

Env95C に高い親和性で結合する 11 クローンの独立した抗体クローンが得られた。これらは Env95-TRF や Env95-BSA には反応するが、Stat-p-Trf、GST、N1-CD33-His6、BSA には反応性を示さず、結合特異性が高い事が示された。293T 細胞に FLAG タグを有する全長の Env を発現させ、細胞溶解液に Fab を作用させ、抗 FLAG 抗体により IP を行って Env を収集し、これに Fab が共沈するかを解析したところ、3 つのクローンが Env と強く相互作用することが判明した。5 つのクローンは Env と弱く相互作用した。対照として用いた抗ビメンチン抗体は Env 結合を示さなかった。

#### D. 考察

Env95C は HIV-1 Env の native conformation における CD4 結合部位の立体構造の一部を再現できることが証明された。Env95C に結合するが、全長の Env に結合できない抗体クローンは、認識部位が Env の表面ではなく、分子の内側に位置しているために抗体がアクセスできない可能性と、Env が CD4 と結合して現われる立体構造を認識する可能性が考えられる。エピトープを構成するアミノ酸、抗体のウイルス中和能力について現在評価中である。ペプチド合成により新たなエイズワクチンの免疫源が構築できるかもしれない。

HIV-1 Env の一部を立体構造を保持した状態で heterologous protein に融合し、これを免疫源として汎 HIV-1 株中和抗体を誘導しようとする技術を scaffolding といい、現在最も intensive に研究が進められている。Scaffolding 技術では、epitope の立体構造を再現する事が立証された(Burton et al, PNAS 2010)。我々の技術は scaffolding によらず自然な形の HIV-1 Env を認識できる抗体を選択することができる免疫源を合成できる点で優れている。Scaffolding 技術では中和抗体の誘導には失敗している。我々は厳密な中和の評価を残しているが、ワクチン抗原の合成に関しては十分高い潜在性を示していると思われる。今回合成した抗原は CD4 結合部位の一部であるが、これを CD4 結合部位のより広い範囲に適応して組み合わせる事により中和抗体誘導が可能になるかもしれない。

#### E. 結論

HIV-1 Env の CD4 結合部位をモデルとして我々が開発した環化ペプチドによる抗原ミミック合成技術は汎 HIV-1 中和抗体誘導型エイズワクチン開発の基盤として非常に有用と思われる。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

論文発表

- 1) Aoki T, Miyauchi K, Urano E, Ichikawa R, Komano J. Protein transduction by pseudotyped lentivirus-like nanoparticles. Gene Ther. In press.
- 2) Yanagita H, Urano E, Matsumoto K, Ichikawa R, Takaesu Y, Ogata M, Murakami T, Wu H, Chiba J, Komano J, Hoshino T. Structural and biochemical study on the inhibitory activity of derivatives of 5-nitro-furan-2-carboxylic acid for RNase H function of HIV-1 reverse transcriptase. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2011; 19, 816-25.
- 3) Suzuki S, Maddali K, Hashimoto C, Urano E, Ohashi N, Tanaka T, Ozaki T, Arai H, Tsutsumi H, Narumi T, Nomura W, Yamamoto Y, Pommier Y, Komano JA, Tamamura T. Peptidic HIV integrase inhibitors derived from HIV gene products: structure-activity relationship studies. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2010 Sep 15;18(18):6771-5.
- 4) Aoki T, Shimizu S, Urano E, Futahashi Y, Hamatake M, Tamamura H, Terashima K, Murakami T, Yamamoto N, Komano J. Improvement of lentiviral vector-mediated gene transduction by genetic engineering of the structural protein Pr55<sup>Gag</sup>. Gene Therapy. 2010 Sep; 17(9):1124-33.
- 5) Suzuki S, Urano E, Hashimoto C, Tsutsumi H, Nakahara T, Tanaka T, Nakanishi Y, Maddali K, Han Y, Hamatake M, Miyauchi K, Pommier Y, Beutler JA, Sugiura W, Fuji H, Hoshino T, Itotani K, Nomura W, Narumi T, Yamamoto N, Komano JA, Tamamura H. Peptide HIV-1 integrase inhibitors from HIV-1 gene products. J Med Chem. 2010 Jul 22;53(14):5356-60.
- 6) Hamatake M, Komano J, Urano E, Maeda F, Nagatsuka Y, Takekoshi M. Inhibition of HIV replication by a CD4-reactive Fab of an IgM clone isolated from a healthy HIV-seronegative individual. Euro J Immunol. 2010 May;40(5):1504-1509.
- 7) Urano E, Ichikawa R, Morikawa Y, Yoshida T, Koyanagi T, Komano J. T cell-based functional cDNA library screening identified SEC14-like 1a carboxy-terminal domain as a negative regulator of human immunodeficiency virus replication. Vaccine. 2010 May 26;28 Suppl 2:B68-74.
- 8) Kariya Y, Hamatake M, Urano E, Yoshiyama H, Shimizu N, Komano J. 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. 2010 Apr; 101(4):876-81.
- 9) 馬場昌範, 中田浩智, 朝光かおり, 駒野 淳, 岡本実佳, 杉浦 互. Perspectives of anti-HIV research (Review). The Journal of AIDS Research. 1

2(2);74-80, 2010

学会発表

(国際学会)

1) Jun Komano, Emiko Urano, Hiroshi Yanagita, Yuko Morikawa, Tyuji Hoshino. Novel HIV-1 inhibitors targeting the last viral enzymatic activity and the structural protein. The 24<sup>th</sup> Joint meeting of the AIDS panels, HIV Resistance Impact in Asia. Singapore, Dec 8-10, 2010

2) Jun Komano. Cytokine signatures of transformed B cells with distinct EBV latency. National Taiwan University, College of Medicine, Room 202, Taiwan, Oct 6, 2010

3) Jun Komano, Toru Aoki, Emiko Urano, Reiko Ichikawa, Kosuke Miyauchi. Production of GFP-incorporated infectious pseudovirion by the N-terminal modification of HIV-1 Gag. CSHL meeting on Retroviruses, Cold Spring Harbor, NY, USA May 24-29, 2010.

4) Emiko Urano, Noriko Kuramochi, Hiroshi Tomoda, Yutaka Takebe, Kosuke Miyauchi, Jun Komano, Yuko Morikawa. A novel post-entry inhibitor of HIV-1 replication targeting the capsid domain of Gag. CSHL meeting on Retroviruses, Cold Spring Harbor, NY, USA May 24-29, 2010

5) Emiko Urano, Noriko Kuramochi, Kosuke Miyauchi, Reiko Ichikawa, Hiroshi Tomoda, Yutaka Takebe, Jun Komano, Yuko Morikawa. A novel postentry inhibitor of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Replication Screened by Yeast Membrane-associated Two-hybrid System. The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity Awaji 2010, Awaji Island, Hyogo, Japan, Sept 7-10, 2010

6) Jun Komano. Study on neutralizing antibodies against two highly variable viruses. The US-Japan Cooperative Medical Science Program 23rd Joint Meeting of AIDS Panel. Awaji Island, Hyogo, Japan, Sept 10, 2010

(国内学会)

1) Emiko Urano, Kosuke Miyauchi, Jun Komano. The analysis of novel cyclin T1 splice variant lacking exon 7. 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会, 神戸, 12月7-10日, 2010

2) Kosuke Miyauchi, Toru Aoki, Emiko Urano, Reiko Ichikawa, Jun Komano. Protein transduction by pseudo-lentiviral nano particles. 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会, 神戸, 12月7-10日, 2010

3) 山吉 麻子, 林 里衣, 福本 裕之, 小柳 義夫, 駒野 淳, 小堀 哲生, 村上 章. Non-coding RNA (7SK) の機能解析と機能性人工核酸としての応用. 第33回日本分子生物学会年会・第83回日

本生化学会大会 合同大会, 神戸, 12月7-10日, 2010

4) 尾崎 太郎, 田中 智博, 橋本 知恵, 宮内 浩典, 鳴海 哲生, 山本 直樹, 駒野 淳, 玉村 啓和. gp120のCD4結合サイトを模倣した新規抗原分子の創製. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 11月24-26日, 2010

5) 柳田 浩志, 松元 輝礁, 尾瀨 将一, 高江州 善寿, 浦野 恵美子, 市川 玲子, 村上 努, 駒野 淳, 星野 忠次. 新規HIV-1逆転写酵素RNase H 活性阻害剤開発における構造活性相関. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 11月24-26日, 2010

6) 滝澤万里, 草川 茂, 北村勝彦, 長縄 聡, 本田三男, 村上利夫, 山本直樹, 駒野 淳. 非エピトープ変異による中和抗体感受性制御を指標にしたHIV Env定常状態の構造解析. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 11月24-26日, 2010

7) 宮内 浩典, 浦野 恵美子, 駒野 淳. HIV複製を増強するEBV感染B細胞由来のサイトカイン. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 11月24-26日, 2010

8) 橋本 知恵, 田中 智博, 浦野 恵美子, 尾崎 太郎, 新井 啓之, 鳴海 哲夫, 野村 涉, Kasthuraiah Maddli, Yves Pommier, 山本 直樹, 駒野 淳, 玉村 啓和. HIV-1遺伝子産物由来のインテグラーゼ阻害剤の創出. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京, 11月24-26日, 2010

9) 宮内 浩典, 浦野 恵美子, 駒野 淳. ハイスループトディスアセンブリーアッセイの構築. 第58回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 11月7-9日, 2010

10) 今留 謙一, 矢島 美沙子, 川野 布由子, 市川 紗弓, 清水 則夫, 中村 浩幸, 松田 剛, 駒野 淳, 山本 直樹, 藤原製悦. EBウイルス関連血球貪食症候群モデルマウスの作製と解析. 第58回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 11月7-9日, 2010

11) 星野 忠次, 柳田 浩志, 松元 輝礁, 尾瀨 将一, 高江州 善寿, 浦野 恵美子, 市川 玲子, 村上 努, 駒野 淳. 新規HIV-1逆転写酵素RNase H 活性阻害剤の開発. 第58回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 11月7-9日, 2010

12) 浦野 恵美子, 倉持 紀子, 市川 玲子, 宮内 浩典, 供田 浩, 武部 豊, 駒野 淳, 森川 裕子. HIV-1Gagを標的とする低分子化合物BMMPによるウイルスエンター阻害機構. 第58回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 11月7-9日, 2010

13) 星野忠次, 柳田浩志, 松元輝礁, 尾瀨将一,

浦野恵美子, 村上 努, 駒野 淳. 抗HIV薬RNaseH  
活性阻害剤の開発. 第8回ナノ学会大会, 岡崎市,  
5月14日,2010

**H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)**

1. 特許取得

Tetsuo Narumi, Wataru Nomura, Chie Hashimoto, Aki

Ohya, Jun Komano, et al. HIV外被蛋白質gp41のC34  
領域ペプチドの三量体の創製と阻害剤およびワ  
クチンとしての開発(出願2010年11月4日).

2. 実用新案登録

なし

3. その他

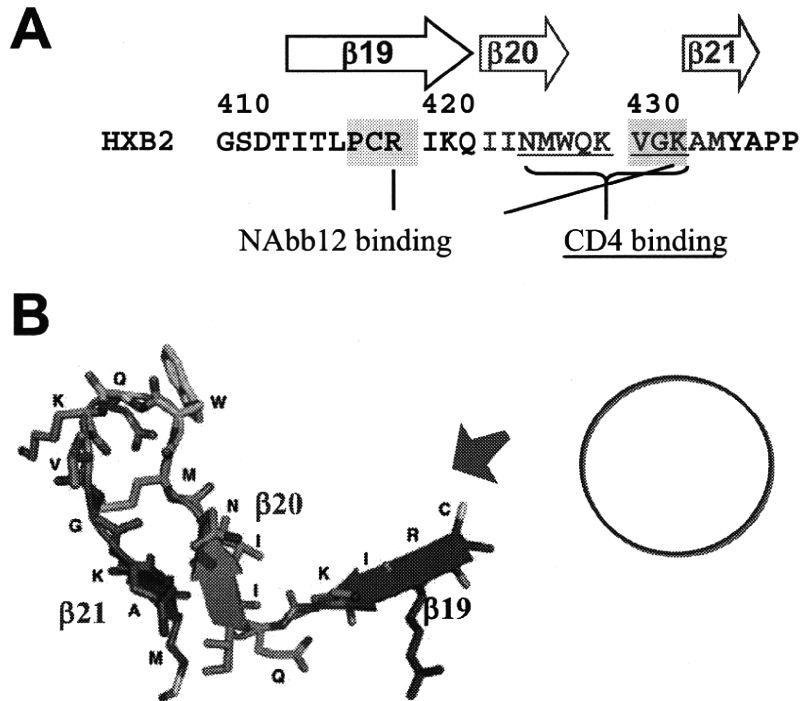


図1. 環化ペプチド抗原デザイン。(A)HIV-1 Env の CD4 結合部位の一部のアミノ酸配列とその高次構造を図示したもの。赤色部分のペプチドを抗原として使用した。(B)X線構造解析から推定される HIV-1 Env のコア構造 (右) と、我々が標的としたペプチド配列の構造 (左) をハイライトしたもの。

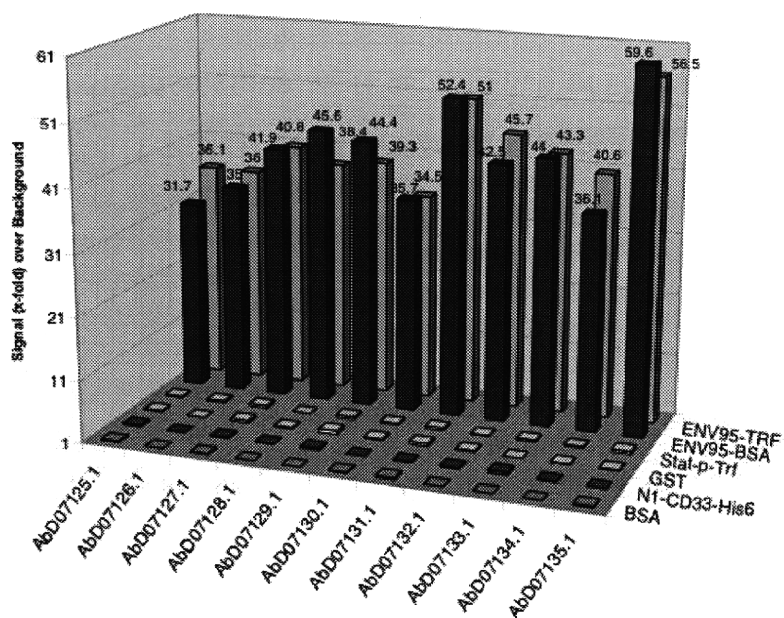


図2. 抗体クローンの結合特性。

各抗体 (AbD コードにて標記) の持つ抗原 (右側に標記) に対する反応性をバックグラウンドに対する結合シグナルの倍率で示したデータ。11種類の抗体はそれぞれ Env95 抗原に特異的に結合する事がわかる。

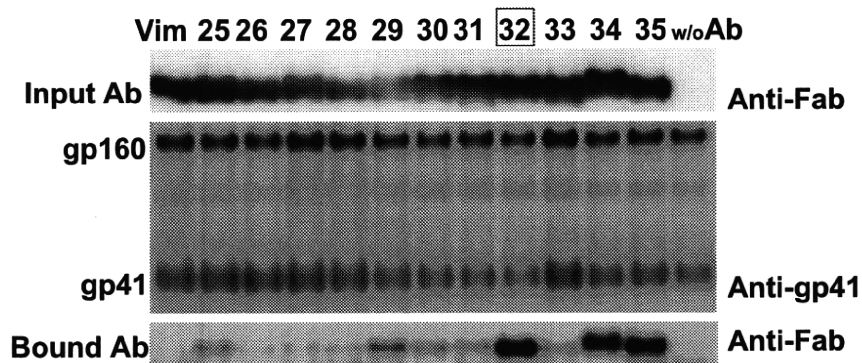


図3. 選択された抗体クローンのもつ Env への反応性。

11種類の抗体と陰性コントロールとしての抗ビメンチン抗体(Vim)による Env との共沈性から解析した Env への反応性解析。実験系に投与された抗体量は Anti-Fab 抗体で検出し、Input Ab として最上のパネルに示した。系に存在する HIV-1 Env の量は anti-gp41 で検出されるシグナルとして中央のパネルに示した。結合して Env と共沈した Fab は Bound Ab として anti-Fab にて最下のパネルに示した。抗体クローンは AbD コードの下2桁を表示している。例えば 32 番抗体 (AbD07132.1) は HIV-1 Env と非常に良く反応することがわかる。

選択圧が non-B サブタイプ HIV に与える影響に関する研究

研究分担者 三浦 聡之 東京大学医科学研究所 准教授

**研究要旨** HLA-B57 は感染個体内でのウイルス複製コントロールに大きく寄与していることが明らかとなっており、Gag タンパク質のサブドメインであるキャプシド(CA, p24)N 端側に 3つの immunodominant CTL エピトープが同定されている。しかしながら、これらはサブタイプ B 及び C に感染した白人と黒人における研究から見出された知見であり、アジアの異性間で流行する CRF\_01AE に関する情報がなかった。本研究では、CRF01\_AE は 3つのエピトープの内 2つには、ほぼ 100%の割合でよく知られた B57-CTL 反応からの逃避変異を持っており、急性期に標的にされる TW10 のみが保存されていることが明らかになった。

### A. 研究目的

HIV-1 の配列は流行地域により大きく異なっている。最も protective と言われる HLA-B57 が標的とする Gag キャプシド内のエピトープ配列がどのように保存されているか検討する。

### B. 研究方法

対象：東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科に通院する未治療 HIV-1 陽性患者 174 人。

材料：上記患者から得られた EDTA 末梢血。

方法：上記 EDTA 血から分離された血漿から RNA を抽出し、RT-PCR 及びシーケエンシングにより、gag 領域を増幅し、ウイルスの population sequence を得た。ウイルスのサブタイプは web 上の Rega HIV subtyping tool を用いて決定した。コンタミネーションは分子系統樹解析 (Maximum-Likelihood method) を行うことによりチェックした。

(倫理面への配慮)

研究目的等を文書によって患者に説明し、書面でインフォームドコンセントを得ている。本研究内容は、東京大学医科学研究所の倫理審査を受け承認済みである。

### C. 研究結果

#### (1) ウイルスサブタイピング

REGA HIV subtyping tool による解析で、174 人中 167 人はサブタイプ B に感染していることが判明した。残り 7 人のうち 5 人が CRF01\_AE に感染していた。

(2) HLA-B57 に拘束される Gag 内の 3つのエピトープの配列を 5人の CRF01\_AE 感染者で検討したところ、table1 に示すように TW10 (TSTLQEQIGW)内

の配列は完全に保存されていたが、他の 2つにはよく知られた B57 の逃避変異がほぼすべての患者で認められた。ISPRTLNAW (ISW9) は比較的急性期の時点から標的にされるエピトープであるが、1 アミノ酸前にあるアラニン (A) がプロリン (P) への変化は抗原プロセッシング変異とされている。5人中 4人の CRF01\_AE でこの A146P への変化が認められており、残る 1人でも、A146S という変異を認めた。これらは、CRF01\_AE では ISW9 が標的細胞上で提示されていない可能性が示唆した。また、KF11 (KAFSPEVIPMF) でも、CRF01\_AE では全て 2番目のアラニンがグリシンに変化していたが、これも HLA-B57 拘束性 CTL 反応からの逃避変異として知られている。さらに、5人全てにおいて、165番目のセリンがアスパラギンに変化していたが (S165N)、この変化は A163G によるウイルスフィットネスの低下を補正する変異であることが報告されている。これら 3つの変異は HLA-B57 に非常に特徴的な変異であるが、この 5人を含めて 174人の患者の中に HLA-B57 の患者は一人もいなかった。Los Alamos National Laboratory の HIV database で確認すると (figure1)、A163G は 100%の CRF01\_AE が持っており、S165N、A146P もほとんどの CRF01\_AE で認められる。一方で、CRF01\_AE が流行している東南アジアでは HLA-B57 の頻度は非常に低い。従って、これは逃避変異が徐々に集団内に蓄積したのではなく、CRF01\_AE の founder virus が HLA-B57 陽性患者から発生してきた可能性が高いと考えられる。

### D. 考察

ウイルス配列から推察すると 3つのうち 2つのエピトープは CRF01\_AE に感染した HLA-B57 陽性

患者で標的として役にたっていない可能性が高い。もっとも実験的な証明が必要であろう。TW10の配列のみが保存されていたが、この epitope は感染後最も早期に標的にされる epitope であることが知られており、従って最も重要なエピトープと考えられている。CRF01\_AE 感染において、HLA-B57 陽性者がウイルス複製をコントロールできるかどうかを調査することで、TW10の重要性を確認することができるであろう。

## E. 結論

東南アジアで流行する CRF01\_AE の founder virus は、HLA-B57 陽性者から発生した可能性が高く、3つの Gag エピトープのうち2つは役にたっていない可能性が高い。

## F. 研究発表

### 1 論文発表

1. Brumme, ZL., Li, C., Miura, T., Sela, J., Rosato, PC., Brumme, CJ., Markle, T., Martin, E., Block, BL., Trocha, T., Kadie, CM., Allen, TM., Pereyra, F., Heckerman, D., Walker, BD., Brockman, MA. Reduced replication capacity of NL4-3 recombinant viruses encoding RT-Integrase sequences from HIV-1 elite controllers. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*.56(2), 100-108, 2011.
2. Nakamura, H., Miyazaki, N., Hosoya, N., Koga, M., Odawara, T., Kikuchi, T., Koibuchi, T., Kawana-Tachikawa, A., Fujii, T., Miura, T., Iwamoto, A. Long-term successful control of super-multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 infection by a novel combination therapy of raltegravir, etravirine, and boosted-darunavir. *J Infect Chemother*.17(1),105-110, 2011.
3. Gesprasert G, Wichukchinda N, Mori M, Shiino T, Auwanit W, Sriwanthana B, Pathipvanich P, Sawanpanyalert P, Miura T, Auewarakul P, Thitithanyanont A, Ariyoshi K. HLA-associated immune pressure on Gag protein in CRF01\_AE-infected individuals and its association with plasma viral load. *PLoS One*. 5(6):e11179. 2010.
4. Miura, T., Z. L. Brumme, M. A. Brockman, P. Rosato, J. Sela, C. J. Brumme, F. Pereyra, D. E. Kaufmann, A. Trocha, B. L. Block, E. S. Daar, E. Connick, H. Jessen, A. D. Kelleher, E. Rosenberg, M. Markowitz, K. Schafer, F. Vaida, A. Iwamoto, S. Little, and B. D. Walker. Impaired replication capacity of acute/early viruses in persons who become HIV controllers. *J Virol* 84:7581-91, 2010.

5. Wright, JK., Brumme, ZL., Carlson, JM., Heckerman, D., Kadie, CM., Brumme, CJ., Wang, B., Losina, E., Miura, T., Chonco, F., van der Stok, M., Mncube, Z., Bishop, K., Goulder, PJ., Walker, BD., Brockman, MA., Ndung'u, T. Gag-protease-mediated replication capacity in HIV-1 subtype C chronic infection: associations with HLA type and clinical parameters. *J Virol* 84:10820-31. 2010.
6. Julg, B., Pereyra, F., Buzon, MJ., Piechocka-Trocha, A., Clark, MJ., Baker, BM., Lian, J., Miura, T., Martinez-Picado, J., Addo, MM., Walker, BD. Infrequent recovery of HIV from but robust exogenous infection of activated CD4(+) T cells in HIV elite controllers. *Clin Infect Dis* 51:233-8.2010.
7. Brockman, M. A., Brumme, ZL., Brumme, CJ., Miura, T., Sela, J., Rosato, PC., Kadie, CM., Carlson, JM., Markle, TJ., Streeck, H., Kelleher, AD., Markowitz, M., Jessen, H., Rosenberg, E., Altfeld, M., Harrigan, PR., Heckerman, D., Walker, BD., Allen, TM. Early selection in Gag by protective HLA alleles contributes to reduced HIV-1 replication capacity that may be largely compensated in chronic infection. *J Virol*. 84(22):11937-49. 2010.

### 2 学会発表

- 1) 菊地正、堀本研子、藤井毅、安達英輔、今井健太郎、清水少一、古賀道子、中村仁美、鯉淵智彦、立川愛、三浦聡之、河岡義裕、岩本愛吉 HIV感染者における2009パンデミックインフルエンザワ(H1N1)ワクチン接種後の中和抗体価の推移. 第24回日本エイズ学会学術集会 2010年、東京.
- 2) 清水少一、菊地正、古賀道子、安達英輔、今井健太郎、中村仁美、鯉淵智彦、三浦聡之、藤井毅、岩本愛吉 テノホビルの骨代謝に及ぼす影響. 第24回日本エイズ学会学術集会 2010年、東京.
- 3) 菊地正、安達英輔、清水少一、古賀道子、今井健太郎、中村仁美、鯉淵智彦、三浦聡之、藤井毅、岩本愛吉. ART初回導入後の血清脂質の長期的な変化について. 第24回日本エイズ学会学術集会 2010年、東京.

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1 特許取得  
なし。



2 実用新案登録  
なし。

3 その他  
なし

Table 1. CRF01\_AE Gag amino acids sequences

ConsensusB	146AISPRTLNAW155	162KAFSPEVIPMF172	240TSTLQEQIGW249
IMS146	PL-----	-G-N-----	-----
IMS265	PL-----	-G-N-----	-----
IMS441	P-----	-G-N-----	-----
IMS504	SL-----	-G-N-----	-----
IMS696	PL-----	-G-N-----	-----

Summary for subtype 01_AE					
Variant	Count	Percent	Variant	Count	Percent
<b>AISPRTLNAW</b>			<b>KAFSPEVIPMF</b>		
PL-----	47	54.02	-G-N-----	82	94.25
PV-----	17	19.54	-G-K-----	2	2.3
SL-----	10	11.49	-G-----	1	1.15
-L-----	4	4.6	RG-N-----	1	1.15
P-----	4	4.6	-G-N--V---	1	1.15
PM-----	2	2.3			
S-----	1	1.15			
-----	1	1.15			
PMT-----	1	1.15			

Figure 1. Summary of amino acid sequences of HLA-B57 restricted CTL epitopes within Gag protein of CRF01\_AE from Los Alamos National Laboratory HIV database

## 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
Nakamura, H., Miyazaki, N., Hosoya, N., Koga, M., Odawara, T., Kikuchi, T., Koibuchi, T., Kawana-Tachikawa, A., Fujii, T., Miura, T., Iwamoto, A.	Long-term successful control of super-multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 infection by a novel combination therapy of raltegravir, clevastatin, and boosted-darunavir.	J Infect Chemother	17	105-110	2011
Liu J, Wu P, Gao F, Qi J, Kawana-Tachikawa A, Xie J, Vavricka CJ, Iwamoto A, Li T, Gao GF	Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A*2402 restricted CTL-epitope stabilized by intra-chain hydrogen-bonds from SARS-CoV nucleocapsid protein	J Virol.	84	11849-11857	2010
Zhu D, Kawana-Tachikawa A, Iwamoto A, Kitamura Y	Influence of polymorphism in dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin-related (DC-SIGNR) gene on HIV-1 trans-infection	Biochem Biophys Res Commun	393	598-602	2010
Koga, M., Kawana-Tachikawa, A., Heckerman, D., Odawara, T., Nakamura, H., Koibuchi, T., Fujii, T., Miura, T., and Iwamoto, A.	Change in impact of HLA class I allele expression on HIV-1 plasma virus loads at a population level over time.	Microbiol.Immunol.	54	196- 205	2010
Sun Y, Liu J, Yang M, Gao F, Zhou J, Kitamura Y, Gao B, Tien P, Shu Y, Iwamoto A, Chen Z, Gao GF	Identification and structural definition of H5-specific CTL epitopes restricted by HLA-A*0201 derived from the H5N1 subtype of influenza A viruses	J Gen Virol	91	919-930	2010
Kondo, N., Miyauchi, K., Meng, F., Iwamoto, A., and Matsuda, Z.	Conformational changes of the HIV-1 envelope protein during membrane fusion were inhibited by the replacement of its membrane-spanning domain	J. Biol. Chem.	285	14681-14688	2010
Yu, L., Aoki, C., Shimizu, Y., Shimizu, K., Hou, W., Yagyu, F., Wen, X., Oshima, M., Iwamoto, A., Gao, B., Liu, W., Gao, GF., and Kitamura, Y	Development of a simple system for screening anti-hepatitis C virus drugs utilizing mutants capable of vigorous replication.	J. Virol Methods	169	380-384	2010
Miyauchi, K., Curran, A.R., Long, Y., Kondo, N., Iwamoto, A., Engelman, D.M., and Matsuda, Z	The membrane-spanning domain of gp41 plays a critical role in intracellular trafficking of the HIV envelope protein	Retrovirology	7:95	doi:10.1186/1742-4690-7-95	2010
Liu, S., Kondo, N., Long, Y., Xiao, D., Iwamoto, A., and Matsuda, Z	Membrane topology analysis of HIV-1 envelope glycoprotein gp41	Retrovirology	7:100	doi:10.1186/1742-4690-7-100	2010

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
	なし						

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
Ide K, Aoki M, Amano M, Koh Y, Yedidi RS, Das D, Leschenko S, Chapsal B, Ghosh AK, Mitsuya H	Novel HIV-1 Protease Inhibitors (PIs) Containing a Bicyclic P2 Functional Moiety, Tetrahydropyrano-Tetrahydrofuran, That Are Potent against Multi-PI-Resistant HIV-1 Variants.	Antimicrob Agents Chemother.	In press	In press	2011
Ghosh AK, Martyr CD, Steffey M, Wang YF, Agniswamy J, Amano M, Weber IT, Mitsuya H.	Design, Synthesis, and X-ray structure of substituted bis-tetrahydrofuran (bis-THF)-derived potent HIV-1 protease inhibitors.	ACS Med Chem Lett	In press	In press	2011
Ghosh AK, Chapsal BD, Baldrige A, Steffey MP, Walters DE, Koh Y, Amano M, Mitsuya H.	Design and synthesis of potent HIV-1 protease inhibitors incorporating Hexahydrofuropyranol-derived high affinity P(2) ligands: structure-activity studies and biological evaluation.	J Med Chem.	54	622-34	2011

Ghosh AK, Xu CX, Rao KV, Baldrige A, Agniswamy J, Wang YF, Weber IT, Aoki M, Miguel SG, Amano M, Mitsuya H	Probing multidrug-resistance and protein-ligand interactions with oxatricyclic designed ligands in HIV-1 protease inhibitors.	ChemMedChem	5	1850-1854	2010
Koh Y, Amano M, Towata T, Danish M, Leshchenko-Ya shchuk S, Das D, Nakayama M, Tojo Y, Ghosh AK, Mitsuya H.	In vitro selection of highly darunavir-resistant and replication-competent HIV-1 variants using a mixture of clinical HIV-1 isolates resistant to multiple conventional protease inhibitors.	J Virol.	84	11961–11969	2010
Tojo Y, Koh Y, Amano M, Aoki M, Das D, Kulkarni S, Anderson DD, Ghosh AK, Mitsuya H.	Novel protease inhibitors (PIs) containing macrocyclic components and 3(R),3a(S),6a(R)-bis-tetrahydrofuranylurethane that are potent against multi-PI-resistant HIV-1 variants in vitro.	Antimicrob Agents Chemother.	54	3460-3470	2010
Ghosh AK, Gemma S, Simoni E, Baldrige A, Walters DE, Ide K, Tojo Y, Koh Y, Amano M, Mitsuya H.	Synthesis and biological evaluation of novel allophenylnorstatine-based HIV-1 protease inhibitors incorporating high affinity P2-ligands.	Bioorg Med Chem Lett.	20	1241-1246	2010

## 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

## 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
Yamamoto, H., and Matano, T.	Neutralizing antibodies in SIV control: co-impact with T cells	Vaccine	28S	B13-B17	2010
Iwamoto, N., Tsukamoto, T., Kawada, M., Takeda, A., Yamamoto, H., Takeuchi, H., and Matano, T.	Broadening of CD8 <sup>+</sup> cell responses in vaccine-based simian immunodeficiency virus controllers	AIDS	24	2777-2787	2010
Inagaki, N., Takeuchi, H., Yokoyama, M., Sato, H., Ryo, A., Yamamoto, H., Kawada, M., and Matano, T.	A structural constraint for functional interaction between N-terminal and C-terminal domains in simian immunodeficiency virus capsid proteins	Retrovirology	7	90	2010

## 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

## 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
<b>Tsunetsugu-Yokota, Y.</b> Yamamoto, T	Mammalian microRNAs.: post-transcriptional gene regulation in RNA virus infection and therapeutic applications.	Frontiers in Microbiology	1	1-9	2010
Hagiwara, K., Murakami, T., Xue, G. Shimizu, Y., Takeda, E., Hashimoto, Y., Honda, K., Kondoh, Y., Osada, H., <b>Tsunetsugu-Yokota, Y.</b> , and Aida, Y	Identification of a novel Vpr-binding compound that inhibits HIV-1 multiplication in macrophages by chemical array.	Biochem. Biophys. Res. Comm	403	40-45	2010
Terahara, K., Nochi, T., Yoshida, M., Takahashi, Y., Goto, Y., Hatai, H., Kurokawa, S., Ho Jang, M., Kweon, M-N., Domino, S.E., Hiroi, T., Yuki, Y., <b>Tsunetsugu-Yokota, Y.</b> , Kobayashi, K., and Kiyono, H	Distinct fucosylation of M cells and epithelial cells by Fut1 and Fut2, respectively, in response to intestinal environmental stress.	Biochem. Biophys. Res. Comm	404	822-828	2011

## 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
	該当なし						

## 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
Nakayama EE, Shioda T.	Anti-retroviral activity of TRIM5 (alpha)	Reviews in Medical Virology	20	77-92	2010
Maegawa H, Miyamoto T, Sakuragi JJ, Shioda T, Nakayama EE.	Contribution of RING domain to retrovirus restriction by TRIM5alpha depends on combination of host and virus	Virology	399	212-220	2010
Onyango CO, Leligdowicz A, Yokoyama M, Sato H, Song H, Nakayama EE, Shioda T, 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	28S2	B60-B67	2010
Wichukchinda N, Nakajima T, Saipradit N, NakayamaEE, Ohtani H, Rojanawiwat A, Pathipvanich P, Ariyoshi K, Sawanpanyalert P, Shioda T, Kimura A.	TIM1 haplotypes may control the disease progression to AIDS in a HIV-1-infected female cohort in Thailand	AIDS	24(11)	1625-1631	2010

Uttayamakul S, Likanonsakul S, Manosuthi W, Wichukchinda N, Kalambhaheti T, Nakayama EE, Shioda T, Khusmith S.	Effects of CYP2B6 G516T polymorphisms on plasma efavirenz and nevirapine levels when co-administered with rifampicin in HIV/TB co-infected Thai adults	AIDS Research and Therapy	7	8	2010
Kuroishi A, Bozek K, Shioda T, Nakayama EE.	A single amino acid substitution of the human immunodeficiency virus type 1 capsid protein affects viral sensitivity to TRIM5alpha.	Retrovirology	7(1)	58	2010
Sakuragi JI, Sakuragi S, Ohishi M, Shioda T.	Direct correlation between genome dimerization and recombination efficiency of HIV-1.	Microbes Infect	12(12-13)	1002-11	2010
Kono K, Song H, Yokoyama M, Sato H, Shioda T, Nakayama EE.	Multiple sites in the N-terminal half of simian immunodeficiency virus capsid protein contribute to evasion from rhesus monkey TRIM5alpha-mediated restriction.	Retrovirology	7(1)	72	2010
Saito A, Nomaguchi M, Iijima S, Kuroishi A, Yoshida T, Lee YJ, Hayakawa T, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Yasutomi Y, Adachi A, Matano T, Akari H.	Improved capacity of a monkey-tropic HIV-1 derivative to replicate in cynomolgus monkeys with minimal modifications.	Microbes and Infection	13(1)	58-64	2011
Ohishi M, Nakano T, Sakuragi S, Shioda T, Sano K, Sakuragi JI.	The relationship between HIV-1 genome RNA dimerization, virion maturation and infectivity.	Nucleic Acids Research.	in press		2011



## 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
なし							

## 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
Ibe S, Sugiura W.	Clinical significance of HIV reverse transcriptase inhibitor-resistant mutations	Future Microbiology		(in press)	2011
Junko Shibata, Wataru Sugiura, Hirotaka Ode <sup>e</sup> , Yasumasa Iwatani, Hironori Sato, Hsinyi Tsang, Masakazu Matsuda Naoki Hasegawa, Fengrong Ren and Hiroshi Tanaka.	Within-host co-evolution of Gag P453L and protease D30 N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor-exposed HIV-1 case	Antiviral Research		[Epub ahead of print]	2011
Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W.	Outbreak of hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in cases coinfecting with HIV-1 in Japan.	J Clin Microbiol		[Epub ahead of print]	2011
Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W.	Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan.	Antiviral Res.	88(1)	72-9	2010
Hirano A, Takahashi M, Kinoshita E, Shibata M, Nomura T, Yokomaku Y, Hamaguchi M, Sugiura W.	High performance liquid chromatography using UV detection for the simultaneous quantification of the new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine (TMC-125), and 4 protease inhibitors in human plasma.	Biol Pharm Bull	33(8)	1426-9	2010

Bandaranayake RM, Kolli M, King NM, Nalivaika EA, Heroux A, Kakizawa J, Sugiura W, Schiffer CA.	The effect of clade-specific sequence polymorphisms on HIV-1 protease activity and inhibitor resistance pathways	J Virol	84(19)	9995-10003	2010
Suzuki S, Urano E, Hashimoto C, Tsutsumi H, Nakahara T, Tanaka T, Nakanishi Y, Maddali K, Han Y, Hamatake M, Miyauchi K, Pommier Y, Beutler JA, Sugiura W, Fuji H, Hoshino T, Itotani K, Nomura W, Narumi T, Yamamoto N, Komano JA, Tamamura H.	Peptide HIV-1 integrase inhibitors from HIV-1 gene products.	J Med Chem	53(14)	5356-60	2010
Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Mamiya N, Utsumi M, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W.	HIV-2 CRF01_AB: first circulating recombinant form of HIV-2.	J Acquir Immune Defic Syndr	54(3)	241-7	2010
Saeng-aroon S, Tsuchiya N, Auwanit W, Ayuthaya PI, Pathipvanich P, Sawanpanyalert P, Rojanawiwat A, Kannagi M, Ariyoshi K, Sugiura W.	Drug-resistant mutation patterns in CRF01_AE cases that failed d4T+3TC+nevirapine fixed-dosed, combination treatment: Follow-up study from the Lampang cohort	Antiviral Research	87(1)	22-9	2010
Matsuyama S, Aydan A, Ode H, Hata M, Sugiura W, Hoshino T.	Structural and energetic analysis on the complexes of clinically isolated subtype C HIV-1 proteases and approved inhibitors by molecular dynamics simulation.	J Phys Chem B	114(1)	521-30	2010
服部純子、杉浦 互	薬剤耐性検査の現状と課題	化学療法の領域	27(3)	(in press)	2011
伊部史朗、杉浦互	薬剤耐性 HIV の現状と対策	日本臨牀	68(3)	476-79	2010
吉居廣朗、杉浦互	ラルテグラビルの耐性	医薬ジャーナル	46(8)	2054-2058	2010
杉浦互	5th International Workshop on HIV Transmission/ 18th International AIDS Conference	HIV 感染症と AIDS の治療	1(2)	71-73	2010
杉浦互	HIV 感染—最新の疫学・臨床・治療	内科	106(5)	781-787	2010
伊部史郎、横幕能行、杉浦互	本邦における HIV-2 の疫学動向と新たな組換え流行株 CRF01_AB の同定	IASR	31(8)	232-233	2010
宮崎菜穂子* 杉浦互	わが国における抗 HIV 治療と多剤耐性症例の現状	IASR	31(8)	233-234	2010

## 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
Aoki T, Miyauchi K, Urano E, Ichikawa R, Komano J.	Protein transduction by pseudotyped lentivirus-like nanoparticles.	Gene Ther.			In press
Yanagita H, Urano E, Matsumoto K, Ichikawa R, Takaesu Y, Ogata M, Murakami T, Wu H, Chiba J, Komano J, Hoshino T.	Structural and biochemical study on the inhibitory activity of derivatives of 5-nitro-furan-2-carboxylic acid for RNase H function of HIV-1 reverse transcriptase.	Bioorganic & Medicinal Chemistry	19	816-25	2011
Suzuki S, Maddali K, Hashimoto C, Urano E, Ohashi N, Tanaka T, Ozaki T, Arai H, Tsutsumi H, Narumi T, Nomura W, Yamamoto Y, Pommier Y, Komano JA, Tamamura T.	Peptidic HIV integrase inhibitors derived from HIV gene products: structure-activity relationship studies.	Bioorganic & Medicinal Chemistry.	Sep 15;18(18)	6771-5	2010
Suzuki S, Urano E, Hashimoto C, Tsutsumi H, Nakahara T, Tanaka T, Nakanishi Y, Maddali K, Han Y, Hamatake M, Miyauchi K, Pommier Y, Beutler JA, Sugiura W, Fuji H, Hoshino T, Itotani K, Nomura W, Narumi T, Yamamoto N, Komano JA, Tamamura H.	Peptide HIV-1 integrase inhibitors from HIV-1 gene products.	J Med Chem.	Jul 22;53(14)	5356-60	2010
Aoki T, Shimizu S, Urano E, Futahashi Y, Hamatake M, Tamamura H, Terashima K, Murakami T, Yamamoto N, Komano J.	Improvement of lentiviral vector-mediated gene transduction by genetic engineering of the structural protein Pr55Gag.	Gene Therapy.	Sep; 17(9)	1124-33	2010

Hamatake M, Komano J, Urano E, Maeda F, Nagatsuka Y, Takekoshi M.	Inhibition of HIV replication by a CD4-reactive Fab of an IgM clone isolated from a healthy HIV seronegative individual.	Euro J Immunol.	May;40(5)	1504-1509	2010
Kariya Y, Hamatake M, Urano E, Yoshiyama H, Shimizu N, Komano J.	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.	Apr;101(4)	876-81	2010
Urano E, Ichikawa R, Morikawa Y, Yoshida T, Koyanagi T, Komano J.	T cell-based functional cDNA library screening identified SEC14-like 1a carboxy-terminal domain as a negative regulator of human immunodeficiency virus replication.	Vaccine.	May 26;28 Suppl 2	B68-74	2010
馬場昌範, 中田浩智, 朝光かおり, 駒野 淳, 岡本実佳, 杉浦 互.	Perspectives of anti-HIV research (Review).	The Journal of AIDS Research.	12(2)	74-80	2010