

図 22 YYA-021 の血中濃度測定用の検量線

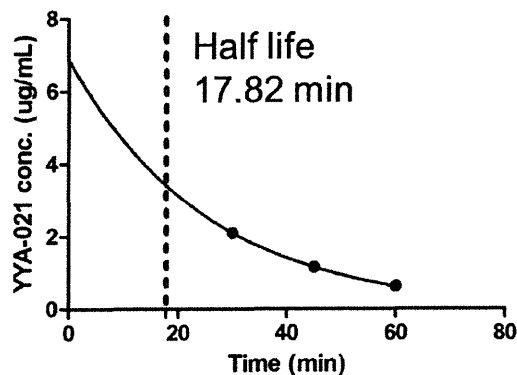


図 23 ラットにおける YYA-021 半減期の算出 (静脈投与)

7) インドール型 CD4 ミミックの活性評価と構造活性相関

合成した一連のインドール型化合物の抗 HIV 活性および細胞毒性を評価した。いくつかの化合物を表 1 に示した。化合物 7, 11 で中程度の抗 HIV 活性が見られた。しかしそれらインドールの窒素原子をメチル化した化合物 10, 12 で、抗 HIV 活性が消失した(表 1)。全体的に活性が見られなかったことと、メチル化体で抗 HIV 活性の消失が起きたことから、もう一度インドール骨格のモデリングを観察した(図 24)。するとリード化合物 NBD-556 とパラ Cl (5-Cl) のインドール体を重ねたモデリング図で塩素原子のズレが見て取れた(図 24)。この事実は環構造の導入により置換基の配置が固定化され、パラ位の塩素原子のずれや、分子から真横に飛び出す形になるインドール窒素原子のメチル化が、cavity との相互作用の障害になっている可能性を示唆すると考えられる。

表 1 5-Cl-インドール型インドール型 CD4 ミミックの抗 HIV 活性と細胞毒性

NBD-556	Compd 1		Compd 2		Compd 3	
	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
IC ₅₀ : 0.44 μM CC ₅₀ : 70.4 μM	>100	19.4	>100	>200	3.6	11.4
	>100	>20	>100	>20	100	13.5
	15.6	31.2	-	-	-	-
	>100	>20	-	-	-	-

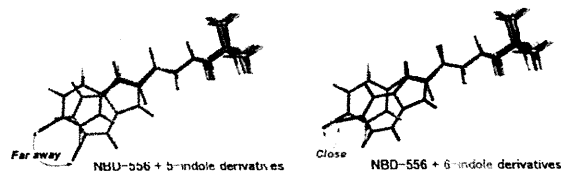


図 24 NBD-556 とインドール型 CD4 ミミックの重ね合わせ

8) 6-Cl-インドール型 CD4 ミミックの活性評価と構造活性相関

図 24 の NBD-556 とインドール型 CD4 ミミックのモデリングによる重ね合わせにより、表 1 の 5-Cl-インドール型 CD4 ミミックよりも、6-Cl-インドール型のほうが元のリード化合物 NBD-556 に近い構造をとっていると推定されるため、6-Cl-インドール型 CD4 ミミックを合成し、抗 HIV 活性および細胞毒性を評価した(表 2)。結果的には、このシリーズでは高活性の化合物は見出せなかった。

表 2 6-Cl-インドール型 CD4 ミミックの抗 HIV 活性と細胞毒性

Structure	cYTA48Pax2		cYTA48Pax2		cYTA48Pax2	
	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
Structure 1	>100	37.4	>100	52.6	>100	10.7
Structure 2	>100	33.2	>100	78.4	>100	33.9
Structure 3	88.7	102.7	>100	121.4	>100	11.3
Structure 4	>100	18.7	>100	41.1	>100	29.4

9) YYA-021 の体内動態解析

静脈注射によるラットの体内半減期は 17.8 分であった(前年度報告)。サルに関して同様な実験を行い 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 25)。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。

10) YYA-021 の血球吸着試験

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。

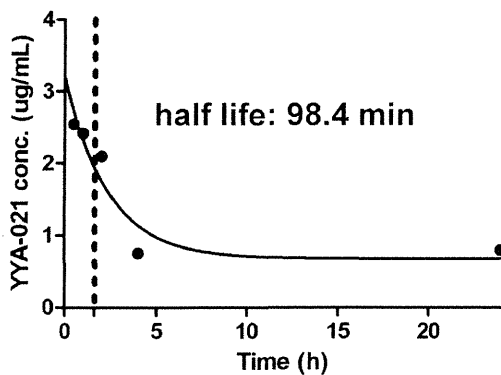


図 25 YYA-021 の血中濃度測定

11) 皮下投与用の YYA-021 の可溶化条件の検討

皮下投与用の YYA-021 の可溶化条件を種々検討したところ、8% ベンジルアルコール/12% エタノール (50 μ L/75 μ L)/ヒマシ油が最適であることがわかった。この条件で、サルに皮下注射したところ、30 分で中枢系に影響が生じた。したがって、容量を下げ、静脈注射することとした。

D. 考察

YYA-021、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研究を行った。併せて、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を行った。また、NBD 誘導体の芳香環部位とオキサミド部位の一部を平面構造に保ちつつ構造固定化によるエントロピーの減少を図るためにインドール骨格をデザインし、化合物群を合成した。HIV-1 gp120 (Phe43-cavity) とのドッキングシミュレーションも行い、構造活性相関研究を行うことにより、今後の CD4 ミミックの分子設計に有用な情報を得た。YYA-021 について、ラット、サルでの急性毒性試験、血中濃度測定および薬物動態解析を行い、実用化に向け、解析を進めた。

E. 結論

Phe43-cavity と CD4 ミミックのドッキングシミュレーションより、NBD 誘導体の各部位が cavity のアミノ酸残基と静電的相互作用および疎水性相互作用していることが示唆された。このドッキングモデルを基にした構造活性相関研究により、さらなる有用な CD4 mimic 誘導体の創製が可能であると考えられる。

YYA-021 の血中濃度測定および薬物動態解析により、静脈投与による中和抗体との併用が有望である可能性が示唆された。エイズワクチンの開発は大きな壁に突き当たっているが、NBD 誘導体の研究から、Env 3 量体の構造変化機構の解明が進めば、中和抗体誘導型ワクチンの作成も可能となり、世界の保険、医療、福祉の向上に役立つ成果が期待できる。

F. 謝辞

抗体の作用解析の実験に関して、熊本大学エイズ学研究所、松下修三教授に、抗ウイルス活性の測定実験に関して、国立感染症研究所エイズ研究センター、吉村和久室長、原田恵嘉博士に、サルを用いた動物実験に関して、京都大学ウイルス研究所、五十嵐樹彦教授、三浦智行准教授、大附寛幸修士にお世話になりました。厚く御礼申し上げます。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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(15): 7558-7568, 2010.
- 5) 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.
- 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) Ohashi N, Wataru Nomura W, Narumi T, Lewin NE, Itotani K, Blumberg PM, Tamamura H. Fluorescent-responsive Synthetic C1b Domains of Protein Kinase C δ as Reporters of Specific High Affinity Ligand Binding. *Bioconjugate Chem* 22: 82-87, 2011.
 - 14) Tsutsumi H, Abe S, Mino T, Nomura W, Tamamura H. Intense Blue Fluorescence in a Leucine Zipper Assembly. *ChemBioChem* 12: 691-694, 2011.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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 a Signaling in Cultured Rat Microglia. *Glia* 59: 997-1007, 2011.
 - 19) 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.
 - 20) 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
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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. *Bioorg Med Chem in press*.
- (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. α,α -Dichloroisoxazolidinones for The Synthesis and Chemoselective Peptide Ligation

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

- of α -Peptide α -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 メディカルドゥ), 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.
- ## 2. 学会発表
- 1) Tamamura H. Anti-HIV Inhibitors and AIDS Vaccines. International Summer Program 2010. Tokyo, Japan, Sep 6-8, 2010.
 - 2) 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.
 - 3) 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.
 - 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
- 11) Narumi T, Bode JW. α, α -Dicholoroisoxazolidinones for The Synthesis and Chemoselective Peptide Ligation of α -Peptide α -Ketoacids. 5th International Peptide Symposium. Kyoto, Japan, Dec 4-9, 2010.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) 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旨と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.
 - 24) 野村 渉, 大橋南美, 養 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.
 - 25) 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.
 - 26) 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.
 - 27) 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.
 - 28) 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.
 - 29) 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.
 - 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 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 回メディスナルケミストリーシンポジウム. 京都, 2010 年 11 月 17-19 日.
- 44) 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 回メディスナルケミストリーシンポジウム. 京都, 2010 年 11 月 17-19 日.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) 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.

- 51) 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.
- 52) 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.
- 53) 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.
- 54) 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. 22nd American Peptide Symposium. Southern California, USA, June 25- 30, 2011.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) 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.
- 64) 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.
- 65) Narumi T, Shishido M, Tamamura H. *N*-(Benzoyloxy)sulfonamides-Mediated Aziridination of α , β -Unsaturated Enones. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium. Tokyo, Japan, Nov 29-Dec 2, 2011.
- 66) 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.
- 67) 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.
- 68) 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.
- 69) 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.
- 70) 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.
- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) 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.
- 74) 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.
- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) 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.
- 78) 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.
- 79) 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.
- 80) 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.
- 81) 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.
- 82) 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.
- 83) 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.
- 84) 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 δ 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.
- 85) 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.
- 86) 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.
- 87) 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 α,β -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.
- 88) 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.
- 89) 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.
- 90) 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.
- 91) 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 α -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.
- 92) 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.
- 93) 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.
- 94) 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.
- 95) 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.
- 96) 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.
- 97) 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.
- 98) 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.
- 99) 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.
- 100) 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.
- 101) 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.
- 102) 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.
- 103) 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.
- 104) 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.
- 105) 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 α - β -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.
- 106) 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.
- 107) 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.
- 108) 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.
- 109) 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.

- 110) 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.
- 111) 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.
- 112) 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.
- 113) 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.
- 114) 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.
- 115) 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.
- 116) 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.
- 117) 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, Greece, Sep2-7, 2012.
- 118) 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.
- 119) 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.
- 120) 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.
- 121) 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.
- 122) 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.
- 123) 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.
- 124) 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.
- 125) 鳴海哲夫, 相川春夫, 玉村啓和. 高活性イミダゾールカルベンの創製研究: 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.
- 126) 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.
- 127) 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.
- 128) 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.
- 129) 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.
- 130) 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.
- 131) 山本 純, 田中智博, 傳田将也, 戎野紘司, 野村 渉, 重永 章, 玉村啓和, 大高 章. フッ化物イオン応答型アミノ酸の開発と標的タンパク質精製ツールへの応用. 日本薬学会第 132 年会. 札幌, 2012 年 3 月 28-31 日.
- 132) 野村 渉, 森 あつみ, 大橋南美, 相川春夫, 鳴海哲夫, 玉村啓和. プローブ導入型タグ付加標的タンパク質融合体による細胞内動態解析方法の開発. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 7 回年会. 京都, 2012 年 6 月 7-9 日.
- 133) 野村 渉, 増田朱美, 卜部亜里沙, 玉村啓和. ジンクフィンガー融合型酵素によるゲノム編集法の開発. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 7 回年会. 京都, 2012 年 6 月 7-9 日.
- 134) 橋本知恵, 野村 渉, 鈴木貴晴, 大矢亜紀, 浦野恵美子, 鳴海哲夫, 相川春夫, 駒野 淳, 山本直樹, 玉村啓和. HIV 侵入阻害剤としての外被タンパク質 gp41-C34 3 量体. 日本ケミカルバイオロジー学会 第 7 回年会. 京都, 2012 年 6 月 7-9 日.
- 135) 鳴海哲夫. 高活性イミダゾールカルベンの創製研究: 窒素原子上の置換基と触媒活性の相関. 第一回全体班会議「有機分子触媒による未来型分子変換」. 京都, 2012 年 6 月 8-9 日.
- 136) 鳴海哲夫, 相川春夫, 玉村啓和. 高活性イミダゾールカルベンの創製を目指した構造活性相関研究. 第 56 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2012 年 10 月 13 日.
- 137) 相川春夫, 野村 渉, 玉村啓和. 近赤外蛍光色素でラベル化した二価結合型 CXCR4 アンタゴニストの創製. 第 56 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2012 年 10 月 13 日.
- 138) 湊 夏来, 野村 渉, 相川春夫, 玉村啓和. PKC リガンドの探索を目的とした蛍光性 DAG ラクトンの創製. 第 56 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2012 年 10 月 13 日.
- 139) 紺野 誠, 鳴海哲夫, 野村 渉, 玉村啓和. 二核亜鉛錯体型 CXCR4 アンタゴニストの創製. 第 56 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2012 年 10 月 13 日.
- 140) 鈴木貴晴, 橋本知恵, 野村 渉, 玉村啓和. HIV-gp41 のヘリックスバンドル形成を基にした膜融合阻害作用ペプチドの開発. 第 56 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2012 年 10 月 13 日.
- 141) 鳴海哲夫, 相川春夫, 玉村啓和. アゾリウム塩によるインドール類の Friedel-Crafts 型共役付加反応. 第 5 回有機触媒シンポジウム. 東京, 2012 年 10 月 26-27 日.
- 142) 野村 渉, 大橋南美, 玉村啓和. ターゲットタンパク質特異的プローブの合成と応用. 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム. 東京, 2012 年 11 月 5-6 日.
- 143) 鳴海哲夫, 相川春夫, 玉村啓和. アゾリウム塩を酸触媒とするインドール類の Friedel-Crafts 型共役付加反応の開発. 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム. 東京, 2012 年 11 月 5-6 日.
- 144) 小早川拓也, 鳴海哲夫, 相川春夫, 玉村啓和. 有機銅試薬によるアリル位アルキル化反応を基軸とする Z 型クロロアルケン骨格の立体選択的合成法の開発. 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム. 東京, 2012 年 11 月 5-6 日.
- 145) 湊 夏来, 野村 渉, 相川春夫, 玉村啓和. 蛍光性 PKC リガンドの合成と新規スクリーニング法の開発. 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム. 東京, 2012 年 11 月 5-6 日.
- 146) 橋本知恵, 野村 渉, 駒野 淳, 玉村啓和. HIV-1 膜融合阻害剤としての gp41-C34 三量体ミミックの合成. 第 49 回ペプチド討論会. 鹿児島, 2012 年 11 月 7-9 日.
- 147) 増田朱美, 野村 渉, 玉村啓和. 設計型 DNA 組換え酵素の配列特異的反應に関する定量的解析. 第 49 回ペプチド討論会. 鹿児島, 2012 年 11 月 7-9 日.
- 148) 野村 渉, 鳴海哲夫, 相川春夫, 玉村啓和. 細胞内でのタンパク質動態イメージングのための細胞膜透過型 ZIP タグ-プローブシステムの創製. 第 49 回ペプチド討論会. 鹿児島, 2012 年 11 月 7-9 日.
- 149) 大附寛幸, 一瀬裕太郎, 小林 剛, 原田恵嘉, 吉村和久, 鳴海哲夫, 玉村啓和, 松下修三, 五十嵐樹彦, 三浦智行. 中和感受性を増強する薬剤による抗 HIV-1 治療戦略に向けた新規 SHIV/アカゲザル評価モデルの開発. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 2012 年 11 月 13-15 日.
- 150) 村上 努, 高野 皓, 藤野真之, 鳴海哲夫, 相川春夫, 橋本知恵, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1MA/CA 部分ペプチドの細胞内導入による新規 HIV-1 複製制御法の探

- 索. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 2012 年 11 月 13-15 日.
- 151) 廣田雄樹, 鳴海哲夫, 橋本知恵, 吉村和久, 原田恵嘉, 大附寛幸, 三浦智行, 五十嵐樹彦, 相川春夫, 野村 渉, 松下修三, 玉村啓和. HIV 外被タンパク質 gp120 を標的とするインドール型低分子 CD4 ミミックの創製研究. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 2012 年 11 月 24-26 日.
- 152) 相川春夫, 松本大地, 野末愛美, 浦野恵美子, Mathieu Metifiot, Kasthuraiah Maddali, 野村 渉, 鳴海哲夫, 駒野 淳, 村上 努, Yves Pommier, 山本直樹, 玉村啓和. ペプチドミメティック型インテグラーゼ阻害剤の構造活性相関研究. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 2012 年 11 月 24-26 日.
- 153) 高野 皓, 鳴海哲夫, 相川春夫, 橋本知恵, 藤野真之, 野村 渉, 村上 努, 山本直樹, 玉村啓和. HIV-1 MA, CA タンパク質を基にした新規抗 HIV-1 剤の創製研究. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 2012 年 11 月 24-26 日.
- 154) 原田恵嘉, 鳴海哲夫, 玉村啓和, 松下修三, 吉村和久. R5 臨床分離株を用いた CD4 類似低分子化合物誘導体に対する in vitro 耐性ウイルス誘導. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会. 東京, 2012 年 11 月 24-26 日.
- 155) 鳴海哲夫, 廣田雄樹, 吉村和久, 原田恵嘉, 橋本知恵, 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 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 東京, 2012 年 11 月 28-30 日.
- 156) 松本大地, 相川春夫, 浦野恵美子, 駒野 淳, 村上 努, 野村 渉, 山本直樹, 玉村啓和. インテグラーゼ阻害活性を有するステイプルペプチドの構造活性相関研究. 第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 東京, 2012 年 11 月 28-30 日.
- 157) 小関泰輔, 相川春夫, 野村 渉, 玉村啓和. CXCR4 の多量化状態の解析を目指した多価結合型リガンドの創製研究. 第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 東京, 2012 年 11 月 28-30 日.
- 158) 高野 皓, 鳴海哲夫, 相川春夫, 野村 渉, 玉村啓和. 水性環境下で効率的に反応する 8-アザクマリニルメチル型光分解性保護基の開発. 日本薬学会第 133 年会. 横浜, 2013 年 3 月 27-30 日.
- 159) 大橋南美, 野村 渉, 湊夏来, 玉村啓和. 蛍光性 PKC リガンドの合成と C1b ドメインへの蛍光基導入研究. 日本薬学会第 133 年会. 横浜, 2013 年 3 月 27-30 日.
- 160) 小関泰輔, 相川春夫, 野村 渉, 玉村啓和. CXCR4 の多量化状態の解析を目指した多価結合型リガンドの創製研究. 日本薬学会第 133 年会. 横浜, 2013 年 3 月 27-30 日.
- 161) 相川春夫, 野村 渉, 玉村啓和. 二価結合型 CXCR4 リガンドにおける近赤外蛍光色素導入位置の検討. 日本薬学会第 133 年会. 横浜, 2013 年 3 月 27-30 日.
- 162) 小早川拓也, 鳴海哲夫, 相川春夫, 玉村啓和. E 型クロロアルケン骨格の立体選択的合成法の開発. 日本薬学会第 133 年会. 横浜, 2013 年 3 月 27-30 日.
- 163) 鳴海哲夫, 相川春夫, 玉村啓和. 新規アゾリウム塩によるインドール類の Friedel-Crafts 型共役付加反応. 日本薬学会第 133 年会. 横浜, 2013 年 3 月 27-30 日.
- 164) 廣田雄樹, 鳴海哲夫, 橋本知恵, 吉村和久, 原田恵嘉, 大附寛幸, 三浦智行, 五十嵐樹彦, 相川春夫, 野村 渉, 松下修三, 玉村啓和. HIV 外被タンパク質 gp120 を標的としたインドール型低分子 CD4 ミミックの創製. 日本薬学会第 133 年会. 横浜, 2013 年 3 月 27-30 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

- 1) 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
- 2) 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：国際公開番号 WO2010/134305A1
- 3) HIV 立体構造認識抗体誘導ペプチド：特願 2011-082813
- 4) 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：特願 2011-51432、
- 5) 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：米国出願番号：13/319,813
- 6) 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：EP 出願番号：10777543.9
- 7) 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：EP 公開番号：EP2444414
- 8) 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：米国公開番号：US20120052090
- 9) HIV 立体構造認識抗体誘導ペプチド：国際出願番号:PCT/JP2012/002312
- 10) HIV 立体構造認識抗体誘導ペプチド：国際公開番号:WO2012/137479

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
（総合）研究報告書

NBD誘導体の効果の動物モデルを用いた研究

研究分担者 五十嵐 樹彦 京都大学ウイルス研究所 教授

研究要旨

CD4ミミックとの相互作用によりHIV-1 Envの形態を変化させ、抗体によるウイルス中和反応を増強する本研究計画の概念を動物モデルで検証するため、新規のSHIVを構築した。

第1段階のProof of concept (POC) 試験実施のため、NBD誘導体薬物動態試験を実施した。

第1段階POC試験を実施し、中和単クローン抗体およびNBD誘導体をSHIV攻撃接種24時間、8及び15日後に静脈内投与する事で血漿中ウイルスRNA量を有意に抑制可能な事を見いだした。

A. 研究目的

HIV 感染症は多剤併用療法の確立により不治の病から制御可能な慢性感染症に変容した。しかし、既存薬剤の長期投与により派生する様々な解決すべき問題が顕在化し、HIV 生活環の阻害ばかりでなく、HIV-1 感染細胞を標的にする新規治療法を組み合わせた「機能的治癒」が求められている。研究代表者は、中和抗体の臨床応用に向けた研究の過程で HIV-1 gp120 の CD4 結合部位に作用して ENV 三量体の立体構造を変化させ、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、NBD-556 を同定した。In vivo では、中和抗体の多くは、ウイルス Env 上のエピトープが保存されているにもかかわらず、中和活性を示さない。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。この立体遮蔽を解除し中和抗体がエピトープに結合可能となれば、既に体内に存在する抗体によるウイルス中和が期待出来る。中和抗体はウイルス外被上の機能的 Env に結合できるばかりでなく、感染細胞の表面に結合し、ADCC などの作用でこれを攻撃する。これらの効果が in vivo で実証できれば、体内の感染細胞を減少させることが可

能となり、現在の抗ウイルス療法との併用によるウイルス排除への道が開かれる。本分担研究では、このような新しい治療戦略の in vivo における有効性を動物モデルで検証することを目的とする。

B. 研究方法

1. 新規 SHIV の作製及び複製能の検討 (22、23 及び 24 年度)

SHIV は従来、HIV-1 及び SIV の感染性分子クローンをを用い、既存あるいは PCR 等により新たに導入した制限酵素切断部位で両ウイルス遺伝子を組換えて作製されて来たが、必ずしも感染性組換えウイルスは出来ない上、時間も要する。そこで、SHIV 作製に当たり、従来とは異なる方法として細胞内相同組換えを利用し、既存の SHIV のバックボーンに新しく HIV-1 env 遺伝子を組み込んだ。新規 SHIV の親株として clade C の CCR5 指向性 97ZA012 株および clade B の CCR5 指向性 MNA 株を選択した。

感染性分子クローン SHIV KS661 のプラスミドを鋳型に、ゲノム 5' 末端から env 5' 部分を含む遺伝子 (フラグメント 1) 及び env 3' 部分からゲノム 3' 末端を含む遺伝子 (フラグメン

ト2)をPCR法により増幅、調製した。導入するenv遺伝子を当該HIV-1粒子由来ゲノムRNAの相補DNAを鋳型に、vprから3'LTRを含む遺伝子領域をPCR増幅した(フラグメント3)。これらフラグメント1、2、及び3をヒトT細胞株C8166-CCR5細胞に遺伝子導入し、細胞変性効果(巨細胞形成)を指標に培養、観察を続けた。

細胞変性効果を呈した遺伝子導入細胞の培養上清を収穫し、ゲノム検索、複製能を含む生物学的性状の評価及びサル接種試験を行った。

2. NBD誘導体 YYA-021 の薬物動態、急性毒性試験およびYYA-021の代替化合物の探索(23及び24年度)

YYA-021を2.5 mg/kg筋肉内投与し、投与0.5、1、2、4、12および24時間後に採血し、血漿を分離し冷凍保存した。更に、投与48時間後に採血し血清を分離、投与前に調製、凍結保存した血清と合わせて血清生化学検査を依頼した。同じくYYA-021を2.5、6.25および12.5 mg/kgを静脈内投与し上記に準じた経過時間に採血した。分離した血漿を本研究計画分担研究者の東京医科歯科大学玉村啓和博士に送付し、化合物濃度の測定及び血中半減期算定を依頼した。

YYA-021の代替化合物候補としてYYA-014、HAR-427およびMTA1-03(図参照)のSHIV KS661複製抑制活性を検討した。YYA-021および上記3化合物6.25、12.5、25、50、100および200 μ M存在下におけるTZM-b1細胞の細胞生存率および同細胞へのSHIV KS661の感染性を検討した。また、これら化合物5および10 μ M存在下におけるSHIV KS661のKD-247感受性をTZM-b1を指標細胞にして検索した。

3. 第1段階POC試験の準備及び実施(23および24年度)

HIV-1 89.6株(クレードB)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-b1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。

1×10^4 TCID₅₀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頭のそれらパラメータと比較した。(倫理面への配慮)

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。当施設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。

C. 研究結果

1. 新規SHIVの作製及び複製能の検討(22、23及び24年度)

HIV-1 97ZA012のenvを細胞内相同組換えにより導入したSHIV 97ZA012は、

- 1) アカゲザル末梢血単核細胞(PBMC)でSIV239と同等の複製効率で複製した
- 2) サルPBMCへの侵入今日受容体としてCCR5を利用した
- 3) マクロファージ指向性であった
- 4) アカゲザルに接種した所、高力価で複製し、標的細胞であるCCR5陽性CD4T細胞が多く存在する肺において、感染急性期に当該細胞の顕著な減少を引き起こした
- 5) 動物継代により複製能が向上した。

HIV-1 MNA株のEnvを持った新規SHIV MNAは

- 1) アカゲザルPBMCにおいてSIV239と同様に効率よく複製した
- 2) CCR5指向性であった
- 3) 親株HIV-1 MNAと同様にKD-247に中和抵抗性であるが、YYA-021存在下で中和感受性が顕著に上昇した
- 4) アカゲザルに接種すると、急性期に高力価で

複製した

5) 感染サルに抗 Env 抗体応答を誘導した

誘導された抗体は検出限界以下の中和活性を示したが、YYA-021 存在下で SHIV MNA を中和した。

2. NBD 誘導体 YYA-021 の薬物動態、急性毒性試験および YYA-021 の代替化合物の探索 (23 及び 24 年度)

カニクイザルにおける全血液量は体重の約 8% と見積もられている (Noor et al. Primates, 22:281, 1981) が、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を以下括弧内に示す。YYA-021 2.5 mg/kg の筋肉内投与 (96 μ M) による副反応は観察されなかった。同量の化合物の静脈内投与でも異状は認められなかった。

6.25 mg/kg 静脈内投与 (236 μ M) 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。

12.5 mg/kg 静脈内投与 (460 μ M) においては 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安定して姿勢を維持出来ない状態が観察された。投与終了 12 時間後に観察をした所、ふらつき、顔面蒼白、若干の脱水を認めたため、麻酔・採血を中止した。その後、投与 24 時間後にかけて状態は回復したため、24 および 48 時間後に採血した。

投与 48 時間後の血清生化学検査結果より、筋肉内投与では AST および ALT が、静脈内投与では ALT が投与前と比較して 2 倍に上昇した。

血漿中の YYA-021 レベルは 12.5 mg/kg 静脈内投与終了 30 分後に 8 μ M、血中半減期は約 100 分と算定された (玉村博士)。他の投与経路/量では検出限界以下であった。

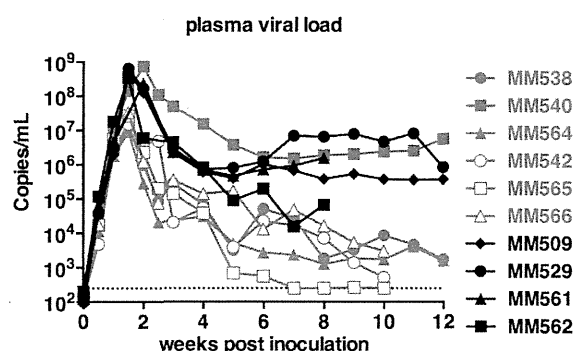
YYA-014, HAR-427 および MTA1-03 の細胞毒性を TZM-b1 細胞を指標に YYA-021 と比較したところ、HAR-427 はより毒性が高く、YYA-014 および

MTA1-03 はより毒性が低く両者はほぼ同様であった。また、いずれの化合物もそれ自体では SHIV KS661 に対する複製抑制効果は見られなかった。これら化合物 5 および 10 μ M 存在下に KD-247 を加えると SHIV KS661 の中和感受性はいずれも上昇した。増強効果は HAR-427 で最も大きく、次いで YYA-021, YYA-014/MTA1-03 の順であった。

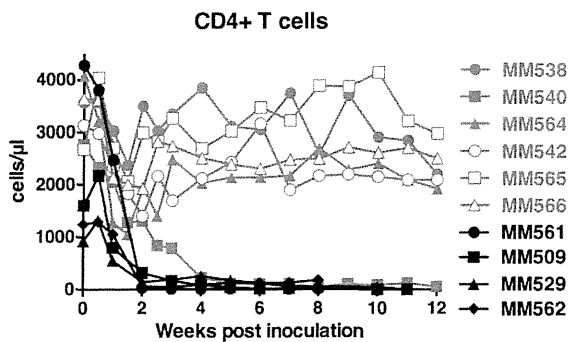
3. 第 1 段階 POC 試験の準備及び実施 (23 および 24 年度)

SHIV-KS661 株の、中和抗体 KD-247 に対する感受性を TZM-b1 細胞を用いた中和試験によって評価したところ、IC₅₀ が 1~10 μ 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、NBD 誘導体の一種 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。

1×10⁴ TCID₅₀ の SHIV KS661 静脈内接種 24 時間、8 日および 15 日後に 6 頭のサルに対して 16 mg/kg の KD-247 および 6.25 mg/kg の YYA-021 を静脈内投与したところ、MM540 を除く 5 頭の血漿中ウイルス 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。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 (図参照)。



末梢血 CD4 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/ μ 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 (図参照)。



D. 考察

1. 新規 SHIV の作製及び複製能の検討

本研究計画で新たに採用した細胞内相同組換えを利用した SHIV 作製は従来の制限酵素切断部位に依存した組換え法よりも、短時間で感染性のウイルスを作製可能な事が2例のSHIV作製を通して明らかになった。この方法に基づき、必要に応じ短時間で新規 SHIV 作製を行う基盤が出来たと考える。作製した SHIV はどちらも培養細胞での複製効率は高かったが、個体レベルの感染では SIV239 と比較し容易に制御された。霊長類レンチウイルスにおいては継代により複製効率の高い変異体の出現が知られており、実際、高病原性 SHIV も動物継代により得られている。高病原性 SHIV において免疫系からの回避が複製能の向上の理由として特定されていない。恐らくは末梢血リンパ球以外の細胞における複製能力や末梢血リンパ球も含めた休止期細胞における複製能力の点でこれらの SHIV は改良の余地があるのではないかと本研究計画で作製した SHIV、特に SHIV MNA を動物継代する事で本研究計画の POC 試験に利用可能なウイルスを確立したい。

2. NBD 誘導体 YYA-021 の薬物動態、急性毒性試験および YYA-021 の代替化合物の探索

YYA-021 投与により観察された副反応から、最大許容投与量は 6.25 mg/kg とした。実際に第 1 段階 POC 試験でこの量の化合物を 6 頭のサルに 3 回投与したが、顕著な副反応は観察されず、個体間で大きく感受性が変わる事はなかったため、動物モデルにおける使用では問題ない投与量と考える。試験管内で作用が観察される濃度は 20 μ M であるが、この薬物濃度は達成出来ていない(8 μ M)。YYA-021 の更なる改良、または本研究計画で選抜

した MTA1-03 の薬物動態の検索を通して、より理想的な化合物を探索する必要がある。

3. 第 1 段階 POC 試験の準備及び実施

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 におい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出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

中和抗体と CD4 ミミックの投与により、霊長類レンチウイルスの個体レベルでの複製を効果的に抑制することを明らかにした。今後は実際に適用が想定される持続感染期でこのアイデアの有効性を検証する。同時によりの確な攻撃接種ウイルス及び化合物の改良/探索を続ける事で、エイズの機能的治癒に向けた戦略の確立に資する成果を上げたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
 - 3) 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.
 - 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.

- 14) 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.
- 15) 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.*
- (学会発表)
- 1) 中村仁美、五十嵐樹彦、三浦智行：相同組換えによって作製した新規サル／ヒト免疫不全ウイルスの遺伝子解析、第149回日本獣医学会学術集会、2010年3月26-28日、東京。
- 2) S. Iwami, Y. Takeuchi, T. Igarashi and T. Miura: Estimate of viral productivity and infectivity in vitro. *KSIAM*, April 24-25, 2010, Chungnam National University
- 3) S. Iwami, Y. Takeuchi, T. Igarashi and T. Miura: Estimate of viral productivity and infectivity in vitro. *CMPD3*, May 31- June 4, 2010, Bordeaux, France.
- 4) 中村仁美、五十嵐樹彦、三浦智行：相同組換えによって作製した新規サル／ヒト免疫不全ウイルスの遺伝子解析、第19回サル疾病ワークショップ、2010年7月3日、神奈川。
- 5) S. Iwami, M. Horiike, T. Miura and T. Igarashi: Contribution of Long-Lived Productively Infected Cells in SIV Infection. *SIAM Conference on Life Science*, July 12-15, 2010, Pittsburgh, Pennsylvania.
- 6) 岩見真吾、多田哲子、五十嵐樹彦、三浦智行：計算ウイルス学・免疫学の展開-ウイルス感染力推定法の開発-、日本応用数理学会、2010年9月8日、東京。
- 7) 岩見真吾、堀池麻里子、三浦智行、稲葉寿、守田智、五十嵐樹彦：SIV感染アカゲザルによるHAART治療モデルのデータ解析とその理論、第20回日本数理生物学会、2010年9月14日、札幌。
- 8) 岩見真吾、多田哲子、五十嵐樹彦、三浦智行：数理モデルによるウイルス感染力推定法の開発、第58回日本ウイルス学会学術集会、2010年11月7日-9日、徳島。
- 9) 大附寛幸、藤田泰久、小林剛、三浦智行、五十嵐樹彦：新規組換え技術によるR5指向性 clade C env を持つサル指向性HIV-1の創出、第58回日本ウイルス学会学術集会、2010年11月7日-9日、徳島。
- 10) 高原悠佑、松岡佐織、石井洋、堀池麻里子、三浦智行、五十嵐樹彦、俣野哲朗：サルエイズモデルにおけるHAART実施前後のCTL反応の比較、第58回日本ウイルス学会学術集会、2010年11月7-9日、徳島。
- 11) 仲宗根咲子、松山めぐみ、小林剛、三浦智行、五十嵐樹彦：マクロファージにおける霊長類レンチウイルス出芽様式の超微形態学的解析、第58回日本ウイルス学会学術集会、2010年11月7-9日、徳島。
- 12) 堀池麻里子、松山めぐみ、安井美加、小林剛、三浦智行、五十嵐樹彦：多剤併用療法実施下のサルエイズモデルにおけるリンパ節内でのウイルス新規感染の可能性、第58回日本ウイルス学会学術集会、2010年11月7-9日、徳島。
- 13) 岩見真吾、堀池麻里子、三浦智行、五十嵐樹彦：SIV感染アカゲザルによるHAART治療モデルのデータ解析、第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24-26日、東京。
- 14) 中村仁美、大附寛幸、松田健太、小林剛、五十嵐樹彦、三浦智行：相同組換えによって作製した新規サル指向性ヒト免疫不全ウイルスの遺伝子解析、第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24-26日、東京。
- 15) 藤田泰久、大附寛幸、小林剛、三浦智行、五十嵐樹彦：新規組換え技術によるCCR5指向性 clade C HIV-1株のenv領域を持ったSHIVの作製、第24回日本エイズ学会学術集会、2010年11月24-26日、東京。

- 16) 中村碧、高原悠佑、阪脇廣美、堀池麻里子、三浦智行、五十嵐樹彦、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗、松岡沙織 サルエイズモデル感染初期におけるMHCクラスIハプロタイプ別のCTL反応優位パターンの解析 第25回日本エイズ学会学術集会 11.30 東京
- 17) 張陰峰、五十嵐樹彦、松尾和浩、堀端重男、横溝香里、三浦智行、大橋貴、山本直樹、志田壽利 高病原性SIVに対する組換えBCGと弱毒ワクシニア(m8Δ)エイズワクチンの防御効果 第25回日本エイズ学会学術集会 11.30 東京
- 18) 森田大輔、五十嵐樹彦、堀池麻里子、森直樹、杉田昌彦 Nef蛋白質のミリスチン酸修飾をモニターする新たな免疫システム 第25回日本エイズ学会学術集会 11.30 東京
- 19) 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 中和抵抗性のサル/ヒト免疫不全ウイルスの作製とin vitroにおける立体構造変化誘導剤による中和感受性増強効果の評価 第25回日本エイズ学会学術集会 11.30 東京
- 20) 五十嵐樹彦：抗HIV多剤併用療法に抵抗するウイルスリザーバーの探索（動物モデルからのアプローチ） 第27回中国四国ウイルス研究会、米子、2012年6月23-24日
- 21) 五十嵐樹彦：サルから学ぶエイズ 東京大学医科学研究所公開セミナー「ラブラボ」、東京、2012年8月20日
- 22) Hiroyuki Otsuki, Takeshi Kobayashi, Tatsuhiko Igarashi, Tomoyuki Miura: Generation of monkey-tropic human immunodeficiency virus strains carrying a variety of CCR5-utilizing env genes from HIV-1 subtype C clinical isolates through intracellular homologous recombination 19th East Asia Joint Symposium on Biomedical Research, Seoul, Korea, 2012.8.22-25
- 23) 三浦智行、大附寛幸、米田舞、一瀬裕太郎、小林剛、五十嵐樹彦：霊長類エイズモデル感染病態に関わるウイルスゲノム基盤に関する研究 第154回日本獣医学会、岩手、2012年9月14-16日
- 24) 岩見真吾、de Boer Rob、五十嵐樹彦、三浦智行：培養細胞実験と数理モデルによるウイルス感染動態の定量化—ウイルス病原性の解明への応用— 第60回日本ウイルス学会、大阪、2012年11月13-15日
- 25) 大附寛幸、一瀬裕太郎、小林剛、原田恵嘉、吉村和久、鳴海哲夫、玉村啓和、松下修三、五十嵐樹彦、三浦智行：中和感受性を増強する薬剤による抗HIV-1治療戦略に向けた新規SHIV/アカゲザル評価モデルの開発 第60回日本ウイルス学会、大阪、2012年11月13-15日
- 26) 米田舞、一瀬裕太郎、大附寛幸、松田健太、松下修三、五十嵐樹彦、三浦智行：サルに順化したCCR5指向性SHIV-MK38の中和抗体に対する抵抗性 第60回日本ウイルス学会、大阪、2012年11月13-15日
- 27) 渡部 祐司、岩見 真吾、西山 由利子、森 ひろみ、三浦 智行、五十嵐 樹彦：高病原性SHIV感染サルにおける感染マクロファージの半減期の推定第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012年11月13日-15日
- 28) 岩見真吾、Rob de Boer、三浦智行、西村佳哲、五十嵐樹彦：SHIV感染アカゲザルにおいて病原性を決定づけるウイルス感染動態の探索—数理モデルによるデータ解析の視点から— 第26回日本エイズ学会、神奈川、2012年11月24-26日
- 29) 大附寛幸、一瀬裕太郎、小林剛、五十嵐樹彦、三浦智行：細胞内相同組換えを利用したCCR5指向性サブタイプC HIV-1由来envを持つサル指向性HIV-1の作出 第26回日本エイズ学会、神奈川、2012年11月24-26日
- 30) 中村碧、高原悠佑、松岡佐織、阪脇廣美、三浦智行、五十嵐樹彦、小柳義夫、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗：サルエイズモデルにおける抗HIV薬投与下のCTL誘導治療ワクチン接種効果の解析 第26回日本エイズ学会、神奈川、2012年11月24-26日
- 31) 廣田雄樹、鳴海哲夫、橋本知恵、吉村和久、原田恵嘉、大附寛幸、三浦智行、五十嵐樹彦、相川春夫、野村渉、松下修三、玉村啓和：HIV外被タンパク質gp120を標的とするインドー