

機関番号：13501

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008年～2010年

課題番号：20200073

研究課題名（和文）次世代型抗ヘルペスウイルス薬開発のための創薬研究

研究課題名（英文）Studies of the novel chemotherapeutic drugs for herpesvirus infections

研究代表者

藤室 雅弘 (FUJIMURO MASAHIRO)

山梨大学・医学工学総合研究部・准教授

研究者番号：20360927

研究成果の概要（和文）：

本研究は、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV)によって発症する B 細胞性リンパ腫 (PEL) に対する抗腫瘍化合物と KSHV のウイルス複製を阻害する抗 KSHV 化合物の開発を目的としている。我々は、KSHV 感染特異的ながん細胞に対して殺細胞活性を示す抗腫瘍化合物 CNDAG を開発しているが、その作用機序は不明な点が多い。そこで、本研究において、CNDAG の作用機序やヘルペスウイルスに対する複製阻害効を解析し、CNDAG の詳細な作用機序と新しい薬理効果（抗ウイルス効果）を明らかにした。さらに、新規抗 PEL 化合物と抗 KSHV 化合物の探索を行い、幾つかの候補化合物を同定すると共にそれらの作用機序も明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Primary effusion lymphoma (PEL) is classified as non-Hodgkin's B-cell lymphoma associated with immunocompromised patients such as AIDS patients. PEL cells are universally infected with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV). Previously, we had developed anti-tumor compounds, CNDAG and its derivatives, which induce apoptosis in PEL cells. To establish the effective treatment for PEL and KSHV infection, we have demonstrated the mechanisms of action of CNDAG and novel functions, namely anti-herpesviral activities. We furthermore identified sangivamycin, fullerene analogues and sodium valproate as new anti-PEL compounds.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
2009年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2010年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
年度			
年度			
総計	23,000,000	6,900,000	29,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・環境系薬学

キーワード：核酸，薬学，ウイルス，感染症，がん，リンパ腫，抗腫瘍剤，抗ウイルス剤

1. 研究開始当初の背景

カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: KSHV) は健常者に感染すると深刻な疾患を起こさずに潜伏感染する。しかし、感染者のエイズ発症や免疫抑制剤投薬下の免疫不全時に、KSHV はカポジ肉腫や原発性体腔性リンパ腫 (Primary effusion lymphoma: PEL) 等の日和見腫瘍を引き起こす。

世界中のエイズによる死者は爆発的増加を続け、収束する気配はない。一方、米国や EU での臓器移植の増加に伴い、KSHV を含むヘルペスウイルス汚染臓器によるレシピエントの新興感染や日和見腫瘍という新たな問題が生じている。現在の日本では、HIV 感染者数の少ないことや、臓器移植の件数が少ないため、KSHV 感染症は問題視されていない。しかし、今後の日本において、臓器移植の法整備が進み移植の件数が増加すれば、KSHV 感染症とその治療法は重要な研究課題となると考えられる。

2. 研究の目的

我々は、KSHV 感染特異的ながん細胞に障害を与える抗腫瘍化合物 2'-C-cyano-2'-deoxy-1-β-D-arabino-franosyl-guanosine (CNDAG) とその誘導体類 (CNDAG-OMe, CNDAG-NH₂ など計 11 種類) を開発した。CNDAG は、アシクロビル (ACV) のプリン塩基と抗腫瘍化合物 CNDAC (リボース部のシアノ基により DNA 鎖切断反応を生じる) のリボース部の

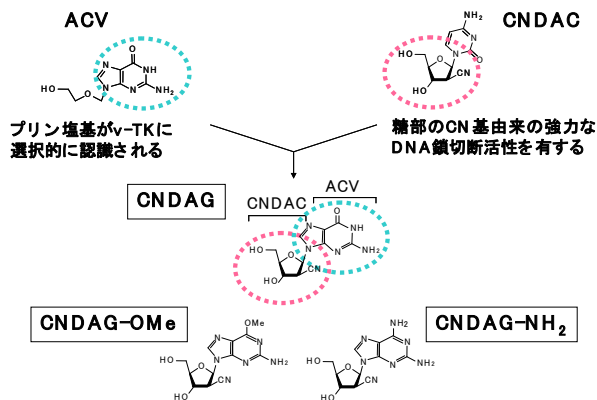


図1. 抗ウイルス薬と抗がん薬のハイブリッド化合物の設計ハイブリッド化合物である (図 1)。

本化合物は、KSHV が感染した腫瘍細胞に対して、より強く細胞増殖抑制とアポトーシスを誘導する。すなわち、本化合物は高い KSHV 選択性と、強い DNA 合成阻害活性という二つの優れた特徴を有しているが、薬物の作用機序は不明な点が多い。そこで、本研究では、CNDAG とその誘導体類の作用機序、疾患モデル動物内での薬効評価やヘルペスウイルスに対する抗ウイルス効果 (ウイルス複製阻害効果) の解析を実施した。さらに、PEL

に対して細胞増殖阻害活性を有する新規抗 PEL 化合物と KSHV 複製を阻害する抗ウイルス化合物の探索も行った。

本研究により新規抗ヘルペス薬の開発に成功すれば、日和見感染症におけるヘルペスウイルスの制圧と制御が可能となり、エイズ治療や臓器移植への大きな貢献となる。

3. 研究の方法

(1) 薬物の抗腫瘍活性の解析 (PEL 細胞に対する増殖阻害活性)

KSHV 感染 B 細胞性リンパ腫 (PEL 株) として HBL6、BCBL1、BC2、BC3、JC1 を、KSHV 非感染リンパ腫株として DG75、Ramos を用いて各種薬物の細胞増殖抑制効果を解析した。細胞培養液に薬物を添加してから 24 時間後に生細胞数を測定する。一方、各種薬物を細胞培養用培地へ添加し、経時的に細胞 (または培養上清) を回収する。その後、細胞抽出液や DNA を調製し、ウエスタンブロット解析や ELISA、リアルタイム PCR による DNA の定量を、逆転写リアルタイム PCR による mRNA の定量を行い、薬物により誘導される遺伝子発現、細胞内シグナル伝達やアポトーシスの挙動を解析した。

(2) ヘルペスウイルスに対する増殖阻害活性の測定

① リアルタイム PCR を用いた抗ウイルス活性の評価

KSHV (EBV): KSHV 感染 PEL 細胞 (または EBV 感染 B98.5 細胞) をホルボールエステル処理 (または抗体処理) し、溶解感染へと移行させ、培地中に放出される孫ウイルス DNA 量をリアルタイム PCR により解析した。

② 細胞変性効果 (CPE) の測定による抗ウイルス活性の評価

HSV: Vero 細胞に HSV (HF, SAVAGE, KOS 株) を感染後、薬物を含む重層培地で Vero 細胞の培養を行う。1-2 日後、クリスタルバイオレットで細胞を染色する。ウイルス粒子の複製に伴って生じる細胞変性効果 (CPE) によるプラークを測定することで抗ウイルス活性を算出した。

サイトメガロウイルス (CMV): HF 細胞、または HEL 細胞に CMV (AD169, Town, GFP 導入 Town 株) を感染後、薬物を含む重層培地で細胞の培養を行う。培養後に生じる CPE (プラーク) を測定することで抗ウイルス活性を算出した。

水痘帯状疱疹ウイルス (VZV): MeWo 細胞に VZV (OKA 株) を感染後、薬物を含む重層培地で細胞の培養を行う。培養後に生じる CPE (プラーク) を測定することで抗ウイルス活性を算出した。

(3) ウイルス TK 発現細胞株の樹立

ME180, H1299, Ramos 細胞に KSHV-TK (ORF21) in pCIneo ベクターを遺伝子導入し G418 による選択とウエスタン解析によるウイルス TK 発現有無の確認により、安定的 KSHV-TK (ORF21) 発現細胞株を作成した。この TK 発現細胞株と非発現株の細胞培養用培地に CNDAG を添加し、細胞数の減少を測定することで、KSHV の発現する TK によるモノリン酸化が CNDAG の KSHV 感染特異的な抗腫瘍効果に起因するの否か解析した。

(4) 薬物の作用機序解析

各種薬物を細胞培養用培地へ添加し、経時的に細胞（または培養上清）を回収する。その後、FACS 解析、ウエスタンブロット解析、ELISA、リアルタイム PCR によるウイルス DNA の定量を行い、薬物の作用機序を解析した。

(5) 疾患モデル動物における抗腫瘍効果

免疫不全マウス（ヌードマウス）に PEL 細胞を尾静脈から移植後、各種薬物の静脈投与を連日 1 回、実施した。移植後 1 週間後、マウス全肺に含まれる PEL 細胞数をリアルタイム PCR により測定し、薬物の抗腫瘍活性を評価した。

4. 研究成果と考察

(1) CNDAG の作用機序の解明

(1)-① KSHV 感染特異的な抗腫瘍効果

KSHV の TK (ORF21) 発現細胞株 (ME180, H1299, Ramos 細胞) と非発現株に対する CNDAG (その誘導体類を含む) の感受性の比較により、KSHV の発現する TK によるモノリン酸化が CNDAG の KSHV 感染特異的な抗腫瘍効果に起因するの否か解析した。その結果、一過的でも安定的でも KSHV の TK を発現したがん細胞 (ME180, H1299, Ramos 細胞) は、CNDAG の培地添加により、その細胞数を顕著

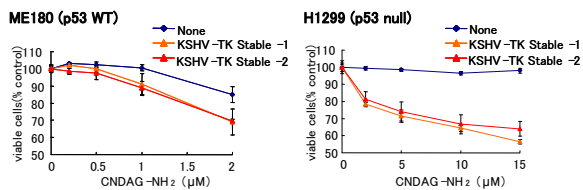


Fig. 2 ウイルスが発現するTKはCNDAGの殺細胞活性に必須である (恒常的KSHV-TK発現細胞のCNDAG感受性)

に減少させた (図 2)。

ACV はウイルスのチミジンキナーゼ (TK) よりモノリン酸化されることで活性化体となるプロドラッグであり、ウイルス感染細胞への選択性が極めて高い。CNDAG は ACV のプリン塩基と DNA 鎖切断活性を持つ CN-リボースのハイブリッド化合物である。それ故、KSHV 感染細胞内では薬物は KSHV がコードする TK (ORF21) によりモノリン酸化を受けるが、非感染細胞内ではリン酸化されないために、

CNDAG は KSHV 感染選択的な細胞毒性を発現すると考えられる。

(1)-② CNDAG 誘導体の細胞内での代謝

我々は、CNDAG の塩基部にメトキ基やアミノ基を導入した OTW1-18-1 (CNDAG-OMe) や SAI22-6-1 (CNDAG-NH2) を含む 7 種類の誘導体を設計、合成した。これらの CNDAG 誘導体は物性の改善や細胞内での安定性向上を狙ったものであり、細胞内の Adenosine deaminase (アデノシンデアミナーゼ) により CNDAG に変換されること予想して設計・開発された。事実、CNDAG-OMe と CNDAG-NH2 は CNDAG とほぼ同等の KSHV 感染特異的な殺細胞活性を有している。そこで、アデノシンデアミナーゼ阻害薬 Deoxycoformycin による CNDAG-OMe と CNDAG-NH2 の PEL 細胞に対する殺細胞活性の影響を解析した。その結果、アデノシンデアミナーゼ阻害により、CNDAG-OMe と CNDAG-NH2 は KSHV 感染細胞に対する殺細胞活性を喪失した (図 3)。このことから、CNDAG-OMe や CNDAG-NH2 等の CNDAG 誘導体は細胞内のアデノシンデアミナーゼにより CNDAG に変換されることが明らかにされた。

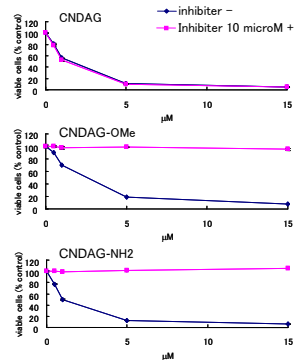


Fig. 3 CNDAG-OMeや-NH2はアデノシンデアミナーゼによりCNDAGに変換される (アデノシンデアミナーゼによるCNDAG誘導体の殺細胞活性阻害)

(1)-③ CNDAG のアポトーシス誘導機構と疾患モデル動物における抗腫瘍効果

CNDAG のウイルス感染特異的な殺細胞活性は本薬物による DNA 合成阻害による DNA 損傷シグナルによるアポトーシスに起因すると考えられる。ウエスタンブロット解析と FACS 解析により、CNDAG の培地添加により PEL 細胞は p53 の増加とカスパーゼ 7 の活性化が確認できた。さらに、CNDAG は PEL 細胞内の Chk1/2 のリン酸化 (活性化) を惹起することから、CNDAG による DNA 鎖切断により PEL 細胞内の ATM・Chk1/2 依存的なアポトーシスが誘導されたことが明らかとなった。

また、ヌードマウスに PEL 細胞を移植し、PEL のモデルマウスを作製し、CNDAG-OMe と CNDAG-NH2 の尾静脈投与により、CNDAG の抗腫瘍効果を測定した。その結果、CNDAG 誘導体投与群は、非投与群と比較して、約 20% 程度 PEL 細胞数が減少したことから、*in vivo* においても、CNDAG の PEL に対する抗腫瘍効果が確認された。

(1)-④ 遺伝子改変(GFP 導入)CMV の作製

米国 Johns Hopkins 大学医学部との共同研究により、サイトメガロウイルス(GCV)のゲノムに GFP とルシフェラーゼ遺伝子を組み込んだ蛍光性 CMV と発光性 CMV を作製した(挿入部位や用いたベクター等の詳細な記述は控えています)。これら蛍光性(または発光性)の遺伝子組み換え CMV は、野生型 CMV と比較して、感染性やウイルスの増殖性に変化は見られなかった(図 5 右上)。また、これら蛍光・発光性 CMV は、蛍光・発光測定用マルチプレートリーダーによりハイスループットなウイルス量測定や抗ウイルスの薬物スクリーニングの解析が可能となった。アッセイに用いる薬物量を既存のプラークアッセイを用いた場合と比較して、約 95%節約することが可能となった。

(1)-⑤ CNDAG の抗ヘルペスウイルス効果

CNDAG は抗ヘルペスウイルス薬 ACV のプリン塩基と DNA 鎖切断活性を持つ CN-リボースのハイブリッド型抗腫瘍化合物であることから、我々は CNDAG の新しい薬理作用として抗ウイルス活性に着目した。そこで、CNDAG とその誘導体類のヘルペスウイルスに対するウイルス複製阻害効果を解析した。標的と

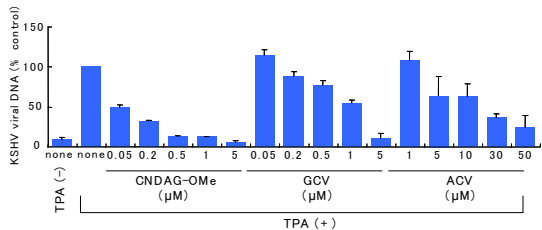


Fig 4 CNDAG-OMeによるKSHV複製阻害(ACV,GCVとの比較) BC3細胞にTPAと同時に各種化合物を添加し3日後のKSHV量をリアルタイムPCRにより測定した。

したヘルペスウイルスは、単純ヘルペスウイルス 1 型(HSV-1)、単純ヘルペスウイルス 2 型(HSV-2)、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)、ヒトサイトメガロウイルス(CMV)、EBV、KSHV である。

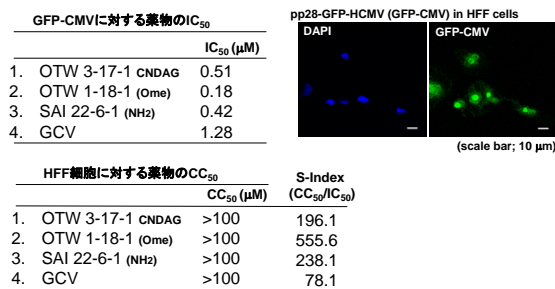


Fig 5 CNDAGと誘導体(-Ome, -NH₂)によるGFP導入CMVの複製阻害 HFF細胞にpp28-GFP-HCMVをCNDAG(OTW 3-17-1)の共存下で感染させ、24時間後の蛍光(ウイルス量)を測定し、ウイルス量を算出した

その結果、CNDAG と一部の誘導体は、HSV-1/2 に対して ACV と同程度の抗ウイルス活性 (IC₅₀ は 10⁻⁵ M) を示し、VZV と EBV に対しては顕著な抗ウイルス活性は示さなかった。また、CNDAG は、KSHV と CMV に対し

てはガンシクロビルと比較して、5-10 倍強い抗ウイルス活性を有していた(図 4, 5)。CNDAG の CMV と KSHV に対する IC₅₀ は 0.5 μM と 0.05 μM であった。

CNDAG とその誘導体類は、ヘルペスウイルスの発現する TK 酵素により活性化体となりウイルス DNA 合成を阻害することで、抗ウイルス活性を有していると推察される。

(2) 新規抗 PEL 化合物と抗 KSHV 化合物の探索

(2)-① PEL に対して細胞増殖阻害活性を有する新規抗 PEL 化合物の探索

我々は、PEL に対する抗腫瘍活性を有する化合物のスクリーニングを実施し、抗 PEL 化合物として 7-Deaza-7-carbamoyladenine (Sangivamycin) とピロリジニウム型フラレン誘導体、さらに IL-2 と IL-10 を見出した。Sangivamycin はアデノシン誘導体でありプロテインキナーゼ C の阻害効果を持つ。さらに、これらの作用機序を解析した結果、サンギバマイシンは腫瘍細胞内の MAPK 経路を阻害し、PEL 細胞にアポトーシスを誘導していることを明らかにした。ピロリジニウム型フラレン誘導体は Chk2 経路を活性化と p53 の安定化を誘導して PEL 細胞にアポトーシスを誘導していることを明らかにした。

一方、IL-2 及び IL-10 の PEL 細胞の培地添加により、KSHV 感染 PEL 細胞はウイルスの産生を開始し(溶解感染への移行)、PEL 細胞の生細胞数を減少させた。また、IL-2 処理は PEL 細胞内のリン酸化 ERK を増加させたことから、IL-2 のウイルス再活性化には、PEL 細胞内の ERK1/2 経路が関与していることが示唆された。

(2)-② KSHV 複製を阻害する新規抗 KSHV 化合物の探索

次に、KSHV の複製阻害剤活性を有する抗 KSHV 化合物の探索を行った。TPA 処理した BC3 細胞から産生されるウイルスをリアルタイム PCR にて定量することで、抗 KSHV 化合物のアッセイを行った。その結果、HDAC 阻害剤のバルプロ酸、さらに、核酸誘導体であるソリジジンに GCV と同程度のウイルス複製阻害活性があることを明らかにした。

B 細胞性リンパ腫(PEL)に対して抗腫瘍活性を持つ CNDAG はヘルペスウイルスへの選択性と強力な DNA 合成阻害活性という二つの優れた特徴を持つ。本研究により、CNDAG とその誘導体類は、KSHV が感染した腫瘍細胞に対してのみアポトーシスを誘導する。つまり、本薬物は KSHV 感染特異的抗がん化合物であるが、KSHV や CMV 等のヘルペスウイルスに対してもウイルス増殖抑制効果を有している

ことが証明された。抗腫瘍化合物 CNDAG が次世代の抗ヘルペスウイルス薬として臨床応用されることが期待される。

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 11 件)

(1) Nishiya T, Matsumoto K, Maekawa S, Kajita E, Horinouchi T, Fujimuro M, Ogasawara K, Uehara T, Miwa S. Regulation of Inducible Nitric-oxide Synthase by the SPRY Domain- and SOCS Box-containing Proteins. *J Biol. Chem.*, 286, 9009-9019, 2011 査読有

(2) Niinaka Y, Harada K, Fujimuro M, Oda M, Haga A, Hosoki M, Uzawa N, Arai N, Yamaguchi S, Yamashiro M, and Raz A. Silencing of autocrine motility factor induces mesenchymal to epithelial transition and suppression of osteosarcoma pulmonary metastasis. *Cancer Res.*, 70, 9483-9493, 2010 査読有

(3) Yoshioka H, Noguchi K, Katayama K, Mitsuhashi J, Yamagoe S, Fujimuro M, Sugimoto Y. Functional availability of gamma-herpesvirus K-cyclin is regulated by cellular CDK6 and p16INK4a. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 394, 1000-1005 2010 査読有

(4) Ikeda O, Miyasaka Y, Yoshida R, Mizushima A, Oritani K, Sekine Y, Kuroda M, Yasui T, Fujimuro M, Muromoto R, Nanbo A, Matsuda T. BS69 cooperates with TRAF3 in the regulation of Epstein-Barr virus-derived LMP1/CTAR1-induced NF-kappaB activation. *FEBS Lett.* 584, 865-872, 2010 査読有

(5) Ichikawa S, Otawa M, Teishikata Y, Yamada K, Fujimuro M, Yokosawa H, Matsuda A. 9-(2-C-Cyano-2-deoxy-beta-D-arabino-pentofuranosyl)guanine, a potential antitumor agent against B-lymphoma infected with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Nucleic Acids Symp Ser.* 53, 95-96 2009 査読無

(6) 藤室雅弘 ウイルスによる分子海賊：カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスによるユビキチンシステムとシグナル伝達の脱制御 *山梨医科学雑誌*, Vol. 24, 39-53 2009 査読無

(7) Ikeda, O, Sekine Y, Mizushima A, Oritani K, Yasui T, Fujimuro M, Muromoto R, Nanbo A, and Matsuda T, BS69 negatively regulates the canonical NF-kB activation induced by Epstein-Barr virus-derived LMP1. *FEBS Lett.* 583, 1567-1574, 2009 査読有

(8) Wakasaya Y, Watanabe M, Tomiyama M, Suzuki C, Jackson M, Fujimuro M, Kimura T, Seino Y, Kawarabayashi T, Yamamoto-Watanabe Y, Matsubara E, Shirahama I, Takamura A, Nakahata N, Shoji M. An unusual case of chronic relapsing tetanus associated with mandibular osteomyelitis. *Intern Med* 48, 1311-1313, 2009 査読有

(9) Ikeda O, Togi S, Kamitani S, Muromoto R, Sekine Y, Nanbo A, Fujimuro M, and Matsuda T, SMRT regulates enhanced activation of STAT3 by Epstein-Barr virus-derived EBNA2. *Biol. Pharm. Bull.* 32, 1283-1285, 2009 査読有

(10) Muromoto R, Ikeda O, Okabe K, Togi S, Kamitani S, Fujimuro M, Harada S, Oritani K, Matsuda T. Epstein-Barr virus-derived EBNA2 regulates STAT3 activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 378, 439-443, 2009 査読有

(11) Sawamura N, Ando T, Maruyama Y, Fujimuro M, Mochizuki H, Honjo K, Shimoda M, Toda H, Sawamura-Yamamoto T, Makuch LA, Hayashi A, Ishizuka K, Cascella NG, Kamiya A, Ishida N, Tomoda T, Hai T, Furukubo-Tokunaga K, Sawa A. Nuclear DISC1 regulates CRE-mediated gene transcription and sleep homeostasis in the fruit fly. *Mol Psychiatry.* 13, 1138-1148, 2008 査読有

〔学会発表〕(計 29 件)

(1) 東知寿香、山田浩二、横沢英良、藤室雅弘 「KSHV 感染を標的とした新規治療法の探索」日本薬学会第 131 年会 静岡 2011 年 3 月 28-31 日 口頭

(2) 小野智哉、宇井定春、中村成夫、増野匡彦、藤室雅弘 「フラレン誘導体による PEL 細胞増殖抑制」BMB2010(第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会)神戸 2010 年 12 月 12 日 ポスター

(3) 若尾一史、宇井定春、藤室雅弘

「SangivamycinによるPEL細胞増殖抑制」日本薬学会第131年会 静岡 2011年3月28-31日 ポスター

(4) 藤室雅弘、鈴木千恵、南亮介、横沢英良「KSHV感染によるアポトーシス制御因子p32の機能阻害」第58回日本ウイルス学会 徳島県郷土文化会館 2010年11月7-9日 口頭

(5) 東知寿香、山田浩二、藤室雅弘「サイトカインによるKSHVの再活性化誘導」第58回日本ウイルス学会 徳島県郷土文化会館 2010年11月7-9日 ポスター

(6) 藤室雅弘「KSHV感染を標的とした抗腫瘍・抗ウイルス化合物の開発」第1回 山梨大学-星薬科大学 医薬連携シンポジウム 山梨 2010年9月6日

(7) 藤室雅弘、東知寿香、大多和正樹、市川聡、松田彰「KSHV感染特異的な抗腫瘍化合物CNDAGの作用機序と抗ウイルス活性」第7回EBウイルス研究会 札幌 2010年7月9日 口頭

(8) 藤室雅弘、山田浩二、手石方康弘、大多和正樹、市川聡、松田彰「KSHV感染特異的な抗腫瘍化合物CNDAGの有する抗ウイルス活性」第25回ヘルペスウイルス研究会 浜松 2010年5月27-29日 口頭

(9) 藤室雅弘 KSHVの発がんメカニズム 遺伝子病制御研究所 研究集会「感染と癌」札幌 2010年1月18-19日

(10) 藤室雅弘 「がんウイルスの生存戦略と人間によるウイルス制圧戦略：カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスの発がん機構と抗ウイルス薬開発」星薬科大学オープン・リサーチ・センター・シンポジウム 東京 2009年12月5日

(11) Fujimuro M, Insights into the viral oncogenesis of KSHV and developing of anti-herpesviral agents. Grand Rounds in Viral Oncology, The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center in Johns Hopkins, Sponsored by Viral Oncology Program. Baltimore MD, May 21 2009

(12) 藤室雅弘、手石方康宏、平敬宏、横沢英良「カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスによる細胞内蛋白質分解系の脱制御」日本薬学会第129年会 京都国際会議場 2009年3月26日-28日 口頭

(13) 金井晋太郎、南亮介、平敬宏、横沢英良、藤室雅弘「Specific destruction of the viral protein using the destruction signal.」BMB2008(第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会)神戸 2008年12月9日-12月12日 ポスター

(14) 山田浩二、市川聡、松田彰、横沢英良、平敬宏、藤室雅弘「Development and characterization of antitumor agent against primary effusion lymphoma infected with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus.」BMB2008(第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会)神戸 2008年12月9日-12月12日 ポスター

(15) 藤室雅弘、平敬宏「カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスによる脱ユビキチン経路の脱制御」第56回日本ウイルス学会一般口演 岡山コンベンションセンター 2008年10月26日-28日 口頭

(16) Fujimuro M and Yokosawa H, A viral mechanism for dysregulation of post-translational modification in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency. 17th Meeting of Methods in Protein Structure Analysis (MPSA2008), Sapporo, Aug 26-29 2008 ポスター

(17) 山田浩二、手石方康宏、藤室雅弘「KSHV感染特異的な抗がん薬CNDAGの開発」第23回ヘルペスウイルス研究会 鳥取・大山 2008年6月5日-7日 口頭

〔図書〕(計1件)

(1) 藤室雅弘、横沢英良(2009). プロテアソームとタンパク質分解. 生物薬科学実験講座「細胞の構造とオルガネラ」, pp. 117-131, 廣川書店, 東京.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤室 雅弘 (FUJIMURO MASAHIRO)
山梨大学・医学工学総合研究部・准教授
研究者番号：20360927

(2) 研究分担者

無し

(3) 連携研究者

市川 聡 (ICHIKAWA SATOSHI)
北海道大学・大学院薬学研究院・准教授
研究者番号：60333621