

201421005A・B

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業  
H24-エイズ-一般-005

抗ウイルス宿主因子を基盤とする新規抗 HIV 戦略の開発・確立  
に向けた系統的研究

平成 24～26 年度 総合研究報告書

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

平成 27 年 3 月

研究代表者 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)

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業  
H24-エイズ-一般-005

抗ウイルス宿主因子を基盤とする新規抗 HIV 戦略の開発・確立  
に向けた系統的研究

平成 24～26 年度 総合研究報告書

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

平成 27 年 3 月

研究代表者 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)

## 研究組織

研究者名	分 担	所 属	役 職
足立昭夫	研究代表者	徳島大学 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	教授
岩谷靖雅	研究分担者	国立病院機構 名古屋医療センター	室長
大塚雅巳	研究分担者	熊本大学 大学院生命科学研究部	教授
徳永研三	研究分担者	国立感染症研究所 感染病理部	主任研究官
中山英美	研究分担者	大阪大学 微生物病研究所	准教授
藤田美歌子	研究分担者	熊本大学 薬学部	准教授

## 目 次

### I. 平成 24～26 年度 総合研究報告書

抗ウイルス宿主因子を基盤とする新規抗 HIV 戦略の開発・確立 -----	1
に向けた系統的研究	

研究代表者：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)

研究分担者：岩谷靖雅(名古屋医療センター 臨床研究センター)

大塚雅巳(熊本大学大学院生命科学研究部)

徳永研三(国立感染症研究所感染病理部)

中山英美(大阪大学微生物病研究所)

藤田美歌子(熊本大学薬学部)

II. 平成 24～26 年度 業績一覧 -----	5
----------------------------	---

### III. 平成 26 年度 総括研究報告書

抗ウイルス宿主因子を基盤とする新規抗 HIV 戦略の開発・確立 -----	17
に向けた系統的研究	

研究代表者：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)

### IV. 平成 26 年度 分担研究報告書

1. HIV アクセサリー蛋白質の分子ウイルス学的解析 -----	21
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)	
2. APOBEC3G の発現制御モジュレーターと分解阻害剤の探索 -----	25
岩谷靖雅(名古屋医療センター 臨床研究センター)	
3. 宿主因子に対する制御物質の探索と創製：抗ウイルス宿主因子を -----	29
擬似・制御する分子の開発	
大塚雅巳(熊本大学大学院生命科学研究部)	
4. 新規宿主因子 MARCH8 の HIV-1 複製抑制における分子機構の解明 -----	33
徳永研三(国立感染症研究所感染病理部)	

5. TRIM5  $\alpha$  による脱殻機序の解明とモジュレータの探索 ..... 37  
中山英美(大阪大学微生物病研究所)
6. インターフェロン誘導性新規 Vpx 関連宿主因子の探索と宿主因子 ..... 41  
制御物質の評価: HIV-2 Vpx の機能解析  
藤田美歌子(熊本大学薬学部)

## V. 研究論文抜粋

# I . 平成 24～26 年度 総合研究報告書

研究課題：抗ウイルス宿主因子を基盤とする新規抗 HIV 戦略の開発・確立に向けた系統的研究

課題番号：H 2 4- エイズ- 一般- 0 0 5

研究代表者：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）

研究分担者：岩谷 靖雅（(独)国立病院機構 名古屋医療センター 室長）、大塚 雅巳（熊本大学大学院生命科学研究部 教授）、徳永 研三（国立感染症研究所 主任研究官）、中山 英美（大阪大学微生物病研究所 准教授）、藤田 美歌子（熊本大学薬学部 准教授）

## 1. 研究目的

多剤併用療法の進歩により HIV 感染症の予後は飛躍的に改善されたが、未だ治癒状態には至らず、生涯にわたる服薬の継続が必要とされている。既存の抗 HIV 薬はウイルス複製を阻害するものであり、体内からウイルスを駆逐することはできない。長期の服薬による種々の医学的、社会的問題も顕在化している。これらの状況を克服していくためには、新しいコンセプトに基づく新しい抗 HIV 戦略が開発されなければならない。HIV はヒトでの複製・持続感染に高度に特化したウイルスであり、この特性を主に担うのは HIV-1 のアクセサリー蛋白質（Vif、Vpr、Vpu 及び Nef）であることが報告されている。近年、強力な抗ウイルス活性を示す種々の宿主細胞因子が発見・同定され、HIV は、様々な適応変異や遺伝子組換えを経て、祖先ウイルスから進化しヒトに特化してきたことが明らかにされている。霊長類で見出されているレトロウイルスの排除機構に鑑み、本研究班は、ヒトにのみ増殖性・病原性を示す HIV の特性を規定する抗ウイルス宿主細胞因子（APOBEC3、TRIM5、BST-2/Tetherin、SAMHD1 等）に特に着目する。本研究は、これらの宿主防御因子とその働きを解除する HIV 遺伝子産物（Vif、Gag-CA、Vpu、Vpx 等）の相互作用の分子理解に基づいた次世代型治療戦略の基盤構築を目指す。

## 2. 研究方法

研究目標を達成するため、宿主防御因子・ウイルス解除因子の系統的解析とともに、抗 HIV 薬探索や HIV 霊長類実験感染システムの確立に向けた研究も行う。研究代表者及び各研究分担者が担当する研究プロジェクト

により、各種研究手法を用いる（遺伝子工学、ウイルス学、免疫学、細胞生物学、分子生物学、生化学、有機化学、計算科学、構造生物学等）。

（倫理面への配慮）

本研究は遺伝子組換え実験を含むため、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」を遵守して行う。クラス 3 の病原体 HIV を用いた実験や動物実験（アカゲザル感染実験）は全て実施研究機関の承認を得て行う。ヒト由来臨床材料を用いる研究を行う場合は、関連機関の倫理委員会の承認を得て、提供者本人に十分な説明を行い、承諾を得た上で実施する。

## 3. 研究結果

研究代表者及び研究分担者は緊密に協力・連携して各研究プロジェクトに取組み、研究は着実に進展した。三年間の主な研究成果として、以下の成績を得た。① *vif* mRNA/Vif の発現レベルを決定し、宿主細胞因子 APOBEC3G の抗ウイルス活性に対応する塩基配列 (SA1prox) を HIV-1 ゲノム中央部に同定した (足立)。② アカゲザルで増殖する HIV-1 (HIV-1rmt) の構築に成功し、病原性研究に必要な R5-Env (臨床分離株やサルにおいて病原性を証明された株由来) を持つ数種類の HIV-1rmt クローンも作製した (足立)。③ SAMHD1 の発現のないリンパ球系細胞における HIV-2 複製にも Vpx が必要であることを示した (足立)。④ PPM 配列は HIV-2/SIV Vpx の効率的翻訳に重要であることを明らかにした (足立、藤田)。⑤ Gag-CA の自己重合を標的とした抗 HIV-1 薬の高速スクリーニング系を構築した (足立)。⑥ X 線結晶構造解析により、APOBEC3F CTD (C

末端ドメイン)の分子構造 (2.7Å) の決定に成功した (岩谷)。<sup>⑦</sup>TRIM5 機能を擬似化する化合物 BMMP の標的宿主細胞因子として hnRNP M を同定した (大塚、藤田)。<sup>⑧</sup>HSP70 の発現を誘導する化合物 HPH-1Trt を見出した (大塚、藤田)。<sup>⑨</sup>宿主細胞因子 MARCH8 が HIV-1 粒子のエントリー過程を強力に阻害することを明らかにした (徳永)。<sup>⑩</sup>HIV-1 のマクロファージにおける増殖は SAMHD1 によりある程度抑制されていることを示した (中山)。<sup>⑪</sup>抗ウイルス宿主細胞因子 Mx2 に感受性の HIV-1 がヒトで流行していることを明らかにした (中山)。

#### 4. 考察

本年度も研究が順調に進捗し、種々の抗 HIV-1 宿主因子とその解除ウイルス因子に関する重要な学術的知見が集積された。上記の研究結果に対応させた主な考察事項を以下にまとめた。<sup>①</sup>SA1prox の同定は極めて重要な学術的知見である。APOBEC3G 発現レベルに HIV-1 が SA1prox 配列を変化させることで適応し、その複製、伝播、存続、持続を制御していることが明確に示された。<sup>②</sup>エイズのモデル感染実験に必須のアカゲザルで増殖する HIV-1rmt が作製されたことで、HIV-1 感染エイズ発症型長類モデルの樹立に道が拓けた。<sup>⑤</sup>Gag-CA の重合にその構造安定性が関与していることに着目した、新しい原理に基づくスクリーニング系である。構造安定性は Differential Scanning Fluorimetry (DSF) を用いて比較する。<sup>⑥</sup>今後の創薬に向け極めて大きな成果である。APOBEC3F-Vif の結合に重要なくぼみ構造が明らかにされた。<sup>⑦</sup>siRNA を用いたノックダウン実験から、宿主細胞因子 hnRNP M は Gag との相互作用を介して HIV-1 粒子の感染性制御に関与していると考えられる。<sup>⑧</sup>HSP70 の発現誘導は Vif による APOBEC3G の分解阻害に働くことが報告されているので、大変有意義な研究成果である。<sup>⑨</sup>内在性発現レベルであっても、MARCH8 はウイルス粒子中への Env の取込を強力に阻害する。創薬に向け今後の研究が重要である。<sup>⑩</sup>及び<sup>⑪</sup>SAMHD1 と HIV 複製の関係については更なる解析が必要であることが示された。<sup>⑫</sup>Mx2 の抗 HIV-1 活性が主なウイルス複製の場である CD4 陽性 T 細胞で機能していないことが考えられる。実際、これらの細胞では Mx2 の発現レベルが低いか陰性であることが報告されている。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

極めて新規性及びオリジナリティーの高い「SA1prox 配列の同定」、困難が予想され世界に先駆ける成果となった「APOBEC3F CTD の分子構造の決定」や「アカゲザル指向性 HIV-1rmt の構築」を班研究として報告できたことで、概ね目標をクリアしたと考えている。他の研究成果も新規性、独自性の観点から、学術的価値が非常に高い。APOBEC3F の分子構造は Protein Data Base (PDB) に登録されている (PDB code: 3WUS)。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

上記の通り、本研究の学術的・国際的・社会的意義は非常に高い。分子、細胞及び個体レベルの科学的知見がもたらす学術的・国際的な高評価に加え、Vif、Gag-CA や Env 阻害剤等の創薬に繋がる基盤情報を提示できたことで、社会的にも非常にインパクトの大きい研究成果である。

##### 3) 今後の展望について

現在、治癒を目指す新しいコンセプトに基づいた新しい抗 HIV-1/AIDS 療法の開発が求められている。本研究班は、抗 HIV 宿主細胞因子と HIV 感染に関する学術的知見を輩出することで、新規の抗ウイルス戦略の基盤創出に取組んできた。得られた成果を基に、今後更に研究を進展させていく。アカゲザル HIV-1 実験感染システムでは、宿主の免疫応答を詳細に解析し、臨床検体から得られる情報との対比の下で、Vif 等のウイルス蛋白質の機能や SA1prox と病態進行との相関解析を行なう。構造学的特性が判明したウイルス・細胞因子に関しては、*in silico*系を活用した機能阻害剤のデザインを推進し、創薬へと繋げたい。強い抗ウイルス活性を示す新規宿主細胞因子については、その分子作用機序の解明に努めて創薬の可能性を探る。

これらの基礎研究の積み重ねにより、本研究班の研究代表者と研究分担者は新しいコンセプトに基づく新しい抗 HIV 戦略の開発・確立を目指す。

#### 6. 結論



創薬に直結する APOBEC3F の構造決定に成功した。抗 Gag-CA 剤の高速探索系も構築した。また、ウイルス複製制御に関与する種々のウイルス・細胞因子等 (SA1prox、MARCH8、hnRNP M、BMMP 及び HPH-1Trt) を同定・解析した。更に、ウイルス複製、免疫応答、病態進行、ウイルス病原性発現機構の科学的理解に必須なアカゲザル感染実験のための HIV-1 クローン (HIV-1rmt) の構築にも成功した。

この他、HIV Gag-CA に結合する抗ウイルス因子である TRIM5 蛋白質群や Mx2 についても研究が進展した。TRIM5 蛋白質群に関する成果は上記の HIV-1rmt の構築に反映されている。HIV-2 Vpx と相互作用する細胞因子の同定には至らなかったが、その翻訳効率を制御する Vpx 内配列の同定、また、Vpx と宿主細胞因子 SAMHD1 との関係を明確にするなど、多くの新知見を報告することができた。

## 7. 健康危険情報

該当事項なし。

## 8. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1) 特許出願中 (藤田、大塚ら)

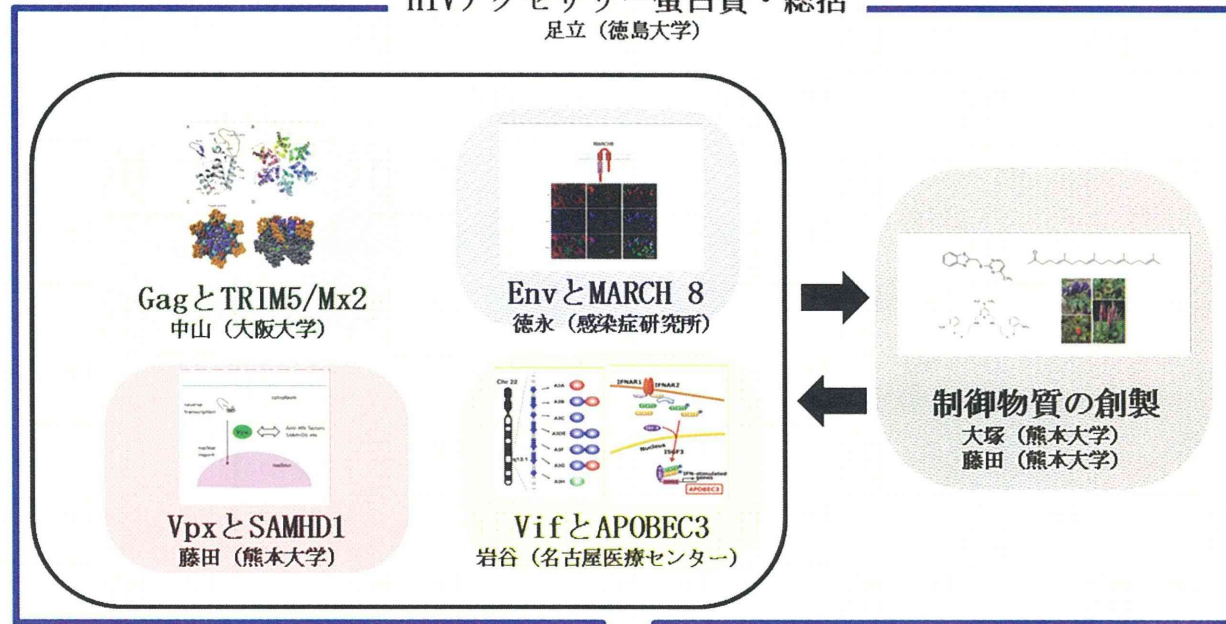
発明の名称: HSP70 を誘導する金属キレーター

出願日: 2015 年 3 月 3 日

出願番号: 特願 2015-41082

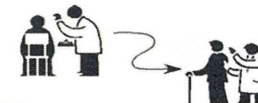
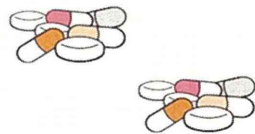
抗ウイルス宿主因子を基盤とする新規抗HIV戦略の開発・確立に向けた系統的研究

HIVアクセサリ蛋白質・総括  
足立 (徳島大学)



抗 HIV 宿主因子とHIV 感染に関する学術的知見を輩出

治癒を目標とする  
次世代型治療戦略の基盤創出



## Ⅱ. 平成 24～26 年度 業績一覽

研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
足立 昭夫					
<u>Adachi A.</u> , and Miura T.	Animal model studies on viral infections.	Frontiers in Microbiology	5	672	2014
Nomaguchi M, Nakayama EE, Yokoyama M, Doi N, Igarashi T, Shioda T, Sato H, and <u>Adachi A.</u>	Distinct combinations of amino acid substitutions in N-terminal domain of Gag-capsid afford HIV-1 resistance to rhesus TRIM5 $\alpha$ .	Microbes and Infection	16	936-944	2014
Doi N, <u>Adachi A.</u> , and Nomaguchi M.	Growth properties of macaque-tropic HIV-1 clones carrying <i>vpx/vpr</i> genes from simian immunodeficiency viruses in place of their <i>vpr</i> regions.	Journal of Medical Investigation	61	374-379	2014
Nomaguchi M, Doi N, and <u>Adachi A.</u>	Virological characterization of HIV-2 <i>vpx</i> gene mutants in various cell systems. <i>Microbes Infect.</i>	Microbes and Infection	16	695-701	2014
Nomaguchi M, Miyake A, Doi N, Fujiwara S, Miyazaki Y, Yokoyama M, Tsunetsugu-Yokota Y, Sato H, Masuda T, and <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, Fujita M, Fujino H, Koga R, Kawamura S, Otsuka M, Ode H, Iwatani Y, Sakai Y, Doi N, Nomaguchi M, <u>Adachi A.</u> , and 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	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

T, Igarashi T, Sato H, and <u>Adachi A.</u>					
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, and 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, and <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
Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Saito A, Akari H, Yasutomi Y, Matano T, Sato H, <u>Adachi A</u>	Gag-CA Q110D mutation elicits TRIM5-independent enhancement of HIV-1mt replication in macaque cells. (NM and YM equally contributed to this work).	Microbes and Infection	15	56-65	2013
Miyakawa, K., Sawasaki, T., Matsunaga, S., Tokarev, A., Quinn, G., Kimura, H., Nomaguchi, M., <u>Adachi, A.</u> , Yamamoto, N., Guatelli, J., and 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
Fujita, M., Nomaguchi, M., <u>Adachi, A.</u> , and Otsuka M	SAMHD1-dependent and -independent functions of HIV-2/SIV Vpx protein.	Frontiers in Microbiology	3	297	2012
Nomaguchi, M., Fujita, M., Miyazaki, Y., and <u>Adachi A.</u>	Viral tropism.	Frontiers in Microbiology	3	281	2012
Nomaguchi M, Doi N, Matsumoto Y, Sakai Y, Fujiwara S, and <u>Adachi A.</u>	Species tropism of HIV-1 modulated by viral accessory proteins.	Frontiers in Microbiology	3	267	2012
岩谷 靖雅					
Sakurai D, <u>Iwatani Y</u> , Ohtani H, Naruse T, Terunuma H, Sugiura W, and Kimura A.	<i>APOBEC3H</i> polymorphisms associated with the susceptibility to HIV-1 infection and AIDS progression in Japanese.	Immunogenetics		in press	2015

Mitra M, Singer D, Mano Y, Hritz J, Nam G, Gorelick RJ, Byeon IJ, Gronenborn AM, <u>Iwatani Y</u> , and Levin JG.	Sequence and structural determinants of human APOBEC3H deaminase and anti-HIV-1 activities.	Retrovirology	12	3	2015
Imahashi M, Izumi T, Watanabe D, Imamura J, Matsuoka K, Ode H, Masaoka T, Sato K, Kaneko N, Ichikawa S, Koyanagi Y, Takaori-Kondo A, Utsumi M, Yokomaku Y, Shirasaka T, Sugiura W, <u>Iwatani Y</u> , and Naoe T.	Lack of Association between Intact/Deletion Polymorphisms of the APOBEC3B Gene and HIV-1 Risk.	PLoS One	9	e92861	2014
Shiino T, Hattori J, Yokomaku Y, <u>Iwatani Y</u> , and Sugiura W.	Japanese Drug Resistance HIVSN: Phylodynamic analysis reveals CRF01_AE dissemination between Japan and neighboring Asian countries and the role of intravenous drug use in transmission.	PLoS One	9	e102633	2014
Chaurasiya KR, McCauley MJ, Wang W, Qualley DF, Wu T, Kitamura S, Geertsema H, Chan DSB, Hertz A, <u>Iwatani Y</u> , Levin JG, Musier-Forsyth K, Rouzina I, and Williams MC.	Oligomerization transforms human APOBEC3G from an efficient enzyme to a slowly dissociating nucleic acid binding protein.	Nature Chemistry	6	28-33	2014
Miyake A, Fujita M, Fujino H, Koga R, Kawamura S, Otsuka M, Ode H, <u>Iwatani Y</u> , Sakai Y, Doi N, Nomaguchi N, Adachi A, and Miyazaki Y.	Poly-proline motif in HIV-2 Vpx is critical for its efficient translation.	Journal of General Virology	95	179-189	2014
Tu E, Swenson LC, Land S, Pett S, Emery S, Marks K, Kelleher AD, Kaye S, Kaiser R, Schuelter E,	Results of external quality assessment for proviral DNA testing of HIV tropism in the Maraviroc Switch collaborative	Journal of Clinical Microbiology	51	2063-2071	2013

Harrigan R on behalf of <u>the MARCH Laboratory Group</u> and the MARCH Study Group.	study.				
Saito A, Nomaguchi M, Kono K, <u>Iwatani Y</u> , Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, Nakayama EE, and 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, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Miyakawa K, Ryo A, Ode H, <u>Iwatani Y</u> , Miura T, Igarashi T, Sato H, and 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
北村紳悟、岩谷靖雅	HIV アクセサリータンパク質の機能	ウイルス	63	187-198	2013
Hergott CB, Mitra M, Guo J, Wu T, Miller JT, Iwatani Y, Gorelick RJ, and Levin JG.	Zinc finger function of HIV-1 nucleocapsid protein is required for removal of 5'-terminal genomic RNA fragments: A paradigm for RNA removal reactions in HIV-1 reverse transcription.	Virus Research	171	346-355	2013
Jahanbakhsh F, Ibe S, Hattori J, Monavari SHR, Matsuda M, Maejima M, <u>Iwatani Y</u> , Memarnejadian A, Keyvani H, Azadmanesh K, and Sugiura W.	Molecular epidemiology of HIV-1 infection in Iran: genomic evidence of CRF35_AD predominance and CRF01_AE infection among individuals associated with injection drug use.	AIDS Research and Human Retroviruses	29	198-203	2013
Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, and <u>Iwatani Y</u> .	The APOBEC3C crystal structure and the interface for HIV-1 Vif binding.	Nature Structural & Molecular Biology	19	1005-1010	2012

Bunupuradah T, Imahashi M, Iampornsint T, Matsuoka K, <u>Iwatani Y</u> , Puthanakit T, Ananworanich J, Sophonphan J, Mahanontharit A, Naoe T, Vonthanak S, Phanuphak P, Sugiura W, on behalf of the Predict Study Team.	Association of APOBEC3G genotypes and CD4 decline in Thai and Cambodian HIV-infected children with moderate immune deficiency.	AIDS Research and Therapy	9	34	2012
Imahashi M, Nakashima M, and <u>Iwatani Y</u> .	Antiviral mechanism and biochemical basis of the human APOBEC3 family.	Frontiers in Microbiology	3	250	2012
大塚 雅巳					
Tateishi H, Anraku K, Koga R, Okamoto Y, Fujita M, and <u>Otsuka M</u> .	Design and synthesis of lipid-coupled inositol 1,2,3,4,5,6-hexakisphosphate derivatives exhibiting high-affinity binding of the HIV-1 MA domain.	Organic & Biomolecular Chemistry	12	5006-5022	2014
Miyake A, Fujita M, Fujino H, Koga R, Kawamura S, <u>Otsuka M</u> , Ode H, Iwatani Y, Sakai Y, Doi N, Nomaguchi M, Adachi A, and Miyazaki Y.	Poly-proline motif in HIV-2 Vpx is critical for its efficient translation.	Journal of General Virology	95	179-189	2014
Ashizawa T, Miyata H, Iizuka A, Komiyama M, Oshita C, Kume A, Nogami M, Yagoto M, Ito I, Oishi T, Watanabe R, Mitsuya K, Matsuno K, Furuya T, Okawara T, <u>Otsuka M</u> , Ogo N, Asai A, Nakasu Y, Yamaguchi K, and Akiyama Y.	Effect of the STAT3 inhibitor STX-0119 on the proliferation of cancer stem-like cells derived from recurrent glioblastoma.	International Journal of Oncology	43	219	2013
Sharma RK, <u>Otsuka M</u> , Gaba G, and Mehta S.	Inhibitors of transcription factor nuclear factor-kappa beta (NF- $\kappa$ B)-DNA binding.	RSC Advances	3	1282-1296	2013
Abe M, Eto M, Yamaguchi K, Yamasaki	Clathrate formation of Diels-Alder adduct of	Tetrahedron	68	3566-3576	2012



M, Misawa J, Yoshitake Y, <u>Otsuka M</u> , and Harano K.	phencyclone and acenaphthylene. Key role of CH/ $\pi$ and bidentate CH/O interactions of the phenanthrene ring in construction of host framework.				
Yamakawa N, Suemasu S, Okamoto Y, Tanaka K, Ishihara T, Asano T, Miyata K, <u>Otsuka M</u> , and Mizushima T.	Synthesis and biological evaluation of derivatives of 2-{2-fluoro-4-[(2-oxocyclophenyl) methyl]phenyl} propanoic acid: nonsteroidal anti-inflammatory drugs with low gastric ulcerogenic activity.	Journal of Medicinal Chemistry	55	5143-5140	2012
Fujita M, Nomaguchi M, Adachi A, and <u>Otsuka M</u> .	SAMHD1-dependent and -independent functions of HIV-2/SIV Vpx protein.	Frontiers in Microbiology	3	297	2012
Suemasu S, Yamakawa N, Ishihara T, Asano T, Tahara K, Tanaka K, Matsui H, Okamoto Y, <u>Otsuka M</u> , Takeuchi K, Suzuki H, and Mizushima T.	Identification of a unique nsaid, fluoro-loxoprofen with gastroprotective activity.	Biochemical Pharmacology	84	1470-1481	2012
徳永 研三					
Kikuchi T, Iwabu Y, Tada T, Kawana-Tachikawa A, Koga M, Hosoya N, Nomura S, Brumme ZL, Jessen H, Pereyra F, Piechocka-Trocha A, Walker BD, Iwamoto A, <u>Tokunaga, K</u> (co-corresponding author), and Miura, T.	Anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif protein is attenuated in elite controllers.	Journal of Virology	89	in press	2015
Zhou D, Wang Y, <u>Tokunaga K</u> , Huang F, Sun B, and Yang, R.	The HIV-1 accessory protein Vpr induces the degradation of the anti-HIV-1 agent APOBEC3G through a VprBP-mediated proteasomal pathway.	Virus Research	195	25-34	2015
Utachee P, Isarangkura-na-ayuthaya	Impact of amino acid substitutions in the V2 and C2	Retrovirology	11	32	2014

P, <u>Tokunaga K</u> , Ikuta K, Takeda N, and Kameoka, M.	regions of human immunodeficiency virus type 1 CRF01_AE envelope glycoprotein gp120 on viral neutralization susceptibility to broadly neutralizing antibodies specific for the CD4 binding site.				
多田卓哉、徳永研三	抗ウイルス宿主因子 BST-2/tetherin とそれに拮抗するウイルス蛋白の分子間対決 Molecular Confrontation between the Host Restriction Factor BST-2/Tetherin and Its Viral Antagonists.	日本エイズ学会誌 The Journal of AIDS Research.	16	126-136	2014
Koyama T, Sun B, <u>Tokunaga K</u> , Tatsumi M, and Ishizaka Y.	DNA damage aids HIV-1 infection of macrophages by overcoming integrase inhibition.	Retrovirology	10	21	2013
Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, Hiyoshi-Yoshidomi Y, Hashimoto M, <u>Tokunaga K</u> , and Suzu S.	Characteristics of IFITM, the newly identified IFN-inducible anti-HIV-1 family proteins.	Microbes and Infection	15	280-290	2013
Fujita, H., Iwabu, Y., <u>Tokunaga, K.</u> (co-corresponding author), and Tanaka, Y.	Membrane-associated RING-CH (MARCH) 8 mediates the ubiquitination and lysosomal degradation of the transferrin receptor.	Journal of Cell Science	126	2798-2809	2013
Tada T, Kadoki M, Liu Y, <u>Tokunaga K</u> (co-corresponding author), and Iwakura Y.	Transgenic expression of the human LEDGF/p75 gene relieves the species barrier against HIV-1 infection in mouse cells.	Frontiers in Microbiology	4	377	2013
Koyama T, Arias JF, Iwabu Y, Yokoyama M, Fujita H, Sato H, and <u>Tokunaga K</u> (corresponding author).	APOBEC3G oligomerization is associated with the inhibition of both Alu and LINE-1 retrotransposition.	PLoS One	8	e84228	2013
Fujita H, Fujimoto K, <u>Tokunaga K</u> , and Tanaka Y.	Intracellular Logistics of BST-2/Tetherin.	Current HIV Research	10	321-326	2012

Arias JA, Iwabu Y, and <u>Tokunaga K.</u>	Sites of action of HIV-1 Vpu in BST-2/tetherin downregulation.	Current HIV Research	10	283-291	2012
<u>Tokunaga K.</u>	HIV-1 Vpu and BST-2/tetherin: Enemies at the Gates.	Current HIV Research	10	275-276	2012
Arias JA, Koyama T, Kinomoto M, and <u>Tokunaga K.</u>	Retroelements versus APOBEC3 family proteins: No great escape from the magnificent seven.	Frontiers in Microbiology	3	275	2012
Zheng Y-H, Jeang K-T, and <u>Tokunaga K.</u>	Host Restriction Factors in Retroviral Infection: Promises in Virus-Host Interaction.	Retrovirology	9	112	2012
中山 英美					
Takeda E, Kono K, Hulme AE, Hope TJ, <u>Nakayama EE</u> , and Shioda T.	Fluorescent image analysis of HIV-1 and HIV-2 uncoating kinetics in the presence of old world monkey TRIM5 $\alpha$ .	PLoS One		in production	2015
Hayasaka H, Kobayashi D, Yoshimura H, <u>Nakayama EE</u> , Shioda T, and Miyasaka M.	The HIV-1 gp120/CXCR4 axis promotes CCR7 ligand-dependent CD4 T cell migration: CCR7 homo- and CCR7/CXCR4 hetero-oligomer formation as a possible mechanism for up-regulation of functional CCR7.	PLoS One	10	e0117454	2015
Nomaguchi M, <u>Nakayama EE</u> , Yokoyama M, Doi N, Igarashi T, Shioda T, Sato H, and Adachi A.	Distinct combinations of amino acid substitutions in N-terminal domain of Gag-capsid afford HIV-1 resistance to rhesus TRIM5 $\alpha$ .	Microbes and Infection	16	936-944	2014
Taya K, <u>Nakayama EE</u> , and 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, and	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

Adachi A.					
Kono K, Takeda E, Tsutsui H, Kuroishi A, Hulme AE, Hope TJ, Nakayama EE, and 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, Nakayama EE, and 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, and 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
Nakayama EE, Nakajima T, Kaur G, Mimaya JI, Terunuma H, Mehra N, Kimura A, and Shioda T.	A naturally occurring single amino acid substitution in human TRIM5 $\alpha$ linker region affects its anti-HIV-1 activity and susceptibility to HIV-1 infection.	AIDS Research and Human Retroviruses	29	919-924	2013
Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Saito A, Akari H, Yasutomi Y, Matano T, Sato H, and Adachi A.	Gag-CA Q110D mutation elicits TRIM5-independent enhancement of HIV-1mt replication in macaque cells.	Microbes and Infection	15	56-65	2013
Likanonsakul S, Rattanatham T, Feangvad S, Uttayamakul S, Prasithsirikul W, Srisopha S, Nitiyanontakij R, Tengtrakulcharoen P, Tarkowski M, Riva A, Nakayama EE, and Shioda T.	Polymorphisms in <i>Fas</i> gene is associated with HIV-related lipotrophy in Thai patients.	AIDS Research and Human Retroviruses	29	142-150	2013
Miyamoto T, Nakayama EE, Yokoyama M, Ibe S, Takehara S, Kono K,	The cauboxyl-terminus of human immunodeficiency virus type 2 circulating recombinant	PLoS One	7	e47757	2012