

### 3 身体障害者福祉法に基づく肝臓機能障害による身体障害者手帳の交付

国際的な肝臓機能障害の重症度分類である Child-Pugh 分類の合計点数が「10 点以上の状態が、90 日以上の間隔をおいた検査において連続して 2 回以上続くこと」が、「肝臓機能障害に係る身体障害」認定基準となっている。さらに、重症度によって 1 級（最重症）から 4 級に細分され、受給される支援・サービスの内容が異なっている。これとは別に「肝臓移植を受け、抗免疫療法を実施している患者」もその給付対象

に含まれる。厚生労働省の調査によると、2010 年 4 月 1 日～9 月 30 日の半年間に、全国で 5,697 人に身体障害者手帳が交付されており、最も重症な 1 級認定が 4,467 人（78%）であった。

医療費助成には多額の公費（国民の税金）が投じられているわけで、その制度運用は公明正大になされるべきである。それと同時に、本事業のアウトカムに関する十分な検証作業が極めて重要である。



201228017A (別添)

厚生労働科学研究費補助金  
B型肝炎創薬実用化等研究事業

B型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究  
平成 24 年度総括研究報告書 (別添)

## 研究成果の概要

研究代表者 正木 尚彦

平成 25(2013)年 3 月

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金 B 型肝炎創薬実用化等研究事業の  
研究課題に関して、平成 25 年 1 月 31 日に開催された研究発表会・中間評価委員会への  
提出資料をまとめた。

目 次

満屋 裕明	B型肝炎ウイルス感染症に対する新規の治療薬の研究・開発	— 1
小嶋 聡一	次世代生命基盤技術を用いたB型肝炎制圧のための創薬研究	— 19
脇田 隆宇	B型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究	— 35
上田 啓次	B型肝炎ウイルス感染受容体の分離・同定と感染系の樹立及び感染系による病態機構の解析と新規抗HBV剤の開発	— 45
下遠野 邦忠	HBVの感染初期過程を評価する系の開発とそれを用いた感染阻害低分子化合物およびレセプター探索	— 57
成松 久	B型肝炎ウイルスにおける糖鎖の機能解析と医用応用技術の実用化へ	— 67
加藤 直也	B型肝炎における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑止法開発	— 79
藤田 尚志	B型肝炎の新規治療薬を開発するための宿主の自然免疫系の解析に関する研究	— 91
金子 周一	HBV cccDNA の制御と排除を目指す新規免疫治療薬の開発	—105
溝上 雅史	人工キメラ遺伝子と肝臓特異的な輸送担体の開発を基盤とした肝臓内HBVDNA不活化を目指した新規治療法の開発	—117
森屋 恭爾	B型肝炎ウイルスの完全排除等、完治を目指した新規治療法の開発に関する包括的研究	—157
田中 靖人	B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞評価系の開発に関する研究	—177
小原 道法	ツパイ全ゲノム解析に基づくB型肝炎ウイルス感染感受性小動物モデルの開発に関する研究	—189
竹原 徹郎	免疫系を保持した次世代型B型肝炎ウイルス感染小動物モデルの開発とその応用	—201
茶山 一彰	革新的な動物モデルや培養技術の開発を通じたHBV排除への創薬研究	—213
山村 研一	ヒト/チンパンジー・マウスハイブリッド技術を利用したB型肝炎ウイルス感染モデルマウスの開発	—229
正木 尚彦	B型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究	—239

## 平成 24 年度 B 型肝炎創薬実用化等研究事業『成果概要』

研究課題：B 型肝炎ウイルス感染症に対する新規の治療薬の研究・開発

課題番号：H24-B 創-肝炎-一般-002

予定期間：H24 年度から H28 年度まで

研究代表者：満屋 裕明

所属研究機関：熊本大学 大学院

所属部局：生命科学研究部 血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部

職名：教授・診療科長

年次別研究費(交付決定額)：1 年目 307,119,000 円也 (間接経費は含まない)

### I. 研究の意義

本研究は日本と世界で広く用いられている B 型肝炎ウイルス (HBV) の核酸系逆転写酵素 (RT) 阻害剤である entecavir (ETV) 等と同等あるいは更に強力で、かつ耐性プロフィールが ETV 等とは異なり、耐性発現の出現を許さない (又は著しく遅延させる) 新規の薬剤をデザイン・合成・同定し、臨床開発へと進めようとするものである。本プロジェクトは新規の HBV 感染症治療薬の臨床開発に特化、焦点を定め、新規の候補薬の合成・探索・同定を一義的な目的とし、HBV をトランスフェクトした肝癌細胞株によるハイスループットな薬剤評価系を開発、HBV 各遺伝子型感染肝炎モデル動物を用いてリード化合物を評価、要に応じて特許申請等を行いながら、最適化 (optimization) を進め、PK/PD 及び安全性の検討を同時的に行い、前臨床、早期臨床試験を視野に入れたプロジェクトとし、実用化に繋ぐ。

(1) HBV 治療薬の開発には標的蛋白質の一つである逆転写酵素の機能解析と結晶構造解析が必須であるが、逆転写酵素の機能と立体構造について十分に理解されていない。本研究では HBV 治療薬の標的の一つである逆転写酵素 (RT) の立体構造を解析し、創薬研究を加速させる。

(2) 現在までに、B 型肝炎の治療薬として lamivudine (3TC)、adefovir (ADV) と ETV が臨床で用いられている。HBV はこれらの薬剤に対して耐性を獲得、治療効果が失われる症例が出現している。耐性化した HBV に有効で、より強力でかつ耐性発現を許さない (あるいは著しく遅延させる) 新規の薬剤をデザイン・合成・同定して、既存薬よりも優れた新規の B 型肝炎治療薬を創製する。

(3) HBV には、A-J までの遺伝子型が特定されており、臨床病態が異なる。病態を解析し、新規治療薬を開発するためには、HBV をトランスフェクトした肝癌細胞株によるハイスループット薬剤評価系の確立とともに、HBV 各遺伝子型を感染させた肝炎モデル動物による薬剤評価が必要である。

### II. 研究の目的、期待される成果

(1) 本研究では新規化合物のデザイン・合成を目途 (もくと) として、結晶解析学などを駆使した HBV の逆転写酵素の活性部位の微細構造の解明に着手する。既に満屋研究グループは未発表誘導

体を始めとして 100~150 個のヌクレオシド誘導体を手にしており、少なくともその一部は HIV-1 の RT に対して一定の阻害能を有している事を確認している。本プロジェクトではヌクレオシド系 RT 阻害剤に必ずしも限定せず、必要に応じて抗 HIV 剤として既に確立されている非ヌクレオシド系 RT 阻害剤で HBV 活性を有する物質をも対象として探索・デザイン・合成・同定を進める。研究代表者（満屋）は既に 3 種類の HIV の逆転写酵素 RT 阻害剤の臨床応用に成功しており、HBV の RT 阻害剤の初期開発の経験も有することから実薬の開発に成功する可能性は高いと期待される。また第二世代のプロテアーゼ阻害剤で HIV 感染症/AIDS のファーストライン治療薬として世界中で汎用されている darunavir の開発にも成功しており、本プロジェクトによって RT 阻害剤とは異なったクラスの実薬開発に成功する可能性も低くないと期待される。そのようなリード化合物が同定されれば、HBV ウイルス変異株をヒト肝細胞キメラマウスに感染させた肝炎モデルを用いて、HBV 遺伝子型や各種変異体における新規抗ウイルス薬の評価を行い、劇症肝炎や肝線維、肝発癌などの病態に与える影響についても検討を重ねる。

### Ⅲ. 1 年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。

#### 研究代表者

Drug	抗 HIV 活性と抗 HBV 活性の間に正の相関はない $IC_{50}$ (nM)	
	抗 HIV 活性	抗 HBV 活性
3TC (lamivudine)	480	100 - 500
TDF (tenofovir)	30	60 - 200
ETV (entecavir)	1,000	3
EFdA	0.5	2,900

(満屋・天野・青木) B 型肝炎の治療薬、lamivudine (3TC; Zeffix®)、tenofovir (TDF)、entecavir (ETV)、更に最近我々が同定して初期開発に成功、米国メルク社に導出して臨床開発途上にある野生型と多剤耐性 HIV 株の双方に強力な活性を発する次世代型逆転

写酵素阻害剤 4'-ethynyl-2-fluoro- 2'-deoxyadenosine (EFdA) の HBV 及び HIV に対する活性を定量して次のような結果を得た。

3TC と TDF は HBV と HIV の双方に対して中等度の活性を発揮したが、ETV は HBV に強力な活性を示すものの、HIV には殆ど活性を示さなかった。対して EFdA は HIV に対して強力な活性を発揮するが、HBV には殆ど活性を発揮しなかった。このようなデータは (i) HIV の RT の活性部位（結晶解析データあり）の構造が HBV の RT の構造（結晶構造は知られていない）とは可成り異なること、更に (ii)これ迄に HIV に対する活性が低い事で deep freezer に「保存」されたままになっている compounds のある種のものが HBV に対して強力な活性を発揮する可能性がある事を示唆した。次いで我々は抗 HBV 活性と抗 HIV-1 活性を有すると期待される新規に合成されたヌクレオシド誘導体 67 種類（分子量：239.2-455.3）について、MT2 細胞を標的細胞とした MTT assay 法により野生株 (HIV-1<sub>LAI</sub>) に対する抗 HIV 活性、及びヒト T 細胞由来の細胞株である MT2 細胞に対する細胞毒性、加えてヒト肝癌由来の細胞株である Huh-7 細胞に対する細胞毒性を評価した。その結果、67 化合物中 23 化合物が野生 HIV-1 株に対し 1  $\mu$ M 未満の EC<sub>50</sub> 値を有し、実測値は EC<sub>50</sub>: 0.0001-0.9104  $\mu$ M であった。また、67 化合物中 52 化合物は MT-2 細胞に対して CC<sub>50</sub> (50% cytotoxicity

concentration : 50 % 細胞毒性濃度) 値が 100  $\mu\text{M}$  を超え、明らかな毒性を示さなかった。また、37 化合物中 24 化合物は Huh-7 細胞に対して明らかな毒性を示さなかった。野生 HIV-1 株に対し 1  $\mu\text{M}$  未満の  $\text{EC}_{50}$  値を有し、かつ明らかな毒性を示さなかった。新規の核酸アナログ候補化合物 15 種類について試験管内での抗 HBV 活性について検討した (以下の田中の成果の項を参照)。

## 研究分担者

(安武義晃) (1) HBV-pol の全長、およびその RT ドメイン、RNase ドメイン、RT-RNase ドメインを大腸菌およびロドコッカス属細菌用の発現ベクターに挿入し、目的遺伝子の発現を行った。発現は変性条件、非変性条件下で行った。また、HBV-pol のアミノ酸配列から、構造をとらない disorder 領域の予測を複数のソフトウェアを用いて行った。予測結果および既知の pol 遺伝子のドメイン領域情報を考慮し、RT-RNase 領域の N 末端側の位置を 10 アミノ酸残基ずつ Spacer 領域側に伸ばした、長さの違う 20 種類の発現を計画し、その約半分の発現プラスミドの構築までを完了した。

(2) HBV-pol 遺伝子の配列を大腸菌のコドン使用頻度に最適化した遺伝子を合成した。

(尾曲克己) (1) バキュロウイルスに逆転写酵素を組み込んだリコンビナントウイルスの作製に成功した。作製したリコンビナントウイルスは、逆転写酵素を含む P 遺伝子領域と、逆転写活性を有する領域、RNAase 活性を有する領域、逆転写活性と RNAase 活性の両方を含む領域の 4 種類である (概要図-2)。

(原ロー広) 以下に示すように、8 種類の新規核酸誘導体の合成を達成した。

(1) ジオキソランヌクレオシドの 1'-メチル分岐型誘導体の合成 (2) アデホビルで代表されるアシクロヌクレオシドホスホネートの 1'-分岐型ヌクレオシドの合成 (3) エンテカビルのエキソメチレン部位にフッ素原子が置換した新規化合物の保護体の合成 (4) 4'位にシアノ基を有する  $\square$ -L-チミジン誘導体の合成 (概要図-3)。

(田中靖人) (1) 1.24 倍長 HBV 複製モデルの野生株をベースに薬剤耐性変異株 7 種類: ETV 耐性 4 種類 (genotype Ae: 1 種類、genotype Bj: 1 種類、genotype Ce: 2 種類)、3TC 耐性 1 種類 (genotype Ce)、ADV 耐性 1 種類 (genotype Ce)、3TC+ADV 耐性 1 種類 (genotype Ce) を作成し、これを Huh7 細胞に transfection してできた培養上清をヒト肝細胞キメラマウスに接種した。その結果、現在までに 6 種類の感染を確認した。引き続き未感染の 1 種類についても試験継続中である (概要図-4)。

(2) 新規の核酸アナログ候補化合物 15 種類について、HBV を複製する HepAD38 細胞株を用いてスクリーニングを行った結果、1 種類の化合物に HBV-DNA 量を抑制する傾向が認められた。

(小田切優樹) (1) 体内動態実験に必要な LC-MS/MS の測定条件設定等を行った。

(天野将之・青木学) (1) 抗 HIV-1 活性を有すると期待される新規に合成された核酸アナログ 67 種類 (分子量: 239.2-455.3) に対し、MT-2 細胞を標的細胞とした MTT assay 法により実験室野生株である HIV-1<sub>LAI</sub> に対する抗ウイルス活性、及びヒト T 細胞由来の細胞株である MT-2 細胞に対する細胞毒性、加えてヒト肝癌由来の細胞株である Huh-7 細胞に対する細胞毒性を評価した。

(2) ELISA 法を用いた比較的簡便な抗 HBV 薬 screening assay 法の確立へ向けて検討を行った。

(児玉栄一) (1) ハイスループットアッセイ法確立の為、レポーター遺伝子を作製後細胞に導入し感度を検討した。



(新保卓郎、榎本信幸、伊藤俊之) (1) 臨床試験プロトコール作成支援・データベースの構築に着手した。

(井本修平) (1) 6-ビニルプリン及びその類縁体、ピリミジン骨格にビニル基を導入した核酸アナログ等を合成した。

#### IV. 平成 25～28 年度の課題

我々（満屋研究グループ）は未発表誘導体を始めとして 150~200 個のヌクレオシド誘導体を手にしており、少なくともその一部は HIV-1 の RT に対して一定の阻害能を有している事を確認している。本研究ではヌクレオシド系 RT に必ずしも限定せず、必要に応じて抗 HIV 剤として既に確立されている非ヌクレオシド系 RT 阻害剤で HBV 活性を有する物質も対象として探索・デザイン・合成・同定を進める。本プロジェクトでは HBV-RT を阻害するリード化合物が得られて最適化 (optimization) で一定の成功をみた場合の 2 年目あるいはそれ以降は、そのような化合物を小動物（肝炎モデルマウス等及びラットやビーグル犬や霊長類）を用いた前臨床試験段階での検討へと進める。学術的な論文発表を行いながら、製薬企業への早期導出を前提にそのような初期開発を進めるが、最も有望な化合物については要に応じて、本プロジェクトの一部として GMP レベルの bulk を作製して Phase 1、或は Phase 2a を実施することを視野に入れた開発・研究を進める。Phase 1、或は Phase 2a 臨床試験は申請者代表が属し、臨床試験実施体制を有する国立国際医療研究センター・臨床研究センター、及び開発医療部や山梨大学病院（榎本）等を中心に進める。以下には述べないが、適切な化合物が特定されれば、知的財産権を確立して、可及的速やかに前臨床・早期臨床試験を開始し、また同時に臨床開発に向けた導出の努力を強化する。全期間中、本研究に属する有機化学合成担当者は、リード化合物の最適化の努力を続けると共に、最新の構造学的情報等に基づいた新規の化合物のデザイン・合成を継続する。

##### 【平成 25 年度】

- (1) 候補化合物群を選別し、*in vitro* アッセイ系を用いて抗 HBV 効果を検証する。
- (2) 新規ホスホノアシクロヌクレオシドの合成を行う。
- (3) HBs 抗原発現細胞を樹立し細胞融合を起こす細胞株を検索する。また HBV 感染のレセプター同定を試みる。
- (4) 得られた X 線回折データから構造決定を行う。
- (5) 小型動物での体内動態実験着手、血中濃度等を測定する。
- (6) 候補化合物の生体内での抗 HBV 効果と HBV ゲノムの変異動態の解析を継続する。

##### 【平成26年度】

- (1) リード化合物の抗HBV効果を詳細に検討、構造最適化を図る。高活性化合物についてgenotypeや耐性株に対する効果を検証、作用機序を解析する。
- (2) 新規4'-置換-L-ヌクレオシドの合成を行う。
- (3) 有望な塩基部修飾核酸アナログについて糖部の修飾を行う。
- (4) HBV RTと既存核酸アナログ複合体の結晶構造解析により核酸アナログの作用機序を分子論的に明らかにする。

(5) 候補化合物の放射ラベル体を合成、体内動態特性を決定する。ADMEに關与する代謝酵素やトランスポーターを探索する。有望化合物の急性毒性実験を進める。

(6) 候補化合物の生体効果とHBVゲノムの変異動態を基礎に臨床試験プロトコール作成を準備する。

#### 【平成27年度】

- (1) 候補化合物での臨床試験プロトコールを作成、実施を準備する。
- (2) 4'-チオリボヌクレオシド等を合成する。
- (3) 薬剤耐性変異蛋白発現系を作製する。
- (4) B型肝炎モデルマウスで体内動態解析を行う。PK-PDモデリングの構築を行う。

#### 【平成28年度】

- (1) 臨床試験データの妥当性を確認・実施する。
- (2) 最適な核酸塩基・糖および置換基を選択、最適化合物の大量合成ルートを確認する。
- (3) 耐性変異 RT の結晶構造解析により耐性メカニズムを明らかにする。
- (4) 霊長類等での動態特性・PK-PDモデリングを行い、至適血中濃度・投与量・投与経路を立案する。

### V. 行政施策への貢献の可能性

近年に至って、C型肝炎ウイルス (HCV) による肝炎の治療は長足の進歩を遂げて、現在開発中の抗 HCV 薬が臨床で使用可能となると、殆どの HCV 感染者で「治癒」が得られると期待される。しかし、HBV に対する新規の治療薬の開発は遅々として進まず、HBV を体内から除去するという意味での「治癒」をもたらす治療法は極めて困難とされており、また現在使用されている治療薬に対しても耐性を獲得した HBV 変異株の出現が大きく懸念されている。本プロジェクトで、これ迄より強力で HBV の耐性獲得に抵抗する新規の治療薬の開発が成功すれば、現在日本国内に 150 万人存在すると推定される HBV 保有者に大きく裨益すると思われる。殊にそうした保有者の 5% が慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌を発症するとされるので、QOL のみならず救命も可能となり、国民衛生に大きく資する事となると期待される。また本プロジェクトでは HBV 逆転写酵素の活性部位の微細構造の解明をも併せて行い、HBV の生物学を明らかにする事で、HBV の更に効果的な制御をも視野に入れており、他のウイルス感染症の制御の方途を探る上でも貢献するものと期待される。また本プロジェクトではキメラマウスを用いた B 型肝炎モデルを作製する事で、HBV 変異株に対する新規薬剤の作用の観察が可能となることで新規治療薬の開発のタイムスケールの大幅短縮が期待され、将来の HBV の新規の治療薬開発にも大きく貢献すると強く期待される。

### VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

(1) 研究代表者(満屋裕明)

1. Kawano, Y., Ueno, S., Abe, M., Kikukawa, Y., Yuki, H., Iyama, K., Okuno, Y., Mitsuya, H., and Hata, H.

- (2012) TRAIL produced from multiple myeloma cells is associated with osteolytic markers. *Oncol Rep.* 27:39-44. (in press).
2. Aoki, M., Danish, M.L., Aoki-Ogata, H., Amano, H., Ide, K., Koh, Y, and Mitsuya, H. (2012) Loss of protease dimerization inhibition activity of tipranavir (TPV) is associated with HIV-1 acquisition of resistance to TPV. *J. Virol.* (in press)
  3. Sohl, C., Kasiviswanathan, C., Kim, J., Schnazi, R.F., Copeland, W.C., Mitsuya, H., Baba, M., and Anderson, K. (2012) Unique interaction mechanisms of 3'- and 4'-substituted deoxythymidine analogs with human mitochondrial DNA polymerase  $\gamma$  and HIV-1 reverse transcriptase impart different propensities for toxicity. (submitted for publication)
  4. Maeda, K., Das, D. Nakata, H., and Mitsuya, H. (2012) CCR5 inhibitors: emergence, success, and challenges. *Expert Opin Emerging Drugs* 17:135-45
  5. Yarchoan, R. and Mitsuya, H. (2012) Development of the first AIDS drugs: AZT and other dideoxynucleosides. (in press)
  6. Murphey-Corb, M., Rajakuma, P., Michael, H., Nyaundi, J., Didier, P.J., Reeve, A.B., Mitsuya, H., Sarafianos, S.G., and Parniak MA. (2012) Response of simian immunodeficiency virus to the novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor 4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxyadenosine in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 56:4707-12.
  7. Sohl, C.D., Kasiviswanathan, R., Kim, J., Pradere, U., Schinazi, R.F., Copeland, W.C., Mitsuya, H., Baba, M., Anderson, K.S. (2012) Balancing antiviral potency and host toxicity: identifying a nucleotide inhibitor with an optimal kinetic phenotype for HIV-1 reverse transcriptase. *Mol Pharmacol.* 82:125-33.
  8. Ghosh, A.K., Chapsal, B.D., Steffey, M., Agniswamy, J., Wang, Y.F., Amano, M., Weber, I.T., Mitsuya, H. (2012) Substituent effects on P2-cyclopentyltetrahydrofuranlyl urethanes: design, synthesis, and X-ray studies of potent HIV-1 protease inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 22:2308-11.
  9. Ghosh AK, Anderson DD, Weber IT, Mitsuya H. (2012) Enhancing protein backbone binding--a fruitful concept for combating drug-resistant HIV. *Angew Chem Int Ed Engl.* 51:1778-802.
  10. Sohl, C.D., Singh, K., Kasiviswanathan, R., Copeland, W.C., Mitsuya, H., Sarafianos, S.G., Anderson, K.S. (2012) Mechanism of interaction of human mitochondrial DNA polymerase  $\gamma$  with the novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor 4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxyadenosine indicates a low potential for host toxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 56:1630-4.

#### 研究分担者 (小田切優樹)

1. Watanabe H, Miyamoto Y, Honda D, Tanaka H, Wu Q, Endo M, Noguchi T, Kadowaki D, Ishima Y, Kotani S, Nakajima M, Kataoka K, Kim-Mitsuyama S, Tanaka M, Fukagawa M, Otagiri M. and Maruyama T. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress through the activation of NADPH oxidase. *Kidney International* . 2012 in press.
2. Kodama A, Watanabe H, Tanaka R, Tanaka H, Chuang VT, Miyamoto Y, Wu Q, Endo M, Hamasaki K, Ishima Y, Fukagawa M, Otagiri M. and Maruyama T. A human serum albumin–thioredoxin fusion protein prevents experimental contrast-induced nephropathy. *Kidney International* . 2012 in press.
3. Ogaki S, Taguchi K, Watanabe H, Otagiri M. and Maruyama T. Carbon Monoxide Bound Red Blood Cells Protect Red Blood Cell Transfusion-induced Hepatic Cytochrome P450 Impairment in Hemorrhagic-shock Rats. *Drug Metab Dispos.* 2012 in press.
4. Kadowaki D, Sumikawa S, Arimizu K, Taguchi K, Kitamura K, Ishitsuka Y, Narita Y, Irie T, Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M. and Hirata S. Effect of acetaminophen on the progression of renal damage in adenine induced renal failure model rats. *Life Sci.* 91: 1304-8, 2012
5. Taguchi K, Watanabe H, Sakai H, Horinouchi H, Kobayashi K, Maruyama T, and Otagiri M. A fourteen-day observation and pharmacokinetic evaluation after a massive intravenous infusion of hemoglobin-vesicles

- (artificial oxygen carriers) in cynomolgus monkeys. *J Drug Metab Toxicol*. 3: 128-34, 2012
6. Ishima Y, Hara M, Kragh-Hansen U, Inoue A, Suenaga A, Kai T, Watanabe H, Otagiri M, and Maruyama T. Elucidation of the therapeutic enhancer mechanism of poly-S-nitrosated human serum albumin against multidrug-resistant tumor in animal models. *J Control Release*. 164: 1-7, 2012
  7. Watanabe K, Ishima Y, Akaike T, Sawa T, Kuroda T, Ogawa W, Watanabe H, Suenaga A, Kai T, Otagiri M, and Maruyama T. S-nitrosated  $\alpha$ -1-acid glycoprotein kills drug-resistant bacteria and aids survival in sepsis. *FASEB J*. 2012 *in press*.
  8. Kaga M, Li H, Ohta H, Taguchi K, Ogaki S, Izumi H, Inagaki M, Tsuchiya S, Okamura K, Otagiri M, Sakai H, and Yaegashi N. Liposome-encapsulated hemoglobin (hemoglobin-vesicle) is not transferred from mother to fetus at the late stage of pregnancy in the rat model. *Life Sci*. 91: 420-8, 2012
  9. Miyamoto Y, Iwao Y, Mera K, Watanabe H, Kadowaki D, Ishima Y, Chuang V.T, Sato K, Otagiri M, and Maruyama T. A uremic toxin, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate induces cell damage to proximal tubular cells via the generation of a radical intermediate. *Biochem Pharmacol* . 84: 1207-14, 2012
  10. Taguchi K, Chuang VT, Maruyama T, and Otagiri M. Pharmaceutical aspects of the recombinant human serum albumin dimer: structural characteristics, biological properties, and medical applications. *J Pharm Sci* . 101: 3033-46, 2012
  11. Watanabe H, Noguchi T, Miyamoto Y, Kadowaki D, Kotani S, Nakajima M, Miyamura S, Ishima Y, Otagiri M, and Maruyama T. Interaction between two sulfate-conjugated uremic toxins, p-cresyl sulfate and indoxyl sulfate, during binding with human serum albumin. *Drug Metab Dispos* . 40: 1423-8, 2012
  12. Ishima Y, Hoshino H, Shinagawa T, Watanabe K, Akaike T, Sawa T, Kragh-Hansen U, Kai T, Watanabe H, Maruyama T, and Otagiri M. S-guanylation of human serum albumin is a unique posttranslational modification and results in a novel class of antibacterial agents. *J Pharm Sci* . 101: 3222-9, 2012
  13. Iwao Y, Ishima Y, Yamada J, Noguchi T, Kragh-Hansen U, Mera K, Honda D, Suenaga A, Maruyama T, and Otagiri M. Quantitative evaluation of the role of cysteine and methionine residues in the antioxidant activity of human serum albumin using recombinant mutants. *IUBMB Life*. 64: 450-4, 2012
  14. Komori H, Watanabe H, Shuto T, Kodama A, Maeda H, Watanabe K, Kai H, Otagiri M, and Maruyama T.  $\alpha$ (1)-Acid glycoprotein up-regulates CD163 via TLR4/CD14 protein pathway: possible protection against hemolysis-induced oxidative stress. *J Biol Chem*. 287: 30688-700, 2012
  15. Ishima Y, Chen D, Fang J, Maeda H, Minomo A, Kragh-Hansen U, Kai T, Maruyama T, and Otagiri M. S-Nitrosated human serum albumin dimer is not only a novel anti-tumor drug but also a potentiator for anti-tumor drugs with augmented EPR effects. *Bioconjug Chem*. 23: 264-71, 2012
  16. Komori H, Nishi K, Uehara N, Watanabe H, Shuto T, Suenaga A, Maruyama T, and Otagiri M. Characterization of hepatic cellular uptake of  $\alpha$ 1-acid glycoprotein (AGP), part 2: involvement of hemoglobin  $\beta$ -chain on plasma membranes in the uptake of human AGP by liver parenchymal cells. *J Pharm Sci*. 101: 1607-15, 2012
  17. Nishi K, Komori H, Kikuchi M, Uehara N, Fukunaga N, Matsumoto K, Watanabe H, Nakajou K, Misumi S, Suenaga A, Maruyama T, and Otagiri M. Characterization of the hepatic cellular uptake of  $\alpha$ (1) -acid glycoprotein (AGP), part 1: a peptide moiety of human AGP is recognized by the hemoglobin  $\beta$ -chain on mouse liver parenchymal cells. *J Pharm Sci*. 101: 1599-606, 2012

#### 研究分担者 (新保卓郎)

1. Naoyoshi Nagata, Takuro Shimbo, et al. Predictive clinical factors in the diagnosis of gastrointestinal Kaposi's sarcoma and its endoscopic severity. *PLoS ONE* . (in press)
2. Yasushi Ishida, Sachiko Ohde, Osamu Takahashi, Gautam A Deshpande, Shunichi Fukuhara, Takuro Shimbo, Shigeaki Hinohara, Tsuguya Fukui. Factors Affecting Health Care Utilization for Children in Japan. *Pediatrics* . 2012;129(1):e113-9.

3. Keicho N, Matsushita I, Tanaka T, Shimbo T, Hang NT, Sakurada S, Kobayashi N, Hijikata M, Thuong PH and Lien LT. Circulating levels of adiponectin, leptin, fetuin-A and retinol-binding protein in patients with tuberculosis: markers of metabolism and inflammation. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e38703.
4. Naoyoshi Nagata, Takuro Shimbo, et al. Intestinal invasive amebiasis is emerging as a sexually transmitted disease in Japan: a 7-year endoscopic study. *Emerg Infect Dis*. 2012 ;18(5):717-724
5. Daiki Kobayashi, Osamu Takahashi ; Takuro Shimbo, et al. High Sleep Duration Variability is an Independent Risk Factor for Weight Gain. *Sleep Breath*. 2012 Feb 22. [Epub ahead of print]
6. Takeshi Nishijima, Hiroyuki Gatanaga, Hirokazu Komatsu, Kuniyoshi Tsukada, Takuro Shimbo, et al. Renal function declines more with tenofovir use than abacavir among low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection. *PLoS ONE*. 2012;7(1):e29977

#### 研究分担者 (榎本信幸)

1. Komase K, Maekawa S, Miura M, Sueki R, Kadokura M, Shindo H, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. The serum RANTES level influences the response to pegylated-interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2012, in press.
2. Fujimoto Y, Salam KA, Furuta A, Matsuda Y, Fujita O, Tani H, Ikeda M, Kato N, Sakamoto N, Maekawa S, Enomoto N, de Voogd NJ, Nakakoshi M, Tsubuki M, Sekiguchi Y, Tsuneda S, Akimitsu N, Noda N, Yamashita A, Tanaka J, Moriishi K. Inhibition of Both Protease and Helicase Activities of Hepatitis C Virus NS3 by an Ethyl Acetate Extract of Marine Sponge Amphimedon sp. *PLoS One*. 2012;7(11):e48685.
3. Shindo H, Maekawa S, Komase K, Miura M, Kadokura M, Sueki R, Komatsu N, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. IL-28B (IFN- $\lambda$ 3) and IFN- $\alpha$  synergistically inhibit HCV replication. *J Viral Hepatitis*. 2012, in press.
4. Maekawa S, Sakamoto M, Miura M, Kadokura M, Sueki R, Komase K, Shindo H, Komatsu N, Shindo K, Kanayama A, Ohmori T, Amemiya F, Takano S, Yamaguchi T, Nakayama Y, Kitamura T, Inoue T, Okada S, Enomoto N. Comprehensive analysis for viral elements and IL28B polymorphisms in response to peginterferon plus ribavirin therapy in hcv-1b infection. *Hepatology*. 2012 May 10.
5. Yamashita A, Salam KA, Furuta A, Matsuda Y, Fujita O, Tani H, Fujita Y, Fujimoto Y, Ikeda M, Kato N, Sakamoto N, Maekawa S, Enomoto N, Nakakoshi M, Tsubuki M, Sekiguchi Y, Tsuneda S, Akimitsu N, Noda N, Tanaka J, Moriishi K. Inhibition of hepatitis C virus replication and viral helicase by ethyl acetate extract of the marine feather star *Alloecomatella polycladia*. *Mar Drugs*. 2012 Apr;10(4):744-61.
6. Sueki R, Maekawa S, Miura M, Kadokura M, Komase K, Shindo H, Kanayama A, Ohmori T, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N. Correlation between pretreatment viral sequences and the emergence of lamivudine resistance in hepatitis B virus infection. *J Med Virol*. 2012 Sep;84(9):1360-8.

#### 研究分担者 (原口一広)

1. Kumamoto H, Kawahigashi S, Wakabayashi H, Nakano T, Miyaike T, Kitagawa Y, Abe H, Ito M, Haraguchi K, and Tanaka H. Tuning efficiency of the 4-exo-trig cyclization by electronic effect: ring-closure of 3,3-difluoro-4-pentenyl carbon radicals and synthesis of gem-difluorocyclobutane nucleoside. *Chem Commun*. 48: 10993-10995, 2012.
2. Haraguchi K, Takeda S, Kubota Y, Kumamoto H, Tanaka H, Hamasaki T, Baba M, Paintsil E, Cheng Y-C, From the chemistry of epoxy-sugar nucleosides to the discovery of anti-HIV agent Festinavir. *Current Pharmaceutical Design*, 2012, in press.

#### 研究分担者 (児玉栄一)

1. Tanyaradzwa P, Ndongwe, Adeyemi O, Adedeji, Eleftherios Michailidis, Yee Tsuey Ong, Atsuko Hachiya, Bruno Marchand, Emily M. Ryan, Devendra K. Rai, Karen A. Kirby, Angela S. Whatley, Donald H. Burke,

- Marc Johnson, Shilei Ding, Yi-Min Zheng, Shan-Lu Liu, Ei-Ichi Kodama, Krista A. Delviks-Frankenberry, Vinay K. Pathak, Hiroaki Mitsuya, Michael A. Parniak, Kamalendra Singh, Stefan G. Sarafianos. Biochemical, inhibition, and inhibitor resistance studies of xenotropic murine leukemia virus-related virus reverse transcriptase. *Nucleic Acids Research* 40:345-359, 2012
2. Ryo Masuda, Shinya Oishi, Noriko Tanahara, Hiroaki Ohno, Akira Hirasawa, Gozoh Tsujimoto, Eiichi Kodama, Masao Matsuoka and Nobutaka Fujii. Development and application of fluorescent SDF-1 derivatives. *Future Medicinal Chemistry* 4:837-844, 2012
  3. Xiaoguang Li, Hua Qian, Fusako Miyamoto, Takeshi Naito, Kumi Kawaji, Kazumi Kajiwara, Toshio Hattori, Masao Matsuoka, Kentaro Watanabe, Shinya Oishi, Nobutaka Fujii, Eiichi N. Kodama. A simple, rapid, and sensitive system for the evaluation of anti-viral drugs in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 424:257-261 2012
  4. Atsuko Hachiya, Bruno Marchand, Karen A. Kirby, Eleftherios Michailidis, Xiongying Tu, Krzysztof Palczewski, Yee Tsuey Ong, Daniel T. Griffin, Matthew M. Schuckmann, Junko Tanuma, Shinichi Oka, Kamalendra Singh, Eiichi N. Kodama and Stefan G. Sarafianos. HIV-1 reverse transcriptase (RT) polymorphism 172K, suppresses the effect of clinically relevant drug resistance mutations to both nucleoside and nonnucleoside RT inhibitors. *Journal of Biological Chemistry* 287:29988-29999, 2012
  5. Fusako Miyamoto and Eiichi N Kodama. Development of small molecule HIV-1 fusion inhibitors: linking Biology to Chemistry. *Current Pharmaceutical Design*, in press 2012

研究分担者 (田中靖人)

1. Watanabe T, Tanaka Y. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulation systemic chemotherapy. *Hepatology Res.* 2012 in press.
2. Sakamoto T, Tanaka Y, Watanabe T, Iijima S, Kani S, Sugiyama M, Murakami S, Matsuura K, Kusakabe A, Shinkai N, Fuminaka S, Mizokami M. Mechanism of the dependence of hepatitis B virus genotype G on co-infection with other genotypes for viral replication. *J Viral Hepat.* 2012 in press.
3. Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, Yatsushashi H, Murakami S, Iijima S, Iio E, Sugiyama M, Shimada T, Kakuni M, Kohara M, Mizokami M. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon- $\alpha$  in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. *Gut.* 2012 in press.
4. Kumar V, Yi Lo PH, Sawai H, Kato N, Takahashi A, Deng Z, Urabe Y, Mbarek H, Tokunaga K, Tanaka Y, Sugiyama M, Mizokami M, Muroyama R, Tateishi R, Omata M, Koike K, Tanikawa C, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Soluble MICA and a MICA Variation as Possible Prognostic Biomarkers for HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One.* 2012;7(9):e44743.
5. Du D, Zhu X, Kuno A, Matsuda A, Tsuruno C, Yu D, Zhang Y, Ikehara Y, Tanaka Y, Zhang X, Narimatsu H. Comparison of LecT-Hepa and FibroScan for assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus infected patients with different ALT levels. *Clin Chim Acta.* 2012;413(21-22):1796-9.
6. Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS One.* 2012;7(6):e39175.
7. Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen

- MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *BMC Med Genet.* 2012;13:47.
8. Zhou B, Wang Z, Yang J, Sun J, Li H, Tanaka Y, Mizokami M, Hou J. Novel evidence of HBV recombination in family cluster infections in western China. *PLoS One.* 2012;7(6):e38241.
9. Kondo Y, Ueno Y, Ninomiya M, Tamai K, Tanaka Y, Inoue J, Kakazu E, Kobayashi K, Kimura O, Miura M, Yamamoto T, Kobayashi T, Igarashi T, Shimosegawa T. Sequential immunological analysis of HBV/HCV co-infected patients during Peg-IFN/RBV therapy. *J Gastroenterol.* 2012 May 16. Epub ahead of print.
10. Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, Takachi R, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142(7):1468-75.
11. Ragheb M, Elkady A, Tanaka Y, Murakami S, Attia FM, Hassan AA, Hassan MF, Shedid MM, Abdel Reheem HB, Khan A, Mizokami M. Multiple intra-familial transmission patterns of hepatitis B virus genotype D in north-eastern Egypt. *J Med Virol.* 2012;84(4):587-95.

#### 研究分担者 (伊藤俊之)

1. Goto O, Fujishiro M, Oda I, Kakushima N, Yamamoto Y, Tsuji Y, Ohata K, Fujiwara T, Fujiwara J, Ishii N, Yokoi C, Miyamoto S, Itoh T, Morishita S, Gotoda T, Koike K. A multicenter survey of the management after gastric endoscopic submucosal dissection related to postoperative bleeding. *Dig Dis Sci.* 2012 Feb;57(2):435-9.
2. Uemura M, Ishii N, Itoh T, Suzuki K, Fujita Y. Effects of carbon dioxide insufflation in esophageal endoscopic submucosal dissection. *Hepatogastroenterology.* 2012 May;59(115):734-7.

#### 研究分担者 (尾曲克巳)

1. Nobusawa E, Omagari K, Nakajima S, Nakajima K. Reactivity of human convalescent sera with influenza virus hemagglutinin protein mutants at antigenic site A. *Microbiol Immunol.* 2012 Feb;56(2):99-106.

#### 研究分担者 (安武義晃)

1. Takeuchi J, Maeshima K, Yasutake Y, Muramatsu Y, Miyata K, Watanabe T and Nagashima T. Properties of emu (*Dromaius novaehollandiae*) albumen proteins. *Food. Res. Int.* 49:567-571, 2012
2. Nishioka T, Yasutake Y, Nishiya Y and Tamura T. Structure guided mutagenesis for the improvement of substrate specificity of *Bacillus megaterium* glucose dehydrogenase IV. *FEBS J.* 279:3264-3275, 2012.
3. Kitahara K, Yasutake Y and Miyazaki K. Mutational robustness of 16S ribosomal RNA, shown by experimental horizontal gene transfer in *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109:19220-19225, 2012.

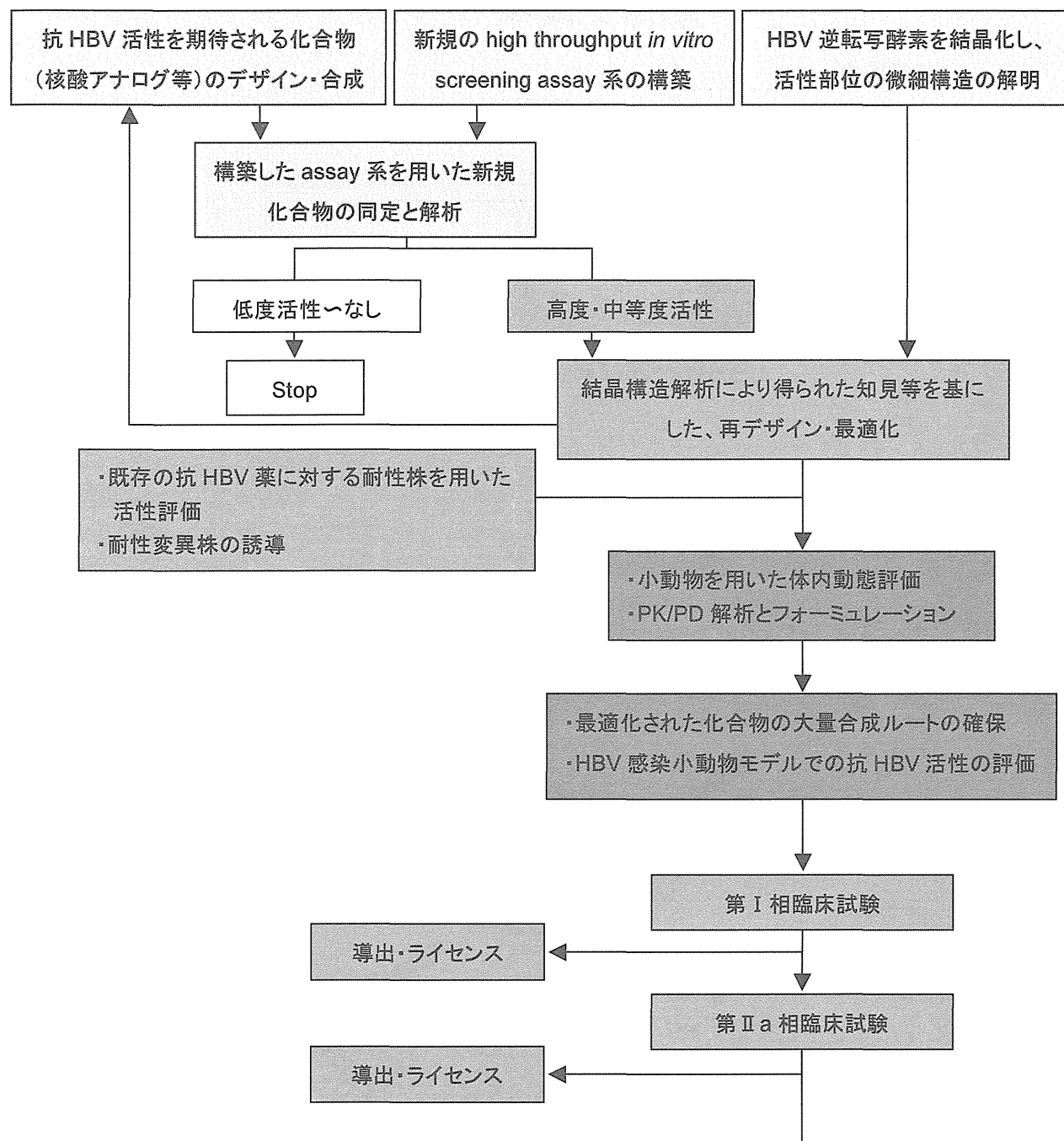
#### 研究分担者 (井本修平)

1. S. Imoto, T. Chikuni, H. Kansui, T. Kunieda, F. Nagatsugi. Fast DNA Interstrand Cross-linking Reaction by 6-Vinylpurine Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 31:752-762, 2012
2. S. Hagihara, S. Kusano, W.-C. Lin, X.-G. Chao, T. Hori, S. Imoto, F. Nagatsugi. Production of truncated protein by a crosslink formation of mRNA with 2'-OMe oligoribonucleotide containing 2-amino-6-vinylpurine. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22:3870-3872, 2012

### Ⅵ. Ⅲ(1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。

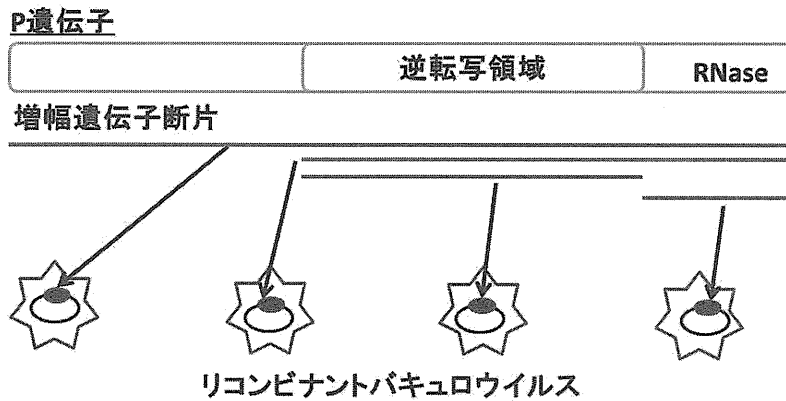
#### 1. 新規のHBV阻害剤創薬の流れ



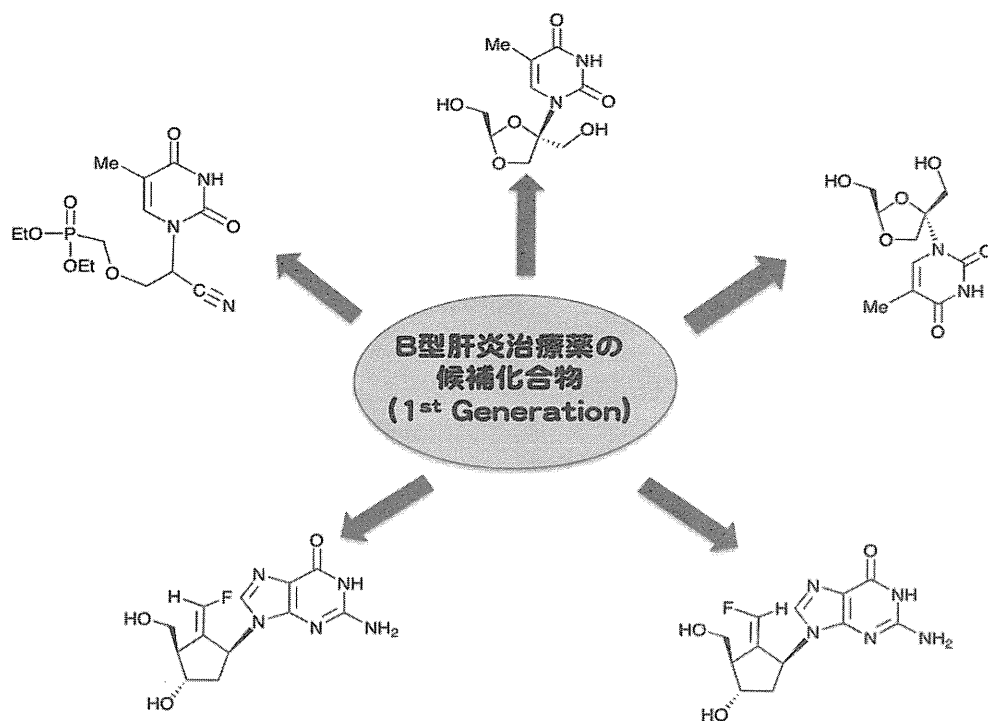


2. バキュロウイルスに逆転写酵素を組込んだリコンビナントウイルスの作製に成功

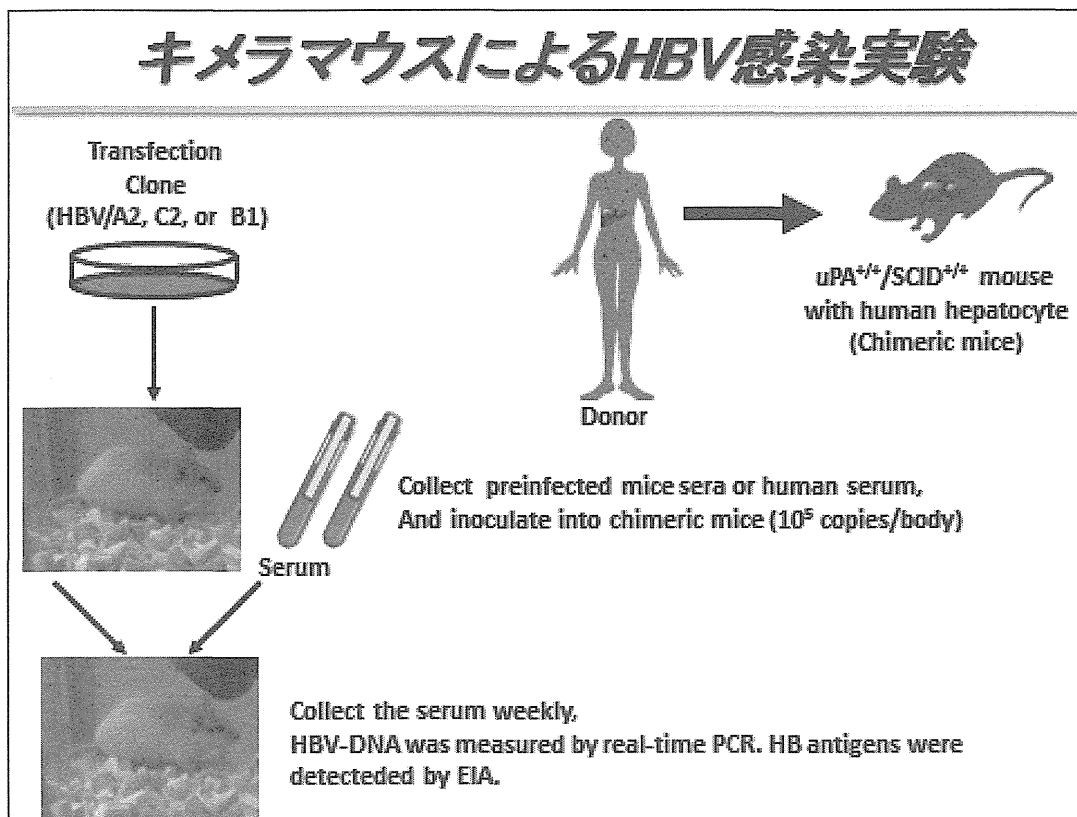
## リコンビナントウイルスに組込んだ 遺伝子領域



3. 新規核酸誘導体を合成



4. 薬剤耐性 HBV 株を Huh7 細胞に transfection、その培養上清をヒト肝細胞キメラマウスに接種



### ● 研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

#### ・ 過去に所属した研究機関の履歴

- 1980年2月 熊本大学医学部内科学講座第二助手
- 1982年10月 米国国立癌研究所客員研究員 (Visiting Fellow)
- 1984年2月 米国国立癌研究所上級研究員 (Cancer Expert)
- 1988年12月 米国国立癌研究所主任研究員 (Senior Investigator)
- 1991年7月 米国国立癌研究所、レトロウイルス感染症部部長 (現在迄)
- 1997年4月 熊本大学医学部内科学第二講座 (現血液内科・膠原病内科) 教授
- 1997年4月 日本学術振興会未来開拓学術研究推進事業「HIV-1 感染症の病理病態解析とその治療法の開発」リーダー (2002年迄)
- 1999年4月 熊本大学医学部附属病院治験支援センター長 (現在迄)
- 2000年4月 熊本大学医学部附属病院感染免疫診療部部長 (現在迄)
- 2001年7月 熊本大学医学部附属病院副病院長 (2005年3月迄)

- 2003年4月 京都大学ウイルス研究所客員教授 (2005年3月迄)  
2008年6月 熊本大学グローバルCOE「エイズ制圧を目指した国際教育研究拠点」リーダー  
2012年1月 国立国際医療研究センター・理事・臨床研究センター長、開発医療部部長 (現在迄)  
2012年4月 京都大学ウイルス研究所客員教授  
2012年4月 獨協医科大学特認教授

#### ・ 主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

松岡雅雄 (京都大学ウイルス研究所所長) ; 岡慎一 (国立国際医学研究センター・エイズ治療・研究開発センター長) ; 児玉栄一 (東北大学医学部助教) ; 岡田誠司 (熊本大学エイズ学研究センター教授) ; Arun K. Ghosh (米国 Purdue 大学教授) ; Stefan Sarafianos (米国 Missouri 大学准教授) ; Eddie Arnold (米国 Rutgers 大学教授) ; Robert Yarchoan (米国国立癌研究所研究部長)

#### ・ 主な研究課題

逆転写酵素阻害剤の基礎的研究と臨床開発 (HIV および HBV) ; HIV プロテアーゼ阻害剤・侵入阻害剤の基礎的研究と臨床開発 ; HIV 感染症とエイズの病理発生機序の解析 ; 原発性免疫不全および続発性免疫不全症の病理発生機序の解析 ; 急性骨髄性白血病などの血液腫瘍の病理発生機序の解析と新規の治療法の研究・開発

#### ・ これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体文字**で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

1984年から米国国立癌研究所 (NCI/NIH) において HIV 感染症とエイズに対する治療法開発に従事、世界で最初の3種類のエイズ治療薬 AZT, ddI, ddC の抗ウイルス活性を初めて明らかにし、それらの臨床開発に中心的な役割を果たしてエイズに対する化学療法的基础を築いた。また、HBV が逆転写酵素を有する事から ddI や ddG 等の逆転写酵素阻害剤を HBV 治療薬として開発、それらの前臨床試験・臨床試験の実施に中心的な役割を果たした。1993年には日本での ddI の臨床試験のプロトコールを起草、作成して同剤の日本での早期認可を導いた。1999年には第二世代の HIV プロテアーゼ阻害剤 (ダルナビル) の共同開発に成功、同剤は現在世界中でファーストラインの治療薬として汎用されている。満屋は ddI, ddC, ダルナビル等の米欧日を含む国際特許の発明者である。平成9年から現在までに熊本大学医学部第二内科(現血液・膠原病内科、感染免疫診療部)で計64プロトコールの臨床試験 (Phase I : 4件、Phase I/II : 4件、Phase II : 26件) を統括し、また平成11年から現在まで熊本大学病院治験支援センター長として延べ920件のプロトコールの臨床試験を統括・推進した。

#### 受賞など

1989年 米国癌研究所 (NCI) より発明賞； 1990年 NCI より特別功労賞；1992年 米国国立衛生研究所 (NIH) 所長賞；1992年 Listed among 10 most cited AIDS researchers, 1988-1992. Science 260:1262, 1992；

1993年 Outstanding Paper Award, Controlled Release Society；1994年 American Society for Clinical Investigation (Elected; Member “Young Turk”)；2006年 DART Achievement Award in HIV DART 2006；2006年 Technology Recognition Award, Federal Laboratory Consortium For Technology Transfer；2007年 Mitsuya’s work on darunavir selected as one of top two NCI advances in 2007；2007年 NIH から第1回 NIH World AIDS Day Award；2007年紫綬褒章；2007年 NCI から NCI HIV/AIDS Research Excellence Award；2007年日本エイズ学会アルトマーク賞；2007年慶応医学賞；2007年高峰記念三共賞；2012年 Fellow, the American Academy of Microbiology (elected in 2012)；日本学術会議会員 (二部会員・臨床医学委員会：2008 - 現在迄)

#### **特許権等知的財産権の取得数**

14件

#### **研究課題の実施を通じた政策提言数**

提言「エビデンス創出を目指す検証的治療研究の推進・強化に向けて」(2011年7月13日) 日本学術会議臨床医学委員会 (大野竜三委員長、満屋裕明副委員長)