

平成 14 年度  
厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

## HIV 感染症の治療に関する研究

— 研究報告書 —  
(1/2)

平成 15 年 3 月

主任研究者 岡 慎一

### HIV 感染症の治療に関する研究

研究者名	分担	所属	役職
岡 慎一	主任研究者	国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター	部長
満屋 裕明	分担研究者	熊本大学医学部免疫病態学内科学第二	教授
滝口 雅文	分担研究者	熊本大学エイズ学研究センターウイルス制御分野	教授
松下 修三	分担研究者	熊本大学エイズ学研究センター病態制御分野	教授
栞原 健	分担研究者	国立大阪病院薬剤科	製剤主任
西村 浩一	分担研究者	京都桂病院呼吸器センター	部長
太田 康男	分担研究者	東京大学医学部感染症内科	助手
中村 哲也	分担研究者	東京大学医科学研究所感染免疫内科	助教授
安岡 彰	分担研究者	富山医科薬科大学医学部感染予防医学	助教授
松岡 雅雄	分担研究者	京都大学ウイルス研究所附属エイズ研究施設・感染免疫研究領域	教授
菊池 嘉	分担研究者	国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター	医長

## 目 次

## I. 総括研究報告

HIV 感染症の治療に関する研究(治療ガイドラインを含む) .....	9
主任研究者：岡 慎一 (国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 部長)	
業績一覧.....	13

## II. 分担研究報告

1 新しい抗 HIV2 薬の開発に関わる臨床研究 .....	21
分担研究者：満屋裕明 (熊本大学医学部免疫病態学内科学第二 教授)	
2 サルベージ療法に関する臨床研究 .....	26
分担研究者：松下修三 (熊本大学エイズ学研究センター 教授)	
3 HAART 治療後の患者の QoL 解析法の開発に関する臨床研究 - the Multidimensional Quality of Life Questionnaire for HIV/AIDS(MQoL-HIV) 日本語版の反応性(感度)に関する研究 .....	29
分担研究者：西村浩一 (京都桂病院呼吸器センター 部長)	
研究協力者：渡辺 恵 (国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター)	
4 プロテアーゼ阻害薬の血中濃度測定に関する臨床研究 .....	37
分担研究者：柴原 健 (国立大阪病院薬剤部 製剤主任)	
研究協力者：松下修三 <sup>1</sup> 、高田寛治 <sup>2</sup> 、芝田信人 <sup>2</sup> 、白阪琢磨 <sup>3</sup> 、上平朝子 <sup>3</sup> 、吉野宗宏 <sup>4</sup> 、山本政弘 <sup>5</sup> 、西野隆 <sup>6</sup> 、平林義弘 <sup>7</sup> 、照屋勝治 <sup>7</sup> 、土屋亮人 <sup>7</sup> 、寺門浩之 <sup>8</sup> 、山中克郎 <sup>9</sup> 、中井正彦 <sup>10</sup> 、山元泰之 <sup>11</sup> 、中村哲也 <sup>12</sup> 、味澤篤 <sup>13</sup> 、今村顕史 <sup>11</sup> 、平島由香 <sup>12</sup> ( <sup>1</sup> 熊本大学エイズ学研究センター病態制御分野、 <sup>2</sup> 京都薬科大学薬物動態学教室、 <sup>3</sup> 国立大阪病院免疫感染症科、 <sup>4</sup> 国立大阪病院薬剤部、 <sup>5</sup> 国立九州医療センター内科、 <sup>6</sup> 国立九州医療センター薬剤部、 <sup>7</sup> 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、 <sup>8</sup> 国立国際医療センター薬剤部、 <sup>9</sup> 国立名古屋病院内科、 <sup>10</sup> 国立名古屋病院薬剤科、 <sup>11</sup> 東京医科大学病院臨床検査医学科、 <sup>12</sup> 東京大学医科学研究所感染免疫内科、 <sup>13</sup> 東京都立駒込病院感染症内科、 <sup>14</sup> 東京都立駒込病院薬剤科)	

5	新規抗 HIV 薬の開発に関する臨床研究 .....	47
	分担研究者：松岡雅雄（京都大学ウイルス研究所感染免疫研究領域 教授）	
6	急性期 HIV 感染者に対する計画的治療中断療法(STI) .....	51
	分担研究者：岡 慎一（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 部長）	
	研究協力者：照屋勝治 <sup>1</sup> 、滝口雅文 <sup>2</sup> （ <sup>1</sup> 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター、 <sup>2</sup> 熊本大学エイズ学研究センター 教授）	
7	治療ガイドラインの作成 .....	54
	分担研究者：太田康男（東京大学医学部附属病院 助手）	
	研究協力者：森澤雄司 <sup>1</sup> 、中村哲也 <sup>2</sup> （ <sup>1</sup> 東京大学医学部附属病院 助手、 <sup>2</sup> 東京大学医科学研究所 助教授）	
8	治療の有効性の評価法の開発に関わる臨床研究 .....	60
	分担研究者：滝口雅文（熊本大学エイズ学研究センター・ウイルス制御分野 教授）	
	研究協力者：富山宏子 <sup>1</sup> 、岡 慎一 <sup>2</sup> （ <sup>1</sup> 熊本大学エイズ学研究センター・ウイルス制御分野 助手、 <sup>2</sup> 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 部長）	
9	治療ガイドラインの作成（1）抗 HIV 薬選択の実際（2）免疫再構築症候群について .....	64
	分担研究者：中村哲也（東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科 助教授）	
10	治療成績の評価 - d4T による高乳酸血症の評価- .....	67
	分担研究者：安岡 彰 <sup>1,2</sup> （ <sup>1</sup> 富山医科薬科大学感染予防医学 助教授、 <sup>2</sup> 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター）	
	共同研究者：矢崎博久、立川夏夫、本田美和子、照屋勝治、源河いくみ、菊池 嘉、木村 哲、岡 慎一（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター）	
11	新薬による治療 .....	71
	分担研究者：菊池 嘉（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター病棟 医長）	

# I. 総括研究報告

## HIV 感染症の治療に関する研究(治療ガイドラインを含む)

主任研究者：岡 慎一（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター部長）

### 研究要旨

この研究班は、治療の現状と問題点を整理し、臨床研究であるという基本に沿って[in vitro, ex vivo, in vivo, evaluation]の4つの柱を立て行った。1つ目の柱「in vitro」研究は、臨床応用に近いレベルにある新薬開発である。近い将来この班で報告のあった薬剤が、臨床現場に現れてくる予定である。2つ目の柱[ex vivo]研究は、診療や臨床研究をより科学的にサポートできる医療技術開発である。薬剤血中濃度測定や免疫系の解析がこの中に入るが、この中から世界的にも新しい知見が生まれつつある。3つ目の柱[in vivo]研究は、実際の診療情報のうち、日本人での治療成績のまとめや副作用など問題点の整理と、新しい治療法の開発のための臨床研究である。4つ目の柱[evaluation]は、治療により実際に HIV 感染者の生活の質が改善されているかどうかを科学的に評価することと、得られた知見を盛り込んだ治療ガイドラインを作成することである。臨床研究は、3年という研究班の期間に完結終了できるものはむしろ少ない。しかし、個々の課題に関しては、いずれも3年間で順調な進展を得られたと考えている。

### 分担研究者

- 満屋裕明（熊本大学医学部免疫病態学内科学第二教授）  
 滝口雅文（熊本大学エイズ学研究センターウイルス制御分野教授）  
 松下修三（熊本大学エイズ学研究センター病態制御分野教授）  
 榎原 健（国立大阪病院薬剤科製剤主任）  
 西村浩一（京都桂病院呼吸器センター部長）  
 太田康男（東京大学医学部感染症内科助手）  
 中村哲也（東京大学医科学研究所感染免疫内科助教授）  
 安岡 彰（富山医科薬科大学医学部感染予防医学助教授）  
 松岡雅雄（京都大学ウイルス研究所附属エイズ研究施設・感染免疫研究領域教授）  
 菊池 嘉（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター医長）

### A. 研究目的

HIV 感染症に対する治療は進歩したとはいえ、完成されたといえる段階ではない。本研究の目的は、現在の治療法をさらに改善し、よりよい治療法を確立していくことにある。この目的の達成のため、本研究は4部門（*in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*, *evaluation*）に分けて行った。

### B. 研究方法

*in vitro* は満屋・松岡が担当した。HIV-1 が耐性を発現しにくい薬剤、発現しても他薬剤との交差耐性を有しない新規の PIs、CCR5 阻害剤、融合阻害剤の前臨床・臨床開発を進めるとともに、その基礎となるウイルス学・酵素学・細胞生物学・薬理的な基礎研究を進め、各阻害剤をプローブとして HIV 感染症の発生病理の解析を併せて行った。

**ex vivo** は榎原が血中濃度測定、滝口がCTL測定法の開発を担当した。榎原は、多数の日本人血中濃度を測定し、欧米データと比較した。滝口は、テトラマーを20種類に増やし、HIV特異的CD8細胞を綿密に解析した。

**in vivo** は、岡、菊池、安岡、松下が担当した。先駆的治療としてIL-2を用いた免疫療法（菊池）と急性期感染者に対するSTI療法（岡）を行った。副作用の集計としてLipodystrophyの診断基準作成（岡）は終了し、今年度は高乳酸血症を解析した（安岡）。サルベージに至る要因を解析し、よりpotencyの高い治療法の指標として高感度provirus測定やCD4<sup>+</sup>Ki67<sup>+</sup>(%)を用いたリンパ球のturnover解析を臨床応用した（松下）。

**evaluation** は、西村がQoLを太田と中村がガイドライン作成を行った。健康関連QoLの調査は、ACCおよび全国8ヶ所のブロック拠点病院で行われ、200人以上について3年間で2回の調査を行った。治療ガイドラインは、昨年度までのものに加え、治療開始の考え方、薬剤耐性、免疫再構築などの項目を盛り込んだ。また、今年度より急増する不法滞在外国人への医療のあり方を検討した（岡）。

#### (倫理面への配慮)

IL-2国際臨床試験（H11-J-95）、QoL調査（H12-27）、Lipodystrophy調査（H12-28, H13-40）、急性期患者に対するSTI臨床試験（H13-10）、NFV-HAARTの解析（H13-70）、耐性検査法の開発（H13-80）は、国立国際医療センターもしくは国立大阪病院の倫理委員会/受託審査委員会の承認を得た。国立国際医療センターにおける臨床研究は、すべて文書による同意を得ている。また、すべての研究結果において、個人が特定できるような情報は省いた。

### C 研究結果

**in vitro** hydroxyethylamine dipeptide isostereを含む新規のPIsであるTYA5、TYB5について、その抗HIV活性と耐性発現の様式を検討した。TYA5、TYB5は共に高い抗HIV活性を示し、既存のPIs全てに対して交差耐性を認めなかった（満屋）。CCR5阻害剤の研究では、今回、プロトタイプのE913よりも薬理動態に優れ、抗HIV活性も約100倍強力である新規spirodiketopiperazine誘導体（AK602）を見出した。AK602はE913と同様に既

存の抗HIV剤（RTIs, PIs）と全く交差耐性を認めず、さらに動物モデル(hu-PBMC-NOD-SCIDマウス)の系でも強力な抗HIV活性を示した（血中ウイルスレベルが2log減少）。さらに<sup>3</sup>H-ラベル化合物を用いた検討でAK602は非常に強力なCCR5に対する結合親和性（K<sub>D</sub>値: ~3nM）を持ちながら、ケモカイン（RANTES）の生理的作用にはわずしか影響を与えない結合様式をとることを示した（満屋）。融合阻害薬では、gp41由来ペプチドN36, C34, SC34の3種類について抗HIV活性と耐性誘導に関する検討を行った（松岡）。

**ex vivo** 薬剤血中濃度測定から、NFVの血中濃度は、日本人の方が欧米人より有意に高く副作用出現率も高いことが、EFVについても日本人の血中濃度は高い傾向を示し、精神神経系副作用が発現している人の血中濃度は発現していないひとに比べ高いことが示された。また、血中濃度の高い人の方が、中断後の耐性出現に関係していた（榎原）。20種類のテトラマーによりCTLが定量的に解析できる点、日本人の80%以上をカバーできる点が特記される。また、HIVを認識するeffector細胞は、CD27<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>細胞であることがわかった（滝口）。

**in vivo** IL-2による免疫賦活療法は、3施設で24名が参加した。6ヶ月間の集中的な免疫賦活により、CD4は24ヶ月以上高い数値が維持されることがわかってきた（菊池）。急性期にSTI療法に参加した26名中6名は既に5回の治療中断を終了し観察期間に入っているが、4名はその後のウイルス量が5000コピー以下に抑えられていた。これ患者においては、specific CD4の増加とCTLの増加を伴っていた（岡、滝口）。HAARTの副作用に関する検討では、d4Tにより20.4%に高乳酸血症が、1.4%で重篤な症状を伴った。この頻度は当初予想していたものより高かった（安岡）。高感度provirus(pDNA)測定法の開発により、より強力なHAARTを行うとpDNAも減少し、CD4の増加につながることを示した。このような状況ではリンパ球のturnoverも低下していた（松下）。

**evaluation** 12年度にMQoL-HIV調査を全国規模で約400名の調査を行ったが、このうちの200名については16ヶ月の間隔を置いてもう一度調査することができた。2回の調査でスコアに変化がなかったのは6名3%であった。前回調査でスコアに大きな影響を与えた精神心理学的評価は、変化量

を見ても単相関係数で中等度の相関を見た(西村)。治療ガイドラインについては、特にウイルス量が多い場合の薬剤選択につき、通常のガイドラインより一步踏み込み具体的な併用療法についても記載した。また、治療の失敗に結びつくことの多い免疫再構築症候群につき、その診断法と対処法につきて記載を加えた(中村)。なお、本研究班による治療ガイドラインの最終稿は本年3月発行予定である(太田)。

不法滞在外国人へのHIV医療に関し、本国との協力は不可欠である。本年度は、ミャンマーに的を絞り日本での対応、帰国後の医療の提供につきミャンマー側の医師との連携を作った(岡)。

#### D. 考察

新薬開発に関しては、いずれもそれらの耐性出現の機序まで解析は終わっている。また、特に特記すべきは、CCR5阻害剤において免疫系への影響の少ないものが見いだされたことにある。今後のこの機序での新薬開発の発展を期待させる。耐性ウイルスの出現から逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬のみでは、やや手詰まりになりかけていた治療現場において、この意味づけは大きいと考えられる。

薬剤血中濃度測定が、軌道に乗ってきたことも、より副作用の少ない有効な治療を科学的に行っていく上では大きな進歩である。今後より多くの施設で薬剤モニターが行えるよう整備が必要であろう。滝口らが作成した20種に及ぶテトラマー解析は、日本人のHLA拘束性のあるCTL測定を可能にした点で、大きな進歩である。また、これらを用いたより詳しい解析から、HIV特異的CD8のphenotypeが明らかになってきた点は、非常に新しい知見である。

免疫賦活療法も順調である。IL-2による免疫賦活の持続期間が予想以上に長いこと、STI療法による免疫賦活が確認され、治療中断後にも確かにウイルスを抑制できることなどが示された。今後の経過観察結果が期待される。

最終的には、これらの結果がガイドラインに盛り込まれ、より患者のQoLを高める治療法の開発されることが期待されるが、その最終ゴールまでには、さらなる臨床研究の継続が必要であろう。また、途上国のHIV治療がWHO主導で始まるうとしているが、国内に生活する不法滞在者の治療をどうするかという点も今後の課題であろう。

#### E. 結論

治療に関する研究は、3年という研究班の期間に完結終了できるものはむしろ少ない。しかし、個々の課題に関しては、いずれも3年間で順調な進展を得られたと考えている。特に、新薬開発、ex vivoでの評価系の開発、先駆的治療としての免疫賦活療法などは、順調に経過しており、当初の目標は十分に達成したと思われる。新薬開発については、国際的にも注目されているものが多く、臨床応用された場合の貢献度は大きい。Ex vivoでの評価系(テトラマーによるCTLの測定とeffector細胞の同定)の開発も、世界的に新しい知見を含んでいる。新薬開発は、今後も続けられるべきものであろう。先駆的治療に関する試みは、次の3年である程度の成果が見えてくるとと思われる。これらの治療法の評価に、ex vivo評価を加えることにより、単に臨床評価を見るだけの場合に比べ、より密度の濃い臨床試験になっていくと思われる。HIV感染症の治療に関する研究班として、よりよい治療法の開発を目的として4部門(in vitro, ex vivo, in vivo, evaluation)に分け研究を行った。継続中の研究も少なくないが、いずれの課題においても倫理的配慮のもと行われ、順調に一定以上の成果は得られている。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

別添

#### H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

- 特願 2000-137975  
国際特許分類 C07H 19/00  
発明の名称 4'-C-エチニルピリミジン化合物
- 特願 2001-079611  
国際特許分類 C07D255/00  
発明の名称 トリアザスピロ [5, 5] ウンデカン誘導体を有効成分とする HIV 感染の予防および/または治療剤
- US Patent Application No. 09/720,276  
DHS Reference E-200-98/3  
International Patent Application No. PCT/US99/14119  
"Fitness assay and associated methods"
- 特願 2000-137982  
発明の名称 4'-C-エチニルプリンヌクレオチド



5. 特願 2002-038078  
発明の名称 4'-C-シアノ-2'-デオキシプリンヌ  
クレトチド
6. 特願 2001-297963  
発明の名称 抗 HIV 剤

## 業績一覽

研究発表 (2002年 - in press)

## 主任研究者

岡 慎一

1. The HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults. *Lancet* 361: 726-35, 2003.
2. Watanabe M, Nishimura K, Kimura S, and **Oka S**. A discriminative study of health-related quality of life assessment in HIV-1 infected persons living in Japan using the Multidimensional Quality of Life Questionnaire for Persons with HIV/AIDS. *Int J STD AIDS* 2003 (in press)
3. Yamamoto Y, Teruya K, Katano H, Niino H, Yasuoka A, Kimura S., and **Oka S**. Rapid progressive human herpes virus 8-associated solid lymphoma in a patient with AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Leuk Lymphoma* 2003 (in press)
4. Matsuoka-Aizawa S, Sato H, Hachiya A, Tsuchiya K, Takebe Y, Gatanaga H, Kimura S, and **Oka S**. Isolation and molecular characterization of a nelfinavir (NFV)-resistant human immunodeficiency virus type 1 that exhibits NFV-dependent enhancement of replication. *J Virol* 77: 318-327, 2003.
5. Tsuchiya K, Matsuoka-Aizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Tachikawa N, Genka I, Teruya K, Kimura S, and **Oka S**. Primary nelfinavir (NFV)-associated resistance mutations during a follow-up period of 108 weeks in protease inhibitor naïve patients treated with NFV-containing regimens in an HIV clinic cohort. *J Clin Virol* 2003 (in press)
6. Yamaguchi T, Hashimoto S, **Oka S**, Yoshizaki K, Kimura S, Fukutake K, and Shirasaka T. Physical condition and activity of daily living among HIV-infected patients through blood products in Japan. *J Epidemiol* 12: 383-393, 2002.
7. Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A, and **Oka S**. Serious bradyarrhythmia that was possibly induced by lopinavir/ritonavir in 2 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 35: 488-490, 2002
8. **Oka S**, Yasuoka A. Current status of HIV infection in the AIDS Clinical Center. *Intern Med* 41: 58-59, 2002.
9. Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, Daikoku M, Yano M, Kikuchi Y, Yasuoka A, Kimura S, and **Oka S**. Influence of HIV-1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clin Infect Dis* 34: 379-385, 2002

10. Fukuda K, Sobao Y, Tomiyama H, **Oka S**, and Takiguchi M. Functional expression of the chemokine receptor CCR5 on virus epitope-specific memory and effector CD8+ T cells. *J Immunol* 168: 2225-2232, 2002.
11. Fukuda K, Tomiyama H, Wasi C, Matsuda T, Kusagawa S, Sato H, **Oka S**, Takebe Y, and Takiguchi M. Cytotoxic T cell recognition of HIV-1 cross-clade and clade-specific epitopes in HIV-1-infected Thais and Japanese. *AIDS* 16: 701-711, 2002.

## 分担研究者

満屋裕明

1. Yoshimura, K., Kato, R., Kavlick, M.F., Nguyen, A., Maroun, V., Maeda, K., Hussain, K.A., Ghosh, A.K., Erickson, J., and **Mitsuya, H**. UIC-94003: a potent protease inhibitor (PI) that inhibits multi-PI-resistant HIV-1 replication in vitro. *J Virol* 76: 1349-1358, 2002.
2. Iga, M., Okayama, A., Stuver, S., Matsuoka, M., Mueller, N., Aoki, M., **Mitsuya, H**, Tachibana, N., and Tsubouchi, H. Genetic evidence of transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 between spouses. *J Infect Dis* 185: 691-695, 2002.
3. Gatanaga, H., Suzuki, Y., Tsang, H., Yoshimura, K., Kavlick, M.F., Mardy, S., Gorelick, R.J., Tang, C., Summers, M.F., and **Mitsuya, H**. Amino acid substitutions in non-cleavage sites of the gag region are indispensable for high level HIV-1 resistance to protease inhibitors. *J Biol Chem* 277: 5952-5961, 2002.
4. Nosaka, K., Miyamoto, T., Sakai, T., **Mitsuya, H**, Suda, T., and Matsuoka, M. Mechanism of hypercalcemia in adult T-cell leukemia: Overexpression of RNAK ligand on adult T-cell leukemia cells. *Blood* 99: 634-640, 2002.
5. Horikawa, K., Kawaguchi, T., Ishihara, S., Nagakura, S., Hidaka, M., Kagimoto, T., **Mitsuya, H**, and Nakakuma, H. Frequency detection of T cells with mutations of the hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase gene in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 99: 24-29, 2002.
6. Miyakawa, T., Obaru, K., Maeda, K., Harada, S., and **Mitsuya, H**. Identification of amino acid residues critical for LD78b (a variant of human macrophage inflammatory protein-1a) binding to CCR5 and inhibition of R5 HIV-1 replication. *J Biol Chem* 277: 4649-55, 2002.

7. Uneda, S., Hata, H., Matsuno, F., Harada, N., Nagasaki, A., Mitsuya, Y., and **Mitsuya, H.** A nitric synthase inhibitor, N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) has anti-angiogenic effects on extramedullary plasmacytoma. *Brit J Haematol* 2002 (in press)
8. Egron, D., Périgaud, C., Gosselin, G., Aubertin, A.M., Gatanaga, H., **Mitsuya, H.**, Zemlicka, J., and Imbach, J.L. Increase of the adenallene anti-HIV activity in cell culture using its bis(*t*BuSATE) phosphotriester derivative. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12: 265-6, 2002.
9. Kudo, H., Matsuoka, T., **Mitsuya, H.**, Nishimura, Y., and Matsushita, S. Cross-linking HLA-DR molecules on Th1 cells induces anergy in association with increased levels of Rap 1 and cyclin-dependent kinase inhibitor p27<sup>Kip1</sup>. *Immunol. Lett.* 81: 149-55, 2002.
10. Wang, R., Corbett, T.H., Cheng, Y.C., Drach, J.C., Kern, E., **Mitsuya, H.**, and Zemlicka, J. L-Tryptophanyl phosphoramidates as prodrugs of synaderol and its *E*-isomer: Synthesis and biological activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12: 2467-2470, 2002.

#### 滝口雅文

1. Hossain MS., Tomiyama H., Inagawa T., Ida S., Oka S., and **Takiguchi M.** Identification and characterization of HLA-A\*3303-restricted, HIV-1 Pol- and Gag-derived cytotoxic T cell epitopes. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* in press.
2. Ueno T., Tomiyama H., **Takiguchi M.** Single T cell receptor-mediated recognition of an identical HIV-derived peptide presented by multiple HLA class I molecules. *J. Immunol.* 169; 4961-4969, 2002.
3. Tomiyama H., Akari H., Adachi A., and **Takiguchi M.** Different effects of Nef-mediated HLA class I down-regulation on HIV-1-specific CD8<sup>+</sup> T cell cytokine activity and cytokine production. *J. Virol.* 76; 7535-7543, 2002.
4. Tomiyama H., Matsuda T., and **Takiguchi M.** Differentiation of human CD8<sup>+</sup> T cells from a memory to memory/effector phenotype. *J. Immunol.* 168; 5538-5550, 2002.
5. Fukada K., Sobao Y., Tomiyama H., Oka S., **Takiguchi M.** Functional expression of the chemokine receptor CCR5 on virus epitope-specific memory and effector CD8<sup>+</sup> T cells. *J. Immunol.* 168; 2225-2232, 2002.

#### 松下修三

1. Koito A., Kameyama Y., Cheng-Mayer C., **Matsushita S.** Susceptibility of mink (Mustel vison)-derived cells to replication by human immunodeficiency virus type-1. *J. Virol.*, 2003. (in press)
2. Koito A., Shigekane H., and Matsushita S. Ability of small animal cells to support the postintegration phase of human immunodeficiency virus type-1 replication. *Virology* 305;181-191, 2003.
3. Wang F.X., Kimura T., Nishihara K., Yoshimura K., Koito A., and **Matsushita S.** Emergence of autologous neutralization-resistant variants from preexisting human immunodeficiency virus (HIV) quasi species during virus rebound in HIV type 1-infected patients undergoing highly active anti-retroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 185;608-17, 2002.
4. **Matsushita S.**, Kimura T., Wang F.X., Kim J.R., Koito A., and Yoshimura K. Reconstitution of autologous isolate neutralizing antibodies under HAART and emergence of neutralization escape mutants in vivo. XIV International AIDS Conference 2002 (ed. Monduzzi Editore), 159-167, 2002.
5. **Matsushita S.**, and Kimura, T. Advance in treatment strategy and immune reconstruction against HIV-1 infection. *Microbiol. Immunol.* 46;231-239, 2002.

#### 柴原 健

今回の研究に関してはなし

#### 西村浩一

1. **Nishimura K.**, Izumi T, Tsukino M, Oga T on behalf of the Kansai COPD Registry and Research Group in Japan. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 121: 1434-1440. 2002.
2. Nakatsu M, Hatabu H, Morikawa K, Uematsu H, Ohno Y, **Nishimura K.**, Nagai S, Izumi T, Konishi J, Itoh H. Large coalescent parenchymal nodules in pulmonary sarcoidosis: "sarcoid galaxy" sign. *AJR.* 178: 1389-1393. 2002.

3. Oga T, **Nishimura K**, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Mishima M. Relationship between different indices of exercise capacity and clinical measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*. 31: 374-81. 2002.
4. Oga T, **Nishimura K**, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Comparison of the responsiveness of different disease-specific health status measures in patients with asthma. *Chest*. 122: 1228-1233. 2002.
5. Oga T, **Nishimura K**, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Ikeda A, Mishima M. Health status measured with the CRQ does not predict mortality in COPD. *Eur Respir J*. 20: 1147-1151. 2002.
6. Tsukino M, **Nishimura K**, McKenna SP, Ikeda A, Hajiro T, Zhang M, Izumi T. Change in generic and disease-specific health-related quality of life during a one year period in patients with newly-detected chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 69: 513-520. 2002.
7. Oga T, **Nishimura K**, Tsukino M, Hajiro T, Sato S, Ikeda A, Hamada C, Mishima M. Longitudinal changes in airflow limitation and airway hyperresponsiveness in patients with stable asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 89: 619-625. 2002.
8. Oga T, **Nishimura K**, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in COPD: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 167: 544-549. 2003.
9. Oga T, **Nishimura K**, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. A comparison of the responsiveness of different generic health status measures in patients with asthma. *Qual Life Res*. [in press]
10. Oga T, **Nishimura K**, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD. *Chest*. [in press]

#### 太田康男

今回の研究に関してはなし

#### 中村哲也

今回の研究に関してはなし

#### 安岡 彰

主任研究者に含まれる

#### 松岡雅雄

1. Otaka A, Nakamura M, Nameki D, Kodama E, **Matsuoka M**, Uchiyama S, Nakamura S, Nakano H, Tamamura H, Kobayashi Y, Matsuoka M, Fujii N. Remodeling of gp41-C34 peptide leads to highly effective inhibitors of the fusion of HIV-1 with target cells. *Angew Chem Int Ed Eng*. 41: 2937-2940, 2002.

#### 菊池 嘉

主任研究者に含まれる。



## II. 分担研究報告

## 1

## 新しい抗 HIV2 薬の開発に関わる臨床研究

分担研究者：満屋裕明（熊本大学医学部免疫病態学内科学第二 教授）

## 研究要旨

我々はこれまで、多剤併用療法中に逆転写酵素に起こる一群のアミノ酸変異（A62V, V75I, F77L, F116Y, および Q151M）が HIV-1 に多剤耐性（MDR）を付与することを明らかにしてきたが、今回は primary mutation（HIV-1<sub>Q151M</sub>）出現の機序についてウイルス学的・酵素学的な検討を加えた。HIV-1<sub>Q151M</sub> 変異は、増殖能が低下した中間体 HIV-1<sub>Q151L</sub> を介する経路、もしくは 2 塩基置換が同時に起こる経路により出現すると考えられた。治療中での HIV-1<sub>Q151M</sub> 変異の出現頻度が比較的 low、かつ比較的長期の加療後に出現する理由はこのような HIV の特性によるものと考えられた。他方、これまで我々が同定した逆転写酵素阻害剤（RTIs）である 4' -ethynyl-2' -deoxynucleoside (dN) 誘導体、及び methylenecyclopropane ヌクレオシド系逆転写阻害剤（NRTIs）（QYL compounds）に関する酵素学的解析を行い、これら RTIs の阻害機構を検討した。我々は以前から、プロテアーゼ阻害剤（PIs）の開発を進めてきたが、今回多剤耐性臨床株を含む広いスペクトラムの HIV-1 に対して既存の PI と同等あるいはそれ以上の高い抗 HIV 活性を示す新規の PIs である TYA5、TYB5 を同定した。TYA5、TYB5 は共に既存の PIs 全てに対して交差耐性を認めず、耐性発現の遅延も示されたことから TYA5 と TYB5 及びそれらの誘導体が耐性 HIV に対する治療剤候補となる可能性が考えられた。また、昨年報告した UIC-94003/TMC126 の誘導体として、経口吸収性に優れた UIC-96017/TMC114 の開発も行った。他方、種々の PIs に対する高度耐性 HIV を試験管内で誘導して耐性発現の機序を検討したところ、プロテアーゼ部分の複数のアミノ酸変異に加えて、多彩な変異がプロテアーゼの基質である Gag 部分に見いだされた。観察された変異の中で、L75R, H219Q, R409K, E468K 置換が PI 耐性 HIV の PI 存在下での増殖に特に重要であることを明らかにした。

既存の抗 HIV 剤と異なる作用点を有する CCR5 阻害剤についての研究も進めているが、今回、プロトタイプの E913 よりも薬理動態に優れ、抗 HIV 活性も約 100 倍強力である新規 SDP 誘導体（AK602）を見出した。AK602 は E913 と同様に既存の抗 HIV 剤（RTIs, PIs）と全く交差耐性を認めず、さらに動物モデル(huPBL-NOD-SCID マウス)の系でも強力な抗 HIV 活性を示した。さらに <sup>3</sup>H-ラベル化合物を用いた検討で AK602 は非常に強力な CCR5 に対する結合親和性を持ちながら、ケモカイン（RANTES）の生理的作用にはわずかしき影響を与えない結合様式をとることを示した。以上、今回は *in vitro/in vivo* (huPBL-NOD-SCID マウス) で極めて高い抗 HIV 活性を示す化合物を見出すと共に、より基礎的な検討を加え、CCケモカイン-CCR5 相互作用を抑制しない CCR5 阻害剤の開発が可能であることを初めて示した。

今後は、RTIs, PIs, および CCR5 阻害剤に対する薬剤耐性機序の解明を続けると共に、開発中の各種化合物について、抗 HIV 活性を加え、薬理動態に優れた新規化合物の開発をさらに続け、臨床試験、臨床応用を目指す。



## A. 研究目的

HIV-1が逆転写酵素阻害剤 (RTIs)とプロテアーゼ阻害剤 (PIs)の両剤に対して耐性を獲得し、その多くが交叉耐性であって治療に抵抗するという問題は臨床・基礎医学の分野で避けて通ることのできない最重要課題となっている。本研究では、HIV-1が耐性を発現しにくい薬剤、発現しても他薬剤との交差耐性を有しない新規のPIsおよびCCR5阻害剤の前臨床・臨床開発を進めるとともに、その基礎となるウイルス学・酵素学・細胞生物学・薬理学的な基礎研究を進め、各阻害剤をプローブとしてHIV感染症の発生病理の解析を併せて行った。

## B. 研究方法

新規薬剤の抗HIV活性をMTT assayおよびp24 assayにより評価した。また、試験管内での薬剤耐性株の誘導を試み、その機序についてウイルス学、酵素学、結晶解析学的検討を進めた。

### (倫理面への配慮)

献血由来のヒト単核球を用いたが、ドナーの特定は全てコードで行われ、かつ開示されず、また個人の遺伝情報などを取得する目的での実験は一切行っていない。

## C. 研究結果

我々はこれまで、多剤耐性HIV変異株を同定、解析してきたが、今回はprimary mutation (HIV-1<sub>Q151M</sub>)出現の機序についてウイルス学的・酵素学的な検討を加えた。HIV-1<sub>Q151M</sub>変異は、増殖能が低下した中間体HIV-1<sub>Q151L</sub>を介する経路、もしくは2塩基置換が同時に起こる経路により出現することを示した。他方、これまで我々が同定した新規RTIsである4'-ethynyl-2'-dN誘導体、及びmethylenecyclopropane NRTIs (QYL compounds)に関する酵素学的解析を行い、それらの逆転写酵素活性の阻害機構を示した。

hydroxyethylamine dipeptide isostereを含む新規のPIsであるTYA5、TYB5について、その抗HIV活性と耐性発現の様式を検討した。TYA5、TYB5は共に高い抗HIV活性を示し、既存のPIs全てに対して交差耐性を認めなかった。耐性変異株誘導実験では、TYA5、TYB5は共に既存阻害剤であるサキナビル (SQV)、アンブレナビル (APV)に比べ

で耐性発現の遅延が示された。他方、昨年報告したUIC-94003/TMC126の誘導体であり、経口吸収性に優れたUIC-96017/TMC114の開発を行った。また、種々のPIsに対する高度耐性HIVの耐性発現の機序を検討し、プロテアーゼ部分の複数のアミノ酸変異に加えて、多才な変異がGag部分に見いだされ、特にL75R, H219Q, R409K, E468K置換がPI耐性HIVのPI存在下での増殖に重要であることを明らかにした。

既存の抗HIV剤と異なる作用点を有するCCR5阻害剤の研究を進めているが、今回、プロトタイプのE913よりも薬理動態に優れ、抗HIV活性も約100倍強力である新規SDP誘導体 (AK602)を見出した。AK602はE913と同様に既存の抗HIV剤 (RTIs, PIs)と全く交差耐性を認めず、さらに動物モデル (huPBL-NOD-SCID マウス)の系でも強力な抗HIV活性を示した (血中ウイルスレベルが2log減少)。さらに<sup>3</sup>H-ラベル化合物を用いた検討でAK602は非常に強力なCCR5に対する結合親和性 (K<sub>D</sub>値: ~3nM)を持ちながら、ケモカイン (RANTES)の生理的作用にはわずかししか影響を与えない結合様式をとることを示した。

## D. 考察

今回示されたHIV-1<sub>Q151M</sub>出現機序の特性により、これまで不明であった治療中でのHIV-1<sub>Q151M</sub>変異の出現頻度が比較的low、かつ比較的長期の加療後に出現する理由が明らかになった。他方、TYA5とTYB5及びそれらの誘導体はその強力な抗HIV活性と耐性発現の遅延から薬剤耐性HIV感染症患者に対する治療薬としての可能性が考えられた。一方、CCR5阻害剤については*in vitro/in vivo* (huPBL-NOD-SCID マウス)で極めて高い抗HIV活性を示す化合物を見出すと共に、より基礎的な検討を加え、CCケモカイン-CCR5相互作用を抑制しないCCR5阻害剤の開発が可能であることを初めて示した。

## E. 結論

現在の抗ウイルス療法における問題点である耐性ウイルスの出現に対する解決法として、今回我々は多剤耐性HIV変異株の出現機序を明らかにする一方、交差耐性のない新規のPIs、さらには新しいクラスのCCR5阻害剤の同定および解析を行った。そのうちの幾つかが前臨床・臨床試験の

準備段階にある。今後も現在開発中の各種化合物について抗 HIV 活性に加え更に薬理的動態に優れた化合物の開発を続け、臨床応用を実現すると共に、そうした新規の阻害剤をプローブとして HIV 感染の病理病態の基礎的理解を深める。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### ① 論文発表

1. Yoshimura, K., Kato, R., Kavlick, M.F., Nguyen, A., Maroun, V., Maeda, K., Hussain, K.A., Ghosh, A.K., Erickson, J., and Mitsuya, H. A potent human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, UIC-94003 (TMC-126), and selection of a novel (A28S) mutation in the protease active site. *J. Virol.* 76: 1349-1358, 2002.
2. Iga, M., Okayama, A., Stuver, S., Matsuoka, M., Mueller, N., Aoki, M., Mitsuya, H., Tachibana, N., and Tsubouchi, H. Genetic evidence of transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 between spouses. *J. Infect. Dis.* 185: 691-695, 2002.
3. Miyakawa, T., Obaru, K., Maeda, K., Harada, S., and Mitsuya, H. Identification of amino acid residues critical for LD78b (a variant of human macrophage inflammatory protein-1a) binding to CCR5 and inhibition of R5 HIV-1 replication. *J. Biol. Chem.* 277: 4649-55, 2002.
4. Gatanaga, H., Suzuki, Y., Tsang, H., Yoshimura, K., Kavlick, M.F., Mardy, S., Gorelick, R.J., Tang, C., Summers, M.F., and Mitsuya, H. Amino acid substitutions in non-cleavage sites of the gag region are indispensable for high level HIV-1 resistance to protease inhibitors. *J. Biol. Chem.* 277: 5952-5961, 2002.
5. Horikawa, K., Kawaguchi, T., Ishihara, S., Nagakura, S., Hidaka, M., Kagimoto, T., Mitsuya, H., and Nakakuma, H. Frequency detection of T cells with mutations of the hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase gene in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 99: 24-29, 2002.
6. Nosaka, K., Miyamoto, T., Sakai, T., Mitsuya, H., Suda, T., and Matsuoka, M. Mechanism of hypercalcemia in adult T-cell leukemia: overexpression of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand on adult T-cell leukemia cells. *Blood* 99: 634-640, 2002.
7. Nagakura, S., Ishihara, S., Dunn, D.E., Nishimura, J., Kawaguchi, T., Horikawa, K., Hidaka, M., Kagimoto, T., Eto, N., Mitsuya, H., Kinoshita, T., Young, N.S., and Nakakuma, H. Decreased susceptibility of leukemic cells with PIG-A mutation to natural killer cells in vitro. *Blood*, 100: 1031-7, 2002.
8. Egron, D., Périgaud, C., Gosselin, G., Aubertin, A.M., Gatanaga, H., Mitsuya, H., Zemlicka, J., and Imbach, J.L. Increase of the adenallene anti-HIV activity in cell culture using its bis(*t*BuSATE) phosphotriester derivative. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12: 265-6, 2002.
9. Kudo, H., Matsuoka, T., Mitsuya, H., Nishimura, Y., and Matsushita, S. Cross-linking HLA-DR molecules on Th1 cells induces anergy in association with increased levels of Rap 1 and cyclin-dependent kinase inhibitor p27<sup>Kip1</sup>. *Immunol. Lett.* 81: 149-55, 2002.
10. Wang, R., Corbett, T.H., Cheng, Y.C., Drach, J.C., Kern, E., Mitsuya, H., and Zemlicka, J. Tryptophanyl phosphoramidates as prodrugs of synaderol and its *E*-isomer: Synthesis and biological activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12: 2467-2470, 2002.
11. Hoshino, K., Asou, N., Okubo, T., Suzushima, H., Kiyokawa, T., Kawano, F., and Mitsuya, H. The absence of the p15INK4B gene alterations in adult patients with precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia is a favourable prognostic factor. *Brit. J. Haematol.*, 117: 531-40, 2002.
12. Uneda, S., Hata, H., Matsuno, F., Harada, N., Mitsuya, Y., Kawano, F., and Mitsuya, H. Macrophage inflammatory protein-1 alpha is produced by human multiple myeloma (MM) cells and its expression correlates with bone lesions in patients with MM. *Brit. J. Haematol.*, 120: 53-5, 2003
13. Uneda, S., Hata, H., Matsuno, F., Nagasaki, A., Harada, N., Mitsuya, Y., Matsuzaki, H., and Mitsuya, H. A nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-nitro-L-arginine-methyl-ester, exerts potent antiangiogenic effects on plasmacytoma in a newly established multiple myeloma severe combined immunodeficient mouse model. *Brit. J. Haematol.*, 120: 396-404, 2003
14. Little, R.F., Pittaluga, S. Grant, N., Steinberg, S.M., Kavlick, M.F., Mitsuya, H., Franchini, G., Gutierrez, M., Raffeld, M., Jaffe, E.S., Shearer, G., Yarchoan, R., and Wilson, W.H. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted

- EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003 (in press)
15. Kawamura, T., Gatanaga, H., Borris, D.L., Mitsuya, H., and Blauverlt, A. HIV infected dendritic cells impair T cell function: reversal of defects by soluble CD4, but not by antiretroviral drugs. *J. Immunol.* 2003 (in press)
  16. Tamamura, H., Koh, Y., Ueda, S., Sasaki, Y., Yamasaki, T., Aoki, M., Maeda, K., Warai, Y., Arikuni, H., Otaka, A., Mitsuya, H., and Fujii, N. Reduction of peptide character of HIV protease inhibitors that exhibit nanomolar potency against multi-drug resistant HIV-1 strains. *J. Med. Chem.* 2003 (in press)
  17. Matsumi, S., Kosalaraksa, P., Hsinyi Tsang, H., Kavlick, M.F., Harada, S., and Mitsuya, H. Pathways for the emergence of multi-dideoxynucleoside resistant human immunodeficiency virus type 1 variants. *AIDS* 2003 (in press)
  18. 前田賢次, 満屋裕明. 検査計画法 IX 感染症編 AIDS. 総合臨床 増刊号. 51: 678-684. 2002.
  19. 緒方宏美, 満屋裕明. 2 エイズ 世界の現況. 臨床と微生物. Vol.29 増刊号: 727-733. 2002
  20. 吉村和久, 前田賢次. 新しいプロテアーゼ阻害剤. *日本臨床.* 60 (4): 780-783. 2002.
  21. 原田恵嘉, 満屋裕明. プロテアーゼ阻害薬および新しい機序による抗 HIV 薬の新薬開発. 現代医療「HIV 感染症-基礎と臨床」. 第 36 巻 6 号. 2003 (in press)
- ② 学会発表
1. Maeda, K, Nakata, H., Miyakawa, T., Ogata, H., Koh, Y., Takaoka, Y., Shibayama, S., Moravek, J., Koyanagi, Y., and Mitsuya, H. Novel HIV-Specific Spirodiketopiperazine CCR5 Inhibitors Potent against a Wide Spectrum of R5-HIV. HIV DART 2002 Frontiers in Drug Development for Antiretroviral Therapies. Abstract 014, Dec 15-19, 2002. Naples, FL.
  2. Maeda, K, Nakata, H., Miyakawa, T., Ogata, H., Koh, Y., Shibayama, S., Sagawa, K., Takaoka, Y., Moravek, J., Koyanagi, Y., and Mitsuya, H. AK602: A Novel HIV-specific Spirodiketopiperazine CCR5 Inhibitor Potent Against a Wide Spectrum of R5-HIV. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 10, Feb 10-14, 2003. Boston, MA.
  3. Nakata, H., Maeda, K, Kawano, Y., Miyakawa, T., Shibayama, S., Matsuo, M., Takaoka, Y., Koyanagi, Y., and Mitsuya, H. Potent in vivo anti-R5-HIV effects of AK602, a novel spirodiketopiperazine (SDP)-containing HIV-specific CCR5 inhibitor, in hu-PBMC-NOD-SCID mice. Abstract 564a, 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Feb 10-14, 2003. Boston, MA.
  4. Koh, Y., Nakata, H., Maeda, K, Kincaid, J.F., Bilcer, G., Thippeswamy, D., Ghosh, A.K., and Mitsuya, H. TMC114 (UIC96017): A Novel Nonpeptidic Protease Inhibitor Potent Against Multi-PI Resistant HIV In Vitro. Abstract 553, 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Feb 10-14, 2003. Boston, MA.
  5. Matsumi, S., Kosalaraksa, P., Tsang, S., Kavlick, M., Harada, S., and Mitsuya, H. Pathways for the Emergence of Multi-dideoxynucleoside Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1. Abstract 605, 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Feb 10-14, 2003. Boston, MA.
  6. Maeda, K, Nakata, H., Miyakawa, T., Ogata, H., Koh, Y., Shibayama, S., Sagawa, K., Takaoka, Y., Moravek, J., Koyanagi, Y., and Mitsuya, H. AK602: A Novel HIV-specific Spirodiketopiperazine CCR5 Inhibitor Potent Against a Wide Spectrum of R5-HIV. Japan-US Cooperative Medical Science Program 15th Joint Meeting of AIDS Panels. Mar 5-7, 2003. Okinawa.
  7. Koh, Y., Nakata, H., Maeda, K, Kincaid, J.F., Bilcer, G., Thippeswamy, D., Ghosh, A.K., and Mitsuya, H. AK602: A Novel HIV-specific Spirodiketopiperazine CCR5 Inhibitor Potent Against a Wide Spectrum of R5-HIV. Japan-US Cooperative Medical Science Program 15th Joint Meeting of AIDS Panels. Mar 5-7, 2003. Okinawa.
  8. 満屋裕明. 抗 HIV 療法の進歩と限界. 第 76 回日本感染症学会. April 11-12, 2002. 東京.
  9. 満屋裕明. HIV 感染症の治療薬開発: 過去と未来. 第 19 回日本 TDM 学会. May 11, 2002. 熊本.
  10. 満屋裕明. HIV 感染症とその治療: 限界と対応. 第 3 回感染病態シンポジウム. November 16, 2002. 仙台.
  11. 満屋裕明. 薬剤耐性変異株出現がもたらすインバクト. 第 16 回日本エイズ学会学術集会. Abstract S6-1, Nov 28-30, 2002. 名古屋.
  12. 満屋裕明. 薬剤耐性変異株出現への対応: ベッドサイドからベンチへ、そして再びベッドサイドへ. 第 16 回日本エイズ学会学術集会. Abstract S6-5, Nov 28-30, 2002. 名古屋.
  13. 原田恵嘉, 松見信太郎, 一ノ宮麻紀, 満屋裕明. 逆転写酵素阻害剤に対する多剤耐性変異株 (multi-dideoxynucleoside resistant HIV-1) のウイルス学的・酵素学的検討. 第 13 回抗ウイルス

ス化学療法研究会. Abstract P1-15, Jan 27-29, 2003. 千葉.

14. こう康博, 玉村啓和, 山崎智徳, 青木学, 前田賢次, 藤井信孝, 満屋裕明. 新規のプロテアーゼ阻害剤 TYA5、TYB5 の同定と抗 HIV 活性の検討. 第 13 回抗ウイルス化学療法研究会. Abstract P1-19, Jan 27-29, 2003. 千葉.

#### H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

以下の 3 件が出願中であるが、平成 14 年度は新出願はない。

1. 特願 2000-137975  
整理番号 YP2000-007  
提出日 平成 12 年 5 月 11 日  
国際特許分類 C07H 19/00  
発明の名称 4'-C-エチニルピリミジンヌクレオシド化合物
2. 特願 2001-079611  
整理番号 ONP3741  
提出日 平成 13 年 3 月 19 日  
国際特許分類 C07D255/00  
発明の名称 トリアザスピロ [5, 5] ウンデカン誘導体を有効成分とする HIV 感染の予防および/または治療剤
3. US Patent Application No. 09/720,276  
DHS Reference E-200-98/3  
International Patent Application No. PCT/US99/14119  
“Fitness assay and associated methods”