

200902048A

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業
(H21ーエイズー若手ー020)

HIV-1ゲノム産物の翻訳後修飾とその機能に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 高 宗 暢 暁

(熊本大学大学院生命科学研究部)

平成22(2010)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

HIV-1ゲノム産物の翻訳後修飾とその機能に関する研究----- 1

高宗 暢暁

II. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 10

厚生労働科学研究費補助金（エイズ研究事業）

総括研究報告書

HIV-1 ゲノム産物の翻訳後修飾とその機能に関する研究

研究代表者 高宗暢暁 熊本大学生命科学研究部 助教

研究要旨 本研究では、翻訳後修飾という観点で HIV ゲノム産物に着目し、HIV-1 複製に必須となる翻訳後修飾に関わる宿主因子を標的とした、薬剤耐性出現を回避しうる新しい治療戦略を開拓することを目的とする。平成 21 年度においては、アクセサリタンパク質 Nef とウイルス構造タンパク質 Gag に着目し検討を行い、以下に記す知見を得た。1) Nef に関する新たな知見として、安定性が著しく低い Nef の存在を明らかにし、翻訳後修飾であるユビキチン化を介したプロテアソームによる分解系と Nef の不安定性との関連性が推定された。興味深いことに、この Nef の不安定性の特徴が HIV-1 の複製能力と関連していることが示唆された。2) HIV-1 複製に重要な Gag および Nef の N-ミリスチル化は、宿主性の N-ミリスチルトランスフェラーゼ (NMT) によって触媒される。NMT のリボゾーム局在は Gag および Nef の N-ミリスチル化と関連する可能性が示唆された。3) Gag タンパク質の中で、ウイルスコアを形成するキャプシドタンパク質は、その Ser16 がリン酸化を受け、そのリン酸化はウイルスが宿主細胞への感染プロセスに重要であることが明らかになった。

A. 研究目的

抗 HIV 薬に対する薬剤耐性ウイルスの出現は、HIV 感染症治療の長期療養が与える最大の課題の一つであり、この主要な原因は HIV-1 の易変異原性の形質である。薬剤耐性ウイルス出現を出来るだけ回避しうる新しい作用機序に基づく HIV-1 制御法開発は急務である。本研究では、翻訳後修飾という観点で HIV ゲノム産物に着目し、HIV-1 複製に必須の翻訳後修飾に関わる宿主因子を標的とした、薬剤耐性出現を回避しうる新しい治療戦略を開拓することを目的とする。

本研究期間では HIV-1 ゲノム産物の中で、アクセサリタンパク質 Nef およびウイルス構造タンパク質 Gag に着目し、翻訳後修飾の観点から各種検討を行った。

B. 研究方法

本研究の対象とする HIV-1 遺伝子として、ウイルス複製に必須の遺伝子や病原性と密接に関連する *gag* 及び *nef* 遺伝子産物に重点を置いた。また複製

に重要な翻訳後修飾である Gag 及び Nef の N-ミリスチル化を担う宿主因子 N-ミリスチルトランスフェラーゼ (NMT) に着目した。研究方法の概要は以下の通りである。主として HIV-1_{NL4-3} 株のウイルスゲノムを用いたが、研究の展開上、適宜、HIV-1_{NL4-3} 株以外の HIV-1 株や近縁のレンチウイルスも利用する。

ウイルス性タンパク質の翻訳後修飾の解析方法の主な流れとして、HIV 研究で一般的に用いられるヒト胚腎由来細胞 HEK293 細胞等に発現ベクターを導入し HIV-1 ウイルスタンパク質安定高発現細胞株を樹立し、本細胞からウイルス性タンパク質を分離して翻訳後修飾解析等を行う。また HIV-1 持続産生細胞から産生される感染性 HIV-1 を回収してウイルス性タンパク質の翻訳後修飾解析等を行う。

同定した翻訳後修飾の HIV-1 複製における意義を明らかにするために、翻訳後修飾部位に各種変異を導入した HIV-1_{NL4-3} 発現ベクターを構築し、野生株と変異株間の表現系の比較を行う。表現系の内容としては、第一にウイルス複製能力の差異を解析する。

次に注目するウイルス遺伝子産物の各種機能・注目する特徴の評価を適宜おこなう。各種翻訳後修飾に関わる宿主性酵素の同定を siRNA、阻害剤、ドミナントネガティブ変異体等を利用し行う。

(倫理面への配慮)

本研究で行った実験については、倫理面への配慮を必要としないものであった。

C. 研究結果

初年度(H21 年度)においては、HIV-1 遺伝子産物の中で、Gag 及び Nef に力点をおいて研究を進めた。その結果、主として以下の 3 つの柱で結果を得た。

(1) Nef の不安定性と翻訳後修飾

Nef は HIV-1 アクセサリータンパク質のひとつであり、HIV-1 の病原性と密接に関連していることが知られている。Nef 欠損 HIV-1 は in vivo では低病原性であること、in vitro ではウイルス複製能力が野生型と比較して低いことが明らかになっており、Nef の機能阻害は HIV/AIDS 制御につながると期待される。

主要なタンパク質分解機構の一つにユビキチン化-プロテアソーム系が存在する。ポリユビキチン化を受ける前にもタンパク質のリン酸化等がポリユビキチン化のトリガーになる場合があることがよく知られている。このようなことから Nef の翻訳後修飾に関する検討の端緒として、その安定性の観点から検討を行った。

従来から実験室レベルで汎用されている HIV-1 株である HIV-1_{NL4-3}、HIV-1_{JR-CSF}、HIV-1_{YU-2} 及び HIV-1_{89.6} 由来各種 Nef の発現系を構築し、同条件下で発現レベルをウエスタンイムノブロット法で検出し比較した。その結果、図 1 に示すとおりウイルス株間で JR-CSF 由来 Nef は高い発現レベルであることに對し、NL4-3、89.6、YU-2 由来 Nef では低い発現レベルで

あった。

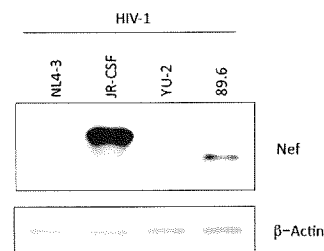


図 1. 各種 HIV-1 株由来 Nef 発現レベルの比較

本研究では、NL4-3 由来 Nef (Nef_{NL4-3}) の低レベル発現の特徴に着目し、これがタンパク質の不安定性に起因していると考え Nef_{NL4-3} 発現細胞にプロテアソーム阻害剤である MG132 を処理し、その発現レベルを調べた。その結果、図 2 に示すように時間依存的な Nef_{NL4-3} 発現レベルの上昇が確認された。このことから、Nef の低レベル発現の特徴はそのタンパク質の不安定性に起因していることが示唆された。

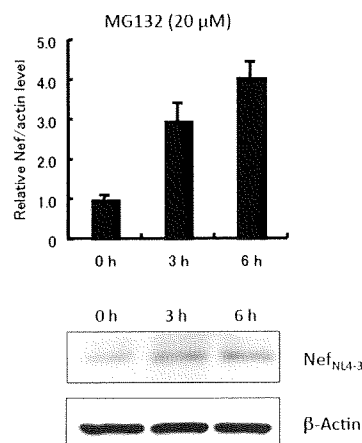


図 2. MG132 処理による Nef 発現レベルの上昇

Nef_{NL4-3} の不安定性を規定する責任領域を特定するにあたり、発現レベルが高い JR-CSF 由来 Nef (Nef_{JR-CSF}) の前半領域(アミノ酸残基 1-139)と Nef_{NL4-3} の配列の後半領域(アミノ酸残基 129-206)を有する Nef_{chimera} の発現系を構築し検討した(図 3 A)。その結果、図 3 B に示すように Nef_{chimera} の発現レベ

ルは Nef_{NL4-3} と同様に低いものであったことから、Nef_{NL4-3} のアミノ酸残基 129-206 の配列がその不安定性に寄与していることが明らかになった。研究代表者は、この不安定性に寄与する領域を Nef degradation sequence (NDS) と命名した (特許出願 ; 特願 2009-239220)。

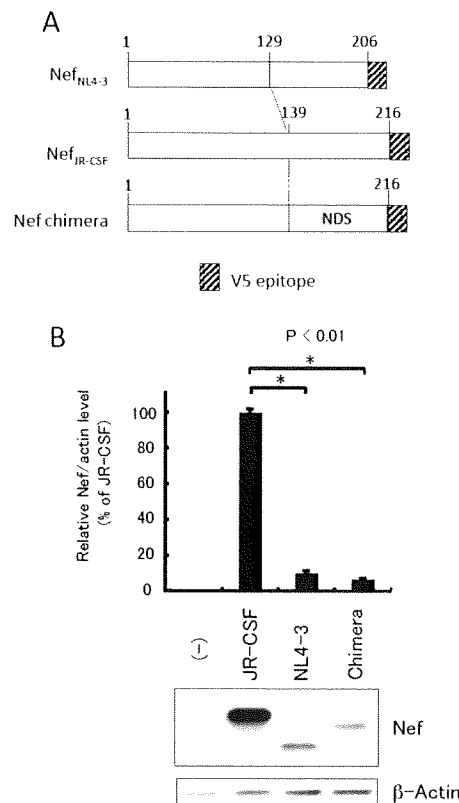


図 3. Nef_{NL4-3} の安定性を規定する領域

NDS の Nef_{NL4-3} の不安定性への寄与の効果が必要十分であるかどうか、及び既知の不安定化配列との比較を行うため以下の実験を行った。安定なタンパク質として知られる増強型緑色蛍光タンパク質(EGFP)に NDS、PEST 配列および CL1-PEST 配列を EGFP に融合させて発現させ(図 4 A)、同条件で発現レベルの比較を行った。その結果、図 4 B に示すように、NDS-EGFP の発現レベルは EGFP と比較して著しく低い結果となった。このことから、NDS の融合はタンパク質不安定化の誘導に必要十分であった。また既

知の不安定化配列である PEST 配列および CL1-PEST 配列の効果と比較して、NDS による効果が高いことが明らかになった。

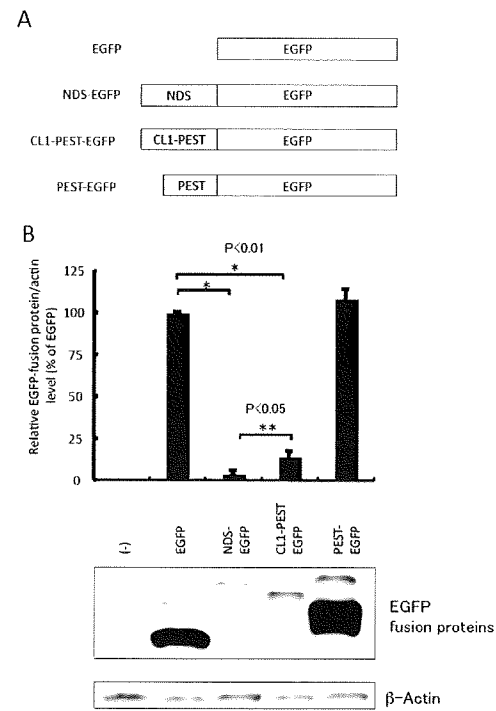


図 4. NDS 融合 EGFP の発現レベルの検討

NDS 領域内においてどのアミノ酸残基が特に不安定化と関連するのかを検討するために、安定な Nef_{JR-CSF} の NDS 相当領域と NDS 配列を比較した。その結果 NDS 領域内の中で Lys258 であるのに対し、Nef_{JR-CSF} における相当アミノ酸残基は Glu268 であることに着目した。Nef_{NL4-3} K158E 変異体を作成しその発現レベルを検討した結果、図 5 に示すように、野生型 Nef_{NL4-3} と比較して発現レベルの上昇が認められた。このことから、Lys258 が NDS の不安定化の誘導と密接に関連していることが示唆された。しかしながら、Lys258 を Arg に置換した Nef_{NL4-3} の発現レベルは野生型と同レベルであった (data not shown)。

Nef_{NL4-3} の不安定性が HIV-1 複製とどのように関連するのかを検討するために、野生型 HIV-1_{NL4-3} 及び Nef_{NL4-3}K158E 変異を導入した HIV-1_{NL4-3}K158E 変異体

の複製能力を感染性の比較により検討した。野生型および K158E 変異を導入した NL4-3 proviral DNA を HEK293 細胞に導入し、培養上清に産生されたウイルスを MAGIC-5 細胞に接種し感染性を評価した。その結果、図 6 に示すように、HIV-1_{NL4-3}K158E 変異体の感染性の低下が観察され、この低下は HIV-1_{NL4-3}Nef 欠損変異体と同レベルであった。

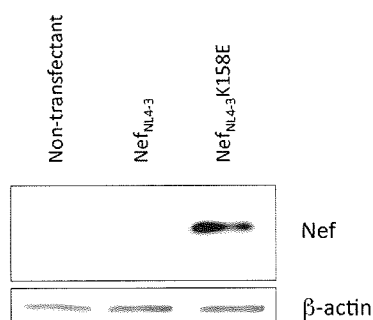


図 5. Nef_{NL4-3}K158E 変異体の発現レベル

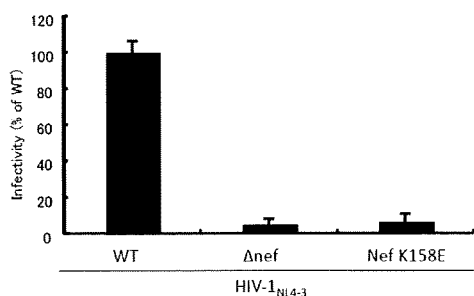


図 6. HIV-1_{NL4-3}K158E 変異体の感染性の評価

(2) Gag 及び Nef に必須の翻訳後修飾 N-ミリスチル化の触媒酵素 NMT

N-ミリスチル化は HIV-1 複製に必須の翻訳後修飾の一つであり、Gag (Pr55^{gag}) および Nef のアミノ末端 Gly 残基でおこる。この N-ミリスチル化は、著しく多様性に富む HIV-1 において完全に保存されていることから、その阻害は有力な薬剤耐性ウイルス出現を回避する HIV-1 制御戦略の一つになると考えられる。そのような、N-ミリスチル化は、宿主性

因子となる N-myristoyltransferase (NMT) によって行われる。ヒトにおいて NMT は 2 つの遺伝子 NMT1 及び NMT2 によりコードされており、複数の isozyme で発現することが明らかになっている。さらに、細胞内において NMT1 は、細胞質だけでなくリボゾームにも局在することが報告されていた。また未発表データであるが、研究代表者は、NMT が核内やミトコンドリアにも局在していることを明らかにしている。従って、NMT は、複数の isozyme での存在と様々な細胞内領域での機能が想定されることから、従来から提案されている触媒活性を標的とする NMT 阻害では、細胞内の全ての NMT の機能を阻害してしまうことから細胞への障害が大きいと予想される。従って研究代表者は、NMT を標的とする抗 HIV 戦略を構築するにあたり、HIV-1 複製と密接に関連する NMT 分子種をより特異的に阻害することが重要であると考えた。

N-ミリスチル化はタンパク質がリボゾームで合成されている時に起こる翻訳時修飾と、カスパーゼによりタンパク質が限定分解された結果、露出したペプチド基質が N-ミリスチル化される翻訳後修飾に分類される。このことから、研究代表者は、リボゾームに局在する NMT は翻訳時 N-ミリスチル化に関与し、細胞質局在型 NMT は翻訳後 N-ミリスチル化に関与しているのではないかと仮定している。

以前の NMT1 に関する研究で、NMT1 が細胞質とリボゾームに局在し、リボゾーム局在には NMT1 のアミノ末端領域が関与していることが示唆されていたが、その詳細についてはほとんど判っていなかった。そこで本研究では、まず、NMT1 と NMT2 のリボゾーム局在に関する詳細な解析を行った。図 7 に示すように NMT の構造はアミノ末端領域と触媒領域に区分でき、アミノ末端領域は触媒活性に必要とされない。NMT1 と NMT2 の触媒領域の相同性は 84%であるのに

対し、アミノ末端領域の相同性は 41%と低いものであった。

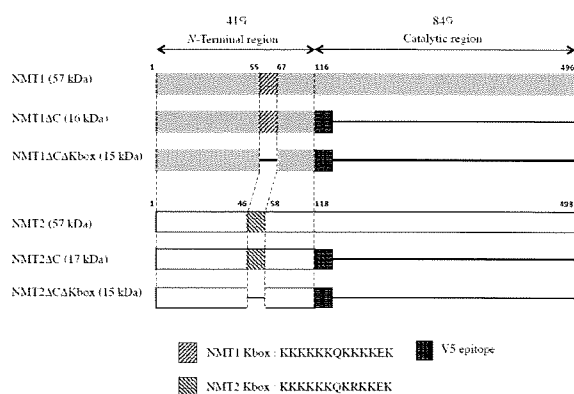


図 7. NMT 各 isozyme と構築した変異体

%は NMT1 と NMT2 間の相同性を示す。

まず、内在性 NMT1 と NMT2 のリボゾーム局在と細胞質局在について検討した。HEK293 細胞をホモジネート後、連続的な遠心分離法を行うことで、細胞質フラクションとリボゾームフラクションを分離し、ウエスタンイムノブロット法にて NMT の検出を行った。乳酸デヒドロゲナーゼを細胞質マーカー、28S リボゾーム RNA をリボゾームマーカーとした。

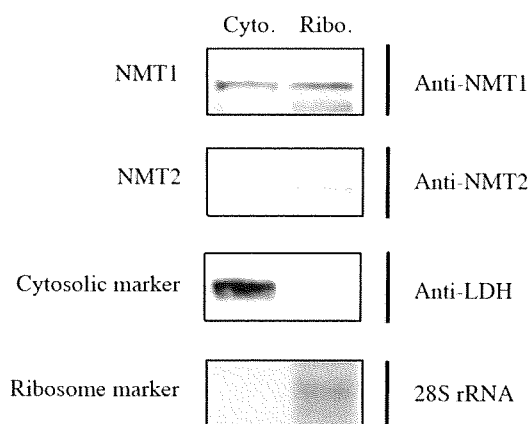


図 8. 内在性各 NMT isozyme の細胞内局在

Cyto.:cytosol fraction; Ribo.: ribosomal fraction

その結果、図 8 に示すように、内在性 NMT1 と NMT2

の両方の isozyme は、細胞質とリボゾームの両方に局在することが明らかになった。Data として示していないが、アミノ末端領域を含まない NMT1 の isozyme である NMT1S は細胞質に局在し、リボゾームには局在しなかった。このことから、NMT のアミノ末端領域がそのリボゾーム局在に重要であると考えられた。そこで、NMT のアミノ末端領域からなる変異体 (触媒領域を欠損させた変異体) NMT1ΔC 及び NMT2ΔC (図 7) の細胞内局在について検討した。

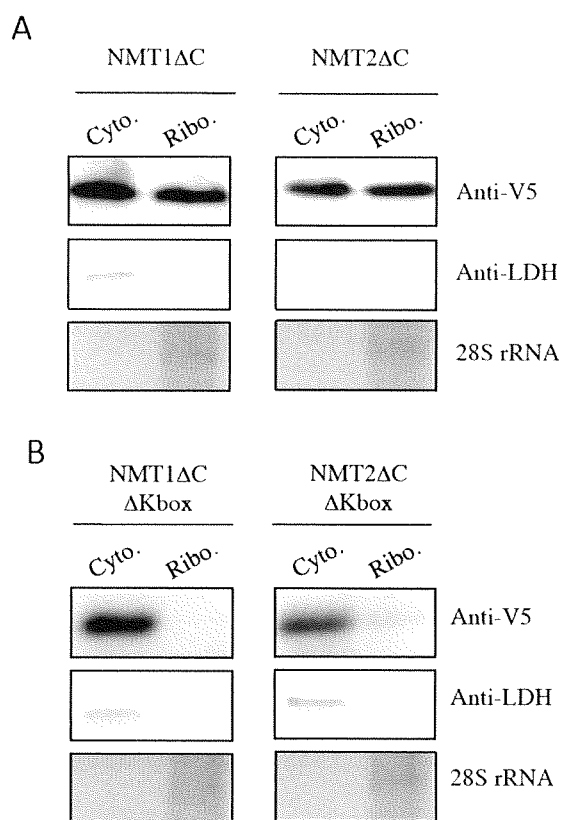


図 9. 各 NMT 変異体の細胞内局在

その結果、図 9 A に示すように、野生型 NMT1 及び NMT2 と同様に NMT1ΔC 及び NMT2ΔC が細胞質とリボゾームに局在することが明らかになった。このことから、NMT1 と NMT2 のリボゾーム局在にはアミノ末端領域で十分であることが明らかになった。また図 7 に示すように、NMT1 と NMT2 間で相同性の低いアミノ末端領域の中に 13 残基からなる塩基性アミノ酸

残基に富む領域 (K box と命名)が存在し、NMT1 と NMT2 の間で 1 残基のみ異なるだけである。そこで、K box のリボゾーム局在における重要性を検討するため、K box を欠損させた NMT1 Δ CAK 及び NMT2 Δ CAK の細胞内局在を調べた。その結果、図 9 B に示すように、両変異体ともリボゾーム局在能が消失した。以上の結果から、K box はリボゾーム局在に必須の領域であることが明らかになった。

触媒活性を有しない NMT1 Δ C 及び NMT2 Δ C の発現が、HIV-1 の産生に影響するかどうか検討した。NMT1 Δ C、NMT2 Δ C、またはコントロールの HEK293 細胞に、HIV-1 発現ベクターと導入し、培養上清中に産生されたウイルス量を p24ELISA で定量した。その結果、図 10 に示すように、コントロールと比較して、NMT1 Δ C 及び NMT2 Δ C 発現細胞からの HIV-1 の産生量の有意な低下が観察された。

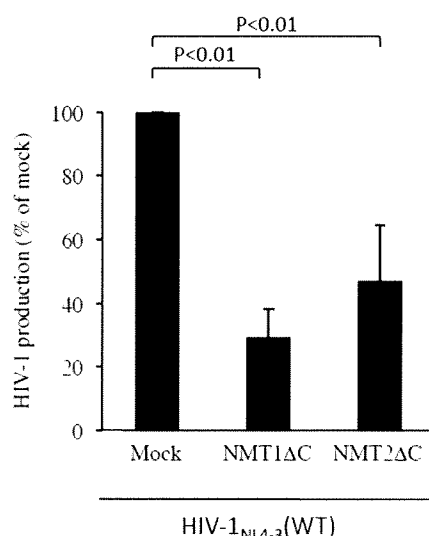


図 10. NMT1 Δ C 及び NMT2 Δ C の HIV-1 産生抑制効果

(3) Gag タンパク質の中で、ウイルスコアを形成するキャプシドタンパク質 (p24) の Ser16 のリン酸化

HIV-1 持続感染細胞である CEM/LAV-1 から産生さ

れた培養上清中に含まれる感染性ウイルス粒子を超遠心分離法により回収し、常法に従い 2 次元電気泳動法 (2D-PAGE) によりウイルスタンパク質を分離展開し、タンパク質を銀染色した。



図 11. HIV-1 粒子の 2D-PAGE

注目した各タンパク質スポットをトリプシンで限定分解し、得られたペプチドフラグメントを質量分析した結果、図 11 に示した各タンパク質スポットが HIV-1 キャプシドタンパク質 (p24) であることが明らかになった。このような、ウイルス粒子を直接的にタンパク質レベルで解析することにより、p24 が複数の isoform (少なくとも 6 個) でウイルス粒子内に存在していることが明らかになった。得られたペプチドフラグメントの質量分析学的な詳細な解析により p24-a isoform の Ser16 がリン酸化を受けていることが明らかになった (図 12)。

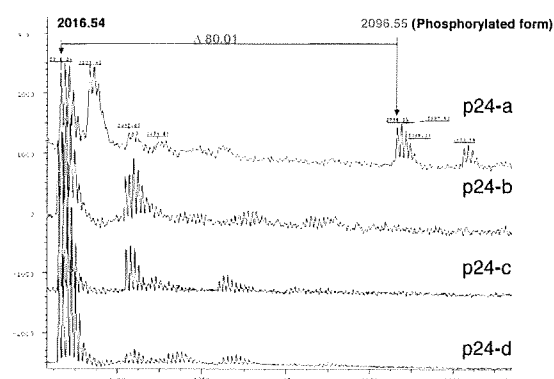


図 12. HIV-1 粒子中の p24 由来ペプチドフラグメントの質量分析

P24-a の Ser16 のウイルス複製における重要性を検討するため、HIV-1/S16A 変異体を作成し、その感

染性を評価した。その結果、図 13 に示すように、野生型 HIV-1 有意な低下が観察され、p24 の Ser16 のリン酸化の重要性が示唆された。

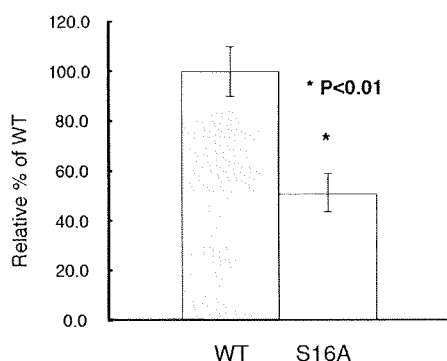


図 13. HIV-1/S16A の感染性の評価

D. 考察

(1) Nef の不安定性と翻訳後修飾

タンパク質の安定性の観点から 4 種類の HIV-1 株由来の Nef の発現レベルの比較を行ったところ、HIV-1 研究で最もスタンダードなウイルス株の一つである HIV-1_{NL4-3} を含む 3 つのウイルス株由来の Nef は、HIV-1_{JR-CSF} 由来 Nef と比較して相対的に著しく発現レベルが低いことが明らかになった。この Nef の低発現性の特性が、Nef_{JR-CSF} との相対的な特徴でなく、より普遍的であるかどうかを明らかにするため、既知の強力なタンパク質不安定化配列である CL1-PEST 配列の融合によって誘導される EGFP 発現低下効果との比較を行ったところ、図 4 で示された通り NDS による低発現化はより強力であり、Nef_{NL4-3} の低発現性が普遍性をもって著しいものであることが明らかになった。これまで Nef 研究は多数報告されているが、研究代表者が調べた限り、これまでこのような観点で Nef の特徴を報告した例はない。

図 2 で示されたように、プロテアソーム阻害剤処理によって Nef_{NL4-3} の発現レベルが回復したことから、Nef_{NL4-3} の分解過程は少なくともプロテアソーム

を経由していることが示唆された。NDS 領域内でのポリユビキチン化が想定し、Lys158 に着目し検討したが、少なくとも Lys158 ではポリユビキチン化を受けていないことが示された。しかし興味深いことに Nef_{NL4-3}K158E 変異体の発現レベルが野生型と比較して上昇したことから、NDS のタンパク質不安定化誘導における Lys158 の重要性が示唆された。現在、ポリユビキチン化を含めた NDS によるタンパク質不安定化の機構解明を行っている。

Nef_{NL4-3} の不安定性と HIV-1 複製能力との関連性を明らかにするために、発現レベルの上昇が認められた Nef_{NL4-3}K158E 変異導入 HIV-1 の感染性を調べた結果、その低下が観察されたことから (図 6)、不安定な Nef である特徴と HIV-1 感染性が関連していることが示唆された。詳細については現在検討中であるが、Nef の安定性の調節が HIV-1 制御につながる可能性が予想される。

(2) Gag 及び Nef に必須の翻訳後修飾 N-ミリスチル化の触媒酵素 NMT

本研究で、研究代表者は NMT1 および NMT2 の両 isozyme が細胞質とリボゾームの両方に局在することを明らかにした。NMT のリボゾーム局在には、NMT1 および NMT2 の両 isozyme において、そのアミノ末端領域で十分であり、さらにその領域内に含まれる K box がその局在に必須であることが明らかになった。K box がリボゾームへ直接的にもしくは間接的に結合するのか、あるいはリボゾーム側のどの領域が NMT との結合と関連するのか不明なままである。また NMT のアミノ末端領域は K box 以外の配列は isozyme 間で相同性が低い、このことが NMT のリボゾームへの結合にどのように関わるのか興味深いところである。これらの疑問は今後の課題である。

また触媒領域を欠損させた NMT1ΔC 及び NMT2ΔC の

発現が、HIV-1 の産生を阻害した。その機構は明らかではないが、研究代表者は、リボゾームに局在する NMT は翻訳時 N-ミリスチル化に関与し、細胞質局在型 NMT は翻訳後 N-ミリスチル化に関与しているのではないかと仮定している。Gag や Nef の N-ミリスチル化は翻訳時修飾であると考えられ、リボゾーム局在型の NMT isozyme との関連性が高いと考えている。このことを踏まえると、ひとつには、NMT1ΔC 及び NMT2ΔC が、リボゾーム局在型の NMT isozyme に作用し、Gag や Nef の N-ミリスチル化に影響した可能性を考えている。また、その他の因子を介して間接的に作用し結果としてウイルス産生を抑制した可能性も想定される。

(3) Gag タンパク質の中で、ウイルスコアを形成するキャプシドタンパク質(p24)の Ser16 のリン酸化
HIV-1 のコアを形成する p24 の Ser16 は、HIV-1 の中で高度に保存されているアミノ酸のひとつであった。この Ser16 のリン酸化は HVI-1 において普遍的に起こっていることが予想され、HIV-1 感染のプロセスに重要な翻訳後修飾であることが示唆された。このリン酸化がどのように感染に関わっているのか詳細な検討を行っている。

E. 結論

Nef は不安定なタンパク質であり、その特性が HIV-1 複製に重要である可能性が示唆された。現在、Nef の不安定性と関連するユビキチン化を含む翻訳後修飾の解析を行っている。

HIV-1 複製に必須の翻訳後修飾であるミリスチル化を担う NMT の機能を阻害するにあたり、HIV-1 特異性向上の観点から HIV-1 複製と関連すると考えられるリボゾーム局在型 NMT を限定的に標的とする

ことは重要であると考えられる。

ウイルスコアを形成する CA の Ser16 のリン酸化とそのウイルス複製における重要性が示された。このことに関する詳細な解析を行っている。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- 1) 入坂由香梨、三隅将吾、杉本幸彦、庄司省三、高宗暢暁. HIV-1 病原性因子 Nef のタンパク質安定性に関する解析. 第 26 回日本薬学会九州支部大会、2009、福岡
- 2) 高宗暢暁、黒江徹也、杉本幸彦、三隅将吾、庄司省三. N-ミリスチルトランスフェラーゼ変異体による HIV-1 複製制御に関する解析. 第 82 回日本生化学会大会、2009、神戸
- 3) 高宗暢暁、黒江徹也、杉本幸彦、三隅将吾、庄司省三. N-ミリスチルトランスフェラーゼを介した HIV-1 複製制御に関する研究. 第 33 回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム、2009、唐津
- 4) 井上睦美、高宗暢暁、杉本幸彦、庄司省三、三隅将吾. プロリルイソメラーゼ Pin1 依存性 HIV-1 脱殻の分子機構. 第 82 回日本生化学会大会、2009、神戸
- 5) 井上睦美、高宗暢暁、杉本幸彦、庄司省三、三隅将吾. プロリルイソメラーゼ Pin1 依存性 HIV 脱殻過程の解析. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009、東京
- 6) 井上睦美、高宗暢暁、杉本幸彦、庄司省三、三隅将吾. HIV-1 カプシド (CA) コア特異的リン酸化を介した HIV 脱殻過程の解析. 第 23 回日本エイズ学会、2009、名古屋
- 7) 小川実菜子、角真太郎、高宗暢暁、杉本幸彦、庄司省三、三隅将吾. HIV-1 p2 peptide のポストエントリー過程における役割に関する

解析. 第 23 回日本エイズ学会、 2009、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 高宗暢暁、三隅将吾、入坂由香梨；「タンパク質低
発現化ペプチドをコードする遺伝子およびその使用
方法」； 出願人：国立大学法人 熊本大学；特願
2009-239220；平成 21 年 10 月 16 日

研究成果の刊行に関する一覧表

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
入坂由香梨、三隅将吾、杉本幸彦、庄司省三、高宗暢暁	HIV-1病原性因子Nefのタンパク質安定性に関する解析	日本薬学会九州支部大会講演要旨集		394	2009
高宗暢暁、黒江徹也、杉本幸彦、三隅将吾、庄司省三	N-ミリストイルトランスフェラーゼ変異体によるHIV-1複製制御に関する解析	生化学	81巻	394	2009
高宗暢暁、黒江徹也、杉本幸彦、三隅将吾、庄司省三	N-ミリストイルトランスフェラーゼを介したHIV-1複製制御に関する研究	第33回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム講演要旨集		38	2009
井上睦美、高宗暢暁、杉本幸彦、庄司省三、三隅将吾	プロリルイソメラーゼPin1依存性HIV-1脱殻の分子機構	生化学	81巻	287	2009
井上睦美、高宗暢暁、杉本幸彦、庄司省三、三隅将吾	プロリルイソメラーゼPin1依存性HIV脱殻過程の解析	第57回日本ウイルス学会学術集会プログラム・抄録集		127	2009
井上睦美、高宗暢暁、杉本幸彦、庄司省三、三隅将吾	HIV-1カプシド (CA) コア特異的リン酸化を介したHIV脱殻過程の解析	日本エイズ学会誌	11巻	436	2009
小川実菜子、角真太郎、高宗暢暁、杉本幸彦、庄司省三、三隅将吾	HIV-1 p2 peptideのポストエントリー過程における役割に関する解析	日本エイズ学会誌	11巻	435	2009

