

[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) (平成 26 年度、英文論文のみ)

1. Masaru Enomoto, Wataru Kitagawa, **Yoshiaki Yasutake** and Hiroki Shimizu. Total synthesis of aurachins C, D and L, and a structurally simplified analog of aurachin C. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **78**(8), 1324-1327 (2014).

[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)

## VIII. (3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。

(概要図1)

コムギ無細胞発現系による蛋白質発現の確認

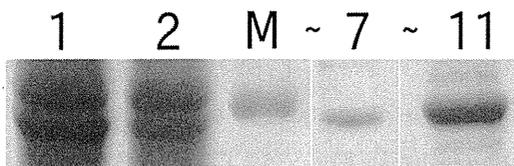
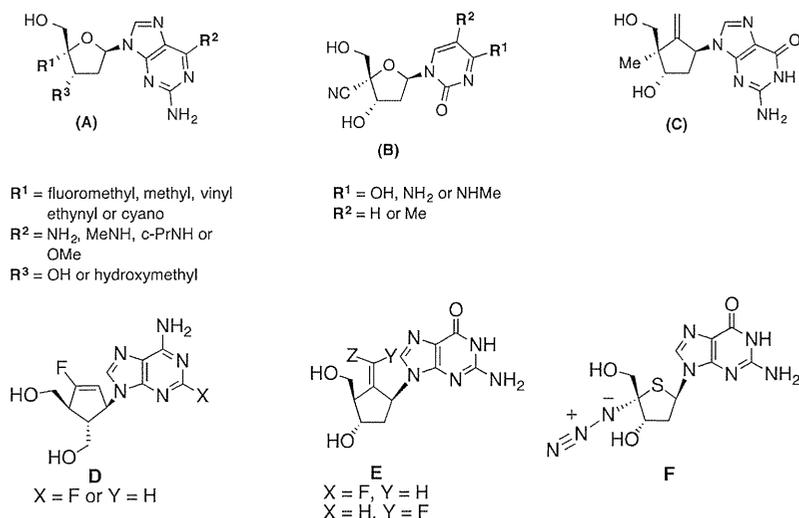


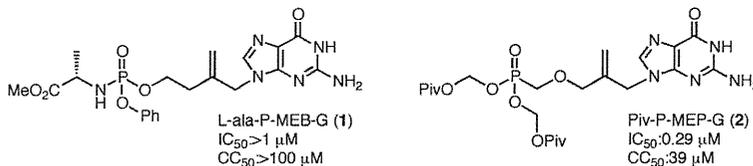
図1: 蛋白質の発現精製。反応産物を SDS-PAGE に供した。1: 反応産物, 2: 素抽出, 7: 精製産物, 11: 精製産物濃縮。M: マーカー

(概要図2)

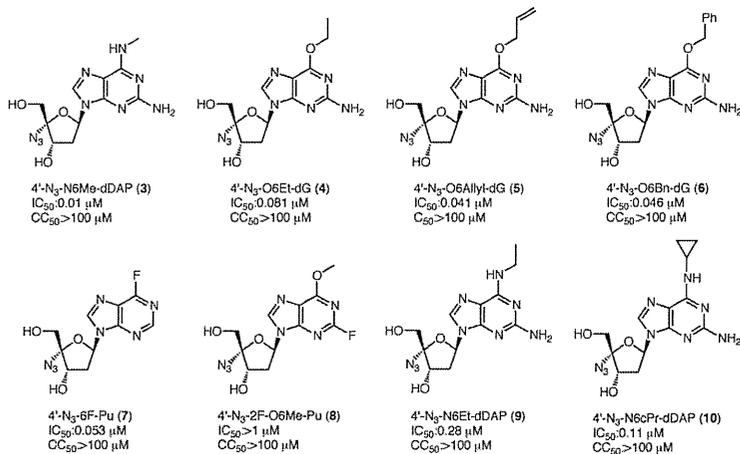


(概要図3)

A.



B.



## ●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Ⅶ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)

National Center for Global Health and Medicine

第3回 Hep-B 創薬プロジェクト  
研究発表会 January 27, 2015



## 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

国立大学法人 熊本大学  
血液内科学・膠原病内科学・感染免疫診療部  
満屋 裕明

## CONCLUSIONS -1

11の新規核酸誘導体グループを新規に合成

1. 4'-Substituted purine 2'-deoxynucleosides
2. 4'-Substituted 6-alkyl purine 2'-deoxynucleosides
3. 4'-Cyano pyrimidine 2'-deoxynucleosides
4. Cyclopropylvinyl nucleosides
5. 4'-Modified L-nucleosides
6. Fluoroentecavir
7. Entecavir derivatives
8. 3'-Modified bis-hydroxymethyl-cyclopent-nyl-adenines
9. Acyclic nucleosides
10. 4'-Azido-2'-deoxypurines
11. 4'-Azido-2'-deoxy-4'-thiopurines

## CONCLUSIONS -2

- 200余種類の新規ヌクレオシド誘導体をデザイン、合成等して、抗HIV・HBV活性を評価、26種にHBV増殖抑制活性を確認 (EC<sub>50</sub>: 0.4-40 nM)、CAAdとCdGが強力なHBV<sub>ETV<sup>R</sup></sub>複製抑制能を確認。
- HBV感染ヒト肝移植キメラマウスでX個の化合物の活性を定量、CAAd/CdGにHBV<sup>WT</sup>及びHBV<sub>ETV<sup>R</sup></sub>に対する強力な活性を確認したが、細胞毒性が課題。

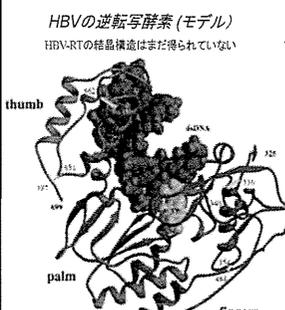
## CONCLUSIONS -3

- ddAやddl等のプリン誘導体は酸に不安定で、経口投与時の胃酸で分解される。4' CN置換誘導体は酸性条件下 (pH 1) でも安定であることを明らかにした。
- HBV-polの一部削除産物を種々作成、可溶性関連領域を特定。Polの安定産生につながると思われるεRNA発現系とpol各ドメインのbaculovirus発現・無細胞翻訳発現系を構築、HIV-RT<sup>Q151M</sup>を作成、結晶解析に成功。

## HIV (レトロウイルス)とHBV (ヘパドナウイルス) の逆転写酵素(RT)活性部位は互いに類似

HBVの逆転写酵素 (モデル)  
HBV-RTの結晶構造はまだ得られていない

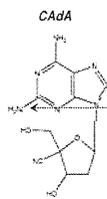
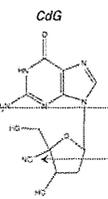
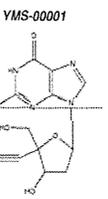
アミノ酸配列のホモロジーでみる限り、HBV-RTに最も近いものは HIV-RT と MuLV-RT だが、配列の相同性は25%に満たない。しかし、機能的に重要なアミノ酸残基は両者間で良く保たれているところがある



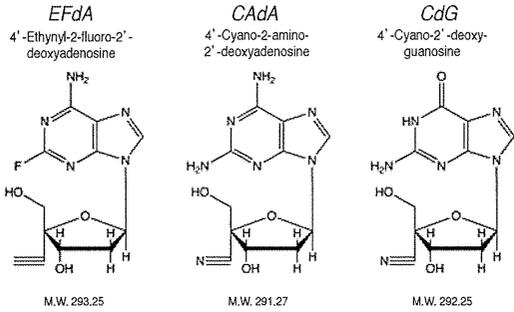
RT	22	CGYQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-159	CGYQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	21	STYQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-158	STYQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	33	NYKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-157	NYKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	71	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-156	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	40	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-155	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	22	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-154	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	15	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-153	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	16	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-152	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	17	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-151	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	18	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-150	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	19	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-149	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	20	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-148	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	21	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-147	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	22	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-146	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	23	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-145	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	24	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-144	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	25	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-143	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	26	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-142	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	27	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-141	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	28	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-140	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	29	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-139	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	30	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-138	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	31	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-137	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	32	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-136	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	33	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-135	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	34	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-134	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	35	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-133	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	36	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-132	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	37	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-131	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	38	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-130	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	39	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-129	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	40	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-128	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	41	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-127	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	42	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-126	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	43	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-125	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	44	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-124	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	45	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-123	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	46	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-122	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	47	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-121	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	48	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-120	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	49	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-119	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	50	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-118	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	51	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-117	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	52	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-116	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	53	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-115	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	54	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-114	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	55	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-113	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	56	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-112	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	57	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-111	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	58	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-110	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	59	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-109	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	60	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-108	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	61	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-107	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	62	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-106	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	63	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-105	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	64	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-104	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	65	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-103	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	66	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-102	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	67	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-101	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	68	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-100	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	69	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-99	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	70	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-98	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	71	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-97	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	72	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-96	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	73	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-95	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	74	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-94	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	75	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-93	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	76	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-92	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	77	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-91	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	78	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-90	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	79	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-89	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	80	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-88	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	81	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-87	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	82	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-86	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	83	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-85	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	84	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-84	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	85	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-83	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	86	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-82	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	87	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-81	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	88	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-80	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	89	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-79	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	90	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-78	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	91	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-77	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	92	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-76	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	93	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-75	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	94	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-74	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	95	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-73	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	96	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-72	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	97	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-71	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	98	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-70	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	99	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-69	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ
RT	100	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ	RT-68	MLKQKQ	PKKPLK	MLKQKQ	IKKQKQ

Data by Sarafianos/Arnold

## 最も強力な抗HIV活性を有するEFdA\*誘導体での抗HBV活性の構造・活性相関

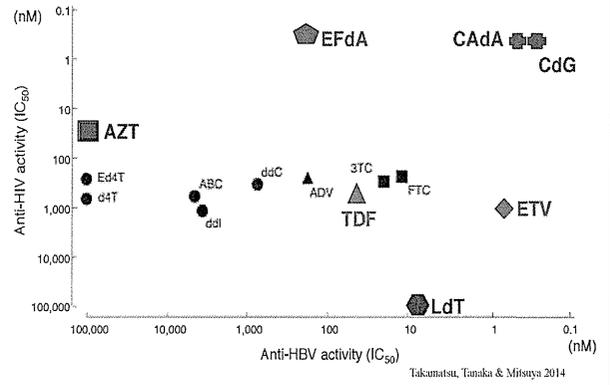
CAAd	CdG	YMS-0001	YMS-3076	EFdA*
				

## Structures of EFdA, CAdA & CdG



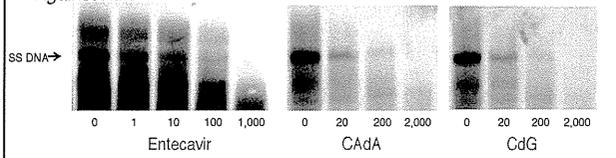
## CAdA & CdG Block Both HIV & HBV

ETV Potently Blocks HBV But Not HIV, While EFdA Potently Blocks Only HIV

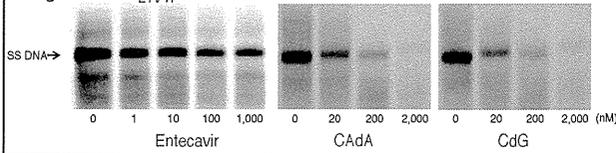


## CAdA & CdG Block HBV<sup>WT</sup> & HBV<sup>ETV-R</sup> L180M/S202G/M204V Production

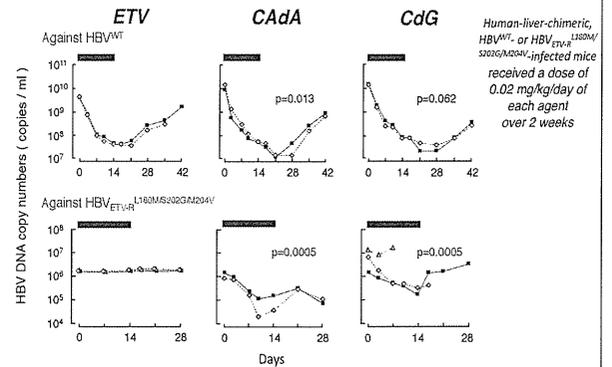
Against HBV<sup>WT</sup>



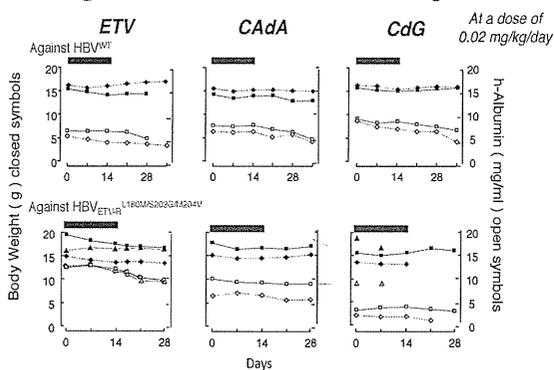
Against HBV<sup>ETV-R</sup> L180M/S202G/M204V



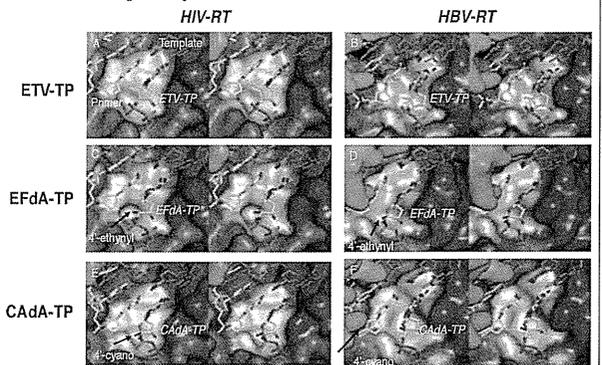
## ETV Fails to Reduce HBV<sup>ETV-R</sup>, While CAdA & CdG Significantly Reduce HBV<sup>ETV-R</sup>



## No Changes in Body Weights or h-Albumin Levels Among ETV-, CAdA- & CdG-receiving Mice

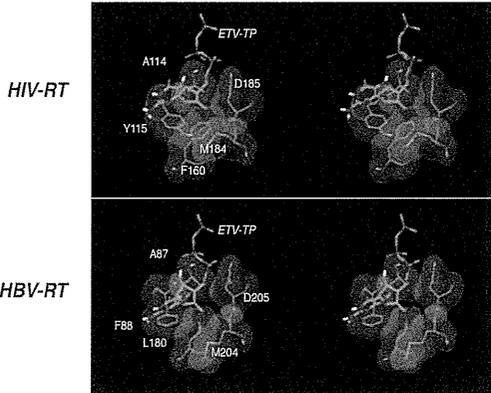


## Interactions of ETV-TP, EFdA-TP & CAdA-TP with the Hydrophobic Pocket of HIV- & HBV-RT

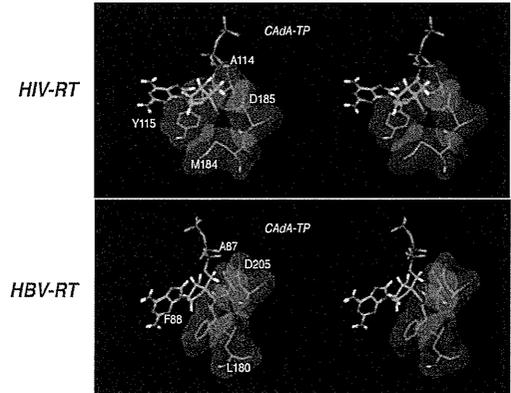


Sarafianos, Das & Mitsuya. 2014

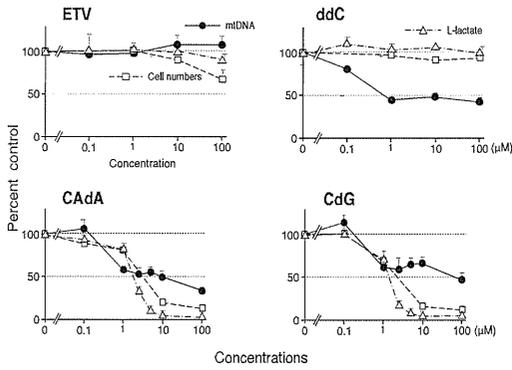
### Interactions of ETV-TP with the hydrophobic pocket of HIV-1-RT & HBV-RT



### Interactions of CAAdA-TP with the hydrophobic pocket of HIV-1-RT & HBV-RT

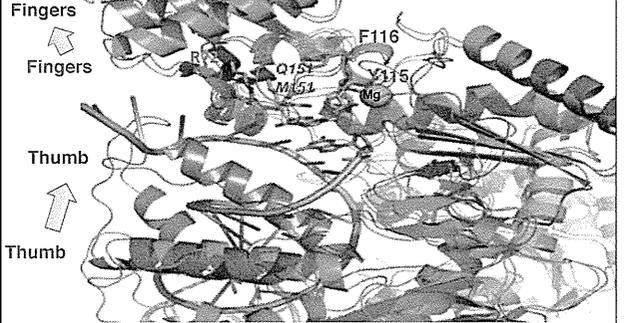


### CAAdA & CdG Exert Cytotoxicity at High Concentrations



### HIV-RT活性中心部位のGln (Q<sup>151</sup>) をHBVに特有のMet (M<sup>151</sup>) に変換すると活性中心部位の構造が大きく変化する

(Yasutake et al. 2015 Unpublished)



### 工程表(研究代表者 満屋 裕明)

24年度に実施すべき事項	25年度に実施すべき事項	26年度に実施すべき事項	27年度に実施すべき事項	28年度に実施すべき事項
	抗HBV活性化化合物(ヌクレオチド誘導体等)のデザイン・合成			
	70%/100%			
	新規のハイスループットin vitroアッセイ系の構築			
	70%/100%			
	HBV RTを結晶化し、活性部位の微細構造の解明			
	10%/100%			
			小動物を用いた体内動態評価	
			PK/PD解析とフォーミュレーション	
			長鎖化合物のGLP-GMP大量合成	
			HBV感染小動物モデルでの抗HBV活性	
			(薬に反応した) 発長試験等の安全性試験	
			専出・ライセンス	
			第I相臨床試験	
			第IIa相臨床試験	

### 利益相反の有無 (H26年度)

本プロジェクトの推進で報告すべき利益相反はありません

### 他の研究班への参加状況

なし

### 他の研究班との合同研究班会議開催

児島聡一 創薬研究班と2回目の合同研究発表・勉強会開催 (10.13.13@東京)

## 平成 26 年度 肝炎等克服実用化研究事業 B型肝炎創薬実用化等研究事業『成果概要』

研究課題: 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

課題番号 : H24-B創-肝炎-一般-003

予定期間 : H24 年度から H28 年度まで

研究代表者 : 小嶋 聡一

所属研究機関、部局: 独立行政法人 理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター

職名 : 特別ユニットリーダー

委託費(決定額): 1 年目 390,000,000 円 2 年目 268,000,000 円 3 年目 270,000,000 円  
計 928,000,000 円

### I. 研究の意義

- (1) HBV 治療は核酸アナログが中心だが、HBV 完全排除は望めず飲み続ける必要あり。肝硬変・肝癌へ至る長い病悩期間のため生活は制限、多大な医療費を要す。HBV 感染の根絶、発症予防は急務。特に非核酸アナログ薬、cccDNA 消去剤の開発が望まれる。
- (2) 肝炎の治療は近年目覚ましい進歩を遂げているが、HBV 患者でもウイルスを抑えた患者から肝癌になる患者は絶えず、その予後を決定する因子が肝硬変と言われている。
- (3) 劇症肝炎では半数以上の患者が死亡に至り、早期診断はもとより新たな治療薬が必要。

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 3 年後に有望な非核酸アナログ抗ウイルス薬候補、並びに付随病態改善薬候補の計 3 つ以上について前臨床試験を開始、製薬会社に提供することを目的。
- (2) HBV の生活環の他ステップに効く薬剤を見出し相加相乗的な抗 HBV 効果獲得、cccDNA 標的根絶的効果・核酸アナログ製剤耐性ウイルスに対する効果が期待できる薬剤開発。
- (3) HBV に付随する肝線維化や劇症肝炎治療薬は上記 I (2)、(3) の患者のためになると期待。

### III. 3 年間の研究成果

・研究代表者 研究分担者・協力者を総括、

- (1) スプリットルシフェラーゼ利用カプシド(コアタンパク質 HBc 2量体)形成阻害(CFI)ハイスループットスクリーニングで NPDepo 理研天然化合物バンク、東大化合物バンク、市販化合物ライブラリー 計 20 万化合物から抗ウイルス活性示す 4 化合物獲得。最も有望な IsoPhthalic diAmide 誘導体(CFI-IPA)創製。急性毒性無確認、ヒト肝細胞移植 TK-NOG キメラマウスにて薬効評価中。
- (2) 脇田班と連携し HBV 受容体 NTCP 発現抑制、抗ウイルス剤 RO41-5253 発見、NCTP 標的侵入阻害の有効性提示。田中班、上田班と連携し、疑似ウイルスバイオナノカプセル(BNC)を用いた NTCP 非依存侵入阻害剤スクリーニングより約 1 万化合物から NPD3824 始め低細胞毒性の NIEI (NTCP-independent Entry Inhibitor)抗ウイルス 2 ヒット化合物取得。構造活性相関研究開始。
- (3) IFN  $\alpha$  2 型受容体(IFNAR2)アゴニスト imidazonaphthyridine に cccDNA 形成阻害/消去能発見。類縁体 cccDNA Eliminator (CDE)合成。CDE3008 につき IFNAR2 細胞外ドメイン(ESD)と IFN  $\alpha$  の発現コンストラクトを構築、結晶化成功。構造活性相関研究ならびに IFNAR2 ECD との結合について生化学的解析・分子ドッキングシミュレーションを行い有益情報を得て in silico スクリーニング中。
- (4) 森屋班との連携研究により、HBV コアプロモーター転写活性阻害剤スクリーニングで約 7 千化合物から 8 ヒット化合物同定。脇田班との連携研究により RNaseH 阻害剤のスクリーニング開始。
- (5) 慢性 HBV 肝線維化予防・治療候補薬開発では、高活性低毒性 CMR46 (IC<sub>50</sub>:80nM)を得て、標的 TGF- $\beta$  LAP タンパクとのドッキングシミュレーション、共結晶化成功。ヒト肝細胞移植キメラマウス HBV 線維化田中モデルで薬効確認。理研創薬・医療技術基盤プロジェクトに引き継ぐ。
- (6) HBV 劇症肝炎茶山モデルへの核トランスグルタミナーゼ(TG2)による転写因子 Sp1 架橋・不活性化を阻害する phenosafranin を NPDepo 約 3 万化合物から得て構造活性相関研究中。

研究分担者(小川健司)

(1) HBc 二量体形成可視化高速評価系を用いた CFI 化合物探索実施。HBV 逆転写を可視化・数値化する新システム構築と化合物の評価。エンテカビル耐性変異型疑似ゲノム複製阻害評価。

・研究分担者(平野秀典)

(1) 分子ドッキングを用いて CDE 化合物の IFNAR2 結合部位・結合様式予測。京コンピュータを用い、CDE 様機能化合物探索。TGF- $\beta$  活性化阻害候補化合物の結合部位および結合様式予測。

・研究分担者(白水美香子)

(1) CFI 化合物探索準備として、動的光散乱・ゲル濾過の結果から2量体化とカプシド形成能有すコアタンパク質を無細胞合成系で調製。NMR により LAP-CMR46 相互作用確認。複合体結晶化。

・研究分担者(掛谷秀昭)

(1) イミダゾ[1,2-a][1,8]ナフチリジン骨格含有 CDE3008 が PXB 細胞で抗 HBV 活性発揮を見出。同骨格を創薬テンプレートとして、化学構造多様性を指向した合成経路確立。溶解性等を向上新規 CDE 化合物群創製。標的タンパク質との相互作用解析に適した分子プローブ創製研究を行った。

・研究分担者(吾郷日出夫)

(1) CDE 化合物の構造最適化、リード探索に構造基盤を与える際に必要となる IFNAR2 細胞外ドメインと I 型 IFN の高発現系構築。CDE 化合物と IFNAR2 の親和性を *in vitro* で評価。

・研究分担者(松浦知和)

(1) 患者血清よりラミブジン/エンテカビル耐性ウイルス産生細胞 EB-HBJ6 株樹立。

(2) IFNAR 発現誘導能を有する非環式レチノイドによる IFN 抗 HBV 作用増強効果確認。

(3) ヒト細胞の移植性を高めた超免疫不全 TK-NOG マウス導入。ヒト肝細胞移植キメラマウス作製。HBV 感染患者血清を尾静脈より注入し、HBV 感染を成立させ、CFI-IPA 化合物投与実験中。

・研究分担者(名越澄子)

(1) HBV 感染 122 例血液収集・データベース構築。エンテカビル治療不良例/良好例の背景因子解明。

・研究分担者(鈴木治和)

(1) HBV 感染・増殖に関わる宿主遺伝子同定のためのトランスクリプトーム解析実施。候補遺伝子を取得するとともに CFI-IPA ならびに CDE の標的・作用機序解析中

・研究分担者(堂前直)

(1) HBV 感染のモディフィコーム解析で NTCP 関連リゾフォスファチジルコリンアセチル転移酵素アセチル化変化検出。CDE 化合物結合部位探索のため、部分的糖鎖 6 か所を含む IFN  $\alpha 2$  構造確認。

・研究分担者(金井好克)

(1) NTCP (SLC10A) の質量分析計を用いた絶対定量法開発。網羅的リン酸化プロテオミクスにより CFI-IPA ならびに CDE の標的・作用機序同定中。

・研究分担者(相崎英樹)

(1) 候補薬物の有効性評価のための細胞培養系およびヒト肝キメラマウスの技術提供。

(2) 非 NCTP 侵入細胞因子同定のため HBV mRNA 標的蛍光プローブ導入ヒト肝細胞開発。

・研究分担者(種村健太郎)

(1) CFI-IPA1106 の 0-1500 mg/kg 単回経口投与、CMR46 の 0-1000 mg/kg 単回経口投与で一般状態観察、病理解剖所見、肝機能影響評価において異常所見は検出されず。

・研究分担者(渡辺恭良)

(1) HBV 感染ヒト肝細胞キメラマウス、HBV トランスジェニックマウスで  $^{11}\text{C}$  標識 telbivudine PET イメージング試験実施。隔離環境で安全かつ繰り返し PET 試験可能実験システム構築。HBV 非侵襲的検出法開発のため  $^{18}\text{F}$  標識 Fluoropropoxyentecavir の標識前駆体合成成功。

#### IV. 今後考えられる新たな課題

(1) カプシド形成阻害抗ウイルス剤候補 CFI-IPA 化合物、田中班-上田班連携ウイルス侵入阻害抗ウイルス剤候補 NIEI 化合物、cccDNA 消去抗ウイルス剤候補 CDE 化合物の3種化合物については、  
a. 構造活性相関研究(含X線共結晶構造解析・SACLA)/合成展開/毒性評価を進め、網羅的解析も駆使して標的タンパク質(標的部位)同定、治療効果予測の試み。In vitro 抗 HBV 活性は PXB 細胞ならびに脇田班作製 NTCP 発現持続ウイルス産生株 HepG2-NTCP で評価。

- b.さらなる構造生物学的、in silico スクリーニングにより血中で安定な新規骨格リード化合物取得  
 c. In vivo での化合物の毒性試験、安全性評価および薬物動態・代謝物 ADMET 解析(含 PET)、投与経路、用量設定、キメラマウスを用いた安全性と薬効確認と DDS 検討  
 を平成27年度に進め、最適化後特許申請。パートナー探しを開始。平成 28 年度に薬効向上、薬物動態改善、毒性回避のため化学修飾を施し、前臨床試験を開始。実験用霊長類を用いた安全性評価後製薬会社に提供することを最終目的とする。
- (2) 脇田班連携 RNase H 阻害剤、森屋班連携転写阻害剤については、有望なヒット化合物を得次第、順次(1)に記載した次のステップに進める。27 年度に構造活性相関2次探索、合成展開、in silico 探索、構造解析によりリード候補化合物を得てキメラマウスで薬効評価。28 年度に毒性評価と構造活性相関研究によりリード化合物を得て導出活動開始。
  - (3) 核 TG2 標的劇症肝炎治療薬開発—茶山班連携 27 年度 TG2 核局在阻害剤 phenosafranin 誘導体有望化合物の薬効を茶山 HBV 付随劇症肝炎モデルで評価、理研創薬・医療技術基盤プロジェクトに引き継ぐ。
  - (4) さらに、他班からのオファーを積極的に取り入れ、スクリーニング系を導入し、HBV の感染や複製を制御する宿主因子をターゲットとした抗ウイルス剤大規模スクリーニングを行う。
  - (5) 26 年 <sup>18</sup>F 標識 entecavir・満屋班核酸アナログ剤を PET プローブ化、動物モデル体内動態イメージングを完了、27~28 年度(1)~(4)で得るリード化合物に応用。

## V. 実用化(ワクチン、診断薬、治療薬の開発等)への貢献の可能性

- (1) DNA ポリメラーゼ以外の標的に動く新しい機構に基づく薬剤を見出し相加相乗的な抗 HBV 効果獲得、cccDNA 消去活性を有する根治的効果が期待できる化合物の規格決定、非臨床安全性評価。核酸アナログ製剤耐性ウイルスに対する効果が期待できる広範囲スペクトルの薬剤開発。
- (2) HBV に付随する病態(肝線維化や劇症肝炎)治療薬は新たな機構による新規治療法の開発につながる事が期待される。さらに、他の原因による同病態にも適用を期待。
- (3) 宿主因子に応じた治療薬の選択、核酸アナログ耐性の簡易的診断技術。HBV 検出 PET プローブ開発は候補物質の薬効評価、臨床での HBV 病態診断への利用が期待。

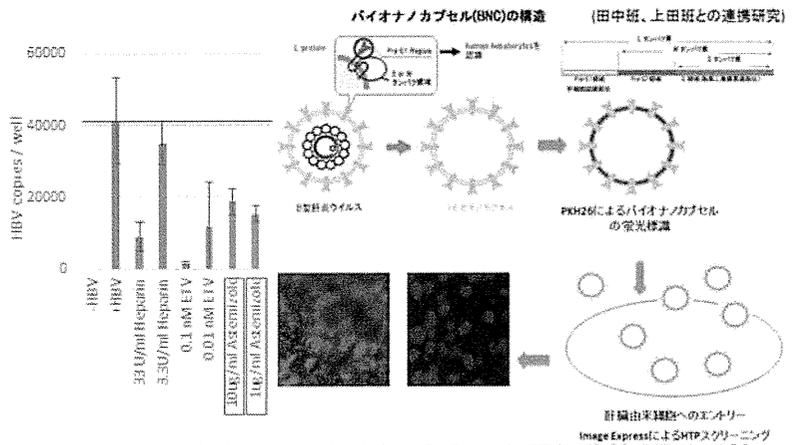
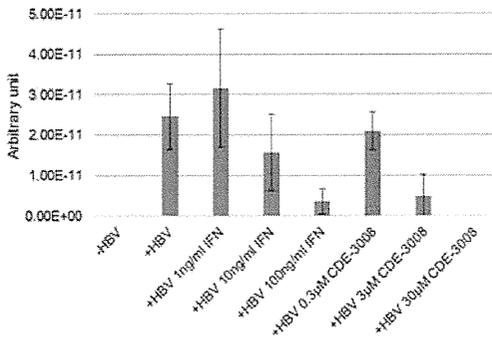
## VI. 行政施策への貢献の可能性

- (1) HBV 制圧の為の創薬基盤を形成、副作用の少ない新薬開発、予期せぬ副作用を未然に防ぐことを含めた注意喚起に貢献、患者の予後改善に資する。
- (2) 日本医療研究開発機構の下で大規模化合物バンクと高速大規模探索に、京コンピュータや次世代シークエンサー、プロテオミクス技術を組合わせた次世代生命基盤技術を駆使した創薬研究の有用性を示すモデルケース、産学官連携研究への布石。医療費軽減を期待。
- (3) SPring-8 での標的タンパク質-薬剤複合体結晶構造解析/SACLA での創薬に向けた構造機能解析、分子イメージングを用いた薬物動態解析と DDS 合理的開発の技術開発を通し創薬に貢献。

## VII. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

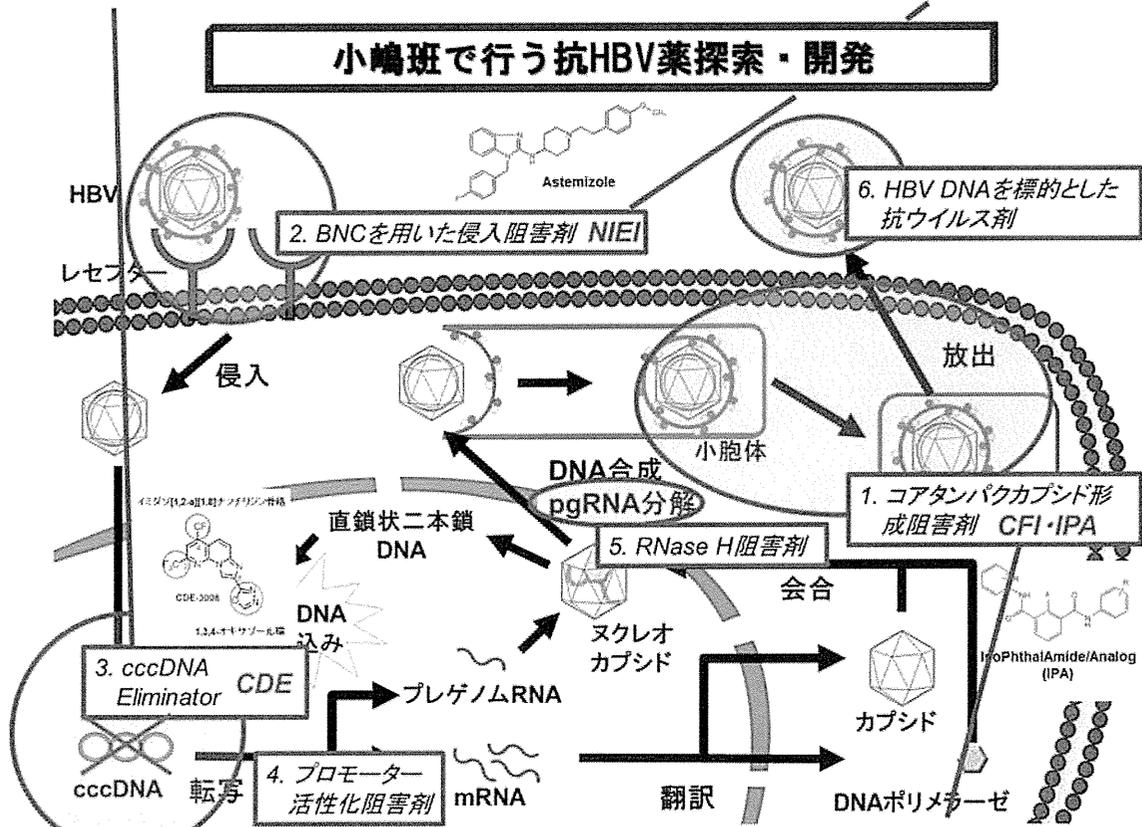
- (1) Hara, M., Kirita, A., Kondo, W., Matsuura, T., Nagatsuma, K., Dohmae, N., Ogawa, S., Imajoh-Ohmi, S., Friedman, S. L., Rifkin, D. B., and Kojima, S. LAP degradation product reflects plasma kallikrein-dependent TGF- $\beta$  activation in patients with hepatic fibrosis. *SpringerPlus* 3:221. (2014)
- (2) Sakata, K., Hara, M., Terada, T., Watanabe, N., Takaya, D., Yaguchi, S., Matsumoto, T., Matsuura, T., Shirouzu, M., Yokoyama, S., Yamaguchi, T., Miyazawa, K., Aizaki, H., Suzuki, T., Wakita, T., Imoto, M., and Kojima, S. HCV NS3 protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF- $\beta$  type I receptor. *Sci. Rep.* 3:3243. (2013)
- (3) Okada-Iwabu, M., Yamauchi, T., Iwabu, M., Honma, T., Hamagami, K., Matsuda, K., Yamaguchi, M., Tanabe, H., Kimura-Someya, T., Shirouzu, M., Ogata, H., Tokuyama, K., Ueki, K., Nagano, T., Tanaka, A., Yokoyama, S., Kadowaki, T. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature*, 503, 493-499 (2013)
- (5) Nagatsuma K, Hano H, Murakami K, Shindo D, Matsumoto Y, Mitobe J, Matsuura T., et al. Hepatic stellate cells that co-express LRAT and CRBP-1 partially contribute to portal fibrogenesis in patients with human viral hepatitis. *Liver Int* 2014; 34: 243-52.
- (6) Watashi K, Sluder A, Daito T, Matsunaga S, Ryo A, Nagamori S, Iwamoto M, Nakajima S, Tsukuda S, Borroto-Esoda D, K Sugiyama M, Tanaka Y, Kanai, Y., Kusuhara H, Mizokami M, Wakita T. Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting a membrane transporter NTCP. *Hepatology* 59(5):1726-37 (2013)
- (7) Iwamoto M, Watashi K, Tsukuda S, Aly1 HH, Fukasawa M, Suzuki R, Aizaki, H., Ito T, Koiwai O, Kusuhara H, Wakita T, Evaluation and Identification of hepatitis B virus entry inhibitors using HepG2 cells overexpressing a membrane transporter NTCP, *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;443:808-13.
- (8) Tsukuda, S., Watashi, K., Iwamoto, M., Suzuki, R., Aizaki, H., Okada, M., Sugiyama, M., Kojima, S., Tanaka, Y., Mizokami, M., Li, J., Tong, S., and Wakita, T. Retinoic acid receptor modulates hepatocyte permissiveness to hepatitis B virus through transcriptional regulation of NTCP expression. MS under revision.

VIII. (3年間の研究成果)の概要図等



CDE3008 によるヒト肝細胞 cccDNA 形成阻害

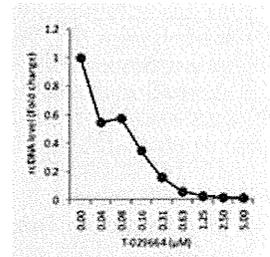
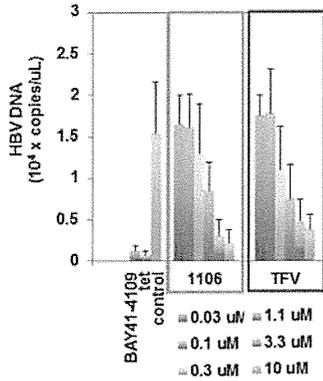
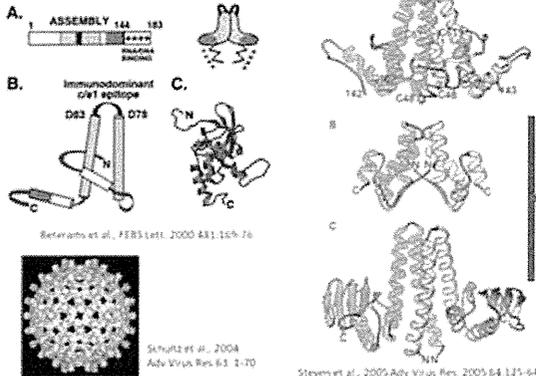
NIE1 (Astemizole)によるヒト肝細胞抗 HBV 活性



小嶋班で行う抗HBV薬探索・開発

CDF-IPA1006 の抗ウイルス活性

Structures of the HBV core protein (HBc) <sup>A</sup>



疑似 ETV 耐性 HBV 複製活性

ヒト肝細胞 HBV 活性

## ●研究代表者の研究歴等

### ・過去に所属した研究機関の履歴

1981年4月～1990年3月 東京工業大学  
1990年4月～1993年3月 ニューヨーク大学医療センター  
1993年4月～現在に至る 独立行政法人理化学研究所

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

Daniel B. Rifkin (ニューヨーク大学医療センター・教授)、  
Scott L. Friedman (マウントシナイ医療センター・教授)、  
掛谷秀昭 (京都大学・教授)、佐藤靖史 (東北大学・教授)、森脇久隆 (岐阜大学・教授)、  
池嶋健一 (順天堂大学・准教授)、河田則文 (大阪市立大学・教授)  
松浦知和 (東京慈恵会医科大学・教授)、相崎英樹 (国立感染症研究所・室長)  
満屋裕明 (熊本大学・教授)、田中靖人 (名古屋市立大学・教授)  
脇田隆字 (国立感染症研究所・部長)、茶山一彰 (広島大学・教授)  
小原道法 (東京都医学総合研究所・シニア研究員)、村上善基 (大阪市立大学・准教授)

<指導教官> 広瀬茂久 (東京工業大学大学院)、齊藤佑尚 (東京工業大学大学院)

### ・主な研究課題

ケミカルバイオロジー的手法を用いて病気、特に肝疾患の病態形成機構に関わる微量シグナル(創薬標的)を見出し、創薬基盤のための基礎研究を展開、実用化に向けて医学部や企業と応用研究を実施し、ユニークなスクリーニング系を構築、展開した。

具体的な研究課題は以下の通りである。

- ① 非核酸アナログ抗 HBV 薬のスクリーニング研究
- ② レチノイド(ビタミン A とその誘導体)による新規転写調節機構
- ③ 核内レチノイド受容体のリン酸化に関する研究
- ④ 非環式レチノイドの作用機構解析
- ⑤ TGF- $\beta$  活性化反応を標的とした肝疾患の新規診断法、治療・予防法開発
- ⑥ トランスグルタミナーゼによる転写因子架橋不活性化を介する肝細胞死に関する研究
- ⑦ 腫瘍血管新生の制御

### ・これまでの研究実績

1. Hara, M., Matsuura, T., and Kojima, S. (2015) TGF- $\beta$  LAP degradation products. In *Innovative Medicine : Basic Research and Development* (Nakao, K., Minato, N., and Umetsu, S. eds) Springer Tokyo, in press.
2. Sato, M., Hikita, H., Hagiwara, S., Sato, M., Soroida, Y., Suzuki A., Gotoh, H., Iwai T., Kojima S., Matsuura, T., Yotsuyanagi, H., Koike, K., Yatomi, Y., and Ikeda, H. (2014) Potential associations between perihepatic lymph node enlargement and liver fibrosis, hepatocellular injury, or hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol. Res.* in press.

3. Hara, M., Kirita, A., Kondo, W., Matsuura, T., Nagatsuma, K., Dohmae, N., Ogawa, S., Imajoh-Ohmi, S., Friedman, S. L., Rifkin, D. B., and Kojima, S. (2014) LAP degradation product reflects plasma kallikrein-dependent TGF- $\beta$  activation in patients with hepatic fibrosis. *SpringerPlus* 3:221.
4. FANTOM5 Consortium and the RIKEN PMI and CLST (DGT). (2014) A promoter level mammalian expression atlas. *Nature* 507(7493):462-470.
5. Sakata, K., Eda, S., Lee, E-S., Hara, M., Imoto, M., and Kojima, S. (2014) Neovessel formation promotes liver fibrosis via providing latent transforming growth factor- $\beta$ . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 443(3):950-956
6. Uranbileg, B., Enooku, K., Soroida, Y., Ohkawa, R., Kudo, Y., Tateishi, R., Yoshida, H., Kojima, S., Matsuura, T., Koike, K., Yatomi, Y., and Ikeda, H. (2014) High ubiquitous mitochondrial creatine kinase expression in hepatocellular carcinoma denotes a poor prognosis with highly-malignant potential. *Int. J. Cancer* 134(9):2189-2198.
7. Qin, X-Y., Wei, F., Tanokura, M., Ishibashi, N., Shimizu, M., Moriwaki, H., and Kojima, S. (2013) The effect of acyclic retinoid on the metabolomic profiles of hepatocytes and hepatocellular carcinoma cells. *PloS One* 8(12):e82860.
8. Sakata, K., Hara, M., Terada, T., Watanabe, N., Takaya, D., Yaguchi, S., Matsumoto, T., Matsuura, T., Shirouzu, M., Yokoyama, S., Yamaguchi, T., Miyazawa, K., Aizaki, H., Suzuki, T., Wakita, T., Imoto, M., and Kojima, S. (2013) HCV NS3 protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF- $\beta$  type I receptor. *Sci. Rep.* 3:3243.
9. Miura, A., Kambe, Y., Inoue, K., Tatsukawa, H., Kurihara, T., Kojima, S., and Miyata, A. (2013) PACAP type 1 receptor (PAC1) gene is suppressed by transglutaminase 2 activation through crosslinking of Sp1. *J. Biol. Chem.* 288(45):32720-32730.
10. Kasahara, K., Kaneda, M., Miki, T., Iida, K., Sekino-Suzuki, N., Kawashima, I., Suzuki, H., Shimonaka, M., Arai, M., Ohno-Iwashita, Y., Kojima, S., Abe, M., Kobayashi, T., Okazaki, T., Souri, M., Ichinose, A., and Yamamoto, N. (2013) Clot retraction is mediated by factor XIII-dependent fibrin- $\alpha$ IIb $\beta$ 3-myosin axis in platelet sphingomyelin-rich membrane rafts. *Blood* 122(19):3340-3348.
11. Itoh, M., Tatsukawa, H., Lee, E-S., Yamanishi, K., Kojima, S., and Hitomi, K. (2013) Tissue distribution of in situ activities for transglutaminases during mouse embryo development. *J. Histochem. Cytochem.* 61(11):793-801.
12. Kuo, T.-F., Tatsukawa, H., and Kojima, S. (2012) Regulation of transglutaminase-mediated hepatic cell death in alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic steatohepatitis. *J. Gastro. Hepatol.* 27(suppl 2) : 52-57.
13. Kuo, T.-F., Tatsukawa, H., Matsuura, T., Nagatsuma, K., Hirose, S., and Kojima, S. (2012) Free fatty acids induce transglutaminase 2-dependent apoptosis in hepatocytes via ER stress-stimulated PERK pathways. *J. Cell Physiol.* 227(3):1130-1137.
14. Kuo, T. -F., Tatsukawa, H., and Kojima, S. (2011) New insights into functions and localization of nuclear transglutaminase 2. (Review) *FEBS J.* 278(24):4756-4767.
15. Watanabe, N., Aizaki, H., Matsuura, T., Kojima, S., Wakita, T., and Suzuki, T. (2011) Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related molecules. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 407(1):135-140.
16. Tatsukawa, H., Sano, T., Fukaya, Y., Ishibashi, N., Watanabe, M., Okuno, M., Moriwaki, H., and Kojima, S. (2011) Dual induction of caspase 3- and transglutaminase-dependent apoptosis by acyclic retinoid in hepatocellular carcinoma cells. *Molecular Cancer* 10(1):4 (11pages).
17. Kojima, S., Kuo, T.-F., Tatsukawa, H., and Hirose, S. (2010) Induction of crosslinking and silencing of Sp1 by transglutaminase during liver injury in ASH and NASH via different ER stress pathways. *Digestive Diseases.* 28(6):715-721.

18. Furumai, R., Uchida, K., Komi, Y., Yoneyama, M., Ishigami, K., Watanabe, H., Kojima, S., and Yoshida, M. (2010) Spliceostatin A blocks angiogenesis by inhibiting global gene expression including VEGF. *Cancer Sci.* 101(11):2483–2489.
19. Mukhopadhyay, B., Liu, J. Osei-Hyiaman, D., Godlewski, G., Mukhopadhyay, P., Wang, L., Jeong, W., Gao, B., Duester, G., Mackie, K., Kojima, S., and Kunos, G., (2010) Transcriptional regulation of cannabinoid receptor-1 expression in the liver by retinoic acid acting via retinoic acid receptor- $\gamma$ . *J. Biol. Chem.* 285(25):19002–19011.
20. Komi, Y., Sogabe, Y., Ishibashi, N., Sato, Y., Moriwaki, H., Shimokado, K. and Kojima, S. (2010) Acyclic retinoid inhibits angiogenesis by suppressing the MAPK pathway. *Lab. Invest.* 90(1):52–60.
21. Tatsukawa, H., Fukaya, Y., Frampton, G., Martinez-Fuentes, A., Suzuki, K., Kuo, T.-F., Nagatsuma, K., Shimokado, K., Okuno, M., Wu, J., Iismaa, S., Matsuura, T., Tsukamoto, H., Zern, M. A., Graham, R. M., and Kojima, S. (2009) Role of transglutaminase 2 in liver injury via crosslinking and silencing of transcription factor, Sp1. *Gastroenterology* 136(5):1783–1795.
22. Botella, L. M., Rodriguez-Sanz, F., Komi, Y., Fernandez-L, A., Varela, E., Garrido-Martin, E. M., Narla, G., Friedman, S. L., and Kojima, S. (2009) TGF- $\beta$  regulates expression of KLF6 and its splice variants, and promotes cooperative transactivation of common target genes through a Smad3-Sp1-KLF6 interaction. *Biochem. J.* 419(2):485–495.
23. Komi, Y., Suzuki, Y., Shimamura, M., Kajimoto, S., Nakajo, S., Masuda, M., Shibuya, M., Itabe, H., Shimokado, K., Oettgen, P., Nakaya, K., and Kojima, S. (2009) Mechanism of inhibition of tumor angiogenesis by  $\beta$ -hydroxyisovalerylshikonin. *Cancer Sci.* 100(2):269–277.
24. Komi, Y., Ohno O., Suzuki, Y., Shimamura, M., Shimokado, K., Umezawa, K., and Kojima, S. (2007) Inhibition of tumor angiogenesis by targeting endothelial surface ATP synthase with sangivamycin. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 37(11):867–873.
25. Yamazaki, K., Shimizu, M., Okuno, M., Matsushima-Nishiwaki, R., Kanemura, N., Araki, H., Tsurumi, H., Kojima, S., Weinstein, I. B., and Moriwaki, H. (2007) Synergistic effects of RXR  $\alpha$  and PPAR  $\gamma$  ligands to inhibit growth in human colon cancer cells—phosphorylated RXR  $\alpha$  is a critical target for colon cancer management. *Gut.* 56(11):1557–1563.
26. Kojima, S. (2006) Change erythrocytes into thrombolytic agents. *Blood* 108(6):1789–1790.
27. Furutani, Y., Kato, A., Fibriani, A., Hirata, T., Kawai, R., Jeon, J.-H., Fujii, Y., Kim, I.-G., Kojima, S., and Hirose, S. (2005) Identification, evolution, and regulation of expression of guinea pig trappin with an unusually long transglutaminase substrate domain. *J. Biol. Chem.* 280(21):20204–20215.
28. Suzuki, Y., Komi, Y., Ashino, H., Yamashita, J., Inoue, J., Yoshiki, A., Eichmann, A., Amanuma, H., and Kojima, S. (2004) Retinoic acid controls blood vessel formation by modulating endothelial and mural cell interaction via suppression of Tie2 signaling in vascular progenitor cells. *Blood* 104 (1):166–170.
29. Kojima, S., Okuno, M., Matsushima-Nishiwaki, R., Friedman, S. L., and Moriwaki, H. (2004) Acyclic retinoid in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma (Review). *Int. J. Oncol.* 24(4): 797–805.
30. Matsushima-Nishiwaki, R., Okuno, M., Takano, Y., Kojima, S., Friedman, S. L., and Moriwaki, H. (2003) Molecular mechanism for growth suppression of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid. *Carcinogenesis.* 24 (8): 1353–1359.
31. Akita, K., Okuno, M., Enya, M., Imai, S., Moriwaki, H., Kawada, N., Suzuki, Y., and Kojima, S. (2002) Impaired liver regeneration in mice by lipopolysaccharide via TNF- $\alpha$ /kallikrein-mediated activation of latent TGF- $\beta$ . *Gastroenterology* 123 (1): 352–364.

32. Matsushima-Nishiwaki, R., Okuno, M., Adachi, S., Sano, T., Akita, K., Moriwaki, H., Friedman, S. L., and Kojima, S. (2001) Phosphorylation of retinoid X receptor  $\alpha$  at serine 260 impairs its metabolism and function in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 61 (20): 7675–7682.
33. Shimada, J., Suzuki, Y., Kim, S.-J., Wang, P.-C., Matsumura, M., and Kojima, S. (2001) Transactivation via retinoic acid receptor/RXR–Sp1 interaction: characterization of binding between Sp1 and GC box motif. *Mol. Endocrinol.* 15 (10): 1677–1692.
34. Okuno, M., Akita, K., Moriwaki, H., Kawada, N., Ikeda, K., Kaneda, K., Suzuki, Y., and Kojima, S. (2001) Prevention of rat hepatic fibrosis by the protease inhibitor, camostat mesilate, via reduced generation of active TGF- $\beta$ . *Gastroenterology* 120 (7):1784–1800.
35. Kojima, S., Hayashi, S., Shimokado, K., Suzuki, Y., Shimada, J., Crippa, M. P., and Friedman, S. L. (2000) Transcriptional activation of urokinase by the Krüppel-like factor Zf9/COPEB activates latent TGF- $\beta$  1 in vascular endothelial cells. *Blood* 95 (4): 1309–1316.
36. Okuno, M., Sato, T., Kitamoto, T., Imai, S., Kawada, N., Suzuki, Y., Yoshimura, H., Moriwaki, H., Onuki, K., Masushige, S., Muto, Y., Friedman, S. L., Kato, S., and Kojima, S. (1999) Increased 9,13-di-cis-retinoic acid in rat hepatic fibrosis: implication for a potential link between retinoid loss and TGF- $\beta$  mediated fibrogenesis in vivo. *J. Hepatol.* 30 (6): 1073–1080.
37. Suzuki, Y., Shimada, J., Shudo, K., Matsumura, M., Crippa, M. P., and Kojima, S. (1999) Physical interaction between retinoic acid receptor and Sp1: mechanism for induction of urokinase by retinoic acid. *Blood* 93 (12): 4264–4276.
38. Okuno, M., Moriwaki, H., Muto, Y., and Kojima, S. (1998) Protease inhibitors suppress TGF- $\beta$  generation by hepatic stellate cells. *J. Hepatol.* 29(6): 1031–1032.
39. Matsuura, T., Kawada, M., Hasumura, S., Nagamori, S., Obata, T., Yamaguchi, M., Hataba, Y., Tanaka, H., Shimizu, H., Unemura, Y., Nonaka, K., Iwaki, T., Kojima, S., Aizaki, H., Mizutani, S., and Ikenaga, H. (1998) High density culture of immortalized liver endothelial cells in the radial-flow bioreactor for development of an artificial liver. *Int. J. Artificial Organs.* 21(4): 229–234.
40. Yoshizawa, M., Miyazaki, H., and Kojima, S. (1998) Retinoids potentiate TGF- $\beta$  activity in bovine endothelial cells through up-regulating the expression of TGF- $\beta$  receptors. *J. Cell. Physiol.* 176(3): 565–573.
41. Okuno, M., Moriwaki, H., Imai, S., Muto, Y., Kawada, N., Suzuki, Y., and Kojima, S. (1997) Retinoids exacerbate rat liver fibrosis by inducing the activation of latent TGF- $\beta$ . in liver stellate cells. *Hepatology* 26 (4): 913–921.
42. Imai, S., Okuno, M., Moriwaki, H., Muto, Y., Murakami, K., Shudo, K., Suzuki, Y., and Kojima, S. (1997) 9, 13-di-cis-Retinoic acid induces the production of tPA and activation of latent TGF- $\beta$  via RAR  $\alpha$  in a human liver stellate cell line, LI90. *FEBS Lett.* 411 (1): 102–106.
43. Kojima, S., Inui, T., Muramatsu, H., Suzuki, Y., Kadomatsu, K., Yoshizawa, M., Hirose, S., Kimura, T., Sakakibara, S., and Muramatsu, T. (1997) Dimerization of midkine by tissue transglutaminase and its functional implication. *J. Biol. Chem.* 272 (14): 9410–9416.
44. Nunes, I., Kojima, S., and Rifkin, D. B. (1996) Effects of endogenously activated transforming growth factor- $\beta$  on growth and differentiation of retinoic acid-treated HL-60 cells. *Cancer Res.* 56 (3): 495–499.
45. Kojima, S., Muramatsu, H., Amanuma, H., and Muramatsu, T. (1995) Midkine enhances fibrinolytic activity of bovine endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 270 (16): 9590–9596.
46. Kojima, S., Nara, K., and Rifkin, D. B. (1993) Requirement for transglutaminase in the activation of latent transforming growth factor- $\beta$  in bovine endothelial cells. *J. Cell Biol.* 121(2): 439–448.
47. Kojima, S., and Rifkin, D. B. (1993) Mechanism of retinoid-induced activation of latent transforming growth factor- $\beta$  in bovine endothelial cells. *J. Cell. Physiol.* 155(2): 323–332.

48. Kojima, S., Harpel, P. C., and Rifkin, D. B. (1991) Lipoprotein (a) inhibits the generation of transforming growth factor  $\beta$ : an endogenous inhibitor of smooth muscle cell migration. *J. Cell Biol.* 113(6): 1439-1445.
49. Kojima, S., Sekiya, F., Inada, Y., Sato, F., Tsukada, T., and Saito, Y. (1990) Cooperativity between platelet-activating factor and collagen in aggregation of bovine platelets III. *FEBS Lett.* 267(2): 226-228.
50. Nara, K., Nakanishi, K., Hagiwara, H., Wakita, K., Kojima, S., and Hirose, S. (1989) Retinol-induced morphological changes of cultured bovine endothelial cells are accompanied by a marked increase in transglutaminase. *J. Biol. Chem.* 264(32): 19308-19312.
51. Kojima, S., Tadenuma, H., Inada, Y., and Saito, Y. (1989) Enhancement of plasminogen activator activity in cultured endothelial cells by granulocyte colony-stimulating factor. *J. Cell. Physiol.* 138(1): 192-196.
52. Kojima, S., Hagiwara, H., Soga, W., Shimonaka, M., Saito, Y., and Inada, Y. (1987) Transglutaminase in endothelial cells from bovine carotid artery. *Biomed. Res.* 8(1): 25-29.
53. Kojima, S., Soga, W., Hagiwara, H., Shimonaka, M., Saito, Y., and Inada, Y. (1986) Visible fibrinolysis by endothelial cells: effect of vitamins and sterols. *Biosci. Rep.* 6(12): 1029-1033.

<邦文>

1. 秦威陽、小嶋聡一 (2014) 非環式レチノイドによる肝細胞癌の制御:基礎的検討、*医学のあゆみ*、249(11):1153-1158
2. 佐藤希美、大越麻由、合川貴博、松村恵里、橋本紋佳、五十嵐則夫、山野幹夫、坪井良治、小嶋聡一 (2013) 琥珀エタノール抽出物による VEGF 発現の亢進ならびに育毛促進作用、*Aesthetic Dermatology*、23:289-300
3. 山本由佳、原詳子、小嶋聡一 (2013) TGF- $\beta$  活性化反応と治療・診断への応用、*医学のあゆみ*「肝線維化研究 Update-基礎から臨床へ」244(6):533-537
4. 桐田暁子、原詳子、小嶋聡一 (2012) 肝線維症とサイトカイン、TGF- $\beta$ 、*肝胆膵*、65(2):211-218
5. 原詳子、小嶋聡一 (2010) TGF- $\beta$  と線維症、*医学のあゆみ* 第1土曜特集「TGF- $\beta$  シグナル研究—メカニズムの解明から新たな治療へ」■疾病とTGF- $\beta$  シグナル伝達異常-TGF- $\beta$  を標的とした線維症の予防・治療法、診断法開発の試み、234(10):977-982
6. 大原麻由、武田令子、梅平和孝、佐藤希美、Eun-Seo LEE、五十嵐則夫、山野幹夫、小嶋聡一 (2010) 琥珀アルコール抽出画分の皮膚ターンオーバー促進、およびヒアルロン酸産生促進効果について、*日本化粧品学会誌*、34(2):89-101
7. 辰川英樹、小嶋聡一 (2009) アルコール性肝障害の新規肝細胞死誘導経路の発見、*バイオサイエンスとインダストリー* 67(8):423-427
8. 辰川英樹、小嶋聡一 (2003) 生体内バイオハイブリッド反応: 架橋多機能性酵素トランスグルタミナーゼによるタンパク質の機能変換 *化学工業* 54(12): 908-915
9. 小嶋聡一、奥野正隆 (2002) ビタミンAと肝障害. 特集:ビタミンA研究の最前線、*細胞* 34(3): 104-107.
10. 一瀬白帝、小嶋聡一 (2000) トランスグルタミナーゼ関連疾患の分子病態、*実験医学* 18(10): 1421-1425.
11. 小嶋聡一、一瀬白帝 (2000) トランスグルタミナーゼとアポトーシス、*生化学* 72(3): 198-202.
12. 奥野正隆、秋田國治、森脇久隆、小嶋聡一 (2000) 肝星細胞をターゲットにした肝線維化の治療、*肝胆膵* 40(2): 263-272.
13. 小嶋聡一、一瀬白帝 (1999) トランスグルタミナーゼ:タンパク質架橋反応が司る多彩な生命現象、*細胞工学* 18(7): 1030-1038.
14. 奥野正隆、小嶋聡一 (1998) 肝星細胞とレチノイド、*細胞* 30(14): 572-575.

15. 小嶋聡一 (1998)線溶系因子の発現調節機構、*現代医療* 30(6): 1549-1556.
16. 小嶋聡一 (1997)線溶因子の発現調節機構-レチノイドによる組織線溶の調節-、*医学のあゆみ* 182(5): 293-298.
17. 小嶋聡一 (1997) レチノイドによる組織線溶の調節:レチノイド-PA-TGF- $\beta$  システムの機序と意義、*生化学* 69(2): 104-108.
18. 小嶋聡一、稲田祐二 (1994)ビタミンAによる血管内皮細胞の機能調節、*蛋白質核酸酵素* 39(1): 66-73.
19. 小嶋聡一、斉藤佑尚、稲田祐二 (1989)血管内皮細胞 7・5 血小板との相互作用、*現代化学増刊* 16: 67-71.

# 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

総括代表 理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター  
微量シグナル制御技術開発特別ユニットリーダー 小嶋聡一

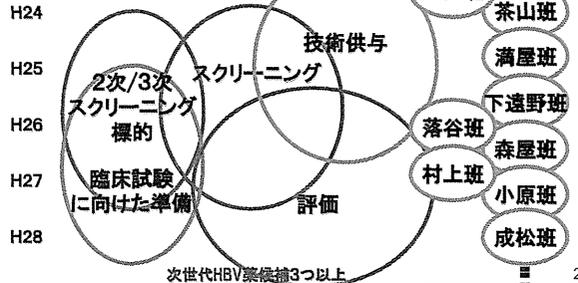
## 次世代生命基盤技術を用いたB型肝炎制圧のための創薬研究

総括代表 理化学研究所 小嶋聡一

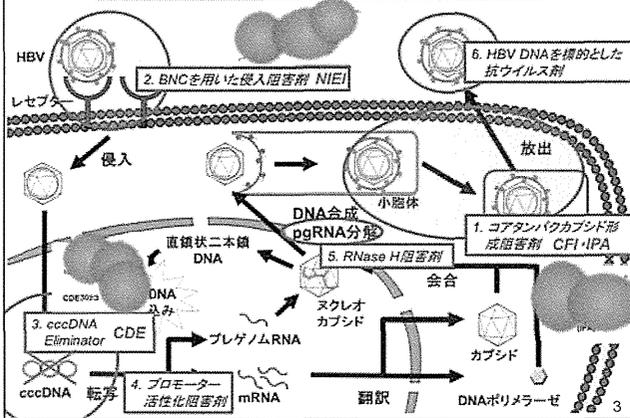
松浦知和(慈恵医大) 小川健司(理研) 相崎英樹(感染研)  
名越澄子(埼玉医大) 平野秀典(理研) 櫻村健太郎(東北大)  
鈴木治和(理研) 白水美香子(理研) 渡辺恭良(理研)  
金井好克(阪大) 吾郷日出夫(理研)  
堂前直(理研)

連携研究

脇田班  
田中班  
茶山班  
満屋班  
下遠野班  
森屋班  
村上班  
小原班  
成松班



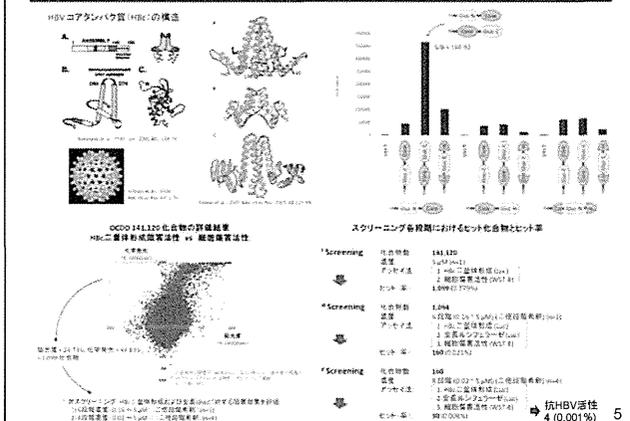
### 小嶋班で行う抗HBV薬探索・開発



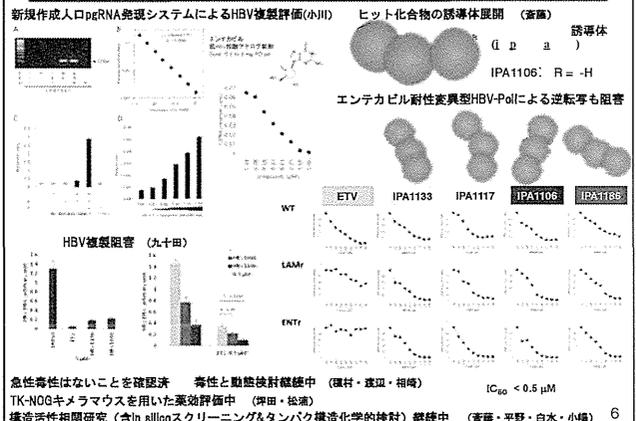
## カプシド形成コアタンパク二量体化阻害 抗HBV剤CFI-IPAのスクリーニング

小川 健司 (理研)

### HBc二量体形成を阻害する化合物のスクリーニング



### カプシド形成阻害剤ヒット化合物の抗ウイルス活性評価



## バイオナノカプセルを用いたNTCP非依存HBV侵入阻害 抗HBV剤NIEIのスクリーニング

理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター  
微量シグナル制御技術開発特別ユニット

古谷 裕  
佐藤裕美  
小嶋聡一

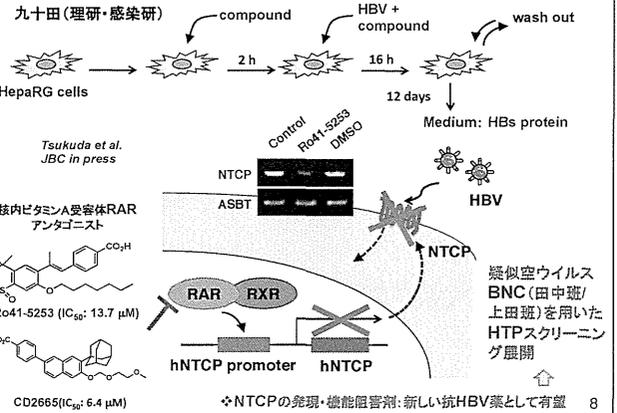
名古屋大学 生命農学研究科 産業生命工学  
黒田俊一

名古屋市立大学 医学研究科 ウイルス学分野  
田中靖人

大阪大学 医学系研究科 感染免疫医学講座 ウイルス学  
上田啓次

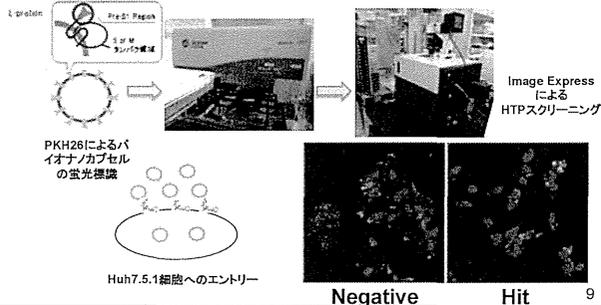
RIKEN Center for Life Science Technologies

## 生ウイルスを用いた侵入阻害剤スクリーニング

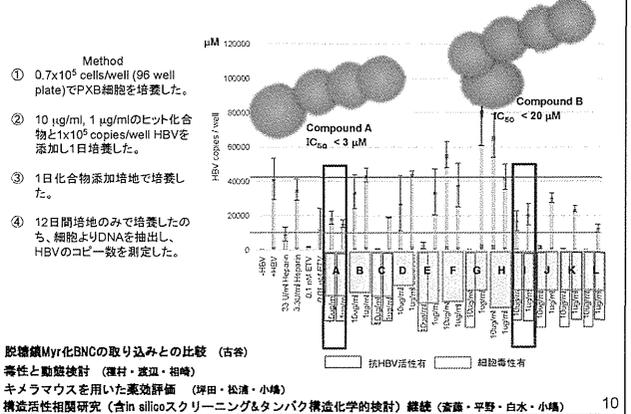


## BNCを用いた侵入阻害剤のスクリーニング

- ① BNCの取り込みは過剰量の生HBVで阻害される (古谷(理研))
- ② 生HBVの感染は過剰量のBNCで阻害されない ⇒ HBV侵入を mimic
- ③ NTCP高発現HepG2で取込みの増加はみられない ⇒ NTCP非依存



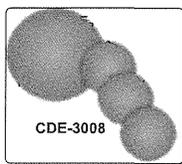
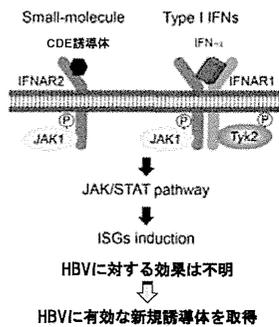
## ヒト肝臓由来細胞を用いた抗HBV活性の測定



## 新規抗HBV薬開発を指向したcccDNA形成阻害・消去 抗HBV剤CDEの設計/創製/ケミカルバイオロジー研究

京都大学大学院薬学研究科 掛谷 秀昭

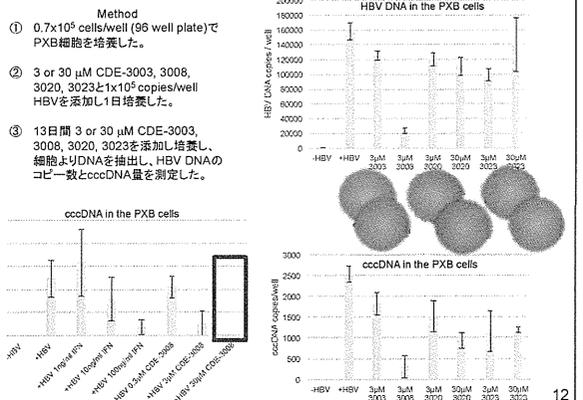
IFNα: 慢性C型肝炎治療薬  
・問題点:  
注射剤, 副作用, 高額医療費  
経口投与剤, IFN様薬剤の開発



・溶解性, 力価, 体内動態 など

HBVに有効な新規誘導体を得

## CDE-3020/3923によるcccDNA消去を伴う抗HBV活性測定



### CDE 今後の予定

早い段階でC製薬もしくはRと共同研究

**活性評価・検討:**

- ODE化合物群のレプリコン細胞での評価
- ODE化合物群のPXB細胞での評価
- cccDNA形成後における薬効評価 など

構造活性相関研究 (含in silicoスクリーニング&タンパク構造化学的検討) 継続中 (坂谷・平野・白水・小嶋)  
 トランスクリプトーム・網羅的リン酸化プロテオミクスを用いた機構解明 (鈴木・金井)  
 キメラマウスを用いた薬効評価・体内動態 (坪田・松浦・小嶋)

13

### HBV転写活性抑制化合物のスクリーニング

(古谷(理研) 森屋: 森石先生との共同研究)

既存のウイルス株のCore, S1/S2, X プロモーターおよびエンハンサー I II領域の転写活性をモニターするレポーター細胞を構築

転写活性を抑制する治療候補化合物のスクリーニング

レポーター細胞: プロモーター, エンハンサー, ルシフェラーゼ

化合物ライブラリー → ヒット化合物

**Method**

- ① 4x10<sup>5</sup> cells / well (384 well plate) Huh-7 GL4.18 Ae CURS BCP細胞を培養する。
- ② 1日後に、10 µg/ml NPDePo化合物またはコントロールとして転写活性を抑制する1 µM Mithramycinを加える。
- ③ 24時間後にルシフェラーゼ発光基質と反応させ、プレートリーダーで発光強度を測定した。
- ④ 72時間後にXTTアッセイにより化合物の細胞毒性を計測した。

14

### HBVコアプロモーター阻害抗HBV剤のスクリーニング

NPDePo 約7,000 化合物につきHBVコアプロモーター阻害活性を測定

310化合物

ヒット化合物の細胞毒性を確認

今のところ8化合物

抗HBV活性を測定 (PXB cells)

5 化合物

スクリーニング継続 (古谷)  
 構造活性相関研究 (含in silicoスクリーニング&タンパク構造化学的検討) 継続中 (坂谷・平野・白水・小嶋)  
 トランスクリプトーム・網羅的リン酸化プロテオミクスを用いた機構解明 (鈴木・金井)  
 キメラマウスを用いた薬効評価・体内動態 (坪田・松浦・小嶋)

15

### 工程表 (研究代表者氏名: 小嶋 聡一)

24年度に実施すべき事項	25年度に実施すべき事項	26年度に実施すべき事項	27年度に実施すべき事項	28年度に実施すべき事項
コアタンパク質カプシド形成阻害抗ウイルス薬候補DFI-IPA最適化(一部 村上班連携)				
ウイルス侵入抗ウイルス薬候補NIE最適化(田中取/藤田班/上田班/下遠野班連携)				
cccDNA消去抗ウイルス薬候補 ODE 最適化(小原班連携)				
コアプロモーター阻害剤大規模探索・最適化(森屋班連携)				
RNase H 阻害剤大規模探索・最適化(松田班連携)				
TGF-β, LAP等のHBV肝線維化治療薬GMR46 (藤田班連携) → 順次リード化合物を得て特許出願、GLP準拠臨床試験実施、パートナー企業探し、専攻終了後すぐに臨床試験が開始できるように準備 (松浦・名越)				
核T02的創製肝炎治療薬Compound P誘導体大規模探索・最適化(志山班連携)				
抗ウイルス薬の非侵襲的体内動態イメージング(溝原班連携)				
(60) %/100%				
他班からのスクリーニング依頼 (成松班/藤谷班/加藤班...)				

16

### 利益相反について

【別添4】

利益相反の有無等(平成26年度)

ア 利益相反の有無 有(無)いずれかを記載)

イ 利益相反がある場合には具体的内容(以下に記載)

17

### 他の研究班への参加状況

【別添5】

研究代表者が、「肝炎等克服政策研究事業」または「肝炎等克服薬実用化研究事業」研究班の研究代表者として参加しているか(ア又はイに記載)

ア 上記研究事業の研究班の研究代表者として参加していない。

イ 上記研究事業の研究班の研究代表者として参加している。

イ1 研究代表者として参加している研究班(研究代表者名)を記載する。

イ2 研究代表者として参加している研究班(研究代表者名)を記載する。

イ3 研究代表者として参加している研究班(研究代表者名)を記載する。

イ4 研究代表者として参加している研究班(研究代表者名)を記載する。

イ5 研究代表者として参加している研究班(研究代表者名)を記載する。

イ6 研究代表者として参加している研究班(研究代表者名)を記載する。

イ7 研究代表者として参加している研究班(研究代表者名)を記載する。

イ8 研究代表者として参加している研究班(研究代表者名)を記載する。

イ9 研究代表者として参加している研究班(研究代表者名)を記載する。

イ10 研究代表者として参加している研究班(研究代表者名)を記載する。

①「c型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する抗線維化治療薬の開発に関する研究班」(研究代表者名: 木村公則)

②上記研究では、分担研究者として、PRI-724投与後のヒト、マウス検体について血漿TGF-β、LAP等の線維化マーカーを測定し、HCVに伴う肝線維化に対するPRI-724の薬効評価をした。本事業小嶋班では、同じテクニックを用いて、HBVに伴う、肝線維化に対する新薬の開発研究を行っており、対象候補薬が違う。

18