

ーバーリーフ様の環状構造になる BMH 型、長いステムが形成される LDI 型などが考えられている。in vitro の解析から RNA の二量体形成時は BMH 型であるという説があるため、点変異を導入して強制的に BMH 型のみ、あるいは SL4 型のみをとるようにした変異体を複数作成して二量体形成効率を in vivo 解析した。その結果どちらの変異体でも二量体形成効率は著しく低く、我々の解析系では従来示唆されている二次構造のいずれかを取っているという証拠は得られなかった。

そこで特に、1 塩基のサイレント置換変異導入によってゲノム二量体化およびウイルス増殖能を劇的に低下させる高度保存領域に着目し、ウイルスサブタイプの塩基配列を比較検討した。その結果この領域と完全な塩基対を形成する高度保存領域を PBS と SL1 の間に見いだした。この遠く離れた二つの高度保存領域間の相互作用の存在を検証する目的で点変異体作成の上、二量体化能及びウイルス増殖能の検討を行い、二領域がそう補佐形成をしている可能性を強く示唆するデータを得た。化学修飾剤を用いた SHAPE 解析によっても、今回発見された DLS 内相互作用を否定しない結果が得られた。

さらに DLS の既報の構造予測図をもとに、in vivo 二量体化能解析により DLS 内の様々な部位における塩基対形成の妥当性を検証し、肯定的あるいは否定的なデータを得た。これらの蓄積したデータを元に計算機科学により DLS 領域の RNA 立体構造のモデリングを行った結果、今までとは全く異なる、シュードノット様構造を含んだ新しい 2 種類の DLS 構造モデルを得た。

D. 考察

研究協力者が同定した、HIV-1 の粒子内で働く DLS の必要十分領域 144 塩基のとりうる二次構造の検討において、従来予測された構造のどれもが十分に結果を説明することができなかった。更なる解析によって見いだされた DLS 内で長距離相互作用していると考えられる 5 塩基対のうち、わずか 1 塩基の変異によって二量体化能がほぼ失われ、相補鎖復帰変異によりそれが回復すること、ウイ

ルス増殖能にも同様の現象が見られたことから、DLS の両端はシュードノット様構造を形作っており、領域全体の構造保持に決定的な役割を果たしていると考えられる。計算機科学により得られた 2 種類の DLS 立体構造モデルはどちらも SL1 と SL3 がほぼ同一のベクトルを持っていた。シュードノット様構造を想定しない条件においては発散してモデリングが不可能であった構造計算がシュードノットの存在によりわずか 2 通りのモデルに収斂したことも併せ考えると、このシュードノット様構造は DLS 全体の構造を強く規定し、ステムのベクトルを拘束する役割を果たしていると考えられた。

この構造はいわば DLS の要であると言え、これを標的とした新規抗ウイルス療法は大きな可能性を持っていると考えられた。

E. 結論

以下のことが現在までに明らかになった。

- 1, HIV 粒子内で実際に働く DLS の必要十分領域の高次構造は BMH 型でも SL4 型でもなかった。
- 2, DLS の 3' 末にある 5 塩基の高度保存領域は DLS の機能に必須の領域であった。
- 3, 3' 末 5 塩基と完全な相補鎖形成をすする高度保存領域 5 塩基を DLS 中央部に見いだした。この領域も DLS 機能に重要であり、2 領域の塩基対形成によってはじめて二量体化能が発揮されることが明らかになった。
- 4, 従来言われていた U5-AUG ステム、SL3 や PBS ステム内の塩基対形成についても、多くはその重要性が再確認された。
- 5, DLS 内部にシュードノット様構造を持つ新たな RNA 構造モデルを計算機科学により構築した。

F. 知的所有権の取得状況

なし。

G. 研究発表

- 1) 論文発表

1. ポストバディンクに何が起きているか？ 櫻木淳一，ウイルス 61: 91-98, 2011
 2. The relationship between HIV-1 genome RNA dimerization, virion maturation and infectivity. Masahisa Ohishi, Takashi Nakano, Sayuri Sakuragi, Kouichi Sano, Tatsuo Shioda, and Jun-ichi Sakuragi. *Nucleic Acids Res.* 39: 3404-17, 2011.
 3. Morphogenesis of the Infectious HIV-1 Virion. Jun-ichi Sakuragi. *Front. Microbio.* doi: 10.3389/fmicb. 2011.00242
 4. A proposal for a new HIV-1 DLS structural model. Jun-ichi Sakuragi, Hirotaka Ode, Sayuri Sakuragi, Tatsuo Shioda, and Hironori Sato. *Nucleic Acids Res.* In press.
3. SL1 REVISITED: FUNCTIONAL ANALYSIS OF THE STRUCTURE AND CONFORMATION OF HIV-1 GENOME RNA. Jun-ichi Sakuragi, Sayuri Sakuragi, Tatsuo Shioda. 第 59 回日本ウイルス学会学術集会、札幌。
 4. A proposal of new structural model of HIV-1 DLS. Jun-ichi Sakuragi, Hirotaka Ode, Sayuri Sakuragi, Tatsuo Shioda, and Hironori Sato. 第 25 回日本エイズ学会学術集会、東京

2) 学会発表

1. The relationship between HIV-1 RNA maturation, virion maturation and infectivity. Jun-ichi Sakuragi, Masahisa Ohishi, Takashi Nakano, Sayuri Sakuragi, Kouichi Sano, Tatsuo Shioda. Cold Spring Harbor Laboratory Retrovirus meeting. NY, USA.
2. A proposal of new structural model of HIV-1 DLS. Jun-ichi Sakuragi, Hirotaka Ode, Sayuri Sakuragi, Tatsuo Shioda, and Hironori Sato. International Retroviral NucleoCapsid Symposium, Barcelona, Spain.

tetherin の HIV cell-cell transmission と細胞融合に及ぼす影響

研究分担者 久保嘉直（長崎大学大学院医歯薬総合研究科感染防御因子解析学教室）

研究要旨

tetherin の cell-cell transmission に及ぼす影響は、未だ明らかでない。HIV vector 産生細胞と標的細胞の混合培養においては、cell-cell transmission と細胞融合が伴に起こり、これらを区別することが困難だからである。最近、de novo 感染によりレポーター遺伝子が初めて発現する HIV vector が開発された。この vector は、cell-cell transmission のみを検出し、細胞融合の影響を受けない。この HIV vector を用い、tetherin の cell-cell transmission および細胞融合に及ぼす影響を観察した。その結果、tetherin は cell-free infection と同様に cell-cell transmission を抑制した。また、tetherin は細胞融合の開始に影響しないが、細胞融合の成長を抑制することがわかった。YFP をコードする HIV vector 産生細胞と標的細胞の混合培養を蛍光顕微鏡で観察したところ、de novo 感染は融合細胞でのみ検出され、融合細胞のほとんどが感染細胞であった。この結果は、cell-cell transmission と細胞融合は同時に進行し、それぞれが別々に起こる現象ではないことを示唆している。

A. 研究目的

HIV感染には、細胞外に放出された子孫ウイルスが標的細胞に感染する場合（cell-free infection）と、子孫ウイルスが細胞外に放出されることなく、ウイルス産生細胞と標的細胞の接触部位を通して直接伝搬される場合（cell-cell transmission）が知られている。tetherinは、HIV粒子を細胞表面につなぎ止めることにより、cell-free infectionを抑制する。一方、HIV粒子は細胞表面に蓄積する。よって、tetherinはcell-free infectionを抑制するが、cell-cell transmissionを抑制しない可能性が考えられた。現在までに、tetherinのcell-cell transmissionに及ぼす影響が既に調べられたが、それらの結果は一致しておらず、tetherinのcell-cell transmissionに及ぼす影響は未だ不明である。

HIV cell-cell transmissionの測定は、HIV産生細胞と標的細胞の混合培養において行われる。この時、感染と同時に細胞融合が起こる。これまでの一般的な方法では、感染の指標となるマーカーが、HIV産生細胞、感染細胞、融合細胞のいずれにおいて発現し、これらの細胞を区別することが困難であった。この問題を解決するため、flow cytometerに

より、融合した大きな細胞を除き、感染した単一細胞のみを分析する方法が用いられた。しかし、融合した細胞においても感染が起こっている可能性があり、正確な分析方法とはいえない。

また別の研究では、感染や細胞融合が成立する前の、gag蛋白質の標的細胞への移動を定量することによって、cell-cell transmissionを見積もった。細胞融合は、分析前に混合培養を攪拌・固定することによって起こらないようにしている。Gag蛋白質の移動と感染価は相関しているが、この解析法において、gag蛋白質を受け取った標的細胞が、その後実際に感染されるのか、それとも細胞融合を生じるのか不明である。そのため、この分析方法もcell-cell transmissionを定量するには最適ではない。

これらの現在までに行われたcell-cell transmissionの定量方法に問題があったため、tetherinのcell-cell transmissionに及ぼす影響の結果が一致しなかったのかもしれない。私は、最近開発されたde novo感染のみを検出することができるHIV vectorを用い、tetherinのcell-cell transmissionと細胞融合に及ぼす影響を観察した。加えて、未だ解析されていないcell-cell transmissionと細

胞融合の関係を観察した。

B. 研究方法

HIV vector産生細胞では発現せず、感染細胞でのみレポーター遺伝子が発現するHIV vectorは、Dr. Mazurovから分与された。レポーター遺伝子として、ルシフェラーゼまたはYFPをコードしている2種類のHIV vectorを使用した。293T細胞に、このHIV vector産生に必要なプラスミドをトランスフェクションした。tetherinの影響を観察するため、同時にtetherin発現プラスミドをトランスフェクションした。このHIV vector産生細胞と標的細胞(HeLa/CD4、Jurkat、H9)を混合培養した。ルシフェラーゼを発現するHIV vectorの場合、混合培養細胞からcell lysateを調製し、ルシフェラーゼ活性を測定した。YFPを発現するHIV vectorの場合、蛍光顕微鏡を用い、混合培養細胞を観察した。

細胞融合活性の定量は、HIV Env発現細胞とMAGIC5細胞を混合培養し、これらの細胞のcell lysateにおけるガラクトシダーゼ活性を測定することによって行った。

C. 研究結果

tetherinのcell-cell transmissionに及ぼす影響

HIV vector産生細胞にtetherin発現プラスミドを導入し、HeLa/CD4細胞、Jurkat細胞、またはH9細胞と混合培養した。いずれの細胞においても、tetherinは混合培養細胞のルシフェラーゼ活性を低下させた(Fig. 1)。この結果は、tetherinがcell-cell transmissionを抑制することを示している。

tetherinの細胞融合に及ぼす影響

HIV vector産生に必要なプラスミドと一緒にtetherin発現プラスミドを導入した293T細胞と、MAGIC5細胞を混合培養し、ガラクトシダーゼ活性を測定することによって、細胞融合活性を定量した。その結果、tetherinは細胞融合に影響しなかった(Fig. 2)。しかし、融合した細胞の形態を観察すると、tetherin存在下の融合細胞は、非存在下の融合細胞よりも有意に小さかった(Fig. 3)。これらの結果は、tetherinが初期のHIV vector産生細胞と標的細胞の細胞融合には

影響しないが、融合細胞と標的細胞のさらなる融合を抑制していることを示唆している。

cell-cell transmissionと細胞融合の関係

de novo感染が起こらないとYFPが発現しないHIV vectorを産生する293T細胞とHeLa/CD4細胞を混合培養し、YFP陽性細胞を蛍光顕微鏡で観察することにより、cell-cell transmissionと細胞融合の関係を解析した。驚くべきことに、YFPは、融合した細胞でのみ観察された(Fig. 4)。融合していないシングル細胞において、YFPは、まったく検出されなかった。また、ほとんどの融合細胞がYFP陽性であった。一方、tetherin存在下では、前述したように、融合細胞の大きさが小さかった。tetherin非存在下と同様に、YFPは融合細胞でのみ検出されたが、融合細胞の約30%しかYFPを発現していなかった。これらの結果は、HIV vector産生細胞と標的細胞の混合培養において、cell-cell transmissionと細胞融合は同時に進行し、それぞれが別々に起こる現象ではないことを示唆している。

D. 考察

tetherinは、細胞融合の開始に影響しなかったが、融合細胞と標的細胞のさらなる融合(細胞融合の成長)を抑制した(Fig. 5)。tetherinとEnv蛋白質は、共に細胞膜のラフト領域に存在していることが報告されている。tetherinは膜をつなぎ合わせる活性をもっているため、tetherinは細胞膜のΩ状構造を誘導し、その中にEnv蛋白質を閉じ込めることにより細胞融合の成長を抑制しているのかもしれない(Fig. 6)。

de novo感染は、融合細胞でのみ観察された。融合細胞はHIV Env蛋白質を発現しているため、融合した後に感染したとは考えられない。また、感染よりも融合の方が迅速に起こるので、感染した細胞が優先的に融合するとも考えにくい。よって、cell-cell transmissionと細胞融合は、同時に並行して起こっていると考えられる。

E. 結論

tetherinはcell-cell transmissionを抑制する。tetherinは、細胞融合の開始には影響

しないが、細胞融合の成長を阻害する。HIV vector産生細胞と標的細胞の混合培養において、cell-cell transmissionと細胞融合は同時に進行し、それぞれが個別に起こることは稀である。

F. 知的所有権の取得状況

なし

G. 研究発表 (ウイルス関連抜粋)

1. 論文発表

- (1) Yoshii H, Kamiyama H, Goto K, Oishi K, Katsunuma N, Tanaka Y, Hayashi H, Matsuyama T, Sato H, Yamamoto N, and Kubo Y. CD4-independent human immunodeficiency virus infection involves participation of endocytosis and cathepsin B. *PLoS ONE* 6, e19352, 2011.
- (2) Kamiyama H, Kakoki K, Yoshii H, Iwao M, Igawa T, Sakai H, Hayashi H, Matsuyama T, Yamamoto N, and Kubo Y. Infection of XC cells by MLVs and Ebola virus is endosome-dependent but acidification-independent. *PLoS ONE* 6, e26180, 2011.
- (3) Kamiyama H, Kubo Y, Sato H, Yamamoto N, Fukuda T, Ishibashi F, Iwao M. Synthesis, structure-activity relationships, and mechanism of action of anti-HIV-1 lamellarin a 20-sulfate analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19, 7541-7550, 2011.

2. 学会発表等

- (1) Kakoki K, Kamiyama H, Igawa T, Sakai H, Yamamoto N, Kubo Y.: XMRV infection alters cellular gene expressions in human prostate cancer LNCaP cells. XV international Congress of Virology, Sept. 11-16, 2011, Sapporo.
- (2) Kamiyama H, Kubo Y, Sato H, Yamamoto N, Fukuda T, Iwao M.: Structure-activity relationship of anti-HIV-1 compound, lamellarin sulfates. XV international Congress of Virology, Sept. 11-16, 2011, Sapporo.
- (3) Kubo Y, Kamiyama H, Kakoki K, Igawa T, Sakai H, Yamamoto N.: Unprocessed cathepsin L is active in XC cells in which XMRV infection is pH-independent. XV international Congress of Virology, Sept. 11-16, 2011, Sapporo.
- (4) Kakoki K, Igawa T, Sakai H, Hayashi H, Matsuyama T, Yamamoto N, Kubo Y.: XMRV infection confers androgen-dependent cell growth of a prostate cancer cell line, LNCaP, to androgen-independent. 23rd Workshop on Retroviral Pathogenesis, Nov. 2-5, 2011, Montpellier, France.
- (5) 久保嘉直、神山陽香、鹿子木桂、田中勇悦、林日出喜、松山俊文、佐藤裕徳、山本直樹：エンドソームに局在する宿主自然免疫因子によるHIV-1増殖抑制。第25回日本エイズ学会学術集会、2011年11月30日-12月2日、東京。

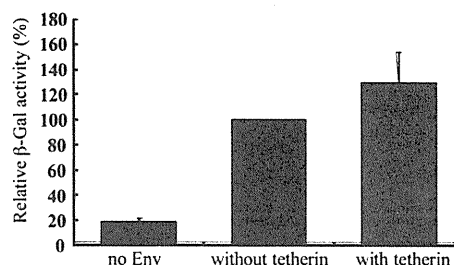
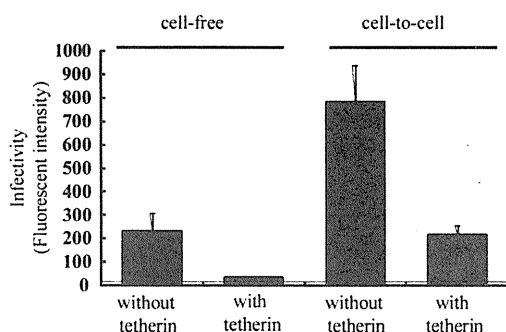


Fig. 1 Tetherin inhibits HIV-1 cell-cell infection. Fig. 2 Tetherin does not inhibit HIV-1-mediated cell fusion.

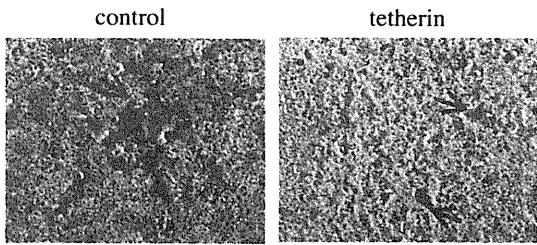


Fig.3 Tetherin reduces syncytium size.

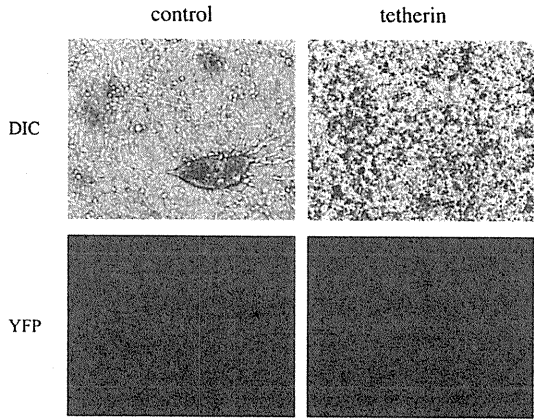


Fig.4 Cell-cell infection and fusion simultaneously occur.

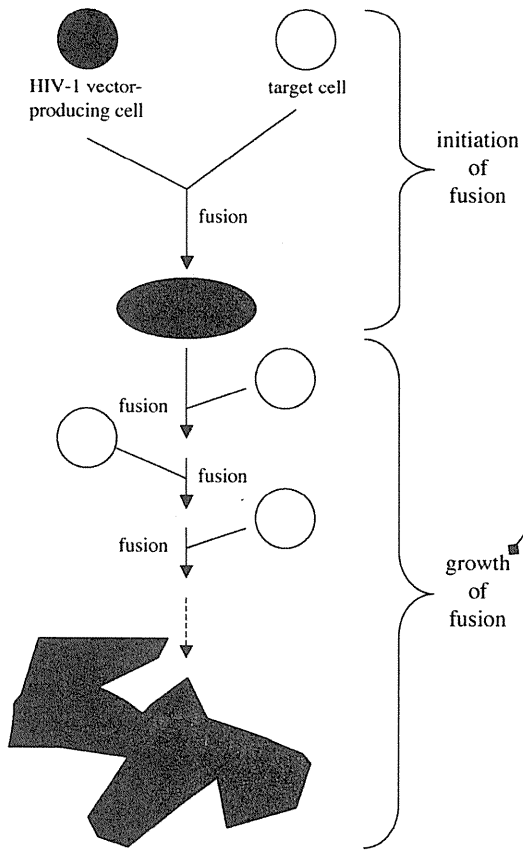


Fig.5 tetherin inhibits growth of fusion.

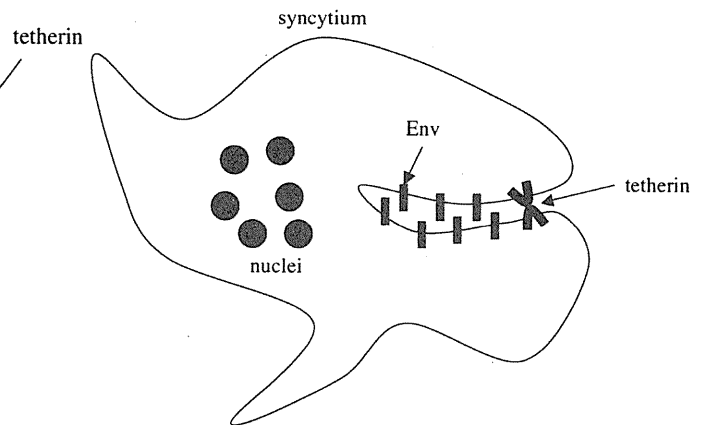


Fig.6 Mechanism by which tetherin inhibits fusion growth.

IV. 業績一覽 (2011)

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
佐藤 裕徳					
Sakuragi J, Ode H, Sakuragi S, Shioda T, <u>Sato H</u>	A proposal for a new HIV-1 DLS structural model.	Nucleic Acids Res.			In press
Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, Mwimanzi P, Ueno T, Adachi A, Ode H, <u>Sato H</u> , Fackler OT, Okada S, Suzu S.	The Identification of a Small Molecule Compound That Reduces HIV-1 Nef-Mediated Viral Infectivity Enhancement.	PLoS One	6 (11)	e27696	2011
Kamiyama H, Kubo Y, <u>Sato H</u> , Yamamoto N, Fukuda T, Ishibashi F, Iwao M.	Synthesis, structure-activity relationships, and mechanism of action of anti-HIV-1 lamellarin α 20-sulfate analogues.	Bioorg Med Chem.	Oct	20	2011
Nishitsuji H, Yokoyama M, <u>Sato H</u> , Yamauchi S, Takaku H.	Identification of amino acid residues in HIV-1 reverse transcriptase that are critical for the proteolytic processing of Gag-Pol precursors.	FEBS Lett.	4; 585 (21)	3372-7	2011
Obuchi M, Yokoyama M, Horimoto E, Obara M, Iwai M, <u>Sato H</u> , Sata T, Takizawa T.	Low hemagglutinin-titer strains of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus circulated in Toyama Prefecture, Japan, during the 2009-2011 influenza seasons.	Jpn J Infect Dis.	64 (5)	448-50	2011
Miyamoto T, Yokoyama M, Shioda T, <u>Sato H</u> , Nakayama E.	A single amino acid of human immunodeficiency virus type 2 capsid protein affects conformation of	PLoS One	6(7)	e22779	2011

	two external loops and viral sensitivity to TRIM5 α				
Yoshii H, Kamiyama H, Goto K, Oishi K, Katunuma N, Tanaka Y, Hayashi H, Matsuyama T, <u>Sato H</u> , Yamamoto N, Kubo Y.	CD4-independent human immunodeficiency virus infection involves participation of endocytosis and cathepsin B.	PLoS One	6(4)	e19352	2011
Shibata J, Sugiura W, Ode H, Iwatani Y, <u>Sato H</u> , Tsang H, Matsuda M, Hasegawa N, Ren F, Tanaka H.	Within-host co-evolution of Gag P453L and protease D30N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor-exposed HIV-1 case.	Antiviral Res.	90 (1)	33-41	2011
Kobayashi T, Ode H, Yoshida T, Sato K, Gee P, Yamamoto SP, Ebina H, Strebel K, <u>Sato H</u> , Koyanagi Y.	Identification of amino acids in the human tetherin transmembrane domain responsible for HIV-1 Vpu interaction and susceptibility.	J. Virol.	85	932-45	2011
SahBandar IN, Takahashi K, Motomura K, Djoerban Z, Firmansyah I, Kitamura K, <u>Sato H</u> , Pohan HT, Sato S.	The Indonesian variants of CRF33_01B: Near-full length sequence analysis.	AIDS Res Hum Retroviruses	27 (1)	97-102	2011
Ode H, Yokoyama M, Kanda T, <u>Sato H</u> .	Identification of folding preferences of cleavage junctions of HIV-1 precursor proteins for regulation of cleavability.	J. Mol. Model	17 (2)	391-9	2011
岩谷 靖雅					
Li J, Hakata Y, Takeda E, Liu Q, <u>Iwatani Y</u> , Kozak CA,	Two genetic determinants acquired late in Mus evolution regulate the inclusion of	PLoS Pathogens	8	e100247 8	2012

Miyazawa M.	exon5, which alters mouse APOBEC3 translation efficiency.				
Kitamura S, Ode H, <u>Iwatani Y.</u>	Structural features of antiviral APOBEC3 proteins are linked to their functional activities.	Frontiers in Microbiology	2	258	2011
Shibata J, Sugiura W, Ode H, <u>Iwatani Y.</u> , Sato H, Tsang H, Matsuda M, Hasegawa N, Ren F, Tanaka H.	Within-host co-evolution of Gag P453L and protease D30N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor-exposed HIV-1 case.	Antiviral Research	90	33-41	2011
Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, <u>Iwatani Y.</u> , Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W.	Outbreak of infections by hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in patients coinfecting with HIV-1 in Japan.	Journal of Clinical Microbiology	49	1017-24	2011
徳永研三、足立昭夫、高折晃史、中山英美、岩部幸枝、岩谷靖雅	HIV-1 感染阻害因子.	日本エイズ学会誌	13	56-62	2011
<u>岩谷靖雅.</u>	宿主防御因子 APOBEC3 ファミリーと抗レトロウイルス機序.	ウイルス	61	61-72	2011
塩田 達雄					
Saito A, Kono K, Nomaguchi M, Yasutomi Y, Adachi A, <u>Shioda T.</u> Akari H, Nakayama EE.	Geographic, Genetic and functional diversity of antiretroviral host factor TRIMCyp in cynomolgus macaque (<i>Macaca fascicularis</i>).	J Gen Virol.	93	594-602	2012
Ohishi M, Nakano T, Sakuragi S, <u>Shioda T.</u> Sano K, Sakuragi JI.	The relationship between HIV-1 genome RNA dimerization, virion maturation and infectivity.	Nucleic Acids Res.	39 (8)	3404-17	2011
Miyamoto T, Yokoyama M, Kono K, <u>Shioda T.</u> Sato H, Nakayama EE.	A Single Amino Acid of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Capsid Protein Affects Conformation of	PLoS One	6(7)	e22779	2011

	Two External Loops and Viral Sensitivity to TRIM5alpha.				
村上 努					
Narumi T, Komoriya M, Hashimoto C, Wu H, Nomura W, Suzuki S, Tanaka T, Chiba J, Yamamoto N, <u>Murakami T</u> , Tamamura H.	Conjugation of cell-penetrating peptides leads to identification of anti-HIV peptides from matrix proteins.	Bioorg. Med. Chem.			In press
Tanaka T, Narumi T, Ozaki T, Sohma A, Ohashi N, Hashimoto C, Itotani K, Nomura W, <u>Murakami T</u> , Yamamoto N, Tamamura H.	Azamacrocyclic-metal complexes as CXCR4 antagonists. Azamacrocyclic-metal complexes as CXCR4 antagonists.	Chem. Med. Chem.	6	834-9	2011
Yanagita H, Urano E, Mastumoto K, Ichikawa R, Takaesu Y, Ogata M, <u>Murakami T</u> , Wu H, Chiba J, Komano J, Hosino T.	Structural and biochemical study on the inhibitory activity of derivatives of 5-nitro-furan-2-carboxylic acid for RNase H function of HIV-1 reverse transcriptase.	Bioorg. Med. Chem.	19	816-25	2011
増田 貴夫					
Takamori A, Hsegawa A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Masuda M, Shimizu Y, Tamai Y, Sasada A, Zeng N, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T,	Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8+ T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers.	Retrovirology.			In press

Masuda T, Kannagi M.					
<u>Masuda, T.</u>	Non-Enzymatic Functions of Retroviral Integrase: The Next Target for Novel Anti-HIV Drug Development.	Frontiers in microbiology.	2	210	2011
増田貴夫	HIV-1 ゲノム逆転写過程の新規制御機構.	ウイルス	61	73-83	2011
Yamamoto SP, Okawa K, Nakano T, Sano K, Ogawa K, <u>Masuda Y.</u> Morikawa Y, Koyanagi Y, Suzuki Y	Huwei1, a novel cellular interactor of Gag-Pol through integrase binding, negatively influences HIV-1 infectivity.	Microbes Infect.	13	339-49	2011
間 陽子					
Ishii H Koyama H, Hagiwara K, Miura T, Xue G, Hashimoto Y, Kitahara G, <u>Aida Y.</u> Suzuki M	Synthesis and biological evaluation of deoxy-hematoxylin derivatives as a novel class of anti-HIV-1 agents.	Bioorg Med Chem Lett.	22 (3)	1469-74	2012
Takeda E, Murakami T, Matsuda G, Murakami H, Zako T, Maeda M, <u>Aida Y.</u>	Nuclear exportin receptor CAS regulates the NPI-1-mediated nuclear import of HIV-1 Vpr.	PLoS One	6 (11)	e27815	2011
岡本 尚					
Tan Gana NH, Victoriano AF, <u>Okamoto T.</u>	Evaluation of online miRNA resources for biomedical applications.	Genes Cells	17	11	2012
Victoriano AF, <u>Okamoto T.</u>	Transcriptional control of HIV replication by multiple modulators and their implication for a novel anti-viral therapy.	AIDS Res Hum Retroviruses.			In press
Asamitsu K, Hibi Y, Imai K, Victoriano AF,	Functional characterization of human cyclin T1	J Mol Biol.	410	887	2011

Kurimoto E, Kato K, <u>Okamoto T.</u>	N-terminal region for human immunodeficiency virus-1 Tat transcriptional activation.				
Victoriano AF, Imai K, Togami H, Ueno T, Asamitsu K, Suzuki T, Miyata N, Ochiai K, <u>Okamoto T.</u>	Novel histone deacetylase inhibitor NCH-51 activates latent HIV-1 gene expression.	FEBS Lett.	585	1103	2011
<u>Okamoto T.</u>	[Positive and negative regulation of transcription from HIV provirus].	Uirusu.	61	81	2011
本村 和嗣					
Ivo N. SahBandar, Takahashi K, <u>Motomura K</u> Zubairi Djoerban, Iman Firmansyah, Kitamura K, Sato H, Herdiman T. Pohan, Sato S.	The Indonesian Variants of CRF33_01B: Near-Full Length Sequence Analysis	AIDS Res Hum Retroviruses	27 (1)	97-102	2011
<u>本村和嗣</u>	ノロウイルスの生き残り戦略	Medico	42	32-5	2011
<u>本村和嗣</u>	ノロウイルス感染症	臨床とウイルス	39	115- 22	2011
岸田典子、高下恵美、藤崎誠一郎、徐 紅、伊東玲子、土井輝子、江島美穂、金 南希、菅原裕美、佐藤 彩、今井正樹、小田切孝人、田代真人、 <u>本村和嗣</u> 、横山 勝、終元巖、佐藤裕徳、小口晃央、山崎秀司、藤田信之	2010/11 シーズンのインフルエンザ分離株の解析	病原微生物検出情報月報	32	317-23	2011

野間口 雅子					
<u>Nomaguchi M,</u> Adachi A.	HIV-1 Vpr and G2 cell cycle arrest.	Future Microbiol.	6	375-8	2011
Doi N, Fujiwara S, Adachi A, <u>Nomaguchi M.</u>	Rhesus M1.3S cells suitable for biological evaluation of macaque-tropic HIV/SIV clones.	Front. Microbio.	2	115. doi:10.3 389 /fmicb.2 011.001 15	2011
<u>Nomaguchi M,</u> Fujita M, Adachi A.	The fourth major restriction factor against HIV/SIV.	Front. Microbio.	2	132. doi:10.3 389 /fmicb.2 011.001 32	2011
Adachi S, Adachi A, <u>Nomaguchi M.</u>	Commentary on a new era of investigating 3D structure-based human-virus protein network dynamics.	Front. Microbio.	2	186. doi:10.3 389 /fmicb.2 011.001 86	2011
Miyazaki Y, Miyake A, <u>Nomaguchi M,</u> Adachi A.	Structural dynamics of retroviral genome and the packaging.	Front. Microbio.	2	264. doi:10.3 389 /fmicb.2 011.002 64	2011
梁 秀明					
宮川 敬, 梁 明秀	宿主防御因子 Tetherin と ウイルスの攻防	The Japanese Society for AIDS Research	14		印刷中
Nomura W, Masuda A, Ohba K, Urabe A, Ito N, <u>Ryo A,</u> Yamamoto N, Tamamura H	Effects of DNA Binding of Zinc Finger and Linkers for Domain Fusion on Catalytic Activity of Sequence-Specific Chimeric Recombinases Determined by a Facile Fluorescent System.	Biochemistry			In press
梁 明秀, 宮川 敬	HIV 感染と宿主因子～エイ	Yokohama	62	35-41	2011

	ズ制圧にむけて	Medical Journal			
三隅 将吾					
Nishi K, Komori H, Kikuchi M, Uehara N, Fukunaga N, Matsumoto K, Watanabe H, Nakajou K, <u>Misumi S</u> , Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M.	Characterization of the hepatic cellular uptake of $\alpha(1)$ -acid glycoprotein (AGP), part 1: A peptide moiety of human AGP is recognized by the hemoglobin β -chain on mouse liver parenchymal cells.	J. Pharm Sci.		doi: 10.1002/jps.22804.	2011
<u>Misumi S</u> .	Biochemical analyses of HIV-1 uncoating process based on proteome analysis.	Seikagaku	83	846-50	2011
櫻木 淳一					
<u>Sakuragi J</u> , Ode H, Sakuragi S, Shioda T, Sato H	A proposal for a new HIV-1 DLS structural model.	Nucleic Acids Res.			In press
櫻木 淳一	ポストバディングに何が起きているか?	ウイルス	61	91-8	2011
Ohishi M, Nakano T, Sakuragi S, Sano K, Shioda T, <u>Sakuragi J</u> .	The relationship between HIV-1 genome RNA dimerization, virion maturation and infectivity.	Nucleic Acids Res.	39	3404-17	2011
<u>Sakuragi J</u> .	Morphogenesis of the Infectious HIV-1 Virion.	Front. Microbio.		doi: 10.3389/fmicb.2011.00242	2011
久保 嘉直					
Yoshii H, Kamiyama H, Goto K, Oishi K, Katsunuma N, Tanaka Y, Hayashi H,	CD4-independent human immunodeficiency virus infection involves participation of endocytosis and cathepsin B	PLoS ONE	6	e19352	2011

Matsuyama T, Sato H, Yamamoto N, <u>Kubo Y</u>					
Ono S, Tanaka T, Ishida M, Kinoshita A, Fukuoka J, Takaki M, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Kohno S, Hayashi T, Senba M, Yasunami M, <u>Kubo Y</u> , Yoshida LM, Kubo H, Ariyoshi K, Yoshiura K, Morimoto K	Surfactant protein C G100S mutation causes familial pulmonary fibrosis in Japanese kindred	European Respirato ry Journal	38	861-9	2011
Kamiyama H, Kakoki K, Yoshii H, Iwao M, Igawa T, Sakai H, Hayashi H, Matsuyama T, Yamamoto N, <u>Kubo Y</u>	Infection of XC cells by MLVs and Ebola virus is endosome-dependent but acidification-independen t	PLoS One	6	e26180	2011
Kamiyama H, <u>Kubo Y</u> , Sato H, Yamamoto N, Fukuda T, Ishibashi F, Iwao M.	Synthesis, structure-activity relationships, and mechanism of action of anti-HIV-1 lamellarin a20-sulfate analogues	Bioorgani c & Medicinal Chemistr y	19	7541-50	2011
Shindo H, Yasui K, Yamamoto K, Honma K, Yui K, Kohno T, Ma Y, Chua KJ, <u>Kubo Y</u> , Aihara H, Ito T, Nagayasu T, Matsuyama T,	Interferon regulatory factor-4 activates IL-2 and IL-4 promoters in cooperation with c-Rel	Cytokine	56	564-72	2011

Hayashi H						
Hayashi H, Kohno T, Yasui K, Murota H, Kimura T, Duncan GS, Nakashima T, Yamamoto K, Katayama I, Ma Y, Chua KJ, Suematsu T, Shimokawa I, Akira S, Kubo Y, Mak TW, Matsuyama T	Characterization of dsRNA-induced pancreatitis model reveals the regulatory role of IFN regulatory factor 2 (Irf2) in trypsinogen5 gene transcription	Proceedings of the National Academy of Sciences USA	108	18766-71	2011	

書籍

著者氏名	論文 タイトル	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
Nomaguchi M, Doi N, Fujiwara S, Adachi A.	Macaque-tropic HIV-1 derivatives: a novel experimental approach to understand viral replication and evolution <i>in vivo</i> .	Theresa L. Chang	HIV-Host Interactions	InTech	Croatia	2011	325-48
梁 明秀	ヒト免疫不全ウイルス (HIV)	田代真人、牛島廣治	ウイルス感染症の検査・診断スタンダード	羊土社	東京都	2011	159-63

