

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 3月31日現在

機関番号： 34419

研究種目： 基盤研究（B）

研究期間： 2009～2011

課題番号： 21390143

研究課題名（和文）同種由来レトロウイルス感染を制御する APOBEC3 の発現調節機構

研究課題名（英文）Regulation of APOBEC3 gene expression and its transcript splicing

研究代表者

宮澤 正顯 (MIYAZAWA MASA AKI)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号： 60167757

研究成果の概要（和文）： マウス *APOBEC3* 遺伝子には機能的多型があり、レトロウイルス感染に自然抵抗性の系統では造血系組織、特に B リンパ球で遺伝子発現が高く、その転写産物は第 5 エキソンを欠くものが主体を占める。*APOBEC3* 遺伝子多型はそのタンパク質発現量にも影響するが、これは第 5 エキシソンの有無が翻訳効率を決定するためである。第 5 エキソン取り込みの有無を決めるのは、第 4 イントロンの RNA 分岐部位多型と第 5 エキソン内の単一塩基多型であることを解明した。

研究成果の概要（英文）： Polymorphisms at the mouse *APOBEC3* (mA3) gene locus have been associated with different susceptibilities to infection with mouse leukemia viruses. In virus-resistant C57BL/6 (B6) mice, mA3 transcripts and protein are more abundant than those in susceptible BALB/c mice, and these strains of mice also express mA3 transcripts with different splicing patterns. B6 mice express predominantly the exon 5-deficient transcript, which confer more efficient translation than the full-length transcript. By employing *in vitro* splicing assays using genomic DNA clones, we identified two critical determinants that regulate exon 5 inclusion into mA3 transcripts: the number of TCCT repeats upstream of exon 5 and the newly identified single nucleotide polymorphism within exon 5 located 12 bases upstream of the exon 5/intron 5 boundary.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|------------|-----------|------------|
| 2009 年度 | 4,800,000 | 1,440,000 | 6,240,000 |
| 2010 年度 | 4,300,000 | 1,290,000 | 5,590,000 |
| 2011 年度 | 3,100,000 | 930,000 | 4,030,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 12,200,000 | 3,660,000 | 15,860,000 |

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 基礎医学・ウイルス学

キーワード： 個体、感染抵抗性、宿主因子、遺伝子発現

1. 研究開始当初の背景

レトロウイルスは、そのゲノム RNA の逆転写産物がプロウイルスとして感染細胞染色体に組込まれる。組込みによって生じた細胞ゲノムの変化は娘細胞にそのまま伝えられるから、レトロウイルスはゲノム同一性維

持に対する最大の脅威である。

哺乳動物は、その進化の過程でレトロウイルスゲノムの染色体組込に対抗する複数の手段を獲得してきた。その一つが逆転写産物を標的とする DNA 変異誘導酵素 Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme

catalytic polypeptide-like (APOBEC) 3 タンパク質群である。APOBEC3 はレトロウイルスゲノムの逆転写過程で形成されるマイナス鎖の一本鎖 DNA を標的として、そのシトシン塩基をウラシルに置換する。その結果、プラス鎖にはグアニンからアデニンへの塩基置換が生じ、変異が集積したプロウイルスは、LTR の発現調節能力低下や、構造遺伝子へのストップコドン挿入、タンパク質のアミノ酸置換等により複製能力が低下する。また、ウラシル含有 DNA はウラシル DNA グリコシラーゼによる脱塩基を受け、分解に繋がる。

ヒトゲノム上には第 22 染色体の狭い領域に *APOBEC3* 遺伝子座が重複して存在し、うち *APOBEC3G* と *3F* が特に強い抗レトロウイルス活性を示す。ところが、ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) を含む霊長類レチウイルス群は、宿主細胞の *APOBEC3* に対抗する手段として virion infectivity factor (Vif) を獲得している。Vif は *APOBEC3* のユビキチン化による分解を促進するため、野生型 HIV-1 は霊長類細胞でも複製出来る。一方、Vif を欠く HIV-1 はヒトの *APOBEC3G* 及び *3F* に感受性で、これらタンパク質を欠く細胞でないと効率的に複製出来ない。霊長類における *APOBEC3* 遺伝子の獲得はサル免疫不全ウイルス (SIV) の出現以前に起こっており、レチウイルスは霊長類に感染を重ねる過程で *vif* を獲得して、*APOBEC3* 耐性となったと考えられる。一方、マウス *APOBEC3* は野生型 HIV-1 の複製を抑制でき、ヒト *APOBEC3G* はマウスレトロウイルスの複製を強く抑制することから、*APOBEC3* は異種由来レトロウイルスに対する防御因子として機能するが、同種由来レトロウイルスは自然宿主の *APOBEC3* に対抗できると考えられていた。

我々は、マウス白血病ウイルスの一種であるフレンドウイルスに対する宿主側抵抗性遺伝子 *Rfv3* を分子同定する過程で、感染抵抗性を示す系統のマウスが *APOBEC3* の第 5 エキソン欠損型転写産物 ($\Delta 5$) を多量に発現していること、これに対し感受性系統は全長型 mRNA を少量だけ発現することを見出し、抵抗性系統から *APOBEC3* をノックアウトすることによって、*APOBEC3* が生体内で機能する生理的なレトロウイルス複製制限因子であることを世界で初めて実証した。

さらに、*Rfv3* 遺伝子のホモログがマウス第 15 染色体とシンテニーのあるヒト第 22 染色体上に存在するものと想定し、イタリアコホートで HIV-1 曝露非感染者のマイクロサテライト遺伝子型を HIV 感染パートナーと比較した。その結果、マウスで *Rfv3* 遺伝子座をマップしたのと相同の領域に、曝露非感染者で特定のマーカー遺伝子型が有意に集積することを見出した。上記染色体領域の中央

には *APOBEC3* 群遺伝子座が存在するため、末梢血単核球における *APOBEC3G* 発現を定量したところ、曝露非感染者では I 型インターフェロン (IFN- α) 刺激時に CD14 陽性単球で発現する *APOBEC3G* が、mRNA 量でもタンパク質量でも、HIV-1 感染者や健康人に較べ有意に多いことが明らかとなった。

2. 研究の目的

本研究で明らかにしようとしたことは、以下の 4 点である：

(1) マウスレトロウイルス感染抵抗性の B6/B10 系統で *APOBEC3* が高発現となり、感受性の BALB/c 及び A/WySn マウスで発現が低い理由を、プロモーター領域を含む上流域及びイントロン領域のゲノム塩基配列多型から明らかにする。

(2) 同じく感染抵抗性の B6/B10 マウスで *APOBEC3* スプライズバリエーションとして $\Delta 5$ が主体となる理由を、ゲノムの塩基配列多型から解析し、第 5 エキソンが除かれるしくみを分子レベルで明らかにする。

(3) HIV-1 曝露非感染者で *APOBEC3G* が高発現となる理由を遺伝子多型から説明するため、ヒト *APOBEC3G* 遺伝子座の塩基配列を、その上流域を含めて多数例で解析し、曝露非感染者群と HIV-1 感染者群で遺伝子型間の頻度差を検定する。

(4) レトロウイルス感染時に *APOBEC3* の発現が誘導されるしくみを明らかにするため、*APOBEC3* 遺伝子発現の細胞特異的調節機構を探り、特定の細胞種で *APOBEC3* が発現することと、感性抵抗性を含む感染病態との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

上記の目的を達成するため、3 年間の実施期間中に以下の各解析を実行した：

(1) マウス *APOBEC3* の細胞特異的発現とレトロウイルス感染抵抗性との関係

生体内で *APOBEC3* が発現する細胞種と、レトロウイルス感染の標的となる細胞との関係を明らかにするため、マウス *APOBEC3* の主要な発現組織である造血系について、その構成細胞を表面マーカーに従って分画し、各細胞種における *APOBEC3* 発現の差を、Northern blot 法及び real-time PCR 法により解析する。また、*APOBEC3* ノックアウトマウスと野生型マウスで、造血系の各種細胞におけるレトロウイルス遺伝子産物発現を比較し、*APOBEC3* がどの細胞に発現していることが感染防御に重要かを明らかにする。

(2) ゲノム塩基配列多型と *APOBEC3* タンパク質発現との関係の解析

ヒトでは単球における *APOBEC3G* タンパク質高発現が HIV-1 感染抵抗性の原因となっている可能性があるが、マウスの系では

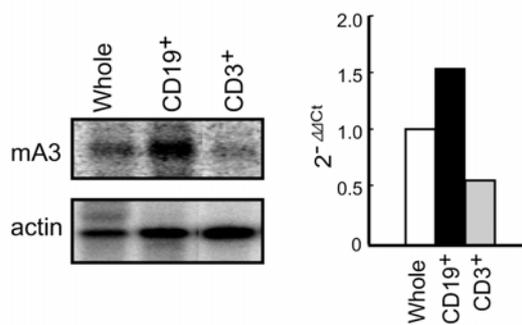


図1. マウスAPOBEC3 (mA3)転写産物のBリンパ球における発現 Northern blot 法(左)及びreal-time PCR(右)による定量

APOBEC3 タンパク質発現量の系統差と感染抵抗性の関係は明かでない。そこで、同種レトロウイルス感染に自然抵抗性を示す B6 マウスと感受性の BALB/c マウスとの間で、APOBEC3 タンパク質発現量に差があるか否かを、Western blot 法で解析する。また、その場合転写産物発現量の差がそのままタンパク質発現量の差に結び付くか否かを、試験管内の転写翻訳系によって解析する。

(3) APOBEC3 発現調節領域の解析

APOBEC3 遺伝子転写開始点上流の塩基配列多型が発現調節に関与する可能性を考え、多型が認められる上流域のゲノム DNA 断片を PCR 法で増幅してルシフェラーゼ発現ベクターに組み込み、dual luciferase 法により酵素活性の発現を定量する。その際、マウス APOBEC3 は CD19 陽性 B リンパ球で強く発現すると我々自身の解析結果に基づき、amaya 法によるプラスミド導入を、ヒト 293T 及びマウス NIH-3T3 細胞株の他、BALB/c 由来ミエローマ細胞株でも試みる。

(4) マウス APOBEC3 スプライスバリエント発現調節機構の解析

B6 マウスで Δ5 が主要なスプライスバリエントとして発現し、BALB/c マウスでは全長型が主体である理由を、ゲノム多型の機能解析から解明するため、試験管内スプライシング系を用い、B6 及び BALB/c マウス由来 APOBEC3 第4イントロンの配列を相互に置換して、RT-PCR 法によりスプライシングパターンを解析する。スプライシング制御が第4イントロンの多型に依存しないことがわかった場合は、第4エクソンから第6エクソンの範囲について、B6 及び BALB/c マウスゲノムクローン間のキメラを作製し、調節部位を絞り込む。絞り込んだ範囲について欠失変異の導入及び多型間の相互置換を行い、スプライシング制御部位を同定する。

4. 研究成果

(1) マウス APOBEC3 の B リンパ球特異的発現と、その生理的効果の発見

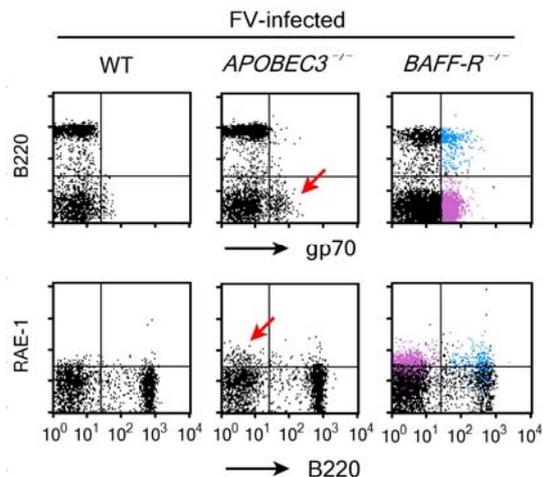


図2. APOBEC3 或いは BAFF 受容体 (BAFF-R) ノックアウトマウスにおけるレトロウイルス感染の拡がりや NK 受容体リガンドの発現 レトロウイルス感染の有無は env 遺伝子産物 gp70 の発現により検出している。矢印は赤芽球における Rae-1 発現。BAFF-R 欠損マウスでは感染 B リンパ球(ブルーのドット)が Rae-1 を発現する。

B6 マウスの脾臓から、CD3 陽性 T リンパ球と CD19 陽性 B リンパ球を分離し、それぞれの APOBEC3 発現量を比較した。Northern blot 法による解析でも、real-time PCR による定量でも、APOBEC3 の発現は B リンパ球でより高かった (図 1)。そこで、高機能型 APOBEC3 を高発現する野生型 B6 マウスと、APOBEC3 遺伝子をノックアウトした B6 マウスにフレンド白血病レトロウイルスを感染させ、脾細胞中のウイルス抗原陽性細胞数を定量した。APOBEC3 欠損マウスでは、野生型に比べ脾細胞でのレトロウイルス感染が著しく促進された (図 2)。APOBEC3 欠損マウスにおける感染細胞の多くは CD19 陽性 B リンパ球であり、感染した B リンパ球は活性化して、CD69 を発現するようになった。

フレンドウイルス感染マウスの脾臓中における B リンパ球サブポピュレーションを詳細に解析したところ、APOBEC3 欠損マウスにレトロウイルスを感染させた場合のみ、骨髄から流入後濾胞に到達する前の移行型 B リンパ球 (IgM^{high}, IgD^{low}) が減少した。APOBEC3 欠損下でレトロウイルスに感染した移行型 B リンパ球が減少するしくみを探るため、細胞表面におけるナチュラルキラー (NK) 細胞受容体リガンドの発現を解析した。その結果、感染した幼若赤芽球と B リンパ球には、活性化型 NK 細胞受容体 NKG2D のリガンドである Rea-1 の発現が誘導されること、移行型 B リンパ球から成熟型 B リンパ球への分化が阻害される BAFF 受容体ノックアウトマウスでは、感染 B リンパ球が著しく増え、その表面に Rea-1 発現が特に

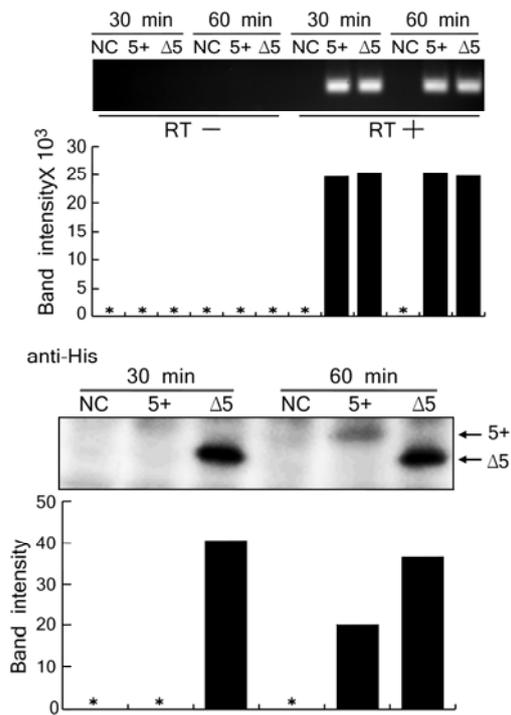


図3. 試験管内転写翻訳系におけるマウス APOBEC3 の発現 cDNA の転写効率がほぼ同一の条件下で、Δ5 タンパク質は全長型 (5+) よりもはるかに効率的に翻訳される。

高まること明らかとなった (図 2)。

(2) ゲノム塩基配列多型と APOBEC3 タンパク質発現との関係の解明

遺伝子多型がタンパク質発現量に影響を与えるか否かを解析するため、マウスレトロウイルスに感染抵抗性の B6 マウスと感受性の BALB/c マウスの脾細胞を用い、Western blot 法で内在性 APOBEC3 タンパク質発現量を比較した。その結果、B6 マウスの脾臓から大量の Δ5 型タンパク質が検出されたのに対し、BALB/c マウスにおける APOBEC3 タンパク質発現量は微量であった。

そこで、多型に伴う転写産物発現量の差が、そのままタンパク質発現量の差に結び付くか否かを解明するため、試験管内転写翻訳系による実験を行った。同じ APOBEC3 対立遺伝子の産物である全長型と第 5 エキソン欠損型の cDNA をそれぞれトランスフェクションし、ほぼ等量の mRNA 発現を得た場合でも、全長型のマウス APOBEC3 mRNA は翻訳効率が低いのに対し、Δ5 型の mRNA はより効率的に翻訳され、より大量のタンパク質が発現すること、両アイソフォームでタンパク質の安定性に差はないことが明らかになった (図 3)。

(3) APOBEC3 発現調節領域の解析

マウス APOBEC3 対立遺伝子間で塩基配列多型の認められた、転写開始部位上流部の機能について、ルシフェラーゼ法で解析を行

ったが、有意な機能差は認めなかった。従って、マウス APOBEC3 対立遺伝子間で転写効率が異なる理由は、イントロンエンハンサーなどの存在によるものと考えられた。

一つの候補として、第 2 イントロンに於ける塩基配列多型の存在を把握していたが、本研究遂行の最中に、米国 NIH の Kozak らが、B6 マウスでは APOBEC3 遺伝子第 2 イントロンに内在性異種指向性レトロウイルスの LTR が組込まれており、BALB/c マウスではそれが無いことを論文発表した。我々も Kozak らと共同して多数種の野生マウスで APOBEC3 mRNA 発現とゲノム塩基配列多型の相関を解析し、第 2 イントロンに LTR の組込みがあると、APOBEC3 が転写レベルで高発現となることを確認した。

(4) マウス APOBEC3 スプライスバリエント発現調節機構の解明

マウス APOBEC3 の高発現型対立遺伝子産物が Δ5 主体となる理由を明らかにするため、第 4 エキソンから第 7 エキシソンのゲノム DNA を発現ベクターに挿入、RT-PCR 法でトランスクリプトを解析して、断片化と対立遺伝子相互のキメラ作製及び塩基置換により、機能部位を絞り込んだ。その結果、以前から指摘されていた第 4 イントロン RNA 分岐部位多型の影響は小さいこと、これに代わり、従来全く知られていなかった第 5 エキソン内部から第 5 イントロン上流部の塩基配列多型がスプライシング制御に重要なことが明らかになった。絞り込まれた最小範囲に存在する 4 つの単一塩基多型 (SNPs) について相互置換を行った結果、驚くべきことに第 5 エキソン内の G/C SNP が、このエキソンの mRNA への取り込みを決定的に制御していることが明らかとなった。実際、B6 由来ゲノムの発現プラスミドで、第 5 エキソン中の上記 SNP を B6 型の G から BALB/c 型の C に置換すると、mRNA に第 5 エキソンが取り込まれた。さらに、第 4 エキソンから第 7 エキソンを含むゲノムクローンで、上記第 5 エキシソンの SNP を BALB/c 型の C に置換し、同時に第 4 イントロン末端部に投げ縄配列の TCCT 反復を追加すると、BALB/c 由来ゲノムクローンの場合と全く同じ効率で mRNA への第 5 エキソン取り込みが起こった。逆に、BALB/c 型ゲノムクローンで第 5 エキシソンの上記 SNP を C から G に置換すると、スプライシングが起こらなくなった。

従って、レトロウイルス感染抵抗性の B6 マウスで APOBEC3 が高発現であるのは、第 4 イントロンと第 5 エキソンに Δ5 型転写産物をもたらすゲノム多型を有し、Δ5 型 mRNA が高い翻訳効率を示すためである。

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 12 件)

- ① 宮澤 正顯. 生理的に機能するレトロウイルス複製制限因子 APOBEC3 の分子進化. **ウイルス** 査読なし **62**:印刷中, 2012.
- ② Li, J., Y. Hakata, E. Takeda, Q. Liu, Y. Iwatani, C. A. Kozak, M. Miyazawa. Two genetic determinants acquired late in *Mus* evolution regulate the inclusion of exon 5, which alters mouse APOBEC3 translation efficiency. **PLoS Pathogens** 査読あり **8**: e1002478, 2012. 10.1371/journal.ppat.1002478
- ③ Sironi, M., F. R. Guerini, C. Agliardi, M. Biasin, R. Cagliani, M. Fumagalli, D. Caputo, A. Cassinotti, S. Ardizzone, M. Zanzottera, E. Bolognesi, S. Riva, Y. Kanari, M. Miyazawa, M. Clerici. An evolutionary analysis of *RAC2* identifies haplotypes associated with human autoimmune diseases. **Mol. Biol. Evol.** 査読あり **28**: 3319-3329, 2011. 10.1093/molbev/msr164
- ④ Ogawa, T., S. Tsuji-Kawahara, T. Yuasa, S. Kinoshita, T. Chikaishi, S. Takamura, H. Matsumura, T. Seya, T. Saga, M. Miyazawa. Natural killer cells recognize Friend retrovirus-infected erythroid progenitor cells through NKG2D-RAE-1 interactions *in vivo*. **J. Virol.** 査読あり **85**: 5423-5435, 2011. 10.1128/JVI.02146-10
- ⑤ Hayasaka, N., K. Aoki, S. Kinoshita, S. Yamaguchi, J. K. Wakefield, S. Tsuji-Kawahara, K. Horikawa, H. Ikegami, S. Wakana, T. Murakami, R. Ramabhadran, M. Miyazawa, S. Shibata. Attenuated food anticipatory activity and abnormal circadian locomotor rhythms in *Rgs16* knockdown mice. **PLoS ONE** 査読あり **6**: e17655, 2011. 10.1371/journal.pone.0017655
- ⑥ Sugimoto C., S. Watanabe, T. Naruse, E. Kajiwara, T. Shiino, N. Umano, K. Ueda, H. Sato, S. Ohgimoto, V. Hirsch, F. Villinger, A. A. Ansari, A. Kimura, M. Miyazawa, Y. Suzuki, N. Yamamoto, Y. Nagai, K. Mori. Protection of macaques with diverse MHC genotypes against a heterologous SIV by vaccination with a deglycosylated live-attenuated SIV. **PLoS One** 査読あり **5**: e11678, 2010. 10.1371/journal.pone.0011678
- ⑦ Naruse, T. K., Z. Chen, R. Yanagida, T. Yamashita, Y. Saito, K. Mori, H. Akari, Y. Yasutomi, M. Miyazawa, T. Matano, A. Kimura. Diversity of MHC class I genes in Burmese-origin rhesus macaques. **Immunogenetics** 査読あり **62**: 601-611, 2010. 10.1007/s00251-010-0462-z
- ⑧ Takamura, S., M. Miyazawa. Response to comment on "Premature terminal exhaustion of Friend virus-specific effector CD8⁺ T cells by rapid induction of multiple inhibitory receptors." **J. Immunol.** 査読なし **185**: 1349-1350, 2010. 10.4049/jimmunol.1090059
- ⑨ Tsuji-Kawahara, S., T. Chikaishi, E. Takeda, M. Kato, S. Kinoshita, E. Kajiwara, S. Takamura, M. Miyazawa. Persistence of viremia and production of neutralizing antibodies differentially regulated by polymorphic *APOBEC3* and *BAFF-R* loci in Friend virus-infected mice. **J. Virol.** 査読あり **84**: 6082-6095, 2010. 10.1128/JVI.02516-09
- ⑩ Takamura, S., S. Tsuji-Kawahara, H. Yagita, H. Akiba, M. Sakamoto, T. Chikaishi, M. Kato, M. Miyazawa. Premature terminal exhaustion of Friend virus-specific effector CD8⁺ T cells by rapid induction of multiple inhibitory receptors. **J. Immunol.** 査読あり **184**:4696-4707, 2010. 10.4049/jimmunol.0903478
- ⑪ Miyazawa, M., M. Clerici. Replies: The 'immunologic advantages' of HIV-exposed seronegative individuals. **AIDS** 査読なし **23**: 1612, 2009. 10.1097/QAD.0b013e32832d74ca
- ⑫ Miyazawa M., L. Lopalco, F. Mazzotta, S. Lo Caputo, F. Veas, M. Clerici. The "immunologic advantage" of HIV-exposed seronegative individuals. **AIDS** 査読あり **23**:161-175, 2009. 10.1097/QAD.0b013e3283196a80

[学会発表] (計 13 件)

- ① Miyazawa, M. Resistance to HIV infection and AIDS progression. **NEKKEN Research Conference: HIV Patients Care and Research in Southeast Asia**. March 22-23, 2012, Nagasaki, Japan.
- ② Kato, M. *et al.* Production of virus-neutralizing antibodies and protection against lethal retroviral infection in AID-deficient mice. **第 40 回日本免疫学会学術集会**. 2011 年 11

- 月 27～29 日, 千葉.
- ③ Takamura, S. et al. Infection of thymus with murine retrovirus induces virus-specific central tolerance that prevents dynamic differentiation of functional memory CD8⁺ T cells. **第 40 回日本免疫学会学術集会**. 2011 年 11 月 27～29 日, 千葉.
- ④ Miyazawa, M. et al. Functional consequences of mouse *APOBEC3* gene polymorphisms and multiple genetic factors that influence the production of virus-neutralizing antibodies in Friend virus-infected mice. **The 23rd Workshop on Retroviral Pathogenesis**. Nov. 2-5, 2011, Montpellier, France.
- ⑤ Miyazawa, M. et al. Host immune responses determine integration of either F-MuLV alone or F-MuLV plus SFFV in Friend virus leukemogenesis. **The 23rd Workshop on Retroviral Pathogenesis**. Nov. 2-5, 2011, Montpellier, France.
- ⑥ Miyazawa, M. et al. A hole in the T-cell repertoire induced after retroviral infection of immunocompetent adult mice. **Frontiers of Retrovirology 2011**. Oct. 3-5, 2011, Amsterdam, The Netherlands.
- ⑦ 宮澤 正顯 他. HIV 感染抵抗性の分子機構: Rac2 と APOBEC3 (シンポジウム). **第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会**. 2010 年 11 月 24～26 日, 東京.
- ⑧ Kanari, Y. et al. High-level *Rac2* expression associated with novel intron polymorphisms restricts HIV-1 replication in exposed seronegative individuals. **NEKKEN Research Conference "Ten years' achievements of the Lampang HIV cohort in Northern Thailand."** October 27, 2010, Nagasaki, Japan.
- ⑨ 宮澤 正顯. レトロウイルス遺伝子発現と糸球体病変: 拡大するヒトレトロウイルスの世界 (特別講演). **第 45 回日本小児腎臓病学会学術集会**. 2010 年 7 月 2～3 日, 大阪.
- ⑩ Miyazawa, M. et al. Genetic factors that confer resistance to HIV-1 acquisition in HIV-1-exposed but seronegative individuals in Italy and Thailand. **4th Nagasaki Symposium on Tropical and Emerging Infectious Diseases**. November 26-28, 2009, Nagasaki.
- ⑪ Miyazawa, M. et al. Mouse APOBEC3

affects the production of virus-neutralizing antibodies by restricting early retroviral replication, not by altering the B-cell repertoire. **Frontiers of Retrovirology**. September 21-23, 2009. Montpellier, France.

- ⑫ Miyazawa, M. et al. Mechanisms of immune evasion by Friend virus: T-cell exhaustion, B-cell hyperactivation, and their genetic control. **21st International Workshop on Retroviral Pathogenesis**. September 13-17, 2009, Castelnuovo Garfagnana, Lucca, Italy.
- ⑬ Sitbon, M. et al. New metabolic markers derived from gamma and deltaretrovirus envelope glycoproteins. **21st International Workshop on Retroviral Pathogenesis**. September 13-17, 2009, Castelnuovo Garfagnana, Lucca, Italy.

[図書] (計 1 件)

- ① 宮澤 正顯. 総論第 5 章 免疫. **解明病理学: 病気のメカニズムを解く** (青笹克之 編). 医歯薬出版 (株), 東京, 2009. pp84-129.

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kindai.ac.jp/immuno/konnano.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮澤 正顯 (MIYAZAWA MASAOKI)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号: 60167757

(2) 研究分担者

河原 佐智代 (KAWAHARA SACHIYO)
近畿大学・医学部・講師
研究者番号: 60297629
博多 義之 (HAKATA YOSHIYUKI)
近畿大学・医学部・助教
研究者番号: 30344500
高村 史記 (TAKAMURA SHIKI)
近畿大学・医学部・助教
研究者番号: 90528564

(3) 連携研究者

()

研究者番号: