

- 2009.
- 16) Ohashi N, Nomura W, Kato M, Narumi T, Lewin NE, Blumberg PM, Tamamura H: Synthesis of protein kinase C δ C1b domain by native chemical ligation methodology and characterization of its folding and ligand binding. *J. Pept. Sci.* 15: 642-646, 2009.
 - 17) Ohya A, Nakahara T, Nomura W, Ohba K, Tanaka T, Hashimoto C, Narumi T, Murakami T, Yamamoto N & Tamamura H. Synthesis and evaluation of artificial antigen peptide based on the trimeric form of HIV fusion protein. Peptide Science 2009, Kouji Okamoto (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka, 29-32, 2010.
 - 18) Tanaka T, Nomura W, Narumi T, Yoshimura K, Matsushita S, Murakami T, Komano J, Yamamoto N & Tamamura H. From reverse to forward chemical genomics: development of anti-HIV agents. Peptide Science 2009, Kouji Okamoto (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka, 105-106, 2010.
 - 19) Nomura W, Serizawa Y, Ohashi N, Okuda Y, Narumi T, Yoshida K, Furuta T & Tamamura H. Caged DAG-lactones for study of cellular signaling in a spatial- and temporal-specific manner. Peptide Science 2009, Kouji Okamoto (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka, 347-348, 2010.
 - 20) Ohashi N, Nomura W, Narumi T, Okuda Y, Ikura T, Ito N, Yoshida K, Lewin NE, Blumberg PM, Tamamura H. Fluorescent-based orthogonal sensing methods for double evaluation in PKC ligands screening. Peptide Science 2009, Kouji Okamoto (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka, 353-354, 2010.
 - 21) Nomura W, Ohashi N, Okuda Y, Narumi T, Ikura T, Ito N, Tamamura H* Fluorescence-Quenching Screening of Protein Kinase C Ligands with an Environmentally Sensitive Fluorophore. *Bioconjugate Chem.* 22; 923-930, 2011.
 - 22) **Nomura W**, Narumi T, Serizawa Y, Ohashi N, Lewin NE, Blumberg PM, Furuta T, Tamamura H*. Synthetic caged DAG-lactones for photochemically-controlled activation of protein kinase C. *ChemBioChem* 12; 535-539, 2011.
 - 23) Tanaka T, Narumi T*, Ozaki T, Sohma A, Ohashi N, Hashimoto C, Itotani K, **Nomura W**, Murakami T, Yamamoto N, Tamamura H*. Azamacrocyclic-metal Complexes as CXCR4 Antagonists. *ChemMedChem* 6; 834-839, 2011.
 - 24) Tsutsumi H, Abe S, Mino T, **Nomura W**, Tamamura H*. Intense Blue Fluorescence in a Leucine Zipper Assembly. *ChemBioChem* 12; 691-694, 2011.
 - 25) Ohashi N, **Nomura W***, Narumi T, Lewin NE, Itotani K, Blumberg PM, Tamamura H*. Fluorescent-responsive Synthetic C1b Domains of Protein Kinase Cdelta as Reporters of Specific High Affinity Ligand Binding. *Bioconjugate Chem.* 22; 82-87, 2011.
 - 26) Tanaka T, **Nomura W***, Narumi T, Masuda A, Tamamura H*. Bivalent Ligands of CXCR4 with Rigid Linkers for Elucidation of Dimerization State in Cells. *J. Am. Chem. Soc.* 130; 15899-15901, 2010.
 - 27) **Nomura W**, Mino T, Narumi T, Ohashi N, Masuda A, Hashimoto C, Tsutsumi H, Tamamura H*. Development of Crosslink-Type Tag-Probe Pairs for Fluorescent Imaging of Proteins. *Biopolymers (Pept. Sci.)* 94; 843-852, 2010.
 - 28) Suzuki S, Urano E, Hashimoto C, Tsutsumi H, Nakahara T, Tanaka T, Nakanishi Y, Maddali K, Han Y, Hamatake M, Miyauchi K, Pommier Y, Beutler JA, Sugiura W, Fuji H, Hoshino T, Itotani K, **Nomura W**, Narumi T, Yamamoto N, Komano JA, Tamamura H*. Peptide HIV-1 Integrase Inhibitors from HIV-1 Gene Products. *J. Med. Chem.* 53; 5356-5360, 2010.
 - 29) Suzuki S, Maddali K, Hashimoto C, Urano E, Ohashi N, Tanaka T, Ozaki T, Arai H, Tsutsumi H, Narumi T, **Nomura W**, Yamamoto N, Pommier Y, Komano JA, Tamamura H*. Peptidic HIV Integrase Inhibitors Derived from HIV Gene Products: Structure-Activity Relationship Studies. *Bioorg. Med. Chem.* 18; 6771-6775, 2010.
 - 30) Narumi T, Ochiai C, Yoshimura K, Harada S, Tanaka T, **Nomura W**, Arai H, Ozaki T, Ohashi N, Matsushita S, Tamamura H*. CD4 Mimics Targeting the HIV Entry Mechanism and their Hybrid Molecules with a CXCR4 Antagonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20; 5853-5858, 2010.
 - 31) Nakahara T, **Nomura W***, Ohba K, Ohya A, Tanaka T, Hashimoto C, Narumi T, Murakami T, Yamamoto N, Tamamura H*. Remodeling of

Dynamic Structures of HIV-1 Envelope Proteins Leads to Synthetic Antigen Molecules Inducing Neutralizing Antibodies. *Bioconjugate Chem.* 21; 709-714, 2010.

32) 野村 涉, 増田朱美, 玉村啓和. エピジェネティックな遺伝子発現制御のためのDNAメチル化酵素の創製, 生化学 ミニレビュー (日本生化学会 東京), 82(5): 393-397, 2010.

2. 学会発表

1) 野村涉, 玉村啓和, Carlos F. Barbas, III. 標的遺伝子を特異的にメチル化する分割型酵素の開発. 日本ケミカルバイオロジー研究会第3回年会抄録集, 67, 2008.

2) 大橋南美, 堤浩, 野村涉, 加藤舞, 松本洋典, 田中智博, 増野弘幸, 吉田清嗣, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 玉村啓和. 蛍光標識した PKC C1B ドメインの化学合成とその応用. 日本ケミカルバイオロジー研究会第3回年会抄録集, 76, 2008.

3) 落合千裕, 山田裕子, 吉村和久, 田中智博, 堤浩, 野村 涉, 増野弘幸, 糸谷恭子, 柴田潤二, 畑田万紀子, 松下修三, 玉村啓和. HIV 侵入の動的超分子機構をターゲットとした CD4 mimic 小分子の創製. 日本ケミカルバイオロジー研究会第3回年会抄録集, 77, 2008.

4) 田中智博, 野村涉, 堤 浩, 田部泰章, 大橋南美, 糸谷恭子, 大石真也, 藤井信孝, Barry Evans, Zi-xuan Wng, Stephen C peiper, 玉村啓和. 新規ファルマコフォアを有するケモカインレセプターCXCR4 アンタゴニストの構造活性相関研究. 日本ケミカルバイオロジー研究会第3回年会抄録集, 93, 2008.

5) 芹澤雄樹, 野村涉, 大橋南美, 奥田善章, 松本洋典, 堤浩, 玉村啓和. ケージドジアシルグリセロール-ラクトンの合成と機能評価. 第3回バイオ関連化学合同シンポジウム講演要旨集, 130, 2008.

6) 野村涉, 加藤舞, 増田朱美, 堤浩, 玉村啓和. 分子進化法による配列特異的DNA組換え酵素の機能最適化. 第3回バイオ関連化学合同シンポジウム講演要旨集, 340, 2008.

7) 大橋南美, 野村涉, 加藤舞, 堤浩, 糸谷恭子, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 吉田清嗣, Nancy E. Lewin, Peter M. Blumberg, 玉村啓和. Fluorescent labeling for PKC delta C1b domain and its application to sensing biology. 第45回ペプチド討論会講演要旨集, 24, 2008.

8) 田中智博, 堤 浩, 野村 涉, 田部泰章, 大橋南美, 江坂 藍, 落合千裕, 佐藤 淳, 糸谷恭子, 村上 努, 大庭賢二, 山本直樹, 藤井信孝, 玉村啓和. Structure-activity relationship study of CXCR4 antagonists based on the cyclic pentapeptide scaffold: identification of new pharmacophore moieties. 第45回ペプチド討論会講演要旨集, 112, 2008.

9) 落合千裕, 山田裕子, 吉村和久, 田中智博, 堤浩, 野村涉, 増野弘幸, 糸谷恭子, 柴田潤二, 畑田万紀子, 松下修三, 玉村啓和. Small-sized CD4 mimics targeted for dynamic supramolecular mechanism of HIV-1 entry. 第45回ペプチド討論会講演要旨集, 123, 2008.

10) 中西勇太, 駒野淳, 堤浩, 中原徹, 柳澤貴之, 鈴木慎太郎, 大橋南美, 田中智博, 野村涉, 浦野恵美子, 巖馬華, 藤秀義, 濱武牧子, 宮内浩典, 森川裕子, 星野忠次, 杉浦 互, 山本直樹, 玉村啓和. Development of inhibitory peptides against HIV-1 integrase. 第45回ペプチド討論会講演要旨集, 128, 2008.

11) 田中智博, 野村涉, 田部泰章, 堤浩, 落合千裕, 佐藤淳, 糸谷恭子, 大庭賢二, 山本直樹, 玉村啓和. Development of fluorescent labeled CXCR4 specific ligand for imaging and fluorescence-based screening. 第45回ペプチド討論会講演要旨集, 173, 2008.

12) 阿部清一郎, 堤浩, 蓑友明, 長谷山正樹, 大橋南美, 田中智博, 野村涉, 玉村啓和. Development of a novel tag-probe system for fluorescent imaging of proteins in living cells. 第45回ペプチド討論会講演要旨集, 184, 2008.

13) 芹澤雄樹, 野村涉, 大橋南美, 奥田善章, 松本洋典, 堤浩, 古田寿昭, 玉村啓和. Development

- of caged diacylglycerol-lactone derivatives and their applications. 第45回ペプチド討論会講演要旨集, 198, 2008.
- 14) 野村 渉, 玉村啓和, Carlos F. Barbas, III. Site Selective Cytosine Methylation by a Split DNA Methylase. 第45回ペプチド討論会講演要旨集, 202, 2008.
- 15) 山田裕子, 吉村和久, 落合千裕, 田中智博, 柴田潤二, 畑田真紀子, 堤浩, 野村 渉, 松下修三, 玉村啓和. HIV侵入の動的超分子機構を標的としたCD4 mimic. 第27回メディスナルケミストリーシンポジウム講演要旨集, 58, 2008.
- 16) 野村 渉, 芹澤雄樹, 大橋南美, Nancy E. Lewin, 堤浩, 吉田清嗣, Peter M. Blumberg, 古田寿昭, 玉村啓和. ケージドDAG-ラクトンによるプロテインキナーゼCの活性化制御. 日本薬学会第129年会要旨集, vol. 2, 80, 2009.
- 17) 大橋南美, 野村 渉, 加藤舞, 堤浩, 糸谷恭子, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 吉田清嗣, Nancy E. Lewin, Peter M. Blumberg, 玉村啓和. PKC C1bドメインの合成およびその蛍光性誘導体を用いた新規スクリーニング法の開発. 日本薬学会第129年会要旨集, vol. 2, 80, 2009.
- 18) 田中智博, 野村 渉, 田部泰章, 堤浩, 糸谷恭子, 大庭賢二, 村上努, 山本直樹, 玉村啓和. 蛍光性CXCR4特異的リガンドの開発: スクリーニングおよびイメージングへの展開. 日本薬学会第129年会要旨集, vol. 2, 153, 2009.
- 19) 橋本知恵, 堤浩, 田中智博, 中原徹, 野村 渉, 大庭賢二, 村上努, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 コレセプターCXCR4を基にした人工設計型抗原分子の開発. 日本薬学会第129年会要旨集, vol. 2, 153, 2009.
- 20) 野村 渉, 増田朱美, 加藤舞, 大庭賢二, Carlos F. Barbas, III, 山本直樹, 玉村啓和. 配列特異的DNA組換え酵素におけるDNA結合親和性及び組み換え反応効率への影響. 日本薬学会第129年会要旨集, vol. 3, 110, 2009.
- 21) 野村 渉, 芹澤雄樹, 大橋南美, Nancy E. Lewin, 堤 浩, 吉田清嗣, Peter M. Blumberg, 古田寿昭, 玉村啓和. 事務局 光機能性リガンドを用いたプロテインキナーゼCの活性化制御. 日本ケミカルバイオロジー学会 第4回年会. 神戸, 2009年5月18-19日.
- 22) 中西勇太, 堤 浩, 駒野 淳, 田中智博, 中原徹, 大橋南美, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. フォワードケミカルジェネティクスを応用したHIV インテグラーゼ阻害剤. 日本ケミカルバイオロジー学会 第4回年会. 神戸, 2009年5月18-19日.
- 23) 堤 浩, 阿部清一郎, 養 友明, 野村 渉, 玉村啓和. 新規タグプローブシステムの開発とタンパク質蛍光イメージングへの応用. 日本ケミカルバイオロジー学会 第4回年会. 神戸, 2009年5月18-19日.
- 24) 大橋南美, 奥田善章, 野村 渉, 堤 浩, 芹澤雄樹, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 吉田清嗣, Nancy E. Lewin, Peter M. Blumberg, 玉村啓和. 蛍光性 diacylglycerol-lactone 誘導体の合成と機能評価. 日本ケミカルバイオロジー学会 第4回年会. 神戸, 2009年5月18-19日.
- 25) 野村 渉, 増田朱美, 奥田 毅, Carlos F. Barbas, III, 玉村 啓和. 遺伝子機能制御に向けたプログラム可能なDNAメチル化酵素の創製. エピジェネティクス研究会年会. 東京, 2009年5月22-23日.
- 26) 野村 渉, 芹澤雄樹, 大橋南美, Nancy E. Lewin, 奥田善章, 鳴海哲夫, 吉田清嗣, Peter M. Blumberg, 古田寿昭, 玉村啓和. キナーゼの細胞内局在機構解明のためのツールとしてのケージド化合物. 第24回生体機能関連化学シンポジウム, 第12回バイオテクノロジー部会シンポジウム. 福岡, 2009年9月13-15日.
- 27) Ochiai C, Yoshimura K, Yamada Y, Tanaka T, Narumi T, Nomura W, Shibata J, Hatada M, Matsushita S, Tamamura H. Development of CD4 mimic small molecules targeted for dynamic supramolecular mechanism of HIV entry. 第10回熊本エイズセミナー. 熊本, 2009年9月28-29日.

- 28) 野村 渉, 芹澤雄樹, 大橋南美, 奥田善章, 鳴海哲夫, 吉田清嗣, 古田寿昭, 玉村啓和. 時間・空間特異的な細胞シグナル解析のためのケージドDAGラクトンの合成. 第46回ペプチド討論会.北九州, 2009年10月4-5日.
- 29) 田中智博, 野村 渉, 鳴海哲夫, 吉村和久, 松下修三, 村上努, 駒野 淳, 山本直樹, 玉村啓和. リバースからフォワードヘケミカルゲノミクスを基盤とした抗 HIV 剤の創製. 第46回ペプチド討論会.北九州, 2009年10月4-5日.
- 30) 大矢亜紀, 中原 徹, 野村 渉, 大庭賢二, 田中智博, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和. HIV 外被蛋白質 gp41 の3量体構造に特異的な抗体を誘導する人工抗原ペプチドの合成. 第46回ペプチド討論会.北九州, 2009年10月4-5日.
- 31) 大橋南美, 野村 渉, 鳴海哲夫, 奥田善章, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 吉田清嗣, Lewin NE, Blumberg PM, 玉村啓和. 蛍光標識を用いたオルソゴナルな PKC リガンド結合活性評価法の開発. 第46回ペプチド討論会.北九州, 2009年10月4-5日.
- 32) 田中智博, 野村 渉, 鳴海哲夫, 玉村啓和. 合成二価型リガンドを用いた CXCR4 二量体構造の解析研究. 第28回メディシナルケミストリーシンポジウム. 東京, 2009年11月25-27日.
- 33) 奥田善章, 野村 渉, 鳴海哲夫, 大橋南美, 玉村啓和. PKC リガンドの蛍光を用いた洗浄不要型アッセイ法の開発. 第28回メディシナルケミストリーシンポジウム. 東京, 2009年11月25-27日.
- 34) 橋本知恵, 野村 渉, 田中智博, 鳴海哲夫, 大庭賢二, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 第二受容体 CXCR4 を基にした合成抗原分子の開発. 第28回メディシナルケミストリーシンポジウム. 東京, 2009年11月25-27日.
- 35) 中西 勇太, 中原 徹, 鈴木慎太郎, 田中智博, 大橋南美, 堤 浩, 鳴海哲夫, 野村 渉, 駒野 淳, 山本直樹, 玉村啓和. ペプチドライブラリーを基にした HIV-1 インテグラーゼに対する阻害剤の創製. 第28回メディシナルケミストリーシンポジウム. 東京, 2009年11月25-27日.
- 36) 大矢亜紀, 中原 徹, 野村 渉, 大庭賢二, 田中智博, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 村上 努, 山本直樹, 玉村 啓和. HIV-gp41 の三量体構造に特異的な中和抗体を誘導する人工抗原ペプチド. 第28回メディシナルケミストリーシンポジウム. 東京, 2009年11月25-27日.
- 37) Masuda A, Nomura W, Okuda T, Narumi T, Tamamura T. Design of zinc finger recombinase (RecZFP) for efficient sequence-specific genome editing. 第32回日本分子生物学会年会. 横浜, 2009年12月10日.
- 38) 橋本知恵, 野村 渉, 田中智博, 中原 徹, 鳴海哲夫, 大庭賢二, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和. エイズワクチンを指向した宿主受容体 CXCR4 由来抗原分子の創製. 日本薬学会第130年会. 岡山, 2010年3月28-30日.
- 39) 田中智博, 野村 渉, 鳴海哲夫, 玉村啓和. 二価型 CXCR4 リガンドの創製と二量体構造解析への応用. 日本薬学会第130年会. 岡山, 2010年3月28-30日.
- 40) 大橋南美, 野村 渉, 鳴海哲夫, 奥田善章, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 吉田清嗣, Lewin NE, Blumberg PM, 玉村啓和. 蛍光を用いた PKC リガンド結合評価法の開発. 日本薬学会第130年会. 岡山, 2010年3月28-30日.
- 41) 鳴海哲夫, 清家俊輔, 野村 渉, 玉村啓和. 新規アミド等価体クロロアルケン型ジペプチドイソスターの合成研究. 日本薬学会第130年会. 岡山, 2010年3月28-30日.
- 42) 鳴海哲夫, 落合千裕, 山田裕子, 吉村和久, 原田恵嘉, 大橋南美, 野村 渉, 松下修三, 玉村啓和. HIV-1 外被タンパク質 gp120 の構造変化誘起を指向した低分子 CD4 ミミックの構造活性相関研究. 日本薬学会第130年会. 岡山, 2010年3月28-30日.
- 43) 野村 渉, 中原 徹, 大矢亜紀, 大庭賢二, 田中智博, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 村上 努, 山

- 本直樹, 玉村啓和. 合成人工抗原ペプチドによる HIV-gp41 の三量体構造を認識する抗体の誘導. 日本薬学会第 130 年会. 岡山, 2010 年 3 月 28-30 日.
- 44) 増田朱美, 野村 渉, 大庭賢二, 奥田 毅, Barbas, C.F., III, 山本直樹, 玉村啓和. 標的配列特異的 DNA 組換え酵素の構築を目指した亜鉛フィンガータンパク質の応用. 日本薬学会第 130 年会. 岡山, 2010 年 3 月 28-30 日.
- 45) Tanaka T, Nomura W, Narumi T, Tamamura H. Elucidation of a Dimerization State of a Chemokine Receptor CXCR4 via Chemical Biology Approach Utilizing Novel Bivalent Ligands with Rigid Polyproline Linkers. The 13th Akabori Conference Leipzig 2010: Japanese-German Symposium on Peptide Science. Leipzig, Germany, Sep11-15, 2010.
- 46) Hashimoto C, Maddali K, Tanaka T, Narumi T, Nomura W, Yamamoto N, Pommier Y, Komano JA, Tamamura H. Peptidic HIV Integrase Inhibitors Derived from HIV Gene Products. 11th KUMAMOTO AIDS Seminar · GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 6-8, 2010.
- 47) Ozaki T, Tanaka T, Narumi T, Arai H, Ohashi N, Hashimoto C, Nomura W, Murakami T, Yamamoto N, Tamamura H. Structure-Activity Relationships of CXCR4 Antagonists Having the Dipicolylamine/Azamacro- Cyclic-Metal Complex Structures. 11th KUMAMOTO AIDS Seminar · GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 6-8, 2010.
- 48) Arai H, Narumi T, Ochiai C, Yoshimura K, Harada S, Tanaka T, Nomura W, Ozaki T, Ohashi N, Matsushita S, Tamamura H. Development of Small CD4 Mimic Molecules that Induce Conformational Changes in gp120. 11th KUMAMOTO AIDS Seminar · GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 6-8, 2010.
- 49) Masuda A, Nomura W, Urabe A, Tamamura H. Effects of DNA binding and linker length on recombination of artificial zinc-finger recombinase. The 37th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2010. Yokohama, Japan, Nov10-12, 2010.
- 50) Nomura W, Ohashi N, Mori A, Narumi T, Tanaka T, Masuda A, Tsutsumi H, Tamamura H. Novel Tag-probe Pairs for Fluorescent Imaging of Proteins in Living Cells. 5th International Peptide Symposium. Kyoto, Japan, Dec 4-9, 2010.
- 51) Nomura W, Tanaka T, Masuda A, Narumi T, Tamamura H. Development of a Bivalent Ligand for a Chemokine Receptor CXCR4 by Utilizing Polyproline Helix as a Linker. 5th International Peptide Symposium. Kyoto, Japan, Dec 4-9, 2010.
- 52) Hashimoto C, Narumi T, Nomura W, Yamamoto N, Tamamura H. Synthesis and Evaluation of CXCR4-derived Peptides Targeting the Development of AIDS Vaccines. 5th International Peptide Symposium. Kyoto, Japan, Dec 4-9, 2010.
- 53) Nomura W, Masuda A, Okuda T, Barbas III CF, Tamamura H. Kinetic Analysis of Split DNA Methylase in DNA Recognition and Methylation. 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010). Hawaii, USA, Dec 15-20, 2010. .
- 54) 野村 渉, 大橋南美, 蓑 友明, 森 あつみ, 鳴海哲夫, 増田朱美, 堤 浩, 玉村啓和. 新規蛍光イメージングツールの創出: クロスリンク型 ZIP タグ-プローブペアの開発. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回年会. 横浜, 2010 年 5 月 18-19 日.
- 55) 鳴海哲夫, 清家俊輔, 野村 渉, 玉村啓和. 新規アミド結合等価体の創製研究. クロロアルケン型ジペプチドイソスターの合成研究. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回年会. 横浜, 2010 年 5 月 18-19 日.
- 56) 田中智博, 橋本知恵, 小森谷真央, 野村 渉, 鳴海哲夫, 吉村和久, 松下修三, 村上 努, 駒野 淳, 大庭賢二, 山本直樹, 玉村啓和. リバースからフォワードへケミカルゲノミクスを活用した抗 HIV 剤の創製. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回年会. 横浜, 2010 年 5 月 18-19 日.
- 57) 田中智博, 野村 渉, 鳴海哲夫, 増田朱美, 玉村啓和. 堅固なリンカーを有する二価結合型 CXCR4 リガンドの開発と応用. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回年会. 横浜, 2010 年 5 月 18-19 日.
- 58) 橋本知恵, 野村 渉, 中原 徹, 田中智博, 堤浩, 長谷山正樹, 大庭賢二, 鳴海哲夫, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和. HIV 侵入の動的超分子機構を基にしたエイズワクチン開発. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回年会. 横浜, 2010 年 5 月 18-19 日.
- 59) 増田朱美, 野村 渉, 奥田 毅, 玉村啓和. 亜鉛フィンガー融合型 DNA 組換え酵素のデザイン. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回年会. 横浜, 2010 年 5 月 18-19 日.
- 60) 小森谷真央, 村上 努, 鈴木慎太郎, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 マトリックスタンパク質を基にした新規抗 HIV ペプチドの創出. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 5 回年会. 横浜, 2010 年 5 月 18-19 日.
- 61) 田中智博. GPCR 2 量体構造解析を指向したツールの開発. 第 9 回バイオテクノロジー国際会議. 2010 年 6 月 30 日.
- 62) 野村 渉, 田中智博, 増田朱美, 鳴海哲夫, 玉村啓和. 2 価結合型リガンドの新規デザインによる CXCR4 の細胞表面における機能解析. 第 4 回バイオ関連化学シンポジウム. 大阪, 2010 年 9 月 24-26 日.
- 63) 野村 渉, 相馬 晃, 中原 徹, 大庭賢二, 田中智博, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-gp41 の三量体構造に特異的な中和抗体を誘

- 導する人工抗原ペプチド. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.
- 64) 鳴海哲夫, 清家俊輔, 野村 渉, 玉村啓和. 新規アミド結合等価体クロロアルケン型ジペプチドイソスターの合成研究. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.
- 65) 鳴海哲夫, 新井啓之, 落合千裕, 尾崎太郎, 吉村和久, 原田恵嘉, 野村 渉, 松下修三, 玉村啓和. HIV 外被タンパク質 gp120 の構造変化誘起を指向した低分子 CD4 ミミックの創製. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.
- 66) 橋本知恵, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 侵入機構を基にした宿主細胞タンパク質由来抗原分子の創製. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.
- 67) 増田朱美, 野村 渉, 卜部亜里沙, 玉村啓和. 亜鉛フィンガー融合酵素による配列特異的 DNA 組換え反応効率の検討. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.
- 68) 小森谷真央, 村上 努, 田中智博, 鈴木慎太郎, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 マトリックスタンパク質を基にした新規抗 HIV ペプチドの創出. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.
- 69) 尾崎太郎, 田中智博, 鳴海哲夫, 新井啓之, 大橋南美, 橋本知恵, 野村 渉, 村上 努, 玉村啓和. 二核亜鉛錯体型 CXCR4 アンタゴニストの構造活性相関研究. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.
- 70) 森 あつみ, 野村 渉, 鳴海哲夫, 大橋南美, 玉村啓和. 細胞内タンパク質の挙動解明を志向したタグ・プローブシステムの開発. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.
- 71) 野村 渉, 中原 徹, 橋本知恵, 大庭賢二, 相馬晃, 田中智博, 鳴海哲夫, 山本直樹, 玉村啓和. HIV 侵入の動的超分子機構を模倣した立体構造特異的人工抗原分子の創製. 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム. 愛知, 2010 年 11 月 1-2 日.
- 72) 鳴海哲夫, 清家俊輔, 尾崎太郎, 新井啓之, 野村 渉, 玉村啓和. 有機銅試薬によるクロロアルケン型ジペプチドイソスターの合成研究. 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム. 愛知, 2010 年 11 月 1-2 日.
- 73) 小森谷真央, 村上 努, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. マトリックスタンパク質を基にした新規抗 HIV ペプチド. 第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 京都, 2010 年 11 月 17-19 日.
- 74) 鳴海哲夫, 新井啓之, 落合千裕, 吉村和久, 原田恵嘉, 野村 渉, 松下修三, 玉村啓和. HIV-1 外被タンパク質 gp120 の構造変化誘起を指向した低分子 CD4 ミミックの構造活性相関研究. 第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 京都, 2010 年 11 月 17-19 日.
- 75) 野村 渉. Zinc Finger 融合酵素を用いた革新的ウイルスゲノム改変技術の開発. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会. 徳島, 2010 年 11 月 7-9 日.
- 76) 村上 努, 小森谷真央, 鈴木慎太郎, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. 細胞膜透過性 MA 部分ペプチドライブラリーを用いた新規抗 HIV-1 ペプチドの探索と創出. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会. 徳島, 2010 年 11 月 7-9 日.
- 77) 近藤麻美, 野村 渉, 玉村啓和, 鈴木陽一, 梁 明秀. 亜鉛フィンガー—LEDGF 融合タンパクを用いた LV ベクターの配列特異的挿入法の開発の試み. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会. 徳島, 2010 年 11 月 7-9 日.
- 78) 橋本知恵, 田中智博, 浦野恵美子, 尾崎太郎, 新井啓之, 鳴海哲夫, 野村 渉, Maddali K, Pommier Y, 山本直樹, 駒野 淳, 玉村啓和. HIV-1 遺伝子産物由来のインテグラーゼ阻害剤の創出. 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 2010 年 11 月 24-26 日.
- 79) 鳴海哲夫, 新井啓之, 落合千裕, 尾崎太郎, 吉村和久, 原田恵嘉, 野村 渉, 松下修三, 玉村 啓和. HIV 外被タンパク質 gp120 の構造変化誘起を指向した低分子 CD4 ミミックの創製. 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 2010 年 11 月 24-26 日.
- 80) 橋本知恵, 鳴海哲夫, 野村 渉, 中原 徹, 田中智博, 大庭賢二, 相馬 晃, 長谷山正樹, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 侵入過程の動的超分子機構を基にした新規エイズワクチンの創製. 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 2010 年 11 月 24-26 日.
- 81) 小森谷真央, 村上 努, 鈴木慎太郎, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 マトリックスタンパク質を基にした新規抗 HIV ペプチドの創出. 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 2010 年 11 月 24-26 日.
- 82) 尾崎太郎, 田中智博, 宮内浩典, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 駒野 淳, 玉村啓和. gp120 の CD4 結合サイトを模倣した新規抗原分子の創製. 第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 2010 年 11 月 24-26 日.
- 83) 野村 渉, 増田朱美, 卜部亜里沙, 鳴海哲夫, 玉村啓和. 化合物による活性誘導が可能なジンクフィンガーヌクレアーゼの創製. 第 131 薬学会年会. 静岡, 2011 年 3 月 28-31 日.
- 84) 森あつみ, 野村 渉, 鳴海哲夫, 大橋南美, 増田朱美, 玉村啓和. 細胞内タンパク質の挙動解明を志向したタグ・プローブシステムの開発. 第 131 薬学会年会. 静岡, 2011 年 3 月 28-31 日.
- 85) 野村 渉, 卜部亜里沙, 近藤麻美, 増田朱美, 鳴海哲夫, 梁 明秀, 玉村啓和. ジンクフィンガーヌクレアーゼによる EB ウイルス複製阻害効果の検討. 第 131 薬学会年会. 静岡, 2011 年 3 月 28-31 日.
- 86) 山本 純, 前田奈美, 田中智博, 傳田将也, 重永章, 野村 渉, 玉村啓和, 大高 章. 標的タンパク質の効率的濃縮と同定を指向したトレーサブルリンカーの開発. 第 131 薬学会年会. 静岡,

2011年3月28-31日.

- 87) 鳴海哲夫, 新井啓之, 落合千裕, 吉村和久, 原田恵嘉, 野村 渉, 松下修三, 玉村啓和. HIV-1 外皮タンパク質の構造変化を誘起する低分子 CD4 ミミックの創製研究. 第 131 薬学会年会. 静岡, 2011年3月28-31日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1.

出願： 2009年5月18日 番号 特願
2009-120352

名称:HIV 立体構造認識抗体誘導ペプチド抗原、
及びその合成方法

発明人：玉村啓和、中原徹、野村渉

出願人：国立大学法人東京医科歯科大学

2.

出願： 2009年7月6日 番号 特願
2009-159771

名称:ケモカインレセプターCXCR4 の二価型ア
ンタゴニストの創製とがん細胞のイメージング
方法の開発

発明人：玉村啓和、野村渉、鳴海哲夫、田中智
博

出願人：国立大学法人東京医科歯科大学

3.

名称:HIV 立体構造認識抗体誘導ペプチド抗原、
及びその合成方法

：国際出願番号 PCT/JP2010/003280

発明人：玉村啓和、中原徹、野村渉

出願人：国立大学法人東京医科歯科大学

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

別添4

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1) Nomura W, Tanabe Y, Tsutsumi H, Tanaka T, Ohba K, Yamamoto N & Tamamura H.	Fluorophore Labeling Enables Imaging and Evaluation of Specific CXCR4-Ligand Interaction at the Cell Membrane for Fluorescence-Based Screening.	Bioconjugate Chemistry	19	1917-1920	2008
2) Tanaka T, Tsutsumi H, Nomura W, Tanabe Y, Ohashi N, Esaka A, Ochiai C, Sato J, Itotani K, Murakami T, Ohba K, Yamamoto N, Fujii N & Tamamura H.	Structure-activity Relationship Study of CXCR4 Antagonists Bearing the Cyclic Pentapeptide Scaffold: Identification of the New Pharmacophore.	Organic & Biomolecular Chemistry	6	4374-4377	2008
3) Tamamura H, Tsutsumi H, Nomura W, Tanaka T & Fujii N.	A Future Perspective on the Development of Chemokine Receptor CXCR4 Antagonists.	Expert opinion in drug discovery	3(10)	1155-1166	2008
4) Tamamura H, Tsutsumi H, Nomura W & Fujii N.	Exploratory Studies on Development of the Chemokine Receptor CXCR4 Antagonists toward Downsizing.	Perspectives in Medicinal Chemistry	2	1-9	2008
5) Ohashi N, Nomura W, Kato M, Tsutsumi H, Itotani K, Ikura T, Ito N, Yoshida K, Lewin NE, Blumberg PM & Tamamura H.	Fluorescent labeling for PKC delta C1b domain and its application to sensing biology.	Peptide Science 2008	Motoyoshi Nomizu (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka	61-62	2009
6) Tanaka T, Tsutsumi H, Nomura W, Tanabe Y, Ohashi N, Esaka A, Ochiai C, Sato J, Itotani K, Murakami T, Ohba K, Yamamoto N, Fujii N & Tamamura H.	Structure-activity relationship study of CXCR4 antagonists on the cyclic pentapeptide scaffold: identification of new pharmacophore moieties.	Peptide Science 2008	Motoyoshi Nomizu (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka	273-276	2009

7) Ochiai C, Yamada Y, Yoshimura K, Tanaka T, Tsutsumi H, Nomura W, Masuno H, Itotani K, Shibata J, Hatada M, Matsushita S & Tamamura H.	Small-sized CD4 mimics targeted for dynamic supramolecular mechanism of HIV-1 entry.	Peptide Science 2008	Motoyoshi Nomizu (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka	297-298	2009
8) Nakanishi Y, Komano A, Tsutsumi H, Nakahara T, Yanagisawa T, Suzuki S, Ohashi N, Tanaka T, Nomura W, Urano E, Han Y, Fuji H, Hamatake M, Miyauchi K, Morikawa Y, Hashino T, Sugiura W, Yamamoto N & Tamamura H.	Development of inhibitory peptides against HIV-1 integrase.	Peptide Science 2008	Motoyoshi Nomizu (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka	315-316	2009
9) Tanaka T, Nomura W, Tanabe Y, Tsutsumi H, Ochiai C, Sato J, Itotani K, Ohba K, Yamamoto N & Tamamura H.	Development of fluorescent labeled CXCR4 specific ligand for imaging and fluorescence-based screening.	Peptide Science 2008	Motoyoshi Nomizu (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka	419-422	2009
10) Abe S, Tsutsumi H, Mino T, Haseyama M, Ohashi N, Tanaka T, Nomura W & Tamamura H.	Development of a novel tag-probe system for fluorescent imaging of proteins in living cells.	Peptide Science 2008	Motoyoshi Nomizu (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka	443-444	2009
11) Serizawa Y, Nomura W, Ohashi N, Okuda Y, Matsumoto H, Tsutsumi H, Furuta T & Tamamura H.	Development of caged diacylglycerol-lactone derivatives and their applications.	Peptide Science 2008	Motoyoshi Nomizu (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka	479-480	2009
12) Nomura W, Tamamura H & Barbas CF, III.	Site-selective cytosine methylation by a split DNA methylase.	Peptide Science 2008	Motoyoshi Nomizu (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka	491-492	2009
13) 野村 渉, 玉村 啓和, Carlos F. Barbas, III.	標的遺伝子を特異的にメチル化する分割型酵素の開発.	日本ケミカルバイオロジー研究会第3回年会抄録集		67	2008

14) 大橋南美, 堤浩, 野村渉, 加藤舞, 松本洋典, 田中智博, 増野弘幸, 吉田清嗣, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 玉村啓和.	蛍光標識した PKC C1B ドメインの化学合成とその応用.	日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回 年会抄録集		76	2008
15) 落合千裕, 山田裕子, 吉村和久, 田中智博, 堤浩, 野村 渉, 増野弘幸, 糸谷恭子, 柴田潤二, 畑田万紀子, 松下修三, 玉村啓和.	HIV 侵入の動的超分子機構をターゲットとした CD4 mimic 小分子の創製.	日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回 年会抄録集		77	2008
16) 田中智博, 野村渉, 堤 浩, 田部泰章, 大橋南美, 糸谷恭子, 大石真也, 藤井信孝, Barry Evans, Zi-xuan Wng, Stephen C peiper, 玉村啓和.	新規ファルマコフォアを有するケモカインレセプター CXCR4 アンタゴニストの構造活性相関研究.	日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回 年会抄録集		93	2008
17) 芹澤雄樹, 野村渉, 大橋南美, 奥田善章, 松本洋典, 堤浩, 玉村啓和.	ケージドジアシルグリセロール-ラクトンの合成と機能評価.	第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム講演要旨集		130	2008
18) 野村渉, 加藤舞, 増田朱美, 堤浩, 玉村啓和.	分子進化法による配列特異的 DNA 組換え酵素の機能最適化.	第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム講演要旨集		340	2008
19) 大橋南美, 野村渉, 加藤舞, 堤浩, 糸谷恭子, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 吉田清嗣, Nancy E. Lewin, Peter M. Blumberg. 玉村啓和.	Fluorescent labeling for PKC delta C1b domain and its application to sensing biology.	第 45 回ペプチド討論会講演要旨集		24	2008
20) 田中智博, 堤浩, 野村渉, 田部泰章, 大橋南美, 江坂 藍, 落合千裕, 佐藤淳, 糸谷恭子, 村上努, 大庭賢二, 山本直樹, 藤井信孝, 玉村啓和.	Structure-activity relationship study of CXCR4 antagonists based on the cyclic pentapeptide scaffold: identification of new pharmacophore moieties.	第 45 回ペプチド討論会講演要旨集		112	2008

21) 落合千裕, 山田裕子, 吉村和久, 田中智博, 堤浩, 野村渉, 増野弘幸, 糸谷恭子, 柴田潤二, 畑田万紀子, 松下修三, 玉村啓和.	Small-sized CD4 mimics targeted for dynamic supramolecular mechanism of HIV-1 entry.	第 45 回ペプチド討論会講演要旨集		123	2008
22) 中西勇太, 駒野淳, 堤浩, 中原徹, 柳澤貴之, 鈴木慎太郎, 大橋南美, 田中智博, 野村渉, 浦野恵美子, 巖馬華, 藤秀義, 濱武牧子, 宮内浩典, 森川裕子, 星野忠次, 杉浦互, 山本直樹, 玉村啓和.	Development of inhibitory peptides against HIV-1 integrase.	第 45 回ペプチド討論会講演要旨集		128	2008
23) 田中智博, 野村渉, 田部泰章, 堤浩, 落合千裕, 佐藤淳, 糸谷恭子, 大庭賢二, 山本直樹, 玉村啓和.	Development of fluorescent labeled CXCR4 specific ligand for imaging and fluorescence-based screening.	第 45 回ペプチド討論会講演要旨集		173	2008
24) 阿部清一郎, 堤浩, 蓑友明, 長谷山正樹, 大橋南美, 田中智博, 野村渉, 玉村啓和.	Development of a novel tag-probe system for fluorescent imaging of proteins in living cells.	第 45 回ペプチド討論会講演要旨集		184	2008
25) 芹澤雄樹, 野村渉, 大橋南美, 奥田善章, 松本洋典, 堤浩, 古田寿昭, 玉村啓和.	Development of caged diacylglycerol-lactone derivatives and their applications.	第 45 回ペプチド討論会講演要旨集		198	2008
26) 野村渉, 玉村啓和, Carlos F. Barbas, III.	Site-selective cytosine methylation by a split DNA methylase.	第 45 回ペプチド討論会講演要旨集		202	2008
27) 山田裕子, 吉村和久, 落合千裕, 田中智博, 柴田潤二, 畑田真紀子, 堤浩, 野村渉, 松下修三, 玉村啓和..	HIV 侵入の動的超分子機構を標的とした CD4 mimic.	第 27 回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集		58	2008
28) 野村渉, 芹澤雄樹, 大橋南美, Nancy E. Lewin, 堤浩, 吉田清嗣, Peter M. Blumberg, 古田寿昭, 玉村啓和.	ケージド DAG-ラクトンによるプロテインキナーゼ C の活性化制御.	日本薬学会第 129 年会要旨集,	2	80	2009

29) 大橋南美, 野村渉, 加藤舞, 堤浩, 糸谷恭子, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 吉田清嗣, Nancy E. Lewin, Peter M. Blumberg, 玉村啓和.	PKC C1b ドメインの合成およびその蛍光性誘導体を用いた新規スクリーニング法の開発.	日本薬学会第129 年会要旨集,	2	80	2009
30) 田中智博, 野村渉, 田部泰章, 堤浩, 糸谷恭子, 大庭賢二, 村上努, 山本直樹, 玉村啓和.	蛍光性 CXCR4 特異的リガンドの開発: スクリーニングおよびイメージングへの展開.	日本薬学会第129 年会要旨集,	2	153	2009
31) 橋本知恵, 堤浩, 田中智博, 中原徹, 野村渉, 大庭賢二, 村上努, 山本直樹, 玉村啓和.	HIV-1 コレセプター CXCR4 を基にした人工設計型抗原分子の開発.	日本薬学会第129 年会要旨集,	2	153	2009
32) 野村渉, 増田朱美, 加藤舞, 大庭賢二, Carlos F. Barbas, III, 山本直樹, 玉村啓和.	配列特異的 DNA 組換え酵素における DNA 結合親和性が及ぼす組み換え反応効率への影響.	日本薬学会第129 年会要旨集,	3	110	2009
33) Yamada Y, Ochiai C, Yoshimura K, Tanaka T, Ohashi N, Narumi T, Nomura W, Harada S, Matsushita S, Tamamura H.	CD4 mimics targeting the mechanism of HIV entry.	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	20	354-358	2010
34) Tsutsumi H, Nomura W, Abe S, Mino T, Masuda A, Ohashi N, Tanaka T, Ohba K, Yamamoto N, Akiyoshi K, Tamamura H.	Fluorogenically Active leucine zipper peptides as new tag-probe pairs for protein imaging in living cells.	Angewandte Chemie, international edition	48	9164-9166	2009
35) Tanaka T, Nomura W, Narumi T, Esaka A, Oishi S, Ohashi N, Itotani K, Evans BJ, Wang Z, Peiper SC, Fujii N, Tamamura H.	Structure-activity relationship study on artificial CXCR4 ligands possessing the cyclic pentapeptide scaffold: the exploration of amino acid residues of pentapeptides by substitutions of several aromatic amino acids.	Organic & Biomolecular Chemistry	7	3805-3809	2009
36) Ohashi N, Nomura W, Kato M, Narumi T, Lewin NE, Blumberg PM, Tamamura H.	Synthesis of protein kinase C δ C1b domain by native chemical ligation methodology and characterization of its folding and ligand binding.	Journal of Peptide Science	15	642-646	2009

37) Ohya A, Nakahara T, Nomura W, Ohba K, Tanaka T, Hashimoto C, Narumi T, Murakami T, Yamamoto N & Tamamura H.	Synthesis and evaluation of artificial antigen peptide based on the trimeric form of HIV fusion protein.	Peptide Science 2009	Kouji Okamoto (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka	29-32	2010
38) Tanaka T, Nomura W, Narumi T, Yoshimura K, Matsushita S, Murakami T, Komano J, Yamamoto N & Tamamura H.	From reverse to forward chemical genomics: development of anti-HIV agents.	Peptide Science 2009	Kouji Okamoto (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka	105-106	2010
39) Nomura W, Serizawa Y, Ohashi N, Okuda Y, Narumi T, Yoshida K, Furuta T & Tamamura H.	Caged DAG-lactones for study of cellular signaling in a spatial- and temporal-specific manner.	Peptide Science 2009	Kouji Okamoto (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka	347-348	2010
40) 野村 渉, 芹澤雄樹, 大橋 南美, Nancy E. Lewin, 堤 浩, 吉田清嗣, Peter M. Blumberg, 古田寿昭, 玉村啓和.	光機能性リガンドを用いたプロテインキナーゼ C の活性化制御.	日本ケミカルバイオロジー研究会第 4 回 年会抄録集		67	2009
41) 中西勇太, 堤 浩・駒野 淳, 田中智博, 中原 徹, 大橋南美, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和.	フォワードケミカルジェネティクスを応用した HIV インテグラーゼ阻害剤.	日本ケミカルバイオロジー研究会第 4 回 年会抄録集		76	2009
42) 堤 浩, 阿部清一朗, 蓑 友明, 野村 渉, 玉村啓和.	新規タゲープローブシステムの開発とタンパク質蛍光イメージングへの応用.	日本ケミカルバイオロジー研究会第 4 回 年会抄録集		77	2009
43) 大橋南美, 奥田善章, 野村 渉, 堤 浩, 芹澤雄樹, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 吉田清嗣, Nancy E. Lewin, Peter M. Blumberg, 玉村啓和.	蛍光性 diacylglycerol-lactone 誘導体の合成と機能評価.	日本ケミカルバイオロジー研究会第 4 回 年会抄録集		93	2009
44) 野村 渉, 増田朱美, 奥田 毅, Carlos F. Barbas, III, 玉村 啓和.	遺伝子機能制御に向けたプログラム可能な DNA メチル化酵素の創製.	第 3 回日本エピジェネティクス研究会 年会要旨集		130	2009

45) 野村 渉, 芹澤雄樹, 大橋南 美, Nancy E. Lewin, 奥田善章, 鳴海哲夫, 吉田清嗣, Peter M. Blumberg, 玉村啓和.	キナーゼの細胞内局在機構解明のためのツールとしてのケージド化合物	第 4 回バイオ関連化学合同シンポジウム講演要旨集		76	2009
46) 大矢亜紀, 中原 徹, 野村 渉, 大庭賢二, 田中智博, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和.	HIV 外被蛋白質 gp41 の 3 量体構造に特異的な抗体を誘導する人工抗原ペプチドの合成.	第 46 回ペプチド討論会講演要旨集		10	2009
47) 田中智博, 野村 渉, 鳴海哲夫, 吉村和久, 松下修三, 村上努, 駒野 淳, 山本直樹, 玉村啓和.	リバースからフォワードヘケミカルゲノミクスを基盤とした抗 HIV 剤の創製.	第 46 回ペプチド討論会講演要旨集		38	2009
48) 野村 渉, 芹澤雄樹, 大橋南 美, 奥田善章, 鳴海哲夫, 吉田清嗣, 古田寿昭, 玉村啓和.	時間・空間特異的な細胞シグナル解析のためのケージド DAG ラクトンの合成.	第 46 回ペプチド討論会講演要旨集		131	2009
49) 大橋南 美, 野村 渉, 鳴海哲夫, 奥田善章, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 吉田清 嗣 , Lewin NE, Blumberg PM, 玉村啓和.	蛍光標識を用いたオルソゴナルな PKC リガンド結合活性評価法の開発.	第 46 回ペプチド討論会講演要旨集		133	2009
50) 中西 勇太, 中原 徹, 鈴木慎太郎, 田中智博, 大橋南 美, 堤 浩, 鳴海哲夫, 野村 渉, 駒野 淳, 山本直樹, 玉村啓和.	ペプチドライブラリーを基にした HIV-1 インテグラーゼに対する阻害剤の創製.	第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集		110-111	2009
51) 田中智博, 野村 渉, 鳴海哲夫, 玉村啓和.	合成二価型リガンドを用いた CXCR4 二量体構造の解析研究.	第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集		112-113	2009
52) 奥田善章, 野村 渉, 鳴海哲夫, 大橋南 美, 玉村啓和.	PKC リガンドの蛍光を用いた洗浄不要型アッセイ法の開発.	第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集		238-239	2009

53) 大矢亜紀, 中原 徹, 野村 渉, 大庭 賢二, 田中智博, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 村上 努, 山本直樹, 玉村 啓和.	HIV-gp41 の三量体構造に特異的な中和抗体を誘導する人工抗原ペプチド.	第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集		246-247	2009
54) 橋本知恵, 野村 渉, 田中智博, 中原 徹, 鳴海哲夫, 大庭賢二, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和.	エイズワクチンを指向した宿主受容体 CXCR4 由来抗原分子の創製.	日本薬学会第 130 年会要旨集		28TG-am05	2010
55) 田中智博, 野村 渉, 鳴海哲夫, 玉村啓和.	二価型 CXCR4 リガンドの創製と二量体構造解析への応用.	日本薬学会第 130 年会要旨集		28TG-am06	2010
56) 大橋南美, 野村 渉, 鳴海哲夫, 奥田善章, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, 吉田清 嗣 , Lewin NE, Blumberg PM, 玉村啓和.	蛍光を用いた PKC リガンド結合評価法の開発.	日本薬学会第 130 年会要旨集		28TG-am08	2010
57) 鳴海哲夫, 清家俊輔, 野村 渉, 玉村啓和.	新規アミド等価体クロロアルケン型ジペプチドイソスターの合成研究.	日本薬学会第 130 年会要旨集		29TF-am03	2010
58) 鳴海哲夫, 落合千裕, 山田裕子, 吉村和久, 原田恵嘉, 大橋南美, 野村 渉, 松下修三, 玉村啓和.	HIV-1 外被タンパク質 gp120 の構造変化誘起を指向した低分子 CD4 ミミックの構造活性相関研究.	日本薬学会第 130 年会要旨集		29TG-am05	2010
59) 野村 渉, 中原 徹, 大矢亜紀, 大庭賢二, 田中智博, 橋本知恵, 鳴海哲夫, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和.	合成人工抗原ペプチドによる HIV-gp41 の三量体構造を認識する抗体の誘導.	日本薬学会第 130 年会要旨集		29TK-am05Q	2010
60) 増田朱美, 野村 渉, 大庭賢二, 奥田 毅, Barbas, C.F., III, 山本直樹, 玉村啓和.	配列特異的 DNA 組換え酵素における DNA 結合親和性が及ぼす組み換え反応効率への影響.	日本薬学会第 130 年会要旨集		28SH-am15	2010
61) Nomura W, Ohashi N, Okuda Y, Narumi T, Ikura T, Ito N, Tamamura H*	Fluorescence-Quenching Screening of Protein Kinase C Ligands with an Environmentally Sensitive Fluorophore.	Bioconjugate Chem.	22	923-930	2011

62) Nomura W, Narumi T, Serizawa Y, Ohashi N, Lewin NE, Blumberg PM, Furuta T, Tamamura H*	Synthetic caged DAG-lactones for photochemically-controlled activation of protein kinase C.	ChemBioChem	12	535-539	2011
63) Tanaka T, Narumi T*, Ozaki T, Sohma A, Ohashi N, Hashimoto C, Itotani K, Nomura W, Murakami T, Yamamoto N, Tamamura H*	Azamacrocyclic-metal Complexes as CXCR4 Antagonists.	ChemMedChem	6	834-839	2011
64) Tsutsumi H, Abe S, Mino T, Nomura W, Tamamura H*	Intense Blue Fluorescence in a Leucine Zipper Assembly.	ChemBioChem	12	691-694	2011
65) Ohashi N, Nomura W*, Narumi T, Lewin NE, Itotani K, Blumberg PM, Tamamura H*	Fluorescent-responsive Synthetic C1b Domains of Protein Kinase Cdelta as Reporters of Specific High Affinity Ligand Binding.	Bioconjugate Chem.	22	82-87	2011
66) Tanaka T, Nomura W*, Narumi T, Masuda A, Tamamura H*	Bivalent Ligands of CXCR4 with Rigid Linkers for Elucidation of Dimerization State in Cells.	J. Am. Chem. Soc.	130	15899-15901	2010
67) Nomura W, Mino T, Narumi T, Ohashi N, Masuda A, Hashimoto C, Tsutsumi H, Tamamura H*	Development of Crosslink-Type Tag-Probe Pairs for Fluorescent Imaging of Proteins.	Biopolymers (Pept. Sci.)	94	843-852	2010
68) Suzuki S, Urano E, Hashimoto C, Tsutsumi H, Nakahara T, Tanaka T, Nakanishi Y, Maddali K, Han Y, Hamatake M, Miyauchi K, Pommier Y, Beutler JA, Sugiura W, Fuji H, Hoshino T, Itotani K, Nomura W, Narumi T, Yamamoto N, Komano JA, Tamamura H*	Peptide HIV-1 Integrase Inhibitors from HIV-1 Gene Products.	J. Med. Chem.	53	5356-5360	2010

69) Suzuki S, Maddali K, Hashimoto C, Urano E, Ohashi N, Tanaka T, Ozaki T, Arai H, Tsutsumi H, Narumi T, Nomura W, Yamamoto N, Pommier Y, Komano JA, Tamamura H*	eptidic HIV Integrase Inhibitors Derived from HIV Gene Products: Structure-Activity Relationship Studies.	Bioorganic Med. Chem	18	6771-6775	2010
70) Narumi T, Ochiai C, Yoshimura K, Harada S, Tanaka T, Nomura W, Arai H, Ozaki T, Ohashi N, Matsushita S, Tamamura H*	CD4 Mimics Targeting the HIV Entry Mechanism and their Hybrid Molecules with a CXCR4 Antagonist.	Bioorg. Med. Chem. Lett.	20	5853-5858	2010
71) Nakahara T, Nomura W*, Ohba K, Ohya A, Tanaka T, Hashimoto C, Narumi T, Murakami T, Yamamoto N, Tamamura H*	Remodeling of Dynamic Structures of HIV-1 Envelope Proteins Leads to Synthetic Antigen Molecules Inducing Neutralizing Antibodies.	Bioconjugate Chem.	21	709-714	2010
72) Masuda A, Nomura W, Urabe A, Tamamura H.	Effects of DNA binding and linker length on recombination of artificial zinc-finger recombinase.	The 37th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry Abstract		90-91	2010
73) Nomura W, Ohashi N, Mori A, Narumi T, Tanaka T, Masuda A, Tsutsumi H, Tamamura H.	Tag-probe Pairs for Fluorescent Imaging of Proteins in Living Cells.	5th International Peptide Symposium Abstract		98	2010
74) Hashimoto C, Narumi T, Nomura W, Yamamoto N, Tamamura H.	Synthesis and Evaluation of CXCR4-derived Peptides Targeting the Development of AIDS Vaccines.	5th International Peptide Symposium Abstract		148	2010
75) Nomura W, Tanaka T, Masuda A, Narumi T, Tamamura H.	Development of a Bivalent Ligand for a Chemokine Receptor CXCR4 by Utilizing Polyproline Helix as a Linker.	5th International Peptide Symposium Abstract		206	2010

76) 田中智博, 橋本知恵, 小森谷真央, 野村 渉, 鳴海哲夫, 吉村和久, 松下修三, 村上 努, 駒野淳, 大庭賢二, 山本直樹, 玉村啓和.	リバースからフォワードへケミカルゲノミクスを活用した抗HIV剤の創製	日本ケミカルバイオロジー学会第5回年会抄録集		133	2010
77) 橋本知恵, 野村 渉, 中原 徹, 田中智博, 堤浩, 長谷山正樹, 大庭賢二, 鳴海哲夫, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和.	HIV 侵入の動的超分子機構を基にしたエイズワクチン開発	日本ケミカルバイオロジー学会第5回年会抄録集		110-111	2010
78) 小森谷真央, 村上努, 鈴木慎太郎, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和.	HIV-1 マトリックスタンパク質を基にした新規抗HIV ペプチドの創出	日本ケミカルバイオロジー学会第5回年会抄録集		110-111	2010
79) 鳴海哲夫, 清家俊輔, 野村 渉, 玉村啓和.	新規アミド結合等価体の創製研究. クロロアルケン型ジペプチドイソスターの合成研究	日本ケミカルバイオロジー学会第5回年会抄録集		112-113	2010
80) 野村 渉, 大橋南美, 蓑 友明, 森 あつみ, 鳴海哲夫, 増田朱美, 堤 浩, 玉村啓和.	新規蛍光イメージングツールの創出: クロスリンク型 ZIP タグ-プローブペアの開発	日本ケミカルバイオロジー学会第5回年会抄録集		238-239	2010
81) 田中智博, 野村 渉, 鳴海哲夫, 増田朱美, 玉村啓和.	堅固なリンカーを有する二価結合型 CXCR4 リガンドの開発と応用	日本ケミカルバイオロジー学会第5回年会抄録集		238-239	2010
82) 増田朱美, 野村 渉, 奥田 毅, 玉村啓和.	亜鉛フィンガー融合型 DNA 組換え酵素のデザイン	日本ケミカルバイオロジー学会第5回年会抄録集		238-239	2010
83) 野村 渉, 田中智博, 増田朱美, 鳴海哲夫, 玉村啓和.	2 価結合型リガンドの新規デザインにおける機能解析	第4回バイオ関連化学シンポジウム講演要旨集		9	2010

84) 小森谷真央, 村上努, 鳴海哲夫, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和	マトリックスタンパク質を基にした新規抗HIVペプチド	第29回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集		28TG-am08	2010
85) 野村 渉	Zinc Finger 融合酵素を用いた革新的ウイルスゲノム改変技術の開発.	第58回日本ウイルス学会学術集会 抄録集		29TF-am03	2010
86) 野村 渉, 増田朱美, 卜部亜里沙, 鳴海哲夫, 玉村啓和	化合物による活性誘導が可能なジンクフィンガーヌクレアーゼの創製	日本薬学会第131年会要旨集		29G-am05	2011
87) 森あつみ, 野村 渉, 鳴海哲夫, 大橋南美, 増田朱美, 玉村啓和	細胞内タンパク質の挙動解明を志向したタグ・プローブシステムの開発	日本薬学会第131年会要旨集		29G-am06	2011
88) 野村 渉, 卜部亜里沙, 近藤麻美, 増田朱美, 鳴海哲夫, 梁 明秀, 玉村啓和	ジンクフィンガーヌクレアーゼによる EB ウイルス複製阻害効果の検討	日本薬学会第131年会要旨集		30Y-am01	2011
89) 山本 純, 前田奈美, 田中智博, 傳田将也, 重永 章, 野村 渉, 玉村啓和, 大高 章	標的タンパク質の効率的濃縮と同定を指向したトレーサブルリンカーの開発	日本薬学会第131年会要旨集		31P-0182	2011
90) 鳴海哲夫, 新井啓之, 落合千裕, 吉村和久, 原田恵嘉, 野村 渉, 松下修三, 玉村啓和	HIV-1 外皮タンパク質の構造変化を誘起する低分子 CD4 ミミックの創製研究	日本薬学会第131年会要旨集		31P-0419	2011

Fluorophore Labeling Enables Imaging and Evaluation of Specific CXCR4–Ligand Interaction at the Cell Membrane for Fluorescence-Based Screening

Wataru Nomura,[†] Yasuaki Tanabe,[†] Hiroshi Tsutsumi,[†] Tomohiro Tanaka,[†] Kenji Ohba,[‡] Naoki Yamamoto,[‡] and Hirokazu Tamamura^{*†}

Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062, Japan, and AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Shinjuku-ku,

Tokyo 162-8640, Japan. Received May 24, 2008; Revised Manuscript Received July 23, 2008

Development of CXCR4-specific ligands is an important issue in chemotherapy of HIV infection, cancer metastasis, and rheumatoid arthritis, and numerous potential ligands have been developed to date. However, it is difficult to assess their binding mode and specificity because of uncertainties in the structure of the CXCR4–ligand complexes. To address this problem, we have synthesized fluorophore labeled Ac-TZ14011, which is derived from T140, a powerful CXCR4 antagonist. Binding of Ac-TZ14011 to CXCR4 on the cell membrane was observed by fluorescence microscope, and analysis of the binding data produced IC₅₀ values of several ligands comparable to those obtained in RI-based assays. This fluorescence-based assay is applicable to explore new pharmacophores of CXCR4-specific ligands with high-throughput screening and also to screening of the other GPCR binding ligands.

The interaction of CXCR4 with ligands causes diverse effects on cellular functions such as metastasis of progenitor cells (1–3), and a major role of CXCR4 is as the receptor of the chemokine, CXCL12. The interaction of CXCL12 with CXCR4 has been shown to be correlated with cancer progression (4) and CD4⁺ T cell accumulation in the rheumatoid arthritis synovium (5). CXCR4 is also known as the second receptor of X4-type HIV-1 (6), and numerous ligands for CXCR4 derived from natural and synthetic compounds have been identified as inhibitors of HIV infection and cancer metastasis. [¹²⁵I]-CXCL12 has been utilized as a competitor in the assays to evaluate the CXCR4-binding activity of synthetic compounds such as T140 (7), its derivatives (8), KRH-1636 (9), and AMD3100 (10). Experimental methods utilizing radioisotopes (RI¹) have advantages in the high resolution of the assays. Recently, molecular probes and fluorescent labeling, an emergent technology in chemical biology, have proved to be very useful for the evaluation in vivo of the functions of proteins and of the biological effect of changing concentrations of Ca²⁺ (11), Zn²⁺ (12), and NO (13), enzyme activity (14), and protein phosphorylation (15) in cells. Moreover, imaging of living cells by fluorescent probes can be utilized to estimate the accuracy of binding assays under statistically identical conditions. This article describes the synthesis and use of fluorophore labeled Ac-TZ14011 to analyze the CXCR4 binding of ligands at the cell membrane and to determine the IC₅₀ values of ligands.

Ac-TZ14011, a derivative of T140 optimized for CXCR4 binding and stability in vivo by functional group substitutions,

was synthesized as described previously (16, 17). The D-lysine at position 8 was selectively labeled with TAMRA or fluorescein (Figure 1). A hexamethylene group was incorporated into the TAMRA or fluorescein derivative to maintain an appropriate distance between T140 residues and the fluorophore. Residues critical to the CXCR4 binding activity of TZ14011 are Arg2, Nal3, Tyr5, and Arg14, and were assessed by screening of amino acid substitution of T140 (16). On the basis of the previously determined interaction between Ac-TZ14011 and CXCR4 (18), the fluorophores labeled at D-lysine 8 were assumed not to inhibit binding of fluorescent-Ac-TZ14011 to CXCR4. To investigate if fluorescent labeled Ac-TZ14011 maintains binding activity against CXCR4, the IC₅₀ values of peptides were estimated by competitive assays against [¹²⁵I]-CXCL12 binding. In this assay, the IC₅₀ of T140 was 3.7 nM. The IC₅₀ values for fluorescein- or TAMRA-labeled Ac-TZ14011 were 11 and 14 nM, respectively. These values indicated that fluorophore labeling does not inhibit binding of Ac-TZ14011 as reported elsewhere about binding of TAMRA-Ac-TZ14011 (19).

The binding of TAMRA-Ac-TZ14011 to a cell membrane was observed with a laser-scanning confocal microscope to determine the specific binding of Ac-TZ14011 to CXCR4. The CXCR4-GFP fusion protein was stably expressed in the NP-2 cell line (20), and TAMRA-Ac-TZ14011 binding to CXCR4 was clearly observed at the membrane in the absence of competitors (Figure 2A). To assess the specific binding of ligands, excess unlabeled Ac-TZ14011 was added to the medium with TAMRA-Ac-TZ14011. Upon addition of Ac-TZ14011, weak fluorescence intensity was observed on the cell membrane or cytoplasm (Figure 2B). Vesicles observed in the cytoplasm show internalization of CXCR4 receptors induced by binding of the ligands, and signals from GFP and TAMRA showed colocalization in the cytoplasm. These results indicate the specific binding of TAMRA-Ac-TZ14011 to CXCR4. To evaluate the binding specificity for CXCR4 across the different kinds of GPCRs, HeLa cells, which stably express CD4-CCR5, were utilized for microscopy assays. The binding of TAMRA-Ac-TZ14011 was observed as for the NP-2 CXCR4-GFP cell line (Figure 2C). With the addition of excess CXCL12 (Figure

* To whom correspondence should be addressed. E-mail: tamamura.mr@tmd.ac.jp.

[†] Tokyo Medical and Dental University.

[‡] National Institute of Infectious Diseases.

¹ Abbreviations: Ac, acetyl; Cit, L-citrulline; DIC, differential interference contrast; ESI-MS, electron spray ionization-mass spectrometry; FBS, fetal bovine serum; Fmoc, 9-fluorenylmethoxycarbonyl; GPCR, G-protein-coupled receptor; HEPES, 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid; Nal, L-3-(2-naphthyl)alanine; Nal(1), L-3-(1-naphthyl)alanine; RI, radioisotope; RP-HPLC, reverse-phase HPLC; TAMRA, tetramethylrhodamine; TFA, trifluoroacetic acid.