

201124009B

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業

HIV 感染病態に関わる宿主因子 および免疫応答の解明

平成21年度～平成23年度 総合研究報告書

平成24年 3 月

研究代表者 横 田 恭 子

(国立感染症研究所)

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業

HIV 感染病態に関わる宿主因子 および免疫応答の解明

平成21年度～平成23年度 総合研究報告書

平成24年 3 月

研究代表者 横 田 恭 子

(国立感染症研究所)

目 次

| | |
|---|----|
| I. 総合研究報告書 | 1 |
| HIV感染病態に関わる宿主因子および免疫応答の解明 研究代表者： 横田 恭子 | |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 25 |
| III. 研究成果の刊行物・別刷 | 31 |

I. 総合研究報告書

HIV 感染病態に関わる宿主因子および免疫応答の解明

研究代表者 横田 恭子 国立感染症研究所免疫部 第一室長

研究要旨：

病態に関わる様々な研究対象をそれぞれ独自の手法で解析した結果、治療法開発に向けていくつかの重要な知見が蓄積された。宿主因子では、Vpu と BST-2 の相互作用、Vpu による BST-2 分解とそれに必要な補助因子の存在、DC で Vpx の標的となりうる新規タンパク、DNA 損傷を誘導する Vpr による integrase 非依存的なプロウイルス DNA の挿入とトポイソメラーゼ I の機能が明らかになった。ヒト化マウスの HIV-1 感染モデルでは、Vif や Vpu と宿主タンパクの生体内相互作用とウイルス増殖の関係が確認され、X4 型と R5 型 HIV-1 の同時感染において *in vitro* と同様 CXCR4⁺CCR5⁺CD4⁺記憶 T 細胞における R5 有意な感染が示された。一方、SLAM を標的とする MV Lenti による HIV 抑制性 Lenti が樹状細胞から T 細胞への感染伝播をも強く抑制すること、OX40/40L シグナルと CXCR4 細胞外領域の立体構造を認識する A120 抗体との組み合わせが HIV-1 感染を強く抑制するという知見が得られ、この様な抗 HIV 効果は、病態形成における iTreg の役割解明も含めてヒト化マウスモデルでも評価することが重要と思われる。また、コホート研究の成果として、Rac2 遺伝子の機能とハプロタイプの人種差による進化生物学的解析が進み、イントロン 5 の高発現型 T ハプロタイプがイタリア人曝露非感染者に、高発現型 C2 ハプロタイプがタイの長期未発症者に集積していることが明らかとなった。この様な遺伝子多型と病態の解析により、アジア人には稀な A1 グループのハプロタイプ T に G の加わった T2 ハプロタイプが HIV-1 感染者の病態と強く相関することが示され、量的・質的に飛躍的に増えた HLA と Gag アミノ酸変異情報と新たに開発した CTL エピトープ予測プログラムを活用することにより、CRF01_AE に感染したアジア人の遺伝的背景に基づく病態と CTL 免疫反応の分子レベルでの理解が可能となった。更に、病態進行の早い高 VL 量の日本人 HIV 感染者では、メモリー T 細胞の活性化・疲弊状態と関連して IL-2 の顕著な発現低下が二次的に特定のサイトカイン産生を低下させていることが明らかとなった。また、HIV 特異的 CTL の T 細胞受容体分子の構造と機能の関係、更にはインフルエンザウイルスエピトープとの交差反応性が明らかとなり、宿主免疫応答は、遺伝的な因子のみならず個体ごとの病原体感染に関する経験が次の感染においても影響を受けることが示唆された。

研究分担者

徳永研三（国立感染症研究所・主任研究官）
石坂幸人（国立国際医療センター研究所
・部長）
小柳義夫（京都大学ウイルス研究所・教授）
宮澤正顕（近畿大学医学部・教授）
田中勇悦（琉球大学医学部・教授）
神奈木真理（東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科・教授）
立川 愛（東京大学医科学研究所・助教）
有吉紅也（長崎大学熱帯医学研究所・教授）
上野貴将（熊本大学エイズ学研究中心
・准教授）

A. 研究目的

制御不能な HIV 増殖と潜伏感染リザーバーの存在はエイズ病態形成の主たる要因である。本研究班では、ウイルス制御に関わる宿主因子の同定とその作用機構の解明、HIV 感染後の病態形成に重要な役割を果たす多様な抗 HIV 免疫応答の解析を 2 本の柱とし、宿主因子を利用したウイルス増殖制御と有効な抗 HIV 免疫応答誘導による感染拡大・潜伏化の阻止をめざす。

B. 研究方法

宿主因子によるウイルス制御

1) ヒト宿主因子 BST-2/Tetherin の抗ウイルス機能と HIV-1 アクセサリータンパク Vpu による阻害機能発現機構について、両者の相互作用、Vpu が BST-2/Tetherin を標的とする細胞内部位の特定、細胞内分解経路を解析し、新規補助因子検索を行った。異なる HIV-1 サブタイプ由来 Vif の APOBEC3G (A3G) に対する阻害活性について比較検討した。また、ヒト樹状細胞 (DC) における HIV-2/SIV アクセサリータンパク Vpx にと相互作用するタンパクについて、HIV-1 ベクターウイルス粒子に Vpx タンパクを取込ませる系を確立し、DC におけるプロテオーム解析を行った。更に、HIV-1 感染者における病態進行と A3G 及び BST-2 の発現動態の相関性について検討した。(徳永)

2) 人工的な DNA 損傷誘導系として *I-SceI* 認識サイトを導入した THP-1 に *I-SceI* アデノウイルスを感染させて DNA 損傷サイトへのウイルス DNA の挿入頻度を定量 PCR で解析した。ウイルス挿入部位の遺伝子配列は境界部 (breakpoint) の PCR 増幅により決定した。NL4-3-luc/VSV-G を用い、DNA damage 薬を加えて感染効率の変化を調べた。Alu-PCR 法あるいは NeoR 遺伝子を持つウイルスを用いたコロニーアッセイ法で Integration 効率を測定し、linear-amplification-mediated (LAM)-PCR 法によってプロウイルス/ゲノム挿入部位の配列を解析した。HIV-1_{NLAD8} を integrase(IN)阻害剤存在下に MDM に感染させ、IN 非依存的なウイルス複製時の HIV-1 RNA コピー数を qRT-PCR 定量した。Vpr との結合タンパクとして同定したトポイソメラーゼ I および *SNF2h* を siRNA で発現抑制し、組換え Vpr タンパク添加による DNA 損傷誘導や Vpr のクロマチンへのロード量を評価した(石坂)。

3) ヒト PBMC 由来 cDNA と hrGFP 発現レンチウイルスベクターライブラリーを導入した細胞株(MT-4)を作製し、VSV-CFP 発現レンチウイルスベクターの感染に抵抗性の細胞を繰り返しソートして抵抗性 cDNA を単離した。臍帯血 CD34 陽性細胞を免疫不全 NOG 新生児マウスに移植してヒト化マウスを作製した。野生型と Vif 欠損 HIV-1(JR-CSF 株) あるいは Vpu 欠損 HIV-1AD8 株を感染させ、経時的に血中ウイルス RNA を測定した。脾臓 proviral DNA と血漿ウイルス RNA をクローン化して遺伝子配列の決定を行った。また、p24 抗体 (2C2;琉球大学田中勇悦博士より分与) 陽性ウイルス感染細胞における CD4 や BST2 などの細胞表面マーカーの変化を FACS 解析した。bi-molecular fluorescent complementation (BiFC)法による分

子間相互作用定量系を用いて BST2 変異体の Vpu に対する結合量を測定し、ウイルス放出抑制活性は 293 細胞へ BST2 変異体発現 DNA と感染性 HIV-1 DNA をコトランスフェクションして培養上清中のウイルス量を測定することにより評価した (小柳)。

4) イタリアコホートの HIV-1 曝露非感染者の抵抗性遺伝子として発見した *Rac2* 遺伝子イントロン 5 多型に関し、タイ・ランパンコホートの曝露非感染者と HIV-1 感染者群でも多型の存在を調べるとともに、群間で頻度差のあるハプロタイプの存在を、Haplotype Trend Regression (HTR)法により解析した。更に、luc 遺伝子発現ベクターを用い、*Rac2* 遺伝子イントロン 5 多型の各ハプロタイプ遺伝子の発現調節機能を解析した。高発現型の *Rac2* イントロンハプロタイプを持つ THP-1 細胞に siRNA を発現させ、HIV-1_{BaL} 株を感染させて上清中の p24 を定量し、IFN- α または LPS 刺激後の *Rac2*, CCR5, CXCR4, CCL3, CCL4, CCL5 各遺伝子の発現変動を、real-time PCR 法、Western blot 法、及び上清中タンパク質の ELISA 法により定量した。更に、イントロン 5 及び 3' 非翻訳領域 (UTR) のハプロタイプについて人種分布を解析して *Rac2* 遺伝子座全体のハプロタイプ系統樹を作製した。ランパンコホート HIV-1 感染者末梢血中 HIV-1 コピー数及び CD4 陽性 T リンパ球数と *Rac2* 遺伝子型を Bartlett 法で群間解析した。(宮澤)。

抗 HIV 免疫応答の解析

5) 純化した CCR5⁺CD4⁺記憶 T 細胞(CXCR4⁺) を *in vitro* で HIV-1_{NL-E} (X4) と HIV-1_{NLAD8-D} (R5) に感染させ、ウイルスの膜融合能、細胞内感染過程の経過を比較した。ヒト CD34 陽性細胞を免疫不全 NOJ マウスに移植してヒト化マウスを作製し、週齢に伴う T 細胞分化・活性化の変化を追って、あるいは異なる蛍光を発する組換え HIV-1_{NL-E} (EGFP) と HIV-1_{NLAD8-D} (DsRed) を単独あるいは重複感染させた時の感染細胞の分布や分化・活性化度を多重染色 FACS 解析した。また、野生型麻疹ウイルス(MV) envelope に被覆したレンチウイルスベクター(Lenti)を作製し、健常人の未刺激 T 細胞や LPS で成熟化させた SLAM 陽性 DC での遺伝子導入効率を VSV-G 被覆 Lenti と比較し、MV 被覆あるいは VSV-G 被覆した shNef366 発現 HIV 抑制性 Lenti に次いで HIV-1_{NLAD8-D} を DC に感染させ、アロ CD4 陽性 T 細胞と共培養した後 5 日目の感染細胞を同様に FACS 解析した。また、HIV-1_{NLAD8-D} に感染した PBMC を IL-2 存在下に 5 日間培養し、T 細胞の SLAM 発現の変化

および GFP 発現 MV ワクチン株 (MVvac) あるいは MV 野生株(MVwt)を更に感染させて 3 日後の感染細胞を解析した(横田)。

6) PBMC を固相化抗 CD3 抗体で活性化し、低濃度の R5 型(JR-FL)あるいは X4 型(NL4-3) HIV-1 を感染させ、OX40L 刺激あるいは CXCR4 単クローン抗体を加えて 37° C で培養した。培養上清中の p24 抗原を ELISA で、HIV-1 の増殖は FACS 用細胞計測ビーズで細胞内 p24 陽性感染細胞数として測定した (田中)。

7) レポーター遺伝子を含む HIV-1 持続感染 THP-1 細胞株あるいは健常人末梢血単核球が誘導したマクロファージに HIV-1 を感染させて種々の常在菌による自然免疫応答による HIV-1 複製抑制効果を解析した。また、PBMC から CD4 陽性細胞を分離し、CD3/CD28 および retinoic acid 刺激を加えて TGF- β と IL-2 存在下に長期培養した。VSV-G/HIV-1 NL43-luc を用いて luciferase 活性と細胞計測 kit により、HIV-1 への感染性を評価した (神奈木)。

8) 血中 HIV 量の高い(HVL)あるいは低い(LVL)未治療と治療中 HIV 感染者の PBMC を PHA で刺激し、48 時間後のサイトカイン産生や 18 時間後の RNA 発現を網羅的に解析した。サイトカイン遺伝子について、2.5、5、18 時間刺激培養後の mRNA 発現量を real-time PCR で定量した。刺激後の T 細胞の分化・活性化・疲弊化度、サイトカイン産生を多重染色 FACS 解析した(立川)。

9) 北タイ HIV コホート HIV-1 感染者由来の HIV-1 Gag アミノ酸配列情報を基に最適化された Gag オーバーラッピングペプチド(olp, 15-mer, 98 本) を用いて Matrix 法で IFN γ Elispot 解析を行った。抗 HIV 薬未治療 HIV 感染患者 557 名(女性 300 名 男性 257 名 平均年齢 32 歳 (年齢幅 15-63 歳)) を対象に 4 桁 Luminex 法で HLA A、B、Cw アリールを決定し、臨床データをもとに統計解析を行った。更に、Molecular Operating Environment・(MOE) (CCG Inc., Montreal, Canada) および MOE-ASEDock・(Ryoka System Inc., Tokyo, Japan) を用い、Los Aramos データベースより 52 の最適化された HIV 特異的 CTL エピトープを含む olp を想定し、新たに開発したドッキングシュミレーションモデルを評価した (有吉)。

10) さまざまな病態の HIV 感染者血液検体(国立国際医療センター・岡先生および瀧永先生との共同研究) から、Nef ペプチド VY8 (VPLR PMTY)あるいは RY11 (RPQVPLRPM TY)特異的な CTL クローンを樹立し、その性状を解析した。これらクローンの T 細胞受容体遺伝子

構造を比較し、8mer ペプチドの Positional Scanning Synthetic Combinatorial Library (PS-SCL) と称される各アミノ酸変異をほぼすべて網羅するライブラリーを用いて、各 CTL クローンの交差反応性を解析した (上野)。

(倫理面への配慮)

該当する実験は各施設の医学研究倫理委員会による倫理審査を受けて承認を得、個人情報保護法に基づいて患者情報の徹底管理下に実施される。動物実験は各施設の実験動物委員会の承認を得、動物愛護の精神に則り、動物に与える苦痛の軽減と排除に努めた。

C. 研究結果

宿主因子によるウイルス制御

1) Vpu と BST-2 が膜貫通領域 (TM) で相互作用していること、Vpu は細胞表面上の BST-2 をエンドサイトーシスにより細胞内にとりこみ、ライソゾーム分解へと導くことを見出した。この Vpu の機能は宿主因子 β TrCP に部分的に依存し、 β TrCP 結合不全変異型 Vpu で特異的に検出される 67 種類のスポット、CT 欠失変異型 Vpu で特異的に検出される 21 種類のスポットを見出した。Vif のサブタイプ C は N 末領域に強い A3G 結合親和性を持つため抗 A3G 活性が高く、PBMC 中で低い G \rightarrow A 変異率を示した。また、Vpx-Vpr 融合タンパクを粒子中に取り込ませた HIV-1 に感受性となった DC において、Vpx 発現による分解を受ける 8 種類のタンパクを同定した。これら候補タンパクは HIV-2 Vpx との共発現によりタンパク分解を受けること、そのうち 6 つは Vpx との結合能を有していることを確認した。また、HIV-1 感染者 PBMC の APOBEC3G 及び BST-2 mRNA 発現レベルと病態進行に明らかな相関性は認められなかった。(徳永)。

2) ウイルス DNA のゲノムへの挿入は、DNA 損傷によって上昇し、この現象が IN 阻害剤では抑制できないこと、IN 阻害剤存在下に挿入されたプロウイルス DNA から感染性ウイルスが産生されることを示した。また、DNA 損傷を誘導する Vpr は IN 活性非依存的なプロウイルス DNA の挿入頻度を上昇させ、その現象はマクロファージへの感染において顕著であった。一方、Vpr 誘発 DNA 損傷に関与する宿主側因子としてトポイソメラーゼ I を同定し、作用機序を解明した (石坂)。

3) HIV-1 感染抵抗性を示す細胞の cDNA として、Cleavage and polyadenylation specific factor 6 (CPSF6) の欠損変異体を同定した。CPSF6 欠損変異体細胞では HIV-1NL4-3 の複製が明らか

に抑制された。ヒト化マウスにおいて Vif 欠損 HIV-1 は増幅せず、よく増殖する野生型 HIV-1 複製時における G→A 変異の大部分は、内在性の APOBEC3 分子群による変異と考えられた。一方、Vpu 欠損 HIV-1 と野生型 HIV-1 感染ヒト化マウスを比較し、Vpu 欠損 HIV-1 では感染早期ウイルス増殖の低下とウイルス感染細胞表面上の CD4 と BST2 発現抑制効果の減弱化を認めた。また、ヒト BST2 の膜貫通領域(TM)は Vpu との結合に唯一必須な領域として BST2 TM の Vpu と相互作用し、3 か所のアミノ酸が反応性決定基であることを解明した(小柳)。

4) Rac2 イントロン 5 の 8 座位ハプロタイプ(ハプロタイプ T)が、イタリアコホート (P=0.011, OR=4.8) でもタイコホート (P=0.042) でも曝露非感染者に有意に集積し、タイコホートでは上記と重複する 8 座位のハプロタイプ(ハプロタイプ C)が HIV-1 感染者に (P<0.00092, OR<0.22)、これと一塩基違い (A/G) のハプロタイプ C2 は逆に曝露非感染者に強く集積すること (P<0.0001, OR>3.41) を発見した。機能的解析では、Rac2 低発現型ハプロタイプをホモで持つ個体の PBMC や、Rac2 発現を低下させた THP-1 細胞では、HIV-1_{BaL} 株の複製が有意に促進し、Rac2 高発現が CCR5 の低発現と CCL5 の高発現を誘導することを示した。また、Rac2 イントロン 5 と 3'UTR の SNPs 解析を行い、人類の持つ Rac2 ハプロタイプは大きく 3 系統に分かれ、高発現型ハプロタイプ T を特徴とする rs739041 が最近の分岐点を決定し、3' UTR 多型はより以前の分岐を決定すること、人種間では 3'UTR のハプロタイプグループ B は西アフリカ、同じ分岐のハプロタイプグループ A1 と A2 はヨーロッパ人とアジア人にそれぞれ頻度が高いことを明らかにした。一方、タイの C2 ハプロタイプでは、イントロン 5 の rs4140870 が G である場合、A の場合に比べて Rac2 遺伝子発現が有意に高まること、更に、本来アジア人で頻度の低い T ハプロタイプに C2 ハプロタイプ同様 rs4140870[G]の遺伝子型が加わった T2 ハプロタイプを持つ者では有意に CD4 陽性 T リンパ球数が高かった (P=0.0003) (宮澤)。

5) X4 型と R5 型 HIV-1 の感染において CCR5⁺CD4⁺記憶 T 細胞では R5 型の *in vitro* 膜融合は X4 型のそれよりも早く進行していた。また、ヒト化マウスでは活性化した CCR5⁺ T 細胞が高頻度に存在すること、異なる蛍光を発する X4/R5 型 HIV-1 の同時感染における R5 優位の感染と感染細胞の強い CD4 発現抑制を認めた。一方、X4 は naïve CD4⁺T に多く感

染するが、感染 memory/effector 細胞の方がウイルス発現が高かった。従って、ヒト化マウスにおける HIV-1 感染はヒトでの急性期 HIV-1 感染様式に類似した経過をとり、*in vivo* でも *in vitro* でも CCR5 陽性記憶 T 細胞の細胞内環境に依存した R5 型優位の感染機構が存在することが明らかとなった。HIV-1 感染により活性化される T 細胞では、HIV-1 を取り込んだ HLA-DR 陽性細胞と CD4⁺T 細胞との cell-cell contact を介して麻疹ウイルス受容体である SLAM の発現が増強することを初めて明らかにした。また、麻疹ウイルス envelope で被覆したレンチウイルスベクターは未刺激 T 細胞や SLAM 陽性成熟樹状細胞に VSV-G 被覆よりも効率よく遺伝子導入可能であった (横田)

6) 活性化 T 細胞を OX40L で刺激することにより、R5-HIV-1 抑制性の β ケモカイン産生が促進され、R5 型 HIV-1 の感染が抑制された。この刺激による X4 型 HIV-1 の感染促進を阻害するため、CXCR4 抗体の同時利用を検討した結果、CXCR4 抗体のうち、A120 によるエピトープ特異的 CXCR4 の架橋が、X4 型 HIV-1 のみならず R5 型 HIV-1 の感染を β ケモカイン産生を介して抑制した(田中)。

7) マクロファージあるいは THP-1 細胞株の HIV-1 発現はいくつかの常在菌 (*Escherichia coli*, *Veillonella parvula*, *Neisseria mucosa*) により抑制された。この抑制は TLR4 中和抗体、interferon α/β receptor 中和抗体で阻止された。また、誘導した長期培養 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 細胞株は regulatory T 細胞に類似し、HIV-1 に感染した (神奈木)。

8) 病態進行と関連する血中 HIV 量 (VL) に注目し、病態進行の早い高 VL の感染者ではメモリー T 細胞の活性化・疲弊状態と関連して Th1 型、Th17 型免疫応答に関連するサイトカイン・ケモカイン産生が特異的に低下していることを明らかにした。高 VL 感染者では非特異刺激後初期の IL-2 遺伝子発現が顕著に低く、その後時間経過に伴い IFN-γ、IL-17、β-chemokine 産生が下した。異なる細胞によって産生される β-chemokine と IL-17 の産生量には強い相関が見られ、T 細胞の多彩な機能の中でも HIV による持続的な活性化により破綻を来す免疫宿主因子を特定することができた (立川)。

9) アジア流行サブタイプ CRF01_AE に感染したタイ人 HIV-1 感染者コホート集団において、HLA 解析、HLA 関連 Gag タンパク変異、Gag CTL エピトープの 3 つの側面から情報を蓄積し、最終年度には HLA と Gag アミノ酸変異との相関に関する情報量を量的のみならず、質的

においても、飛躍的に増やすことに成功した。その成果として、CTL 認識の広さ (Breadth) と強さ (Magnitude) 特に p24 コア抗原領域に対する CTL 免疫圧が良い臨床経過と相関すること、新規 CTL エピトープ (約 4 割) の同定、低ウイルス量と相関するアジア人特有の B*3505 が防御的 HLA の発見、Cw アリールによるウイルス抑制が NK 細胞にも由来している可能性が示唆されたこと、があげられる。また、HLA 結合モチーフに非依存性の CTL エピトープを推定するためのドッキングシミュレーションモデルを開発した(有吉)。

10) HIV 特異的 CD8 陽性 CTL クローンを樹立し、T 細胞抗原レセプターの構造、抗ウイルス機能、抗原変異に対する交差反応性を指標として解析した結果、感染経過に伴って抗原特異的 CTL 集団が経時的に変遷し、CTL の抗ウイルス機能や抗原変異に対する応答性は多様であることが明らかになった。更に、CTL の交差反応性を評価し、HIV 特異的 CTL が、インフルエンザ由来の抗原ペプチドに対して反応性を示すことを発見した(上野)。

D. 考察

1) Vpu と相互作用する BST-2 の重要なアミノ酸が明らかになり、Vpu の抗 BST-2 活性を補助する新たな細胞内タンパクや、Vpx の存在下に DC で減少している新たな宿主タンパクが同定されたことは、HIV-1 感染制御法の開発に有用な知見である。

2) Vpr に関してはウイルス感染における DNA 損傷の意義及び Vpr の役割が重要であることが示され、マクロファージ感染阻止に重要な新たな抗ウイルス剤開発に向けた標的の一つが明らかになった。

3) イタリアやタイのコホート研究で発見された自然抵抗性に関与する宿主の Rac 遺伝子多型や HLA に関するゲノム情報と宿主免疫機能の解析情報を更に蓄積することにより、新たな治療法やワクチンデザインの方向性が示されつつある。また、日本人慢性 HIV-1 感染者の体内ウイルス量に依存した免疫細胞機能不全の解析により、IL-2 産生調節機構の障害が要因として絞られてきた。この様な解析から、慢性的 HIV 感染においてエイズ発症を阻止するために有益な情報が得られることが期待される。

4) ヒト化マウスモデルを用いることにより、Vif の存在下で増殖可能な HIV-1 において生体内で APOBEC によるプロウイルスの変異が誘導されていることや、HIV-1 の感染を増強する Vpu の効果が確認できた。更に、ヒト化マウス

における HIV-1 感染モデルは、変異ウイルスを用いたウイルス学的な観点からのみならず、特に感染細胞の動態や分布を介した病態形成に重要な要因を解析することが可能なモデルとして期待される。実際、古くから知られる感染初期の R5 優位性の現象に関し、ヒト化マウスにおける CCR5+CD4+記憶 T 細胞の特殊性が in vitro の実験結果と一致したことから、今後マウス体内で成立する HIV-1 感染細胞の潜伏化機構について解析するモデルとしても有用であると考えられる。また、活性化した T 細胞における β -chemokine の強力な誘導法の開発は、R5 型 HIV-1 感染主体で形成される病態の改善に役立つことが期待されるが、iTreg の存在意義も含め、ヒト化マウスでの検証が必要であろう。5) CTL クローンの多様性や交差反応性の解析から、dominant epitope の存在は、わずかなアミノ酸の違い (たとえば CTL 逃避変異) に対して活性を失いやすいことが推察された。従って、ワクチン免疫では、ウイルスの逃避を考慮し、最初から交差反応性の高い subdominant エピトープに対する CTL を誘導する手法を開発した方が宿主には有利な可能性が示唆された。

E. 結論

二本の柱から、病態形成と治療法開発に向けていくつかの重要な知見が蓄積された。即ち宿主因子の解析では、Vpu と BST-2 の相互作用、Vpu による BST-2 分解とそれに必要な補助因子の存在や樹状細胞で Vpx の標的となりうる新規タンパクが明らかとなった。また、DNA 損傷を誘導する Vpr は特にマクロファージ感染で IN 活性非依存的なプロウイルス DNA の挿入頻度を上昇させそれに関与する宿主側因子としてトポイソメラーゼ I が同定された。ヒト化マウスの HIV-1 感染モデルにおいて、Vif や Vpu と宿主タンパクとの生体内での拮抗が明らかとなった。更にヒト化マウスに同時に感染した X4 型と R5 型 HIV-1 の感染細胞のうち、CXCR4⁺CCR5⁺CD4⁺記憶 T 細胞では R5 有意に感染が成立し、X4 型は naive T 細胞に高頻度に感染するもののその発現は記憶 T 細胞が強いことが明らかになった。一方 in vitro では SLAM を標的とする MV Lenti による HIV 抑制性 Lenti は樹状細胞から T 細胞への感染伝播をも強く抑制し、OX40/40L シグナル刺激と CXCR4 細胞外領域の立体構造エピトープを認識する A120 抗体との組み合わせが HIV-1 の感染増殖を強く抑制するという結果は、HIV-1 感染に伴う iTreg の活性と病態形成への意義も含め、これら抗 HIV 効果をヒト化マウ

スでも検証することが重要であろう。コホート研究の成果として、Rac2 ハプロタイプが人種の違いにより進化生物学的にいくつかのグループに分かれイントロン5の高発現型Tハプロタイプが曝露非感染者に、アジア人では遺伝子型がCであるハプロタイプグループA2にGを持つ高発現型ハプロタイプC2が長期未発症者に集積していることが明らかとなった。一方、ハプロタイプTにGの加わったT2ハプロタイプがアジア人HIV-1感染者におけるCD4陽性Tリンパ球数高値と強く相関するなど、遺伝子多型と病態の関係も解析が進んだ。更に、量的・質的に飛躍的に増やえたHLAとGagアミノ酸変異との情報と、新たに開発したHLA結合モチーフに非依存性にCTLエピトープを推定するプログラムを活用することにより、CRF01_AEに感染したアジア人の遺伝的背景にもとづく病態とCTL免疫反応を分子レベルで理解することが可能となった。一方、日本人コホートの解析では、病態進行の早い高VL量のHIV感染者ではメモリーT細胞の活性化・疲弊状態と関連してIL-2の顕著の発現が低下し、二次的にIFN- γ 、 β -chemokine、IL-17産生を低下させていることが明らかとなった。従って、HIVによる持続的な活性化がIL-2発現低下を発端とする型特異的T細胞機能低下を引き起こしていることが想定される。また、HIV特異的CTLのT細胞受容体は機能的多様性にとみ、インフルエンザ由来抗原にも交差反応性を示したことから、免疫応答は、遺伝的な因子だけでなく個体ごとの感染症に関する経験・履歴として次の感染に対する影響をうけることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto, T., Samri, A., Mitsuki, Y-Y., Mizukoshi, F., Kobayashi, K., Inoue, J-I., Autran, B. and Tsunetsugu-Yokota, Y.: siRNA inhibiting HIV-1 reactivation restores function of HIV-specific CD4⁺ T cells in chronically HIV-infected individuals. *AIDS*, 23:2265-2275, 2009.
- 2) Konno, H., Yamamoto, T., Yamazaki, K., Gohda, J., Akiyama, T., Semba, K., Goto, H., Kato, A., Yujiri, T., Imai, T., Kawaguchi, Y., Su, B., Takeuchi, O., Akira, S., Tsunetsugu-Yokota, Y., Inoue, J-I.: TRAF6 established innate immune responses by activating NF-kB and IRF7 upon sensing cytosolic viral RNA and DNA. *PLoS One*, 4:e5674, 2009.
- 3) Terahara, K., Yoshida, M., Taguchi, F., Igarashi, O., Nochi, T., Gotoh, Y., Yamamoto, T., Tsunetsugu-Yokota, Y., Beauchemin, N., Kiyono, H.: Expression of newly identified secretory CEACAM1 isoforms in the intestinal epithelium. *BBRC*, 383:340-346, 2009.
- 4) Yamamoto, T., Iwamoto, N., Yamamoto, H., Tsukamoto, T., Kuwano, T., Takeda, A., Kawada, M., Tsunetsugu-Yokota, Y., Matano, T.: Polyfunctional T-cell induction in neutralizing antibody-triggered simian immunodeficiency virus control., *J. Virol.*, 83:5514-5524, 2009.
- 5) Yamamoto, T., Tsunetsugu-Yokota, Y., Mitsuki, Y-Y, Mizukoshi, F., Terahara, K., Inagaki, Y., Yamamoto, N., Kobayashi, K. and Inoue, J-I. : Selective transmission of R5 HIV-1 over X4 HIV-1 at the dendritic cell-T cell infectious synapse is determined by the T cell activation state. *PLoS Pathogen*, 5 :e1000279, 2009.
- 6) Utachee, P., Jinnopat, P., Isarangkura-na-ayuthaya, P., Chandimal de Silva, U., Nakamura, S., Siripanyaphinyo, U., Wichukchinda, N., Tokunaga, K., Yasunaga, T., Sawanpanyalert, P., Ikuta, K., Auwanit, W., and Kameoka, M. : Genotypic Characterization of CRF01_AE env Genes Derived from Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Patients Residing in Central Thailand. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 25:229-36, 2009.
- 7) Utachee, P., Jinnopat, P., Isarangkura-na-ayuthaya, P., Chandimal de Silva, U., Nakamura, S., Siripanyaphinyo, U., Wichukchinda, N., Tokunaga, K., Yasunaga, T., Sawanpanyalert, P., Ikuta, K., Auwanit, W., and Kameoka, M.: Phenotypic studies on recombinant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) containing CRF01_AE env gene derived from HIV-1-infected patient residing in central Thailand. *Microbes Infect.* 11:334-43. 2009.
- 8) Jinnopat, P., Isarangkura-na-ayuthaya, P., Utachee, P., Kitagawa, Y., Chandimal de Silva, U., Siripanyaphinyo, U., Kameoka, Y., Tokunaga, K., Sawanpanyalert, P., Ikuta, K., Auwanit, W., and Kameoka, M. : Impact of Amino Acid Variations in Gag and Protease of

- Human Immunodeficiency Virus Type 1 CRF01_AE strains on Drug Susceptibility of Virus to Protease Inhibitors. *J. AIDS*. 52:320-8, 2009.
- 9) Iwabu, Y., Fujita, H., Kinomoto, M., Kaneko, K., Ishizaka, Y., Tanaka, Y., Sata, T., and Tokunaga, K. (corresponding author). : HIV-1 accessory protein Vpu internalizes cell-surface BST-2/tetherin through transmembrane interactions leading to lysosomes. *J. Biol. Chem.* 284: 35060-72. 2009.
 - 10) Izumi, T., Takaori-Kondo, A., Shirakawa, K., Higashitsuji, H., Itoh, K., Io, K., Matsui, M., Iwai, K., Kondoh, H., Sato, T., Tomonaga, M., Ikeda, S., Akari, H., Koyanagi, Y., Fujita, J. and Uchiyama, T.: MDM2 is a novel E3 ligase for HIV-1 Vif. *Retrovirology* 9, 1, 2009.
 - 11) Sato, K., Yamamoto, S.P., Misawa, N., Yoshida, T., Miyazawa, T., and Koyanagi, Y. : Comparative study on the effect of human BST-2/Tetherin on HIV-1 release in cells of various species. *Retrovirology* 6: 53, 2009.
 - 12) Shinoda, Y., Hieda, K., Koyanagi, Y., Suzuki, Y.: Efficient transduction of cytotoxic and anti-HIV-1 genes by a gene-regulatable lentiviral vector. *Virus Genes* 25: 165-175, 2009.
 - 13) Yoshida, T., Ebina, H., Koyanagi, Y.: N-linked glycan-dependent interaction of CD63 with CXCR4 at the Golgi apparatus induces downregulation of CXCR4. *Microbiol. Immunol.* 53:629-635, 2009.
 - 14) Nie, C., Sato, K., Misawa, N., Kitayama, H., Fujino, H., Hiramatsu, H., Heike, T., Nakahata, T., Tanaka, Y., Ito, M., and Koyanagi, Y.: HIV-1 productive infection in CD4+ effector memory T lymphocytes and CD4+ T lymphocyte depletion in humanized NOD/SCID/IL2R γ null mice. *Virology* 394:64-72, 2009.
 - 15) Miyazawa M., L. Lopalco, F. Mazzotta, S. Lo Caputo, F. Veas, and M. Clerici. The "immunologic advantage" of HIV-exposed seronegative individuals. *AIDS* 23:161-175, 2009.
 - 16) Miyazawa, M. and M. Clerici.: The 'immunologic advantages' of HIV-exposed seronegative individuals: authors' reply. *AIDS* 23:1612, 2009.
 - 17) Miyazawa, M., S. Tsuji-Kawahara, T. Chikaishi, M. Kato and S.: Takamura. Mouse APOBEC3 affects the production of virus-neutralizing antibodies by restricting early retroviral replication, not by altering the B-cell repertoire. *Retrovirology* 6 (Suppl. 2):O9, 2009.
 - 18) Nishitsuji, H., Hayashi, T., Takahashi, T., Miyano, M., Kannagi, M., and Masuda, T.: Augmentation of reverse transcription by integrase through an interaction with host factor, SIP1/Gemin2 Is critical for HIV-1 infection. *PLoS One* 4:e7825, 2009.
 - 19) Mizutani T, Ishizaka A, Tomizawa M, Okazaki T, Yamamichi N, Kawana-Tachikawa A, Iwamoto A, Iba H. Loss of the Brm-type SWI/SNF chromatin remodeling complex is a strong barrier to the Tat-independent transcriptional elongation of HIV-1 transcripts. *J Virol.* 83, 11569-80. 2009.
 - 20) Nunoya J, Nakashima T, Kawana-Tachikawa A, Kiyotani K, Ito Y, Sugimura K, Iwamoto A.: Short communication: generation of recombinant monoclonal antibodies against an immunodominant HLA-A*2402-restricted HIV type 1 CTL epitope. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 25, 897-904. 2009.
 - 21) Tsunetsugu-Yokota, Y. and Yamamoto, T.: Mammalian microRNAs.: post-transcriptional gene regulation in RNA virus infection and therapeutic applications. *Frontiers in Microbiology* 1:1-9, 2010.
 - 22) Hagiwara, K., Murakami, T., Xue, G. Shimizu, Y., Takeda, E., Hashimoto, Y., Honda, K., Kondoh, Y., Osada, H., Tsunetsugu-Yokota, Y., 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.
 - 23) Iwabu, Y., Kinomoto, M., Tatsumi, M., Fujita, H., Shimura, M., Tanaka, Y., Ishizaka, Y., Nolan, D., Mallal, S., Sata, T., and Tokunaga, K.: Differential anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif proteins derived from different subtypes. *J. Biol. Chem.* 285: 35350–35358. 2010.
 - 24) Kameoka, M, Isarangkura-na-ayuthaya, P., Kameoka, Y., Sapsutthipas, S., Soonthornsata, B., Nakamura, S., Tokunaga, K.,

- Sawanpanyalert, P., Ikuta, K., and Auwanit, W. The role of lysine residue at amino acid position 165 of human immunodeficiency virus type 1 CRF01_AE Gag in reducing viral drug susceptibility to protease inhibitors. *Virology* 405:129-38, 2010.
- 25) Iwabu, Y., Fujita, H., Tanaka, Y., Sata, T., and Tokunaga, K. Direct internalization of cell-surface BST-2/tetherin by the HIV-1 accessory protein Vpu. *Commun. Integr. Biol.* 3:366-369, 2010.
- 26) Utachee, P., Nakamura, S., Isarangkura-na-ayuthaya, P., Tokunaga, K., Sawanpanyalert, P., Ikuta, K., Auwanit, W., and Kameoka, M. Two N-linked glycosylation sites in V2 and C2 regions of human immunodeficiency virus type 1 CRF01_AE envelope glycoprotein gp120 regulate viral neutralization susceptibility to the human monoclonal antibody specific for CD4 binding domain. *J. Virol.* 84:4311-20, 2010.
- 27) Hoshino, S., Konishi, M., Mori, M., Shimura, M., Nishitani, C., Kuroki, Y., Koyanagi, Y., Kano, S., Itabe, H., Ishizaka, Y. : HIV-1 Vpr induces TLR4/MyD88-mediated IL-6 production and reactivates viral production from latency. *J. Leukoc Biol.* 87:1133-1143, 2010.
- 28) 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., 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.
- 29) Sato, K., Nie, C., Misawa, N., Tanaka, Y., Ito, M., Koyanagi, Y.: Dynamics of memory and naive CD8⁺ T lymphocytes in humanized NOD/SCID/IL-2R γ null mice infected with CCR5-tropic HIV-1. *Vaccine* 28S2:B32-37, 2010.
- 30) Urano, E., Ichikawa, R., Morikawa, Y., Yoshida, T., Koyanagi, Y., and 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* 28S2:B68-74, 2010.
- 31) Hoshino, S., Konishi, M., Mori, M., Shimura, M., Nishitani, C., Kuroki, Y., Koyanagi, Y., Kano, S., Itabe, H. and Ishizaka, Y.: HIV-1 Vpr induces TLR4/MyD88-mediated IL-6 production and reactivates viral production from latency. *J. Leukoc. Biol.* 87:1133-1143, 2010.
- 32) Sato, K., Izumi, T., Misawa, N., Kobayashi, T., Yamashita, Y., Ohmichi, M., Ito, M., Takaori-Kondo, A., and Koyanagi, Y.: Remarkable lethal G-to-A mutations in vif-proficient HIV-1 provirus by individual APOBEC3 proteins in humanized mice. *J. Virol.* 84:9546-9556, 2010.
- 33) Izumi, T., Io, K., Matsui, M., Shirakawa, K., Shinohara, M., Nagai, Y., Kawahara, M., Kobayashi, M., Kondoh, H., Misawa, N., Koyanagi, Y., Uchiyama, T., and Takaori-Kondo, A.: HIV-1 Vif interacts with TP53 to induce G2 cell cycle arrest and positively regulate viral replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 107: 20798-20803, 2010.
- 34) Takamura, S., S. Tsuji-Kawahara, H. Yagita, H. Akiba, M. Sakamoto, T. Chikaishi, M. Kato, and M. Miyazawa. Premature terminal exhaustion of Friend virus-specific effector CD8⁺ T cells by rapid induction of multiple inhibitory receptors. *J. Immunol.* 184:4696-4707, 2010.
- 35) Tsuji-Kawahara, S., T. Chikaishi, E. Takeda, M. Kato, S. Kinoshita, E. Kajiwara, S. Takamura, and M. Miyazawa.: Persistence of viremia and production of neutralizing antibodies differentially regulated by polymorphic *APOBEC3* and *BAFF-R* loci in Friend virus-infected mice. *J. Virol.* 84: 6082-6095, 2010.
- 36) Takamura, S. and M. Miyazawa.: Response to comment on "Premature terminal exhaustion of Friend virus-specific effector CD8⁺ T cells by rapid induction of multiple inhibitory receptors." *J. Immunol.* 185: 1349-1350, 2010.
- 37) Naruse, T. K., Z. Chen, R. Yanagida, T. Yamashita, Y. Saito, K. Mori, H. Akari, Y. Yasutomi, M. Miyazawa, T. Matano, and A. Kimura. Diversity of MHC class I genes in Burmese-origin rhesus macaques. *Immunogenetics* 62: 601-611, 2010.
- 38) Sugimoto C., S. Watanabe, T. Naruse, E. Kajiwara, T. Shiino, N. Umano, K. Ueda, H.

- Sato, S. Ohgimoto, V. Hirsch, F. Villinger, A. A. Ansari, A. Kimura, M. Miyazawa, Y. Suzuki, N. Yamamoto, Y. Nagai, and K. 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.
- 39) Tanaka R, Takahashi Y, Kodama A, Saito M, Ansari AA, Tanaka Y.: Suppression of CCR5-tropic HIV type 1 infection by OX40 stimulation via enhanced production of β -chemokines. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 26(10):1147-54, 2010.
- 40) Ahmed, N., Hayashi, T., Hasegawa, A., Furukawa, H., Okamura, N., Chida, T., Masuda, T., and Kannagi, M.: Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication in macrophages by commensal bacteria preferentially stimulating Toll-like receptor 4. *J Gen Virol*, 91: 2804-2813, 2010.
- 41) Hayashi, T., Nishitsuji, H., Takamori, A., Hasegawa, A., Masuda, T., and Kannagi, M.: DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors enhances the transcription of HIV-1 through NF-kappaB. *Microbes Infect*, 12: 937-947, 2010.
- 42) Saeng-aroon, S., Tsuchiya, N., Auwanit., W., Ayuthaya. P.I. N., 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: 22-29, 2010.
- 43) Iwamoto A, Hosoya N, Kawana-Tachikawa A.: HIV-1 tropism. *Protein & Cell*. 1, 510-3, 2010.
- 44) Koga M, Kawana-Tachikawa A, Heckerman D, Odawara T, Nakamura H, Koibuchi T, Fujii T, Miura T, Iwamoto A.: Changes 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.
- 45) 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.
- 46) 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: e11179, 2010.
- 47) Wichukchinda N, Nakajima T, Saipradit N, Nakayama EE, Ohtani H, Rojanawiwat A, Pathipvanich P, Ariyoshi K, Sawanpanyalert P, Shioda T, Kimura A.: TIM1 haplotypes control the disease progression to AIDS in a HIV-1-infected female cohort in Thailand. *AIDS* 24: 1625-31, 2010.
- 48) 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 Res*. 87: 22-9, 2010.
- 49) Koizumi, H., Hashimoto, M., Fujiwara, M., Murakoshi, H., Chikata, T., Borghan, M.A., Hachiya, A., Kawashima, Y., Takata, H., Ueno, T., Oka, S., Takiguchi, M.: Different in vivo effects of HIV-1 immunodominant epitope-specific CTLs on selection of escape mutant viruses. *J. Virol*. 84: 5508-5519, 2010.
- 50) Motozono, C., Mwimanzi, P., Ueno, T.: Dynamic interplay between viral adaptation and immune recognition during HIV-1 infection. *Protein & Cell* 1, 514-519, 2010.
- 51) Sato, Y., Takata, H., Kobayashi, N., Nagata, S., Nakagata, N, Ueno, T. Takiguchi, M.: Failure of effector function of human CD8+ T cells in NOD/SCID/JAK3-/- immunodeficient mice transplanted with human CD34+ hematopoietic stem cells. *PLoS ONE* 5: e13109, 2010.
- 52) Mwimanzi, P., Hasan, Z., Tokunaga, M., Gatanaga, H., Oka, S., Ueno, T.: Naturally arising HIV-1 Nef variants conferring escape from cytotoxic T lymphocytes influence viral entry co-receptor expression and susceptibility to superinfection. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 403, 422-427, 2010.

- 53) 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., Tsunetsugu-Yokota, Y., 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.
- 54) Salaun, B., Yamamoto, T., Bardran, B., Tsunetsugu-Yokota, Y., Roux, A., Baitsch, L., Rouas, R., Fayyad-Kazan, H., Baumgaertner, P., Devevre, E., Ramesh, A., Braun, M., Speiser, D., Autran, B., Martiat, P., Appay, V., and Romero, P.: Differentiation associated regulation of microRNA expression in vivo in human CD8+ T cell subsets. *J. Transl. Med.* 9:44-52, 2011.
- 55) Fujii1, H, Ato, M., Takahashi, Y., Otake, K., Hashimoto, S-I., Kaji, T., Tsunetsugu-Yokota, Y., Fujita, M., Adachi, A., Nakayama, T., Taniguchi, M., Koyasu, S., and Takemori, T.: HIV-Nef impairs multiple T cell functions in antigen- specific immune response in mice. *Int. Immunol.* 23:433-441, 2011.
- 56) Terahara, K., Yamamoto, T., Mitsuki, Y-y, Shibusawa, K., Ishige, M., Mizukoshi, F., Kobayashi, K., and Tsunetsugu-Yokota, Y.: Fluorescent reporter signals, EGFP and DsRed, encoded in HIV-1 facilitate the detection of productively infected cells and cell-associated viral replication levels. *Front. Microbiol.*, 2:1-11, 2012.
- 57) Takeuchi, K., Nagata, N., Kato, S., Ami, Y., Suzaki, Y., Suzuki, T., Sato, Y., Tsunetsugu-Yokota, Y., Mori, K., Nguyen, V. N., Kimura, H., and Nagata, K. (2012). Wild-type measles virus with the hemagglutinin protein of the Edmonston vaccine strain retains wild-type tropism in macaques. *J. Virol.* in press, 2012.
- 58) Arias, J.A., Iwabu, Y., and Tokunaga, K. Structural basis for antiviral activity of BST-2/tetherin and its viral antagonisms. *Front. Microbiol.* 2: 250, 2011.
- 59) Shimura, M., Toyoda, Y., Iijima, K., Kinomoto, M, Tokunaga, K., Yoda, K., Yanagida, M., Sata, T., and Ishizaka, Y.: Epigenetic displacement of HP1 from heterochromatin by HIV-1 Vpr causes premature sister chromatid separation. *J. Cell Biol.* 194(5):721-35. 2011.
- 60) Ikeda, T., Abd El Galil, K., Tokunaga, K., Maeda, K., Sata, T., Sakaguchi, N., Harada, S., Heidmann, T., and Koito, A.: Intrinsic restriction activity by apolipoprotein B mRNA editing enzyme APOBEC1 against the mobility of autonomous retrotransposons. *Nucleic Acids Res.* 39: 5538-5554. 2011.
- 61) Taneichi, D., Iijima, K., Doi, A., Koyama, T., Minemoto, Y., Tokunaga, K., Shimura, M., and Ishizaka, Y.: Identification of SNF2h, a Chromatin-Remodeling Factor, as a Novel Binding Protein of Vpr of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J. Neuroimmune Pharm.* 6:177-87, 2011.
- 62) Sapsutthipas, S., Kitagawa, Y., Tokunaga, K., Ikuta, K., and Kameoka, M. Viral factors involved in adapter-related protein complex 2 alpha 1 subunit-mediated regulation of human immunodeficiency virus type 1 replication. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 42:311-319. 2011.
- 63) Shimura, M., Toyoda, Y., Iijima, K., Kinomoto, M., Tokunaga, K., Yoda, K., Yanagida, M., Sata, T. and Ishizaka, Y.: Epigenetic displacement of HP1 from heterochromatin by HIV-1 Vpr causes premature sister chromatid separation. *J. Cell. Biol.* 194: 721-35, 2011.
- 64) Taneichi, D., Iijima, K., Doi, A., Koyama, T., Minemoto, Y., Tokunaga, K., Shimura, M., Ishizaka, Y.: Identification of SNF2h, a chromatin-remodeling factor, as a novel binding protein of Vpr of human immunodeficiency virus type 1. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 6 : 177-87, 2011.
- 65) Kobayashi, T., Ode, H., Yoshida, T., Sato, K., Gee, P., Yamamoto, S.P., Ebina, H., Strebel, K., Sato, H., and Koyanagi, Y.: Identification of amino acids in the human tetherin transmembrane domain responsible for HIV-1 Vpu interaction and susceptibility. *J. Virol.* 85:932-945, 2011.
- 66) Sato, K., Misawa, N., Nie, C., Satou, Y., Iwakiri, D., Matsuoka, M., Takahashi, R., Kuzushima, K., Ito, M., Takada, K., and Koyanagi, Y.: A novel animal model of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in humanized mice. *Blood* 117:5663-5673, 2011.

- 67) Sato, K., and Koyanagi, Y. : The mouse is out of the bag: insights and perspectives on HIV-1-infected humanized mouse models. *Exp. Biol. Med.* 236:977-985, 2011.
- 68) Gee, P., Ando, Y., Kitayama, H., Yamamoto, S.P., Kanemura, Y., Ebina, H., Kawaguchi, Y., and Koyanagi, Y.: APOBEC1-mediated editing and attenuation of herpes simplex virus 1 DNA indicate that neurons have an antiviral role during herpes simplex encephalitis. *J. Virol.* 85:9726-9736, 2011.
- 69) Watanabe, T., Urano, E., Miyauchi, K., Ichikawa, R., Hamatake, M., Misawa, N., Sato, K., Ebina, H., Koyanagi, Y., and Komano, J.: The hematopoietic cell-specific Rho GTPase inhibitor ARHGDI/D4GDI limits HIV-1 replication. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 27, 2011.
- 70) Sato, K., Misawa, N., Fukuhara, M., Iwami, S., An, D.S., Ito, M., and Koyanagi, Y.: Vpu augments the initial burst phase of HIV-1 propagation and downregulates BST2 and CD4 in humanized mice. *J. Virol.* in press.
- 71) Hayasaka, N., K. Aoki, S. Kinoshita, S. Yamaguchi, J. K. Wakefield, S. Tsuji-Kawahara, K. Horikawa, H. Ikegami, S. Wakana, T. Murakami, R.: Ramabhadran, M. Miyazawa, and S. Shibata. Attenuated food anticipatory activity and abnormal circadian locomotor rhythms in Rgs16 knockdown mice. *PLoS ONE* 6: e17655, 2011.
- 72) Ogawa, T., S. Tsuji-Kawahara, T. Yuasa, S. Kinoshita, T. Chikaishi, S. Takamura, H. Matsumura, T. Seya, T. Saga, and M. Miyazawa. Natural killer cells recognize Friend retrovirus-infected erythroid progenitor cells through NKG2D-RAE-1 interactions in vivo. *J. Virol.* 85: 5423-5435, 2011.
- 73) Sironi, M., F. R. Guerini, C. Agliardi, M. Biasin, R. Cagliani, M. Fumagalli, D. Caputo, A. Cassinotti, S. Ardizzone, M. Zanzottera, E. Bolognesi, S. Riva, Y. Kanari, M. Miyazawa, and M. Clerici.: An evolutionary analysis of *RAC2* identifies haplotypes associated with human autoimmune diseases. *Mol. Biol. Evol.* 28: 3319-3329, 2011.
- 74) Miyazawa, M., S. Takamura, S. Tsuji-Kawahara, E. Kajiwara, T. Chikaishi, and M. Kato.: A hole in the T-cell repertoire induced after retroviral infection of immunocompetent adult mice. *Retrovirology* 8 (Suppl. 2):O30, 2011.
- 75) Li, J., Y. Hakata, E. Takeda, Q. Liu, Y. Iwatani, C. A. Kozak, and M. Miyazawa.: Two genetic determinants acquired late in *Mus* evolution regulate the inclusion of exon 5, which alters mouse APOBEC3 translation efficiency. *PLoS Pathog.* 8: e1002478, 2012.
- 76) Tsuruno C, Okuma K, Takahashi Y, Tanaka R, Tanaka Y, Takahama Y, Hamaguchi Y, Hamaguchi I, Yamaguchi K. : A recombinant vesicular stomatitis virus encoding HIV-1receptors and human OX40 ligand efficiently eliminates HIV-1-infected CD4-positive T cells expressing OX40. *Hum Immunol.* 72(4):295-304, 2011.
- 77) Adachi T, Tanaka R, Kodama A, Saito M, Takahashi Y, Ansari AA, Tanaka Y.: Identification of an unique CXCR4 epitope whose ligation inhibits infection by both CXCR4 and CCR5 tropic human immunodeficiency type-I viruses. *Retrovirology.* 8:84, 2011.
- 78) Nakayama K, Nakamura H, Koga M, Koibuchi T, Fujii T, Miura T, Iwamoto A, Kawana-Tachikawa A.: Imbalanced Production of Cytokines by T Cells Associates with the Activation/Exhaustion Status of Memory T Cells in Chronic HIV Type 1 Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011 *in press*.
- 79) 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, 105-10. 2011.
- 80) Mori M, Sriwanthana B, Wichukchinda N, Boonthimat C, Tsuchiya N, Miura T, Pathipvanich P, Ariyoshi K, and Sawanpanyalert P.: Unique CRF01_AE Gag CTL Epitopes Associated with Lower HIV-Viral Load and Delayed Disease Progression in a Cohort of HIV-Infected Thais. *PLoS One* 6: e22680, 2011.
- 81) Rojanawiwat A, Tsuchiya N, Pathipvanich P, Pumpradit W, Schmidt WP, Honda S, Auwanit W, Sawanpanyalert P, Ariyoshi K.: Impact of

- the National Access to Antiretroviral Program on the incidence of opportunistic infections in Thailand. *International Health* 3: 101-107, 2011.
- 82) Philip Mwimanzzi, Zafrul Hasan, Ranya Hassan, Shinya Suzu, Masafumi Takiguchi and Takamasa Ueno: Effects of naturally-arising HIV Nef mutations on cytotoxic T lymphocyte recognition and Nef's functionality in primary macrophages. *Retrovirology* 8:50, 2011.
- 83) Nopporn Chutiwitoonchai, Masateru Hiyoshi, Philip Mwimanzzi, Takamasa Ueno, Akio Adachi, Hirotaka Ode, Hironori Sato, Oliver T. Fackler, Seiji Okada, Shinya Suzu: The identification of a small molecule compound that reduces HIV-1 Nef-mediated viral infectivity enhancement. *PLoS ONE* 6(11): e27696, 2011.
2. 学会発表
- 1) 光木裕也、水越文徳、渋沢謙太郎、寺原和孝、竹田誠、柳雄介、森川裕子、山岡昇司、横田(恒次) 恭子: HIV-1 感染と麻疹ウイルス感染が相互の及ぼす影響およびその機構の解析、第 57 回ウイルス学会、平成 21 年 11 月、東京。
- 2) 渋沢謙太郎、光木裕也、寺原和孝、柳雄介、小林和夫、横田(恒次) 恭子: 樹状細胞を標的とした HIV-1 増殖抑制 shRNA 発現レンチウウイルスの開発、第 39 回日本免疫学会、平成 21 年 12 月、大阪。
- 3) 土屋貴嗣、光木裕也、寺原和孝、渋沢謙太郎、小林和夫、渡邊俊樹、横田(恒次) 恭子: CD4 標的レンチウウイルスベクターの開発、第 32 回日本分子生物学会、平成 21 年 12 月、横浜。
- 4) 徳永研三: HIV-1 の遺伝的多様性: その薬剤耐性とウイルス複製機序への影響。第 19 回感染研シンポジウム「感染症コントロールにおける国際協力: 感染研とパスツール研の協力」2009. 6、東京。
- 5) 岩部幸枝、藤田英明、石坂幸人、田中嘉孝、佐多徹太郎、徳永研三: HIV-1 Vpu によるウイルス放出抑制因子 BST-2/Tetherin の細胞内分解経路の解明。第 57 回日本ウイルス学会総会、2009. 10、東京。
- 6) 岩部幸枝、藤田英明、石坂幸人、田中嘉孝、佐多徹太郎、徳永研三: HIV-1 Vpu と BST-2/Tetherin の Transmembrane 領域間における相互作用。第 57 回日本ウイルス学会総会、2009. 10、東京。
- 7) 岩部幸枝、巽正志、佐多徹太郎、徳永研三: HIV-1 サブタイプ C 由来 Vif 蛋白の機能解析。第 57 回日本ウイルス学会総会、2009. 10、東京。
- 8) 小山貴芳、孫賓蓮、峯本譲、徳永研三、佐多徹太郎、石坂幸人: HIV-1 が誘導する宿主 DNA 二重鎖切断はマクロファージへの感染効率を上昇させる。第 57 回日本ウイルス学会総会、2009. 10、東京。
- 9) 池田輝政、徳永研三、佐多徹太郎、原田信志、小糸厚: 哺乳類 APOBEC1 による内在性レトロエレメント LINE-1 の阻害。第 57 回日本ウイルス学会総会、2009. 10、東京。
- 10) 志村まり、前島一博、網蔵玲子、岩淵万里、徳永研三、今本尚子、佐多徹太郎、瀧澤俊博、大隅圭太、石坂幸人: HIV-1 感染細胞での核膜制御。第 82 回日本生化学会大会、2009. 10、神戸。
- 11) 池田輝政、徳永研三、佐多徹太郎、原田信志、小糸厚: 哺乳類 APOBEC1 による内在性レトロエレメント阻害。第 32 回日本分子生物学会、2009. 12、横浜。
- 12) 岩部幸枝、藤田英明、石坂幸人、田中嘉孝、佐多徹太郎、徳永研三: BST-2/Tetherin と HIV-1 Vpu の相互作用における結合領域の同定。第 32 回日本分子生物学会、2009. 12、横浜。
- 13) Kenzo Tokunaga, Yukie Iwabu, Hideaki Fujita, Yukihito Ishizaka, Yoshitaka Tanaka, and Tetsutaro Sata.: HIV-1 Vpu internalizes cell-surface BST-2/tetherin and leads it to lysosomes partially in a β TrCP-dependent manner. 第 32 回日本分子生物学会、2009. 12、横浜。
- 14) 志村まり、前島一博、網蔵玲子、岩淵万里、徳永研三、今本尚子、佐多徹太郎、瀧澤俊博、大隅圭太、石坂幸人: HIV-1 感染細胞での核膜制御。第 32 回日本分子生物学会、2009. 12、横浜。
- 15) 小山貴芳、徳永研三、佐多徹太郎、石坂幸人: レンチウイルスベクターをヒトゲノムの特定領域に挿入させる技術の開発。第 32 回日本分子生物学会、2009. 12、横浜。
- 16) Koyama, T., Sun, B., Minemoto, Y., Tokunaga, T., Sata, T., Ishizaka, Y.: HIV-1-induced DNA double-strand breaks enhance the infectivity into resting macrophage. The 10th

- Kumamoto AIDS Seminar, 2009, 熊本.
- 17) 小山貴芳、孫賓蓮、峯本讓、徳永研三、佐多徹太郎、石坂幸人： HIV-1 が誘導する宿主 DNA 二重鎖切断はマクロファージへの感染効率を上昇させる。第 57 回 日本ウイルス学会学術集会、10 月、2009、東京。
 - 18) Koyama, T., Tokunaga, K., Sata, T., Ishizaka, Y. : Development of a novel system to integrate the lentiviral vector into human genome in a site-specific, designated SPIED (site-specific integration of exogenous DNA) system. 第 32 回日本分子生物学会年会、2009、横浜。
 - 19) Sato, K., Nie, C., Misawa, N., Tanaka, Y., Ito, M., Koyanagi, Y.: Characterization of HIV-1 pathogenesis and the infected cells in humanized mice. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2009 年 2 月, Montreal.
 - 20) 渡部匡史、鈴木陽一、宮澤正顯、小柳義夫.: Small GTPase Rac2 による HIV-1 増殖制御。第 7 回感染症沖縄フォーラム、2009 年 2 月、沖縄。
 - 21) 小柳義夫、佐藤佳、伊藤守: シンポジウム「ヒト血液幹細胞移植マウスのウイルス病原性解析への利用」第 56 回日本実験動物学会、2009 年 4 月、大宮。
 - 22) 小柳 義夫: HIV-1 放出抑制分子 BST-2 の解明第 50 回日本熱帯医学会大会シンポジウム、2009 年 10 月、沖縄。
 - 23) 小柳義夫、佐藤佳: HIV 感染におけるテトラスパニンの意義。第 82 回日本生化学会大会、2009 年 10 月、神戸。
 - 24) 佐藤佳、三沢尚子、Chuanyi Nie、高橋玲、伊藤守、葛島清隆、高田賢藏、小柳義夫: 致死性 EBV 感染症モデルマウスの作製と病態解析。第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009 年 10 月、東京。
 - 25) 山元誠司、大川克也、増田貴夫、森川裕子、小柳義夫、鈴木陽一: レトロウイルスインテグラーゼ結合性因子 Huw1 の同定と HIV-1 感染における役割。第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009 年 10 月、東京。
 - 26) 小林朋子、芳田剛、佐藤佳、Peter Gee、蝦名博貴、小柳義夫: Bst-2 と HIV-1 Vpu の相互作用メカニズムの解析。第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009 年 10 月、東京。
 - 27) 渡部匡史、鈴木陽一、宮澤正顯、小柳義夫: Rho GTPase family による HIV-1 複製抑制。第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009 年 10 月、東京。
 - 28) 鈴木康嗣、小川加那子、小柳義夫、鈴木陽一: レトロウイルスゲノムの組み込み 機能を阻害する細胞性キナーゼの同定とその作用機序の解析。第 57 回ウイルス学会学術集会、2009 年 10 月、東京。
 - 29) 蝦名博貴、小柳義夫: DNA 損傷部位へのインテグラーゼ非依存レトロウイルス DNA の遺伝子組込み機構。第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009 年 10 月、東京。
 - 30) 佐藤佳、山元誠司、三沢尚子、小柳義夫: 異種動物細胞株を用いたヒト BST-2/Tetherin の機能比較研究。第 23 回日本エイズ学会学術集会、2009 年 11 月、名古屋。
 - 31) 山元誠司、大川克也、増田貴夫、森川裕子、小柳義夫、鈴木陽一: HIV-1 インテグラーゼ相互作用因子 Huw1 による HIV-1 の感染抑制。第 23 回日本エイズ学会学術集会、2009 年 11 月、名古屋。
 - 32) 小柳義夫、佐藤佳: テトラスパニンによるレトロウイルス感染制御。第 32 回日本分子生物学会年会、2009 年 12 月、横浜。
 - 33) Sato, K., Misawa, N., Nie, C., Takahashi, R., Ito, M., Kuzushima, K., Takada, K., and Koyanagi, Y.: Epstein-Barr virus is productively replicated in humanized NOD/SCID/IL2g^{null} mice simulating severe complications observed in patients with fatal EBV infection, 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会、2009 年 12 月、大阪。
 - 34) Miyazawa, M., Takamura, S., Tsuji-Kawahara, S., Chikaishi, T., Kato, M., Takeda, E., and Yagita, H. : Mechanisms of immune evasion by Friend virus: T-cell exhaustion, B-cell hyperactivation, and their genetic control. 21st International Workshop on Retroviral Pathogenesis. September 13-17, 2009. Castelnuovo Garfagnana, Lucca, Italy.
 - 35) Sitbon, M., Mongellaz, C., Touhami, J., Montel-Hagen, A., Lavanya, M., Abe, H., Giovannini, D., Petit, V., Castelnau, P., Lagrue, E., Kim, F., Kinet, S., Manel, N., Miyazawa, M., Taylor, N., and Battini, J.-L.: New metabolic markers derived from gamma and deltaretrovirus envelope glycoproteins. 21st International Workshop on Retroviral Pathogenesis. September 13-17, 2009. Castelnuovo Garfagnana, Lucca, Italy.
 - 36) Miyazawa, M., Tsuji-Kawahara, S., Chikaishi, T., Kato, M., and Takamura, S.: Mouse APOBEC3 affects the production of virus-neutralizing antibodies by restricting

- early retroviral replication, not by altering the B-cell repertoire. *Frontiers of Retrovirology*. September 21-23, 2009. Montpellier, France.
- 37) Miyazawa, M., Kanari1, Y., Clerici, M., Wichukchinda, N., and Auwanit, W.: Genetic factors that confer resistance to HIV-1 acquisition in HIV-1-exposed but seronegative individuals in Italy and Thailand. 4th Nagasaki Symposium on Tropical and Emerging Infectious Diseases. November 26-28, 2009. Nagasaki.
- 38) 大隈和, 鶴野親是, 田中礼子, 田中勇悦, 浜口功: CD4,CXCR4 を併せ持つ新規 HIV 攻撃用 VSV の作製: OX40 リガンド共発現の効果. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会・プログラム・抄録集, 2009.10.25-27: 219、東京.
- 39) Ahmed, N., Hayashi, T., Hasegawa, A., Furukawa, H., Okamura, N., Chida, T., Masuda, T., and Kannagi, M.: Effects of commensal organisms on HIV-1 replication in macrophage-like cells. 第 23 回日本エイズ学会、2009 年、名古屋.
- 40) Kawana-Tachikawa, A., Nakayama K, Odawara T, Fujii T, Iwamoto A.: Importance of Gag-specific cellular immunity to control HIV in Japanese population. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 2009. Capetown, South-Africa.
- 41) Koga M, Kawana-Tachikawa, A., Odawara T, Heckerman D, Miura T, Iwamoto A.: The impact of HLA class I alleles on HIV-1 plasma virus loads in a unique Asian population with a narrow spectrum of HLA, and their changes at the population level over time. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 2009. Capetown, South-Africa.
- 42) 立川 (川名) 愛, 中山香, 古賀道子, 鯉渕智彦, 小田原隆, 藤井毅, 岩本愛吉: HIV 感染における Gag 特異的細胞性免疫による免疫監視機構の重要性. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009 年 10 月、東京.
- 43) 中山香, 立川 (川名) 愛, 藤井毅, 鯉渕智彦, 小田原隆, 岩本愛吉: 血中 HIV 量の異なる慢性期 HIV 感染者における末梢血単核球の液性因子産生能と各細胞分画の性状解析. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会、2009 年 10 月、東京.
- 44) 立川 (川名) 愛, 中山香, 古賀道子, 鯉渕智彦, 小田原隆, 藤井毅, 岩本愛吉: 日本人集団における HIV 特異的細胞性免疫応答の解析. 第 23 回日本エイズ学会学術集会、2009 年 11 月、名古屋.
- 45) A Rojanawiwat, N Tsuchiya, P Pathipvanich, W Auwanit, P Sawanpanyalert, K Ariyoshi: Opportunistic infections before and after the national antiretroviral program in Thailand. The 9th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific. August 9-13, 2009 (口頭演題), Bali, Indonesia.
- 46) P Pathipvanich, N Tsuchiya, A Rojanawiwat, W Auwanit, P Sawanpanyalert, K Ariyoshi: Over 10 years of experience of treating HIV/AIDS patients at a government hospital in Thailand. The 9th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific. August 9-13, 2009 (口頭演題), Bali, Indonesia.
- 47) 土屋菜歩, 森内浩幸, 有吉紅也: 北タイにおいて GB virus-C 共感染が HIV 感染者の予後に及ぼした影響について 第 83 回日本感染症学会総会、2009 年 4 月 23-24 日、東京.
- 48) 森正彦, 有吉紅也: タイ国 HIV-1 CRF01_AE 感染長期未発症者における新たな HLA 拘束性 Gag エピトープの同定 第 83 回日本感染症学会総会、2009 年 4 月 23-24 日、東京.
- 49) 土屋菜歩, Pathipvanich P, Rojanawiwat A, Sawanpanyalert P, 有吉紅也: 北タイ政府系病院 HIV が依頼における 13 年間の診療経験—死亡率の推移と新たな問題— 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会、2009 年 11 月 26-28 日、名古屋.
- 50) Tsunetsugu-Yokota, Y.: The impact of chemokine receptor usage of HIV-1 in the pathogenesis of HIV infection. The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity, September, 2010, Awaji, Japan.
- 51) Terahara, K., Ishige, M., Mitsuki, Y-y, Shibusawa, K., Watanabe, S., Okada, S., Kobayashi, K., Tsunetsugu-Yokota, Y.: Characteristic activation/differentiation phenotype of CD4⁺ T cells and their distinct susceptibility to X4-type and/or R5-type HIV-1 infection in humanized NOD/SCID/Jak3-null mice. The 14th International Congress of Immunology, August, 2010, Kobe, Japan.
- 52) Shibusawa, K., Mitsuki, Y-y, Terahara, K.,

- Yanagi, Y. Kogayashi, K., Tsunetsugu-Yokota, Y.: Inhibition of HIV-1 replication by engineered lentivirus vectors: a potential advantage of SLAM-mediated virus entry. The 14th International Congress of Immunology, August, 2010, Kobe, Japan.
- 53) Mitsuki, Y-y, Shibusawa, K., Tsuchiya, T., Terahara, K., Kobayashi, K., Takeda, M., Yanagi, Y., Tsunetsugu-Yokota, Y.: HIV-1 infection enhances the susceptibility of T cells to measles virus infection by upregulating signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) expression. The 14th International Congress of Immunology, August, 2010, Kobe, Japan.
- 54) Tsunetsugu-Yokota, Y. and Terahara, K.: Factors crucial for the preferential propagation of R5-tropic HIV-1 in the early phase of HIV-1 infection. The 5th Japanese-German HIV-Symposium, May, 2010, Tokyo, Japan.
- 55) Shibusawa, K., Mitsuki, Y-y, Terahara, K., Yanagi, Y. Kogayashi, K., Tsunetsugu-Yokota, Y.: Inhibition of HIV-1 replication by engineered lentivirus vectors: a potential advantage of SLAM-mediated virus entry. The 5th Japanese-German HIV-Symposium, May, 2010, Tokyo, Japan.
- 56) Mitsuki, Y-y, Shibusawa, K., Tsuchiya, T., Terahara, K., Kobayashi, K., Takeda, M., Yanagi, Y., Tsunetsugu-Yokota, Y.: HIV-1 infection enhances the susceptibility of T cells to measles virus infection by upregulating signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) expression. The 5th Japanese-German HIV-Symposium, May, 2010, Tokyo, Japan.
- 57) 石毛真行、寺原和孝、光木裕也、渋谷謙太郎、小林和夫、岡田誠治、横田(恒次)恭子 : HIV-1感染モデルとしてのヒト化マウスの妥当性とX4およびR5 HIV-1感染、第58回ウイルス学会、平成22年11月、徳島
- 58) 渋谷謙太郎、光木裕也、寺原和孝、石毛真之、柳雄介、小林和夫、横田(恒次)恭子 : 麻疹ウイルスエンベロープを用いたHIV-1増殖抑制性レンチウイルスベクターの開発とその有効性、第58回ウイルス学会、平成22年11月、徳島
- 59) Yukie Iwabu, Hideaki Fujita, Masanobu Kinomoto, Keiko Kaneko, Yukihito Ishizaka, Yoshitaka Tanaka, Tetsutaro Sata, and Kenzo Tokunaga (presenter): The 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2010). 2010. 2, San Francisco, USA.
- 60) Yukie Iwabu, Hideaki Fujita, Yoshitaka Tanaka, Tetsutaro Sata, and Kenzo Tokunaga: Direct internalization of cell-surface BST-2/tetherin by HIV-1 Vpu. Centennial Retroviruses Meeting (CRM2010). April 29 – May 4, 2010, Prague, Czech Republic.
- 61) Hideaki Fujita, Yukie Iwabu, Kenzo Tokunaga, Tetsutaro Sata, Keiko Fujimoto, Ryo Tachiyama, Daisuke Ishikawa, Masaki Matsumoto, Keiichi I Nakayama, and Yoshitaka Tanaka: Targeting of recycling endosomes to the cleavage furrow requires ubiquitylation of membrane proteins. Biochemistry and Cell Biology of ESCRTs in Health and Disease (ASBMB Special Meeting), October 14–17, 2010, Utah, USA.
- 62) Kenzo Tokunaga: Battles between Host and Viruses: Molecular Mechanisms of the Inactivation of Antiviral Host Factors by HIV-1 Accessory Proteins. National Institute of Health, 2010.10, Thailand. Bangkok, Thailand.
- 63) 岩部幸枝, 藤田英明, 田中嘉孝, 佐多徹太郎, 徳永研三 : HIV-1 Vpu による BST-2/tetherin の機能阻害に關与する cofactor の検索. 第 58 回日本ウイルス学会総会、2010 年 11 月、徳島.
- 64) 徳永研三, 岩部幸枝, 藤田英明, 田中嘉孝, 佐多徹太郎 : HIV-1 Vpu による細胞表面 BST-2/tetherin の直接的な internalization. 第 58 回日本ウイルス学会総会、2010 年 11 月、徳島.
- 65) 亀岡正典、Panasda Isarangkura-na-ayuthaya、亀岡陽子、Sompong Sapsutthipas、Bongkot Soonthornsata、中村昇太、徳永研三、Pathom Sawanpanyalert、生田和良、Wattana Auwanit : CRF01_AE Gag 165 番目のリジン残基がプロテアーゼ阻害剤に対するウイルスの薬剤感受性を低下させる分子機構. 第 58 回日本ウイルス学会総会、2010. 11、徳島.
- 66) Piraporn Utachee、中村昇太、Panasda Isarangkura-na-ayuthaya、徳永研三、Pathom Sawanpanyalert、生田和良、Wattana Auwanit、亀岡正典 : Two N-linked glycosylation sites in Env gp120 regulate the susceptibility of CRF01_AE viruses to the CD4 binding

- domain antibody, IgG1 b12. 第 58 回日本ウイルス学会総会、2010. 11、徳島.
- 67) 池田輝政, Abd El Galil Khaled Hussein, 徳永研三, 前田和彦, 佐多徹太郎, 阪口薫雄, Thierry Heidman, 小糸厚: 哺乳類 APOBEC1 による内在性レトロエレメント制御機構の解析. 第 58 回日本ウイルス学会総会、2010 年 11 月、徳島.
- 68) 岩部幸枝, 佐多徹太郎, 徳永研三: BST-2/tetherin. 第 24 回日本エイズ学会シンポジウム[Restriction Factor]、2010 年 11 月、東京.
- 69) 岩部幸枝, 佐多徹太郎, 徳永研三: APOBEC3G の抗 Alu レトロ転移活性に関わる責任領域の同定. 第 33 回日本分子生物学会、2010 年 12 月、神戸.
- 70) 岩部幸枝, 藤田英明, 田中嘉孝, 佐多徹太郎, 徳永研三. BST-2/tetherin の downregulation における HIV-1 Vpu の cofactor 要求性. 第 33 回日本分子生物学会、2010 年 12 月、神戸.
- 71) Hideaki Fujita, Yukie Iwabu, Kenzo Tokunaga, Tetsutaro Sata, Keiko Fujimoto, Ryo Tachiyama, Daisuke Ishikawa, Masaki Matsumoto, Keiichi I Nakayama, and Yoshitaka Tanaka: The endosomal vesicles carrying ubiquitylated cargos selectively localizes to the cleavage furrow during cytokinesis. 第 33 回日本分子生物学会、2010 年 12 月、神戸.
- 72) Takayoshi Koyama, Kenzo Tokunaga, Tetsutaro Sata, Yukihito Ishizaka. : Site-Specific Integration of a Lentiviral Vector in the Human Genome via DNA Double-Strand Breaks: 第 33 回日本分子生物学会、2010 年 12 月、神戸.
- 73) 飯島健太、奥平准之、石坂幸人.: DNA 二重鎖切断による LINE-1 のレトロトランスポジション誘導機構 (口頭) 日本放射線影響学会 第 53 回大会、2010、京都.
- 74) 飯島健太、奥平准之、石坂幸人.: DNA 二重鎖切断は LINE-1 のレトロトランスポジションを誘導する 第 33 回日本分子生物学会年会、2010 年 12 月、神戸ポートアイランド.
- 75) Sato, K., and Koyanagi, Y.: A novel HIV-1 infection model using humanized mice, 1st international young investigator symposium,, 2010 年 2 月, Kumamoto, Japan.
- 76) Sato, K., Izumi, T., Misawa, N., Ito, M., Takaori-Kondo, A., and Koyanagi, Y.: Evidence for HIV-1 G-to-A hepermutation in vivo by Apobec3 proteins. Retroviruses Meeting, 2010 年 5 月, Cold Spring Harbor, New York.
- 77) Yamamoto, S.P., Okawa, K., Masuda, T., Morikawa, Y., Koyanagi, Y., and Suzuki, Y.: Modulation of HIV-1 infection at late phase by an integrase-interactor, Huw1. Retroviruses Meeting, 2010 年 5 月, Cold Spring Harbor, New York.
- 78) Kobayashi, T., Yoshida, T., Sato, K., Peter G, Ebina, H., and Koyanagi, Y.: Characterization of species-specific interaction between Bst-2 transmembrane domain and HIV-1 Vpu in lipid bilayers of living cells. Retroviruses Meeting, New York, 2010 年 5 月, Cold Spring Harbor, New York.
- 79) Sato, K.: A novel animal model for active EBV infection in humanized mice, The 16th East Asia Joint Conference on Biomedical Research, 2010 年 7 月, Taipei, Taiwan.
- 80) Sato, K., Misawa, N., Nie, C., Satou, Y., Matsuoka, M., Ito, M., Koyanagi, Y.: Investigation of HIV-1 pathogenesis in humanized mice. 14th International Congress of Immunology, 2010 年 8 月, Kobe.
- 81) Sato, K., Izumi, T., Misawa, N., Kobayashi, T., Ito, M., Takaori-Kondo, A., and Koyanagi, Y.: G-to-A mutations in HIV-1 provirus by APOBEC3 proteins contribute to abrogation of virus replication in humanized mice, 第 10 回あわじしま感染症・免疫フォーラム, 2010 年 9 月、淡路島.
- 82) 佐藤佳, 岩見真吾, 三沢尚子, 伊藤守, 小柳義夫: ヒト化マウス末梢血による DNA ラベリング系の確立 -動物実験-, 第 20 回日本数理生物学会大会, 2010 年 9 月、札幌.
- 83) Kobayashi, T., Yoshida, T., Sato, K., Peter, G., Ebina, H. and Koyanagi, Y.: Live cell-based mutagenesis studies reveals the structural insights for human tetherin recognition by HIV-1 Vpu. 11th Kumamoto AIDS Seminar Global COE Joint International Symposium, 2010 年 10 月, Kumamoto, Japan.
- 84) 佐藤佳, 三沢尚子, Chuanyi Nie, 佐藤賢文, 松岡雅雄, 高橋玲, 伊藤守, 高田賢蔵, 小柳義夫: ヒト化マウスを用いた EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症モデルマウスの確立, 第 58 回日本ウイルス学会学術集