

(田中靖人)

(1) 1.24 倍長 HBV 複製モデルの野生株について、薬剤耐性変異株 7 種類:エンテカビル耐性 4 種類 (genotype Ae: 1 種類、genotype Bj: 1 種類、genotype Ce: 2 種類)、ラミブジン耐性 1 種類 (genotype Ce)、アデホビル耐性 1 種類 (genotype Ce)、ラミブジン+アデホビル耐性 1 種類 (genotype Ce)を作成し、これを HuH-7 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 7 種類全ての感染を確認した (概要図 4)。

(2) 新規の核酸アナログ候補化合物 24 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、2 種類の化合物に培養上清中の HBV-DNA 量を抑制する傾向が認められた。

(3) HBV-DNA 量の抑制効果を示した上記 2 種類の化合物 (YMS-1144 及び-1145) について、HBV genotype Ce 野生株とエンテカビル耐性株 1 種類 (ETVr: L180M+M204V+S202G) を transfection した HuH-7 細胞に化合物を添加し、細胞内のウイルス複製に与える影響を Southern blotting で確認した。その結果、2 種類の化合物はともにウイルス複製を抑制する事を観察した。

(4) HBV 野生株とエンテカビル耐性株 (genotype Ce) を感染させたキメラマウスに、YMS-1144 及び-1145 を投与して、抗 HBV 効果を検討した。エンテカビルと同様の用量である 0.02 mg/kg で投与した結果、いずれの化合物も野生株とエンテカビル耐性株の双方において HBV-DNA 量を抑制する効果が認められた (概要図 4)。

(児玉栄一)

B 型肝炎に対する効果的かつ安全な新規治療薬が望まれているが、high through-put screening 法 (HTS) が依然確立されていない。我々は候補化合物 HTS 確立に向けた HBV 高発現細胞を用いてその有用性を検討した。従来から使用されている HepG2.2.15 細胞からクローン化された HepG2.2.15.7 細胞が約 10 倍多い HBV を産生することから、この細胞をスクリーニングに用いた。培地に含まれる牛胎児血清を 0.1%牛アルブミンに変更することで培養上清からの DNA 抽出をスキップして直接 PCR に使用できることを明らかとした。この方法で既存薬を検討したところ、従来法と同様に効果判定が可能であった。HepG2.2.15 細胞における HBV プロモーターはメチル化されているものとそうでないものが混在していた。一方で HBV を高発現する HepG2.2.15.7 細胞のプロモーターはほとんどメチル化されていなかった。5-Aza-deoxycytidine 処理によって HepG2.2.15 細胞では HBV 発現量が増加したが、HepG2.2.15.7 細胞では増加しなかった。Trisostatin-A 処理によっても HepG2.2.15 細胞における HBV 産生量は増加したが、その程度は軽微であった。HepG2.2.15 細胞は樹立されてから 25 年以上が経過しており、長期にわたる培養によってサイレンシングされている可能性が示唆された。

(青木学)

分担研究者の井本グループにより新規に合成された 19 種類の化合物の内、10 種類の化合物 [2A6CPu-MEP, 2A6CPu-ZET, A-CyP, A-ZBT-P, T-CN-Acy-P, T-CN-Acy, 6(OPr)Pu-ZBT, G-MEP, G-ZBT, C4'-N3-dG] について、T 細胞株である MT-2 細胞を用いて細胞毒性と野生株 HIV-1_{LAI} に対する抗 HIV-1 活性を MTT 測定法により測定した。また Hep2.2.15 細胞を用いて抗 HBV 活性を測定した。

A-ZBT-P は抗 HIV-1 活性を示し、EC₅₀ は 260 nM であったが、抗 HBV 活性は 1000 nM では見られ

なかった。また C4'-N3-dG も抗 HIV-1 活性を示し、EC₅₀ は 0.28 nM (AZT 32 nM) であり、抗 HBV 活性は 9.7 nM (ETV, 0.42 nM) を示した。この化合物は 6.6 μM の CC₅₀ 値を示した。残り 8 個の化合物については抗 HIV-1 活性、抗 HBV 活性共に見られなかった。

(小田切優樹)

新規薬物を効率的に開発する上で、薬物動態特性解析と毒性評価は重要な検討項目の一つである。そのためには、候補化合物の動態特性および毒性を高精度かつ迅速に評価できるシステムの構築が必要不可欠である。1年目は体内動態実験に必要な LC/MS システムを構築した(少なくとも一つの候補化合物については平成26年1月末には測定法を確立)。2年目は肝障害モデル動物を作製した。得られた結果を以下に記述する。肝障害モデルは、四塩化炭素 (CCl₄) 誘発慢性肝障害モデルラットとアセトアミノフェン誘発急性肝障害モデルマウスの作製を試みた。

1. CCl₄ 誘発慢性肝障害モデルラットは、SD 系雄性ラット (3 週齢、約 50 g) にミネラルオイルに溶解した CCl₄ (CCl₄:ミネラルオイル=1:4) を 400 mg/kg の投与量で週 3 回、8 週間腹腔内投与し作製した。その結果、顕著な肝臓の線維化が確認されると同時に、Child-Pugh 分類による評価を行ったところ、ヒトにおいて class B から class C に相当する肝障害であることが推定された。
2. アセトアミノフェン誘発急性肝障害モデルマウスは ICR マウス (10 週齢、約 30 g) にアセトアミノフェンを 300 mg/kg の投与量で腹腔内投与した。また、日内変動の影響を考慮し、アセトアミノフェンの投与時間は 21 時から 22 時の間とした。その結果、アセトアミノフェン投与 12 時間後の AST 及び ALT 値は顕著に増加、また、HE 染色により肝臓の明らかな傷害が確認された。加えて、生存率を観察したところ、アセトアミノフェン投与 48 時間以内に全例の死亡が確認された。

以上より、本年は慢性及び急性肝障害モデル動物の作製に成功し、候補化合物の動態・毒性試験が速やかに実施できる体制を構築したものとする。

(榎本信幸)

HBV は感染により、肝細胞の核内に、cccDNA (covalently closed circular DNA) を形成し、ウイルス複製の起点となるため、lamivudine、adefovir、entecavir などの HBV 逆転写酵素阻害剤 (RT) のみで完全に排除することは困難である。このためウイルス増殖を持続的に抑制するため、年余にわたる長期間の継続治療が必要になるが、これによっても肝発癌を完全に抑制することは困難であり、長期間の薬剤投与は、患者が HBV 薬剤耐性変異獲得の危険にもさらされることにもなる。そこで現在当院通院中の B 型肝炎患者 411 例を対象とし治療の現状と肝発癌との関連を検討した。Nucleotide analogue (NA) は 50% の症例で使用され、ほぼ治療ガイドラインに従って用いられていた。肝細胞癌 (HCC) の併存は 44 例 (10%) にみられ、高齢者になるほど、その頻度は高く 40/50/60/70 歳代ではそれぞれ 2/15/26/32% の併存率であった。非発癌群と発癌群の比較では、発癌群で年齢が高く (66.8 対 52.9、 $p < 0.001$) で genotype C が多い傾向にあった ($p = 0.18$) が HBs 抗原量や HBcr 抗原量に有意な差はみられなかった。一方 NA 投与から 3 年、5 年の HBVDNA 陰性化 ($< 2.1 \log \text{copies/ml}$) 率、HBcrAg 陰性化 ($< 3 \log \text{IU/ml}$)、HBs 抗原 $< 80 \text{ IU/ml}$ 率は、それぞれ、86/46/6%、94/53/18% であり、長期間の NA によってもウイルス増殖を完全に抑制することは困難であることが明らかになった。一方 5 年以上の NA 内服例での発癌例も見られ、現行治療のみでは肝発癌を抑制できないことは示された。また、肝発癌と HBV 遺伝子変異につき deep sequencer を用いて 147

例で検討したが、Pre-S 領域の遺伝子欠失や変異が B 型肝炎の病態の進行や発癌と関連していることが示唆され、HBs 抗原が相対的に低い症例において Pre-S2 領域の欠失や変異が多くみられる事から、欠失や変異の混在が HBs 抗原産生に何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられた。

(新保卓郎)

本分担研究では、肝炎創薬と関連する臨床試験の実施を目指したJCRACデータセンターの体制構築を図っている。平成25年度も継続して標準業務手順書(SOP)やマニュアルの整備を行った。このためにSOP検討会議を24回開催した。今年度、新規に作成したSOPやマニュアルは9種類であった。また既に作成されたものに関して、今年度23件の改訂を行った。これらにより現時点のSOP、マニュアル、様式合わせた件数は、総則 (GR) 9種類、業務概要 (AR) 1種類、契約関連 (CR) 22種類、データマネジメント関連 (DM) 36種類に達した。

・作成したSOP等の周知を図るため、データマネージャ全員によるSOPの再確認を実施した。SOPごとに理解度確認クイズ2問を作成し、データマネージャのSOP理解度を評価・確認した。正答率は平均95%であり、SOPを熟知していると思われた。

・品質管理の体制構築を進めているが、今年度は保管すべき資料について各研究での保管状況を点検した。保管すべき資料、システムの検証結果の記録など全てについて確認し、保管状況が不十分な資料については改善の指摘を行った。

・他部署からの点検を受ける形で、データセンター内で自主点検を実施した。これは内部監査を模したものである。自主点検内容は下記である。

(1) SOP、マニュアルの確認

(2) 下記3研究のデータセットと原本の一致の確認。

1) 自殺企図の再発防止に対する複合的ケースマネジメントの効果：多施設共同 による無作為化比較研究

2.) 2型糖尿病における経口血糖降下薬療法に関する研究—メトホルミン、シタグリブチンの認容性と有効性の比較に関する臨床研究、

3) 胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査

(3) 契約書類の確認

(4) 各研究の保管すべき資料の確認

点検の結果受けた指摘事項について、現在検討し改善中である。

(伊藤俊之)

(1) 臨床試験プロトコール作成支援体制の構築

プロトコール作成ユニットは、支援の対象をICH-GCPレベルでの実施を求められる医師主導治験と先進医療に限定し、定期的な打ち合わせやメールでのやり取りを通じて、研究者と協議しつつ、プロトコール作成を全面的に支援している。今年度、プロトコール作成ユニットは医師主導治験2件と先進医療B 2件、計4件の臨床試験プロトコール作成支援を行った。

(2) 多施設共同試験実施体制の構築

⊖NCGM中央事務局の設置並びに試験的運用

当施設は多施設共同試験に対応する中央事務局としての経験が未だ十分ではないため、本格稼働時の安定的運用を目的として、外部に一部業務委託している。今年度、NCGM中央事務局は医師主導治験2件と先進医療B 2件の運用支援を開始した。

⊖コーディネーター部門の整備

従前は企業治験を担当するコーディネーターと、臨床研究を支援するコーディネーターが別部署に所属し、独立して業務を行っていたが、業務の効率化やノウハウの共有等を目的として、両者を治験管理室に一元的に所属するコーディネーター (CRC) として体制整備した。

(助永義和)

・最適化誘導体合成の新規性調査

合成された化合物の特許を含めた新規性調査を行った結果、複数の新規リード化合物が発見された。最適化誘導体を創製する過程で、有望な新規リード化合物を複数合成に成功した。医薬品候補が期待される。

IV. 平成 26～28 年度の課題

本研究では HBV を阻害するリード化合物が得られて最適化で一定の成功をみた後は、小動物による前臨床試験段階での検討へと進める。製薬企業への早期導出を前提に初期開発を進めるが、最も有望な化合物については 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。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。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を続けると共に、最新の構造学的情報に基づいた新規化合物のデザイン・合成を継続する。平成 25 年度までに、Hep2.2.15.7 を用いた抗 HBV 剤候補化合物のハイスループットスクリーニング (HTS) 法を構築、研究室の保持する核酸アナログライブラリー及び新規に合成された 130-150 個の化合物の中から優れた抗 HBV 活性を有する 12 の新規核酸アナログを開発・同定した。更に、小動物を用いた薬物動態・毒性の評価系を構築、種々の HBV 株を感染させたキメラマウスを作成、高度の抗 HBV 活性を示す化合物を投与し HBV 活性を検討した。

平成 26 年度以降は、引き続き新規化合物の合成及びスクリーニング、薬剤評価系の更なる簡易化を継続して行い、より活性の高いリード化合物の同定を目指す。得られた薬剤候補化合物に関して既存の薬剤との交差耐性の有無を検討する。新規化合物設計における構造基盤を構築する為に、HBV 逆転写酵素の結晶を作成、構造解析を進める。併せて、前臨床・臨床試験実施の研究体制を整える。具体的な実験計画を以下に示す。

【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 や薬剤耐性株に対する効果を検証、HBV 感染キメラマウスを用いて、*in vivo* での抗 HBV 活性を検証する。
- (2) 浮遊細胞などを用いて、より簡便なスクリーニング法の開発を行う。
- (3) 新規ヌクレオシド誘導体の合成を行う。
- (4) 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。
- (5) 大腸菌、バキュロウィルス、無細胞翻訳系を用いて HBV-RT の大量発現を行い、結晶構造解析を試みる。発現させた HBV-RT の活性を確認する。HBV-RT と強く結合する事が知られている ϵ RNA を共発現させ、HBV-RT を安定的且つ大量に発現・精製する系を確立する。得られた HBV-RT の X 線解析を行い、三次元構造を決定する。
- (6) 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 に関与する代謝酵素やトランスポーターを探索する。小動物を用いた評価系による有望化合物の急性毒性実験を進める。
- (7) 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を作成する。

Deep sequencer を用いて、HBV 遺伝子の変異と HBs 抗原生産の相関を検証する。

(8) 臨床試験の実施を指向し、標準業務手順書 (SOP) の作成やマニュアルの整備を進める。

【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。三次元構造を基にした候補化合物の更なる最適化を行う。

(2) 4'-チオリボヌクレオシド等を合成する。

(3) HBV-RT の結晶構造を基に、新規化合物の作用機序を明らかにする。薬剤耐性 HBV-RT の構造解析を行う。

(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立する。

(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

近年に至り、C 型肝炎ウイルス (HCV) 肝炎の治療は長足の進歩を遂げ、現在開発中の抗 HCV 薬が臨床導入されると、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る。本研究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、現在日本国内に約 150 万人生存すると推定される HBV 保有者に大きく裨益すると思われる。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。また本研究では HBV-RT 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。また本研究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)満屋 裕明(研究代表者)

1. Gómez PMS, Amano M, Yashchuk S, Mizuno A, Das D, Ghosh, AK and **Mitsuya H**, GRL-04810 and GRL-05010, Difluoride-Containing Nonpeptidic HIV-1 Protease Inhibitors (PIs) That Inhibit the Replication of Multi-PI-Resistant HIV-1 *In Vitro* and Possess Favorable Lipophilicity That May Allow Blood-Brain Barrier Penetration, *Antimicrob. Agents Chemother.* 57, 6110-21, 2013
2. Hachiya A, Reeve AR, Marchand B, Michailadis E, Ong YT, Kirby KA, Leslie MD, Oka S, Kodama EN, Rohan LC, **Mitsuya H**, Parniak MA, and Sarafianos SG, Evaluation of Combinations of 4'-Ethylnyl-2-Fluoro-2'-Deoxyadenosine with Clinically Used Antiretroviral Drugs, *Antimicrob. Agents Chemother.* 57: 4554, 2013
3. Taura M, Kariya R, Kudo E, Goto H, Iwawaki T, Amano M, Suico MA, Kai H, **Mitsuya H**, and Okada S, Comparative analysis of ER stress response into HIV protease inhibitors: Lopinavir but not darunavir induces potent ER stress response via ROS/JNK pathway, *Free Radical Biology and Medicine*, 65; 778, 2013
4. Yarchoan R, and **Mitsuya H**, Development of the First AIDS Drugs: AZT and Other Dideoxynucleosides, *Springer*, "Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase", pp1, 2013
5. Amano M, Tojo Y, Gómez PMS, Campbell JR, Das D, Aoki M, Xu CX, Rao KV, Ghosh AK, and **Mitsuya H**, GRL-0519, a Novel Oxatricyclic Ligand-Containing Nonpeptidic HIV-1 Protease Inhibitor (PI), Potently Suppresses Replication of a Wide Spectrum of Multi-PI-Resistant HIV-1 Variants *In Vitro*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 57; 2036, 2013
6. Feng L, Sharma A, Slaughter A, Jena N, Koh Y, Shkriabai N, Larue RC, Patel PA, **Mitsuya H**, Kessl JJ, Engelman A, Fuchs JR, and Kvaratskhelia M, The A128T Resistance Mutation Reveals Aberrant Protein Multimerization as the Primary Mechanism of Action of Allosteric HIV-1 Integrase Inhibitors, *J. Biol. Chem.* 288; 15813, 2013
7. Yedidi RS, Maeda K, Fyvie WS, Steffey M, Davis DA, Palmer I, Aoki M, Kaufman JD, Stahl SJ, Garimella H, Das D, Wingfield PT, Ghosh AK, and **Mitsuya H**, P2' Benzene Carboxylic Acid Moiety Is Associated with Decrease in Cellular Uptake: Evaluation of Novel Nonpeptidic HIV-1 Protease Inhibitors Containing P2 bis-Tetrahydrofuran Moiety, *Antimicrob. Agents Chemother.* 57; 4920, 2013
8. Matsuzawa T, Kawamura T, Ogawa Y, Blauvelt A, **Mitsuya H**, and Shimada S, Novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor (4'-Ethylnyl-2-Fluoro-2'-Deoxyadenosine) completely blocks HIV Infection of Langerhans Cells, *Journal of Dermatological Science*, 69; e30, 2013
9. Ghosh A, Partham GL, Martyr CD, Nyalapatla PR, Osswald HL, Agniswamy J, Wang YF, Amano M, Weber IT, **Mitsuya H**, Highly Potent HIV-1 Protease Inhibitors with Novel Tricyclic P2 Ligands: Design, Synthesis, and Protein-Ligand X-ray Studies, *J. Med. Chem.* 56; 6792, 2013
10. Zhang W, Parniak MA, **Mitsuya H**, Sarafianos SG, Greabing PW, Rohan LC, Preformulation studies of EFdA, a novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor for HIV prevention, *Drug Dev. Ind. Pharm.* (in print)
11. Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Endo T, Horiba M, Koga M, Naito T, Itoda I, Tei M, Fujii T, Takada K, Yamamoto M, Miyakawa T, Tanabe Y, **Mitsuya H**, and Oka S, Switching Tenofovir/Emtricitabine plus Lopinavir/r to Raltegravir plus Darunavir/r in Patients with Suppressed

- Viral Load Did Not Result in Improvement of Renal Function but Could Sustain Viral Suppression: A Randomized Multicenter Trial, *Plos One*, 8; e73639, 2013
12. 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 Y, Ueda M, Yokomaku Y, Fujii T, Higasa S, Takada K, Yamamoto M, Matsushita S, Taeyama M, Tanabe Y, Mitsuya H, and Oka S, 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, 2013
 13. 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).
 14. 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)
 15. 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 γ and HIV-1 reverse transcriptase impart different propensities for toxicity. (submitted for publication)
 16. Maeda, K., Das, D. Nakata, H., and Mitsuya, H. (2012) CCR5 inhibitors: emergence, success, and challenges. *Expert Opin Emerging Drugs* 17:135-45
 17. 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.
 18. 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.
 19. Ghosh AK, Chapsal BD, Steffey M, Agniswamy J, Wang YF, Amano M, Weber IT, Mitsuya H. Substituent effects on P2-cyclopentyltetrahydrofuranlyl urethanes: Design, synthesis, and X-ray studies of potent HIV-1 protease inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 22(6): 2308-2311, 2012.
 20. Ghosh AK, Chapsal BD, Parham GL, Steffey M, Agniswamy J, Wang YF, Amano M, Weber IT, Mitsuya H. Design of HIV-1 Protease Inhibitors with C3-Substituted Hexahydrocyclopentafuranlyl Urethane as P2-Ligands: Synthesis, Biological Evaluations, and Protein-Ligand X-ray Crystal Structure. *J. Med. Chem*. 54(16): 5890-5901, 2011.
 21. Koh Y, Aoki M, Danish ML, Aoki-Ogata H, Amano M, Das D, Shafer RW, Ghosh AK, Mitsuya H. Loss of Protease Dimerization Inhibition Activity of Durunavir Is Associated with the Acquisition of Resistance to Darunavir by HIV-1. *J Virol*. 85(19): 10079-10089, 2011.

22. Ghosh AK, Martyr CD, Steffey M, Wang YF, Agniswamy J, Amano M, Weber IT, **Mitsuya H**. Design of Substituted Bis-tetrahydrofuran (Bis-THF)-Derived Potent HIV-1 Protease Inhibitors, Protein-Ligand X-ray Structure, and Convenient Syntheses of Bis-THF and Substituted Bis-THF Ligands. *ACS Med. Chem. Lett.* 2(4): 298–302, 2011.
23. Ide K, Aoki M, Amano M, Koh Y, Yedidi RS, Das D, Leschenko S, Chapsal B, Ghosh AK, **Mitsuya H**. Novel HIV-1 protease inhibitors (PIs) containing a bicyclic P2 functional moiety, tetrahydropyrano-tetrahydrofuran, that are potent against multi-PI-resistant HIV-1 variants. *Antimicrob Agents Chemother.* 55(4): 1717-1727, 2011.
24. Ghosh AK, Chapsal BD, Baldrige A, Steffey MP, Walters DE, Koh Y, Amano M, **Mitsuya H**. Design and Synthesis of Potent HIV-1 Protease Inhibitors Incorporating Hexahydrofuropyranol -Derived High Affinity P2 Ligands: Structure-Activity Studies and Biological Evaluation. *J. Med. Chem.* 54(2): 622-634, 2011.

[特許取得]

(1) The Name of the Patent: Fitness assay and associated methods

Date of Issuance: December 30, 2008

US Patent Number: 7,470,506

Erickson; John W. (Frederick, MD), Gulnik; Sergei V. (Frederick, MD), **Mitsuya; Hiroaki** (Chevy Chase, MD), Ghosh; Arun K. (River Forest, IL)

Assignee: The United States of America as represented by the Department of Health and Human Services (Washington, DC) and Board of Trustees of the University of Illinois.

Appl. No.: 09/720,276

Filed: June 23, 1999

PCT Filed: June 23, 1999

PCT No.: PCT/US99/14119

371(c)(1),(2),(4) Date: March 07, 2001

PCT Pub. No.: WO99/67417

PCT Pub. Date: December 29, 1999

(2) The Name of the Patent: 4'-C-substituted-2-haloadenosine derivative

Date of Issuance: March 4, 2008

US Patent Number: 7,470,506

Erickson; Satoru Kohgo, Kashima-gun (JP); Hiroshi Ohruai, Sendai (JP); Eiichi Kodama, Kyoto (JP); Masao Matsuoka, Otsu (JP); **Hiroaki Mitsuya**, Kumamoto (JP)

Assignee: Yamasa Corporation, Chiba (JP)

Appl. No.: 11/087,588

(3) The Name of the Patent: 4'-C-ethynyl purine nucleoside compounds

Date of Issuance: December 25, 2001

US Patent Number: 6,333,315 B1

Erickson; Hiroshi Ohruai (Sendai), Eiichi Kodama (Kyoto), Satoru Kohgo (Sendai), **Hiroaki Mitsuy**

(**Kumamoto**), Masao Matsuoka (Otsu), Kenji Kitano (Choshi)

Assignee: Yamasa Corporation, Chiba (JP)

Appl. No.: 09/570,042

(4) The Name of the Patent: CCR5 modulators for treating HIV

USPTO Application No.: 61/315,669

Arun K. Ghosh (West Lafayette, IN), **Hiroaki Mitsuya** (Chevy Chase, MD)

Assignee: PurdueResearch Foundation

PCT Filed: March 18, 2011

(5) The Name of the Patent: Methods and Compositions for Treating HIV Infections

USPTO Application No.: 60/866,786

Arun K. Ghosh (West Lafayette; US); **Hiroaki Mitsuya** (Kumamoto JP); Yasuhiro Koh (Kumamoto, JP).

Assignee: PurdueResearch Foundation

PCT Filed: November 21, 2006

小田切 優樹 (研究分担者)

1. Ishima Y, Kragh-Hansen U, Maruyama T, **Otagiri M**. Poly-S-Nitrosated albumin as a safe and effective multifunctional antitumor agent: characterization, biochemistry and possible future therapeutic applications. *BioMed Research International* 2013 *in press*
2. Watanabe H, Sakaguchi Y, Sugimoto R, Kaneko KI, Iwata H, Kotani S, Nakajima M, Ishima Y, **Otagiri M**, Maruyama T. Human organic anion transporters function as a high-capacity transporter for p-cresyl sulfate, a uremic toxin. *Clin Exp Nephrol*. 2013 *in press*.
3. Chuang VT, **Otagiri M**. Photoaffinity labeling of plasma proteins. *Molecules*. 8:13831-13859, 2013
4. Taguchi K, Jono H, Kugimiya-Taguchi T, Nagao S, Su Y, Yamasaki K, Mizuguchi M, Maruyama T, Ando Y, **Otagiri M**. Effect of albumin on transthyretin and amyloidogenic transthyretin Val30Met disposition and tissue deposition in familial amyloidotic polyneuropathy. *Life Sci*. 26:1017-1022, 2013
5. Taguchi K, Ujihira H, Watanabe H, Fujiyama A, Doi M, Takeoka S, Ikeda Y, Handa M, **Otagiri M**, Maruyama T. Pharmacokinetic study of adenosine diphosphate-encapsulated liposomes coated with fibrinogen γ -chain dodecapeptide as a synthetic platelet substitute in an anticancer drug-induced thrombocytopenia rat model. *J Pharm Sci*. 102:3852-3859, 2013
6. Nishijima M, Kato H, Fukuhara G, Yang C, Mori T, Maruyama T, **Otagiri M**, Inoue Y. Photochirogenesis with mutant human serum albumins: enantiodifferentiating photocyclodimerization of 2-anthracenecarboxylate. *Chem Commun (Camb)*. 2013 Aug 28;49(67):7433-5. doi: 10.1039/c3cc42656d. PubMed PMID: 23862178.
7. Taguchi K, Ujihira H, Ogaki S, Watanabe H, Fujiyama A, Doi M, Okamura Y, Takeoka S, Ikeda Y, Handa M, **Otagiri M**, Maruyama T. Pharmacokinetic study of the structural components of adenosine diphosphate-encapsulated liposomes coated with fibrinogen γ -chain dodecapeptide as a synthetic platelet substitute. *Drug Metab Dispos*. 41:1584-1591, 2013
8. Yamasaki K, Chuang VT, Maruyama T, **Otagiri M**. Albumin-drug interaction and its clinical implication.

- Biochim Biophys Acta*. 1830:5435-5443, 2013
9. Anraku M, Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M. Redox properties of serum albumin. *Biochim Biophys Acta*. 1830:5465-5472, 2013
 10. Tanaka R, Watanabe H, Kodama A, Chuang VT, Ishima Y, Hamasaki K, Tanaka K, Mizushima T, **Otagiri M**, Maruyama T. Long-acting human serum albumin-thioredoxin fusion protein suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis progression. *J Pharmacol Exp Ther*. 345:271-283, 2013
 11. Ishima Y, Shinagawa T, Yoneshige S, Kragh-Hansen U, Ohya Y, Inomata Y, Kai T, **Otagiri M**, Maruyama T. UW solution improved with high anti-apoptotic activity by S-nitrosated human serum albumin. *Nitric Oxide*. 30:36-42, 2013
 12. Minomo A, Ishima Y, Chuang VT, Suwa Y, Kragh-Hansen U, Narisoko T, Morioka H, Maruyama T, **Otagiri M**. Albumin domain II mutant with high bilirubin binding affinity has a great potential as serum bilirubin excretion enhancer for hyperbilirubinemia treatment. *Biochim Biophys Acta*. 1830:2917-2923, 2013
 13. 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, Maruyama T. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase. *Kidney Int*. 83:582-592, 2013
 14. Nishi K, Kobayashi M, Nishii R, Shikano N, Takamura N, Kuga N, Yamasaki K, Nagamachi S, Tamura S, Otagiri M, Kawai K. Pharmacokinetic alteration of (99m)Tc-MAG3 using serum protein binding displacement method. *Nucl Med Biol*. 40:366-370, 2013
 15. 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*. 83, 582-92, 2013
 16. 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*. 83, 446-54, 2013
 17. 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*. 41, 141-48, 2013
 18. 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 α -1-acid glycoprotein kills drug-resistant bacteria and aids survival in sepsis. *FASEB J*. 27, 391-98, 2013
 19. 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
 20. 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
21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. 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
 25. 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
 26. 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
 27. 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
 28. 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
 29. 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
 30. 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 β -chain on plasma membranes in the uptake of human AGP by liver parenchymal cells. *J Pharm Sci.* 101: 1607-15, 2012
 31. Nishi K, Komori H, Kikuchi M, Uehara N, Fukunaga N, Matsumoto K, Watanabe H, Nakajou K, Misumi S, Suenaga A, Maruyama T, **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

- β -chain on mouse liver parenchymal cells. *J Pharm Sci.* 101(4):1599-606, 2012.
32. Nishi K, Ono T, Nakamura T, Fukunaga N, Izumi M, Watanabe H, Suenaga A, Maruyama T, Yamagata Y, Curry S, **Otagiri M**. Structural insights into differences in drug-binding selectivity between two forms of human alpha1-acid glycoprotein genetic variants, the A and F1*S forms. *J Biol Chem.* 286(16):14427-34, 2011.
33. Taguchi K, Miyasato M, Watanabe H, Sakai H, Tsuchida E, Horinouchi H, Kobayashi K, Maruyama T, **Otagiri M**. Alteration in the pharmacokinetics of hemoglobin-vesicles in a rat model of chronic liver cirrhosis is associated with Kupffer cell phagocyte activity. *J Pharm Sci.* 100(2):775-83, 2011.

田中 康博 (研究分担者)

1. Shimbo T, Suzuki T, Takahashi O and **Tanaka Y**. Use of clinical practice guidelines by physicians in Japan. ISPOR 16th Annual European Congress, 5 November, 2013, Dublin
2. Shimbo T, Suzuki T, Takahashi O and **Tanaka Y**. Use of clinical practice guidelines by physicians in Japan. *Value Health* 16: A485, 2013

榎本 信幸 (研究分担者)

1. Tsuchiya K, Asahina Y, Matsuda S, Muraoka M, Nakata T, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, **Enomoto N**, Izumi N. Changes in plasma vascular endothelial growth factor at 8 weeks after sorafenib administration as predictors of survival for advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2013 Oct 7. DOI: 10.1002/cncr.28384
2. Miura M, Maekawa S, Takano S, Komatsu N, Tatsumi A, Asakawa Y, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, **Enomoto N**. Deep-Sequencing Analysis of the Association between the Quasispecies Nature of the Hepatitis C Virus Core Region and Disease Progression. *J Virol.* 87, 12541-51, 2013 Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, **Enomoto N**, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. Genetic variation near interleukin 28B and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* DOI:10.1007/s00535-013-0858-2
3. Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, **Enomoto N**, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 58, 1253-62, 2013
4. 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- λ 3) and IFN- α synergistically inhibit HCV replication. *J Viral Hepat.* 20, 281-9, 2013
5. Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, **Enomoto N**, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. Model incorporating the

- ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol.* 85, 449-58, 2013
6. 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.* 43, 865-75, 2013
 7. 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.* 7, e48685, 2012
 8. 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.* 56, 1611-21, 2012
 9. 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 *Alloeocomatella polycladia*. *Mar Drugs.* 10, 744-61, 2012
 10. 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.* 84, 1360-8, 2012
 11. Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, **Enomoto N**, Nitta S, Sakamoto N, Izumi N. Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in interleukin 28B with antiviral response. *Hepatology.* 55, 20-9, 2012. doi: 10.1002/hep.24623. Epub 2011 Nov 29. PubMed PMID: 21898478.

原口 一広 (研究分担者)

1. Kubota, Y.; Kaneda, Y.; **Haraguch, K.** Abe, H.; Shuto, S. J.; Hamasaki, T.; Baba, M.; Tanaka, H. "Synthesis of Novel 4'-C-Methyl-1',3'-dioxolane pyrimidine nucleosides and evaluation of its anti-HIV-1 activity", *Tetrahedron*, 69, 10884-10892, 2013.
2. Duraffour, S.; Drillien, R.; **Haraguch, K.** Balzarini, J.; van den Oord, J. J.; Andrei, G.; Snoeck, R. "KAY-2-41, a novel nucleoside analogue inhibitor of orthopoxviruses in vitro and in vivo", *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, 58, in press..
3. 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.
4. **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*, 19, 1880-97, 2012
 5. **Haraguchi K**, Shimada, H, Kimura K, Akutsu G, Tanaka H, Abe H, Hamasaki T, Baba M, Gullen EA, Dutschman GE, Cheng Y-C, Balzarini Y. Synthesis of 4'-Ethyne-2'-deoxy-4'-thioribonucleosides and discovery of a highly potent and less toxic NRTI. *ACS Med. Chem. Lett.* 2, 692-697, 2011
 6. **Haraguchi K**, Horii C, Yoshimura Y, Ariga F, Tadokoro A, Tanaka H. An access to the β -anomer of 4'-thio-C-ribonucleosides: hydrogoration of 1-C-Aryl- or 1-C-hetereoaryl-4-thiofuranoid glycols and its regiochemical outcome. *J. Org. Chem.* 76, 8658-8669, 2011,
 7. Kubota Y, Ehara M, **Haraguchi K**, Tanaka, H. Phenylsulfanylation of 3',4'-unsaturated adenosine employing thiophenol-*N*-iodosuccinimide leads to 4'-phenylsulfanylcordycepin: synthesis of 4'-substituted cordycepins on the basis of substitution of the phenylsulfanyl leaving group. *J. Org. Chem.* 76, 8710-8717, 2011

児玉 栄一 (研究分担者)

1. Kazuki Izumi, Kumi Kawaji, Fusako Miyamoto, Kazuki Shimane, Kazuya Shimura, Yasuko Sakagami, Toshio Hattori, Kentaro Watanabe, Shinya Oishi, Nobutaka Fujii, Masao Matsuoka, Mitsuo Kaku, Stefan G. Sarafianos, and **Eiichi N. Kodama**. Mechanism of Resistance to S138A Substituted Enfuvirtide and its Application to Peptide Design. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 45, 908-915, 2013.
2. Kazuki Shimane, Kumi Kawaji, Fusako Miyamoto, Shinya Oishi, Kentaro Watanabe, Yasuko Sakagami, Nobutaka Fujii, Kazuya Shimura, Masao Matsuoka, Mitsuo Kaku, Stefan Sarafianos, and **Eiichi Kodama**. HIV-1 resistance mechanism to an electrostatically constrained peptide fusion inhibitor that is active against T-20-resistant strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57, 4035-4038, 2013
3. Eleftherios Michailidis, Emily M Ryan, Atsuko Hachiya, Karen Kirby, Bruno Marchand, Maxwell D Leslie, Andrew D Huber, Yee T Ong, Jacob C Jackson, Kamalendra Singh, **Eiichi N Kodama**, Hiroaki Mitsuya, Michael A Parniak, and Stefan G Sarafianos. Hypersusceptibility Mechanism of Tenofovir-Resistant HIV to EFdA. *Retrovirology* 10, 65 doi:10.1186/1742-4690-10-65, 2013
4. Atsuko Hachiya, Aaron Reeve, Bruno Marchand, Eleftherios Michailidis, Yee Ong, Karen Kirby, Maxwell Leslie, Shinichi Oka, **Eiichi Kodama**, Lisa Rohan, Hiroaki Mitsuya, Michael Parniak, and Stefan Sarafianos. Evaluation of combinations of 4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxyadenosine with clinically used antiretroviral drugs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57, 4554-4558, 2013.
5. Kirby KA, Michailidis E, Fetterly TL, Steinbach MA, Singh K, Marchand B, Leslie MD, Hagedorn AN, **Kodama EN**, Marquez VE, Hughes SH, Mitsuya H, Parniak MA, Sarafianos SG. Effects of substitutions at the 4' and 2' positions on the bioactivity of 4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxyadenosine.

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57, 6254-64, 2013.
6. Fusako Miyamoto and Eiichi N Kodama. Development of small molecule HIV-1 fusion inhibitors: linking Biology to Chemistry. *Current Pharmaceutical Design*, 19, 1827-34, 2013
 7. Kenji Maeda, Darshan V Desai, Manabu Aoki, Hiroto Nakata, Eiichi N Kodama, Hiroaki Mitsuya. Delayed emergence of HIV-1 variants resistant to 4'-ethynyl-2'-deoxyadenosine: comparative sequential passage study with lamivudine, tenofovir, emtricitabine and BMS-986001. *Antiviral Therapy* in press 2013. doi: 10.3851/IMP2697
 8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. oNdongwe TP, Adedeji AO, Michailidis E, Ong YT, Hachiya A, Marchand B, Ryan EM, Rai DK, Kirby KA, Whatley AS, Burke DH, Johnson M, Ding S, Zheng YM, Liu SL, Kodama E, et al. Biochemical, inhibition, and inhibitor resistance studies of xenotropic murine leukemia virus-related virus reverse transcriptase. *Nucleic Acids Res* 40, 345-359, 2012.
 12. Hachiya A, Kodama EN, et al. K70Q adds high-level tenofovir resistance to "Q151M complex" HIV reverse transcriptase through the enhanced discrimination mechanism. *PLoS One* 6, e16242, 2011.

田中 靖人 (研究分担者)

1. Elkady A, Aboufotuh S, Ali EM, Sayed D, Abdel-Aziz NM, Ali AM, Murakami S, Iijima S, Tanaka Y. Incidence and characteristics of HBV reactivation in hematological malignant patients in south Egypt. *World J Gastroenterol*. 19, 6214-20, 2013. doi: 10.3748/wjg.v19.i37.6214. PMID: 24115819
2. Shinkai N, Matsuura K, Sugauchi F, Watanabe T, Murakami S, Iio E, Ogawa S, Nojiri S, Joh T, Tanaka Y. Application of a newly developed high-sensitivity HBsAg chemiluminescent enzyme immunoassay for hepatitis B patients with HBsAg seroclearance. *J Clin Microbiol*. 51, 3484-91, 2013. doi: 10.1128/JCM.00726-13. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23946517
3. Matsui T, Kang JH, Nojima M, Tomonari A, Aoki H, Yamazaki H, Yane K, Tsuji K, Andoh S, Andoh S, Sakai H, Maemori M, Maguchi H, Tanaka Y. Reactivation of hepatitis B virus in patients with undetectable HBsAg undergoing chemotherapy for malignant lymphoma or multiple myeloma. *J Med Virol*. 85, 1900-6, 2013. doi: 10.1002/jmv.23694. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23926082

4. Kusumoto S, **Tanaka Y**, Mizokami M, Ueda R. Is Antiviral Prophylaxis Necessary to Prevent Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in Patients With HBV-Resolved Infection Receiving Rituximab-Containing Chemotherapy? *J Clin Oncol*. 2013 in press.
5. Okamoto Y, Shinjo K, Shimizu Y, Sano T, Yamao K, Gao W, Fujii M, Osada H, Sekido Y, Murakami S, **Tanaka Y**, Joh T, Sato S, Takahashi S, Wakita T, Zhu J, Issa JP, Kondo Y. Hepatitis Virus Infection Affects DNA Methylation in Mice with Humanized Livers. *Gastroenterology*. 2013 in press.
6. Elkady A, Aboufotuh S, Ali EM, Sayed D, Abdel-Aziz NM, Ali AM, Murakami S, Iijima S, **Tanaka Y**. Incidence and characteristics of HBV reactivation in hematological malignant patients in south Egypt. *World J Gastroenterol*. 19, 6214-20, 2013
7. Trinks J, Sugiyama M, **Tanaka Y**, Kurbanov F, Benetucci J, Giménez E, Weissenbacher MC, Mizokami M, Oubiña JR. In vitro replication competence of a hepatitis B genotype D/A recombinant virus: dissimilar biological behaviour regarding its parental genotypes. *J Gen Virol*. 94, 2724-8, 2013.
8. Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Uchida N, Daito T, Kitamura K, Muramatsu M, Ohashi H, Kiyohara T, Suzuki R, Li J, Tong S, **Tanaka Y**, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor- α Trigger Restriction of Hepatitis B Virus Infection via a Cytidine Deaminase Activation-induced Cytidine Deaminase (AID). *J Biol Chem*. 288, 31715-27, 2013.
9. Shinkai N, Matsuura K, Sugauchi F, Watanabe T, Murakami S, Iio E, Ogawa S, Nojiri S, Joh T, **Tanaka Y**. Application of a newly developed high-sensitivity HBsAg chemiluminescent enzyme immunoassay for hepatitis B patients with HBsAg seroclearance. *J Clin Microbiol*. 51, 3484-91, 2013
10. Matsui T, Kang JH, Nojima M, Tomonari A, Aoki H, Yamazaki H, Yane K, Tsuji K, Andoh S, Andoh S, Sakai H, Maemori M, Maguchi H, **Tanaka Y**. Reactivation of hepatitis B virus in patients with undetectable HBsAg undergoing chemotherapy for malignant lymphoma or multiple myeloma. *J Med Virol*. 85, 1900-62013, 2013.
11. Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsunami H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, **Tanaka Y**, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; the Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology*. 2013 in press.
12. Wong DK, Watanabe T, **Tanaka Y**, Seto WK, Lee CK, Fung J, Lin CK, Huang FY, Lai CL, Yuen MF. Role of HLA-DP polymorphisms on chronicity and disease activity of hepatitis B infection in Southern Chinese. *PLoS One*. 8, e66920, 2013.
13. Khan A, Al Balwi MA, **Tanaka Y**, Hajeer A, Sanai FM, Al Abdulkarim I, Al Ayyar L, Badri M, Saudi D, Tamimi W, Mizokami M, Al Knawy B. Novel point mutations and mutational complexes in the enhancer II, core promoter and precore regions of hepatitis B virus genotype D1 associated with hepatocellular carcinoma in Saudi Arabia. *Int J Cancer*. 133, 2864-71, 2013.
14. Watanabe T, **Tanaka Y**. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulating systemic chemotherapy. *Hepatol Res*. 43, 113-21, 2013
15. 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.* 20, e27-e36, 2013.
16. Watanabe T, Sugauchi F, **Tanaka Y**, Matsuura K, Yatsuhashi 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- α in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. *Gut.* 10.1136, 2012
 17. 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.* 7, e44743, 2012.
 18. 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.* 413, 1796-9, 2012.
 19. 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.* 7, e39175, 2012.
 20. 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.* 13, 47, 2012.
 21. 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.* 7, e38241, 2012.
 22. 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.
 23. 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.* 142, 1468-75, 2012.
 24. 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.* 84, 587-95, 2012.
 25. **Tanaka Y**, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsuhashi H,

- Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet.* 20, 3507-16, 2011.
26. Sa-Nguanmoo P, **Tanaka Y**, Ratanakorn P, Sugiyama M, Murakami S, Payungporn S, Sommanustweechai A, Mizokami M, Poovorawan Y. Cross-species transmission of gibbon and orangutan hepatitis B virus to uPA/SCID mice with human hepatocytes. *Virus Res.* 158, 209-15, 2011.
27. Matsuura K, **Tanaka Y**, Kusakabe A, Hige S, Inoue J, Komatsu M, Kuramitsu T, Hirano K, Ohno T, Hasegawa I, Kobashi H, Hino K, Hiasa Y, Nomura H, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatol Res.* 41(6), 505-11, 2011
28. Sugauchi F, **Tanaka Y**, Kusumoto S, Matsuura K, Sugiyama M, Kurbanov F, Ueda R, Mizokami M. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. *J Med Virol.* 83, 412-8, 2011
29. Yuen MF, Ka-Ho Wong D, Lee CK, **Tanaka Y**, Allain JP, Fung J, Leung J, Lin CK, Sugiyama M, Sugauchi F, Mizokami M, Lai CL. Transmissibility of Hepatitis B Virus (HBV) Infection through Blood Transfusion from Blood Donors with Occult HBV Infection. *Clin Infect Dis.* 52, 624-32, 2011
30. Kusumoto S, **Tanaka Y**, Ueda R, Mizokami M. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol.* 46, 9-16, 2011

伊藤 俊之 (研究分担者)

1. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, **Itoh T**, Goda Y, Suda R, Yano H, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Uemura N. Increase in colonic diverticulosis and diverticular hemorrhage in an aging society: lessons from a 9-year colonoscopic study of 28,192 patients in Japan. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Dec 7. [Epub ahead of print]
2. 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.* 57, 435-9, 2012
3. Uemura M, Ishii N, **Itoh T**, Suzuki K, Fujita Y. Effects of carbon dioxide insufflation in esophageal endoscopic submucosal dissection. *Hepatogastroenterology*, 59, 734-7, 2012
4. 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.* 2011 Sep 8. [Epub ahead of print]

尾曲 克己

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.* 56, 99-106,

2012.

2. Fukuzawa K, **Omagari K**, Nakajima K, Nobusawa E, Tanaka S. Sialic acid recognition of the pandemic influenza 2009 H1N1 virus: binding mechanism between human receptor and influenza hemagglutinin. *Protein Pept Lett.*, 18, 530-9, 2011.

[産業財産権]

中村春木, 福西快文, 金在吉, 渡辺幸久, 三上義明, 窪田聡, **尾曲克己**, 巽理恵, 堀江将, 福田育夫
 “タンパク質などのモデリング、タンパク質・膜タンパク質などのシミュレーション、タンパク質
 -薬物ドッキング、in silico スクリーニングを行なうためのソフトウェア myPresto (旧称 : prestoX)
 version 4 2011/10.

安武 義晃 (研究分担者)

1. Yasutake Y, Kitagawa W, Hata M, Nishioka T, Ozaki T, Nishiyama M, Kuzuyama T, and Tamura T. Structure of the quinoline N-hydroxylating cytochrome P450 RauA, an essential enzyme that confers antibiotic activity on aurachin alkaloids. *FEBS Lett.*, in press., DOI: 10.1016/j.febslet.2013.11.016
2. Matsumoto Y, **Yasutake Y**, Takeda Y, Tamura T, Yokota A, and Wada M. Crystallization and preliminary X-ray diffraction studies of a novel enzyme, d-threo-3-hydroxyaspartate dehydratase, from *Delftia* sp. HT23. *Acta Crystallogr. Sect. F*, 69:1131-1134, 2013.
3. Yasutake Y, Nishioka T, Imoto N, and Tamura T. A single mutation at the ferredoxin binding site of P450 Vdh enables efficient biocatalytic production of 25-hydroxyvitamin D₃. *ChemBioChem*, 14, 2284-2291, 2013.
4. Kitagawa W, Ozaki T, Nishioka T, Yasutake Y, Hata M, Nishiyama M, Kuzuyama T, and Tamura T. Cloning and heterologous expression of the aurachin RE biosynthesis gene cluster afford a novel cytochrome P450 for quinoline N-hydroxylation. *ChemBioChem*, 14, 1085-1093, 2013.
5. 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
6. 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.
7. 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.
4. **Yasutake Y** and Tamura T. Efficient production of active form of vitamin D₃ by microbial conversion: comprehensive approach from the molecular to the cellular level. *Synthesiology*, 4, 222-229, 2011.
5. **Yasutake Y**, Ota H, Hino E, Sakasegawa S and Tamura T. Structures of *Burkholderia thailandensis* nucleoside kinase: implications for the catalytic mechanism and nucleoside selectivity. *Acta Crystallogr.*, D67, 945-956, 2011.

[産業財産権]

1. 「ビタミンD水酸化酵素の改良」

安武 義晃、田村 具博、西村 賢治、藤井 良和、有澤 章

特願 2009-274179 (H21/12/02)

2. 「グルコースデヒドロゲナーゼおよびその製造方法」

安武 義晃、田村 具博、西矢 芳昭

特願 2009-260394 (H21/11/13)

井本 修平 (研究分担者)

1. S. Hagihara, W.-C. Lin, S. Kusano, X.-G. Chao, T. Hori, **S. Imoto**, F. Nagatsugi. The crosslink formation of 2'-OMe oligonucleotide containing 2-amino-6-vinylpurine protects mRNA from miRNA-mediated silencing *ChemBioChem*. 14, 1427-1429, 2013
2. **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
3. 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
4. Nagatsugi F, **Imoto S**, Induced Cross-linking Reactions to Target Genes Using Modified Oligonucleotides. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 9, 2579-2585, 2011.

青木 学 (研究分担者)

1. Amano M, Tojo Y, Salcedo-Gómez PM, Campbell JR, Das D, **Aoki M**, Xu CX, Rao KV, Ghosh AK, Mitsuya H. GRL-0519, a novel oxatricyclic ligand-containing nonpeptidic HIV-1 protease inhibitor (PI), potently suppresses replication of a wide spectrum of multi-PI-resistant HIV-1 variants in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57, 2036-46, 2013
2. Yedidi RS, Maeda K, Fyvie WS, Steffey M, Davis DA, Palmer I, **Aoki M**, Kaufman JD, Stahl SJ, Garimella H, Das D, Wingfield PT, Ghosh AK, Mitsuya H. P2' Benzene Carboxylic Acid Moiety Is Associated with Decrease in Cellular Uptake: Evaluation of Novel Nonpeptidic HIV-1 Protease Inhibitors Containing P2 bis-Tetrahydrofuran Moiety. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57, 4920-7, 2013
3. Maeda K, Desai DV, **Aoki M**, Nakata H, Kodama EN, Mitsuya H. Delayed emergence of HIV-1 variants resistant to 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine: comparative sequential passage study with lamivudine, tenofovir, emtricitabine and BMS-986001. *Antiviral Therapy*. 2013 In press
4. **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.* 86, 13384-96, 2012.
5. Koh Y, **Aoki M**, Danish M, Aoki-Ogata H, Amano M, Das D, Shafer R, Ghosh AK, and Mitsuya H. Loss of darunavir's protease dimerization inhibition activity is associated with HIV-1 acquisition of resistance to darunavir. *J Virol.* 85, 10079-89, 2011.
6. Ide K, **Aoki M**, Amano M, Koh Y, Yedidi RS, Das D, Leschenko S, Chapsal B, Ghosh AK, Mitsuya H.