

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390116

研究課題名(和文)細胞内ウイルス複製制限因子APOBEC3の遺伝子多型による宿主免疫応答制御機構

研究課題名(英文) Mechanisms of regulation of host immune responses by retrovirus-restricting enzyme APOBEC3

研究代表者

宮澤 正顯 (MIYAZAWA, Masaaki)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：60167757

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：APOBEC3多型によるウイルス中和抗体産生制御機構を解明するため、遺伝子改変マウスで解析した。APOBEC3高発現下でのCD8陽性T細胞欠損は感染病態に影響しなかったが、CD4陽性T細胞欠損ではウイルス排除が起らなかった。また、マウスレトロウイルスは成体胸腺に持続感染し、ウイルス特異的T細胞分化を抑制した。体細胞高頻度突然変異とクラススイッチ組換えが起らないAID欠損マウスでも、ウイルス中和抗体は産生され、感作CD4陽性T細胞存在下でIgM抗体が防御効果を示した。

APOBEC3はウイルス複製制御を通じてCD4陽性T細胞応答に影響し、中和抗体産生を制御していると考えられた。

研究成果の概要(英文)：APOBEC3 is a DNA mutator that restricts retrovirus replication, and its allelic differences have been associated with kinetics of the production of virus-neutralizing antibodies. We wished to elucidate how APOBEC3 affects antibody production. CD8+ T cells were dispensable while CD4+ T cells were crucial for the elimination of virus-infected erythroid cells. In the absence of B-lymphocytes, infected erythroid cells were eliminated but retrovirus replication persisted in myeloid cells. Friend retrovirus also infected the thymus, and thymic expression of the viral antigens lead to negative selection of virus-specific T cells. Further, mice lacking activation-induced cytidine deaminase nevertheless produced neutralizing antibodies, and non-mutated IgM conferred resistance to infection in the presence of virus antigen-primed CD4+ T cells. Thus, APOBEC3 seems to interfere with virus-induced derangement of CD4+ T-cell functions that are crucial for the production of neutralizing antibodies.

研究分野：ウイルス学

キーワード：レトロウイルス 中和抗体 APOBEC3 体細胞高頻度突然変異 Tリンパ球 胸腺

1. 研究開始当初の背景

レトロウイルスは、その複製過程でゲノム RNA の逆転写産物が感染細胞核内に移行し、プロウイルスとして染色体 DNA 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、レトロウイルスの存在は動物個体のゲノム同一性維持に対する最大の脅威である。強力な生物学的変異原であるレトロウイルスの染色体組込みを阻止するため、哺乳類は進化の過程で複数の細胞内複製制限因子を獲得してきた。一本鎖 DNA を標的とするシチジンデアミナーゼ、Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like 3 (APOBEC3) は、そのような細胞内抗ウイルス因子の一つである。

我々 (Takeda E, *et al. J. Virol.* **82**:10998, 2008) と Warner Greene ら (Santiago ML, *et al. Science* **321**:1343, 2008) は、マウス APOBEC3 が同種由来レトロウイルスに対する生理的抵抗因子であり、自然抵抗性の異なる系統間に機能的遺伝子多型があることを互いに独立に発見し、ほぼ同時に発表した。この発見は、マウスレトロウイルス感染時に初期のウイルス血症持続期間とウイルス中和抗体産生を制御する、MHC とは無関係な宿主遺伝子 *Rfv3* (Chesbro B, M Miyazawa, WJ Britt. *Annu. Rev. Immunol.* **8**:477, 1990) の分子同定を目指す過程で行われたもので、細胞内複製制限因子の多型がウイルス中和抗体産生制御因子の実体であるとして、大きな話題となった (International AIDS Vaccine Initiative. *IAVI Report* **12**:5, 2008)。

APOBEC3 遺伝子の多型がレトロウイルス感染時の中和抗体産生を制御する *Rfv3* 遺伝子座のマッピングから見出されたにも関わらず、細胞内で機能する APOBEC3 分子の多型がウイルス中和抗体産生を制御する機構は謎のままであった。Greene らは、免疫グロブリン遺伝子の体細胞高頻度突然変異とクラススイッチに關与する activation-induced cytidine deaminase (AID) 分子と APOBEC3 とに構造・機能上の相同性があることから、APOBEC3 多型が B リンパ球の抗原結合部位多様性形成に關わるとの仮説を発表したが (Santiago ML, *et al. Science* **321**:1343, 2008)、実際には APOBEC3 欠損マウスでも抗レトロウイルス抗体以外の抗体は正常に産生され、クラススイッチも起こる (Tsuji-Kawahara S. *et al. J. Virol.* **84**:6082, 2010)。一方、APOBEC3 欠損マウスでは B リンパ球そのものにレトロウイルス感染が起こり、多クローン性の活性化と二次リンパ組織における B リンパ球成熟の異常が生じるが (Tsuji-Kawahara S. *et al. J. Virol.* **84**:6082, 2010)、我々が先んじて指摘したこれらの事実を、Greene らも追認する形となっていた (Santiago ML, *et al. J. Immunol.* **185**:1114, 2010)。

2. 研究の目的

本研究では、以上の背景に立脚して、未解明

の重要な疑問である「細胞内のウイルス複製阻害因子である APOBEC3 が、どのようにしてウイルス中和抗体産生を制御しているのか」に焦点を絞った。その際、我々のグループを中心とする研究開始時点までの成果から、i) APOBEC3 遺伝子多型の影響を受けるのはレトロウイルス中和抗体の産生のみであり、ウイルスと無関係な抗原に対する抗体産生は影響を受けない、即ち、全般的な抗体産生の低下が起こる訳ではないこと、ii) APOBEC3 機能欠損下ではマウスレトロウイルスが B リンパ球に感染し、多クローン性活性化を起こすこと、iii) APOBEC3 機能欠損下でのレトロウイルス感染で見られる B リンパ球機能異常の表現型は、BAFF 受容体機能欠損におけるそれと区別しがたいこと (Tsuji-Kawahara S. *et al. J. Virol.* **84**:6082, 2010) を念頭に置き、3年間で APOBEC3 多型が免疫系のどのような機能に影響を与えるかを明らかにすることを目標とした。

3. 研究の方法

1) APOBEC3 高発現マウスにおける免疫系細胞サブセット除去の効果の解析: レトロウイルス感染抵抗性と相関する N-末端側アミノ酸置換を持った第5エキソン欠損型 APOBEC3 を高発現する C57BL/6 (B6) マウスの背景で、CD4 陽性または CD8 陽性 T リンパ球、或いは B リンパ球を欠損する遺伝子改変または変異マウスを育成し、これらに急性病原性のフレンド白血病レトロウイルス複合体 (FV) を接種して、ウイルス複製と白血病発症の経過を解析した。

感染標的細胞でのウイルス複製を、細胞表面マーカーとウイルス抗原タンパク質の同時染色により蛍光セルソーターで解析し、染色体に組込まれたプロウイルスを PCR 法で定量すると共に、組込み部位の多型を inverse PCR 法で解析し、周辺宿主 DNA の塩基配列を決定して標的遺伝子を同定した。また、脾臓中のウイルス産生細胞数と血漿中のウイルス感染価の経時変化を infectious enter assays で定量し、ウイルス中和抗体価は *Mus dunni* 細胞上での感染フォーカス減少により定量した。更に、経時的にヘマトクリット値の変化を解析し、著しい脾腫が生じた個体や全身状態の悪化した個体については、麻酔後に屠殺して骨髄と脾臓を採取、蛍光セルソーター解析を行うと共に、スタンプ標本とホルマリン固定組織標本を作製し、細胞学的に解析した。

2) レトロウイルス感染が T リンパ球レパトアに与える影響の解析: APOBEC3 を高発現するが、感染赤芽球の増殖を抑制することの出来ない *Fv2^{r/s}* マウスを用い、レトロウイルスが胸腺に持続感染するか否か、またその場合にウイルス抗原特異的 T リンパ球の分化に影響を与えるか否かを解析した。胸腺におけるレトロウイルス感染の経過は、*Mus dunni* 細胞を標的とする infectious center assays、プロウイルス組込の qPCR 法による定量、及びウイルス抗原特異的モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学法によって解析した。また、ウイルス抗原特異的 T リ

ンパ球の分化は、MHC分子テトラマーを用いたセルソーター解析と、ウイルス誘発腫瘍細胞を用いた試験管内刺激後の細胞内サイトカイン産生の検出によりこれを行い、インフルエンザウイルス抗原を対照として用いた。また、レトロウイルス感染胸腺細胞による T リンパ球抗原受容体 (TCR) 選択の過程を試験管内で再現するため、胸腺器官培養を行った。さらに、胸腺におけるレトロウイルス感染が TCR の負の選択に繋がることを直接示すため、卵白アルブミン (OVA) エピトープを挿入したフレンドレトロウイルスを作製し、OVA 特異的 TCR 遺伝子導入マウス由来 T リンパ球の分化過程を蛍光セルソーターを用いて観察した。

3) B リンパ球抗原受容体可変部の体細胞高頻度突然変異とウイルス中和抗体産生の解析: レトロウイルス感染時のウイルス中和抗体産生に B リンパ球抗原受容体可変部の体細胞高頻度突然変異 (somatic hypermutation: SHM) が必要であるか否かを直接検証するため、SHM とクラススイッチ組換えに必須である AID を欠損したマウスを用いた。APOBEC3 を高発現し、フレンドレトロウイルス感染時の赤芽球増殖誘導が起こらない B6 マウスから、交配により AID をホモ欠損させ、FV を感染させて、ヘマトクリットの上昇と脾腫の発症、及び白血病死を経時的に観察した。また、定期的に採血して *Mus dunni* 細胞での感染フォーカス形成抑制によりウイルス中和抗体価を測定すると共に、血漿中の感染性ウイルス粒子数、及びウイルス RNA コピー数を定量し、実験終了時に屠殺して、脾重量と脾臓中のウイルス産生細胞数を測定した。

さらに、赤芽球増殖を生じる *Fv2^{rs}* のマウスで AID をホモ欠損するものを交配により作製し、合成ペプチドを用いて、フレンドウイルス抗原上に我々が同定した感染防御性の CD4 陽性 T リンパ球認識エピトープで予め免疫した後、FV を感染させた。FV 感染後のヘマトクリット値の変化、脾腫の発症と白血病死を経過観察すると共に、定期的に採血してウイルス中和抗体価と血漿中の感染性ウイルス粒子数及びウイルスゲノム RNA のコピー数を定量し、実験終了時には屠殺して脾重量と脾臓中のウイルス産生細胞数を測定した。また、SHM の加わっていない IgM クラスの中和抗体が感染防御効果を示すか否かを検定するため、予めペプチド免疫を行った AID 欠損マウスに FV を感染させ、3週間後に採血してプール血清を得た。この血清を、予め FV を感染させた B リンパ球欠損レシピエントマウスに移入し、感染後の抗体移入が防御効果を発揮するか否かを、脾腫の発症と白血病死の経過から解析した。

4) B リンパ球活性化に関わる受容体、特に TLR7 とウイルス中和抗体産生の関係の解析: TLR7 欠損がレトロウイルス中和抗体産生に与える影響を検討するため、FV 感染に感受性で、かつ TLR7 またはそのシグナル伝達分子である Myd88 をホモ欠損する *Fv2^{rs}* 背景マウスを交配により作製した。また、B リンパ球欠損レシピエントマウスに TLR7 欠損マウスから骨髓細胞又は

末梢 B リンパ球を移入し、B リンパ球のみで TLR7 が欠損する再構成系を作製した。これらのマウスを3)で述べた CD4 陽性 T リンパ球認識エピトープペプチドで予め免疫後、FV を感染させ、脾腫と白血病の発症経過を観察すると共に、脾細胞表面へのウイルス抗原発現誘導、及びウイルス抗原特異的テトラマー陽性細胞の出現を蛍光セルソーターで解析した。さらに、血漿中のウイルス価を *Mus dunni* 細胞での感染フォーカス形成とウイルスゲノムの RT-PCR による定量で計測し、脾細胞中のウイルス産生細胞数を infectious center assays により解析した。

4. 研究成果

1) APOBEC3 高発現下でのリンパ球サブセット除去の効果

APOBEC3 高発現の B6 背景で各免疫系細胞サブセットを欠損する遺伝子改変マウスに FV を感染させ、T リンパ球応答及び抗体産生が感染標的細胞の選択にどのような影響を与えるかを解析した。CD8 陽性 T リンパ球の欠損は感染病態に影響を与えず、野生型マウスと全く同様に FV の排除が起こって、ヘマトクリットの増加も白血病死も認められなかった。一方、CD4 陽性 T リンパ球欠損下ではウイルス排除が全く起こらなくなり、脾限局巣形成ウイルス (SFFV) に感染した赤芽球が増殖して脾腫を生じ、白血病死が起こった。一方、B リンパ球欠損下では、赤芽球からの SFFV 排除は正常に起こるが、骨髓芽球系でフレンド白血病ヘルパーウイルス (F-MuLV) の複製が持続することが示された。inverse PCR 法及び定量的 PCR 法を用いた解析から、CD4 陽性 T リンパ球欠損下では APOBEC3 高発現の B6 背景であっても SFFV と F-MuLV のプロウイルスコピー数が次第に増加していき、赤芽球の分化に関連する *Sfpil* (*PU.1*) や *Fli1* 座位近傍にプロウイルス組込みが起こって赤白血病を生じること、一方 CD8 陽性 T リンパ球欠損下では SFFV と F-MuLV はともに完全に排除されること、これに対して B リンパ球欠損下では、SFFV の排除が野生型と同様に進行するにも関わらず F-MuLV コピー数は増加が続き、やがて長い経過でオリゴクローナルまたはモノクローナルな骨髓性白血病細胞の増殖が起こってくるのが明瞭に示された。従って、レトロウイルス認識排除の機構は標的細胞の分化系統によって異なり、抗体産生は骨髓芽球系での F-MuLV 複製制御に重要であることが明らかとなった。また、APOBEC3 によるウイルス複製制御も、*Fv2* 遺伝子 (*Sf-Stk* 欠損) による赤芽球増殖誘導の制限も絶対的なものではなく、実際には CD4 陽性 T 細胞の制御下で、免疫応答により SFFV 及び F-MuLV 感染細胞が排除されていることが明らかとなった。その証拠に、CD4 陽性 T リンパ球は存在するが B リンパ球が欠損するマウスから、さらにナチュラルキラー細胞を除去すると、SFFV 感染赤芽球の増殖と白血病発症が見られるようになった。

2) 胸腺へのレトロウイルス持続感染による抗原

特異的 T リンパ球の分化抑制

APOBEC3 は高発現であるが、SFFV 感染による赤芽球増殖が誘発される *Fv2^{r/s}* 背景マウスに FV を感染させ、胸腺における持続感染の有無を解析した。その結果、FV が成体マウスの胸腺に持続感染し、特に double negative 細胞で活発な複製を起こすことが明らかになった。同時に、胸腺皮質及び髄質の上皮細胞と樹状細胞にもウイルス抗原の発現が認められた。

FV が胸腺に持続感染したマウスでは、末梢リンパ組織の T リンパ球は FV 抗原刺激による活性化が著しく低下し、テトラマー染色によって検出される FV 抗原特異的 TCR 保有細胞が減少していた。そこで、持続感染状態の胸腺を、予め胸腺を摘除しておいた未感染マウスに移植すると、FV 抗原に反応するナイーブな T リンパ球の分化が、未感染胸腺を移植した場合に較べ著しく抑制されるのが明らかになった。しかし、FV とは無関係なインフルエンザウイルス抗原に対する T 細胞応答は、FV 持続感染胸腺の移植による影響を受けなかった。

そこで、胸腺器官培養により、FV 感染が T リンパ球抗原受容体の負の選択を引き起こすことを直接証明することを試みた。この目的のため、卵白アルブミン (OVA) エピトープを発現する F-MuLV を作製し、これを SFFV と共に感染させたところ、胸腺での持続感染が引き起こされた。そこで、OVA エピトープ発現 FV を持続感染させたマウスから胸腺上皮細胞または樹状細胞を分離し、OVA 特異的 TCR を導入した OT-1 マウス由来の double negative 細胞と共に器官培養に加えたところ、single positive 細胞の分化が有意に抑制された。この結果は、FV 感染が胸腺においてウイルス抗原特異的 T 細胞に対し負の選択を引き起こしていることを示す。

3) レトロウイルス中和抗体産生における体細胞高頻度突然変異と CD4 陽性 T リンパ球の役割

抗レトロウイルス抗体の産生機構について、米国の Santiago らは APOBEC3 が B 細胞に発現する activation-induced cytidine deaminase (AID) と同様、免疫グロブリン遺伝子可変部の体細胞高頻度突然変異 (SHM) を誘導し、中和抗体産生を促進すると唱えた。しかし、我々の解析でも Santiago らの後の論文でも、APOBEC3 の欠損はウイルス抗原と関係のない T 細胞非依存性または依存性抗原に対する抗体産生とクラススイッチには影響を与えなかった。

レトロウイルス中和抗体産生に SHM が必要か否かを直接検定するため、我々は先ず APOBEC3 高発現の B6 背景下で AID を欠損するマウス系統を育成し、FV 感染後の発症経過と抗体産生を解析した。その結果、B6 背景マウスでは AID 欠損下でも野生型と同様にウイルス中和抗体の産生が起こり、白血病の発症はないこと、B 細胞欠損マウスと異なり、骨髄芽球系での F-MuLV 持続感染も起こらないことが明らかとなった。即ち、B6 背景では SHM のない

IgM 抗体でもレトロウイルス複製制限に有効である。

次に、赤芽球増殖誘導の起こる *Fv2^{r/s}* マウスで AID 欠損の効果を検査した。この場合、野生型マウスでも白血病発症が起こるので、我々が同定した FV 抗原上の感染防御性 CD4 陽性 T リンパ球認識エピトープで予め免疫操作を行うことにより、CD4 陽性 T 細胞感作による感染防御に AID 機能が必須か否かを解析することとした。野生型の *Fv2^{r/s}* マウスはペプチド免疫によりほぼ完全に感染抵抗性となったが、B 細胞欠損マウスはペプチドワクチン投与後も全例が持続感染状態となり、死亡した。一方、AID 欠損マウスはペプチドワクチン投与により部分的に抵抗性となり、FV の感染価を下げるとほぼ完全に感染防御が可能であった。

そこで、SHM のない IgM 抗体が感染防御効果を示すか否かを、移入実験により検定した。予めペプチド免疫をしてから FV を感染させた AID 欠損マウスから得られた、IgM クラスの中和抗体を含むプール血清を、FV 感染後の B 細胞欠損マウスに移入すると、レシピエントが予めペプチドワクチンで免疫されていた場合のみ、部分的な感染防御効果が確認された。この場合、未感染マウスのプール血清は無効であり、抗血清の移入は感染3日後から行うことが必要であった。

従って、レトロウイルス中和抗体産生に SHM は必要ではなく、ウイルス抗原によって感作された CD4 陽性 T リンパ球が存在する条件下では、SHM のない IgM 抗体でも感染防御に有効であることが明らかとなった。

4) レトロウイルス中和抗体産生における TLR7 機能と CD4 陽性 T 細胞の関係

アメリカ合衆国の Golovkina らと Browne らは、レトロウイルス感染時の B 細胞活性化と胚中心形成に TLR7 の機能が必須であると報告した。我々は上記3)で、B リンパ球における SHM とクラススイッチ組換えに必須である AID を欠損するマウスでも、レトロウイルス中和抗体は産生されること、SHM が加わっていない IgM クラスのウイルス中和抗体は、ウイルス抗原で感作された CD4 陽性 T リンパ球の存在下で移入により FV 感染抵抗性を付与できることを明らかにした。このことは、TLR7 を介する胚中心形成がレトロウイルス中和抗体産生に必須であるとする概念と矛盾する可能性がある。

B 細胞特異的に TLR7 を欠損させたキメラマウスによる解析で、TLR7 欠損下でも CD4 陽性 T リンパ球がウイルス抗原で感作されていれば F-MuLV の複製を制御できるが、組換え型ウイルスの出現は制御できないことが明らかとなった。この結果の詳細については、現在原著論文の投稿準備中である。

5) 結論

以上の解析結果は、レトロウイルス中和抗体産生における CD4 陽性 T リンパ球機能の重要性を明らかに示している。AID 欠損マウスにおい

でも中和抗体産生が認められ、しかも感作 CD4 陽性 T 細胞存在下では感染防御に有効であったことから、CD4 陽性 T リンパ球は SHM やクラススイッチに誘導に効果を発揮しているのではなく、SHM のない IgM クラスの抗体と共に、抗体とは別のエフェクター機能を介してウイルス排除に寄与しているものと考えられる。

FV 複合体が活発に複製する条件下では、胸腺における感染細胞出現によりウイルス抗原特異的 T リンパ球の分化が抑制されるから、APOBEC3 欠損下ではウイルス抗原特異的 T リンパ球の分化と活性化が著しく阻害された状態となると予測される。これにより、4) で示した抗ウイルス抗体レパトアの拡大が効率良く起こらないというのが、*Rfv3* 遺伝子効果の実体である可能性がある。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 10 件)

Kato, M., S. Tsuji-Kawahara, Y. Kawasaki, S. Kinoshita, T. Chikaishi, S. Takamura, M. Fujisawa, A. Kawada, and M. Miyazawa. Class switch recombination and somatic hypermutation of virus-neutralizing antibodies are not essential for the control of Friend retrovirus infection. **Journal of Virology**, 査読有、89 巻、2015, 1468-1473.

DOI: 10.1128/JVI.02293-14

Hakata, Y., S. Tsuchiya, H. Michiue, T. Ohtsuki, H. Matsui, M. Miyazawa, and M. Kitamatsu. Novel leucine zipper motif-based hybrid peptide delivers functional peptide cargo inside cells. **Chemical Communications**, 査読有、51 巻、2015, 413-416.

DOI: 10.1039/C4CC07459A

Hakata, Y., M. Miyazawa, and N. R. Landau. Interactions with DCAF1 and DDB1 in the CRL4 E3 ubiquitin ligase are required for Vpr-mediated G₂ arrest. **Virology Journal**, 査読有、11 巻、2014, 108.

DOI: 10.1186/1743-422X-11-108

Tsuji-Kawahara, S., S. Takamura, and M. Miyazawa. Reply to "CD8+ T cells are essential for controlling acute FV infection in B6 mice." **Journal of Virology**, 査読有、88 巻、2014, 5202-5203.

DOI: 10.1128/JVI.00343-14

Tsuji-Kawahara, S. and M. Miyazawa. Elimination of Friend retrovirus in the absence of CD8+ T cells. **Journal of Virology**, 査読有、88 巻、2014, 1854-1855.

DOI: 10.1128/JVI.03271-13

Takamura, S., E. Kajiwara, S. Tsuji-

Kawahara, T. Masumoto, M. Fujisawa, M. Kato, T. Chikaishi, Y. Kawasaki, S. Kinoshita, M. Itoi, N. Sakaguchi, and M. Miyazawa. Infection of adult thymus with murine retrovirus induces virus-specific central tolerance that prevents functional memory CD8+ T cell differentiation. **PLoS Pathogens**, 査読有、10 巻、2014, e1003937.

DOI: 10.1371/journal.ppat.1003937

Tsumiyama K., A. Hashimoto, M. Takimoto, S. Tsuji-Kawahara, M. Miyazawa, and S. Shiozawa. IFN- γ -producing effector CD8 T lymphocytes cause immune glomerular injury by recognizing antigen presented as immune complex on target tissue. **The Journal of Immunology**, 査読有、191 巻、2013, 91-96.

DOI: 10.4049/jimmunol.1203217

Tsuji-Kawahara, S., H. Kawabata, H. Matsukuma, S. Kinoshita, T. Chikaishi, M. Sakamoto, Y. Kawasaki, and M. Miyazawa. Differential requirements of cellular and humoral immune responses for *Fv2*-associated resistance to erythroleukemia and for the regulation of retrovirus-induced myeloid leukemia development. **Journal of Virology**, 査読有、87 巻、2013, 13760-13774.

DOI: 10.1128/JVI.02506-13

Miyazawa, M., K. Okubo, K. Shiraki, M. Maruyama, J. Yamada, and H. Yamada. Immunological approaches for healthy longevity. **Anti-Aging Medicine**, 査読有、9 巻、2012, 43-50.

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**, 査読無、62 巻、2012, 27-38. DOI: 10.2222/jsv.62.27

(学会発表) (計 12 件)

Motozono, C., S. Tsuji-Kawahara, S. Takamura, and M. Miyazawa. Preferential induction of germinal center follicular helper T cells upon retroviral infection in the presence of vaccine-elicited protective CD4 T cells. **The 43rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology**, 2014 年 12 月 10 日 ~ 12 月 12 日、国立京都国際会館、京都

宮澤正顯. レトロウイルス感染抵抗性と MHC 遺伝子多型. 第 23 回日本組織適合性学会大会(招待講演). 2014 年 9 月 13 日 ~ 9 月 15 日、長崎大学坂本キャンパス、長崎市

Takamura, S., H. Yagi, T. Nakayama, T. Masumoto, and M. Miyazawa. CD69

enhances the recruitment of memory CD8⁺ T cells to the lung airways by inhibiting S1P-mediated lymphocyte egression from the lung parenchyma. **Keystone Symposia, Tissue-Resident Memory T Cells.** 2014年1月12日~1月16日、Snowbird, UT, USA

Takamura, S., J. E. Kohlmeier, H. Yagi, T. Nakayama, M. Tomura, K. Matsushima, D. L. Woodland, and M. Miyazawa. Intravascular staining discloses molecular mechanisms of memory CD8⁺ T cell recruitment to the lung airways. **第42回日本免疫学会学術集会.** 2013年12月11日~12月13日、幕張メッセ、千葉市

Motozono, C., J. J. Miles, Z. Hasan, S. C. Meribe, D. A. Price, M. Miyazawa, A. K. Sewell, and T. Ueno. CD8 T cell cross-reactivity profiles and HIV-1 immune escape. **第42回日本免疫学会学術集会.** 2013年12月11日~12月13日、幕張メッセ、千葉市

Motozono, C., N. Kuse, X. Sun, P. J. Rizkallah, A. Fuller, M. Miyazawa, S. Oka, D. K. Cole, A. K. Sewell and M. Takiguchi. Molecular basis of a dominant T cell response to an HIV reverse transcriptase epitope presented by the protective allele HLA-B*51:01. **14th Kumamoto AIDS Seminar.** 2013年10月29日~10月31日、熊本ホテルキャッスル、熊本

本園千尋, J. J. Miles, Z. Hasan, 瀧永博之, S. C. Meribe, D. A. Price, 岡慎一, 宮澤正顯, A. K. Sewell, 上野貴将. T細胞の交差反応性と HIV 逃避変異の解析. **白馬シンポジウム.** 2013年07月19日~2013、国立病院機構名古屋医療センター附属名古屋看護助産学校、名古屋

Motozono, C., J. S. Bridgeman, M. Miyazawa, A. K. Sewell, and T. Ueno. The impact of a single amino acid difference in CDR3 on TCR cross-reactivity. **第41回日本免疫学会学術集会.** 2012年12月5-7日、神戸ポートピアホテル、神戸

Miyazawa, M. Evolution of genetically determined resistance mechanisms to retroviral infections: Are we winners? **第26回日本エイズ学会学術集会・総会.** 2012年11月24-26日、慶応義塾大学日吉キャンパス、横浜

高村 史記, J. E. Kohlmeier, 八木 秀樹, 中山 俊憲, 松島 綱治, D. L. Woodland, 宮澤 正顯. CD69, S1P1, CXCR6 の相互作用によるメモリーCD8T細胞の肺粘膜移行調節. **第60回日本ウイルス学会学術集会.** 2012年11月13-15日、グランキューブ大阪、大阪

Miyazawa, M., M. Kato, Y. Kawasaki, and S. Tsuji-Kawahara. Rapid production of virus-neutralizing IgM antibodies and protection against lethal retroviral infection in mice deficient of activation-induced cytidine deaminase (AID). **The 24th Workshop on Retroviral Pathogenesis.** October 24-27, 2012, Philadelphia, PA, U.S.A.

本園 千尋, J. J. Miles, 宮澤 正顯, 上野貴将, A. K. Sewell. HLA-B35 拘束性 HIV 特異的 TCR は野生型抗原に高い特異性を有する. **第21回日本組織適合性学会大会.** 2012年9月15-17日、明治大学駿河台キャンパス、東京

(図書)(計 1件)

宮澤正顯、医歯薬出版. **解明病理学 病気のメカニズムを説く** 第2版、2013、831頁

(産業財産権)

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

(その他)

ホームページ等

http://www.med.kindai.ac.jp/immuno/ko_nano.htm

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮澤 正顯 (MIYAZAWA, Masaaki)

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