（様式１０）

【16fk0410205j0002】
平成 29 年　5 月　1 日

平成２８年度医療研究開発推進事業費補助金

（エイズ対策実用化研究事業）成果報告書

I.　基本情報

事　　業　　名：（日本語）エイズ対策実用化研究事業
（英　語）Research Program on HIV/AIDS

補助事業課題名：（日本語）HIV 感染症治癒を目指した iPS 細胞由来 T 細胞による新規免疫細胞療法に関する研究

（英　語）Research for development of new immunotherapy for HIV cure with iPS cell-derived T cells

補助事業担当者　（日本語）国立感染症研究所　室長　立川　愛
所属 役職 氏名：（英　語）National Institute of Infectious Diseases, Division leader, Ai Tachikawa

実　施　期　間：平成２８年４月１日　～　平成２９年３月３１日

分担研究課題名：（日本語）　HIV 及び SIV 特異的 CTL 樹立と抗原認識に関する研究
（英　語）　Establishment of HIV/SIV-specific CTL and research for antigen presentation

補助事業分担者　（日本語）
所属 役職 氏名：（英　語）

II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究開発課題では潜伏感染細胞排除を目的とした HIV 感染症に対する新規治療戦略として、HIV 持続感染により老化状態・機能低下に陥っているHIV 特異的 CTL を iPS 細胞技術で再生した HIV 特異的再分化 T 細胞(T-iPSC-CTL)を用いての免疫細胞療法の開発を目的とする。iPS 細胞作製・T 細胞への再分化法の最適化を行うとともに、細胞性免疫応答解析系が確立している SIV 感染サルモデル、HIV 感染ヒト化マウスモデルでの移植実験系を構築し、T-iPSC-CTL の安全性・有効性の検証を行う。同時に、本治療戦略実現化に必要な試験管内での基礎検討も実施する。

まず、T-iPSC-CTL 移植の安全性を検証するため、金子新准教授（京大・iPS 細胞研）が非感染アカゲザル個体からT-iPSC-CTLを作製、遺伝子マーキングを行い、三浦智行准教授（京大・ウイルス・再生医科学研究所）により自家移植が行われた。2頭のアカゲザルについて移植が実施され、いずれの個体においても急性毒性症状は観察されず、2ヶ月間の経過観察期間においても健康状態に異常は見られなかった。有効性検証のため、石井洋研究員（感染研）により逃避変異に対して交差反応性を示すことが明らかとなった SIV-Gag 特異的 CTL を移植実験に用いることとし、金子准教授が現在 T-iPSC-CTL を作製中である。

立川愛（感染研）のグループによりクローニングされたHIV-Gag 及びNef特異的CTLから、金子准教授のグループが最適化された iPS 細胞作製・T 細胞への再分化法を用いて、抗原特異的細胞傷害活性と高い増殖能を有する T-iPSC-CTL を樹立した。横田恭子教授（東京工科大）により、HIV 感染ヒト化マウスでの移植実験が行われ、HIV 特異的 T-iPSC-CTL 投与群ではウイルス量の増加が一過性に抑制され、CD4 数は PBS 群と比較して高く保たれる傾向にあった。しかしながらマウス個体内で T-iPSC-CTL は HIV 感染の有無にかかわらず早期に消失しており、血中ウイルス量をもとに HIV 抑制効果を評価することは困難であると判断し、今後は移入後の感染細胞頻度を検討することにした。

尾上浩隆グループディレクター（理化学研究所）は T-iPSC 由来 T 細胞の移植後の動態解析をするために、リポーター遺伝子を組み込みこんだ T-iPSC を用いたイメージング法について検討した。PET イメージングでは、HSV-TK 蛋白質をターゲットとする [^{18}F]FEAU の ^{18}F 標識合成化を検討し、[^{18}F]FEAU の合成法および α 体と β 体を分離するための HPLC 分取条件を確立した。光イメージングでは、Luciferase 遺伝子を導入した細胞を作製し、発光イメージングシステム（IVIS system）を用いて体内動態の長期的観察に成功した。

HIV特異的CTLの抗HIV効果は標的部位やHLA拘束性、逃避変異の出現により異なるため、HIV感染細胞排除に有効なHIV特異的CTLの探索を行った。立川はHIV潜伏感染細胞において、由来するウイルスタンパク質による抗原提示の動態について検討を行い、再活性化時のHIV感染細胞ではウイルスタンパク質間でCTLによる認識に時間差があることを明らかにし、特にNefタンパク質由来エピトープは、Gag, Pol特異的CTLと比較して再活性化後早期にCTLにより認識され得ることが明らかにした。また上野貴将准教授（熊本大学）は日本人感染者（375名）のNef遺伝子配列を解析して、免疫逃避に関わる変異を特定し、各変異と感染者の血漿ウイルスRNAコピー数との相関解析から、逆相関する変異を3か所特定した。水谷博士研究員（微生物化学研究所）はHIV残存感染細胞の評価系構築のため樹立した*in vitro*潜伏感染細胞モデルを利用して、潜伏感染状態からHIVの再活性化を促す新規天然物化合物の同定を試みた。スクリーングを行った化合物ライブラリーの中から、潜伏感染細胞の転写賦活化を促す複数の候補化合物を得ており、詳細な解析を進めている。

In this research, we aim at developing immune cell therapy using re-differentiated T cell with iPS cell technology (T-iPSC-CTL), as a novel therapeutic cure strategy for HIV infection by eliminating latent infected cells. We optimize the method for establishment of T-iPSC-CTL, and construct a transplantation experimental system with SIV-infected monkey model and HIV-infected humanized mouse model for verification of the safety and effectiveness of T-iPSC-CTL. Basic examinations *in vitro* necessary for realization of this treatment strategy are also carried out.

First, in order to verify the safety of T-iPSC-CTL transplantation, Dr. Shin Kaneko (Associate Professor, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto Univ.) established T-iPSC-CTL with gene marking from non-infected rhesus macaques, and Dr. Tomoyuki Miura (Associate Professor, Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto Univ.) performed autologous transplantation. Transplantation was performed on two rhesus macaques, no acute toxicity symptoms were observed in the animals, and there was no abnormality in the health condition during the 2-month follow-up period. To validate the effectiveness, we decided to use SIV-Gag specific CTL, which was shown to cross-react with escape mutation by Dr. Hiroshi Ishii (National Institute of Infectious Diseases) for transplantation experiments. T-iPSC-CTL specific for the epitope is preparing by Dr. Kaneko.

Dr. Kaneko's group has developed optimized technology for producing iPS cell and re-differentiation into T cells, and they established HIV-specific T-iPSC-CTL with antigen-specific cytotoxic activity and high proliferation ability from HIV-specific CTLs cloned by Ai Tachikawa (National Institute of Infectious Diseases). Transplantation experiments were performed in HIV-infected humanized mice by Dr. Yasuko Yokota (Professor, Tokyo Univ. of Technology.). The increase in viral load was transiently suppressed in the HIV-specific T-iPSC-CTL administration group, and the CD4 count was tended to keep higher than the control group. However, T-iPSC-CTL disappeared early regardless of the presence or absence of HIV infection in mouse. We will focus on the frequency of HIV-infected cells in early time point after transplantation.

Dr. Hiroaki Onoe (Group Director, RIKEN) examined the imaging method using T-iPSC incorporating a reporter gene to analyze the kinetics after transplantation of T-iPSC-derived T cells. In PET imaging, he investigated the synthesis of ^{18}F-labeled [^{18}F] FEAU targeting HSV-TK protein and established the [^{18}F] FEAU synthesis method and the HPLC fractionation conditions for separating α-form and β-form. In optical imaging, cells that introduced the Luciferase gene were prepared and successfully observed long-term dynamics *in vivo* using the luminescence imaging system (IVIS system).

Since the anti-HIV effect of HIV-specific CTL varies depending on the target site, HLA restriction, and appearance of escape mutations, we searched for HIV-specific CTL effective for eliminating HIV-infected cells. Tachikawa investigated the kinetics of antigen presentation by viral proteins derived from HIV-infected cells, and revealed that there is a time lag in the recognition by CTL among viral proteins in HIV-infected cells upon reactivation, especially the epitope derived from Nef protein could be recognized by CTL early after reactivation compared to Gag, Pol specific CTL. Dr. Takamasa Ueno (Associate Professor, Kumamoto Univ.) analyzed the Nef gene sequence of Japanese HIV-infected individuals (375 people) to identify the mutation related to CTL escape, and compared each mutation with the pVL, and three mutations inversely correlated to pVL were identified. Dr. Taketoshi Mizutani (Doctoral researcher, Institute of Microbial Chemistry) performed screening of compounds from natural sources using an *in vitro* HIV latent infected cell model, to identify novel natural compounds that promote reactivation of HIV from latent infection. Several candidates were obtained from screened compound libraries, and detailed analysis is ongoing.

III. 成果の外部への発表

（１）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌　　０件、国際誌　　３件）

1. Kamori D, Hasan Z, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A, Gatanaga H, Oka S, Ueno T.Identification of two unique naturally occurring Vpr sequence polymorphisms associated with clinical parameters in HIV-1 chronic infection. J Med Virol. 2017, 89, 123-9.
2. Tsunetsugu-Yokota Y, Kobayahi-Ishihara M, Wada Y, Terahara K, Takeyama H, Kawana-Tachikawa A, Tokunaga K, Yamagishi M, Martinez JP, Meyerhans A.Homeostatically Maintained Resting Naive CD4+ T Cells Resist Latent HIV Reactivation. Front Microbiol. 2016, 7, 1944-
3. Ishizaka A, Sato H, Nakamura H, Koga M, Kikuchi T, Hosoya N, Koibuchi T, Nomoto A, Kawana-Tachikawa A, Mizutani T. Short intracellular HIV-1 transcripts as biomarkers of residual immune activation in patients on antiretroviral therapy. J Virol.　2016, 90, 5665-76.

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. アクセサリータンパク質に対する免疫淘汰圧がウイルス複製に与える影響, 口頭. 豊田真子、Dorren Kamori、立川(川名)愛、潟永博之、岡慎一、上野貴将. 第 30 回日本エイズ学会学術集会. 2016/11/24、国内.
2. iPS 細胞技術を用いて作製した HIV 特異的細胞傷害性 T リンパ球の解析, 口頭. 立川(川名)愛、河合洋平、金子新. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 2016/10/25、国内.

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

（４）特許出願

該当なし

（報告様式４）

【16fk0410205h0102】

平成 29 年 5 月 30 日

平 28 年 度　委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I.　基本情報

事　業　名：（日本語）感染症実用化研究事業　エイズ対策実用化研究事業
（英　語）Research Program on HIV/AIDS

研究開発課題名：（日本語）HIV 感染症治癒を目指した iPS 細胞由来 T 細胞による新規免疫細胞療法に関する研究
（英　語）Research for development of new immunotherapy for HIV cure with iPS cell-derived T cells

研究開発担当者　（日本語）国立大学法人京都大学　iPS 細胞研究所　准教授　金子　新
所属 役職 氏名：（英　語）Center for iPS cell Research and Application, Associate Professor, Shin Kaneko

実　施　期　間：平成 28 年 4 月 1 日　～　平成 29 年 3 月 31 日

分担研究　（日本語）抗原特異的 T 細胞の iPS 細胞化、再分化に関する研究
開発課題名：（英　語）

研究開発分担者　（日本語）国立大学法人京都大学　iPS 細胞研究所　准教授　金子　新
所属 役職 氏名：（英　語）Center for iPS cell Research and Application, Associate Professor, Shin Kaneko

分担研究　（日本語）エイズ霊長類モデルにおける T 細胞移植に関する研究
開発課題名：（英　語）Study on T cell transplantation in AIDS primate model

研究開発分担者　（日本語）国立大学法人京都大学　iPS 細胞研究所　准教授　金子　新
所属 役職 氏名：（英　語）Center for iPS cell Research and Application, Associate Professor, Shin Kaneko

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立感染症研究所　エイズ研究センター　立川　愛　総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（１）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 5 件）

1. Kaneko S. In Vitro Generation of Antigen-Specific T Cells from Induced Pluripotent Stem Cells of Antigen-Specific T Cell Origin. Methods in Molecular Biology 1393:67-73 2016
2. Mizuguchi, T., Harada, S., Miura, T., Ohashi, N., Narumi T., Mori, H., Irahara, Y., Yamada, Y., Nomura, W., Matsushita, S., Yoshimura, K., and Tamamura, H.: A minimally cytotoxic CD4 mimic as an HIV entry inhibitor. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2016, 26, 397-400.
3. Ishida, Y., Yoneda, M., Otsuki, H., Watanabe, Y., Kato, F., Matsuura, K., Kikukawa, M., Matsushita, S., Hishiki, T., Igarashi, T., and Miura, T.: Generation of a neutralization-resistant CCR5 tropic SHIV-MK38 molecular clone, a derivative of SHIV-89.6. J. Gen. Virol., 2016, 97, 1249-1260.
4. 三浦智行: 霊長類モデルを用いた HIV 感染症の予防・治療法開発. 公益社団法人日本実験動物学会編: 実験動物感染症と感染症動物モデルの現状, 2016, p99-105.
5. Ishii, H., Matsuoka, S., Nomura, T., Nakamura, M., Shiino, T., Sato, Y., Iwata-Yoshikawa, N., Hasegawa, H., Mizuta, K., Sakawaki, H., Miura, T., Koyanagi, Y., Naruse, T. K., Kimura, A., and Matano, T.: Association of lymph-node antigens with lower Gag-specific central-memory and higher Env-specific effector-memory CD8+ T-cell frequencies in a macaque AIDS model. Scientific Reports, 2016, 6, 30153.
6. Kato, F., Ishida, Y., Oishi, S., Fujii, N., Watanabe, S., Vasudevan, S. G., Tajima, S., Takasaki, T., Suzuki, Y., Ichiyama, K., Yamamoto, N., Yoshii, K., Takashima, I., Kobayashi, T., Miura, T., Igarashi, T., and Hishiki, T.: Novel antiviral activity of bromocriptine against dengue virus replication. Antiviral Res., 2016, 131, 141-147.

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. HIV-１ワクチン開発とその課題、口頭、志田壽利、加藤誠一、保富康宏、松尾和浩、三浦智行、五十嵐樹彦、張険峰、井上誠、成瀬妙子、木村彰方　第 25 回日本組織適合性学会、札幌、2016 年 10 月 22-24 日、国内
2. 中和抵抗性 CCR5 指向性サル/ヒト免疫不全ウイルス感染アカゲザル血漿における中和能の広域化、ポスター、姫野愛、石田裕樹、米田舞、松浦嘉奈子、菊川美奈子、三浦智行　第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016 年 10 月 23-25 日、国内
3. 中和抵抗性かつ CCR5 指向性の新規 HIV-1rmt の構築、ポスター、川上朗彦、姫野愛、菊川美奈子、石田裕樹、野間口雅子、足立昭夫、三浦智行　第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016 年 10 月 23-25 日、国内
4. アカゲザル病原性 HIV-1 の個体内複製と病原性：腸管由来細胞での感染評価技術の確立に向けて、ポスター、土肥直哉、石舟智恵子、安友康二、三浦智行、酒井遥介、藤本薫平、原田恵嘉、吉村和久、野間口雅子、足立昭夫　第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016 年 10 月 23-25 日、国内
5. 中和感受性株 SIVsmH635FC 感染における中和抵抗性株 SIVsmE543 交差性中和抗体誘導の経

時的解析、口頭、佐野雅人、桑田岳夫、松岡佐織、関塚剛史、明里宏文、三浦智行、俣野哲朗　第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016年10月23-25日、国内

6. カニクイザルにおける R5 指向性 HIV-1 長期潜伏感染の解析、ポスター、Seki, Y., Saito, A., Satou, Y., Harada, S., Yoshimura, K., Ode, H., Iwatani, Y., Yoshida, T., Murata, M., Watanabe, Y., Yasutomi, Y., Matano, T., Miura, T., Akari, H. R5-tropic HIV-1 infection leads to long-term latency in cynomolgus macaques　第64回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016年10月23-25日、国内
7. iPS細胞技術を用いた細胞傷害性T細胞の大量調製法の樹立　、口頭、河合洋平、喜多山秀一、金子新　第16回日本再生医療学会総会、仙台、2017年3月9日、国内

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

（４）特許出願

該当なし

（報告様式４）

【16fk0410205h0202】

平成 29 年 5 月 30 日

平 成 ２ ８ 年 度　委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I.　基本情報

事　　業　　名 ：（日本語）エイズ対策実用化研究事業

（英　語）Research Program on HIV/AIDS

研究開発課題名：（日本語）HIV 感染症治癒を目指した iPS 細胞由来 T 細胞による新規免疫細胞療法に関する研究

（英　語）Research for development of new immunotherapy for HIV cure with iPS cell-derived T cells

研究開発担当者　（日本語）国立研究開発法人理化学研究所　ライフサイエンス技術基盤研究センター生命機能動的イメージング部門　イメージング基盤・応用グループ　生体機能評価研究チーム、チームリーダー　尾上　浩隆

所属 役職 氏名：（英　語）RIKEN Center for Life Science Technologies Division of Bio-Function Dynamics Imaging Bio-Function Imaging Team, Team Leader Hirotaka Onoe

実　施　期　間：　平成２８年　４月　１日　～　平成２９年　３月３１日

分　担　研　究　（日本語）サルモデルを用いた T 細胞の体内動態に関する研究

開 発 課 題 名：（英　語）Study on the in vivo dynamics of T cells using monkey model

研究開発分担者　（日本語）　国立研究開発法人理化学研究所　ライフサイエンス技術基盤研究センター生体機能評価研究チーム・チームリーダー　尾上　浩隆

所属 役職 氏名：（英　語）RIKEN Center for Life Science Technologies, Bio-Function Imaging Team, Team Leader Hirotaka Onoe

II.　成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立感染症研究所・エイズ研究センター・立川愛　総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（１）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌　　件、国際誌　　件）

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

（４）特許出願

（報告様式４）

【16fk0410205h0302】
平成 29 年　4 月　1 日

平 成 ２ ８ 年 度　　委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I.　基本情報

事　　業　　名 ：（日本語）エイズ対策実用化研究事業
（英　語）Research Program on HIV/AIDS

研究開発課題名：（日本語）HIV 感染症治癒を目指した iPS 細胞由来 T 細胞による新規免疫細胞療法に関する研究
（英　語）Research for development of new immunotherapy for HIV cure with iPS cell-derived T cells

研究開発担当者　（日本語）水谷　壮利
所属 役職 氏名：（英　語）Institute of Microbial Chemistry, post-doctoral researcher, Taketoshi Mizutani

実　施　期　間：平成２８年　４月　１日　～　平成２９年　３月３１日

分　担　研　究　（日本語）
開 発 課 題 名：（英　語）

研究開発分担者　（日本語）
所属 役職 氏名：（英　語）

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：　国立感染症研究所・エイズ研究センター・立川愛　　総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（１）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌　　0 件、国際誌　　1 件）

1. Ishizaka A, Sato H, Nakamura H, Koga M, Kikuchi T, Hosoya N, Koibuchi T, Nomoto A, Kawana-Tachikawa A, and Mizutani T. Short intracellular HIV-1 transcripts as biomarkers of residual immune activation in patients on antiretroviral therapy.　J Virol. 90(12):5665−76. 2016

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Cell associated HIV RNA (Short Transcripts)と T 細胞活性化との関連, 口頭, 石坂彩、佐藤秀憲、中村仁美、古賀道子、鯉渕智彦、立川（川名）愛、水谷壮利, 第 30 回日本エイズ学会学術集会、2016/11/25 日,国内
2. Short HIV-1 transcripts in viral reservoirs and persistent immune activation, 口頭, Taketoshi Mizutani, 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium and 17th Kumamoto AIDS Seminar・国際学会, 2016/11/2, 国内.
3. “Short intracellular HIV-1 transcripts serve as biomarkers of residual immune activation in patients on antiretroviral therapy”, 口頭, Aya Ishizaka, Hidenori Sato, Hitomi Nakamura, Michiko Koga, Tomohiko Koibuchi, Ai Kawana-Tachikawa and Taketoshi Mizutani, 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium and 17th Kumamoto AIDS Seminar・国際学会, 2016/10/31, 国内.

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. なし

（４）特許出願

なし

（報告様式４）

【課題管理番号】16fk0410205h0402

平成２９年４月２７日

平 成 ２ ８ 年 度　委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I.　基本情報

事　　業　　名：（日本語）エイズ対策実用化研究事業
（英　語）Research Program on HIV/AIDS

研究開発課題名：（日本語）HIV 感染症治癒を目指した iPS 細胞由来 T 細胞による新規免疫細胞療法に関する研究
（英　語）Research for development of new immunotherapy for HIV cure with iPS cell-derived T cells

研究開発担当者　（日本語）国立大学法人熊本大学　准教授　上野　貴将
所属 役職 氏名：（英　語）Kumamoto University, Associate Professor, Takamasa Ueno

実　施　期　間：平成２８年４月１日　～　平成２９年３月３１日

分　担　研　究　（日本語）HIV 感染における有効な CTL 応答に関する研究
開 発 課 題 名：（英　語）Investigation of potent CTL responses in HIV-1 infection

研究開発分担者　（日本語）
所属 役職 氏名：（英　語）

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：　国立感染症研究所・エイズ研究センター・立川愛　　総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（1）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌　0　件、国際誌　4　件）

1. M Mahiti, M Toyoda, X Jia, X Kuang, F Mwimanzi, P Mwimanzi, B Walker, Y Xiong, Z Brumme, M Brockman, T Ueno. Relative resistance of HLA-B to downregulation by naturally occurring HIV-1 Nef sequences. *mBio* 2016, 7, e01516-15.
2. M Nomaguchi, N Doi, Y Sakai, H Ode, Y Iwatani, T Ueno, Y Matsumoto, Y Miyazaki, T Masuda, A Adachi. Natural single-nucleotide variations in the HIV-1 genomic SA1prox region can alter viral replication ability by regulating Vif expression levels. *Journal of Virology* 2016, 90, 4563-4578.
3. D Kamori, Z Hasan, J Ohashi, A Kawana-Tachikawa, H Gatanaga, S Oka, T Ueno. Identification of two unique naturally occurring Vpr sequence polymorphisms associated with clinical parameters in HIV-1 chronic infection. *Journal of Medical Virology* 2017, 89, 123–129.
4. D Kamori, T Ueno. HIV-1 Tat and viral latency: what we can learn from naturally occurring sequence variations. *Frontiers Microbiology* 2017, 8, 80.

（2）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Naturally Occurring HLA-Associated Nef Polymorphisms that are associated with decreased plasma viral load and impaired Nef-mediated enhancement of virion infectivity, ポスター, 豊田真子, Kamori D, Ueno T, Cold Spring Harbor Laboratory: Retroviruses, 2016/5/23 – 5/28, 国外.
2. HIV-1 Nef-mediated immune evasion activities toward HLA class II-restricted CD4+ T lymphocytes, 口頭, Macdonald Mahiti, Takamasa Ueno, The Fourth MUHAS Scientific Conference 2016, 2016/6/23 – 6/24, 国外.
3. Impact of naturally occurring Vpr sequence polymorphisms on clinical parameters in HIV-1 chronic infection, 口頭, Kamori Doreen Donald, Murakami T, Hasan Z, Meribe S, Carlson J, Siarot L, Miura T, Kawana-Tachikawa A, Iwamoto A, Gatanaga H, Oka S, Aida Y, Ueno T, The Fourth MUHAS Scientific Conference 2016, 2016/6/23 – 6/24, 国外.
4. Relative resistance of HLA-B for downregulation by naturally occurring HIV-1 Nef sequences is a fundamental property across viral subtypes, ポスター, Francis Mwimanzi Method, Macdonald Mahiti, Toyoda Mako, Jaclyn K Mann, Thumbi Ndung'u, Takamasa Ueno, 第15回あわじしま感染症・免疫フォーラム, 2016/9/6 – 9/9, 国内.
5. Viral fitness cost imposed by naturally occurring HLA-associated polymorphisms across HIV-1 accessory proteins, 口頭, Toyoda M, Kamori D, Ueno T, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, 2016/10/23 – 10/25, 国内.
6. Correlation between HLA-associated viral polymorphisms in accessory proteins and clinical outcome among HIV-1 infected individuals, ポスター, Kamori D, Hasan Z, Gatanaga H, Oka

S, Miura T，Iwamoto A，Kawana-Tachikawa A，Takamasa Ueno， 2nd Kumamoto IRCMS International symposium and 17th Kumamoto AIDS Seminar，2016/10/31 – 11/2，国内.

7. Naturally occurring HIV-1 Nef variants that impair Nef's ability to counteract SERINC5 and enhance virion infectivity，ポスター，Toyoda M， Kamori D，Pizzato M， Ueno T， 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium and 17th Kumamoto AIDS Seminar，2016/10/31 – 11/2，国内.
8. Viral fitness cost imposed by naturally occurring HLA-associated polymorphisms across HIV-1 accessory proteins，口頭，Toyoda M，Kamori D，Kawana-Tachikawa A，Gatanaga H，Oka S，Ueno T，The 30th Annual Meeting of the Japanese Society for AIDS Research，2016/11/23 – 11/2５，国内.

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし。

（４）特許出願

該当なし。

（報告様式４）

【16fk0410205h0502】

平成 29 年 4 月 18 日

平 成 ２ ８ 年 度　　委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I.　基本情報

事　　業　　名 ：（日本語）エイズ対策実用化研究事業
（英　語）Research Program on HIV/AIDS

研究開発課題名：（日本語）HIV 感染症治癒を目指した iPS 細胞由来 T 細胞による新規免疫細胞療法に関する研究
（英　語）Research for development of new immunotherapy for HIV cure with iPS cell-derived T cells

研究開発担当者　（日本語）学校法人片柳学園　東京工科大学　医療保健学部　教授　横田恭子
所属 役職 氏名：（英　語）Tokyo University of Technology, School of Health Sciences
Professor　Yasuko Yokota

実　施　期　間：　平成２８年　４月　１日　～　平成２９年　３月３１日

分　担　研　究　（日本語）
開 発 課 題 名：（英　語）

研究開発分担者　（日本語）
所属 役職 氏名：（英　語）

II.　成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：　国立感染症研究所・エイズ研究センター・立川愛　　総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（１）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌　　０件、国際誌　２件）

1. Hisatoshi Shida, Hiroyuki Okada, Hajime Suzuki, Xianfeng Zhang, Jing Chen, Yasuko Tsunetsugu-Yokota, Yuetsu Tanaka, Fumika Yakushiji and Yoshio Hayashi, HIV-1 susceptibility of transgenic rat-derived primary macrophage/T cells and a T cell line that express human receptors, CyclinT1 and CRM1 genes, Genes to Cells, 2017, DOI: 10.1111/gtc.12486,
2. Yasuko Tsunetsugu-Yokota, Mie Kobayahi-Ishihara, Yamato Wada, Kazutaka Terahara, Haruko Takeyama, Ai Kawana-Tachikawa, Kenzo Tokunaga, Makoto Yamagishi, Javier P. Martinez and Andreas Meyerhans,

Homeostatically Maintained Resting Naïve CD4^{C} T Cells Resist Latent HIV Reactivation, Front. Microbiol., 2016, Volume 7(1944), doi.org/10.3389/fmicb.2016.01944

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Maintenance of HIV latency by HIV-1 encoded antisense RNAs, 口頭発表, Mie Kobayashi-Ishihara, Kazutaka Terahara, Manabu Ato, Yasuko Tsunetsugu-Yokota,, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Sapporo , 23/10/2016, 国内
2. Exploring a mechanism of HIV latency in homeostatically maintained CD4+ T cells, ポスター発表, Mie Kobayashi-Ishihara, Javier P Martinez, Kazutaka Terahara, Andreas Meyerhans, Yasuko Tsunetugu-Yokota, The 45th Annual Meeting of Japanese Society for Immunology, Ginowan, Okinawa, 5/12/2016, 1-E-W10-12-P (2016A-0435), 国内
3. 「HIV-1 感染初期における CD4 陽性 T 細胞の細胞死誘導と caspase 分子群の関連について：ヒト化マウスモデルでの解析」、ポスター発表、寺原和孝、岩渕龍太郎、小林（石原）美栄、横田（恒次）恭子、第 89 回日本生化学会大会、仙台、2016 年 9 月 25 日、国内

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

非該当

（４）特許出願

無し

（様式１０）

【16fk0410205j0602】
平成　29　年　5　月　8　日

平成２８年度医療研究開発推進事業費補助金

（エイズ対策実用化研究事業）成果報告書

I.　基本情報

事　　業　　名：（日本語）エイズ対策実用化研究事業
（英　語）Research Program on HIV/AIDS

補助事業課題名：（日本語）HIV 感染症治癒を目指した iPS 細胞由来 T 細胞による新規免疫細胞療法に関する研究

（英　語）Research for development of new immunotherapy for HIV cure with iPS cell-derived T cells

補助事業担当者　（日本語）エイズ研究センター、研究員、石井　洋
所属 役職 氏名：（英　語）AIDS Research Center, Researcher, Hiroshi Ishii

実　施　期　間：平成２８年４月１日　～　平成２９年３月３１日

分担研究課題名：（日本語）
（英　語）

補助事業分担者　（日本語）
所属 役職 氏名：（英　語）

II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：　国立感染症研究所・エイズ研究センター・立川愛　　総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（１）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌　0　件、国際誌　3　件）

1. Iseda S, Takahashi N, Poplimont H, Nomura T, Seki S, Nakane T, Nakamura M, Shi S, Ishii H, Furukawa S, Harada S, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H. Biphasic CD8+ T-cell defense in simian immunodeficiency virus control by acute-phase passive neutralizing antibody immunization. Journal of Virology. 2016, 90, 6276-6290.
2. Ishii H, Matsuoka S, Nomura T, Nakamura M, Shiino T, Sato Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Mizuta K, Sakawaki H, Miura T, Koyanagi Y, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Association of lymph-node antigens with lower Gag-specific central-memory and higher Env-specific effector-memory CD8+ T-cell frequencies in a macaque AIDS model. Scientific Report. 2016, 6, 30153.
3. Yamamoto H, Iseda S, Nakane T, Nomura T, Takahashi N, Seki S, Nakamura M, Ishii H, Matano T. Augmentation of anti-SIV activity in CD8+ cells by neutralizing but not non-neutralizing antibodies in the acute phase. AIDS. 2016, 30, 2391-2394.

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. SIV 感染アカゲザルモデルにおける逃避変異ウイルスの蓄積と CTL 応答への影響、口頭、石井 洋、Summer Retrovirus Conference 2016、2016/7/7、国内
2. SIV 感染サルモデルにおいて逃避変異に対して交差反応性を示す CTL 応答の解析、石井 洋、城森 萌、関 紗由里、松岡 佐織、俣野 哲朗、第 30 回日本エイズ学会学術集会、2016/11/24、国内

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

（４）特許出願