

厚生労働科学研究費補助金  
地球規模保健課題推進研究事業（国際医学協力研究事業）  
分担研究報告書

TRIM5 $\alpha$  の抗 HIV 作用の分子機構の解析

研究分担者 塩田 達雄 大阪大学微生物病研究所 教授

**研究要旨**

HIV-2のGH123株はカニクイザルTRIM5 $\alpha$ に感受性を示すが、GH123株のカプシド蛋白質の120番目のアミノ酸をプロリンからはグリシンに置換した変異ウイルス（GH123-G）はカニクイザルTRIM5 $\alpha$ に耐性を示す。GH123とGH123-Gの分子クローンを1対1の割合で混合してトランスフェクションして得られたキメラHIV-2は、GH123ウイルスとGH123-Gウイルスを1対1の割合で混合したウイルスよりもカニクイザルTRIM5 $\alpha$ により感受性を示した。このことから、カプシド内の少なくとも半数のカプシド蛋白質がTRIM5 $\alpha$ に感受性であれば、そのキメラカプシドはTRIM5 $\alpha$ に感受性を示すことが明らかになった。なお、特にアジアとの連携においては、タイのHIV患者コホート研究で抗レトロウイルス薬による副作用の一つリポアトロフィーの発症とFas遺伝子の多型との関連について成果を挙げた。

**A. 研究目的**

TRIM5 $\alpha$ はアカゲザルの抗HIV因子として2004年に同定された。レトロウイルスに対する内在性免疫を担う重要な因子であるが、そのウイルス感染阻害の分子機構は明らかにされていない。本研究はTRIM5 $\alpha$ とその標的であるHIVカプシドとの結合様式の詳細を明らかにすることを目的とする。

**B. 研究方法**

TRIM5 $\alpha$ は多量体を形成して始めて抗HIV活性を発揮する。また、HIV2型（HIV-2）は株によりTRIM5 $\alpha$ 感受性が異なるため、TRIM5 $\alpha$ 感受性株とTRIM5 $\alpha$ 耐性株の分子クローンを混合してトランスフェクションし、感受性株のカプシド蛋白質と耐性株のカプシド蛋白質からなるキメラカプシドを持つHIV-2を作成し、そのキメラウイルスのTRIM5 $\alpha$ 感受性を評価する。分子クローンの量比を変え、

耐性のカプシド蛋白質にどの程度感受性のカプシド蛋白質が混在する場合に感受性の表現型を示すかを明らかにし、TRIM5 $\alpha$ とHIVカプシドとの結合様式の理解に供する。

**C. 研究結果**

HIV-2のGH123株はカニクイザルTRIM5 $\alpha$ に感受性を示すが、GH123株のカプシド蛋白質の120番目のアミノ酸をプロリンからはグリシンに置換した変異ウイルス（GH123-G）はカニクイザルTRIM5 $\alpha$ に耐性を示す。GH123とGH123-Gの分子クローンを1対1の割合で混合してトランスフェクションして得られたキメラHIV-2は、GH123ウイルスとGH123-Gウイルスを1対1の割合で混合したウイルスよりもカニクイザルTRIM5 $\alpha$ により感受性を示した。このことから、カプシド内の少なくとも半数のカプシド蛋白質がTRIM5 $\alpha$ に感受性であれば、そのキメラカプシドはTRIM5 $\alpha$ に感受性を示すことが

明らかになった。

#### D. 考察

現在、分子クローンの量比を変え、耐性のカプシド蛋白質にどの程度感受性のカプシド蛋白質が混在する場合に感受性の表現型を示すかを明らかにすることを試みている。これらの研究結果はTRIM5 $\alpha$ とHIVカプシドとの結合様式の理解に供する。なお、特にアジアとの連携においては、タイのHIV患者コホート研究で抗レトロウイルス薬による副作用の一つリポアトロフィーの発症とFas遺伝子の多型との関連について成果を挙げた（発表論文2）。

#### E. 結論

TRIM5 $\alpha$ に感受性のGH123と耐性のGH123-Gの分子クローンを1対1の割合で混合してトランスフェクションして得られたキメラHIV-2は、GH123ウイルスとGH123-Gウイルスを1対1の割合で混合したウイルスよりもカニクイザルTRIM5 $\alpha$ により感受性を示した。このことから、カプシド内の少なくとも半数のカプシド蛋白質がTRIM5 $\alpha$ に感受性であれば、そのキメラカプシドはTRIM5 $\alpha$ に感受性を示すことが明らかになった。

#### F. 知的所有権の取得状況

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Saito A, Akari H, Yasutomi Y, Matano T, Sato H, Adachi A. Gag-CA Q110D mutation elicits TRIM5-independent enhancement of HIV-1mt replication in macaque cells. *Microbes Infect.* 2013;15(1):56-65.

2) Likanonsakul S, Rattanatham T, Feangvad S, Uttayamakul S, Prasithsirikul W, Srisopha

S, Nitiyanontakij R, Tengtrakulcharoen P, Tarkowski M, Riva A, Nakayama EE, Shioda T. Polymorphisms in Fas gene is associated with HIV-related lipodystrophy in Thai patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013;29(1):142-50.

3) Zhang X, Sobue T, Isshiki M, Makino S, Inoue M, Kato K, Shioda T, Ohashi T, Sato H, Komano J, Hanabusa H, Shida H. Elicitation of Both Anti HIV-1 Env Humoral and Cellular Immunities by Replicating Vaccinia Prime Sendai Virus Boost Regimen and Boosting by CD40Lm. *PLoS One.* 2012;7(12):e51633.

4) Miyamoto T, Nakayama EE, Yokoyama M, Ibe S, Takehara S, Kono K, Yokomaku Y, Pizzato M, Luban J, Sugiura W, Sato H, Shioda T. The carboxyl-terminus of human immunodeficiency virus type 2 circulating recombinant form 01\_AB capsid protein affects sensitivity to human TRIM5 $\alpha$ . *PLOS ONE.* 2012;7(10):e47757

5) Saito A, Kawamoto Y, Higashino A, Yoshida T, Ikoma T, Suzaki Y, Ami Y, Shioda T, Nakayama EE, Akari H. Allele Frequency of Antiretroviral Host Factor TRIMCyp in Wild-caught Cynomolgus Macaques (*Macaca fascicularis*). *Front. Microbiol.* 2012 3:314.

6) Bozek K, Nakayama EE, Kono K, Shioda T. Electrostatic potential of human immunodeficiency virus type 2 and rhesus macaque simian immunodeficiency virus capsid proteins. *Front Microbiol.* 2012;3:206.

##### 2. 学会発表等

1) E Nakayama, T Nakajima, G Kaur, H Terunuma, J-I Mimaya, H Ohtani, N Mehra, A Kimura, Tatsuo Shioda : A Naturally Occurring Single Amino Acid Substitution in Human TRIM5 $\alpha$  Linker Region Affects Its Anti-HIV-1 Activity and Susceptibility to HIV-1 Infection. *Cold Spring Harbor*

Laboratory (Retroviruses)2012. May 21-26, 2012, Seattle (USA).

2) 塩田達雄：HIV感染症に関わる宿主因子. 第14回白馬シンポジウムin京都. 2012年6月7-8日、京都.

3) Emi Nakayama, Toshiaki Nakajima, Gurvinder Kaur, Jun-ich Mimaya, Hiroshi Terunuma, Narinder Mehra, Akinori Kimura, Tatsuo Shioda : A naturally occurring single amino acid substitution in human TRIM5 $\alpha$  linker region affects its anti-HIV-1 activity and susceptibility to HIV-1 infection. 第11回あわじしま感染症・免疫フォーラム. 2012年9月11-14日、淡路島

4) 櫻木淳一、大出裕高、櫻木小百合、塩田達雄、佐藤裕徳：HIVゲノムRNA二量体化シグナルの新規構造モデル. 第60回日本ウイルス学会学術集会. 2012年11月13-15日、大阪.

5) 中山英美、中島敏晶、Gurvinder Kaur、三間屋純一、照沼 裕、Narinder Mehra、木村彰方、塩田達雄：ヒトTRIM5 $\alpha$  リン

カー領域の多型の抗HIV-1活性に及ぼす影響. 第26回エイズ学会学術集会・総会. 2012年11月24-26日、横浜.

6) 櫻木淳一、櫻木小百合、塩田達雄：SL1 REVISITED: FUNCTIONAL ANALYSIS OF THE STRUCTURE AND CONFORMATION OF HIV-1 GENOME RNA. 第26回エイズ学会学術集会・総会. 2012年11月24-26日、横浜.

7) 塩田達雄：HIV感染症に関わる宿主因子. 大阪大学GCOEオルガネラネットワーク医学創成プログラム成果報告会. 2012年12月25-26日、淡路島

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

粘膜自然免疫を標的としたHIVの感染伝播とその制御  
(感染早期におけるHIV特異的CTLの機能低下回避に関する研究)

分担研究者 高橋 秀実 日本医科大学微生物学免疫学教室 教授

研究要旨

通常のウイルス感染時には、ウイルス産生の温床であるウイルス感染細胞そのものの破壊・制御を担う特異的細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocytes; CTL) が誘発されるため、ウイルスの持続感染状態は回避される。ところが、エイズウイルス(HIV)の場合は、通常感染後持続感染状態に陥る。その理由として、感染初期に誘導された CTL が機能低下に陥る可能性が指摘されている。

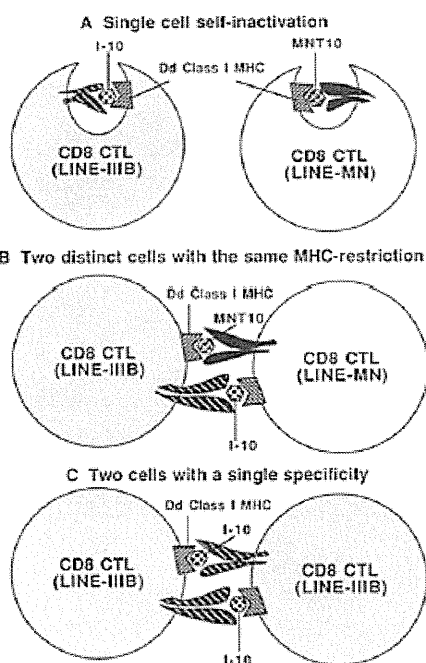
この機能低下が誘発される原因として分担者らは、感染細胞から放出されるウイルス抗原断片、ことに CTL の認識抗原ペプチド (epitope peptide; P18-I10: IGPGRAFVTI) が CTL 上のクラス I MHC 分子に結合した場合、①CTL の T 細胞レセプターがそれを認識し、自己細胞の破壊 (suicide) を回避するため、あるいは②他の CTL がそれを認識し CTL を破壊・排除 (fratricide) する可能性を回避するために、一時的に CTL 機能低下が誘発される可能性を報告した。また、CTL が活性化されたばかりの状態において、認識 epitope peptide が CTL 表面のクラス I MHC 分子に結合した場合、細胞傷害機能が抑制され CTL 自体が Apoptosis を介して破壊される現象を *in vitro* で示した。

本研究では、以上の知見をもとに、epitope (P18-I10) を特異的に認識する CTL クローン (RT-1) の T 細胞レセプター (TCR) 遺伝子を導入発現したトランスジェニックマウス (Tg-RT-1) を用い、エイズウイルスの感染初期過程において、感染細胞の CTL による破壊にともなって遊離した抗原ペプチドを CTL 自体が浴びることにより、CTL の機能低下ならびに Apoptosis が誘発される現象を *in vivo* で示すことができた。さらに、cyclosporin A (CsA) や tacrolimus (FK506) などの免疫抑制剤を適量前投与することによって、こうした CTL の機能抑制ならびに数的な減少を回避することが可能であり、ウイルスの持続感染が防げることが示唆され、各種のウイルス疾患の感染初期において、従来は使用が禁忌ともなされていた免疫抑制剤の併用による治療の有用性が示された。

A. 研究目的

通常のウイルス感染時には、ウイルス産生の温床であるウイルス感染細胞そのものの破壊・制御を担う特異的細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocytes; CTL) が誘発されるため、ウイルスの持続感染状態は回避される。ところが、B 型および C 型肝炎ウイルスや HIV は感染後持続感染状態に陥る。その理由の一つとして、感染初期に誘導された CTL が機能低下に陥る可能性が指摘されている。

この機能低下が誘発される原因として分担者らは、以前より感染細胞から放出されるウイルス抗原断片、ことに CTL の認識抗原ペプチド (epitope peptide) が CTL 上のクラス I MHC 分子に結合した場合、図 1 に示したように① CTL の T 細胞レセプターがそれを認識し、自己細胞の破壊 (suicide) を回避するため、あるいは②他の CTL がそれを認識し CTL を破壊・排除 (fratricide) する可能性を回避するために、一時的に CTL 機能低下が誘発される可能性を報告した (J Exp Med, 183:879-889, 1996)。



## 図 1 . Epitope peptide による CTL の抑制

それに引き続き、CTL が感染細胞に遭遇しさらに活性化されたばかりの状態において、この Epitope peptide が CTL 表面のクラス I MHC 分子に結合した場合には、細胞傷害機能が抑制されるとともに、CTL 自体が Apoptosis を介して破壊される現象を認めた (J Immunol, 169: 6588-6593, 2002)。そこで、こうした CTL の機能低下ならびに破壊が実際に個体内でも誘発される可能性があるかを調べる目的で、HIV 外皮糖タンパク gp160 内の CTL エピトープである P18-I10 (IGPGRAFVTI) を特異的に認識する CTL クローン RT-1 の T 細胞レセプター (TCR) 遺伝子を導入し発現させたトランスジェニックマウス (Tg-RT-1) の開発に着手し、それに成功した (J Exp Med, 195:991-1001, 2002)。

この Tg-RT-1 の特性を調べたところ、採取した T 細胞の 20-30% には RT-1 の TCR が発現しており、その 9 割は CTL と同じ CD8 $\alpha\beta$  であった (BBRC, 316: 356-363, 2004)。また、この Tg-RT-1 より採取したばかりの CD8 陽性 T 細胞は全く特異的細胞傷害性を示さなかったが、P18-I10 を含む遺伝子を導入・発現させた組み替えワクチニアウイルスを接種したところ、全身性に CTL が活性化され、特に上皮内リンパ球に強い特異的細胞傷害性を有するが観察された (BBRC, 316: 356-363, 2004)。

本研究では、まずこの Tg-RT-1 マウス由来の CD8 陽性 T 細胞を活性化させ、*in vitro* において特異的 epitope P18-I10 で処理した場合に apoptosis が誘発されるか否かを検討し、それを確認した後、P18-I10 を含む遺伝子を導入・発現させた組み替えワクチニアウイルスを接種し活性化させた CTL を個体内で誘導後、P18-I10 ペプチドを静脈投与することによって、活性化 CTL が機能低下や Apoptosis に陥るかを追求する。そして、こうした CTL の機能低下ならびに Apoptosis を回避するための方策を検討する。

## B. 研究方法

Tg-RT-1 より脾臓 (SP)、腸間膜リンパ節細胞 (MLN)、上皮内リンパ球 (IEL) を採取し、未刺激状態と IL-2 ならびに組み替えワクチニアウイルス接種などにより活性化させた状態の特異的 TCR の発現状況を H-2Dd/P18-I10 を導入した Tetramer を用いて追跡する。また活性化状態にある T 細胞群を P18-I10 を試験管内で

添加し Apoptosis に陥るか Annexin V を用いて検討する。次に、P18-I10 を含む遺伝子を導入・発現させた組み替えワクチニアウイルス (vSC25) を Tg-RT-1 の腹腔内に接種し P18-I10 特異的 CTL の活性化が誘発されるタイミングを決定し、その時期にあわせて 10  $\mu$ g の P18-I10 ペプチドをマウス尾静脈より静脈投与した場合、CTL の機能低下ならびに Apoptosis が誘導されるか否かを追跡する。また、cyclosporin A (CsA) が試験管内での CTL の Apoptosis を回避したこれまでの観察結果 (J Immunol, 169: 6588-6593, 2002) をもとに、CsA や tacrolimus などの免疫抑制剤を個体内に投与した場合、こうした CTL の機能低下ならびに Apoptosis 誘導が回避されるか否かに付いても検討する。最後に、感染細胞が特異的 CTL によって破壊された際に CTL 上のクラス I MHC 分子に結合可能な epitope peptide が遊離される可能性を調べるため、Tg-RT-1 より誘導した P18-I10 特異的 CTL を P18-I10 を含む gp160 遺伝子を導入発現させた細胞 15-12 に 60 分作用させて得られた上清を P18-I10 結合性を有する Dd クラス I MHC 分子の発現した標的細胞にパルスし、この細胞が P18-I10 特異的 CTL で傷害される可能性を追跡した。

## C. 研究結果

1) Tg-RT-1 より直接採取した脾臓 (SP)、腸間膜リンパ節細胞 (MLN)、上皮内リンパ球 (IEL) 上には H-2Dd/P18-I10 tetramer で検知される細胞群が 20-30% に認められた (図 2) が、これらの未刺激細胞群に CTL 活性は認められなかった。

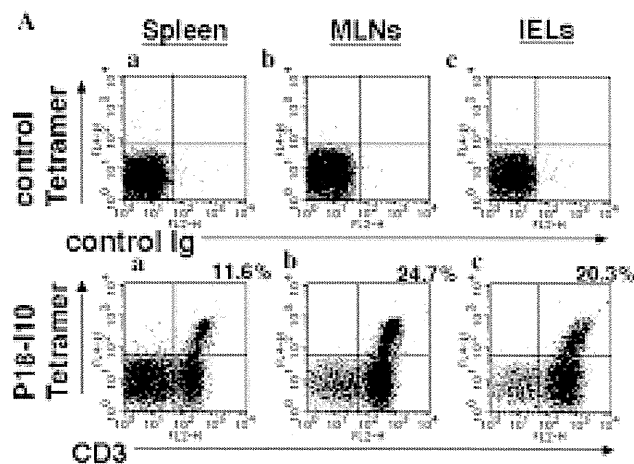


図 2 Tg-RT-1 より採取した未刺激細胞群に発

現した H-2Dd/P18-I10 tetramer 陽性細胞

2) 次に、活性化状態にある Tg-RT-1 由来の CD8 $\beta$ 陽性 T 細胞群を P18-I10 特異的 CTL によって認知される P18-I10 ならびに類似のペプチドで325番目のアミノ酸を光学異性体の d 体に置換したもの、及び全く交差性認識が認められなかった RF-10 を試験管内で添加し Apoptosis に陥るか Annexin V を用いて検討した結果、明らかに Apoptosis に陥った細胞群が認められた (図 3)。そしてこのことは DNA の断片化によっても確認された。

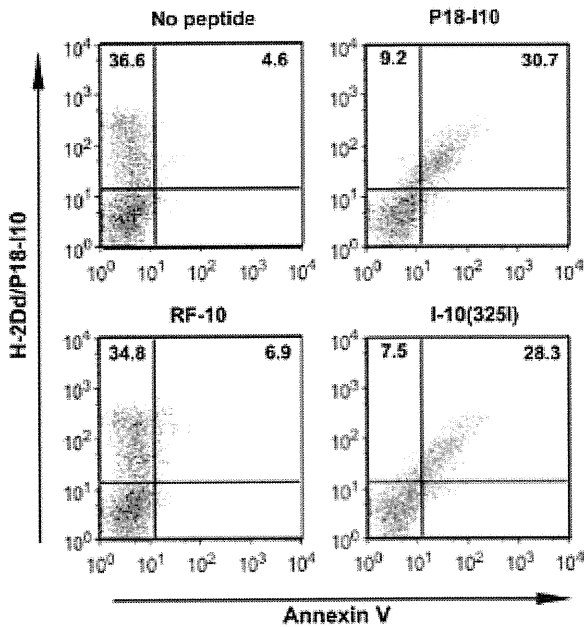


図 3 Tg-RT-1 より誘導された CTL における試験管内での Apoptosis 誘導

3) 続いて、P18-I10 を含む遺伝子を導入・発現させた組み替えワクチニアウイルス (vSC25) を Tg-RT-1 の腹腔内に接種し P18-I10 特異的 CTL の活性化が誘発されるタイミングを決定するため、まず P18-I10 特異的 CTL 割合を CTL が発現している TCR-V $\beta$ 8 の発現ならびに H-2Dd/P18-I10 tetramer を用いて追跡した結果、接種後接種後 1 日目には 2-3 倍に、2 日目には 3-4 倍、3 日目には 5-6 倍に増加することを見いだした (図 4)。また、その時期を考慮し 100  $\mu$ g の P18-I10 ペプチドをマウス尾静脈より静脈投与した場合、CD8 陽性 CTL の割合が半減することを確認した (図 5)。

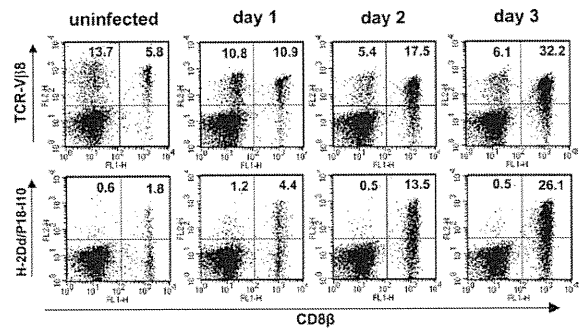


図 4 組み替えワクチニアウイルスを接種した Tg-RT-1 由来 CD8 $\beta$ -CTL 活性化の経時的追跡

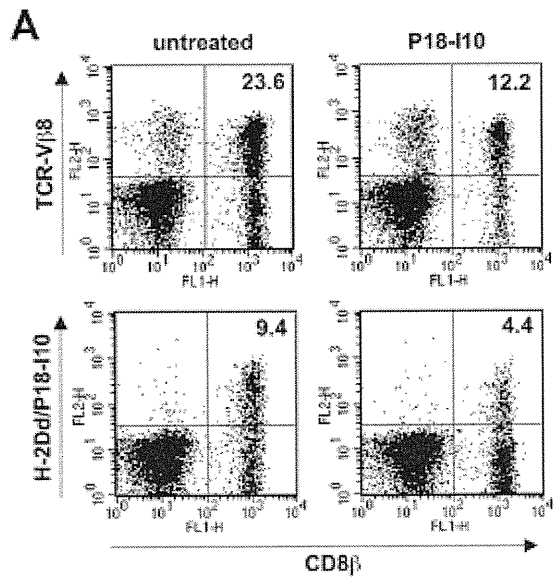


図 5 P18-I10 ペプチド静脈投与による活性化 CTL の著明な減少

4) この際、Tg-RT-1 由来 CD8 $\beta$ -CTL の数的な減少とともに活性化 CTL の細胞傷害活性も有意に減弱していた (図 6)。

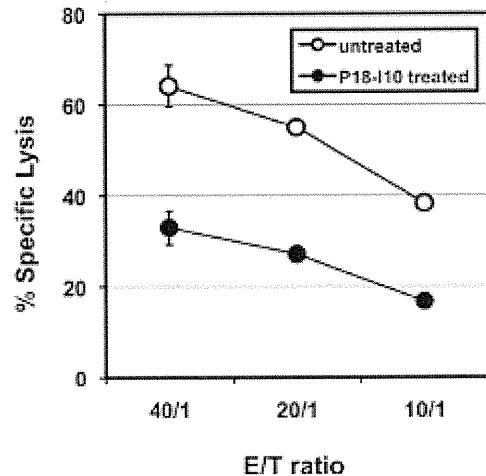
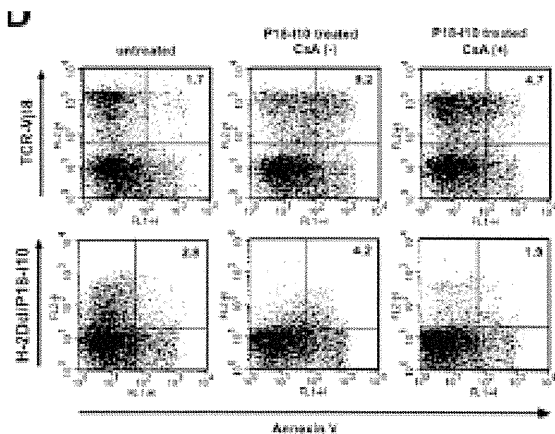


図6 CD8 $\beta$ -CTL の細胞傷害性の減弱

5) cyclosporin A (CsA)が試験管内での CTL の Apoptosis を回避したこれまでの観察結果をもとに、CsA や tacrolimus などの免疫抑制剤を予め個体内に投与した場合、こうした CTL の機能低下ならびに Apoptosis 誘導が回避されるか否かに付いても検討する目的で、vSC25 を  $1 \times 10^7$  PFU 投与する際、同時に 100  $\mu$ g の CsA (7A) あるいは 25  $\mu$ g の tacrolimus (7B) を投与しておく、Apoptosis に陥る細胞の割合が半減した (図 7)。注目すべきことに、免疫抑制剤の投与によって Apoptosis を回避できた CTL の細胞傷害活性は抑制されていなかったことを強調したい。

(7A)



(7B)

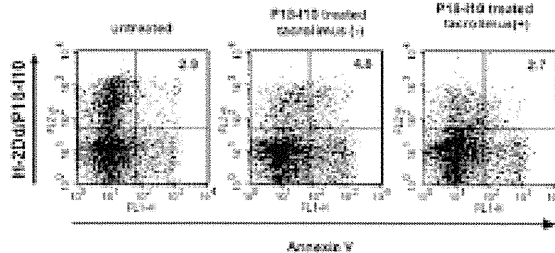
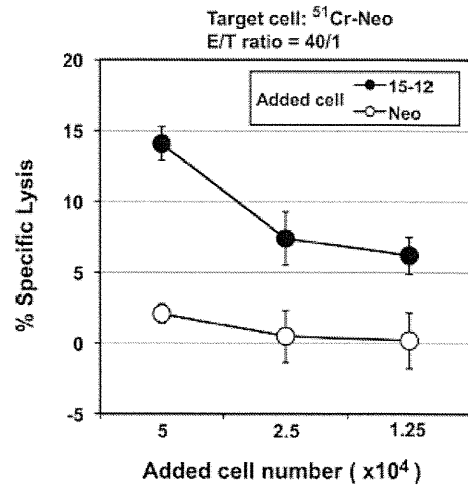


図7 (A) 100  $\mu$ g の CsA 投与及び (B) 25  $\mu$ g tacrolimus 投与による CTL Apoptosis の回避

6) 最後に、Tg-RT-1 より誘導した P18-I10 特異的な CTL を P18-I10 を含む gp160 遺伝子を導入発現させた細胞 15-12 に 60 分作用させて上清を P18-I10 結合性を有する Dd クラス I MHC 分子の発現した標的細胞にパルスし、この細胞が P18-I10 特異的な CTL で傷害される可能性を追跡した結果、図 8 に示したように、CTL は感染細胞を破壊する際、epitope peptide

を自己の表面におけるクラス I MHC 分子に浴



びる可能性が示唆された (図 8)。

図8 標的細胞より遊離した抗原ペプチド

#### D. 考察

ウイルス感染初期において感染細胞内で複製するウイルスの制御を担う中心的な細胞は、クラス I MHC 分子と共に感染細胞表面に提示された複製ウイルス由来蛋白断片特異的に認識し、感染細胞の傷害・排除を担う特異的細胞傷害生 T 細胞、すなわち CTL である。ところが、この CTL が感染細胞を認識・排除する初期過程で、細胞傷害能力や細胞数自体が低下することが知られるようになった。

これまでの研究の結果、CTL が感染細胞を傷害した結果、感染細胞のクラス I MHC 分子より提示されていた epitope peptide が放出されることが示され、この遊離ペプチド抗原が CTL 自体に表出されているクラス I MHC 分子に結合し、それを自身あるいは相互の T 細胞レセプター (TCR) が認識した結果、TCR からのシグナルによって CTL 自体の細胞傷害性が低下すること (J Exp Med, 183:879-889, 1996)、あるいは CTL が感染細胞の認識を介して活性化状態にある時には、Apoptosis に陥ること (J Immunol, 169: 6588-6593, 2002) を in vitro で確認した。

今回は、こうした事象が in vivo でも誘発されるかを報告者等が作成した CTL の TCR 遺伝子を導入発現したトランスジェニックマウス (J Exp Med, 195:991-1001, 2002) 及び個体内での特異的 CTL の動態を調べるために作成した H-2Dd/P18-I10 tetramer (BBRC, 316: 356-363, 2004)を用いて追跡した結果、個体内でウイル

ス感染細胞によって活性化された CTL がその認識ペプチドとの遭遇を介して細胞傷害性の低下ならびに Apoptosis に陥ることを確認した。さらに、このような事情をあらかじめ免疫抑制能を有する cyclosporin A (CsA) や tacrolimus (FK506) を投与することによって回避できることを示した。また免疫抑制剤の投与によって CTL の細胞傷害性の低下も認められなくなることを証明した。

以上の結果は、感染初期過程において、適切な免疫抑制剤を適量投与することによって、こうした CTL の機能抑制ならびに数的な減少を阻止することが可能であり、ウイルスの持続感染が防げることを示唆している。今後はこうした結果をもとに、各種のウイルス疾患の感染初期において、従来は使用が禁忌とともされていた免疫抑制剤の併用による治療の有用性が示されるものと推測される。

## E. 結論

エイズウイルスの感染初期過程において、感染細胞に対する細胞破壊能、ウイルス制御能を有する CTL が感染細胞の破壊にともなって遊離した抗原ペプチドに CTL 自体が暴露することによって、CTL の機能低下ならびに Apoptosis が誘発された、しかしながら、適切な免疫抑制剤を適量前投与することによって、こうした CTL の機能抑制ならびに数的な減少を回避することが可能であり、ウイルスの持続感染が防げることを示唆された。こうした結果をもとに、各種のウイルス疾患の感染初期において、従来は使用が禁忌とともされていた免疫抑制剤の併用による治療の有用性が示された。

## F. 論文発表

- 1) Kobayashi, T., Nakatsuka, K., Shimizu, M., Tamura, H., Shinya, E., Atsukawa, M., Harimoto, H., Takahashi, H. and Sakamoto, C. Ribavirin modulates the conversion of human CD4(+) CD25(-) T cell to CD4(+) CD25(+) FOXP3(+) T cell via suppressing interleukin-10-producing regulatory T cell. *Immunology*, 137(3); 259-270, 2012..
- 2) Atsukawa, M., Nakatsuka, K., Kobayashi, T., Shimizu, M., Tamura, H., Harimoto, H., Takahashi, H. and Sakamoto, C. Ribavirin downmodulates inducible costimulator on CD4+ T cells and their interleukin-10 secretion to assist in hepatitis C virus clearance. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 27(4):823-831, 2012.
- 3) Inagaki, S., Takahashi, M., Fukunaga, Y., and Takahashi, H. HTLV-I-infected breast milk macrophages inhibit monocyte differentiation to dendritic cells. *Viral. Immunol.*, 25(2):106-116, 2012.
- 4) Negishi, Y., Wakabayashi, A., Shimizu, M., Ichikawa, T., Kumagai, Y., Takeshita, T., and Takahashi, H. Disruption of maternal immune balance maintained by innate DC subsets results in spontaneous pregnancy loss in mice. *Immunobiology*, 217(10):951-961, 2012.
- 5) Nakagawa, Y., Shimizu, M., Norose, Y., Takahashi, M., and Takahashi, H. Induction of rapid apoptosis for class I MHC molecule-restricted CD8+ HIV-1 gp160-specific murine activated CTLs by free antigenic peptide in vivo. *Int. Immunol.* 25(1):11-24, 2013.
- 6) Mayumi, N., Watanabe, E., Norose, Y., Watari, E., Kawana, S., Geijtenbeek, T.B., and Takahashi, H. E-cadherin interactions are required for Langerhans cell differentiation. *Eur. J. Immunol.*, 43(1): 270-280, 2013.
- 7) Tamura, H., Ishibashi, M., Tonosaku, S., Okuyama, N., Kondo, A., Hyodo, H., Shinya, E., Takahashi, H., Dong, H., Tamada, K., Chen, L., Dan, K., and Ogata, K. Marrow stromal cells induce B7-H1 expression on myeloma cells, generating aggressive characteristics in multiple myeloma. *Leukemia*, 2013 (in press).
- 8) Takaku, S., Nakagawa, Y., Owaki, A., Shimizu, M., Takahashi, M., and Takahashi, H. Induction of apoptosis-resistant and TGF- $\beta$ -insensitive murine CD8<sup>+</sup> CTLs specific for HIV-1 gp160. *Cell. Immunol.*, 2013 (in press).
- 9) Takahashi, H., Mayumi, N., and Watanabe, E. Requirement of E-cadherin interactions for Langerhans cell differentiation. *J. Nippon Medical School*, 2013 (in press).
- 10) 村上努, 高橋秀実: HIV と闘う宿主防御因子 日本エイズ学会誌 14(2):1-3, 2012.
- 11) 高橋秀実: 第 25 回日本エイズ学会シンポ



ジウム記録：エイズウイルスの侵入・棲息部位である粘膜組織におけるウイルス制御法を探る。日本エイズ学会誌 14(2)：11-14, 2012.

- 12) 高橋秀実：HIV 感染制御における新たな標的としての自然免疫。日本エイズ学会誌 14(2)：15-19, 2012.
- 13) 新谷英滋、高橋秀実：ヒト免疫不全ウイルス HIV-1 の Nef による樹状細胞 CD1 脂質抗原提示機能の低下。臨床免疫・アレルギー科, 57(2)：269-274, 2012.
- 14) 高橋秀実：HIV ワクチン開発のための新たな指標。セフィーロ 5：1-8, 2012.
- 15) 高橋秀実：Cross-presentation. 炎症と免疫, 20(6)：638-641, 2012.
- 16) 根岸靖幸、高橋秀実：樹状細胞による妊娠出産の制御。臨床免疫・アレルギー科, 58(3)：355-360, 2012.
- 17) 高橋秀実：丸山ワクチンの新展開。遙か, 8(1)：39-43, 2013.
- 18) 高橋秀実：免疫と漢方：黄帝内経に啓示された古代人の智慧  
日本東洋医学会雑誌, 64(1)：1-9, 2013.

#### ◇著 書

- 1) 高橋秀実：微生物学 17 章「免疫応答不全」343-364 (2012. 4 月 20 日発刊 (総ページ 664、メディカル・サイエンス。インターナショナル社編))

#### G. 学会発表

- 1) 高橋秀実：丸山ワクチンによる自然免疫の活性化。第 10 回 NPO「丸山ワクチンとがんを考える会」。2012 年 5 月 12 日 (東京)
- 2) 小林史子、渡邊恵理、高橋秀実：ピロリ菌ウレアーゼ刺激によるマウス B-1a 細胞の TLR2 シグナルを介した自己抗体産生。第 18 回日本ヘリコバクター学会学術集会 2010 年 6 月 29-30 日 (岡山)
- 3) 高橋秀実：自然免疫と獲得免疫。(シンポジウム) 第 29 回和漢医薬学会学術大会。2012 年 9 月 1 日 (東京)

- 4) 高橋秀実：自己免疫性肝炎、SLE に合併した血小板減少性紫斑病に奏功した温病をベースとした東洋医学的治療。第 29 回和漢医薬学会学術大会 2012 年 9 月 1 日 (東京)
- 5) 高橋秀実、廣田 薫、高久俊、高久千鶴乃、近江恭子、小野顕人、福山耕治、吉永恵美、平馬直樹：成人型 STILL 病の再燃を起こした授乳婦に対し温病方剤が奏功した 1 例 第 61 回日本東洋医学会学術総会 (シンポジウム) (名古屋)
- 6) 高久 俊、大藪英一、栗林秀樹、高久千鶴乃、廣田 薫、近江恭子、小野顕人、平馬直樹、高橋秀実：透析患者における重症高血圧症に対し漢方薬が著効した 2 例, 第 63 回日本東洋医学会学術総会 一般講演 2012 年 6 月 28-30 日 (京都) .
- 7) 高久千鶴乃、平馬直樹、高橋秀実：多様化する難病治療と漢方の位置付け—完全型ペーチェット病の症例を通じて, 第 63 回日本東洋医学会学術総会 (ワグショップ) 2012 年 6 月 28-30 日 (京都) .
- 8) 廣田 薫、近江恭子、小野顕人、高久千鶴乃、高久 俊、平馬直樹、高橋秀実：難治性嘔吐症に対し漢方薬が奏功した一例, 第 63 回日本東洋医学会学術総会 一般講演 2012 年 6 月 28-30 日 (京都) .
- 9) 近江恭子、小野顕人、廣田 薫、高久 俊、高久千鶴乃、平馬直樹、高橋秀実：胃食道逆流症に対し呉茱萸湯が著効した一例, 第 63 回日本東洋医学会学術総会 一般講演 2012 年 6 月 28-30 日 (京都) .
- 10) 小野顕人、近江恭子、廣田 薫、高久千鶴乃、高久 俊、平馬直樹、高橋秀実：漢方薬にて老人性皮膚掻痒症が改善した一例, 第 63 回日本東洋医学会学術総会 一般講演 2012 年 6 月 28-30 日 (京都) .
- 11) 福岡豊永、藤田 勇、高久千鶴乃、高久 俊、廣田 薫、平馬直樹、高橋秀実：陰陽太極鍼が著効した小児サルコイドーシスの一例, 第 63 回日本東洋医学会学術総会 一般講演 2012 年 6 月 28-30 日 (京都) .
- 12) 福岡豊永、高久俊、平馬直樹、高橋秀実：がんの在宅医療における鍼灸治療の役割, 第 3 回日本中医学学会総会 一般講演 2012 年 6 月 28-30 日 (東京) .
- 13) 高橋めぐみ、渡理英二、高橋秀実：麻疹ウイルス持続感染細胞におけるミトコンドリア機能の解析, 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 一般講演 2012 年 11 月 13-16 日

(東京)

- 14) Takahashi, H., Kobayashi, F., Koike, E., Yamanishi, S., Norose, Y., Nakagawa, Y. : Auto-antibody production by murine B-1a cells stimulated with *Helicobacter pylori* urease through TLR2 signaling, 第 41 回日本免疫学会学術集会 一般講演 2012 年 12 月 5-7 日 (神戸) .
- 15) Wakabayashi, A., Nakagawa, Y., Shimizu, M., Takahashi, H. : CD8, CD103+ dendritic cells in the mesenteric lymph nodes cross-present exogenous antigens captured through DEC-205 receptor when they are orally administered with cholera toxin. 第 41 回日本免疫学会学術集会 一般講演 2012 年 12 月 5-7 日 (神戸) .
- 16) Shinya, E., Owaki, A., Shimizu, M., Matsumura, J., Takahashi, H. : HIV-1 Nef interferes with CD1a Ag presentation in immature dendritic cells: possible involvement of hematopoietic cell kinase (HCK). 第 41 回日本免疫学会学術集会 一般講演 2012 年 12 月 5-7 日 (神戸) .
- 17) Takaku, S., Nakagawa, Y., Owaki, A., Shimizu, M., Takahashi, M., Takahashi, H. : Induction of apoptosis-resistant and TGF- $\beta$ -insensitive murine CD8+ CTLs specific for HIV-1 gp160. 第 41 回日本免疫学会学術集会 一般講演 2012 年 12 月 5-7 日 (神戸) .
- 18) Kumagai, Y., Takahashi, H. : Epitope-grafted and antigenized antibodies can be used for versatile vaccination strategies to induce epitope-specific immune responses. 第 41 回日本免疫学会学術集会 一般講演 2012 年 12 月 5-7 日 (神戸) .
- 19) Negishi, Y, Wakabayashi, A., Shimizu, M., Ichikawa, T., Takeshita, T., Takahashi, H. : Maternal immune balance maintained by innate DC subsets appears to regulate pregnancy in mice. 第 41 回日本免疫学会学術集会 一般講演 2012 年 12 月 5-7 日 (神戸) .
- 20) 高橋秀実 : 丸山ワクチン作用機序に関する新たな知見. (教育講演) 第 76 回日本皮膚科学会東京支部会学術大会. 2013 年 2 月 16 日 (東京)
- 21) Takahashi, H.: In vivo inhibition of

HIV-1-specific apoptosis induced by brief exposure to viral epitope. Japan-US Cooperative Medical Science Program: The 26th Joint Scientific Meeting of AIDS Panels. March 11-13, 2013 (Singapore).

- 22) Takahashi, H.: ISuppression of virus replication within HIV-1-infected mucosal innate immuno-competent cells. Japan-US Cooperative Medical Science Program: The 26th Joint Scientific Meeting of AIDS Panels. March 11-13, 2013 (Singapore).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

ランゲルハンス細胞の調製方法(住友ベークライト社と共同特許出願中)

厚生労働科学研究費補助金  
地球規模保健課題推進研究事業（国際医学協力研究事業）  
分担研究報告書

中和抗体反応の研究

研究分担者 松下 修三 熊本大学エイズ学研究センター・教授

研究要旨

HIV-1 の subtype A と E の recombinant である CRF01\_AE は、日本を含む東アジアや東南アジアにおける流行が知られているが、中和抗体反応については十分に解明されていない。本研究では、CRF01\_AE 感染症例 20 人の血漿から IgG 抗体を精製し 27 種類の pseudovirus 及び 4 種類の変異株を用いて中和活性を検討した。CRF01\_AE 感染症例 20 例中 4 例(20%)で intra-subtype 中和活性がみられ、そのうちの 2 例(10%)で cross-subtype 中和活性が確認された。この結果は、subtype B や C 感染患者での解析結果と同様に、CRF01\_AE 感染においても intra-subtype 中和抗体の誘導の頻度は低く、cross-subtype 中和抗体が誘導されることが非常に稀であることを示唆している。また、cross-subtype 中和活性を示した CRF01\_AE の中和抗体が V2/V3 領域の変異の影響を受けることから、これまでに報告されている cross-subtype 中和抗体と共通したエピトープを認識している可能性が考えられた。

A. 研究目的

HIV-1 は、様々な地域から分離されたウイルスの系統樹解析から多くのサブタイプに分類されているが、これらに対する中和抗体の交差中和活性は、ワクチンや治療法の開発に重要である。本研究では、特にアジアで感染が拡大し、わが国でも分離されている CRF01\_AE やサブタイプ C のウイルスに対して、感染個体がどのような交差中和活性を示すかを調べるとともに、これらの症例から分離した中和単クローン抗体の交差反応性を検討する。

B. 研究方法

HIV-1 CRF01\_AE 感染症例 20 人、subtype B 感染症例 21 人の血漿から Protein A column を用いて IgG 抗体を精製した。pseudovirus による TZM-bl 細胞への感染系を用いた中和試験によって 50 % inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>)を決定し、IgG サンプルの中和活性の検討を行った。CRF01\_AE の IgG サンプルは 2 種類の CRF01\_AE pseudovirus、subtype B の IgG サンプルは 3 種類の subtype B pseudovirus に対する中和試験を行い、intra-subtype 中和活性を明らかにした。次に、7 種類

の subtype の計 22 種類の pseudovirus を用いて cross-subtype 中和活性を検討した。さらに、変異 virus を用いた中和試験を行い、中和活性に重要なエピトープの解析を行った。(倫理面への配慮) HIV 感染症例由来の血液検体を用いたウイルス分離及び塩基配列同定、中和抗体感受性試験などに関しては、臨床研究に関する倫理指針に従い、学内倫理委員会の承認を得た説明と同意書を用いて同意を得たのちに採血する(臨床研究登録 UMIN000004720)。

### C. 研究結果

CRF01\_AE 感染症例は、20 例中 4 例(20%)が 2 株の CRF01\_AE の両方を中和し、subtype B 感染症例は、21 例中 3 例(約 14%)が 3 株の subtype B を中和した。これらの intra-subtype 中和活性を示した 7 例の cross-subtype 中和活性を検討した結果、CRF01\_AE 感染症例の KI-610 と KU-NSI が計 22 種類の pseudovirus の約 48% を中和し、A, B, C, D の pseudovirus に対する cross-subtype 中和活性が確認された。この 2 例のうち、KI-610 が KU-NSI よりも低い IC<sub>50</sub> 値を示し、強い中和活性を持っていることが示された。変異 virus を用いた中和試験から、中和感受性の変化を mutant IC<sub>50</sub>/wild-type IC<sub>50</sub> で計算した結果、V2 ループ内の N160K(27.1 倍)と I165A(11 倍)、及び、V3 基部の N295A(33.6 倍)と N334A(33.6 倍)の変異が、KI-610 に対する中和抵抗性をもたらした。また、KU-NSI による中和活性も、N160K(2.5 倍)と N295A(3.5 倍)

変異の影響を受けた。これらの結果から、V2 及び V3 のエピトープが CRF01\_AE 症例の中和活性に重要であることが示唆された。

### D. 考察

CRF01\_AE 感染症例 20 例中 4 例(20%)で intra-subtype 中和活性がみられ、そのうちの 2 例(10%)で cross-subtype 中和活性が確認された。この結果は、subtype B や C 感染患者での解析結果と同様に、CRF01\_AE 感染においても intra-subtype 中和抗体の誘導の頻度は低く、cross-subtype 中和抗体が誘導されることが非常に稀であることを示唆している。また、cross-subtype 中和活性を示した CRF01\_AE の中和抗体が V2/V3 領域の変異に感受性であることから、これまでに報告されている cross-subtype 中和抗体と共通したエピトープを認識している可能性が考えられた。

### E. 結論

アジア地域で感染が拡大している HIV-1 のサブタイプである、サブタイプ C や CRF01\_AE に対する中和抗体反応はこれまで明らかにされていない。我々の研究から、どのような抗体が CRF01\_AE に対する中和活性に寄与しているかが明らかになる。また、単クローン抗体の作成により、これらの観察をより詳細に検討できるとともに、エンベロープを標的とした治療法の開発やワクチン候補の選択も可能になる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yokoyama M, Naganawa S, Yoshimura K, Matsushita S, Sato H. Structural Dynamics of HIV-1 Envelope Gp120 Outer Domain with V3 Loop. PLoS ONE 7(5): e37530, 2012.
2. Ong Y T, Kirby K A, Hachiya A, Chiang L A, Marchand B, Yoshimura K, Murakami T, Singh K, Matsushita S, Sarafianos, S G. Preparation of biological active single-chain variable antibody fragments that target the HIV-1 gp120 v3 loop. Cellular and molecular biology, 58: 71-79, 2012
3. Harada S., Yoshimura K., Yamaguchi A., Yusa K., Matsushita S. Impact of antiretroviral pressure on selection of primary HIV-1 envelope sequences in vitro. (J. Gen. Virol. In press)
4. Kuwata T., Takaki K., Yoshimura K., Enomoto I., Wu F., Hirsch V.M., Yokoyama M., Sato H., Matsushita S. Conformational epitope consisting of the V3 and V4 loops is a target for potent and broad neutralization of simian immunodeficiency viruses. J.Virol. (2013) in press.
5. Narumi T, Arai H, Yoshimura K, Harada S, Hirota Y, Ohashi N, Hashimoto C, Nomura W,

Matsushita S, Tamamura H. CD4 mimics as HIV entry inhibitors: lead optimization studies of the aromatic substituents. Bioorganic & Medicinal Chemistry. (2013) in press.

2. 学会発表

1. Harada S., Arai H., Narumi T., Tamamura H., Matsushita S., Yoshimura, K. : In vitro induction of ten CD4 mimic small compounds, NBD-556 and its analogues, resistant variants using primary R5 HIV-1. XIX International AIDS Conference (AIDS 2012), July 22-27, Washington DC, USA.
2. Maruta Y., Ramirez K., Kuwata T., Matsushita S.: Construction and characterization of neutralizing antibody fragments for efficient access to V3 epitope. AIDS Vaccine 2012, September 9-12, 2012, Boston, USA.
3. Kuwata T., Takaki K., Enomoto, E., Matsushita S: Conformational epitope involving V3 and V4 loops is a major target for antibody-mediated neutralization in SIV smH635-infected macaques. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, 2012.10.25-26, Aso, Kumamoto, Japan.
4. Maruta Y., Ramirez K., Kuwata T., Suwa Y., Morioka H., Kuwata T, Matsushita S.: Single-chain

variable fragment (scFv) of anti-V3 monoclonal antibody efficiently neutralizes HIV-1 in vitro. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, 2012.10.25-26, Aso, Kumamoto, Japan.

5. Tanaka K., Kuwata T., Maruta Y., Ramirez K., Matsushita S.: Analysis of antibodies to CD4-induced epitope on gp120. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, 2012.10.25-26, Aso, Kumamoto, Japan.
6. Sonoda T., Boonchawalit S., Gatanaga H., Tanaka K., Maruta Y., Ramirez K., Kuwata T., Matsushita S.: Cross subtype neutralizing activity of plasma antibodies from patients infected with HIV-1 CRF01\_AE HIV-1. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, 2012.10.25-26, Aso, Kumamoto, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	28(7)	702-14	2012
Adachi E, Koibuchi T, Imai K, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, Miura T, Iwamoto A, Fujii T.	Favourable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy with efloquine treatment in combination with antiretroviral therapy in an HIV-infected patient.	Int J STD AIDS.	23(8)	603-5	2012
Nishimura T, Kaneko S, Kawana-Tachikawa A, Tajima Y, Goto H, Zhu D, Nakayama-Hosoya K, Iriguchi S, Uemura Y, Shimizu T, Takayama N, Yamada D, Nishimura K, Ohtaka M, Watanabe N, Takahashi S, Iwamoto A, Koseki H, Nakanishi M, Eto K, Nakauchi H.	Generation of rejuvenated antigen-specific T cells by reprogramming to pluripotency and redifferentiation.	Cell Stem Cell.	12(1)	114-26	2013
Nomura S, Hosoya N, Brumme ZL, Brockman MA, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, Koibuchi T, Fujii T, Carlson JM, Heckerman D, Kawana-Tachikawa A, Iwamoto A, Miura T.	Significant reductions in Gag-protease-mediated HIV-1 replication capacity during the course of the epidemic in Japan.	J Virol.	87(3)	1465-76	2013
Adachi E, Koibuchi T, Imai K, Kikuchi T, Shimizu S, Koga M, Nakamura H, Iwamoto A, Fujii T.	Hemophagocytic syndrome in an acute human immunodeficiency virus infection.	Intern Med.	52(5)	629-32	2013

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Yarchoan, R. and Mitsuya, H.	Development of the first AIDS drugs: AZT and other dideoxynucleosides.	S.F.J. LeGrice and M. Goette, eds.	Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase: A Bench-to-Bedside Success	Springer Publishing	New York	2013	in press

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
<u>Amano, M., Tojo, Y., Salcedo-Gómez, Pedro, M., Campbell, J.R., Das, D., Aoki, M., Xu, C-X, Rao, K.V., Ghosh, A.K., and Mitsuya, H.</u>	RL-0519, a novel oxatricyclic-ligand-containing nonpeptidic HIV-1 protease inhibitor (PI), potently suppresses the replication of a wide spectrum of multi-pi-resistant HIV-1 variants in vitro.	<i>Antimicrob. Agents Chemother.</i>	57 (5)	in press	2013
Sohl, C.D., Kasiviswanathan, R., Kim, J., Pradere, U., Schinazi, R.F., Copeland, W.C., Mitsuya, H., Baba, M., Anderson, K.S.	Balancing antiviral potency and host toxicity: identifying a nucleotide inhibitor with an optimal kinetic phenotype for HIV-1 reverse transcriptase.	<i>Mol Pharmacol.</i>	82	125-33	2012
Murphey-Corb, M., Rajakuma, P., Michael, H., Nyaundi, J., Didier, P.J., Reeve, A.B., Mitsuya, H., Sarafianos, S.G., and Parniak MA.	Response of simian immunodeficiency virus to the novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor 4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxyadenosine in vitro and in vivo.	<i>Antimicrob Agents Chemother.</i>	56	4707-12	2012
Ghosh, A.K., Chapsal, B.D., Steffey, M., Agniswamy, J., Wang, Y.F., Amano, M., Weber, I.T., Mitsuya, H.	Substituent effects on P2-cyclopentyltetrahydrofuranylethyl urethanes: design, synthesis, and X-ray studies of potent HIV-1 protease inhibitors.	<i>Bioorg Med Chem Lett</i>	22	2308-11	2012



Ghosh AK, Anderson DD, Weber IT, Mitsuya H.	Enhancing protein backbone binding--a fruitful concept for combating drug-resistant HIV.	<i>Angew Chem Int Ed Engl</i>	51	1778-802	2012
Sohl, C.D., Singh, K., Kasiviswanathan, R., Copeland, W.C., Mitsuya, H., Sarafianos, S.G., Anderson, K.S.	Mechanism of interaction of human mitochondrial DNA polymerase $\gamma$ with the novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine indicates a low potential for host toxicity.	<i>Antimicrob Agents Chemother.</i>	56	1630-4	2012
<u>Ndongwe TP, Adedeji AO, Michailidis E, Ong YT, Hachiya A, Marchand B, Ryan EM, Rai DK, Kirby KA, Whatley AS, Burke DH, Johnson M, Ding S, Zheng YM, Liu SL, Kodama E, Delviks-Frankenberry KA, Pathak VK, Mitsuya H, Parniak MA, Singh K, Sarafianos SG.</u>	<u>Biochemical, inhibition and inhibitor resistance studies of xenotropic murine leukemia virus-related virus reverse transcriptase.</u>	<i>Nucleic Acids Res.</i>	40	345-59	2012
<u>Michailidis E, Singh K, Ryan EM, Hachiya A, Ong YT, Kirby KA, Marchand B, Kodama EN, Mitsuya H, Parniak MA, Sarafianos SG.</u>	<u>Effect of translocation defective reverse transcriptase inhibitors on the activity of n348i, a connection subdomain drug resistant hiv-1 reverse transcriptase mutant.</u>	<i>Cell. Mol. Biol.</i>	58	187-95	2012
<u>Maeda, K., Das, D. Nakata, H., and Mitsuya, H.</u>	CCR5 inhibitors: emergence, success, and challenges.	<i>Expert Opin Emerging Drugs</i>	17	135-45	2012

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nomura T, Yamamoto H, Shiino T, Takahashi N, Nakane T, Iwamoto N, Ishii H, Tsukamoto T, Kawada M, Matsuoka S, Takeda A, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Sata T, Naruse TK, Kimura A, <u>Matano T</u>	Association of major histocompatibility complex class I haplotypes with disease progression after simian immunodeficiency virus challenge in Burmese rhesus macaques	J Virol	86	6481-6490	2012
Takahashi N, Nomura T, Takahara Y, Yamamoto H, Shiino T, Takeda A, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Sakawaki H, Miura T, Igarashi T, Koyanagi Y, Naruse TK, Kimura A, <u>Matano T</u>	A novel protective MHC-I haplotype not associated with dominant Gag-specific CD8+ T-cell responses in SIVmac239 infection of Burmese rhesus macaques	PLoS ONE	8	e54300	2013

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sapsutthipas S, Tsuchiya N, Pathipavanich P, Ariyoshi K, Sawanpanyalert P, Takeda N, Isarangkura-na-ayuthaya P, Kameoka M.	CRF01_AE-specific neutralizing activity observed in plasma derived from HIV-1-infected Thai patients residing in northern Thailand: comparison of neutralizing breadth and potency between plasma derived from rapid and slow progressors.	<i>PLoS One</i>	8	e53920	2013
Mori M, Matsuki K, Maekawa T, Tanaka M, Sriwanthana B, Yokoyama M, Ariyoshi K.	Development of a novel in silico docking simulation model for the fine HIV-1 cytotoxic T lymphocyte epitope mapping.	<i>PLoS One</i>	7	e41703	2012
Sriwanthana B, Mori M, Tanaka M, Nishimura S, Miura T, Pathipvanich P, Sawanpanyalert P, Ariyoshi K.	The effect of HLA polymorphisms on the recognition of Gag epitopes in HIV-1 CRF01_AE infection.	<i>PLoS One</i>	7	e41696	2012
Tsuchiya N, Pathipvanich P, Rojanawiwat A, Wichukchinda N, Koga I, Koga M, Auwanit W, Kilgore PE, Ariyoshi K, Sawanpanyalert P.	Chronic hepatitis B and C co-infection increased all-cause mortality in HAART-naive HIV patients in northern Thailand.	<i>Epidemiol Infect.</i>	Nov 1	1-9	2012

研究成果の刊行に関する一覧

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
塩田 達雄					
<u>Nomaguchi M</u> , Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, <u>Shioda T</u> , Saito A, Akari H, Yasutomi Y, Matano T, <u>Sato H</u> , Adachi A	Gag-CA Q110D mutation elicits TRIM5-independent enhancement of HIV-1mt replication in macaque cells. (NM and YM equally contributed to this work).	Microbes and Infection	15(1)	56-65	2013
Likanonsakul S, Rattanatham T, Feangvad S, Uttayamakul S, Prasithsirikul W, Srisopha S, Nitiyanontakij R, Tengtrakulcharoen P, Tarkowski M, Riva A, Nakayama EE, <u>Shioda T</u> .	Polymorphisms in Fas gene is associated with HIV-related lipoatrophy in Thai patients.	AIDS Res Hum Retroviruses	29(1)	142-50	2013
Zhang X, Sobue T, Isshiki M, Makino S, Inoue M, Kato K, <u>Shioda T</u> , Ohashi T, Sato H, Komano J, Hanabusa H, Shida H.	Elicitation of Both Anti HIV-1 Env Humoral and Cellular Immunities by Replicating Vaccinia Prime Sendai Virus Boost Regimen and Boosting by CD40Lm.	PLoS One.	7(12 )	e51633	2012
Miyamoto T, Nakayama EE, Yokoyama M, Ibe S, Takehara S, Kono K, Yokomaku Y, Pizzato M, Luban J, Sugiura W, <u>Sato H</u> , <u>Shioda T</u> .	The Carboxyl-Terminus of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Circulating Recombinant form 01_AB Capsid Protein Affects Sensitivity to Human TRIM5 $\alpha$ .	PLoS One.	7(10 )	e47757	2012
Saito A, Kawamoto Y, Higashino A, Yoshida T, Ikoma T, Suzaki Y, Ami Y, <u>Shioda T</u> , Nakayama EE, Akari H.	Allele Frequency of Antiretroviral Host Factor TRIMCyp in Wild-caught Cynomolgus Macaques ( <i>Macaca fascicularis</i> ).	Front. Microbio.	3	314	2012
Bozek K, Nakayama EE, Kono K, <u>Shioda T</u> .	Electrostatic potential of human immunodeficiency virus type 2 and rhesus macaque simian immunodeficiency virus capsid proteins.	Front Microbiol.	3	206	2012