

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591484

研究課題名(和文) 中和単クローン抗体パネルを用いたHIV感染の治癒に向けた研究

研究課題名(英文) Development of a panel of neutralizing monoclonal antibodies aiming toward HIV cure

研究代表者

松下 修三 (Matsushita, Shuzo)

熊本大学・エイズ学研究センター・教授

研究者番号：00199788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：抗ウイルス療法(ART)によって、HIV-1感染症/AIDSはコントロール可能な慢性疾患となった。しかし、HIV-1の残存増殖による病態が問題となっている。我々は、ART下に残存するHIV感染細胞の排除を目指した中和抗体を用いた治療戦略の基盤となる抗体依存性細胞性細胞傷害効果(antibody dependent cell mediated cytotoxicity: ADCC)の測定系を構築し、確立した抗体パネルを用いて臨床分離株に対しても有効な抗体反応を同定した。さらに、非サブタイプBウイルスに対して交差性の高い中和抗体を持つ症例を同定し、その認識エピトープを決定した。

研究成果の概要(英文)：HIV-1infection/AIDS became a controllable disease following continuous advancement of combination antiretroviral therapy (cART). However, pathogenic process that is caused by residual viral replication under effective cART has been noticed as a major problem in the long-term control of HIV-1 infected patients. In this study we established assay system to measure antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) aiming toward elimination of HIV-1 infected cell using a panel of neutralizing monoclonal antibodies and identified the antibody response that is effective for ADCC. We also found a patient who had broad neutralizing activity against 22 pseudoviruses of 7 different subtypes and identified epitope recognized by the antiserum in V2/V3 region of gp120.

研究分野：血液内科学

キーワード：HIV-1 エンベロープ蛋白 交差中和抗体 ADCC 免疫学 ウイルス 感染防御学 免疫学

1. 研究開始当初の背景

2011年7月にローマで行われた国際エイズ会議においてAS Fauciは、「HIV-1感染の治癒に向けた研究」と「感染予防研究」が重点的に取り組むべき課題であると述べた。抗ウイルス療法(combination antiretroviral therapy: cART)によって、HIV-1感染症/AIDSはコントロール可能な慢性疾患となったが、cART下にもHIV-1は持続的に増殖し、治療が中断されると簡単にリバウンドする。このため治療の長期継続が必要とされる一方で、薬剤耐性や長期毒性の問題も大きくなった。cART下におけるHIV-1増殖の残存と慢性的免疫活性化によって、免疫反応や血管などの「老化」のプロセスが促進される病態も明らかとなった。この病態には代謝などの宿主因子の関与も大きいものの、HIVの増殖の残存が最も重大な原因であることには間違いなく、HIV-1残存増殖の排除(治癒)を目指した治療が当然ながら必要とされる。cARTは、一生継続しなければならないと考えられている。これには、長期毒性や薬剤耐性の問題が絡むだけでなく、長期間の医療費の負担の問題が大きい。これらから、cART治療下に残存するHIV-産生細胞を排除する治療戦略開発は重要な研究課題である。

2. 研究の目的

抗ウイルス療法(cART)によって、HIV-1感染症/AIDSはコントロール可能な慢性疾患となった。しかし、cART下におけるHIV-1増殖の残存(residual viral replication)とこれに関連する慢性的免疫活性化(chronic immune activation)によって、免疫反応や血管などの「老化」のプロセスが促進されるという病態が明らかとなった。また、治療が中断されるとウイルスは簡単にリバウンドすることから、治療の長期継続が必要とされる一方で、薬剤耐性や長期毒性の問題も大きくなった。すなわち、現在のcARTの最も大きい問題点は残存する感染細胞におけるHIV-1の増殖を抑制できないことであり、これを攻撃し排除する治療戦略の開発によって長期予後の改善並びに治療中断が可能になることも考えられる。本研究の目的はART治療下に残存するHIV-産生細胞を排除する治療戦略開発の基礎研究として、抗体依存性細胞性細胞傷害効果(antibody dependent cell mediated cytotoxicity: ADCC)に関して臨床分離株をいた新規アッセイシステムを構築し、すでに確立した抗体パネルを用いて有効な抗体反応を同定することであり、さらに、このような抗体を生体に誘導する方法を探索することである。

3. 研究の方法

中和抗体を持つ症例の同定と中和単クローン抗体の作製: Subtype AやAEに感染した症例の血漿からIgGを分離し、Subtype AEやA,B,Cなどのpseudotype virusを用いて中和活

性を測定し、交差中和抗体を持つ症例を同定する。これらの症例の末梢血単核球を分離し、CD8+細胞除去後にEBVを用いてトランスフォーム、クローニングして、増殖するB細胞を分離培養する。スクリーニングとしては、ENV(envelope)発現細胞を用いたFACS解析、抗gp120-C5抗体を用いたgp120 capture assay、およびsubtype BまたはCRF01_AEのコンセンサスV3配列を持つ合成ペプチドを用いたbinding assay、さらに中和試験にて行う。陽性と判定された細胞について、抗体遺伝子のクローニングとリクローニングによって抗体産生クローンを得る。

pseudotype virusの作製とsingle-round中和実験: 293T細胞にpSG3 Δ env、各エンベロープ発現ベクター(pCXN2)をトランスフェクトし、24-36時間後に上清を回収した。pseudovirusの力価(TCID50)はTZM-bl細胞を用いた β -ガラクトシダーゼ定量システムを用いて定量した。300TCID50のウイルスと各濃度の抗体や薬剤を混合し、30分間preincubationした後TZM-bl細胞を加え、37°C、5% CO₂にて2日間培養した。中和活性は、Galacto-Starを用い、 $\{1-(t-c)/(n-c)\} \times 100$ (t; サンプルの発光強度、c; 細胞のみのバックグラウンド発光強度、n; 抗体無しサンプルの発光強度)で計算した。ウイルス株としては、NIAIDのAIDS research reference reagent program (ARRRP)が供給するsubtype Bウイルスのエンベロープパネル(Standard virus panel of subtype B; SVPB)、感染初期のウイルス(transmitted/founder virus: T/F virus)パネルを用いて検討した。

ADCC assay: ADCC活性は、2種類の蛍光色素で標的細胞を染色するRFADCC法を用いた。HIV-1感染またはgp120-coated cells (CEM.NKr.CCR5)を標的細胞としNK-enriched fractionをエフェクター細胞として用いた。標的細胞を抗体と1時間室温で反応させ、エフェクター細胞を加え6時間インキュベートしFACSCaliburでADCC活性を算出した。HIV-1_{SF2}、HIV-1_{BaL}、HIV-1_{YU2}など研究室で用いられる株ばかりでなく、T/F virusを用いspinoculationという方法で、CEM.NKr.CCR5 cellsに感染させ標的細胞とした。抗体は、サブタイプB感染例由来の中和抗体パネルを用いた。

4. 研究成果

本研究の目的は、抗体の可変部位を分子クローニングする新しい方法を用いて、非subtype Bウイルス感染症例から、より交差反応性の強い新規単クローン抗体を分離し、治癒に向けた治療法及び有効なAIDSワクチン開発に貢献することである。本研究のもう一つの目的は、cART治療下に残存するHIV-産生細胞を排除する治療戦略開発として、ADCCに関して臨床分離株を標的とした新規アッセイシステムを構築し、有効な抗体反応を同定することである。

我々は、HIV-1_{CRF01_AE} 感染症例:20 人、subtype B 感染症例:21 人の血清から Protein A column で IgG 抗体を精製した。HIV-1_{CRF01_AE} に対する中和抗体反応を明らかにする目的で、CRF01_AE の臨床分離株 (93TH976.17 および 93TH966.8) の ENV を用いた pseudovirus に対する AE 感染症例の血漿 IgG の交差中和活性を測定した。20 例の血漿 IgG サンプル中の 4 例に交差中和活性を認めた (表 1)。

表1. CRF01_AE 感染症例の交差中和活性 (血漿IgG)

Subtype	Virus	Iser	CRF01_AE					B	
			KI-610	KI-659	KI-583	KU-NSI	IB07	KU-TSU	KU-TIK
CRF01_AE	93TH976.17	NA	20	116	28	348	-	-	89
	93TH966.8	NA	8	8	26	86	-	-	-
	NH1	NA	9	12	4	4	8	1	2
	NH2	NA	-	-	-	-	-	-	87
B	Inf	2	-	-	-	262	11	-	-
	89.6	2	-	-	-	457	143	133	6
	6535.clon3(SV FHS)	1B	-	-	-	280	40	40	65
	pRE-JO4541.clon6/67 (SV/FB16)	2	-	-	-	239	279	-	88
	16241	2	265	-	-	-	-	77	102
A	921.GR.378	NA	2	0.4	2	50	-	-	-
	O769.env.A5	2	45	-	-	-	-	-	-
	OF495.2531.ENV.A1	2	-	-	-	-	-	-	-
	QP726.70M.ENV.C4	2	-	-	-	-	-	-	67
	OG984.21M.ENV.A3	2	142	91	-	-	-	-	110
C	QB999.031M.ENV.B1	2	27	-	-	94	-	-	21
	ZN233M.FB6(SV.PC9)	2	-	-	-	-	-	-	-
	ZM11091.FB286(SV.PC13)	1B	48	-	-	155	-	-	99
	ZM1353M.F14m(SV.PC15)	2	-	-	-	-	-	-	200
D	OD455.106.ENV.A4	2	-	-	-	435	-	-	66
	QA013.70I.ENV.H1	2	92	-	-	298	-	-	117
A127	QA790.env.A4	2	-	-	-	-	-	-	209
	OG393.env.A3	2	-	-	-	-	-	-	210

Neutralizing activity of purified IgG is shown by IC₅₀(µg/ml). NA:Not available
 -:Neutralizing activity was less than 50% at the highest concentration of IgG.
 Samples with IC₅₀<50µg/ml are colored in red, IC₅₀>50µg/ml are colored in yellow.

これら 4 症例および subtype B 感染症例で中和活性の高い 3 例由来の血漿 IgG 検体を加えて、サブタイプの異なる 22 種類のウイルスに対する交差中和活性を検討した。表 1 に示すように、このうち 2 例で交差中和が認められた。交差中和にかかわる抗体のエピトープを同定するために、4 種類の envelope mutant を作成し、中和活性を調べた。Env の V2/V3 領域の糖鎖を含むエピトープの変異が CRF01_AE の中和活性に関与することが示唆された (図 1)。

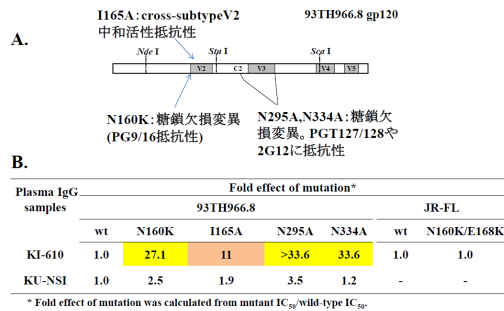


図1. 変異ウイルスを用いた中和エピトープの検討:HIV-1_{CRF01_AE} のenv遺伝子に、中和抵抗性の変異を導入(A)、交差中和活性を持つ血清の中和を調べた(B)。EnvのV2/V3領域のエピトープが関与することが示唆された。

この症例の末梢血単核球からメモリーB細胞を分離、EBVで形質転換後にクローニングした。培養上清をCRF01_AE envelope 発現細胞にてスクリーニングし、特異的結合活性が見られた8クローンについて subtype AE, A, B及びCへの交差反応性を検討した。これらより交差反応性の強い3クローンに着目し、短鎖・長鎖遺伝子をクローニングし、組み換え抗体を作成中である。

一方、ADCC活性に関しては、これまでの報告の多くは、実験室で用いられているウイルスに関して行われ、臨床分離株についての方法は確立されていない。我々は臨床分離株をNK耐性の標的細胞 (CEM/NKR-CCR5) に感

染させるべく努力したが、ほとんど感染しないことが判明した。特に、T/F virusを含む臨床分離株に関しては、より感受性の高い細胞 (PM1/CCR5 細胞) で継代した後に、spinoculation という方法で、CEM-NKR細胞に感染させ、標的細胞として用いるADCC測定系を確立した。

図2に示すように、HIV-1_{BaL}を感染させたCEM.NKr.CCR5 cellsをCFSEとPKH-26という2種類の蛍光色素で染色し、抗体とエフェクター細胞を加え6時間インキュベートし、FACSCaliburでCFSEの低下率からADCC活性を測定するRFADCCという方法で検討した。CD4bs抗体であるb12を用いた実験条件の検討では、0.2µg/mlから50µg/mlまで検討したが、最も低濃度で16.5%の活性を示した(図2)。

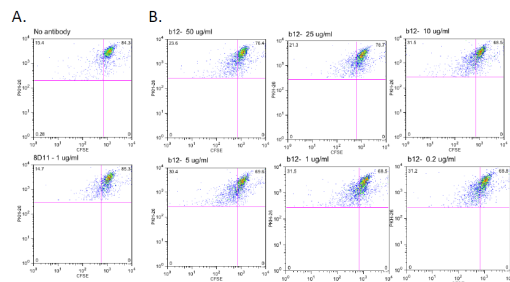


図2. RFADCCによるHIV-1_{BaL}感染標的細胞に対するb12抗体のADCC活性

HIV-1_{SF2}由来の単量体gp120を標的細胞に添加する方法とHIV-1_{YU2}感染細胞を標的として抗体パネルを用いてADCC活性を調べた。特にV3抗体に強力な交差性のADCC活性が認められた。臨床分離T/F株 (THRO)を用いてADCCを検討した。中和活性のない抗体を含む抗体パネルの多くがADCC活性を示した。これらから、中和抗体を介したADCC活性では、V3抗体、CD4i抗体、CD4bs抗体を組み合わせることで多くの分離株に感染した細胞をカバーできると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

1. Matsushita, S., Yoshimura, K., Ramirez, K.P., Pisupati, J., Murakami, T. Passive transfer of neutralizing monoclonal antibody KD-247 reduces plasma viral load in patients chronically infected with HIV-1. AIDS, 29: 453-462, 2015. DOI:10.1097/QAD.0000000000000570
2. Ramirez, K.P., Kuwata, T., Maruta, Y., Tanaka K., Muntasir, A., Yoshimura, K., Matsushita, S. Complementary and synergistic activities of anti-V3, CD4bs and CD4i antibodies derived from a single

- individual can cover a wide range of HIV-1 strains. *Virology*, 査読有, 475:187-203, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2014.11.011>
3. Kirby, K.A., Ong Y.T., Hachiya, A., Laughlin, T.G., Chiang, L.A., Pan Y., Moran, J.L., Marchand, B., Singh, K., Gallazzi, F., Quinn, T.P., Yoshimura, K., Murakami, T., Matsushita S., Sarafianos, S.G. Structural basis of clade-specific HIV-1 neutralization by humanized anti-V3 monoclonal antibody KD-247. *The FASEB Journal*, 査読有, 29:1-11, 2015. doi: 10.1096/fj.14-252262
 4. Yoshimura, K., Harada, S., Boonchawalit, S., Kawanami, Y., Matsushita, S. Impact of maraviroc-resistant and low-CCR5-adapted mutations induced by in vitro passage on sensitivity to anti-envelope neutralizing antibodies. *J. Gen. Virol.* 査読有, 95: 1816-1826, 2014. DOI 10.1099/vir.0.062885-0
 5. Harada, S., Yoshimura, K., Yamaguchi, A., Yusa, K., Matsushita, S. Impact of antiretroviral pressure on selection of primary HIV-1 envelope sequences in vitro. *J. Gen. Virol.* 査読有, 94:933-943, 2013. DOI 10.1099/vir.0.047167-0
 6. Kuwata, T., Takaki, K., Yoshimura, K., Enomoto, I., Wu, F., Ourmanov, K.I., Hirsch VM, Yokoyama M, Sato H, Matsushita, S. Conformational Epitope Consisting of the V3 and V4 Loops as a Target for Potent and Broad Neutralization of Simian Immunodeficiency Viruses. *J. Virol.* 査読有, 87 : 5424-5346, 2013. DOI: 10.1128/JVI.00201-13.
 7. Narumi, T., Arai, H., Yoshimura, K., Harada, S., Hirota, Y., Ohashi, N., Hashimoto, C., Nomura, W., Matsushita, S., Tamamura, H. CD4 mimics as HIV entry inhibitors: lead optimization studies of the aromatic substituents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 査読有, 21:2518-2526, 2013. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2013.02.041](http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2013.02.041) .
 8. Kuwata, T., Takaki, K., Enomoto, I., Kazuhisa, Y., and Matsushita, S. Increased infectivity in human cells and resistance to antibody-mediated neutralization by truncation of the SIV gp41 cytoplasmic tail. *Frontiers in Microbiology/Virology* 査読有, 4:1-7, 2013. doi: 10.3389/fmicb.2013.00117
 9. Hashimoto, C., Narumi, T., Otsuki, H., Hirota, Y., Arai, H., Yoshimura, K., Harada, S., Ohashi, N., Nomura, W., Miura, T., Igarashi, T., Matsushita, S., Tamamura, H. A CD4 mimic as an HIV entry inhibitor: Pharmacokinetics. *Bioorg. Med. Chem.*, 査読有, 21: 7884-7889, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2013.10.005>
 10. Otsuki, H., Hishiki, T., Miura, T., Hashimoto, C., Narumi, T., Tamamura, H., Yoshimura, K., Matsushita, S., Igarashi, T. Generation of a replication-competent simian-human immunodeficiency virus, the neutralization sensitivity of which can be enhanced in the presence of a small-molecule CD4 mimic. *J. Gen. Virol.*, 査読有, 94: 2710-2716, 2013. DOI 10.1099/vir.0.055590-0
 11. Yokoyama, M., Naganawa, S., Yoshimura, K., Matsushita, S., Sato, H. Structural Dynamics of HIV-1 Envelope Gp120 Outer Domain with V3 Loop. *PLoS ONE*, 査読有, 7(5): e37530. 2012. doi:10.1371/journal.pone.0037530
 12. Ong, Y.T., Kirby, K.A., Hachiya, A., Chiang LA, Marchand B, Yoshimura K, Murakami, T., Singh, K., Matsushita, S., Sarafianos, S.G. Preparation of biological active single-chain variable antibody fragments that target the HIV-1 gp120 v3 loop. *Cellular and molecular biology*, 査読有, 58: 71-79, 2012 (doiなし)
- [学会発表] (計 39 件)
1. Boonchawalit, S., Harada, S., Matsushita, S., Yoshimura, K.: Impact of Maraviroc (MCV)-resistant mutations in C1 and C4 regions of gp120 on sensitivity to antibody-mediated neutralization. 20th International AIDS Conference. Melbourne, Australia. July 20-25, 2014.
 2. Matsushita, S., Ramirez, K.P., Maruta, Y., Tanaka, K., Muntasir, A., Kuwata, T., Pisupait, J., Murakami, T., Yoshimura, K. Therapeutic application of neutralizing antibodies based on the recent data on complementary and synergistic activities against a wide range of HIV-1 strains. 15th Kumamoto AIDS Seminar. October 1-3, 2014. Kumamoto.
 3. Kuwata, T., Enomoto, I., Baba, M., Matsushita, S. Acquisition of resistance to the CCR5 antagonist cenicriviroc renders HIV-1 sensitive to neutralizing antibodies. 15th Kumamoto AIDS Seminar. October 1-3, 2014. Kumamoto.
 4. Ramirez, K.P., Kuwata, T., Maruta, Y., Tanaka K., Muntasir, A., Yoshimura, K., Matsushita, S. Evaluation of complementarity and synergy of conventional anti-HIV-1 antibodies derived from a single individual, 15th

- Kumamoto AIDS Seminar. October 1-3, 2014. Kumamoto.
5. Muntasir, A., Kuwata, T., Ramirez, K., Enomoto, I., Maruta, Y., Tanaka K., Rahman K., Nakahara, Y., Egami, Y., Kawanami, Y., Murayama, H., Shimura, K., Matsuoka, M., Matsushita, S. Mutations in gp41 that confer resistance to fusion inhibitors enhance the neutralization sensitivity to antibodies against both gp41 and gp120. 15th Kumamoto AIDS Seminar. October 1-3, 2014. Kumamoto.
 6. Maruta, Y., Kuwata, T., Tanaka K., Nakahara, Y., Ramirez, K., Alam, M., Egami, Y., Hirata I., Suwa, Y., Morioka, H., Matsushita, S. Mechanism of post-attachment neutralization of single-chain variable fragment (scFv) from anti-V3 monoclonal antibody against HIV-1. 15th Kumamoto AIDS Seminar. October 1-3, 2014. Kumamoto.
 7. Tanaka K., Kuwata, T., Maruta, Y., Ramirez, K., Muntasir, A., Egami, Y., Enomoto, I., Kawanami, Y., Matsushita, S. Construction of neutralizing antibody fragment against V3 with a broad cross-reactivity. 15th Kumamoto AIDS Seminar. October 1-3, 2014. Kumamoto.
 8. Maruta, Y., Kuwata, T., Tanaka K., Nakahara, Y., Ramirez, K., Alam, M., Egami, Y., Hirata, I., Suwa, Y., Morioka, H., Matsushita, S. Mechanism of post-attachment neutralization of single-chain variable fragment (scFv) from anti-V3 monoclonal antibody against HIV-1. HIV R4P 2014 . October 28-31, 2014. Cape Town, South Africa.
 9. Kuwata, T., Yoshimura, K., Wu, F., Ourmanov, I., Hirsch, V.M., Yokoyama, M., Sato, H., and Matsushita, S. Mutations in gp41 is Critical to Escape from B404, a Broad Neutralizing Antibody Against SIV, Which Recognizes a V3/V4 Conformational Epitope. 32nd Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS. November 11 - 14, 2014. Portland, Oregon, USA.
 10. Matsushita, S., Ramirez, K.P., Maruta, Y., Tanaka, K., Muntasir, A., Kuwata, T., Pisupait, J., Murakami, T., Yoshimura, K. Therapeutic application of neutralizing antibodies based on the recent data on complementary and synergistic activities against a wide range of HIV-1 strains. the 17th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) Emerging Infectious Diseases Meeting Jan. 26-27, 2015. Taipei, Taiwan
 11. Maruta, Y., Kuwata, T., Tanaka, K., Nakahara, Y., Ramirez, K., Alam, M., Egami, Y., Hirata, I., Suwa, Y., Morioka, H., Matsushita, S. Mechanism of post-attachment neutralization of single-chain variable fragment (scFv) from anti-V3 monoclonal antibody with cross-reactivity. Korea-Japan Joint Seminar on HIV/AIDS. Jan 10, 2015. Kumamoto.
 12. Muntasir, A., Kuwata, T., Ramirez, K., Maruta, Y., Tanaka K., Shimura, K., Oishi, S., Fujii, N., Matsuoka, M., Matsushita, S. Enhanced Neutralization of HIV-1 with Fusion Inhibitor Resistant Mutations. The annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2015). February 23-26, 2015. Seattle, Washington, USA.
 13. Matsushita, S., Yoshimura, K., Maeda, T., Murakami, T. KD-1002 Principal Investigators and The Protocol Team of Quintiles. Passive transfer of neutralizing monoclonal antibody KD-247 reduces plasma viral load in patients chronically infected with HIV-1: a phase-1b clinical study of a humanized monoclonal antibody KD-247 (KD-1002). 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2013) 30 June –3 July 2013, Kuala Lumpur, Malaysia.
 14. Matsushita, S. Passive transfer of neutralizing monoclonal antibody KD-247 reduces plasma viral load in patients chronically infected with HIV-1 : A Phase-1b clinical study of a humanized monoclonal antibody KD-247 (KD-1002). IAS Towards an HIV Cure Symposium. 29th-30th June 2013, Kuala Lumpur, Malaysia.
 15. Kuwata, T., Takaki, K., Yoshimura, K., Enomoto, I., Wu, F., Ourmanov, I., Hirsch, V.M., Yokoyama, M., Sato, H., Matsushita, S. Analysis of Env regions important for binding and resistance to B404, a potent neutralizing antibody against SIV. AIDS Vaccine 2013. 7–10 October 2013. Barcelona, Spain.
 16. Ramirez, K., Kuwata, T., Maruta, Y., Tanaka, K., Alam, M., Rahman, K., Kawanami, Y., Enomoto, I., Tamamura, H., Yoshimura, K., Matsushita, S. Improving the broadality and potency of neutralizing anti-HIV-1 antibodies with a CD4 mimetic compound. AIDS Vaccine 2013. 7–10 October 2013. Barcelona, Spain.

17. Kuwata, T., Takaki, K., Yoshimura, K., Enomoto, I., Wu, F., Ourmanov, I., Hirsch, V.M., Yokoyama, M., Sato, H., Matsushita S. Identification of the Env region responsible for the resistance to B404, a potent neutralizing antibody against SIV. 14th Kumamoto AIDS Seminar. 29–31 October 2013, Kumamoto.
18. Ramirez, K., Kuwata, T., Maruta, Y., Tanaka, K., Alam, M., Rahman, K., Egami, Y., Kawanami, Y., Enomoto, I., Tamamura, H., Yoshimura, K., Matsushita, S. Can antibodies contribute to controlling infection with transmitted/founder virus? 14th Kumamoto AIDS Seminar. 29–31 October 2013, Kumamoto.
19. Tanaka, K., Kuwata, T., Maruta, Y., Ramirez, K., Kawanami, Y., Enomoto, I., Matsushita, S. Miniaturization of antibodies against CD4-induced epitope on gp120. 14th Kumamoto AIDS Seminar. 29–31 October 2013, Kumamoto.
20. Maruta, Y., Kuwata, T., Tanaka, K., Nakahara, Y., Ramirez, K., Alam, M., Egami, Y., Suwa, Y., Morioka, H., Matsushita, S. Post-attachment neutralization as a mechanism of efficient activities of scFv from anti-V3 monoclonal antibody. 14th Kumamoto AIDS Seminar. 29–31 October 2013, Kumamoto.
21. Alam, M., Kuwata, T., Ramirez, K., Enomoto, I., Maruta, Y., Tanaka, K., Rahman, K., Egami, Y., Kawanami, Y., Murayama H, Shimura K, Matsuoka M, Matsushita, S. Effects of Enfuvirtide resistant mutations on the sensitivity to neutralizing antibodies. 14th Kumamoto AIDS Seminar. 29–31 October 2013, Kumamoto.
22. Harada, S., Arai, H., Narumi, T., Tamamura, H., Matsushita, S., Yoshimura, K. : In vitro induction of ten CD4 mimic small compounds, NBD-556 and its analogues, resistant variants using primary R5 HIV-1. XIX International AIDS Conference (AIDS 2012), July 22-27, Washington DC, USA.
23. Maruta, Y., Ramirez, K., Kuwata, T., Matsushita, S. :Construction and characterization of neutralizing antibody fragments for efficient access to V3 epitope. AIDS Vaccine 2012, September 9-12, 2012, Boston, USA.
24. Kuwata, T., Takaki, K., Enomoto, E., Matsushita, S.: Conformational epitope involving V3 and V4 loops is a major target for antibody-mediated neutralization in SIV smH635-infected macaques. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, 2012.10.25-26, Aso, Kumamoto, Japan.
25. Maruta, Y., Ramirez, K., Kuwata, T., Suwa, Y., Morioka, H., Kuwata, T., Matsushita, S.: Single-chain variable fragment (scFv) of anti-V3 monoclonal antibody efficiently neutralizes HIV-1 in vitro. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, 2012.10.25-26, Aso, Kumamoto, Japan.
26. Tanaka, K., Kuwata, T., Maruta, Y., Ramirez, K., Matsushita, S.: Analysis of antibodies to CD4-induced epitope on gp120. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, 2012.10.25-26, Aso, Kumamoto, Japan.
27. Sonoda, T., Boonchawalit, S., Gatanaga, H., Tanaka, K., Maruta, Y., Ramirez, K., Kuwata, T., Matsushita, S.: Cross subtype neutralizing activity of plasma antibodies from patients infected with HIV-1 CRF01_AE HIV-1. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, 2012.10.25-26, Aso, Kumamoto, Japan.
28. 桑田岳夫、吉村和久、松下修三 : SIV 感染サルから分離された中和抗体 B404 は V3,V4 ループを含む Env 立体構造を認識する 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2012.11.24-11.26.横浜.
29. 園田貴丈、Samatchaya Boonchawalit、田中和樹、丸田康広、Kristel Ramirez、桑田岳夫、松下修三: CRF01_AE HIV-1 感染症例 IgG の交差中和 活性の解析. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2012.11.24-11.26. 横浜.
30. 田中和樹、桑田岳夫、丸田泰広、園田貴丈、Kristel Ramirez、松下修三. gp120 の CD4-induced epitope に結合する中和抗体の解析. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2012.11.24-11.26. 横浜.

[その他]

ホームページ等 :

<http://matsushita-lab.kumamoto-univ.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松下 修三 (MATSUSHITA SHUZO)

熊本大学・エイズ学研究センター・教授

研究者番号 : 00199788