

平成28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) 中和抗体を用いた HIV 感染症の治癒を目指した新規治療法の開発  
(英語) Development of novel treatment strategy towards cure of HIV-1 infection using neutralizing antibodies.

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人熊本大学 エイズ学研究センター 教授 松下修三  
所属 役職 氏名： (英語) Center for AIDS Research, Kumamoto University, Professor  
Shuzo Matsushita

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) 中和抗体の効果を高める CD4 mimic の開発  
開発課題名： (英語) Development of CD4 mimics for enhancement of effects of neutralizing antibodies  
研究開発分担者 (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 教授 玉村啓和  
所属 役職 氏名： (英語) Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University,  
Professor, Hirokazu Tamamura

分担研究 (日本語) 霊長類を用いた新規治療法 POC 試験  
開発課題名： (英語) POC test of novel treatment for HIV using primate model

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人京都大学ウイルス・再生医科学研究所 准教授 三浦智行  
所属 役職 氏名： (英語) Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University, Associate  
Professor, Tomoyuki Miura

分担研究 (日本語) 霊長類モデルを用いた HIV に対する新規治療法の開発  
開発課題名： (英語) Development of novel therapy against HIV infection in non-human primate model  
研究開発分担者 (日本語) 医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医科学研究センター  
センター長 保富康宏  
所属 役職 氏名： (英語) National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition  
Director, Yasuhiro Yasutomi

## II. 成果の概要（総括研究報告）

（和文）

本研究の目的は、中和抗体を用いた HIV-1 感染症の治癒を目指した治療法の開発である。抗ウイルス療法（ART）の進歩により、HIV-1 感染症の予後は著名に改善したが、長期治療の過程で様々な合併症が起こる。その病態には、残存するウイルス増殖と慢性炎症の関与が考えられ、その排除をめざす「治癒に向けた研究」は本領域で最も重要な研究である。本研究班では、HIV-1 中和単クローン抗体（KD-247）を用いた臨床試験で明らかになった課題に取り組み、真に革新的な治療法に近づけるための非臨床研究を行う。その一つは、抗体の必要量を減らすことであり、もう一つは耐性ウイルス出現の抑制である。このために、新規抗体の開発、中和活性を増強する CD4 mimic の最適化を行い、中和抗体を用いた治療戦略の *in vivo* における安全性と有効性について霊長類モデルを用いて検証する。本年度の研究成果は以下の通りである。

松下グループは、我が国における KD-247 適応症例の検索として、2146 名の日本の感染例の V3 シーケンスを検討した。米国の臨床試験の entry criteria を用いると、治療候補となるのは 328 例（15.3%）であった（米国での臨床試験では 31.2%）。より広範囲のウイルスに交差反応する抗 V3 抗体 0.5 $\gamma$ （1C10）を分離し、前臨床試験用抗体サンプル作成のため、GMP grade のベクターを用いて CHO へ導入し、動物実験に向けて準備中である。HIV 感染細胞を攻撃する ADCC 活性には、標準化された方法がなかった。今回、ヒト NK 細胞株 N6（hCD16 発現 KHYG-1 株）をエフェクター細胞とし、HIV-1 感染時に luciferase を発現する T 細胞株（CEM-NKR-CCR5-luc）を標的細胞とする ADCC 活性測定系を構築した。KD-247 及び 0.5 $\gamma$  に HIV-1<sub>BAL</sub> 感染細胞に対する強い ADCC 活性を認めた。ENV gp41 を標的とする fusion inhibitors に対する耐性の獲得によって中和抗体感受性が増強されることを報告した。これにより、fusion inhibitor と抗体の併用療法が示唆された。玉村グループは、これまでの研究を継続し、中和抗体の効果を増強する CD4 mimic の開発、霊長類モデルでの試験に供するための大量合成、体内動態の解析等を行っている。具体的には、これまで作成した CD4 mimic を基に、高活性、低毒性で体内動態の優れた化合物の創出を目指し、構造活性相関研究を行い、YIR-821 の誘導体を新たに数種合成した。構造活性相関により、YIR-821 誘導体を最適化できる可能性がある。現在、最も有望なリード化合物である YIR-821 について、スケールアップ合成した。これを用いサルモデル（rhesus macaque）で YIR-821 の体内動態を検討したところ、半減期が約 31 分と推測され、YYA-021（98 分）や MTA-103（106 分）よりもはるかに短いことが分かった。YIR-821 の半減期が短い理由は、YIR-821 が血液中でアルブミンや酸性糖タンパク質に結合している可能性が考えられた。三浦グループは、新規 CD4 mimic 低分子化合物 YIR-821 の SHIV に対する中和増強効果を *in vitro* で検証すると共に、アカゲザルにおける急性毒性試験および薬物動態試験を行った。血中濃度が 20  $\mu$  M を越えると、頻脈を伴う急性毒性が現れること、血中の半減期は約 31 分であることを明らかにした。YIR-821 は *in vitro* の実験で 5~20  $\mu$  M で十分な中和増強効果が認められていることから、急性毒性を起ささない投与量で POC 試験が可能と考えられた。しかし、半減期が短いため、血中濃度をいかに維持するかが今後の課題である。保富グループは、SHIV89.6P の急性感染の抑制を目的に、カニクイザルにおいて SHIV89.6P 感染直前に KD247 を投与したところ、血漿中ウイルス量を抑制することを見出した。

（英文）

The purpose of this study is to develop a novel therapeutic strategy aiming toward cure of HIV-1 infection by means of neutralizing antibodies. Advances in antiviral therapy have made prominent improvement in treatment for HIV-1 infection. However, various complications associated with remaining HIV-1 occur in the course of long-term treatment. Learning from the results from a clinical trials using neutralizing monoclonal antibody (KD-247) we are addressing the challenges to bring it closer to innovative therapies. One of them is to reduce the required amount of antibody and the other is suppression of resistant virus. For this purpose, optimization of CD4 mimic compound which enhances the neutralizing activity and the safety and efficacy of the treatment strategy in a primate model *vivo* is a goal of the study. The following research results were obtained this fiscal year.

The Matsushita group examined the V3 sequences from 2146 HIV-infected cases to search for KD-247 indication in Japan. With the entry criteria of genotype used in clinical trials in the United States, 328 cases (15.3%) can be candidates for treatment which was less frequent as compared to that in USA (31.2%). Both heavy and light chain genes from an anti-V3 antibody 0.5 $\gamma$  cross-reacting with a wider range of viruses was isolated and introduced into CHO using a vector of GMP grade. Preparation of antibody samples for preclinical testing and animal experiments is in progress. There was no standardized method for the evaluation of ADCC activity that can attack HIV-infected cells. In this study, ADCC activity measurement system was standardized using human NK cell line N6 (hCD16 expressing KHYG-1 strain) as an effector cell and a T cell line (CEM-NKR-CCR5-luc) expressing luciferase upon infection with HIV-1 as a target cells. KD-247 and 0.5  $\gamma$  showed strong ADCC activity against the target cells with HIV-1<sub>BAL</sub> infection. We report that neutralizing antibody sensitivity is enhanced by acquiring resistance to fusion inhibitors targeting ENV gp41. The results suggested promising combination therapy with fusion inhibitor and antibodies. The Tamamura Group continued research to develop CD4 mimic that enhances the effect of neutralizing antibodies, large scale synthesis of them to serve for experiment in a primate model. In order to create CD4 mimic compounds with high activity, low toxicity and excellent in vivo dynamics, the group continued a structure activity correlation studies. Currently, the most promising lead compound YIR-821 was in the state of scale-up synthesis for further analysis. The Miura group in vitro validated the neutralizing potentiating effect of the novel CD4 mimic compound YIR-821 against SHIV, and performed acute toxicity and pharmacokinetic test in rhesus monkeys. Acute toxicity of YIR-821 appeared when blood concentration exceeded 20 $\mu$ M, and the half-life of YIR-821 in blood was about 31 minutes. Since YIR-821 was found to have sufficient neutralization potentiating effect at 5 to 20  $\mu$ M in in vitro experiments, we think POC evaluation experiments is possible at least in terms of acute toxicity. However, since the half-life is as short as 31 minutes, it is necessary to explore modification to extend half-life of the compound. For the purpose of suppressing the acute infection of SHIV<sub>89.6P</sub>, the Yasutomi group administered KD-247 in cynomolgus monkeys immediately before SHIV<sub>89.6P</sub> infection and found significant suppression of plasma viral load.

### 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 28 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. 玉村啓和. 中分子創薬の可能性—ペプチドを創薬へと展開する—. 現代化学 . 2016, 6 月号, 543, 47-51.
3. 大橋南美、玉村啓和. ペプチドミメティックを活用した中分子創薬の研究. 化学工業 特集「ペプチド化学の最前線(I)」. 2016, 67, 10, 9-17.
4. 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.
5. 三浦智行: 霊長類モデルを用いた HIV 感染症の予防・治療法開発. 公益社団法人日本実験動物学会編: 実験動物感染症と感染症動物モデルの現状, 2016, p99-105.
6. Miyazaki N., Sugiura W., Gatanaga H., Watanabe D., Yamamoto Y., Yokomaku Y., Yoshimura K., Matsushita S.; Japanese HIV-MDR Study Group. High antiretroviral

- coverage and viral suppression prevalence in Japan: an excellent profile for downstream HIV care spectrum. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2017, 70, 158-160.
7. Alam M., Kuwata T., Shimura K., Yokoyama M., Ramirez-Valdez K-P., 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* . 2016, 13, 70.
  8. Maruta Y., Kuwata T., Tanaka K., Alam M., Ramirez-Valdez K-P., Egami Y., Suwa Y., Morioka H., Matsushita S. Cross-neutralization activity of single-chain variable fragment (scFv) derived from anti-V3 monoclonal antibodies mediated by post-attachment binding. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2016, 69, 395-404.
  9. Ohashi N., Harada S., Mizuguchi T., Irahara Y., Yamada Y., Kotani M., Nomura W., Matsushita S., Yoshimura K., Tamamura H. Small molecular CD4 mimics containing mono-cyclohexyl moieties as HIV entry inhibitors. *Chem.Med.Chem*, 2016, 11, 940-6.
  10. Boonchawalit S, Harada S, Shirai N, Gatanaga H, Oka S, Matsushita S, Yoshimura K. Impact of the 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.
  11. 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, 2, 397-400.
  12. Ohashi N, Harada S, Mizuguchi T, Irahara Yu, Yamada Y, Kotani M, Nomura W, Matsushita S, Yoshimura K, Tamamura H. 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.
  13. Abduelmula A, Huang R, Pu Q, Tamamura H, Morosan-Puopolo G, Brand-Saberi B. SDF-1 Controls the Muscle and Blood Vessel Formation of the Somite. *Int. J. Dev. Biol.* 2016, 60, 1-2-3, 29-38.
  14. Hiramatsu K, Tamamura H. A Mild Method for the Direct Fluorination of Pyrroles by Using a Lipophilic Anionic Phase-Transfer Catalyst. *Eur. J. Org. Chem.* 2016, 21, 3491-3494.
  15. Toyama K, Mizuguchi T, Nomura W, Tamamura H. Functional Evaluation of Fluorescein-Labeled Derivatives of a Peptide Inhibitor of the EGF Receptor Dimerization. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24, 16, 3406-3412.
  16. Kobayakawa T, Tamamura H. Efficient Synthesis of Xaa-Gly Type (Z)-Chloroalkene Dipeptide Isosteres via Organocuprate Mediated Reduction. *Tetrahedron.* 2016, 72, 32, 4968-4971.
  17. Nakamura T, Campbell J.R., Moore A.R., Otsu S, Aikawa H, Tamamura H, Mitsuya H. Development and Validation of a Cell-based Assay System to Assess Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase Multimerization. *J. Virol. Methods.* 2016, 236, 196-206.
  18. Mizuguchi T, Ohashi N, Matsumoto D, Hashimoto C, Nomura W, Yamamoto N, Murakami

- T, Tamamura H. Development of Anti-HIV Peptides Based on a Viral Capsid Protein. *Biopolymers: Peptide Science*. in press.
19. Tanaka T, Aoki T, Nomura W, Tamamura H. Bivalent 14-mer Peptide Ligands of CXCR4 with Polyproline Linkers with Anti-Chemotactic Activity against Jurkat Cells. *J. Pept. Sci.* in press.
  20. Taanok H, Narumi T, Nomura W, Tamamura H. Microwave-Assisted Synthesis of Azacoumarin Fluorophores and the Fluorescence Characterization. *J. Org. Chem.* in press.
  21. Ishida, Y., Yoneda, M., Otsuki, H., Watanabe, Y., Kato, F., Matsuura, K., Kikukawa, M., Matsushita, S., Hishiki, T., Igarashi, T., and Miura, T.: Generation of a neutralization-resistant CCR5 tropic SHIV-MK38 molecular clone, a derivative of SHIV-89.6. *J. Gen. Virol.*, 2016, 97, 1249-1260.
  22. Ishii, H., Matsuoka, S., Nomura, T., Nakamura, M., Shiino, T., Sato, Y., Iwata-Yoshikawa, N., Hasegawa, H., Mizuta, K., Sakawaki, H., Miura, T., Koyanagi, Y., Naruse, T. K., Kimura, A., and Matano, T.: Association of lymph-node antigens with lower Gag-specific central-memory and higher Env-specific effector-memory CD8<sup>+</sup> T-cell frequencies in a macaque AIDS model. *Scientific Reports*, 2016, 6, 30153.
  23. Kato, F., Ishida, Y., Oishi, S., Fujii, N., Watanabe, S., Vasudevan, S. G., Tajima, S., Takasaki, T., Suzuki, Y., Ichiyama, K., Yamamoto, N., Yoshii, K., Takashima, I., Kobayashi, T., Miura, T., Igarashi, T., and Hishiki, T.: Novel antiviral activity of bromocriptine against dengue virus replication. *Antiviral Res.*, 2016, 131, 141-147.
  24. Okamura T., Tsujimura Y., Soma S., Takahashi I., Matsuo K., Yasutomi Y. Simian immunodeficiency virus SIVmac239 infection and simian human immunodeficiency virus SHIV89.6P infection result in progression to AIDS in cynomolgus macaques from Asian country origin. *J General Virol* 97:3413-3426,2016.
  25. Uchihara T., Endo K., Kondo H., Okabayashi S., Shimozawa N., Yasutomi Y., Adachi E., Kimura N. Tau pathology in aged cynomolgus monkeys is progressive suranuclear palsy/corticobasal degeneration - but not Alzheimer disease -like-ultrastructural mapping of tau by EDX-. *Acta Neuropathologica Commun.* 2016 4:118-126,2016.
  26. Kobayashi M, Koyama T., Yasutomi Y., Sankai T. Male mate choice among captive long-tailed macaques (*Macaca fascicularis*) *Int J Comp Physiol* in press.
  27. Kimura N, Samura E, Suzuki K, Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi Y. Dynein Dysfunction Reproduces Age-Dependent Retromer Deficiency: Concomitant Disruption of Retrograde Trafficking Is Required for Alteration in  $\beta$ -Amyloid Precursor Protein Metabolism. *Am J Pathol* 186:1952-1966, 2016.
  28. Tajiri K., Yasutomi Y., Aonuma K. Recent advances in the management of autoimmune myocarditis: insights from animal studies. *Curr Pharm Des.* 2016:22:427-439.
  29. Suzuki S., Mori KI., Higashino A., Iwasaki Y., Yasutomi Y., Maki N., Akari H. Persistent replication of a hepatitis C virus genotype 1b-based chimeric clone carrying E1, E2 and p6 regions from GB virus in a New World monkey. *Microbiol Immunol.* 2016:60:26-34.

30. Fujishiro Y, Koie H, Shibata H, Okabayashi S, Katakai Y, Ohno C, Kanayama, K, Yasutomi Y, Ageyama N, Tracking cells implanted into cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) using MRI. *Exp Anim.* 2016 Jul 29;65(3):311-8
31. Tsujimura Y, Yasutomi Y. Allergy vaccines using Mycobacterium secreted antigen and IL-4 antagonist. *Methods Mol. Biol.* 2016;1403:723-738.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. HIV proviral DNA quantification in a cohort of Japanese patients on longterm ART, ポスター, Stanoeva K., König A., Fukuda A., Kawanami Y., Kuwata T., Satou Y., Matsushita S. 21st International AIDS Conference, Durban, South Africa 2016/7/18-22, 国外
2. HIV-1 の CD4-induced epitope に結合する中和抗体の小型化による中和活性の増強効果, 口頭. 田中和樹、桑田岳夫、丸田泰広、松下修三, 第 26 回抗ウイルス療法学会総会. 名古屋. 2016/5/13-15, 国内
3. 中和抗体を用いた HIV 感染症の治癒を目指した新規治療法の開発, 口頭、松下修三, 白馬シンポジウム in 山梨. 2016/10/7-10/8. 国内
4. CD4+T 細胞の分化に対する HIV 感染と miR125b の影響の検討. 口頭. 郭 悠、南 留美、小松真梨子、高濱宗一郎、高濱正吉、桑田岳夫、山本政弘、松下修三. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2016/11/24-26, 鹿児島. 国内.
5. Increased total HIV DNA levels in long-term treated patients with hemophilia. 口頭 Stanoeva K, König A, Fukuda A, Kawanami Y, Kuwata T, Satou Y., Matsushita S. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2016/11/24-26, 鹿児島. 国内
6. Structural fluctuations in gp120 and gp41 mediated enhancement of antibody-mediated neutralization by fusion inhibitor resistant mutations in gp41, 口頭, Muntasir A, Kuwata T, Shimura K, Yokoyama M, Ramirez KP, Tanaka K, Maruta Y, Oishi S, Fujii N, Sato H, Matsuoka M, Matsushita S. 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium.17th Kumamoto AIDS seminar. 2016/10/31-11/2. Kumamoto. 国内
7. Post-attachment neutralization of a broad range of HIV-1 strains by the small antibody fragments targeting CD4-induced (CD4i) epitope. ポスター. Tanaka K, Kuwata T, Takahama S, Muntasir A, Maruta Yasuhiro, Ramirez K, Shimizu M, Kawanami Y, Matsushita S. 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium.17th Kumamoto AIDS seminar. 2016.10.31-11.2. Kumamoto. 国内.
8. Construction, purification and analysis of neutralization potency of anti-V3 scFv's against HIV-1 strains in vitro. ポスター. Mamun M, Maruta Y, Tanaka K, Muntasir A, Thida W, Kuwata T., Matsushita S. 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium.17th Kumamoto AIDS seminar. 2016.10.31-11.2. Kumamoto. 国内.
9. M1/CCR5 cells transduced with T312 Intrabody have survival advantage, if challenged with SF162 HIV-1 strain. ポスター. Alves G, Kuwata T, Tanaka Y, Matsushita S. 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium.17th Kumamoto AIDS seminar. 2016.10.31-11.2. Kumamoto. 国内.
10. Isolation and characterization of HIV-1 envelope glycoprotein in Japanese patients with

- recent diagnosis. ポスター. Thida W, Kuwata T, Muntasir A, Tanaka K, Mamun M, Shimuzu M, Kawanami Y, Matsushita S. 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium.17th Kumamoto AIDS seminar. 2016.10.31-11.2. Kumamoto. 国内.
11. Induction of antibodies, which belonged to the same class as broadly neutralizing antibody B404, in macaques infected with SIVsmH635FC. ポスター. Kuwata T, Sano M, Matsuoka S, Shimizu M, Miura T, Seki Yo, Akari H, Matano T, Matsushita S. 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium.17th Kumamoto AIDS seminar. 2016.10.31-11.2. Kumamoto. 国内.
  12. Total HIV DNA levels dynamics upon ART initiation. ポスター, Stanoeva KR., König A, Fukuda A, Kawanami Y, Kuwata T, Satou Y, Matsushita S. 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium.17th Kumamoto AIDS seminar. 2016.10.31-11.2. Kumamoto. 国内.
  13. Mid-Size Drugs: HIV Fusion Inhibitors Based on the C34 Dimer/Trimer Derived from gp41, 口頭, Tamamura H, The 20th Korean Peptide Protein Society Symposium, Yangyang, Korea, Jun 24, 2016, 国外.
  14. 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.
  15. Mid-sized drugs based on peptide mimetics, 口頭, Tamamura H, 15th Surugadai International Symposium, Tokyo, Japan, Nov 29, 2016, 国外.
  16. Mid-size Drugs: Peptide-lead Anti-HIV Agents, 口頭, Tamamura H, The 2nd Peptides and Proteins Symposium Singapore, Singapore, Singapore, Dec 9, 2016, 国外.
  17. Development of water-soluble and highly photosensitive 8-azacoumarin-4-ylmethyl-type photolabile-protecting groups for dynamic analysis of bioactive molecules, ポスター, Takano H, Narumi T, Nomura W, Furuta T, Tamamura H, 251st American Chemical Society National Meeting, San Diego, USA, Mar 16, 2016, 国外.
  18. In-cell fluorogenic tag-probe system for protein localization and dynamics imaging, 口頭, Nomura W, Ohashi N, Tamamura H, 251st American Chemical Society National Meeting, San Diego, USA, Mar 17, 2016, 国外.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. 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.
23. Development of synthetic methodology of chloroalkene-type dipeptide isosteres for peptidomimetics, ポスター, Kobayakawa T, Tamamura H, 252nd American Chemical Society National Meeting, Philadelphia, USA, Aug 23, 2016, 国外.
  24. Mid-Size Drugs: Dimer& Trimer Mimics of HIV-gp41 Peptides as Fusion Inhibitors, 口頭, Tamamura H, 34th European Peptide Symposium 2016 & 8th International Peptide Symposium, Leipzig, Germany, Sep 5, 2016, 国外.
  25. 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.
  26. 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.
  27. Development of Chloroalkene Dipeptide Isosteres as Peptidomimetics and Their Application, ポスター, Kobayakawa T, Matsuzaki Y, Nomura W, Hozumi K, Nomizu M and Tamamura H, The 2nd Peptides and Proteins Symposium Singapore. Singapore, Singapore, Dec 8, 2016, 国外.
  28. 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.
  29. ペプチド化学と創薬化学, 口頭, 玉村啓和, 東京薬科大学薬学部講義, 東京, 2016年4月6日, 国内.
  30. ペプチド性医薬品を基盤とした中分子創薬, 口頭, 玉村啓和, 技術情報協会「ペプチド医薬品の最新研究と吸収性を改善する製剤の開発」, 東京, 2016年7月14日, 国内.
  31. HIV envelope の構造変化をターゲットとした阻害剤の創製, 口頭, 玉村啓和, 第30回日本エイズ学会学術集会シンポジウム「HIV envelope を標的とした感染防御」, 鹿児島, 2016年11月25日, 国内.
  32. ペプチドミメティックを活用した中分子創薬の研究, 口頭, 玉村啓和, システム薬学研究機構「第8回新たな創薬パラダイムの創出」, 東京, 2017年1月13日, 国内.
  33. ペプチドミメティックを活用した中分子創薬, 口頭, 玉村啓和, 東京医科歯科大学 第5回医歯工連携ブレインストーミング, 東京, 2017年1月30日, 国内.
  34. ペプチドミメティックを活用した中分子創薬, 口頭, 玉村啓和, 東京医科歯科大学 第5回医歯工連携ブレインストーミング, 東京, 2017年2月2日, 国内.
  35. 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.



36. 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.
37. 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.
38. クロロアルケン骨格を基軸とするペプチドミメティクスの創製研究, ポスター, 小早川拓也, 玉村啓和, 創薬懇話会 2016 in 蓼科, 蓼科, 2016 年 6 月 30 日, 国内.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 分割型人工ヌクレア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.
43. 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.
44. 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, ポスター, 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.
45. 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.
46. 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.
47. クロロアルケン構造を基軸としたペプチド結合摸倣体の創製研究, 口頭, 小早川拓也, 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. 末端架橋型 ZIP タグプロープペアの創製, 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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 and Tamamura H, 熊本エイズセミナー, 熊本, 2016 年 10 月 31 日, 国内.
58. 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, and Tamamura H, 熊本エイズセミナー, 熊本, 2016 年 10 月 31 日, 国内.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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ブルペプチドの合成, 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.

64. 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.
65. グアニジン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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. HIV-1 ワクチン開発とその課題、口頭、志田壽利、加藤誠一、保富康宏、松尾和浩、三浦智行、五十嵐樹彦、張陰峰、井上誠、成瀬妙子、木村彰方 第 25 回日本組織適合性学会、札幌、2016 年 10 月 22-24 日、国内
70. 中和抵抗性 CCR5 指向性サル/ヒト免疫不全ウイルス感染アカゲザル血漿における中和能の広域化、ポスター、姫野愛、石田裕樹、米田舞、松浦嘉奈子、菊川美奈子、三浦智行 第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016 年 10 月 23-25 日、国内
71. 中和抵抗性かつ CCR5 指向性の新規 HIV-1 変異体の構築、ポスター、川上朗彦、姫野愛、菊川美奈子、石田裕樹、野間口雅子、足立昭夫、三浦智行 第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016 年 10 月 23-25 日、国内
72. アカゲザル病原性 HIV-1 の個体内複製と病原性：腸管由来細胞での感染評価技術の確立に向けて、ポスター、土肥直哉、石舟智恵子、安友康二、三浦智行、酒井遥介、藤本薫平、原田恵嘉、吉村和久、野間口雅子、足立昭夫 第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016 年 10 月 23-25 日、国内
73. 中和感受性株 SIVsmH635FC 感染における中和抵抗性株 SIVsmE543 交差性中和抗体誘導の経時的解析、口頭、佐野雅人、桑田岳夫、松岡佐織、関塚剛史、明里宏文、三浦智行、俣野哲朗 第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016 年 10 月 23-25 日、国内
74. カニクイザルにおける R5 指向性 HIV-1 長期潜伏感染の解析、ポスター、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., Akari, H. R5-tropic HIV-1 infection leads to long-term latency in cynomolgus macaques 第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2016 年 10 月 23-25 日、国内
75. 保富康宏 結核ワクチンの開発 大阪シンポジウム 2016 年 12 月 17 日 大阪
76. 保富康宏 Novel TB Vaccine シンポジウム 第 6 回国債結核肺疾患予防連合学術大会 2017 年 3 月 22-25 日 東京

(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

(PCT 出願番号：PCT/JP2016/065395 (出願日：2016/05/25))

公開番号：WO2016/190331

公開日：2016/12/01

発明者：玉村 啓和：廣田 雄樹：苛原 優：野村 渉：鳴海 哲夫：松下 修三：吉村 和久：原田

恵嘉： ※敬称略

出願人：国立大学法人熊本大学、国立大学法人東京医科歯科大学

整理番号：P13-046P