

平成13年度

エイズ医薬品等開発研究
重点研究報告書

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

小動物モデルを用いた抗エイズ薬評価スクリーニング系の開発

所属 東京大学大学院農学生命科学研究科
研究者 辻本 元

分担研究者

- | | |
|-----------------------------|-------|
| (1) 琉球大学医学部附属沖縄・アジア医学研究センター | 田中勇悦 |
| (2) 国立感染症研究所エイズ研究センター | 本多三男 |
| (3) 国立感染症研究所動物管理室 | 浅野敏彦 |
| (4) 東京理科大学基礎工学部 | 千葉丈 |
| (5) 日本大学生物資源科学部 | 長谷川篤彦 |

要旨

エイズの小動物モデルとして、ヒトの PBMC、胸腺、肝臓を移植した SCID マウスにおける HIV 感染系、モルモットを用いた BCG ベクターワクチン系、およびネコにおける FIV 感染系を用いることによって、抗エイズ薬開発のための基盤技術に関する一連の研究を行った。

1. 研究目的

エイズに対する治療法の開発においては、培養細胞を用いた実験成果をヒトの臨床に応用するため、その中間をつなぐ動物モデルの利用が不可欠である。しかしながら、この動物モデル系の研究の遅れが治療薬開発の大きなネックとなっており、とくに我が国では欧米に比べその点の研究開発が遅れている。

エイズの動物モデルとしては、サル類を用いた系とマウスなどの小動物を用いた系が存在する。サル類の系においては、HIV を用いた実験には希少動物で動物福祉上も問題のあるチンパンジーを用いなければならず、また SIV や SHIV はその感染、免疫、病原性の面で HIV と異なる点が多く、また多数の個体を用いた研究を行うためには施設や管理に膨大な費用が必要とされる。

一方、小動物、とくに hu-PBMC/ SCID マウスや hu-liver-thymus/ SCID マウスの系では、HIV 自体を用いることができ、また多数の個体を用いることによって客観的なデータが得られる研究が可能となった。FIV (ネコ免疫不全ウイルス) 感染とネコの系では、HIV と同様、ケモカインレセプター(CXCR4)がウイルスレセプターとして機能していること、免疫不全症の発症が認められること、および日本において百万頭以上のネコがこのウイルスに自然感染してい

ることから、AIDS の小動物モデルとしての有用性が注目されている。また、HIV の rBCG ワクチンの有用性が注目され、その免疫応答の解析にはモルモットの系がきわめて有用であることが示されている。

本研究の目的は、近年の研究の進歩によってその有用性が急速に高まっているエイズの小動物モデル系を確立し、それを抗エイズ薬の評価スクリーニング系に応用することにある。本研究によって確立された小動物モデル系を用いることにより、培養細胞の系で見いだされた新しい治療法や免疫因子の有効性を動物の生体内で検討することができるようになり、エイズ医薬品開発研究において大きな進歩がもたらされるものと考えられる。

2. 研究方法

HIV 感染モデルとしての SCID マウス系の作成 (浅野、本多、田中): SCID. NOD/ SCID, NOD/ SCID $\beta 2$ ミクログロブリンノックアウトマウスにヒト PBMC を移植し(hu-PBMC-SCID)、様々なヒトサイトカインによる刺激を行った後、CD4 および CD8 陽性細胞の定着率および口腔 HIV 感染モデル動物の確立について検討を行った。次いで、ヒト胎児の胸腺および肝臓を NOD/ SCID マウスに移植し、hu-Thy/ Liv-NOD SCID マウスを作成し、ヒトリンパ組織の存在をフローサイトメトリーによって検討した。Hu-PBMC-SCID の系の改良のため、サイトカイン投与による HIV-1 のコレプター発現、PBMC の脾臓への移植、およびマウス IL-2 受容体 β 鎖に対する抗体の投与による NK 細胞の除去に関して検討を行った。

SCID マウス系を用いた HIV 感染モデルの利用 (本多、田中): NOD Scid マウスモデルを用いて PBMC などを含めたヒトリンパ組織を移植し、種々の HIV 野性株のコントロール因子としての抗体を含めた液性因子の開発研究を行うため、液性因子、とくに γ グロブリン分画および抗 HIV モノクローナル抗体の効果を検討した。hu-PBL-SCID-spl マウスを用い、HIV-1 の感染増殖を制御する薬剤と宿主因子の評価を行った。HTLV-I でトランスフォームした CD4+Th1 型の細胞株が産生する因子(YT#4)および CXCR4 のアンタゴニスト KRH-1636 を HIV-1 感染させた hu-PBL-SCID-spl マウスに投与し、体内のウイルス量を p24 の測定と細胞内 HIV-1 DNA コピー数定量によって解析した

モルモットの免疫応答解析システムの構築 (千葉): モルモットの免疫応答を解析する際に必要な免疫細胞マーカーを認識するモノクローナル抗体のうちで、単球・マクロファージに特異的なものが存在しないことから、その作製をめざした。リンパ球の混入のほとんどないマクロファージでマウスを免疫し、フローサイトメーターで抗体産生細胞をスクリーニングした。フローサイトメーターによる分析で、抗原の発現が単球・マクロファージ・B 細胞に見られたものについては、Fc レセプターに反応する可能性を EA (ヒツジ赤血球とウサギ抗ヒツジ赤血球抗体の複合体) によるロゼット形成の阻害で検討した。

ネコの FIV 感染症系を用いたエイズ動物モデル (辻本、長谷川): FIV 感染ネコの各個体について、総リンパ球を算定するとともに、フローサイトメトリーによって CD4, CD8 陽性細胞数測定し、病期との関連を検討した。次に血漿中ウイルス RNA の定量を RT-PCR 法をも

とにした Real-time sequence detection system を用いて行い、病期との関連を検討した。カプトガニ由来の CXCR4 アンタゴニストペプチドおよびその誘導体(T22, T140, TN14003)による FIV 増殖抑制効果を検討するため、はじめに T22 とネコ CXCR4 の結合についてフローサイトメトリーによって検討した。次に、ネコ Tリンパ系細胞株 (Kumi-1) と、サブタイプ A、B、D に属する臨床分離株 FIV を用い、CXCR4 アンタゴニストの存在下で FIV を感染させることにより、これら CXCR4 アンタゴニストの抗 FIV 作用を検討した。次いで、CXCR4 アンタゴニストによる FIV 増殖抑制効果を実際の FIV 感染ネコにおいて検討した。T140、およびその誘導体である TN14003 を AC 期に分類された FIV 自然感染ネコに投与し、1 週間ごとに血漿中ウイルス RNA 量の定量を行った。

また、膜融合阻害剤による FIV の増殖抑制効果を検討するため、エンベロープ蛋白の N 末に結合して膜融合時の trimers-of-hairpins 構造形成を阻害する薬剤である C34、およびその誘導体である SSC34、SSC34(Nal)、SSC34(EK)の存在下において Kumi-1 細胞に FIV を感染させ、培養上清中における逆転写酵素活性を測定した。

3. 研究成果

HIV 感染モデルとしての SCID マウス系の作成(浅野、本多): γ 線を照射した NOD/SCID $\beta 2$ ミクログロブリンノックアウトマウスは、NOD/SCID および SCID マウスよりもヒト PBMC のマウス組織への定着率が高いことが明らかとなった。IL-4 で処理したヒト PBMC 移入 NOD/SCID $\beta 2$ ミクログロブリンノックアウトマウスは、さらにヒト CD4、CD8T 細胞の定着率が高く、HIV-1 感染効率が高かったことから、HIV-1 感染実験に有用であることが示された。

ヒト胎児の胸腺および肝臓を NOD Scid マウスに移植したところ (hu-Thy/Liv NOD Scid マウス)、移植後 3 ヶ月目にはヒト naive T 細胞が明らかに集団として存在した。その Thy/Liv NOD Scid マウスに HIV ウイルス株を感染させると明らかな HIV 感染がみとめられ、ウイルス血症が発現した。hu-PBL-SCID に CXCR4 の発現を促進するヒト IL-4 を投与したところ、X4 HIV-1 が増殖し弱いながらもバイレミアを起こした。したがって、条件付きではあるが、両タイプの HIV-1 の動物個体感染実験が可能となった。

PBMC をマウス脾臓への直接移植する方法を使うと、従来の i.p.接種法と比べ、300 万個 PBMC/マウス接種でも十分な T 細胞の生着がみられ、T 細胞の生着はマウス脾臓に局限することから、マウス肝臓での急激な GVHD が回避された。しかも、ヒト Ig 産生量も ip 接種法に比べて高いことから、B 細胞の生着も示唆された。これらの結果は、脾臓内接種法が、より少ない PBMC サンプルの移植によって同じドナー由来の hu-PBL-SCID マウスの多数作製を可能にする方法として HIV-1 感染実験に役立つことを示している。

SCID マウス系を用いた HIV 感染モデルの利用(本多、田中): 臨床 HIV 株を感染させて明らかなウイルス感染が認められた Thy/Liv NOD Scid マウスに中和抗体価を示す患者血清 IgG やヒト型化モノクローナル中和抗体を投与したところウイルス感染の阻止が認められた。

HIV-1 の感染増殖を制御する宿主細胞が産生する因子について種々の細胞株からのサンプル

ルをスクリーニングしたところ、HTLV-I でトランスフォームした CD4+ Th1 型の細胞株が産生する因子(YT#4)は、R5 HIV-1 の増殖を抑える 100k ダルトン以上の分子量をもつ因子と、X4 HIV-1 の増殖を抑える 50~100k ダルトンの分子量の因子を定常的に産生した。この HIV-1 抑制因子は、RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β を多く含むことから、これらの beta ケモカインが R5 HIV-1 阻止因子であることが示唆された。hu-PBL-SCID に R5 HIV-1 を感染させ、1 日目と 4 日目にマウスに濃縮した YT#4 因子を ip 接種するとウイルスの増殖が有為に阻害された。つまり YT#4 因子は in vivo でも効果を示すことが明らかにされた。一方、経口投与が可能な CXCR4 のアンタゴニストである KRH-1636 は、hu-PBL-SCID-spl においても X4 HIV-1 の感染増殖を抑制することを明らかにした。

モルモットの免疫応答解析システムの構築 (千葉) : モルモット単球と顆粒球の細胞表面分子に反応するモノクローナル抗体 13-2 が作製された。13-2 抗体の認識する抗原は 70% の単球で強く発現し、すべての顆粒球に弱い発現が見られた。単球・マクロファージ・B 細胞に反応する 20ED7 抗体は EA (によるモルモットリンパ球のロゼット形成を阻害することから、抗 Fc レセプター抗体であることが示唆された。

ネコの FIV 感染症系を用いたエイズ動物モデル (辻本、長谷川) : FIV 感染ネコにおいて、リンパ球のサブセットは、病期の進行とともに減少する傾向にあったが、特に CD4 陽性細胞数は比較的ばらつきが少なく、補助的なマーカーとして有用であった。また血漿中における FIV の RNA 量は、病期の進行とともに増加した。特に AIDS 期には著しく増加することが示され、リンパ球のサブセットと血漿中ウイルス量の変化は HIV と同様であることが判明した。

CXCR4 アンタゴニストの抗エイズ薬としての有用性の検討を行った。抗 CXCR4 モノクローナル抗体によるネコ CXCR4 発現細胞の蛍光強度は、T22 の添加により有意に低下したことから、T22 が抗 CXCR4 抗体と競合的に CXCR4 と結合することが示唆された。サブタイプ A、B、D に属する各臨床分離株の Kumi-1 細胞における増殖は、T22、T134、T140 のいずれを添加した場合にも、無添加のコントロールと比較し有意に抑制された。いずれのウイルス株においても、3 種類の CXCR4 アンタゴニストの中では T22 が最も高い FIV 増殖抑制効果を有していた。また、T22 の FIV 増殖抑制効果は、濃度依存的であった。AC 期の FIV 自然感染ネコに T140 を 3 週間投与し、血漿中ウイルス RNA 量の測定を 1 週間毎に行ったが、ウイルス量の減少は認められなかった。同時に血中 T140 濃度を測定したところ、血中濃度の上昇がほとんど認められなかったため、T140 は静脈内投与後速やかに分解されているものと予想された。そこで、T140 の水酸基をアミド基に置換した誘導体である TN14003 の投与を試みた。持続点滴を 4 週間継続し、ウイルス量を 1 週間毎に測定したが、血漿中ウイルス RNA 量の減少は認められなかった。TN14003 の血中濃度については現在検討中である。

次いで、膜融合阻害剤による FIV の増殖抑制効果について検討した。サブタイプ A に属する臨床分離株の Kumi-1 細胞における増殖は、C34、SSC34、SSC34(Nal)、SSC34(EK) のいずれを添加した場合にも、無添加のコントロールと比較して抑制されていた。しかし、最も効果の高かった誘導体である SSC34(EK) を添加した場合にも、その抑制率は 70% に留まり、その

他の薬剤を添加した場合の抑制率は 40-60%であった。

4. 考察

hu-Thy/Liv -NOD Scid マウスでは、hu-PBL-Scid マウスとは異なり、naive 細胞を有するマウス体内で HIV の感染増殖を再現できるようになった。したがって、これまでの hu-PBL-Scid マウスモデルで行うことができなかったリンパ球の分化や組織への移動を含めた多くの課題について、このモデルマウスの有用性が期待できる。実際に免疫学的に naive 細胞がマウスの生体内で存在することからこれまでのマウスモデルで不可能であった免疫学的な一次反応の解析が可能となり、マウスを用いたワクチン開発研究のモデルとしての意義を示唆した。

中和抗体などの液性因子などの抗ウイルス効果において、特に野生株に対する抗ウイルス効果が *in vivo* の系で測定できることが NOD scid マウスの大きな特長となっている。今回、HIV 臨床分離株を用い、ウイルス感染を *in vivo* で中和できるヒト型化抗体の同定を行うことができた。

hu-PBL-SCID の作製法として、従来の 1/3～1/6 量の PBMC (300 万個) を SCID マウス脾臓内に直接接種する方法を開発した(hu-PBL-SCID-spl)。この方法を用いると T 細胞の生着はマウス脾臓に限局することからマウス肝臓や肺での GVHD が回避され、しかも腹腔から感染させた R5 HIV-1 が増殖した。また、このマウスにおいて X4 HIV-1 を増殖させるためにはヒト IL-4 の投与が有効である。つまり、PBMC の spl 移植方法は、同じドナー由来の PBMC をもつ同一ロットの hu-PBL キメラマウスを多数作製する方法として優れることが明らかとなった。さらに hu-PBL-SCID-spl マウスでは、脾臓内に限局したヒト PBMC の生着が観察され、抗原感作樹状細胞(DC)を用いることにより外来抗原に対するヒト型の免疫応答を誘導することができる。今後、薬剤や因子の評価のみならず、ワクチンの HIV-1 感染防御誘導能の評価にも応用できる可能性がでてきた。

FIV 感染症の病態は臨床症状だけでなく、CD4 陽性細胞数やウイルス量といった臨床マーカーにおいても非常に HIV の病態と類似していることが確認された。このように FIV 感染症は、HIV 感染モデルとして有効であり、今後我々が計画している薬剤耐性を克服する新規治療法の開発をする上で FIV 感染症の系はきわめて有用であると考えられる。

FIV 感染症において今回用いた CXCR4 アンタゴニストの FIV 増殖抑制効果は、HIV に対する効果と同様に CXCR4 の競合拮抗作用によるものと考えられた。これらの CXCR4 アンタゴニストは、日本に分布する主要なサブタイプのいずれに対しても増殖抑制効果を有していたことから、日本における FIV 自然感染ネコを用いた *in vivo* の検討が可能であると考えられた。今回 FIV 感染ネコに対する CXCR4 アンタゴニストの投与を試みたが、血漿中ウイルス RNA 量の減少は得られなかった。その理由として、低分子ペプチドの体内における安定性が低かったと推察され、今後は体内において安定な誘導体の開発が必要であると考えられた。

また、FIV 感染症において膜融合阻害剤である C34 とその誘導体の FIV 増殖抑制効果を検討したが、高濃度で添加したにもかかわらず、そのウイルス増殖抑制能は低かった。C34 は HIV のエンベロープを基にデザインされた薬剤であり、今回の結果は FIV と HIV のエンベロープ

のアミノ酸配列の相違に起因するものと考えられた。抑制率は低かったものの、これらの薬剤が FIV 増殖抑制効果を示したことから、膜融合阻害剤の治療への応用について期待される。

5. まとめ

さまざまな改良を行うことによって、SCID マウスを用いた HIV 感染モデル系を作成することができた。ヒト PBMC またはヒト胸腺・肝臓移植 SCID マウスを用いることによって、抗ウイルス効果を有する製剤の評価を行うことが可能となった。SCID マウスの HIV 感染系において、中和抗体を有する患者血清、ヒト型化モノクローナル中和抗体、細胞由来液性因子、および CXCR4 アンタゴニストの抗ウイルス効果が認められた。

BCG ベクターワクチンの利用において有用なモルモットの免疫応答解析システムを作成した。

ネコの FIV 感染症系が、血中ウイルス量の推移およびケモカインレセプターの利用の点において、HIV 感染症とほぼ共通であることがわかった。CXCR4 アンタゴニストが FIV に対して増殖抑制効果を示すことが明らかとなり、その臨床応用のためのモデル系として利用できることが示された。

6. 研究発表

Hara T, Yoshino N, Takayama N, Minamitani M, Naganawa S, Ohkubo H, Takizawa M, Izumi Y, Kantake M, Suzuki S, Takano M, Kita T, Totani R, Nagai Y, Honda M, Nakasone T. Presence of multiple HIV type 1 subtypes among mothers and children in Japan. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 17, 569-75 (2001).

Hiroi T., Goto H., Someya K., Yanagita M., Honda M., Yamanaka N., Kiyono H. HIV mucosal vaccine: nasal immunization with rBCG-V3J1 induces a long term V3J1 peptide-specific neutralizing immunity in Th1- and Th2-deficient conditions. *J. Immunol*. 167, 5862-5867 (2001).

Chujoh Y, Matsuo K, Yoshizaki H, Nakasatomi T, Someya K, Okamoto Y, Naganawa S, Haga S, Yoshikura H, Yamazaki A, Yamazaki S, and Honda M. Cross-Clade Neutralizing Antibody Production against Human Immunodeficiency Virus Type 1 Clade E and B' Strains by Recombinant Mycobacterium bovis BCG-Based Candidate Vaccine. *Vaccine* 20, 797-804 (2001)

Song W, Yahara S, Maeda Y, Yusa K, Tanaka Y, Harada S. Enhanced infection of an X4 strain of HIV-1 due to capping and colocalization of CD4 and CXCR4 induced by capsianoside G, a diterpene glycoside. *Biochem Biophys Res Commun*. 283, 423-429 (2001).

Miura Y, Misawa N, Maeda N, Inagaki Y, Tanaka Y, Ito M, Kayagaki N, Yamamoto N, Yagita H, Mizusawa H, Koyanagi Y. Critical contribution of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) to apoptosis of human CD4+ T cells in HIV-

1-infected hu-PBL-NOD-SCID mice. *J Exp Med.* 193, 651-660 (2001).

Takasawa N, Ishii N, Higashimura N, Murata K, Tanaka Y, Nakamura M, Sasaki T, Sugamura K. Expression of gp34 (OX40 ligand) and OX40 on human T cell clones. *Jpn J Cancer Res.* 92, 377-82 (2001).

Shioda T, Nakayama EE, Tanaka Y, Xin X, Liu H, Kawana-Tachikawa A, Kato A, Sakai Y, Nagai Y, Iwamoto A. Naturally occurring deletional mutation in the C-terminal cytoplasmic tail of CCR5 affects surface trafficking of CCR5. *J Virol.* 75, 3462-3468 (2001).

Mori N, Morishita M, Tsukazaki T, Giam CZ, Kumatori A, Tanaka Y, Yamamoto N. Human T-cell leukemia virus type I oncoprotein Tax represses Smad-dependent transforming growth factor beta signaling through interaction with CREB-binding protein/p300. *Blood.* 97, 2137-2144 (2001).

Jacquot S, Macon-Lemaitre L, Paris E, Kobata T, Tanaka Y, Morimoto C, Schlossman SF, Tron F. B cell co-receptors regulating T cell-dependent antibody production in common variable immunodeficiency: CD27 pathway defects identify subsets of severely immuno-compromised patients. *Int Immunol.* 13, 871-6 (2001).

Baba E, Takahashi Y, Lichtenfeld J, Tanaka R, Yoshida A, Sugamura K, Yamamoto N, Tanaka Y. Functional CD4 T cells after intercellular molecular transfer of OX40 ligand. *J Immunol.* 167, 875-883 (2001).

Takahashi Y, Tanaka Y, Yamashita A, Koyanagi Y, Nakamura M, Yamamoto N. OX40 stimulation by gp34/OX40 ligand enhances productive human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol.* 75, 6748-57 (2001).

Hanon E, Goon P, Taylor GP, Hasegawa H, Tanaka Y, Weber JN, Bangham CR. High production of interferon gamma but not interleukin-2 by human T-lymphotropic virus type I-infected peripheral blood mononuclear cells. *Blood.* 98, 721-726 (2001).

Tanaka R, Yoshida A, Murakami T, Baba E, Lichtenfeld J, Omori T, Kimura T, Tsurutani N, Fujii N, Wang ZX, Peiper SC, Yamamoto N, Tanaka Y. Unique monoclonal antibody recognizing the third extracellular loop of CXCR4 induces lymphocyte agglutination and enhances human immunodeficiency virus type 1-mediated syncytium formation and productive infection. *J Virol.* 75, 11534-11543 (2001).

de Jong EC, Vieira PL, Schuitemaker JHN, Tanaka Y, Wierenga EA, Yazdanbakhsh M, Kapsenberg ML. Microbial compounds selectively induce Th1 cell-promoting or Th2 cell promoting dendritic cells in vitro with diverse Th cell polarizing signals. *J. Immunol* 168, 1704-1709 In press (2002).

Sato M, Toma H, Sugawara K, Etoh K, Shiroma Y, Kiyuna S, Takara M, Matuoka M, Yamaguchi K, Nakada K, Fujita K, Kojima S, Hori E, Tanaka Y, Kamihara S, Sato Y, and

Watanabe T. Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite antigen in polyclonal expansion of CD4+25+ HTLV-I-infected T-cells in human carriers of both HTLV-I and *S. stercoralis*. *Oncogene*. In press (2002).

Peter K. C. Goon, Emmanuel Hanon, Tadahiko Igakura, Yuetsu Tanaka, Jonathan N. Weber, Graham P. Taylor, and Charles R. M. Bangham. High frequencies of Th1 type CD4+ T-cells specific to HTLV-I Env and Tax proteins in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Blood*. In press (2002).

Goto, Y., Nishimura, Y., Mizuno, T., Endo, Y., Baba, K., Momoi, Y., Watari, T., Hasegawa, A., Tsujimoto, H. Quantification of viral ribonucleic acid in plasma of cats naturally infected with feline immunodeficiency virus. *Am. J. Vet. Res.* 61, 1609-1613. (2000).

Endo, Y., Nishimura, Y., Mizuno, T., Goto, Y., Watari, T., Hasegawa, A. and Tsujimoto, H. Inhibitory effect of stromal cell derived factor-1 on the replication of divergent strains of feline immunodeficiency virus in a feline T-lymphoid cell line. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 74, 303-314 (2000).

Mizuno, T., Goto, Y., Baba, K., Masuda, K., Ohno, K. and Tsujimoto, H. TNF-alpha-induced cell death in feline immunodeficiency virus-infected cells is mediated by the caspase cascade. *Virology* . 287, 446-455 (2001).

Mizuno, T., Goto, Y., Baba, K., Masuda, K., Ohno, K and Tsujimoto, H. Molecular cloning of feline tumor necrosis factor receptor type I (TNFR I) and expression of TNFR I and TNFR II in lymphoid cells in cats. *Eur. J. Immunogenetics*. In press (2002).

Fujino, Y., Mizuno, T., Masuda, K., Ohno, K., Satoh, H. and Tsujimoto, H. Assignment of the feline Fas (TNFRSF6) gene to chromosome D2p13-p12.2 by fluorescence in situ hybridization. *Cytogenet.Gen. Res.* In press (2002).

7. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|-----|
| 1) 特許取得 | 準備中 |
| 2) 実用新案登録 | 無し |
| 3) その他 | 無し |

平成13年度

エイズ医薬品等開発研究
重点研究報告書

平成14年9月10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