

平成 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) 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 感染症の根治に向けた基盤的研究  
(英語) Basic research for the cure of HIV-related diseases

研究開発担当者 (日本語) 霊長類研究所 教授 明里 宏文  
所属 役職 氏名：(英語) Primate Research Institute, Professor, Hirofumi Akari

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) 再生医療技術による HIV 制御研究  
開発課題名：(英語) Research for HIV regulation with regenerative medicine

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学微生物病研究所 教授 塩田達雄  
所属 役職 氏名：(英語) Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Professor, Tatsuo Shioda

分担研究 (日本語) 病態発現に関与するアクセサリー蛋白機能研究  
開発課題名：(英語) Research for accessory protein function associated with HIV pathogenesis

研究開発分担者 (日本語) (独)理化学研究所 ユニットリーダー 間 陽子  
所属 役職 氏名：(英語) Riken, Unit leader, Yoko Aida

分担研究 (日本語) 病態発現に関与する宿主抵抗性因子機能研究  
開発課題名：(英語) Research for antiviral protein function associated with HIV pathogenesis

研究開発分担者 (日本語) (独)国立病院機構名古屋医療センター 部長 岩谷靖雅  
所属 役職 氏名：(英語) Nagoya Medical Center, National Hospital Organization, Director, Yasumasa Iwatani

分担研究 (日本語) 潜伏・持続感染におけるリザーバー研究

開発課題名: (英語) Research for reservoir cells in HIV latency and persistence

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学エイズ学研究センター 准教授 佐藤賢文

所属 役職 氏名: (英語) Center for AIDS Research, Kumamoto University, Associated professor,  
Yorifumi Satou

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

ART 療法の画期的な進展により、HIV 感染症は今や慢性疾患のひとつとなった。しかし HIV 感染者は、依然として幾多のリスクに曝されている。これらの解決には、HIV 感染者の自発的な抗ウイルス免疫応答に加えて効果的な HIV 抑制機能による有効かつ終生持続するウイルス制御 (functional cure)、さらに潜伏化したウイルスゲノムの除去 (sterilizing cure) による HIV 感染症の根治が求められる。そこで本研究では、新たな HIV 制御法確立およびその前臨床評価のための病態解析を総合的に推進することにより、HIV 感染症の根治を目指した実現可能な対 HIV 戦略を創出する。HIV 感染者への介入研究にあたっては、その病態解明のための適切な評価システムの構築、治療標的となる HIV 潜伏感染細胞の把握、および優れたモデル動物による新規治療法の安全性や有効性の検証が不可欠である。このような背景を踏まえ、本研究では申請者らが開発した HIV-1 感染霊長類モデルを応用して、新たな HIV 制御法の確立およびその前臨床評価のための病態解析システムの構築を行った。HIV-1 の感染伝播に重要な CCR5 指向性を有する新規サル感染性 HIV-1 (HIV-1mt) のカニクイザルへの実験感染により以下の知見を得た。①感染急性期に HIV 感染者とほぼ同程度の高いウイルスロードを示す、②その後の獲得免疫応答により制御されセットポイントを維持できずウイルスロードが検出限界以下となる、③複数年のフォローアップ解析でもウイルスは血漿から検出されないが、④腋窩、鼠径、腸管、肺門の各リンパ節および PBMC においてプロウイルス DNA 陽性細胞が検出される、⑤当該個体に抗 CD8 抗体を投与し CD8<sup>+</sup> T 細胞を枯渇させることにより HIV-1 再活性化が生じる。以上のことより、HIV-1mt はカニクイザル生体内で潜伏感染状態にあり、また再活性化が可能なりザーバー (感染性 HIV を誘導可能な潜伏感染細胞) が存在することが実証された。このように抗ウイルス獲得免疫が充分機能し機能的根治 (潜伏感染) 状態となっているにも関わらず HIV を完全に排除することはできず、CD8<sup>+</sup> T 細胞による制御を解除すると HIV は血中に再出現する。HIV は一体どのようにしてリザーバーを維持しているのだろうか? 潜伏期において、①HIV 複製・感染伝播はほとんど生じず静止期メモリー T 細胞がリザーバーとなっている、もしくは②一定の HIV 複製・感染伝播がリンパ局所等で持続することによりリザーバー細胞が維持される、といった仮説が考えられる。もし前者が正しいならば HIV ゲノムにはほとんど変異が生じないはずである。そこで、上述の CD8<sup>+</sup> T 細胞枯渇処理により誘導された血漿ウイルスのゲノム変異について検討を行った。その結果、感染初期 viremia から得たウイルスゲノム配列と比較して多くの変異が確認された。さらに、Gag, Pol 領域に挿入された変異の過半数 (11/18) がアミノ酸置換変異であった。このことは、強い選択圧が働いたことを示している。すなわち、優勢な CTL の存在によりウイルス増殖が抑制されていること、またこれらのアミノ酸置換が示唆する CTL からの逃避変異により HIV 感染がリザーバーにおいて維持されたと考えるのが妥当であろう。このことは仮説②の「リンパ組織等における持続的な感染伝播」を支持するものである。

他方、iPS 由来造血幹細胞移植による機能的根治法の開発を目指し、健常サル個体から CD34 陽性造血幹細胞やリンパ球、マクロファージへの分化誘導が可能なサル iPS クローンを樹立した。現在、これらに GFP 等のマー

カー遺伝子を導入し、分化誘導後も安定発現するか否かの確認を行なうとともに、GFP 発現 iPS 由来 CD34 陽性造血幹細胞 (iHSC)、更に分化誘導により得たリンパ球、マクロファージの遺伝子発現等の機能確認を進めている。今後、骨髄ニッチを作出したサルへ iHSC 等の自家移植を行い、生体内における安全性及び生着頻度、期間について検討する。本検討により良好な結果が得られた場合、HIV/SIV 抵抗性遺伝子導入 iHSC 等のサル個体への自家移植を行い、ウイルス制御/発症予防効果について検証する予定である。

本研究において、HIV-1 長期潜伏感染霊長類モデルを初めて確立することが出来た。このモデルでは、カニクイザルという入手容易な実験用霊長類を用いて、高い再現性で潜伏感染を成立する事が可能である。また潜伏感染期においては優勢な獲得免疫応答により HIV が制御され、それに対して逃避変異により HIV 潜伏感染が維持されること、さらに Tfh 細胞が HIV 感染の場となっていることを示唆する知見を得た。このように HIV 再活性化が可能なりザーバー細胞の実証およびその定量化や生体内分布等、根治に向けた研究が大きく進捗した。特に shock & kill 療法の前臨床 proof-of-concept 試験において、HIV 感染者での介入試験が困難な HIV リザーバーサイズの正確な定量が可能となった。さらに iPS 技術を応答した iHSC の自家移植研究についても霊長類モデルによる評価実験が目前となり今後の展開が期待される。

Recent advance of antiretroviral therapy may result in infectious diseases caused by HIV-1 infection to be controllable. However, a number of issues still remain to be solved for most HIV-infected individuals, including the need to take medicine through life with the risks of adverse drug reactions and emergence of drug-resistant virus, and viral reactivation under the immunocompromised status with aging. A number of studies for HIV-1 cure have been conducted to date, however, the clinical application awaits further breakthrough by extensive investigations. Here we successfully established a novel macaque model of HIV-1 latency suitable for the basic and preclinical studies for the cure. Experimental infection of cynomolgus macaques with a macaque-tropic HIV-1 carrying the R5-tropic Env developed a substantial level of plasma viral load in the acute phase of infection, followed by long-term virtual absence of plasma viral loads for more than 3 years. However, the proviral DNA was mainly detected in lymph nodes. Further analyses showed that the DNA-positive cells were reserved in follicular helper T lymphocytes in the germinal center of lymph nodes. Moreover, transient depletion of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes with an anti-CD8 monoclonal antibody M-T807R1 administration led to HIV-1 reactivation as shown in the detectable level of plasma viral loads. These results indicated that the monkeys were latently infected with HIV-1, which was capable of reactivated by certain stimulation. Taken together, the macaques infected with R5-HIV-1 will be highly useful as a model for HIV-1 latency for the purpose of characterizing HIV reservoir and functional cure as well as research and development of new therapy for the cure. Further analyses of HIV-1 reservoir cells in lymphoid tissues and the viral evolution in vivo are now in progress.

### 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 20 件)

#### 明里宏文

- 1) Nakashima M, Tsuzuki S, Awazu H, Hamano A, Okada A, Ode H, Maejima M, Hachiya A, Yokomaku Y, Watanabe N, Akari H, Iwatani Y: Mapping Region of Human Restriction Factor APOBEC3H Critical for Interaction with HIV-1 Vif. *Journal of Molecular Biology*, in press.
- 2) Yokokawa H, Higashino A, Suzuki S, Moriyama M, Nakamura N, Suzuki T, Suzuki R, Ishii K, Kobiyama K, Ishii K, Wakita T, Akari H, Kato T: Induction of humoral and cellular immunity by immunisation with HCV particle vaccine in a non-human primate model. *Gut*. In press, 2016.
- 3) Sultana T, Nakayama EE, Tobita S, Yokoyama M, Seki Y, Saito A, Nomaguchi M, Adachi A, Akari H, Sato H, Shioda T: Novel mutant human immunodeficiency virus type 1 strains with high degree of resistance to cynomolgus macaque TRIMCyp generated by random mutagenesis. *Journal of General Virology* 97, 963-976, 2016.
- 4) Sugata K, Yasunaga J-i, Miura M, Akari H, Utsunomiya A, Nosaka K, Watanabe Y, Suzushima H, Koh KR, Nakagawa M, Kohara M, Matsuoka M: Enhancement of anti-STLV-1/HTLV-1 immune responses through multimodal effects of anti-CCR4 antibody. *Scientific Reports* 6, 27150, 2016.
- 5) Yoshida T, Takemoto H, Sakamaki T, Tokuyama N, Hart J, Hart T, Dupain J, Cobden A, Mulavwa M, Kawamoto Y, Kaneko A, Enomoto Y, Sato E, Kooriyama T, Miyabe-Nishiwaki T, Suzuki J, Saito A, Okamoto M, Tomonaga M, Matsuzawa T, Furuichi T, Akari H: Epidemiological surveillance of lymphocryptovirus infection in wild bonobos. *Frontiers in Microbiology* 10, 3389, 2016.

#### 塩田達雄

- 1) Sakuragi S, Yokoyama M, Shioda T, Sato H, Sakuragi JI: SL1 revisited: functional analysis of the structure and conformation of HIV-1 genome RNA. *Retrovirology* 13, 79, 2016.
- 2) Takahata T, Takeda E, Tobiume M, Tokunaga K, Yokoyama M, Huang YL, Hasegawa A, Shioda T, Sato H, Kannagi M, Masuda T: Critical Contribution of Tyr15 in the HIV-1 Integrase (IN) to Facilitate the IN Assembly and Non-enzymatic Function Through the IN Precursor Form with Reverse Transcriptase. *J Virol*. In press, 2016.
- 3) Chutiwitoonchai N, Siarot L, Takeda E, Shioda T, Ueda M, Aida Y: HIV-1 Vpr Abrogates the Effect of TSG101 Overexpression to Support Virus Release. *PLoS One* 11, e0163100, 2016.
- 4) Likanonsakul S, Suntisuklappon B, Nitiyanontakij R, Prasithsirikul W, Nakayama EE, Shioda T, Sangsajja C: A Single-Nucleotide Polymorphism in ABCC4 Is Associated with Tenofovir-Related Beta2-Microglobulinuria in Thai Patients with HIV-1 Infection. *PLoS One* 11, e0147724, 2016.
- 5) Sultana T, Nakayama EE, Tobita S, Yokoyama M, Seki Y, Saito A, Nomaguchi M, Adachi A, Akari H, Sato H, Shioda T: Novel mutant human immunodeficiency virus type 1 strains with high degree of resistance to cynomolgus macaque TRIMCyp generated by random mutagenesis. *J Gen Virol*. 97, 963-76. 2016.

#### 間陽子

- 1) Miyatake H, Sanjoh A, Murakami T, Murakami H, Matusda G, Hagiwara K, Yokoyama M, Sato H, Miyamoto Y, Dohmae N, Aida Y: Molecular mechanism of HIV-1 Vpr for binding to importin- $\alpha$ . *Journal*

of Molecular Biology 428, 2744-2757, 2016.

- 2) Chutiwitoonchai N, Siarot L, Takeda E, Shioda T, Ueda M, Aida Y: HIV-1 Vpr Abrogates the Effect of TSG101 Overexpression to Support Virus Release. *PloS One* 11, e0163100, 2016.

#### 岩谷靖雅

- 1) Baudi I, Iijima S, Chin'ombe N, Mtapuri-Zinyowera S, Murakami S, Isogawa M, Hachiya A, Iwatani Y, Tanaka Y: Molecular epidemiology of co-infection with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus (HIV) among adult patients in Harare, Zimbabwe. *Journal of Medical Virology*. *in press*. 2016.
- 2) Nomaguchi M, Doi N, Sakai Y, Ode H, Iwatani Y, Ueno T, Matsumoto Y, Miyazaki Y, Masuda T, Adachi A: Natural Single-Nucleotide Variations in the HIV-1 Genomic SA1prox Region Can Alter Viral Replication Ability by Regulating Vif Expression Levels. *Journal of Virology* 90, 4563-4578, 2016.
- 3) Nakashima M, Ode H, Suzuki K, Fujino M, Maejima M, Kimura Y, Masaoka T, Hattori J, Matsuda M, Hachiya A, Yokomaku Y, Suzuki A, Watanabe N, Sugiura W, Iwatani Y: Unique Flap Conformation in an HIV-1 Protease with High-Level Darunavir Resistance. *Frontiers in Microbiology* 7, 61, 2016.
- 4) Nakamura N, Kobayashi S, Minagawa H, Matsushita T, Sugiura W, Iwatani Y: Molecular Epidemiology of Enteric Viruses in Patients with Acute Gastroenteritis in Aichi Prefecture, Japan, 2008/09–2013/14. *Journal of Medical Virology* 88, 1180-1186, 2016.

#### 佐藤賢文

- 1) Miyazato P, Katsuya H, Fukuda A, Uchiyama Y, Matsuo M, Tokunaga M, Hino S, Nakao M, and Satou Y. Application of targeted enrichment to next-generation sequencing of retroviruses integrated into the host human genome. *Scientific Reports* 6, 28324, 2016.
- 2) Satou Y, Miyazato P, Ishihara K, Yaguchi H, Melamed A, Miura M, Fukuda A, Nosaka K, Watanabe T, Rowan A, Nakao M, and Bangham CRM. The retrovirus HTLV-1 inserts an ectopic CTCF-binding site into the human genome. *PNAS* 113, 3054-59, 2016.
- 3) Miyazato P, Matsuo M, Katsuya H, and Satou Y. Transcriptional and Epigenetic Regulatory Mechanism of HTLV-1 provirus. *Viruses* 8(6), 171, 2016.
- 4) Hashimoto M, Nasser H, Bhuyan F, Kuse N, Satou Y, Harada S, Yoshimura K, Sakuragi J, Monde K, Maeda Y, Welbourn S, Strebel K, Abd El-Wahab EW, Miyazaki M, Hattori S, Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, Oka S, Takiguchi M, Suzu S: Fibrocytes Differ from macrophages but can be infected with HIV-1. *J Immunol* 195, 4341-50, 2015.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

#### 明里宏文

- 1) Masaaki Nakashima, Shinya Tsuzuki, Hiroaki Awazu, Hirotaka Ode, Masami Maejima, Atsuko Hachiya, Yoshiyuki Yokomaku, Nobuhisa Watanabe, Hirofumi Akari, Yasumasa Iwatani: STRUCTURAL FEATURES OF THE APOBEC3H REGION CRITICAL FOR HIV-1 VIF INTERACTION. Cold Spring Harbor meeting on Retroviruses, May 23-28, 2016, New York
- 2) 水上拓郎, 野島清子, 松本千恵子, 栗林和華子, 蕎麦田理英子, 佐々木永太, 平舘裕希, 倉光球, 古畑啓子, 村田めぐみ, 松岡佐保子, 大隈和, 佐竹正博, 明里宏文, 内丸薫, 浜口功. 臨床応用を目指した抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンによる HTLV-1 感染予防法の開発と安全性に関する研究. 第3回 HTLV-1 学会学術集会、2016年8月26-28日、鹿児島

- 3) Yohei Seki, Akatsuki Saito, Yorifumi Satou, Shigeyoshi Harada, Hirotaka Ode, Hiroshi Ishii, Takeshi Yoshida, Megumi Murata, Hiroyuki Kangawa, Yuji Watanabe, Yasumasa Iwatani, Kazuhisa Yoshimura, Yasuhiro Yasutomi, Tomoyuki Miura, Tetsuro Matano, Hirofumi Akari: Long-term Latency of HIV-1mt Infection in Cynomolgus Macaques is Reserved in Follicular Helper T Lymphocytes. 34th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS (Poster presentation). October 11 - 14, 2016. NEW ORLEANS
- 4) Hirofumi Akari, Yohei Seki, Akatsuki Saito, Yorifumi Satou, Shigeyoshi Harada, Kazuhisa Yoshimura, Hirotaka Ode, Yasumasa Iwatani, Takeshi Yoshida, Megumi Murata, Yuji Watanabe, Yasuhiro Yasutomi, Tetsuro Matano, Tomoyuki Miura. 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 (口頭発表)、2016年10月23-25日、札幌
- 5) 村田めぐみ、安永純一郎、関洋平、松岡雅雄、明里宏文: STLV-1 自然感染ニホンザルに関する Cohort 研究: 高感染率の機序. 第64回日本ウイルス学会学術集会 (口頭発表)、2016年10月23-25日、札幌
- 6) 明里宏文: HIV 潜伏感染霊長類モデルの樹立及びリザーバー細胞の探索. 第30回日本エイズ学会学術集会 (シンポジウム発表)、2016年11月24-26日、鹿児島

#### 塩田達雄

- 1) A Single-Nucleotide Polymorphism in ABCC4 Is Associated with Tenofovir-Related Beta2-Microglobulinuria in Thai Patients with HIV-1 Infection. Likansakul S, Suntisuklappon B, Nitiyanontakij R, Prasithsirikul W, Nakayama EE, Shioda T, Sangsajja C Cold Spring Harbor Retroviruses (ポスター発表) 2016/5/23—28 国外
- 2) Jun-ichi Sakuragi, Sayuri Sakuragi, Masaru Yokoyama, Tatsuo Shioda, Hironori Sato: Functional analysis of the structure and conformation of HIV-1 genome RNA DIS. Frontiers of Retrovirology Conference. (ポスター発表) 2016/9/12-14 国外
- 3) Priya Dhole, Emi E. Nakayama Kriengsak Limkittikul, Supranee Phanthanawiboon, Kazuyoshi Ikuta, Tatsuo Shioda and Takeshi Kurosu: Sequence Diversity of Dengue Virus type2 in Brain and Thymus of Infected Interferon Receptor KO Mice: Implications for Dengue Virulence. あわじしま感染症・免疫フォーラム (ポスター発表) 2016/9/5-8 国内
- 4) Emi Nakayama, Tahmina Sultana, Zhuan Jin, Kyotaro Nohata, Masato Shibata, Miho Hosoi, Kazushi Motomura, Tatsuo Shioda, Somchai Sangkitporn, Ruangchai Loket, Siriphan Seang-aron: Naturally occurring HIV-1 CRF01\_AE capsid mutations affect viral sensitivity to restriction factors. 第64回日本ウイルス学会学術集会 (口頭発表) 2016/10/23-25、国内
- 5) 中山英美, Sultana Tahmina, Jin Zhuan, 野畑享太郎, 柴田真人, 細井美帆, 本村和嗣, 塩田達雄, Sangkitporn Somchai, Loket Ruangchai, Seang-aron Siriphan: HIV-1 CRF01\_AEに見られるM×2耐性を付与するカプシド変異. 第30回日本エイズ学会学術集会 (口頭発表) 2016/11/24-26、国内
- 6) 斎藤 暁, Jason Nomburg, Tahmina Sultana, 中山英美, 塩田達雄: CPSF6 結合能がサル指向性 HIV-1 の fitness 与える影響. 口頭第30回日本エイズ学会学術集会 (口頭発表) 2016/11/24~26、国内

#### 岩谷靖雅

- 1) Iwatani Y: Structural features of the APOBEC3H region critical for HIV-1 Vif interaction. Cold Spring Harbor Meeting on Retrovirus (口頭発表), 2016.5.24, 国外.

- 2) Structural Characterization of the APOBEC3H region important for HIV-1 Vif interaction, Iwatani Y, Nakashima M, Tsuzuki S, Awazu H, Ode H, Maejima M, Okada A, Hamano A, Hachiya A, Yokomaku Y, 日本ウイルス学会学術集会（口頭発表）, 2016.10.22, 国内.
- 3) HIV-1 VifPPLP 領域の APOBEC3 の分解における役割, 都築伸弥, 大出裕高, 濱野章子, 岡田彩加, 栗津宏昭, 蜂谷敦子, 横幕能行, 岩谷靖雅, 第 30 回日本エイズ学会学術集会（口頭発表）, 2016.11.24, 国内.
- 4) APOBEC3H の HIV-1 Vif 結合領域の構造学的研究, 栗津宏昭, 中島雅晶, 大出裕高, 濱野章子, 都築伸弥, 前島雅美, 岡田彩加, 蜂谷敦子, 横幕能行, 岩谷靖雅, 第 30 回日本エイズ学会学術集会（口頭発表） 2016.11.25, 国内.

#### 佐藤賢文

- 1) 佐藤賢文: Application of next generation sequencing to elucidate regulatory mechanism of retroviruses integrated into the host human genome. 第 17 回 熊本エイズセミナー（口頭発表）、2016/10/31-11/2、熊本
- 2) 佐藤賢文：次世代シーケンスによる HIV-1 プロウイルス解析. 第 30 回日本エイズ学会学術集会（口頭発表）、2016/11/24-26、鹿児島

#### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

※発表した演題等、発表者氏名、発表した場所、発表した時期、国内・外の別を記載してください。また、研究開発担当者には下線を引いてください。

1. Hide and seek of HIV-1 infection: Help of cynomolgus macaques latently infected with macaque-tropic HIV-1 for chasing the virus away from humans, Hirofumi Akari, PRI シンポジウム, 2017/1/30, 国内
2. 「HIV を"みる"」(顕微鏡で見る・遺伝子でみる・応用技術を利用してウイルスの変化をみる), 岩谷靖雅 大垣北高等学校との連携プログラム（夏期実習・講義）, 2016/8/1, 国内.
3. 「エイズ等の感染症研究の進歩が、東南アジアの発展に如何に役立つか?」, 岩谷靖雅, 大垣北高等学校 SGH プログラム授業, 2016/10/21 および 2016/10/28, 国内
4. HIV と戦う:人類は AIDS を克服できるか? 明里宏文, 京都大学アカデミックデイ, 2015/10/4, 国内

#### (4) 特許出願

該当なし

## 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感染症の根治に向けた基盤的研究  
(英語) Basic research for the cure of HIV-related diseases

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 エイズ研究センター センター長 俣野 哲朗  
所属 役職 氏名： (英語) Tetsuro Matano, Director, AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases

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： 国立大学法人京都大学・霊長類研究所・明里 宏文 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. 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<sup>+</sup> T-cell frequencies in a macaque AIDS model. Sci Rep. 2016, 6, 30153.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表



1. Analysis of proviral genome sequences in multiple cell subsets in SIV-infected rhesus macaques (Poster). Nomura T, Yamamoto H, Terahara K, Seki S, Matano T. The 34th annual symposium on non-human primate models for AIDS, New Orleans, LA, USA, 2016/10/12, 国外.
2. Proviral genome sequences in lymph nodes and bone marrows in SIV-infected rhesus macaques (Oral). Nomura T, Yamamoto H, Terahara K, Seki S, Matano T. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016/10/25、国内.
3. サルエイズモデルにおけるウイルス複製の長期制御メカニズム（口頭）. 俣野哲朗. シンポジウム 4 : HIV reservoir と cure、第 30 回日本エイズ学会学術集会、鹿児島、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  
該当なし。

(4) 特許出願  
該当なし。

## 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 感染症の根治に向けた基盤的研究

(英語) Basic research for the cure of HIV-related diseases

補助事業担当者：(日本語) 国立感染症研究所・エイズ研究センター・室長 吉村和久

所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Infectious Diseases, AIDS Research Center,  
Division Chief, Kazuhisa Yoshimura

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：京都大学霊長類研究所・人類進化モデル研究センター・明里宏文 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)

1. 原田恵嘉, 吉村和久. HIV エンベロープの治療標的構造研究. 日本エイズ学会誌. 2017, 19, 1-8.
2. 吉村和久. 中和抗体研究の現状. HIV 感染症と AIDS の治療. 2016, 7, 71-75.
3. Harada S, Yoshimura K. Driving HIV-1 into a Vulnerable Corner by Taking Advantage of Viral Adaptation and Evolution. Front Microbiol, 2017, 8, 390.
4. Yoshimura K. Current status of HIV/AIDS in the ART era. J Infect Chemother, 2017, 23, 12-16.
5. Miyazaki N, Sugiura W, Gatanaga H, Watanabe D, Yamamoto Y, Yokomaku Y, Yoshimura K, Matsushita S; Japanese HIV-MDR Study Group. High antiretroviral coverage and viral

suppression prevalence in Japan: an excellent profile for downstream HIV care spectrum. *Jpn J Infect Dis*, 2017, 70, 158-160.

6. Boonchawalit S, Harada S, Shirai N, Gatanaga H, Oka S, Matsushita S, Yoshimura K. Impact of the Maraviroc-Resistant Mutation M434I in the C4 Region of HIV-1 gp120 on Sensitivity to Antibody-Mediated Neutralization. *Jpn J Infect Dis*, 2016, 69, 236-243.
7. Mitsuki YY, Yamamoto T, Mizukoshi F, Momota M, Terahara K, Yoshimura K, Harada S, Tsunetsugu-Yokota Y. A novel dual luciferase assay for the simultaneous monitoring of HIV infection and cell viability. *J Virol Methods*, 2016, 231, 25-33.
8. Ohashi N, Harada S, Mizuguchi T, Irahara Y, Yamada Y, Kotani M, Nomura W, Matsushita S, Yoshimura K, Tamamura H. Small-Molecule CD4 Mimics Containing Mono-cyclohexyl Moieties as HIV Entry Inhibitors. *Chem Med Chem*, 2016, 11, 940-946.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 中和抗体の逆襲：攻撃は最大の防御となるか，口頭，吉村和久，第30回日本エイズ学会学術集会・総会，2016/11/25，国内。
2. 新規トリテルペン系抗HIV侵入阻害剤の耐性機序，口頭，引地優太，原田恵嘉，荻原香澄，俣野哲朗，鳴海哲夫，吉村和久，第30回日本エイズ学会学術集会・総会，2016/11/24，国内。
3. 網羅的 Env 標的阻害剤ライブラリーの構築-1，原田恵嘉，野村渉，鳴海哲夫，横山勝，前田賢治，林宏典，荻原香澄，石田有佑，引地優太，佐藤裕徳，玉村啓和，俣野哲朗，吉村和久，第30回日本エイズ学会学術集会・総会，2016/11/26，国内。
4. OLEANOLIC ACID DERIVATIVE OKS3-019 AS A NOVEL BIFUNCTIONAL HIV-1 ENTRY INHIBITOR, Harada S, Ogihara K, Hikichi Y, Matano T, Narumi T, Yoshimura K, Abst.#247, CROI 2017, 2017/2/13-16, Seattle, USA.
5. Molecular Dynamics of the CD4-Mimetic Resistant HIV-1 Gp120 by MD Simulation, poster, Harada S, Yokoyama M, Matsushita S, Sato H, Matano T, Yoshimura K, Abst.#505, CROI 2016, 2016/2/22-25, Boston, USA.

(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