

- Orthogonal Sensing Methods for Double Evaluation in PKC Ligands Screening. Peptide Science 2009, Kouji Okamoto (Ed.), The Japanese peptide Society, Osaka, 353-354, 2010.
- 62 Ichinohe, T. Aina, A. Nakamura, T. Akiyama, Y. Maeyama, J. Odagiri, T. Tashiro, M. Takahashi, H. Sawa, H. Tamura, S. Chiba, J. Kurata, T. Sata, T. Hasegawa, H. Induction of cross-protective immunity against influenza A virus H5N1 by an intranasal vaccine with extracts of mushroom mycelia. *J Med Virol.* 82(1):128-137. 2010
- 63 Sato, Y. Shimonohara, N. Hanaki, KI. Goto, M. Yamakawa, Y. Horiuchi, M. Takahashi, H. Sata, T. Nakajima, N. ImmunoAT method: An initial assessment for the detection of abnormal isoforms of prion protein in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues. *J Virol Methods.* 165(2):261-267. 2010
- 64 Ohtaki, N. Takahashi, H. Kaneko, K. Gomi, Y. Ishikawa, T. Higashi, Y. Kurata, T. Sata, T. Kojima, A. Immunogenicity and efficacy of two types of West Nile virus-like particles different in size and maturation as a second-generation vaccine candidate. *Vaccine* 28(40):6588-6596. 2010
- 65 Misumi S, Inoue M, Dochi T, Kishimoto N, Hasegawa N, Takamune N, Shoji S. Uncoating of human immunodeficiency virus type 1 requires prolyl isomerase Pin1. *J Biol Chem.* (2010) 285(33):25185-95.
- 66 Takamune N, Kuroe T, Tanada N, Shoji S, Misumi S. Suppression of human immunodeficiency virus type-1 production by coexpression of catalytic-region-deleted N-myristoyltransferase mutants. *Biol Pharm Bull.* (2010) 33(12):2018-23.
- 67 Endo M, Gejima S, Endo A, Takamune N, Shoji S, Misumi S. Treatment of breast cancer cells with proteasome inhibitor lactacystin increases the level of sensitivity to cell death induced by human immunodeficiency virus type 1. *Biol Pharm Bull.* (2010)33(11):1903-6.
- 68 Himeno, A., Akagi, T., Uto, T., Wang, X., Baba, M., Ibuki, K., Matsuyama, M., Horiike, M., Igarashi, T., Miura, T., and Akashi, M.: Evaluation of the immune response and protective effects of rhesus macaques vaccinated with biodegradable nanoparticles carrying gp120 of human immunodeficiency virus. *Vaccine*, 28: 5377-5385, 2010.
- 69 Matsuda, K., Inaba, K., Fukazawa, Y., Matsuyama, M., Ibuki, K., Horiike, M., Saito, N., Hayami, M., Igarashi, T., and Miura, T.: *In vivo* analysis of a new R5 tropic SHIV generated from the highly pathogenic SHIV-KS661, a derivative of SHIV-89.6. *Virology*, 399: 134-143, 2010.
- 70 Inaba, K., Fukazawa, Y, Matsuda, K., Himeno, A., Matsuyama, M., Ibuki, K., Miura, Y., Koyanagi, Y., Nakajima, A., Blumberg, R. S., Takahashi, H., Hayami, M., Igarashi, T., and Miura, T.: Small intestine CD4⁺ cell reduction and enteropathy in SHIV-KS661-infected rhesus macaques in presence of low viral load. *J. Gen. Virol.*, 91: 773-781, 2010.
- 71 Matsumoto, Y., Miura, T., Akari, H., Goto, Y., and Haga, T.: Peripheral blood CD4 CD8 double-positive T cells of rhesus macaques become vulnerable to Simian Immunodeficiency Virus by in vitro stimulation due to the induction of CCR5. *J. Vet. Med. Sci.*, 72: 1057-1061, 2010.
- 72 Nakamura, M., Sato, E., Miura, T., Baba, K., Shimoda, T., and Miyazawa, T.: Differential Diagnosis of Feline Leukemia Virus Subgroups Using Pseudotype Viruses Expressing Green Fluorescent Protein. *J. Vet. Med. Sci.*, 72: 787-790a, 2010.
- 73 武久盾, 三浦智行: HIV の起源と進化, *日本臨牀*, 68: 410-414, 2010.

学会発表

1. Kazuyasu Mori¹, Satoru Watanabe¹, Yohei Saito¹, Hiroataka Sato¹, Chie Sugimoto. A critical role of NK cells and effector CD8+ T cells for protective host response against heterologous SIV infection in rhesus macaques vaccinated with deglycosylated live attenuated SIV. 28th annual symposium on nonhuman primate models for AIDS. October, 2010, New Orleans, USA.
2. 糖鎖欠失変異による SIV の低病原性化のメカニズム 佐藤洋隆、杉本智恵、渡辺哲、齋藤陽平、永井美之、森 一泰 日本ウイルス学会、2010 年、徳島
3. ウイルススパイクの糖鎖修飾の減少は SIV の細胞・組織トロピズムを変化させ生ワクチンとして防御免疫を誘導する 森 一泰、杉本智恵、横田恭子、鈴木康夫、山本直樹、永井美之、日本エイズ学会、2010 年、東京
4. 糖鎖変異生ワクチンが誘導する防御免疫における CD8+細胞の役割 齋藤陽平、渡辺哲、杉本智恵、佐藤洋隆、山本直樹、永井美之、森 一泰 日本エイズ学会、2010 年、東京
5. Matsubara A, Watanabe K, Kawano M, Mizuno S, Tsujimura Y, Inada H, Fukumura M, Nosaka T, Matsuo K, Yasutomi Y. Intranasal immunization with replication-deficient recombinant human parainfluenza type 2 virus-Ag85B showed protective effects against *Mycobacterium tuberculosis* infection. The Second Global TB Vaccine Forum, Tallin, Estonia (2010)
6. 祖父江友芳、大橋貴、志田壽利：抗 Env 免疫誘導に対する CD40Lm の効果 第 24 回日本エイズ学会学術総会 平成 22 年 11 月 グランドプリンスホテル 東京。
7. Yusuke TSUJIMURA, Yasuhiro YASUTOMI : Therapeutic effects of Ag85B in allergic asthma by inducing not only Th1 response but also Interleukin-17, -22 production.14th International Congress of Immunology. Kobe Japan, August 22-27,2010.
8. Akihiro Matsubara, Kenta Watanabe, Mitsuo Kawano, Satoru Mizuno, Yusuke Tsujimura, Hiroyasu Inada, Masayuki Fukumura, Isamu Sugawara, Tetsuya Nosaka, Kazuhiro Matsuo, Yasuhiro Yasutomi: Intranasal immunization with replication-deficient recombinant human parainfluenza type 2 virus-Ag85B showed protective effects against *Mycobacterium tuberculosis* infection. TB Vaccines. A Second Global Forum, Tallinn, Estonia September 21-24,2010.
9. Yasuhiro Yasutomi: Gene delivery of suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) showed therapeutic effects to autoimmune myocarditis in mice.2nd Annual International Congress of Cardiology, Shanghai, China, December 7-9,2010.
10. H. Takahashi: Selective activation of species-restricted innate immunity for the development of individually restricted acquired immunity. March 29 - April 1, 2010 (Davos, Switzerland).
11. Y. Negishi, E. Y. Kumagai, T. Takeshita, H. Takahashi: Profiling of decidual and splenic dendritic cells in pregnant mice. World Immune Regulation Meeting-IV. March 29 - April 1, 2010 (Davos, Switzerland).World Immune Regulation Meeting-IVMarch 29 - April 1, 2010 (Davos, Switzerland).
12. Y. Yagi, E. Watanabe, M. Takahashi, E. Watari, M. Satomi, T. Takeshita, H. Takahashi: Suppression of DC-SIGN -mediated transmission of HIV-1 by TLR3 signaling in

- breast milk macrophages. March 29 - April 1, 2010 (Davos, Switzerland).World Immune Regulation Meeting-IV
- March 29 - April 1, 2010 (Davos, Switzerland).
13. N. Mayumi, E. Watanabe, Y. Yagi, E. Watari, H. Takahashi: Langerin expression on breast milk macrophages under the influence of keratinocytes. March 29 - April 1, 2010 (Davos, Switzerland).World Immune Regulation Meeting-IV .
 14. K. Omi, N. Saito, E. Shinya, M. Shimizu, A. Owaki, E. Watanabe, M. Takahashi, C. Takaku, K. Ibuki, T. Miura, M. Hayami, H. Takahashi: Invariant T-cell receptor -mediated functional cross-reactivity of natural killer T cells among primates and rodents. March 29 - April 1, 2010 (Davos, Switzerland).
 15. T. Matsuhashi, T. Higuchi, M. Shimizu, A. Owaki, M. Takahashi, E. Shinya, E. Nishimura, H. Takahashi: Possible mechanisms for the inhibition of bladder tumor by intravesical BCG therapy. March 29 - April 1, 2010 (Davos, Switzerland).World Immune Regulation Meeting-I
 16. H. Harimoto, M. Shimizu, A., K. Nakatsuka, K. Dan, H. Takahashi: Down-modulation of co-stimulatory molecules on tumor-infiltrating dendritic cells by un-controllable murine hepatoma cells. March 29 - April 1, 2010 (Davos, Switzerland).World Immune Regulation Meeting-IV
 17. T. Date, K. Moriya, A. Wakabayashi, H. Takahashi: Induction of tumor-specific acquired immunity against already established tumors by selective activation of innate DEC-205+ dendritic cells. March 29 - April 1, 2010 (Davos, Switzerland).World Immune Regulation Meeting-I
 18. S. Inagaki, H. Takeuchi, M. Takahashi, Y. Norose, H. Takahashi: Characterization and functional analysis of HTLV-I-transformed breast milk macrophages (HTLV-BrMM ϕ) March 29 - April 1, 2010 (Davos, Switzerland).World Immune Regulation Meeting-IV
 19. S. Takaku, Y. Nakagawa, M. Takahashi, A. Owaki, M Shimizu, C. Takaku, H. Takahashi: Protection of CD8+ CTL apoptosis induced by brief exposure to an antigenic peptide. 14th International Congress of Immunology. August 22-27, 2010 (Kobe, Japan).
 20. Y. Negishi, E. Y. Kumagai, T. Takeshita, H. Takahashi: Internal balance of two distinct subsets of murine dendritic cells during pregnancy. 14th International Congress of Immunology. August 22-27, 2010 (Kobe, Japan). August 22-27, 2010 (Kobe,Japan)
 21. H. Harimoto, M. Shimizu, A., K. Nakatsuka, K. Dan, H. Takahashi: Down-modulation of co-stimulatory molecules on tumor-infiltrating dendritic cells by un-controllable murine hepatoma cells. 14th International Congress of Immunology August 22-27, 2010 (Kobe, Japan)
 22. Y. Yagi, E. Watanabe, E. Watari, E. Shinya, M. Satomi, T. Takeshita, H. Takahashi: Inhibition of DC-SIGN-mediated transmission of HIV-1 via breast milk macrophages by TLR3 signaling. 14th International Congress of Immunology. August 22-27, 2010 (Kobe, Japan).
 23. 高橋秀実 : Helicobacter pylori 感染と生体応答第 14 回小児 Helicobacter pylori 研究会 (特別講演) 2010 年 3 月 13 日第 20 回日本医科大学医学会公開シンポジウム (シンポジウム) (東京) .
 24. 高橋秀実 : エイズの現況と対策、2010 年 6 月 12 日 (東京) 第 20 回日本医科大学医学

- 会公開シンポジウム（シンポジウム）2010年6月12日（東京）。
25. 高橋秀実：日本医科大学における東洋医学に関する教育の現状と展望、第42回日本医学教育学会大会（ランチョンセミナー）、2010年7月29日（東京）第42回日本医学教育学会大会（ランチョンセミナー）2010年7月29日（東京）。
 26. 4) 高橋秀実：自然免疫を介した生体応答と様々な症候：漢方薬の新たな作用点、平成22年度日本東洋医学会東京都部会（特別講演）、2010年10月31日（東京）平成22年度日本東洋医学会東京都部会（特別講演）2010年10月31日（東京）。
 27. 5) 高橋めぐみ、稲垣真一郎、渡理英二、高橋秀実：HIV-1感染細胞を傷害するNKレセプター陽性T細胞、第58回日本ウイルス学会学術集会、2010年11月7-9日（徳島）第58回日本ウイルス学会学術集会2010年11月7-9日（徳島）。
 28. 6) 中川洋子、渡理英二、高橋秀実：Single-color flow cytometryを用いたHIV外被糖蛋白gp160特異的細胞傷害性T細胞活性測定法の検討、第58回日本ウイルス学会学術集会、2010年11月7-9日（徳島）第58回日本ウイルス学会学術集会2010年11月7-9日（徳島）。
 29. 7) 高橋秀実：感染症に対する生体応答と各種の症候、第23回日本外科感染症学会総会学術集会（特別講演）、2010年11月18-19日（東京）第23回日本外科感染症学会総会学術集会（特別講演）2010年11月18-19日（東京）。
 30. 新谷英滋、清水真澄、大脇敦子、渡邊恵理、高久千鶴乃、松村次郎、DeLiberio Gennaro、高橋秀実：Interaction between HIV-1 Nef and the lipid antigen presentation molecules, CD1a and CD1d, in dendritic cells. 第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24-26日（東京）第24回日本エイズ学会学術集会2010年11月24-26日（東京）。
 31. 9) 高久千鶴乃、渡邊恵理、大脇敦子、清水真澄、松村次郎、近江恭子、渡理英二、新谷英滋：Th2型環境におけるCD4陽性NKT細胞のX4 type HIV-1に対する感受性ならびに感染伝播性の増強。第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24-26日（東京）第24回日本エイズ学会学術集会2010年11月24-26日（東京）。
 32. 10) 松村次郎、大脇敦子、清水真澄、秋山純一、新谷英滋、岡慎一、高橋秀実：HIV患者の腸管粘膜感染細胞内に存在するウイルス核酸の実態。第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24-26日（東京）第24回日本エイズ学会学術集会2010年11月24-26日（東京）。
 33. 11) 高橋秀実、八木幸恵、渡邊恵理、渡理英二、新谷英滋、里見操緒、竹下俊行：TLR3シグナルによる母乳中マクロファージのDC-SIGN分子を介したエイズウイルス感染伝播抑制、第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24-26日（東京）第24回日本エイズ学会学術集会2010年11月24-26日（東京）。
 34. 12) 高橋秀実：日本医科大学における東洋医学教育の現状と展望、KAMPO MEDICAL SYMPOSIUM 2011（シンポジウム）、2011年2月5日（東京）。
 35. Myint Oo Chang, Tomoyuki Suzuki, Hiroshi Takaku: Activation of natural killer cells and T cells by HIV-1 Gag virus-like particles through the activation of dendritic cells, The 11th International Symposium on Dendritic Cells; P04-048, Lugano (2010. 9)
 36. Tomoyuki Suzuki, Myint Oo Chang, Hiroshi Takaku: Baculovirus-infected dendritic cells elicit anti-tumor immunity against mouse carcinoma, The 11th International Symposium on Dendritic Cells; P05-058, Lugano (2010. 9)
 37. Myint Oo Chang, Tomoyuki Suzuki, Hitoshi Suzuki, Megumi Watanabe, Hiroshi Takaku: HIV-1 Gag virus-like particles inhibit HIV-1 replication in dendritic cells through up-regulation of APOBEC3 expression, The 5th German-Japanese HIV-Symposium; p.11, Tokyo (2010.5)
 38. Ryuichi Sugiyama, Hironori Nishitsuji, Yuichiro Habu, Haruki Naganuma, Hiroshi Koseki, Ayako Furukawa, Takashi Nagata, Masato Katahira, Hiroshi Takaku : Heat shock protein 70 inhibits HIV-1 Vif-mediated ubiquitination and degradation of Apobec3G, The 5th German-Japanese HIV-Symposium; P.3, Tokyo(2010.5)
 39. 天田 譲、鈴木友幸、高久 洋：パキユロウイルスによるマウス肺樹状細胞の免疫応

- 答評価. 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; p291、神戸(2010年12月)
40. Myint Oo Chang, 鈴木友幸、高久 洋: HIV-1 Gag Virus-like particles inhibit HIV-1 replication in dendritic cells and T cells. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会; p278、東京(2010年11月)
41. 杉山隆一、西辻裕紀、長沼晴樹、小関 寛、古川亜矢子、片平正人、羽生勇一郎、高久 洋; HSP70はVifによるAPOBEC3Gのユビキチン化を阻害することでAPOBEC3Gの分解を抑制する; 第58回ウィルス学会学術集会; p445、徳島(2010年11月)
42. 小関 寛、杉山隆一、西辻裕紀、古川亜矢子、片平正人、高久 洋: Hsp70はAPOBEC3GのHIV-1粒子への取り込みを促進する. 第24回日本エイズ学会学術集会・総; p220、東京(2010年11月)
43. 鈴木 友幸、Chang Myint Oo、高久 洋: バキュロウイルス感染樹状細胞による抗腫瘍免疫の誘導. 第69回日本癌学会学術総会; p430、大阪(2010年9月)
44. 鈴木 等、齋藤大史、石川麻由子、大野亜希子、高久 洋: バキュロウイルス発現shRNAによるA型およびB型インフルエンザウイルスの増殖抑制. 第20回抗ウイルス療法研究会記念大会; p69、熊本(2010年5月)
45. 西部好美、鈴木 等、高久 洋: バキュロウイルスによる肝硬変の改善. 第20回抗ウイルス療法研究会記念大会; p43、熊本(2010年5月)
46. 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 24th Joint meeting of the AIDS panels, HIV Resistance Impact in Asia. Singapore, Dec 8-10, 2010
47. Jun Komano. Cytokine signatures of transformed B cells with distinct EBV latency. National Taiwan University, College of Medicine, Room 202, Taiwan, Oct 6, 2010
48. 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.
49. 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
50. 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 Systemt. The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity Awaji 2010, Awaji Island, Hyogo, Japan, Sept 7-10, 2010
51. 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
52. 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
53. 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
 54. 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
 55. 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
 56. 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
 57. 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
 58. 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
 59. 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
 60. 宮内 浩典, 浦野 恵美子, 駒野 淳. ハイスループットディスプレイアッセイの構築. 第58回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 11月7-9日, 2010
 61. 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
 62. 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
 63. 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トリー阻害機構. 第58回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 11月7-9日, 2010
 64. 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
 65. Tamamura H. Anti-HIV Inhibitors and AIDS Vaccines. International Summer Program 2010. Tokyo, Japan, Sep 6-8, 2010.
 66. Tanaka T, Nomura W, Narumi T, Tamamura H. Elucidation of a Dimerization State of a Chemokine Receptor CXCR4 via Chemical Biology Approach Utilizing Novel Bivalent Ligands with Rigid Polyproline Linkers. The

- 13th Akabori Conference Leipzig 2010: Japanese-German Symposium on Peptide Science. Leipzig, Germany, Sep11-15, 2010.
67. Tamamura H. Peptidic HIV Integrase Inhibitors Derived from HIV Gene Products. 11th KUMAMOTO AIDS Seminer · GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 6-8, 2010.
 68. Hashimoto C, Maddali K, Tanaka T, Narumi T, Nomura W, Yamamoto N, Pommier Y, Komano JA, Tamamura H. Peptidic HIV Integrase Inhibitors Derived from HIV Gene Products. 11th KUMAMOTO AIDS Seminer · GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 6-8, 2010.
 69. Matsushita S, Mouri S, Harada S, Yamada Y, Tamamura H., Yoshimura K. Strategy to Overcome Neutralization Resistance of HIV-1 Primary Isolates. 11th KUMAMOTO AIDS Seminer · GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 6-8, 2010.
 70. Ozaki T, Tanaka T, Narumi T, Arai H, Ohashi N, Hashimoto C, Nomura W, Murakami T, Yamamoto N, Tamamura H. Structure-Activity Relationships of CXCR4 Antagonists Having the Dipicolylamine/Azamacro- Cyclic-Metal Complex Structures. 11th KUMAMOTO AIDS Seminer · GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 6-8, 2010.
 71. Arai H, Narumi T, Ochiai C, Yoshimura K, Harada S, Tanaka T, Nomura W, Ozaki T, Ohashi N, Matsushita S, Tamamura H. Development of Small CD4 Mimic Molecules that Induce Conformational Changes in gp120. 11th KUMAMOTO AIDS Seminer · GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 6-8, 2010.
 72. Masuda A, Nomura W, Urabe A, Tamamura H. Effects of DNA binding and linker length on recombination of artificial zinc-finger recombinase. The 37th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2010. Yokohama, Japan, Nov10-12,2010.
 73. Nomura W, Ohashi N, Mori A, Narumi T, Tanaka T, Masuda A, Tsutsumi H, Tamamura H. Novel Tag-probe Pairs for Fluorescent Imaging of Proteins in Living Cells. 5th International Peptide Symposium. Kyoto, Japan, Dec 4-9, 2010.
 74. Nomura W, Tanaka T, Masuda A, Narumi T, Tamamura H. Development of a Bivalent Ligand for a Chemokine Receptor CXCR4 by Utilizing Polyproline Helix as a Linker. 5th International Peptide Symposium. Kyoto, Japan, Dec 4-9, 2010.
 75. Narumi T, Bode JW, Tamamura H. α,α -Dichloroisoxazolidinones for The Synthesis and Chemoselective Peptide Ligation of α -Peptide α -Ketoacids. 5th International Peptide Symposium. Kyoto, Japan, Dec 4-9, 2010.
 76. Hashimoto C, Narumi T, Nomura W, Yamamoto N, Tamamura H. Synthesis and Evaluation of CXCR4-derived Peptides Targeting the Development of AIDS Vaccines. 5th International Peptide Symposium. Kyoto, Japan, Dec 4-9, 2010.
 77. Nomura W, Masuda A, Okuda T, Barbas III CF, Tamamura H. Kinetic Analysis of Split DNA Methylase in DNA Recognition and Methylation. 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010). Hawaii, USA, Dec 15-20, 2010.
 78. 玉村啓和. ペプチド化学を基盤としたケミカル&センシングバイオロジー. 第5回ケミカルバイオロジー・第2回センシングバイオロジーシンポジウム. 東京, 2010年2月23日.
 79. 玉村啓和. ケミカルバイオロジーを基盤とした抗 HIV 剤の創製. 創薬懇話会 2010 蔵王. 次世代を担う若手のためのメディシナルケミストリーフォーラム. 宮城, 2010年11月12-13日.
 80. 野村 渉, 玉村啓和. Zinc Finger 融合酵素を用いた革新的ウイルスゲノム改変技術の開発. 第58回日本ウイルス学会学術集会. 徳島, 2010年11月7-9日.
 81. 野村 渉, 中原 徹, 大矢亜紀, 大庭賢二, 田中智博, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和. 合成抗原ペプチドによる HIV-1 gp41 の三量体構造を認識する抗体の誘導. 日本薬学会第130年会. 岡山, 2010年3月28-30日.
 82. 鳴海哲夫, 落合千裕, 山田裕子, 吉村和久, 原田恵嘉, 大橋南美, 野村 渉, 松下修三, 玉村啓和. HIV-1 外被タンパク質 gp120 の構造変化誘起を指向した低分子 CD4 ミミックの構造活性相関研究. 日本薬学会第130年会. 岡山, 2010年3月28-30日.
 83. 鳴海哲夫, 清家俊輔, 野村 渉, 玉村啓和. 新規アミド結合等価体クロロアルケン型ジペプチドイソスターの合成研究. 日本薬学会第130年会. 岡山, 2010年3月28-30日.
 84. 大橋南美, 野村 渉, 鳴海哲夫, 奥田善章, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 吉田清嗣, NE. Lewin, PM. Blumberg, 玉村啓和. 蛍光を用いた

- PKC リガンド結合評価法の開発. 日本薬学会第 130 年会. 岡山, 2010 年 3 月 28-30 日.
85. 田中智博, 野村 渉, 鳴海哲夫, 玉村啓和. 二価型 CXCR4 リガンドの創製と二量体構造解析への応用. 日本薬学会第 130 年会. 岡山, 2010 年 3 月 28-30 日.
 86. 橋本知恵, 野村 渉, 田中智博, 中原 徹, 鳴海哲夫, 大庭賢二, 村上 努, 山本 直樹, 玉村啓和. エイズワクチンを指向した宿主受容体 CXCR4 由来抗原分子の創製. 日本薬学会第 130 年会. 岡山, 2010 年 3 月 28-30 日.
 87. 増田朱美, 野村 渉, 大庭賢二, 奥田 毅, Barbas, III Carlos F., 山本直樹, 玉村啓和. 標的配列特異的 DNA 組換え酵素の構築を目指した亜鉛フィンガータンパク質の応用. 日本薬学会第 130 年会. 岡山, 2010 年 3 月 28-30 日.
 88. 野村 渉, 大橋南美, 蓑 友明, 森 あつみ, 鳴海哲夫, 増田朱美, 堤 浩, 玉村啓和. 新規蛍光イメージングツールの創出: クロスリンク型 ZIP タグ-プローブペアの開発. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回年会. 横浜, 2010 年 5 月 18-19 日.
 89. 鳴海哲夫, 清家俊輔, 野村 渉, 玉村啓和. 新規アミド結合等価体の創製研究. クロロアルケン型ジペプチドイソスターの合成研究. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回年会. 横浜, 2010 年 5 月 18-19 日.
 90. 田中智博, 橋本知恵, 小森谷真央, 野村 渉, 鳴海哲夫, 吉村和久, 松下修三, 村上 努, 駒野 淳, 大庭賢二, 山本直樹, 玉村啓和. リバースからフォワードへケミカルゲノミクスを活用した抗 HIV 剤の創製. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回年会. 横浜, 2010 年 5 月 18-19 日.
 91. 田中智博, 野村 渉, 鳴海哲夫, 増田朱美, 玉村啓和. 堅固なリンカーを有する二価結合型 CXCR4 リガンドの開発と応用. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回年会. 横浜, 2010 年 5 月 18-19 日.
 92. 橋本知恵, 野村 渉, 中原 徹, 田中智博, 堤 浩, 長谷山正樹, 大庭賢二, 鳴海哲夫, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和. HIV 侵入の動的超分子機構を基にしたエイズワクチン開発. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回年会. 横浜, 2010 年 5 月 18-19 日.
 93. 増田朱美, 野村 渉, 奥田 毅, 玉村啓和. 亜鉛フィンガー融合型 DNA 組換え酵素のデザイン. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回年会. 横浜, 2010 年 5 月 18-19 日.
 94. 小森谷真央, 村上 努, 鈴木慎太郎, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 マトリックスタンパク質を基にした新規抗 HIV ペプチドの創出. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回年会. 横浜, 2010 年 5 月 18-19 日.
 95. 田中智博, 玉村啓和. GPCR 2 量体構造解析を指向したツールの開発. 第 9 回バイオテクノロジー国際会議. 2010 年 6 月 30 日.
 96. 野村 渉, 田中智博, 増田朱美, 鳴海哲夫, 玉村啓和. 2 価結合型リガンドの新規デザインによる CXCR4 の細胞表面における機能解析. 第 4 回バイオ関連化学シンポジウム. 大阪, 2010 年 9 月 24-26 日.
 97. 野村 渉, 相馬 晃, 中原 徹, 大庭賢二, 田中智博, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-gp41 の三量体構造に特異的な中和抗体を誘導する人工抗原ペプチド. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.
 98. 鳴海哲夫, 清家俊輔, 野村 渉, 玉村啓和. 新規アミド結合等価体クロロアルケン型ジペプチドイソスターの合成研究. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.
 99. 鳴海哲夫, 新井啓之, 落合千裕, 尾崎太郎, 吉村和久, 原田恵嘉, 野村 渉, 松下修三, 玉村啓和. HIV 外被タンパク質 gp120 の構造変化誘起を指向した低分子 CD4 ミミックの創製. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.
 100. 橋本知恵, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 侵入機構を基にした宿主細胞タンパク質由来抗原分子の創製. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.
 101. 増田朱美, 野村 渉, 卜部亜里沙, 玉村啓和. 亜鉛フィンガー融合酵素による配列特異的 DNA 組換え反応効率の検討. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.
 102. 小森谷真央, 村上 努, 田中智博, 鈴木慎太郎, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 マトリックスタンパク質を基にした新規抗 HIV ペプチドの創出. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.
 103. 尾崎太郎, 田中智博, 鳴海哲夫, 新井啓之, 大橋南美, 橋本知恵, 野村 渉, 村上 努, 玉村啓和. 二核亜鉛錯体型 CXCR4 アンタゴニストの構造活性相関研究. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.

104. 森 あつみ, 野村 渉, 鳴海哲夫, 大橋南美, 玉村啓和. 細胞内タンパク質の挙動解明を志向したタグ・プローブシステムの開発. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.
105. 野村 渉, 中原 徹, 橋本知恵, 大庭賢二, 相馬 晃, 田中智博, 鳴海哲夫, 山本直樹, 玉村啓和. HIV 侵入の動的超分子機構を模倣した立体構造特異的人工抗原分子の創製. 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム. 愛知, 2010 年 11 月 1-2 日.
106. 鳴海哲夫, 清家俊輔, 尾崎太郎, 新井啓之, 野村 渉, 玉村啓和. 有機銅試薬によるクロロアルケン型ジペプチドイソスターの合成研究. 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム. 愛知, 2010 年 11 月 1-2 日.
107. 小森谷真央, 村上 努, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. マトリックスタンパク質を基にした新規抗 HIV ペプチド. 第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 京都, 2010 年 11 月 17-19 日.
108. 鳴海哲夫, 新井啓之, 落合千裕, 吉村和久, 原田恵嘉, 野村 渉, 松下修三, 玉村啓和. HIV-1 外被タンパク質 gp120 の構造変化誘起を指向した低分子 CD4 ミミックの構造活性相関研究. 第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 京都, 2010 年 11 月 17-19 日.
109. 村上 努, 小森谷真央, 鈴木慎太郎, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. 細胞膜透過性 MA 部分ペプチドライブラリーを用いた新規抗 HIV-1 ペプチドの探索と創出. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会. 徳島, 2010 年 11 月 7-9 日.
110. 近藤麻美, 野村 渉, 玉村啓和, 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 回日本ウイルス学会学術集会. 徳島, 2010 年 11 月 7-9 日.
111. 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 渉, Maddali K, Pommier Y, 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, 2010 年 11 月 24-26 日.
112. 鳴海哲夫, 新井啓之, 落合千裕, 尾崎太郎, 吉村和久, 原田恵嘉, 野村 渉, 松下修三, 玉村啓和. HIV 外被タンパク質 gp120 の構造変化誘起を指向した低分子 CD4 ミミックの創製. 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 2010 年 11 月 24-26 日.
113. 橋本知恵, 鳴海哲夫, 野村 渉, 中原 徹, 田中智博, 大庭賢二, 相馬 晃, 長谷山正樹, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 侵入過程の動的超分子機構を基にした新規エイズワクチンの創製. 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 2010 年 11 月 24-26 日.
114. 小森谷真央, 村上 努, 鈴木慎太郎, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 マトリックスタンパク質を基にした新規抗 HIV ペプチドの創出. 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 2010 年 11 月 24-26 日.
115. 尾崎太郎, 田中智博, 宮内浩典, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 野村 渉, 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, 2010 年 11 月 24-26 日.
116. 高橋秀宗, 飛梅実, 金子恵子, 巽正志, 佐多徹太郎. HIV-1 広域中和抗体誘導抗原の開発. 第 58 回日本ウイルス学会総会 2010. 11.
117. 高橋秀宗, 飛梅実, 金子恵子, 巽正志, 佐多徹太郎. HIV-1 広域中和抗体誘導抗原の開発. 第 14 回ワクチン学会総会 2010.12.
118. Takahashi, H., Tobiume, M., Sata, T. Immunization with virus-like particles of human immunodeficiency virus type 1 produces neutralizing antibodies against subtype B pseudoviruses. AIDS vaccine 2010 conference. Atlanta, USA, September, 2010
119. 三隅 将吾, 野崎清輝, 松本 浩和, 甲斐光, 松浦 薫, 高橋 義博, 増山 光明, 杉本 幸彦, 高宗 暢暁, 庄司 省三. Tetragalloyl-D-Lysine Dendrimer (TGDK)を用いた粘膜ワクチン開発 平成 22 年度 日本生化学会九州支部例会 2010/05
120. 三隅将吾, 大坪 靖治, 野崎 清輝, 八城 勢造, 高橋 義博, 増山 光明, 宗岡 篤信, 洲加本 孝幸, 福崎 好一郎, 杉本 幸彦, 高宗 暢暁, 庄司 省三. HIV 感染防止粘膜ワクチンの創製-Absolute rejection vaccine を目指して第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 2010 年 11 月 24-26 日
121. 工藤康史, 城戸啓嗣, 大坪靖治, 高橋義博, 増山光明, 宗岡篤信, 杉本幸彦, 高宗暢暁, 庄司省三, 三隅将吾 中国産アカゲザルへの馴化を目的とした SIV の増殖適応変異の解析 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総

- 会. 東京, 2010 年 11 月 24-26 日
122. 八城勢造、野崎清輝、三隅将吾、高橋義博、増山光明、杉本幸彦、高宗暢暁、庄司省三 HIV defense vaccine により誘導される抗 gp140 抗体の交叉免疫誘導 第 58 回日本ウイルス学会総会 2010. 11.
 123. 工藤康史、城戸啓嗣、大坪靖治、杉本幸彦、高宗暢暁、庄司省三、三隅将吾 中国産アカゲザルへの馴化を目的とした SIV の増殖適応変異に関する研究 第 27 回日本薬学会九州支部大会 2010/12
 124. 甲斐光、高宗暢暁、杉本幸彦、庄司省三、三隅将吾 Tetragalloyl-D-Lysine Dendrimer(TGDK)の M 細胞標的能の検討 第 27 回日本薬学会九州支部大会 2010/12
 125. 松浦薫、高宗暢暁、杉本幸彦、庄司省三、三隅将吾 M 細胞標的 HIV 粘膜ワクチンの開発のための基礎研究 第 27 回日本薬学会九州支部大会 2010/12
 126. 中村仁美、五十嵐樹彦、三浦智行：相同組換えによって作製した新規サル／ヒト免疫不全ウイルスの遺伝子解析、第 149 回日本獣医学会学術集会、2010 年 3 月 26-28 日、東京.
 127. S. Iwami, Y. Takeuchi, T. Igarashi and T. Miura: Estimate of viral productivity and infectivity in vitro. KSIAM, April 24-25, 2010, Chungnam National University.
 128. S. Iwami, Y. Takeuchi, T. Igarashi and T. Miura: Estimate of viral productivity and infectivity in vitro. CMPD3, May 31- June 4, 2010, Bordeaux, France.
 129. 中村仁美、五十嵐樹彦、三浦智行：相同組換えによって作製した新規サル／ヒト免疫不全ウイルスの遺伝子解析、第19回サル疾病ワークショップ、2010年7月3日、神奈川.
 130. S. Iwami, M. Horiike, T. Miura and T. Igarashi: Contribution of Long-Lived Productively Infected Cells in SIV Infection. SIAM Conference on Life Science, July 12-15, 2010, Pittsburgh, Pennsylvania.
 131. 岩見真吾、多田哲子、五十嵐樹彦、三浦智行：計算ウイルス学・免疫学の展開-ウイルス感染力推定法の開発-、日本応用数理学会、2010 年 9 月 8 日、東京.
 132. 岩見真吾、堀池麻里子、三浦智行、稲葉寿、守田智、五十嵐樹彦：SIV 感染アカゲザルによる HAART 治療モデルのデータ解析とその理論、第 20 回日本数理生物学会、2010 年 9 月 14 日、札幌.
 133. 岩見真吾、多田哲子、三浦智行：保存量を用いたウイルス感染力推定法の開発、日本数学会、2010 年 9 月 24 日、名古屋.
 134. 岩見真吾、多田哲子、五十嵐樹彦、三浦智行：数理モデルによるウイルス感染力推定法の開発、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、2010 年 11 月 7 日-9 日、徳島.
 135. 大附寛幸、藤田泰久、小林剛、三浦智行、五十嵐樹彦：新規組換え技術による R5 指向性 clade C env を持つサル指向性 HIV-1 の創出、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、2010 年 11 月 7 日-9 日、徳島.
 136. 高原悠佑、松岡佐織、石井洋、堀池麻里子、三浦智行、五十嵐樹彦、俣野哲朗：サルエイズモデルにおける HAART 実施前後の CTL 反応の比較、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、2010 年 11 月 7-9 日、徳島.
 137. 仲宗根咲子、松山めぐみ、小林剛、三浦智行、五十嵐樹彦：マクロファージにおける霊長類レンチウイルス出芽様式の超微形態学的解析、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、2010 年 11 月 7-9 日、徳島.
 138. 堀池麻里子、松山めぐみ、安井美加、小林剛、三浦智行、五十嵐樹彦：多剤併用療法実施下のサルエイズモデルにおけるリンパ節内でのウイルス新規感染の可能性、第 58 回日本ウイルス学会学術集会、2010 年 11 月 7-9 日、徳島.
 139. 三浦智行：霊長類エイズモデル研究の新展開、第 6 回霊長類医科学フォーラム、2010

年 11 月 18 日、つくば。

実用新案特許 該当なし

140. 岩見真吾、堀池麻里子、三浦智行、五十嵐樹彦：SIV 感染アカゲザルによる HAART 治療モデルのデータ解析、第 24 回日本エイズ学会学術集会、2010 年 11 月 24-26 日、東京。
141. 中村仁美、大附寛幸、松田健太、小林剛、五十嵐樹彦、三浦智行：相同組換えによって作製した新規サル指向性ヒト免疫不全ウイルスの遺伝子解析、第 24 回日本エイズ学会学術集会、2010 年 11 月 24-26 日、東京。
142. 藤田泰久、大附寛幸、小林剛、三浦智行、五十嵐樹彦：新規組換え技術による CCR5 指向性 clade C HIV-1 株の env 領域を持った SHIV の作製、第 24 回日本エイズ学会学術集会、2010 年 11 月 24-26 日、東京。

その他 該当なし

H. 知的所有権の取得状況

特許取得

1. 特許出願：「ワクシニアウイルスベクターおよびセンダイウイルスベクターからなるプライム／ブーストワクチン用ウイルスベクター」出願番号：特願 2010-237954 号
2. 特許取得：「高度安全性痘瘡ワクチンウイルスおよびワクシニアウイルスベクター」出願番号 2006-511272
3. パラミクソウイルスベクターを用いた経鼻噴霧型結核ワクチン (PCT/JP2010/069435)
4. 国際特許申請 (米国)、KPCT011：医薬組成物を製造する方法：高久洋、鈴木友幸、チャンミンウー、山本典生、若林一夫、千葉工業大学平：22 年 9 月 10 日
5. 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)
6. HIV 立体構造認識抗体誘導ペプチド抗原、及びその合成方法：国際出願番号 PCT/JP2010/003280

II. 分担研究報告

生ワクチンにより誘導される感染防御の解析

研究分担者 森 一泰（国立感染症研究所 主任研究官）

研究協力者 佐藤 洋隆（国立感染症研究所 流動研究員）

研究要旨

糖鎖修飾変異株Δ5Gは、野生株 SIVmac239 によるチャレンジ感染をほぼ完全に制御する防御免疫を誘導する。そのワクチン効果は、ウイルスの多様性および変異性にも対応することから、Δ5G 感染モデルは HIV ワクチン開発研究に必要な防御免疫の解明に重要な役割を果たすことが期待される。本研究は、Δ5G 感染により誘導される宿主応答を解析し、SIV 感染防御に働く宿主応答を理解することを目的とする。これまでの研究から、細胞性免疫、液性免疫のいずれも感染防御との相関が見られなかった。Δ5G 感染により誘導される多様な SIV の感染を抑制する宿主応答は、新たなウイルス感染制御の機序による可能性が考えられる。そこでアカゲザル遺伝子発現プロファイルの解析により、Δ5G 感染ザル、チャレンジ感染を制御したサルに特異的に発現が異なる遺伝子を同定し、感染制御との関係を明らかにする。本年度は、末梢単核球に発現する遺伝子発現の有用性、解析方法の検討を行った。Δ5G 感染、チャレンジ感染防御に伴って誘導される遺伝子プロファイルの解析のために、未感染ザル、ワクチン未接種ザルへの SIVmac239 感染を比較解析群とした。HIV/SIV 感染の発症機構との関連が示唆される感染による自然免疫系の活性化と関連して SIVmac239 感染に特異的な I 型インターフェロン誘導遺伝子群、ケモカイン遺伝子群、TLR 遺伝子群の発現の上昇、Δ5G 感染特異的な発現の相違が明らかとなった。Δ5G 感染の慢性期における非常に低レベルの感染と関連する免疫細胞として Treg の役割が示唆された。さらにウイルス感染制御に働く免疫細胞として NK 細胞の重要性が示唆される結果が得られた。

A. 研究目的

HIV ワクチン臨床研究では、ワクチンの安全性の観点から種々のベクターを用いて HIV 抗原を発現し、HIV 特異的獲得免疫を誘導し、HIV 感染を抑制するワクチンの開発研究が重点的に行われている。しかしワクチンによる感染抑制を示す結果は得られていない。感染防御に働く宿主免疫として、抗体、細胞性免疫の役割が推測されているが、感染制御を実現する免疫の詳細は未解明のままである。このような状況から、ワクチンの開発には、HIV 感染を制御する免疫、宿主応答の理解が求められている。実際、HIV 感染制御と関連する免疫の研究は、HIV ワクチン基礎研究の柱となっている。HIV 暴露非感染コホート、長期未発症 HIV 感染コホートの研究、SIV 自然感染における SIV 感染、エイズ動物モデルにおける低病原性株

生ワクチンの研究等が行われている。我々は、高病原性株 SIVmac239 と糖鎖欠失変異株Δ5G を用いた感染実験からΔ5G は極めて低い病原性を有することを明らかにした。Δ5G は生ワクチンとして極めて強力な感染防御能を誘導する。サブタイプが異なるウイルス株の高容量の静脈内接種による感染を制御した。HIV ワクチンに求められる多様なウイルスに対する感染防御免疫の存在を明らかにした。ウイルス感染の解析から、ワクチンにより誘導された感染防御に働く宿主応答は、初期感染期と慢性感染期で異なることが明らかとなった。慢性期の感染制御には CD8+細胞に依存し個体間で感染制御が異なっていた。初期感染期の感染抑制により、ワクチン群全頭においてチャレンジ後 10 週まで血中ウイルス量は検出限界以下となった。本研究では、このチャレンジウイルスに

よる初期感染を抑制する宿主応答を明らかにすることを目的にマイクロアレイによる宿主遺伝子発現の解析を行った。

B. 研究方法

アカゲザル

ビルマ、ラオス原産の育成ザル、オス、B ウイルス、SRV、STLV、SIV に対する抗体が陰性、培養リンパ球における SIV 増殖性が確認されたサルを用いた。

糖鎖欠失変異ウイルスΔ5G

SIVmac239 の gp120 には 23 カ所の N 結合型糖鎖付加部位が存在する。そのうち 5 カ所の付加部位の Asn を Gln に置換し、糖鎖を欠失させた。

チャレンジウイルス SIVmac239

プロウイルス DNA をトランスフェクションにより培養細胞(SW480 または COS-1)に発現させウイルスを作成、アカゲザル培養リンパ球で増殖し、感染実験用ウイルスストックを作成した。

PBMC サンプル

4 頭のアカゲザルに生ワクチンとしてΔ5G (100 TCID₅₀ 静脈内接種)を感染させたのち、SIVmac239 をチャレンジ感染(1000 TCID₅₀ 静脈内接種)し、3 日後の PBMC をサンプルとして用いた。また、比較対象として、5 頭の SIVmac239 感染ザル PBMC (感染後 1 週、40 週) 6 頭のΔ5G 感染ザル PBMC (感染後 1 週、40 週)、5 頭の子感染ザルの PBMC を用いた。

RNA 抽出

液体窒素保存された PBMC を 37°C 水浴で解凍し、QIAGEN RNeasy mini kit を用いて total RNA を抽出、DNase 処理、精製した。精製された total RNA は Agilent 2100 バイオアナライザを用いて品質の確認を行った。

cDNA、cRNA 合成およびラベル化

サンプルとしてそれぞれ精製 total RNA 100ng を使用した。Agilent 社のキットを使用し cDNA 合成、cRNA 合成およびラベル化を行った。実験操作は Agilent 社のプロトコルに従った。

DNA マイクロアレイ

ラベル化された cRNA を Agilent M. mulatta (Rhesus) Oligo Microarray v2 (#026806) にハイブリダイズし、43,663 プローブについて PBMC

の遺伝子発現を測定した。プローブと結合した cRNA の定量は Agilent 社製マイクロアレイスキャナーにより行い、GeneSpring GX11 を用いて各 array 間の結合効率の標準化を行った。標準化したデータを同条件のサルごとに平均化して各条件の値とした。

Heatmap 解析

遺伝子リスト (I 型インターフェロン誘導遺伝子、T 細胞、Th17、Treg、B 細胞、NK 細胞、抗原提示細胞、TLR、ケモカイン) は、文献、遺伝子解析ソフト Ingenuity Pathway Analysis (IPA)、遺伝子データベース等を利用して収集し、全プローブリストから抽出したものを各遺伝子リストとして作成した。作成したリストを GeneSpring GX11 にインポートし、クラスタリング解析により heatmap を作成した。また、各遺伝子リストについて Fold change > 2.0、ANOVA test (post hoc: Turkey HSD) p < 0.05 の条件で統計的有意差を検定した。

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国立感染症研究所、医薬基盤研究所、両動物実験委員会が定めたルール、ガイドラインに従った。動物実験開始に際しては事前に関連する動物実験申請について国立感染症研究所、医薬基盤研究所、両動物実験委員会による審査・承認を受けた。

C. 研究結果

Δ5G 感染ザルは、SIV チャレンジ感染を初期感染がほとんど検出されない極めて高い感染防御免疫を誘導する。本研究では、この感染防御免疫と関連する遺伝子の同定を目的に、末梢単核球を用い、チャレンジ感染前後の感染ザルにおける遺伝子発現の特徴について解析を行った。Δ5G 感染後 40 週、チャレンジ感染後 3 日のサンプルがチャレンジ前後に対応する。比較コントロール群として、感染抑制が起こらない SIVmac239 感染後 1 週、非感染ザル、Δ5G 感染後 1 週を用いた。

インターフェロン関連遺伝子

BST-2 や APOBEC3G、TRIM5a らの宿主遺伝子は、HIV、SIV の感染抑制に働く。これらはいずれも I 型インターフェロンにより転写誘導される I 型インターフェロン誘導遺伝子であることから、HIV、SIV 感染制御における I 型インターフェロンおよび I 型

インターフェロン誘導遺伝子の役割が注目されている。そこで、病原性SIVmac239感染、生ワクチン株Δ5G感染、Δ5G感染ザルへSIVmac239チャレンジ感染におけるI型インターフェロン関連遺伝子について解析を行った。SIVmac239感染1週間後では、I型インターフェロン誘導遺伝子MX1、IFIT1、OAS1、IFIT3、およびその転写を活性化するSTAT1 2、STAT1の発現が顕著に増加していた(図1)。Δ5G感染1週間後においてもSIVmac239感染とほぼ同様の遺伝子発現の増加が確認されたが発現レベルは低い傾向が見られた。MX1、IFIT1、OAS1、IFIT3の遺伝子発現は、SIVmac239感染後40週においてΔ5G感染後40週、チャレンジ感染後3日と比較して高い傾向が見られた。

Treg、T細胞関連遺伝子

T細胞表面に発現するCD3、CD4、CD8の遺伝子発現は非感染と比較してSIVmac239感染40週で発現が低下し、Δ5G感染40週ではあまり低下しない傾向が見られたが、いずれも有意な差は見られなかった(図2)。

HIV、SIVの感染では免疫活性化がウイルスの持続感染の促進に働いていることが報告されていることから、活性化した免疫の抑制的に働く調節性T細胞(Treg)関連遺伝子の解析を行った。ENTPD1(CD39)、IL2RB、はΔ5G感染後40週、チャレンジ感染後3日でそれ以外の群と比べ高い発現が見られた。TGFB1、IL10、STAT5BはΔ5G感染後40週、チャレンジ感染後3日、SIVmac239感染後40週で高い発現が見られた(図3)。TGF- β はTregの分化誘導に必須である。免疫抑制性サイトカインIL-10はTregが放出する。Treg分化に働く転写因子FOXP3の遺伝子は、Δ5G感染1週、40週およびチャレンジ感染において発現が高い傾向が見られた。Treg表面に発現するCD25(IL-2Ra)の遺伝子発現はSIVmac239感染40週で低下する傾向が見られたが、IL-2Rb遺伝子はΔ5G感染後40週、チャレンジ感染後3日に有意に遺伝子発現が増加していた。これらの結果からΔ5G感染40週からチャレンジ感染3日では、SIVmac239感染と比べ、Tregの増加、機能の上昇が推察された。

Th17関連遺伝子

腸管粘膜でのHIV/SIVの標的細胞となっているTH17の関連遺伝子について解析を行った。IL6R、RORC、IL-2R、CCR6、IL23A、IL17RE、TNF、IL1R1、IL13RA1、IL2RBの遺伝子発現においてウイルス感染群の間に有意な違いが見られた(図4)。なお、IL-17、IL-2、IL-23は発現絶対量が低く定量的に

検出が出来なかった。TGF- β とともにTh17分化に必要なIL-6の遺伝子発現はSIVmac239感染40週、Δ5G感染40週、チャレンジ感染で非感染と比べて低い発現傾向を示し、そのレセプターであるIL-6Rの発現は有意に低下していた。またTh17分化と関わる転写因子RORC(ROR γ t)遺伝子の発現は、SIVmac239感染後40週で発現が低く、Δ5G感染1週および非感染で高かった。これらの結果は、Δ5G感染とTh17の誘導との関連性を示唆した。

B細胞関連遺伝子

B細胞の関連遺伝子CD19、CD20、CD22、CD80の発現はSIVmac239感染40週で顕著に高い結果が得られた(図5)。SIVmac239の慢性感染におけるB細胞の増加、活性化を反映すると考えられた。Δ5G感染4、およびチャレンジ感染ではこれらのB細胞関連遺伝子発現の増加は見られなかった。

抗原提示細胞、TLR関連遺伝子

抗原提示細胞の関連遺伝子ではCD1c、FCGR3、CD11c、CD83、CD14、CD274の発現に有意な差が見られた(図6)。Δ5G感染による感染防御との関連性からは、CD83、CD14遺伝子の発現が注目された。CD14+単球、CD83+抗原提示細胞の役割が示唆される。CD1d+NKT細胞がチャレンジ感染後1日で高い傾向が見られた。

Toll-like receptor (TLR)は単球、DC等の抗原提示細胞での発現が高い。関連遺伝子についての解析からMYD88、TLR8、TLR7、TLR2、TLR4、TRAF6、TLR3、IRAK1、TLR5、TLR9、TLR10の発現に有意な差が見られた(図7)。SIVmac239の感染1週でTLR2、TLR3、TLR4、TLR7、TLR8、MYD88発現が高いのに対し、チャレンジ感染ではTLR2、TLR4、TRAF6でのみ有意に高い遺伝子発現が見られた。一方、SIVmac239感染40週ではTLR9およびTLR10の発現が高かったが、TLR2、TLR4発現には変化は見られなかった。このことからSIVmac239感染とチャレンジ感染では異なるTLR発現の誘導または、TLR発現の異なる細胞の誘導が起こっている可能性が示唆される。

NK細胞関連遺伝子

NK細胞の関連遺伝子ではgranzyme B(GZMB)、perforin(PRF1)、NKG2D、NCR1、NCR3の発現にSIVmac239感染、Δ5G感染、チャレンジ感染後3日の間に有意な差が見られた(図8)。特に注目されたのは、NKレセプターKLRCC1(NKG2A)、NCR1(NKp46)遺伝子の発現がΔ5G感染、チャレンジ感染後3日で非感染群と比べ高く、NK細胞の表面

抗原CD56遺伝子の発現がSIVmac239感染で低下していた。NKレセプターNKp30の遺伝子NCR3の発現もΔ5G感染、チャレンジ感染後3日で非感染、SIVmac239感染と比べ高かった。これらの結果は、Δ5G感染の制御、チャレンジ感染の防御におけるNK細胞の役割を示唆する。

ケモカイン関連遺伝子

免疫細胞の免疫組織間、感染組織への遊走性を規定するケモカインとケモカインレセプター遺伝子について解析を行った。ほとんどの遺伝子においていずれかの群との間に有意な差が認められた(図9)。SIVのレセプターであるCCR5はSIVmac239感染1週でわずかに高かった。Δ5G感染とSIVmac239感染の違いと相関する遺伝子が注目された。CCR1、MCR-1、CCL1の発現はΔ5G感染1週、40週およびチャレンジ感染では高いがSIVmac239感染40週で低下していた。CCRL2、CCL28、CXCL9、CXCL11、CX3CR1は、SIVmac239感染1週においてのみ、CXCL12、CCL8、CXCL10は、SIVmac239感染1週、Δ5G感染1週において高い発現が見られた。CCRL2、CCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11はI型インターフェロン誘導遺伝子でもある。SIVmac239感染40週のみで高い遺伝子としてENC1(CCL28)、CCRL1、CXCR7が示された。I型インターフェロン発現誘導の違いによるものであると考えられた。

D. 考察

アカゲザルマイクロアレイによる感染制御ザルの遺伝子発現の解析は、SIV感染防御に働く遺伝子プロファイル、pathway、さらに感染防御に働く宿主応答の解明に導くことが期待される。今年度は、マイクロアレイ解析の有用性、実験材料としての末梢単核球の適性、解析方法について検討を行った。

末梢単核球の解析の有用性

マイクロアレイでは各遺伝子から転写されるRNAの量的変化の情報が得られる。感染制御に働く免疫細胞の頻度が低い場合、その発現量は大きくなければ有意な変化を検出することは難しい。SIV感染制御以外の免疫応答においても機能する遺伝子である場合、感染制御における変化を検出することはさらに難しくなる。例えばCTLの検出にはIFN- γ 、TNF- α 、IL-2、MIP-1bの遺伝子発現が用いられる。CTLの解析には抗原特異的的刺激に反応するCD8⁺T細胞における遺伝子発現が使われる。CTLの頻度は末梢単核球の1%以下であることから、

マイクロアレイによる検出は難しく、今回の結果においてもT細胞関連遺伝子に防御免疫と関連する遺伝子を同定することはできなかった。しかしELISPOT、細胞内サイトカイン解析法ではΔ5G感染ザルにおける感染制御と相関するSIV特異的T細胞は検出されていない。今回の解析結果から、Δ5G感染では病原性SIV感染とは異なる免疫応答が誘導され、感染制御後においても病原性SIV感染とも非感染とも異なる遺伝子発現が起こっていることが示された。さらに末梢単核球の免疫細胞においても十分に検出可能であることが明らかとなった。このことは、末梢単核球を構成する全身性免疫系、2次リンパ組織においてSIV感染防御に働く免疫が機能していることも示唆された。末梢単核球の解析の結果からSIV感染防御に関連する免疫の解明に繋がる手がかりが得られることが期待される。

ウイルス感染・感染制御と関連する各遺伝子リストによる解析

末梢単核球にはT細胞、B細胞、NK細胞、単球、DCが含まれる。各免疫細胞には免疫機能、分化・活性化の状態が異なる多様なサブセットが存在する。SIV感染の制御、チャレンジ感染に対する感染防御を調節に一部の免疫細胞が機能しているはずである。そこで、HIV/SIV感染と関連する免疫細胞の機能別に遺伝子リストを作成した解析をおこなった。

HIV/SIV感染に対し自然免疫の宿主応答としてインターフェロン産生細胞が感染部位に集積することが報告されている。本研究においてもSIVmac239感染後1週にI型インターフェロン誘導遺伝子群の顕著な遺伝子発現が検出された。Δ5G感染後1週においても同様の結果が得られた。しかし慢性感染において、これらの遺伝子発現はSIVmac239感染で検出されたが、Δ5G感染、チャレンジ感染後3日では非感染群と同レベルであった。この結果は、I型インターフェロン誘導遺伝子発現と関連する免疫の活性化はHIV/SIVの病原性感染の条件となっているという仮説と一致した。感染に対し誘導された免疫の抑制が感染制御と関連する。関連する免疫としてTreg関連遺伝子(FOXP3、TGFB1、IL10、IL2RB)の発現がΔ5G感染で顕著に検出された。

我々はΔ5G感染により誘導される防御免疫を構成する初期感染期に働く宿主応答の解析を行った。マイクロアレイ解析からは、Δ5G感染、チャレンジ感染において種々のNK関連遺伝子(NKp30、NKp46、NKG2A、CD56)の発現が確認された。

SIVmac239感染40週ではこれらの遺伝子発現が低いことから、 $\Delta 5G$ 感染により誘導・維持されている感染防御免疫としてNK細胞の重要性が示唆された。抗原提示細胞の関連遺伝子の解析からは、 $\Delta 5G$ 感染におけるCD14, CD83, CD33の遺伝子の高発現が明らかとなった。感染制御におけるDC、単球の役割が示唆される。単球/マクロファージ系細胞での発現が報告されているケモカイン関連遺伝子 (CCR1, MCP-1) の $\Delta 5G$ 感染における高発現の結果も感染制御におけるDC、単球の役割を示唆する。

E. 結論

末梢単核球の遺伝子解析を行い、非感染、SIVmac239 感染、 $\Delta 5G$ 感染およびチャレンジ感染間で遺伝子発現レベルが異なる多数の遺伝子を同定した。同定された遺伝子プロファイルから感染により活性化した免疫のホメオスタシスに働くTreg、単球、DC、マクロファージ、感染抑制に働く、NK細胞、CD8+細胞が示唆された。今後、これらの免疫細胞の遺伝子発現、免疫機能の解析を進めることにより $\Delta 5G$ 感染が誘導する感染防御の機序の解明が期待される。

F. 健康危険情報

特に該当する情報はなかった

G. 研究発表

論文発表

1. Chie Sugimoto, Satoru Watanabe, Taeko Naruse, Eiji Kajiwara, Teiichiro Shiino, Natsuko Umano, Kayoko Ueda, Hirotaka Sato, Shinji Ohgimoto, Vanessa Hirsch, Francois Villinger, Aftab A. Ansari, Akinori Kimura, Masaaki Miyazawa, Yasuo Suzuki, Naoki Yamamoto, Yoshiyuki Nagai, Kazuyasu Mori. Protection of macaques with diverse MHC genotypes against a heterologous SIV by vaccination with a deglycosylated live-attenuated SIV. *Plos One*. 5, e11678, 2010.

2. Taeko K. Naruse, Zhiyong Chen, Risa Yanagida, Tomoko Yamashita, Yusuke Saito, Kazuyasu Mori, Hirofumi Akari, Yasuhiro Yasutomi, Masaaki Miyazawa, Tetsuro Matano, Akinori Kimura. Diversity of MHC class I genes in Burmese-origin rhesus macaques. *Immunogenetics*. 62, 601, 2010.

学会発表

1. Kazuyasu Mori¹, Satoru Watanabe¹, Yohei Saito¹, Hirotaka Sato¹, Chie Sugimoto. A critical role of NK cells and effector CD8+ T cells for protective host response against heterologous SIV infection in rhesus macaques vaccinated with deglycosylated live attenuated SIV. 28th annual symposium on nonhuman primate models for AIDS. October, 2010, New Orleans, USA.
2. 糖鎖欠失変異による SIV の低病原性化のメカニズム 佐藤洋隆、杉本智恵、渡辺哲、齋藤陽平、永井美之、森 一泰 日本ウイルス学会、2010年、徳島
3. ウイルススパイクの糖鎖修飾の減少は SIV の細胞・組織トロピズムを変化させ生ワクチンとして防御免疫を誘導する 森 一泰、杉本智恵、横田恭子、鈴木康夫、山本直樹、永井美之、日本エイズ学会、2010年、東京
4. 糖鎖変異生ワクチンが誘導する防御免疫における CD8+細胞の役割 齋藤陽平、渡辺哲、杉本智恵、佐藤洋隆、山本直樹、永井美之、森 一泰 日本エイズ学会、2010年、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案特許 該当なし
3. その他 該当なし

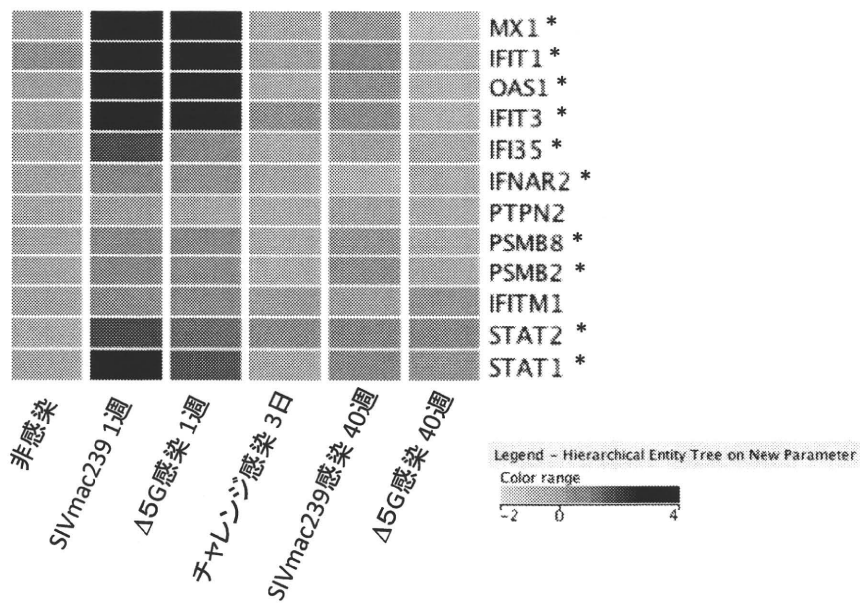


図1. I型インターフェロン関連遺伝子

* Fold change>2.0. ANOVA p,<0.05

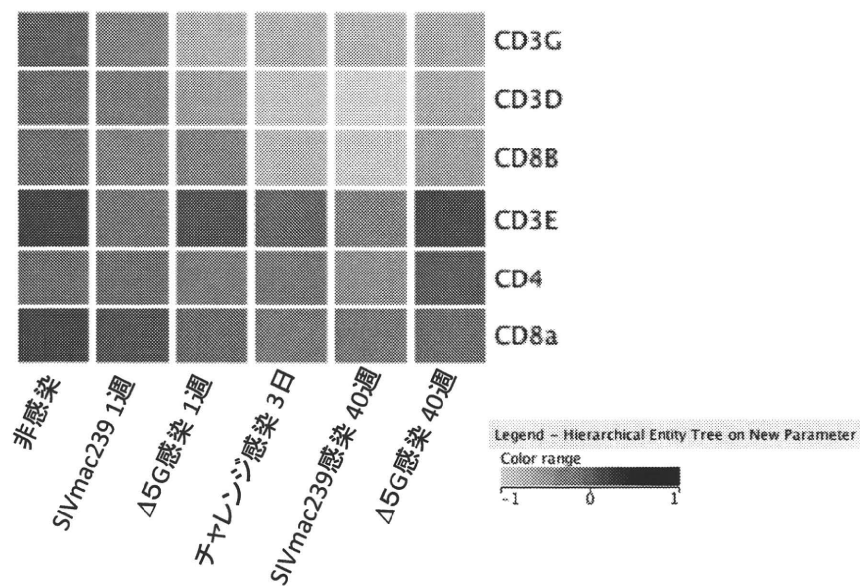


図2. T細胞関連遺伝子

* Fold change>2.0. ANOVA p,<0.05

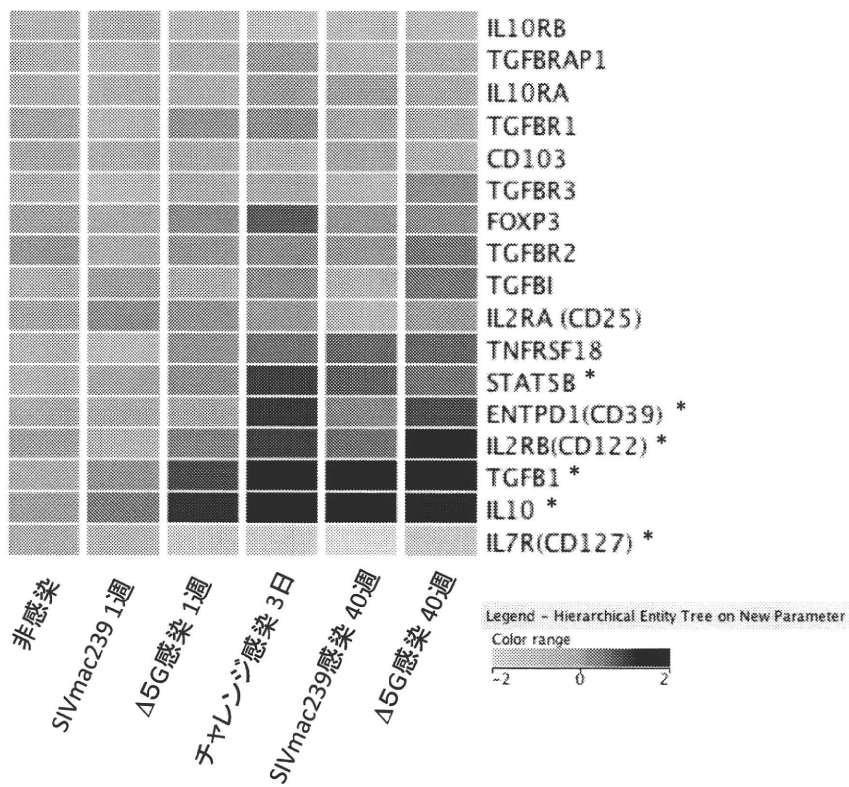


図3.Treg関連遺伝子

* Fold change>2.0. ANOVA p,<0.05

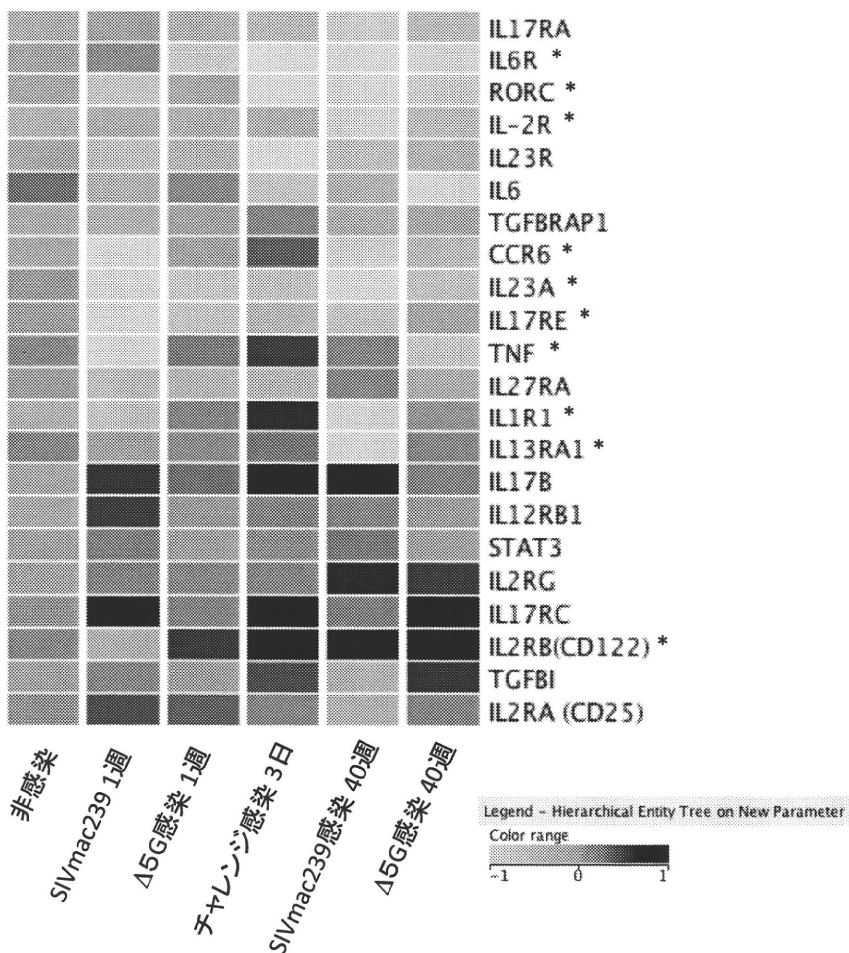


図4.Th17関連遺伝子

* Fold change>2.0. ANOVA p,<0.05

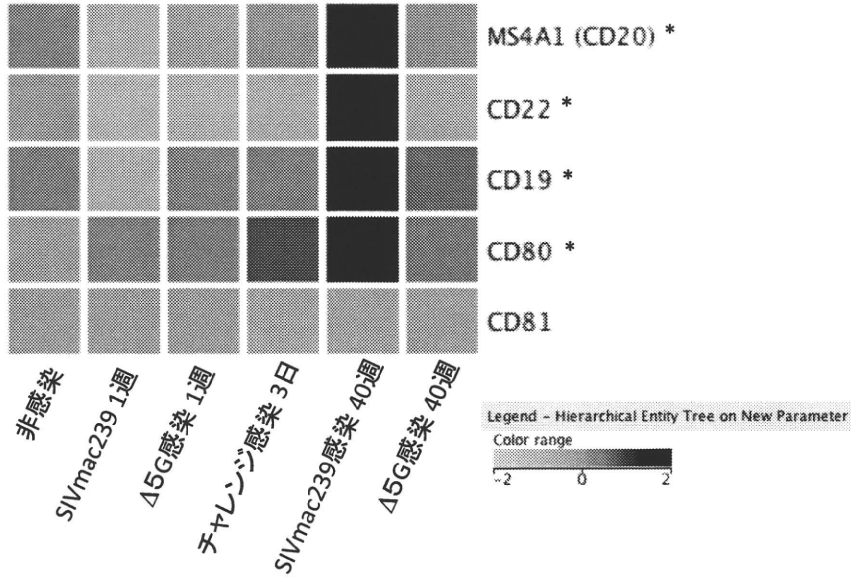


図5. B細胞関連遺伝子

* Fold change>2.0. ANOVA p,<0.05