（様式１０）

【16fk0410106j0001】
平成２９年 ５月３１日

平成２８年度医療研究開発推進事業費補助金

（エイズ対策実用化研究事業）成果報告書

I. 基本情報

事　　業　　名 ： （日本語）エイズ対策実用化研究事業
（英　語）Research Program on HIV/AIDS

補助事業課題名： （日本語）HIV エンベロープの治療標的構造研究を基盤とする新規治療薬探索
（英　語）Discovery of novel HIV entry inhibitors through structural basis of Env glycoprotein trimmers

補助事業担当者　（日本語）国立感染症研究所エイズ研究センター・主任研究官・原田恵嘉
所属 役職 氏名： （英　語）National Institute of Infectious Diseases AIDS Research Center, Senior Researcher, Shigeyoshi Harada

実　施　期　間： 平成２８年４月１日　～　平成２９年３月３１日

分担研究課題名： （日本語）
（英　語）

補助事業分担者　（日本語）
所属 役職 氏名： （英　語）

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

本研究開発班は、脆弱な状況の HIV エンベロープ蛋白（Env）を誘導する「新規 Env 標的阻害剤（bifunctional 阻害剤)」を研究開発することを主目的とする。具体的には、ウイルス・免疫学、有機化学、計算科学、および生物物理学による多面的評価を軸に、網羅的な「新規 Env 標的阻害剤ライブラリー」を構築し、複合的スクリーニングを展開して、「新規 Env 標的阻害剤」を見出し、実用化に向けて、確実に推し進めていく。本研究開発成果で得られる「新規 Env 標的阻害剤」は、Env 標的阻害剤の元来の能力である「侵入阻止能」に加え、脆弱な状況の Env を誘起し、免疫の賦活を意図的に起こさせ、自己の免疫力を回復させる「液性免疫賦活能」を有する独創的な「bifunctional 機序」特性を有する。

本年度は、多様性 Env の中で保存性が極めて高い（1）コレセプター（CoR）結合領域、(2) CD4 結合領域、および（3）gp120-gp41 境界領域、に焦点を絞り、「新規 Env 標的阻害剤」の設計、合成、および評価を展開した。

（a）CoR 結合領域 標的阻害剤（CoRmc）：CCR5 N 末端と gp120 V3 基部の結合に重要な硫酸化チロシンのミミックとなる「硫酸化フェニル誘導体」の開発を進めた。結果、有意な抗 HIV 活性を有する 7 種の硫酸化フェニル誘導体が得られ、先行二次選考で化合物 a1 に中和抗体（N332-glycan および V3-direct）増強能が認められた（原田・横山・鳴海)。

（b）CD4 結合領域 標的阻害剤（CD4mc）：先行化合物のフェニル基を、電子密度の低いピリジル基へ変換し水溶性の向上を試みたところ（22 種)、先行二次選考で、ピリジル基上にフッ素基を有する化合物群が、V3-direct 中和抗体に対して強力な中和活性増強効果を有しつつ、大幅な毒性改善（>300 μM）を示した（原田・野村)。

（c）gp120-gp41 境界領域 標的阻害剤：42 種の化合物を設計・合成し、ヒット化合物として化合物 c1 を見出した。化合物 c1 は試した 5 種の中和抗体（apex, high mannose patch, CD4bs, MPER, cryptic-V3）のいずれに対しても相乗効果（中和抗体増強作用）を示した。さらに、抗 HIV 作用（0.1-0.5 μM）および毒性（150-200 μM）が改善した化合物 c2 および化合物 c3 の合成展開に成功した（原田・鳴海)。

（d）中分子化合物 in silico スクリーニング：gp120 と化合物ライブラリー（500 万化合物）のドッキングシミュレーションにより、ドッキングスコア London dG > -15 kcal/mol の 166 中分子化合物を得た。実際、14 化合物で有意な抗 HIV 活性（侵入阻害活性, 1.9-36 μM）を認めた（原田・横山・鳴海)。

（e）三次スクリーニング評価系の樹立：gp120-中分子化合物複合体の分子動力学計算用に、新たな専用解析サーバを構築し、約 3 倍の迅速化に成功した（横山)。他方、表面プラズモン共鳴解析系は、低分子化合物をアナライトとする gp120 リガンド系の樹立に成功し、結合・解離曲線および Kon・Koff・KD 値の算出が可能となった（前田)。

以上、主目的である「新規 Env 標的阻害剤」開発に対して、各研究開発者を「解析班」および「創製班」に配置し、有機的かつ効率的にリンクさせることに成功し、第 3 四半期までに 238 化合物を設計・合成・評価するに至った。特に gp120-gp41 境界領域が結合部位と示唆された候補化合物群は、抗 HIV 活性に加え、ブロードな中和抗体活性増強活性が示された。すなわち、我々がこれまでに研究してきた CD4 ミミックとは、標的および機序が全く異なる、新たな「bifunctional 阻害剤」として強く期待された。他方、CD4 ミミックに関しても毒性を大幅に改善した誘導体の合成に成功するとともに、第三の「bifunctional 阻害剤」CoR ミミックの同定にも成功した。これら 3 つの標的化合物ライブラリーに加え、分子動力学計算および表面プラズモン共鳴解析の各システムが樹立できたことで、実用化に向けて、確実に進むことが期待できる。

英文

Our recent results suggest that small-molecule CD4-mimetic compounds (CD4mc) act as bifunctional entry inhibitors of human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) with respect to both neutralizing antibody (NAb) activation and entry inhibition. The primary aims of our project are to develop novel and potent bifunctional entry inhibitors using a multidisciplinary approach based on our extensive expertise in virology, immunology, biochemistry, medicinal chemistry, structural biology and computational biology.

In this report period, we developed and characterized novel classes of bifunctional entry inhibitors that bind to three highly conserved regions in HIV-1 envelope glycoproteins (Env): the CD4 binding site (CD4bs), the co-receptors (CoR) binding site, and the gp120/gp41 interface. We also developed and validated tools that are used to measure the complexes of the inhibitors with HIV-1 Env.

(a) CoR-mimetic compounds (CoRmc): To identify novel small molecule-sulfotyrosine mimetics as CoRmc, we have developed and utilized a structure-based in silico screening. Seven hits from this screening interfered with viral infection at the entry step. One compound, a1, was the most active and synergistic with N332-glycan or V3-direct NAbs.

(b) CD4-mimetic compounds (CD4mc): Novel CD4mc were designed and synthesized to improve water solubility and bioavailability using our previously reported method. All hit compounds from the primary screen exhibited much higher solubility and markedly less cytotoxic (>300 μM) than that of the prototype of CD4mc, NBD-556, and highly synergistic with V3-direct NAbs.

(c) Gp120/gp41 interface-inhibitors: We synthesized and tested forty-two gp120/gp41 interface-inhibitors. Compound c1 was extremely potent against HIV-1 and synergistic with N160-glycan, N332-glycan, CD4bs, MPER or V3-direct NAbs. This compound was improved through Structure-Activity Relationships (SAR) modification of functional groups to more completely properties (e.g., Compounds c2 and c3).

(d) Structure-based in silico screening: We also performed structure-based in silico screening of a chemical library containing over 5 million compounds to identify novel bifunctional entry inhibitors. All compound structures were docked into the CD4bs, and ranked by their docking scores. Fourteen (8%) of 166 compounds that were acquired and tested using in vitro assay showed significant interfered with HIV-1 infection at the entry step.

(e) Tools for the investigation of ligand-Env complexes: We also adapted and optimized docking simulation, molecular dynamics (MD) simulation, and surface plasmon resonance (SPR) assay that measure the complexes of the inhibitors with HIV-1 Env. The structural information and kinetic parameters will be used to guide the design of novel inhibitors.

In summary, we designed, synthesized, and evaluated a series of novel bifunctional entry inhibitors: CD4mc, CoRmc, and gp120/gp41 interface-inhibitors. These compounds were strongly synergistic when combined with anti-HIV NAbs. Thus, our multidisciplinary findings will lead to new entry inhibitors that will be useful in inhibiting HIV-1 infection not only by directly obstructing viral entry, but also enhancing sensitivity to NAbs.

III. 成果の外部への発表

（１）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌　１件、国際誌　６件）

1. HARADA S, YOSHIMURA K. Driving HIV-1 into a vulnerable corner by taking advantage of viral adaptation and evolution. Front. Microbiol. 2017, 8, 390.
2. ISEDA S, TAKAHASHI N, POPLIMONT H, NOMURA T, SEKI S, NAKANE T, NAKAMURA M, SHI S, ISHII H, FURUKAWA S, HARADA S, NARUSE TK, KIMURA A, MATANO T, YAMAMOTO H. Biphasic CD8+ T-cell defense in simian immunodeficiency virus control by acute-phase passive neutralizing antibody immunization. J. Virol, 2016, 90, 6276-90.
3. MITSUKI YY, YAMAMOTO T, MIZUKOSHI F, MOMOTA M, TERAHARA K, YOSHIMURA K, HARADA S**, TSUNETSUGU-YOKOTA Y** A novel dual luciferase assay for the simultaneous monitoring of HIV infection and cell viability. J. Virol. Methods. 2016, 231, 25-33 (**Equal contribution).
4. OHASHI N*, HARADA S*, MIZUGUCHI T., IRAHARA Y, YAMADA Y, KOTANI M, NOMURA W, MATSUSHITA S, YOSHIMURA K, TAMAMURA H. Small-molecule CD4 mimics containing mono-cyclohexyl moieties as HIV entry inhibitors. Chem Med Chem. 2016, 11, 940-6 (*Equal contribution).
5. MIZUGUCHI T*, HARADA S*, MIURA T, OHASHI N, NARUMI T, MORI H, IRAHARA Y, YAMADA Y, NOMURA W, MATSUSHITA S, YOSHIMURA K, TAMAMURA H. A minimally cytotoxic CD4 mimic as an HIV entry inhibitor. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26, 397-400 (*Equal contribution).
6. BOONCHAWALIT S, HARADA S, SHIRAI N, GATANAGA H, OKA S, MATSUSHITA S, YOSHIMURA K. Impact of maraviroc-resistant mutation M434I in the C4 region of HIV-1 gp120 on sensitivity to antibody-mediated neutralization. Jpn. J. Infect. Dis. 2016, 69, 236-43.
7. 原田恵嘉, 吉村和久. HIV エンベロープの治療標的構造研究：新規治療法における侵入阻害剤と中和抗体の関係. 日本エイズ学会誌. 2017, 19, 1-8.

（2）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Oleanolic acid derivative OKS3-019 as a novel bifunctional HIV-1 entry inhibitor, ポスター, HARADA S, OGIHARA K, HIKICHI Y, MATANO T, NARUMI T, YOSHIMURA K, 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2016), Seattle, USA, 2017/2/14, 海外.
2. グアニジノ誘導体を基盤とした新規低分子 CD4 ミミックの創製, ポスター, 石田有佑, 大橋南美, 原田恵嘉, 水口貴章, 苛原優, 小谷みさと, 山田裕子, 野村渉, 松下修三, 吉村和久, 玉村啓和, 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 茨城県つくば市, 2016/12/1, 国内.
3. 網羅的 Env 標的阻害剤ライブラリーの構築-1, 口頭, 原田恵嘉, 野村渉, 鳴海哲夫, 横山勝, 前田賢次, 林宏典, 荻原香澄, 石田有佑, 引地優太, 佐藤裕徳, 玉村啓和, 俣野哲朗, 吉村和久, 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 鹿児島市, 2016/11/26, 国内.
4. 新規トリテルペン系抗 HIV 侵入阻害剤の耐性機序解析, 口頭, 引地優太, 原田恵嘉, 荻原香澄, 鳴海哲夫, 俣野哲朗, 吉村和久, 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 鹿児島, 2016/11/24, 国内.
5. 表面プラズモン共鳴法を用いた新規 HIV-1 侵入阻害剤活性評価法の樹立, ポスター, 松田幸樹, 林宏典, 引地優太, 原田恵嘉, 服部真一朗, 鳴海哲夫, 玉村啓和, 吉村和久, 満屋裕明, 前田賢次, 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 鹿児島市, 2016/11/24-25, 国内.

6. Detection of potency and breadth of anti-HIV-1 neutralizing antibodies in two macaque-tropic HIV-1 infected cynomolgus monkeys that were different response by CD8 depletion, ポスター, HARADA S, SAITO A, SEKI Y, YASUTOMI Y, MIURA T, MATANO T, AKARI H, YOSHIMURA K, 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium and 17th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, 2016/10/31, 国内.
7. Structure-activity relationship of small CD4 mimics targeting HIV-1 gp120, ポスター, KONNO K, ISHUDA Y, HARADA S, OHASHI N, KOTANI M, IRAHARA Y, YAMADA Y, MIZUGUCHI T, NOMURA W, MATSUSHITA S, YOSHIMURA K, TAMAMURA H, 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium and 17th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, 2016/10/31, 国内.
8. Development of novel bifunctional entry inhibitors that target non-CD4-binding site of HIV-1, 口頭, HARADA S, OGIHARA K, HIKICHI Y, MATANO T, NARUMI T, YOSHIMURA K, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Sapporo, 2016/10/25, 国内.
9. R5-tropic HIUV-1 infection leads to long-term latency in cynomolgus macaques, 口頭, AKARI H, SEKI Y, SAITO A, SATOU Y, HARADA S, YOSHIMURA K, ODE H, IWATANI Y, YOSHIDA T, MURATA M, WATANABE Y, YASUTOMI Y, MATANO T, MIURA T, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Sapporo, 2016/10/25, 国内.
10. Replication and pathogenicity of HIV-1rmt; towards evaluation of viral growth ability in gut-derived cells, ポスター, DOI N, ISHIFUNE C, YASUTOMO K, MIURA T, SAKAI Y, FUJIMOTO K, HARADA S, YOSHIMURA K, NOMAGUCHI M, ADACHI A, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Sapporo, 2016/10/23, 国内.
11. Design, Synthesis, and Antiviral Activity of Novel Bifunctional CD4-Mimetic Small Molecules Containing Mono-Cyclohexyl Moieties, YIR-819 and YIR-821, ポスター, HARADA S, IRAHARA Y, HIKICHI Y, OHASHI N, NOMURA W, MATSUSHITA S, MATANO T, TAMAMURA H, YOSHIMURA K, HIVR4P 2016, Chicago, USA, 2016/10/19, 海外.
12. Comparison of plasma neutralizing antibodies in two macaque-tropic HIV-1 infected macaques that were different response by CD8 depletion, ポスター, HARADA S, SEKI Y, YASUTOMI Y, MIURA T, MATANO T, AKARI H, YOSHIMURA K, 34th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS (NHP2016), New Orleans, USA, 2016/10/12, 海外.
13. Long-term latency of HIVmt infection in cynomolgus macaques is reserved in follicular helper T lymphocytes, ポスター, SEKI Y, SAITO A, SATO Y, HARADA S, ODE H, ISHII H, YOSHIDA T, MURATA M, KANGAWA H, WATANABE Y, IWATANI Y, YOSHIMURA K, YASUTOMI Y, MIURA T, MATANO T, AKARI H, 34th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS (NHP2016), New Orleans, USA, 2016/10/12, 海外.
14. 新規トリテルペン系抗 HIV 侵入阻害剤の耐性獲得メカニズム解析, ポスター, 引地優太, 原田恵嘉, 荻原香澄, 鳴海哲夫, 俣野哲朗, 吉村和久, 第 18 回 白馬シンポジウム, 山梨県北杜市, 2016/10/8, 国内.
15. 作用部位の異なる Env 標的阻害剤ライブラリーの構築およびその最新知見, 口頭, 原田恵嘉, 引地優太, 俣野哲朗, 吉村和久, 第 18 回 白馬シンポジウム, 山梨県北杜市, 2016/10/7, 国内.
16. グアニジノ基を有する新規 CD4 ミミックの構造活性相関研究, 口頭, 石田有佑, 大橋南美,

原田恵嘉, 水口貴章, 苛原優, 小谷みさと, 山田裕子, 野村渉, 松下修三, 吉村和久, 玉村啓和, 第 60 回日本薬学会関東支部大会, 文京区, 2016/9/17, 国内.

17. Entry inhibitors an HIV envelope protein gp120:CD4 mimics containing mono-cyclohexyl moieties, 口頭, 大橋南美, 苛原優, 原田恵嘉, 水口貴章, 小谷みさと, 石田有佑, 山田裕子, 三浦智行, 野村渉, 松下修三, 吉村和久, 玉村啓和, 日本ケミカルバイオロジー学会第 11 回年会, 京都市, 2016/6/15, 国内.
18. CD4 mimic と結合領域が異なる新規 bifunctional 抗 HIV 侵入阻害剤の開発, 口頭, 原田恵嘉, 荻原香澄, 俣野哲朗, 鳴海哲夫, 吉村和久, 第 26 回 抗ウイルス療法学会総会, 名古屋市, 2016/5/14, 国内.

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. AIDS/HIV 感染症と中和抗体増強剤, 口頭, 原田恵嘉, 佐賀県私立弘学館高等学校見学研修, 新宿区, 2016/10/28, 国内.

（４）特許出願

特許出願番号の公開を希望しない。

（報告様式４）

【16fk0410106h0101】

平成 29 年 5 月 12 日

平 成 ２ ８ 年 度　委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I.　基本情報

事　業　名：（日本語）エイズ対策実用化研究事業
（英　語）Research Program on HIV/AIDS

研究開発課題名：（日本語）HIV エンベロープの治療標的構造研究を基盤とする新規治療薬探索
（英　語）Discovery of novel HIV entry inhibitors through structural basis of Env glycoprotein trimers

研究開発担当者　（日本語）国立国際医療研究センター　研究所　難治性ウイルス感染症研究部
レトロウイルス感染症研究室長　前田　賢次

所属 役職 氏名：（英　語）National Center for Global Health and Medicine (NCGM)
Dept. of Refractory Viral Infection, Research Institute
Section Chief, Kenji Maeda

実 施 期 間：　平成２８年４月１日　～　平成２９年３月３１日

分 担 研 究　（日本語）
開 発 課 題 名：（英　語）
研究開発分担者　（日本語）
所属 役職 氏名：（英　語）

II.　成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立感染症研究所・エイズ研究センター・原田恵嘉　総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（１）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌　０件、国際誌　１件）

1. Davis DA, Mishra S, Anagho HA, Aisabor, AI, Shrestha P, Wang V, Takamatsu Y, Maeda K, Mitsuya H, Zeldis JB, and Yarchoan R. Restoration of Immune Surface Molecules in Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus Infected Cells by Lenalidomide and Pomalidomide. O*ncotarget*, in press 2017.

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Takamatsu Y, Das D, Kohgo S, Hattori S, Hayashi H, Matsuda K, Stefan G. Sarafianos SG,

Hiroaki Mitsuya H, Maeda K. 4'-Modified NRTIs' Potent Anti-HIV Activity Stems from Strong RT Active Site Binding. 2017 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Feb 12-16, 2017, Seattle WA. (ポスター・国外)

2. 松田 幸樹, 林 宏典, 原田 恵嘉, 服部 真一朗, 鳴海 哲夫, 玉村 啓和, 吉村 和久, 満屋 裕明, 前田 賢次. 表面プラズモン共鳴法を用いた新規 HIV-1 侵入阻害剤活性評価法の樹立. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2016/11/24-26, 鹿児島. (ポスター・国内)
3. 前田賢次、高松悠樹、向後悟、服部真一朗、鍬田伸好、林宏典、Debananda Das、満屋裕明. 逆転写酵素阻害剤 EFdA(MK-8591)に対する薬剤耐性機序の構造学的解析と耐性株に有効な新規薬剤の設計・開発. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2016/11/24-26, 鹿児島. (ポスター・国内)
4. Maeda K, and Mitsuya H. Progress in the therapy for HIV/AIDS: development of molecular-targeting approach for antiretroviral drugs. 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium and 17th Kumamoto AIDS Seminar. Oct 31-Nov 2, 2016, Kumamoto, Japan. (口頭・国内)
5. 前田賢次、高松悠樹、向後悟、服部真一朗、鍬田伸好、林宏典、松田幸樹、Debananda Das、Stefan G. Sarafianos、満屋裕明. 新規の逆転写酵素阻害剤 EFdA(MK-8591)に対する薬剤耐性機序の構造学的解析と耐性株に有効な新規薬剤の設計・開発. 白馬シンポジウム in 山梨. 2016/10/7-8, 山梨. (口頭・国内)
6. Maeda K, Takamatsu Y, Kohgo S, Das D, Hattori S, Hayashi H, Stefan G. Sarafianos SG, and Mitsuya H. Development of novel nucleoside reverse transcriptase inhibitors active against 4'-ethynyl -2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA/MK-8591)-resistant HIV-1s. The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Sep 6-9, 2016. Hyogo, Japan. (ポスター・国内)
7. 前田賢次、高松悠樹、向後悟、服部真一朗、鍬田伸好、林宏典、Debananda Das、満屋裕明. 新規の逆転写酵素阻害剤 EFdA(MK-8591)に対する薬剤耐性機序の構造学的解析と耐性株に有効な新規薬剤の設計・開発. 第２６回抗ウイルス療法学会総会, 2016/5/13-15, 名古屋. (口頭・国内)

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

（４）特許出願

該当なし

（報告様式４）

【16fk0410106h0201】
平成 29 年 4 月 20 日

平 成 ２ ８ 年 度　委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I.　基本情報

事　　業　　名 ：（日本語）エイズ対策実用化研究事業
（英　語）Research Program on HIV/AIDS

研究開発課題名：（日本語）HIV エンベロープの治療標的構造研究を基盤とする新規治療薬探索
（英　語）Discovery of novel HIV entry inhibitors through structural basis of Env glycoprotein trimers

研究開発担当者　（日本語)国立大学法人東京医科歯科大学 生体材料工学研究所　准教授　野村　渉
所属 役職 氏名：（英　語）Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University, Associate Professor, Wataru Nomura

実 施 期 間：平成２８年４月１日　～　平成２９年３月３１日

分 担 研 究　（日本語）
開 発 課 題 名：（英　語）

研究開発分担者　（日本語）
所属 役職 氏名：（英　語）

II.　成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立感染症研究所エイズ研究センター・主任研究官・原田恵嘉
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（１）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2 件、国際誌 6 件）

1. 野村　渉、玉村啓和. 多価型 CXCR4 リガンドの創製とがん細胞イメージング・検出. 医学のあゆみ　第 5 土曜特集「GPCR 研究の最前線 2016」. 2016, 256, 5, 430-437.
2. 野村渉、玉村啓和. 細胞内タンパク質を可視化するタグ–蛍光プローブシステム. 「生化学」みにれびゅう. 2016, 89, 1, 1-6.
3. Takaaki Mizuguchi, Shigeyoshi Harada, Tomoyuki Miura, Nami Ohashi, Tetsuo Narumi, Hiromi Mori, Yu Irahara, Yuko Yamada, Wataru Nomura, Shuzo Matsushita, Kazuhisa Yoshimura, Hirokazu Tamamura. A Minimally Cytotoxic CD4 Mimic as an HIV Entry Inhibitor. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26, 2, 397-400.

4. Nami Ohashi, Shigeyoshi Harada, Takaaki Mizuguchi, Yu Irahara, Yuko Yamada, Misato Kotani, Wataru Nomura, Shuzo Matsushita, Kazuhisa Yoshimura, Hirokazu Tamamura. Small Molecular CD4 Mimics Containing Mono-cyclohexyl Moieties as HIV Entry Inhibitors. ChemMedChem a joint special issue with ChemBioChem: Protein–Protein Interactions. 2016, 11, 8, 940-946.
5. Kei Toyama, Takaaki Mizuguchi, Wataru Nomura, Hirokazu Tamamura. Functional Evaluation of Fluorescein-Labeled Derivatives of a Peptide Inhibitor of the EGF Receptor Dimerization. Bioorg. Med. Chem. 2016, 24, 16, 3406-3412.
6. Takaaki Mizuguchi, Nami Ohashi, Daichi Matsumoto, Chie Hashimoto, Wataru Nomura, Naoki Yamamoto, Tsutomu Murakami, Hirokazu Tamamura. Development of Anti-HIV Peptides Based on a Viral Capsid Protein. Biopolymers: Peptide Science. in press.
7. Tomohiro Tanaka, Toru Aoki, Wataru Nomura, Hirokazu Tamamura. Bivalent 14-mer Peptide Ligands of CXCR4 with Polyproline Linkers with Anti-Chemotactic Activity against Jurkat Cells. J. Pept. Sci. in press.
8. Hikaru Takano, Tetsuo Narumi, Wataru Nomura, Hirokazu Tamamura. Microwave-Assisted Synthesis of Azacoumarin Fluorophores and the Fluorescence Characterization. J. Org. Chem. in press.

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Protein dynamics imaging using tag-probe systems, 口頭, Nomura W, Ohashi N, Tamamura H, The 14th Chinese International Peptide Symposium & the 5th Asia-Pacific International Peptide Symposium, Nanjing, China, Jul 6, 2016, 国外.
2. Tag-probe systems for protein dynamics imaging, 口頭, Nomura W, Ohashi N, Tamamura H, The 16th Akabori Conference: Japanese-German Symposium on Peptide Science, Kobe, Japan, May 24, 2016, 国外.
3. Chemically-inducible gene regulation system utilizing sequence-specificity of TALE and dCas9, 口頭, Nomura W, Sugii T, Tamamura H, FASEB SRC: Genome Engineering: Cutting-Edge Research and Applications, Lisbon、Portugal, Jun 8, 2016, 国外.
4. Development of new fluorescein-labeled peptides with inhibitory effect on the EGF receptor activation, ポスター, Toyama K, Mizuguchi T, Nomura W, and Tamamura H, The 20th Korean Peptide Protein Society Symposium, Yangyang, Korea, Jun 24, 2016, 国外.
5. Synthesis of anti-integrase stapled peptides with a soluble linker, 口頭, Miyaki D, Mizuguchi T, Nomura T, Takahashi D, Tamamura H, The 14th Chinese International Peptide Symposium & the 5th Asia-Pacific International Peptide Symposium, Nanjing, China, Jul 6, 2016, 国外.
6. Development of a hydrophilic caged PKC ligand with an 8-azacoumarin photolabile protecting group for the precise photocontrol of PKC activation, Takano H, Nomura W, Tamamura H, 34th European Peptide Symposium 2016 & 8th International Peptide Symposium, Leipzig, Germany, Sep 8, 2016, 国外.
7. Functional evaluation of fluorescein-labeled peptides based on the EGF receptor dimerization arm sequences, ポスター, Toyama K, Mizuguchi T, Nomura W, Tamamura H, 34th European Peptide Symposium 2016 & 8th International Peptide Symposium, Leipzig,

Germany, Sep 8, 2016, 国外.

8. Development of chloroalkene dipeptide isosteres as peptidomimetics and their application, ポスター, Kobayakawa T, Matsuzaki Y, Nomura W, Hozumi K, Nomizu M, Tamamura H, The 2nd Peptides and Proteins Symposium Singapore. Singapore, Singapore, Dec 8, 2016, 国外.
9. Design of synthetic peptides mimicking dynamic supramolecular mechanisms in HIV fusion as antigens and inhibitors against trimer-form of gp41, 口頭, Nomura W, Tamamura H, Antibody Engineering & Therapeutics, San Diego, California, Dec 12, 2016, 国外.
10. Entry inhibitors an HIV envelope protein gp120:CD4 mimics containing mono-cyclohexyl moieties, 口頭, 大橋南美, 苛原　優, 原田恵嘉, 水口貴章, 小谷みさと, 石田有佑, 山田裕子, 三浦智行, 野村　渉, 松下修三, 吉村和久, 玉村啓和, 日本ケミカルバイオロジー学会第 11 回年会, 京都, 2016 年 6 月 15 日, 国内.
11. Construction of gene regulation system utilizing chemical tools, 口頭, 野村　渉, 杉井太亮, 玉村啓和, 日本ケミカルバイオロジー学会第 11 回年会, 京都, 2016 年 6 月 15 日, 国内.
12. 細胞を用いた新規評価系の確立と HIV-Gag タンパク質を基盤とした新規抗 HIV 活性ペプチドの創出, ポスター, 水口貴章, 大橋南美, 小森谷真央, 松本大地, 野村　渉, 村上　努, 玉村啓和, 創薬懇話会 2016 in 蓼科, 蓼科, 2016 年 6 月 30 日, 国内.
13. ケミカルツールを利用した遺伝子発現調節機構の構築と応用, 松本大亮, 野村　渉, 杉井太亮, 玉村啓和, 創薬懇話会 2016 in 蓼科, 蓼科, 2016 年 6 月 30 日, 国内.
14. HIV 膜融合阻害剤を指向した外被タンパク質 gp41 由来ペプチド C34 の二量体誘導体の創製, ポスター, 海老原健人, 本田柚子奈, 水口貴章, 野村　渉, 玉村啓和, 創薬懇話会 2016 in 蓼科, 蓼科, 2016 年 6 月 30 日, 国内.
15. エピゲノム編集を志向した DNA 結合タンパク質融合型メチル化酵素の創製研究, ポスター, 橋本　司, 野村　渉, 大浦伊代, 玉村啓和, 創薬懇話会 2016 in 蓼科. 蓼科, 2016 年 6 月 30 日, 国内.
16. 分割型人工ヌクレーゼを用いた化合物誘導型ゲノム編集系の構築, 口頭, 松本大亮, 野村　渉, 玉村啓和, 第 48 回若手ペプチド夏の勉強会, 八王子, 2016 年 8 月 1 日, 国内.
17. HIV 外被タンパク質 gp41 由来ペプチドを基にした二価型膜融合阻害剤, ポスター, 海老原健人, 本田柚子奈, 水口貴章, 野村　渉, 藤野真之, 村上　努, 玉村啓和, 第 48 回若手ペプチド夏の勉強会, 八王子, 2016 年 8 月 1 日, 国内.
18. TALE および dCas9 を利用した化合物による標的遺伝子特異的な転写活性制御技術, 口頭, 野村　渉, 杉井太亮, 玉村啓和, 第 10 回 バイオ関連化学シンポジウム, 金沢, 2016 年 9 月 7 日, 国内.
19. 化合物による制御可能なゲノム編集を目指した分割型人工ヌクレアーゼの構築, ポスター, 松本大亮, 野村　渉, 玉村啓和, 第 10 回 バイオ関連化学シンポジウム, 金沢, 2016 年 9 月 7 日, 国内.
20. 分割型人工 DNA メチル化酵素の DNA 結合様式の違いによる酵素活性への影響, ポスター, 橋本司, 野村　渉, 大浦伊代, 玉村啓和, 第 10 回 バイオ関連化学シンポジウム, 金沢, 2016 年 9 月 8 日, 国内.
21. 生体分子間相互作用を基盤とする機能分子の創製とケミカルバイオロジーへの展開, 口頭, 野村　渉, 第 60 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2016 年 9 月 17 日, 国内.
22. グアニジノ基を有する新規 CD4 ミミックの構造活性相関研究, 口頭, 石田有佑, 大橋南美, 原田

恵嘉, 水口貴章, 苛原　優, 小谷みさと, 山田裕子, 野村　渉, 松下修三, 吉村和久, 玉村啓和, 第 60 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2016 年 9 月 17 日, 国内.

23. HIV カプシドタンパク質の Cyclophilin A 結合部位を基にした阻害ペプチドの創製研究, 口頭, 金子萌美, 水口貴章, 松本大地, 大橋南美, 野村　渉, 村上　努, 玉村啓和, 第 60 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2016 年 9 月 17 日, 国内.
24. HIV カプシドタンパク質のリンカー領域に由来する阻害ペプチドに関する研究, 口頭, 倉田直幸, 水口貴章, 大橋南美, 谷田部夏香, 野村　渉, 村上　努, 玉村啓和, 第 60 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2016 年 9 月 17 日, 国内.
25. 末端架橋型 ZIP タグプローブペアの創製, 口頭, 斉藤　歩, 大橋南美, 野村　渉, 玉村啓和, 第 60 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2016 年 9 月 17 日, 国内.
26. PKC C1 ドメインを標的とする二価型リガンドの合成, 口頭, 槻木敏彦, 大橋南美, 小林亮介, 野村　渉, 玉村啓和, 第 60 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2016 年 9 月 17 日, 国内.
27. 標的配列上での会合様式の違いによる分割型 DNA メチル化酵素の活性への影響, 口頭, 橋本司, 野村　渉, 大浦伊代, 玉村啓和, 第 60 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2016 年 9 月 17 日, 国内.
28. Anti-HIV peptides derived from matrix and capsid proteins and an efficient cell-Based anti-HIV assay method using chloroquine, ポスター, Mizuguchi T, Ohashi N, Matsumoto D, Komoriya M, Nomura W, Hashimoto C, Fujino M, Murakami T, Tamamura H, 第 53 回ペプチド討論会, 京都, 2016 年 10 月 26 日, 国内.
29. Development of synthetic methodologies of chloroalkene dipeptide isosteres and their application, ポスター, Kobayakawa T, Matsuzaki Y, Nomura W, Hozumi K, Nomizu M, Tamamura H, 第 53 回ペプチド討論会, 京都, 2016 年 10 月 26 日, 国内.
30. Individual fragment peptides with HIV-1 inhibitory activity derived from HIV-1 matrix and capsid proteins, 口頭, Mizuguchi T, Fujino M, Matsumoto D, Kaneko M, Kurata N, Ohashi N, Nomura W, Murakami T, Tamamura H, 第 53 回ペプチド討論会, 京都, 2016 年 10 月 27 日, 国内.
31. Structure-activity relationship of small CD4 mimics targeting HIV-1 gp120, ポスター, Konno K, Ishida Y, Harada S, Ohashi N, Kotani M, Irahara Y, Yamada Y, Mizuguchi T, Nomura W, Matsushita S, Yoshimura K, Tamamura H, 熊本エイズセミナー, 熊本, 2016 年 10 月 31 日, 国内.
32. Identification of anti-HIV peptides derived from capsid proteins, ポスター, Kaneko M, Mizuguchi T, Matsumoto D, Yatabe N, Fujino M, Ohashi N, Nomura W, Murakami T, Tamamura H, 熊本エイズセミナー, 熊本, 2016 年 10 月 31 日, 国内.
33. ジアシルグリセロール環化誘導体を基にした PKC 二価型リガンドの合成と機能評価, 口頭, 大橋南美, 小林亮介, 野村　渉, 玉村啓和, 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム, 清水, 2016 年 11 月 7 日松本大亮, 野村　渉, 玉村啓和. 化学誘導二量体形成法を応用したゲノム編集ツールの開発. 「細胞を創る」研究会 9.0. 東京, 2016 年 11 月 21 日, 国内.
34. 化学誘導二量体形成法を応用したゲノム編集ツールの開発, ポスター, 松本大亮, 野村　渉, 玉村啓和,「細胞を創る」研究会 9.0, 東京, 2016 年 11 月 21 日, 国内.
35. ジアシルグリセロールラクトン誘導体を用いた protein kinase C の二価型リガンド合成, ポスター, 槻木敏彦, 大橋南美, 小林亮介, 野村　渉, 玉村啓和, 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム, つくば, 2016 年 11 月 30 日, 国内.

36. HIV 外皮タンパク質 gp41 由来ペプチド C34 を基にした二価型膜融合阻害剤の創製, ポスター, 海老原健人, 本田柚子奈, 水口貴章, 野村　渉, 藤野真之, 村上　努, 玉村啓和, 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム, つくば, 2016 年 11 月 30 日, 国内.
37. Soluble Anchor Support を用いたインテグラーゼ阻害活性を有するステープルペプチドの合成, ポスター, 宮木大輔, 水口貴章, 野村　渉, 高橋大輔, 玉村啓和, 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム, つくば, 2016 年 12 月 1 日, 国内.
38. HIV カプシドタンパク質由来の部分ペプチドを基盤とした新規抗 HIV-1 阻害剤の創製, ポスター, 水口貴章, 藤野真之, 松本大地, 金子萌美, 倉田直幸, 谷田部夏香, 大橋南美, 野村　渉, 村上　努, 玉村啓和, 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム, つくば, 2016 年 12 月 1 日, 国内.
39. グアニジノ誘導体を基盤とした新規低分子 CD4 ミミックの創製, ポスター, 石田有佑, 大橋南美, 原田恵嘉, 水口貴章, 苛原　優, 小谷みさと, 山田裕子, 野村　渉, 松下修三, 吉村和久, 玉村啓和, 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム, つくば, 2016 年 12 月 1 日, 国内.
40. 化合物による誘導が可能な分割型人工ヌクレアーゼの構築とその評価, ポスター, 松本大亮, 野村　渉, 玉村啓和, 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016 年 12 月 1 日, 国内.
41. 分割型メチル化酵素の会合様式が与えるメチル化効率への影響, ポスター, 橋本　司, 野村　渉, 大浦伊代, 玉村啓和, 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016 年 12 月 2 日, 国内.
42. Design of synthetic peptides mimicking dynamic supramolecular mechanisms in HIV fusion as antigens and inhibitors against trimer-form of gp41, ポスター, Nomura W, Tamamura H, Antibody Engineering & Therapeutics. San Diego, USA, Dec 12, 2016, 国外.
43. Improved split DNA methylase activity by optimization of assembly on target sites, ポスター, Hashimoto T, Nomura W, Ohura I, Tamamura H, 2017 Keystone Symposia Conference A2: Precision Genome Engineering, Breckenridge, USA, Jan 9, 2017, 国外.
44. Controllable genome editing by chemically inducible split site-specific nucleases, ポスター, Matsumoto D, Nomura W, Tamamura H, 2017 Keystone Symposia Conference A2: Precision Genome Engineering, Breckenridge, USA, Jan 10, 2017, 国外.
45. Chemical-inducible artificial transcription factors based on sequence-specificity of TALE and dCas9, ポスター, Nomura W, Sugii T, Tamamura H, 2017 Keystone Symposia Conference A2: Precision Genome Engineering, Breckenridge, USA, Jan 10, 2017, 国外.
46. 分割型部位特異的ヌクレアーゼを利用した化合物誘導型ゲノム編集技術の開発, ポスター, 松本大亮, 野村 渉, 玉村啓和,日本化学会 第 97 春季年会. 横浜, 2017 年 3 月 19 日, 国内.

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当事項無し

（４）特許出願

該当事項無し

（報告様式４）

【16fk0410106h0301】

平成２９年　５月　２０日

平 成 ２ ８ 年 度　　委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I.　基本情報

事　　業　　名 ：（日本語）エイズ対策実用化研究事業

（英　語）Research Program on HIV/AIDS

研究開発課題名：（日本語）HIV エンベロープの治療標的構造研究を基盤とする新規治療薬探索

（英　語）Discovery of novel HIV entry inhibitors through structural basis of Env glycoprotein trimmers

研究開発担当者　（日本語）大学院総合科学技術研究科　准教授　鳴海哲夫

所属 役職 氏名：（英　語）Graduate School of Integrated Science and Technology, Associate Professor, Tetsuo Narumi

実　施　期　間：　平成２８年４月１日　～　平成２９年３月３１日

分　担　研　究　（日本語）

開 発 課 題 名：（英　語）

研究開発分担者　（日本語）

所属 役職 氏名：（英　語）

II.　成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立感染症研究所エイズ研究センター・主任研究官・原田恵嘉

総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（１）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌　５　件、国際誌　３　件）

1. Kyan R, Sato K, Mase N, Watanabe N, Narumi T. Tuning the Catalyst Reactivity of Imidazolylidene Catalysts through Substituent Effects on the N-Aryl Groups. Org. Lett. 2017, *in press*.
2. Nishina Y, Sato K, Watanabe N, Narumi T, Mase N. Fine-Bubble-Based Strategy for the Pd-Catalysed Hydrogenation of Nitro Groups: Measurement of Ultrafine Bubbles in Organic Solvents. Synlett. 2017, *in press*.
3. 鳴海哲夫, 大高章. ペプチドの生体内安定性を向上させるペプチド結合等価体. ペプチド医薬品開発のためのスクリーニング・安定化・製剤化技術：技術情報協会出版, 印刷中

4. Takano H, Narumi T, Nomura W, Tamamura H. Microwave-Assisted Synthesis of Azacoumarin Fluorophores and the Fluorescence Characterization. J. Org. Chem., 2017 年, 82 巻, 頁 2739-2744.
5. Chiba T, Tsuzuki S, Sato K, Toda M, Mase N, Watanabe N, Narumi T. Evaluation of H-bonding ability of (Z)-chloroalkene: amide-to-chloroalkene peptidomimetic catalyst for asymmetric epoxidation. Peptide Science 2016, K. Akaji (Ed.), The Japanese Peptide Society, 2017, 47-48.
6. Imai T, Chiba T, Sato K, Mase N, Narumi T. Synthesis and chemical stability of photolysis and oxidation reaction of chloroalkene-containing PBB3 analogue for tau imaging. Peptide Science 2016, K. Akaji (Ed.), The Japanese Peptide Society, 2917, 49-50.
7. Nii A, Yamaguchi S, Suzuki A, Sato K, Mase N, Watanabe N, Furuta T, Narumi T. N-Methyl impact on photochemical properties and hydrophilicity of a quinoline-type photolabile protecting group. Peptide Science 2016, K. Akaji (Ed.), The Japanese Peptide Society, 2017, 53-54.
8. Sato K, Mase N, Watanabe N, Narumi T. Simple protocol for Fmoc-based preparation of N-terminal Thz-peptide thioester via peptide hydrazide. Peptide Science 2016, K. Akaji (Ed.), The Japanese Peptide Society, 2017, 67-68.

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. クロロアルケン型ペプチド結合等価体を基盤とする加水分解耐性型 hNMU 受容体アゴニストの創製研究, ポスター, 加藤　由奈, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 千葉拓矢, 鳴海哲夫, 日本薬学会第１３７回年会（仙台）, 2017/3/25, 国内
2. クロロアルケン型ペプチド結合等価体が有する弱い水素結合に着目した Amyloid β タンパク質の凝集形態解析, ポスター, 児玉有輝, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 千葉 拓矢, 鳴海哲夫, 日本薬学会第１３７回年会（仙台）, 2017/3/25, 国内
3. 触媒的不斉ラクトン化反応を指向した新規トリアゾリウム塩の創製, ポスター, 井出竜司, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 喜屋武 龍二, 鳴海哲夫, 日本薬学会第１３７回年会（仙台）, 2017/3/25, 国内
4. Thz 含有ペプチドチオエステルの直接合成に適用可能なペプチドヒドラジド変換法の開発, ポスター, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 喜屋武 龍二, 鳴海哲夫, 日本薬学会第１３７回年会（仙台）, 2017/3/26, 国内
5. タウイメージングを指向したクロロアルケン骨格含有PBB3誘導体の合成と光安定性の評価, 口頭, 今井 智之, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 千葉 拓矢, 鳴海哲夫, 日本薬学会第１３７回年会（仙台）, 2017/3/26, 国内
6. ホモエノラート付加反応の速度論的解析に基づく高活性イミダゾリリデン触媒の創製, 口頭, 喜屋武 龍二, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 鳴海哲夫, 日本薬学会第１３７回年会（仙台）, 2017/3/26, 国内
7. 速度論的評価に基づく高活性イミダゾリウム塩の創製, ポスター, 喜屋武龍二, 鳴海哲夫, 第 9 回有機分子触媒シンポジウム, 2016/12/1, 国内
8. 触媒的不斉ラクトン化反応を指向した新規トリアゾリウム塩の創製, ポスター, 井出竜司, 喜屋武龍二, 鳴海哲夫, 第 9 回有機分子触媒シンポジウム, 2016/12/1, 国内
9. 生体内安定性を有する ペプチド結合等価体の設計と応用, 鳴海哲夫, 口頭, 技術情報協会セミナー「ペプチド創薬における 最新のスクリーニング技術および合成方法の開発」, 2016/12/14, 国内
10. ホモエノラート等価体による分子変換を指向した 含窒素複素環式カルベン触媒の創製, 口頭, 鳴海哲夫, 2016/11/10, 国内
11. 配位性官能基を有する高活性イミダゾリウム塩の創製, ポスター, 喜屋武龍二, 佐藤浩平, 間瀬

暢之, 渡辺修治, 鳴海哲夫, 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2016/11/7, 国内

12. 不斉触媒反応を利用したクロロアルケン型ペプチド結合等価体における塩素原子の水素結合能の評価, ポスター, 千葉 拓矢, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 戸田三津夫, 鳴海哲夫, 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2016/11/7, 国内
13. 長波長の光活性化を指向した分子の非対称化に基づく光感受性保護基の創製研究, ポスター, 山口 竣, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 戸田三津夫, 鳴海哲夫, 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2016/11/7, 国内
14. 等価置換に基づく機能性分子の創製：生命現象の理解に資する分子を如何に創造るか, 口頭, 鳴海哲夫, 若手研究者講話 （明治薬科大学）, 2016/10/7, 国内
15. 等価置換に基づく機能性分子の創製：生命現象の理解に資する分子を如何に創造るか, 口頭, 鳴海哲夫, 有機合成化学特別講演会（金沢大学）, 2016/10/25, 国内
16. EVALUATION OF H-BONDING ABILITY OF (Z)-CHLOROALKENE: AMIDE-TO-CHLOROALKENE PEPTIDOMIMETIC CATALYST FOR ASYMMETRIC EPOXIDATION, ポスター, 千葉 拓矢, 佐藤　浩平, 間瀬暢之, 戸田三津夫, 鳴海哲夫, 第 53 回ペプチド討論会, 2016/10/27, 国内
17. SYNTHESIS AND CHEMICAL STABILILTY OF PHOTOLYSIS AND OXIDATION REACTION OF CHLOROAKENE-CONTAINING PBB3 ANALOGUE FOR TAU IMAGING, ポスター, 今井智之, 千葉 拓矢, 佐藤　浩平, 間瀬暢之, 鳴海哲夫, 第 53 回ペプチド討論会, 2016/10/27, 国内
18. N-Methyl impact on photochemical properties and hydrophilicity of a quinoline-type photolabile protecting group, ポスター, 二位明崇, 今井智之, 佐藤　浩平, 間瀬暢之, 鳴海哲夫, 第 53 回ペプチド討論会, 2016/10/27, 国内
19. ペプチド触媒を利用したクロロアルケン型ペプチド結合等価体の水素結合能の評価, 口頭,千葉拓矢, 都築誠二, 戸田三津夫, 間瀬暢之, 鳴海哲夫, 第 62 回日本薬学会東海支部大会, 2016/7/9, 国内
20. N-メチルキノリニウムをクロモフォアとする新規光感受性保護基の創製研究, 口頭, 二位明崇, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 古田寿昭, 鳴海哲夫, 第 62 回日本薬学会東海支部大会, 2016/7/9, 国内
21. 含塩素共役ジエン化合物の合成と化学的安定性の評価, 口頭, 今井智之, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 渡辺修治, 鳴海哲夫, 第 62 回日本薬学会東海支部大会, 2016/7/9, 国内
22. 配位性官能基を導入した高活性イミダゾリウムカルベンの創製研究, 口頭,喜屋武龍二, 佐藤浩平, 間瀬暢之, 渡辺修治, 鳴海哲夫, 第 62 回日本薬学会東海支部大会, 2016/7/9, 国内
23. Highly Diastereoselective Synthesis of (Z)-Chloroalkene Dipeptide Isosteres by Remote Stereoinduction in the Organocuprate-Mediated Allylic Alkylation of Allylic gem-Dichlorides, ポスター, Tetsuo Narumi, Takuya Kobayakawa, Hirokazu Tamamura, Molecular Chirality Asia 2016, 国内
24. Evaluation of H-Bonding Ability of (Z)-Chloroalkene: Amide-to-Chloroalkene Peptidomimetic Catalyst for Asymmetric Epoxidation, ポスター, Takuya Chiba, Seiji Tsuzuki, Kohei Sato, Nobyuki Mase, Mitsuo Toda, Tetsuo Narumi, Molecular Chirality Asia 2016, 国内
25. Kinetic Study of Imidazolium-Based N-Heterocyclic Carbenes: Enhancement of Catalytic Reactivity in the Direct Annulation of Enals and Aldehydes, ポスター, Ryuji Kyan, Thien Le Phuc, Kohei Sato, Nobuyuki Mase, Tetsuo Narumi, Molecular Chirality Asia 2016, 国内

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 生命現象の理解に資する分子を如何に創造るか, 鳴海哲夫, 第 18 回静岡ライフサイエンスシン

ポジウム, 2017/3/5, 国内

2. アミロイド病の克服をめざした有機化学：ペプチド結合等価体と創造り、中分子創薬を実現する, 鳴海哲夫, 第 10 回超領域研究会（静岡大学）, 2016/6/30

（４）特許出願

該当事項なし

（様式１０）

【16fk0410106j0401】
平成２９年 ５月３１日

平成２８年度医療研究開発推進事業費補助金

（エイズ対策実用化研究事業）成果報告書

I. 基本情報

事　　業　　名 ： （日本語）エイズ対策実用化研究事業
（英　語）Research Program on HIV/AIDS

補助事業課題名： （日本語）HIV エンベロープの治療標的構造研究を基盤とする新規治療薬探索
（英　語）Discovery of novel HIV entry inhibitors through structural basis of Env glycoprotein trimers

補助事業担当者　（日本語）国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター・主任研究官・横山勝
所属 役職 氏名：（英　語)）National Institute of Infectious Diseases Pathogen Genomics Center, Senior Researcher, Masaru Yokoyama

実　施　期　間： 平成２８年４月１日　～　平成２９年３月３１日

分担研究課題名： （日本語）
（英　語）

補助事業分担者　（日本語）
所属 役職 氏名： （英　語）

II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：国立感染症研究所・エイズ研究センター・原田恵嘉　総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（１）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌　　０件、国際誌　１０件）

1. Lu Z, Yokoyama M, Chen N, Oka T, Jung K, Chang KO, Annamalai T, Wang Q, Saif LJ. Mechanism of cell culture adaptation of an enteric calicivirus, porcine sapovirus Cowden strain. ***J. Virol.***, 90(3):1345–1358, 2016.
2. Yokoyama M, Nomaguchi M, Doi N, Kanda T, Adachi A, Sato H. *In silico* Analysis of HIV-1 Env-gp120 Reveals Structural Bases for Viral Adaptationin Growth-Restrictive Cells. ***Front. Microbiol.,*** 7:110, 2016.
3. Sultana T, Nakayama EE, Tobita S, Yokoyama M, Seki Y, Saito A, Nomaguchi M, Adachi A, Akari H, Sato H, Shioda T. Novel mutant HIV-1 strains with high degree of resistance to cynomolgus macaque TRIMCyp generated by random mutagenesis. ***J. Gen. Virol.***, 97(4):963-76, 2016.
4. Miyatake H, Sanjoh A, Murakami T, Murakami H, Matsuda G, Hagiwara K, Yokoyama M, Sato H, Miyamoto Y, Dohmae N, Aida Y. Molecular mechanism of HIV-1 Vpr for binding to importin-α. ***J. Mol. Biol.***, 428(13):2744-57, 2016.
5. Hikichi Y, Yokoyama M, Takemura T, Fujino M, Kumakura S, Maeda Y, Yamamoto N, Sato H, Matano T, Murakami T. Increased HIV-1 Sensitivity to Neutralizing Antibodies by Mutations in The Env V3-Coding Region for Resistance to CXCR4 Antagonists. ***J. Gen. Virol.***, 97(9):2427-40, 2016.
6. Haga K, Fujimoto A, Takai-Todaka R, Miki M, Yen DH, Murakami K, Yokoyama M, Murata K, Nakanishi A, Katayama K. Functional receptor molecules CD300lf and CD300ld enable murine norovirus to internalize into host cells. ***Proc. Natl. Acad. Sci. USA***., 113(41):E6248-55, 2016.
7. Kotani O, Suzuki T, Yokoyama M, Iwata-Yoshikawa N, Nakajima N, Sato H, Hasegawa H, Taguchi F, Shimizu H, Nagata N. Intracerebral inoculation of mouse-passaged Saffold virus type 3 affects cerebellar development in neonatal mice. ***J. Virol.***, 90(21):10007–21, 2016.
8. Alam M, Kuwata T, Shimura K, Yokoyama M, Ramirez Valdez KP, Tanaka K, Maruta Y, Oishi S, Fujii N, Sato H, Matsuoka M, Matsushita S. Enhanced antibody□mediated neutralization of HIV□1 variants that are resistant to fusion inhibitors. ***Retrovirology***, 13:70, 2016.
9. Sakuragi S, Yokoyama M, Shioda T, Sato H, Sakuragi J. SL1 revisited: functional analysis of the structure and conformation of HIV‐1 genome RNA. ***Retrovirology***, 13:79, 2016.
10. Takahata T, Takeda E, Tobiume M, Tokunaga K, Yokoyama M, Huang YL, Hasegawa A, Shioda T, Sato H, Kannagi M, Masuda T. Critical Contribution of Tyr15 in the HIV-1 Integrase (IN) to Facilitate the IN Assembly and Non-enzymatic Function Through the IN Precursor Form with Reverse Transcriptase. ***J. Virol.***, 91:e02003-16, 2017.

（２）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Molecular mechanism of inhibition by a new compound DP2392-E10 against influenza virus replication，口頭，CHUTIWITOONCHAI N, KAKISAKA M, MANO T, SATO H, KOTANI O, YOKOYAMA M, SATO H, AIDA Y，第 159 回日本獣医学会学術集会，2016/9/6-2016/9/8，国内.
2. ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1) Gag と宿主因子 TSG101 との相互作用を標的とする新規 HIV 薬の開発，口頭，Lowela Siarot、佐藤洋隆、Nopporn Chutiwitoonchai、小谷　治、横山　勝、佐藤裕徳、本田香織、近藤恭光、長田裕之、間　陽子，第 159 回日本獣医学会学術集会，2016/9/6-2016/9/8，国内.

3. Structural Fluctuations and Correlated Motions in Norovirus Capsid Oligomer, ポスター, Yokoyama M, Okuda M, Nakamura H, Kotani O, Yura K, Sato H, The 6th International Calicivirus Conference, 2016/10/10-2016/10/13, 国外.
4. エンテロウイルス粒子形成を制御するカプシド蛋白質機能領域の予測，ポスター，小谷治、横山勝、佐藤裕徳，第 64 回日本ウイルス学会学術集会，2016/10/23-2016/10/25，国内.
5. ノロウイルスカプシドにおける構造ゆらぎと相関運動，ポスター，横山　勝、奥田　萌、中村浩美、小谷　治、由良　敬、佐藤裕徳，第 64 回日本ウイルス学会学術集会，2016/10/23-2016/10/25，国内.
6. HIV envelope の構造と動的性質，口頭，横山　勝，第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会，シンポジウム「HIV envelope を標的とした感染防御」，2016/11/24-2016/11/26，国内.
7. 網羅的 Env 標的阻害剤ライブラリーの構築-1，口頭，原田恵嘉、野村渉、鳴海哲夫、横山　勝、前田賢次、林宏典、荻原香澄、石田有佑、引地優太、佐藤裕徳、玉村啓和、俣野哲朗、吉村和久，第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会，2016/11/24-2016/11/26，国内.
8. HIV-1 Env 三量体における制限された構造ゆらぎ，ポスター，横山　勝、奥田　萌、中村浩美、小谷　治、由良　敬、佐藤裕徳，第 39 回日本分子生物学会年会，2016/11/30-2016/12/2，国内.
9. タンパク質構造情報を用いたインフルエンザウイルス・ヘマグルチニンの受容体指向性解析，口頭，奥田　萌、横山　勝、佐藤裕徳、由良　敬，第 6 回日本生物物理学会関東支部会，2017/3/13-2017/3/14，国内.

（３）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 該当なし

（４）特許出願

該当なし