機構を明らかにする。HIV/AIDS のサルモデルを構築する。耐性 HIV の感染・増殖を阻害する新たな抗 HIV 薬の開発と評価に資する（足立、増田、岡本、高折、間、森川）。

(倫理面への配慮)

ヒト由来臨床材料を使う研究は、関連機関の倫理審査会の承認を得て、提供者本人に十分な説明を行い、承諾を得た上で行った。動物実験は、研究機関の倫理審査会の審議を受け、承認を得て行った。組換え DNA 実験は、実験を実施する研究機関の承認を得て行った。

3. 研究結果

研究代表者 (佐藤)

(1) 薬剤耐性予測: 薬剤耐性 HIV の多くは、ゲノム変異により薬剤標的分子 (逆転写酵素とプロテアーゼ) の構造が変化し、薬剤親和性が低下して発生すると推察される。そこで、鴻永らと共同で、ウイルスの変異情報を基に RT の構造変化を解析し、薬剤親和性の変化を計算することで NNRTI 耐性を予測する *in silico* 耐性予測法の構築を試みた。耐性変異の公共データベースより、NNRTI 耐性変異と耐性度の情報を収集した。種々の変異について個別に RT/NNRTI 複合体構造モデルを作り、野生株複合体との結合エネルギーの差を求めた。結合エネルギー差の予測値は、データベースに記載されたウイルスの NNRTI 耐性度と逆相関することを見出した。この相関図を用いれば、任意の変異について逆転写酵素/NNRTI 複合体の結合エネルギーを求めることにより、NNRTI 耐性を迅速に予測できる。

(2) NNRTI 耐性発現機構の解析: 国立国際医療センターの鴻永らは、未治療 HIV-1 の RT 配列に V106I と V179D 変異が頻出すること、両変異が同時に生じると第 1 世代 NNRTI (EFZ、NVP) の耐性が発現すること、第 2 世代 NNRTI (ETV) には耐性を付与しないことを見つけた (本研究報告書「柱 1-2. HIV 遺伝的多型を考慮した耐性変異パターン予測法の研究」の項参照)。この現象の分子機序を調べた。V106I/V179D 変異により、EFZ と

NVP への静電的および物理的反発力が昂進して RT 親和性が低下すること、ETV は、変異に応じて自身の構造を変化させて RT 親和性を維持することを見出した。薬剤構造の柔軟性はウイルス変異に対処するための有力な物性であることが判明した。

(3) HIV 増殖の分子機構: *In silico* 構造解析を分担研究や国内外の HIV 増殖研究に役立てた。変異による病原体の薬剤感受性、抗原性、感染性、増殖能、病原性などの変化をもたらす分子構造の変化を速やかに特定した。

(4) 準種解析: 次世代シーケンサー (ロッシュ社 FLX 454) を用い、血液試料より、1 回のシーケンシングで ~3 億塩基のウイルスゲノム情報を取得するシステムを作った。年度内に、感染者の HIV 準種の解析には至らなかった。

研究分担者

1. 薬剤耐性 HIV の発生機構の研究 (柱 1)

(1) HIV 遺伝的多型の組み合わせによる耐性獲得 (鴻永): 未治療感染者体内に出現する変異の組み合わせで耐性が発生することを見出した。逆転写酵素の多型的変異 V106I または V179D は、単独では耐性に関与しない。どちらかの変異を持つ HIV-1 を efavirenz 存在下で増殖させ、耐性を誘導した。V106I を持つ HIV-1 から V179D が、V179D を持つ HIV-1 から V106I が出現した。V106I と V179D の両方を持つ HIV-1 は第 1 世代 NNRTI (efavirenz と nevirapine) に耐性を示した。一方、第 2 世代 NNRTI の etravirine には感受性であった。構造解析により理由を明らかにした。すなわち、etravirine は変異に応じて自身の構造を柔軟に変化させて結合親和性を維持できた。薬剤構造の柔軟性はウイルス変異に対処するための有力な物性と考えられる。

(2) Darunavir 耐性の誘導 (西澤): サルベージ療法用のプロテアーゼ阻害剤

Darunavir は、*in vitro*での耐性誘導が難しく、耐性変異の情報が少ない。M46I, I54V, V82F, L90M 変異を持ち Amprenavir, Lopinavir, Atazanavir 3 剤に耐性を示す HIV 株を用いて Darunavir の耐性誘導を行い、4 剤全てに耐性を示す株を得た。この株は、プロテアーゼ領域に新たに V32I または D30N 変異を持っていた。

(3) CXCR4 阻害剤耐性の誘導 (村上): 経口投与可能で CXCR4 機能を特異的に阻害する活性を持つ KRH3955 の抗 HIV 作用を調べた。CXCR4 の変異導入解析等により、KRH3955 は、AMD3100 とは異なる部位に結合すると推察された。KRH3955 は、HIV-1 の臨床分離株と既知の薬剤耐性株に高い抗ウイルス活性を示した。

(4) 治療薬変更時の HIV 準種 (遊佐): 治療変更前の HIV 感染者由来のプロテアーゼを網羅的にクローニングし、HI ウイルスライブラリーを作った。これを CD4⁺T 細胞に感染させ、プロテアーゼ阻害剤存在下で 1 週間培養して耐性ウイルスを選択した。二例中一例で、実際の治療の結果生じた変異の種類と一致した。治療薬変更前に耐性ウイルスがマイナー準種として存在し、薬剤の選択圧下で優勢になったと推察できる。

(5) 薬剤治療が CTL 逃避変異獲得に及ぼす影響 (上野): 約 100 名の HIV 感染者 (未治療および HAART、経時的) の血漿注の HIV 遺伝子配列を解析した。ウイルス蛋白質で認められた変異、感染者の HLA クラス I アリル、CTL 応答、薬剤投与歴との関連を解析した。薬剤耐性変異として知られている部位と CTL 逃避変異が直接的に重なり合う結果は観察できなかった。薬剤治療の有無で、CTL 逃避変異パターンに大きな差が認められなかったことから、CTL 逃避変異獲得に薬剤治療は影響しないものと考えられた。

2. 薬剤耐性 HIV の制御の研究 (柱 2)

新たな抗 HIV 薬の開発と評価に不可欠な

HIV 増殖機構の新知見を収集し、動物モデルの開発を進めた。

(1) HIV 種特異性の発現機構 (足立): HIV-1 は極めて宿主域が狭く、感染・発症動物モデルがない。霊長類の HIV-1 感染モデルの開発と実用化をめざす。昨年度に報告したサル指向性 HIV-1 を試験管内改変または細胞馴化により改良した。Vif とキャプシドの人為的改変により、カニクイザル個体に持続感染する能力を持つウイルス (CXCR4 指向性 MN4-5S) を得た。さらに、キャプシド内に変異をもち増殖能が昂進した CXCR4 指向性 MN4Rh-3、および CCR5 指向性株 MN5Rh-3 を得た。HIV-1 の宿主域を決定する主要なウイルス因子はキャプシドと Vif であることが明確となった。HIV-1 ゲノム改変を行いつつ、MN4Rh-3 のカニクイザルへの感染実験を実施する予定でいる。

(2) APOBEC3G 機能の調節機構 (高折): 細胞の抗ウイルス蛋白質 APOBEC3G (A3G) は、シトシンをウラシルに変換してウイルスゲノム情報を攪乱し、感染性粒子の産生を阻害する。HIV の Vif 蛋白質はヒト A3G に結合して分解を促すため、HIV はヒトで増殖できる。しかし、A3G は、Thr32 のリン酸化で Vif 耐性となり、抗ウイルス活性を維持することを見出した。*In silico* 構造解析により、Thr32 リン酸化で Thr32 と Arg24 の側鎖間の静電的引力が増強し、Vif 結合表面の柔軟性が減じることがわかった。即ち、リン酸化による蛋白質表面の柔軟性の低下で Vif 結合能が減弱し、Vif 耐性になると推察された。この知見は、変異導入解析の結果と良く一致した。

(3) HIV ゲノム逆転写の調節機構 (増田): HIV-1 インテグラーゼが宿主蛋白質 Gemin2 との相互作用を介してウイルスゲノムの逆転写反応を促進し、ウイルスの複製を制御することを見出した。Gemin2 は逆転写酵素とウイルス RNA の結合安定性を増強した。インテグラーゼと Gemin2 の結合を阻害するイン

テグラーゼ配列由来の合成ペプチドは、逆転写反応を濃度依存的に阻害し、HIV-1複製も抑制した。

(4) HIV ゲノム情報の転写の調節機構 (岡本) : HIV の転写は Tat による正の転写制御以外に、宿主由来の複数の転写調節因子によって正負両方向に制御されている。HIV プロウイルス LTR TATA ボックスのすぐ下流に転写因子 AP-4 の結合部位を見いだした。AP-4 は TATA ボックスへの TBP (TFIID) の結合を抑制し HDAC をリクルートすることによって HIV 転写を抑制することを示した。歯周病菌起因菌 *Porphyromonas gingivalis* が HDAC 阻害活性のある酪酸を産生し、複数の HIV 潜伏感染細胞株からの HIV 産生を誘導することを見出した。酪酸は腸内細菌で産生されることから、体内の HIV の増殖の場と推察される消化管で HIV 複製の活性化がおきている可能性がある。

(5) HIV Vpr 機能の調節機構 (間) : HIV-1 Vpr が、宿主蛋白質 $Imp\alpha$ との相互作用を介して自身の核移行を促進し、ウイルスの複製を制御することを見出した。Vpr と $Imp\alpha$ の結合能を定量的に測定する ELISA 法を作り、天然化合物ライブラリーの約 2000 種類の化合物に対して結合阻害試験を行い、49 種の結合阻害分子を得た。このうち 1 種は細胞毒性が低く、かつ HIV-1 のマクロファージでの複製を阻害した。これをリード化合物として構造改変を行ない、マクロファージでの HIV-1 複製の IC_{50} が 1nM の化合物を得ることに成功した。

(6) HIV Gag の輸送と膜集合の調節機構 (森川) : Efavirenz (EFV) には、HIV-1 の成熟を促進する活性がある。この作用機序を解析した。EFV は Pol 前駆体とそのプロセシング産物 (RT, PR-RT, Pol) の二量体化を促進した。FRET 解析により、GagPol 蛋白質の二量体化は主に形質膜でおこること、EFV によりその二量体化が増強することが明らかとなった。

EFV は GagPol 蛋白質の二量体化を促進するため、PR の二量体化促進、プロセシング促進につながると推測される。PR や GagPol の二量体化を促進は、非感染性ウイルスの産生につながる。二量体化を促進する化合物にも抗 HIV 活性が期待できる。

研究協力者

HIV ゲノムの二量体化 (櫻木) : HIV ゲノムの二量体化とウイルス粒子成熟の進行は完全には同調しないこと、ゲノム二量体は p2/NC 間の切断で一気に安定化することを見いだした。HIV 脱殻機構 (三隅) : HIV キャプシド蛋白質の Ser16 のリン酸化、および細胞のイソメラーゼ Pin1 との相互作用が脱殻を誘導することを示唆した。

HIV 増殖制御法 (駒野) : ヒト SEC14L1a 蛋白質の C 末領域は、HIV エンベロープ蛋白質の粒子への取り込みを阻害することで HIV の複製を阻害することを見いだした。

4. 考察

本研究により、未報告の薬剤耐性変異を複数見つけた。また、HIV 増殖の制御機構に関する新知見を収集した。これらの情報は、薬剤耐性 HIV の発生機序を理解し、制御法を立案するための情報基盤となる。

本研究により、*in silico* 構造解析系は、高い精度と汎用性をもつことを示した。この解析技術を HIV の薬剤耐性と増殖の研究に応用した。主な成果としては、逆転写酵素 / NNRTI 複合体の結合エネルギーを求めることにより、変異をもつ逆転写酵素の NNRTI 耐性度を迅速に予測する耐性予測法を構築することに成功した。従来の薬剤耐性 HIV 検出法 (既知の耐性変異の種類を特定する genotyping 法、感染性ウイルスを用いる薬剤感受性試験) と併用することで、薬剤耐性 HIV の検出感度と迅速性が向上すると期待される。

また、*in silico* 構造解析系を HIV-1 の増殖研究に応用した(研究分担者や国内外の研究者との共同)。変異による蛋白質構造の変化を比較的短時間に解析することが可能で、変異による病原体の薬剤感受性、抗原性、感染性、増殖能、病原性などの変化を支える分子構造を速やかに特定するのに役立つことを示した。実験による構造機能解析やウイルスの表現型の解析と併用することで、病原性ウイルスの構造、機能、変異の研究が効率的に進むと期待される。

5. 自己評価

1) 達成度について

60-90%の達成度。予算減のもと概ね達成された。研究代表者の準種解析、柱1、柱2の分担研究の一部は、到達目標を達成できなかった。研究費の削減が一因となっている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

学術的・国際的意義は、欧文論文の報告状況により自明。成果は薬剤耐性の検出、治療薬選択の最適化、新たな治療薬の設計等に役立ち、社会に貢献する。

3) 今後の展望について

本研究で新たに得られた情報(耐性変異、耐性機構、複製機構等の新知見)は、薬剤耐性の検出、治療薬選択の最適化、新たな治療

薬の設計等に役立てる。コンピュータを用いた構造解析は汎用性が高く、疫学やウイルス学研究に応用する。HIV 準種の解析は、今後の課題とする。

6. 結論

未報告の薬剤耐性変異を複数特定した。変異 HIV の NNRTI 耐性度を予測するシステムを作り、HIV の薬剤耐性の発現機構を明らかにした。蛋白質の変異や修飾による構造変化を特定するシステムを作り、ウイルス増殖制御の分子機構を種々特定した。HIV/AIDS のサルモデルの構築が進んだ。血液より、1回のシーケンシングで~3億塩基のウイルスゲノム情報を取得するシステムを作った。HIV の準種解析は、今後の課題として残った。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

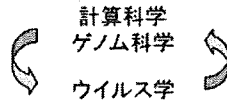
岡本 尚: HIV 増殖抑制剤、特願 2009-254740

間陽子: ①ヒト免疫不全ウイルス感染阻害剤およびエイズの治療薬または予防薬、特願 2008-087297、②Vpr タンパク質の検出方法及び検出用試薬、特願 2009-158179

増田貴夫: インテグラーゼ N 末端領域を標的としたウイルス感染阻害剤、特願 2006-239627

薬剤耐性HIVの発生機序とその制御方法に関する研究

研究代表者：佐藤 裕徳（国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター）



厚生労働省のエイズ対策研究事業において、薬剤耐性HIVを監視し、制御するための科学的基盤をつくる

研究組織と役割分担

研究代表者：

- ・研究企画・総括
- ・境界領域研究
- ・分担研究支援

研究分担者(11名)

研究協力者(3名)

- ・柱1. 薬剤耐性研究
- ・柱2. 複製研究

研究概要

- ・境界領域研究を実施し、分担研究を支援する。
- ・蛋白質の立体構造とその変化の情報を比較的短時間に取得する方法を研究し、構造情報を提供する。
- ・感染者体内のウイルス準種(HIV変異集団)の実態を包括的に解析するシステムの構築を試みる。

柱1.耐性変異の種類と発生様式の情報を収集・解析し、耐性ウイルスの発生機序を明らかにすることで、耐性ウイルス監視の基礎を作る。

柱2.細胞でのHIV複製機構を明らかにし、抗HIV薬開発とHIV/AIDS動物モデル構築を進めることで、耐性ウイルス制御の基礎を作る。

III. 業績一覧 (2007~2009)

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
Komano J, Hamatake M, Yamamoto N.	Analyses of long-term surviving HIV-infected Japanese patients with coagulation disorders hint at novel means to prevent and treat HIV/AIDS.	Masao Kashiwazaki	Challenging practices on HIV/AIDS in Japan 2008	JFAP publications	Tokyo	2008	97-99

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
佐藤裕徳					
Gatanaga H, Ode H, Hachiya A, Hayashida T, Sato H, Oka S.	Combination of V106I and V179D Polymorphic Mutations in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase Confers Resistance to Efavirenz and Nevirapine but not to Etravirine.	Antimicrob. Agents Chemother.			In press
Yokoyama M, Mori H, Sato H.	Allosteric regulation of HIV-1 reverse transcriptase by ATP for nucleotide selection.	PLoS ONE	5	e8867	2010
Onyango C, Leligdowicz A, Yokoyama M, Sato H, Song H, Nakayama EE, Shioda T, de Silva T, Townend J, Jaye A, Whittle H, Rowland-Jones S, Cotton M.	HIV-2 Capsids Distinguish High and Low Virus Load Patients in a West African Community Cohort.	Vaccine			In press
Sahbandar IN, Takahashi K, Djoerban Z, Firmansyah I, Naganawa S, Motomura K, Sato H, Kitamura K, Pohan HT, Sato S.	Current HIV type 1 molecular epidemiology profile and identification of unique recombinant forms in Jakarta, Indonesia.	AIDS Res. Hum. Retroviruses.	25	637-646	2009
Kamiyama H, Yoshii H, Tanaka Y, Sato H.	Raft localization of CXCR4 is primarily required for	Virology	386	23-31	2009

Yamamoto N, Kubo Y.	X4-tropic human immunodeficiency virus type 1 infection.				
Shirakawa K, Takaori-kondo A, Yokoyama M, Izumi T, Matsui M, Io K, Sato T, Sato H, Uchiyama T.	Phosphorylation of APOBEC3G by protein kinase A regulates its interaction with HIV-1 Vif.	Nat. Struc. Mol. Biol.	15	1184-1191	2008
Naganawa S, Yokoyama M, Shiino T, Suzuki T, Ishigatsubo Y, Ueda A, Shirai A, Takeno M, Hayakawa S, Sato S, Tochikubo O, Kiyoura S, Sawada K, Ikegami T, Kanda T, Kitamura K, Sato H.	Net Positive Charge of HIV-1 CRF01_AE V3 Sequence Regulates Viral Sensitivity to Humoral Immunity.	PLoS ONE	3	e3206	2008
Kubo Y, Yoshii H, Kamiyama H, Tominaga C, Tanaka Y, Sato H, Yamamoto N.	Ezrin, Radixin, and Moesin (ERM) Proteins Function as Pleiotropic Regulators of Human Immunodeficiency Virus Type 1 infection.	Virology	375	130-140	2008
Kubo Y, Yokoyama M, Yoshiia H, Mitania C, Tominaga C, Tanaka Y, Sato H, Yamamoto N.	Inhibitory role of CXCR4 glycan in CD4-independent X4-tropic human immunodeficiency virus type 1 infection and its abrogation in CD4-dependent infection.	J. General Virology	88	3139-3144	2007
Song H, Nakayama EE, Yokoyama M, Sato H, Levy JA, Shioda T.	A single amino acid of Human immunodeficiency virus type 2 capsid determines susceptibility to cynomolgus monkey and human TRIM5 α restriction.	J. Virol.	81	7280-7285	2007
Kameoka M, Kitagawa Y, Utachee P, Jinnopat P, Isarangkura-na-ayuthaya P, Dhepakson P, Tokunaga K, Sato H, Komano K, Yamamoto N, Oguchi S, Natori Y, Nishimune Y, Sawanpanyalert P, Ikuta K.	Identification of the suppressive factors for human immunodeficiency virus type-1 replication using the siRNA mini-library directed against host cellular genes.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	359	729-734	2007
瀧永博之					
Gatanaga H, Ode H, Hachiya A, Hayashida T, Sato H, Oka S.	Combination of V106I and V179D Polymorphic Mutations in Human	Antimicrob. Agents Chemother.			In press

	Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase Confers Resistance to Efavirenz and Nevirapine but not to Etravirine.				
Tsukada K, Teruya K, Tasato D, <u>Gatanaga H</u> , Kikuchi Y, Oka S.	Raltegravir-associated perihepatitis and peritonitis: a single case report.	AIDS	24	160-161	2010
Watanabe T, Yasuoka A, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Teruya K, <u>Gatanaga H</u> , Kikuchi Y, Oka S.	Serum (1→3) beta-D-glucan as a non-invasive useful adjunctive diagnostic marker for Pneumocystis pneumonia in patients with human immunodeficiency virus.	Clin. Infect. Dis.	49	1128-1131	2009
Honda H, <u>Gatanaga H</u> , Matsumura J, Kamimura M, Goto K, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S.	Favorable use of non-boosted fosamprenavir in patients treated with warfarin.	Int. J. STD AIDS	20	441	2009
Davaalkham J, Unenchimeg P, Baigalmaa Ch, Oyunbileg B, Tsuchiya K, Hachiya A, <u>Gatanaga H</u> , Nyamkhuu D, Oka S.	High-risk status of HIV-1 infection in the very low epidemic country, Mongolia, 2007.	Int. J. STD AIDS	20	391-394	2009
Hachiya A, Shimane K, Sarafianos SG, Kodama EN, Sakagami Y, Negishi F, Koizumi H, <u>Gatanaga H</u> , Matsuoka M, Takiguchi M, Oka S.	Clinical relevance of substitutions in the connection subdomain and RNase H domain of HIV-1 reverse transcriptase from a cohort of antiretroviral treatment-naïve patients.	Antiviral Res.	82	115-121	2009
Kawashima Y, Pfafferott K, Frater J, Matthews P, Payne R, Addo M, <u>Gatanaga H</u> , Fujiwara M, Hachiya A, Koizumi H, Kuse N, Oka S, Duda A, Prendergast A, Crawford H, Leslie A, Brumme Z, Brumme C, Allen T, Brander C, Kaslow R, Tang J, Hunter E, Allen S, Mulenga J, Branch S, Roach T, John M, Mallal S, Ogwu A, Shapiro R, Prado JG, Fidler S, Weber	Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I.	Nature	458	641-645	2009

J, Pybus OG, Klenerman P, Ndung'u T, Phillips R, Heckerman D, Harrigan PR, Walker BD, Takiguchi M, Goulder P.					
Tanuma J, Fujiwara M, Teruya K, Matusoka S, Yamanaka H, <u>Gatanaga H</u> , Tachikawa N, Kikuchi Y, Takiguchi M, Oka S.	HLA-A*2404-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and escape mutation after AER with structured treatment interruptions.	Microbes Infect.	10	689-698	2008
<u>Gatanaga H</u> , Honda H, Oka S.	Pharmacogenetic information derived from analysis of HLA alleles.	Pharmacogenetics	9	207-214	2008
Hayashida T, <u>Gatanaga H</u> , Tanuma J, Oka S.	Effects of low HIV-1 load and antiretroviral treatment on IgG -captured BED-enzyme immunoassay.	AIDS Res. Hum. Retroviruses	24	495-498	2008
Hachiya A, Kodama E, Sarafianos SG, Schuckmann MM, Sakagami Y, Matsuoka M, Takiguchi M, <u>Gatanaga H</u> , Oka S.	Amino acid mutation N348I in the connection subdomain of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase confers multiclass resistance to nucleoside and non -nucleoside reverse transcriptase inhibitors.	J. Virol.	82	3261-3270	2008
<u>Gatanaga H</u> , Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, Fujimoto K, Sato I, Ueda M, Horiba M, Hamaguchi M, Yamamoto M, Takata N, Kimura A, Koike T, Gejyo F, Matsushita S, Shirasaka T, Kimura S, Oka S.	Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26.	Clin. Infect. Dis.	45	1230-1237	2007
Fujisaki S, Fujisaki S, Ibe S, Asagi T, Itoh T, Yoshida S, Koike T, Oie M, Konda M, Sadamasu K, Nagashima M, <u>Gatanaga H</u> , Matsuda M, Ueda M, Masakane A, Hata M, Mizogami Y, Mori H, Minami R, Okada K, Watanabe K, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W, Kaneda T.	Performance and quality assurance of genotypic drug-resistance testing for human immunodeficiency virus type 1 in Japan.	Jpn. J. Infect. Dis.	60	113-117	2007

Yamanaka H, <u>Gatanaga H</u> , Kosalaraksa P, Matsuoka-Aizawa S, Takahashi T, Kimura S, Oka S.	Novel mutation of human DNA polymerase gamma associated with mitochondrial toxicity induced by anti-HIV treatment.	J. Infect. Dis.	195	1419-1425	2007
Honda M, Yogi A, Ishizuka N, Genka I, <u>Gatanaga H</u> , Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S.	Effectiveness of subcutaneous growth hormone in HIV-1 patients with moderate to severe facial lipoatrophy.	Intern. Med.	46	359-362	2007
村上 努					
<u>Murakami T</u> , Kumakura S, Yamazaki T, Tanaka R, Hamatake M, Okuma K, Huang W, Toma J, Komano J, Yanaka M, Tanaka Y, 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	2940-2948	2009
Iwasaki Y, Akari H, <u>Murakami T</u> , Kumakura S, Dewan Z, Yanaka M, Yamamoto N.	Efficient inhibition of SDF-1a-mediated chemotaxis and HIV-1 infection by novel CXCR4 antagonists.	Cancer Sci.	100	778-781	2009
村上 努	HIV 複製を制御する宿主因子の探索	The Journal of AIDS Research	11	205-209	2009
村上 努	HIV の粒子形成のメカニズムーGag 蛋白に関する最新の知見ー	Confronting HIV2009	35	5-7	2009
Urano E, Aoki T, Futahashi Y, <u>Murakami T</u> , Morikawa Y, Yamamoto N, Komano J.	Substitution of the myristoylation signal of human immunodeficiency virus type 1 Pr55 ^{Gag} with the phospholipase C delta 1 pleckstrin homology domain results in infectious pseudovirion production.	J. Gen. Virol.	89	3144-3149	2008
Tanaka T, Tsutsumi H, Nomura W, Tanabe Y, Ohashi N, Esaka A, Ochiai C, Sato J, Itotani K, <u>Murakami T</u> , Ohba K, Yamamoto N, Fujii N, Tamamura H.	Structure activity relationship study of CXCR4 antagonists bearing the cyclic pentapeptide scaffold: identification of the new pharmacophore.	Org. Biomol. Chem.	6	4374-4377	2008
<u>Murakami T</u> .	Roles of the interactions between Env and Gag	Microbiol. Immunol.	52	287-295	2008

	proteins in the HIV-1 replication cycle?				
Murakami T, Yamamoto N.	AIDS: How do we overcome this social or biodisaster?	J. Disaster Res.	2	71-80	2007
西澤雅子					
Okuma K, Tanaka R, Ogura T, Ito M, Kumakura S, Yanaka M, Nishizawa M, Sugiura W, Yamamoto N, Tanaka Y.	Interleukin-4-Transgenic hu-PBL-SCID Mice: A Model for the Screening of Antiviral Drugs and Immunotherapeutic Agents against X4 HIV-1 Viruses.	J. Infect Dis.	197	134-141	2008
Shibata J, Ren F, Nishizawa M, Fujino M, Iwatani Y, Matsuda M, Miura H, Tanaka H, and Sugiura W.	Interference between Gag non-cleavage site mutation P453L and HIV-1 protease non-drug resistance mutation E35D.	Antiviral Therapy	12	S143	2007
Chiba-Mizutani T, Miura H, Matsuda M, Matsuda Z, Yokomaku Y, Miyachi K, Nishizawa M, Yamamoto N, Sugiura W.	Use of New T-Cell-Based Cell Lines Expressing Two Luciferases for Accurately Evaluating Susceptibility to Anti-Human Immunodeficiency Virus Type 1 Drugs.	J. Clin. Microbiol.	45	477-487	2007
Hamatake M, Nishizawa M, Yamamoto N, Kato S, Sugiura W.	A simple competitive RT-PCR assay for quantitation of HIV-1 subtype B and non-BRNA in plasma.	J. Virol. Methods.	142	113-117	2007
Kassu A, Fujino M, Matsuda M, Nishizawa M, Ota F, Sugiura W.	Molecular Epidemiology of HIV-1 in Treatment Naïve Patients in North Ethiopia.	AIDS Research and Human Retroviruses	23	564-568	2007
西澤雅子、杉浦 互	薬剤耐性 HIV の抱える諸問題 :Considerable Issues of Drug Resistance.	The Journal of AIDS Research.	9	197-201	2007
遊佐敬介					
Harada S, Monde K, Tanaka Y, Kimura T, Maeda Y, Yusa K.	Neutralizing antibodies decrease the envelope fluidity of HIV-1.	Virology	370	142-150	2008
Maeda Y, Yusa K, Harada S.	Altered sensitivity of an R5X4 HIV-1 strain 89.6 to coreceptor inhibitors by a single amino acid substitution in the V3 region of gp120.	Antiviral Res.	77	128-135	2008
Monde K, Maeda Y, Tanaka Y, Harada S, Yusa K.	Gp120 V3-dependent impairment of R5 HIV-1 infectivity due to virion-incorporated CCR5.	J. Biol. Chem.	282	36923-36932	2007

Harada S, Yokomizo K, Monde K, Maeda Y, <u>Yusa K.</u>	A broad antiviral neutral glycolipid, fattiviracin FV-8, is a membrane fluidity modulator.	Cell Microbiol	9	196-203	2007
上野貴将					
Motozono C, Yanaka S, Tsumoto K, Takiguchi M, <u>Ueno T.</u>	Impact of intrinsic cooperative thermodynamics of peptide-MHC complexes on antiviral activity of HIV-specific CTL.	J. Immunol.	182	5528-5536	2009
Zheng N, Fujiwara M, <u>Ueno T</u> , Oka S, Takiguchi M.	Strong ability of Nef-specific CD4+ cytotoxic T cells to suppress HIV-1 replication in HIV-1-infected CD4+ T cells and macrophages.	J. Virol.	83	7668-7677	2009
Hassan R, Suzu S, Hiyoshi M, Takahashi-Makise N, <u>Ueno T</u> , Agatsuma T, Akari H, Komano J, Takebe Y, Motoyoshi K, Okada S.	Dys-regulated activation of a Src tyroine kinase Hck at the Golgi disturbs N-glycosylation of a cytokine receptor Fms.	J. Cell Physiol.	221	458-468	2009
<u>Ueno T</u> , Motozono C, Dohki S, Mwimanzi P, Rauch S, Fackler OT, Oka S, Takiguchi M.	CTL-mediated selective pressure influences dynamic evolution and pathogenic functions of HIV-1 Nef.	J. Immunol.	180	1107-1116	2008
Tsukamoto T, Dohki S, <u>Ueno T</u> , Kawada M, Takeda A, Yasunami M, Naruse T, Kimura A, Takiguchi M, Matano T.	Determination of a major histocompatibility complex class I restricting simian immunodeficiency virus Gag241-249 epitope.	AIDS	22	993-994	2008
<u>Ueno T</u> , Idegami Y, Motozono C, Oka S, Takiguchi M.	Altering effects of antigenic variations in HIV-1 on antiviral effectiveness of HIV-specific CTLs.	J. Immunol.	178	5513-5523	2007
足立昭夫					
Yamashita T, Nomaguchi M, Miyake A, Uchiyama T, <u>Adachi A.</u>	Status of APOBEC3G/F in cells and progeny virions modulated by Vif determines HIV-1 infectivity.	Microbes Infect.			In press
Fujita M, Otsuka M, Nomaguchi M, <u>Adachi A.</u>	Multifaceted activity of HIV Vpr/Vpx proteins: the current view of their virological functions.	Rev. Med. Virol.			In press

Jere A, Fujita M, <u>Adachi A</u> , Nomaguchi M.	Role of HIV-1 Nef protein for virus replication in vitro.	Microbes Infect.	12	65-70	2010
Kuroishi A, Saito A, Shingai Y, Shioda T, Nomaguchi M, <u>Adachi A</u> , Akari H, Nakayama EE.	Modification of a loop sequence between α -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 α -helices 4 and 5 loop improves replication in cynomolgus monkey cells.	Retrovirol.	6	70	2009
Kamada K, Yamashita T, Hacho K, <u>Adachi A</u> , 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
Nagao T, Hacho K, Doi N, Fujiwara S, <u>Adachi A</u> , 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
Morita D, Katoh K, Harada T, Nakagawa Y, Matsunaga I, Miura T, <u>Adachi A</u> , Igarashi T, Sugita M.	Trans-species activation of human T cells by rhesus macaque CD1b molecules.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	377	889-893	2008
Fujita M, Otsuka M, Nomaguchi M, <u>Adachi A</u> .	Functional region mapping of HIV-2 Vpx protein.	Microbes Infect.	10	1387-1392	2008
Hacho K, Kamada K, Yamashita T, <u>Adachi A</u> , Nomaguchi M.	Replication potentials of vif variant viruses generated from monkey cell-tropic HIV-1 derivative clones NL-DT5/NL-DT5R.	Microbes Infect.	10	1218-1222	2008
Yamashita T, Kamada K, Hacho K, <u>Adachi A</u> , 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
Nomaguchi M, Fujita M, <u>Adachi A</u> .	Role of HIV-1 Vpu protein for virus spread and pathogenesis.	Microbes Infect.	10	960-967	2008
Yamashita T, Doi N, <u>Adachi A</u> , Nomaguchi M.	Growth ability in simian cells of monkey cell-tropic HIV-1 is greatly affected by downstream region of the vif gene. Journal of	J. Med. Invest.	55	236-240	2008