

2000/034 ~ 1050

創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業

平成12年度

エイズ医薬品等開発研究

研究報告書

財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

平成12年度

エイズ医薬品等開発研究

研究報告書

目 次

課題番号

第1分野 抗エイズウイルス薬、エイズ不随症状に対する治療薬の開発に関する研究

10101	国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究	福武 勝幸	……	1
10102	エイズ医薬品候補物質のスクリーニング研究	棚元 憲一	……	13
10103	HIV第二受容体拮抗剤を基盤分子とする戦略的抗エイズ剤の創製と実用化	藤井 信孝	……	16
10104	HIVインテグラーゼおよび複製を制御する蛋白質を標的とする抗ウイルス剤の開発	藤原 民雄	……	22
10105	アポトーシス抑制作用を有する新規抗エイズ薬の開発	吉野公一郎	……	28
10106	細胞性因子を標的にした抗HIV薬の開発研究	金岡 昌治	……	35
10107	カリニ肺炎のゲノム創薬研究	西村 暹	……	46
10108	逆転写酵素阻害剤の併用療法に関する研究	湯浅 聡	……	51
10109	難薬剤耐性且つ多機能を指向した抗エイズ薬の開発及び抗CCR5-CXCR4キメラ環状テトラデカペプチド抗体による感染防御	加藤 英夫	……	61
10110	遺伝子発現制御機能を持つ亜鉛サイクレン錯体による抗エイズ薬の研究	山本 直彦	……	72
10111	HIV-1の細胞侵入機構の解析による抗エイズウイルス薬の開発	鈴木 達夫	……	77
10113	新規クロニング翻訳調節蛋白やIL-15、IL-16、CD26阻害剤によるエイズおよびエイズ付随症状の治療・診断研究	岩倉洋一郎	……	88

第2分野 エイズワクチン等エイズ発症防止薬の開発に関する研究

10201	HIV日本人株及び東南アジア株に対するワクチンの開発とAIDS予防法に関する研究	小室 勝利	……	99
10202	HIV-1vpr遺伝子を用いたHIV感染細胞のアポトーシスによる排除技術の開発	森田 裕	……	115
10204	HIVによる免疫機能不全を治療・予防する新規ワクチンの開発	金子有太郎	……	121

第3分野 抗エイズ薬開発のための基盤技術の開発等に関する研究

10301	エイズ治療薬開発のための評価スクリーニング系の開発	永井 美之	……	133
10303	HIVの病原性遺伝子Nefを標的とした抗AIDS薬開発のための基盤研究	松田 道行	……	144

第1分野

抗エイズウイルス薬、エイズ不随症状
に対する治療薬の開発に関する研究

HIV第二受容体拮抗剤を基盤分子とする戦略的抗エイズ剤の創製と実用化

所属：京都大学大学院薬学研究科 教授
主任研究者：藤井信孝

要旨

本研究は、逆転写酵素阻害剤 (RTI)、プロテアーゼ阻害剤 (PI) の多剤併用療法 (HAART) において提示された今後の大きな研究課題 (重篤な副作用の軽減および多剤耐性株の出現) を克服することを目的として、HIV の宿主への侵入に関する動的超分子機構の解析と、これを標的とする新規エイズ化学療法剤の開発と実用化を目指している。今年度の本研究事業により、HIV 第二受容体 (CXCR4) 拮抗剤 T140 の立体構造解析、活性発現必須 Pharmacophore の同定、CXCR4 ケモカイン受容体との相互作用部位の分子レベルでの解析を行い、さらに治療係数 (CC_{50}/EC_{50})、生体内安定性を大幅に向上した開発候補品 (TN14003、TC14012 等) を見出した。また、これらの構造情報をもとに、独自の有機金属化学を基盤とした部分的非ペプチド化、T140 を範とする更なる低分子リード化合物の創出にも成功した。一方では、多剤耐性克服型プロテアーゼ阻害剤の開発を目的として独自の有機金属化学を翻訳プラットフォームとするペプチドリードプロテアーゼ阻害剤の完全非ペプチド化を試みた。

1. 研究組織

- (1) 京都大学大学院薬学研究科：藤井信孝 教授、竹本佳司 教授、大高 章 助教授、玉村啓和 講師
(平成12年5月米国NCIより帰国、復帰)
- (2) 鹿児島大学歯学部：中島秀喜 教授
- (3) 武田薬品工業株式会社：西村 紀 医薬開発本部長

2. 研究目的

本研究事業は、我々が発見した強力かつ特異的なペプチド性 HIV 第二受容体拮抗剤 T22 を基盤分子として、ペプチドの“高活性非ペプチド化”に対する理論的かつ実践的な合成化学的アプローチを基盤技術として、多剤耐性株にも有効な抗エイズ剤の実用化を目的とする。

本年度は、特に、以下の5点を重点項目とした研究を行った。

- (1) 特異的 HIV 第二受容体 (=ケモカイン受容体 CXCR4) 拮抗剤 T140 の立体構造の解析と活性発現機構の解明 (藤井、玉村分担)
- (2) 有機金属試薬の特性を活用したペプチドの非ペプチド化に関する合成基盤技術の整備 (藤井、大高分担)
- (3) ケモカイン受容体の細胞内シグナル伝達様式の解明を目的とした非水解性リン酸化ペプチド誘導体の合成研究 (大高、藤井分担)
- (4) 多剤耐性克服型プロテアーゼ阻害剤の開発 (竹本、藤井分担)
- (5) CXCR4 拮抗剤 T134 に対するの耐性 HIV 株の誘導と抗 HIV 剤としての再評価 (中島分担)

3. 研究方法

3-1. CXCR4 ケモカイン受容体のペプチド性拮抗剤 **T134**、**T140** を基盤分子とした低分子化および最優先項目としてまず T140 の立体構造構造を解析し、さらに一連の誘導体の構造活性相関研究から活性発現に必須なアミノ酸残基の特定を行い、T140 の高活性発現機構を精査した。さらにこれを基にして低分子誘導体の分子設計・合成・構造活性相関研究を行った。

3-2. 有機銅試薬による還元的アルキル化および有機亜鉛銅複合試薬による *anti-S_N2'* 型反応を応用した高官能性 (E)-アルケン型ジペプチドイソスターの合成および有機銅試薬の還元-酸化的アルキル化反応を応用した (Z)-フルオロアルケン型ジペプチドイソスターの合成法を検討した。

3-3. CXCR4 受容体の下流における細胞内シグナル伝達様式を解明するための生化学実験のツールとしてリン酸化セリンの非水解性等価体の合成研究を行った。さらに、米国 Louisville 大学 Brown 癌センター

S.C.Peiper 教授らとの共同研究により、機能性 CXCR4 発現酵母を用いた一連の CXCR4 アンタゴニストのシグナル伝達系への影響について精査した。

3-4. HIV プロテアーゼ阻害剤の既知の構造情報を基にしたコンビナトリアル合成により、新規阻害剤を探索し、非ペプチド化を計った。また新規 P2 部位の構築を目的としてビステトラヒドロフラン骨格の合成法を検討した。

3-5. T134 および T140 に対する耐性 HIV 株の誘導機構を解析した。

4. 研究成果

4-1. HIV 第二受容体 (CXCR4) 拮抗剤の創製

4-1-1. T140 の立体構造の決定と必須 Pharmacophore の同定および他の CXCR4 拮抗剤との構造比較

NMR により得られたプロトン間の距離情報をもとに分子動力学計算 (CHARMm) により T140 の立体構造を明らかにした (Fig.1.)。T140 の Ala-スキャン、塩基性アミノ酸の L-citrulline (Cit)-スキャンを通じて、活性発現に必須の Pharmacophore として、2 位 Arg、3 位 L-3-(2-naphthyl)alanine

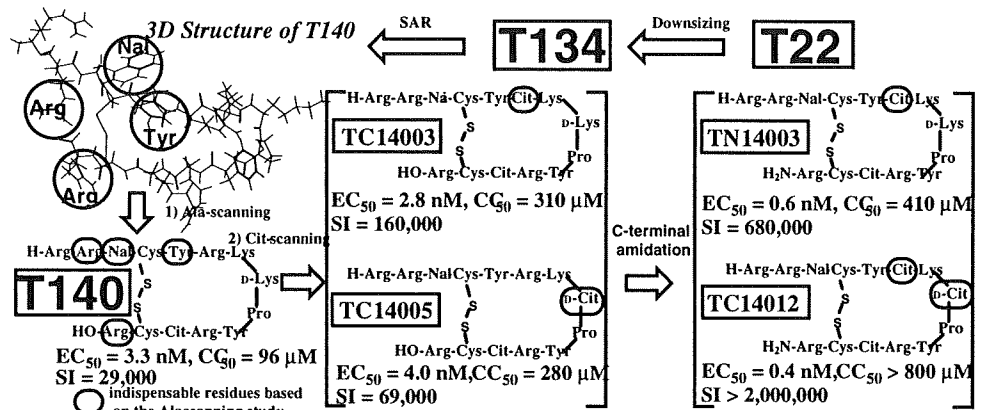


Fig. 1. 3D Structure Determination & Pharmacophore Identification of a Specific CXCR4 Inhibitor, T140, Lead to Development of Effective Anti-HIV Agents with Very High Selectivity Indexes & Biostability

(Nal), 5 位 Tyr 及び 14 位 Arg の 4 残基を同定した。さらに T140 を凌ぐ抗 HIV 活性プロフィールを有する TC14003、TC14005 を見出した (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10, 2633 (2000))。これら二つの結果を総合すると、T140 は分子中央の DLys-Pro を (i+1), (i+2) 位とする type II' β-turn 構造部分で折れ曲がった逆平行 β-sheet 構造をとることにより、上述の 4 つの必須 Pharmacophore が相互に極めて近い位置に配置していることが明確になった (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, 359 (2001))。

4-1-2. T140 の生体内安定性の向上

これまでに T140 の一連の *in vivo* 試験 (抗 HIV 活性および抗腫瘍活性等) において、明確な生物活性を見出すには至っていない。マウスおよび猫の血清に対する安定性を精査したところ、T140 は約 10 時間の半減期で活性発現に必須の Pharmacophore の一つである C-末端 14 位 Arg が除去されて失活することが明らかとなった。そこで、前項の高活性低細胞毒性誘導体、TC14003 および TC14005、をもとに一連の C-末端アミド型誘導体を合成し、血清に対する安定性および抗 HIV 活性の両面から再評価した。その結果、血清に対する安定性が大幅に向上した高活性誘導体、TN14003 および TC14012、を見出した。MT-4 細胞を用いる *in vitro* 試験において、両化合物は T140 の 5~8 倍の抗 HIV 活性と高い選択係数 (SI = CC₅₀/EC₅₀ > 600,000) を示した。

4-1-3. T140 の低分子化

T140 の立体構造および活性 Pharmacophore に関する情報をもとに一連の低分子誘導体を分子設計・合成し、抗 HIV 活性を評価した。T140 に匹敵する高活性物質の発見には至っていないが、環状 decapeptide (TD14041) および環状 pentapeptide (R-Penta) に μM オーダーの活性を有する低分子新規リード化合物を見出した。

4-2. T140 の非ペプチド化を目的とした合成基盤技術の整備研究

”高活性非ペプチド化”に関する合成化学的インフラストラクチャーの整備を目的として、有機銅試薬の特性を活用した 1) α-位に側鎖官能基を有する (E)-アルケン型ジペプチドイソスターの合成法、2) (Z)-フルオロアルケン型ジペプチドイソスターの合成法を新たに開発した。

4-3. 機能性 CXCR4 発現酵母の調製とシグナル伝達様式の解明研究

有機銅試薬による還元反応を応用した非水解性モノフルオロメチレン置換リン酸化セリン誘導体の合成法を開発した。一方、S.C. Peiper 博士らとの共同研究により、MAP-K を介するシグナル伝達系と共役した機

能性 CXCR4 発現酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いて SDF-1 刺激に対する 一連の CXCR4-antagonist (T22, T140, AMD3100, vMIP II) の効果を評価した。His 欠失培地中での 細胞増殖および β -Gal アッセイの 2 種のアッセイ系において T140 が最も高い阻害効果を示し、抗 HIV 活性と高い相関を示した。

4-4. 多剤耐性克服型プロテアーゼ阻害剤の合成研究

コンビナトリアル合成により強力なペプチド性プロテアーゼ阻害剤を見出した。さらに、P1-P2 部位の (E)-アルケンによる非ペプチド化は活性を低下させることを確認した。また P2 部位としてのビステトラヒドロフラン骨格の Pd(0) および In(I) を活用した新規合成法を開発した。

4-5. T134, T140 に対する耐性ウイルスの誘導実験—遺伝子解析研究

Bicyclam 等の低分子 CXCR4 拮抗剤に比して、T134, T140 の耐性株の誘導が極めて困難であり、低濃度 T134 存在下、1. 5 年 145 回の継代を経て得られた耐性株は gp120 の V3 ループのみならず V1, V2, V4 ループにも数多くの変異が起こっていることを明らかにした。

5. 考察

T22 の低分子化、細胞毒性の軽減、特異性および安定性の向上の観点からは極めて優れた活性プロフィールを示す一連の化合物を見出したが、医薬品としての適合化を図るためには、更なる低分子化、非ペプチド化が必要であると考えている。但し、容易に耐性株が出現する非ペプチド性低分子 CXCR4 拮抗剤 AMD3100 が Phase III 臨床試験から脱落した点を考慮すると、抗 HIV 剤の開発においてはいたずらに低分子化することが正攻法とは言い切れない。現在、1) TN14003 および TC14012 の *in vivo* 評価、2) 生体内の各組織において普遍的に機能している CXCR4 を介する催奇形性や副作用に関する詳細な検討、3) 高活性低分子誘導体の創出および非ペプチド化、4) 機能性 CXCR4 発現酵母 (*S. cerevisiae*) を用いた T140-CXCR4 相互作用の分子レベルドッキング解析、を目的とした研究を実施中であり、今後はこれらの基礎研究を基に、作用機序の異なる他剤との併用効果に対しても精査し、多剤耐性 HIV 株にも有効な新規化学療法剤の開発と実用化を目指したい。

また、多剤耐性克服型 HIV-protease 阻害剤の合成研究において既知情報を基にしたコンビナトリアル合成により強力な抗 HIV 活性を有するペプチド性阻害剤を見出し、P1-P2 部位への (E)-アルケンユニットの導入による非ペプチド化を試みたが、予期に反して活性が低下したことにより、酵素との相互作用におけるこの部位のペプチド結合の重要性を確認する結果となった。今後はビステトラヒドロフラン骨格を有する新たな P2 を導入することにより、当初の目的に従って、多剤耐性型阻害剤を開発するとともに T140 を宿主細胞への特異的薬物送達ベクターとして用いる二価官能性抗 HIV 剤への応用を検討する。

6. 結論

- 1) T140 の水溶液中の立体構造を決定し必須 Pharmacophore の同定を行った。さらにこれを基に生体内安定性を大幅に向上した高活性低細胞毒性開発候補品 TN14003 および TC14012 ($EC_{50} = 0.4 - 0.5$ nM, $SI = CC_{50}/EC_{50} > 2,000,000$) を見出した。
- 2) T140 の”高活性非ペプチド化”を目的として、 α -一位に側鎖官能基を有する (E)-アルケン型ジペプチドイソスター及び (Z)-フルオロアルケン型ジペプチドイソスターの合成法を新たに開発した。
- 3) 非水解性リン酸化セリン誘導体の合成法を開発した。また MAP-K を介するシグナル伝達系と共役した機能性 CXCR4 発現酵母アッセイ系において、一連の CXCR4 拮抗剤の中で T140 が最も高い阻害効果を示すことを明らかにした。
- 4) コンビナトリアル合成により強力なペプチド性プロテアーゼ阻害剤を見出した。さらに、P2 部位として、ビステトラヒドロフラン骨格の新規合成法を開発した。
- 5) T134, T140 の耐性株の誘導が極めて困難であり、耐性の獲得には gp120 の数多くの変異が必要なことを明らかにした。

7. 研究発表

(1) 論文発表

1. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) acts together with thrombopoietin to enhance the development of megakaryocytic progenitor cells (CFU-MK).

- K. Hodohara, N. Fujii, N. Yamamoto & K. Kaushansky
Blood, **95**(3), 769-775 (2000)
2. Stereoselective Synthesis of Chiral Amino Allenes by Organocopper-Mediated anti-SN^{2'}-Substitution Reaction of Chiral Ethynylaziridines.
H. Ohno, A. Toda, N. Fujii, Y. Takemoto, T. Tanaka & T. Ibuka
Tetrahedron, **56**, 2811-2820 (2000)
 3. Stereoselective Synthesis of CF₂-Substituted Phosphothreonine Mimetics and Their Incorporation into Peptides Using Newly Developed Deprotection Procedures.
A. Otaka, E. Mitsuyama, T. Kinoshita, H. Tamamura & N. Fujii
J. Org. Chem., **65**(16), 4888-4899 (2000)
 4. A New Practical Strategy for the Synthesis of Long Chain Phosphopeptide.
K. Miyoshi, A. Otaka, M. Kaneko, H. Tamamura & N. Fujii
Chem. Pharm. Bull., **48**(8) 1230-1233 (2000)
 5. Development of New Methodology for the Synthesis of Functionalized α -Fluoro-phosphonates and Its Practical Application to the Preparation of Phosphopeptide Mimetics.
A. Otaka, E. Mitsuyama, H. Watanabe, H. Tamamura & N. Fujii
Chem. Commun., **2000**, 1081-1082
 6. Novel Synthesis of Chiral Terminal Allenes via Palladium(0)-catalyzed Reduction of Mesylates of 2-Bromobut-2-en-1-ols Bearing a Protected Amino Group, Using Diethylzinc.
H. Ohno, A. Toda, S. Oishi, T. Tanaka, Y. Takemoto, N. Fujii & T. Ibuka
Tetrahedron Lett., **41**, 5131-5134 (2000)
 7. Expression of Stromal Cell-derived Factor 1 and CXCR4 Ligand Receptor System in Pancreatic Cancer: A Possible Role for Tumor Progression.
T. Koshiba, R. Hosotani, Y. Miyamoto, J. Ida, S. Tsuji, S. nakamura, M. Kawaguchi, H. Kobayashi, R. Doi, T. Hori, N. Fujii & M. Imamura
Clin. Cancer Res., **6**, 3530-3535 (2000)
 8. Inhibition of pRb Phosphorylation and Cell Cycle Progression by an Antennapedia-P16(INK4A) Fusion Peptide in Pancreatic Cancer Cells.
K. Fujimoto, R. hosotani, Y. Miyamoto, R. Doi, T. Koshiba, A. Otaka, N. Fujii, R.D. Beauchamp & M. Imamura
Cancer Lett., **159**(2), 151-158 (2000)
 9. A Study of Anti-HIV Compounds Which Interfere the Virus Entry via Coreceptor CXCR4.
K. Kanbara, N. Fujii & H. Nakashima
Kanssenshogaku Zasshi, **74**, 237-244 (2000)
 10. Interaction between Local Anesthetics and Na⁺-Channel Inactivation Gate Peptides in Phosphatidylserine Suspensions as Studied by ¹H-NMR Spectroscopy.
Y. Kuroda, K. Miyamoto, K. Tanaka, Y. Maeda, J. Ishikawa, R. Hinata, A. Otaka, N. Fujii & T. Nakagawa
Chem. Pharm. Bull., **48**, 1293-1298 (2000)
 11. Structural Study of the Sodium Channel Inactivation Gate Peptide Including an Isoleucine-Phenylalanine-Methionine Motif and Its Analogous Peptide (Phenylalanine/Glutamine) in Trifluoroethanol Solutions and SDS Micelles.
Y. Kuroda, K. Miyamoto, M. Matsumoto, Y. Maeda, K. Kanaori, A. Otaka, N. Fujii & T. Nakagawa
J. Pept. Res., **56**, 172-184 (2000)
 12. Induction of the Chemokine Stromal-derived Factor-1 Following DNA Damage Improves Human Stem Cell Function.
T. Ponomaryov, A. Peled, I. Petit, R. Taichman, L. Habler, J. Sandbank, F.A. Seidsdedos, A. Magerus, A. Caruz, N. Fujii, A. Nagler, M. Lahav, M. Szyper-Kravitz, D. Zipori & T. Lapidot

J. Clin. Invest., **106**, 1331-1339 (2000)

13. Synthesis of (Z)-Fluoroalkene Dipeptide Isosteres Utilizing Organocopper-mediated Reduction of γ, γ -difluoro- α, β -enoates.
A. Otaka, H. Watanabe, E. Mitsuyama, A. Yukimasa, H. Tamamura & N. Fujii
Tetrahedron Lett., **42**, 285-287 (2001)
 14. Pharmacophore Identification of a Specific CXCR4 Inhibitor, T140, Leads to Development of Effective Anti-HIV Agents with Very High Selectivity Indexes.
Hirokazu Tamamura, Akane Omagari, Shinya Oishi, Taisei Kanamoto, Naoki Yamamoto, Stephen C. Peiper, Hideki Nakashima, Akira Otaka & Nobutaka Fujii
Bioorg. Med. Chem. Lett., **10**, 2633-2637 (2000)
 15. Conformational Study of a Highly Specific CXCR4 Inhibitor, T140, Disclosing the Close Proximity of Its Intrinsic Pharmacophores Associated with Strong Anti-HIV Activity.
Hirokazu Tamamura, Makiko Sugioka, Yoshihiko Odagaki, Akane Omagari, Yukiko Kan, Shinya Oishi, Hideki Nakashima, Naoki Yamamoto, Stephen C. Peiper, Nobuyuki Hamanaka, Akira Otaka & Nobutaka Fujii
Bioorg. Med. Chem. Lett., **11**, 359-362 (2001)
 16. Stereoselective Synthesis of Nonracemic 1,3-Amino Alcohols from Chiral 2-Vinylaziridines by InI-Pd(0)-Promoted Metalation.
Y. Takemoto, M. Anzai, R. Yanada, N. Fujii, H. Ohno, & T. Ibuka
Tetrahedron Lett., **41**, 1725-1728 (2001).
 17. Stereoselective Synthesis of CF₂ or CHF-Substituted Phosphoamino Acids and Their Incorporation into Peptides.
A. Otaka, E. Mitsuyama, H. Watanabe, H. Tamamura, T. Hayashi, K. Nakao & N. Fujii
Peptide Science, 2000, 17-20 (2001)
 18. Development of Specific CXCR4 Inhibitors Based on an Anti-HIV Peptides, T140, and Their Structure-Activity Relationship Study.
A. Omagari, H. Tamamura, S. Oishi, H. Nakashima, A. Otaka & N. Fujii
Peptide Science, 2000, 129-132 (2001)
 19. Efficient Synthesis of Cyclic RGD Pseudopeptide with (E)-Alkene Dipeptide Isostere and Its Biological Activity.
S. Oishi, T. Kamano, A. Niida, M. Kawaguchi, R. Hosotani, M. Imamura, N. Yawata, K. Ajito, H. Tamamura, A. Otaka & N. Fujii
Peptide Science, 2000, 249-250 (2001)
 20. Increase of R5 HIV-1 Infection and CCR5 Expression in T cells Treated with High Concentration of CXCR4 Antagonists and SDF-1.
K. Kanbara, H. Tamamura, K. Gothos, M. Yoshimori, T. Kanamoto, K. Mochizuki, N. Fujii & H. Nakashima
Kansenshogaku Zasshi, in press (2001)
 21. Biological and Genetic Characterization of a Human Immunodeficiency Virus Strain Resistant to CXCR4 Antagonist T134.
K. Kanbara, S. Sato, J. Tanuma, H. Tamamura, K. Gotoh, M. Yoshimori, T. Kanamoto, M. Kitano, N. Fujii & H. Nakashima
Aids Res. Hum. Retroviruses, in press (2001)
- (2) 学会発表
1. Peptide-Lead Drug Discovery: CXCR4-Chemokine Receptor Antagonist with Strong Anti-HIV Activity
Nobutaka Fujii
(The 8th Akabori Conference、平成12年4月26 - 29日、名古屋)
 2. Peptide-Lead Drug Discovery: Highly Selective CXCR4-Chemokine receptor Antagonist with Strong Anti-HIV Activity
Nobutaka Fujii

(4th Australia/Japan Symposium on Drug Design and Development、平成12年5月14-18日、Melbourne, Australia)

3. CF2 および CHF 置換リン酸化アミノ酸の立体選択的合成並びにペプチドへの導入
大高 章、三津山悦子、渡部秀昭、玉村啓和、林 達也、中尾一和、藤井信孝
(第37回ペプチド討論会、平成12年10月18-20日、名古屋)
4. 抗 HIV ペプチド T140 をベースとした CXCR4 阻害剤の合成と構造活性相関
大曲亜香音、玉村啓和、大石真也、中島秀喜、大高 章、藤井信孝
(第37回ペプチド討論会、平成12年10月18-20日、名古屋)
5. N-活性化ジエニルアジリジンの位置および立体選択的アルキル化反応の開発
大石真也、鎌野高恵、玉村啓和、大高 章、藤井信孝
(第26回反応と合成の進歩シンポジウム、平成12年11月20-21日、大阪)
6. ジエチル亜鉛と触媒量のパラジウム(0)を用いたアレンの合成
大野浩章、宮村久美子、田中徹明、戸田彩子、大石真也、藤井信孝、竹本佳司、井深俊郎
(第26回反応と合成の進歩シンポジウム、平成12年11月20-21日、大阪)
7. CF2 置換非水解性リン酸化スレオニン及びこれを含むペプチドの合成と有機銅による還元反応を利用したモノフルオロ化リン酸化アミノ酸・ジペプチドミメティックス合成への展開
大高 章、三津山悦子、渡部秀昭、玉村啓和、藤井信孝
(第26回反応と合成の進歩シンポジウム、平成12年11月20-21日、大阪)
8. 特異的 CXCR4-chemokine 拮抗剤、T140 の非ペプチド化研究
藤井信孝、玉村啓和、大曲亜香音、大石真也、大高 章、中島秀樹、神原賢治
(第20回メディシナルケミストリーシンポジウム、平成12年12月6-8日、東京)
9. ケモカインレセプターアンタゴニストによるネコ免疫不全ウイルスの感染阻害効果
後藤裕子、水野拓也、藤井信孝、山本直樹、中島秀喜、長谷川篤彦、大野耕一、辻本 元
(第14回日本エイズ学会、平成12年11月28-30日、京都)
10. CXCR4 アンタゴニスト耐性 HIV の遺伝子変化
神原賢治、玉村啓和、吉森 史、後藤和代、金本大成、藤井信孝、中島秀喜
(第14回日本エイズ学会、平成12年11月28-30日、京都)
11. Beyond the Genome: Peptide-Lead Drug Discovery Based on Organometallic Chemistry
Nobutaka Fujii
(4th Korean Peptide Symposium、平成12年12月8日、Pohang, Korea)
12. HIV 第二受容体拮抗剤 T140 の立体構造解析とその Pharmacophore の同定研究
玉村啓和、大曲亜香音、菅由紀子、大石真也、中島秀喜、浜中信行、大高 章、藤井信孝
(日本薬学会第121年会、平成13年3月28-30日、札幌)

7. 特許出願

発明の名称：新規ポリペプチド及びこれを含む抗 HIV 剤

出願日：平成12年9月5日

出願番号：特願2000-269296号

発明者：藤井信孝

発明の名称：新規ポリペプチド及びこれを含む抗 HIV 剤

出願日：平成13年3月29日

出願番号：特願2001-92306号

発明者：藤井信孝

平成12年度

エイズ医薬品等開発研究
研究報告書

平成13年11月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社

