

201226020A

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

課題番号 H24-エイズ-一般-006

HIV 持続感染成立機構と
その防御機序に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 俣野 哲朗

平成25（2013）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

課題番号 H24-エイズ-一般-006

HIV 持続感染成立機構と
その防御機序に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 俣野 哲朗

平成25（2013）年 3月

研究組織

研究者氏名		所属	職名
俣野 哲朗	研究代表者	国立感染症研究所 エイズ研究センター	センター長
保富 康宏	研究分担者	独立行政法人医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター	センター長
森川 裕子	研究分担者	北里大学北里生命科学研究所	教授
高折 晃史	研究分担者	京都大学医学研究科	教授
吉村 和久	研究分担者	国立感染症研究所 エイズ研究センター	室長
横山 勝	研究分担者	国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター	主任研究官
寺原 和孝	研究分担者	国立感染症研究所免疫部	主任研究官

目 次

I. 総括研究報告書	
HIV 持続感染成立機構とその防御機序に関する研究	1
研究代表者：俣野哲朗（国立感染症研究所エイズ研究センター長）	
II. 分担研究報告書	
1. HIV 持続感染成立防御機序および防御免疫誘導に関する研究	11
研究代表者：俣野哲朗（国立感染症研究所エイズ研究センター長）	
2. 免疫誘導法に関する研究	20
研究分担者：保富康宏（独立行政法人医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター・センター長）	
3. Gag 抗原発現・分解と機能に関する研究	25
研究分担者：森川裕子（北里大学北里生命科学研究所・教授）	
4. Vif 抗原発現・分解と機能に関する研究	29
研究分担者：高折晃史（京都大学医学研究科・教授）	
5. Env 抗原および抗体に関する研究	31
研究分担者：吉村和久（国立感染症研究所エイズ研究センター・室長）	
6. HIV 抗原の機能維持に必要な構造に関する研究	35
研究分担者：横山勝（国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター・主任研究官）	
7. 機能的 T リンパ球反応に関する研究	39
研究分担者：寺原和孝（国立感染症研究所免疫部・主任研究官）	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	43
IV. 研究成果の刊行物・別刷	47

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
総括研究報告書

HIV 持続感染成立機構とその防御機序に関する研究

研究代表者 俣野 哲朗 国立感染症研究所エイズ研究センター長

研究要旨

世界の HIV 感染拡大は未だ深刻な状況にあり、本邦でも感染者数増大が続いている。HIV 感染症克服にはグローバルな視点での感染拡大抑制に向けた取り組みが必要で、感染拡大抑制の切り札となるワクチンの開発は最重要課題である。本研究は HIV 持続感染成立機構とその防御機序の解明を目的とし、予防エイズワクチン開発に結びつけることを目指すものである。まず、各種 MHC-I ハプロタイプを共有するサル群のサル免疫不全ウイルス (SIV) 感染免疫動態情報を蓄積し、SIV 複製制御に結びつく因子の同定、特に有効な CTL の標的抗原同定を進めることとした。さらに、HIV/SIV 感染防御に結びつく CTL および中和抗体誘導に関する研究を展開することとした。平成 24 年度は、独自に樹立を進めてきたビルマ産アカゲサルエイズモデルの解析を進め、MHC-I ハプロタイプと病態進行の相関を明らかにした。本結果およびこのモデルを用いた解析系は、HIV 感染防御免疫機序解明に向けた解析基盤として重要である。また、SIV 感染に対して防御的な新規の MHC-I ハプロタイプを見出し、Nef 特異的 CTL 反応の SIV 複製抑制への貢献を示唆する結果を得た。さらに、独自に開発を進めてきたセンダイウイルスベクターワクチンの短期間隔複数回接種の有効性を示す結果を得るとともに、CTL 標的抗原候補の Gag・Vif 蛋白の動態解析および中和抗体標的に関する解析で新たな知見を得た。本研究は予防エイズワクチン開発を加速するものとして進展が期待される。

研究分担者

保富康宏 独立行政法人医薬基盤研究所 霊長類
医科学研究センター・センター長
森川裕子 北里大学北里生命科学研究所・教授
高折晃史 京都大学大学院医学研究科・教授
吉村和久 国立感染症研究所エイズ研究センター・室長
横山 勝 国立感染症研究所病原体ゲノム解析
研究センター・主任研究官
寺原和孝 国立感染症研究所免疫部・主任研究官

A. 研究目的

世界の HIV 感染拡大は未だ深刻な状況にあり、本邦においても感染者数の増大が続いている。HIV 感染症克服にはグローバルな視点での感染拡大抑制に向けた取り組みが必要であり、感染拡大抑制の切り札となるワクチンの開発は最重要課題である。本研究は、HIV 持続感染成立機構とその防御機序の解明を目的とし、予防エイズワクチン開発に結びつけることを目指すものである。HIV 感染抑制には細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応が中心的役割を担っているが、自然感染では持続感染成立に至る。我々はこれまで主要組織適

合遺伝子複合体クラス I (MHC-I) 共有ビルマ産アカゲサル群の樹立を進めるとともに、優れた CTL 誘導能を有するセンドライウイルス (SeV) ベクターワクチン開発研究を展開し、サル免疫不全ウイルス (SIV) 感染サルエイズモデルにて予防ワクチンがウイルス曝露後の有効な CTL 誘導に結びつけば持続感染阻止に至ることを示してきた。また、受動免疫実験にて急性期の中和抗体反応の有効性を明らかにした。そこで本研究では、(1) HIV 持続感染成立機構とその防御機序の解明を目的として、各種 MHC-I ハプロタイプを共有するサル群の SIV 感染免疫動態情報を蓄積し、HIV 複製制御に結びつく因子の同定、特に有効な CTL の標的抗原同定を進めることとした。さらに (2) HIV 感染防御免疫誘導法の開発を目的とし、CTL と中和抗体誘導に関する研究を展開した。

B. 研究方法

(1) HIV 持続感染防御機序に関する研究

(1-1) MHC-I ハプロタイプ A・E・B・J を各々共有するビルマ産アカゲサル 4 群 (計 20 頭) の SIVmac239 感染経過を解析し、血漿中ウイルス量、末梢血 CD4 陽性 T リンパ球数、病態進行、SIV 特異的 CTL 反応を比較検討した。(俣野)

(1-2) 抗原特異的 CD107a・MIP-1beta・TNF-alpha・IFN-gamma・IL-2 誘導の測定により、SIV 感染急性期の SIV 特異的 CD4 陽性 T リンパ球反応を解析した。(寺原)

(2) HIV 感染防御免疫誘導に関する研究

(2-1) MHC-I ハプロタイプ D 共有群の SIV 感染免疫動態を解析し、非 Gag 抗原特異的 CTL 反応が SIV 複製におよぼす影響を検討した。(俣野)

(2-2) Gag 抗原分解に関する知見を得るために、MA 膜結合領域の塩基性アミノ酸、CA 二量体形成領域のアミノ酸を置換した HIV Gag 蛋白を作製し、細胞内局在と分解を解析した。(森川)

(2-3) Vif 抗原に着目し、抗リン酸化セリン TP53 特異抗体を用いたイムノブロット法により TP53 のリン酸化を解析した。(高折)

(2-4) SeV ベクターワクチン接種プロトコール最適化に向け、短期間隔での複数回接種の試みとして、アカゲサル 4 頭に非複製型 Gag 発現 SeV ベクターを 3 週間隔で 3 回接種し、抗原特異的 CTL 反応を解析した。(俣野)

(2-5) プライム法の検討目的で、HIV-Gag DNA/Env-HEV-VLP ワクチンをカニクイサルに 2 週間隔で 3 回経口投与し、HIV Env および HEV-VLP 特異的免疫誘導を解析した。(保富)

(2-6) 薬剤耐性 HIV env 変異が中和抗体感受性におよぼす影響を知る目的で、CCR5 阻害剤耐性誘導により得られた変異 env を pNL43 分子クローンに組み込み作製した組換えパネルウイルスの抗体感受性を検討した。(吉村)

(2-7) 中和抵抗性である HIV JR-FL 株 Env gp120 全長の糖鎖付単量体分子モデルを *in silico* で構築し、得られた単量体平衡構造を用いて三量体モデルも構築した。(横山)

(倫理面への配慮)

遺伝子組換え生物等を用いる実験については、実施機関の承認あるいは文部科学大臣の確認を得ている。動物実験については、実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針を遵守し、実施機関・所属機関の動物実験委員会の承認を得てから開始した。ヒトサンプルを用いる研究については、該当する倫理指針を遵守し、実施機関の倫理委員会の承認を得てから開始した。

C. 研究結果

(1) HIV 持続感染防御機序に関する研究

(1-1) MHC-I ハプロタイプ A・E・B・J を各々共有する 4 群における SIV 感染後の血漿ウイルス量、末梢血 CD4 陽性 T リンパ球数、病態進行等について多群比較により有意差を明らかにした。これらは、MHC-I ハプロタイプと SIV 感染病態との相関を示すものである。病態進行がやや遅い A 群では、Gag 特異的 CTL 反応と Nef 特異的 CTL 反応が優位に誘導されることを見出した。

(1-2) 1 週目の血漿ウイルス量と CD4 陽性 T リ

ンパ球の SIV 特異的 MIP-1beta・IFN-gamma・IL-2 反応との間に有意な逆相関が認められた。

(2) HIV 感染防御免疫誘導に関する研究

(2-1) D 陽性群 5 頭では SIV 感染後半年の血漿ウイルス量が、過去の D 陰性群 20 頭のデータと比較して有意に低値を示した。一般にウイルス複製抑制能の高い Gag 特異的 CTL 誘導は認められず、Nef 特異的 CTL 反応が全頭で認められ、SIV 複製抑制に貢献していることが示唆された。

(2-2) Gag MA の膜結合領域 26, 27, 30, 32 位アミノ酸 K を E に置換した Gag 蛋白は細胞質内の膜小器官に局在し、野生型 Gag より効率良くプロテアソーム経路で分解されることが判明した。一方、CA の二量体形成領域 184, 185 位アミノ酸置換ではその効果は認められなかった。

(2-3) Vif は TP53 の Ser¹⁵、Ser²⁰、Ser³⁷ および Ser⁴⁶ のリン酸化を増強することを見出した。

(2-4) 単回接種では誘導される抗原特異的 CTL 反応が 1 週後をピークとして減弱するが、本実験では SeV 特異的免疫反応の誘導にもかかわらず 2 回目・3 回目の接種で抗原特異的 CTL 反応の維持・増強が認められた。

(2-5) ワクチン後、HEV-VLP 特異的な反応については、抗体誘導、IFN-gamma 産生細胞誘導とも確認された。HIV Env 特異的な反応については、IFN-gamma 産生細胞誘導のみで、抗体誘導は検出されなかった。有害事象は生じなかった。

(2-6) HIV Env V3 領域を中心とした複数の R5 耐性変異が、V3 のみならず CD4bs や CD4i を認識する抗体への感受性の獲得に結びつくことが判明した。

(2-7) HIV Env gp120 全長単量体モデルでは、V1/V2 ループ、V3 ループ等の間に相関した運動が観察された。三量体モデルでは、V3 先端が三量体の中心に向かって配置され、抗 V3 抗体結合が困難であることが示唆された。

D. 考察

SIV 感染サルエイズモデルにおいて、MHC-I

ハプロタイプと病態進行の相関を明らかにした。本結果およびこのモデルを用いた免疫反応解析系は、HIV/SIV 複製制御に結びつく因子の同定を介した防御免疫機序解明に向けた解析基盤として非常に重要である。

本研究で初めて見出された protective MHC-I ハプロタイプ D を共有するサル群の解析は、一般に強い HIV/SIV 複製抑制能を有する Gag 特異的 CTL 反応以外で複製抑制に貢献する抗原特異的 CTL 反応の同定に結びつくものとして意義がある。CTL 標的抗原の解析では、Gag および Vif に関して新たな知見が得られ、特にプロテアソーム経路で効率良く分解される Gag 蛋白変異体を設計することができた。ワクチンデリバリーシステムの最適化研究では、SeV ベクターの短期間隔複数回接種が抗原特異的 CTL 反応の維持・増強に有用であることを示した。プライム候補となりうる HEV-VLP については、細胞性免疫誘導能は確認できたが、抗体誘導能を示すためには抗原取込み量の改善の必要性が考えられた。

中和抗体に関する研究では、R5 阻害剤耐性変異が中和感受性に及ぼす影響について新たな知見を得た。また、*in silico* で gp120 三量体モデルを構築した。本研究の進展によって中和抗体標的に関する情報蓄積に結びつくことが期待される

E. 結論

各種 MHC-I ハプロタイプを共有するサル群の SIV 感染免疫動態の解析を進め、MHC-I ハプロタイプと病態進行の相関を明らかにした。本結果ならびにこの独自モデルを用いた解析系は、HIV 感染防御免疫機序解明に向けた解析基盤として重要である。また、Nef 特異的 CTL の有効性を示唆する新規の protective MHC-I ハプロタイプを見出した。さらに、SeV ベクターワクチン短期間隔複数回接種の有効性を示す結果を得るとともに、CTL 標的抗原候補の Gag・Vif 蛋白の動態解析および中和抗体標的に関する解析で新たな知見を得た。これらの結果は予防エイズワクチン開発を加速する重要な成果である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1 論文発表

- 1) 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, Matano T. 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.
- 2) Tee KK, Kamarulzaman A, Matano T, Takebe Y. Phylodynamic inference of infectious diseases caused by the human immunodeficiency virus, enterovirus 71, and the 2009 swine-origin human influenza virus. *Future Virol* 7:403-412, 2012.
- 3) 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.
- 4) Nomura T, Matano T. Association of MHC-I genotypes with disease progression in HIV/SIV infections. *Front Microbiol* 3:234, 2012.
- 5) Kurihara K, Takahara Y, Nomura T, Ishii H, Iwamoto N, Takahashi N, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Moriya C, Matano T. Immunogenicity of repeated Sendai viral vector vaccination in macaques. *Microbes Infect* 14:1169-1176, 2012.
- 6) 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, Matano T. 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.
- 7) Kondo M, Lemey P, Sano T, Itoda I, Yoshimura Y, Sagara H, Tachikawa N, Yamanaka K, Iwamuro S, Matano T, Imai M, Kato S, Takebe Y. Emergence in Japan of an HIV-1 variant associated with MSM transmission in China: First indication for the international dissemination of the Chinese MSM lineage. *J Virol*, in press.
- 8) Karamatsu K, Matsuo K, Inada H, Tsujimura Y, Shioyama Y, Matsubara A, Kawano M, Yasutomi Y. Single systemic administration of Ag85B of mycobacteria DNA inhibits allergic airway inflammation in a mouse model of asthma. *J Asthma Allergy* 5:71-79, 2012.
- 9) Tajiri K, Imanaka-Yoshida K, Matsubara A, Tsujimura Y, Hiroe M, Naka T, Shimojo N, Sakai S, Aonuma K, Yasutomi Y. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) DNA administration inhibits inflammatory and pathogenic responses in autoimmune myocarditis. *J Immunol* 189:2043-2053, 2012.
- 10) Higashino A, Sakate R, Kameoka Y, Takahashi I, Hirata M, Tanuma R, Masui T, Yasutomi Y, Osada N. Whole-genome sequencing and analysis of the Malaysian cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*) genome. *Genome Biol* 13:R58, 2012.
- 11) Tachibana S, Sullivan SA, Kawai S, Nakamura S, Goto N, Arisue N, Palacpac NMQ, Honma H, Yagi M, Tougan T, Katakai Y, Kaneko O, Mita T, Kita K, Yasutomi Y, Kim HR, Sutton PL, Shakhbatyan R, Horii T, Yasunaga T, Bamwell JW, Escalante AA, Carlton JM, Tanabe K. *Plasmodium cynomolgi* genome sequences provide insight into *Plasmodium vivax* and the monkey malaria clade. *Nature Genetics* 44:1051-105, 2012.
- 12) Yoshida T, Omatsu T, Saito A, Katakai Y,

- Iwasaki Y, Kurosawa T, Hamano M, Higashimo A, Nakamura S, Takasaki T, Yasutomi Y, Kurane I, Akari, H. Dynamics of cellular immune responses in the acute phase of dengue virus infection. *Archiv Virol*, in press.
- 13) Tougan T, Aoshi T, Coban C, Katakai Y, Kai C, Yasutomi Y, Ishii KJ, Horii T. TLR9 adjuvants enhance immunogenicity and protective efficacy of the SE36/AHG malaria vaccine in nonhuman primate models. *Hum Vac Immunother*, in press.
- 14) Haraguchi H, Noda T, Kawaoka Y, Morikawa Y. A large extension to HIV-1 Gag, like Pol, has negative impacts on virion assembly. *PLOS One* 7(10): e47828, 2012.
- 15) Sudo S, Haraguchi H, Hirai Y, Gatanaga H, Sakuragi J-I, Momose F, Morikawa Y. Efavirenz enhances HIV-1 Gag processing at the plasma membrane through Gag-Pol dimerization. *J Virol*, in press.
- 16) Shinohara M, Io K, Shindo K, Matsui M, Sakamoto T, Tada K, Kobayashi M, Kadowaki N, Takaori-Kondo A. APOBEC3B can impair genomic stability by inducing base substitutions in genomic DNA in human cells. *Sci Rep* 2, 806, 2012.
- 17) Fujita H, Kitawaki T, Sato T, Maeda T, Kamihira S, Takaori-Kondo A, and Kadowaki N. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib suppresses cytokine production by plasmacytoid dendritic cells by targeting endosomal transport of CpG DNA. *Eur J Immunol* 43:93-103, 2012.
- 18) Furukawa A, Okamura H, Morishita R, Matsunaga S, Kobayashi N, Ikegami T, Kodaki T, Takaori-Kondo A, Ryo A, Nagata T, Katahira M. NMR study of xenotropic murine leukemia virus-related virus protease in a complex with amprenavir. *Biochem Biophys Res Commun* 425(2):284-289, 2012.
- 19) 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.
- 20) Chonabayashi K, Hishizawa M, Kawamata S, Nagai Y, Ohno T, Ishikawa T, Uchiyama T, and Takaori-Kondo A. Direct binding of Grb2 has an important role in the development of myeloproliferative disease induced by ETV6/FLT3. *Leukemia*, in press.
- 21) Ong YT, Kirby KA, Hachiya A, Chiang LA, Marchand B, Yoshimura K, Murakami T, Singh K, Matsushita S, Sarafianos SG. Preparation of biologically active single-chain variable antibody fragments that target the HIV-1 gp120 V3 loop. *Cell Mol Biol* 58:71-79, 2012.
- 22) Harada S, Yoshimura K, Yamaguchi A, Boonchawalit S, Yusa K, and Matsushita S. Impact of antiretroviral pressure on selection of primary HIV-1 envelope sequences in vitro. *J Gen Virol*, in press.
- 23) Yokoyama M, Naganawa S, Yoshimura K, Matsushita S, Sato H. Structural Dynamics of HIV-1 Envelope 1 Gp120 Outer Domain with V3 Loop. *PLoS ONE* 7: e37530, 2012.
- 24) 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. *PLoS ONE* 7: e41703, 2012.
- 25) 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 α . *PLoS ONE* 7: e47757, 2012.
- 26) 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* 15:56-65, 2013. (The first two authors contributed equally)
- 27) Tsunetsugu-Yokota Y, Terahara K. (Editor Article) Receptor usage and the pathogenesis in acute and chronic virus infections. *Front Microbiol* 3:289, 2012.
- 28) Mitsuki Y-y, Terahara K, Shibusawa K, Yamamoto T, Tsuchiya T, Mizukoshi F, Ishige M, Okada S, Kobayashi K, Morikawa Y, Nakayama T, Takeda M, Yanagi Y, Tsunetsugu-Yokota Y. HIV-1 infection *ex vivo* accelerates measles virus infection by upregulating signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) in CD4⁺ T cells. *J. Virol.* 86:7227-7234, 2012.
- 29) Terahara K, Ishige M, Ikeno S, Mitsuki Y-y, Okada S, Kobayashi K, Tsunetsugu-Yokota Y. Expansion of activated memory CD4⁺ T cells affects infectivity of CCR5-tropic HIV-1 in humanized NOD/SCID/JAK3^{null} mice. *PLoS One* 8: e53495, 2013.
- 2 学会発表
- 1) Matano T. Current progress in development of an AIDS vaccine. Soft Opening Research Hospital of Tropical & Infectious Disease, Airlangga University, Surabaya, Indonesia, 5/28/2012.
- 2) 俣野哲朗. HIV 感染症におけるウイルスと宿主細胞性免疫の相互作用. 平成 24 年度遺伝子病制御研究所研究集会: 感染・免疫・炎症・発癌、札幌、6/19/2012.
- 3) Takahara Y, Nakamura M, Matsuoka S, Sakawaki H, Miura T, Igarashi T, Koyanagi Y, Naruse T, Kimura A, Matano T. Impact of therapeutic vaccination on CTL immunodominance and viral suppression in SIV-infected rhesus macaques under HAART. Towards an HIV cure, Pre-conference symposium and The XIXth International AIDS Conference, Washington, DC, USA, 7/21 & 7/26/2012.
- 4) Iwamoto N, Takahashi N, Nomura T, Yamamoto H, Matano T. Efficacy of vaccine-induced Vif-specific CTL responses against SIVmac239 infection: implications for antigen design in AIDS vaccines. AIDS Vaccine 2012, Boston, MA, USA, 9/10/2012.
- 5) Matano T. SIV control by vaccine-based Gag/Vif-specific CTL induction. 14th Annual International Meeting, Institute of Human Virology, Baltimore, MA, USA, 10/16/2012.
- 6) Matano T. Stable viral control in the presence of silent proviruses in a macaque AIDS model. The 13th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/24/2012.
- 7) Iwamoto N, Takahashi N, Nomura T, Yamamoto H, Matano T. SIV control by prophylactic vaccination resulting in Gag/Vif-specific CTL induction in the acute phase. The 13th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/26/2012.
- 8) 中根拓、山本浩之、野村拓志、俣野哲朗. サル免疫不全ウイルス特異的非中和抗体の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/13/2012.
- 9) 高橋尚史、野村拓志、高原悠佑、山本浩之、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗. サルエイズモデルにおける Gag 以外のウイルス抗原特異的 CTL 反応が関与する SIV 複製抑制機序. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/13/2012.
- 10) 石井洋、野村拓志、高橋尚史、高原悠佑、松岡佐織、俣野哲朗. SIV 感染アカゲザルにおける各ウイルスタンパク抗原特異的 CTL 反応の網羅的解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/14/2012.
- 11) 岩本南、高橋尚史、野村拓志、山本浩之、俣野哲朗. サルエイズモデルにおけるワクチンの subdominant CTL 誘導効果の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/14/2012.

- 12) 野村拓志、山本浩之、明里宏文、俣野哲朗. SIV 複製抑制マカクサルにおける CTL 逃避変異体の選択による複製抑制破綻機構の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/14/2012.
- 13) 栗原京子、石井洋、松岡佐織、上野貴将、滝口雅文、俣野哲朗. ビルマ産アカゲサルエイズモデルにおける細胞傷害性 T リンパ球の T 細胞受容体遺伝子の同定. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/14/2012.
- 14) 俣野哲朗. エイズワクチン開発. ポスト日本ワクチン学会シンポ・サテライトシンポジウム、東京、11/19/2012.
- 15) 高橋尚史、山本浩之、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗. サルエイズモデルにおける Nef 抗原特異的細胞傷害性 T リンパ球反応が関与するウイルス複製制御機序に関する研究. 第 26 回日本エイズ学会学術集会、横浜、11/24/2012.
- 16) 中村碧、高原悠佑、松岡佐織、阪脇廣美、三浦智行、五十嵐樹彦、小柳義夫、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗. サルエイズモデルにおける抗 HIV 薬投与下の CTL 反応誘導型治療ワクチン接種効果の解析. 第 26 回日本エイズ学会学術集会、横浜、11/26/2012.
- 17) 史蕭逸、関紗由里、俣野哲朗、山本浩之. サル免疫不全ウイルス感染個体群における IL-21 シグナル基軸の解析. 第 26 回日本エイズ学会学術集会、横浜、11/26/2012.
- 18) Nomura T, Ishii H, Iwamoto N, Yamamoto H, Matano T. Stable SIV Control in the Presence of Silent Proviruses. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, GA, USA, 3/5/2013.
- 19) Matano T. Viral control mechanisms in a macaque AIDS model. US-Japan Cooperative Medical Science Program, Joint Meeting of the AIDS Panels, Singapore, Singapore, 3/13/2013.
- 20) Tajiri K, Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Shimojo N, Sakai S, Aonuma K, Yasutomi Y. Suppressor of Cytokine Signaling 1 in Dendritic Cells Inhibits Myocardial Inflammation in Experimental Autoimmune Myocarditis. Basic Cardiovascular Sciences 2012 scientific sessions, New Orleans, USA, 7/23-26/2012.
- 21) 和田 剛、小原道法、保富康宏. HCV-DNA ワクチンの細胞性免疫誘導能と C 型肝炎モデルマウスを用いた治療効果についての検討. 第 60 回日本ウイルス学会、大阪、11/13-15/2012.
- 22) 岡村智崇、松尾和浩、保富康宏. 強力な細胞性免疫を誘導する Ag85B 発現弱毒エイズウイルスの防御免疫機構の解析. 第 60 回日本ウイルス学会、大阪、11/13-15/2012.
- 23) 渡邊健太、松尾和浩、保富康宏. ヒトパラインフルエンザ 2 型ウイルスをベクターとした粘膜免疫誘導型結核ワクチンの開発. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会、横浜、11/17-18/2012.
- 24) 和田 剛、小原道法、保富康宏. C 型肝炎モデルマウスを用いた治療用 DNA ワクチンの検討. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会、横浜、11/17-18/2012.
- 25) 田尻和子、下條信威、町野智子、酒井俊、今中一吉田恭子、廣江道昭、保富康宏、青沼和隆. スタチンは CD4 陽性 T 細胞の Th1/Th17 細胞への分化を抑制し心臓の炎症を制御する. 第 16 回心血管内分泌代謝学会、東京、11/23-24/2012.
- 26) Okamura T, Matsuo K, Yasutomi Y. Induction of protective immune responses against pathogenic AIDS virus infection in monkeys infected with non-pathogenic AIDS virus carrying an adjuvant molecule. 第 41 回日本免疫学会、神戸、12/5-7/2012.
- 27) TSUJIMURA Y, YASUTOMI Y. Suppressive effects of Mycobacteria major secretion protein, Ag85B, to inflammatory responses in human bronchial epithelial cells. 第 41 回日本免疫学会、神戸、12/5-7/2012.
- 28) Sudo S, Haraguchi H, Hirai Y, Gatanaga H, Sakuragi J-I, Momose F, Morikawa Y. Efavirenz

- enhances HIV-1 Gag processing on the plasma membrane through GagPol dimerization. CSH Retrovirus Meeting, New York, 5/23/2012.
- 29) 原口日和、森川裕子. 生細胞分子イメージングによる HIV-1 Gag/GagPol 蛋白の細胞内動態解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/13/2012.
- 30) 百瀬文隆、森川裕子. インフルエンザウイルス vRNP 陽性リサイクリングエンドソームの極性輸送に関する宿主因子の機能解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/13/2012.
- 31) 大倉喬、齋藤桃子、百瀬文隆、森川裕子. インフルエンザウイルス膜タンパク質の協調的極性輸送機構の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/13/2012.
- 32) Io K, Matsui Y, Shindo K, Izumi T, Matsui M, Shinohara M, Takaori-Kondo A. HIV-1 Vif induces serine phosphorylation of p53 likely through proteasomal degradation of cellular targets. Cold Spring Harbor Meeting on Retroviruses 2012
- 33) 松井佑亮、新堂啓祐、永田佳代子、永井雄也、井尾克宏、篠原正信、多田浩平、阪本貴士、小林正行、高折晃史. BiFC 法(蛍光蛋白再構成法)による HIV-1 Vif と CBF β の相互作用解析. 第 26 回日本エイズ学会、横浜、11/24-26/2012.
- 34) 井尾克宏、新堂啓祐、泉 泰輔、西澤正俊、松井道志、篠原正信、阪本貴士、多田浩平、松井佑亮、丸山 互、小林正行、高折晃史. Vif は p53 のリン酸化を介して HIV-1 の感染性を増強する. 第 26 回日本エイズ学会、横浜、11/24-26/2012.
- 35) 原田恵嘉、新井啓之、鳴海哲夫、玉村啓和、松下修三、吉村和久. R5 臨床分離株を用いた 10 種の CD4 類似低分子化合物に対する in vitro 耐性ウイルス誘導. 第 14 回白馬シンポジウム、京都、6/7-8/2012.
- 36) 吉村和久. CCR5 阻害剤による耐性変異と中和抗体感受性. 第 14 回白馬シンポジウム、京都、6/7-8/2012.
- 37) 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. 19th International AIDS Conference, Washington, DC, USA, 7/22-28/2012.
- 38) Harada S, Boonchawalit S, Narumi T, Tamamura H, Matsushita S, Yoshimura K. In vitro induction of twelve CD4 mimic small compounds, NBD-556 and its analogues, resistant variants using primary R5 HIV-1. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, Kumamoto, Japan, 10/24-26/2012.
- 39) 原田恵嘉、鳴海哲夫、玉村啓和、松下修三、吉村和久. R5 臨床分離株を用いた CD4 類似低分子化合物誘導体に対する in vitro 耐性ウイルス誘導. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、11/24-26/2012.
- 40) 桑田岳夫、吉村和久、松下修三. SIV 感染サルから分離された中和抗体 B404 は V3, V4 ループを含む Env 立体構造を認識する. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、11/24-26/2012.
- 41) 廣田雄樹、鳴海哲夫、橋本智恵、吉村和久、原田恵嘉、大附寛幸、三浦智行、五十嵐樹彦、相川春夫、野村 渉、松下修三、玉村啓和. HIV 外被タンパク質 gp120 を標的とするインドール型低分子 CD4 ミミックの創製研究. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、11/24-26/2012.
- 42) Yoshimura K, Harada S, Boonchawalit S, and Matsushita S. Impact of Maraviroc-resistant and low CCR5-adapted mutations induced in vitro passage on sensitivity to anti-Env neutralizing antibodies. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013), Atlanta, USA, 3/3-6/2013.

- 43) Harada S, Boonchawalit S, Narumi T, Tamamura H, Matsushita S, Yoshimura K. CD4 mimic small compounds, NBD-556 and its analogues bind at three amino acid positions in the gp120 CD4 cavity. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013), Atlanta, USA, 3/3-6/2013.
- 44) 横山 勝、佐藤裕徳. 分子動力学計算による HIV-1 gp120 の構造解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/13-15/2012.
- 45) 横山 勝、佐藤裕徳. HIV-1 gp120 における V1/V2 ドメインと V3 ドメインの配置. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、11/24-26/2012.
- 46) 横山 勝、佐藤裕徳. HIV-1 gp120 分子モデルにより示唆される中和逃避メカニズム. 第 35 回日本分子生物学会年会、ワークショップ、福岡、12/11-14/2012.
- 47) 鈴木基臣、モリテツシ、寺原和孝、横田（恒次）恭子、竹山春子：キャピラリープレートを用いた単一細胞解析のためのデジタル PCR 法の開発と HIV 研究へのアプローチ、第 6 回バイオ関連化学シンポジウム、札幌、9/6-8/2012.
- 48) 池野翔太、寺原和孝、石毛真行、鈴木基臣、光木裕也、森川裕子、中川哲夫、横田恭子：ヒト化マウスの麻疹ウイルスベクター評価系への応用、第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/13-15/2012.
- 49) Tsunetsugu-Yokota Y, Ishige M, Ikeno S, Terahara K. Humanized mice as an animal model for human-tropic virus infection. Immunological Mechanisms of Vaccination, Keystone Symposia, Ottawa, Ontario, Canada, 12/13-18/2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

HIV 持続感染成立防御機序および防御免疫誘導に関する研究

研究代表者 俣野 哲朗 国立感染症研究所エイズ研究センター長

研究要旨

慢性持続感染を特徴とする HIV 感染症の克服にはグローバルな視点での感染拡大抑制に向けた取り組みが必要であり、感染拡大抑制の切り札となる予防エイズワクチンの開発は最重要課題である。本研究は、HIV 持続感染防御機序解明ならびに防御免疫誘導法開発を目的とし、予防エイズワクチン開発に結びつけることを目指すものである。HIV 感染抑制には細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応が中心的役割を担っていることをふまえ、我々はこれまで MHC-I 共有サル群樹立を進めるとともに、優れた CTL 誘導能を有するセンダイウイルス (SeV) ベクターワクチン開発研究を展開し、サルエイズモデルにて予防ワクチンがウイルス曝露後の有効な CTL 誘導に結びつけば持続感染阻止に至ることを示してきた。平成 24 年度は、(1) MHC-I ハプロタイプ別にサル免疫不全ウイルス (SIV) 感染動態を比較し、MHC-I ハプロタイプと病態進行の相関を初めて示す結果を得た。また、Gag・Nef 特異的 CTL 反応の強いウイルス複製抑制能が示唆された。(2) SIV 感染に対し防御的な MHC-I ハプロタイプ D を見出し、D 陽性群における SIV 複製抑制に Nef 特異的 CTL 反応が貢献していることを示した。(3) サルにおいて SeV ベクターの 3 週間隔 3 回接種による持続的な抗原特異的 CTL 反応誘導効果を見出した。上記(1)・(2)は有効な CTL の標的抗原候補として Gag・Nef 抗原の重要性を示す結果で CTL 誘導エイズワクチンの抗原最適化に貢献するものであり、(3)は SeV ベクター複数回接種の有効性を示す結果でデリバリーシステム最適化に貢献するものである。

A. 研究目的

HIV 感染者数の増大は今なお続いており、その抑制はグローバルな視点で取り組むべき国際的重要課題である。本研究はこの問題解決に必要な予防エイズワクチン開発を目指すものである。HIV 感染症は慢性持続感染を特徴とするが、この持続感染防御機序を解明し、その防御免疫の誘導法の開発に結びつけることを目的とする。

我々はこれまで、HIV 複製抑制に中心的役割を担う細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応を誘導するワクチンとして、独自のセンダイウイルス (SeV) ベクターを用いたデリバリーシステムを開発してきた。このワクチンは、サル免疫不全ウイルス

(SIV) 感染サルエイズモデルで初の有効性を示したもので (J Exp Med 199:1709)、国際エイズワクチン推進構想 (IAVI) を中心とする国際共同臨床試験第 1 相計画が進展中である。本研究では、次の有効性検証段階の臨床試験への進展に向け、このワクチンの最適化に結びつく研究を展開することとした。

平成 24 年度は、主に以下の 3 つの研究を推進した。

(1) 我々が独自に樹立を進めてきた主要組織適合遺伝子複合体クラス I (MHC-I) ハプロタイプ共有ビルマ産アカゲサル群を利用し、4 つの MHC-I ハプロタイプを各々共有するサル群にお

ける SIV 感染免疫動態を比較検討した。

(2) 上記4つとは異なる新たな MHC-I ハプロタイプ D を共有するサル群における SIV 感染免疫動態を解析した。

(3) SeV ベクターの短期間隔での複数回接種の抗原特異的 CTL 誘導効果をサルにて検討した。

B. 研究方法

(1) MHC-I ハプロタイプ別の SIV 感染免疫動態の解析：MHC-I ハプロタイプ A・E・B・J を各々共有するビルマ産アカゲサル 4 群（計 20 頭）の SIVmac239 感染経過を解析し、血漿ウイルス量、末梢血 CD4 陽性 T リンパ球数、病態進行、SIV 特異的 CTL 反応を比較検討した。SIV 特異的 CTL 反応については、末梢血 CD8 陽性 T リンパ球において、SIV 各抗原アミノ酸配列をカバーするオーバーラッピングペプチドを用いた抗原刺激後に誘導されるインターフェロン γ を、細胞内免疫染色で検出し測定した。

(2) MHC-I ハプロタイプ D 共有群の SIV 感染免疫動態の解析：D 共有群 5 頭の SIVmac239 感染後の血漿ウイルス量、SIV 特異的 CTL 反応を比較検討した。さらに別の D 共有群 5 頭には、DNA プライム・Gag 発現 SeV (SeV-Gag) ベクターブーストワクチン接種後、SIVmac239 感染を行い、同様の解析を進めた。

(3) SeV ベクター短期間隔複数回接種効果の解析：ワクチンで SIV 複製制御に至った MHC-I ハプロタイプ A 陽性サルの慢性期に、Gag₂₀₂₋₂₁₆ および Gag₂₄₁₋₂₄₉ エピトープを含む抗原を発現する SeV ベクターを 3 週間隔で 3 回経鼻接種し、免疫学的解析を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験については、倫理面も含めて実施機関および所属機関の動物実験委員会の審査をうけ、その承認を得てから開始した。用いた組換え生物等については、第二種使用等拡散防止措置確認申請承認（大臣確認）および機関承認済みである。

C. 研究結果

(1) MHC-I ハプロタイプ別の SIV 感染免疫動態の解析：MHC-I ハプロタイプ A・E・B・J を各々共有する 4 群における SIV 感染後のセットポイント期以降の血漿ウイルス量および末梢血 CD4 陽性 T リンパ球数ならびに感染病態進行等について多群比較により有意差を明らかにした。これらは、MHC-I ハプロタイプと SIV 感染病態との相関を示すものである。病態進行がやや遅い A 群では、Gag 特異的 CTL 反応と Nef 特異的 CTL 反応が優位に誘導されることを見出した（図 1）。

(2) MHC-I ハプロタイプ D 共有群の SIV 感染免疫動態の解析：D 陽性群 5 頭では SIV 感染後半年の血漿ウイルス量が、過去の D 陰性群 20 頭のデータと比較して有意に低値を示した（図 2）。一般にウイルス複製抑制能が高い Gag 特異的 CTL 誘導は認められず、Nef 特異的 CTL 反応が全頭で認められ、SIV 複製抑制に貢献していることが示唆された。

一方、DNA/SeV-Gag ワクチン接種 D 陽性サル 5 頭では、感染後 3 か月の血漿ウイルス量が、非ワクチン接種 D 陽性群より有意に低値を示した（図 3）。感染初期に Gag 特異的 CTL 反応が優位となり SIV 複製制御に至った考えられるが、Nef 特異的 CTL 反応の SIV 複製抑制への貢献も示唆された。

(3) SeV ベクター短期間隔複数回接種効果の解析：単回接種では誘導される抗原特異的 CTL 反応が 1 週後をピークとして減弱するが、本実験では、SeV 特異的抗体反応ならびに SeV 特異的 CTL 反応の誘導にもかかわらず 2 回目・3 回目の接種で抗原特異的 CTL 反応の維持・増強が認められた（図 4）。

D. 考察

SIV 感染サルエイズモデルにおいて、MHC-I ハプロタイプと病態進行の相関を明らかにした。本結果およびこのモデルを用いた免疫反応解析系は、HIV/SIV 複製制御に結びつく因子の同定を介した防御免疫機序解明に向けた解析基盤とし

て非常に重要である。

本研究で初めて見出された protective MHC-I ハプロタイプ D を共有するサル群の解析は、Nef 特異的 CTL 反応の SIV 複製抑制への貢献を示したものである。この結果は、有効な CTL の標的抗原第一候補の Gag 抗原以外の候補として Nef 抗原を示唆する重要な成果である。SeV ベクターの短期間隔複数回接種が抗原特異的 CTL 反応の維持・増強に有用であることを示した結果は、SeV ベクターワクチンプロトコルの最適化に貢献する成果である。

E. 結論

各種 MHC-I ハプロタイプ共有サル群の SIV 感染免疫動態の解析を進め、MHC-I ハプロタイプと病態進行の相関を明らかにした。本結果およびこのモデルを用いた解析系は、HIV 感染防御免疫機序解明に向けた解析基盤として重要である。次に、新規の protective MHC-I ハプロタイプを見出し、Nef 特異的 CTL 反応の SIV 複製抑制への貢献を示唆する結果を得た。また、SeV ベクターワクチンの短期間隔複数回接種の有効性を示す結果を得た。これらは予防エイズワクチン開発を加速する重要な成果である。

F. 研究発表

1 論文発表

- 1) 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, Matano T. 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.
- 2) Tee KK, Kamarulzaman A, Matano T, Takebe Y. Phylodynamic inference of infectious diseases caused by the human immunodeficiency virus, enterovirus 71, and the 2009 swine-origin human influenza virus. *Future Virol* 7:403-412, 2012.
- 3) 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.
- 4) Nomura T, Matano T. Association of MHC-I genotypes with disease progression in HIV/SIV infections. *Front Microbio* 3:234, 2012.
- 5) Kurihara K, Takahara Y, Nomura T, Ishii H, Iwamoto N, Takahashi N, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Moriya C, Matano T. Immunogenicity of repeated Sendai viral vector vaccination in macaques. *Microbes Infect* 14:1169-1176, 2012.
- 6) 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* 15:56-65, 2013.
- 7) 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, Matano T. 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.
- 8) Kondo M, Lemey P, Sano T, Itoda I, Yoshimura Y, Sagara H, Tachikawa N, Yamanaka K, Iwamuro S, Matano T, Imai

M, Kato S, Takebe Y. Emergence in Japan of an HIV-1 variant associated with MSM transmission in China: First indication for the international dissemination of the Chinese MSM lineage. *J Virol*, in press.

2 学会発表

- 1) Matano T. Current progress in development of an AIDS vaccine. Soft Opening Research Hospital of Tropical & Infectious Disease, Airlangga University, Surabaya, Indonesia, 5/28/2012.
- 2) 俣野哲朗. HIV 感染症におけるウイルスと宿主細胞性免疫の相互作用. 平成 24 年度遺伝子病制御研究所研究集会: 感染・免疫・炎症・発癌、札幌、6/19/2012.
- 3) Takahara Y, Nakamura M, Matsuoka S, Sakawaki H, Miura T, Igarashi T, Koyanagi Y, Naruse T, Kimura A, Matano T. Impact of therapeutic vaccination on CTL immunodominance and viral suppression in SIV-infected rhesus macaques under HAART. Towards an HIV cure, Pre-conference symposium and The XIXth International AIDS Conference, Washington, DC, USA, 7/21 & 7/26/2012.
- 4) Iwamoto N, Takahashi N, Nomura T, Yamamoto H, Matano T. Efficacy of vaccine-induced Vif-specific CTL responses against SIVmac239 infection: implications for antigen design in AIDS vaccines. AIDS Vaccine 2012, Boston, MA, USA, 9/10/2012.
- 5) Matano T. SIV control by vaccine-based Gag/Vif-specific CTL induction. 14th Annual International Meeting, Institute of Human Virology, Baltimore, MA, USA, 10/16/2012.
- 6) Matano T. Stable viral control in the presence of silent proviruses in a macaque AIDS model. The 13th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/24/2012.
- 7) Iwamoto N, Takahashi N, Nomura T, Yamamoto H, Matano T. SIV control by prophylactic vaccination resulting in Gag/Vif-specific CTL induction in the acute phase. The 13th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/26/2012.
- 8) 中根拓、山本浩之、野村拓志、俣野哲朗. サル免疫不全ウイルス特異的非中和抗体の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/13/2012.
- 9) 高橋尚史、野村拓志、高原悠佑、山本浩之、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗. サルエイズモデルにおける Gag 以外のウイルス抗原特異的 CTL 反応が関与する SIV 複製抑制機序. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/13/2012.
- 10) 石井洋、野村拓志、高橋尚史、高原悠佑、松岡佐織、俣野哲朗. SIV 感染アカゲザルにおける各ウイルスタンパク抗原特異的 CTL 反応の網羅的解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/14/2012.
- 11) 岩本南、高橋尚史、野村拓志、山本浩之、俣野哲朗. サルエイズモデルにおけるワクチンの subdominant CTL 誘導効果の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/14/2012.
- 12) 野村拓志、山本浩之、明里宏文、俣野哲朗. SIV 複製抑制マカクサルにおける CTL 逃避変異体の選択による複製抑制破綻機構の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/14/2012.
- 13) 栗原京子、石井洋、松岡佐織、上野貴将、滝口雅文、俣野哲朗. ビルマ産アカゲサルエイズモデルにおける細胞傷害性 T リンパ球の T 細胞受容体遺伝子の同定. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、11/14/2012.
- 14) 俣野哲朗. エイズワクチン開発. ポスト日本ワクチン学会シンポ・サテライトシンポジウム、東京、11/19/2012.

- 15) 高橋尚史、山本浩之、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗. サルエイズモデルにおける Nef 抗原特異的細胞傷害性 T リンパ球反応が関与するウイルス複製制御機序に関する研究. 第 26 回日本エイズ学会学術集会、横浜、11/24/2012.
- 16) 中村碧、高原悠佑、松岡佐織、阪脇廣美、三浦智行、五十嵐樹彦、小柳義夫、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗. サルエイズモデルにおける抗 HIV 薬投与下の CTL 反応誘導型治療ワクチン接種効果の解析. 第 26 回日本エイズ学会学術集会、横浜、11/26/2012.
- 17) 史蕭逸、関紗由里、俣野哲朗、山本浩之. サル免疫不全ウイルス感染個体群における IL-21 シグナル基軸の解析. 第 26 回日本エイズ学会学術集会、横浜、11/26/2012.
- 18) Nomura T, Ishii H, Iwamoto N, Yamamoto H, Matano T. Stable SIV Control in the Presence of Silent Proviruses. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, GA, USA, 3/5/2013.
- 19) Matano T. Viral control mechanisms in a macaque AIDS model. US-Japan Cooperative Medical Science Program, Joint Meeting of the AIDS Panels, Singapore, Singapore, 3/13/2013.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
- 1 特許取得
なし。
 - 2 実用新案登録
なし。
 - 3 その他
なし。