

平成21年4月22日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18390035  
 研究課題名（和文） エイズ・癌・慢性関節リウマチ等の難治性疾患に対するペプチド創薬研究  
 研究課題名（英文） Medicinal chemistry based peptides against intractable disease including AIDS, cancer and rheumatoid arthritis  
 研究代表者  
 玉村 啓和（TAMAMURA HIROKAZU）  
 東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授  
 研究者番号：80217182

## 研究成果の概要：

CXCL12-CXCR4 系に関わる難治性疾患を標的として、新規CXCR4 アンタゴニストをリード化合物とした分子設計および合成に取り組み、T140 の誘導体 FC131 を基盤として、N 末端部の新たな pharmacophore の発見した。FC131 に含まれる D-Tyr<sup>3</sup> 及び Arg<sup>4</sup> を構造変換のターゲットとした設計し、種々の環状ペプチド化合物の合成を行い、CXCR4 アンタゴニスト活性を有する2種類の環状ペプチドを見出した。これにより新規のファルマコフォアを発見した。また、drug-like な構造を持った低分子アンタゴニスト Dipeptolylamine-Zn(II) complex (Dpa-Zn) の開発にも成功した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2007年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2008年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

## 研究分野：創薬化学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：ケモカイン、CXCR4、癌、HIV、アンタゴニスト、関節リウマチ、FC131、T140

## 1. 研究開始当初の背景

数年前、HIV の感染に関わる第二受容体(コレセプター)として注目を集めたケモカイン受容体 CXCR4 は、その生理的リガンドである CXCL12/SDF-1 との相互作用により、胎生時の血管形成や心形成、造血、神経形成において progenitor cell の遊走や活性化等の重要な作用を示す。最近、この CXCR4 と CXCL12 の相互作用が、種々の固形癌の転移や血液癌の進行、関節リウマチの炎症等に大きく関わっていることが明らかにされつつある。まず

HIV に関して、ウイルスの細胞への侵入のための第一の受容体は CD4 であり、その次に必要になる第二受容体(コレセプター)は、主に7回膜貫通 G タンパク質共役型受容体 (7TM-GPCR)であるケモカイン受容体 CCR5 と CXCR4 である。CCR5 は HIV 感染の初期に主流になるウイルス株マクロファージ指向性 HIV-1 (R5-HIV-1)が主に使用するコレセプターであり、CXCR4 は HIV 感染の後期に主流になるウイルス株 T 細胞指向性 HIV-1 (X4-HIV-1)が主に使用するコレセプターであ

る。我々は独自に開発した強力な CXCR4 アンタゴニスト T140 誘導体がこの CXCR4 に特異的に結合し、X4-HIV-1 の侵入を抑制することを発見した。また、癌に関しては、Mullerらは、CXCR4 の発現が亢進した乳癌細胞が血流に乗り、CXCL12 を恒常的に発現している器官——肺、肝臓、骨髄、リンパ節——に転移する可能性が高い (CXCL12 の発現がほとんど見られない腎臓等へ転移することは稀である) という、乳癌の転移のメカニズムを明らかにした。また、我々は数種の膵臓癌臨床分離株の転移に CXCL12-CXCR4 系が関与することを明らかにした。さらに、上述の T140 誘導体がこの乳癌、メラノーマおよび膵臓癌の転移、慢性リンパ性B 細胞白血病および小児急性リンパ性白血病における白血病細胞の増殖を抑制することを見出した。また、関節リウマチに関して、関節腔内の滑液中に CXCL12、滑膜組織に浸潤するメモリー T 細胞に CXCR4 がそれぞれ高発現していることより、CXCL12-CXCR4 系が関節リウマチにも重要な役割を果たしていることが示唆された。実際、滑液中の CXCL12 が CXCR4 との結合を介してメモリーT 細胞を活性化し、T 細胞のアポトーシスを阻害することによってT細胞が過剰に蓄積し、これが滑膜組織や細胞外マトリックスに作用して、炎症(関節炎)を引き起こすと推定されている。T140 誘導体は *in vitro* において CXCL12 によるヒト Jurkat 細胞とマウス脾細胞の遊走反応を抑制し、また、*in vivo* においてマウス遅延型過敏反応およびマウスコラーゲン関節炎の症状を有意に改善した。

## 2. 研究の目的

CXCL12-CXCR4 系に関わる難治性疾患を標的として、申請者らが開発した nM オーダーの活性を示す新規 CXCR4 アンタゴニストをリード化合物とした分子設計および合成に取り組み、実用的な治療薬を指向した薬剤の開発を行う。

## 3. 研究の方法

### (1) T140 の低分子誘導体 FC131 のグリシン部位への構造規定アミノ酸の導入

14 残基のペプチド T140 をベースにして環状 5 残基ペプチドライブラリーから得られた FC131 は、化合物の主鎖骨格および側鎖官能基に改良の余地を残している。構造を規定するアミノ酸 (プロリンやピペコリン酸等の環状アミノ酸) をグリシン部位に導入し、環構造の安定化を図る。

### (2) N-メチル化アミノ酸を導入した低分子環状ペプチド誘導体の合成

15 員環からなる FC131 のペプチド主鎖にお

いて、5 つのアミド結合の必要性を調べる目的で、各残基にN-メチルアミノ酸を導入した Fig. 1.のような環状 5 残基ペプチド誘導体を合成する。5 残基の環状ペプチドのアミド結合部位をN-メチル化すると、N-メチル基と隣の残基の側鎖との立体障害により、アミド平面が 180°回転し、結果的にカルボニル基も反転する性質を利用する。これにより、FC131 誘導体中のカルボニル基の配向と、活性との相関を調べ、CXCR4 中のアミノ酸残基と水素結合しているアミド結合を推定する。

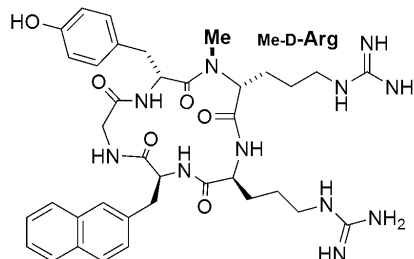


Fig. 1. Structure of N-methylated FC131 analog

### (3) FC131 のグリシン部分のスペーサーの長さを変えた誘導体、他の架橋様式を用いた環状化合物誘導体の合成

FC131 のグリシン部分のスペーサーの長さを最適化するため、グリシンをβ-, γ-, δ-, ε-アミノ酸等に置換した一連の誘導体を合成する。以前は主鎖骨格のコンフォメーションの固定化をコンセプトとして、環状ペプチドライブラリーを活用しリード化合物FC131を見出したが、必ずしも環のサイズを小さくしてコンフォメーションを rigid に固定化することが活性を上昇させる最善の方法とは限らないので、逆に環のサイズを大きくして主鎖骨格を flexible にした環状化合物を合成し、活性を調べる。また、FC131 を含めて 5 残基の環状ペプチドの構造活性相関研究においてこれまでに得られているデータを参考にして、アミド結合以外の架橋様式 (ジスルフィド架橋、種々の長さのオレフィン架橋等)

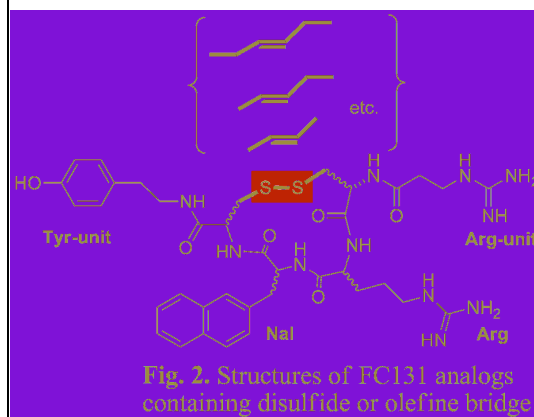


Fig. 2. Structures of FC131 analogs containing disulfide or olefine bridge

を用いた環状化合物をコンビナトリアルケミストリーにより多数合成する(アミノ酸残基のキラリティーも考慮し、Fig. 2.のような化合物群を合成する)。これらの化合物は、ペプチド性物質と比べると、よりdrug-likeな構造に近づくと同時に、アミド結合とは違ったコンフォメーションに固定化できる可能性があり、活性物質を探索する上で非常に有用であると思われる。

#### (4)アルギニン残基側鎖のグアニジノ基の変換

FC131に含まれるアルギニン残基側鎖のグアニジノ基は、経口投与を視野に入れた際に膜透過性を著しく低下させる不都合な因子であるので、これに代替可能な官能基の探索を行う。多数の誘導体合成にあたっては、コンビナトリアル固相合成法を用いる。

#### (5)非ペプチド性構造固定化テンプレートの創出

(1)~(4)を参考にし、FC131の活性発現に必要な4アミノ酸残基の側鎖を適切に空間配置することが可能な非ペプチド性の構造固定化テンプレートをいくつかデザインし(種々の芳香環、2環性のももテンプレートとして検討する)、合成する。その際、各側鎖官能基の距離関係が保持できるように考慮する。

#### (6)合成化合物の活性試験

これらの実験における合成化合物の活性試験は、ハイスルー・プット・スクリーニングが可能なCXCR4結合活性試験(放射ラベル化したCXCL12との結合の拮抗阻害とCa<sup>2+</sup>濃度上昇)と抗HIV活性試験(in vitro)で評価する。

##### ①癌転移阻害活性試験 (in vitro)

(6)の実験においてCXCR4結合活性試験と抗HIV活性試験により見出した高活性化合物について、癌転移阻害活性を評価する。まずは、in vitroでチャンバーを用いて、各癌細胞(膵臓癌、乳癌、メラノーマ、白血病細胞)の遊走(migration)の阻害実験を行う。

##### ②Jurkat細胞や脾細胞の遊走反応の阻害実験

上述のCXCR4アンタゴニストの関節リウマチ治療薬としての可能性を評価するため、まず、①の実験と同様にin vitroでチャンバーを用いて、ヒトJurkat細胞やマウス脾細胞の遊走反応(migration)に対する阻害効果を調べる。

##### ③癌転移阻害活性試験、白血病の治癒効果(in vivo)

上述の①のin vitroのassay試験において高活性を示したFC131誘導体のin vivoでの癌

転移阻害活性の評価を行う。その際、移植した癌が高頻度に転移するマウス実験転移モデルを用いる。乳癌、メラノーマについては、癌細胞を尾静脈に移植後の肺転移、膵臓癌については、脾臓に移植後の肝転移をそれぞれ抑制するかどうかを観察する。その際、FC131誘導体の投与方法としては、以前生体内安定型 T140 誘導体 4F-benzoyl-TN14003, 4F-benzoyl-TE14011 の乳癌転移阻害実験の時に用いたアルゼット浸透圧ポンプ(DURECT Corp.)を利用する。アルゼット浸透圧ポンプは、マウス等実験動物用の小型の埋め込み可能なポンプで、薬物を4週間ほどの期間、決められた流量で持続的に注入できるので、血中濃度のコントロールが容易に行える。また、別の投与方法として、薬物を抱合した生体分解性のポリマー(ポリ乳酸PLA、または、ポリ乳酸グリコール酸PLGAのマイクロカプセル)の皮下投与を行う。本投与方法は、ペプチド性医薬品を長期間(1~3ヶ月)コントロールドリリリースするのに非常に有用であり、実際、前立腺癌等の治療薬として臨床で使用されている高活性LH-RH誘導体(リュープリン、武田薬品)もPLGAあるいはPLAのマイクロカプセル製剤である。小児急性リンパ性白血病と慢性リンパ性白血病に対する効果も、SCIDマウスのモデル系で、アルゼット浸透圧ポンプ、あるいはPLGA/PLAのマイクロカプセル製剤を用いて評価する。

##### ④関節リウマチのマウス実験モデルにおける効果(in vivo)

環状低分子ペプチドについてin vivoマウス実験モデルで、ヒツジ赤血球誘発による遅延型過敏反応や、コラーゲン関節炎の改善で評価する。薬剤の投与については、③と同様にアルゼット浸透圧ポンプ、あるいはPLGA/PLAのマイクロカプセル製剤を用いる。

##### (7)低分子CXCR4アンタゴニストの最適化

(1)~(6)の結果を基にさらなる低分子化、非ペプチド化、生体内安定化、高活性化に関する研究を行い、医薬品としてのプロフィールを向上させ、経口投与可能な実際に有用な医薬品へと導く。その際、分子内のトータルのチャージをできるだけ減らし、CXCR4以外への非特異的な吸着が起こらないよう考慮し、またグアニド基のような吸収性を下げる官能基は、種々のグアニドアナログに変換していく。非ペプチド化に関しては、化合物中の活性に関与しないCXCR4との結合に関与しないのアミド結合を我々が合成法を開発した(E)-アルケン型、(Z)-フルオロアルケン型、還元アミド型ジペプチドイソスターに順次置換していく。この置換により生体内安定性を向上させることも可能である。生体内安定性の

試験として、まず *in vitro* でマウス、ラットの血清や肝臓ホモジネート中での安定性を確認する。優れた安定性を示す化合物について、種々の *in vivo* の評価を行う。

### (8)新規ファルマコフォアを導入した linear 型の低分子 CXCR4 アンタゴニストの合成

以前の研究により T140 の必須残基として Arg, Nal, Tyr が重要であることがわかっており、最近見つかった新規ファルマコフォアである 4-フルオロベンゾイル基 (あるいは、4-トリフルオロメチルベンゾイル基) と併せて、コンビナトリアルケミストリーを行い、種々の化合物を合成し、一連の活性を評価する。linear 型の弱いながら顕著な活性を有する低分子リード化合物を得ており、これらの最適化を行う。

#### 4. 研究成果

①. FC131 の 5 残基の環状ペプチドのアミド結合部位を N-メチル化すると、N-メチル基と隣の残基の側鎖との立体障害により、アミド平面が 180° 回転し、結果的にカルボニル基も反転する。この性質を利用し、種々の N-メチル化 FC131 誘導体を合成し、FC131 誘導体中のカルボニル基の配向と、活性との相関を調べた。その結果、FC122 が FC131 と同等の活性を示すことを見出した(Fig.3)。

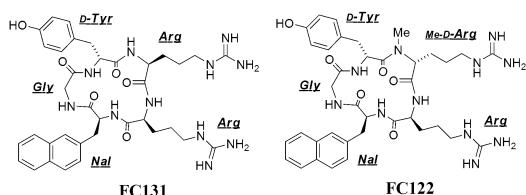


Fig. 3. Structures of FC131 and an N-methylated analog (FC122)

②. FC131 の環状ペプチドを基にして環のサイズを小さくするために、Nal-Gly のジペプチド部位を  $\gamma$ -アミノ酸で置き換えた一連の環状テトラペプチドを合成し、さらなる低分子の高活性リード化合物を見出した(Fig. 4a)。

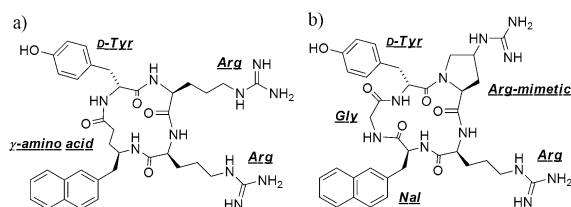


Fig. 4. Structures of FC131's cyclic tetrapeptide analog (a) and constrained analog (b).

③. FC131 の側鎖の官能基の最適化をはかるため、D-Tyr 残基の芳香環部位を種々変えた誘導体や、2 個の Arg 残基の側鎖の長さを変えた誘導体、立体的に固定化した誘

導体、グアニド基を他に変換した誘導体等を合成した。各 pharmacophore の構造活性相関の情報を得るとともに、有用な新規リード化合物を得た(Fig. 4b)。

④. T140 の N 端の 4-フルオロベンゾイル化により、T140 の生体内安定型誘導体 4F-benzoyl-TN14003 と 4F-benzoyl-TE14011 の創製を行った。その際、必須残基 Arg<sup>2</sup>, Nal<sup>3</sup>, Tyr<sup>5</sup>, Arg<sup>14</sup> に加えて新たな活性ファルマコフォア (4-fluorobenzoyl 基等の N 端芳香族アシルグループ) を発見した。

4F-benzoyl-TN14003 と 4F-benzoyl-TE14011 においてヒト Jurkat 細胞、マウス脾細胞の CXCL12 刺激による遊走を濃度依存的に抑制した。さらに、マウスにおいて、Alzet osmotic pump を用いて 4F-benzoyl-TN14003 を徐放的に皮下投与することにより、ヒツジ赤血球誘発による遅延型過敏症、コラーゲン関節炎の症状 (リウマチ関節炎の動物モデル) を有意に改善した。また、非常に強力な抗 HIV 活性 (CXCR4 上での X4-HIV-1 の侵入阻害) を示した。

#### ⑤. まとめ

本研究課題では、CXCL12-CXCR4 系に関わる難治性疾患を標的として、申請者らが開発した nM オーダーの活性を示す新規 CXCR4 アンタゴニストをリード化合物とした分子設計および合成に取り組み、実用的な治療薬を指向した薬剤の開発を行った。T140 の pharmacophore(Arg<sup>2</sup>, Nal<sup>3</sup>, Tyr<sup>5</sup>, Arg<sup>14</sup>)をもとに発見した新規低分子阻害剤 FC131 を基盤として、新規高活性誘導体 14 残基の 4F-benzoyl-TE14011 あるいは 4F-benzoyl-TN14003 の N 末端部の新たな pharmacophore (N 端の 4-フルオロベンゾイル基) を含めて、低分子化、非ペプチド化、生体内安定化、高活性化に関する研究を行い、医薬品としてのプロフィールを向上させた。また、FC131 に含まれる D-Tyr<sup>3</sup> 及び Arg<sup>4</sup> を構造変換のターゲットとしたフォーカスライブラリーを設計し、種々の環状ペプチド化合物の合成を行った。それぞれの化合物における CXCR4 結合試験の結果、高い CXCR4 アンタゴニスト活性を有する 2 種類の環状ペプチドを見出した。これにより新規のファルマコフォアを発見することができ、今後の CXCR4 アンタゴニストの分子設計・創出における有用な知見を得た。また、drug-like な構造を持った低分子アンタゴニスト Dipicolylamine-Zn(II) complex (Dpa-Zn) の開発にも成功した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 24 件)

1. F. Mizukoshi, H. Tamamura (他 8 人、7 番目): Inhibitory Effect of Newly Developed CXC-Chemokine Receptor 4 Antagonists on the Infection with Feline Immunodeficiency Virus. 2009 年、*J. Vet. Med. Sci.* 査読有、71(1)巻、頁 121-124
2. A. Kasiyanov, N. Fujii, H. Tamamura, H. Xiong (他 0 人、3 番目): Modulation of Network-driven, GABA-mediated Giant Depolarizing Potentials by SDF-1 in Developing Hippocampus. 2008 年、*Developmental Neuroscience* 査読有、30(4)巻、頁 285-292
3. W. H. P. Driessen, N. Fujii, H. Tamamura, S. M. Sullivan (他 0 人、3 番目): Development of Peptide-targeted Lipoplexes to CXCR4-expressing Rat Glioma Cells and Rat Proliferating Endothelial Cells. 2008 年、*Mol. Ther.* 査読有、16(3)巻、頁 516-524
4. H. Nakata, H. Tamamura, N. Fujii, H. Mitsuya (他 4 人、6 番目): Potent Synergistic Anti-Human Immunodeficiency Virus (HIV) Effects Using Combinations of the CCR5 Inhibitor Aplaviroc with Other Anti-HIV Drugs. 2008 年、*Antimicrob. Agents Chemother.* 査読有、52(6)巻、頁 2111-2119
5. H. Tamamura, H. Tsutsumi, W. Nomura, N. Fujii (他 0 人、2 番目): Exploratory Studies on Development of the Chemokine Receptor CXCR4 Antagonists toward Downsizing. 2008 年、*Perspectives in Medicinal Chemistry* 査読有、2 巻、頁 1-9
6. H. Tamamura, H. Tsutsumi, W. Nomura, T. Tanaka, N. Fujii (他 0 人、2 番目): A Future Perspective on the Development of Chemokine Receptor CXCR4 Antagonists. 2008 年、*Expert Opin. Drug Discovery* 査読有、3 (10)巻、頁 1155-1166
7. T. Tanaka, H. Tsutsumi, W. Nomura, N. Fujii, H. Tamamura (他 10 人、3 番目): Structure-activity Relationship Study of CXCR4 Antagonists Bearing the Cyclic Pentapeptide Scaffold: Identification of the New Pharmacophore. 2008 年、*Org. Biomol. Chem.* 査読有、6(23)巻、頁 4374-4377
8. W. Nomura, Y. Tanabe, H. Tsutsumi, T. Tanaka, K. Ohba, N. Yamamoto, H. Tamamura (他 0 人、1 番目): Fluorophore Labeling Enables Imaging and Evaluation of Specific CXCR4-Ligand Interaction at the Cell Membrane for Fluorescence-Based Screening. 2008 年、*Bioconjugate Chem.* 査読有、19 巻、頁 1917-1920
9. H. Tamamura, H. Tsutsumi, H. Masuno, N. Fujii (他 0 人、1 番目): Development of Low Molecular Weight CXCR4 Antagonists by Exploratory Structural Tuning of Cyclic Tetra- and Pentapeptide-scaffolds towards the Treatment of HIV Infection, Cancer Metastasis and Rheumatoid Arthritis. 2007 年、*Curr. Med. Chem.* 査読有、14(1)巻、頁 93-102
10. S. Ueda, S. Oishi, Z. Wang, T. Araki, H. Tamamura, N. Fujii (他 6 人、5 番目): Structure-Activity Relationships of Cyclic Peptide-Based Chemokine Receptor CXCR4 Antagonists: Disclosing the Importance of Side-Chain and Backbone Functionalities. 2007 年、*J. Med. Chem.* 査読有、50(2)巻、頁 192-198
11. S. Kubonishi, T. Kikuchi, S. Yamaguchi, H. Tamamura, N. Fujii, Y. Katayama (他 5 人、4 番目): Rapid Hematopoietic Progenitor Mobilization by Sulfated Colominic Acid. 2007 年、*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 査読有、355(4)巻、頁 970-975
12. Y. A. Berchiche, K. Y. Chow, B. Lagane, M. Leduc, Y. Percherancier, N. Fujii, H. Tamamura, F. Bachelierie, N. Heveker (他 0 人、7 番目): Direct Assessment of CXCR4 Mutant Conformations Reveals Complex link between Receptor Structure and Galphai Activation. 2007 年、*J. Biol. Chem. (Commun.)* 査読有、282巻、頁 5111-5115
13. K. Kabashima, K. Sugita, N. Shiraishi, H. Tamamura, N. Fujii, Y. Tokura (他 0 人、4 番目): CXCR4 Engagement Promotes Dendritic Cell Survival and Maturation. 2007 年、*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 361 巻、頁 1012-1016
14. K. Kabashima, H. Tamamura, N. Fujii, K. Inaba, Y. Tokura (他 7 人、9 番目): CXCL12-CXCR4 Engagement Is Required for Migration of Cutaneous Dendritic Cells. 2007 年、*Am. J. Pathol.*, 査読有、171(4)巻、頁 1249-1257
15. H. Tamamura, T. Tanaka, H. Tsutsumi, N. Fujii (他 4 人、3 番目): Versatile Use of Acid-catalyzed Ring-opening of  $\beta$ -Aziridinyl- $\alpha,\beta$ -enoates to Stereoselective Synthesis of Peptidomimetics. 2007 年、*Tetrahedron* 査読有、63 巻、頁 9243-9254
16. H. Tsutsumi, H. Tamamura, N. Fujii (他 0 人、1 番目): Inhibitors of the Chemokine Receptor CXCR4. Chemotherapy of AIDS, Metastatic Cancer, Leukemia and Rheumatoid Arthritis. 2007 年、*Lett. Drug Design Discovery* 査読有、4 巻、頁 20-26
17. H. Tsutsumi, H. Tamamura, N. Fujii (他 7 人、1 番目): The Therapeutic Potential of the Chemokine Receptor CXCR4 Antagonists as Multi-functional Agents. 2007 年、*Biopolymers: Peptide Science* 査読有、88(2)巻、頁 279-289
18. H. Tamamura, H. Tsutsumi (他 0 人、1 番

- 目): Specific Probes for Chemokine Receptors. 2006年、*Chem. Biol.* 査読有、13巻、頁8-10
19. A. Kasyanov, H. Tamamura, N. Fujii, H. Xiong (他 0 人、2 番目): HIV-1 gp120 Enhances Giant Depolarizing Potentials via Chemokine Receptor CXCR4 in Neonatal Rat Hippocampus. 2006年、*Eur. J. Neuroscience* 査読有、23 巻、頁 1120-1128
  20. H. Hanaoka, H. Tamamura, N. Fujii, H. Saji (他 6 人、3 番目): A Radiolabeled CXCR4 Inhibitor for Tumor Imaging. 2006 年、*Nucl. Med. Biol.* 査読有、33 巻、頁 489-494
  21. E. Menu, N. Fujii, H. Tamamura, K. Vanderkerken (他 7 人、9 番目): The Involvement of Stromal Derived Factor 1 $\alpha$  in Homing and Progression of Multiple Myeloma in the 5TMM Model. 2006 年、*Haematologica/the Hematology Journal* 査読有、91 巻、頁 605-612
  22. H. Tamamura, A. Ojida, H. Tsutsumi, H. Nakashima, N. Yamamoto, I. Hamachi, N. Fujii (他 2 人、1 番目): Identification of a New Class of Low Molecular Weight Antagonists against the Chemokine Receptor CXCR4 Having the Dipicolylamine-Zinc(II) Complex Structure. 2006年、*J. Med. Chem.* 査読有、49巻、頁3412-3415
  23. H. Tamamura, H. Tsutsumi, N. Fujii (他 0 人、1 番目): The Chemokine Receptor CXCR4 as a Therapeutic Target for Several Diseases. 2006年、*Mini-Rev. Med. Chem.* 査読有、6巻、頁989-995.
  24. H. Tamamura, H. Tsutsumi, H. Nakashima, N. Yamamoto, S. C. Peiper, N. Fujii (他 5 人、1 番目): Development of a Linear Type of Low Molecular Weight CXCR4 Antagonists Based on T140 Analogs. 2006 年、*Org. Biomol. Chem.* 査読有、4 巻、頁 2354-2357

[学会発表] (計6 件)

1. H. Tamamura et al. : Stereoselective synthesis of peptidomimetics based on acid-catalyzed ring-opening of beta-aziridinyl-alpha,beta-enoates. 20th American Peptide Symposium, Montreal, Canada, Jun26-30, 2007.
2. H. Tamamura et al. : Development of chemokine receptor CXCR4 antagonists using bio-mimetic strategy. 20th American Peptide Symposium, Montreal, Canada, Jun26-30, 2007.
3. H. Tamamura et al. : Identification of sequential motifs relevant to inhibitory

- activity against HIV integrase. 4th International Peptide Symposium, Cairns Australia, Oct21-25, 2007.
4. N. Ohashi, H. Tamamura, et al. : Chemical synthesis of a PKC C1b domain by a peptide ligation method and expression of the protein in E. coli and their application. 4th International Peptide Symposium, Cairns, Australia, Oct21-25, 2007.
  5. K. Yoshimura, H. Tamamura et al. : A Potent neutralizing anti-V3 monoclonal antibody, KD-247 shows favorable synergism with other antiretrovirals, sCD4 and CD4 mimic small compound in vitro. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, July 22-25, 2007.
  6. T. Aoki, H. Tamamura et al. : Rerouting the plasma membrane targeting of HIV-1 and MLV gag by replacing myristoylation signal with membrane proteins. Cold Spring Harbor Laboratory Meetings & Courses Retroviruses. New York, USA, May23, 2007.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 標的物質の検出方法、並びに、これに用いるタグ、DNA、ベクター、プローブ及び検出キット

発明者: 玉村啓和、堤 浩

権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学

番号: PCT/JP2008/055399

出願年月日: 2008年3月24日

国内外の別: 外国

6. 研究組織

(1) 研究代表者

玉村 啓和

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所

・教授

研究者番号: 80217182

(2) 研究分担者

堤 浩

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所

・助教

研究者番号: 70398105