

201029004B

平成 20-22 年度 厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策事業

課題番号：H20-エイズ-一般-004

**Vif/APOBEC3Gの相互作用を標的とした
新規抗HIV-1薬の開発**

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

平成 20-22 年度 総合研究報告書

平成 23 年 5 月

研究代表者 高折 晃史

(京都大学・医学研究科 教授)

目次

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

I. 総括研究報告書	-----	1
研究代表者：高折 晃史（京都大学医学研究科）		
II. 分担研究報告書		
1. 研究分担者：高折 晃史（京都大学医学研究科）	-----	3
2. 研究分担者：梁 明秀（横浜市大）	-----	5
3. 研究分担者：木曾 良明（京都薬科大学）	-----	9
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	11

平成 20~22 年度 総合研究報告書

I. 総合研究報告書	-----	13
研究代表者：高折 晃史（京都大学医学研究科）		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	21

総合研究報告書

Vif/APOBEC3Gの相互作用を標的とした新規抗HIV-1薬の開発

課題番号：H20-エイズ-一般-004

研究代表者：高折晃史（京都大学医学研究科 血液・腫瘍内科学 教授）

研究要旨 Vif/APOBEC3G の相互作用を標的とした新規抗 HIV-1 薬の開発へ向け、原理の異なる2つの低分子化合物スクリーニング系を確立し、スクリーニングを遂行した。さらに、それぞれのスクリーニングで同定された候補化合物を対象として、2次スクリーニング、3次スクリーニングを完了し、類似化合物も含めて計6つの有力な低分子化合物を同定した。作用機序の解析も合わせて行った。

研究分担者 錦織桃子（京都大学医学研究科 助教）、梁 明秀（横浜市立大学 教授）、木曾 良明（京都薬科大学 教授）、小林 正行（京都大学医学研究科 助教）

A. 研究目的

HIV-1 感染は、HAART の出現によりウイルス複製をある程度制御可能になったとはいえ、一方でその長期服用による副作用、また薬剤耐性の出現が大きな問題となっており、これらの克服に向け、新規作用機序の抗 HIV-1 薬の早期開発が待たれている。HIV-1 Vif は、ウイルス複製および AIDS 発症に必須の蛋白であるが、その機能の本態は、本来 HIV-1 の標的細胞が有する抗 HIV-1 宿主因子 APOBEC3G を中和することであることが近年明らかにされた。Vif がウイルス複製にとって必須の蛋白であること、および Vif/APOBEC3G の相互作用の分子機構が詳細に明らかにされたことにより、これらの分子およびその相互作用は、新規の抗 HIV-1 薬の絶好の標的と考えられる。そこで、本研究では、Vif/APOBEC3G 両分子およびその相互作用を標的とした新規抗 HIV-1 薬の開発を目指した研究を行なった。

B. 研究方法

Vif による APOBEC3G のユビキチン依存性分解を阻害する化合物を同定するために 1) APOBEC3G-GFP と Vif を細胞内で共発現した場合、Vif による APOBEC3G のユビキチン依存性分解により GFP シグナルが低下するのであるが、化合物の存在下で培養した際に GFP シグナルが回復するようなものの同定に向けて 17280 化合物からなるライブラリーを用いて、スクリーニングを行った。

2) 上記 1) で得られた化合物が実際に Vif による APOBEC3G のユビキチン依存性分解を阻害しているかどうかを確認するためにイムノプロット法による2次スクリーニングを行った。

3) 上記 2) で得られた化合物が HIV-1 に対する抗ウイルス活性を有しているかを確認するために、化合物の存在下で培養細胞系におけるウイルス感染実験を行った。

4) 上記 3) で得られた化合物が Vif による APOBEC3G のユビキチン化を阻害するかどうかを確認するために、ユビキチンに対するイムノプロットを行った。

5) 上記 3) で得られた化合物が単なるプロテオソーム阻害剤ではないことを確認するために、化合物の存在下でプロテオソームアッセイを行った。

6) 分担研究者の木曾により上記 3) で得られた化合物の類似化合物が検索された。

7) 上記 6) により得られた化合物について上記 1) と同様に Vif による APOBEC3G の分解を阻害するかどうかを検討した。

8) 上記 7) により得られた化合物について上記 3) と同様にウイルス感染実験を行った。

また、分担研究者の梁は APOBEC3G の結合を阻害する化合物を同定するために

9) 独自の無細胞合成系を用いた蛋白結合阻害スクリーニング系を樹立、それを用いて約 1 万の化合物から Vif と APOBEC3G の結合を阻害する化合物を同定するためにスクリーニングを行った。

10) 上記 9) で得られた化合物に対し Vif による APOBEC3G の分解を阻害するかどうかを確認するためにイムノプロット法による 2 次スクリーニングを行った。

11) 上記 10) で得られた化合物に対し Vif による APOBEC3G のユビキチン化を阻害するかどうかを確認するためにユビキチンに対するイムノプロット法による 3 次スクリーニングを行った。

(倫理面への配慮)

特に存在しない。

C. 研究結果

1) Vif による APOBEC3G のユビキチン依存性分解を阻害する候補化合物として、一次スクリーニングの結果、377 個の候補化合物を同定した。これらの候補化合物は、確認試験において 47 個にしばられた。この際のポジティブコントロールとして、すでに報告されている RN-18 の合成を、分担研究者の木曾が行った。

2) さらに小林らによるイムノプロット法を

用いた二次スクリーニングにより 24 個の候補化合物を同定した。

3) さらにウイルス感染実験にて抗 HIV-1 活性を示す化合物として 2 個の候補化合物を同定した。

4) これら 2 つの化合物は Vif による APOBEC3G のユビキチン化を阻害しなかった。

5) しかし、これら 2 つの化合物はプロテオソームも阻害しなかった。

6) これら 2 つの化合物は類似した構造を持つのであるが、これらに類似する化合物としてさらに 9 つの低分子化合物が同定された。

7) これら 9 つの化合物のうち 2 つの化合物が Vif による APOBEC3G の分解を阻害することが確認された。

8) これら 2 つの類似化合物のうち 1 つが抗ウイルス活性を有することが確認された。

8) 分担研究者梁により、253 個の候補化合物が同定された。

9) さらに 2 次スクリーニングにより 3 個の候補化合物が同定された。

10) これら 3 つの化合物は Vif による APOBEC3G のユビキチン化を阻害することが確認された。

D. 考察

Vif による APOBEC3G のユビキチン依存性分解を阻害する化合物に関しては、細胞内過剰発現によるスクリーニングを行った結果、培養細胞による感染実験でも効果が確認された化合物が同定されており、今後の細胞毒性試験でよい結果が得られれば新規の治療薬として期待できる段階である一方、その作用機序に関しては現段階では不明な点が多い。一方、無細胞合成系を用いたスクリーニングで得られた化合物は APOBEC3G と Vif の結合を阻害すること、APOBEC3G のユビキチン化を阻害することなどの機序が明らかになっているけれども、細胞内感染実験での効果に関しては現在のところ不明である。これらの候補化合物の実用化にはさらに研究を進めていくことが必要である。

E. 結論

Vif/APOBEC3G の相互作用を標的とした新規抗 HIV-1 薬の開発に関する研究が順調に進んだ。これまでに同定された候補化合物に関しては、現在のところ他に報告がなく、学術的、国際的にも新規性がある。これらについて細胞毒性試験を早急に実施し、よい結果が得られれば動物実験の段階へと進みたい。また、これまでに得られたスクリーニング系、確認実験系などを利用して、さらに大きな化合物ライブラリーから新規薬剤候補の同定も引き続き施行していきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T Izumi, K Shirakawa, and A Takaori-Kondo: Cytidine deaminases as a weapon against retroviruses and a new target for antiviral therapy. *Mini-Rev Med Chem* 8(3): 231-8, 2008.
- 2) K Shirakawa, A Takaori-kondo, M Yokoyama, T Izumi, M Matsui, K Io, T Sato, H Sato, and T Uchiyama: Phosphorylation of APOBEC3G by protein kinase A regulates its interaction with HIV-1 Vif. *Nat Struct Mol Biol* 15(11): 1184-91, 2008.
- 3) T Izumi, A Takaori-kondo, K Shirakawa, H Higashitsuji, K Itoh, K Io, M Matsui, K Iwai, H Kondoh, T Sato, M Tomonaga, S Ikeda, H Akari, Y Koyanagi, J Fujita, and T Uchiyama: MDM2 is a novel E3 ligase for HIV-1 Vif. *Retrovirol* 6(1): 1, 2009.
- 4) Yamamoto R, Nishikori M, Tashima M, Sakai T, Ichinohe T, Takaori-Kondo A, Ohmori K, and Uchiyama T: B7-H1 expression is regulated by MEK/ERK signaling pathway in anaplastic large cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Cancer Science* 100(11):2093-100, 2009.
- 5) Sakai T, Nishikori M, Tashima M, Yamamoto R, Kitawaki T, Takaori-Kondo A, Suzuki T,

Tsuzuki S, and Uchiyama T: Distinctive cell properties of B cells carrying the BCL2 translocation and their potential roles in the development of lymphoma of germinal center type. *Cancer Science* 100(12):2361-2367, 2009.

6) 泉 泰輔, 高折 晃史: APOBEC3G/Vif システムによる HIV-1 の複製制御。「実験医学」増刊 第 27 巻 第 10 号 135 項~144 項、2009 年

7) Fujita H, Nishikori M, Takaori-Kondo A, Yoshinaga N, Ohara Y, Ishikawa T, Haga H, and Uchiyama T: A case of HIV-associated lymphoproliferative disease that was successfully treated with highly active antiretroviral therapy. *International Journal of Hematology* 91(4):692-8, 2010.

8) Kei Sato, Taisuke Izumi, Naoko Misawa, Tomoko Kobayashi, Yoshiki Yamashita, Masahide Ohmichi, Mamoru Ito, Akifumi Takaori-Kondo and Yoshio Koyanagi: Remarkable Lethal G-to-A Mutations in vif-Proficient HIV-1 Provirus by Individual APOBEC3 Proteins in Humanized Mice. *Journal of Virology* 84(18):9546-56, 2010.

9) Taisuke Izumi, Katsuhiko Io, Masashi Matsui, Kotaro Shirakawa, Masanobu Shinohara, Yuya Nagai, Masahiro Kawahara, Masayuki Kobayashi, Hiroshi Kondoh, Naoko Misawa, Yoshio Koyanagi, Takashi Uchiyama, and Akifumi Takaori-Kondo*: HIV-1 Vif interacts with TP53 to induce G2 cell cycle arrest and positively regulate viral replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(48):20798-803, 2010.

10) Jeong SJ, Ryo A and Yamamoto N: The prolyl isomerase Pin1 stabilizes the human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) Tax oncoprotein and promotes malignant transformation. *Biochem Biophys Res Commun* 381(2): 294-9, 2009.

11) Ohba K, Ryo A, Dewan MZ, Nishi M, Naito T, Qi X, Inagaki Y, Nagashima Y, Tanaka Y, Okamoto T, Terashima K, Yamamoto N: Follicular dendritic cells activate HIV-1

replication in monocytes/macrophages through a juxtacrine mechanism mediated by P-selectin glycoprotein ligand 1. *J Immunol* 183(1): 542-32, 2009.

12) Zhou W, Yang Q, Low CB, Karthik BC, Wang Y, Ryo A, Yao SQ, Yang D, Liou YC: Pin1 catalyzes conformational changes of Thr-187 in p27Kip1 and mediates its stability through a polyubiquitination process. *J Biol Chem* 284(36): 23980-8, 2009.

13) Miyakawa K, Ryo A, Murakami T, Ohba K, Yamaoka S, Fukuda M, Guatelli J, Yamamoto N: BCA2/Rabring7 promotes tetherin-dependent HIV-1 restriction. *PLoS Pathog* 5(12): e1000700, 2009.

14) Matsuura I, Chiang KN, Lai CY, He D, Wang G, Ramkumar R, Uchida T, Ryo A, Lu K, Liu F: Pin1 promotes transforming growth factor-beta-induced migration and invasion. *J Biol Chem* 285(3): 1754-64, 2010.

15) Shimada M, Yoshizaki S, Jounai N, Kondo A, Ichino M, Ryo A, Okuda K: DNA vaccine expressing HIV-1 gp120/immunoglobulin fusion protein enhances cellular immunity. *Vaccine* 28(31): 4920-7, 2010.

16) Inagaki N, Takeuchi H, Yokoyama M, Sato H, Ryo A, Yamamoto H, Kawada M, Matano T: A structural constraint for functional interaction between N-terminal and C-terminal domains in simian immunodeficiency virus capsid proteins. *Retrovirol* 7: 90, 2010.

17) Kojima Y and Ryo A: Pinning down viral proteins: A new prototype for virus-host cell interaction. *Frontiers in Microbiol in press*, 2011.

18) Yoshizaki S, Nishi M, Kondo A, Kojima Y and Ryo A: Vaccination with human induced pluripotent stem cells creates an antigen-specific immune response against HIV-1 gp160. *Frontiers in Microbiol in press*, 2011.

19) Sugiyama R, Nishitsuji H, Furukawa A, Katahira M, Habu Y, Takeuchi H, Ryo A, Takaku H: Heat shock protein 70 inhibits HIV-1

Vif-mediated ubiquitination and degradation of APOBEC3G. *J Biol Chem in press*, 2011.

20) Kawasaki Y, Chufan E E, Lafont V, Hidaka K, Kiso Y, L. Amzel L M, Freire E: How much binding affinity can be gained by filling a cavity? *Chem Biol Drug Design* 75(2): 143-51, 2010.

21) 木曾良明, 林良雄, 相馬洋平, 日高興士: 生物分子システムを基盤とする統合創薬科学. *MEDCHEM NEWS* 20(1): 2-8, 2010.

22) J Nguyen, K Kato, H Kumada, K Hidaka, T Kimura and Y Kiso: Maintaining potent HTLV-I protease inhibition without the P3-cap moiety in small tetrapeptidic inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 21(6): 1832-7, 2010.

23) N Shimizu, S Sugiyama, M Maruyama, Y Takahashi, M Adachi, T Tamada, K Hidaka, Y Hayashi, T Kimura, Y Kiso, H Adachi, K Takano, S Murakami, T Inoue, R Kuroki, Y Mori and H Matsumura: Crystal growth procedure of HIV-1 protease-inhibitor KNI-272 complex for neutron structural analysis at 1.9 Å resolution. *Crystal Growth & Design* 10 (7): 2990-4, 2010.

2. 学会発表

1) Taisuke Izumi, Akifumi Takaori-Kondo, Kotaro Shirakawa, Kazuhiro Io, Masashi Matsui, and T Uchiyama: HIV-1 Vif Causes G2 Cell Cycle Arrest via the p53 Pathway. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, Feb 3-6, 2008. (Young Investigator Award 受賞)

2) Kotaro Shirakawa, Akifumi Takaori-kondo, Taisuke Izumi, and Takashi Uchiyama: Protein Kinase A-mediated phosphorylation antagonizes APOBEC3G degradation by Vif. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, Feb 3-6, 2008. (Young Investigator Award 受賞)

3) Taisuke Izumi, Akifumi Takaori-Kondo, Kotaro Shirakawa, and T Uchiyama: HIV-1 Vif

causes G2 cell cycle Arrest via the p53 Pathway. The 2008 meeting on RETROVIRUSES, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, USA, May 19-24, 2008.

4) Kotaro Shirakawa, Akifumi Takaori-kondo, Taisuke Izumi, and Takashi Uchiyama: Protein Kinase A-mediated phosphorylation antagonizes the degradation of APOBEC3G by HIV-1 Vif. The 2008 meeting on RETROVIRUSES, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, USA, May 19-24, 2008.

5) Taisuke Izumi, Akifumi Takaori-Kondo, Kotaro Shirakawa, Masashi Matsui, Katsuhiko Io, and Takashi Uchiyama: HIV-1 Vif causes G2 cell cycle Arrest via the p53 Pathway. The 8th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Hyogo, Japan, September 7-11, 2008.

6) Kotaro Shirakawa, Akifumi Takaori-kondo, Masaru Yokoyama, Taisuke Izumi, Masashi Matsui, Katsuhiko Io, Hironori Sato, and Takashi Uchiyama: Protein Kinase A-mediated phosphorylation regulates the interaction between APOBEC3G and HIV-1 Vif. The 8th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Hyogo, Japan, September 7-11, 2008.

7) 高折 晃史: HIV-1 Vif と p53/MDM2 との機能的相互作用。第 10 回白馬シンポジウム in 金沢、金沢、平成 20 年 2 月 8 日-9 日 (invitation)

8) 泉 泰輔、高折 晃史、白川 康太郎、井尾克宏、松井道志、内山 卓: HIV-1 Vif は p53 依存的経路で感染細胞の細胞周期を G2/M 期に停止させる。第 22 回近畿エイズ研究会学術集会、奈良、平成 20 年 6 月 14 日 (学会賞受賞)

9) 松井道志、白川 康太郎、高折 晃史、泉 泰輔、内山 卓: Protein Kinase A によるリン酸化は APOBEC3G と Vif の相互作用を調節する。第 22 回近畿エイズ研究会学術集会、奈良、平成 20 年 6 月 14 日

10) 高折 晃史: シンポジウム 7 実験室か

らの発信「APOBEC3G/Vif による HIV-1 複製制御」第 22 回日本エイズ学会学術集会、大阪、平成 20 年 11 月 26~28 日

11) 泉 泰輔、高折 晃史、白川 康太郎、松井 道志、井尾 克宏、内山 卓: HIV-1 Vif は p53 依存的経路で感染細胞の細胞周期を G2/M 期に停止させる。第 22 回日本エイズ学会学術集会、大阪、平成 20 年 11 月 26~28 日

12) 白川 康太郎、高折 晃史、横山 勝、松井 道志、井尾 克宏、泉 泰輔、佐藤 裕徳、内山 卓: Protein Kinase A によるリン酸化は APOBEC3G と Vif の相互作用を調節する。第 22 回日本エイズ学会学術集会、大阪、平成 20 年 11 月 26~28 日

13) 高折 晃史: リン酸化による APOBEC3G の抗 HIV-1 活性制御。第 11 回白馬シンポジウム in 長崎、長崎、平成 20 年 12 月 5-6 日(invitation)

14) Taisuke Izumi, Akifumi Takaori-Kondo, Masashi Matsui, Kazuhiko Io, and T Uchiyama: HIV-1 Vif Causes G2 Cell Cycle Arrest and Apoptosis via the p53 Pathway. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Motreal, Canada, Feb 8-11, 2009. (Young Investigator Award 受賞)

15) Kotaro Shirakawa, A Takaori-Kondo, M Yokoyama, T Izumi, M Matsui, K Io, H Sato, and T Uchiyama: P Phosphorylation of APOBEC3G by Protein Kinase A Regulates its Interaction with HIV-1 Vif. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Motreal, Canada, Feb 8-11, 2009. (Young Investigator Award 受賞)

16) Taisuke Izumi, Kotaro Shirakawa, Masashi Matsui, Katsuhiko Io, Takashi Uchiyama, and Akifumi Takaori-Kondo: HIV-1 Vif causes G2 cell cycle Arrest and apoptosis via the p53 Pathway. The 9th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Hyogo, Japan, September 8-11, 2009.

17) 泉 泰輔、白川 康太郎、松井 道志、井尾 克宏、内山 卓、高折 晃史: HIV-1

Vif は p53 を介してその機能を発揮する。第 23 回近畿エイズ研究会学術集会、京都、平成 21 年 6 月 6 日

18) 松井 道志、泉 泰輔、井尾 克宏、篠原 正信、高折晃史：Vif/APOBEC3G を標的とした創薬スクリーニング。第 23 回近畿エイズ研究会学術集会、京都、平成 21 年 6 月 6 日

19) 井尾 克宏、泉 泰輔、松井 道志、篠原 正信、内山 卓、高折 晃史：HIV-1 Vif はリン酸化により p53 を安定化し、細胞を G2/M 期に停止させる。第 23 回近畿エイズ研究会学術集会、京都、平成 21 年 6 月 6 日

20) 泉 泰輔、白川 康太郎、松井 道志、井尾 克宏、篠原 正信、内山 卓、高折 晃史：HIV-1 Vif は p53 を介してその機能を発揮する。第 23 回日本エイズ学会学術集会、名古屋、平成 21 年 11 月 26~28 日

21) 高折 晃史：Vif の新規機能とその分子メカニズム。第 12 回白馬シンポジウム in 徳島、徳島、平成 22 年 5 月 14-5 日(invitation)

22) 高折 晃史：シンポジウム 9 ウイルストロピズムのダイナミクス「APOBEC3G とレトロウイルスの種特異性」第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島、平成 22 年 11 月 7~9 日(Invitation)

23) 高折 晃史：シンポジウム 4 Restriction Factor「APOBEC3G」第 24 回日本エイズ学会学術集会、東京、平成 22 年 11 月 24~26 日(Invitation)

24) 梁明秀、山本直樹：HIV-1 産生を制御する tetherin 相互作用蛋白の同定。特定領域研究「感染現象のマトリックス」縦糸研究会、平成 21 年 5 月 20~21 日、名古屋大学、名古屋。

25) 梁明秀：HIV-1 Gag タンパク質の細胞内ダイナミクス関連因子の同定とその制御機構の解明。第 9 回日本蛋白質科学会年会、平成 21 年 5 月 20~22 日、熊本全日空ニュースカイ、熊本。

26) 宮川 敬、梁明秀、山本直樹：宿主蛋白質 BCA2/Rabring7 は tetherin と協調し

て HIV-1 粒子産生を抑制する。第 19 回抗ウイルス療法研究会、平成 21 年 6 月 4~5 日、ゆうぼうと、東京。

27) 梁明秀：The peptidyl-prolyl isomerase Pin1: A novel post-phosphorylation modifier indevelopment and diseases. 先端融合領域イノベーション創出拠点の形成翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成 第 1 回公開シンポジウム「分析技術の発達により見えてきた蛋白質の翻訳後修飾とその異常」、平成 21 年 6 月 19 日、港南区民文化センターひまわりの郷、横浜。

28) 梁明秀：ペプチジルプロリルイソメラーゼ Pin1:疾患や分化を司る新しいリン酸化後修飾因子。日本ヒトプロテオーム機構(JHUPO)第 7 回大会、平成 21 年 7 月 27~28 日、北里大学薬学部、東京。

29) Miyakawa K, Ryo A, Yamamoto N: Identification of a tetherin-interacting protein that restricts HIV-1 particle production. The 9th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Sep. 8-11, 2009, Hyogo.

30) Takahama S, Sawasaki T, Okayama A, Akagi T, Endo Y, Yamamoto N, Ryo A: Atypical protein kinase C positively regulates the Vpr incorporation into HIV-1 particles by phosphorylating Gag p6. The 10th Kumamoto AIDS Seminar, 平成 21 年 9 月 28~29 日、ホテル日航熊本、熊本。

31) 高濱正吉、澤崎達也、岡山明子、赤木達也、遠藤弥重太、山本直樹、梁明秀：細胞極性制御キナーゼ aPKC による HIV-1 Gag のリン酸化及びその生理的意義。第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会、平成 21 年 11 月 26~28 日、名古屋国際会議場、名古屋。

32) 熱田翠薫、吉田篤司、吉崎慎二、八島さやか、松永智子、澤崎達也、梁明秀：免疫抑制受容体 PD-1 を阻害する新規抗体の作製。第 32 回分子生物学会年会、平成 21 年 12 月 9~12 日、パシフィコ横浜、横浜。

33) 小島良績、後藤さやか、近藤麻美、木下茂美、梁明秀：滑膜細胞における C/EBP- β に対する Pin1 の効果。第 32 回分

子生物学会年会,平成21年12月9~12日,
パシフィコ横浜,横浜

34) K Miyakawa, T Sawasaki, S Matsunaga, N Yamamoto, A Ryo, Identification of a Host Factor Antagonizing Vpu-Mediated Tetherin Down-Regulation. The American Society for Cell Biology 50th Annual Meeting, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, PA, Dec. 2010.

35) M Nishi, K Miyakawa, N Yamamoto, A Ryo, The Tumor Suppressor Apc Regulates HIV-1 Assembly and Release. The American Society for Cell Biology 50th Annual Meeting, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, PA, Dec. 2010.

36) S Matsunaga, Y Kojima, R Morishita, T Sawasaki, A Ryo, An In Vitro Cleavage Assay System for XmrV Protease by Wheat-Germ Cell Free Protein Production. The American Society for Cell Biology 50th Annual Meeting, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, PA, Dec. 2010.

37) M Nishi, K Miyakawa, N Yamamoto, A Ryo, The Tumor Suppressor APC Regulates HIV-1 Assembly and Release. The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji Yumebutai International Conference Center, Hyogo, Sep. 2010.

38) A Ryo, Identification of host proteins Required for HIV-1 infection. 5th German-Japanese HIV Symposium, Keio University, Tokyo, May. 2010.

39) K Miyakawa, A Ryo, A New Host Restriction Factor Promoting HIV-1 Particle Destruction. 5th German-Japanese HIV Symposium, Keio University, Tokyo, May. 2010.

40) 梁明秀 革新的技術を応用した次世代エイズ研究の展望,第24回日本エイズ学会学術集会・総会,東京・グランドプリンスホテル高輪,2010年11月.

41) 正岡崇志,杉浦 亙,澤崎達也,松永智子,遠藤弥重太,巽 正志,Shafer Robert,

山本直樹,梁明秀 コムギ無細胞合成 HIV プロテアーゼを用いた薬剤耐性高速検査法の開発,第24回日本エイズ学会学術集会・総会,東京・グランドプリンスホテル高輪,2010年11月.

42) 宮川 敬,澤崎達也,松永智子,山下暁朗,山本直樹,梁明秀 包括的キノーム解析による HIV-1 Vpu のリン酸化調節機構の解明,第58回ウイルス学会学術集会,徳島・あわぎんホール,2010年11月.

43) 稲垣奈都子,武内寛明,横山 勝,佐藤裕徳,梁明秀,俣野哲朗 SIV CA の N ドメインと C ドメインの機能的相互作用に関わるアミノ酸残基の同定,第58回ウイルス学会学術集会,徳島・あわぎんホール,2010年11月.

44) 正岡崇志,杉浦 亙,澤崎達也,松永智子,遠藤弥重太,巽 正志,Shafer Robert,山本直樹,梁明秀 酵素活性を指標とした HIV プロテアーゼ薬剤耐性新規検査法の開発,第58回ウイルス学会学術集会,徳島・あわぎんホール,2010年11月.

45) 島田 勝,吉崎慎二,奥田研爾,梁明秀 DNA Vaccine Expressing HIV-1 gp120/immunoglobulin Fusion Protein Enhances Cellular Immunity,第58回ウイルス学会学術集会,徳島・あわぎんホール,2010年11月.

46) 近藤麻美,野村 渉,玉村哲和,鈴木陽一,梁明秀 亜鉛フィンガー-LEDGF 融合タンパクを用いたLVベクターの配列特異的挿入法の開発の試み,第58回ウイルス学会学術集会,徳島・あわぎんホール,2010年11月.

47) Yoshiaki Kiso: Defying difficult diseases: design and synthesis of protease inhibitors, prodrug forms and click peptides. PSJ-AAPS Joint Symposium: New Trends of Medicinal Chemistry. 日本薬学会第129年会,京都,平成21年3月26-28日(invitation)

48) 日高興士,香月紀子,安達基泰,黒木良太,木村徹,木曾良明: HIV プロテアーゼの結合部位周辺にある水分子を利用した

阻害剤研究。第 23 回近畿エイズ研究会学術集会、京都、平成 21 年 6 月 6 日

49) 日高興士、Jeffrey-Tri Nguyen、濱田貴司、安達基泰、黒木良太、木村徹、木曾良明：架橋水および水和を利用する HIV プロテアーゼ阻害剤研究。第 23 回日本エイズ学会学術集会、名古屋、平成 21 年 11 月 26-28 日

50) Y. Kiso: Peptidomimetic chemistry: design of protease inhibitors, prodrug forms and click peptides. 12th Naples Workshop on Bioactive Peptides / 2nd Italy-Korea Symposium on Antimicrobial Peptides、ナポリ (イタリア)、平成 22 年 6 月 4-7 日

51) 日高興士、安達基泰、黒木良太、濱田貴司、Rajesh Sankaranarayanan、木村徹、木

曾良明:ロピナビル耐性を獲得した変異 HIV プロテアーゼに対するアロフェニルノルスタチン阻害剤の活性評価。第 24 回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、平成 22 年 6 月 12 日

52) 日高興士、安達基泰、黒木良太、濱田貴司、Rajesh Sankaranarayanan、木村徹、木曾良明:ロピナビル耐性株由来の変異を導入した HIV プロテアーゼ誘導体の解析。第 24 回日本エイズ学会学術集会、東京、平成 22 年 11 月 24-26 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

平成 20-22 年度 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
小杉伊三夫、 梁明秀	幹細胞とウ イルス感染 症		「医学のあゆ み」第5土曜特 集第229巻9号 細胞医療 Update	医歯薬出版 株式会社		2009	720-725

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
T Izumi, K Shirakawa, and A Takaori-Kondo	Cytidine deaminases as a weapon against retroviruses and a new target for antiviral therapy	<i>Mini-Rev Med Chem</i>	8(3)	231-8	2008
K Shirakawa, A Takaori-kondo, M Yokoyama, T Izumi, M Matsui, K Io, T Sato, H Sato, and T Uchiyama	Phosphorylation of APOBEC3G by protein kinase A regulates its interaction with HIV-1 Vif	<i>Nat Struct Mol Biol</i>	15(11)	1184-91	2008
T Izumi, A Takaori-kondo, K Shirakawa, H Higashitsuji, K Itoh, K Io, M Matsui, K Iwai, H Kondoh, T Sato, M Tomonaga, S Ikeda, H Akari, Y Koyanagi, J Fujita, and T Uchiyama	MDM2 is a novel E3 ligase for HIV-1 Vif	<i>Retrovirol</i>	6(1)	1	2009
Yamamoto R, Nishikori M, Tashima M, Sakai T, Ichinohe T, Takaori-Kondo A, Ohmori K, and Uchiyama T	B7-H1 expression is regulated by MEK/ERK signaling pathway in anaplastic large cell lymphoma and Hodgkin lymphoma	<i>Cancer Sci</i>	100(11)	2093- 100	2009
Sakai T, Nishikori M, Tashima M, Yamamoto R, Kitawaki T, Takaori-Kondo A, Suzuki T, Tsuzuki S, and Uchiyama T	Distinctive cell properties of B cells carrying the BCL2 translocation and their potential roles in the development of lymphoma of germinal center type	<i>Cancer Sci</i>	100(12)	2361-7	2009
泉 泰輔、高折 晃史	APOBEC3G/Vif シス テムによる HIV-1 の 複製制御	<i>実験医学</i>	27(10)	135-44	2009

Kawasaki Y, Chufan E E, Lafont V, Hidaka K, <u>Kiso Y</u> , L. Amzel L M, Freire E	How much binding affinity can be gained by filling a cavity?	<i>Chem Biol Drug Design</i>	75(2)	143-51	2010
木曾良明、林良雄、相馬洋平、日高興士	生物分子システムを基盤とする統合創薬科学。	<i>MEDCHEM NEWS</i>	20(1)	2-8	2010
Matsuura I, Chiang KN, Lai CY, He D, Wang G, Ramkumar R, Uchida T, Ryo A, Lu K, Liu F.	Pin1 promotes transforming growth factor-beta-induced migration and invasion.	<i>J Biol Chem</i>	285(3)	1754-64	2010
Miyakawa K, Ryo A, Murakami T, Ohba K, Yamaoka S, Fukuda M, Guatelli J, Yamamoto N.	BCA2/Rabring7 promotes tetherin-dependent HIV-1 restriction.	<i>PLoS Pathog</i>	5(12)	e1000700	2009
Zhou W, Yang Q, Low CB, Karthik BC, Wang Y, Ryo A, Yao SQ, Yang D, Liou YC.	Pin1 catalyzes conformational changes of Thr-187 in p27Kip1 and mediates its stability through a polyubiquitination process.	<i>J Biol Chem</i>	284(36)	23980-8	2009
Ohba K, Ryo A, Dewan MZ, Nishi M, Naito T, Qi X, Inagaki Y, Nagashima Y, Tanaka Y, Okamoto T, Terashima K, Yamamoto N.	Follicular dendritic cells activate HIV-1 replication in monocytes/macrophages through a juxtacrine mechanism mediated by P-selectin glycoprotein ligand 1.	<i>J Immunol</i>	183(1)	524-32	2009
Jeong SJ, Ryo A, Yamamoto N.	The prolyl isomerase Pin1 stabilizes the human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) Tax oncoprotein and promotes malignant transformation.	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	381(2)	294-9	2009
Fujita H, Nishikori M, <u>Takaori-Kondo A</u> , Yoshinaga N, Ohara Y, Ishikawa T, Haga H, and Uchiyama T	A case of HIV-associated lymphoproliferative disease that was successfully treated with highly active antiretroviral therapy	<i>Int J Hematol</i>	91(4)	692-8	2010
K Sato, T Izumi, N Misawa, T Kobayashi, Y Yamashita, M Ohmichi, M Ito, <u>A Takaori-Kondo</u> , and Y Koyanagi	Remarkable Lethal G-to-A Mutations in <i>vif</i> -Proficient HIV-1 Provirus by Individual APOBEC3 Proteins in Humanized Mice	<i>J Virol</i>	84(18)	9546-56	2010
T Izumi, K Io, M Matsui, K Shirakawa, M	HIV-1 Vif interacts with TP53 to induce G2 cell	<i>Proc Natl acad Sci</i>	107(48)	20798-803	2010

Shinohara, Y Nagai, M Kawahara, M Kobayashi, H Kondoh, N Misawa, Y Koyanagi, T Uchiyama, and <u>A Takaori-Kondo</u>	cycle arrest and positively regulate viral replication	<i>USA</i>			
Sugiyama R, Nishitsuji H, Furukawa A, Katahira M, Habu Y, Takeuchi H, <u>Ryo A</u> , Takaku H	Heat shock protein 70 inhibits HIV-1 Vif-mediated ubiquitination and degradation of APOBEC3G	<i>J Biol Chem</i>	In press		2011
Yoshizaki S, Nishi M, Kondo A, Kojima Y, <u>Ryo A</u>	Vaccination with human induced pluripotent stem cells creates an antigen-specific immune response against HIV-1 gp160	<i>Frontiers in Microbiol</i>	In press		2011
Kojima Y, <u>Ryo A</u>	Pinning down viral proteins: A new prototype for virus-host cell interaction	<i>Frontiers in Microbiol</i>	In press		2011
Inagaki N, Takeuchi H, Yokoyama M, Sato H, <u>Ryo A</u> , Yamamoto H, Kawada M, Matano T	A structural constraint for functional interaction between N-terminal and C-terminal domains in simian immunodeficiency virus capsid proteins	<i>Retrovirol</i>	7	90	2010
Shimada M, Yoshizaki S, Jounai N, Kondo A, Ichino M, <u>Ryo A</u> , Okuda K	DNA vaccine expressing HIV-1 gp120/immunoglobulin fusion protein enhances cellular immunity	<i>Vaccine</i>	28(31)	4920-7	2010
N Shimizu, S Sugiyama, M Maruyama, Y Takahashi, M Adachi, T Tamada, K Hidaka, Y Hayashi, T Kimura, <u>Y Kiso</u> , H Adachi, K Takano, S Murakami, T Inoue, R Kuroki, Y Mori and H Matsumura	Crystal growth procedure of HIV-1 protease-inhibitor KNI-272 complex for neutron structural analysis at 1.9 Å resolution	<i>Crystal Growth & Design</i>	10 (7)	2990-4	2010
J Nguyen, K Kato, H Kumada, K Hidaka, T Kimura and <u>Y Kiso</u>	Maintaining potent HTLV-I protease inhibition without the P3-cap moiety in small tetrapeptidic inhibitors	<i>Bioorg Med Chem Lett</i>	21(6)	1832-7	2010

