

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業(エイズ対策実用化研究事業)

HIV の潜伏・再活性化および慢性的
免疫活性化を左右する細胞因子・
免疫応答の解明とその制御

平成 24 年度～平成 26 年度 総合研究報告書

平成 27 年 3 月

研究代表者 横田 恭子
(東京工科大学)

目 次

I . 総合研究報告書	1
HIVの潜伏・再活性化および慢性的免疫活性化を左右する 細胞因子・免疫応答の解明とその制御 研究代表者： 横田 恭子	
II . 研究成果の刊行に関する一覧表	19
III . 研究成果の刊行物・別刷	29

HIVの潜伏・再活性化および慢性的免疫活性化を左右する 細胞因子・免疫応答の解明とその制御

研究代表者 横田 恭子 東京工科大学 医療保健学部 教授

研究要旨：サルとヒト化マウスの動物モデルを用い、いくつかの重要な情報が提供された。1) SIV 感染制御群のサルでは Gag 特異的 CTL が制御の主体であり、CTL 変異蓄積の程度が病態進行と関わる。IL-7+IL-15 を投与で特異的 CD4⁺ T 細胞や T_H1 CTL 応答は誘導されたが、血中ウイルス再出現には至らなかったこと、2) 潜伏から再活性化にいたる初期の段階で FoxP3 陽性細胞が感染の標的となりやすい可能性、ヒト化マウスモデルでは、1) R5 有意の感染伝播の再現、2) 変異機能の異なる APOBEC3G と 3F による HIV 増殖制御とウイルス多様性との関係が明らかとなった。培養モデルでは、IL-7+IL-15 で維持されるナイーブ CD4⁺ T 細胞と一度 T 細胞受容体刺激を受けたメモリーCD4⁺ T 細胞でも認められた様に、T 細胞亜集団の分化・活性化度の違いによって宿主エピジェネティック制御因子が異なり、それが既存の手法による再活性化誘導がうまくいかない要因となりうること、潜伏感染細胞の再活性化を早期に効率よくとらえるため、HIV 特異的 CTL によるウイルス発現動態を検知する系が開発され、HIV 感染制御者におけるウイルス蛋白質 Nef 機能の減弱とウイルスの逃避変異に関与する細胞性免疫選択圧が示唆された。また、HIV-1 感染抑制を担う I 型 IFN 関連新規 ISG は複数存在すること、OX40L や抗ケモカイン受容体抗体により R5 HIV-1 感染を抑制できることが示され、新たな治療法開発のための基盤となる知見が蓄積された。

研究分担者

徳永研三（国立感染症研究所感染病理部・主任研究官）

渡邊俊樹（東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授）

立川愛（国立感染症研究所エイズ研究センター・室長）

田中勇悦（琉球大学大学院医学研究科・教授）

小柳義夫（京都大学ウイルス研究所・教授）

山本浩之（国立感染症研究所エイズ研究センター・研究員）

三浦智行・五十嵐樹彦（京都大学ウイルス研究所・准教授）

上野貴将（熊本大学エイズ学研究センター・准教授）

A. 研究目的

HIV の潜伏感染とウイルス再活性化および慢性的免疫活性化による T 細胞の疲弊化を左右する細胞内因子および免疫学的要因を明らかにすることにより、エイズ病態を制御する新規治療戦略のための基盤を確立する。本研究では、latent reservoir（潜伏感染）と active reservoir（再

活性化・持続感染）に関し、主として動物モデルを用いた解析を行う。

B. 研究方法

サルモデル：1) MHC クラス I ハプロタイプ 90-120-Ia 共有 SIVmac239 初期制御群（n = 11）において CD4⁺ T 細胞を IL-7+IL-15 で刺激培養して naive/memory T 細胞分画の変化、プロウイルス塩基配列の解析を行い、感染各期の Gag 特異的 CTL 応答のパターンをフローサイトメーターで評価した。SIV 持続制御を示したサルの CD8 を枯渇させ、その後の SIV 特異的 CTL 応答及び血中ウイルス RNA の gag 領域配列を、あるいは IL-7+IL-15 を投与して SIV 特異的 CD4⁺ T 細胞細胞、CTL 応答および血中ウイルス量の変化を解析した（山本）。2) 非病原性 SIVmac 1A11 株をアカゲザルに経直腸接種した。潜伏感染後のサルに抗 CD8 抗体を投与し、その前後の血中、リンパ節及び腸管粘膜の組織化学的解析と回収細胞（リンパ球）のフローサイトメーター解析を行った（五十嵐・三浦）。

ヒト化マウスモデル：1) 異なる蛍光を発現する X4 型と R5 型 HIV-1 を同時にヒト化 NOJ マウスに感染させた時のウイルス感染細胞の分

布をフローサイトメーターで、血中ウイルス量の変動を qRT-PCR で解析した(横田)。2) 野生型あるいは vpr 欠損 R5 型 HIV-1 をヒト化 NOG マウスに感染させ、Treg 細胞や活性化メモリー T 細胞の動態をフローサイトメーターで解析した。APOBEC3F(A3F)あるいは A3G 非結合型の HIV-1 vif 変異株を NOG マウスに感染させた時のウイルス複製効率と G to A 置換の認識周辺塩基選択パターンを解析した(小柳)。

培養系モデル: 感染細胞を可視化する新規レポーターウイルスあるいは VSV/HIV-1 を用い、1) CD4⁺ T 細胞細胞を IL-7 と IL-15 で恒常維持する Homeostatic proliferation (HSP) 培養系を確立した。ウイルス感染後の T 細胞の増殖、表面抗原や感染細胞頻度をフローサイトメーターで解析し、静止期の細胞集団をソートして HIV-1 や細胞 mRNA 発現、プロウイルスの integration を PCR で定量した(横田)。2) Jurkat T 細胞株および CD4⁺ T 細胞における感染初期及び持続感染時の LTR のエピジェネティック変化、再活性化シグナルに対する感受性を検討した(渡邊)。また、3) マクロファージにおいて、I 型インターフェロン (IFN) により強く誘導される 6 種類の ISG (IFITM1-3, ISG15, RSAD2) と MX2 の安定発現細胞株やノックアウト細胞における HIV-1 感染抑制効果を、ルシフェラーゼを発現する HIV-1 を用いて検証した(徳永)。4) 慢性期 HIV 感染者末梢血単核球(PBMC)を CD4⁺ と CD8⁺ T 細胞に分画して IL-2 発現およびプロモーター領域の DNA メチル化解析と細胞表面抗原の解析を行った。また、A24 を発現する ACH-2 細胞を潜伏感染モデル細胞として確立し、TNF- α で刺激し、誘導されてくる HIV-1 に対する A24 陽性 HIV 感染者由来 CTL クローンの反応性を IFN- γ ELISpot 法で定量した(立川)。5) 急性感染後にコントローラーとなる 10 名(AC)と、同じ地域の急性病態進行者(AP) 50 名の検体由来 HIV-1 Nef 遺伝子を増幅して HIV に組み込み、遺伝子配列と Nef の機能を遺伝子系統樹解析や医学統計学的手法で解析した。同様に、継時的に得られた検体で個体内変化を解析した(上野)。6) HTLV-1 で不死化した自家 T 細胞株の OX40L 発現による抗 HIV 効果を解析した。また、いくつかの抗 CCR5 あるいは CXCR4 単クローン抗体で 1 日刺激した PBMC を固相化 anti-CD3 抗体刺激 PBMC と混合培養した後 R5 型 HIV-1JR-FL を感染させ、その HIV-1 抑制効果を検討した(田中)。

(倫理面への配慮)

臨床材料や血液の提供を受ける場合には、各施

設の医学研究倫理委員会の承認を得、書面による同意確認と提供者の個人情報の保管管理を徹底しつつ実施した。動物実験の実施に当たっては当該委員会の承認を得、動物愛護の精神に則って動物に与える苦痛の軽減・排除に努めた。

C. 研究結果

サルモデル: 1) SIV 初期制御個体群は gag 領域に CTL エスケープ変異が蓄積する群 (B 群 5 頭)と蓄積しない群(A 群 6 頭)に分かれた。CTL エスケープの蓄積は感染後 2 年を過ぎた血中ウイルスの存在と関連し、Gag エピトープ特異的 CTL は B 群において消退傾向であるのに対し、A 群においては比較的維持された。A 群の 1 頭の CD8⁺ T 細胞を枯渇させると血中ウイルスが再出現し、同時に SIV 特異的 CTL 応答が広汎化し、それまで野生株であった配列がエスケープ変異体の配列に置き換わっていた。Gag 特異的 CTL エスケープ変異を蓄積した A 群 1 頭と、蓄積しなかった B 群 2 頭に IL-7+IL-15 を投与した結果、特異的 CD4⁺ T 細胞とサブドミナント CTL 応答は誘導されたが、血中ウイルス再出現はなかった(山本)。2) 中国産アカゲザルに経直腸的に非病原性 SIV_{1A11} を感染させ、低レベルの一過性複製後に潜伏化する潜伏感染モデルを確立した。リンパ球サブセットに変動はなく経過し、抗 CD8 抗体処理により血中ウイルス量の一過性上昇を認めた。CD8⁺ 細胞枯渇後にウイルスが再活性化された個体のリンパ節において検出された SIV Gag 陽性 CD4⁺ T 細胞の多くは FoxP3 陽性であった。一方、腸管生検組織から精製した細胞の多くはマクロファージ様形態を示し、CD11c 陽性 (骨髄系樹状細胞) や HLA-DR 陽性かつ CD123 陽性 (形質細胞様樹状細胞) の細胞が存在したが、10 片の生検組織からわずかに総計 10⁴ 個程度しか得られなかった(五十嵐・三浦)。

ヒト化マウスモデル: 1) X4 と R5 型 HIV-1 同時感染では単一 HIV-1 感染と異なり、R5 型存在下に X4 型の CCR5 陽性記憶 CD4⁺ T 細胞への感染頻度が有意に低下し、これに X4 型ウイルスの細胞傷害性の強さは関与していないことを明らかにした(横田)。2) vpr 欠損株の感染において、Treg は HIV-1 の標的になりやすく、Vpr による細胞周期の G2 期停止とアポトーシスの効率的誘導機能を介して Treg が選択的に枯渇され、これにより T 細胞の高度活性化とウイルス増殖促進がおきることを明らかにした。また、vif 変異株の感染において、APOBEC3G(A3G)の抗 HIV 効果は A3F より

も強力であるが、A3F によりウイルス遺伝子の多様性が広がり、R5 型から X4 型に変化していた(小柳)。

培養系モデル: 1) GFP 発現レンチウイルス感染後 HSP 培養し 2 週間後の非増殖(静止) CD4⁺ T 細胞にも一定量のプロウイルス DNA が存在し、低いながらもウイルス由来 GFP を発現するが、LTR のメチル化はなく、T 細胞受容体(TCR)刺激では GFP の発現増強(再活性化)は誘導できなかった。これは tat を発現する VSV/HIV-1 でも同様で、静止期にあるナイーブ T 細胞に潜伏感染した HIV-1 の LTR は TCR 刺激を受けて増殖したメモリー・エフェクター細胞と異なり、HDAC 阻害剤の SAHA による再活性化刺激にも反応しなかった(横田)。2) T 細胞株において、感染初期に LTR が急激に不活性化する集団と時間依存的に潜伏化していく 2 集団あり、両者は LTR 上のヒストン修飾や再活性化シグナルに対する感受性が異なるっていた。同様のことがや CD4⁺ T 細胞でも認められ、EZH2 や HDAC の阻害剤によっても潜伏化集団を完全には除去できず、これらの集団を除去する新たな戦略の必要性が浮き彫りになった(渡邊)。3) HIV 抑制効果は I 型 IFN のみが有し、これまでに同定した合計 6 つの ISG の過剰発現細胞では、Mx2 同程度の HIV-1 の増殖抑制効果を確認したが、これら遺伝子をロックダウンしても完全に抑制活性が喪失することはなかった(徳永)。4) 高い血中ウイルス量を持続し、病態進行の早い HIV-1 感染者の CD4⁺ T 細胞では IL-2 遺伝子が高度にメチル化されており、その頻度は IL-2 発現量と逆相関し、老化マーカー CD57 の発現とは正の相関を示した。また、A24 拘束性 Nef 特異的 CTL クローンは、TNF- α により再活性化されたウイルス抗原に対し 6 時間以内に反応し、その頻度は 24 時間後まで徐々に増加した(立川)。5) AP と比較して、AC 検体由来 HIV-1 Nef は、その特徴的な機能である、ウイルス感染性の増強作用、HLA クラス I (HLA-I) および CD4 の発現抑制作用が 3 つとも顕著に減弱化していた。特に、AC の HLA-I 発現抑制機能は経時的に減弱化していた。感染 1 年後のウイルス量が著しく低下した検体で見られた Nef の 4 つの変異は、全て感染者の持つ HLA アリルに相関していた。更に、これら 4 つの変異が組み合わさった時のみ顕著な Nef の機能低下を認め、蛋白質質量も著しく低下していた。(上野)。6) OX40L と OX40 を同時発現する HTLV-1 不死化細胞株では、OX40L のみが β ケモカインの産生促進を介し

て R5 型 HIV-1 感染を効率良く抑制した。また、R5 HIV-1 感染を直接抑制しない抗 CCR5 抗体 1 種類と抗 CXCR4 抗体 4 種類全てが細胞の架橋を介して β ケモカインを誘導することにより、顕著な R5 型 HIV-1 抑制効果を示した(田中)。

D. 考察

SIV 感染サルモデルでは CTL による SIV 感染制御下にあっても、CTL が入りこみにくいと考えられている“胚中心”という組織環境に存在する T_{FH} の持続感染があることが指摘されている(Fukazawa Y et al., Nat Med 2015)。CTL が作用しにくい胚中心においても血中には出ない程度の量のウイルスがたえず産生されれば、ウイルスの逃避変異もゆっくりと蓄積されると思われるが、末梢中で逃避変異ウイルスが優位となるにはいならず、そのバランスが CTL 応答の多様性と病態進行に關与すると推察される。また、非病原性 SIV 感染モデルでは潜伏と再活性化を人為的に操作でき、比較的短期間に再活性化前後の感染細胞の出現に関わる組織内免疫細胞変動の解析が可能となった。検体はすでに採取されており、今後、T_{FH} への持続感染の可能性も含め、感染細胞の頻度や組織部位の検索が必要である。

ヒト化マウスは、HIV の標的細胞であるヒト造血系細胞(T細胞、マクロファージ、樹状細胞等)が継続的に分化発達していくため、*in vitro* で再現できない生理的環境でのウイルスと細胞の相互作用を解析することが可能である。本研究では、X4 型と R5 型の同時感染における HIV-1 の CCR5 陽性細胞での R5 型選択的増殖、Treg への感染性と Vpr によるアポトーシス機能によって生じられると思われる免疫活性化、Vif と APOBEC の攻防により選択されるウイルスの多様性等が明らかとなり、小動物モデルとして有用性が実証された。

本研究班で開発された *in vitro* 潜伏感染・再活性化モデルでは T 細胞の分化・活性化段階ごとに多様なエピジェネティック調節が存在することが示され、今後のウイルス再活性化誘導因子の探索に有用な情報や材料を提供するものである。更に、潜伏から再活性化にいたるまでの細胞に対し、HIV 特異的 CTL による検出時期と感度の評価方法を確立し、CTL の認識機能を高める手法を開発することは、潜伏感染細胞排除の一助となると思われる。

HIV 感染制御を達成したエリートコントローラーにおいては Nef に注目し、細胞性免疫機能とウイルス蛋白機能の相関を詳細に検討した結果、宿主の免疫機能とウイルスとの攻防の

新たな側面が示された。HIV 増殖抑制に関わる新規 ISG の探索や各種抗体による HIV 制御の試みも合わせ、潜伏感染細胞を標的とするエイズ治療開法として、再活性化因子と誘導された再活性化ウイルスの増殖を抑制する因子の両面から研究を進めるのが理想的であろう。

E. 結論

本研究班では、以下 3 つの重要な項目の解明をめざしていくつかの成果をあげた。

Q1: Reservoir とはどのような細胞で、どこに存在するか

-サルエイズ感染モデルにおいては CD8 陽性細胞による制御が主体となっているのは明らかであるが、長期制御サルであってもおそらくリンパ濾胞の様な、CTL が到達しにくい部位にいる細胞からウイルスが持続的に産生されており、CTL 逃避遺伝子変異が少しづつ蓄積されるのであろう。どのような CTL が本来の制御能力が高いのか、今後明らかにしていく必要がある。残念ながら、腸管粘膜下の持続感染細胞を同定することはできなかった。

Q2: 潜伏感染はどのようにして成立/維持されているか

-恒常的に維持される CD4⁺ T 細胞の新たな in vitro 潜伏感染モデルを確立し、メモリー細胞とは異なる LTR 制御をつける可能性を示した。このようなナイーブ CD4⁺ T 細胞への潜伏感染の生体内で意義を明らかにすることは重要である。

Q3: 潜伏感染細胞の再活性化を効率よく誘導する方法

- T 細胞株でも integration 後の多様な HIV-LTR の転写調節機構があることが明らかとなり、これまでの薬剤では誘導されない分画の細胞に的を絞って、新たな再活性化薬剤や細胞因子検索のための系を確立した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Terahara, K., Ishige, M., Ikeno, S., Mitsuki, Y-y, Okada, S., Kobayashi, K. and Tsunetsugu-Yokota, Y.: Expansion of activated memory CD4⁺ T cells affects infectivity of CCR5-tropic HIV-1 in humanized NOD/SCID/JAK3^{null} mice. *PLoS One*, 8:e53495, 2013.
- 2) Tsunetsugu-Yokota, Y. and Terahara, K.: Receptor usage and the pathogenesis in acute and chronic virus infections. *Front.*

*Microbiol.*3:289, 2012.

- 3) Sugimoto, C., Nakamura, S., Hagen, S.I., Tsunetsugu-Yokota, Y., Villinger, F., Ansari, A.A., Suzuki, Y., Yamamoto, N., Nagai, Y., Picker, L.J., Mori, K.: Glycosylation of SIV influences immune-tissue targeting during primary infection that leads to immunodeficiency or viral control. *J. Virol.* 86:9323-9336, 2012.
- 4) Nomura, T., Yamamoto, H., Shiino, T., Takahashi, N., Nakane, T., Iwamoto, N., Ishii, H., Tstukamoto, T., Kawada, M., Matsuoka, S., Takeda, A., Terahara, K., Tsunetsugu-Yokota, Y., Iwata-Yoshikawa, N., Hasegawa, H., Sata, T., Naruse, T.K., 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.
- 5) Mitsuki, Y-Y., Terahara, K., Shibusawa, K., Yamamoto, T., Tsuchiya, T., Ishige, M., Kobayashi, K., Morikawa, Y., Nakayama, T., Takeda, M., Yanagi, Y., and Tsunetsugu-Yokota, Y. HIV-1 infection accelerates measles virus infection by upregulating signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) in CD4⁺ T cells. *J. Virol.* 86:7227-7234, 2012.
- 6) Takeuchi, K., Nagata, N., Kato, S., Ami, Y., Suzaki, Y., Suzuki, T., Sato, Y., Tsunetsugu-Yokota, Y., Mori, K., Nguyen, V. N., Kimura, H., and Nagata, K. (2012). Wild-type measles virus with the hemagglutinin protein of the Edmonston vaccine strain retains wild-type tropism in macaques. *J. Virol.* 86:3027-3037, 2012.
- 7) Tokunaga, K. HIV-1 Vpu and BST-2/tetherin: Enemies at the Gates. *Current HIV Res.*, 10: 275-276, 2012.
- 8) Arias, J.A., Iwabu, Y., and Tokunaga, K. Sites of action of HIV-1 Vpu in BST-2/tetherin downregulation. *Current HIV Res.*, 10: 283-291, 2012.
- 9) Fujita, H., Fujimoto, K., Tokunaga, K., and Tanaka, Y. Intracellular Logistics of BST-2/Tetherin. *Current HIV Res.*, 10:

- 321-326, 2012.
- 10) Arias, J.A., Koyama, T., Kinomoto, M., and Tokunaga, K. Retroelements versus APOBEC3 family proteins: No great escape from the magnificent seven. *Front Microbiol.*, 3, 275, 2012.
 - 11) Zheng, Y.-H., Jeang, K.-T., and Tokunaga, K. Host Restriction Factors in Retroviral Infection: Promises in Virus-Host Interaction. *Retrovirology* 9:112, 2012.
 - 12) Chutiwitoonchai, N., Hiyoshi, M., Hiyoshi-Yoshidomi, Y., Hashimoto, M., Tokunaga, K., and Suzu, S. Characteristics of IFITM, the newly identified IFN-inducible anti-HIV-1 family proteins. *Microbes Infect.* in press.
 - 13) Koyama, T., Sun, B., Tokunaga, K., Tatsumi, M., and Ishizaka, Y. DNA damage aids HIV-1 infection of macrophages by overcoming integrase inhibition. *Retrovirology* In press.
 - 14) Yamagishi M, Watanabe T. New Paradigm of T cell Signaling: Learning from Malignancies (Review Article). *J Clin Cell Immunol.* S12:007, 15pp, 2012.
 - 15) Yamagishi M, Watanabe T. Molecular Hallmarks of Adult T Cell Leukemia (Review Article). *Front Microbiol.* 3: 334, 2012.
 - 16) Iwanaga M, Watanabe T., Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Front Microbiol* 3: 322, 2012.
 - 17) Nakano K, Watanabe T. HTLV-1 Rex: the courier of viral messages, making use of the host vehicle. *Front Microbiol* 3:330, 2012.
 - 18) Kobayashi-Ishihara M, Yamagishi M, Hara T, Matsuda Y, Takahashi R, Miyake A, Nakano K, Yamochi T, Ishida T, Watanabe T. HIV-1-encoded antisense RNA suppresses viral replication for a prolonged period. *Retrovirology*, 9:38- , 2012.
 - 19) Ando T, Imamura H, Suzuki R, Hideki Aizaki H, Watanabe T. Wakita T, Suzuki T. Visualization and Measurement of ATP Levels in Living Cells Replicating Hepatitis C Virus Genome RNA. *PLoS Pathogens*, 8(3):e1002561, 2012.
 - 20) Nomura S, Hosoya N, Brumme ZL, Brockman MA, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, Koibuchi T, Fujii T, Carlson JM, Heckerman D, Kawana-Tachikawa A. Iwamoto A, Miura T. Significant Reductions in Gag-protease Mediated HIV-1 Replication Capacity Over the Course of the Epidemic in Japan. *J Virol.* 87:1465-76, 2013.
 - 21) Kikuchi T, Iwatsuki-Horimoto K, Adachi E, Koga M, Nakamura H, Hosoya N, Kawana-Tachikawa A. Koibuchi T, Miura T, Fujii T, Kawaoka Y, Iwamoto A. Improved neutralizing antibody response in the second season after a single dose of pandemic (H1N1) 2009 influenza vaccine in HIV-1-positive adults. *Vaccine.* 30:3819-23, 2012.
 - 22) Watanabe, T., Urano, E., Miyauchi, K., Ichikawa, R., Hamatake, M., Misawa, N., Sato, K., Ebina, H., Koyanagi, Y. and Komano J.: The hematopoietic cell-specific Rho GTPase inhibitor ARHGDI/D4GDI limits HIV-1 replication. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 28:913-922, 2012.
 - 23) Sato, K., Misawa, N., Fukuhara, M., Iwami, S., An, D.S., Ito, M. and Koyanagi, Y.: Vpu augments the initial burst phase of HIV-1 propagation and downregulates BST2 and CD4 in humanized mice. *J. Virol.* 86:5000-5013, 2012.
 - 24) 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.
 - 25) Iwami, S., Holder, B.P., Beauchemin, C.A., Morita, S., Tada, T., Sato, K., Igarashi, T., and Miura, T. Quantification system for the viral dynamics of a highly pathogenic simian/human immunodeficiency virus based on an in vitro experiment and a mathematical model. *Retrovirology* 9:18, 2012.
 - 26) Morita, D., Yamamoto, Y., Suzuki, J., Mori, N., Igarashi, T., and Sugita, M. Molecular requirements for T cell recognition of N-myristoylated peptides derived from the

- simian immunodeficiency virus Nef protein. *J. Virol.* 87:482-8, 2013.
- 27) Fujita, Y., Otsuki, H., Watanabe, Y., Yasui, M., Kobayashi, T., Miura, T., and Igarashi, T. Generation of a replication-competent chimeric simian-human immunodeficiency virus carrying *env* from subtype C clinical isolate through intracellular homologous recombination. *Virology* 436:100-111, 2013.
 - 28) Takahashi, N., Nomura, T., Takahara, Y., Yamamoto, H., Shiino, T., Takeda, A., Inoue, M., Iida, A., Hara, H., Shu, T., Hasegawa, M., Sakawaki, H., Miura, T., Igarashi, T., Koyanagi, Y., Naruse, T.K., Kimura, A., and Matano, T. A novel protective MHC-I haplotype not associated with dominant Gag-specific CD8⁺ T-cell responses in SIVmac239 infection of Burmese rhesus macaques. *PLoS ONE* 8:e54300, 2013.
 - 29) Zafrul Hasan, Jonathan M Carlson, Hiroyuki Gatanaga, Anh Q. Le, Chanson J Brumme, Shinichi Oka, Zabrina L Brumme, Takamasa Ueno. Minor contribution of HLA class I-associated selective pressure to the variability of HIV-1 accessory protein Vpu. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 421, 291-29, 2012.
 - 30) Philip Mwimanzi, Tristan J. Markle, Takamasa Ueno, Mark A. Brockman. HLA class I down-regulation by HIV-1 Nef: What might we learn from natural sequence variants? *Viruses* 4, 1844, 2012.
 - 31) Philip Mwimanzi, Tristan J Markle, Eric Martin, Yoko Ogata, Xiaomei T Kuang, Michiyo Tokunaga, Macdonald Mahiti, Florencia Pereyra, Toshiyuki Miura, Bruce D Walker, Zabrina L Brumme, Mark A Brockman and Takamasa Ueno. Attenuation of multiple Nef functions in HIV-1 elite controllers. *Retrovirology* 10: 1, 2013.
 - 32) Yamashita, Y., Hoshino, Y., Oka, M., Matsumoto, S., Ariga, H., Nagai, H., Makino, M., Ariyoshi, K., Tsunetsugu-Yokota, Y.: Multicolor flow cytometric analyses of CD4⁺ T cell responses to Mycobacterium tuberculosis-related latent antigens. *Jp.J.Infect.Dis.*, 3:207-215, 2013.
 - 33) Tsunetsugu-Yokota, Y and Muhsen, M. Development of human dendritic cells and their role in HIV infection: antiviral immunity versus HIV transmission. *Front. Microbiol.* 4:1-10, 2013.
 - 34) Ikeno, S., Suzuki, M., Muhsen, M., Ishige, M., Kobayashi-Ishihara, M., Ohno, S., Takeda, M., Nakayama, T., Morikawa, Y., Terahara, K., Okada, S., Takeyama, H., Tsunetsugu-Yokota, Y.; Sensitive detection of measles virus infection in the blood and tissues of humanized mouse by one-step quantitative RT-PCR. *Front. Microbiol.*4:1-8, 2013.
 - 35) 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. *J.Virol.* in press, 2014.
 - 36) Koyama, T., Sun, B., Tokunaga, K., Tatsumi, M., and Ishizaka, Y.: DNA damage aids HIV-1 infection of macrophages by overcoming integrase inhibition. *Retrovirology* 10:21, 2013.
 - 37) Chutiwitoonchai, N., Hiyoshi, M., Hiyoshi-Yoshidomi, Y., Hashimoto, M., Tokunaga, K., and Suzu, S.: Characteristics of IFITM, the newly identified IFN-inducible anti-HIV-1 family proteins. *Microbes Infect.* 15:280-290, 2013.
 - 38) Fujita, H., Iwabu, Y., Tokunaga, K., and Tanaka, Y.: Membrane-associated RING-CH (MARCH) 8 mediates the ubiquitination and lysosomal degradation of the transferrin receptor. *J. Cell Sci.* 126:2798-2809, 2013.
 - 39) Tada T., Kadoki, M., Liu, Y., Tokunaga, K., and Iwakura, Y.: Transgenic expression of the human LEDGF/p75 gene relieves the species barrier against HIV-1 infection in mouse cells. *Front. Microbiol.* 4:377, 2013.
 - 40) Koyama, T., Arias, J.F., Iwabu, Y., Yokoyama, M., Fujita, H., Sato, H., and Tokunaga, K.: APOBEC3G oligomerization is associated with the inhibition of both Alu and LINE-1 retrotransposition. *PLoS ONE* 8:e84228, 2013.
 - 41) Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Muto S, Sanada M,

- Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promotes T-cell growth. *Cancer Sci* 104(8):1097-1106, Aug. 2013 (doi: 10.1111/cas.12181).
- 42) Ly BT, Chi HT, Yamagishi M, Kano Y, Hara Y, Nakano K, Sato Y, Watanabe T. Inhibition of FLT3 expression by green tea catechins in FLT3 mutated-AML cells. *PLoS One* 8(6):e66378, Jun. 2013 (doi: 10.1371/journal.pone.0066378).
- 43) Mahieux R, Watanabe T. Forefront studies on HTLV-1 oncogenesis. *Front Microbiol* 4:156, Jun. 2013 (doi: 10.3389/fmicb.2013.00156).
- 44) Nakano K, Ando T, Yamagishi M, Yokoyama K, Ishida T, Ohsugi T, Tanaka Y, Brighty D-W, Watanabe T. Viral interference with host mRNA surveillance, the nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway, through a new function of HTLV-1 Rex: implications for retroviral replication. *Microbes Infect* 15(6-7):491-505, Jun. 2013 (doi: 10.1016/j.micinf.2013.03.006).
- 45) Shimizu A, Kawana-Tachikawa A, Yamagata A, Han C, Zhu D, Sato Y, Nakamura H, Koibuchi T, Carlson J, Martin E, Brumme CJ, Shi Y, Gao GF, Brumme ZL, Fukai S, Iwamoto A. Structure of TCR and antigen complexes at an immunodominant CTL epitope in HIV-1 infection. *Sci Rep.* 3:3097, 2013.
- 46) Teeranaipong P, Hosoya N, Kawana-Tachikawa A, Fujii T, Koibuchi T, Nakamura H, Koga M, Kondo N, Gao GF, Hoshino H, Matsuda Z, Iwamoto A. Development of a rapid cell-fusion-based phenotypic HIV-1 tropism assay. *J Int AIDS Soc.* 16:18723, 2013.
- 47) Kasahara D, Takara A, Takahashi Y, Kodama A, Tanaka R, Ansari AA, Tanaka Y. Natural OX40L expressed on human T cell leukemia virus type-I-immortalized T cell lines interferes with infection of activated peripheral blood mononuclear cells by CCR5-utilizing human immunodeficiency virus. *Virol J.* 10:338. 2013.
- 48) Sato, K., Misawa, N., Iwami, S., Satou, Y., Matsuoka, M., Ishizaka, Y., Ito, M., Aihara, K., An, D.S., Koyanagi, Y.: HIV-1 Vpr accelerates viral replication during acute infection by exploitation of proliferating CD4⁺ T cells in vivo. *PLOS Pathog.* 9:e1003812, 2013.
- 49) Ogawa, Y., Kawamura, T., Matsuzawa, T., Aoki, R., Gee, P., Yamashita, A., Moriishi, K., Yamasaki, K., Koyanagi, Y., Blauvelt, A., Shimada, S.: Antimicrobial peptide LL-37 produced by HSV-2-infected keratinocytes enhances HIV infection of Langerhans cells. *Cell Host Microbe* 13, 77-86, 2013.
- 50) Hollenbaugh, J.A., Gee, P., Baker, J., Daly, M.B., Amie, S., Kasai, N., Kanemura, Y., Ward, B.M., Koyanagi, Y., Kim, B.: Host factor SAMHD1 restricts DNA viruses in non-dividing myeloid cells. *PLOS Pathog.* 9, e1003481, 2013.
- 51) Ebina, H., Misawa, N., Kanemura, Y., Koyanagi, Y.: Harnessing the CRISPR/Cas9 system to disrupt latent HIV-1 provirus. *Sci. Rep.* 3, 2510, 2013.
- 52) Shi S, Seki S, Matano T, Yamamoto H. IL-21-producer CD4⁺ T cell kinetics during primary simian immunodeficiency virus infection. *Microbes Infect.* 15:697-707, 2013.
- 53) Nakane T, Nomura T, Shi S, Nakamura M, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H. Limited impact of passive non-neutralizing antibody immunization in acute SIV infection on viremia control in rhesus macaques. *PLoS ONE* 8:e73453, 2013.
- 54) Iwamoto N, Takahashi N, Seki Sm Nomura T, Yamamoto H, Inoue M, Shu T, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Control of simian immunodeficiency virus replication by vaccine-induced Gag- and Vif-specific CD8⁺ T cells. *J Virol.* 88:425-433, 2014.
- 55) Oue, M., Sakabe, S., Horiike, M., Yasui, M., Miura, T., and Igarashi, T. No viral evolution in the lymph nodes of SIV-infected rhesus macaques during combined antiretroviral therapy. *J. Virol.* 87:4789-93, 2013.
- 56) Nomaguchi, M., Yokoyama, M., Kono, K., Nakayama, E.E., 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 Adachi, A. Generation of rhesus macaque-tropic HIV-1 clones that are resistant to major anti-HIV-1 restriction factors. *J. Virol.* 87:11447-61, 2013.
- 57) Otsuki, H., Hishiki, T., Miura, T., Hashimoto, C., Narumi, T., Tamamura, H., Yoshimura, K., Matsushita, S., and Igarashi, T. Generation of a replication-competent simian-human immunodeficiency virus, the neutralisation sensitivity of which can be enhanced in the presence of a small molecule CD4 mimic. *J Gen Virol.* 94:2710-6, 2013.
- 58) Mwimanzi P, Markle TJ, Ogata Y, Martin E, Tokunaga M, Mahiti M, Kuang XT, Walker BD, Brockman MA, Brumme ZL, Ueno T. Dynamic range of Nef functions in chronic HIV-1 infection. *Virology* 439:74-80, 2013.
- 59) Motozono C, Miles JJ, Hasan Z, Gatanaga H, Meribe SC, Price DA, Oka S, Sewell AK, Ueno T. CD8⁺ T cell cross-reactivity profiles and HIV-1 immune escape towards an HLA-B35-restricted immunodominant Nef epitope. *PLoS ONE* 8: e66152, 2013.
- 60) Motozono C, Yokoyama M, Sato H, Ueno T. Cross-reactivity analysis of T cell receptors specific for overlapping HIV-1 Nef epitopes of different lengths. *Microbes Infect* 2014 in press.
- 61) Terahara, K., Ishige, M., Ikeno, S., Okada, S., Kobayashi-Ishihara, M., Ato, M., and Tsunetsugu-Yokota, Y.; Humanized mice dually challenged with R5 and X4 HIV-1 show preferential R5 viremia and restricted X4 infection of CCR5⁺CD4⁺ T cells. *Microb. Infect.* 2015, in press.
- 62) Terahara, K., Ishii, H., Nomura, T., Takahashi, N., Takeda, A., Shiino, T., Tsunetsugu-Yokota, Y. and Matano, T. Vaccine-induced CD107a⁺ CD4⁺ T cells are resistant to depletion following AIDS virus infection. *J. Virol.*, 88: 14232-40, 2014.
- 63) Zhou, D., Wang, Y., Tokunaga, K., Huang, F., Sun B, 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 Res.* 195:25-34, 2015.
- 64) Kikuchi, T., Iwabu, Y., Tada, T., Kawana-Tachikawa, A., Koga, M., Hosoya, N., Nomura, S., Brumme, Z.L., Jessen, H., Pereyra, F., Piechocka-Trocha, A., Walker, B.D., Iwamoto, A., Tokunaga, K (co-corresponding author), Miura, T.: Anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif protein is attenuated in elite controllers. *J. Virol.* 2015, in press.
- 65) Matsuda Y, Kobayashi-Ishihara M, Fujikawa D, Ishida T, Watanabe T., Yamagishi M. Epigenetic Heterogeneity in HIV-1 Latency Establishment. *Sci. Rep.* 5:7701, Jan. 2015 (doi: 10.1038/srep07701).
- 66) Nakayama-Hosoya K, Ishida T, Youngblood B, Nakamura H, Hosoya N, Koga M, Koibuchi T, Iwamoto A, Kawana-Tachikawa A. Epigenetic repression of interleukin-2 expression in senescent CD4⁺ T cells during chronic human immunodeficiency virus type-1 infection. *J Infect Dis.* 211:28-39, 2015.
- 67) Han C, Kawana-Tachikawa A., Shimizu A, Zhu D, Nakamura H, Adachi E, Kikuchi T, Koga M, Koibuchi T, Gao GF, Sato Y, Yamagata A, Martin E, Fukai S, Brumme ZL, Iwamoto A. Switching and emergence of CTL epitopes in HIV-1 infection. *Retrovirology.* 11:38, 2014.
- 68) Sato, K, Takeuchi, J.S., Misawa, N., Izumi, T., Kobayashi, T., Kimura, Y., Iwami, S., Takaori-Kondo A., Hu, W.-S., Aihara, K., Ito, M., An, D.S., Pathak, V.K., Koyanagi, Y. APOBEC3D and APOBEC3F potently promote HIV-1 diversification and evolution in humanized mouse model. *PLOS Pathog.* 10:e1004453, 2014.
- 69) Ebina, H., Kanemura, Y., Misawa, N., Sakuma, T., Kobayashi, T., Yamamoto, T., Koyanagi, Y. A high excision potential of TALENs for integrated DNA of HIV-based lentiviral vector. *PLoS One*, 2015, in press.
- 70) Nomura T, Yamamoto H., Takahashi N, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Identification of SIV Nef CD8(+) T cell epitopes restricted by a MHC class I haplotype associated with lower viral loads in

a macaque AIDS model. *Biochem Biophys Res Commun* 450:942-947, 2014.

- 71) Otsuki, H., Yoneda, M., Igarashi, T., and Miura, T.: Generation of a monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1 carrying env from a CCR5-tropic subtype C clinical isolate. *Virology*, 460-461: 1-10, 2014.
- 72) Adachi, A. and Miura, T.: Animal model studies on viral infections. *Frontiers in Microbiology*, 5: Article 672, 2014.
- 73) Motozono C, Yokoyama M, Sato H, Ueno T. Cross-reactivity analysis of T cell receptors specific for overlapping HIV-1 Nef epitopes of different lengths. *Microbes Infect* 16: 320-327, 2014.
- 74) Kuang X, Li X, Anmole G, Mwimanzu P, Shahid A, Le A, Chong L, Qian H, Miura T, Markle T, Baraki B, Connick E, Daar E, Jessen H, Kelleher A, Little S, Markowitz M, Pereyra F, Rosenberg E, Walker B, *Ueno T., *Brumme Z, *Brockman M. Impaired Nef function is associated with early control of HIV-1 viremia. *J Virol* 88, 10200-10213, 2014 *co-senior authors.
- 75) Motozono C, Bridgeman J, Price D, Sewell A, Ueno T. Clonotypically similar hybrid $\alpha\beta$ TCRs can exhibit markedly different surface expression, antigen specificity and cross-reactivity. *Clinic Exp Immunol*, 2015 in press.

2. 学会発表

- 1) Ikeno, S., Terahara, K., Ishige, M., Suzuki, M., Mitsuki, Y-y, Morikawa, Y., Nakayama, T., Tsunetsugu-Yokota, Y.: Application of humanized mice for the evaluation of measles virus vector. The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Hyogo, September, 2012.
- 2) Tsunetsugu-Yokota, Y., Ishige, M. Ikeno, S., and Terahara, K.: Humanized mice as an animal model for human-tropic virus infection, in *Immunological Mechanisms of Vaccination*, Keystone Symposium, Ottawa, Canada, December, 2012.
- 3) 池野翔太、寺原和孝、石毛真行、鈴木基臣、光木裕也、森川裕子、中山哲夫、横田恭子。

ヒト化マウスの麻疹ウイルスベクター評価系への応用。第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、平成 24 年 11 月。

- 4) T. Kikuchi, Y. Iwabu, A. Kawana-Tachikawa, M. Koga, N. Hosoya, S. Nomura1, Z.L. Brumme, H. Jessen, A. Kelleher, M. Markowitz, F. Pereyra, A. Trocha, B.D. Walker, A. Iwamoto, K. Tokunaga, and T. Miura: Anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif protein from elite controllers is attenuated compared to those from untreated chronic progressors or those from individuals with acute infection. XIX International AIDS Conference, Washington D.C., USA, 2012. 7.
- 5) 張延昭、岩部幸枝、立川(川名)愛、中村仁美、David Nolan、Simon Mallal、長谷川秀樹、山岡昇司、岩本愛吉、徳永研三: HIV-1 感染者における抗ウイルス宿主因子の発現レベルと病態進行との相関性の有無。第 59 回日本ウイルス学会総会(大阪) 2012. 11.
- 6) 小山貴芳、Juan F. Arias、岩部幸枝、徳永研三: HIV-2 Vpx に不活化される抗ウイルス宿主因子の探索。第 59 回日本ウイルス学会総会(大阪) 2012. 11.
- 7) 菊地正、岩部幸枝、立川(川名)愛、古賀道子、野村滋、細谷紀彰、Zabrina L. Brumme、Heiko Jessen、Anthony D. Kelleher、Martin Markowitz、Florencia Pereyra、Alicja Trocha、Bruce D. Walker、岩本愛吉、徳永研三、三浦聡之: HIV-1 elite controller における HIV-1 Vif の抗 APOBEC3G 活性の低下。第 59 回日本ウイルス学会総会(大阪) 2012. 11.
- 8) 松田有加、山岸誠、小林美栄、原 拓馬、石田尚臣、渡邊俊樹、「HIV-1 潜伏化の成立と維持における Polycomb group の機能解析」、第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪国際会議場、2012年11月
- 9) 小林美栄、山岸誠、松田有加、中野和民、矢持忠徳、石田尚臣、渡邊俊樹、「HIV-1 由来 antisense RNA によるウイルス複製抑制メカニズムの解析」、第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪国際会議場、2012年11月。
- 10) 小林(石原)美栄、山岸誠、松田有加、中野和民、矢持忠徳、石田尚臣、渡邊俊樹、「HIV-1 由来新規 antisense RNA, *ASP-L* はウ

- ウイルスを制御する機能性RNAである」, 第35回日本分子生物学会年会、福岡国際会議場、2012年12月.
- 11) Kikuchi T, Iwabu Y, Kawana-Tachikawa A, Koga M, Nomura S, Hosoya N, Brumme ZL, Heiko J, Kelleher AD, Markowitz M, Pereyra F, Trocha A, Walker BD, Iwamoto A, Tokunaga K, Miura T. Anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif protein from elite controllers is attenuated compared to those from untreated chronic progressors of those from individuals with acute infection. XIX International AIDS Conference, Washington DC, USA, July 2012.
 - 12) Han C, Shimizu A, Zhu D, Kawana-Tachikawa A, Iwamoto A. Impact of an amino acid change within overlapping CTL epitopes in HIV-1 infection. Keystone symposia; HIV Vaccines, Keystone, CO, USA, Feb, 2013.
 - 13) 菊地正、岩部幸枝、立川(川名)愛、古賀道子、野村滋、細谷紀彰、Brumme ZL, Heiko J, Kelleher AD, Markowitz M, Pereyra F, Trocha A, Walker BD, 岩本愛吉、徳永研三、三浦聡之. HIV-1 elite controller における HIV-1 Vif の抗 APOBEC3G 活性の低下. 第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012年11月.
 - 14) 田中勇悦、高橋良明、田中礼子 HTLV-I 感染自家T細胞株による CCR5 指向性 HIV-1 感染制御: Tax が誘導する免疫亢進性 OX40 リガンドの応用 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 横浜 2012年11月.
 - 15) Sato, K., Misawa, N., Satou, Y., Matsuoka, M., Ito, M. and Koyanagi, Y.: Induction of immune activation by the depletion of regulatory CD4+ T cell during acute HIV-1 infection in humanized mouse model. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, March, 2012.
 - 16) Koyanagi, Y.: Overview of infection model of humanized mice. 1st Samsung Humanized Mice Symposium, Seoul, April, 2012.
 - 17) Sato, K., Misawa, N., Satou, Y., Matsuoka, M., Ito, M. and Koyanagi, Y.: Positive contribution of HIV-1 Vpu for viral propagation *in vivo*. Retroviruses Meeting Cold Spring Harbor, poster, New York, USA, May, 2012.
 - 18) 小柳義夫. レトロウイルス感染におけるエフェクター分子, 北海道大学遺伝子制御研究所研究集会「感染と癌 -感染癌のエフェクター分子とその標的-」, 札幌、2012年9月.
 - 19) 佐藤佳、三沢尚子、佐藤賢文、松岡雅雄、伊藤守、小柳義夫. Vpr の制御性 T 細胞特異的な消耗促進作用による生体内 HIV-1 増殖亢進, 第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012年11月.
 - 20) Yamamoto, H. *In vivo* correlates of neutralizing antibody induction against SIVmac239. 26th annual meeting of the Japanese Society for AIDS Research, Yokohama, Japan, November, 2012.
 - 21) 史蕭逸、関紗由里、俣野哲朗、山本浩之. サル免疫不全ウイルス感染個体群における IL-21 シグナル基軸の解析. 第26回日本エイズ学会学術集会、横浜、2012年11月.
 - 22) Hiroyuki Otsuki, Takeshi Kobayashi, Tatsuhiko Igarashi, Tomoyuki Miura: Generation of monkey-tropic human immunodeficiency virus strains carrying a variety of CCR5-utilizing env genes from HIV-1 subtype C clinical isolates through intracellular homologous recombination 19th East Asia Joint Symposium on Biomedical Research, Seoul, Korea, 2012.8.22-25.
 - 23) 三浦智行、大附寛幸、米田舞、一瀬裕太郎、小林剛、五十嵐樹彦: 霊長類エイズモデル感染病態に関わるウイルスゲノム基盤に関する研究 第154回日本獣医学会、岩手、2012年9月.
 - 24) 岩見真吾、de Boer Rob、五十嵐樹彦、三浦智行: 培養細胞実験と数理モデルによるウイルス感染動態の定量化 - ウイルス病原性の解明への応用 - 第60回日本ウイルス学会、大阪、2012年11月.
 - 25) 大附寛幸、一瀬裕太郎、小林剛、原田恵嘉、吉村和久、鳴海哲夫、玉村啓和、松下修三、五十嵐樹彦、三浦智行: 中和感受性を増強する薬剤による抗 HIV-1 治療戦略に向けた新規 SHIV/アカゲザル評価モデルの開発 第60回日本ウイルス学会、大阪、

- 2012年11月.
- 26) 米田舞、一瀬裕太郎、大附寛幸、松田健太、松下修三、五十嵐樹彦、三浦智行：サルに順化したCCR5指向性SHIV-MK38の中和抗体に対する抵抗性 第60回日本ウイルス学会、大阪、2012年11月
 - 27) 渡部 祐司、岩見 真吾、西山 由利子、森 ひろみ、三浦 智行、五十嵐樹彦：高病原性SHIV感染サルにおける感染マクロファージの半減期の推定第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012年11月.
 - 28) 岩見真吾、Rob de Boer、三浦智行、西村佳哲、五十嵐樹彦：SHIV感染アカゲザルにおいて病原性を決定づけるウイルス感染動態の探索 - 数理モデルによるデータ解析の視点から - 第26回日本エイズ学会、神奈川、2012年11月.
 - 29) 大附寛幸、一瀬裕太郎、小林剛、五十嵐樹彦、三浦智行：細胞内相同組換えを利用したCCR5指向性サブタイプC HIV-1由来envを持つサル指向性HIV-1の作出 第26回日本エイズ学会、神奈川、2012年11月
 - 30) 中村碧、高原悠佑、松岡佐織、阪脇廣美、三浦智行、五十嵐樹彦、小柳義夫、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗：サルエイズモデルにおける抗HIV薬投与下のCTL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、神奈川、2012年11月.
 - 31) 廣田雄樹、鳴海哲夫、橋本知恵、吉村和久、原田恵嘉、大附寛幸、三浦智行、五十嵐樹彦、相川春夫、野村涉、松下修三、玉村啓和：HIV外被タンパク質gp120を標的とするインドール型低分子CD4ミミックの創製研究 第26回日本エイズ学会、神奈川、2012年11月.
 - 32) Zafrul Hasan, J. Carlson, H. Gatanaga, A. Le, S. Oka, Z. Brumme, Takamasa Ueno. Impact of HLA class I-driven genetic variability in HIV-1 accessory gene vpu. COLD SPRING HARBOR ASIA CONFERENCES: Frontiers of Immunology in Health and Disease. Suzhou Dushu Lake Conference Center, China. September, 2012.
 - 33) Zafrul Hasan, J. Carlson, H. Gatanaga, A. Le, C. Brumme, S. Oka, Z. Brumme, Takamasa Ueno. HLA class I-mediated sequence polymorphism in HIV-1 accessory protein Vpu. The 13th KUMAMOTO AIDS Seminar and GCOE Joint International Symposium, Hotel Nikko Kumamoto and Aso Resort Grandvrio Hotel, Kumamoto, Japan. October, 2012.
 - 34) Chihiro Motozono, John S. Bridgeman, Masaaki Miyazawa, Andrew K. Sewell and Takamasa Ueno. The impact of a single amino acid difference in CDR3 α on TCR $\alpha\beta$ cross-reactivity、ワークショップ32 ヒト免疫、第41回日本免疫学会総会・学術集会、神戸、兵庫、2012年12月5-7日.
 - 35) Chihiro Motozono, John J. Miles Zafrul Hasan Hiroyuki Gatanaga, Meribe Stanley. C, Shinichi Oka, Masaaki Miyazawa, Andrew K. Sewell, and Takamasa Ueno. HIV-1 immune escape and cross-reactivity profiles of virus-specific cytotoxic T lymphocytes, YIS-A Session II, 13th Kumamoto AIDS Seminar Global COE Joint International Symposium, Aso Resort GRANDVRIO, Kumamoto, Japan, October, 2012.
 - 36) 緒方陽子、Philip Mwimanzhi、徳永美知代、Tristan Markle、三浦聡之、Bruce Walker、Zabrina Brumme、Mark Brockman、上野貴将：Nefのウイルスレセプター発現低下機能と病態、第14回白馬シンポジウム in 京都、京都市国際交流会館、2012年6月.
 - 37) 上野貴将：HIV-1 Nefの遺伝子多型性と機能的可塑性、第14回白馬シンポジウム in 京都、京都市国際交流会館、2012年6月.
 - 38) 上野貴将、Mwimanzhi Philip, Markle Tristan、緒方陽子、徳永美知代、Mahiti Macdonald、三浦聡之、Pereyra Florencia、Walker Bruce、Brumme Zabrina、Brockman Mark：Genetic and functional analyses of HIV-1 Nef in elite controllers.第60回日本ウイルス学会学術集会、グランキューブ大阪(大阪国際会議場) 2012年11月.
 - 39) 緒方陽子、Philip Mwimanzhi、李小光、徳永美知代、Tristan Markle、三浦聡之、Bruce Walker、Zabrina Brumme、Mark Brockman、上野貴将：Nefのウイルスレセプター発現低下機能と病態、第26回日本エイズ学会学術集会・総会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2012年11月.
 - 40) T. Ueno. Functional impairment of HIV-1 Nef in elite controllers and its correlation with immune-mediated selective pressure. 13th

- Kumamoto AIDS Seminar Global COE Joint International Symposium, Kumamoto, Japan. October, 2012.
- 41) M. Mahiti, P. Mwimanzi, Y. Ogata, M. Tokunaga, B. Walker, Z. Brumme, M. Brockman, T. Ueno. Modulation of HIV-1 Nef-mediated HLA class I down-regulation activity during disease progression. 13th Kumamoto AIDS seminar Aso Resort Grandiovrrio Hotel, Kumamoto, Japan 24th October, 2012.
 - 42) X. Kuang, A Le, P Mwimanzi, T Markle, R Danroth, T Ueno, T Miura, B Walker, Z Brumme, M Brockman, and the Acute HIV and International HIV Controllers study group. Reduced HIV-1 Nef Function in Acute/Early Individuals who become Viremic Controllers. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Georgia World Congress Center, Atlanta, USA. March, 2013.
 - 43) 池野翔太、鈴木基臣、寺原和孝、石毛真行、駒瀬勝啓、竹田誠、森川裕子、中山哲夫、柳雄介、竹山春子、横田恭子「ヒト化マウスの麻疹ウイルスベクター評価系への応用」第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013 年 11 月 11 日。
 - 44) Koyama, T., Tada, T., Fujita, H., Tokunaga, K.: Membrane-associated RING-CH (MARCH) 8 protein inhibits HIV-1 infection. Frontiers of Retrovirology Conference 2013, Cambridge, UK, 2013. 9.
 - 45) 小山貴芳、多田卓哉、藤田英明、徳永研三：新規宿主因子 MARCH8 は HIV-1 感染を抑制する .第 61 回日本ウイルス学会総会(神戸) 2013. 11.
 - 46) 張延昭、小山貴芳、多田卓哉、山岡昇司、徳永研三：SAMHD1 非依存的な HIV-1 複製阻害に關与する IFN 誘導性抗ウイルス宿主因子の探索 . 第 61 回日本ウイルス学会総会 (神戸) 2013. 11.
 - 47) 小山貴芳、多田卓哉、藤田英明、徳永研三：膜貫通蛋白 MARCH8 による HIV-1 感染阻害 .第 36 回日本分子生物学会(神戸) 2013. 12.
 - 48) Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Takahashi R, Sakai N, Nakagawa S, Nakano K, Kobayashi S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T, “Molecular hallmarks of adult T cell leukemia: miRNA, epigenetics, and emerging signaling abnormalities”, 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29(June 26-30), 2013(Oral).
 - 49) Yamagishi M, Katano H, Nakano K, Ota Y, Hishima T, Okada S, Watanabe T, “Coordinated epigenetic regulation of mRNAs activates simultaneous signaling in malignant lymphoma”, 第 75 回日本血液学会学術集会、ロイトン札幌、札幌、2013 年 10 月 11 日 (口演発表)
 - 50) Kaori Nakayama-Hosoya, Takaomi Ishida, Noriaki Hosoya, Hitomi Nakamura, Michiko Koga, Tomohiko Koibuchi, Aikichi Iwamoto, Ai Kawana-Tachikawa. Low IL-2 expression by epigenetic modification is associated with immunosenescence in HIV non-controllers. Keystone symposia, HIV Pathogenesis – Virus vs Host. Banff, Alberta, Canada, Mar 2014.
 - 51) Meribe SC, Hasan Z, Gatanaga H, Miura T, Kawana-Tachikawa A, Iwamoto A, Oka S, Ueno T. Linkage between disease status and a naturally-arising mutation in functional region of HIV-1 Nef. 21th conference on retroviruses and opportunistic infections. Boston, USA. Mar 2014.
 - 52) Kawana-Tachikawa A. The 9th China-Japan Laboratory Workshop: Pathogenesis, Gene regulation, and signal transduction. “Interaction between virus and host immune response during chronic HIV-1 infection.”, Beijing, China, Nov 2013.
 - 53) Kaori Nakayama-Hosoya, Takaomi Ishida, Noriaki Hosoya, Hitomi Nakamura, Michiko Koga, Tomohiko Koibuchi, Aikichi Iwamoto, Ai Kawana-Tachikawa. The essential role of epigenetic regulation for CD4⁺ T cell dysfunction during chronic HIV-1 infection. AIDS Vaccine 2013 Conference. Barcelona, Spain, Oct 2013.
 - 54) 立川(川名)愛、韓忠勇、清水晃尚、細谷紀彰、中村仁美、古賀道子、鯉淵智彦、岩本愛吉 . 重複する CTL エピトープ部位に

- 生じた1アミノ酸変異によるエピトープの消滅と出現. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月.
- 55) 田中 勇悦, 田中 礼子: CXCR4 架橋による HIV-1 感染と T 細胞活性化の抑制 第27回日本エイズ学会学術集会・総会 熊本(2013.11.20).
- 56) Sato, K., Iwami, S., Koyanagi, Y.: Quantification system of HIV replication dynamics in vivo. 1st Annual q-bio Meeting, Honolulu, USA, February, 2013.
- 57) Sato, K., Misawa, N., Satou, Y., Matsuoka, M., Ito, M., Koyanagi, Y.: HIV-1 Vpr accelerates viral replication by exploiting regulatory CD4⁺ T cells in humanized mice. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, USA, March, 2013.
- 58) Sato, K., Shibata, J., Izumi, T., Misawa, N., Kobayashi, T., Kimura, Y., Ito, M., Pathak, K.V., Koyanagi, Y.: Differential Impact of HIV-1 G-to-A Hypermutation Induced by APOBEC3G and APOBEC3F in vivo. Retroviruses Meeting Cold Spring Harbor, New York, USA. May, 2013.
- 59) Koyanagi, Y. Intrinsic cellular defenses against retroviruses and DNA viruses. The 12th Awaji International Forum on Infection and Immunity (AIFII 12), Awaji, Japan. September, 2013.
- 60) Sato, K., Takeuchi, J.S., Misawa, N., Izumi, T., Kobayashi, T., Kimura, Y., Iwami, S., Takaori-Kondo, A., Hu W.-S., Aihara, K., Ito, M., An, D.S., Pathak, K.V., Koyanagi, Y.: Restriction and diversification of HIV-1 mediated by APOBEC3-induced G-to-A mutation in humanized mouse model. 4th International Workshop on Humanized mice, Seoul, Korea. September 30-October 2, 2013.
- 61) Kobayashi, T., Sato, K., Misawa, N., Yoshikawa, R., Shibata, J., Kanemura, Y., Fukuhara, M., Okamoto, M., Miyazawa, T., Yasunaga, J., Matsuoka, M., Aihara, K., An, D. S., Ito, M., and Koyanagi, Y.: Assessment of the pathogenic potential of simian retrovirus type 4 in humanized mice model, 4th International Workshop on Humanized Mice, Seoul, Korea, 2013年10月.
- 62) Koyanagi, Y.: Strategy of disrupting latent form of HIV-1 proviral DNA, 14th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, October, 2013.
- 63) Takeuchi, J. S., Sato, K., Iwami, S., Misawa, N., Kobayashi, T., Aihara, K., Koyanagi, Y.: Quantification of HIV cell-free and cell-to-cell transmissions based on experimental- mathematical investigations, 14th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, October, 2013.
- 64) Koyanagi, Y. Misawa N., Sato K., Ebina H.: HIV strategy for acceleration of viral replication in vivo and eradication approach of HIV proviral DNA, Japan-Russia International Workshop, Kyoto, Japan. October, 2013.
- 65) 佐藤佳, 竹内(柴田)潤子, 三沢尚子, 泉泰輔, 小林朋子, 木村雄一, 岩見真吾, 高折晃史, Hu, W.-S., 合原一幸, 伊藤守, An, D. S., Pathak, V. K., 小柳義夫. 生体内 HIV-1 増殖過程における APOBEC3G, APOBEC3F 依存的 G→A 変異のウイルス学的意義の解明, 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月.
- 66) 竹内(柴田)潤子, 佐藤佳, 岩見真吾, 三沢尚子, 小林朋子, 合原一幸, 小柳義夫. HIV-1 感染における Cell-free 感染と Cell-to-cell 感染の定量的解析, 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013年11月.
- 67) Takeuchi, J. S., Sato, K., Iwami, S., Kobayashi, T., Aihara, K., Koyanagi, Y.: Quantification of HIV cell-free and cell-to-cell transmissions based on experimental-mathematical investigations, The 3rd International Symposium on Innovative Mathematical Modelling, Tokyo, 2013年11月.
- 68) Sato, K., Takeuchi, J. S., Izumi, T., Misawa, N., Iwami, S., Kobayashi, T., Kimura, Y., Pathak, V. K., Aihara, K., Koyanagi, Y.: Differential Impact of HIV-1 G-to-A Hypermutation Induced by APOBEC3G and APOBEC3F in vivo, The 3rd International Symposium on Innovative Mathematical Modelling, Tokyo, 2013年11月.

- 69) 蝦名博貴, 三沢尚子, 金村優香, 小柳義夫. ゲノム編集技術による潜伏 HIV プロウイルスの制御と除去, 第 27 回日本エイズ学会学術集会, 熊本. 2013 年 11 月.
- 70) Ebina, H., Misawa, N., Kanemura, Y., Koyanagi, Y.: Development of the CRISPR/Cas9 system editing for latent HIV-1 provirus. 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸. 2013 年 12 月.
- 71) 金村優香, Peter Gee, 蝦名博貴, Yoo Ji Seung, 藤田尚志, 小柳義夫. Novel function of SAMHD1 to involve in regulation of type I interferon induction. 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸. 2013 年 12 月.
- 72) Yamamoto H. Selection of a survival signal-modulating CTL escape mutant precedes SIV neutralizing antibody induction. 12th Awaji International Forum of Infection and Immunity (AIFI12), Hyogo, Japan, September 2013.
- 73) Yamamoto H. & Matano, T. Selection of a survival signal-modulating CTL escape precedes neutralizing antibody induction against highly resistant SIV. Cold Spring Harbor Meeting Harnessing Immunity to Prevent and Treat Disease, New York, USA, November 2013.
- 74) 山本浩之, 俣野哲朗. センダイウイルスベクターを用いたエイズワクチン. 第 17 回日本ワクチン学会学術集会(シンポジウム 1: ウイルスベクターとワクチン), 津, 2013 年 11 月.
- 75) Yamamoto H. Neutralizing antibodies against highly antibody-resistant SIV: protective activity and induction correlates. Weekly Young Investigator's Seminar (WYIS), Univ. Kumamoto, Kumamoto, Japan, February 2014.
- 76) 石田裕樹, 加藤文博, 川岸崇裕, 小林剛, 日紫喜隆行, 三浦智行, 五十嵐樹彦: フィリピンカニクイザルにおけるデングウイルス自然感染, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013 年 11 月 10-12 日.
- 77) 大附寛幸, 丸田泰広, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 廣田雄樹, 原田恵嘉, 三浦智行, 吉村和久, 玉村啓和, 松下修三, 五十嵐樹彦: 抗 V3 抗体および低分子 CD4 ミミック曝露後投与によるアカゲザルでの SHIV 複製抑制
- 第 27 回日本エイズ学会学術集会, 熊本, 2013 年 11 月 20 日-22 日.
- 78) Stanley M, Kawana-Tachikawa A, Ueno T. Naturally arising amino-acid polymorphisms within functional regions of HIV-1 nef influence viral persistence in vivo. Annual meeting of the Japanese Society for Immunology, Dec 11-13, 2013.
- 79) Stanley M, Hasan Z, Gatanaga H, Miura T, Kawana-Tachikawa A, Iwamoto A, Oka S, Ueno T. Effects of naturally occurring polymorphisms in functional domains of HIV-1 nef on in vivo disease progression. The 27th Annual meeting of Japanese Society for AIDS Research, Nov 20-22, 2013.
- 80) Mahiti M, Mwimanzu P, Ogata Y, Tokunaga M, Walker BD, Brumme ZL, Brockman MA, Ueno T. Differential modulation of Nef-mediated downregulation activity of HLA-A and B in HIV-1 chronic infection. The 27th Annual meeting of Japanese Society for AIDS Research, Nov 20-22, 2013.
- 81) 豊田真子, Mwimanzu P, Markle TJ, 緒方陽子, Mahiti M, Brumme ZL, Brockman MA, 上野貴将: HIV-1 感染者由来の Nef を用いた機能ドメインの解析, 第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会-熊本, 2013 年 11 月 20 日-11 月 22 日
- 82) Mahiti M, Mwimanzu P, Ogata Y, Tokunaga M, Walker BD, Brumme ZL, Brockman MA, Ueno T. Impact of naturally-occurring HIV-1 polymorphisms on differential modulation of Nef-mediated down-regulation between HLA class I loci. 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Kobe International Conference Center, Kobe, Japan. November 10th-12th, 2013.
- 83) Stanley M, Hasan Z, Gatanaga H, Miura T, Kawana-Tachikawa A, Iwamoto A, Oka S, Ueno T. Acceleration of disease Progression by a single naturally-arising polymorphism, within functional region of HIV-1 nef. 14th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 29-31, 2013.
- 84) Mahiti M, Mwimanzu P, Ogata Y, Tokunaga M, Walker BD, Brumme ZL, Brockman MA, Ueno T. Differential modulation of Nef-mediated downregulation activity of HLA class I alleles in HIV-1 chronic infection.

- 14th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan. October 29-31, 2013.
- 85) Kamori D, Hasan Z, Gatanaga H, Oka S, Miura T, Iwamoto A, Kawana-Tachikawa A, Ueno T. HLA-A*02 allelic variants differently influence amino acid polymorphisms in an immunodominant epitope of HIV-1 Vpr. 14th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan. October 29-31, 2013.
- 86) Toyoda M, Mwimanzi P, Mahiti M, Walker BD, Brumme ZL, Brockman MA, Ueno T. Analysis of naturally-occurring polymorphisms of HIV-1 Nef that impair CD4 down-regulation activity. 14th Kumamoto AIDS Seminar, Oct 29-31, 2013.
- 87) Mahiti M, Mwimanzi P, Ogata Y, Tokunaga M, Walker BD, Brumme ZL, Brockman MA, Ueno T. Differential Nef-mediated down-regulation of HLA-A and B in chronic HIV-1 infection. Immune Activation in HIV Infection: Basic Mechanisms and Clinical Implications (D2), [Breckenridge, Colorado USA] April 3-8, 2013.
- 88) Mahiti M, Mwimanzi P, Ogata Y, Tokunaga M, Walker BD, Brumme ZL, Brockman MA, Ueno T. Naturally-arising amino acid polymorphisms of HIV-1 Nef that differentially modulate downregulation of HLA-A and HLA-B molecules. Frontiers of Retrovirology conference, at Churchill College, Cambridge, UK. September 16th -18th 2013.
- 89) 池野翔太、寺原和孝、石毛真行、駒瀬勝啓、竹田誠、森川裕子、竹山春子、横田(恒次)恭子「ヒト化マウスの麻疹ウイルスベクター評価系への応用(3)」第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月。
- 90) 和田俊、小林(石原)美栄、寺原和孝、池野翔太、徳永研三、川名(立川)愛、山岸誠、竹山春子、横田(恒次)恭子「恒常的に培養維持された CD4 陽性 T 細胞への HIV-1 の感染とその転写制御機構の解明」第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月。
- 91) 寺原和孝、石毛真行、池野翔太、小林(石原)美栄、岡田誠治、横田(恒次)恭子「R5・X4 HIV-1 混在感染ヒト化マウスの感染早期にみられる R5 ウイルス優位性とその要因について」第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月。
- 92) Shota Ikeno, Kazutaka Terahara, Yasuko Tsunetsugu-Yokota 「Induction of human cytokines in humanized mice improves dendritic cell development and antigen-specific antibody production」第 43 回日本免疫学会学術集会、京都、2014 年 12 月。
- 93) 多田卓哉、張延昭、小山貴芳、山岡昇司、藤田英明、徳永研三：新規抗ウイルス宿主因子 MARCH8 による HIV-1 感染抑制機構の解明。第 62 回日本ウイルス学会総会、横浜、2014 年 11 月。
- 94) 張延昭、多田卓哉、山岡昇司、徳永研三：HIV-1 複製前期の抑制に関わる IFN 誘導性抗ウイルス宿主因子群の解析。第 62 回日本ウイルス学会総会、横浜、2014 年 11 月。
- 95) 多田卓哉、張延昭、小山貴芳、山岡昇司、藤田英明、徳永研三：新規宿主因子 MARCH8 は HIV-1 のエントリーを阻害する。第 28 回日本エイズ学会、大阪、2014 年 12 月。
- 96) Tada, T., Zhang, Y., Koyama, T., Yamaoka, S., Fujita, H., and Tokunaga, K (speaker): Novel restriction factor MARCH8 blocks HIV-1 replication. XX International AIDS Conference, Melbourne, Australia, 2014. 7. (Late breaker's oral abstract).
- 97) 山岸誠、松田有加、小林(石原)美栄、藤川大、石田尚臣、渡邊俊樹、「HIV-1 潜伏化の不均一性とその分子メカニズムの解析」第 62 回日本ウイルス学会学術総会、横浜、2014 年 11 月。
- 98) Kawana-Tachikawa A. Disruption of T cell immunity during chronic HIV-1 infection. The 21st East Asia Joint Symposium on Biomedical Research. Seoul, Korea. Jul 2014.
- 99) Hirao M, Suzuki K, Kawana-Tachikawa A, Nakauchi H, Cooper DA, Kelleher AD, Kaneko S. Proposal of new immune cell source for HIV-1 infection study based on iPSCs and evaluation of impact of viral replication in iPSCs-derived macrophage expressing shRNAs targeting HIV-1 promoter. 20th International AIDS Conference, Melbourne, Australia, Jul 2014.
- 100) 細谷(中山)香、石田尚臣、中村仁美、細谷

- 紀彰、古賀道子、鯉淵智彦、岩本愛吉、立川(川名)愛 : HIV-1 感染における CD4 陽性 T 細胞の IL2 遺伝子発現低下分子メカニズムの解明 . 第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月。
- 101) 佐藤秀憲、細谷(中山)香、菊地正、安達英輔、古賀道子、中村仁美、鯉淵智彦、岩本愛吉、立川(川名)愛 : HIV 感染者の CD8 陽性 T 細胞における補助刺激分子 OX40 の検討 . 第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月。
- 102) 石坂彩、佐藤秀憲、立川(川名)愛、中村仁美、古賀道子、細谷紀彰、鯉淵智彦、野本明男、岩本愛吉、水谷壮利 : HIV-1 残存感染細胞の活性と免疫活性化の相関 . 第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月。
- 103) 田中勇悦、田中礼子 : HIV-1 co-receptor (CXCR4, CCR5) 架橋を介した R5 HIV-1 感染制御 . 第 28 回日本エイズ学会、大阪、2014 年 12 月。
- 104) Sato, K., Shibata, J., Izumi, T., Misawa, N., Kobayashi, T., Kimura, Y., Ito, M., Pathak, V. K., Koyanagi, Y. APOBEC3F potently promotes HIV-1 diversification and evolution in humanized mouse model, Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Retroviruses, New York, USA, May, 2014.
- 105) Koyanagi, Y., Sato, K., Conflicts and benefits between primate lentiviruses and host restriction factors, 15th Kumamoto AIDS Seminar (invited), Kumamoto, Japan, October, 2014.
- 106) 佐藤佳、竹内(柴田)潤子、小林朋子、三沢尚子、山田英里、中野雄介、吉川禄助、小柳義夫. ヒト化マウスモデルを用いたエイズウイルス適応進化メカニズムの解明、第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月。
- 107) Yamamoto H. *In vivo* determinants of SIV neutralizing antibody induction. 15th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, October 2014.
- 108) Saito, A., Matsuoka, K., Ode, H., Otsuki, H., Yoshida, T., Iwatani, Y., Sugiura, W., Matano, T., Miura, T., and Akari, H.: A novel HIV-1mt encoding CCR5-tropic Env established persistent infection in Cynomolgus macaques. 2014 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, March 3-6, 2014.
- 109) 三浦智行、米田舞、大附寛幸、松下修三、日紫喜隆行、五十嵐樹彦 : 新規 CCR5 指向性 SHIV のサルへの順化と中和抗体抵抗性の解析、第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月。
- 110) 渡部祐司、岩見真吾、森ひろみ、松浦嘉奈子、石田裕樹、日紫喜隆行、三浦智行、五十嵐樹彦 : 高病原性 SHIV 感染サルにおける感染マクロファージは感染リンパ球と同程度の半減期を示す、第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月。
- 111) Mahiti M, Jia X, Toyoda M, Mwimanzu F, Walker BD, Brumme ZL, Brockman MA, Xiong Y, Ueno T. Differential down-regulation of the HLA class I allotypes by HIV-1 Nef primary isolate. The annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Seattle, Washington, USA Feb 23-26, 2015,
- 112) Mahiti M, M. Toyoda M, Mwimanzu F, Walker BD, Brumme ZL, Brockman MA, Ueno T. HIV-1 Nef differentially recognizes the cytoplasmic tails of HLA-A and HLA-B molecules for down-regulation. The 43rd Annual Meeting for Japanese Society of the Immunology. Kyoto, Japan, Dec 10-12, 2014.
- 113) Mahiti M, Toyoda M, Mwimanzu F, Walker BD, Brumme ZL, Brockman MA. Ueno T. Naturally- isolated HIV-1 Nef differentially recognize the cytoplasmic tails of HLA-A and HLA-B molecules for down-regulation. 15th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan. Oct 01-03, 2014.
- 114) Mahiti M, Toyoda M, Mwimanzu F, Walker BD, Brumme ZL, Brockman MA. Ueno T. Natural variability of HIV-1 Nef responsible for selective recognition of the HLA-A over HLA-B molecules for down-regulation. 16th Hakuba Symposium, Kumamoto, Japan. Jun 13-14, 2014.

G. 知的所有権の取得状況

1 . 特許取得

無し

2．実用新案登録

無し

3．その他

無し

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
無し							

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
Mitsuki, Y.-Y., Terahara, K., Shibusawa, K., Yamamoto, T., Tsuchiya, T., Ishige, M., Kobayashi, K., Morikawa, Y., Nakayama, T., Takeda, M., Yanagi, Y., and <u>Tsunetsugu-Yokota, Y.</u>	HIV-1 infection Ex Vivo accelerates measles virus infection by upregulating signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) in CD4 ⁺ T cells.	J. Virol.	86	7227-7234	2012
<u>Tsunetsugu-Yokota, Y.</u> and Terahara, K.	Receptor usage and the pathogenesis in acute and chronic virus infections.	Front. Microbiol.	3	289	2012
<u>Tokunaga, K.</u>	HIV-1 Vpu and BST-2/tetherin: Enemies at the Gates.	Current HIV Res.	10	275-276	2012
Arias, J.F., Iwabu, Y., and <u>Tokunaga, K.</u>	Sites of action of HIV-1 Vpu in BST-2/tetherin downregulation.	Current HIV Res.	10	283-291	2012
Arias, J.F., Koyama, T., Kinomoto, M., and <u>Tokunaga, K.</u>	Retroelements versus APOBEC3 family members: No great escape from the magnificent seven.	Front. Microbiol.	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

<u>Yamagishi, M., Watanabe, T.</u>	New Paradigm of T cell Signaling: Learning from Malignancies (Review Article)	J. Clin. Cell. Immunol.	S12(007)	doi:10.4172/2155-9899	2012
<u>Yamagishi, M., Watanabe, T.</u>	Molecular Hallmarks of Adult T Cell Leukemia (Review Article)	Front. Microbiol.	3(334)	doi: 10.3389/fmicb.2012.00334	2012
<u>Nakano, K., Watanabe, T.</u>	HTLV-1 Rex: the courier of viral messages, making use of the host vehicle	Front. Microbiol	3(330)	doi: 10.3389/fmicb.2012.00330	2012
<u>Kobayashi-Ishihara, M., Yamagishi, M., Hara, T., Matsuda, Y., Takahashi, R., Miyake, A., Nakano, K., Yamochi, T., Ishida, T., Watanabe, T.</u>	HIV-1-encoded antisense RNA suppresses viral replication for a prolonged period	Retrovirology	9(38)	doi:10.1186/1742-4690-9-38	2012
<u>Kikuchi, T., Iwatsuki-Horimoto, K., Adachi, E., Koga, M., Nakamura, H., Hosoya, N., Kawana-Tachikawa, A., Koibuchi, T., Miura, T., Fujii, T., Kawaoka, Y., Iwamoto, A.</u>	Improved neutralizing antibody response in the second season after a single dose of pandemic (H1N1) 2009 influenza vaccine in HIV-1-positive adults.	Vaccine	30	3819-3823	2012
<u>Watanabe, T., Urano, E., Miyauchi, K., Ichikawa, R., Hamatake, M., Misawa, N., Sato, K., Ebina, H., Koyanagi, Y. and Komano, J.</u>	The hematopoietic cell-specific Rho GTPase inhibitor ARHGDIB/D4GDI limits HIV-1 replication.	AIDS Res. Hum. Retro.	28	913-922	2012
<u>Sato, K., Misawa, N., Fukuhara, M., Iwami, S., An, D.S., Ito, M. and Koyanagi, Y.</u>	Vpu augments the initial burst phase of HIV-1 propagation and downregulates BST2 and CD4 in humanized mice.	J. Virol.	86	5000-5013	2012

Nomura, T., <u>Yamamoto, H.</u> , Shiino, T., Takahashi, N., Nakane, T., Iwamoto, N., Ishii, H., Tsukamoto, T., Kawada, M., Matsuoka, S., Takeda, A., Terahara, K., <u>Tsunetsugu-Yokota, Y.</u> , 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
Iwami, S., Holder, B.P., Beauchemin, C.A., Morita, S., Tada, T., Sato, K., <u>Igarashi, T.</u> , and Miura, T.	Quantification system for the viral dynamics of a highly pathogenic simian/human immunodeficiency virus based on an in vitro experiment and a mathematical model	Retrovirology	9	18	2012
Hasan, Z., Carlson, J., Gatanaga, H., Le, A., Brumme, C., Oka, S., Brumme, Z., <u>Ueno, T.</u>	Minor contribution of HLA class I-associated selective pressure to the variability of HIV-1 accessory protein Vpu	Biochem. Biophys. Res. Comm.	421	291-295	2012
Mwimanzi, P., Markle, T., <u>Ueno, T.</u> , Brockman, M.	HLA class I down-regulation by HIV-1 Nef: What might we learn from natural sequence variants?	Viruses	4	1711-1730	2012
Terahara, K., Ishige, M., Ikeno, S., Mitsuki, Y-y, Okada, S., Kobayashi, K. and <u>Tsunetsugu-Yokota, Y.</u>	Expansion of activated memory CD4 ⁺ T cells affects infectivity of CCR5-tropic HIV-1 in humanized NOD/SCID/JAK3 ^{null} mice .	PLoS One	8	e53495	2013
Yamashita, Y., Hoshino, Y., Oka, M., Matsumoto, S., Ariga, H., Nagai, H., Makino, M., Ariyoshi, K., <u>Tsunetsugu-Yokota, Y.</u>	Multicolor flow cytometric analyses of CD4 ⁺ T cell responses to Mycobacterium tuberculosis-related latent antigens.	Jpn.J.Infect.Di s.	3	207-215	2013

<u>Tsunetsugu-Yokota, Y</u> and Muhsen, M.	Development of human dendritic cells and their role in HIV infection: antiviral immunity versus HIV transmission.	Front. Microbiol.	4	1-10	2013
Ikeno, S., Suzuki, M., Muhsen, M., Ishige, M., Kobayashi-Ishihara, M., Ohno, S., Takeda, M., Nakayama, T., Morikawa, Y., Terahara, K., Okada, S., Takeyama, H., <u>Tsunetsugu-Yokota, Y.</u>	Sensitive detection of measles virus infection in the blood and tissues of humanized mouse by one-step quantitative RT-PCR.	Front. Microbiol.	4	298 (1-8)	2013
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 Infect.	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.	J. Cell Sci.	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.	Front Microbiol.	4	377	2013
Koyama, T., Arias, J.F., 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

Nomura, S., Hosoya, N., Brumme, ZL., Brockman, MA., Kikuchi, T., Koga, M., Nakamura, H., Koibuchi, T., Fujii, T., Carlson, JM., Heckerman, D., <u>Kawana-Tachikawa, A.</u> , Iwamoto, A., Miura, T.	Significant Reductions in Gag-protease Mediated HIV-1 Replication Capacity during the Course of the Epidemic in Japan.	J. Virol.	87	1465-1476	2013
Kasahara D, Takara A, Takahashi Y, Kodama A, Tanaka R, Ansari AA, <u>Tanaka Y.</u>	Natural OX40L expressed on human T cell leukemia virus type-I-immortalized T cell lines interferes with infection of activated peripheral blood mononuclear cells by CCR5-utilizing human immunodeficiency virus.	Virol. J.	10	338	2013
Sato, K., Misawa, N., Iwami, S., Satou, Y., Matsuoka, M., Ishizaka, Y., Ito, M., Aihara, K., An, D.S., and <u>Koyanagi, Y.</u>	HIV-1 Vpr accelerates viral replication during acute infection by exploitation of proliferating CD4 ⁺ T cells in vivo.	PLOS Pathogens	9	e1003812	2013
Ogawa, Y., Kawamura, T., Matsuzawa, T., Aoki, R., Gee, P., Yamashita, A., Moriishi, K., Yamasaki, K., <u>Koyanagi, Y.</u> , Blauvelt, A., and Shimada, S.	Antimicrobial peptide LL-37 produced by HSV-2-infected keratinocytes enhances HIV infection of Langerhans cells.	Cell Host Microbe.	13	77-86	2013
Hollenbaugh, J.A., Gee, P., Baker, J., Daly, M.B., Amie, S., Kasai, N., Kanemura, Y., Ward, B.M., <u>Koyanagi, Y.</u> , and Kim, B.	Host factor SAMHD1 restricts DNA viruses in non-dividing myeloid cells.	PLOS Pathogens	9	e1003481	2013
Ebina, H., Misawa, N., Kanemura, Y., and <u>Koyanagi, Y.</u>	Harnessing the CRISPR/Cas9 system to disrupt latent HIV-1 provirus.	Scientific Reports	3	2510	2013

Shi S, Seki S, Matano T, <u>Yamamoto H.</u>	IL-21-producer CD4+ T cell kinetics during primary simian immunodeficiency virus infection	Microbes Infect.	15	697-707	2013
Nakane T, Nomura T, Shi S, Nakamura M, Naruse TK, Kimura A, Matano T, <u>Yamamoto H.</u>	Limited impact of passive non-neutralizing antibody immunization in acute SIV infection on viremia control in rhesus macaques	PLOS ONE	8	e73453	2013
Fujita, Y., Otsuki, H., Watanabe, Y., Yasui, M., Kobayashi, T., Miura, T., and <u>Igarashi, T.</u>	Generation of a replication-competent chimeric simian-human immunodeficiency virus carrying env from subtype C clinical isolate through intracellular homologous recombination	Virology	436	100-111	2013
Takahashi, N., Nomura, T., Takahara, Y., Yamamoto, H., Shiino, T., Takeda, A., Inoue, M., Iida, A., Hara, H., Shu, T., Hasegawa, M., Sakawaki, H., Miura, T., <u>Igarashi, T.</u> , Koyanagi, Y., Naruse, T.K., Kimura, A., and Matano, T.	A novel protective MHC-I haplotype not associated with dominant Gag-specific CD8 ⁺ T-cell responses in SIVmac239 infection of Burmese rhesus macaques	PLoS ONE	8	E54300	2013
Oue, M., Sakabe, S., Horiike, M., Yasui, M., Miura, T., and <u>Igarashi, T.</u>	No viral evolution in the lymph nodes of SIV-infected rhesus macaques during combined antiretroviral therapy.	J. Virol.	87	4789-4793	2013
Nomaguchi, M., Yokoyama, M., Kono, K., Nakayama, E.E., Shioda, T., Doi, N., Fujiwara, S., Saito, A., Akari, H., Miyakawa, K., Ryo, A., Ode, H., Iwatani, Y., Miura, T., <u>Igarashi, T.</u> , Sato, H., and Adachi, A.	Generation of rhesus macaque-tropic HIV-1 clones that are resistant to major anti-HIV-1 restriction factors.	J. Virol.	87	11447-11461	2013

Otsuki, H., Hishiki, T., Miura, T., Hashimoto, C., Narumi, T., Tamamura, H., Yoshimura, K., Matsushita, S., and <u>Igarashi, T.</u>	Generation of a replication-competent simian-human immunodeficiency virus, the neutralisation sensitivity of which can be enhanced in the presence of a small molecule CD4 mimic.	J. Gen. Virol.	94	2710-2716	2013
Hashimoto, C., Narumi, T., Otsuki, H., Hirota, Y., Arai, H., Yoshimura, K., Harada, S., Ohashi, N., Nomura, W., Miura, T., <u>Igarashi, T.</u> , Matsushita, S., and Tamamura, H.	A CD4 mimic as an HIV entry inhibitor: Pharmacokinetics.	Bioorg. Med. Chem.	21	7884-7889	2013
Mwimanzi, P. , Markle, T. , Martin, E. , Ogata, Y., Kuang, X. , Tokunaga, M., Mahiti, M., Pereyra, F. ., Miura, T. , Walker, B. , Brumme, Z. , Brockman, M. , <u>Ueno, T.</u>	Attenuation of multiple Nef functions in HIV-1 elite controllers.	Retrovirology	10	1	2013
Mwimanzi P, Markle TJ, Ogata Y, Martin E, Tokunaga M, Mahiti M, Kuang XT, Walker BD, Brockman MA, Brumme ZL, <u>Ueno T.</u>	Dynamic range of Nef functions in chronic HIV-1 infection.	Virology	439	74-80	2013
Motozono C, Miles JJ, Hasan Z, Gatanaga H, Meribe SC, Price DA, Oka S, Sewell AK, <u>Ueno T.</u>	CD8+ T cell cross-reactivity profiles and HIV-1 immune escape towards an HLA-B35-restricted immunodominant Nef epitope.	PLOS ONE	8	e66152	2013
Nomaguchi, M., Miyake, A., Doi, N., Fujiwara, S., Miyazaki, Y., <u>Tsunetsugu-Yokota, Y.</u> , 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.	J. Virol.	88 (8)	4145-60 (doi: 10.1128/JVI.01859-13)	2014

Terahara, K, Ishii, H., Nomura, T., Takahashi, N., Takeda, A., Shiino, T., <u>Tsunetsugu-Yokota, Y.</u> and Matano, T.	Vaccine-induced CD107a ⁺ CD4 ⁺ T cells are resistant to depletion following AIDS virus infection.	J. Virol.	88	14232-40	2014
Han C, <u>Kawana-Tachikawa A</u> , Shimizu A, Zhu D, Nakamura H, Adachi E, Kikuchi T, Koga M, Koibuchi T, Gao GF, Sat Y, Yamagata A, Martin E, Fukai S, Brumme ZL, Iwamoto A.	Switching and emergence of CTL epitopes in HIV-1 infection.	Retrovirology.	11	38	2014
Sato K, Takeuchi JS, Misawa N, Izumi T, Kobayashi T, Kimura Y, Iwami S, Takaori-Kondo A, Hu W-S, Aihara K, Ito M, An DS, Pathak VK, <u>Koyanagi Y</u>	APOBEC3D and APOBEC3F potently promote HIV-1 diversification and evolution in humanized mouse model.	PLOS Pathogens	10	e1004453	2014
Iwamoto N, Takahashi N, Seki Sm Nomura T, <u>Yamamoto H</u> , Inoue M, Shu T, Naruse TK, Kimura A, Matano T.	Control of simian immunodeficiency virus replication by vaccine-induced Gag- and Vif-specific CD8 ⁺ T cells.	J. Virol.	88	425-433	2014
Nomura T, <u>Yamamoto H</u> , Takahashi N, Naruse TK, Kimura A, Matano T.	Identification of SIV Nef CD8(+) T cell epitopes restricted by a MHC class I haplotype associated with lower viral loads in a macaque AIDS model.	Biochem Biophys Res Commun	450	942-947	2014
Otsuki, H., Yoneda, M., <u>Igarashi, T.</u> , and <u>Miura, T.</u>	Generation of a monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1 carrying env from a CCR5-tropic subtype C clinical isolate.	Virology	460-461	1-10	2014
Adachi, A. and <u>Miura, T.</u>	Animal model studies on viral infections.	Frontiers in Microbiology	5	Article 672	2014

C. Motozono, M. Yokoyama, H. Sato, <u>T. Ueno</u>	Cross-reactivity analysis of T cell receptors specific for overlapping HIV-1 Nef epitopes of different lengths.	Microbes Infect.	16	320-327	2014
X. Kuang, X. Li, G. Anmole, P. Mwimanzi, A. Shahid, A. Le, L. Chong, H. Qian, T. Miura, T. Markle, B. Baraki, E. Connick, E. Daar, H. Jessen, A. Kelleher, S. Little, M. Markowitz, F. Pereyra, E. Rosenberg, B. Walker, * <u>T. Ueno</u> , *Z. Brumme, *M. Brockman, *co-senior authors	Impaired Nef function is associated with early control of HIV-1 viremia.	J Virol	88	10200-10213	2014
Zhou, D., Wang, Y., <u>Tokunaga, K.</u> , Huang, F., Sun B, 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 Res.	195	25-34	2015
Matsuda Y, Kobayashi-Ishihara M, Fujikawa D, Ishida T, <u>Watanabe T</u> , Yamagishi M.	Epigenetic Heterogeneity in HIV-1 Latency Establishment.	Sci. Rep	5:7701	11pp. (doi: 10.1038/srep07701)	2015
Nakayama-Hosoya K, Ishida T, Youngblood B, Nakamura H, Hosoya N, Koga M, Koibuchi T, Iwamoto A, <u>Kawana-Tachikawa A.</u>	Epigenetic repression of interleukin-2 expression in senescent CD4+ T cells during chronic human immunodeficiency virus type-1 infection.	J Infect Dis.	211	28-39	2015

<p>Kikuchi, T., Iwabu, Y., Tada, T., <u>Kawana-Tachikawa, A.</u>, Koga, M., Hosoya, N., Nomura, S., Brumme, Z.L., Jessen, H., Pereyra, F., Piechocka-Trocha, A., Walker, B.D., Iwamoto, A., <u>Tokunaga, K</u> (co-corresponding author), Miura, T.</p>	<p>Anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif protein is attenuated in elite controllers.</p>	<p>J. Virol.</p>	<p>in press</p>		<p>2015</p>
<p>Terahara, K., Ishige, M., Ikeno, S., Okada, S., Kobayashi-Ishihara, M., Ato, M., and <u>Tsunetsugu-Yokota, Y.</u></p>	<p>Humanized mice dually challenged with R5 and X4 HIV-1 show preferential R5 viremia and restricted X4 infection of CCR5⁺CD4⁺ T cells.</p>	<p>Microb. Infect.</p>	<p>in press</p>		<p>2015</p>
<p>Ebina H, Kanemura Y, Misawa N, Sakuma T, Kobayashi T, Yamamoto T, <u>Koyanagi Y.</u></p>	<p>A high excision potential of TALENs for integrated DNA of HIV-based lentiviral vector.</p>	<p>PLoS One</p>	<p>in press</p>		<p>2015</p>
<p>C. Motozono, J. Bridgeman, D. Price, A. Sewell, <u>T. Ueno</u></p>	<p>Clonotypically similar hybrid $\alpha\beta$ TCRs can exhibit markedly different surface expression, antigen specificity and cross-reactivity.</p>	<p>Clin Exp Immunol</p>	<p>in press</p>		<p>2015</p>