

## 20. 病原体ゲノム解析研究センター

### センター長 神田 忠仁

#### 概要

平成 17 年 10 月に遺伝子解析室が改組され、病原体ゲノム解析研究センターが発足した。これまでの遺伝子解析室が第一室となり、病原性ウイルスのゲノム解析を行う第二室が新設された。平成 18 年度には病原性細菌のゲノム解析を行う第三室を設置する予定である。第一室では引き続き遺伝子治療に用いるウイルスベクターの研究とウイルス感染症の発症に係わる宿主遺伝子の探索、解析に関する業務を行った。第二室では病原性ウイルスのゲノムデータベースを構築するとともに、ゲノム情報をウイルス感染の迅速診断、ゲノム変異と抗原性・病原性の変化を結びつける研究業務を立ち上げた。新興再興感染症は、変異によって感染宿主域や抗原性、増殖能が変化した病原体が原因となることが多い。ゲノム情報の蓄積は、新興再興感染症対策の基盤となると期待されている。感染研内外との共同研究を積極的に進める方針である。

遺伝子治療は先天性遺伝病に対する根治療法になりうる。これまでの臨床試験の成績は、治療効果を上げるには、遺伝子導入効率の向上と導入遺伝子の発現調節の必要性を示しており、これらの機能を持つ高性能ウイルスベクターが内外で開発されている。一方、ウイルスベクターの臨床応用は、いわば人工のウイルスであるベクターを、非健常者に大量に、しかも自然感染とは異なる経路で投与することでもあり、重大な副作用を引き起こすことがある。アデノウイルスベクターによる患者の死亡やレトロウイルスベクターによる白血病の発症が報告されており、安全性の確保が厚生行政の課題となっている。第一室では、我が国での遺伝子治療臨床試験のリスク管理に役立てるため、内外のウイルスベクターの安全性、有効性に関する情報収集に努めた。また、今後、遺伝子治療への応用が期待されているアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを中心に、ベクターの安全性や高機能化に関する研究を進めた。

ヒトパピローマウイルス(HPV)は子宮頸癌の原因となる。性行為等で生じた粘膜の微少なキズから侵入し、表皮基底細胞(幹細胞)の核内にエピゾームとして潜伏・

持続感染する。感染細胞が最終分化を始めると HPV ゲノムの複製と HPV 蛋白質の発現が起こり、子孫ウイルスが形成されて周辺に放出される。このような HPV 生活環の中で、偶然 HPV ゲノムが細胞染色体に組み込まれて、HPV 初期遺伝子群の発現が継続的に起こると細胞は不死化し、やがて発癌に至る。HPV の潜伏・持続感染に介入し、それを排除する方法を開発するために、表皮形成と HPV の生活環を支える分子機構を解析している。また、15 種の発がん性 HPV の感染を予防するワクチン抗原の開発を行っている。

HIV のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対する耐性株では、逆転写酵素(RT)の変異による ATP との結合能の変化が耐性獲得に重要であることが示唆されている。計算科学解析と変異体の機能解析によって、ATP との結合に関わる RT のアミノ酸残基を明らかにした。さらに、計算科学解析によって RT と ATP の結合を競合的に阻害する低分子物質を探索した。これらの成果は、耐性発現機構の理解と新規 RT 阻害剤開発に役立つ。

臓器移植に用いる移植用臓器の不足を補うため、動物臓器を利用する異種移植の研究が進められている。しかし、異種移植では、ドナー動物由来感染症が生じる可能性があり、いったん患者体内で病原体が増殖すると、周辺の人々に感染が拡大すると危惧されている。特に内在性レトロウイルスは、ドナー動物の飼育管理では排除できない。我が国でも、ヒトの補体による拒絶反応を軽減できる遺伝子改変ブタが開発されていることから、ブタ内在性レトロウイルスに関する研究を進めた。遺伝子改変ブタ臓器からレトロウイルスが検出されたので、詳しい性状を調べている。

#### 業績

##### 調査・研究

##### I. 遺伝子治療に用いるウイルスベクターに関する研究

1. 臨床応用されたウイルスベクターの安全性・有効性に関する情報の収集

我が国での遺伝子治療臨床試験計画を審査する作業部会に適切な意見を提供するため、遺伝子治療専門誌であ

る Human Gene Therapy、Gene Therapy、Molecular Therapy、Journal of Gene Medicine、及び Nature Medicine 等の文献、日本遺伝子治療学会での講演等からウイルスベクターの安全性・有効性に関する情報を収集し、検討した。(竹内隆正、森 清一郎、柊元 巖、石井克之、神田忠仁)

## 2. アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターの開発及び安全性評価のための基礎的研究

### (1) アデノ随伴ウイルス(AAV)の細胞指向性を決めるキャプシド領域について

AAV2 型は HeLa 細胞によく感染するが、AAV10 型はほとんど感染しない。HeLa 細胞表面へ 2 型は結合するが、10 型は結合しないことがわかった。2 型の HeLa 細胞への結合、侵入を担うキャプシド領域を調べるため、2 型と 10 型のキャプシド蛋白質をさまざまな位置で繋ぎ合わせたキメラウイルス粒子を作製した。10 型のキャプシド蛋白質、全長 739 アミノ酸のうち 493 または 375 番目以降のアミノ酸を 2 型の相当領域に変えたキメラは HeLa 細胞へ結合するが感染しなかった。同様に、236 番目以降のアミノ酸を 2 型に変えたキメラは、2 型とほぼ同じレベルで HeLa 細胞へ感染した。2 型キャプシド蛋白質の 493 番目以降のアミノ酸が HeLa 細胞への結合に、236~374 番目のアミノ酸が細胞への侵入に重要であることが示唆された。

(森清一郎、神田忠仁)

### (2) AAV ベクターの抗原性に関する研究

これまでに、AAV2 型、10 型、11 型ベクターの混合液をカニクイザルに経静脈接種し、各血清型の体内動態を調べてきた。今年度は、混合液を接種したカニクイザルのそれぞれの血清型に対する中和抗体の誘導を調べた。カニクイザル 5 頭のうち 3 頭では全ての血清型に対する中和抗体の誘導が見られた。1 頭では 2 型、10 型に対する中和抗体の誘導はみられたものの 11 型に対する中和抗体の誘導は認められなかった。残りの 1 頭ではいずれの血清型に対する中和抗体の誘導も認められなかった。各血清型 AAV ベクターに対する中和抗体の誘導には個体差があった。AAV はヒトやサルに持続感染しており、免疫系の攻撃から巧みに逃れている。何らかの理由で免疫系に認知された場合のみ抗体が誘導されるのかもしれない。ヒトに AAV ベクターを接種する場合、中和抗体の有無は遺伝子導入効率に影響する。ベクターの有効性を考える上で考慮すべき要因である。

(森清一郎、亀田明美、神田忠仁)

## 3. 新たなウイルスベクターの開発に関する研究

### (1) AAV 組み込み標的部(AAVS1)に存在するインシュレーターの解析

AAV2 型のヒト染色体への組み込み領域である AAVS1 内の DNase I hypersensitive 部位 (*Sma*I 断片; 以下 DHS-S1) 及び DHS-S1 内に発見された 2 カ所の蛋白質結合配列に変異を導入したもの (mDHS-S1) の機能を比較した。自己複製型プラスミド上で 2 種類のレポーター遺伝子間にこれらの DNA 断片を挿入し、293 細胞あるいは HeLa 細胞に導入した場合の DNA 断片の挿入方向に依存するレポーター活性比を調べた。また、これらの DNA 断片で挟まれたネオマイシン耐性遺伝子と AcGFP 遺伝子を HeLa 細胞にトランスフェクションして得られる G418 耐性コロニー数と G418 耐性クローンでの AcGFP 遺伝子発現レベルの経時変化を調べた。いずれにおいても DHS-S1 と mDHS-S1 の間に有意な差を認めず、2 カ所の蛋白質結合配列はこれらの解析で評価できる機能とは無関係であることが示された。(竹内隆正、内野蘭代、神田忠仁)

### (2) HPV ベクターの作製

HPV ワクチンで誘導される中和抗体の評価系に使うため、HPV ベクター (HPV pseudovirion) の作製を継続した。HPV キャプシド蛋白質 (L1、L2) は、通常の動物培養細胞で発現しないので、L1 及び L2 遺伝子のアミノ酸配列を変えずに塩基配列を変えたコドン変異体を順次作製し、293TT 細胞に L1 及び L2 遺伝子発現プラスミドと SV40 複製開始点を持つレポータープラスミドを導入する作製方法の細部を再検討して、最適化に努めた。作製した HPV16、18、31、58 型 pseudovirion は、これまでの方法で作製したものに比べロット差が少なく、高い感染価を持っており、中和抗体を定量するのに適していた。(近藤一成、越智寛幸、神田忠仁)

## II. HPV に関する研究

### 1. HPV の増殖制御機構の研究

#### (1) 角化細胞転写因子 hSkn-1a による HPV16 DNA 複製の促進

HPV ゲノムの複製は分化した感染角化細胞でのみ起こるが、この分子機構は不明である。そこで角化細胞で発現する種々の細胞転写因子が HPV 複製に与える影響を検討した。HPV16 ゲノムの LCR-E6-E7 領域を組み込んだ HPV ori プラスミドと HPV16 複製蛋白質 E1/E2 の発現プラスミドを 293 細胞に導入し、72 時間後に細胞内の

プラスミドを回収した。DpnI 消化に抵抗性を示す複製した ori プラスミドの量を real-time PCR 法で定量した。HPV 複製は hSkn-1a の共発現で約 2 倍に増加した。hSkn-1a の DNA 結合能を欠失したアミノ酸変異体や DNA 結合ドメインだけを発現しても複製促進は認められなかった。Oct-1, Tst-1, C/EBP は複製を阻害し、CDP は顕著な効果を示さなかった。

( 柊元 巖、神田忠仁 )

#### (2)無細胞系による HPV クロマチン形成

HPV クロマチン転写複製の分子機構を無細胞系で解析する実験系を作った。HPV16 の環状ゲノム DNA をヒストンおよびヒストンシャペロン蛋白質 NAP-2、クロマチン再構築因子 ACF と共に混合し、ATP 分解のエネルギーを用いて、生理的なヌクレオソーム間隔を持つ HPV クロマチンを作製した。マイクロコッカスヌクレアーゼ分解法を用いて、ヌクレオソームが HPV クロマチン上の P670 プロモーター領域 (塩基番号 620 を中心とした領域) に配置されることが分かった。この位置はこれまでに報告がある細胞内での HPV ナクレオソームの位置と一致した。ヌクレオソームは転写因子の DNA への結合を妨げ転写に対して抑制的に働くことから、ヌクレオソーム構造変化が P670 プロモーター活性化における重要な過程と考えられる。

( 柊元 巖、神田忠仁 )

#### (3)ヒト MCM7 結合蛋白質の探索

これまでに HPV の癌蛋白質 E6 がヒト MCM7 蛋白質に結合することを明らかにした。MCM7 は細胞 DNA 複製に関わることが知られているが、この結合が MCM7 の機能をどのように修飾するかは明らかでない。MCM7 の機能解析を進めるために、C 末端 FLAG タグを付加した MCM7 を恒常的に発現する HeLa 細胞を樹立し、その細胞抽出液から FLAG-MCM7 複合体を FLAG アフィニティゲルで精製した。MALDI/TOF-PMF 法を用いて、FLAG-MCM7 複合体に含まれる細胞蛋白質として MCM4, MCM6,  $\alpha$ -tubulin, 機能未知の分子量 70 kDa の蛋白質を同定した。この FLAG-MCM7 複合体の生化学的活性に E6 が与える影響を調べている。

( 柊元 巖、山越 智 [生物活性物質部]、大内史子 [細胞化学部]、神田忠仁 )

#### (4) HPV16 の L1 遺伝子発現抑制機構

HPV の増殖は宿主である表皮角化細胞の分化に依存している。未分化な細胞では、HPV のキャプシド蛋白質

(L1) の発現は L1 遺伝子 Open reading frame (ORF) 内の抑制配列 (5' 端の 515 塩基) により抑えられている。抑制配列をレポーター遺伝子の様々な位置に挿入し、その転写産物を検出することによって、この配列による遺伝子発現抑制機構を調べた。この抑制配列由来の RNA 配列が転写産物の 5' 端にあると、転写後、mRNA として成熟するまでの間に転写産物が速やかに分解されることがわかった。また、この RNA 配列による抑制は RNA polymerase I による転写では見られず、RNA polymerase II による転写物の成熟過程でのみ起こる現象である。

( 森 清一郎、尾崎さおり、神田忠仁 )

#### (5)膜非透過性 SH 遮断 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid)(DTNB)による HPV 感染阻害

DTNB は蛋白質の SH 基と反応する試薬である。EGFP 発現プラスミドをパッケージした HPV16 pseudovirion を DTNB と反応させると、感染能を失った。細胞を DTNB 処理しても感染阻害は起こらなかった。HPV のキャプシドを構成する L1 と L2 蛋白質には、それぞれ 12 個と 2 個のシステイン残基がある。これらの残基はキャプシド形成に必要なジスルフィド結合を形成するだけでなく、感染において重要な役割を担っていることが示唆された。

( 石井克幸、近藤一成、越智寛幸、松本玉恵、神田忠仁 )

## 2. HPV ワクチン開発に関する研究

### (1) 新たな中和エпитープに関する研究

昨年度につづき、HPV の L2 蛋白質 (473 アミノ酸) の親水性領域に相当する複数の合成ペプチドをウサギに免疫し、得られた抗血清の感染阻害活性を調べた。アミノ酸 56-75 領域に対する抗体は、HPV16、18、31、58 の pseudovirion を中和した。アミノ酸 56-61 領域のアミノ酸配列は、全ての高リスク HPV に共通で、この領域に対する抗体を誘導する抗原は、高リスク HPV 群の感染を一括して予防できるワクチンになる。これまでに明らかにした中和エпитープと組み合わせることで実用化をめざす。

( 近藤一成、松本玉恵、神田忠仁 )

### (2) HPV 感染の血清疫学的検討

HPV に対する宿主の免疫応答に関する情報は乏しく、異なる遺伝子型 HPV に対する抗体の交差反応性等についての情報は限られている。そこで高リスク HPV 群のうち我が国の患者に高頻度で検出される 16、18、31、52、58 型に対するヒト抗体の詳細な解析を行うため、標準抗原として用いる L1-キャプシド (キャプシド蛋白質 L1 のみで形成される正二十面体粒子) を作製し、iodixanol 溶

液中の沈降度とヘパリンカラムへの結合性を利用して精製した。また抗原をウサギに免疫して抗血清を作製した。これらを用い、ELISA によって抗 HPV 抗体を高感度で検出する条件を設定した。型間の交差反応性の解析を進めている。

(越智寛幸、神田忠仁)

### III. HIV 薬剤耐性に関する研究

#### 1. HIV-1 薬剤耐性に関する研究

##### (1) HIV-1 薬剤耐性発現の分子機構

HIV-1 は、抗 HIV 治療薬の中核である核酸類似体への耐性を容易に獲得する。耐性発現には、逆転写酵素 (RT) の変異と細胞因子 ATP の関与が示唆されている。ATP 結合に関わる RT アミノ酸について、計算科学解析と変異導入解析を行なった。統合計算科学システム MOE を用いてドッキングシミュレーションを行なうと、ATP は RT の R72, D110, D113, F116, K219 の側鎖に囲まれた活性中心近傍に結合した。これらの残基の役割を部位特異的変異導入解析により調べた。その結果、R72 および D110 は RT のポリメラーゼ活性発現に必須の残基であること、D113 は ATP 親和性の制御に関わる残基であること、F116 は AZTTP 感受性の制御に関わる残基であること、K219 はいずれの活性制御にも関与しないことがわかった。ATP 結合部位は、非可塑性および可塑性の 2 種類のアミノ酸残基により形成されると考えられる。

(横山勝、守宏美、佐藤裕徳)

##### (2) 抗 HIV 薬開発に関する研究

MOE の高速ドッキングシミュレーションプログラム ASEDock を用い、約 300 万の低分子化合物ライブラリーの中から ATP 競合阻害活性が期待される化合物を 161 種得た。それらの化合物の中からピロリン酸分解反応を誘起しない分子構造をもつ 3 種 (#7、#24、#28) を選定し、逆転写酵素に対する作用を実験により調べた。いずれの化合物も精製した逆転写酵素の非競合阻害剤 (混合型) として働いた ( $IC_{50} = 60 \sim 120 \mu M$ )。#7 は ATP 同様 AZTTP の  $IC_{50}$  の増加を誘起し、その効果は野生株よりも多剤耐性株で大きかった。非加リン酸分解型の低分子化合物も、ATP 同様に酵素活性のアロステリックエフェクターとして働き、RT のポリメラーゼ活性および核酸類似体感受性に影響を与えることがわかった。耐性発現機構の理解と新規 RT 阻害剤開発に重要な知見と考えられる。

(横山勝、守宏美、佐藤裕徳)

#### 2. HIV-1 の抗体中和と細胞指向性に関する研究

HIV-1 外被蛋白質 Gp120 の V3 ループは中和抗体の主要な標的で、高度可変領域として知られている。V3 はまた、ケモカイン受容体への結合に直接関与し、ウイルスの細胞指向性を規定する機能領域である。V3 に関する実験とコンピュータ解析を行い以下の知見を得た。1) HIV-1 は、特定の V3 (ウイルスに CCR5 親和性を付与する V3 変異集団の一部、R5I V3 と命名) をもつと、感染者血中の抗 V3 抗体に低感受性になる。この免疫逃避機能は、R5I 以外の V3 (ウイルスに CXCR4 親和性を付与する V3 を含む) には無い。2) R5I V3 は感染初期から AIDS 発症期の間、高力価の抗 R5I-V3 抗体存在下で優勢集団として存在する。非 R5I V3 は、 $CD4^+$  T 細胞数の低下に伴う AIDS 発症期に検出される。3) 流行地における R5I V3 のアミノ酸は、Gp120 の保存領域 C2 と同程度に保存されている。一方、非 R5I V3 は高度に多様化している。以上の結果から、抗 V3 抗体は HIV-1 細胞指向性の定方向進化、および X4 ウイルスの抗原変化を司る自然選択圧と考えられる。

(長縄聡[横浜市立大学]、横山勝、北村勝彦[横浜市立大学]、佐藤裕徳)

### IV. 異種移植の安全性に関する研究

#### ブタ内在性レトロウイルス (PERV) 研究

ブタ臓器移植安全性の検討に用いる基礎情報の収集を目的とし、ブタ内在性レトロウイルス (PERV) のヒト細胞指向性を検討した。ブタ由来細胞 (末梢血単核球、および卵巣細胞) と HeLa 細胞の共培養により、PERV 様レトロウイルスを持続的に産生する HeLa 細胞 HeLa-PP と HeLa-OP を得た。これらの細胞とヒト末梢血単核球を共培養すると、約 2 週間後をピークとして培養上清中の逆転写酵素活性が昂進した。PCR を用い、感染細胞中に PERV *pol* および *env* 遺伝子を検出した。ヒト細胞の PERV 感受性が示唆された。

(佐藤裕徳、中村浩美、神田忠仁)

### V. 病原体ゲノムデータベースの構築

新興再興感染症対策の一環として、病原体ゲノム情報のデータベース化に着手した。4 年計画で、病原体の迅速診断、疫学、予防治療法開発、病原性・抗原性変化の予測に有用な基礎データベースの構築を目指す。このために、病原体ゲノム塩基配列情報の自動収集・検索・抽出システムの構築、および種々の解析ツールの開発を行なう。また、独自にゲノム情報の整理・統合・解析 (配列の系統関係と多様度の解析、変異に伴う蛋白質立体構造・活性変化の解析など) を行なう計算機環境を整備す

る。初年度は高性能コンピュータ altix350 を導入し、蛋白質立体構造予測ツール PDFAMS を設置した。ウイルス（インフルエンザ、ウエストナイルウイルス、ノロウイルス、C 型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、ブタ内在性レトロウイルス、サイトメガロウイルス）について、公開データベースからゲノム塩基配列情報を自動収集するシステムを作った。  
(横山勝、佐藤裕徳、神田忠仁)

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

- 1) Kukimoto, I., Takeuchi, T., and Kanda, T. : CCAAT/enhancer binding protein binds to and activates the P<sub>670</sub> promoter of human papillomavirus type 16. *Virology*, 346:98-107, 2006.
- 2) Kinomoto, M., Yokoyama, M., Sato, H., Kojima, A., Kurata, T., Ikuta, K., Sata, T., and Tokunaga, K.: Amino acid 36 in the human immunodeficiency virus type 1 gp41 ectodomain controls fusogenic activity: implications for the molecular mechanism of viral escape from a fusion inhibitor. *J Virol*. 79:5996-6004. 2005.
- 3) Kinomoto, M., Appiah-Opong, R., Brandful, JAM., Yokoyama, M., Nii-Trebi, N., Ugly-Kwame, E., Sato, H., Ofori-Adjei, D., Kurata, T., Barre-Sinoussi, F., Sata, T., and Tokunaga, K. : HIV-1 proteases from drug-naive West African patients are differentially less susceptible to protease inhibitors. *Clin. Infect. Dis.* 41:243-51, 2005.
- 4) Chen, R., Yokoyama, M., Sato, H., Reilly, C., and Mansky, LM.: HIV Mutagenesis During Antiviral Therapy: Impact of Drug Resistant Reverse Transcriptase, Nucleoside And Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors On Human Immunodeficiency Virus Type 1 Mutant Frequencies. *J. Virol.* 79:12045-12057, 2005.
- 5) Ishii, Y., Ozaki, S., Tanaka, K., Kanda, T.: Human papillomavirus 16 minor capsid protein L2 helps capsomeres assemble independently of intercapsomeric disulfide bonding. *Virus Genes*, 31(3):321-328, 2005.
- 6) Matsumoto, K., Yasugi, T., Oki, A., Fujii, T., Nagata, C., Sekiya, S., Hoshiai, H., Taketani, Y., Kanda, T., Kawana, T., and Yoshikawa, K.: IgG antibodies to HPV16, 52, 58 and 6 L1-capsids and spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Letter*, 231:309-313, 2006.

#### 2. 和文発表

- 1) 佐藤裕徳、横山勝: RNA ウイルスと変異。日本ウイルス学会誌 第 55 巻 第 2 号、pp221-230, 2005.
- 2) 神田忠仁: ヒトパピローマウイルス感染と子宮頸がん。分子細胞治療 4(5) : 30-33 , 2005.
- 3) 神田忠仁: インシュレーター。分子細胞治療 4(6):68-69 , 2005.
- 4) 神田忠仁: HPV 感染免疫機構と予防ワクチン。産科と婦人科 2(65):217-225, 2006

### II. 学会発表

#### 1. 国際学会

- 1) L. Myint, Y. Tomita, M. Matusda, M. Nishizawa, H. Miura, H. Sato, N. Yamamoto & W. Sugiura. Impaired intracellular Gag trafficking and viral assembly in protease inhibitor resistant HIV-1: new mechanism of viral fitness reduction in drug resistant viruses. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. ( 2005 年 2 月、Boston, USA )
- 2) Kukimoto, I. and Kanda, T.: CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP ) binds to and activates the P<sub>670</sub> promoter of human papillomavirus type 16 (HPV16). DNA tumour virus meeting ( 2005 年 7 月、Cambridge、England )
- 3) Takeuchi, T., and Kanda, T.: Characterization of an insulator in AAVS1. The 2nd Nikko International Symposium (2005 年 9 月、小山)
- 4) Kanda, T.: Cross-neutralization of HPV high-risk types with anti-L2 antibody. International Symposium of the Foundation for Promotion of Cancer Research. (2006 年 2 月、東京)

#### 2. 国内学会

- 1) 柗元 巖、神田忠仁 : CCAAT-enhancer binding protein による HPV16 型 P670 プロモーターの活性化。第 64 回日本癌学会学術総会 ( 2005 年 9 月、札幌 )
- 2) 近藤一成、越智寛幸、吉川裕之、神田忠仁 : HPV16 型キャプシド蛋白質 L2 の中和エピトープ。第 64 回日本癌学会学術総会 ( 2005 年 9 月、札幌 )
- 3) 佐藤香央里、竹内隆正、柗元 巖、神田忠仁 : HPV16 後期プロモーター制御因子の解析。第 53 回日本ウイルス学会学術総会 ( 2005 年 11 月、横浜 )
- 4) 森清一郎、尾崎さおり、吉川裕之、神田忠仁 : ヒトパピローマウイルス(HPV)16 型 L1 遺伝子がコードする RNA 配列による遺伝子発現抑制。第 53 回日本ウイルス学会学術総会 ( 2005 年 11 月、横浜 )
- 5) 久保嘉直、吉居廣朗、田中勇悦、佐藤裕徳、山本直樹 : HIV-1 の細胞内侵入におけるエズリンの関与。第 53 回

ウイルス学会総会 (2005年11月、横浜)

6) 横山 勝, 守 宏美, 中村浩美, 佐藤裕徳: 計算科学と分子遺伝学の解析手法を用いた HIV-1 逆転写酵素 ATP 結合部位の検討。第 19 回日本エイズ学会総会 (2005年12月、熊本)

7) 仲宗根正、高松純樹、杉浦互、佐藤裕徳、山本伸二、Walid Heneine、山本直樹: HIV-RT 薬剤感受性迅速試験法 (半日) の開発。第 19 回日本エイズ学会総会 (2005年12月、熊本)

8) 椎野禎一郎、佐藤裕徳、保科佳美、蜂谷敦子、岡慎一、武部豊: NRTI 耐性変異を示す複数遺伝子座の遺伝子頻度の経時変化に対する組み換えと自然選択の影響。第 19 回日本エイズ学会総会 (2005年12月、熊本)

9) 神田忠仁: ヒトパピローマウイルスの持続感染阻害による子宮頸がん発症予防。第 3 次対がん 10 力年総合戦略第一回合同シンポジウム (2006年2月、東京)