

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)

目次

平成23～25年度 総合研究報告書

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.....7

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）

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 京都大学大学院医学研究科 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

研究協力者

俣野 哲朗 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 医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター センター長

平成23～25年度 総合研究報告書

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、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。

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, vpu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アレ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法に基づいた動物福祉規程に則り実験動物の飼育・実験・解剖作業を行うとともに、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

HIV-1mtの改良とカニクイザル感染実験

第3世代（X4指向性）HIV-1mtであるMN4Rh-3は、vif領域がSIVmac由来に置換されている他、capsid及びintegrase, env領域に数カ所の置換/点変異を導入された分子クローンである。MN4Rh-3の増殖能について検討したところ、カニクイザル個体において第2世代HIV-1mtと比較して10倍程度高いウイルス増殖能を示した。またウイルス増殖に伴い、一過性ではあるが顕著なCD4陽性T細胞の減少が確認された。しかしながら、ウイルス血症はウイルス接種後6週で検出限界以下となり、セットポイントは確立できなかった。

そこで、より増殖効率の高いR5指向性HIV-1mtの作成を目指し、サル個体で高い増殖能と病原性を獲得したR5指向性SHIV-MK38株よりenv領域をPCR増幅した。これをMN4Rh-3バックボーンとともにR5発現C8166細胞にトランスフェクションし、細胞内相同組換えにてenv組み換えウイルスであるHIV-1mt MN38株を得た。本ウイルス株のenv配列を確認したところ、SHIV-MK38と同様なheterogeneityが認められた。またMN38株はR5発現細胞でのみ増殖しX4発現細胞では増殖しなかったことから、R5指向性を保持していることが確認された。カニクイザル個体由来PBMCを用いてMN38株の感染実験を行ったところ、MN5Rh-3と比較し優れた増殖能を示した。

次にカニクイザル個体（TRIMCyp homozygote; 詳細は後述）におけるR5指向性HIV-1mt接種実験を行った結果、MN38感染における血中ウイルス量のピーク値はMN5Rh-3と比べ6倍程度高い値（ 4×10^4 copies/ml）を示した。一方、どちらのウイルス感染ザルにおいても感染後8週で血中ウイルスRNAは検出限界以下となった。そこで、MN38感染個体へのCD8特異抗体を投与し、誘導された再活性化ウイルスの個体間継代を行った。初代継代個体（P1）では、血中ウイルス量が 2×10^5 copies/mlを示すとともに、感染後約6ヶ月時点でもなお血中ウイルスが観察されカニクイザル個体への馴化が示唆されたため、さらに新たな個体への継代を行った。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。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。

アカゲザル馴化HIV-1mtの構築及び評価実験

アカゲザルにおけるウイルス増殖効率の向上を念頭に、HIV-1mt クローンの更なる改良を行なった。細胞馴化およびホモロジーモデリング法による構造解析の情報も加味した遺伝子工学的手法による部位特異的変異導入により、MN4Rh-3にcapsid領域のアミノ酸置換変異およびSIVgsn VpuのTM領域を挿入したMN4/LSDQを作製した。MN4/LSDQgtuはこれまでのHIV-1mtクローンの中で、特にアカゲザルPBMCにおいて最も効率良く増殖した。

次に、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。一連の研究成果から、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。

抗HIV-1 宿主内因性因子に関する解析

・ TRIM5/TRIMCyp：カニクイザルPBMCにおけるHIV-1mt増殖動態を比較したところ、サル個体によって顕著な違いが見られること、TRIM5遺伝子アリルがその主な規定要因であることを見出した。そこでHIV-1mt感染における個体レベルでのTRIM5遺伝子多型の影響を検討したところ、TRIMCyp (TRIM5 α の一部領域にcyclophilin Aの一部が挿入された変異型アリル) homozygoteでは野生型であるTRIM5 α homozygoteと比較して、HIV-1mt感染における血中ウイルス量が約50倍高いことを見出した。興味深いことに、TRIM5 α TRIMCyp頻度はカニクイザルの原産地によって大きく異なり、フィリピン由来個体群におけるTRIMCypアリル頻度(92%)はインドネシア及びマレーシア由来個体群(42%、49%)、およびベトナム、中国由来個体群(24%、19%)のアリル頻度と比較して顕著に高いものであった。この地理的多様性は、複数の国内カニクイザル繁殖飼育施設の個体および野生由来個体でも同様であったことから、カニクイザルのTRIMCypアリル頻度における地理的多様性が実証された。以上の結果より、一部のHIV-1mt抵抗性カニクイザル個体をその原産地情報と簡便なPCR法により選別し実験群から除外することにより、再現性および信頼性の高いHIV-1mt感染霊長類モデルを構築することが初めて可能となった。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TRIM5 α に耐性のウイルスの遺伝子解析を現在進めている。

・ p53, CBF β ：ウイルス蛋白Vifとの機能的相互作用が示されている主要な抗HIV-1因子の一つであるAPOBEC3Gおよび癌抑制遺伝子p53について、Vifとの機能的相互作用を解析した。その結果、APOBEC3G Arg122がVifへの結合親和性に重要な役割を担っていること、またVifはp53のSer15、Ser20、Ser37およびSer46のリン酸化を増強させることを見出した。さらにSer15をAlaに置換した変異体ではVifによるp53の発現増強、転写活性増強、G2細胞周期停止がいずれも見られないことを見出した。一方、CBF β 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CBF β 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。これらの結果を踏まえ、今後HIV-1とSIV由来Vifの機能的互換性を分子構造科学的観点から探っていききたい。

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。そのための基盤として、HIV-1感受性に関するカニクイザル個体差をTRIM5遺伝子型が専ら規定していることを*in vitro*のみならず*in vivo*でも初めて明らかにしたことは特筆すべき成果である。今後はTRIM5遺伝子型をHIV-1感受性選択マーカーとすることで、より信頼性・再現性の高い霊長類モデルが構築可能となった。実際、R5指向性HIV-1mt感染継代実験において、安定かつ再現性の高いウイルス動態データが得られていることは我々の結論を支持するものである。

ウイルス側の遺伝子改変と個体間継代による最適化、および宿主であるカニクイザルの遺伝的背景に基づくHIV感受性に関する個体差の決定要因の同定という両面からのアプローチにより、本邦

での入手が容易なカニクイザルをモデル動物とする HIV-1mt 感染システムの樹立に成功した。特に 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出来たことは学術的に特筆すべき成果である。さらに抗 HIV-1 薬剤開発における臨床試験への「橋渡し研究」迅速化に向け更なる発展が大いに期待できることから、社会的にもその意義は高い。

今後は、病原性を伴う持続感染 HIV-1mt クローン作出を目指すとともに、今回樹立した HIV-1 感染霊長類モデルを用いて、ウイルスフリーのための新たな治療法開発に向けた基盤・応用研究を推進していきたい。

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。我々の一連の研究成果から、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る。

E. 結論

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。今後の HIV フリーを目指した橋渡し研究推進において大きな一助となることが期待される。

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, Katakai 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.
 - 11) 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*). *Frontiers in Microbiology* 3, 314, 2012.
 - 12) 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.
 - 13) Iijima S, Lee Y-J, Ode H, Arold ST, Kimura N, Yokoyama M, Sato H, Tanaka Y, Strebel 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. *Journal of Virology* 86, 3944-51, 2012.
 - 14) Saito Y, Naruse TK, [Akari H](#), Matano T, Kimura A: Diversity of MHC class I haplotypes in cynomolgus macaques. *Immunogenetics* 64, 131-141, 2012.
 - 15) Yoshida T, Omatsu T, Saito A, Katakai Y, Iwasaki Y, Kurosawa T, Hamano M, Nakamura S, Takasaki T, Yasutomi Y, Kurane I, [Akari H](#): CD16 positive natural killer cells play a limited role against primary dengue virus infection in tamarins. *Archives of Virology* 157, 363-368, 2012.
 - 16) 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.
 - 17) 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 (*Macaca fascicularis*). *Journal of General Virology* 93, 594-602, 2012.
 - 18) 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 and Infection* 13, 58-64, 2011.
 - 19) Ohtani H, Nakajima T, [Akari H](#), Ishida T, Kimura A: Molecular evolution of immunoglobulin superfamily genes in primates. *Immunogenetics* 63, 417-428, 2011.
 - 20) Ito M, Katakai Y, Ono F, [Akari H](#), Mukai RZ, Takasaki T, Kotaki A, Kurane I: Serotype-specific and cross-reactive neutralizing antibody responses in cynomolgus monkeys after infection with multiple dengue virus serotypes. *Archives of Virology* 156, 1073-1077, 2011.
 - 21) 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.
 - 22) Omatsu T, Moi ML, Hirayama T, Takasaki T, Nakamura S, Tajima S, Ito M, Yoshida T, Saito A, Katakai Y, [Akari H](#), Kurane I: Common marmoset (*Callithrix jacchus*) as a primate Model of dengue virus infection: development of high levels of viremia and demonstration of protective immunity. *Journal of General Virology* 92, 2272-2280, 2011.
 - 23) Iwasaki Y, Mori K, Ishii K, Maki N, Iijima S, Yoshida T, Okabayashi S, Katakai Y, Lee Y-J, Saito A, Fukai H, Kimura N, Ageyama N, Yoshizaki S, Suzuki T, Yasutomi Y, Miyamura T, Kannagi M, [Akari H](#): Long-term persistent GBV-B infection and development of a progressive chronic hepatitis C-like disease in marmosets. *Frontiers in Microbiology* 2, 240, 2011.

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, 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.
 - 8) Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Saito A, Doi 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.
 - 9) Miyakawa K, Sawasaki T, Matsunaga S, Tokarev A, Quinn G, Kimura H, Nomaguchi M, Adachi A, Yamamoto N, Guatelli J, Ryo A: Interferon-induced SCYL2 limits release of HIV-1 by triggering PP2A-mediated dephosphorylation of the viral protein Vpu. *Science Signaling* 5, ra73, 2012.
 - 10) Fujita M, Nomaguchi M, Adachi A, Otsuka M: SAMHD1-dependent and -independent functions of HIV-2/SIV Vpx protein. *Frontiers in Microbiology* 3, 297, 2012.
 - 11) 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 (*Macaca fascicularis*). *Journal of General Virology* 93, 594-602, 2012.
 - 12) Nomaguchi M, Fujita M, Miyazaki Y, Adachi A: Viral tropism. *Frontiers in Microbiology* 3, 281, 2012.
 - 13) Nomaguchi M, Doi N, Matsumoto Y, Sakai Y, Fujiwara S, Adachi A: Species tropism of HIV-1 modulated by viral accessory proteins. *Frontiers in Microbiology* 3, 267, 2012.
 - 14) Nomaguchi M, Adachi A: HIV-1 Vpr and G2 cell cycle arrest. *Future Microbiology* 6, 375-378, 2011. Doi N, Fujiwara S, Adachi A, Nomaguchi M: Rhesus M1.3S cells suitable for biological evaluation of macaque-tropic HIV/SIV clones. *Frontiers in Microbiology* 2, 115. doi: 10.3389/fmicb.2011.00115, 2011.
 - 15) Nomaguchi M, Fujita M, Adachi A: The fourth major restriction factor against HIV/SIV. *Frontiers in Microbiology* 2, 132, 2011.
 - 16) Fujii H, Ato M, Takahashi Y, Otake K, Hashimoto S, Kaji T, Tsunetsugu- Yokota Y, Fujita M, Adachi A, Nakayama T, Taniguchi M, Koyasu S, Takemori T: HIV-Nef impairs multiple T cell functions in antigen-specific immune response in mice. *International Immunology* 23, 433-441, 2011.
 - 17) Adachi S, Adachi A, Nomaguchi M: Commentary on a new era of investigating 3D structure-based human-virus protein network dynamics. *Frontiers in Microbiology* 2, 186, 2011.
 - 18) Nomaguchi M, Doi N, Fujiwara S, Adachi A: Macaque-tropic HIV-1 derivatives: a novel experimental approach to understand viral replication and evolution *in vivo*. *HIV-Host Interactions* pp.325-348, 2011.
 - 19) Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, Mwimanzi P, Ueno T, Adachi A, Ode H, Sato H, Fackler OT, Okada S, Suzu S: The identification of a small molecule compound that reduces HIV-1 Nef-mediated viral infectivity enhancement. *PLoS One* 6, e27696, 2011
 - 20) Miyazaki Y, Miyake A, Nomaguchi M, Adachi A: Structural dynamics of retroviral genome and the packaging. *Frontiers in Microbiology* 2, 264, 2011.
- 高折晃史
- 1) Matsui Y, Shindo K, Nagata K, Io 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) Arai Y, Nishinaka Y, Arai T, Morita M, Mizugishi K, Adachi S, Takaori-Kondo A, Watanabe T, Yamashita K: Uric acid induces NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular trap formation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 443, 556-561, 2014.
 - 3) 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.
- 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) Takaori-Kondo A, Shindo K: HIV-1 Vif: a guardian of the virus that opens up a new era in the research field of restriction factors. *Frontiers in Microbiology* 4, 34, 2013.
 - 7) 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. *Scientific Reports* 2, 806, 2012.
 - 8) Fujita H, Kitawaki T, Sato T, Maeda T, Kamihira S, Takaori-Kondo A, Kadowaki N: The tyrosine kinase inhibitor dasatinib suppresses cytokine production by plasmacytoid dendritic cells by targeting endosomal transport of CpG DNA. *European Journal of Immunology* 43, 94-104, 2012.
 - 9) Chonabayashi K, Hishizawa M, Kawamata S, Nagai Y, Ohno T, Ishikawa T, Uchiyama T, Takaori-Kondo A: Direct binding of Grb2 has an important role in the development of myeloproliferative disease induced by ETV6/FLT3. *Leukemia*, doi: 10.1038.leu/2012.333, 2012.
 - 10) 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. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 425, 284-9, 2012.
 - 11) 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. *Journal of Proteomics* 75, 4863-73, 2012.
- 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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 lipotrophy in Thai patients. *AIDS Research and Human Retroviruses* 29, 142-150, 2013.
- 9) 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
 - 10) 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*). *Frontiers in Microbiology* 3, 314, 2012
 - 11) Bozek K, Nakayama EE, Kono K, Shioda T. Electrostatic potential of human immunodeficiency virus type 2 and rhesus macaque simian immunodeficiency virus capsid proteins. *Frontiers in Microbiology* 3, 206, 2012.
 - 12) 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 (*Macaca fascicularis*). *Journal of General Virology* 93, 594-602, 2012.
 - 13) Miyamoto T, Yokoyama M, Kono K, Shioda T, Sato H, Nakayama EE. Single Amino Acid of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Capsid Protein Affects Conformation of Two External Loops and Viral Sensitivity to TRIM5 α . *PloS ONE* 6: e22779, 2011.
 - 14) Saito A, Nomaguchi M, Iijima S, Kuroishi A, Yoshida T, Lee Y, Hayakawa T, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Yasutomi Y, Adachi A, Matano T, Akari H. A novel monkey-tropic HIV-1 derivative encoding only minimal SIV sequences can replicate in cynomolgus monkeys. *Microbes and Infection* 13, 58-64, 2011.
 - 2) Ishii H, Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Matsuoka S, Shiino T, Takeda A, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Naruse TK, Kimura A, Takiguchi M, Matano T: Impact of vaccination on cytotoxic T lymphocyte immunodominance and cooperation against simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. *J Virol.* 86, 738-745, 2012.
 - 3) Ishii H, Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Matsuoka S, Shiino T, Takeda A, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Naruse TK, Kimura A, Takiguchi M, Matano T: Impact of vaccination on cytotoxic T lymphocyte immunodominance and cooperation against simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. *Journal of Virology* 86, 738-745, 2012.
 - 4) Nakamura M, Takahara Y, Ishii H, Sakawaki H, Horiike M, Miura T, Igarashi T, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Matsuoka S: Major histocompatibility complex class I-restricted cytotoxic T lymphocyte responses during primary simian immunodeficiency virus infection in Burmese rhesus macaques. *Microbiology and Immunology* 55, 768-773, 2011.
 - 5) Battivelli E, Migraine J, Lecossier D, Matsuoka S, Perez-Bercoff D, Saragosti S, Clavel F, Hance AJ: Modulation of TRIM5 α activity in human cells by alternatively spliced TRIM5 isoforms. *Journal of Virology* 85, 7828-7835, 2011.
 - 6) Takahara Y, Matsuoka S, Kuwano T, Tsukamoto T, Yamamoto H, Ishii H, Nakasone T, Takeda A, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Sakawaki H, Horiike M, Miura T, Igarashi T, Naruse TK, Kimura A, Matano T: Dominant induction of vaccine antigen-specific cytotoxic T lymphocyte responses after simian immunodeficiency virus challenge. *Biochem Biophys Res Commun* 408, 615-619, 2011.

2. 学会発表

明里宏文

- 松岡佐織
- 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.
 - 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
 - 6) Akatsuki Saito, Ken Kono, Masako Nomaguchi, Masaru Yokoyama, Yasuhiro Yasutomi, Tetsuro Matano, Hironori Sato, Tatsuo Shioda, Akio Adachi, Hirofumi Akari, Emi E Nakayama: Genetic Diversity of *TRIM5* Gene and HIV-1 Susceptibility in Cynomolgus Macaque (*Macaca fascicularis*). Cold Spring Harbor meeting on Retroviruses, May21-26,2012, New York.
 - 7) 齊藤暁、河野健、中山英美、日柳章彦、保富康宏、塩田達雄、吉田友教、東濃篤徳、生駒智子、川本芳、鳥居隆三、明里宏文：レトロウイルス感受性を規定するカニクイザル *TRIM5* 遺伝子型の地理的多様性 第59回日本実験動物学会総会（別府）平成24年5月24-26日
 - 8) 明里宏文：ヒト免疫不全ウイルスによるMHC-1発現制御機構の分子構造学的解析 第21回日本組織適合性学会大会シンポジウム（東京）平成24年9月16日
 - 9) 齊藤暁、河野健、中山英美、塩田達雄、川本芳、鳥居隆三、吉田友教、東濃篤徳、鈴木紗織、保富康宏、明里宏文：マカク属サル *TRIM5* 遺伝子における種間および種内の多様性。第60回日本ウイルス学会学術集会（大阪）平成24年11月13-15日
 - 10) 三浦未知、田邊順子、菅田謙治、Zhao Tiejun、齊藤暁、安永純一郎、明里宏文、松岡雅雄：サルT細胞白血病ウイルス1型のウイルス学的解析と病原性。第60回日本ウイルス学会学術集会（大阪）平成24年11月13-15日
 - 11) 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）平成24年11月13-15日
 - 12) 齊藤 暁、河野健、中山英美、日柳章彦、保富康宏、塩田達雄、吉田友教、東濃篤徳、川本芳、鳥居隆三、明里宏文：アジアに生息するマカク属サルで認められる *TRIM5* 遺伝子の多様性 第60回日本ウイルス学会学術集会（大阪）平成24年11月13-15日
 - 13) Akatsuki Saito, Masako Nomaguchi, Ken Kono, Emi E. Nakayama, Tatsuo Shioda, Tomoyuki Yoshida, Yasuhiro Yasutomi, Tetsuro Matano, Akio Adachi, Hirofumi Akari: Genotypic variation of cynomolgus monkey *TRIM5α* determines the susceptibility to monkey-tropic HIV-1 infection. International Union of Microbiological Society 2011 Congress. 11-16 Septemver, 2011, Sapporo.
 - 14) Akatsuki Saito, Masako Nomaguchi, Ken Kono, Emi E. Nakayama, Tatsuo Shioda, Tomoyuki Yoshida, Yasuhiro Yasutomi, Naofumi Takahashi, Tetsuro Matano, Akio Adachi, Hirofumi Akari: Susceptibility of cynomolgus monkeys to monkey-tropic HIV-1 infection is determined by *TRIM5α* genotypes. 29th Annual Sympojium on Nonhuman Primate Models for AIDS. 25-28 October, 2011, Seattle.
 - 15) 高橋尚史、齊藤 暁、野間口雅子、松岡佐織、足立昭夫、明里宏文、俣野哲朗：サル指向性HIV-1感染慢性潜伏期のカニクイサルからの感染性ウイルスの回収。第25回日本エイズ学会学術集会（東京）平成23年11月30日-12月2日
 - 16) 齊藤 暁、河野 健、中山英美、足立昭夫、野間口雅子、保富康宏、俣野哲朗、塩田達雄、明里宏文：サル指向性HIV-1への感受性に影響を与えるマカクサル *TRIM5* 遺伝子の多様性 第25回日本エイズ学会学術集会（東京）平成23年11月30日-12月2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。
 - 10) 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-2 CAアセンブリーの安定性に関する解析。第60回日本ウイルス学会、2012年11月13日、大阪。
 - 11) 土肥直哉、藤原佐知、酒井遥介、松本 唯、足立昭夫、野間口雅子：R5-tropic HIV-1mt NL-DT562のEnv 適応変異による増殖促進機構の解析。第60回日本ウイルス学会、2012年11月13日、大阪。
 - 12) 三宅在子、藤野悠那、古賀涼子、川村宗吾、大出裕高、岩谷靖雅、野間口雅子、足立昭夫、大塚雅巳、藤田美歌子、宮崎恭行：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60回日本ウイルス学会、2012年11月14日、大阪。
 - 13) 藤田美歌子、野間口雅子、古賀涼子、藤野悠那、大塚雅巳、足立昭夫：SAMHD1非依存的なHIV-2 Vpxの機能。第60回日本ウイルス学会、2012年11月14日、大阪。
 - 14) 野間口雅子、三宅在子、土肥直哉、藤原佐知、宮崎恭行、足立昭夫：HIV-1 インテグラーゼC末端領域の1塩基置換によるウイルス複製制御機構の解析。第60回日本ウイルス学会、2012年11月14日、大阪。
 - 15) 藤野悠那、三宅在子、古賀涼子、川村宗吾、大出裕高、岩谷靖雅、野間口雅子、足立昭夫、大塚雅巳、宮崎恭行、藤田美歌子：HIV-2 Vpx 富プロリン領域の機能。第26回日本エイズ学会、2012年11月24日、横浜。
 - 16) Takahashi N, Saito A, Nomaguchi M, Adachi A, Akari H, Matano T: Viral recovery from cynomolgus macaques controlling a simian-tropic HIV-1 challenge. XV International Congress of Virology, Sept. 13, 2011, Sapporo, Japan.
 - 17) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Nakayama, EE, Shioda T, Yoshida T, Yasutomi Y, Matano T, Adachi A, Akari H: Genotypic variation of cynomolgus monkey trim5alpha determines the susceptibility to monkey-tropic HIV-1 infection. XV International Congress of Virology, Sept 15, 2011, Sapporo, Japan.
 - 18) 高橋尚史、齊藤 暁、野間口雅子、松岡佐織、足立昭夫、明里宏文、俣野哲朗：サル指向性HIV-1感染慢性潜伏期のカニクイサルからの感染性ウイルスの回収。第25回日本エイズ学会学術集会、2011年11月30日、東京。
 - 19) 野間口雅子、土肥直哉、藤原佐知、足立昭夫：Gag-CAおよびVpuの改変によるサル細胞でのHIV複製の増強。第25回日本エイズ学会学術集会、2011年12月1日、東京。
 - 20) 齊藤 暁、河野 健、中山英美、足立昭夫、野間口雅子、保富康宏、俣野哲朗、塩田達雄、明里宏文：サル指向性HIV-1への感受性に影響を与えるマカクサルTRIM5遺伝子の多様性。第25回日本エイズ学会学術集会、2011年12月2日、東京。

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
- 3) 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

- 4) 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
- 5) 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
- 6) Katsuhiko Io, Keisuke Shindo, Taisuke Izumi, Masashi Matsui, Masanobu Shinohara and Akifumi Takaori-Kondo: Phosphorylation of p53 is enhanced by HIV-1 Vif and required for Vif-induced G2 cell cycle arrest. Cold Spring Harbor Meeting on Retroviruses 2011
- 7) Taisuke Izumi, Katsuhiko Io, Masaru Yokoyama, Masanobu Shinohara, Kotaro Shirakawa, Masashi Matsui, Hiroshi Kondoh, Takashi Uchiyama, Hironori Sato, Keisuke Shindo, and Akifumi Takaori-Kondo: Arginine at position 122 of APOBEC3G might be involved in interaction to Vif, but not to RNA required for encapsidation. International Congress of Virology 2011

中山英美

- 1) Akatsuki Saito, Emi E. Nakayama, Tatsuo 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, Tatsuo 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, Tatsuo 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 Tatsuo: 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
- 7) 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 α Linker Region Affects Its Anti-HIV-1 Activity and Susceptibility to HIV-1 Infection. Cold Spring Harbor Laboratory (Retroviruses). 2012. May 21-26, 2012, NY(USA).
- 8) Emi Nakayama, Toshiaki Nakajima, Gurdinder Kaur, Jun-ich Mimaya, Hiroshi Terunuma, Narinder Mehra, Akinori Kimura, Tatsuo Shioda : 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. 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
- 9) 中山英美、中島敏晶、Gurdinder Kaur、三間屋純一、照沼 裕、Narinder Mehra、木村彰方、塩田達雄：ヒト TRIM5 α 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。
- 10) 中山英美、Likhanonsakul S, Rattanatham T, Feangvad S, Uttayamakul S, Prasithsirikul W, Tarkowski M, Riva A, 塩田達雄：抗レトロウイルス療法副作用の発症に関わる宿主因子。第25回エイズ学会学術集会・総会、2011年、東京。
- 11) 齋藤 暁、河野 健、中山英美、足立昭夫、野間口雅子、保富康宏、俣野哲朗、塩田達雄、明里宏文：サル指向性 HIV-1 への感受性に影響を与えるマカクサル TRIM5 遺伝子の多様性。第25回エイズ学会学術集会・総会、2011年、東京。
- 12) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Yoshida T, Yasutomi Y, Matano T, Adachi A, Akari H: Genotypic variation of cynomolgus monkey TRIM5 α determines the susceptibility to monkey-tropic HIV-1 infection. 第59回日本ウイルス学会学術集会

- (International Congress of Virology)、2011年、札幌。
- 13) Miyamoto T, Yokoyama M, Kono K, Shioda T, Sato H, Nakayama EE: A single amino acid of human immunodeficiency virus type 2 capsid protein affects conformation of two external loops and viral sensitivity to TRIM5 α . 第59回日本ウイルス学会学術集会 (International Congress of Virology)、2011年、札幌。
- 14) Kono K., Kuroishi A., Nakayama EE, Hulme AE, Hope TJ, Shioda T: Simian-tropic HIV-1 NL-4/5S6/7SVIFS shows slower capsid uncoating in human cells. 第59回日本ウイルス学会学術集会 (International Congress of Virology)、2011年、札幌。
- 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, Takahara 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. 31th 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.
- 6) Y. Takahata, S. Matsuoka, H. Sakawaki, T. Miura, T. Igarashi, Y. Koyanagi, A. Kimura, and T. Matano: Impact of therapeutic vaccination on CTL dominance and viral suppression in SIV-infected macaque under HAART. The 19th International AIDS Congress, Washington DC, US, 20, 21/7/2012.
- 7) 石井 洋、野村拓、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、2012/11/13-15。
- 8) 栗原京子、石井 洋、松岡佐織、上野貴将、滝口雅文、俣野哲朗：ビルマ産アカゲザ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、2012/11/13-15。
- 9) 中村 碧、高原悠祐、松岡佐織、阪脇廣美、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薬投与下のCTL誘導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、2012/11
- 10) Takahara Y, Nakamura M, Higashi R, Horiike M, Miura T, Igarashi T, Naruse T, Kimura A, Matano T, Matsuoka S. Cytotoxic T lymphocyte responses during highly active antiretroviral therapy in simian immunodeficiency virus-infected macaques. The XVth International Congress of Virology, Sapporo, Japan, 9/15/2011.
- 11) Takahara Y, Nakamura M, Sakawaki H, Miura T, Igarashi T, Koyanagi Y, Naruse T, Kimura A, Matano T, Matsuoka S. Impact of therapeutic vaccination during HAART on CTL immunodominance in SIV infection. The 12th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/21/2011.
- 12) 高橋尚史、齊藤 暁、野間口雅子、松岡佐織、足立昭夫、明里宏文、俣野哲朗：サル指向性HIV-1感染慢性潜伏期のカニクイサルからの感染性ウイルスの回収。第25回日本エイズ学会学術集会、東京、11/30/2011。
- 13) 中村 碧、高原悠祐、阪脇廣美、堀池麻里子、三浦智行、五十嵐樹彦、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗、松岡佐織：サルエイズモデル感染初期におけるMHCクラスIハプロタイプ別のCTL反応優位パターンの解析。第25回日本エイズ学会学術集会、東京、11/30/2011。
- 14) Nakamura M, Takahara Y, Matsuoka S, Matano T. Analysis of cytotoxic T lymphocyte responses under HAART in a macaque AIDS model. The 3rd Korea-Japan Joint Symposium on HIV/AIDS, Seoul, Korea, 12/10/2011.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

