

201210006B

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

HIV-1 エンベロープ蛋白 (Env) の立体構造変化  
誘導剤 (NBD誘導体) の臨床応用に向けた基礎研究

平成22～24年度 総合研究報告書

研究代表者 松下修三

平成25年 3月

## 目 次

I. 総合研究報告	
HIV-1 エンベロープ蛋白 (Env) の立体構造変化誘導剤 (NBD 誘導体) の 臨床応用に向けた基礎研究 -----	1
松下修三 (熊本大学エイズ学研究センター 教授)	
II. 分担研究報告	
1. NBD 誘導体と中和抗体併用の最適化の研究、中和抗体の作成-----	22
松下修三 (熊本大学エイズ学研究センター 教授)	
2. NBD559 及び NBD 誘導体の作成、NBD 誘導体の最適化の研究 -----	31
玉村啓和 (東京医科歯科大学 教授)	
3. NBD 誘導体の効果の動物モデルを用いた研究-----	52
五十嵐樹彦 (京都大学ウイルス研究所 教授)	
4. NBD 誘導体の活性測定、NBD 誘導体の最適化の研究-----	60
吉村和久 (国立感染症研究所エイズセンター第一室 室長)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	64
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	76

総合研究報告書

HIV-1 エンベロープ蛋白（Env）の立体構造変化誘導剤（NBD 誘導体）の臨床応用に向けた基礎研究

研究代表者 松下 修三 熊本大学エイズ学研究センター・教授

研究要旨

HIV-1 感染細胞や潜伏感染を標的にする新規治療薬の開発が求められている。我々は、HIV-1 エンベロープ蛋白（Env）の CD4 結合部位に作用して Env 三量体構造を変化させ、中和抗体活性を増強する低分子化合物 NBD-556 を同定し、その低毒性誘導体である YYA-021 について臨床分離株に対する有効性を検討し、霊長類モデルを用いた POC 試験を行い良好な結果を得た。YYA-021 は機能的 Env 三量体及び gp120 単量体について NBD-556 と同等の構造変化誘導能を示した（玉村、吉村、松下）。Subtype B 標準パネルウイルス(SVPB, SVPC)などの臨床分離株について、抗体パネルを用い、YYA-021 の効果を調べたところ、中和増強効果(2X 以上)はサブタイプ B ウイルスの 75%に認められた（松下）。初感染ウイルス(transmitted/founder virus: T/F virus)を用いた検討でも 50%以上に効果を認めた。NBD-556、YYA-021 誘導体を用いて構造活性相関研究を行い、それら化合物について抗 HIV 活性、細胞毒性、そして gp120 の構造変化誘起能について評価した。その結果、ピペリジン部位の窒素原子近傍の修飾や芳香環の置換基の変換が抗 HIV 活性、細胞毒性および gp120 の構造変化に影響を与えることを見出した。（玉村、吉村）。7 種類の NBD 化合物を用いて in vitro 耐性誘導を行い、化合物の構造と結合部位及び活性の相関を調べた。耐性変異には、(i)V255M 変異、(ii)T375I 変異、または (iii)M426I が関与することが明らかとなった（玉村、吉村、松下）。サルを用いた血中濃度測定および薬物動態解析を行った結果、YYA-021 の半減期は、98.4 min であった（玉村、五十嵐）。これまでの in vitro および in vivo の研究データをもとにプロトコルを作成し、霊長類モデルを用いた POC 試験を抗 V3 中和単クローン抗体 KD-247 と YYA-021 の組み合わせを用いて行った。SHIV KS661 攻撃接種後、KD-247+YYA-021 投与群では6頭中5頭で血中ウイルスRNA量をおよそ2Logのレベルで有意に抑制し、末梢血 CD4<sup>+</sup>T 細胞の減少を阻止し、さらに、投与を終了した攻撃接種 15 日後以降もウイルス RNA 量の抑制および CD4<sup>+</sup>T 細胞数が維持されたことは特筆すべき成果といえる（五十嵐、玉村、吉村、松下）。少量で有効性が高く毒性の少ないNBD誘導体の検索の継続とともに、より効率の良い抗体との組み合わせの研究が必要である。本戦略は「治癒に向けた治療法」の開発の一つに位置付けることが可能であり、確実に一歩進んだと考えられる。

分担研究者

玉村啓和 東京医科歯科大学  
創薬化学・生体材料工学研究所 教授  
五十嵐樹彦 京都大学ウイルス研究所 教授  
吉村和久 熊本大学エイズ学研究センター  
准教授

感染細胞や潜伏感染を標的とする新規治療薬の開発が必要である。

我々は、中和抗体の臨床応用に向けた研究の過程で HIV-1 エンベロープ蛋白（Env）の CD4 結合部位に作用して Env 三量体構造を変化させ、中和抗体の反応性及び中和活性を飛躍的に増強する低分子化合物

N-(4-Chlorophenyl)-N'-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)-oxalamide (NBD-556)を同定した（創薬基盤推進、岩本班）。In vivo では、中和抗体の多くは、Env に反応エピトープが保存されているにもかかわらず、中和能が見られない。これは、Env が三量体を形成しその立体構造によりエピトープを遮蔽しているためと考えられている（Kwong P. D., et al., Nature, 420:678-682, 2002）。この立体遮蔽を解除し中和抗体が中和エピトープに到達可能となれば、既に体内に存在する抗体でウイルスを中和できるようになる。NBD-556 は Env と CD4 分子の相互作用を阻害する

A. 研究目的

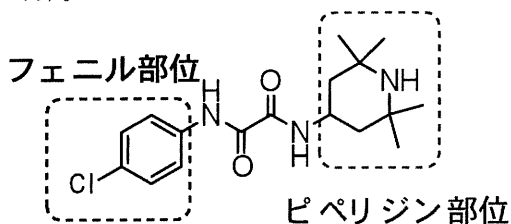
優れた臨床効果を持つ抗ウイルス療法の開発により、HIV-1 感染症の長期間にわたる発症阻止が可能となった。しかし、残存する感染細胞の排除は困難なため、治療薬の慢性毒性が問題となっている。さらに残存するウイルスやウイルス蛋白による慢性炎症が引き起こす「老化」の促進のため、心血管病やこれまで AIDS と関係ないと考えられてきた癌や肝臓病などによる「早期死亡」が目立つようになった。これらの合併症（comorbidity）の出現を阻止するためには、HIV の生活環の阻害ばかりでなく、HIV-1

ため、侵入阻害剤候補として開発されたが (Zhao Q, et al., *Virology*, 339:213-25, 2005)、有効濃度と細胞毒性の差が小さいため臨床開発は行われてこなかった。本研究班は、多くの誘導体を探索し、より有効な NBD 誘導体を作出することと、このような新しい治療戦略が *in vivo* でも有効かどうか、動物モデルで検証することを目的とする。

## B. 研究方法

### 1) NBD 誘導体の構造活性相関

CD4 と gp120 の相互作用において、特に重要な働きをしているとされているのが 43 残基目のフェニルアラニン及び 59 残基目のアルギニンである。低分子化合物 NBD-556 はこの 2 つの重要なアミノ酸と類似した部位を有し、CD4 と gp120 との相互作用を阻害する HIV-1 侵入阻害剤である。また、本化合物は 1) F43Cavity 内のアミノ酸と相互作用し、2) コレセプターとの相互作用に必須である gp120 の構造変化を誘起することから低分子型 CD4 ミミックとしても期待されている (図 1)。本化合物は、構造上、フェニル部位、オキサアミド部位、ピペリジン部位の 3 つの部位に分類することが可能である。これまでの研究により、フェニル部位、オキサアミド部位の F43cavity 内における各アミノ酸との相互作用は明らかにされつつあり、ピペリジン部位に種々の置換基を導入し、構造活性相関研究を行った。NBD 誘導体のフェニル部位の構造活性相関研究として、パラ位の置換基を塩素原子、および比較的良い結果を与えたメチル基に固定して、メタ位の置換基について検討を行った。2 個のシクロヘキシル環を有する誘導体も合成し生物活性について評価した (玉村)。



gp120 Phe43-cavity  
に入り込む

図 1. NBD-556 のピペリジン部位とフェニル部位

合成した化合物の各種 HIV 株に対する抗ウイルス活性を PM1/CCR5 細胞を用いて WST assay で評価した。また、CD4i 抗体を用いて、NBD 誘導体で処理した JR-FL 慢性感染 PM1 細胞表面における gp120 の構造変化誘起能を評価した。また、細胞毒性を WST assay で調べた。また、NBD-556 と HAR-171 をマルチラウンドアッセイにより、抗 HIV 活性の比較を行った。(玉村、吉村、松下)。

### 2) HIV-1 gp120(Phe43-cavity) と NBD-556 および

### HAR-171 のドッキングシミュレーション

NBD-556 および HAR-171 の構造は SYBYL 7.1 (Tripos, St. Louis) で構築し、力場 MMFF94 と部分荷電でエネルギー最小化した。SYBYL module/FlexSIS を使用し、gp120 の結晶構造(PDB: 1RZJ)に対して、ドッキングシミュレーションを行った (玉村)。

### 3) 既存 SHIV の中和感受性および NBD 誘導体存在下における感受性増強効果

HIV-1 89.6 株由来の Env を持つ SHIV-KS661 株の、中和抗体 KD-247 に対する感受性を TZM-bl 細胞を用いた中和試験で評価した。さらに、YYA-021 存在下における中和感受性の増強効果を評価した。(五十嵐)

### 4) YYA-021 のサルにおける安全性評価

サルを用いた proof of concept 実験に向けて、YYA-021 のアカゲザルにおける急性毒性を評価した。  
i) 2.5 mg/kg の YYA-021 を筋肉内投与し、経時的に採血、臨床状態を観察した。  
ii) 2.5 mg/kg の YYA-021 を静脈内投与し、経時的に採血、臨床状態を観察した。  
その後、iii) 6.25 mg/kg、iv) 12.5 mg/kg に静脈内投与量を上げ、経時的採血、臨床状態の観察を行った。(五十嵐)

### 5) NBD-556 および YYA-021 の臨床分離株に対する交差反応性と交差中和活性の検討

NBD-556 および phenyl ring の p-position に methyl group を持つ誘導体 YYA-021 (NBD-559) は、東京医科歯科大学、玉村教授により合成され供給された。YYA-021 の機能的 Env 三量体に対する結合活性の測定は、HIV-1 感染細胞またはエンベロープ導入細胞を用いて FACS 解析により行った。サブタイプ A、B、C、AE、からそれぞれ代表する 1、4、3、2 株について、GFP 発現ベクターに組み込んだエンベロープに対する抗体の反応性を CD4i 抗体または交差反応性の V3 抗体について検討した。また、gp120 単量体に対する単クローン抗体の反応性の増強に関しては、抗 gp120-C5 抗体を用いた gp120-capture ELISA で調べた。抗体サンプルは、我々が開発した抗体パネル及び米国で臨床試験中の抗 V3 中和抗体 KD-247 を用い、YYA-021 との相乗効果の検討をおこなった。ウイルス株としては、NIAID の AIDS research reference reagent program (ARRRP) が供給するサブタイプ B 及び C の臨床ウイルス由来のエンベロープパネル (Standard virus panel of subtype B; SVPB, Standard virus panel of subtype C; SVPC)、サブタイプ A および AE の envelope construct を用いて pseudovirus panel を作成した。さらに、ARRRP より感染初期のウイルス (transmitted/founder virus: T/F virus) パネルの供与をうけ、これらに対する中和抗体活性並びに YYA-021 の中和増強活性を検討した (松下)。

### 6) YYA-021 の *in vivo/in vitro* の薬物動態解析

YYA-021 のラットにおける静脈注射による血中濃度測定および体内薬物動態を解析した。生理食塩水に溶解した 2.5 mg/mL YYA-021 1ml を (投与量 2.5 mg) 投与後、数分、数時間後に少量 500  $\mu$ L (血液量 約 11 mL/体重 180 g)採血し、YYA-021 の血中濃度を測定した。

サルにおける YYA-021 静脈注射後の血中濃度測定および体内薬物動態を解析した。15 mL および 30 mL (70.6 mg in 30 mL Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> + NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> + NaCl pH 7.4 のうち 15 mL および 30 mL を投与) YYA-021 溶液投与後 (投与量: 35.3 mg および 70.6 mg ) 数分、数時間後に採血 3.0 mL (体重: 5.32 kg) し、YYA-021 の血中濃度を測定した(五十嵐、玉村)。また、YYA-021 の血球吸着試験、および血球から血漿への再分布の試験をおこなった。YYA-021 の尿中への速やかな排泄の可能性を検討するため、正常サルに麻酔下で許容量(2.5 mg/kg)の化合物を静脈内投与し、投与中(投与開始 10 分後)、投与終了時および投与終了 30 分後に採尿し、遠沈後凍結し分析した(五十嵐、玉村)。

#### 7) YYA-021 と KD-247 を組み合わせた霊長類に対する POC 試験

1 $\times$ 10<sup>4</sup> TCID<sub>50</sub> の SHIV KS661 を 6 頭のアカゲザルに静脈内接種し 24 時間、8 日および 15 日後に 16 mg/kg の KD247 および 6.25 mg/kg の YYA-021 を静脈内投与し、血漿中ウイルス RNA 量および末梢血 CD4 陽性 T 細胞サブセット数の推移を非投与群サル 4 頭と比較した。抗 V3 抗体、KD-247 は化学及び血清療法研究所より供与いただいた。

#### (倫理面への配慮)

すでに分離されたウイルスや NIAID より供与された臨床分離株、作製済みの中和抗体などを用いた研究には倫理的問題は生じない。臨床検体を用いた中和抗体の研究の倫理的妥当性は熊本大学医学部先進医療審査会にて承認されている(松下、吉村)。動物実験は、各施設の諸内規や作業方式に従って、動物愛護の精神で動物に与える苦痛の軽減と排除に努めた(玉村)。動物実験に当たっては、「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」に基づいた「京都大学における動物実験の実施に関する規定」を遵守する。京都大学ウイルス研究所におけるアカゲザルの飼養については、「特定外来生物による生態系等に係わる被害の防止に関する法律」の規定に基づき、環境大臣より許可を受けている。また、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」の輸入禁止地域等を定める省令に基づき輸入サル飼育施設の指定を受けている。「動物の愛護及び管理に関する法律」も遵守する。また、組換え SHIV 感染実験については第二種使用等をする間に執る拡散防止措置について大臣確認されている(五十嵐)。

### C. 研究結果

エンベロープ蛋白 (Env) 三量体の立体構造を変化させる小分子の同定 (NBD 誘導体) から始まった本研究班には二つの柱がある。一つは低濃度で、広範囲のウイルスに有効な新規 NBD 誘導体の探索であり、もう一つは、in vivo 投与のための SHIV モデルの最適化にむけた基礎的研究 (in vitro) 及び最適化された霊長類モデルでの POC 試験である。初年度の NBD 誘導体の基本的性質の研究に引き続き、2年～3年目は POC 試験に用いる YYA-021 の交差反応性に関する詳細な研究、さらにその問題点を踏まえた新規誘導体の開発、NBD 誘導体の動物モデル(in vivo)での予備的実験(急性毒性試験、血中濃度測定)を経て、これらを踏まえプロトコルを検討し、POC 試験の実施に至った。

#### 1) サブタイプ B 標準パネルウイルス (standard virus panel of subtype B; SVPB) に対する NBD-556 または YYA-021 の IC<sub>50</sub> の検討

米国 NIAID が供給するサブタイプ B 標準パネルウイルス (SVPB) に対する NBD-556 または YYA-021 の抗ウイルス効果を TZM-bl 細胞を用いた Pseudovirus neutralization assay を用いて検討した。IC<sub>50</sub> の値で比較すると、12 種類のうち 6 または 7 では CC<sub>50</sub> 以下の値で感受性 (IC<sub>50</sub>) が観察されたが、残りの半分は抑制されず、臨床分離株への増殖抑制効果は部分的であることが分かった (表 I)。また、NBD-556 と YYA-021 を比較すると、SVPB15 の例外をはぶいて IC<sub>50</sub> の値は YYA-021 が NBD-556 のほぼ 2 倍ないし同等であった。

表 1. Sensitivity of primary isolates of B subtype virus to YYA-021 and NBD-556

	NBD556 ( $\mu$ M)	YYA021 ( $\mu$ M)
SVPB5	33.1	70.7
SVPB6	92.1	172.1
SVPB8	85.5	183.7
SVPB11	—*	—*
SVPB12	>100	>200
SVPB13	>100	>200
SVPB14	—*	—*
SVPB15	>100	55.6
SVPB16	84.8	152
SVPB17	—*	—*
SVPB18	61.7	139.2
SVPB19	20	32.3

#### 2) SVPB 及び SVPC パネルウイルスに対する YYA-021 の中和増強効果

異なるサブタイプのウイルスを含む広範囲の臨床分離株に対する YYA-021 の中和増強効果を調べるために、米国 NIAID が供給するサブタイプ B 及び C の標準パネルウイルス (SVPB または SVPC) に対する YYA-021 の抗ウイルス効果を TZM-bl 細胞を用いた Pseudovirus

neutralization assay を用いて検討した。5 種類の抗 V3 抗体 (0.5  $\gamma$ 、KD-247、717G2b、16G6 および 1D9)、2 種類の CD4bs 抗体 (49G2 および 82D5)、3 種類の CD4i 抗体 (4E9C、916B2 および 917B11) について YYA-021 による中和の増強効果を検討した (SVPB に関して表 2 に示す)。YYA-021 による中和活性の増強は 12 種類の SVPB 中 0.5  $\gamma$  に関しては 9 種類、KD-247 に関しては 5 種類、717G2 に関しては 6 種類、16G6 については 4 種類、1D9 については 6 種類に観察された。一方、CD4i 抗体に関しては 4E9C では 5 種類、916B2 については 2 種類、917B11 では 4 種類に増強がみられた。CD4bs 抗体については YYA-021 による中和増強は認められなかった。一方、12 種類の SVPC と 2 種類の CRF01\_AE ウイルスのうち、YYA-021 による中和活性の増強が認められたのは、916B2 では 1 種類、917B11 では 2 種類であった。抗 V3 抗体で、非サブタイプ B ウイルスに対して中和活性を持つのは 16G6 のみであるが、YYA-021 による増強効果は認められなかった。現在、非サブタイプ B 感染例からの単クローン抗体の樹立中であり、これらを用いた検討が必要である (松下)。

表 2. SVPB パネルウイルスに対する YYA-021 の中和増強効果 (横は抗体パネル)

	anti-V3												CD4bs						CD4i					
	KD-247				T172b				16G6				1D9		49G2		82D5		4E9C		916B2		917B11	
ウイルス	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
SV P15	2/4	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
6	5/2	1/3	1/4	5/4	5/6	4/5	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
8	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
11	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
12	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
13	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
14	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
15	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
16	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
17	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
18	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
19	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
20	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

+ : YYA-021 10-20  $\mu$  M 存在下

### 3) 初感染ウイルス (transmitted/founder virus: T/F virus) に対する YYA-021 の中和増強効果

感染早期に分離され、実際に人から人へ伝播したウイルスと考えられる初感染ウイルス (transmitted/founder virus: T/F virus) に対する YYA-021 の抗ウイルス効果を TZM-bl 細胞を用いた中和試験を用いて検討した。6 種類の T/F virus を用いた検討では、V3 抗体の 1D9 は、YYA-021 非存在下には、6 種類中 2 種類しか中和できないが、YYA-021 存在下には 4/6 を中和した。また、交差反応性の V3 抗体 16G6 は T/F virus のどれも中和しなかったが、YYA-021 存在下に 3/6 を中和した (表 3)。一方、3 種類の CD4i 抗体 (4E9C、916B2 および 917B11) は、どのウイルスも中和できないが、YYA-021 存在下に 4E9C および 917B11 に中和活性を認めた。このように、YYA-021 が、多くの臨床分離株で中和エピートープを露出させ中和抗体感受性にするという観察は、中和抗体を用いた治療の開発及びワクチン開発に重要な意味を持つと考えられる。(松下)。

表 3. 初感染ウイルス (transmitted/founder virus: T/F virus) に対する YYA-021 の効果

Virus	Anti-V3						CD4i						
	16G6		1D9		916B2		917B11		4E9C				
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)			
pRF10.c 2474 (SVPB18)	NS	160.1 (34.5%)	NS	43.02	NS	19.21	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
pCT055.c 296a	NS	2.39	NS	25.19	NS	0.21	NS	NS	NS	NS	29.23	NS	23.47
pRHPA.c 2635 (SVPB14)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
pRF10.c 2864 (SVPB16)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
pRF10.c 2851 (SVPB17)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
pCR106.c 2633	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

### 4) 新規 NBD 誘導体の開発と in vitro 耐性誘導による Env における作用部位の同定

これまでに行った in vitro 耐性誘導の結果、NBD-556 と sCD4 それぞれの耐性誘導で観察された変異部位を gp120 の 3次元結晶解析図上にプロットすると、NBD-556 の変異部位は sCD4 のそれと非常に似通った部位に集中していることがわかった。そこで、新規に合成された数十個の NBD 誘導体から、立体構造変化を惹起する 11 個の誘導体を選んで、sCD4 とともに、in vitro 耐性誘導実験を行った。今回は、より in vivo に近いウイルスを使用する目的で、臨床分離 R5 ウイルス株 (Y1) を用いて行った。すべての化合物を 5-9 回パッセージし、最終濃度が 20-100  $\mu$ M (CD4 は 5  $\mu$ g/ml) に到達するまで継代した。その結果、今回試した全ての化合物に対する耐性ウイルスを得ることができた。最終パッセージのウイルスの gp120 のシークエンスを比較したところ、de novo 変異として獲得される主要変異が、(i) V255M 変異、(ii) T375I 変異、または (iii) M426I 変異、の 3 通りに大別されることが明らかになった (吉村)。

### 5) NBD 誘導体の構造活性相関

NBD-556 と HAR-171 をマルチラウンドアッセイにより、抗 HIV 活性の比較を行った。シングルラウンドアッセイでは 0.61  $\mu$ M、0.68  $\mu$ M とほぼ同程度であった抗 HIV 活性が、マルチラウンドアッセイでは HAR-171 の方が 1.6 倍も向上するという結果になった。

まず、芳香環のパラ位を塩素原子に固定して、メタ位にフッ素、塩素、メチル基を導入した化合物群においては、Sodolowski らによって報告されたメタ位にフッ素原子を有する JRC-II-191 という化合物が非常に高い抗 HIV 活性を示し、また構造変化誘起能においても元のリード化合物より優れていることが明らかとなった。続いて、パラ位にメチル基を有し、メタ位にフッ素、塩素、臭素を導入した化合物群においても、フッ素置換体が顕著な抗 HIV 活性、構造変化誘起能を有していることがわかった。さらに、2 個のシクロヘキシル環を有する誘導体について、パラ位に塩素原子を有する化合物群では、先と同様にフッ素置換体において、強い抗 HIV 活性を有することが明らかになり、さらに構造変化誘起能に関してもさらに優れていることが明らかにな

った。続いて、パラ位にメチル基を有する化合物群においても、フッ素置換体が顕著な抗 HIV 活性、構造変化誘起能を有していることがわかった(玉村、吉村)。

#### 6) HIV-1 gp120 (Phe43-cavity)と NBD-556 および HAR-171 のドッキングシュミレーション

Phe43-cavity と NBD-556 および HAR-171 のドッキングシュミレーションの比較を行った。NBD-556 はピペリジンの窒素原子と Asp368 が静電相互作用しており、HAR-171 はピペリジン側鎖のシクロヘキシル基と Val430 が疎水性相互作用していることが示唆された(図 2)。これより、ピペリジン部位の構造により、相互作用するアミノ酸および化合物のドッキング様式が異なり、化合物の生理活性に影響を与えることが示唆された(玉村)。

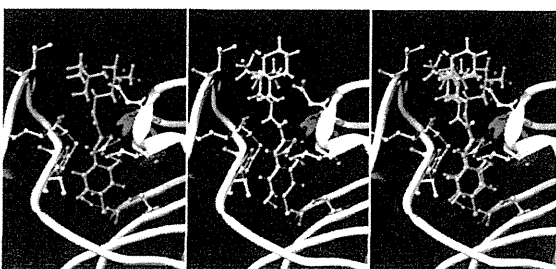


図 2 HIV-1 gp120 (Phe43-cavity) と NBD-556(左)および HAR-171(中)のドッキングシュミレーション。右図は NBD-556 と HAR-171 の両方の重ね合わせ

#### 7) YYA-021 の血中濃度測定および薬物動態解析

YYA-021 のラットにおける静脈注射による血中濃度測定および体内薬物動態を解析した。生理食塩水に溶解した YYA-021 (投与量 2.5 mg) 投与群において、HPLC で検出した YYA-021 の最高濃度は約 6.0  $\mu\text{g/mL}$  (15 min 後) であった(図 3)。投与した YYA-021 が 100%血中に循環していると仮定すると(YYA-021 含有量: 約 11.4  $\mu\text{g}$ , 濃度: 230  $\mu\text{g/mL}$ )、17-8 分後には血中濃度が半分になっていると考えられる。また、サルにおける静脈注射による血中濃度測定および体内薬物動態を解析した。YYA-021 (投与量: 35.3 mg) 群、70.6 mg 投与群について、30 min 以降のデータを用いて GraphPad Prism で半減期を計算したところ、98.4 min となった(図 4)。時間が十分経っても血中に残っているということから考えると、組織分布が高いと考えられた。YYA-021 の血球吸着の可逆性、再分布を調べたところ、可逆的であり、また血球から血漿に再分布する可能性が示唆された。(玉村、五十嵐)

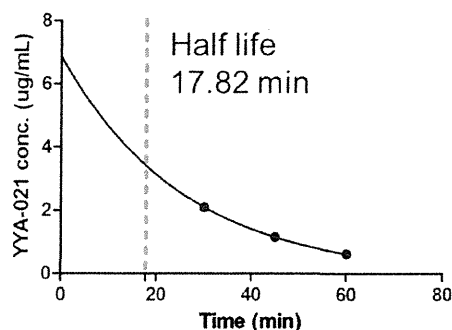


図 3.ラットにおける YYA-021 半減期の算出(静脈投与)

#### 8) 既存 SHIV の中和感受性および NBD 誘導体存在下における感受性増強効果

SHIV-KS661 株の、中和抗体 KD-247 に対する感受性を TZM-bl 細胞を用いた中和試験によって評価したところ、 $\text{IC}_{50}$  が 1~10  $\mu\text{g/ml}$  程度であったことから、国際標準株との比較により Tier1B 相当であることが明らかとなった。さらに、YYA-021 存在下において KD-247 に対する中和感受性の増強効果が観察された(五十嵐)。

#### 9) YYA-021 の霊長類における安全性評価

- i) はじめに比較的少量(2.5 mg/kg)の YYA-021 を筋肉内に投与し、極端な副反応が起こりうるか検討した。カニクイザルにおける全血液量は体重の約 8% と見積もられ (Noor et al. Primates, 22:281, 1981)、これをアカゲザルに適用し、全ての薬剤が排泄・拡散せず血中に留まると仮定した場合の最大血中濃度は 96  $\mu\text{M}$  と見積もられる。これは試験管内において YYA-021 が KD-247 と相乗的にウイルス中和をする際に必要な 20  $\mu\text{M}$  を理論的に上回る値である。投薬後、サルに特記すべき臨床状態の変化はなかった。
- ii) 筋肉内投与で目立った副作用がなかったため、同量を静脈内投与した。やはり特記すべき臨床状態の変化はなかったため、当初計画通り採血を行った。
- iii) 6.25 mg/kg 静脈内投与(最大血中濃度理論値: 236  $\mu\text{M}$ )において、投与終了直後に軽度の瞳孔散大、チアノーゼ、軽度の徐脈が認められたが短時間で回復したため、当初計画通り採血を行った。この実験では 30 分間で緩徐に静脈内投与を行ったため、投与中の覚醒を防ぐため通常の 2 倍量の追加麻酔を投与直前に行った事による深麻酔が投与直後に観察された異状の原因の可能性があった。
- iv) そこで、12.5 mg/kg 静脈内投与(最大血中濃度理論値: 460  $\mu\text{M}$ )においては追加麻酔量を通常量に戻す代わりに所要時間を 30 分から 20 分に短縮して投与した。YYA-021 投与開始 6 分後より心拍数の低下(85-69 bpm)および瞳孔の散大が認められた。心拍数は更に低下を続け 50 bpm 近くまで低下したため、投与終了 9 分後にドブタミンを 0.32 mg 静脈内投与した。投与終了 0.5、1、2 および 4 時間後に採血した

が、4 時間後採血の際に麻酔時にサルがふらついており、恰も麻酔から覚醒していないかの様に観察された。投与 24 時間後にかけて状態は回復した。iv) の実験で経時的に記録した心電図を解析した所、1. 投与後の徐脈、2. 右軸偏位、PR 波の若干の延長が認められ、投与により急性左心不全が起こった可能性が示唆された。(五十嵐、玉村)。

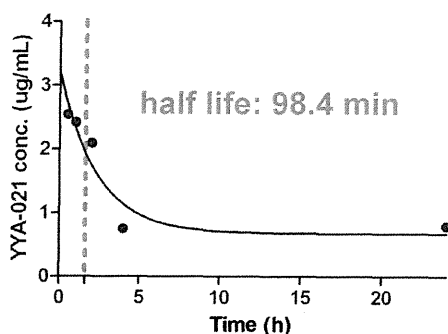


図 4.サルにおける YYA-021 半減期(静脈投与)

### 10) 霊長類を対象とした POC 試験プロトコル作成および第 1 段階 POC 試験

これまでの *in vitro* および *in vivo* の研究データをもとに霊長類を対象とした POC 試験プロトコルを作成した。基本的に、KD-247 に関して、ヒトを対象に行っている臨床試験に準じた方法で計画した。抗 V3 抗体 KD-247 に感受性があり、しかも *in vitro* で、YYA-021 の中和増強効果が見られる SHIV KS661 を用いて ( $1 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>) 6 頭のアカゲザルに静脈内接種し 24 時間後、8 日および 15 日後に 16 mg/kg の KD-247 および 6.25 mg/kg の YYA-021 を静脈内投与した。経時的に採血し、血漿中ウイルス RNA 量および末梢血 CD4 陽性 T 細胞サブセット数の推移を非投与群サル 4 頭と比較した。POC 試験は順調で、本プロトコルでの投与は少なくとも 6 頭の被験個体に関して安全に行われた。結果は、6 頭中 5 頭のアカゲザルの血漿中ウイルス RNA 量が非投与対照群と比較して接種 10 日後以降統計的に有意な差を以て抑制された(図 5)。MM540 の血漿中ウイルス RNA 量は非投与対照群と同等であった。

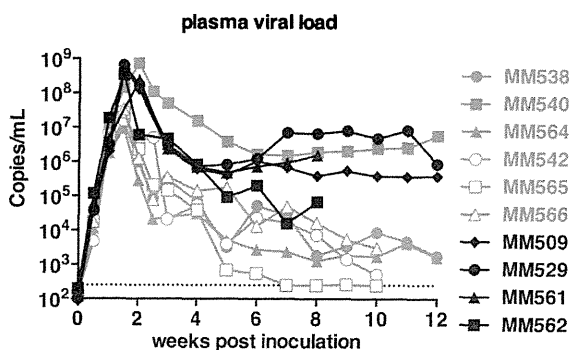


図 5. 霊長類を対象とした POC 試験 KD-247(16mg/kg)+YYA-021 (6.25 mg/kg)を2週にわたり3回投与した。血漿中ウイルス量の経時的変化。投与群(赤)、コントロール群(黒)

末梢血 CD4<sup>+</sup> T 細胞サブセットは MM540 を除く 5 頭の「治療群」において攻撃接種 4 週以降 2000 細胞/ $\mu$ l 血液を維持したが、治療個体 MM540 および非投与対照群では急激かつ非可逆的な減少を呈し、攻撃接種 4 週以降枯渇状態になった(図 6)。

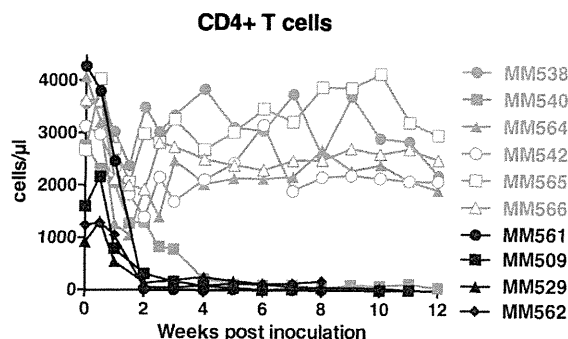


図 6. 霊長類を対象とした POC 試験 KD-247(16mg/kg)+YYA-021 (6.25 mg/kg)を2週にわたり 3 回投与した。末梢血 CD4<sup>+</sup>細胞の経時的変化。投与群(赤)、コントロール群(黒)

### D. 考察

#### 1. YYA-021 の臨床分離株に対する交差反応性

YYA-021 は primary isolates でも Env 三量体の内部に隠されている中和エピトープを外部に露出させ中和抗体感受性に変えることが観察された。特に、サブタイプ B ウイルスに関して交差中和活性を持つ 0.5  $\gamma$  に関しては 12 種類のパネルウイルスのうち 9 種類に関して中和増強効果を認めた。また、もともと中和能が弱いかほとんど認められない CD4i 抗体について 5 種類のウイルスで中和活性増強がみられている。今年度の研究では、初感染ウイルス(T/F virus)に対しても YYA-021 の中和増強効果が認められたことは重要な点である。YYA-021 非存在下では、中和抵抗性の T/F ウイルスが、YYA-021 存在下では、50%以上が中和感受性になった。一方、非サブタイプ B に対する中和活性の増強は明らかではなかった。我々は現在、非サブタイプ B ウイルス感染例より単クローン抗体を樹立であるが、YYA-021 の非サブタイプ B ウイルスに対する効果の判定には、これらの新規抗体を用いた分析が必要と考えられる。

#### 2. 新規 NBD 誘導体の開発と耐性ウイルス

NBD 誘導体のピペリジン部位、およびフェニル部位の構造活性相関を抗ウイルス活性、Env 立体構造変化誘導作用、耐性誘導などを用いて行った。ピペリジン環にテトラメチル基(上)、ジシクロヘキシル基(下)、どちらを有する誘導体でも、*meta*-F 基(*para*-CH<sub>3</sub>, *para*-Cl のいずれでも)のものが高活性を示した。さらに Phe43-cavity と NBD-556 および HAR-171 のドッキングシミュレーションの比較において、NBD-556 はピペリジンの窒素原子と cavity の Asp368 が静電的相互作用しており、HAR-171 はピペリジン側鎖のシクロヘキシル基と Val430 が疎水性相互作用してい



ることが示唆された。これより、ピペリジン部位の構造により、相互作用するアミノ酸および化合物のドッキング様式が異なり、化合物の生物活性に影響を与えることが示唆された。他方、クローンウイルスを用いた *in vitro* 耐性誘導実験により、*de novo* 変異として獲得される主要変異が、(i)V255M 変異、(ii)T375I 変異、または (iii)M426I 変異、の 3 通りに大別されることが明らかになった。これらの結果から、芳香環部位のパラメータ位 (5・6 位) および gp120 の V255, T375, および M426 残基が、どのように感染阻害能や立体構造変化誘導能に関与しているかを詳細に検討することにより、より効果的な低分子化合物の開発につながると考えられる。

### 3. YYA-021 の体内動態

本化合物はサルに静脈内投与した直後から血中濃度が測定限界以下であったが、体外に (尿中に) 排泄されることはなかったため、何らかの形で体内にとどまっていると考えられた。試験管内の血液への添加実験から、速やかに液性成分と細胞成分の間で平衡に達することが示されたことから、体内でも血球や血管内皮細胞等に浸透し、体液との間で平衡化することが予想される。化合物が実際に体内にどれくらい存在するか知ることができない問題があるものの、細胞に浸透する事で比較的長期間体内にとどまることが予想される。この性質は薬剤として考えた場合、安全な濃度の範囲内であればむしろ望ましいともいえる。

### 4. YYA-021 の代替化合物の探索

NBD 誘導体の検索から、YYA-021 以外に、HAR-427、YYA-014 および MTA1-03 が POC 試験候補薬として考えられた。POC に用いる SHIV KS661 を用いて KD-247 による中和増強効果が YYA-021 より大きかった HAR-427 は、細胞毒性も強かったことから、代替化合物としては不相当と考えられた。YYA-014 および MTA1-03 は YYA-021 より細胞毒性が低かったものの、同時に中和増強効果も低かった。YYA-021 は試験管内では予想できない副反応をサルにおいて示したことから、YYA-021 とは分子構造の類似性が比較的低い MTA1-03 は代替化合物候補として選抜可能と考えられた。この化合物に関してもサルを用いて少量からの薬物動態および急性毒性の検討を行い、性状が好ましい (長い血中半減期および低毒性) ものであれば、POC 試験へ応用したい。

### 5. 第 1 段階 POC 試験

本実験において予想される最善の結果は感染成立の阻止であったが、今回採用したレジメンではそれは達成できなかった。しかし、投与群では 6 頭中 5 頭で血中ウイルス RNA 量を優位に抑制し、それに伴って末梢血 CD4T 細胞の減少を阻止したこと、さらに、投与を終了した攻撃接種 15 日後以降もウイルス RNA 量の抑制および CD4T 細胞数が維持されたことは特筆すべき成果といえる。CXCR4 を共受容体として用いるいわゆる

X4-SHIV にあつては急性期のウイルス複製をある程度抑制する事でその後のウイルス複製を効率的に制御できることがすでに知られており、本実験の成果もその一例といえるが、第 1 段階 POC 試験としてはよい結果といえる。本実験では NBD 誘導体を加えたことが得られたウイルス複製抑制に貢献しているか判定ができないため、今後は KD-247 単独投与群においてウイルス RNA 量を比較する必要がある。また、1 頭だけではあるが、ウイルス複製抑制が全く見られない個体がいたことはこのアイデアを推し進めるうえで caveat である。この個体で中和回避突然変異体が急性期に出現した、ヒト抗体である KD-247 を「中和」してしまう抗ヒト IgG 抗体が急性期に誘導された可能性が考えられるため、現在それらについて検討を進めている。

### E. 結論

YYA-021 は NBD-556 に比較して、抗ウイルス活性は 1/2~1/4 と劣るが、中和エピトープの露出という意味ではほぼ同等の活性を持ち、細胞毒性は約 1/2 である。YYA-021 はまた、多くの primary isolates で中和エピトープを露出させ、中和抗体感受性に変えることができる。この意味で中和抗体を用いた POC 試験に適した小分子であると考えられる。今回の POC 試験では、時間と資金が限られ、KD-247 単独群を検討できなかったため YYA-021 の効果を純粋に評価することはできないが、これまでの研究では、SHIV 感染後に抗体を単独で投与しても有意な効果は得られていない。また、同じ量の抗体を人に投与した場合の有効率はおよそ 50% であり最大のウイルス量の抑制は約 1Log 以下である。一方、本研究では、治療群では 6 頭中 5 頭で血中ウイルス RNA 量をおよそ 2Log のレベルで有意に抑制し、それに伴って末梢血 CD4T 細胞の減少を阻止したこと、さらに、投与を終了した攻撃接種 15 日後以降もウイルス RNA 量の抑制および CD4T 細胞数が維持されたことは特筆すべき成果で、この組み合わせの治療効果を検証できたと考えられる。

POC 試験に用いた抗体 KD-247 はサブタイプ B のおよそ 1/3 を中和する抗体である。少量で有効性が高く毒性のすくない NBD 誘導体 (または CD4 ミミック) の検索を続けるとともに、より効率の良い抗体との組み合わせの研究の継続が必要である。本戦略は「治療に向けた治療法」の開発の一つに位置付けることが可能と考えられる。多くの残された課題があるが、研究は確実に一歩進んだと考えられる。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表 (論文発表)

1. Yoshimura, K., Harada, S., Shibata, J., Hatada, M., Yamada, Y., Ochiai, C., Tamamura, H., Matsushita, S. :Enhanced exposure of human immunodeficiency virus

- type 1 primary isolate neutralization epitopes through binding of CD4 mimetic compounds. *J. Virol.* 84:7558-7568, 2010.
2. Hatada, M., Yoshimura, K., Harada, S., Kawanami, Y., Shibata, J., Matsushita S. HIV-1 evasion of a neutralizing anti-V3 antibody involves acquisition of a potential glycosylation site in V2. *J. Gen. Virol.* 91: 1335-1345, 2010.
  3. Honda M, Ishisaka M, Ishizuka N, Satoshi Kimura S, Oka S and behalf of Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study Group. Open-Label Randomized Multicenter Selection Study of Once Daily Antiretroviral Treatment Regimen Comparing Ritonavir-Boosted Atazanavir to Efavirenz with Fixed-Dose Abacavir and Lamivudine. *Intern Med*, 50: 699-705, 2011.
  4. Yokoyama M, Naganawa S, Yoshimura K, Matsushita, S., Sato, H.. Structural Dynamics of HIV-1 Envelope Gp120 Outer Domain with V3 Loop. *PLoS ONE* 7(5): e37530., 2012.
  5. Ong YT, Kirby KA, Hachiya A, Chiang LA, Marchand B, Yoshimura K, Murakami T, Singh K, Matsushita S, Sarafianos SG. Preparation of biological active single-chain variable antibody fragments that target the HIV-1 gp120 v3 loop. *Cellular and molecular biology*, 58: 71-79, 2012.
  6. The Mind Exchange Working Group (Antinori A, Arendt G, Grant I, Matsushita S, et al.) Assessment, Diagnosis, and Treatment of HIV-Associated Neurocognitive Disorder: A Consensus Report of the Mind Exchange Program. *Clin Infect Dis.* 56(7):1004 -17, 2013
  7. Nishijima T, Takano M, Ishisaka M, Komatsu H, Gatanaga H, Kikuchi Y, Endo T, Horiba M, Kaneda S, Uchiumi H, Koibuchi T, Naito T, Yoshida M, Tachikawa N, Ueda M, Yokomaku Y, Fujii T, Higasa S, Takada K, Yamamoto M, Matsushita S, Tateyama M, Tanabe Y, Mitsuya H, Oka S, on behalf of the Epzicom-Truvada study team: Abacavir/Lamivudine versus Tenofovir/Emtricitabine with Atazanavir/Ritonavir for Treatment-naive Japanese Patients with HIV-1 Infection: A Randomized Multicenter Trial. *Internal Medicine*, 52: 735-744, 2013.
  8. Harada S, Yoshimura K, Yamaguchi A, Yusa K, Matsushita S. Impact of antiretroviral pressure on selection of primary HIV-1 envelope sequences in vitro. *J. Gen. Virol.* 94:933-943, 2013.
  9. Kuwata T, Takaki K, Yoshimura K, Enomoto I, Wu F, Ourmanov KI, Hirsch VM, Yokoyama M, Sato H, Matsushita S. Conformational Epitope Consisting of the V3 and V4 Loops as a Target for Potent and Broad Neutralization of Simian Immunodeficiency Viruses. *J. Virol.* 87 : 5424-5346, 2013.
  10. Kuwata T, Takaki K, Enomoto I, Kazuhisa Y, and Matsushita S. Increased infectivity in human cells and resistance to antibody-mediated neutralization by truncation of the SIV gp41 cytoplasmic tail *Frontiers in Microbiology/Virology.* 4:1-7, 2013.
  11. 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. *Bioorg Med Chem Lett* 20 : 354-358, 2010.
  12. 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(4): 709-714, 2010.
  13. Melchionna R, Carlo AD, Mori RD, Cappuzzello C, Barberi L, Musarò A, Cencioni C, Fujii N, Tamamura H, Crescenzi M, Maurizio C, Napolitano CM, Germani A. Induction of myogenic differentiation by SDF-1 via CXCR4 and CXCR7 receptors. *Muscle Nerve* 41(6): 828-835, 2010.
  14. 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, Wataru W, Narumi T, Yamamoto N, Komano JA, Tamamura H. Peptide HIV-1 integrase inhibitors from HIV-1 gene products. *J Med Chem* 53 (14): 5356-5360, 2010.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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* 132 (45): 15899-15901, 2010.
  18. Nomura W, Mino T, Narumi T, Ohashi N, Masuda A, Hashimoto C, Tsutsumi H, HTamamura H. Development of

- Crosslink-Type Tag-Probe Pairs for Fluorescent Imaging of Proteins. *Biopolymers: Peptide Science*, 94: 843-852, 2010.
19. Aoki T, Shimizu S, Urano E, Futahashi Y, Hamatake M, Tamamura H, Terashima K, Murakami T, Yamamoto N, Komano J. Improvement of lentiviral vector-mediated gene transduction by genetic engineering of the structural protein Pr55Gag. *Gene Ther* 17(9): 1124-1133, 2010.
  20. Narumi T, Arai H, Yoshimura K, Harada S, Nomura W, Matsushita S, Tamamura H. Small Molecular CD4 Mimics as HIV Entry Inhibitors. *Bioorg Med Chem* 19 : 6735-6742, 2011.
  21. Nomura W, Narumi T, Ohashi N, Serizawa Y, 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.
  22. Ohashi N, Wataru Nomura W, Narumi T, Lewin NE, Itotani K, Blumberg PM, Tamamura H. Fluorescent-responsive Synthetic C1b Domains of Protein Kinase C $\delta$  as Reporters of Specific High Affinity Ligand Binding. *Bioconjugate Chem* 22: 82- 87, 2011.
  23. Tsutsumi H, Abe S, Mino T, Nomura W, Tamamura H. Intense Blue Fluorescence in a Leucine Zipper Assembly. *ChemBioChem* 12: 691- 694, 2011.
  24. 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.
  25. 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.
  26. Hashimoto C, Tanaka T, Narumi T, Nomura W, Tamamura H. The Success and Failures of HIV Drug Discovery. *Expert Opin Drug Discovery* 6: 1067-1090, 2011.
  27. Xu C, Liu J, Chen L, Liang S, Fujii N, Tamamura H, Xiong H. HIV-1 gp120 Enhances Outward Potassium Current via CXCR4 and cAMP-Dependent Protein Kinase  $\alpha$  Signaling in Cultured Rat Microglia. *Glia* 59: 997-1007, 2011.
  28. Yamada M, Kubo H, Kobayashi S, Ishizawa K, He M, Suzuki T, Fujino N, Kunishima H, Hatta M, Nishimaki K, Aoyagi T, Tokuda K, Kitagawa M, Yano H, Tamamura H, Fujii N, Kaku M. The Increase in Surface CXCR4 Expression on Lung Extravascular Neutrophils and its Effects on Neutrophils During Endotoxin-Induced Lung Injury. *Cell Mol Immunol* 8: 305-314, 2011.
  29. 玉村啓和. ケミカルバイオロジーを基盤とした抗HIV剤の創製. *薬学雑誌 (日本薬学会)*, 131(1) 巻 頁69~78、2012年
  30. Nomura W, Hashimoto C, Ohya A, Miyauchi K, Urano E, Tanaka T, Narumi T, Nakahara T, Komano J, Yamamoto N, Tamamura H. Synthetic C34 Trimer of HIV-1 gp41 Shows Significant Increase of Inhibition Potency. *ChemMedChem* 7: 205- 208, 2012.
  31. Narumi T, Komoriya M, Hashimoto C, Wu H, Nomura W, Suzuki S, Tanaka T, Chiba J, Yamamoto N, Murakami T, Tamamura H. Conjugation of Cell-penetrating Peptides Leads to Identification of Anti-HIV Peptides from Matrix Proteins. *Bioorg Med Chem* 20: 1468-1474, 2012.
  32. Nomura W, Masuda A, Ohba K, Urabe A, Ito N, Ryo A, Yamamoto N, Tamamura H. Effects of DNA Binding of Zinc Finger and Linkers for Domain Fusion on Catalytic Activity of Sequence-Specific Chimeric Recombinases Determined by a Facile Fluorescent System. *Biochemistry*, 51 : 1510- 1517, 2012.
  33. Hashimoto C, Nomura W, Ohya A, Urano E, Miyauchi K, Narumi T, Aikawa H, Komano JA, Yamamoto, N, Tamamura, H. Evaluation of a Synthetic C34 Trimer of HIV-1 gp41 as AIDS Vaccines. *Bioorg Med Chem* 20: 3287- 3291, 2012.
  34. Narumi T, Tanaka T, Hashimoto C, Nomura W, Aikawa H, Sohma A, Itotani K, Kawamata M, Murakami T, Yamamoto N, Tamamura H. Pharmacophore-based Small Molecule CXCR4 Ligands. *Bioorg Med Chem Lett* 22: 4169-4172, 2012.
  35. Narumi T, Kobayakawa T, Aikawa H, Seike S, Tamamura H. Stereoselective Formation of Trisubstituted (Z)-Chloroalkenes Adjacent to a Tertiary Carbon Stereogenic Center by Organocuprate-Mediated Reduction/Alkylation. *Org Lett* 14: 4490-4493, 2012.
  36. Narumi T, Arai H, Yoshimura K, Harada S, Hirota Y, Ohashi N, Hashimoto C, Nomura W, Matsushita S, Tamamura H.: CD4 mimics as HIV entry inhibitors: lead optimization studies of the aromatic substituents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21:2518-2526, 2013.
  37. Himeno, A., Akagi, T., Uto, T., Wang, X., Baba, M., Ibuki, K., Matsuyama, M., Horiike, M., Igarashi, T., Miura, T., and Akashi, M.: Evaluation of the immune response and protective effects of rhesus macaques vaccinated with biodegradable nanoparticles carrying gp120 of human immunodeficiency virus. *Vaccine*, 28: 5377-5385, 2010.

38. Matsuda, K., Inaba, K., Fukazawa, Y., Matsuyama, M., Ibuki, K., Horiike, M., Saito, N., Hayami, M., Igarashi, T., and Miura, T.: In vivo analysis of a new R5 tropic SHIV generated from the highly pathogenic SHIV-KS661, a derivative of SHIV-89.6. *Virology*, 399: 134-143, 2010.
39. Inaba, K., Fukazawa, Y., Matsuda, K., Himeno, A., Matsuyama, M., Ibuki, K., Miura, Y., Koyanagi, Y., Nakajima, A., Blumberg, R. S., Takahashi, H., Hayami, M., Igarashi, T., and Miura, T.: Small intestine CD4+ cell reduction and enteropathy in SHIV-KS661-infected rhesus macaques in presence of low viral load. *J. Gen. Virol.*, 91: 773-781, 2010.
40. Nishimura, Y., Shingai, M., Willey, R., Sadjadpour, R., Lee, W. R., Brown, C. R., Brenchley, J. M., Buckler-White, A., Petros, R., Eckhaus, M., Hoffman, V., Igarashi, T. and Martin, M. A. Generation of the Pathogenic R5-Tropic Shivad8 by Serial Passaging in Rhesus Macaques. *J. Virol.* 84:4769-4781, 2010.
41. Morita, D., Igarashi, T., Horiike, M., Mori, N., and Sugita, M. T cells monitor N-myristoylation of the nef protein in simian immunodeficiency virus-infected monkeys. *J. Immunol.* 187:608-12, 2011.
42. Takahara, Y., Matsuoka, S., Kuwano, T., Tsukamoto, T., Yamamoto, H., Ishii, H., Nakasone, T., Takeda, A., Inoue, M., Iida, A., Hara, H., Shu, T., Hasegawa, M., Sakawaki, H., Horiike, M., Miura, T., Igarashi, T., Naruse, T.K., Kimura, A., and Matano, T. Dominant induction of vaccine antigen-specific cytotoxic T lymphocyte responses after simian immunodeficiency virus challenge. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 408:615-9, 2011.
43. Kuwata, T., Katsumata, Y., Takaki, K., Miura, T., and Igarashi, T. Isolation of potent neutralizing monoclonal antibodies from an SIV-infected rhesus macaque by phage display. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 27(5): 487-500, 2011.
44. Nishimura, Y., Shingai, M., Lee, W. R., Sadjadpour, R., Donau, O. K., Willey, R., Brenchley, J. M., Iyengar, R., Buckler-White, A., Igarashi, T., and Martin, M. A. Recombination Mediated Changes in Coreceptor Usage Confers an Augmented Pathogenic Phenotype in a Non-human Primate Model of HIV-1 Induced AIDS. *J. Virol.* 85:10617-26, 2011.
45. Nakamura, M., Takahara, Y., Ishii, H., Sakawaki, H., Horiike, M., Miura, T., Igarashi, T., Naruse, T.K., Kimura, A., Matano, T., and Matsuoka, S. Major histocompatibility complex class I-restricted cytotoxic T lymphocyte responses during primary simian immunodeficiency virus infection in Burmese rhesus macaques. *Microbiol. Immunol.* 55:768-773, 2011.
46. Horiike, M., Iwami, S., Kodama, M., Sato, A., Watanabe, Y., Yasui, M., Ishida, Y., Kobayashi, T., Miura, T., and Igarashi, T. Lymph nodes harbor viral reservoirs that cause rebound of plasma viremia in SIV-infected macaques upon cessation of combined antiretroviral therapy. *Virology*. 423:107-18, 2012.
47. Iwami, S., Holder, B.P., Beauchemin, C.A., Morita, S., Tada, T., Sato, K., Igarashi, T., and Miura, T. Quantification system for the viral dynamics of a highly pathogenic simian/human immunodeficiency virus based on an in vitro experiment and a mathematical model. *Retrovirology* 9:18, 2012.
48. Morita, D., Yamamoto, Y., Suzuki, J., Mori, N., Igarashi, T., and Sugita, M. Molecular requirements for T cell recognition of N-myristoylated peptides derived from the simian immunodeficiency virus Nef protein. *J. Virol.* 87:482-8, 2013.
49. Fujita, Y., Otsuki, H., Watanabe, Y., Yasui, M., Kobayashi, T., Miura, T., and Igarashi, T. Generation of a replication-competent chimeric simian-human immunodeficiency virus carrying env from subtype C clinical isolate through intracellular homologous recombination. *Virology* 436:100-111, 2013.
50. Takahashi, N., Nomura, T., Takahara, Y., Yamamoto, H., Shiino, T., Takeda, A., Inoue, M., Iida, A., Hara, H., Shu, T., Hasegawa, M., Sakawaki, H., Miura, T., Igarashi, T., Koyanagi, Y., Naruse, T.K., Kimura, A., and Matano, T. A novel protective MHC-I haplotype not associated with dominant Gag-specific CD8+ T-cell responses in SIVmac239 infection of Burmese rhesus macaques. *PLoS ONE* 8:e54300, 2013.
51. Oue, M., Sakabe, S., Horiike, M., Yasui, M., Miura, T., and Igarashi, T. No viral evolution in the lymph nodes of SIV-infected rhesus macaques during combined antiretroviral therapy. *J. Virol.* in press.
52. Maeda, Y., Yoshimura, K., Kodama, E., Miyamoto, F., Harada, S., Yuan, Y., Harada, S., Yusa, K. Acquisition of resistance to HIV-1 entry inhibitors in vitro and in vivo. *J AIDS & Clinical Research*, S2, 2012.

#### 著書

1. 鳴海哲夫, 玉村啓和. ペプチドミメティックによる創薬研究, 生化学 特集号「ペプチド科学と生化学の接点」(日本生化学会 東京), 82( 6): 515-523, 2010.
2. 野村 渉, 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.
3. 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 Agent. Peptide Science 2009, Kouji Okamoto (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka, 105-106, 2010.
  4. 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 (Ed.), The Japanese peptide Society, Osaka, 29-32, 2010.
  5. Nomura W, Serizawa Y, Ohashi N, Okubo 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 (Ed.), The Japanese peptide Society, Osaka, 347-348, 2010.
  6. Ohashi N, Nomura W, Narumi T, Okubo 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 (Ed.), The Japanese peptide Society, Osaka, 353-354, 2010.
  7. Masuda A, Nomura W, Ohba K, Yamamoto N, Tamamura H. Studies for Optimum Design of Artificial Zinc Finger Recombinases by Evaluation of Effects of DNA Binding Affinity and Linker Components on Recombination Efficiency. Proceedings of the Twenty-Second American Peptide Symposium, Michal Lebl (Eds.), American Peptide Society, San Diego, 130-131, 2011.
  8. Nomura W, Nakahara T, Hashimoto C, Ohba K, Narumi T, Yamamoto N, Tamamura T. Synthesis of HIV Gp41 Trimer Mimics Inducing Neutralizing Antibodies Based on Remodeling of Dynamic Structures of HIV-1 Envelope Proteins. Proceedings of the Twenty-Second American Peptide Symposium, Michal Lebl (Eds.), American Peptide Society, San Diego, 132-133, 2011.
  9. Nomura W, Tanaka T, Masuda A, Narumi T, Tamamura H. Development of Bivalent Ligands for CXCR4 with Rigid Linkers and Application to Detection of Cancer Cells. Proceedings of the Twenty-Second American Peptide Symposium, Michal Lebl (Eds.), American Peptide Society, San Diego, 134-135, 2011.
  10. 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. Proceedings of the 5th International Peptide Symposium in conjunction with the 47th Japanese Peptide Symposium, Nobutaka Fujii and Yoshiaki Kiso (Eds.), The Japanese Peptide Society, Kyoto, Japan, 40, 2011.
  11. 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. Proceedings of the 5th International Peptide Symposium in conjunction with the 47th Japanese Peptide Symposium, Nobutaka Fujii and Yoshiaki Kiso (Eds.), The Japanese Peptide Society, Kyoto, Japan, 220, 2011.
  12. Narumi T, Bode JW.  $\alpha, \alpha$ -Dichloroisoxazolidinones for The Synthesis and Chemoselective Peptide Ligation of  $\alpha$ -Peptide  $\alpha$ -Ketoacids. Proceedings of the 5th International Peptide Symposium in conjunction with the 47th Japanese Peptide Symposium, Nobutaka Fujii and Yoshiaki Kiso (Eds.), The Japanese Peptide Society, Kyoto, Japan, 178, 2011.
  13. Hashimoto C, Narumi T, Nomura W, Yamamoto N, Tamamura H. Synthesis and Evaluation of CXCR4-derived Peptides Targeting the Development of AIDS Vaccines. Proceedings of the 5th International Peptide Symposium in conjunction with the 47th Japanese Peptide Symposium, Nobutaka Fujii and Yoshiaki Kiso (Eds.), The Japanese Peptide Society, Kyoto, Japan, 103, 2011.
  14. Nomura W, Tanaka T, Aoki T, Soma A, Aikawa H, Narumi T, and Tamamura H. Development of Designed Bivalent Ligands for CXCR4 and their Function on Receptor Binding. Peptide Science 2011, Sakaguchi, K., (Eds.), The Japanese Peptide Society, Sapporo, 79, 2012.
  15. Nomura W, Hashimoto C, Nakahara T, Ohya A, Miyauchi K, Ohba K, Narumi T, Aikawa H, Komano J, Yamamoto N, and Tamamura H. Designed Antigens Based on the Dynamic Structural Changes of GP41 for Development of Effective HIV-1 Vaccines. Peptide Science 2011, Sakaguchi, K., (Eds.), The Japanese Peptide Society, Sapporo, 295, 2012.
  16. Nomura W, Tsutsumi H, Abe S, Mori A, Narumi T, Aikawa H, Tamamura H. Intense Blue Fluorescence of Tag-probe Systems Based on a Leucine Zipper Assembly. Peptide Science 2011, Sakaguchi, K. (Eds.), The Japanese Peptide Society, Sapporo, 317, 2012.
  17. 野村 渉, 田中智博, 相川春夫, 玉村啓和. 「多価結合型GPCRリガンドの合成とがん細胞イメージングへの応用」, 最新ペプチド合成技術とその創

薬研究への応用 (株式会社 メディカルドウ), 267-273, 2012.

18. 野村 渉, 田中智博, 玉村啓和. 「HIV阻害剤・腫瘍認識プローブとしてのケモカイン受容体リガンド」, ペプチド医薬の最前線「監修 木曾良明・向井秀仁」(株式会社 シーエムシー出版 東京)、101-107、2012.

(学会発表)

1. Matsushita, S., Mouri, S., Harada, S., Yamada, Y., Tamamura, H., Yoshimura, K.: CD4 mimetic compound-mediated enhancement of the neutralization activities of anti-V3 and CD4i monoclonal antibodies against the standard panel of primary isolates. XVIII International AIDS Conference. July.18-23, 2010. Vienna, Austria.
2. Liu, M., Shibata, J., Harada, S., Takehisa, J., Yoshimura, K., Matsushita, S.: Impact of a point mutation V2 (L175P) in neutralization resistance mediated by functional trimer formation of Env. AIDS Vaccine 2010, Sep.28-Oct.1, 2010. Atlanta, USA.
3. Matsushita, S., Mouri, S., Harada, S., Yamada, Y., Tamamura, H., Yoshimura, K.: Strategy to overcome neutralization of HIV-1 primary isolates. 11<sup>th</sup> GCOE joint international Symposium Kumamoto AIDS Seminar, Oct.6-8, 2010.Kumamoto.
4. Harada, S., Hamaji A., Matsushita, S., Yoshimura, K.: Evaluation and selection of the env gene of HIV-1 primary isolates during in vitro selection of raltegravir. 11<sup>th</sup> GCOE joint international Symposium Kumamoto AIDS Seminar, Oct.6-8, 2010.Kumamoto.
5. 松下修三: 共催シンポジウム2 最新の情報を明日の臨床に生かす-Year in review 2010-「病態の研究と治療薬開発の未来」. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会. 2010.11.24 -26.東京.
6. 松下修三: 共催セミナー8 HIV陽性者のメンタルヘルスへのアプローチ その2メンタルヘルス問題の「今」を考える: どのように捉え、どうアプローチすることが可能だろうか? ~うつと依存症(薬物)を中心に. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会. 2010.11.24 -26. 東京.
7. Kuwata T, Igarashi T, Matsushita S. Isolation of potent neutralizing monoclonal antibodies against V3 loop from SIV-infected macaques. AIDS Vaccine 2011, 9.12-9.15. Bangkok, Thailand, USA.
8. Maruta, S., Ramirez, K., Kuwata, T., Matsushita, S.: Construction of neutralizing antibody fragments for efficient access to V3 epitope. 12th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, 2011.10.19-21, Aso, Kumamoto, Japan.
9. Ramirez, K., Maruta, Y., Kuwata, T., Yoshimura, K., Tamamura, H., Matsushita, S.: Novel CD4-induced monoclonal antibodies

(MAbs) with cross-neutralizing activity against primary isolates of HIV-1 B and C subtypes. 12th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, 2011.10.19-21, Aso, Kumamoto, Japan.

10. Kuwata, T., Takaki, K., Matsushita, S.: Biased induction of neutralizing antibodies with particular specificity and gene usage in SIVsmH635FC-infected macaques. 12th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, 2011.10.19-21, Aso, Kumamoto, Japan.
11. 桑田岳夫: SIVsmH635FC感染サルにおける特定のエピトープと遺伝子に偏った中和抗体の誘導. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会. 2011.11.30-12.2. 東京.
12. Ramirez, K., Maruta, Y., Kuwata, T., Yoshimura, K., Tamamura, H., Matsushita, S.: Cross-reactivity and cross-neutralizing activity of monoclonal antibody(MAbs) to CD4-induced epitope of gp120 against HIV-1B, C, CRF\_01 subtype viruses. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会. 2011.11.30-12.2. 東京.
13. 丸田泰広, 桑田岳夫, クリステル.パオラ.ラミレス.バルデス, 松下修三: HIV-1のV3領域に結合する中和抗体の遺伝子組換えによる小型化の試み. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会. 2011.11.30-12.2. 東京.
14. Maruta, Y., Ramirez, K., Kuwata, T., Matsushita, S.: Construction and characterization of neutralizing antibody fragments for efficient access to V3 epitope. AIDS Vaccine 2012, September 9-12, 2012, Boston, USA.
15. Kuwata, T., Takaki, K., Enomoto, E., Matsushita, S.: Conformational epitope involving V3 and V4 loops is a major target for antibody-mediated neutralization in SIV smH635-infected macaques. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, 2012.10.25-26, Aso, Kumamoto, Japan.
16. Maruta, Y., Ramirez, K., Kuwata, T., Suwa Y., Morioka, H., Kuwata, T., Matsushita, S.: Single-chain variable fragment (scFv) of anti-V3 monoclonal antibody efficiently neutralizes HIV-1 in vitro. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, 2012.10.25-26, Aso, Kumamoto, Japan.
17. Tanaka, K., Kuwata, T., Maruta, Y., Ramirez, K., Matsushita, S.: Analysis of antibodies to CD4-induced epitope on gp120. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, 2012.10.25-26, Aso, Kumamoto, Japan.
18. Sonoda, T., Boonchawalit, S., Gatanaga H., Tanaka, K., Maruta, Y., Ramirez, K., Kuwata, T., Matsushita, S.: Cross subtype neutralizing activity of plasma antibodies from patients

- infected with HIV-1 CRF01\_AE HIV-1. 13th Kumamoto AIDS Seminar GCOE Joint International Symposium, 2012.10.25-26, Aso, Kumamoto, Japan.
19. 桑田岳夫、吉村和久、松下修三：SIV感染サルから分離された中和抗体B404はV3,V4ループを含むEnv立体構造を認識する 第26回日本エイズ学会学術集会・総会. 2012.11.24-11.26.横浜.
  20. 園田貴丈、Samatchaya Boonchawalit、田中和樹、丸田康広、Kristel Ramirez、桑田岳夫、松下修三：CRF01\_AE HIV-1 感染症例IgGの交差中和 活性の解析.第26回日本エイズ学会学術集会・総会. 2012.11.24-11.26. 横浜.
  21. 田中和樹、桑田岳夫、丸田泰広、園田貴丈、Kristel Ramirez、松下修三.gp120のCD4-induced epitopeに結合する中和抗体の解析. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会. 2012.11.24-11.26. 横浜.
  22. Tamamura H. Anti-HIV Inhibitors and AIDS Vaccines. International Summer Program 2010. Tokyo, Japan, Sep 6-8, 2010.
  23. 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.
  24. Tamamura H. Peptidic HIV Integrase Inhibitors Derived from HIV Gene Products. 11th KUMAMOTO AIDS Seminer・GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 6-8, 2010.
  25. 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 Seminer・GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 6-8, 2010.
  26. Matsushita S, Mouri S, Harada S, Yamada Y, Tamamura H, Yoshimura K. Strategy to Overcome Neutralization Resistance of HIV-1 Primary Isolates. 11th KUMAMOTO AIDS Seminer・GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 6-8, 2010.
  27. 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 Seminer・GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 6-8, 2010.
  28. 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 Seminer・GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 6-8, 2010.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. Narumi T, Bode JW.  $\alpha$ ,  $\alpha$ -Dichloroisoxazolidinones for The Synthesis and Chemoselective Peptide Ligation of  $\alpha$ -Peptide  $\alpha$ -Ketoacids. 5th International Peptide Symposium. Kyoto, Japan, Dec 4-9, 2010.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 玉村啓和. ペプチド化学を基盤としたケミカル&センシングバイオロジー. 第5回ケミカルバイオロジー・第2回センシングバイオロジーシンポジウム. 東京, 2010年2月23日.
  36. 玉村啓和. ケミカルバイオロジーを基盤とした抗HIV剤の創製. 創薬懇話会2010 in 蔵王. 次世代を担う若手のためのメディシナルケミストリーフォーラム. 宮城, 2010年11月12-13日.
  37. 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.
  38. 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. 合成抗原ペプチドによるHIV-1 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.

39. 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.
40. 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. 日本薬学会第130年会. 岡山, 2010年3月28-30日.
41. 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, NE. Lewin, PM. Blumberg, 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.
42. 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.
43. 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.
44. 増田朱美, 野村 渉, 大庭賢二, 奥田 毅, Barbas, III Carlos F., 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. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Yamamoto J, Tanaka T, Denda M, Shigenaga A, Nomura W, Tamamura H, Otaka A. Design and Synthesis of Traceable Linker for Efficient Enrichment and Specific Labeling of Target Proteins. 22nd American Peptide Symposium. Southern California, USA, June 25-30, 2011.
74. Masuda A, Nomura, W, Ohba K, Yamamoto N, Tamamura H. Studies for Optimum Design of Artificial Zinc Finger Recombinases by Evaluation of Effects of DNA Binding Affinity and Linker Components on Recombination Efficiency. 22nd American Peptide Symposium. Southern California, USA, June 25 -30, 2011.
75. Nomura W, Nakahara T, Hashimoto C, Ohba K, Narumi T, Yamamoto N, Tamamura H. Synthesis of HIV Gp41 Trimer Mimics Inducing Neutralizing Antibodies Based on Remodeling of Dynamic Structures of HIV-1 Envelope Proteins. 22nd American Peptide Symposium. Southern California, USA, June 25- 30, 2011.
76. Nomura W, Tanaka T, Masuda A, Narumi T, Tamamura H. Development of Bivalent Ligands for CXCR4 with Rigid Linkers and Application to Detection of Cancer Cells. 22nd American Peptide Symposium. Southern California, USA, June 25-30, 2011.
77. Narumi T, Komoriya M, Hashimoto C, Wu H, Nomura W, Suzuki S, Yamamoto N, Chiba J, Tanaka T, Murakami T, Tamamura H. Identification of Anti-HIV Peptides Derived from Matrix Proteins. ACS Meeting Fall201, Denver, Colorado, USA, Aug 28 -Sep 1, 2011.
78. Hashimoto C, Narumi T, Nomura W, Yamamoto N, Tamamura H. HIV-1 Co-Receptor CXCR4-Derived Peptides Targeting AIDS Vaccines. The 9th Australian Peptide Conference. Hamilton Island, Queensland, Australia, Oct 16-20, 2011.
79. Nomura W, Ohashi N, Narumi T, Lewin NE, Blumberg PM, Tamamura H. Synthesis of C1b Domains of Protein Kinase C Having Solvatochromism and their Application to Bio-sensing. The 9th Australian Peptide Conference. Hamilton Island, Queensland, Australia, Oct 16-20, 2011.
80. Urabe A, Nomura W, Masuda A, Tamamura H. Sequence-Specific Recombination Enabled by a Pair of Zinc Finger Recombinases. The 9th Australian Peptide Conference. Hamilton Island, Queensland, Australia, Oct 16-20, 2011.
81. Narumi T, Arai H, Ochiai C, Yoshimura K, Harada S, Nomura W, Matsushita S, Tamamura H. SAR Study of Small Molecular CD4 Mimics Targeting the Dynamic Supramolecular Mechanism of HIV Entry and Their Hybrid Molecules with a CXCR4 Antagonist. The 12th Kumamoto AIDS Seminar · GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 19-21, 2011.
82. Arai H, Narumi T, Yoshimura K, Harada S, Aikawa H, Nomura W, Matsushita S, Tamamura H. Design, Synthesis and Biological Evaluation of CD4 Mimics Targeting the Interaction with Asp368 and Val430 in Gp120. The 12th Kumamoto AIDS Seminar · GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 19-21, 2011.
83. Matsushita S, Ramirez K, Maruta Y, Harada S, Yamada Y, Tamamura H, Kuwata T,

- Yoshimura K. Cross-Subtype Reactivity and Neutralization Activity of a Panel of Human Monoclonal Antibodies Obtained from a Single Donor. The 12th Kumamoto AIDS Seminar·GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 19-21, 2011.
84. Narumi T, Seike S, Tamamura H. Synthetic Studies on (*Z*) and (*E*)-Chloroalkene Skeltons As Amide Bond Equivalents. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium. Tokyo, Japan, Nov 29-Dec 2, 2011.
  85. Narumi T, Arai H, Yoshimura K, Harada S, Nomura W, Matsushita S, Tamamura H. SAR Studies of Small Molecular CD4 Mimics Targeting the HIV Entry Mechanism. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium. Tokyo, Japan, Nov 29-Dec 2, 2011.
  86. Narumi T, Shishido M, Tamamura H. *N*-(Benzoyloxy)sulfonamides-Mediated Aziridination of  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Enones. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium. Tokyo, Japan, Nov 29-Dec 2, 2011.
  87. Masuda A, Nomura W, Ohba K, Yamamoto N, Tamamura H. Development of Artificial Recombinases for Genome Editing. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium. Tokyo, Japan, Nov 29-Dec 2, 2011.
  88. Nomura W, Hashimoto C, Ohba K, Narumi T, Yamamoto N, Tamamura H. Synthetic Antigens for Induction of Structure-Specific Antibodies against Trimer-Form of gp41. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium. Tokyo, Japan, Nov 29-Dec 2, 2011.
  89. Hashimoto C, Narumi T, Nomura W, Yamamoto N, Tamamura H. CXCR4-Derived Peptides Targeting AIDS Vaccines. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium. Tokyo, Japan, Nov 29-Dec 2, 2011.
  90. Narumi T, Nomura W, Tamamura H. Several HIV Inhibitors Targeting Entry, Fusion, Integrase and Matrix. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium. Tokyo, Japan, Nov 29-Dec 2, 2011.
  91. Narumi T, Kambe C, Nomura W, Tamamura H. Development of Photochemically Removable Protecting Groups in Hydrophilic Environments: Synthesis and Photochemical Property of 8-Azacoumarins. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium. Tokyo, Japan, Nov 29-Dec 2, 2011.
  92. Yamamoto J, Tanaka T, Denda M, Ebisuno K, Shigenaga A, Nomura W, Tamamura H, Otaka A. Application of Stimulus-responsive Amino Acid to Traceable Linker for Efficient Enrichment and Specific Labeling of Target Proteins. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium. Tokyo, Japan, Nov 29-Dec 2, 2011.
  93. 玉村啓和. ケミカルバイオロジーを基盤とした抗 HIV 剤の創製. シンポジウム「新しい抗感染症剤研究の最前線 - 発見、ケミカルバイオロジーそして創薬へ -」. 日本薬学会第 131 年会 (中止). 静岡, 2011 年 3 月 28-31 日.
  94. 鳴海哲夫, 新井啓之, 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 ミミックの創製研究. 日本薬学会第 131 年会 (中止). 静岡, 2011 年 3 月 28-31 日.
  95. 鳴海哲夫, 玉村啓和. イミダゾリウム塩の構造最適化を指向した構造活性相関研究. 日本薬学会第 131 年会 (中止). 静岡, 2011 年 3 月 28-31 日.
  96. 森 あつみ, 野村 渉, 鳴海哲夫, 大橋南美, 増田朱美, 玉村啓和. 新規タグ・プローブシステムの細胞内タンパク質イメージングへの応用. 日本薬学会第 131 年会 (中止). 静岡, 2011 年 3 月 28-31 日.
  97. 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 (中止). 静岡, 2011 年 3 月 28-31 日.
  98. 鳴海哲夫, 落合千裕, 吉村和久, 原田恵嘉, 田中智博, 野村 渉, 新井啓之, 尾崎太郎, 大橋南美, 松下修三, 玉村啓和. 新規 HIV 侵入阻害剤の創製研究: 低分子型 CD4 ミミック-CXCR4 アンタゴニストのハイブリッド分子の設計と合成. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会. 東京, 2011 年 5 月 23-25 日.
  99. 鳴海哲夫, 新井啓之, 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 の構造変化を誘起する低分子 CD4 ミミックの構造活性相関研究. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会. 東京, 2011 年 5 月 23-25 日.
  100. 野村 渉, 玉村啓和. 配列特異的 DNA 切断の化合物による制御法の開発. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会. 東京, 2011 年 5 月 23-25 日.
  101. 橋本知恵, 野村 渉, 大矢亜紀, 宮内浩典, 鳴海哲夫, 駒野 淳, 山本直樹, 玉村啓和. HIV 外被タンパク質 gp41-C34 3 量体の合成とその抗 HIV 作用. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会. 東京, 2011 年 5 月 23-25 日.
  102. 鳴海哲夫, 神戸千秋, 野村 渉, 玉村啓和. 水性環境下で効率的に反応する光分解性保護基の開発研究: 8-アザクマリン化合物の合成と光化学的特性. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会. 東京, 2011 年 5 月 23-25 日.
  103. 増田朱美, 野村 渉, 卜部亜里沙, 玉村啓和. 高い反応効率をもつ亜鉛フィンガー融合型 DNA 組換え酵素の構築. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会. 東京, 2011 年 5 月 23-25 日.
  104. 森 あつみ, 野村 渉, 大橋南美, 鳴海哲夫, 堤 浩, 玉村啓和. 細胞内タンパク質可視化を目的としたタグ・プローブシステムの創製. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会. 東京, 2011 年 5 月 23-25 日.
  105. 大橋南美, 野村 渉, 鳴海哲夫, Nancy E. Lewin,

- 糸谷恭子, Peter M. Blumberg, 玉村啓和. 環境応答性蛍光基を導入した protein kinase C  $\delta$  C1b ドメインによるリガンド結合活性評価. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会. 東京, 2011 年 5 月 23-25 日.
106. 尾崎太郎, 田中智博, 鳴海哲夫, 相馬 晃, 橋本知恵, 野村 渉, 村上 努, 山本直樹, 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. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会. 東京, 2011 年 5 月 23-25 日.
107. 鳴海哲夫, 清家俊輔, 玉村啓和. シスアミド等価体としての E 型クロロアルケン骨格の合成研究. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会. 東京, 2011 年 5 月 23-25 日.
108. 鳴海哲夫, 宍戸美華, 玉村啓和. N-(ベンゾイルオキシ)スルホンアミドを用いる  $\alpha, \beta$ -不飽和エノンのアジリジン化反応. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会. 東京, 2011 年 5 月 23-25 日.
109. 野村 渉, 田中智博, 相馬 晃, 鳴海哲夫, 増田朱美, 玉村啓和. 細胞表面における CXCR4 二量体構造解析のための堅固なリンカーを有する二価型リガンドの開発. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会. 東京, 2011 年 5 月 23-25 日.
110. 大橋南美, 野村 渉, 鳴海哲夫, 奥田善章, 伊倉貞吉, 伊藤暢聡, Nancy E. Lewin, 糸谷恭子, Peter M. Blumberg, 玉村啓和. 環境応答性蛍光基を活用した PKC リガンドの orthogonal screening methods. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会. 東京, 2011 年 5 月 23-25 日.
111. 野村 渉, 近藤麻美, 卜部亜里沙, 増田朱美, 梁明秀, 玉村啓和. 亜鉛フィンガーヌクレアーゼを用いた EB ウイルス弱毒化に関する研究. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会. 東京, 2011 年 5 月 23-25 日.
112. 鳴海哲夫, 清家俊輔, 玉村啓和, Jeffrey W. Bode. 新規アミノ酸モノマーの設計と合成: 縮合剤を用いない  $\alpha$ -ペプチド合成への展開. 第9回次世代を担う有機化学シンポジウム. 東京, 2011年5月 27-28日.
113. 大附寛幸, 三浦智行, 小林剛, 吉村和久, 玉村啓和, 松下修三, 五十嵐樹彦. HIV-1 エンベロープ蛋白質を標的とした治療を評価するためのサル/ヒト免疫不全ウイルスの作製と in vitro における中和感受性の評価. 第 25 回近畿エイズ研究会学術集会. 京都, 2011 年 6 月 18 日
114. 野村 渉, 増田朱美, 卜部亜里沙, 玉村啓和. 細胞内における配列特異的 DNA 組換え反応の定量的測定法開発. 第 11 回日本蛋白質科学会年会. 大阪, 2011 年 6 月 7-9 日.
115. 鳴海哲夫, 新井啓之, 野村 渉, 玉村啓和, 吉村和久, 原田恵嘉, 松下修三. HIV 外被タンパク質 gp120 の構造変化を誘起する低分子 CD4 ミミックの構造活性相関研究. 創薬懇話会. 岡山, 2011 年 7 月 6-7 日
116. 玉村啓和. HIV-1 遺伝子産物由来のインテグラーゼ阻害剤. 第 16 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会. 大阪, 2011 年 8 月 26 -27 日.
117. 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 5 回バイオ関連化学シンポジウム, 筑波, 2011 年 9 月 12-14 日.
118. 増田朱美, 野村 渉, 大庭賢二, 卜部亜里沙, 山本直樹, 玉村啓和. ジンクフィンガー融合 DNA 組換え酵素の反応効率最適化. 第 5 回バイオ関連化学シンポジウム. 筑波, 2011 年 9 月 12-14 日.
119. 関根綾太, 鈴木商信, 玉村啓和, 古田寿昭. 新規ケージドパクリタキセルの設計・合成と細胞骨格の光制御への応用. 2011 年光化学討論会. 宮崎, 2011 年 9 月 6-8 日.
120. 野村 渉, 田中智博, 青木 徹, 相馬 晃, 相川春夫, 鳴海哲夫, 玉村啓和. 2 価型 CXCR4 リガンドの開発と受容体結合機能の解析. 第 48 回ペプチド討論会. 札幌, 2011 年 9 月 27-29 日.
121. 野村 渉, 堤 浩, 阿部清一郎, 森 あつみ, 鳴海哲夫, 相川春夫, 玉村啓和. ロイシンジッパー構造を基にした青色蛍光を発するタグ-プローブシステム. 第 48 回ペプチド討論会. 札幌, 2011 年 9 月 27-29 日.
122. 野村 渉, 橋本知恵, 中原 徹, 大矢亜紀, 宮内浩典, 大庭賢二, 鳴海哲夫, 相川春夫, 駒野 淳, 山本直樹, 玉村啓和. HIV ワクチンを指向した gp41 の動的構造変化を模倣した抗原ペプチドの開発研究. 第 48 回ペプチド討論会. 札幌, 2011 年 9 月 27-29 日.
123. 新井啓之, 鳴海哲夫, 野村 渉, 原田恵嘉, 吉村和久, 松下修三, 玉村啓和. HIV 外被タンパク質 gp120 の構造変化を誘起する低分子 CD4 ミミックの構造活性相関研究. 第 55 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2011 年 10 月 8 日.
124. 卜部亜里沙, 野村 渉, 増田朱美, 玉村啓和. 1 対で反応するジンクフィンガーリコンビナーゼの設計とその反応. 第 55 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2011 年 10 月 8 日.
125. 尾崎太郎, 浦野恵美子, 鳴海哲夫, 野村 渉, Kasthuraiah Maddali, Yves Pommier, 山本直樹, 駒野淳, 玉村啓和. HIV タンパク質 Vpr を基にしたインテグラーゼ阻害剤の構造活性相関研究. 第 55 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2011 年 10 月 8 日.
126. 宍戸美華, 鳴海哲夫, 相川春夫, 玉村啓和. N-(ベンゾイルオキシ)スルホンアミドによる  $\alpha$ - $\beta$ -不飽和エノンの アジリジン化反応. 第 55 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2011 年 10 月 8 日.
127. 清家俊輔, 鳴海哲夫, 相川春夫, 玉村啓和. クロロアルケン型ジペプチドイソスターの立体選択的合成法の開発. 第 55 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2011 年 10 月 8 日.
128. 相馬 晃, 野村 渉, 田中智博, 鳴海哲夫, 相川春夫, 玉村啓和. CXCR4 二量体状態解析のための 2 価結合型リガンドの合成. 第 55 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2011 年 10 月 8 日.
129. 森 あつみ, 野村 渉, 大橋 南美, 鳴海 哲夫, 玉村啓和. 細胞内蛋白質のタグ- プローブシステムを利用した蛍光イメージングツールの創製. 第 55 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2011 年 10 月 8 日.
130. 鳴海哲夫, 野村 渉, 神戸千秋, 相川春夫, 古田寿昭, 玉村啓和. 光制御型 PKC リガンドの創製と新規光分解性保護基の開発研究. 第 37 回反応と合

- 成の進歩シンポジウム. 徳島, 2011年11月7-8日.
131. 相川春夫, 野村 渉, 鳴海哲夫, 田中智博, 玉村啓和. 蛍光ラベル化した二価結合型 CXCR4 リガンドの創製と応用. 第37回反応と合成の進歩シンポジウム. 徳島, 2011年11月7-8日.
132. 鳴海哲夫, 新井啓之, 吉村和久, 原田恵嘉, 野村 渉, 松下修三, 玉村啓和. 低分子型 CD4 ミミック: HIV 外被タンパク質の構造変化を促す HIV 侵入阻害剤. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会 日本エイズ学会. 東京, 2011年11月30日-12月2日.
133. 橋本知恵, 鳴海哲夫, 野村 渉, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 第二受容体 CXCR4 の細胞外ドメインを基にしたエイズワクチンの開発研究. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会 日本エイズ学会. 東京, 2011年11月30日-12月2日.
134. 鳴海哲夫, 新井啓之, 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 ミミックの構造活性相関研究. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会 日本エイズ学会. 東京, 2011年11月30日-12月2日.
135. 尾崎太郎, 浦野恵美子, 鳴海哲夫, 野村 渉, Kasthuraiah Maddali, Yves Pommier, 山本直樹, 駒野 淳, Vpr 由来インテグラーゼ阻害剤の構造活性相関. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会 日本エイズ学会. 東京, 2011年11月30日-12月2日.
136. 玉村 啓和. ペプチド化学を基盤としたケミカルバイオロジー. 第14回ペプチドフォーラム. 鹿児島, 2011年12月16日.
137. Narumi T, Tanaka T, Nomura W, Aikawa H, Tamamura H. HIV Inhibitors Targeting Entry, Fusion and Integrase. 244th American Chemical Society National Meeting & Exposition Fall 2012, Philadelphia, USA, Aug19-23, 2012.
138. Nomura W, Tanaka T, Aikawa H, Narumi T, Tamamura H. Bivalent Ligands for the Chemokine Receptor CXCR4 Dimer and Their Function. 32nd European Peptide Symposium 2012, Athens, Greek, Sep2-7, 2012.
139. Nomura W, Tamamura H. Recognition Probes Specific to Target Proteins. The 14th Akabori Conference: Japanese-German Symposium on Peptide Science. Niseko, Hokkaido, Japan, Sep12-13, 2012.
140. Nomura W, Masuda A, Kondo A, Ohba K, Yamamoto N, Tamamura H. Studies of Designer Zinc Finger Enzymes and Applications for Genome Editing and Modification. The 26th Annual Symposium of the Protein Society. San Diego, USA, Aug 5-8, 2012.
141. Nomura W, Kondo A, Masuda A, Ryo A, Tamamura H. Development of zinc finger nucleases targeting Epstein-Barr virus genome for suppression of viral production in B cells. FASEB SRC, Genome Engineering: Research & Applications. Lucca, Italy, Sep 2-7, 2012.
142. Narumi T, Seike S, Aikawa H, Tamamura H. Stereoselective Formation of Trisubstituted (Z)-Chloroalkenes Flanking two Stereogenic Centers by Organocopper-Mediated Reduction/Alkylation of Allylic gem-Dichlorides. 244th American Chemical Society National Meeting & Exposition Fall 2012, Philadelphia, USA, Aug19-23, 2012.
143. Hashimoto C, Nomura W, Komano JA, Tamamura H. An Artificial gp41-C34 Trimer Mimetic Targeting the Membrane Fusion Mechanism of HIV-1. The 13th Kumamoto AIDS Seminar · GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 24-26, 2012.
144. Aikawa H, Matsumoto D, Nozue A, Urano E, Metifiot M, Maddai K, Nomura W, Narumi T, Komano JA, Murakami T, Pommier Y, Yamamoto N, Tamamura H. Structure-activity Relationship Studies of Peptidic HIV Integrase Inhibitors. The 13th Kumamoto AIDS Seminar · GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 24-26, 2012.
145. Nomura W, Masuda A, Tamamura H. Development of Zinc Finger Enzymes for Genome Engineering. The First International Symposium on Biofunctional Chemistry. Tokyo, Japan, Nov 28-30, 2012.
146. 鳴海哲夫, 相川春夫, 玉村啓和. 高活性イミダゾールカルペンの創製研究: 窒素原子上の置換基と触媒活性の相関. 日本化学会第92春季年会. 横浜, 2012年3月25-28日.
147. 紺野 誠, 野村 渉, 鳴海哲夫, 相川春夫, 田中智博, 橋本知恵, 大橋南美, 尾崎太郎, 相馬 晃, 糸谷恭子, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和. ジピコリルアミンおよびアザマクロサイクル環を有する二核金属錯体型 CXCR4 アンタゴニストの構造活性相関研究. 日本化学会第92春季年会. 横浜, 2012年3月25-28日.
148. 相川春夫, 野村 渉, 鳴海哲夫, 田中智博, 玉村啓和. 長さの調節が可能な二価結合型 CXCR4 リガンドの創製・蛍光ラベル化と応用. 日本化学会第92春季年会. 横浜, 2012年3月25-28日.
149. 橋本知恵, 野村 渉, 鳴海哲夫, 相川春夫, 山本直樹, 玉村啓和. 宿主タンパク質を基にしたエイズワクチン候補の探索. 日本薬学会第132年会. 札幌, 2012年3月28-31日.
150. 野村 渉, 湊 夏来, 奥田善章, 大橋南美, 鳴海哲夫, 相川春夫, 玉村啓和. 蛍光性 DAG lactone 誘導体の合成と PKC リガンドの新規スクリーニング法の開発. 日本薬学会第132年会. 札幌, 2012年3月28-31日.
151. 野村 渉, 近藤麻美, 卜部亜里沙, 大庭賢二, 増田朱美, 山本直樹, 梁 明秀, 玉村啓和. ウイルスゲノムを標的としたジンクフィンガーヌクレアーゼの構築戦略. 日本薬学会第132年会. 札幌, 2012年3月28-31日.