

II. 分担研究報告

1. 感染性分子クローンをを用いた新型変異 HIV-1 のウイルス学的解析

研究分担者：村上 努（国立感染症研究所 エイズ研究センター 室長）
駒野 淳（国立病院機構名古屋医療センター）
研究協力者：藤野真之（国立感染症研究所 エイズ研究センター）
研究代表者：川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）

研究要旨

大阪府の南部で局地的に新型変異を有する HIV-1 感染者の増加が検出された。中には、ウイルスに対する抗体価が上昇するまでの期間が長く、病期進行が早い事を示唆するセロネガティブ感染例も含まれていた。臨床的な見地から、新型変異 HIV-1 の感染が感染者の病態を早く進行させる可能性が示唆される。HIV-1 感染症の病期進行はウイルスと宿主因子が密接に絡み合うが、疫学的に同時多発的に症例群が認められたことからウイルス因子が強く疑われる。しかし、直接的に変異が持つ病態への関与を感染者で解析する事は困難である。そこで本研究では、新型変異 HIV-1 を遺伝的に特徴づける特徴的な Gag/Pol の p6 ドメインへの挿入変異と Integrase (IN) C 末端と Vif N 末端の ORF が重複する部位への遺伝的变化を分子クローンに導入して、in vitro でウイルス学的な性質がどのように変化するかを検討した。その結果、IN/Vif 変異が HIV-1 の増殖を負に制御すること、ウイルス粒子への APOBEC3G 取り込みと感染価を低下させることが明らかになった。これは臨床的な知見から直感的に推定されるウイルスの性質と必ずしも一致しない。臨床分離株を利用した実験結果と乖離があることから、上記の表現形を補償する変異の存在が示唆される。新型変異 HIV-1 をもとにした分子クローンでの解析が必要と思われる。また、2 つの変異以外に地域で流行する近縁のウイルス株との遺伝的な違いを系統的に調査する必要がある。

A. 研究目的

大阪府の南部で局地的に新型変異を有する HIV-1 感染者の増加が検出された。中には、ウイルスに対する抗体価が上昇するまでの期間が長く、病期進行が早い事を示唆するセロネガティブ感染例も含まれていた。臨床的な見地から、新型変異 HIV-1 の感染が感染者の病態を早く進行させる可能性が示唆される(1)。HIV-1 感染症の病期進行はウイルスと宿主因子が密接に絡み合うが、疫学的に同時多発的に症例群が認められたことからウイルス因子が強く疑われる。しかし、直接的に変異が持つ病態への関与を感染者で解析する事は困難である。そこで本研究では、新型変異 HIV-1 を遺伝的に特徴づける共通する特徴的な Gag/Pol の p6 ドメインへの挿入変異と Pol の Integrase (IN) の C 末端領域で Vif の N 末端と重複する部分の遺伝的变化を標準的な分子クローンに導入して、in vitro での実験系でウイルス学的な性質がどのように変化するかを検討した。Gag の p6 ドメインはウイルスの出芽に関連することが知られている。IN はウイルスのゲノムを宿主染色体に組み込む活性を持ち、細胞への侵入効率に影響を及ぼすと想定される。臨床像から新型変異 HIV-1 感染による病態進行が早いことを考えると、変異によってウイルスの複製効率

が高くなっていることが想定される。具体的には出芽効率または侵入効率の増加である。これを評価するため、新型変異を有する分子クローンと持たないものを比較して、変異がウイルスの遺伝子発現、粒子形成、侵入、感染価におよぼす影響についてそれぞれ検討した。

一方、IN 変異は Vif の K22N 変異でもある。Vif は宿主の抗 HIV-1 因子として知られる APOBEC3G (A3G) と相互作用する。A3G は HIV-1 粒子に取り込まれ、感染する際にそのデアミナーゼ酵素活性によってウイルスゲノムに過剰な G-to-A 変異を増強し、結果的にウイルスゲノムの integrity を損なわせることで感染性を失わせ、抗 HIV-1 活性を発揮する。HIV-1 は感染細胞内で Vif を発現し A3G 分解を誘導する。これによって、ウイルス粒子への A3G 取り込みを制限し、A3G による増殖抑制を回避する。もし IN/Vif 変異により A3G 分解活性が亢進していれば、新型変異 HIV 感染者における早い病態進行を説明する一つの要因になると推測される。そこで、Vif の K22N 変異でもある IN 変異が APOBEC3G (A3G) の分解能に与える影響についても検討を行った。

B. 研究方法

1) 標準的な HIV-1 の分子クローン NL4-3 をも

とに変異体作成を試みた。まず、コレセプター指向性を臨床分離株の R5-tropic にあわせるため、NL4-3 の envelop (Env) を AD8 に置き換えた NL(AD8) を作出し、これを鋳型にした (2, 3)。新型変異 HIV のもつ 2 つの signature 変異を順次遺伝子工学的な操作で導入した。一つ目の変異は Gag の p6 ドメインをコードする領域で、出芽に機能する PTAP モチーフのすぐ上流に位置する 15 ヌクレオチド挿入変異である (p6 変異)。具体的には 5' - CAG AGC AGA CCA GAG -3' の挿入変異で、この結果 Gag の p6 ドメインに 5 アミノ酸 N-QSRPE-C が挿入される。この変異により、Pol の p6 部分にも 5 アミノ酸 N-EQTRA-C が挿入される。2 つめの変異は Pol/Vif 領域での T→C と A→T 点変異で、前者の変異により Pol のストップコドン TAG が CAG になるため、本来ないはずの 4 アミノ酸 N-QNME-C が IN の C 末端に付加される (IN 変異)。後者の変異により 4 アミノ酸の後にストップコドン TAG ができる。後者の変異は Vif の ORF で AAA (K) が AAT (N) に変化させる。以上の 2 つの変異を単独で持つ NL(AD8) p6 変異株、IN 変異株と、同時に 2 つ持つ NL(AD8) p6/IN 変異株を作出した。

2) NL(AD8) 野生株、p6 変異のみを持つ変異株、IN 変異のみを持つ変異株、同時に 2 つの変異持つ NL(AD8) p6/IN 変異株の分子クローンプラスミドを 293T 細胞にリポフェクション法にて導入しウイルスの産生を誘導した。細胞におけるウイルス蛋白質の発現、プロセッシング、ウイルス産生量、ウイルス粒子におけるウイルスタンパク質のプロセッシング、Env 蛋白質の取込みをウエスタンブロッティングで検討した。さらに、産生ウイルスの感染価を TZM-b1 細胞を用いて評価した。

3) 上記のように調製したウイルスを PM1/CCR5 細胞に感染させ、経時的に培養上清を採取し、その p24 抗原濃度を ELISA にて測定し、ウイルス複製能を評価した。

4) A3G の哺乳類細胞発現プラスミドを NL(AD8) 野生株、p6 変異株、IN (VifK22N) 変異株、NL4-3vif 欠損株の分子クローンプラスミドとそれぞれ 293T 細胞にコトランスフェクトしウイルスの産生を誘導した。細胞におけるウイルス蛋白質と A3G の発現、Gag 蛋白質のプロセッシング、ウイルス産生量、ウイルス粒子におけるウイルスタンパク質のプロセッシング、Env 蛋白質および A3G の取込みをウエスタンブロッティングで、産生ウイルスの感染価を TZM-b1 細胞を用いて測定した。

5) 新型変異 HIV-1 の臨床分離株と非新型変異株の代表的な数株を PBMC で増殖させ、ウイルス抗原量と感染価を経時的に測定して増殖能

力を評価した。また、新型 HIV-1 株ウイルス粒子への A3G 取込みを PBMC で培養し増殖させた 2 株のウイルスで評価した。PBMC におけるウイルスの調製は共同研究者の森 (大阪府立公衆衛生研究所) が行い、増殖させたウイルスを含む培養上清を 20% スクロースクッションに重層した超遠心で回収し、ウエスタンブロッティング用の溶解液に懸濁した。ウイルス粒子中の Gag 蛋白質と APOBEC3G をウエスタンブロッティングによって検出した。非新型臨床分離 HIV-1 株と比較するため、それぞれ 2 株ずつの検体を調整した。p24 抗原量は ELISA によって評価した。

(倫理面への配慮)

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た。

C. 研究結果

1) 新型変異 HIV-1 に共通する特徴的な p6 または IN の遺伝的变化を単独で、または両方を有する 3 種の変異株は 293T 細胞におけるウイルス蛋白質の発現、プロセッシング、ウイルス産生量、ウイルス粒子におけるウイルスタンパク質のプロセッシング、Env 蛋白質の取込みは野生型と大きな差異を認めなかった (図 1、図 2)。ウイルス抗原量あたりのウイルス感染価を TZM-b1 細胞に感染した際に誘導されるリンフェラーゼ活性で評価すると 3 種の変異株は野生型と大きな差異を認めなかった (図 3)。IN 変異株において T 細胞株におけるウイルス複製能の明らかな低下が認められた (図 4)。PBMC においても同様であった。しかし、新型変異 HIV-1 の臨床分離株は PBMC で非新型変異株と同等の増殖能を示した (data not shown)。

2) 分子クローンによる解析では A3G 強制発現細胞から産生された IN (VifK22N) 変異株ではウイルス粒子への A3G 取込み阻止能が NL(AD8) 野生株のそれと比較して顕著に低下していた。一方、p6 変異株ではそのような違いは認められなかった (図 5)。IN (VifK22N) 変異株では、A3G 強制発現細胞から産生されたウイルス粒子の感染価が野生株のそれと比較して顕著に低下していた (図 6)。一方、細胞における A3G の発現量は p6 変異株、IN (VifK22N) 変異株とも野生株と比較して増減が認められなかった (図 7)。

3) 新型変異 HIV-1 株と非新型の臨床分離株において PBMC で増殖させたウイルス粒子には A3G の取込みが検出された。しかし取込み量はウイルスの抗原量で標準化すると大きな差異は認められなかった (図 8)。

D. 考察

臨床的に病態進行が早いことから、ウイルス

因子がこの原因だと仮定すると新型変異 HIV-1 はウイルス増殖が亢進していると直感的に推定され、その責任領域は遺伝的にこのウイルスを特徴付ける 2 つの変異のうちのどちらかまたは両方と思われた。しかし、この仮説は否定的であった。IN/Vif 変異により A3G 分解活性が亢進する仮説も否定的となった。病態進行の早さとウイルス複製能の低さが関連する可能性は完全に否定できないが、in vivo による実験を要するため本研究のアプローチでは検証できない。

2 つの変異の中で、IN/Vif 変異がウイルス粒子への APOBEC3G 取込み量の漸増と感染価の低下を引き起し、HIV-1 の増殖を負に制御することが明らかになった。ウイルス粒子に一定量の A3G 取込があっても大きな障害にはならないという興味深い現象が捉えられた一方、臨床分離株での解析で T 細胞株や PBMC における HIV-1 増殖は変異によって影響を受けなかった(共同研究者の森(大阪府立公衆衛生研究所)の実験結果)。さらに、分子クローンによる解析では新型 HIV-1 に特徴的な IN (VifK22N) 変異を導入した場合にウイルス粒子への A3G 取込み量が漸増し(図 5)、感染性への負の影響も観察されたが(図 6)、臨床分離株においては新型と非新型 HIV-1 株との間にウイルス粒子への A3G の取込み量が同程度だった(図 8)。これは、臨床分離株において、IN/Vif による複製への負の影響を代償する変異が存在する可能性を示唆する。ウエスタンブロッティングでは評価できない小さな A3G の量変化があった可能性は否定できないが、細胞内で A3G の分解に明確な差がないにも関わらずウイルス粒子への取り込み量に差があることから、Vif には A3G の分解とは別にウイルス粒子への取り込みだけを制御するメカニズムがあるかもしれない。

臨床分離株による表現型が分子クローンモデルで再現できないことは Vpu などでも報告されているが、どのような変異で齟齬が生じるかについては明確な法則性はない。Vif に関して詳細な解析は新型変異ウイルスの分子クローンを作出して forward genetics を実施する必要があると思われた。

E. 結論

新型変異 HIV に共通する特徴的な p6 および IN/Vif の遺伝的変化のみで新型変異 HIV 感染者に特徴的な早い病期の進行を説明するのは困難と思われる。

F. 健康危機情報

特に無し。

G. 発表論文等

(英文)

1. Takeda S, Takizawa M, Miyauchi K, Urano E, Fujino M, Murakami T, Murakami T, and Komano J. : Conformational Properties of the Third Variable Loop of HIV-1AD8 Envelope Glycoprotein in the Liganded Conditions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 475(1): 113-118, 2016.
2. Hikichi, Y, Yokoyama M, Takemura T, Fujino F, Kumakura S, Maeda Y, Yamamoto N, Sato H, Matano T, and Murakami T. : Increased HIV-1 Sensitivity to Neutralizing Antibodies by Mutations in The Env V3-Coding Region for Resistance to CXCR4 Antagonists. *J. Gen. Virol.* 97(9): 2427-2440, 2016.
3. Mizuguchi T, Ohashi N, Matsumoto D, Komoriya M, Hashimoto C, Nomura W, Yamamoto N, Murakami T, and Tamamura H: Conjugation of cell-penetrating peptides leads to identification of anti-HIV peptides from matrix proteins. *Biopolymers: Peptide Science* DOI: 10.1002/bip.22920, 2016.
4. Urano E, Miyauchi K, Kojima Y, Hamatake M, Ablan SD, Fudo S, Freed EO, Hoshino T, Komano J. A triazinone derivative inhibits HIV-1 replication by interfering with reverse transcriptase activity. *ChemMedChem*. In press. DOI: 10.1002/cmdc.201600375
5. Kozaki T, Komano J, Kanbayashi D, Takahama M, Misawa T, Satoh T, Takeuchi O, Kawai T, Shimizu S, Matsuura Y, Akira S, Saitoh T. Mitochondrial damage elicits a TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase-mediated antiviral response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. In press.
6. Nakata K, Takeda S, Tanaka A, Kwang J, Komano J. Antiviral activity of acid beta-glucosidase 1 on enterovirus 71, a causative agent of Hand-Foot-Mouth disease (HFMD). *J Gen Virol*. In press.
7. Mizuguchi, T., N. Ohashi, W. Nomura, M. Komoriya, C. Hashimoto, N. Yamamoto, T. Murakami, and H. Tamamura. Conjugation of cell-penetrating peptides leads to identification of anti-HIV peptides from matrix proteins. *Bioorg. Med. Chem.* 23(15), 4423-4427, 2015.

8. Mori H, Kojima Y, Kawahata T, Matuura M, Uno K, Komano J. A cluster of rapid disease progressors upon primary HIV-1 infection shared a novel variant with mutations in the p6gag/pol and pol/vif genes. *AIDS*. 2015 Aug 24;29(13):1717-9.
 9. Kojima Y, Kawahata T, Mori H, Furubayashi K, Taniguchi Y, Itoda I, Komano J. Identification of novel recombinant forms of hepatitis B virus generated from genotypes Ae and G in HIV-positive Japanese MSM. *AIDS Res Human Retroviruses*. 2015 Jul;31(7):760-767.
 10. Takeda S, Hisano M, Komano J, Yamamoto H, Sago H, Yamaguchi K. Influenza vaccination during pregnancy and its usefulness to mothers and their young infants (Review). *J Infect Chemother*. 2015 Apr;21(4):238-46. doi: 10.1016/j.jiac.2015.01.015. Epub 2015 Feb 7
 11. Nakata K, Kashiwagi M, Masuda M, Shigehara S, Oba C, S, Kase T, Komano J*. A child with acute encephalopathy associated with quadruple virsl infection. *Front Pediatr*. 2015 Apr 2;3:26. doi: 10.3389/fped.2015.00026. eCollection 2015.
 12. Kurata T, Kanbayashi D, Nishimura H, Komano J, Kase T, Takahashi K. Increased reports of measles in a low endemic region of Japan during a rubella outbreak in 2013. *Am J Infect Control*. 2015 Jun 1;43(6):653-5. doi: 10.1016/j.ajic.2015.02.022. Epub 2015 Apr 1.
 13. Takeda S, Hisano M, Komano J, Yamamoto H, Sago H, Yamaguchi K. Influenza vaccination during pregnancy and its usefulness to mothers and their young infants (Review). *J Infect Chemother*. 2015 Apr;21(4):238-46. doi: 10.1016/j.jiac.2015.01.015. Epub 2015 Feb 7
 14. Sakon N, Yamazaki K, Nakata K, Kanbayashi D, Yoda T, Mantani M, Kase T, Takahashi K, Komano J. Impact of Herd Immunity on the Circulatory Dynamism of Norovirus: A 10-year Longitudinal Study of Viral Acute Gastroenteritis. *J Infect Dis*. 2015 Mar 15;211(6):879-88. doi: 10.1093/infdis/jiu496. Epub 2014 Sep 9. doi: 10.1089/AID.2014.0281. Epub 2015 May 4.
 15. Kurata T, Kanbayashi D, Kinoshita H, Arai S, Matsui Y, Fukumura K, Matsumoto H, Odaira F, Murata A, Konishi M, Yamamoto K, Nakano R, Ohara T, Otsuru E, Komano J, Kase T, Takahashi K. Late onset of vaccine-associated measles in an adult with severe clinical symptoms: a case report. *Am J Med*. 2014 Apr;127(4):e3-4.
 16. Matsui M, Shindo K, Izumi T, Io K, Shinohara M, Komano J, Kobayashi M, Kadowaki N, Harris RS, Takaori-Kondo A. Small molecules that inhibit Vif-induced degradation of APOBEC3G. *Virol J*. 2014 Jul 1;11(1):122.
 17. Kurata T, Kanbayashi D, Komano J, Kase T, Takahashi K. Pitfalls of National Surveillance Systems for Vaccine-associated Measles. *Am J Med*. 2014 Apr;127(4):e3-4. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.10.015. Epub 2013 Nov 7.
- (和文)
1. 左近直美、駒野 淳. ノロウイルスの流行と集団免疫. 病原微生物検出情報 Infectious Agents Surveillance Report (IASR) Vol. 38 No. 1 (No.443) pp10-11. (2017)
 2. 左近直美、駒野 淳. ノロウイルスの流行と遺伝子型 (総説). 日本食品微生物学会雑誌 (Jpn J Food Microbiol). 2016. 33(3);74-106.
 3. HIV 感染症の治癒を目指して 村上 努. *The Journal of AIDS Research* 17(2), 71-77, 2015.
- (口頭発表) -国内
1. Yuta Hikichi, Eri Takeda, Masayuki Fujino, Eric O Freed, Emi Nakayama, and Tsutomu Murakami. Characterization of Matrix Mutants that Show Post-entry Defects in the HIV-1 Replication Cycle. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016 年 10 月 23 日-25 日.
 2. 宮川 敬、松山慎一郎、村上 努、梁 明秀. NanoBRET 法を用いた生細胞内 HIV-1 Gag の多量体化解析および結合宿主因子探索. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 鹿児島, 2016 年 11 月 24 日-26 日.
 3. 引地優太、武田英里、藤野真之、Eric O. Freed、中山英美、村上 努. 複製前期過程に障害を有する HIV-1 マトリックス (MA) 変異体のウイルス学的解析. 第 30 回日本エ

- イズ学会学術集会・総会，鹿児島，2016年11月24日-26日。
4. 森 治代、小島洋子、川畑拓也、中山英美、塩田達雄、藤野真之、引地優太、俣野哲朗、村上 努、渡邊 大、松浦基夫、宇野健司、古西 満、駒野 淳. 新型変異 HIV-1 の急速な病期進行と関連する病原体と宿主因子に関する解析. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会，鹿児島，2016年11月24日-26日。
 5. Peter Gee, Matthew Waller, Mandy S.Y. Lung, Xu Huaigeng, Noriko Sasakawa, Jun Komano, Yoshio Koyanagi, and Akitsu Hotta. CRISPR Cas9 delivery via virus-like particles for in vivo genome therapy. 第 1 回日本ゲノム編集学会，広島，2016年9月6日-7日。
 6. 加藤 稔，中川 光，加藤由華，桐山裕加里，駒野 淳. 全血対応第 4 世代 HIV (抗原+抗体) 簡易迅速法の検討. 第 70 回国立病院総合医学会，那覇，2016年11月11日-12日。
 7. 川畑拓也，小島洋子，森 治代，駒野 淳，岩佐 厚，亀岡 博，菅野展史，近藤雅彦，杉本賢治，高田昌彦，田端運久，中村幸生，古林敬一，清田敦彦，伏谷加奈子，塩野徳史，後藤大輔，町登志雄，柴田敏之，木下 優. 大阪府における MSM 向け HIV/STI 検査相談事業・平成 27 年度実績報告. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会，鹿児島，2016年11月24日-26日。
 8. 川畑拓也，長島真美，小島洋子，森 治代，貞升健志，駒野 淳. IC 法を利用した新しい HIV 抗原抗体迅速検査試薬の急性感染期検体を用いた評価. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会，鹿児島，2016年11月24日-26日。
 9. Yuzuna Honda, Masayuki Fujino, Wataru Nomura, Hirokazu Tamamura and Tsutomu Murakami. Dimerization of C34 Derivatives with C-Terminal Disulfide Bridge and Addition of an N-Terminal GCGG Markedly Enhance anti-HIV-1 Activity. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会，福岡，2015年11月22日-24日。
 10. 藤野真之、引地優太、森 治代、小島洋子、川畑拓也、俣野哲朗、駒野 淳、村上 努. 新型変異 HIV のウイルス学的解析. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会，東京，2015年11月29日-12月1日。
 11. 宮木大輔、水口貴章、村上 努、野村 涉、玉村啓和. HIV-1 遺伝子産物ペプチドを基とするインテグラーゼ阻害剤の構造活性相関研究. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会，東京，2015年11月29日-12月1日。
 12. 本田柚子奈、野村 涉、藤野真之、村上 努、玉村啓和. HIV-1 外被タンパク質 gp41C34 二量体を基にした膜融合阻害剤の創製. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会，東京，2015年11月29日-12月1日。
 13. 引地優太、横山 勝、竹村太地郎、藤野真之、熊倉 成、山本直樹、佐藤裕徳、俣野哲朗、村上 努. CXCR4 阻害剤耐性変異が中和抗体感受性に及ぼす影響の解析. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会，東京，2015年11月29日-12月1日。
 14. 谷田部夏香、松本大地、橋本知恵、藤野真之、水口貴章、大橋南美、野村 涉、村上 努、玉村啓和. HIV-1 カプシドタンパク質由来ペプチドライブラリーの構築と阻害剤の創出. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会，東京，2015年11月29日-12月1日。
 15. 上林大起，倉田貴子，福村和美，畑中己穂，田邊雅章，松本治子，駒野 淳，加瀬哲男，高橋和郎，五十嵐愛，北島博之. 先天性風疹症候群の追跡調査の現状と出生時診断の留意点について. 第 26 回日本臨床微生物学会総会・学術集会，東京 2015年1月31日-2月1日。
 16. 左近直美，駒野 淳. ノロウイルス感染症の流行と遺伝子型. 第 45 回日本小児消化管機能研究会，埼玉，2015年2月14日。
 17. 武田 哲，上林大起，倉田貴子，吉山裕樹，駒野 淳. Measles virus as a potential oncolytic virotherapy against B cell lymphomas. 第 73 回日本癌学会学術総会，横浜，2014年9月25-26日。
 18. 中田恵子，山崎謙治，駒野 淳，加瀬哲男：新生児無菌性髄膜炎の原因としてのコクサッキーB ウイルスの重要性. 第 46 回日本小児感染症学会，東京. 2014年10月18-19日。
 19. 倉田貴子，上林大起，西村公志，加瀬哲男，駒野 淳. 水面下における麻疹の流行レベルの推定. 第 73 回日本公衆衛生学会総会，宇都宮，2014年11月5-6日。
 20. 上林大起，倉田貴子，駒野 淳. 生物発光を利用した風疹ウイルス検出系の実験室診断への応用～流行要因解明に向けて～. 第 73 回日本公衆衛生学会総会，宇都宮，2014年11月5-6日。
 21. 中田恵子，駒野 淳. β グルコセレブロ

- シダーゼが持つエンテロウイルス 71 感染症の分子標的治療薬としての潜在性. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月 10-12 日.
22. 上林大起, 倉田貴子, 駒野 淳, 加瀬哲男, 高橋和郎. HI 抗体価で評価されてきた風疹に対する感染防御力は流行ウイルスに対して正しい判断をあたえるのか?. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月 10-12 日.
 23. 左近直美, 駒野 淳, 加瀬哲男. 小児集団胃腸炎におけるノロウイルス感染症の有症期間～ウイルス遺伝子型と年齢に関する解析～. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜 2014 年 11 月 10-12 日.
 24. 倉田貴子, 上林大起, 加瀬哲男, 高橋和郎, 駒野 淳. ヒト胎盤由来細胞における麻疹ウイルスの増殖 kinetics. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月 10-12 日.
 25. 湯浅恵理, 伊藤千紗, 中川 光, 棚橋真規夫, 駒野 淳, 杉浦 互, 永井宏和, 飯田浩充, 宮田泰彦. フローサイトメトリー検査における 5-color 解析法の導入による影響. 第 68 回国立病院総合医学会, 横浜, 2014 年 11 月 14-15 日.
 26. 森 治代, 小島洋子, 川畑拓也, 駒野 淳. 急速な病期進行をみた感染初期例群に共通して検出された新規変異 HIV-1 の流行実態. 第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 2014 年 12 月 3-5 日.
 27. 野村 渉, 水口貴章, 大橋南美, Mathieu Metifiot, 藤野真之, Yves Pommier, 駒野 淳, 村上 努, 玉村啓和. HIV-1 遺伝子産物由来のインテグラーゼ阻害活性を持ったステーブルペプチド. 第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 2014 年 12 月 3-5 日.
 28. 中田恵子, 駒野 淳, 加瀬哲男. 環境水サーベイランスによるポリオウイルス探知法の評価 (続報). 第 18 回日本ワクチン学会学術集会, 福岡 2014 年 12 月 6-7 日.
 29. 上林大起, 倉田貴子, 福村和美, 畑中己穂, 田邊雅章, 松本治子, 駒野 淳, 加瀬哲男, 高橋和郎. 麻疹と修飾麻疹について～MR ワクチン 2 回接種の重要性～. 第 18 回日本ワクチン学会学術集会, 福岡 2014 年 12 月 6-7 日.
 30. 加瀬哲男, 倉田貴子, 上林大起, 高橋和郎, 駒野 淳. 麻疹における家族内 2 次発生について. 第 18 回日本ワクチン学会学術集会, 福岡, 2014 年 12 月 6-7 日.
 31. 倉田貴子, 上林大起, 加瀬哲男, 高橋和郎, 福村和美, 畑中己穂, 田邊雅章, 松本治子, 五十嵐愛子, 北島博之, 駒野 淳. 大阪府における風疹の流行と先天性風疹症候群の検査診断. 第 18 回日本ワクチン学会学術集会, 福岡 2014 年 12 月 6-7 日.
- H. 知的財産の出願・登録状況**
特に無し。
- I. 引用文献**
1. Mori, et al., AIDS, 29: 1717-1719, 2015.
 2. Takizawa, et al., AIDS, 25: 2209-2216, 2011.
 3. Freed et al., J Virol. 69:3949-3454, 1995.

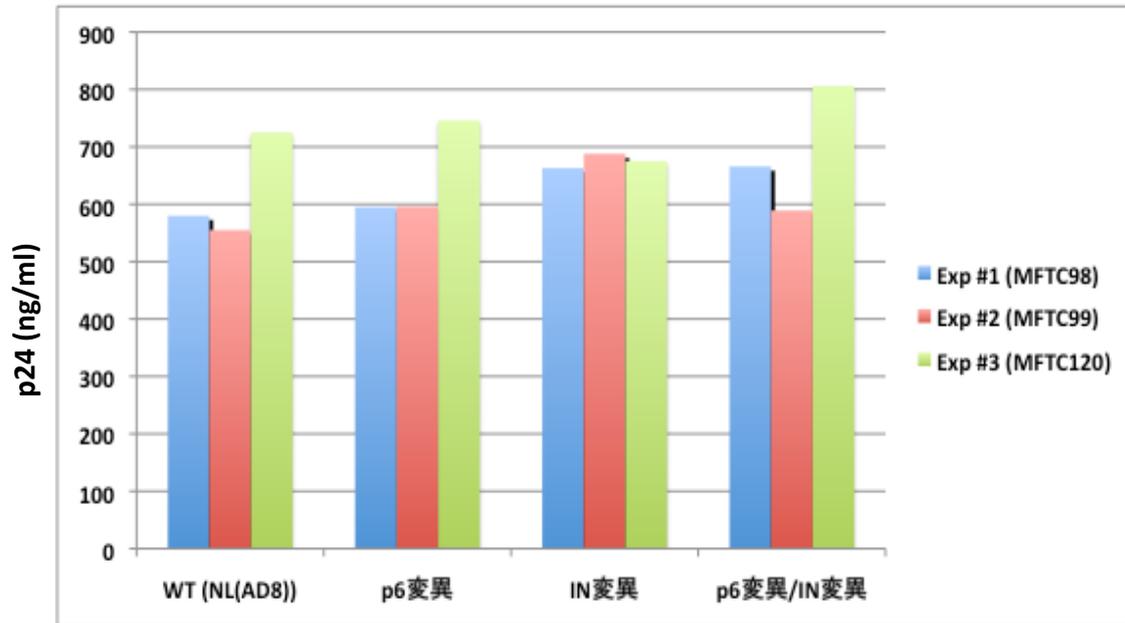


図1. 新型変異HIV-1分子クローンウイルスのウイルス産生量(293T細胞)

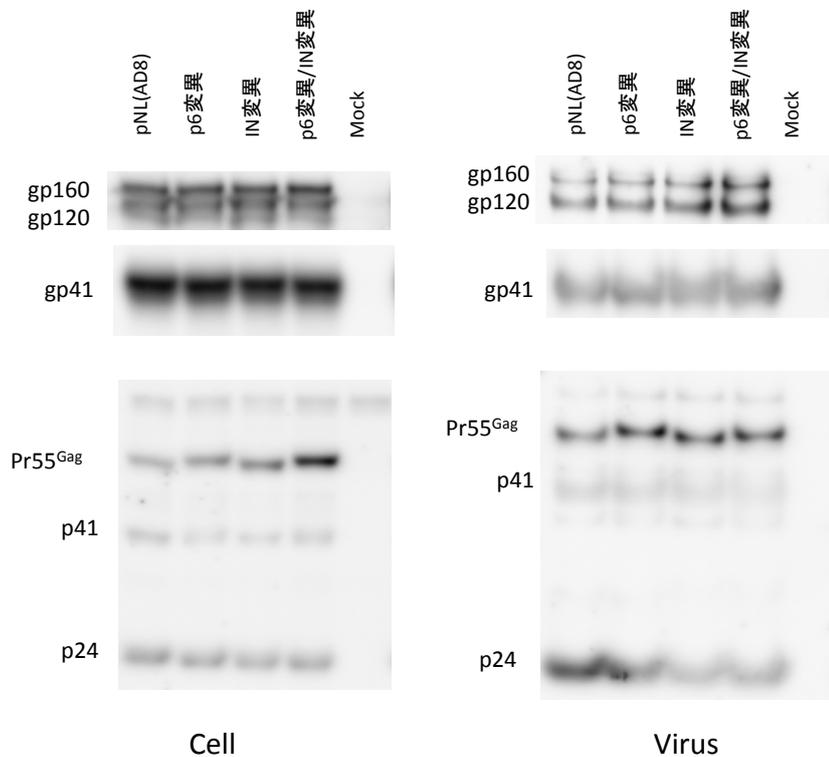


図2. 新型変異HIV分子クローンウイルスにおけるウイルス蛋白質の発現、プロセッシング、Env蛋白質のウイルス粒子への取込み

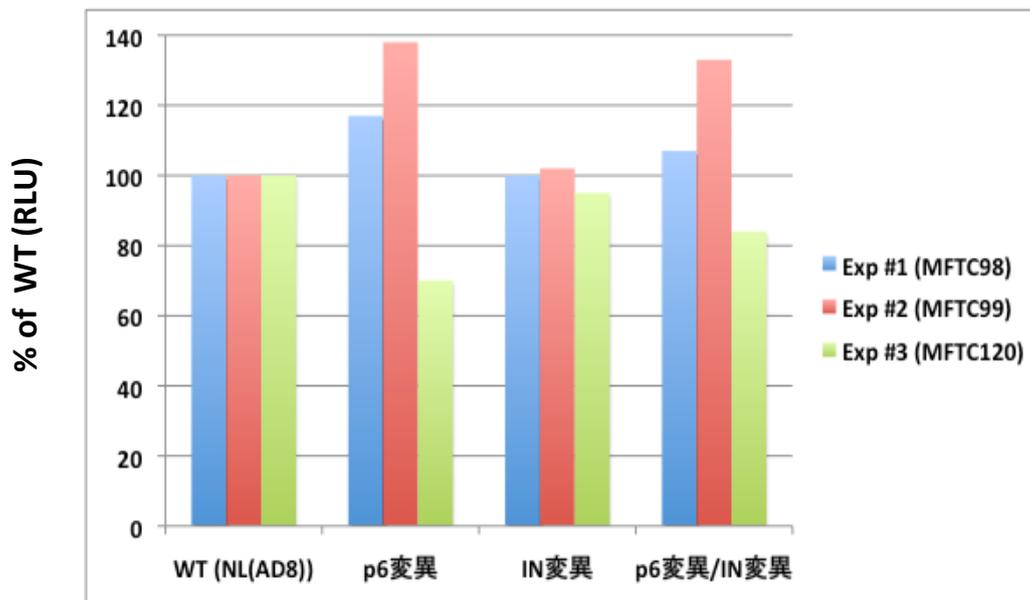


図3. 新型変異HIV分子クローンウイルスの感染価(TZM-bl細胞)

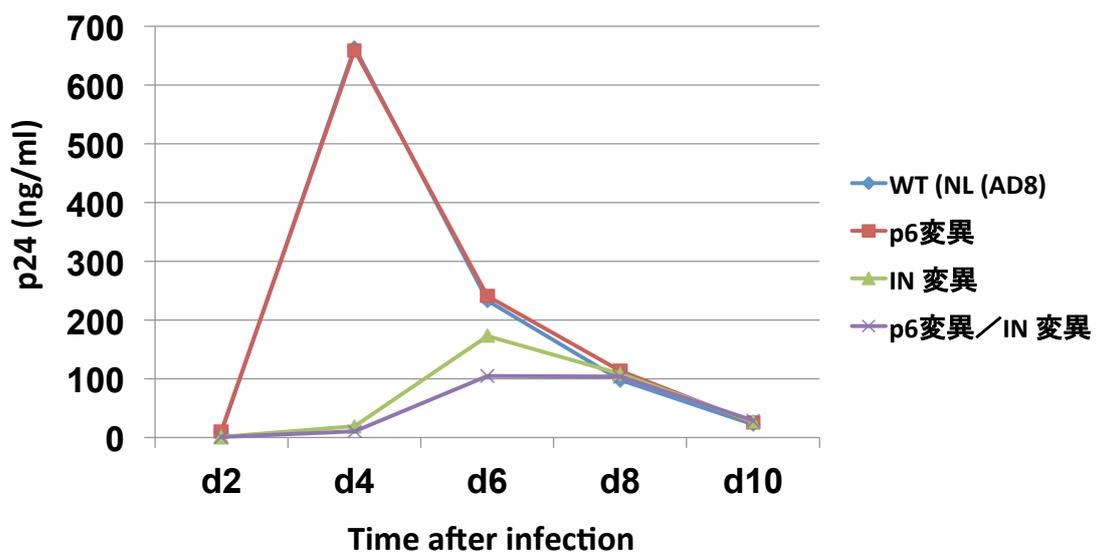


図4. 新型変異HIV分子クローンウイルスの複製カイネティクス(PM1/CCR5細胞)

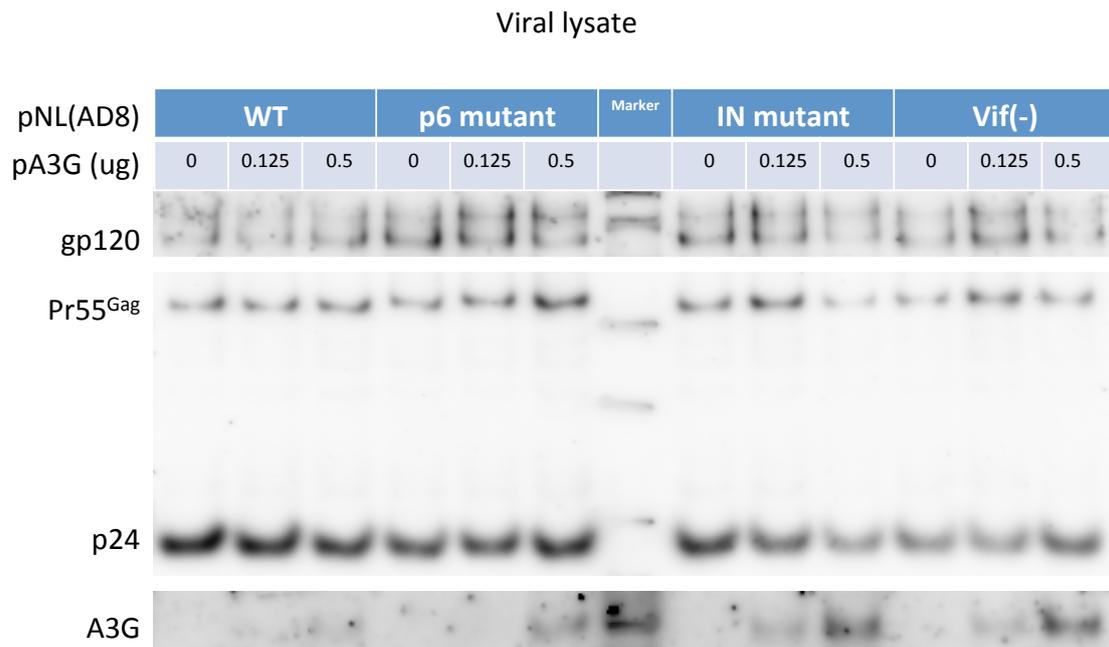


図5. A3G強制発現293T細胞から産生されたHIV-1(ウイルス溶解液)

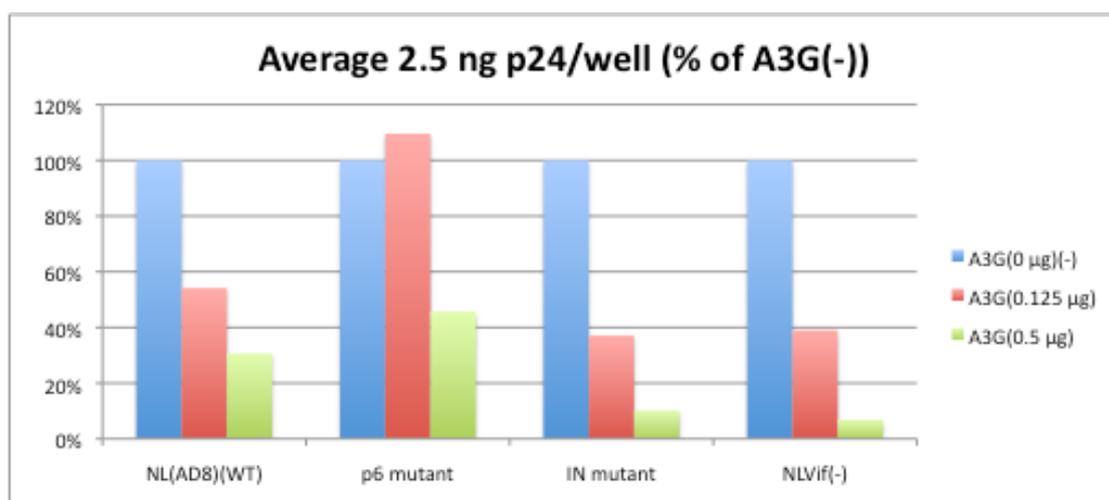


図6. A3G強制発現293T細胞から産生されたHIV-1の感染価(TZM-bl細胞)

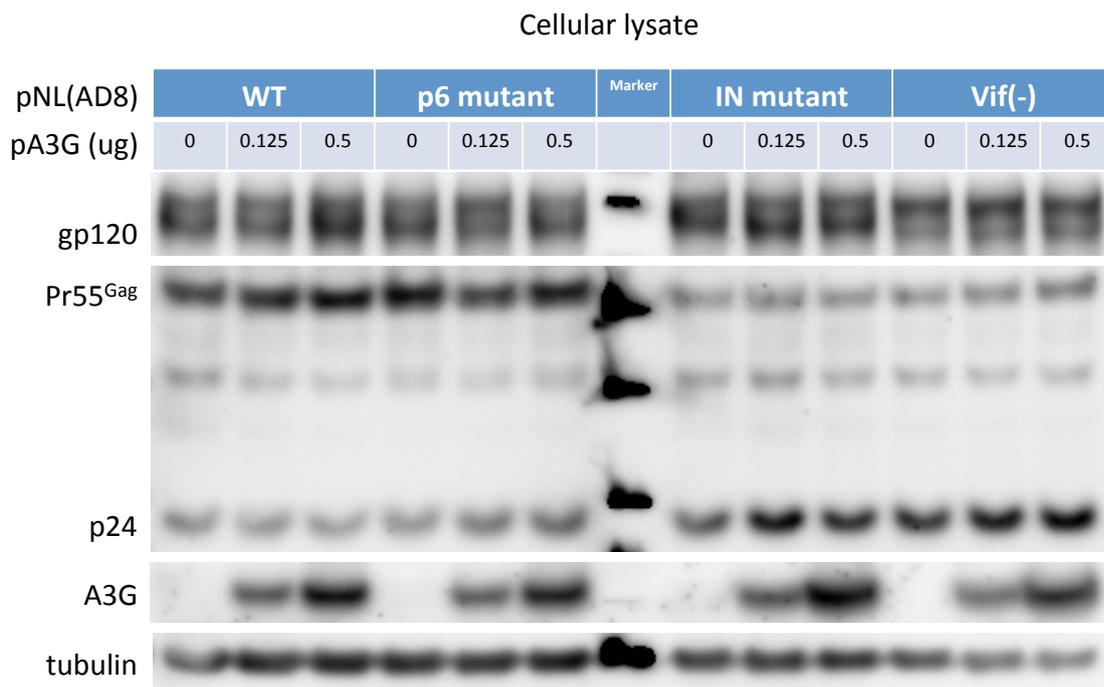
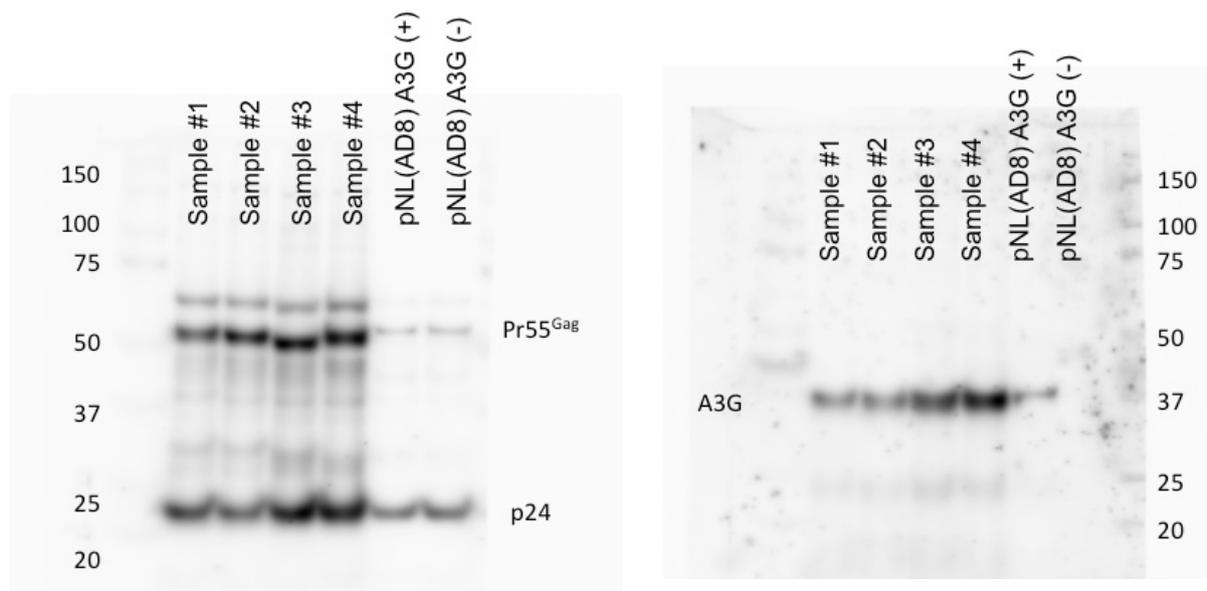


図7. A3G強制発現293T細胞から産生されたHIV-1(細胞溶解液)



Sample #1, #2 : 新型変異HIV-1株

Sample #3, #4 : 非新型臨床分離HIV-1株

図8. 新型変異HIV-1粒子へのAPOBEC3Gの取り込み