

201319003A・B

厚生労働科学研究費補助金エイズ研究対策事業

HIV-1感染・発症霊長類モデル研究： 宿主内因性及び獲得免疫解析に基づく 前臨床評価システムの最適化

平成23～25年度 総合研究報告書
平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 明里 宏文

京都大学霊長類研究所・教授

平成26(2014)年3月

**HIV-1 感染・発症霊長類モデル研究：
宿主内因性及び獲得免疫解析に基づく
前臨床評価システムの最適化**

**平成23～25年度 総合研究報告書
平成25年度 総括・分担研究報告書**

研究代表者 明里 宏文
京都大学霊長類研究所 教授

平成26年3月(2014年)

平成25年度 総括・分担研究報告書

HIV-1 感染・発症霊長類モデル研究：宿主内因性及び獲得免疫解析に基づく 前臨床評価システムの最適化.....	22
研究代表者 明里 宏文（京都大学霊長類研究所 教授）	
研究分担者 足立 昭夫（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授）	
高折 晃史（京都大学医学研究科 教授）	
中山 英美（大阪大学微生物病研究所 准教授）	
松岡 佐織（国立感染症研究所エイズ研究センター 研究員）	
研究成果の刊行に関する一覧.....	29
サル指向性HIV-1のサル類評価検証研究.....	38
研究分担者 明里 宏文（京都大学霊長類研究所）	
研究協力者 齊藤 暁（京都大学霊長類研究所）	
芳田 剛（京都大学霊長類研究所）	
サル病原性HIV-1クローンの構築.....	42
研究分担者 足立 昭夫（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授）	
研究協力者 野間口雅子（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 准教授）	
抗HIV-1宿主内因性因子に関する解析.....	46
研究分担者 高折 晃史（京都大学医学研究科 教授）	
Gagと相互作用する感染抵抗性因子を回避するHIV-1最適化・検証研究.....	48
研究分担者 中山 英美（大阪大学微生物病研究所 准教授）	
カニクイサルを用いたサル指向性HIV-1株の評価実験.....	52
研究分担者 松岡 佐織（国立感染症研究所 エイズ研究センター 研究員）	
研究協力者 高橋 尚史（国立感染症研究所 エイズ研究センター 研究員）	
刊行物の別刷.....	55

平成25年度 総括・分担研究報告書

平成25年度 総括研究報告書

HIV-1 感染・発症霊長類モデル研究： 宿主内因性及び獲得免疫解析に基づく 前臨床評価システムの最適化

研究代表者 明里 宏文（京都大学霊長類研究所 教授）

研究分担者 足立 昭夫（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授）

高折 晃史（京都大学医学研究科 教授）

中山 英美（大阪大学微生物病研究所 准教授）

松岡 佐織（国立感染症研究所エイズ研究センター 研究員）

研究要旨

抗エイズ薬開発やワクチン開発研究において、その安全性・有効性を評価する上で実験用サル類を用いたトランスレーショナルリサーチは不可欠である。本研究では我々が報告したカニクイザル個体で増殖可能なサル指向性HIV-1（HIV-1mt）クローンを基礎に、宿主内因性及び獲得免疫の基礎的解析に基づき、急性・慢性HIV-1感染霊長類モデルの前臨床評価システムとしての最適化を目指す。我々は昨年度、ワクチン開発・評価研究において重要となるR5指向性Envを持ち、カニクイザルPBMCのみならず、個体レベルにおいても優れた増殖能を有するHIV-1mt MN38株を作出した。今年度は、カニクイザル感染R5指向性HIV-1mtの個体間継代により、これまでのHIV-1mtの中で最も増殖能に優れ持続感染可能な馴化ウイルスの樹立に成功した。さらに、サル細胞での効率良いHIV-1増殖に寄与する適応変異や抵抗性因子回避変異を明らかにした。これらの成果は、前臨床評価システムとして実用的なHIV-1感染サルモデルの実現に向け大きな進展であると考えられた。

A. 研究目的

新規抗HIV-1薬やワクチン開発、有効性評価研究において、実験用サル類を用いた前臨床試験は今や不可欠である。しかしHIV-1は実験用サル類に感染発症しないことから、これまでSIVおよびSHIV/マカクザル感染発症モデルが汎用されてきた。一方HIV-1特異的でSIV, SHIVモデルでは評価困難な新規薬剤や予防治療ワクチンの前臨床評価研究を目的として、実用的なHIV-1感染霊長類モデルの開発が求められてきた。当該研究課題では、サル類におけるHIV-1感染および病態発現の制御に寄与する宿主内因性及び獲得免疫の基礎的解析に基づき、慢性エイズを発症する病原性HIV-1感染霊長類モデルを確立し急性・慢性HIV-1感染霊長類モデルの前臨床評価システムとしての最適化を目指すものである。

昨年度、我々はワクチン開発・評価研究において重要となるR5指向性Envを有するHIV-1mt MN38株を作出した。MN38株はカニクイザルPBMCのみならず、個体レベルにおいても優れた増殖能を有することが示された。平成25年度は、これまでの成果を踏まえ、個体間継代によるR5指向性HIV-1mtの持続感染化を重点課題として取り組んだ。またこれと平行して、宿主内因性抗ウイルス免疫因子（以下、宿主免疫因子）と関連ウイルス側因子の機能的解析を行い、宿主因子によるウイルス制御機能をより効率良く回避可能なHIV-1mt樹立に寄与する基盤情報集積を目指した。

B. 研究方法

本研究チームで同定済みのHIV-1宿主域を規定する宿主内因性免疫因子に関して、その機能ドメインや作用機序解析を進めるとともに、関連ウイ

ルス遺伝子 (gag-CA, vif, vpr 等) との相互作用を規定する領域の分子構造生物学的検討を進める。この結果を基に、サル末梢血 T リンパ球での増殖能が向上した R5 指向性 HIV-1mt を構築し、TRIMCyp アリル保有カニクイザルにおける増殖能および免疫応答を評価する。

(倫理面への配慮)

本研究では改正動物愛護法に基づいた動物福祉規程の通り、実験動物の飼育・実験・解剖作業を行う。また実験実施機関において実験動物委員会による承認を得た。ま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) 済みである。

C. 研究結果

1. カニクイザルにおける R5 指向性 HIV-1 mt

感染実験：

TRIMCyp homozygote であるカニクイザル個体に R5 指向性 HIV-1mt MN38 の接種実験を行った。その結果、MN38 接種による血中ウイルス量のピーク値は MN5Rh-3 接種の場合と比べ 6 倍程度高い値 (4×10^4 copies/ml) を示したが、感染後 8 週で血中ウイルスは検出限界以下となった。そこで、MN38 感染個体へ CD8 特異抗体を投与し CD8 陽性リンパ球集団を一過性に除去したところ、ウイルスの再活性化が見られた。このことから、HIV-1mt は生体内で排除されず持続感染している事が確認された。次に、この再活性化ウイルスを用いた個体間継代を行った。初代継代 (P1) では、血中ウイルス量が 2×10^5 copies/ml に至るとともに、感染後約 6 ヶ月まで血中ウイルスが観察されたことから、カニクイザル個体への馴化が示唆された。一方、HIV-1 Clade B をモチーフとして作成した overlapping peptides 刺激により感染カニクイザル PBMC において HIV 特異的細胞性免疫応答が検出された。そこで前述同様に、MN38/P1 個体への CD8 特異抗体を投与し再活性化したウイルスの再継代を行った。2代継代 (P2) における血中ウイルス量が 1.1×10^6 copies/ml に及ぶとともに P1 個体よりも高いウイルスロードを示した。図 1 にカニクイザル個体間継代によるウイルス動態を表した。カニクイザル個体間継代によりウイルス増殖効率の向上が認められたことから、MN38/P0 から P1, P2 と継代を重ねるにつれて、ウイルスのサル

個体への馴化、最適化が進んだものと予想される。この点を明らかにする目的で、現在次世代シーケンサーによるウイルスゲノム変異解析を進めている。予備的な結果では、Vif, Env, Nef など数カ所の領域において、P1 以降において変異が生じ P2 においても同様の変異が維持もしくは拡大している部位が認められた。従って、これらの変異がサル個体への馴化に寄与した可能性が考えられた。

2. アカゲザル馴化 HIV-1 mt の構築及び *in vitro* での評価実験

ウイルス変異・適応・進化と HIV-1mt 改良・改変の基盤情報を得るため、サル細胞での増殖能が比較的低いプロトタイプ HIV-1mt をサル細胞株で増殖させた時 (ウイルス複製抑制的) に出現する増殖適応変異 (増殖促進変異) について詳細に解析した。プロトタイプ HIV-1mt 感染カニクイザル/アカゲザル細胞株を長期間培養すると、増殖能の向上したウイルスが出現し、それらの増殖適応変異はウイルスゲノムの *pol-IN* (integrase) のごく狭い領域と *env-gp120* 領域に集中していた。種々の分子ウイルス学的解析の結果、以下のことが明らかになった：(1) *pol-IN* 変異は塩基配列依存性にウイルス mRNA の発現パターンを変化させ、これによりウイルス複製を増強する；(2) この種の *pol-IN* 変異は HIV-1 臨床分離株でも見られることから、ウイルス変異・適応に重要な役割を果たしていると考えられる；(3) *env-gp120* 変異は、ヒトおよびサル細胞でのウイルス増殖を促進するもの、サル細胞でのみウイルス増殖を促進するもの、および、サル細胞ではウイルス増殖を促進するがヒト細胞では逆に減弱させるもの、の三種類に分類された；(4) 様々な *env-gp120* 変異はウイルスの適応能力の高さを示している。一連の研究結果から、HIV-1/アカゲザルモデルの有用性と実現性が明確に示されたと考えられる。

3. 抗 HIV-1 宿主内因性因子に関する解析

・ TRIM5/カプシド：TRIMCyp 遺伝子を両染色体に持つカニクイザル個体へ、主に HIV-1 のカプシドと vif を改変した HIV-1mt を感染することにより良好なウイルス増殖を示す。しかしサル免疫不全ウイルス SIVmac239 と比較するとなお低レベルとなっている。そこで本年度はカプシド領域にランダムな変異を導入したライブラ

リーを作成し、TRIMCyp耐性能を持ち増殖効率の良いウイルスの分離を試みた。独立した2回の実験から得られたカニクイザルTRIMCyp耐性株に認められた変異は、H87R、A88G、P90D、P93Aの組み合わせとH87R、G89E、A92T、P93Tの組み合わせであった。カニクイザルTRIM5αに耐性のウイルスの遺伝子解析を現在進めている。

- ・ CBFβ/Vif：CBFβ E88A/W89A変異体はVifと結合せず、APOBEC3の分解も促進しなかった。また、この変異を持つウイルスはAPOBEC3存在下では感染性が著しく低下していた。既報にてCBFβとの結合が示唆されていたW21やW38を置換した変異体においてもAPOBEC3の分解を促進せず、APOBEC3存在下での感染性が著しく低下していた。これらのアミノ酸残基はSIVmac Vifにおいては保存されておらず、エイズ動物モデルが克服すべき新たな宿主因子を示唆していると考ええる。

D. 考察

本研究課題の最終目標は、HIV-1自体を標的としたワクチンや新規抗HIV薬の有効性評価が可能となる実用的なHIV-1感染霊長類モデルの開発である。本研究により、R5指向性HIV-1mtによるカニクイザル持続感染モデルを世界で初めて確立することに成功した。特に、MN38/P2個体においては、血中ウイルス量がHIV-1感染者における急性期のそれとほぼ遜色ない 10^6 copies/mlを超えたことは特筆すべき点である。このことは、MN38/P2が基本的にカニクイザルでの感染増殖において馴化が進んだことを表しており、当初の目標が達成されたものと考えている。しかし慢性エイズを発症する病原性HIV-1感染霊長類モデルの確立に関しては、更なる宿主免疫因子からの回避、最適化などが来年度以降の課題として残されている。

これまでにSIV感染モデルでは主としてアカゲザルが使用されてきた。アカゲザルはMHCなどの解析も進んでいるなど研究リソースも充実しておりモデル動物として優れている。本研究では、塩基配列依存性の新しいHIV-1の適応変異とそれを可能にするゲノム領域の存在と分子機序を明らかにした。また、Env-gp120内の様々な変異によって環境に適応するHIV-1の順応力の高さも示した。我々の一連の研究結果から、HIV-1/アカゲザ

ルモデルの有用性と実現性が明確に示されたと考ええる。

E. 結論

ワクチン開発・評価研究において重要となるR5指向性Envを持つHIV-1m本研究班におけるサル個体側およびウイルス側の最適化に関する研究成果に基づき、R5指向性HIV-1mtによるカニクイザル持続感染モデルを世界で初めて確立することに成功した。今後は、持続感染HIV-1mtカニクイザルモデルを用いて、HIV-1根治に向けた基盤的研究を推進する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

研究代表者：明里宏文

- 1) Moi ML, Takasaki T, Omatsu T, Nakamura S, Katakai Y, Ami Y, Yuriko S, Saijo M, Akari H, Kurane I: Demonstration of marmosets (*Callithrix jacchus*) as a non-human primate model for secondary dengue virus infection: high levels of viremia and serotype cross-reactive antibody responses consistent with secondary infection of humans. *Journal of General Virology*, 95, 591-600, 2014.
- 2) 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 and Infection* 15, 56-65, 2013.
- 3) 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 and Infection* 15, 319-328, 2013.
- 4) Yoshida T, Omatsu T, Saito A, Katakai Y, Iwasaki Y, Kurosawa T, Hamano M, Higashino A, Nakamura S, Takasaki T, Yasutomi Y, Kurane I, Akari H: Dynamics of cellular immune responses in the acute phase of dengue virus infection. *Archives of Virology* 158, 1209-1220, 2013.
- 5) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, Nakayama EE,

- Akari H: *TRIM5* genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1. *Journal of General Virology* 94, 1318-1324, 2013.
- 6) Moi ML, Omatsu T, Hirayama T, Nakamura S, Kataikai Y, Yoshida T, Saito A, Tajima S, Ito M, Takasaki T, Akari H, Kurane I: Presence of viral genome in urine and development of hematuria and pathological changes in kidneys in common marmoset (*Callithrix jacchus*) after inoculation with dengue virus. *Pathogens* 2, 357-363, 2013.
 - 7) Saito A, Akari H: Macaque-tropic human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1mt): Break out of the host factors. *Frontiers in Microbiology* 4, 187, 2013.
 - 8) Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Miyakawa K, Ryo A, Ode H, Iwatani Y, Miura T, Igarashi T, Sato H, Adachi A: Generation of rhesus macaque-tropic HIV-1 clones that are resistant to major anti-HIV-1 restriction factors. *Journal of Virology* 87, 11447-11461, 2013.
 - 9) Yoshida T, Suzuki S, Iwasaki Y, Kaneko A, Saito A, Enomoto Y, Higashino A, Watanabe A, Suzuki J, Inoue K, Kuroda T, Takada M, Ito R, Ito M, Akari H: Efficient *in vivo* depletion of CD8⁺ T lymphocytes in common marmosets by novel CD8 monoclonal antibody administration. *Immunology Letters* 154, 12-17, 2013.
 - 10) Miura M, Yasunaga J, Tanabe J, Sugata K, Zhao T, Ma G, Miyazato P, Ohshima K, Kaneko A, Watanabe A, Saito A, Akari H, Matsuoka M: Characterization of simian T-cell leukemia virus type 1 in naturally infected Japanese macaques as a model of HTLV-1 infection. *Retrovirology* 10, 118, 2013.
- Kawamura S, Otsuka M, Ode H, Iwatani Y, Sakai Y, Doi N, Nomaguchi M, Adachi A, Miyazaki Y.: Poly-proline motif in HIV-2 Vpx is critical for its efficient translation. *Journal of General Virology* 95, 179-189, 2014.
- 4) Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Miyakawa K, Ryo A, Ode H, Iwatani Y, Miura T, Igarashi T, Sato H, Adachi A.: Generation of rhesus macaque-tropic HIV-1 clones that are resistant to major anti-HIV-1 restriction factors. *Journal of Virology* 87, 11447-11461, 2013.
 - 5) Doi N, Okubo A, Yamane M, Sakai Y, Adachi A, Nomaguchi M.: Growth potentials of CCR5-tropic/CXCR4-tropic HIV-1mt clones in macaque cells. *Frontiers in Microbiology* 4, 218, 2013.
 - 6) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, Nakayama EE, Akari H.: *TRIM5* genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1. *Journal of General Virology* 94, 1318-1324, 2013.
 - 7) 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 and Infection* 15, 319-328, 2013.

高折晃史

- 1) Matsui Y, Shindo K, Nagata K, Iio K, Tada K, Iwai F, Kobayashi M, Kadowaki N, Harris R, Takaori-Kondo A: Defining HIV-1 Vif residues that interact with CBF β by site-directed mutagenesis. *Virology* 449, 82-87, 2014.
- 2) Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iwata M, Iyoda T, Inaba K, Ohteki T, Hasegawa S, Kawada K, Sakai Y, Ikeuchi H, Nakase H, Niwa A, Takaori-Kondo A, Kadowaki N: Human CD1c⁺ myeloid dendritic cells acquire a high level of retinoic acid-producing capacity in response to vitamin D. *Journal of Immunology* 191, 3152-60, 2013.
- 3) Yoshioka S, Miura Y, Yao H, Satake S, Hayashi Y, Tamura A, Hishita T, Ichinohe T, Hirai H, Takaori-Kondo A, Maekawa T: C/EBP β expressed by bone marrow mesenchymal stromal cells regulates early B-cell lymphopoiesis. *Stem Cells* 32, 730-40, 2014.
- 4) Arai Y, Nishinaka Y, Arai T, Morita M, Mizugishi K, Adachi S, Takaori-Kondo A, Watanabe T,

研究分担者

足立昭夫

- 1) Nomaguchi M, Miyake A, Doi N, Fujiwara S, Miyazaki Y, Tsunetsugu-Yokota Y, Yokoyama M, Sato H, Masuda T, Adachi A.: Natural single-nucleotide polymorphisms in the 3' region of HIV-1 *pol* gene modulate viral replication ability. *Journal of Virology* 88, 4145-4160, 2014.
- 2) Miyake A, Miyazaki Y, Fujita M, Nomaguchi M, Adachi A.: Role of poly-proline motif in HIV-2 Vpx expression. *Frontiers in Microbiology* 5, 24, 2014.
- 3) Miyake A, Fujita M, Fujino H, Koga R,

Yamashita K: Uric acid induces NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular trap formation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 443, 556-561, 2014.

- 5) Mori F, Ishida T, Ito A, Sato F, Masaki A, Narita T, Suzuki S, Yamada T, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Hishizawa M, Imada K, Takaori-Kondo A, Niimi A, Ueda R, Inagaki H, Iida S: Antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human adult T-cell leukemia/ lymphoma mouse model. *European Journal of Haematology* 92, 219-228, 2014.

中山英美

- 1) Taya K, Nakayama EE, Shioda T. Moderate restriction of macrophage-tropic human immunodeficiency virus type 1 by SAMHD1 in monocyte-derived macrophages. *PLoS One* 8: e90969, 2014.
- 2) Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Miyakawa K, Ryo A, Ode H, Iwatani Y, Miura T, Igarashi T, Sato H, Adachi A. Generation of rhesus macaque-tropic HIV-1 clones that are resistant to major anti-HIV-1 restriction factors. *Journal of Virology* 87:11447-11461, 2013.
- 3) Kono K, Takeda E, Tsutsui H, Kuroishi A, Hulme AE, Hope TJ, Nakayama EE, Shioda T. Slower Uncoating Is Associated with Impaired Replicative Capability of Simian-Tropic HIV-1. *PLoS One* 8:e72531, 2013.
- 4) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, Nakayama EE, Akari H. TRIM5 genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1. *Journal of General Virology* 94:1318-24, 2013.
- 5) 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 and Infection* 15:319-28, 2013.
- 6) Nakayama EE, Nakajima T, Kaur G, Mimaya JI, Terunuma H, Mehra N, Kimura A, Shioda T. A naturally occurring single amino acid substitution in human TRIM5 α linker region affects its anti-HIV-1 activity and susceptibility to HIV-1 infection. *AIDS Research and Human Retroviruses* 29:919-24, 2013.

2. 学会発表

明里宏文

- 1) 齊藤 暁、中山英美、塩田達雄、吉田友教、東濃篤徳、鈴木紗織、川本 芳、明里宏文：レトロウイルス感受性に影響するマカク属サル *TRIM5* 遺伝子の多様性。第60回日本実験動物学会総会（つくば）平成25年5月15-17日。
- 2) Saito A, Nakayama EE, Shioda T, Yoshida T, Higashino A, Suzuki S, Kawamoto Y, Akari H: Diversity of antiretroviral host factor *TRIM5* gene in macaque monkeys. Cold Spring Harbor meeting on Retroviruses, May20-25, 2013, New York.
- 3) 齊藤 暁、大附寛幸、東濃篤徳、鈴木紗織、松田健太、高橋尚史、岩谷靖雅、杉浦 互、保富康宏、俣野哲朗、三浦智行、明里宏文：ウイルスの標的細胞指向性はサル指向性HIV-1の増殖に影響するか？。第156回日本獣医学会学術集会（岐阜）平成25年9月20-22日
- 4) 齊藤 暁、大附寛幸、東濃篤徳、鈴木紗織、松田健太、高橋尚史、松岡佐織、岩谷靖雅、杉浦 互、野間口雅子、足立昭夫、保富康宏、俣野哲朗、三浦智行、明里宏文：CCR5指向性を示す新規サル指向性HIV-1はサル個体に持続感染する。第61回日本ウイルス学会学術集会（神戸）平成25年11月10-12日
- 5) 齊藤 暁、大附寛幸、東濃篤徳、鈴木紗織、松田健太、高橋尚史、松岡佐織、岩谷靖雅、杉浦 互、野間口雅子、足立昭夫、保富康宏、俣野哲朗、三浦智行、明里宏文：CCR5指向性を示す新規サル指向性HIV-1はサル個体に持続感染する。第27回日本エイズ学会学術集会（熊本）平成25年11月20日-22日

足立昭夫

- 1) 野間口雅子、三宅在子、土肥直哉、藤原佐知、宮崎恭行、横田恭子、横山 勝、佐藤裕徳、増田貴夫、足立昭夫：HIV-1 *pol* (4895-4933) の1塩基置換によるウイルス複製制御機構の解析。第61回日本ウイルス学会。2013年11月10日（日）、神戸。
- 2) 宮崎恭行、三宅在子、野間口雅子、内山恒夫、足立昭夫：*In vitro*再構築系を用いたHIV-1/HIV-2 CAアセンブリーの安定性に関する解析。第61回日本ウイルス学会。2013年11月10日（日）、神戸。
- 3) 足立昭夫、土肥直哉、藤原佐知、野間口雅子：アカゲザルPBMCで効率良く増殖するHIV-1mtの構築。第61回日本ウイルス学会。2013年11月11日（月）、神戸。
- 4) 齊藤 暁、大附寛幸、東濃篤徳、鈴木紗織、松田健太、高橋尚史、松岡佐織、岩谷靖雅、杉

浦 互、野間口雅子、足立昭夫、保富康宏、俣野哲朗、三浦智行、明里宏文：CCR5 指向性を示す新規サル指向性 HIV-1 はサル個体に持続感染する。第 61 回日本ウイルス学会。2013 年 11 月 11 日 (月)、神戸。

- 5) 三宅在子、宮崎恭行、野間口雅子、足立昭夫：Vpx 発現における C 末端ポリプロリンモチーフの機能の解析。第 61 回日本ウイルス学会。2013 年 11 月 11 日 (月)、神戸。
- 6) 山本充奈美、野間口雅子、古賀涼子、岩谷靖雅、高宗 暁、三隅将吾、大塚雅巳、足立昭夫、藤田美歌子：マクロファージにおける SAMHD1 非依存的な HIV-2 Vpx の機能。第 61 回日本ウイルス学会。2013 年 11 月 11 日 (月)、神戸。
- 7) 土肥直哉、藤原佐知、酒井遥介、大久保綾香、山根瑞萌、足立昭夫、野間口雅子：R5-tropic HIV-1mt Env 適応変異の宿主細胞依存性増殖促進機構の解析。第 61 回日本ウイルス学会。2013 年 11 月 10 日 (日)、神戸。
- 8) 齊藤 暁、大附寛幸、東濃篤徳、鈴木沙織、松田健太、高橋尚史、松岡佐織、岩谷靖雅、杉浦 互、野間口雅子、足立昭夫、保富康宏、俣野哲朗、三浦智行、明里宏文：CCR5 指向性を示す新規サル指向性 HIV-1 はサル個体に持続感染する。第 27 回日本エイズ学会。2013 年 11 月 20 日 (水)、熊本。
- 9) チッフチハリルイブラヒム、古賀涼子、岩谷靖雅、野間口雅子、足立昭夫、大塚雅巳、藤田美歌子：SAMHD1-independent function of HIV-2 Vpx protein. 第 27 回日本エイズ学会。2013 年 11 月 20 日 (水)、熊本。

高折晃史

- 1) Matsui Y, Shindo K, Nagata K, Io K, Shinohara M, Harris RS, Takaori-Kondo A: Identification of a novel region of HIV-1 Vif to interact with CBF β . Cold Spring Harbor Meeting on Retroviruses 2013.
- 2) 吉永則良、松井佑亮、新堂啓祐、武田俊一、高折晃史：HIV-1 複製に関与する DNA 修復系宿主因子の探索。第 27 回日本エイズ学会

中山英美

- 1) Akatsuki Saito, Emi E. Nakayama, Tatsu Shioda, Tomoyuki Yoshida, Atsunori Higashio, Saori Suzuki, Yoshi Kawaoka, Hirofumi Akari. Diversity of antiretroviral host factor TRIM5 gene in macaque monkeys. Retroviruses 2013, 2013 年 5 月 20 日-25 日、Cold Spring Harbor, NY
- 2) Ken Kono, Eri Takeda, Hiromi Tsutui, Ayumu

Kuroishi, Amy E. Hulme, Thomas J. Hope, Emi E. Nakayama, Tatsu Shioda. Slower uncoating has a deleterious effect on replication of the simian-tropic HIV-1. Retroviruses 2013, 2013 年 5 月 20 日-25 日、Cold Spring Harbor, NY

- 3) Eri Takeda, Ken Kono, Hiromi Tsutui, Ayumu Kuroishi, Amy E. Hulme, Thomas J. Hope, Emi E. Nakayama, Tatsu Shioda: Slower uncoating is associated with impaired replicative capability of simian-tropic HIV-1. 第 12 回あわじしま感染症・免疫フォーラム。2013 年 9 月 10-13 日、淡路島。
- 4) Kahoru Taya, Emi E Nakayama, Shioda Tatsu: Moderate restriction of macrophage tropic human immunodeficiency virus type 1 by SAMHD1 in monocyte-derived macrophages. 第 12 回あわじしま感染症・免疫フォーラム。2013 年 9 月 10-13 日、淡路島。
- 5) 武田英里、河野 健、Hulme Amy E、Hope Thomas J、中山英美、塩田達雄：可視化ウイルスをつかった HIV-2 カプシドコアの脱核速度測定法の確立。第 61 回日本ウイルス学会学術集会、2013 年 11 月 10-12 日、神戸。
- 6) 田谷かほる、中山英美、塩田達雄：マクロファージ指向性 HIV-1 も、マクロファージおよび単球において SAMHD1 による増殖抑制を受けている。第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、2013 年 11 月 20-22 日、熊本。

松岡佐織

- 1) 中村 碧、高原悠祐、松岡佐織、三浦智行、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 投与下の CTL 誘導ワクチン接種による SIV 複製抑制効果の増強効果の解析。第 61 回日本ウイルス学術集会、神戸、2013 年 11 月。
- 2) 石井 洋、野村拓志、高橋尚史、松岡佐織、俣野哲朗：サルエイズモデルにおいて感染慢性期に誘導される SIV 特異的 CTL 反応の標的抗原とメモリーフノタイプとの関連性についての解析。第 61 回日本ウイルス学術集会、神戸、2013 年 11 月。
- 3) 石井 洋、野村拓志、高橋尚史、松岡佐織、俣野哲朗：感染慢性期において血漿中ウイルス量と相関・逆相関する各抗原特異的 CTL 反応および優位性についての解析。日本エイズ学会学術集会、熊本、2013 年 11 月。
- 4) Nakamura M, Takagahara Y, Matsuoka S, T Matano. Reinforcement of CD8⁺ cell capacity to control viral replication by therapeutic vaccination under antiretroviral therapy in SIV-infected rhesus macaque. 31st Annual

symposium on Nonhuman primate model for AIDS. 31th Annual symposium on Nonhuman primate model for AIDS. Atlanta, USA, 3-6 November, 2013.

- 5) Hiroshi Ishii, Saori Matusoka, Teturo Matano. Association of Gag-specific CD28⁺CD95⁺ CD8⁺ T-cell responses in lymph nodes with lower viral loads. The Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Boston, USA, March 3-6, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
明里宏文					
Moi ML, Takasaki T, Omatsu T, Nakamura S, Katakai Y, Ami Y, Yuriko S, Saijo M, <u>Akari H</u> , Kurane I	Demonstration of marmosets (<i>Callithrix jacchus</i>) as a non-human primate model for secondary dengue virus infection: high levels of viremia and serotype cross-reactive antibody responses consistent with secondary infection of humans.	Journal of General Virology	95	591-600	2014
Yoshida T, Suzuki S, Iwasaki Y, Kaneko A, Saito A, Enomoto Y, Higashino A, Watanabe A, Suzuki J, Inoue K, Kuroda T, Takada M, Ito R, Ito M, <u>Akari H</u>	Efficient in vivo depletion of CD8+ T lymphocytes in common marmosets by novel CD8 monoclonal antibody administration.	Immunology Letters	154	12-17	2013
Miura M, Yasunaga J, Tanabe J, Sugata K, Zhao T, Ma G, Miyazato P, Ohshima K, Kaneko A, Watanabe A, Saito A, <u>Akari H</u> , Matsuoka M	Characterization of simian T-cell leukemia virus type 1 in naturally infected Japanese macaques as a model of HTLV-1 infection.	Retrovirology	10	118	2013
Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Saito A, <u>Akari H</u> , Yasutomi Y, Matano T, Sato H, Adachi A	Gag-CA Q110D mutation elicits TRIM5-independent enhancement of HIV-1mt replication in macaque cells.	Microbes and Infection	15	56-65	2013
Nomaguchi M, Doi N, Fujiwara S, Saito A, <u>Akari H</u> , 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 and Infection	15	319-328	2013
Yoshida T, Omatsu T, Saito A, Katakai Y, Iwasaki Y, Kurosawa T,	Dynamics of cellular immune responses in the acute phase of dengue virus infection.	Archives of Virology	158	1209-1220	2013

Hamano M, Higashino A, Nakamura S, Takasaki T, Yasutomi Y, Kurane I, <u>Akari H</u>					
Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, Nakayama EE, <u>Akari H</u>	TRIM5 genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1.	Journal of General Virology	94	1318-1324	2013
Saito A, <u>Akari H</u>	Macaque-tropic human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1mt): Break out of the host factors.	Frontiers in Microbiology	4	187	2013
Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Doi N, Fujiwara S, Saito A, <u>Akari H</u> , Miyakawa K, Ryo A, Ode H, Iwatani Y, Miura T, Igarashi T, Sato H, Adachi A	Generation of rhesus macaque-tropic HIV-1 clones that are resistant to major anti-HIV-1 restriction factors.	Journal of Virology	87	11447-11461	2013
Moi ML, Omatsu T, Hirayama T, Nakamura S, Katakai Y, Yoshida T, Saito A, Tajima S, Ito M, Takasaki T, <u>Akari H</u> , Kurane I	Presence of viral genome in urine and development of hematuria and pathological changes in kidneys in common marmoset (<i>Callithrix jacchus</i>) after inoculation with dengue virus.	Pathogens	2	357-363	2013
足立昭夫					
Nomaguchi M, Miyake A, Doi N, Fujiwara S, Miyazaki Y, Tsunetsugu-Yokota Y, Yokoyama M, Sato H, Masuda, T, <u>Adachi, A.</u>	Natural single-nucleotide polymorphisms in the 3' region of HIV-1 <i>pol</i> gene modulate viral replication ability.	Journal of Virology	88	4145-4160	2014
Miyake A, Miyazaki Y, Fujita M, Nomaguchi M, <u>Adachi A.</u>	Role of poly-proline motif in HIV-2 Vpx expression.	Frontiers in Microbiology	5	24	2014

Miyake A, Fujita M, Fujino H, Koga R, Kawamura S, Otsuka M, Ode H, Iwatani Y, Sakai Y, Doi N, Nomaguchi M, <u>Adachi A</u> , Miyazaki Y.	Poly-proline motif in HIV-2 Vpx is critical for its efficient translation.	Journal of General Virology	95	179-189	2014
Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Miyakawa K, Ryo A, Ode H, Iwatani Y, Miura T, Igarashi T, Sato H, <u>Adachi A</u> .	Generation of rhesus macaque-tropic HIV-1 clones that are resistant to major anti-HIV-1 restriction factors.	Journal of Virology	87	11447-11461	2013
Doi N, Okubo A, Yamane M, Sakai Y, <u>Adachi A</u> , Nomaguchi M.	Growth potentials of CCR5-tropic/CXCR4-tropic HIV-1mt clones in macaque cells.	Frontiers in Microbiology	4	218	2013
Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, <u>Adachi A</u> , Nakayama EE, Akari H.	TRIM5 genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1.	Journal of General Virology	94	1318-1324	2013
Nomaguchi M, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Nakayama EE, Shioda T, Yokoyama M, Sato H, <u>Adachi A</u> .	Systemic biological analysis of the mutations in two distinct HIV-1mt genomes occurred during replication in macaque cells.	Microbes and Infection	15	319-328	2013
高折晃史					
Matsui Y, Shindo K, Nagata K, Io K, Tada K, Iwai F, Kobayashi M, Kadowaki N, Harris R, <u>Takaori-Kondo A</u>	Defining HIV-1 Vif residues that interact with CBF β by site-directed mutagenesis.	Virology	449	82-87	2014

Yoshioka S, Miura Y, Yao H, Satake S, Hayashi Y, Tamura A, Hishita T, Ichinohe T, Hirai H, <u>Takaori-Kondo A</u> , Maekawa T	C/EBP β expressed by bone marrow mesenchymal stromal cells regulates early B-cell lymphopoiesis.	Stem cells	32	730-40	2014
Arai Y, Nishinaka Y, Arai T, Morita M, Mizugishi K, Adachi S, <u>Takaori-Kondo A</u> , Watanabe T, Yamashita K	Uric acid induces NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular trap formation.	Biochem Biophys Res Commun.	443	556-561	2014
Sakamoto T, Kobayashi M, Tada K, Shinohara M, Io K, Nagata K, Iwai F, Takiuchi Y, Arai Y, Yamashita K, Shindo K, Kadowaki N, Koyanagi Y, <u>Takaori-Kondo A</u>	CKIP-1 Is an Intrinsic Negative Regulator of T-Cell Activation through an Interaction with CARMA1.	PLoS One	9	1-11	2014
Furukawa A, Sugase K, Morishita R, Nagata T, Kodaki T, <u>Takaori-Kondo A</u> , Ryo A, Katahira M.	Quantitative Analysis of Location- and Sequence-Dependent Deamination by APOBEC3G Using Real-Time NMR Spectroscopy.	Angew Chem Int Ed Engl.	53	2349-52	2014
Mori F, Ishida T, Ito A, Sato F, Masaki A, Narita T, Suzuki S, Yamada T, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Hishizawa M, Imada K, <u>Takaori-Kondo A</u> , Niimi A, Ueda R, Inagaki H, Iida S	Antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human adult T-cell leukemia/lymphoma mouse model.	Eur J Haematol.	92	219-228	2014

Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iwata M, Iyoda T, Inaba K, Ohteki T, Hasegawa S, Kawada K, Sakai Y, Ikeuchi H, Nakase H, Niwa A, <u>Takaori-Kondo A</u> , Kadowaki N	Human CD1c ⁺ myeloid dendritic cells acquire a high level of retinoic acid-producing capacity in response to vitamin D ₃ .	J Immunol.	191	3152-60	2013
中山英美					
Taya K, <u>Nakayama EE</u> , Shioda T	Moderate restriction of macrophage-tropic human immunodeficiency virus type 1 by SAMHD1 in monocyte-derived macrophages.	PLoS One	9	e90969	2014
Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, <u>Nakayama EE</u> , Shioda T, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Miyakawa K, Ryo A, Ode H, Iwatani Y, Miura T, Igarashi T, Sato H, Adachi A.	Generation of rhesus macaque-tropic HIV-1 clones that are resistant to major anti-HIV-1 restriction factors.	Journal of Virology	87	11447-1 1461	2013
Kono K, Takeda E, Tsutsui H, Kuroishi A, Hulme AE, Hope TJ, <u>Nakayama EE</u> , Shioda T.	Slower Uncoating Is Associated with Impaired Replicative Capability of Simian-Tropic HIV-1.	PLoS One	8	e72531	2013
Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, <u>Nakayama EE</u> , Akari H.	TRIM5 genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1.	Journal of General Virology	94	1318-24	2013
Nomaguchi M, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, <u>Nakayama EE</u> , Shioda T, Yokoyama M, Sato H,	Systemic biological analysis of the mutations in two distinct HIV-1mt genomes occurred during replication in macaque cells.	Microbes and Infection	15	319-28	2013

Adachi A.					
<u>Nakayama EE</u> , Nakajima T, Kaur G, Mimaya JI, Terunuma H, Mehra N, Kimura A, Shioda T.	A naturally occurring single amino acid substitution in human TRIM5 α linker region affects its anti-HIV-1 activity and susceptibility to HIV-1 infection.	AIDS Research and Human Retroviruses	29	919-24	2013

平成25年度 分担研究報告書