

平成18年度

若手研究者奨励研究報告書

目 次

政策創薬総合研究

課題番号

KH13302	再生医療を目的としたアデノウイルスベクターによるES細胞への効率的な遺伝子導入・発現系の開発	川端健二 …… 1
KH23303	腎不全の進展・増悪因子の解明と腎機能保護法の開発に関する研究	増田智先 …… 12
KH23304	Toll様受容体 (TLR3) を介したミクログリア活性化機序の解明と脳炎治療薬開発のためのハイスループット試験系への応用	中道一生 …… 26
KH23306	吸血昆虫唾液腺生理活性物質の特性解明と創薬への応用に関する研究	伊澤晴彦 …… 37
KH23307	アポトーシス関連分子EATの機能制御によるES細胞の増殖・分化培養法の開発	大喜多 肇 …… 50
KH23331	寄生性原虫の生育に必須な脂質成分の代謝と輸送ならびに創薬探索に関する基礎的研究	中野由美子 …… 60
KH33308	向精神薬のSNPs解析による有効性・安全性に関する研究	橋本亮太 …… 66
KH33309	ヒトの薬物体内動態の予測向上を目指した薬物代謝酵素および薬物トランスポーターの誘導に関するインシリコ予測	小林カオル …… 79
KH33310	薬剤排出トランスポーターの基質輸送メカニズムに関する研究	田辺公一 …… 92
KH33332	制癌分子標的療法の創薬と開発にかかわるブリッジングスタディーの基礎的および応用的研究	川上浩司 …… 101
KH53312	LEE遺伝子群非保有型腸管出血性大腸菌の疫学マーカーおよび新規治療薬の標的となる病原性遺伝子に関する基礎的研究	伊豫田 淳 …… 105
KH53313	遺伝子修飾による樹状細胞の機能強化に基づいた新規癌免疫療法の開発	岡田直貴 …… 116
KH53314	PET検査を用いた癌二次予防の診断アルゴリズムの開発、PET検診施設間のネットワーク構築および死亡率低下の検証研究	小島伸介 …… 126
KH53315	網羅的遺伝子破壊による真菌症病原性発現の分子機構の解明と新規抗真菌剤開発への応用に関する研究	梅山 隆 …… 136
KH53333	治療ターゲットとしてのFcγ受容体を介した Dengue 出血熱の病態形成機序の解析	林 昌宏 …… 150
KHC3361	C型肝炎ウイルス粒子産生制御による新規治療法の萌芽的研究	村上恭子 …… 156
KHC3362	高齢化社会に適応する歯の延命化を目指した歯髄・象牙質再生による新しい抜髄治療法の開発	庵原耕一郎 …… 162
KHC3363	HDL形成責任タンパク質ABCA1の代謝制御をターゲットとした新規動脈硬化治療法に関する研究	奥平桂一郎 …… 167

エイズ医薬品等開発研究

KAI3701	ヘルペスウイルス感染症の新規制御法の確立と潜伏感染機構の 解明	藤室雅弘 ……173
KAC3761	論理的創薬手法によるHIV-1プロテアーゼニ量体化を阻害す る低分子化合物の探索	中村寛則 ……186
KAC3762	HIV治療用合成siRNAの新規デリバリーシステムの開発	児玉耕太 ……191

エイズ医薬品等開発研究

ヘルペスウイルス感染症の新規制御法の確立と潜伏感染機構の解明

所属 北海道大学大学院薬学研究院 生化学講座

研究者 藤室 雅弘

研究期間 平成16年4月～平成19年3月

研究要旨 エイズ発症者において重篤な日和見感染症を引き起こすヘルペスウイルスの制圧・制御のため、抗ウイルス薬の開発、臨床応用可能なウイルス感染診断システムの構築、ウイルスの感染維持機構や病原性発症の解析を行う。

A. 研究目的

カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV) は 1994 年に同定された最も新しい型の γ -ヘルペスウイルスで、健康者に感染すると深刻な疾患を起こさずに潜伏感染し、エピゾームとして宿主核内で維持される。しかし、潜伏感染者の免疫不全、例えばエイズ発症や免疫抑制剤の投薬下において、KSHV はカポジ肉腫やB細胞性リンパ腫を引き起こす。KSHV は感染後、潜伏感染関連核抗原 (LANA) を発現する。LANA はエピゾームの保持と宿主細胞のがん化という二つの役割を果たすと考えられているが、発がん機構については不明な点が多い。

カポジ肉腫は、KSHV 感染B細胞や血液中のウイルス粒子によって感染した血管内皮細胞から発生する。紡錘状細胞と脈管構造が混合しながら進行し、皮膚表面上において斑点状の青紫色の病変として現れる。その病変が内臓器官に生じた場合は死に至ることもある。カポジ肉腫は外見上顕著に症状が表れることから、エイズ患者に更に心的なダメージを与えることが多い。日本において、エイズ患者の自殺者の多くがカポジ肉腫を発症している事がその特徴的な事実を証明している。

KSHV は、ガンシクロビル等の既存の抗ウイルス薬に対して抵抗性を示す。一方、アントラサイクリン系の抗癌剤であるドキシソルピシンはカポジ肉腫に対して有効だが、骨髄抑制や血液毒性等の重篤な副作用がある。また、

世界各国の臓器移植の増加に伴い、KSHV 感染ドナーによって提供されるウイルス汚染臓器を介したレシピエントの新興感染とカポジ肉腫発症という新たな問題が生じている。現在、日本においては HIV 感染者や臓器移植者が少数なため、KSHV 感染症についての議論は少ないが、今後、これらが深刻に問題視されるのは明らかである。これらの背景と社会的要請により、本申請研究では以下の3つの研究を実施した。

①抗ウイルス薬の開発

干渉性 RNA (siRNA) を用いた LANA の恒常的ノックダウンの臨床応用へ向けた研究開発とヌクレオシド誘導体を用いた抗ヘルペスウイルス薬開発。

②ヘルペスウイルス定量システムの構築

エイズ患者や臓器移植のレシピエントにおいて重篤な日和見感染症を引き起こす KSHV、EBV、CMV の3つのヘルペスウイルスの感染診断法の開発とその臨床応用。

③KSHV 潜伏感染機構と発がん機構の解明

創薬シーズの探索を指向した、LANA の結合蛋白質の探索と病原性の解析。

本研究により得られる成果は、エイズ患者が発症する KSHV 感染症の治療法や日和見感染症の予測と予防、また、臓器移植時のウイルス被曝リスク低減を実現することとなり、多くのエイズ患者や臓器移植者に対する医療行為に貢献できるものと確信する。

B. 研究方法と研究結果

① 抗ウイルス薬の開発

(1) 抗LANA siRNAの開発

我々は、KSHVが発現するLANAが β -カテニンの異常な蓄積を誘導し、感染細胞をがん化に導くことを明らかにしてきた。LANAは宿主細胞内でウイルスDNAの保持と複製を行なうと共に、細胞の β -カテニンを安定化させ、 β -カテニンの異常な蓄積による細胞癌化を誘導する。そこで、我々はLANAの機能阻害をカボジ肉腫治療薬開発のためのシーズと考え、LANAをノックダウンするsiRNAの開発を実施した。LANA遺伝子の5'側18塩基を標的とした、anti-LANA siRNA-A、または、LANA遺伝子の3'側18塩基を標的としたanti-LANA siRNA-Bの2種類のsiRNAは効率的にLANA蛋白質発現を阻害する。また、anti-LANA siRNAをKSHV感染PEL細胞に一過的に発現させると、siRNAはLANAの発現を抑制し、さらに、 β -カテニンの蓄積も効率的に抑制した。次に、anti-LANA siRNA-A（またはB）発現B細胞の増殖活性を測定した結果、siRNA発現B細胞は非発現株に比べて増殖能を低下させた。これらの結果は、siRNAによりKSHV感染がん化細胞がLANAを喪失した結果、細胞内 β -カテニン量が低下し、 β -カテニンが活性化する標的遺伝子（サイクリンDやMyc等の細胞周期関連遺伝子）の転写抑制が原因であると考えられる。一方、LANAはKSHVエピソードの複製や安定化も行なうため、anti-LANA siRNAによりKSHV感染がん化細胞中のLANA蛋白質の発現が抑制され、KSHVエピソードの複製や維持が阻害されたことも原因の一つとして考えられる。しかし、PCRにてウイルスDNAを測定した結果においては有意な差は見られなかった。この結果についてはPCR特異的な技術要因によりウイルスDNA量の差を測定できていないことも考えられ、リアルタイムPCRやサザンブロット等、他の検出法において再解析中である。

本研究については特許出願の関係上、薬物を予測できる名前での使用や、siRNAの標的配列等のデータの記載を控えさせて頂きました。

(2) ヌクレオシド系薬物

我々は、アシクロビルのリボースを改変しDNA切断基を導入した新規抗ウイルス薬(SAI-22-X)とその誘導體類を開発している。SAI-22-Xは、ウイルス非感染がん化B細胞には影響を与えず、KSHV感染がん化B細胞にのみ特異的に細胞増殖抑制を示す（一部のEBV感染パーキット・リンフォーマ株に対しても細胞増殖抑制を示す）。

本研究において、これら化合物のウイルス感染細胞特異的な細胞毒性は、薬物依存的に感染細胞がp53経路活性化とカスパーゼ3/7を介したアポトーシスにより誘導されることを明らかにした。この53経路の活性化は感染細胞特異的にSAI-22-XのDNA鎖切断反応、すなわちDNA損傷が生じた結果、アポトーシスが引き起こされたと考えている。また、ガンシクロビル、アシクロビルのKSHVやEBV感染がん化B細胞に対するIC50は100 μ M以上であるが、SAI-22-XのIC50は0.05 μ Mである。さらに、SAI-22-Xのウイルス非感染細胞に対するIC50は100 μ M以上であった。

選択性や非活性の高い抗ウイルス薬の開発には、ウイルスが発現する標的酵素への選択性や、細胞内での代謝や安定性の研究は必須である。そこで、我々はSAI-22-Xとその誘導體類の作用機序や細胞内動態の解析を行った。その結果、SAI-22-Xのプリン塩基部にアミノ基等の修飾基を導入したSAI-22-X誘導體類は、細胞内のアデノシンデアミナーゼにより効率よくグアノシン塩基に変換されていることを明らかにした。SAI-22-Xとその誘導體類の殺細胞活性は同程度であるが、SAI-22-Xに比べてSAI-22-X誘導體類では細胞内安定性と膜透過性が向上されているため、SAI-22-X誘導體類の今後の展開が期待される。

核酸誘導體を骨格に持つ抗ヘルペスウイルス薬が選択的抗ウイルス活性を発現するためには、ウイルスが発現するチミジンリン酸化酵素(TK)により選択的かつ効率的にリン酸化される必要がある。そこで、開発した化合物のウイルス感染特異的な殺細胞の作用機序の解明のため、KSHVがコードするチミジンリン酸化酵素(TK)を一過的に発現させたウイルス非感染B細胞に対する薬物の殺細胞活性を解析した。その結果、KSHVのTKを発現したB細胞は1 μ Mの4日間の薬物添加によりその

70-90%が死滅した。一方、TK 非発現細胞では薬物添加により有意な殺細胞活性は観察されなかった。この結果は、本薬物が KSHV 感染がん化 B 細胞内で、KSHV の TK により選択的にモノリン酸化され DNA 合成阻害を行ない、さらに、ヒト TK は本薬物をモノリン酸化しないことから、ウイルス非感染細胞内では毒性を発現しないことを示唆している。

本研究で解析した化合物は PCT 出願中のため、薬物の構造式や構造を予測できる名前の使用やデータの記載は控えさせて頂きました

② ヘルペスウイルス定量システムの構築

我々は、KSHV、EBV、HCMV 感染を同時に解析できるマルチプレックス PCR 法、さらに、リアルタイム PCR 法を用いた KSHV、EBV、HCMV ウイルスの定量システムを開発している。マルチプレックス PCR 法は安価で多検体の解析に優れているのが特徴である。そこで、マルチプレックス PCR 法を用いて、ヒト末梢血 DNA 中のウイルス感染の有無を解析する大規模疫学的調査を行なった。953 検体以上の健常人末梢血 DNA サンプル中に含まれるウイルス DNA の有無を解析し、KSHV 遺伝子は 2 個 (0.2%) の検体で検出され、CMV は 27 (2.8%)、EBV は 377 (39.5%) の検体で検出された。さらに、興味深いことに、KSHV 陽性の検体は全て HCMV、EBV も陽性であった。

我々は、KSHV の LANA 遺伝子、EBV の EBNA1 遺伝子、CMV の IE1/2 遺伝子をリアルタイム PCR の標的遺伝子とし、KSHV、EBV、CMV の各ウイルス量測定システムを既に構築している。本ウイルス量測定システムは、モデル検体として、ウイルス DNA を含む精製 DNA サンプルを用いた場合、10 コピー以上のウイルス DNA が存在すれば、正確なウイルス DNA のコピー数を測定できるシステムである。本定量系を用いることにより、血清、唾液、尿、髄液等の生体検体中の正確なウイルス DNA のコピー数が算出できる。しかし、検体の調製技術に克服すべき課題が残っており、現在も改良を進行中である。特に、薬物のスクリーニング系への応用を目指しているため、培地中に含まれる死細胞由来のウイルス DNA の混入が、正確なウイルス量の測定に影響を及ぼすことが克服すべき最

大の問題点となっている。

③ KSHV 潜伏感染機構と発がん機構の解明

(1) 新規 LANA 結合蛋白質の探索と機能解析

LANA は、その一次構造上の特徴から、N 末端側領域、中央部の酸性アミノ酸リピート領域、C 末端側領域の 3 つに区分される。これらのうちでも C 末端側領域は、KSHV エピゾームとの結合や GSK3 の核内拘束による β -catenin 依存性転写活性化の亢進のほか、癌抑制遺伝子産物である p53 や pRb をはじめとする様々な細胞性蛋白質との結合により、細胞内シグナル伝達の脱制御にかかわることが報告され、LANA の機能発現において特に重要な役割を担うことが明らかにされている。そこで、LANA の C 末端側領域に焦点を当て、MALDI-TOF/MS 解析により、細胞性の LANA C 末端結合蛋白質の探索と同定を行なった。その結果、LANA-C 末端結合蛋白質として HAUSP、PARP、Ku80、Ku70 を同定した。我々は HSV-1 と EBV のウイルス蛋白質との相互作用が既に報告されている HAUSP に焦点を当て、その後の解析を行なった。脱ユビキチン化酵素 HAUSP は、ポリユビキチン化修飾され分解される蛋白質からポリユビキチン分子を解離させ、蛋白質の安定化を行なう酵素である。

HAUSP は、Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) の溶解感染を促進するウイルス性蛋白質 ICPO と相互作用する細胞性核蛋白質として同定されたものであり、ICPO の脱ユビキチン化および安定化を促進するとされている。我々は LANA を培養細胞に一過性に発現させることにより、これらの分子と LANA が実際に細胞内で相互作用しうることを明らかにした。また、LANA の C 末端側に存在する UAUSP 結合領域と結合共通配列を同定した。また、UAUSP 分子内の LANA 結合領域も同定した。HSV-1 の ICPO が UAUSP により脱ユビキチン化され、ICPO が安定化するのと同様に、LANA と UAUSP の結合は LANA の脱ユビキチン化と安定化に関与していた。UAUSP による LANA の安定化は、感染細胞内で LANA がユビキチン・プロテアソームシステムにより分解され、MHC-クラス I 分子により抗原提示されるのを防ぐと考えられる。さらに、UAUSP による LANA の安定化は、LANA 自身が有するウイ

ルス DNA の複製・維持や宿主細胞のがん化の機構充進に直接的に関与していると考えられる。

本研究報告には特許出願・学術論文未発表の関係上、遺伝子の正確な名前の使用を控えさせて頂きました。

(倫理面への配慮)

本研究は「組換え DNA 実験を含む研究計画」、「病原性微生物等を取り扱う研究計画」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する研究計画」に該当する。厚生労働省・文部科学省と北海道大学の倫理委員会の定めた省令と規程（組換え DNA 実験安全管理規程、病原性微生物等安全管理規程、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する規程）に基づき、適正で安全な実施の下で本研究は実施された。また、疫学調査で扱ったヒトゲノムサンプルは、個人情報等が完全に暗号化されインフォームドコンセントの得られたサンプルのみ研究に用いた。

C. 考察

我々は、臨床で用いられているガンシクロビル、アシクロビルの IC50 より約 1000 倍高い KSHV 感染特異的な新規抗がん化合物類を開発しており、今後は化合物の作用機序と非感染通常細胞等での毒性試験が必要と考えられる。我々は KSHV と EBV、HCMV がコードする TK を恒常的に発現する複数の安定発現細胞株 (HeLa、MCF7、ME180) を確立している。TK 安定発現細胞と親株細胞に対する薬物の増殖抑制活性を比較することで、簡単に、しかも通常の培養設備で、非感染細胞に対する細胞毒性の解析と、ウイルス由来の TK によるモノリン酸化効率を解析することが可能となると考えられる。

開発したウイルス DNA 量測定用リアルタイム PCR はウイルス DNA を含む精製 DNA サンプルを用いた場合、10 コピー以上のウイルス DNA が存在すれば、正確なウイルス DNA のコピー数を測定できるシステムである。しかし、検体の調製技術に克服すべき課題が幾つか残っている。我々は、本システムを薬物スクリーニング系へ用いることを考えているため、薬物スクリーニングでの検体、すなわち、培地中に含まれる死細胞や死ウイルス由来のウイルス DNA 残骸の混入が、正確なウイルス量の測定を阻

害するので、正確な生ウイルス由来の DNA 測定には、検体の調製法に改善が必要とされる。現在、この問題点を克服するために、ウイルスレセプターのリガンドや抗ウイルス膜蛋白抗体を 96 穴プレートに吸着させ、培地中の生ウイルスのみを調製する方法等を検討中である。

LANA は KSHV が潜伏感染時に発現する主要なウイルス抗原であり、ウイルスエピソードの維持と細胞がん化に必須なウイルス蛋白質である。この LANA を創薬のための標的分子とし、我々は、新規 LANA 結合蛋白質として、HAUSP、PARP、Ku80、Ku70 を同定した。本研究により得られたこれら LANA 結合蛋白質と LANA の分子間相互作用や機能的相互作用の生理的意義が今後の薬物設計や、既存医薬品を seeds とする創薬開発への展開につながると考えられる。

D. 結論

1. 新規抗 KSHV 薬 SAI-22-X とその誘導体類が有する KSHV 感染特異的殺細胞活性の作用機序の主要な機構を明らかにした。
2. リアルタイム PCR を用いたヘルペスウイルス定量システムを構築した。
3. MALDI-TOF/MS を用いた、ペプチド MS フィンガープリント法により HAUSP を含む細胞性の LANA 結合蛋白質を同定した。また、HAUSP の LANA 安定化による KSHV の潜伏感染維持と発がん機構の一端を明らかにした。

E. 研究発表

論文発表

1. Fujimuro M. & Hayward S.D. Manipulation of glycogen-synthase kinase-3 activity in KSHV-associated cancers. *J. Mol. Med.* 82, 223-231, 2004
2. Fujimuro M. & Yokosawa H. Production of antipolyubiquitin monoclonal antibodies and their use for characterization and isolation of polyubiquitinated proteins. *Methods in Enzymol.* 399, 75-86, 2005
3. Fujimuro M, Nishiya T, Nomura Y, Yokosawa H. Involvement of Polyubiquitin Chains via Specific Chain Linkages in Stress Response in Mammalian Cells. *Biol. Pharm. Bull.* 28, 2315-2318, 2005

4. Fujimuro M, Liu J, Zhu J, Yokosawa H, Hayward SD. Regulation of the Interaction between Glycogen Synthase Kinase 3 and the Kaposi's Sarcoma - Associated Herpesvirus Latency-Associated Nuclear Antigen. *J Virology* 79, 10429-10441, 2005

5. Bae BI, Xu H, Igarashi S, Fujimuro M, Agrawal N, Taya Y, Hayward SD, Moran TH, Montell C, Ross CA, Snyder SH, Sawa A. p53 Mediates Cellular Dysfunction and Behavioral Abnormalities in Huntington's Disease. *Neuron* 47, 29-41, 2005

6. Hara MR, Agrawal N., Kim SF, Cascio MB, Fujimuro M, Takahashi M, Cheah JH, Tankou SK, Hester LD, Ferris CD, Hayward SD, Snyder SH, Sawa A. S-Nitrosylated Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase Initiates Apoptotic Cell Death By Nuclear Translocation Following Siah1 Binding. *Nature Cell Biol.* 7, 665-674, 2005

7. Tsukamoto S., Hirota H., Imachi M., Fujimuro M., Onuki H., Ohta T. & Yokosawa H. Himeic acid A: a new ubiquitin-activating enzyme inhibitor isolated from a marine-derived fungus, *Aspergillus* sp. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 191-194, 2005

8. Fujimuro M., Nakaso K., Nakashima K., Sadanari H., Inoue H., Teishikata Y., S. Diane Hayward, Yokosawa H. Multiplex PCR-based DNA array for simultaneous detection of three human herpesviruses, EVB, CMV and KSHV. *Exp. Mol. Pathol.* 80, 124-131, 2006

9. Fujimuro M., Inoue H, Teishikata Y. and Yokosawa H. Apoptotic Effect of Ganciclovir on Primary Effusion Lymphoma Cells Infected with Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 25, 635-645, 2006

10. Hayward SD., Liu J., Fujimuro M. Notch and Wnt Signaling: Mimicry and manipulation by gamma herpesviruses. *Science STKE.*, 335, re4, 2006

11. Nishiwaki M., Fujimuro M., Teishikata Y., Inoue H., Sasajima H., Nakaso K., Nakashima K., Sadanari H., Yamamoto T., Fujiwara Y., Ogawa N., Yokosawa H. Epidemiology of Epstein-Barr Virus, Cytomegalovirus and Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infections in Peripheral Blood Leukocytes Revealed by a Multiplex PCR Assay. *J. Med. Virol.* 78, 1635-1642, 2006

12. Muromoto R., Okabe K., Fujimuro M., Sugiyama K., Yokosawa H., Seya T. and Matsuda T. Physical and functional interactions between STAT3 and Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus encoded LANA. *FEBS lett.* 580, 93-98, 2006

13. Ohtawa M., Ichikawa S., Teishikata Y., Fujimuro M., Yokosawa H., Matsuda A. 9-(2-C-Cyano-2-deoxy-β-D-arabino-pentofuranosyl) guanine (CNDAG), a Potential Antitumor Agent

against B-Lymphoma Infected with Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus (KSHV)".

J. Med Chem. 2007 印刷中

その他の論文 (日本語総説、図書、解説等)

1. 藤室雅弘 The role of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in oncogenesis. *生化学* 76, 140-143, 2004.

2. 藤室雅弘「臓器移植後のカポジ肉腫は臓器に含まれるウイルス感染細胞が原因」 *ファルマシア*(日本薬学会) Vol. 40 No. 1 p63, 2004

3. 藤室雅弘. KSHV と発がん ウイルス (日本ウイルス学会) 56, 209-218, 2006

4. 藤室雅弘. KSHV と細胞内シグナル伝達. *ヘルペスウイルス学 日本臨床* 64, 558-563 (2006)

5. 藤室雅弘, 中村哲也, 横沢英良 癌ウイルスの生き残り戦略: 宿主の蛋白質修飾をウイルスが乗っ取る. 日本薬学会第127年会 *講演ハイライト集(報道機関用)* p29, 2007

6. 藤室雅弘 横沢英. KSHV 潜伏感染における遺伝子発現制御 *蛋白質核酸酵素* 2007 印刷中

学会発表

1. 藤室雅弘, 横沢英良, S. Diane Hayward 「A novel viral mechanism for dysregulation of Wnt signaling in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency」 The Awaji International Forum on Infection and Immunity Awaji (2004年8月)

2. 藤室雅弘 横沢英良 「カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス核抗原(LANA)による発がん機構」 第64回日本癌学会 シンポジウム 札幌(2005年9月)

他30報

F. 知的財産権の出願・登録情報

取得特許 #1

【発明の名称】マルチプレックスPCRを用いたヘルペスウイルス遺伝子検出法

【出願番号】2005-40607

【発明者】藤室雅弘, 西脇森衛, 尾川直樹, 横沢英良

【特許出願人】国立大学法人北海道大学、株式会社ジェネティックラボ

取得特許 #2

【発明の名称】抗ヘルペスウイルス活性を有するヌクレオシド誘導体

【出願番号】特願2006-111397

【発明者】市川聡 藤室雅弘 松田彰

【出願人】北海道大学長、

【出願日】2006年4月13日

平成18年度

政策創薬総合研究事業
若手研究者奨励研究報告書

平成19年7月31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