

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：若手研究（A）
研究期間：平成 18 年～平成 20 年
課題番号：18689014
研究課題名（和文） 宿主遺伝子産物によるレンチウイルス複製制御の新たな分子メカニズム解析に関する研究
研究課題名（英文） Identification of novel intrinsic anti-lentiviral defense mechanisms
研究代表者 駒野 淳

研究成果の概要：

我々は HIV-1 複製を制御する宿主因子として HEXIM1, Cyclin K, HSP40B6/DNAJB6, Arp2/3 complex, CD63, Brd4 などを同定した。HEXIM1、Cyclin K、Brd4 C 末端ドメインは Tat/LTR 転写を特異的に阻害する事により抗 HIV-1 複製作用を示し、HSP40B6/DNAJB6 は新たなメカニズムでウイルス転写を抑制することにより HIV-1 複製を抑止すること、CD63 はウイルスレセプター CXCR4 の細胞表面発現レベルを低下させることにより HIV-1 侵入を阻害すること、Arp2/3 複合体が Gag と直接相互作用することによりウイルスが細胞に侵入する過程を制御することを証明した。我々は世界でも例をみないユニークな T 細胞を使用した HIV-1 抵抗性因子を cDNA からスクリーニングする実験系を確立し、これを基幹技術としてさらに数多くの HIV-1 複製制御因子を同定し、細胞がもつ内在性抗レトロウイルス因子 (intrinsic immunity) に関する研究領域における著しい学術的発展に繋げることに成功した。本研究は霊長類レンチウイルス複製の分子メカニズムを明らかにし、エイズウイルスをはじめとする病原性レトロウイルスの治療法を開発するために大きく貢献し、今後も更なる発展が期待される。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
18 年度	7,200,000	0	7,200,000
19 年度	6,700,000	0	6,700,000
20 年度	6,800,000	0	6,800,000
総計	20,700,000	0	20,700,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：

1. 研究開始当初の背景

HIV/エイズ研究が開始されてから 20 年を経過した現在でも有効な治療・予防エイズワクチンはなく早急な実用化も困難が予想される。ワクチン完成までの間、多剤耐性ウイルスに対抗するために既存の抗レトロウイルス薬とは異なる作用機序の次世代抗エイズ薬の開発が急がれている。新エイズ治療薬は薬剤耐性を極めて生じにくい、仮に変異を誘導しても耐性 HIV の増殖が極度に減弱して病期進行を阻止させるものが望ましい。HIV を標的にする創薬アプローチは現状では飽和しつつあるが「宿主—HIV 相互作用」を断ち切るようなエイズ治療薬の将来性は非常に高い。創薬分子標的の同定は基礎的研究の進展に大きく依存する。しかし、HIV-1 複製を支える宿主因子の同定は、国際的な熾烈な競争下にあり、残念ながら実験的に HIV-1 複製を制御していることが確認された日本発の複製因子はごく僅かという現状があった。

2. 研究の目的

研究代表者がこれまで蓄積した研究成果をふまえて、当研究では 3 年の研究費交付期間に HIV-1 と宿主の相互作用を分子レベルで明らかにすることを目的とする。特に HIV-1 感染抵抗性形質を規定する特定の宿主因子として 3 つの intrinsic HIV-1 resistance factor を同定すること、我々が独自に同定した HIV-1 複製制御因子 HEXIM1 と Arp2/3 複合体の作用機序を足がかりとした研究をそれぞれ並行して行った。前者においては (1) CXCR4 の発現抑制因子、(2) ウサギ細胞にみられる HIV-1 複製後期過程抵抗性因子、(3) HIV-1 感染初期課程作用因子をそれぞれ同定しその作用機序を解明することが含まれる。後者においては宿主因子 HEXIM1 と Arp2/3 複合体がどのように HIV-1 と相互作用しているかを詳細に

解析し、創薬の標的足りえるかを評価する。以上の研究結果をもとにして、抗 HIV-1 薬を作出するため、薬剤スクリーニングのためのハイスループット実験系の開発に結びつけるための実践的研究を目指す。

3. 研究の方法

目的 1 HIV-1 感染抵抗性形質を規定する新しい HIV-1 複製抑制因子の同定に関する研究

1-1. ウイルスレセプター CXCR4 の細胞表面発現を低下させる因子を同定

CXCR4 の細胞表面発現を規定する宿主因子を cDNA ライブラリーを導入した細胞を用いてウイルス感染抵抗性を有する細胞および CXCR4 の細胞表面発現低下細胞を sorting など手法を利用して選択し、回収した細胞から DNA を抽出し、PCR で cDNA を増幅し、哺乳類発現ベクターにクローニングする。候補遺伝子を単独でヒトまたはウサギ細胞に導入し、HIV-1 感染感受性を変化させるかを検証する。

1-2. 逆転写産物分解を促進・HIV-1 ゲノム組み込み効率を低下させる HIV-1 感染抑制因子の同定に関する研究

ウサギ細胞由来の cDNA ライブラリーをヒトの細胞に導入し、HIV-1 耐性細胞を選択する。回収した細胞から DNA を抽出し、PCR で cDNA を増幅し、哺乳類発現ベクターにクローニングする。最終クローニング産物の核酸配列を決定する。候補遺伝子を単独でヒトまたはウサギ細胞に導入し、HIV-1 感染感受性を変化させるかを検証する。

目的 2 Arp2/3 複合体と HEXIM1 と HIV-1 の相互作用に関する研究

2-1. Arp2/3 複合体依存的レンチウイルス感染における責任ウイルス遺伝子を同定

Arp2/3 複合体と相互作用する HIV-1 遺伝子を特定するため、免疫沈降法および BRET 法を確立し解析を行う。HIV-1 遺伝子発現にはヒトコドン使用最適化発現ベクターを作成する。Arp2/3 複合体の構成要素である Arp2, Arp3, p21, p34 をクローニングして GFP と融合させる。また Arp2/3 複合体を活性化するシグナル伝達系を調べるため、dominant-negative WASP, WAVE, cortactin 発現細胞における HIV-1 感染効率減少の有無を検索する。

2-2. HEXIM1 の発現・機能制御因子の同定

HEXIM1 と P-TEFb 複合体の結合を制御する第 3 の宿主因子を同定するため、これらと機能的に相互作用する因子の発現システムと機能的解析を並行して行う。特に P-TEFb 複合体構成要素としての転写型サイクリンとして cyclin T1, cyclin K を、リン酸化酵素として CDK9 に着目して解析を行う。

目的 3 ゲノムワイドにスクリーニングの試み

ウイルス感染に鍵となる宿主因子を high throughput で同定する T 細胞株を利用した phenotype screening 系の樹立を行い、HIV-1 複製を阻害する宿主遺伝子をゲノムワイドにスクリーニングする。複数のライブラリー、細胞株、ウイルス株を使用して、系の最適化を試みる。立体構造が判明した分子間相互作用あるいは高次構造が推測される場合、タンパク質 3 次構造予測アルゴリズムをもちいて相互作用を阻害する小分子化合物をデザイン・合成し、その活性を検証する。

4. 研究成果

目的 1 HIV-1 感染抵抗性形質を規定する新しい HIV-1 複製抑制因子の同定に関する研究

1-1. 細胞表面の CXCR4 発現を減少させる因子として CD63 を同定した。また、CXCR4 発現を制御するシス配列が CXCR4 の細胞質ドメイン C 末端に存在する事、またそのうち 346 番目のアミノ酸が CXCR4 多量体化を制御する活性を持つことが判明した。(Yoshida et al., Traffic 2008; Hamatake et al., Cancer Sci2008; Futahashi et al., Cancer Sci 2007)。

1-2. ウサギ細胞にみられる HIV-1 抵抗性因子として HSP40B6 を同定した(Urano et al., in preparation)。ウイルスゲノムが組み込まれるのを阻止するウサギ細胞由来 HIV-1 抵抗性因子は LEDGF や TRIM5alpha とは異なる内因性因子が疑われたが同定は困難であった。この作用メカニズムはウイルス転写の特異的抑制であるが、その作用はこれまで知られていない新規メカニズムである事が示唆された。

目的 2 Arp2/3 複合体と HEXIM1 と HIV-1 の相互作用に関する研究

2-1. HEXIM1 は HIV-1 の Tat/LTR 依存的な転写を特異的に抑制することによって HIV-1 複製を制御することが判明した(Shimizu et al., AIDS 2007)。これは Cyclin K の発現により負に制御される。従って cyclin K 発現により HIV-1 転写も抑制され、その結果 HIV-1 複製が阻害される事が実証された (Urano et al., AIDS 2008)。

2-2. Energy transfer 系の一つである BRET により、Arp2/3 複合体は Gag と物理的な相互作用をする事が直接的に証明された。これを通じて Arp2/3 複合体がウイルス感染初期過程を制御することが明かとなった。

目的 3 ゲノムワイドにスクリーニングの試み

ヒト T 細胞株 MT-4、MOLT-4CCR5、ヒト上皮細胞由来 TZM-b1 を標的細胞として、野生型 HIV-1 (HXB2 株または AD8) を用いた cDNA ライブラリーからの HIV-1 特異的複製制御因子スクリーニング系を樹立した。T 細胞を標的とするのは世界でも例を見ない実験系である。これを利用して Brd4 (Urano et al., FEBS Lett 2008) ほか数種の遺伝子を新規 HIV-1 複製制御因子として同定することに成功した。

本研究結果と結果の持続的発展により霊長類レンチウイルス複製の分子メカニズムを明らかにし、エイズウイルスをはじめとする病原性レトロウイルスの治療法を開発するために大きな貢献が期待される。

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. Fuji H, Urano E, Futahashi Y, Hamatake M, Tatsumi J, Hoshino T, Morikawa Y, Yamamoto N, Komano J. Derivatives of 5-nitro-furan-2-carboxylic acid carbamoylmethyl ester inhibit RNase H activity associated with HIV-1 reverse transcriptase. **J Med Chem**. 2009 (in press)
2. Hamatake M, Aoki T, Futahashi Y, Urano E, Yamamoto N, Komano J. Ligand-independent higher-order multimerization of CXCR4, a G-protein-coupled chemokine receptor involved in the targeted metastasis. **Cancer Sci**. 2009 Jan;100(1):95-102.
3. Urano E, Kariya Y, Futahashi Y, Ichikawa R, Hamatake M, Fukazawa H, Morikawa Y, Yoshida T, Koyanagi Y, Yamamoto N, Komano J. Identification of the P-TEFb complex-interacting domain of Brd4 as an inhibitor of HIV-1 replication by functional cDNA library screening in MT-4 cells. **FEBS Lett**. 2008 Dec 10; 582 (29):4053-8
4. Urano E, Aoki T, Futahashi Y, Murakami T, Morikawa Y, Yamamoto N, Komano J. Substitution of the myristoylation signal of human immunodeficiency virus type 1 Pr55Gag with the phospholipase C delta 1 pleckstrin homology domain results in infectious pseudovirion production. **J Gen Virol**. 2008 Dec; 89 (Pt 12):3144-9
5. Urano E, Shimizu S, Futahashi Y, Hamatake M, Morikawa Y, Takahashi N, Fukazawa H, Yamamoto N, Komano J. Cyclin K/CPR4 inhibits primate lentiviral replication by inactivating Tat/positive transcription elongation factor b-dependent long terminal repeat transcription. **AIDS**. 2008 May 31;22(9):1081-3.
6. Yoshida T, Kawano Y, Sato K, Ando Y, Aoki J, Miura Y, Komano J, Tanaka Y, Koyanagi Y. A CD63 mutant inhibits T-cell tropic human immunodeficiency virus type 1 entry by disrupting CXCR4 trafficking to the plasma membrane. **Traffic**. 2008 Apr;9(4):540-58.
7. Ryo A, Tsurutani N, Ohba K, Kimura R, Komano J, 他 15 名. SOCS1 is an inducible host factor during HIV-1 infection and regulates the intracellular trafficking and stability of HIV-1 Gag. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2008 Jan 8;105(1):294-9.
8. Shimizu S, Urano E, Futahashi Y, Miyauchi K, Isogai M, Matsuda Z, Nohtomi K, Onogi T, Takebe Y, Yamamoto N, Komano J. Inhibiting lentiviral replication by HEXIM1, a cellular negative regulator of the CDK9/cyclin T complex. **AIDS**. 2007 Mar 12;21(5):575-82.
9. Kameoka M, Kitagawa Y, Utachee P, Jinnopat P, Dhepakson P, Isarangkura-na-ayuthaya P, Tokunaga K, Sato

H, Komano J, Yamamoto N, Oguchi S, Natori Y, Ikuta K. Identification of the suppressive factors for human immunodeficiency virus type-1 replication using the siRNA mini-library directed against host cellular genes. **Biochem Biophys Res Commun**. 2007 Aug 3;359(3):729-34.

10. Futahashi Y, Komano J, Urano E, Aoki T, Hamatake M, Miyauchi K, Yoshida T, Koyanagi Y, Matsuda Z, Yamamoto N. Separate elements are required for ligand-dependent and -independent internalization of metastatic potentiator CXCR4. **Cancer Sci**. 2007 Mar;98(3):373-9.

11. Matsuda Z, Iga M, Miyauchi K, Komano J, Morishita K, Okayama A, Tsubouchi H. In vitro translation to study HIV protease activity. **Methods Mol Biol**. 2007;375:135-49.

12. Miyauchi K, Curran R, Matthews E, Komano J, Hoshino T, Engelman DM, Matsuda Z.: Mutations of conserved glycine residues within the membrane-spanning domain of human immunodeficiency virus type 1 gp41 can inhibit membrane fusion and incorporation of Env onto virions. **Jpn J Infect Dis**. 2006 Apr;59(2):77-84.

13. Miyauchi K, Komano J, Myint L, Futahashi Y, Urano E, Matsuda Z, Chiba T, Miura H, Sugiura W, Yamamoto N. Rapid propagation of low-fitness drug-resistant mutants of human immunodeficiency virus type 1 by a streptococcal metabolite sparsomycin. **Antivir Chem Chemother**. 2006;17(4):167-74.

14. Miyauchi K, Komano J, Yokomaku Y, Sugiura W, Yamamoto N, Matsuda Z. Role of the specific amino acid sequence of the membrane-spanning domain of human

immunodeficiency virus type 1 in membrane fusion. **Journal of Virology**. 2005 Apr;79(8):4720-9.

[学会発表] (計 48 件)

海外

1) Takeshi Yoshida, Yuji Kawano, Yoshinori Ando, Kei Sato, Jun Komano, Yuetsu Tanaka and Yoshio Koyanagi. A CD63 mutant inhibits CXCR4 trafficking to the plasma membrane and blocks X4 HIV-1 entry. CSH Meeting on Retroviruses, May 18-24, 2008, Cold Spring Harbor, NY

2) Emiko Urano, Yuki Kariya, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Yuko Morikawa, Takeshi Yoshida, Yoshio Koyanagi, Naoki Yamamoto, and Jun Komano. Identification of the carboxy-terminal domain of bromodomain containing 4 as a specific silencer of HIV-1 replication. CSH Meeting on Retroviruses, May 18-24, 2008, Cold Spring Harbor, NY

3) Toru Aoki, Saki Shimizu, Emiko Urano, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Kazuo Terashima, Hirokazu Tamamura, Tsutomu Murakami, Yuko Morikawa, Naoki Yamamoto and Jun Komano. Functional substitution of the myristoylation signal of HIV-1 Gag with phospholipase C delta 1 pleckstrin homology domain. CSH Meeting on Retroviruses, May 18-24, 2008, Cold Spring Harbor, NY

4) Emiko Urano, Saki Shimizu, Makiko Hamatake, Yuko Morikawa, Naoki Yamamoto, and Jun Komano. Upregulating expression of cyclin K/CPR4 limits the replication of HIV-1.

CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY

5) Takeshi Yoshida, Yuji Kawano, Yoshinori Ando, Kei Sato, Jun Komano, Yoshiharu Miura, Yuetsu Tanaka and Yoshio Koyanagi. CD63 and its mutants inhibit fusion of CXCR4-containing vesicles to the plasma membrane and block X4 HIV-1 entry. CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY

6) Toru Aoki, Saki Shimizu, Urano Emiko, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Kazuo Terashima, Tsutomu Murakami, Naoki Yamamoto, and Jun Komano. Rerouting the plasma membrane targeting of HIV-1 and MLV gag by replacing myristoylation signal with membrane proteins. CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY

7) Kei Miyagawa, Tsutomu Murakami, Yuki Ohsaki, Jun Komano, Toyoshi Fujimoto and Naoki Yamamoto. Analysis of interaction between HIV-1 Gag and tip47 and its associated proteins. CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY

8) Kosuke Miyauchi, Rachael Curran, Erin Matthews, Jun Komano, Tsutomu Murakami, Naoki Yamamoto, Donald M Engelman, and Zene Matsuda. The specific phase of membrane-spanning helix of HIV-1 gp41 is critical for intracellular transport of env. CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY

9) Jun Komano. Characterization of

neutralizing antibodies purified from Japanese LTNP hemophiliacs, US-Japan Cooperative Medical Science Program 20th Joint Meeting of the AIDS Panels September 13-14, 2007 & NHPM2007 Presentation at AIDS Panel: Sept 14, 2007, Monterey, CA

10) Saki Shimizu, Emiko Urano, Jun Komano, Yuko Futahashi, Kosuke Miyauchi, Maya Isogai, Zene Matsuda, Kyoko Nohtomi, Kazunari Onogi, Yutaka Takebe, Naoki Yamamoto. Inhibiting HIV-1 replication by HEXIM1, a cellular inhibitor of cdk9/cyclinT complex (P-TEFb), CSH Meeting on Retroviruses, May 23-27, 2006, Cold Spring Harbor, NY

11) Jun Komano. Characterization of neutralizing antibodies found in long-term non-progressors of Japanese hemophiliacs. 3rd Taiwan-Japan Symposium on HIV/AIDS, Center for Disease Control Department of Health. Sept 7-9, 2006, Taiwan, R.O.C.

12) Jun Komano. Broadly reactive strong neutralizing antibody against HIV-1 in long-term survivors of HIV-1-infected haemophiliacs. The US-Japan Cooperative Medical Science Program 19th Joint Meeting of AIDS Panel. 2006. Kagoshima

国内

1) Makiko Hamatake, Yuko Futahashi, Toru Aoki, Naoki Yamamoto, Jun Komano. Detection of ligand-independent higher-order oligomerization state of a G-protein-coupled receptor CXCR4 by BiFC/BRET. The 8th Awaji International

Forum on Infection and Immunity Awaji 2008, 2008年、兵庫

2) Toru Aoki, Saki Shimizu, Emiko Urano, Makiko Hamatake, Kazuo Terashima, Hirokazu Tamamura, Tsutomu Murakami, Yuko Morikawa, Naoki Yamamoto, Jun Komano, Substitution of the myristoylation signal of HIV-1 Pr55Gag with PLC delta lpleeckstrin homology domain results in fully infectious pseudovirion production. The 8th Awaji International Forum on Infection and Immunity Awaji 2008, 2008年、兵庫

3) Emiko Urano, Yumi Kariya, Makiko Hamatake, Hidesuke Fukazawa, Yuko Morikawa, Yoshio Koyanagi, Naoki Yamamoto, Jun Komano. P-TEFb complex-interacting domain of Brd4 inhibits HIV-1 replication through restricting Tat-mediated enhancement of LTR promoter activity. The 8th Awaji International Forum on Infection and Immunity Awaji 2008, 2008年、兵庫

4) 浦野 恵美子, 奥長浩之, 森川裕子, 駒野 淳. DNA J/HSP40 Co-chaperone familyによるHIV-1複製抑制. 第56回日本ウイルス学会学術集会 2008年、岡山

5) 駒野 淳, 浦野 恵美子, 刈屋 祐美, 二橋 悠子, 市川 玲子, 濱武 牧子, 深觸 秀輔, 森川 裕子, 芳田 剛, 小柳 義夫, 山本 直樹. T細胞におけるHIV-1抵抗性遺伝子のスクリーニング - Brd4 C末端ドメインの同定とその機能解析. 第56回日本ウイルス学会学術集会 2008年、岡山

6) 駒野 淳, 濱武 牧子, 青木 徹, 浦野 恵美子, 二橋 悠子, 山本 直樹. BiFC/BRETによる癌転移増強分子CXCR4

のLigand非依存的な多量体形成の解析. 第67回日本癌学会学術総会、2008, 名古屋

7) 村上 努, 大隈 和, 田中礼子, 仲宗根正, 濱武牧子, 駒野 淳, 谷中幹郎, 田中勇悦, 山本直樹. KRH-3955は経口投与可能な高活性抗X4 HIV-1阻害剤である. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会、2008, 大阪

8) 青木 徹, 清水佐紀, 浦野恵美子, 濱武牧子, 寺嶋一夫, 玉村啓和, 村上 努, 森川裕子, 山本直樹, 駒野 淳. HIV-1 Pre55Gagのミリストイル基非依存性ウイルス粒子産生と感染性. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会、2008, 大阪

9) 高橋良明, 村上 努, 駒野 淳, 古田篤司, 田中礼子, 山本直樹, 田中勇悦. 宿主由来タンパクOX40L, OX40のHIV-1感染に与える影響. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会、2008, 大阪

10) 浦野 恵美子, 奥長浩之, 森川裕子, 山本直樹, 駒野 淳. Inhibition of HIV-1 replication by co-chaperone DNA J/HSP40 protein family. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪

11) 小林明子, 芳田 剛, 駒野 淳, 小柳義夫. レンチウイルスバクターを用いた抗HIV因子のスクリーニングとその解析. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会、2008, 大阪

12) Makiko Hamatake, Yuko Futahashi, Toru Aoki, Naoki Yamamoto, Jun Komano. Detection of ligand-independent higher-order oligomerization state of a G-protein-coupled receptor CXCR4 by BiFC/BRET. BMB2008 (第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会)、2008, 神戸

13) Emiko Urano, Yumi Kariya, Makiko Hamatake, Hidesuke Fukazawa, Yuko Morikawa, Yoshio Koyanagi, Naoki Yamamoto, Jun Komano. P-TEFb complex-interacting domain of Brd4 inhibits HIV-1 replication through restricting Tat-mediated enhancement of LTR promoter activity. BMB2008 (第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会)、2008,神戸

14) Toru Aoki, Saki Shimizu, Emiko Urano, Makiko Hamatake, Kazuo Terashima, Hirokazu Tamamura, Tsutomu Murakami, Yuko Morikawa, Naoki Yamamoto, Jun Komano. Substitution of the myristoylation signal of HIV-1 Pr55Gag with PLC delta 1 pleckstrin homology domain results in fully infectious pseudovirion production. BMB2008 (第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会)、2008,神戸

15) 藤秀義、辰巳絢子、栗田明宙、駒野淳、星野忠次: コンピュータ支援によるHIV-1治療薬の開発. レトロウイルス研究会夏期セミナー2007, 2007年, 河口湖

16) 濱武 牧子 駒野 淳 浦野 恵美子 巖 馬華 中原 徹 堤 浩 宮内 浩典 森川 裕子 玉村 啓和 杉浦 互山本 直樹. HIV-1 インテグラーゼ阻害活性を有する6アミノ酸モチーフの同定とその抗ウイルス活性. 熊本エイズセミナー 2007年、熊本

17) 駒野 淳 浦野 恵美子 巖 馬華 中原 徹 堤 浩 濱武 牧子 宮内 浩典 森川 裕子 玉村 啓和 杉浦 互山本 直樹. HIV-1 インテグラーゼ阻害活性を有する6アミノ酸モチーフの同定

とその抗ウイルス活性. 第55回日本ウイルス学会学術集会 2007年, 札幌

18) Emiko Urano, Saki Shimizu, Makiko Hamatake, Yuko Morikawa, Naoki Takahashi, Hidesuke Fukazawa, Naoki Yamamoto, and Jun Komano. Cyclin K/CPR4によるHIV-1複製抑制とそのメカニズムの解析. 第55回日本ウイルス学会学術集会 2007年, 札幌

19) Toru Aoki, Saki Shimizu, Emiko Urano, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Hirokazu Tamamura, Kazuo Terashima, Tsutomu Murakami, Naoki Yamamoto and Jun Komano. Gagタンパク質の形質膜輸送シグナルがミリスチル化であることのウイルス学的意義について. 第21回日本エイズ学会学術集会, 2007年, 広島

20) 浦野 恵美子、奥長 造之、森川 裕子、駒野 淳. Co-chaperoneタンパク質 DNA J/HSP40 familyによるHIV-1複製抑制. BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会), 2007年, 横浜

21) 浜武 牧子、二橋 悠子、青木 徹、山本 直樹、駒野 淳. Biophysical analysis of homotypic interaction facets that mediate the clustering of the G-protein-coupled receptor CXCR4 in the absence of SDF-1alpha. BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会), 2007年, 横浜

22) Toru Aoki, Saki Shimizu, Emiko Urano, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Hirokazu Tamamura, Kazuo Terashima, Tsutomu Murakami, Naoki Yamamoto and Jun Komano. 非ミリスチル化Gagを用いたレトロウイルスGagの

Vps輸送経路を通過することによる影響
およびそのウイルス学的意義. BMB2007
(第30回日本分子生物学会年会・第80回
日本生化学会大会 合同大会), 2007年, 横
浜

23) 辰巳絢子、藤秀義、駒野淳、根矢三郎、
星野忠次.HIV-1 のRNaseHを標的とした
新規抗HIV薬の設計・評価・合成、日本薬
学会第128年会,2008年, 横浜

24) Saki Shimizu, Emiko Urano, Jun
Komano, Yuko Futahashi, Kosuke
Miyachi, Maya Isogai, Zene Matsuda,
Kyoko Nohtomi, Kazunari Onogi, Yutaka
Takebe, Naoki Yamamoto.Inhibiting
HIV-1 replication by HEXIM1, a cellular
inhibitor of cdk9/cyclinT complex
(P-TEFb), 20th IUBMB International
Congress of Biochemistry and Molecular
Biology and 11th FAOBMB Congress in
conjunction with 79th Annual Meeting of
the Japanese Biochemical Society and
29th Annual Meeting of the Molecular
Biology Society of Japan,2006、京都

25) Kosuke Miyachi, Rachael Curran,
Erin Mathews, Jun Komano, Tsutomu
Murakami, Naoki Yamamoto, Don M.
Engelman, Zene Matsuda.Alteration of
intracellular transport of the envelope
protein of HIV-1 by a shift in a helical
phase within its membrane-spanning
domain. 20th IUBMB International
Congress of Biochemistry and Molecular
Biology and 11th FAOBMB Congress in
conjunction with 79th Annual Meeting of
the Japanese Biochemical Society and
29th Annual Meeting of the Molecular
Biology Society of Japan,2006、京都

26) Fuji, H., Tatsumi, J. Komano, A.,

Hoshino, T., Development of HIV-1
RNaseH inhibitor by Computer-Assisted
Drug Design. Fifth East Asian
Biophysics Symposium & Forty-Fourth
Annual Meeting of the Biophysical
Society of Japan.2006,沖縄

27) Saki Shimizu, Yutaka Takebem
Emiko Urano, Yuko Futahashi, Kosuke
Miyachi, Maya Isogai, Zene Matsuda,
Kyoko Nohtomi, Kazunari Onogi, Naoki
Yamamoto, Jun Komano. Inhibiting
HIV-1 replication by HEXIM1, a cellular
inhibitor of CDK9/Cyclin T complex
(P-TEFb). 7th AIDS Seminar in
Kumamoto.2006、熊本

28) 青木徹, 貝の瀬由成, 二橋悠子, 清水佐
紀, 松田善衛, 山本直樹, 駒野淳. HIV-1
GagN末端のミリスチン酸化非依存的な分
子集合・出芽およびVLPの性質に関する解
析. 第54回日本ウイルス学会学術集
会,2006,名古屋

29) 濱武牧子, 浦野恵美子, 花房忠次, 加藤
真吾, Tee Kok Keng, 武部豊, 山本直樹, 駒
野淳. AIDS長期未発症のHIV感染血友患者
における高力価中和抗体の存在とその病
期進行への寄与に関する解析、第54回日
本ウイルス学会学術集会,2006,名古屋

30) 駒野淳, 二橋悠子, 磯貝まや, 濱武牧子,
松田善衛, 佐藤裕徳, 椎野貞一郎, 武部豊,
山本直樹、挿入変異を伴う多剤耐性
HIV-1(CRF01_AE)における薬剤耐性亢進
のメカニズムー薬剤耐性獲得における
RNase H活性の関与. 第54回日本ウイル
ス学会学術集会,2006,名古屋

31) 駒野淳, 姉崎裕介, 二橋悠子, 磯貝まや,
藤義秀, 星野忠次, 武部豊, 山本直樹、
HIV-1 の逆転写酵素が持つRNase H活性
に対する特異的阻害剤の開発. 第54回日

本ウイルス学会学術集会,2006,名古屋

32) Komano J. Myristoylation independent assembly, transport, and VLP formation of HIV-1 Gag. 第20回日本エイズ学会学術集会,2006.東京

33) 駒野淳, 姉崎裕介, 二橋悠子, 磯貝まや, 武部豊, 山本直樹. HIV-1 の逆転写酵素に内在するRNase H活性阻害薬の開発 (1) —小分子化合物ライブラリーからのスクリーニング. 第20回日本エイズ学会学術集会,2006.東京

34) 濱武牧子, 浦野恵美子, 花房忠次, 加藤真吾, Tee Kok Keng, 武部豊, 山本直樹, 駒野淳. 血友病患者におけるエイズ長期未発症症例における高力価中和抗体の存在と標的部位の同定. 第20回日本エイズ学会学術集会,2006.東京

35) 駒野淳, 二橋悠子, 磯貝まや, 濱武牧子, 松田善衛, 佐藤裕徳, 椎野貞一郎, 武部豊, 山本直樹. HIV-1 逆転写酵素polymerase active siteへの薬剤耐性変異が誘導するRNase H活性の低下と耐性亢進への寄与. 第20回日本エイズ学会学術集会,2006.東京

36) 藤秀義, 辰巳絢子, 駒野淳, 星野忠次. HIV-1 の逆転写酵素に内在するRNase H活性阻害薬の開発 —in silico解析による作用機序解析と最適化の試み—. 第20回日本エイズ学会学術集会,2006.東京

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

特記すべきことなし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

駒野 淳

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし