

(10000MWCO)にて行った。

#### ・マスマランスに関する検討

7週齢のCrI: CD (SD) 雄ラットに被験物質を10mg/kg経口投与し胆汁及び尿中に存在する被験物質原体及び代謝物を測定した。尿中及び胆汁中に存在する原体及び代謝物を投与した被験物質の比としてマスマランスを算出した。

#### iv) 新規化合物の毒性評価

##### ・微生物を用いた復帰突然変異試験 (Ames試験)

試験菌株として、*Salmonella typhimurium* TA98を用いた。所定の用量となるように調製した各被験物質溶液0.1mLを滅菌した小試験管に取り、直接法では、0.1mol/Lリン酸緩衝液 (pH7.4)、代謝活性化法では、S9mix 0.5mLを加え、さらに前培養した菌液0.1mLを加えて37度で20分間振盪培養した。次いで、45度に保温した上層寒寒天培地 (塩化ナトリウム: 5g/L, Bacto Agar: 6g/L, 0.05mM L-ヒスチジン-0.05mM D-ピオチン) 2mLを加えて混和した後に、テスメディア AN培地 (オリエンタル酵母工業) 上に重層した。これを37度で42時間培養後、実態顕微鏡を用いて試験菌株に対する生育阻害及び肉眼で被験物質の沈殿の有無を調べ、復帰突然変異コロニー数をコロニーカウンターで測定した。試験結果の判定に関しては、被験物質の用量にかかわらず復帰突然変異コロニー数が陰性対照値の2倍未満であった場合に陰性と判断した。

##### ・マウス小核試験

用量設定試験として、0.5%メチルセルロースに懸濁した被験物質を、8週齢のICR系雄性マウスに1日1回、2日間経口投与し、生存可能な最大投与量を求めた。次に、この投与量にて1群3匹のマウスに1日1回、2日間経口投与し、最終投与24時間後に、頸椎脱臼にて安楽死させたマウスより大腿骨を摘出した。摘出した大腿骨より骨髓細胞を牛胎児血清で遠沈管に洗い出し、遠心 (190g×5分) 後、骨髓細胞をスライドグラスに塗布しメタノール固定後、アクリジン・オレンジ染色を行った。小核の観察は1個体あたり1000個の多染性赤血球について行い、小核を有する多染性赤血球の出現率を求めた。被験物質を投与した各マウスの小核を有する多染性赤血球の出現頻度が0.5%以下の場合を陰性とした。

##### ・hERG電流に及ぼす影響

hERG遺伝子を安定発現させたHEK293細胞を用い、ホールセルパッチクランプ法 (保持電流: -80mV、脱分極パルス: +20mVで1.5秒間、再分極パルス: -50mVで1.5秒間) により、化合物添加時のhERG電流を測定した。試験濃度は *in vitro* 抗HIV活性を踏まえ

て、1000nMで実施した。

##### ・反復毒性試験

**マウス反復投与毒性試験:** 6週齢のICR系雄性マウスに、0.5%メチルセルロースに懸濁させた6, 20, 60 mg/kgの化合物Gを1日1回、1か月間経口投与した。

**ラット反復投与毒性試験:** 6週齢のCrI: CD (SD) 系ラットに、0.5%メチルセルロースに懸濁させた1, 3, 10, 30 mg/kgの化合物Gを1日1回、2週間反復投与した。

投与期間中は、一般状態他の観察を行い、投与終了翌日 (剖検日) にジエチルエーテル麻酔下で大静脈から血液を採取し、各器官重量、血液学及び血液生化学的検査を行った。

・観察項目: 一般状態観察、体重、摂餌量、剖検時肉眼観察

##### ・血液学的検査

EDTA-2Kで抗凝固処理した血液について総合血液学検査装置 (ADVIA 120、バイエルメディカル株式会社) を用いて以下の項目を測定した。測定試薬はすべてバイエルメディカル株式会社製を用いた。

**検査項目:** 赤血球数、白血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、平均ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、白血球分類、網赤血球数、骨髓有核細胞数

##### ・血液生化学的検査

ヘパリン処理した血液を遠心分離して得た血漿について自動分析装置 (日立7070形、株式会社日立製作所) を用いて以下の項目を測定した。

**検査項目:** アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリ性フォスファターゼ、クレアチニンキナーゼ、乳酸脱水素酵素、トリグリセリド、リン脂質、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、尿素窒素、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、塩素

・器官重量検査: 脳、下垂体、唾液腺、胸腺、甲状腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、雄生殖器 (精巣、精囊、前立腺並びに精巣上体)

##### ・統計処理

体重、血液学的検査値及び血液生化学的検査について、媒体対照群と各投与群の平均値及び標準偏差を算出し、等分散性の検定 (F検定) を行った。等分散の場合は、Studentのt検定、不等分散の場合はAspin-Welchの検定を用いて比較し、両側検定の場で  $p < 0.05$  を有意差ありとした。統

計ソフトには、SASrelease 8.2（株式会社SASインスティテュートジャパン）を用いた。

#### （倫理面の配慮）

試験は、富山化学工業株式会社が定めた「実験動物使用管理規定」に従って実施した。

### C. 研究結果

本期間に新たに合成した107化合物のうち、26化合物に $IC_{50} < 10$  nMの抗HIV-1活性が認められた（表1）。これらの化合物の中で良好なマウス経口吸収性を示した3化合物につき、各種の動態及び安全性評価を行った。動態面での検討を行ったところ、これらはラット及びイヌに対して、38～約100%の経口吸収率を示し、マウス以外の動物種に対しても良好な経口吸収性を示した。また、ラットを用いてマスバランスについて検討したところ、良好な回収率を示した。ラット及びイヌ血清に対する蛋白結合率は82～92%であった。安全性面での検討を行ったところ、微生物

物を用いた復帰突然変異試験及びマウス小核試験並びにhERG電流に及ぼす影響について検討したところいずれも陰性であった。更に、マウス1か月及びラット2週間反復投与ご毒性試験を実施したが重篤な毒性所見は認められなかった。

### D. 考察

本研究において新規合成品の評価により、より詳細な抗ウイルス活性の構造活性相関を検証できた。現在、ラット反復投与毒性試験終了した化合物については、非げっ歯類（イヌ等）の反復投与毒性試験に向けて詳細な体内動態の検討を行うと共に、試験に供じる化合物の大量合成を行っている。

### E. 結論

新規な作用機序を有する化合物の合成展開並びに評価を継続してきた結果、強い抗HIV活性に加え、体内動態が改善した化合物を見出している。今後は、非げっ歯類動物を用いた反復投与毒性試験等を行い

表1 スクリーニングサンプルの*in vitro*抗HIV活性内訳

合成年度	>1000	100-1000	10-100	1-10	1>	総数
H22	4	10	8	5	9	36
H23	3	18	26	6	3	56
H24	3	1	8	3		15
H22-24	10	29	42	14	12	107

表2 抗HIV活性を示す化合物の特性

	化合物 G	化合物 H	化合物 J
抗HIV活性 ( $IC_{50}$ : ng/mL)	0.65	0.96	0.33
経口投与時のマウス 血中濃度 (25mg/kg) (1/4/12hr: ng/mL)	5600/2900/800	5800/3700/800	6200/5100/1000
経口吸収率 (%) ラット/イヌ	50/60	47/38	115/112
蛋白結合率 (%) ラット/イヌ	91/82	90/87	92/85
マスバランス (%) ラット (原体+代謝物)	92		113
遺伝毒性: Ames/マウス小核	陰性/陰性	陰性/陰性	陰性/陰性
hERG電流阻害 (100nM)	陰性	陰性	陰性

ながら、候補化合物の評価並びに絞込みを行っていく予定である。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

1. 原著論文

特になし

2. 口頭発表

特になし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得

該当なし

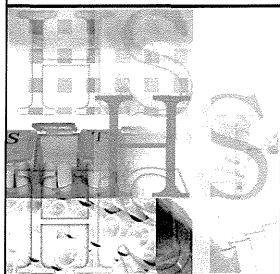
2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

## 分担研究課題



## 宿主因子を標的にした新薬開発研究 新規HIV薬剤の開発と阻害機序の解析

研究分担者  
岩谷 靖雅

(独) 国立病院機構名古屋医療センター  
臨床研究センター感染・免疫研究部 室長

HIV感染症に対する多剤併用療法の進歩により治療の長期化が一層進み、終生服薬の継続が求められている。このような状況の中、作用機序が既存のメカニズムと異なる新規抗HIV薬の開発を強力に推進することは効果的で、かつ重要であると考えられる。本分担研究では、先に開発を進めているT-Y化合物およびその類縁化合物の作用機序を解明することを目的に研究と新規標的を模索する研究を行った。まず、新規T-Y化合物の作用メカニズム解析に関する研究では、Real-Time PCRを駆使して、逆転写過程およびインテグレーションまでの過程に対する薬剤の阻害効果を精査した。その結果、新規薬剤はいずれの過程も阻害しなかった。一方、TNF $\alpha$ 刺激による潜伏感染細胞からのウイルス産生を強く抑制することが認められた。以上のことから、新規薬剤の作用点はインテグレーション直後から遺伝子発現初期の過程であることが明らかになった。一方、VifとCBF-betaとの結合を阻害する化合物の探索のための基礎的研究も行った。その結果、既存のCBF-beta機能阻害薬(Runx結合阻害剤)によってVifのAPOBEC3分解機構が変化しないことから、CBF-beta上のVif結合部位はRunxとの結合に関与せず、CBFの本来の機能を阻害しないことが考えられた。以上のことから、抗HIV-1薬開発において、Vif-CBFの結合が新たな標的となることが示唆された。

### A. 研究目的

HIV感染治療において、多剤併用療法の定着が感染予後の改善に大きな成果を挙げている。しかし、根治には至っておらず、現状では今後治療が増々長期化することが想定される。そのため、副作用の問題や薬剤耐性ウイルスの出現の懸念も増大している。そのため、新たな機序をもつ治療薬の開発が切望されている。作用点が異なる新規薬剤は、多剤耐性症例の救済のみならず、それ以外の症例に対しても治療の選択の幅を広げ、副作用の回避や薬剤耐性ウイルスの出現を低下させることが期待される。

本分担研究では、新規化合物T-Yの分子作用機序の解析と抗Vif拮抗薬剤開発の基礎的研究の2つのテーマについて分担をになった。

まず、本研究班で先行しているHIV-1に対する強力な阻害活性をもつ(IC<sub>50</sub> = 0.6 ~ 10 nM) T-Y化合物およびその類縁化合物の分子機序あるいは分子標的の特定には至っていない。Time-Of-Additionの結果などから、作用点はインテグレーション過程前後であることを絞り込み、報告してきた。本年度は、

さらに逆転写過程やインテグレーション過程に対する影響を精査し、作用点の絞り込み作業を行った。

次に、抗Vif拮抗剤の開発に関してはVif-CBF $\beta$ との相互作用阻害に特化し研究を行った。我々の体には、本来、レトロウイルスの増殖を抑制する生体宿主因子APOBEC3 (A3) が発現している。しかし、HIV-1の場合、ウイルスタンパクVifを感染細胞で発現し、A3を細胞内より枯渇させる。そのため、HIV-1はこの宿主防御機構から逃れることができる。そこで、Vifの機能を干渉することによって、本来細胞が保持する防御機構を利用するウイルスの増殖を抑制する新規な機序の開発が有望視されている。近年、APOBEC3のVifによる分解促進機構において、細胞内因子CBF-betaが不可欠であることが報告された。本来、CBF-betaは、分子シャペロンとして、転写因子であるRunxと結合し細胞増殖制御に関与する補助因子であることが知られていた。そこで、本分担研究課題では、抗HIV阻害剤(抗Vif阻害剤)開発を模索するために、Vif-CBF $\beta$ との相互作用阻害が抗HIV-1薬剤開発の標的として可能性があるのか

解析した。さらに、HIV-1 Vifの各ドメイン解析を行い、APOBEC3の細胞内分解を干渉する必要最小限の領域を検索し、ペプチドベースの創薬につながる基盤構築を行った。

## B. 研究方法

### (1) 内在性逆転写反応 (Natural Endogenous Reverse Transcriptase Assay: NERT)

逆転写反応に対する新規薬剤の抗ウイルス効果を検討するため、薬剤存在下におけるNERT反応を解析した。HIV-1 (NL43由来) 感染H9細胞より、ウイルス上清を回収し、ショ糖密度勾配法を用いた超遠心分離によりウイルス粒子を濃縮した。濃縮したウイルス粒子に、dNTPsとTritonX-100を添加し粒子内にて逆転写反応を行わせた。得られた逆転写中間産物を定量PCR法により定量した。反応時に、抗ウイルス薬剤を添加することにより、その阻害効果を解析した。

### (2) Real-Time PCR法を用いた逆転写およびインテグレーション中間産物の定量

NERTおよび感染細胞より、Total DNAを抽出し、Real-Time PCR法により、逆転写初期 (Early RT) と後期 (Late RT)、2LTR、インテグレーション産物 (IF) を定量した。Primerセットは、Thomas et al. (Virology 353.41-, (2006))を改変したものを用いた。

### (3) TNF $\alpha$ 刺激によるHIV-1 潜伏感染細胞からのウイルス産生実験

HIV-1 潜伏感染細胞株 OM10.1 と ACH2、U1 細胞を用いた。TNF $\alpha$  添加後、24 時間後の上清中に産生

されたウイルス量を p24 ELISA により定量した。薬剤は、予め、TNF $\alpha$  添加1時間前に加えた。

### (4) CBF-beta 阻害剤による Vif 依存的な APOBEC3 分解機構への影響について

細胞膜透過性の CBF-beta 阻害剤 チアゾール誘導体 (5-Ethyl-4-(4'-methoxyphenyl) -thiazolyl-2-amine) は CBF-beta と Runx1 との結合をアロステリックに阻害する (Chemistry & Biology 14: 1186-1197, 2007)。293T 細胞に HIV-1 Vif はおよび APOBEC3C/APOBEC3G を発現するプラスミドを導入し、48 時間後の APOBEC3 量をウエスタンブロット法により解析した。

### (5) HIV-1 Vif のドメイン検索について

コドンを選択化した HIV-1 Vif 発現プラスミドを用いて、10 アミノ酸ずつ欠損した変異型 Vif タンパク質を発現するプラスミドを構築した。野生型および変異型 Vif のプラスミド量比を変化させ、APOBEC3G の分解作用の干渉効果を検討した。方法は、(4) 同様に 293T 細胞における APOBEC3G の量をウエスタンブロット法により解析した。

## C. 研究結果

### T-Y 化合物の作用機序解析について

複製前期過程における T-Y 化合物の抑制作用点を絞りこむために、逆転写あるいはインテグレーション産物 DNA を (Early RT と Late RT、2LTR、IF) を定量する系を構築した。まず、HIV-1 を MT-2 細胞に感染し、12 時間後の中間産物 (DNA) を抽出・定量し、既存薬との比較実験を行った (図1)。

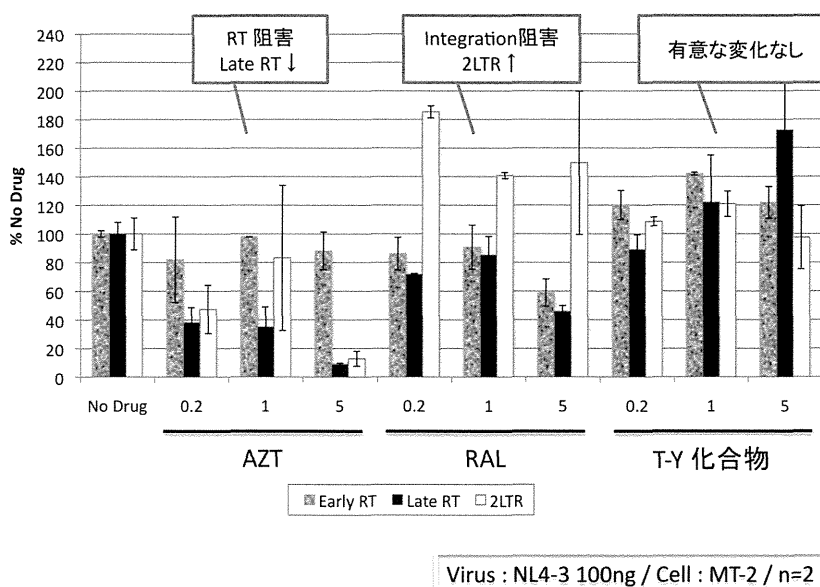


図1 HIV-1 感染における逆転写およびインテグレーションに対する抑制効果は認められない

逆転写酵素阻害剤 (AZT) では、Late RTおよび2LTRが容量依存的に減少した。また、インテグラーゼ阻害剤 (RAL) では、2LTR産物が1.5倍程度に増加する現象が認められた。一方、T-Y化合物は、逆転写産物量の低下あるいは2LTR産物量の増加は認められず、逆転写過程とインテグレーション (Strand-transfer反応) 過程が作用点でないことが示された。さらに詳細にインテグレーション過程に関する抑制効果を解析するため、インテグレーションされたProviral DNA産物 (IF) を定量した (図2)。

図2に示すように、感染24時間後、いずれの薬剤濃度においてもEarly RTとLate RT、2LTR、IFの減少は認められなかった。むしろ、この系において、

高濃度のT-Y化合物では逆転写産物が微増する傾向が見られた。以上の結果から、T-Y化合物によるウイルス増殖抑制作用点は、インテグレーションまでの前期過程ではないことが考えられた。また、NERTにおいてもT-Y化合物が逆転写反応に優位な差を与えないことが裏付けられた (図3)。高濃度 (100 $\mu$ M) における若干の逆転写抑制効果は認められた (10  $\mu$ Mでは効果なし) ものの、T-Y化合物のIC<sub>50</sub> (= 0.6~11 nM) のレンジでは抑制効果は認められなかった。

先に、pNL43プラスミドをHeLa細胞に導入し、T-Y化合物存在下で産生ウイルス量の抑制効果を調べた結果、ウイルス産生量には影響を与えなかった

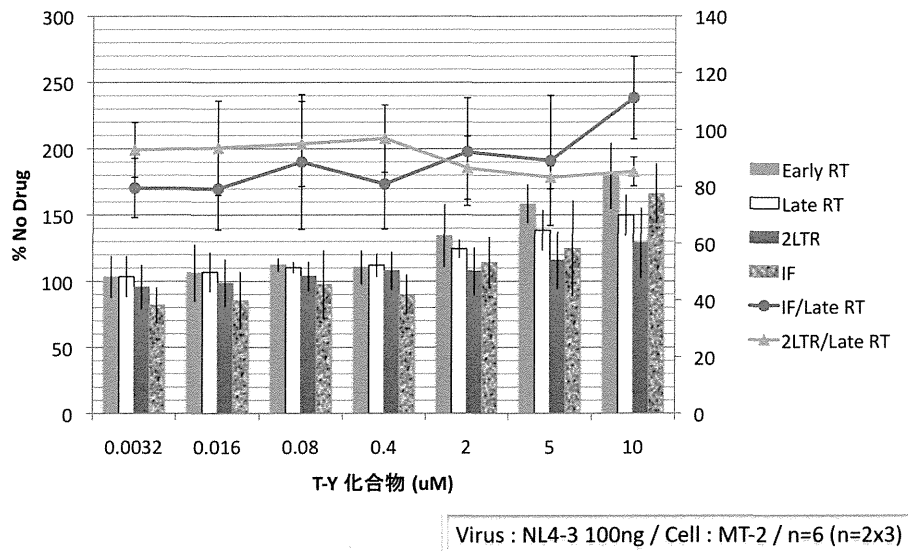


図2 HIV-1のインテグレーションに対する抑制効果は認められない

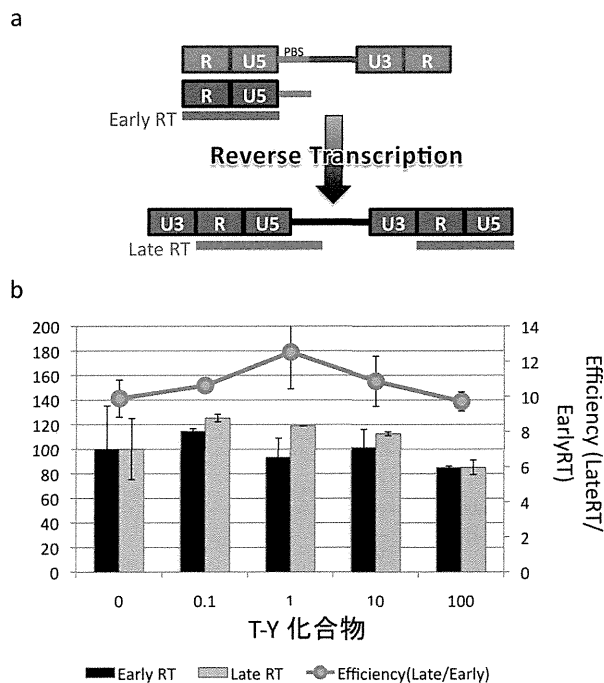


図3 NERTにおける抑制効果は認められない

という報告をした。しかし、TNF $\alpha$ 刺激による HIV-1 潜伏感染細胞を用いた実験から異なった結果が得られた。HIV-1 潜伏感染細胞株 OM10.1 と ACH2、U1 細胞に TNF $\alpha$  添加 24 時間後の産生ウイルス量を定量した (図4)。T-Y 化合物の濃度依存的にウイルス産生量は減少し、抑制効果が認められた。以上のことから、T-Y 化合物の作用点は、インテグレーション直後からウイルス遺伝子発現 (転写初期) までの過程であり、pNL43 のようなプラスミドからのウイルス遺伝子発現過程には影響を与えないことが考えられた。

抗Vif機能阻害に関する研究について

CBF-beta 阻害剤が Runx1 結合阻害を示す 10IC50 (40  $\mu$ M) を添加し、野生型 APOBEC3G (A3G) と APOBEC3C (A3C) の Vif 依存的な分解を解析した。図1に示すように、阻害剤添加しない場合、Vif によって APOBEC3G が 29%、APOBEC3C では 20% の細胞内量に低下し、分解が促進された。一方、CBF-beta 阻害剤添加時は、APOBEC3G は 22%、APOBEC3C は 19% まで低下していた。このことから、既存の Runx1-CBF-beta の結合を阻害する薬剤では、Vif 依存的な APOBEC3 分解機構は影響されないことが分かった。

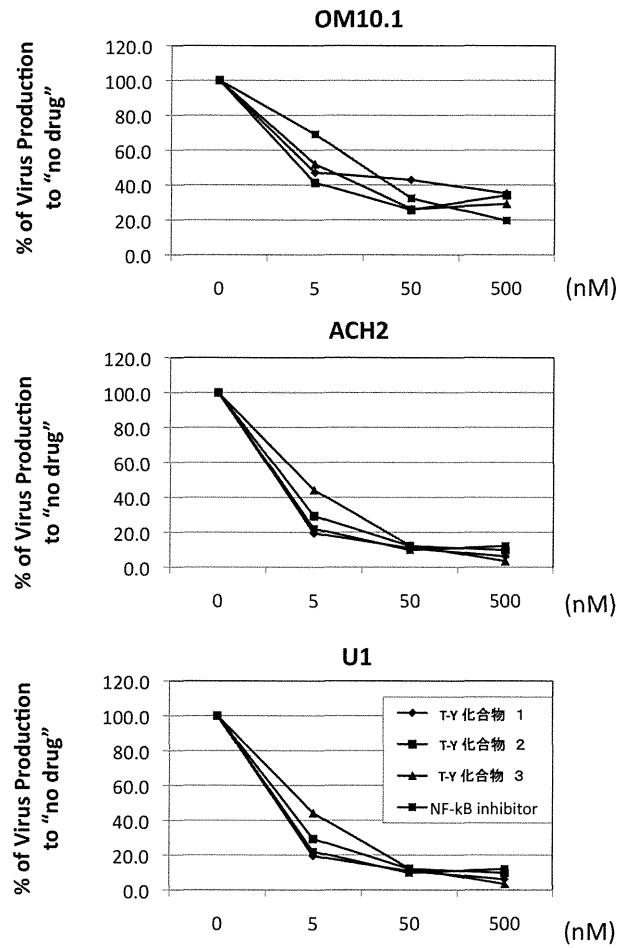
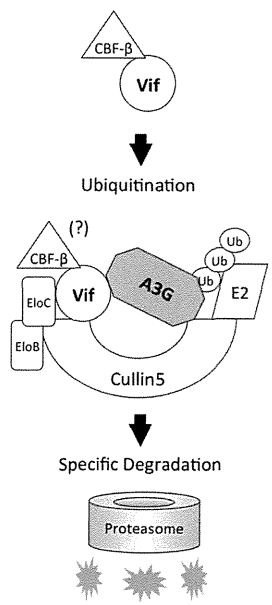


図4 HIV-1 潜伏感染細胞における TNF- $\alpha$  刺激によるウイルス産生抑制効果



既存の CBF $\beta$  阻害剤による Vif 依存的な APOBEC3 の分解への影響について

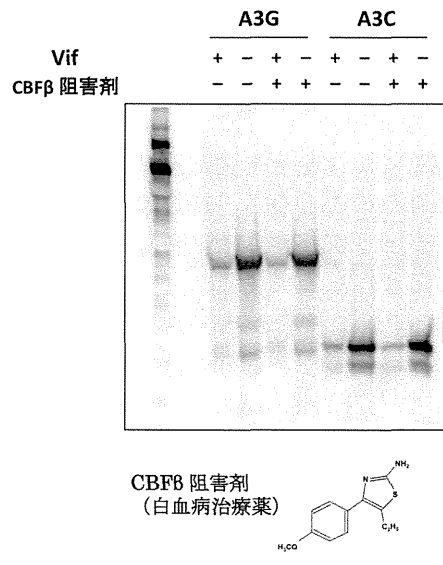


図5 チオール誘導体 CBF- $\beta$  阻害剤は、Vif 依存的な APOBEC3 分解機構を抑制しない

## D. 考察

HIVの複製において、前期過程は多くの宿主防御因子の標的になっている。つまり、宿主とウイルスとの間に最も差異が生じ、宿主が異物（ウイルス）として認識しやすい過程でもある。そのため、宿主因子がターゲットである可能性も想定し、T-Y化合物の作用機序を解明する上で、複製前期過程に対する抑制効果を検証すべきと考え研究を行った。既存薬に対する耐性ウイルスにおいても、T-Y化合物は抑制効果を示し、今回得られた結果は妥当であると考えられる。今後、さらにインテグレーション後のProviral DNAの修復（宿主による修復機構）あるいは染色体に組み込まれたProviral DNA遺伝子の初期発現に対するT-Y化合物の阻害効果を解析し、分子作用機序を明らかにしたいと考えている。特に、Proviral DNAのLTR領域のEpigenesisは、ウイルスにとって初期遺伝子発現の制御に重要なポイントでもあり、詳細な解析が必要であると考えている。

既存のRunx1-CBF-betaの結合を阻害する薬剤によって、VifのAPOBEC3分解機構に大きな影響が認められず、CBF-beta上のVif結合部位はRunxとの結合とは異なることが推測できた。このことから、もしVif-CBFの結合阻害剤を見出すことができれば、CBFの本来の機能、細胞増殖制御機能を阻害せず、Vif-CBFの結合阻害に特化した化合物つなげる可能性が高いと考えられる。つまり、Vif-CBFの結合阻害は、ウイルスへの選択性がより高い魅力的な標的になりうると考えられる。今後、試験管内におけるVif-CBF結合評価系を構築して、選択性が高い低分子化合物の探索が新規抗HIV-1薬剤の開発につながる必要があると言える。

## E. 結論

本分担研究から、T-Y化合物の作用点は逆転写のいずれの過程も抑制しなかったが、TNF $\alpha$ 刺激による潜伏感染細胞からのウイルス産生を強く抑制することが認められた。これらのことから、新規薬剤の作用点はインテグレーション直後から遺伝子発現初期の過程であることが示された。

また、Vif-CBFの結合阻害の探索がウイルス特異的な抗HIV阻害薬剤の開発につながる可能性を提示できた。このような研究を通して、APOBEC3の本来の防御機構を活用してHIVの増殖を抑制するという新規な機序の治療薬開発の可能性を高めることができると思われる。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 原著論文

- 1) Hergott CB, Mitra M, Guo J, Wu T, Miller JT, Iwatani Y, Gorelick RJ, Levin JG: Zinc finger function of HIV-1 nucleocapsid protein is required for removal of 5'-terminal genomic RNA fragments: A paradigm for RNA removal reactions in HIV-1 reverse transcription. *Virus Res.* 171:346-355, 2013.
- 2) Jahanbakhsh F, Ibe S, Hattori J, Monavari SHR, Matsuda M, Maejima M, Iwatani Y, Memarnejadian A, Keyvani H, Azadmanesh K, Sugiura W: Molecular epidemiology of HIV-1 infection in Iran: genomic evidence of CRF35\_AD predominance and CRF01\_AE infection among individuals associated with injection drug use. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 29:198-203, 2013.
- 3) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, Iwatani Y: The APOBEC3C crystal structure and the interface for HIV-1 Vif binding. *Nat Struct Mol Biol.* 19: 1005-1010, 2012.
- 4) Bunupuradah T, Imahashi M, Iampornsin T, Matsuoka K, Iwatani Y, Puthanakit T, Ananworanich J, Sophonphan J, Mahanontharit A, Naoe T, Vonthanak S, Phanuphak P, Sugiura W, On Behalf Of The Predict Study Team: Association of APOBEC3G genotypes and CD4 decline in Thai and Cambodian HIV-infected children with moderate immune deficiency. *AIDS Res Ther.* 9: 34, 2012.
- 5) Li J, Hakata Y, Takeda E, Liu Q, Iwatani Y, Kozak CA, Miyazawa M: Two genetic determinants acquired late in Mus evolution regulate the inclusion of exon5, which alters mouse APOBEC3 translation efficiency. *PLoS Pathog.* 8: e1002478, 2012.
- 6) Imahashi M, Nakashima M, Iwatani Y: Antiviral mechanism and biochemical basis of the human APOBEC3 family. *Front Microbiol.* 2: 250, 2012.
- 7) Kitamura S, Ode H, and Iwatani Y: Structural features of antiviral APOBEC3 proteins are linked to their functional activities. *Frontiers in Microbiology.* 2:258, 2011.
- 8) Shibata J, Sugiura W, Ode H, Iwatani Y, Sato H, Tsang H, Matsuda M, Hasegawa N, Ren F, Tanaka H: Within-host co-evolution of Gag P453L and pro-



tease D30N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor-exposed HIV-1 case. *Antiviral Res.* 90:33-41, 2011.

- 9) Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, 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. *J Clin Microbiol.* 49:1017-1024, 2011.
- 10) Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Mamiya N, Utsumi M, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W: HIV-2 CRF01\_AB: first circulating recombinant form of HIV-2. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 54:241-247, 2010.

#### 和文

- 1) 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
- 2) 岩谷靖雅：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
- 3) 松下修三、横山勝、宮内浩典、松田善衛、俣野哲朗、岩谷靖雅：HIV細胞進入とその防御機序。日本エイズ学会誌。12:67-73, 2010

#### 2. 口頭発表

##### 国外学会発表

- 1) Iwatani Y: Structure-based analysis of APOBEC3 on anti-HIV function: Gordon Research Conferences RNA Editing. Jan 6-11, 2013, Galveston, TX, USA (Invited talk)
- 2) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Yokomaku Y, Suzuki A, Watanabe N, Sugiura W, Iwatani Y: The APOBEC3C crystal structure and the interface for HIV-1 Vif interaction. 2012 meeting on Retroviruses. May 21-26, 2012, Cold Spring Harbor, NY, USA. (talk)
- 3) Chaurasiya KR, Geertsema H, Qualley DF, Wu T, Iwatani Y, Chan D, Hertz A, Levin JG, Musier-Forsyth K, Rouzina I, Williams MC: Oligomerization of HIV-1 restriction factor APOBEC3G transforms it from a fast enzyme to a slow nucleic acid binding protein. 2012 meeting on Retroviruses. May 21-26, 2012, Cold Spring Harbor, NY, USA. (talk)
- 4) Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Yokomaku Y, Suzuki A, Watanabe N, Sugiura W, Iwatani Y: Conformational conservation of the HIV-1 Vif-binding interface of APOBEC3C, DE, F. 2012 meeting on Retroviruses. May 21-26, 2012, Cold Spring Harbor, NY, USA. (Poster)
- 5) Iwatani Y, Yoshii H, Kitamura S, Nakashima M, Naganawa Y, Imahashi M, Sugiura W: Constitutive JAK-Stat activation is correlated to spontaneous APOBEC3G expression, which determines permissive phenotype against *vif*-deficient HIV-1 replication in T-cell lines. 19<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Mar 5-8, 2012, Seattle, WA, USA (Poster)
- 6) Chaurasiya K, Geertsema H, Qualley DF, Wu T, Iwatani Y, Chan D, Hertz A, Levin JG, Musier-Forsyth K, Rouzina I, Williams MC: Single molecule DNA interactions of APOBEC3G. 8<sup>th</sup> International Retroviral NC symposium. Sep 18-21, 2011, Barcelona, Spain (Poster)
- 7) Iwatani Y, Liu L, Chan DS, Yoshii H, Levin JG, Gronenborn AM, Sugiura W: Structure-guided mutagenesis of APOBEC3G reveals four lysine residues critical for HIV-1 Vif-mediated ubiquitination / degradation. 2010 meeting on Retroviruses. May 24-29, 2010, Cold Spring Harbor, NY, USA. (Poster)
- 8) Yoshii H, Kitamura S, Sugiura W, Iwatani Y: Constitutive activation of Stat1 causes spontaneous APOBEC3G expression, which determines permissive phenotype against *vif*-deficient HIV-1 replication in T-cell lines. 2010 meeting on Retroviruses. May 24-29, 2010, Cold Spring Harbor, NY, USA. (Poster)
- 9) Iwatani Y, Chan DS, Liu L, Yoshii H, Shibata J, Levin JG, Gronenborn AM, Sugiura W: Structure-guided mutagenesis of APOBEC3G reveals four lysine residues critical for HIV-1 Vif-mediated ubiquitination / degradation near the C-terminal end. The 5<sup>th</sup> JAPAN-GERMANY HIV/AIDS Symposium. May 10-11, Tokyo, Japan. 2010. (Talk)

##### 国内学会発表

- 1) 北村紳悟、大出裕高、中島雅晶、今橋真弓、長縄由里子、黒沢哲平、横幕能行、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦 互、岩谷靖雅：抗レトロウイルス因子 APOBEC3C の構造と HIV-1 Vif 結合インターフェイス。第35回日本分子生物学会、福岡、2012年12月
- 2) 伊部史朗、横幕能行、前島雅美、松岡和弘、正

- 岡崇志、岩谷靖雅、杉浦 互：薬剤感受性プロテアーシングに裏づけされた新規HIV-2組換え流行株CRF01\_AB感染例の良好な治療経過. 第26回日本エイズ学会、横浜、2012年11月
- 3) 今橋真弓、泉 泰輔、今村淳治、松岡和弘、金子典代、市川誠一、高折晃史、内海 眞、横幕能行、直江知樹、杉浦 互、岩谷靖雅：HIV-1感染伝播・病勢に対するAPOBEC3B遺伝子型の影響に関する解析. 第26回日本エイズ学会、横浜、2012年11月
  - 4) 大出裕高、鈴木康二、藤野真之、前島雅美、木村雄貴、正岡崇志、服部純子、横幕能行、鈴木淳巨、渡邊信久、岩谷靖雅、杉浦 互：耐性誘導により得た高度ダルナビル耐性HIV-1プロテアーゼの構造学的解析. 第26回日本エイズ学会、横浜、2012年11月
  - 5) 松岡和弘、田邊史子、重見 麗、服部純子、正岡崇志、森下 了、澤崎達也、横幕能行、岩谷靖雅、杉浦互：コムギ無細胞蛋白質合成系を利用したHIV-1逆転写酵素の*in vitro* 薬剤感受性解析法の開発. 第26回日本エイズ学会、横浜、2012年11月
  - 6) 岩谷靖雅、前島雅美、北村紳悟、大出裕高、中島雅晶、今橋真弓、長縄由里子、黒沢哲平、伊部史朗、横幕能行、杉浦 互：APOBEC3Gの酵素活性非依存的な抗HIV-1作用メカニズム. 第60回日本ウイルス学会、大阪、2012年11月
  - 7) 大出裕高、鈴木康二、藤野真之、前島雅美、木村雄貴、正岡崇志、服部純子、横幕能行、鈴木淳巨、渡邊信久、岩谷靖雅、杉浦 互：高度ダルナビル耐性HIV-1の分子機序の解明. 第60回日本ウイルス学会、大阪、2012年11月
  - 8) 大出裕高、鈴木康二、藤野真之、前島雅美、木村雄貴、正岡崇志、服部純子、横幕能行、鈴木淳巨、渡邊信久、岩谷靖雅、杉浦 互：HIV-1プロテアーゼによるダルナビル耐性の分子機構の解明. 第50回日本生物物理学会、名古屋、2012年9月
  - 9) 北村紳悟、大出裕高、中島雅晶、今橋真弓、長縄由里子、横幕能行、鈴木淳巨、渡邊信久、杉浦 互、岩谷靖雅：APOBEC3Cの結晶構造解析とHIV-1 Vif結合インターフェイスの同定. 第12回日本蛋白質科学会、名古屋、2012年6月
  - 10) 岩谷靖雅：細胞防御因子APOBEC3を活用する抗HIV治療に向けた造学的研究. 日本学術振興会回折構造生物第169委員会研究会、東京、2012年6月
  - 11) 岩谷靖雅：APOBEC3のHIV-1 Vif結合インターフェイス. 第14回白馬シンポジウムin京都、京都、2012年5月
  - 12) 岩谷靖雅、北村紳悟、前島雅美、伊部史朗、横幕能行、杉浦 互：HIV-1 NCは逆転写開始反応を促進する. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011年11月
  - 13) 北村紳悟、中島雅晶、大出裕高、前島雅美、伊部史朗、横幕能行、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦互、岩谷靖雅：HIV-1 Vif感受性に関するAPOBEC3C/Fのアミノ酸残基の同定. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011年11月
  - 14) 伊部史朗、近藤真規子、今村淳治、岩谷靖雅、横幕能行、杉浦 互：ウェスタンブロット法によりHIV-1/HIV-2重感染が疑われた症例の精査解析. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011年11月
  - 15) 今村淳治、横幕能行、服部純子、岩谷靖雅、杉浦 互：薬剤耐性変異を認めた新規未治療HIV/AIDS症例の治療と予後の検討. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011年11月
  - 16) 北村紳悟、中島雅晶、大出裕高、前島雅美、伊部史朗、横幕能行、渡邊信久、鈴木淳巨、杉浦互、岩谷靖雅：Structure-Guided Mutagenesisを用いたAPOBEC3C/FのHIV-1 Vif感受性に関するアミノ酸残基の同定. 第34回日本エイズ学会・年会、横浜、2011年12月
  - 17) 岩谷靖雅：宿主防御因子APOBEC3ファミリーと抗レトロウイルス機序. 第58回日本ウイルス学会学術集会、徳島、2010年11月
  - 18) 松永智子、小島良績、澤崎達也、森下 了、佐久間龍太、岩谷靖雅、杉浦 互、山本直樹、梁 明秀：コムギ無細胞タンパク質合成系を用いた新規ガンマレトロウイルスXMRVプロテアーゼの解析. 第58回日本ウイルス学会学術集会、徳島、2010年11月
  - 19) 岩谷靖雅、北村紳悟、吉居廣朗、前島雅美、横幕能行、杉浦 互：HIV-1 Vif感受性及びウイルス粒子への取り込みに関するAPOBEC3Cの機能ドメインの探索. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010年11月
  - 20) 吉居廣朗、前島雅美、北村紳悟、横幕能行、杉浦 互、岩谷靖雅：抗HIV宿主因子APOBEC3ファミリーの細胞依存的な発現調節機構の解明. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010年11月
  - 21) 伊部史朗、横幕能行、服部純子、岩谷靖雅、加

藤真吾、杉浦 互：抗レトロウイルス療法のモニタリングのための plasma HIV-2 viral load 測定系の確立. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010年11月

- 22) 横幕能行、今村淳治、平野 淳、木下枝理、柴田雅章、服部純子、伊部史朗、岩谷靖雅、杉浦互：名古屋医療センターにおける etravirine の使用状況と効果および適応に関する検討. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010年11月
- 23) 奥村かおる、横幕能行、三和治美、山田由美子、杉浦 互、岩谷靖雅、平野 淳、木下枝理：ベナンボックス吸入時の苦味の軽減に対するハッカ飴の使用とその効果 第2報－他の有効な手段を探すためのハッカの有効性の検証－. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010年11月

## H. 知的財産権の出願・登録（予定を含む）

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

## 研究成果の刊行物に関する一覧

## 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
Nomaguchi M, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Nakayama EE, Shioda T, Yokoyama M, Sato H, Adachi A	Systemic biological analysis of the mutations in two distinct HIV-1mt genomes occurred during replication in macaque cells	Microbes Infection		[Epub ahead of print]	2013
Jahanbakhsh F, Ibe S, Hattori J, Monavari SHR, Matsuda M, Maejima M, Iwatani Y, Memarnejadian A, Keyvani H, Azadmanesh K, Sugiura W	Molecular epidemiology of HIV-1 infection in Iran: genomic evidence of CRF35_AD predominance and CRF01_AE infection among individuals associated with injection drug use	AIDS Res Hum Retroviruses	29(1)	198-203	2013
Hergott CB, Mitra M, Guo J, Wu T, Miller JT, Iwatani Y, Gorelick RJ, Levin JG	Zinc finger function of HIV-1 nucleocapsid protein is required for removal of 5'-terminal genomic RNA fragments: A paradigm for RNA removal reactions in HIV-1 reverse transcription	Virus Res	171	346-355	2013
Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama E E, 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 Infection	15	56-65	2013
Bunupuradah T, Imahashi M, Iampornsinsin T, Matsuoka K, Iwatani Y, Puthanakit T, Ananworanich J, Sophonphan J, Mahanontharit A, Naoe T, Vonthanak S, Phanuphak P, Sugiura W, On Behalf Of The Predict Study Team	Association of APOBEC3G genotypes and CD4 decline in Thai and Cambodian HIV-infected children with moderate immune deficiency	AIDS Res Ther	9(1)	34	2012
Tsuzuki T, Iwase H, Shimada M, Hirashima N, Hibino Y, Ryuge N, Saito M, Tamaki D, Kamiya A, Yokoi M, Yokomaku Y, Fujisaki S, Sugiura W, Goto H	Clinical evaluation of peginterferon alpha plus ribavirin for patients co-infected with HIV and HCV at Nagoya Medical Center	Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi	109(7)	1186-1196	2012
Ode H, Nakashima M, Kitamura S, Sugiura W, Sato H	Molecular dynamics simulation in virus research	Front Microbiol	3	258	2012
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 TRIM5α	PLoS one	7(10)	e47757	2012

Matsunaga S, Sawasaki T, Ode H, Morishita R, Furukawa A, Sakuma R, Sugiura W, Sato H, Katahira M, Takaori-Kondo A, Yamamoto N, Ryo A	Molecular and enzymatic characterization of XMRV protease by a cell-free proteolytic analysis	J Proteomics	75(15)	4863-4873	2012
Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, Iwatani Y	The APOBEC3C crystal structure and the interface for HIV-1 Vif binding	Nat Struct Mol Biol	19(10)	1005-1010	2012
Hirano A, Ikemura K, Takahashi M, Shibata M, Amioka K, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W	Short communication: lack of correlation between UGT1A1*6, *28 genotypes, and plasma raltegravir concentrations in Japanese HIV type 1-infected patients	AIDS Res Hum Retroviruses	28(8)	776-779	2012
Hoque MM, Suzuki K, Tsunoda M, Jiang J, Zhang F, Takahashi A, Ohbayashi N, Zhang X, Tanaka H, Omura S, Takenaka A	Structural insights into the specific anti-HIV property of actinohivin: structure of its complex with the alpha(1-2)mannobiose moiety of gp120	Acta Crystallogr D Biol Crystallogr	68	1671-1679	2012
Suzuki K, Ohbayashi N, Jiang J, Zhang X, Hoque MM, Tsunoda M, Murayama K, Tanaka H, Takenaka A	Crystallographic study of the interaction of the anti-HIV lectin actinohivin with the alpha(1-2)mannobiose moiety of gp120 HMTG	Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun	68 (Pt 9)	1060-1063	2012
Iijima S, Lee Y-J, Ode H, Arold ST, Kimura N, Yokoyama M, Sato H, Tanaka Y, Strelbel K, Akari H	A non-canonical mu-1A-binding motif in the N-terminus of HIV-1 Nef determines its activity to down-regulate MHC-I in T lymphocytes	J Virol	86	3944-3951	2012
Ohtani H, Naruse TK, Iwasaki Y, Akari H, Ishida T, Matano T, Kimura A	Lineage-specific evolution of T-cell immunoglobulin and mucin domain 1 gene in the primates	Immunogenetics	64	669-678	2012
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 ( <i>Macaca fascicularis</i> )	Front Microbiol	3	314	2012
Takeuchi H, Ishii H, Kuwano T, Inagaki N, Akari H, Matano T	Host cell species-specific effect of cyclosporine A on simian immunodeficiency virus replication	Retrovirology	9	3	2012

Saito A, Kono K, Nomaguchi M, Yasutomi Y, Adachi A, Shioda T, 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
Saito Y, Naruse TK, Akari H, Matano T, Kimura A	Diversity of MHC class I haplotypes in cynomolgus macaques	Immunogenetics	64	131-141	2012
Li, J., Hakata, Y., Takeda, E., Liu, Q., Iwatani, Y., Kozak, CA., and Miyazawa, M	Two genetic determinants acquired late in Mus evolution regulate the inclusion of exon5, which alters mouse APOBEC3 translation efficiency	PLoS Pathog	8	E1002478	2012
Imahashi M, Nakashima M, Iwatani Y	Antiviral mechanism and biochemical basis of the human APOBEC3 family	Front Microbiol	3	250	2012
都築智之, 岩瀬弘明, 島田昌明, 平嶋昇, 日比野祐介, 龍華庸光, 齋藤雅之, 玉置大, 神谷麻子, 横井美咲, 横幕能行, 藤崎誠一郎, 杉浦互, 後藤秀実	当院におけるhiv、Hcv重複感染症例に対するペグインターフェロン、リバビリン併用療法の治療成績	日本消化器病学会雑誌	109(7)	1186-1192	2012
Revell AD, Wang D, Boyd MA, Emery S, Pozniak AL, De Wolf F, Harrigan R, Montaner JS, Lane C, Larder BA; RDI Study Group*. (* RDI Study Groupのメンバーとして参加)	The development of an expert system to predict virological response to HIV therapy as part of an online treatment support tool	AIDS	25(15)	1855-1863	2011
Yotsumoto M, Shinozawa K, Yamamoto Y, Sugiura W, Miura T, Fukutake K	Mutations to the probe of Cobas TaqMan HIV-1 ver. 1.0 assay causing undetectable viral load in a patient with acute HIV-1 infection	J Infect and Chemother	17(6)	863-865	2011
Yoshida I, Sugiura W, Shibata J, Ren F, Yang Z, Tanaka H	Change of positive selection pressure on HIV-1 envelope gene inferred by early and recent samples	PLoS One	6(4)	e18630	2011
Ibe S, Sugiura W	Clinical significance of HIV reverse transcriptase inhibitor-resistant mutations	Future Microbiol	6(3)	295-315	2011
Shibata J, Sugiura W, Ode H, Iwatani Y, Sato H, Tsang H, Matsuda M, Hasegawa N, Ren F, and Tanaka H	Within-host co-evolution of Gag P453L and protease D30 N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor- exposed HIV-1 case: Antivir	Antiviral Res	90(1)	33-41	2011

Takahashi A, Inokoshi J, Hachiya A, Oka S, Omura S, Tanaka H	The high mannose-type glycan binding lectin actinohivin: dimerization greatly improves anti-HIV activity	J Antibiot (Tokyo)	64(8)	551-557	2011
Saito A, Nomaguchi M, Iijima S, Kuroishi A, Yoshida T, Lee YJ, Hayakawa T, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Yasutomi Y, Adachi A, Matano T, Akari H	Improved capacity of a monkey-tropic HIV-1 derivative to replicate in cynomolgus monkeys with minimal modifications	Microbes Infect	13	58-64	2011
Ohtani H, Nakajima T, Akari H, Ishida T, Kimura A	Molecular evolution of immunoglobulin superfamily genes in primates	Immunogenetics	63	417-428	2011
Naruse TK, Okuda Y, Mori K, Akari H, Matano T, Kimura A	ULBP4/RAET1E is highly polymorphic in the Old World monkey	Immunogenetics	63	501-509	2011
Kitamura S, Ode H, and Iwatani Y	Structural features of antiviral APOBEC3 proteins are linked to their functional activities	Fronti Microbiol	2	258	2011
Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, 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 Coinfected with HIV-1 in Japan	J Clin Microbiol	49	1017-1024	2011
杉浦 互	HIV の指向性検査 (トロピズムアッセイ)	Confronting HIV	40	1-3	2011
服部純子、杉浦互	薬剤耐性検査の現状と課題	化学療法の領域	27(3)	78-84	2011
杉浦 互、服部純子	HIV 薬剤耐性変異の動向 2003～2010 年	病原微生物検出情報	32(10)	8-9	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



岩谷 靖雅	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
Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W	Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan	Antiviral Res	88(1)	72-79	2010
Hirano A, Takahashi M, Kinoshita E, Shibata M, Nomura T, Yokomaku Y, Hamaguchi M, Sugiura W	High performance liquid chromatography using UV detection for the simultaneous quantification of the new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine (TMC-125), and 4 protease inhibitors in human plasma	Biol Pharm Bull	33(8)	1426-1429	2010
Bandaranayake RM, Kolli M, King NM, Nalivaika EA, Heroux A, Kakizawa J, Sugiura W, Schiffer CA	The effect of clade-specific sequence polymorphisms on HIV-1 protease activity and inhibitor resistance pathways	J Virol	84(19)	9995-10003	2010
Suzuki S, Urano E, Hashimoto C, Tsutsumi H, Nakahara T, Tanaka T, Nakanishi Y, Maddali K, Han Y, Hamatake M, Miyauchi K, Pommier Y, Beutler JA, Sugiura W, Fuji H, Hoshino T, Itotani K, Nomura W, Narumi T, Yamamoto N, Komano JA, Tamamura H	Peptide HIV-1 integrase inhibitors from HIV-1 gene product	J Med Chem	53(14)	5356-5360	2010
Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Mamiya N, Utsumi M, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W	HIV-2 CRF01_AB: first circulating recombinant form of HIV-2	J Acquir Immune Defic Syndr	54(3)	241-247	2010
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(1)	22-29	2010

Matsuyama S, Aydan A, Ode H, Hata M, Sugiura W, Hoshino T	Structural and energetic analysis on the complexes of clinically isolated subtype C HIV-1 proteases and approved inhibitors by molecular dynamics simulation	J Phys Chem B	114(1)	521-530	2010
Bart Hoorelbeke, Dana Huskens, Geoffrey Ferrer, Katrien O. Francois, Atsushi Takahashi, Kristel Van Laethem, Dominique Schols, Haruo Tanaka and Jan Balzarini	Actinohivin, a Broadly Neutralizing Prokaryotic Lectin, Inhibits HIV-1 Infection by Specifically Targeting High-Mannose-Type Glycans on the gp120 Envelope	Antimicrob Agents Chemother	54 (8)	3287-3301	2010
Nobuyuki Matoba, Adam S. Husk, Brian W. Barnett, Michelle M. Pickel, Charles J. Arntzen, David C. Montefiori, Atsushi Takahashi, Kazunobu Tanno, Satoshi Omura, Huyen Cao, Jason P. Mooney, Carl V. Hanson, Haruo Tanaka	HIV-1 Neutralization Profile and Plant-Based Recombinant Expression of Actinohivin, an Env Glycan-Specific Lectin Devoid of T-Cell Mitogenic Activity	PLoS One	5 (6)	e11143	2010
Atsushi Takahashi, Junji Inokoshi, Masaru Tsunoda, Kaoru Suzuki, Akio Takenaka, Takeshi Sekiguchi, Satoshi Omura and Haruo Tanaka	Actinohivin: specific amino acid residues essential for anti-HIV activity	J Antibiot	63 (11)	661-665	2010
Yoshida T, Saito A, Iwasaki Y, Iijima S, Kurosawa T, Katakai Y, Yasutomi Y, Reimann KA, Hayakawa T, Akari H	Characterization of natural killer cells in tamarins: a technical basis for studies of innate immunity	Front Microbiol	1	128	2010
Matsumoto Y, Miura T, Akari H, Goto Y, Haga T	Peripheral blood CD4 CD8 double-positive T cells of rhesus macaques become vulnerable to Simian Immunodeficiency Virus by in vitro stimulation due to the induction of CCR5	J Vet Med Sci	72	1057-1061	2010
Naruse TK, Chen Z, Yanagida R, Yamashita T, Saito Y, Mori K, Akari H, Yasutomi Y, Miyazawa M, Matano T, Kimura A	Diversity of MHC class I genes in Burmese-origin rhesus macaques	Immunogenetics	62	601-611	2010
Jere A, Fujita M, Adachi A, Nomaguchi M	Role of HIV-1 Nef protein for virus replication <i>in vitro</i>	Microbes Infect	12	65-70	2010
Yamashita T, Nomaguchi M, Miyake A, Uchiyama T, Adachi A	Status of APOBEC3G/F in cells and progeny virions modulated by Vif determines HIV-1 infectivity	Microbes Infect	12	166-171	2010

Nagao T, Yamashita T, Miyake A, Uchiyama T, Nomaguchi M, Adachi A	Different interaction between HIV-1 Vif and its cellular target proteins APOBEC3G/APOBEC3F	J. Med. Invest	57	89-94	2010
Fujita M, Otsuka M, Nomaguchi M, Adachi A	Multifaceted activity of HIV Vpr/Vpx proteins: the current view of their virological functions	Rev. Med. Virol	20	68-76	2010
Nomaguchi M, Adachi A	Virology as biosystematics: towards understanding the viral infection biology	Front. Microbio	1	2. doi: 10.3389 /fmicb.2010.00002	2010
Doi N, Fujiwara S, Adachi A, Nomaguchi M	Growth ability in various macaque cell lines of HIV-1 with simian cell-tropism	J. Med. Invest	57	284-292	2010
Nomaguchi M, Doi N, Fujiwara S, Fujita M, Adachi A	Site-directed mutagenesis of HIV-1 <i>vpu</i> gene demonstrates two clusters of replication-defective mutants with distinct ability to down-modulate cell surface CD4 and tetherin	Front. Microbio	1	116. doi: 10.3389 /fmicb.2010.00116	2010
伊部史朗、杉浦互	薬剤耐性 HIV の現状と対策	日本臨床	68(3)	476-479	2010
服部純子、杉浦互	我が国における薬剤耐性 HIV の現状	感染・炎症・免疫	39(4)	361-363	2010
吉居廣朗、杉浦互	ラルテグラビルの耐性	医薬ジャーナル	46(8)	2054-2058	2010
杉浦互	5th International Workshop on HIV Transmission/ 18th International AIDS Conference	HIV 感染症と AIDS の治療	1(2)	71-73	2010
杉浦互	HIV 感染-最新の疫学・臨床・治療	内科	106(5)	781-787	2010
伊部史郎、横幕能行、杉浦互	本邦における HIV-2 の疫学動向と新たな組換え流行株 CRF01_AB の同定	IASR	31(8)	232-233	2010
宮崎菜穂子 杉浦互	わが国における抗 HIV 治療と多剤耐性症例の現状	IASR	31(8)	233-234	2010
松下修三、横山勝、宮内浩典、松田善衛、俣野哲朗、岩谷靖雅	HIV 細胞進入とその防御機序	日本エイズ学会誌	12	67-73	2010

厚生労働科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業  
「新規な機序による抗HIV薬剤の開発研究」班  
平成22-24年度 総合研究報告書

---

発行日 2013年3月31日

発行者 研究代表者 杉浦 互

発行所 研究班事務局  
独立行政法人国立病院機構  
名古屋医療センター臨床研究センター感染・免疫研究部  
〒460-0001 名古屋市中区三の丸4丁目1番1号

---