

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08860

研究課題名(和文) HIV-1複製制御に向けたスプライス暗号の解読

研究課題名(英文) Elucidation of the regulatory basis for alternative splicing towards controlling HIV-1 replication

研究代表者

野間口 雅子 (NOMAGUCHI, Masako)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授

研究者番号：80452647

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：HIV-1の遺伝子発現は厳密に制御された過程であり、この過程の崩壊はウイルス複製に大きく影響する。我々は、HIV-1馴化実験・適応研究により、ウイルス複製に必須であるVifタンパク質の発現量調節領域(SA1D2prox)をウイルスゲノム上に同定した。SA1D2prox RNA内では、ステムループ構造(SLSA1)が形成される。変異体解析から、SLSA1のエネルギー安定性が増加すると、vif-mRNA産生量が低下することが分かり、SLSA1構造のウイルス学的意義が初めて明らかになった。さらに、ウイルス学的手法を駆逐することで、これまで未同定であったVif発現量調節領域も見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HIV-1 Vifタンパク質は、宿主細胞のウイルス抑制因子APOBEC3タンパク質群と拮抗するため、ウイルス複製に必須である。Vifの発現量や活性の変化は、ウイルス複製を変動させる主な要因の一つである。したがって、Vifの発現量調節機構の解明は極めて重要であるが、様々なHIV-1ゲノム配列や宿主因子群などが関与するため、その機構は非常に複雑である。本研究における詳細なウイルス学的研究により、Vif発現量調節に關与するゲノム領域と構造を明らかにすることができた。今後、Vifの発現量調節機構の全貌解明を尚一層進展させ、Vif発現量を介したHIV-1複製制御手法の確立を目指す。

研究成果の概要(英文)：Vif is essential for HIV-1 replication by antagonizing host restriction factor APOBEC3. Understanding regulatory bases for Vif expression certainly serves to establish a new anti-HIV-1 strategy. HIV-1 mRNAs are produced by alternative splicing via splicing donors (SD1-SD4) and acceptors (SA1-SA7). We demonstrated by adaptation studies that the nucleotide sequence around SA1 and SD2 (SA1D2prox) is involved in modulating vif mRNA expression. Sequence containing the SA1 site forms a stem loop structure (SLSA1). Mutational analysis showed that the SLSA1 stability and the vif mRNA expression level are inversely correlated, indicating the regulatory association of SLSA1 with vif mRNA production. Furthermore, our virological analysis using different HIV-1 subtypes showed that the region around SA2 and SD3, in addition to SA1D2prox, also determines the vif mRNA expression level. Collectively, we newly identified the genomic region and RNA secondary structure critical for vif mRNA production.

研究分野：ウイルス学

キーワード：HIV-1 同義1塩基置換 適応 Vif 選択的スプライシング

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

HIV 感染症は広く世界に蔓延している。HIV 感染において、ウイルスゲノムは宿主細胞のゲノムに組み込まれるという特徴があるため、一旦、感染が成立すると終生持続する。HIV 感染症に対する抗 HIV 療法はエイズ発症の阻止に極めて有効であるが、HIV の特徴上、抗 HIV 療法を終生続ける必要がある。HIV 感染症の制御に向けた取り組みとして、宿主細胞に組み込まれたウイルスゲノムの排除を目指すアプローチ(根治)と抗 HIV 療法を中断してもウイルス量を検出限界以下に抑えるアプローチ(機能的治癒)の研究が進められている。HIV の遺伝子発現過程(転写、選択的スプライシング、mRNA 核外輸送、翻訳)の理解とその知見に基づく治療への応用は機能的治癒を達成するために重要な課題の1つである(文献 1)。HIV の遺伝子発現は厳密に制御されており、この過程の崩壊はウイルス複製に大きく影響する。そのため、遺伝子発現の各過程を標的とする HIV 複製制御法の確立も試みられている(文献 2)。

HIV-1 遺伝子発現の各過程は厳密に制御されている。HIV-1 は選択的スプライシングにより、種々のウイルスタンパク質をコードする多様な mRNA 種(40 種以上)を産生する。HIV-1 ゲノムには、主たるスプライシングドナー(SD1~SD4)とスプライシングアクセプター(SA1~SA7)が近接して存在する。選択的スプライシングには種々のスプライシング因子などが関与するため、その制御機構は複雑であり未解明な点が多い。

HIV-1 Vif は、HIV-1 複製に必須のタンパク質であり、宿主細胞の抗ウイルス抑制因子 APOBEC3 タンパク質群と拮抗する。我々は、HIV-1 の変異・適応研究から、SA1 近傍の同義 1 塩基置換(naturally-occurring single-nucleotide mutation, nsSNP と省略)により Vif 発現量が変動し、APOBEC3G 発現量依存的にウイルス複製能が変動することを見出した(文献 3-5)。この時、HIV-1 の全 mRNA 産生パターンが変化することも明らかにした。これらの結果は、SA1 は *vif* mRNA 産生に重要な部位であるが、SA1 近傍の nsSNP が *vif* mRNA だけでなく、その下流に存在する *vpr/tat* mRNA 産生に関わる SA2 や SA3 にも影響を及ぼすことを示す。そこで、SA1 から SA3 の領域に着目し、HIV-1 の選択的スプライシング調節機構、特に、*vif/vpr/tat* mRNA 産生、の解明を目指した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、これまでに我々が見出した SA1 近傍の nsSNP による *vif* mRNA/タンパク質の産生量の変動機構を明らかにすることである。また、SA1 近傍領域だけでなく、*vif/vpr/tat* mRNA 産生に関与する新たな領域の探索・同定を進める。HIV-1 の選択的スプライシング調節機構の解明に向け、これらの研究を遂行する。

### 3. 研究の方法

(1) プロウイルスクローン(pNL4-3)とその変異体作製は、定法に従って行った。スプライシングパターン解析のためのミニゲノムの構築は、プロウイルスクローンを鋳型として、適宜、必要なゲノム断片を PCR で増幅し、pcDNA3.1 ベクターに導入し構築した。

(2) ヒト胎児腎由来 293T 細胞は、10%牛血清加 MEM 培地で培養した。ヒトリンパ球由来 H9 細胞および CEM-SS 細胞は、10%牛血清加 RPMI1640 で培養した。ウイルス調製は、293T 細胞へのプロウイルスクローンのトランスフェクションにより調製した。ウイルス量は粒子中の逆転写酵素(RT)活性により測定(RT assay)した。ウイルス増殖能は、リンパ球由来細胞株に等量のウイルスを接種後、経時的に培養上清中の RT 量を測定し、評価した。SA1 近傍の 1 塩基置換体の馴化実験は、文献 3 で報告したように、感染 H9 細胞の長期培養により行った。

(3) HIV-1 mRNA 産生パターンの解析は、文献 5 で報告したように行った。プロウイルスクローンあるいはミニゲノムをトランスフェクションした 293T 細胞から RNA を抽出後、cDNA を合成し、これを鋳型として半定量 PCR とその産物の泳動により行った。特定の HIV-1 mRNA 産生量の測定は、文献 5 に従い、上記と同様に合成した cDNA と各 mRNA に特異的なプライマーを用いて、定量 RT-PCR で解析した。

(4) RNA のエネルギー安定性と二次構造予測には、mfold program (<http://unafold.rna.albany.edu/?q=mfold>)を用いた。

### 4. 研究成果

(1) Vif 発現調節領域 SA1D2prox の同定 SA1 近傍領域(インテグラーゼアミノ酸番

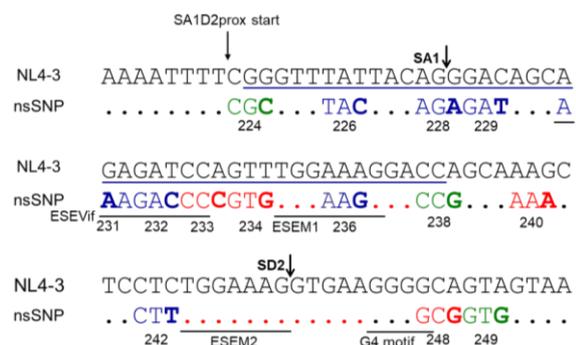


図 1. SA1D2prox 内で同定した *vif* 発現量を変動させる nsSNP の配列マップ。数字: インテグラーゼのアミノ酸番号、青線: SLA1 構造、青字: 低発現 Vif タイプ、赤字: 高発現 Vif タイプ、緑字: 過剰発現 Vif タイプ、赤ドット: 高度保存性のサイト、黒ドット: nsSNP により Vif 発現量が大きく変動しないサイト、黒線: 既報のスプライシング調節領域、を示す。Front Microbiol. 2017;8:2542. を一部改変して引用。

号 224-234)内の nsSNP による Vif 発現量に応じて、低発現/高発現/過剰発現 Vif タイプに分類できた(図 1)(文献 5)。Vif 発現量調節に関与する領域をより詳細に調べるため、SA1 近傍領域から下流の Vif スタートコドン直前までの領域で、HIV-1 データベース (<https://www.hiv.lanl.gov/content/index>) を用いて nsSNP を抽出した。抽出した nsSNP を HIV-1 標準株(NL4-3)に導入後、Vif 発現量の変動を解析した。その結果、Vif 発現量を増減させる複数の nsSNP を同定できた。また、この領域内には、スプライシング調節に関与する幾つかのエレメント(例: 図 1 の ESEvif など)が報告されているが、これらとは異なる領域にも nsSNP が認められ、新規の Vif 発現量調節に関与する領域が同定できた。この領域(SA1 上流から Vif スタートコドン直前まで)を SA1D2prox と名付けた(文献 6)。

## (2) SLSA1 の Vif 発現量調節への関与

SA1 を含む周辺の配列はステムループ構造(SLSA1)を形成することが報告されている(文献 7)。図 1 に示すように、SLSA1 内には多くの nsSNP が同定され、SLSA1 が Vif 発現量調節に関与するのではないかと考えられた。そこで、HIV-1 データベースから、Vif 発現量を変動させる nsSNP を持つ種々の HIV-1 株の SA1D2prox 配列を NL4-3 に導入したプロウイルスクローンを構築した。これらのクローンを用いて、vif 産生量と SLSA1 エネルギー安定性との相関を調べた結果、両者には負の相関関係があることが分かった(図 2)。この結果は、SLSA1 構造も vif 産生量決定に関与することを示しており、本構造のウイルス学的意義が明らかになった(文献 6)。

## (3) Vif 低発現変異体の馴化実験と適応変異の同定

Vif 発現量を著減させる nsSNP を持つプロウイルスクローン(NL-tac)と APOBEC3G 高発現細胞株 H9 細胞を用いて馴化実験を行った。馴化による適応過程を解析することにより、Vif 発現量を増加させる適応変異が出現すれば、Vif 発現量調節に関与する新たな領域を同定し得ると考えた。2 回の馴化実験の結果、Vif 発現量を増加させる適応変異(M1)が再現性を持って出現した。M1 は Vif コード領域内に認められた。nsSNP による Vif 発現量変動を反映するミニゲノムを構築し、mRNA 産生パターンを解析した結果、変異によりそのパターンが変化することが分かった。現在、ミニゲノムを用いて、スプライシング因子の結合性変化など、NL-tac および M1 による Vif 発現量変動の機構を解析中である。

## (4) Vif コード領域内 SA2 と SD3 の Vif 発現量調節への関与

HIV-1 のサブタイプ間のアミノ酸配列の違いにより、Vif 活性は異なることが示されている(文献 8)。また、我々は、Vif と Vpr の発現量が逆相関することも明らかにしている(文献 5)。これらの結果は、vpr 産生量に関与する SA2 やその周辺の配列によっても Vif 発現量が変動し得ることを示唆する。そこで、HIV-1 サブタイプ B(NL4-3)とサブタイプ C(Indie C)を用いて、SA1D2prox と Vif コード領域のキメラウイルスを種々作製し(図 3)、Vif 発現量の変動を解析した。図 4 に示すように、ウイルスクローンにより Vif および Vpr 産生量の変動が観察された。SA1D2prox 領域や Vif コード領域が Indie C 由来配列を持つクローンで Vif 発現量の低下と Vpr 発現量の増加が認められた。特に、この傾向は、Vif コード領域内の SA2 周辺から下流の配列が Indie C 由来となった場合に強く認められた。これらより、SA1D2prox 配列に加えて、SA2 と SD3 周辺領域の塩基配列も Vif/Vpr 発現量を変動させる領域であることが示唆された(文献 9)。

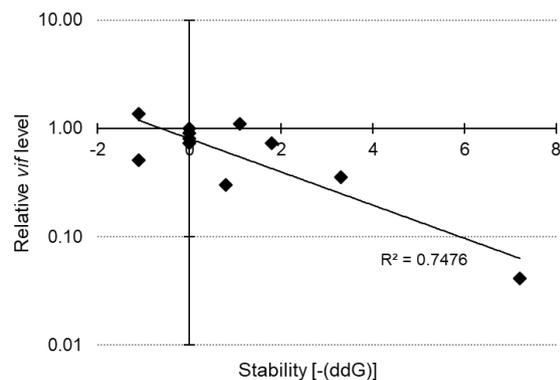


図 2. SLSA1 エネルギー安定性と vif 産生量との関係。グラフ内のプロットは、それぞれ、異なる SA1D2prox 配列を持つプロウイルスクローンのデータである。Front Microbiol. 2017;8:2542.を一部引用。

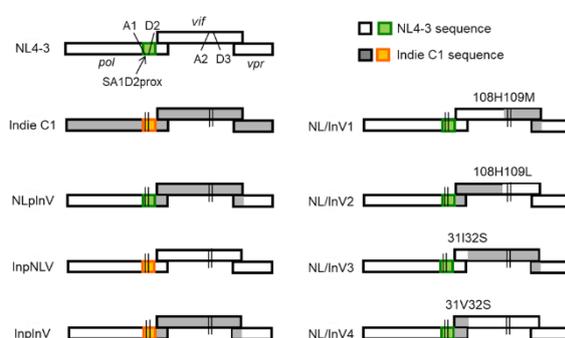


図 3. 種々のキメラウイルスクローンの構造図。Front Microbiol. 2019;10:2758.を一部改変して引用。

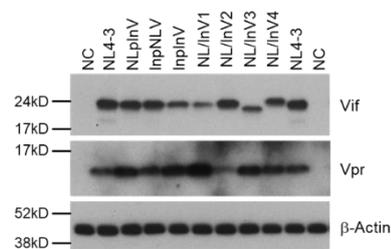


図 4. 種々のキメラウイルスクローンの Vif/Vpr 発現量。ウェスタンブロッティングは文献 5 で報告したように行った。Front Microbiol. 2019;10:2758.を一部改変して引用。

<引用文献>

1. Deeks SG, Lewin SR, Ross AL, Ananworanich J, Benkirane M, Cannon P, Chomont N, Douek D, Lifson JD, Lo YR, Kuritzkes D, Margolis D, Mellors J, Persaud D, Tucker JD, Barre-Sinoussi F; International AIDS Society Towards a Cure Working Group. International AIDS Society global scientific strategy: towards an HIV cure 2016. *Nat Med*. 2016;22(8):839-850. doi: 10.1038/nm.4108.
2. Wong RW, Balachandran A, Ostrowski MA, Cochrane A. Digoxin suppresses HIV-1 replication by altering viral RNA processing. *PLoS Pathog*. 2013;9(3):e1003241. doi: 10.1371/journal.ppat.1003241.
3. Nomaguchi M, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Nakayama EE, Shioda T, Yokoyama M, Sato H, Adachi A. Systemic biological analysis of the mutations in two distinct HIV-1mt genomes occurred during replication in macaque cells. *Microbes Infect*. 2013 ;15(4):319-328. doi: 10.1016/j.micinf.2013.01.005.
4. 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 the HIV-1 *pol* gene modulate viral replication ability. *J Virol*. 2014;88(8):4145-4160. doi: 10.1128/JVI.01859-13.
5. 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. *J Virol*. 2016;90(9):4563-4578. doi: 10.1128/JVI.02939-15.
6. Nomaguchi M, Doi N, Yoshida T, Koma T, Adachi S, Ode H, Iwatani Y, Yokoyama M, Sato H, Adachi A. Production of HIV-1 *vif* mRNA is modulated by natural nucleotide variations and SLSA1 RNA structure in SA1D2prox genomic region. *Front Microbiol*. 2017;8:2542. doi: 10.3389/fmicb.2017.02542.
7. Pollom E, Dang KK, Potter EL, Gorelick RJ, Burch CL, Weeks KM, Swanstrom R. Comparison of SIV and HIV-1 genomic RNA structures reveals impact of sequence evolution on conserved and non-conserved structural motifs. *PLoS Pathog*. 2013;9(4):e1003294. doi: 10.1371/journal.ppat.1003294.
8. Iwabu Y, Kinomoto M, Tatsumi M, Fujita H, Shimura M, Tanaka Y, Ishizaka Y, Nolan D, Mallal S, Sata T, Tokunaga K. Differential anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif proteins derived from different subtypes. *J Biol Chem*. 2010;285(46):35350-35358. doi: 10.1074/jbc.M110.173286.
9. Doi N, Koma T, Adachi A, Nomaguchi M. Expression level of HIV-1 Vif can be fluctuated by natural nucleotide variations in the *vif* coding and regulatory SA1D2prox sequences of the proviral genome. *Front Microbiol*. 2019;10:2758. doi: 10.3389/fmicb.2019.02758.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Doi Naoya, Koma Takaaki, Adachi Akio, Nomaguchi Masako	4. 巻 10
2. 論文標題 Expression Level of HIV-1 Vif Can Be Fluctuated by Natural Nucleotide Variations in the vif-Coding and Regulatory SA1D2prox Sequences of the Proviral Genome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2019.02758	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Doi Naoya, Koma Takaaki, Adachi Akio, Nomaguchi Masako	4. 巻 10
2. 論文標題 Role for Gag-CA Interdomain Linker in Primate Lentiviral Replication	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2019.01831	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Koma Takaaki, Kotani Osamu, Miyakawa Kei, Ryo Akihide, Yokoyama Masaru, Doi Naoya, Adachi Akio, Sato Hironori, Nomaguchi Masako	4. 巻 93
2. 論文標題 Allosteric Regulation of HIV-1 Capsid Structure for Gag Assembly, Virion Production, and Viral Infectivity by a Disordered Interdomain Linker	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00381-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Miyakawa Kei, Matsunaga Satoko, Yokoyama Masaru, Nomaguchi Masako, Kimura Yayoi, Nishi Mayuko, Kimura Hirokazu, Sato Hironori, Hirano Hisashi, Tamura Tomohiko, Akari Hirofumi, Miura Tomoyuki, Adachi Akio, Sawasaki Tatsuya, Yamamoto Naoki, Ryo Akihide	4. 巻 10
2. 論文標題 PIM kinases facilitate lentiviral evasion from SAMHD1 restriction via Vpx phosphorylation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09867-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Doi N, Miura T, Mori H, Sakawaki H, Koma T, Adachi A, and Nomaguchi M.	4. 巻 9
2. 論文標題 CXCR4- and CCR5-tropic HIV-1 clones are both tractable to grow in rhesus macaques.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2018.02510.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomaguchi M, Doi N, Koma T, and Adachi A.	4. 巻 20
2. 論文標題 HIV-1 mutates to adapt in fluxing environments.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbes and Infection	6. 最初と最後の頁 610-614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.micinf.2017.08.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Doi N, Yokoyama M, Koma T, Kotani O, Sato H, Adachi A, Nomaguchi M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Concomitant enhancement of HIV-1 replication potential and neutralization-resistance in concert with three adaptive mutations in Env V1/C2/C4 domains.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2019.00002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki Yasuyuki, Miyake Ariko, Doi Noya, Koma Takaaki, Uchiyama Tsuneo, Adachi Akio, Nomaguchi Masako	4. 巻 8
2. 論文標題 Comparison of Biochemical Properties of HIV-1 and HIV-2 Capsid Proteins	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2017.01082	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki Yasuyuki, Doi Naoya, Koma Takaaki, Adachi Akio, Nomaguchi Masako	4. 巻 8
2. 論文標題 Novel In Vitro Screening System Based on Differential Scanning Fluorimetry to Search for Small Molecules against the Disassembly or Assembly of HIV-1 Capsid Protein	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2017.01413	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Doi Naoya, Sakai Yosuke, Adachi Akio, Nomaguchi Masako	4. 巻 64
2. 論文標題 Generation and characterization of new CCR5-tropic HIV-1rmt clones	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 272 - 279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.64.272	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomaguchi Masako, Doi Naoya, Koma Takaaki, Adachi Akio	4. 巻 5
2. 論文標題 Complete genome sequences of human immunodeficiency type 1 viruses genetically engineered to be tropic for rhesus macaques	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genome Announcements	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/genomeA.01063-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nomaguchi Masako, Doi Naoya, Yoshida Tomoya, Koma Takaaki, Adachi Shun, Ode Hirota, Iwatani Yasumasa, Yokoyama Masaru, Sato Hironori, Adachi Akio	4. 巻 8
2. 論文標題 Production of HIV-1 vif mRNA Is Modulated by Natural Nucleotide Variations and SLSA1 RNA Structure in SA1D2prox Genomic Region	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2017.02542	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakanishi Shouko, Watanabe sakimi, Doi Naoya, Koma Takaaki, Adachi Akio, Nomaguchi Masako	4. 巻 65
2. 論文標題 Virological characterization of HIV-1 CA-NTD mutants constructed in a virus-lineage reflected manner	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 110 - 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.65.110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計13件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 駒貴明、土肥直哉、足立昭夫、野間口雅子
2. 発表標題 HIV-1 Gag集合初期に関わる内在性集合促進因子の探索
3. 学会等名 第33回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 駒貴明、土肥直哉、中嶋敏司、足立昭夫、野間口雅子
2. 発表標題 HIV-1 Gag集合初期に関わる集合促進因子の探索
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野間口雅子、駒貴明、土肥直哉、山本秀樹、渡邊京介、竹本真依、足立昭夫
2. 発表標題 HIV-1ゲノムのSA1D2prox変異と適応変異によるVif発現量決定機構の解析
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土肥直哉、駒貴明、足立昭夫、野間口雅子
2. 発表標題 CCR5指向性HIV-1のEnv V3 tip内1アミノ酸変異による種特異的増殖促進の分子基盤
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土肥直哉、駒貴明、中西仁奈、吉田和子、足立昭夫、野間口雅子
2. 発表標題 Biological analysis on virus growth enhancement by Env alterations identified in adapted R5-tropic HIV-1rmt clones
3. 学会等名 日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野間口雅子、土肥直哉、駒貴明、吉田和子、足立昭夫
2. 発表標題 HIV-1 SA1D2prox variant of low Vif type, NL-gat, enhances its growth by adaptive mutation to increase Vif level or by mutation in env
3. 学会等名 日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 足立昭夫、土肥直哉、駒貴明、大久保隼人、吉田和子、野間口雅子
2. 発表標題 Analysis on viral adaptation process under a high APOBEC3G level of HIV-1 SA1D2prox variant, NL-tac, that expresses a faint amount of Vif
3. 学会等名 日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 駒貴明, 小谷治, 土肥直哉, 宮川 敬, 梁明秀, 横山勝, 佐藤裕徳, 足立昭夫, 野間口雅子
2. 発表標題 Role for the Gag-CA linker domain in the late HIV-1 replication phase
3. 学会等名 日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koma, T., Doi, N., Miyakawa, K., Ryo, A., Adachi, A., and Nomaguchi, M.
2. 発表標題 HIV-1複製後期過程におけるGag-CA リンカー領域内アミノ酸残基S149及びIa50の役割.
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Adachi, A., Doi, N., Koma, T., Nakanishi, S., Watanabe, S., and Nomaguchi, M.
2. 発表標題 HIV-1 vif 産生量とSLSA1の構造・エネルギー庵芸性の連関解析.
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Doi, N., Koma, T., Nakanishi, S., Watanabe, S., Nomaguchi, M., and Adachi, A.
2. 発表標題 Env domain swappingにより増殖効率が向上した馴化型R5-tropic HIV-1rmtの構築.
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Watanabe, S., Nakanishi, S., Koma, T., Doi, N., Adachi, A., and Nomaguchi, M.
2. 発表標題 HIV-1 SA1D2prox Vif低発現変異体は複製抑制下で適応しVif発現を回復する.
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakanishi, S., Watanabe, S., Doi, N., Koma, T., Adachi, A., and Nomaguchi, M.
2. 発表標題 HIV-1 Env V1/C4 domain 内の1アミノ酸変異は協調的にCD4親和性を増加させ、ウイルス増殖を促進する.
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考