

機関番号：17401  
 研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2008 ～ 2010  
 課題番号：20390288  
 研究課題名（和文） HIV 増殖に必須の酵素の形成ダイナミクス研究とその阻止剤の構造学的デザイン  
 研究課題名（英文） Study of generation and dynamics of HIV enzymes essential for replication and structural design of their inhibitors  
 研究代表者  
 満屋 裕明（MITSUYA HIROAKI）  
 熊本大学・大学院生命科学研究部・教授  
 研究者番号：20136724

## 研究成果の概要（和文）：

我々のグループは本研究期間でプロテアーゼ阻害剤（PI）耐性変異株の重感染と遺伝子相同組み換えによって、耐性が起こりにくい darunavir（DRV）に対しても HIV-1 が高度の耐性を獲得することを報告した。また DRV とは異なる基本骨格 cyclopentanyl-tetrahydrofuran を有し、HIV-1 プロテアーゼ（PR）の活性中心部位に 2 つの異なる結合様式で結合する GRL-02031 を報告、更に macrocyclic 構造を有し、高い抗 HIV-1 活性を発揮する GRL-0216A, -0286A を同定した。加えて tetrahydropyrano-tetrahydrofuran を有し、DRV 高度耐性株を含む多剤耐性株に対して極めて強力な活性を発揮する GRL-1388A, -1398A を同定した。更に我々は *oxatricyclic*-THF を有し、DRV 耐性株を含む高度多剤耐性株に対して高い抗ウイルス活性を維持、また DRV よりも低濃度で PR 二量体化阻害（PDI）活性を発揮する新規化合物、GRL-0519A を同定した。

## 研究成果の概要（英文）：

We reported in this study period that, through superinfection of cells with multiple HIV-1 strains and homologous recombination, HIV-1 can acquire high-level resistance against darunavir (DRV), to which HIV-1 hardly acquires resistance. We also identified cyclopentanyl-tetrahydrofuran-containing GRL-02031, which binds to HIV-1 protease in a bimodal way and exerts potent antiviral activity. Furthermore, we obtained GRL-0216A and -0286A with a macrocyclic ligand plus GRL-1388A and -1398A which contain a tetrahydropyrano-tetrahydrofuran moiety and exert potent activity against multi-drug resistant variants including DRV-resistant HIV-1 strains. We also identified GRL-0519A, which contains an *oxatricyclic*-tetrahydrofuran with potent anti-HIV activity against a wide spectrum of drug-resistant HIV-1s and potent activity to block the dimerization of HIV-1 protease monomers.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
2009 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2010 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・感染症内科学

キーワード：感染症、HIV、エイズ、HIV 酵素二量体化阻害剤、創薬

### 1. 研究開始当初の背景

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染によって起こる後天性免疫不全症候群 (AIDS) の化学療法は長足の進歩を遂げ、かつて恐怖の「死の病」とされた本感染性疾患は「コントロール可能な慢性感染症」と再定義し得る程となった。しかし、HIV は薬剤耐性を獲得して治療に抵抗し、また耐性ウイルスによる初感染症例が増加しており、野生株と多剤耐性株の双方に強力な活性を發揮し、薬剤耐性を誘導しにくく、副作用が少なく、服用しやすい新規の薬剤の開発が急務である。申請者 (満屋) は後天性免疫不全症候群 (AIDS) に対する治療薬の開発に 1984 年から関わり、世界で最初の 3 種類の抗 HIV 薬 (AZT, ddI, ddC) の開発に成功し、2006 年 6 月には多剤耐性 HIV に対して高い活性を發揮する protease-inhibiting and protease dimerization-inhibiting drugs (PIPDIDs) の一員である darunavir (DRV、Prezista™) (Koh & Mitsuya *et al*, *AAC*, 47: 3123, 2003; Ghosh & Mitsuya. *Acc Chem Res*, 41: 78-86, 2008) の臨床開発にも成功した。DRV は現在世界各国と日本で HIV-1 感染症と AIDS に対する治療のファーストライン薬として用いられている。

一方、申請者のこれまでの研究は HIV のライフサイクルの異なるステップ (侵入・逆転写・ウイルス粒子形成過程など) で HIV 増殖に関わるウイルス・細胞の各因子に対する多数の基礎的データの蓄積をもたらした。特にウイルス学的・遺伝子学的解析と結晶構造解析手法を駆使した薬剤と標的分子の構造学的解析研究は CCR5 阻害剤、逆転写酵素阻害剤、PIPDIDs 等抗 HIV 剤の作用機序・薬剤耐性機序の解明に大きく貢献した (Mitsuya *et al*, *Nature* 325:773-778, 1987; Mitsuya *et al*, *Science*, 249:1533-1544, 1990; Yoshimura & Mitsuya *et al*, *PNAS*, 96: 8675-80, 1999; Gatanaga & Mitsuya *et al*, *JBC*, 281: 1241-50, 2006; Maeda & Mitsuya *et al*, *JBC*, 281: 12688-98, 2006; Nakata & Mitsuya *et al*, *AAC*, 51: 2701-8, 2007; Amano & Mitsuya *et al*, *AAC*, 51: 2143-55, 2007; Koh & Mitsuya *et al*, *JBC*, 282: 28709-20, 2007)。

プロテアーゼ (PR) 阻害能と PR 二量体化阻害能の二つの活性を有する DRV は既存の通常型プロテアーゼ阻害剤に比して極めて高

い臨床効果をもたらしており、薬剤耐性 HIV 変異株が出現して、瀕死の状態にあった AIDS 患者が社会に復帰できる様になった。しかし、既に長期に亘る抗 HIV 薬で治療を受けて来た一部の患者で DRV に対する耐性 HIV 変異株の出現が報じられる様になった。

### 2. 研究の目的

本研究では PIPDIDs の一員である DRV と、我々が最近になって同定した主要な PIPDIDs に対する耐性変異出現の分子機構を解明し、DRV よりも更に強力で、HIV の耐性発現に抵抗する新規の PIPDIDs のデザイン・合成・同定・開発およびその基礎となるウイルス学・酵素学・細胞生物学・薬理学・結晶解析学的研究を、米国 Purdue 大学の Arun Ghosh 教授、米国 Rutgers 大学の Eddy Arnold 教授、米国 Wayne 州立大学の Ladislau Kovari 教授との共同研究で進めている。ウイルス学的・酵素学的・構造解析学的な多角的解析を行うことで、HIV プロテアーゼの二量体化過程での dynamics に対する新たな知見が得られると強く期待される。そのような知見は HIV 増殖の際のプロテアーゼの挙動についての詳細な分子機構を明らかにする可能性が高い。

### 3. 研究の方法

1) 抗 HIV 活性評価：新規に合成した化合物のスクリーニングには MT-2 細胞を用いた MTT 法などを用い、有望な新規化合物については MT-4 細胞や PBMC を標的細胞とした p24 アッセイにより多剤耐性株を含む複数のウイルス株に対する活性評価を進める。

2) 抗 HIV 作用発現のメカニズム解析：新規の化合物のウイルスと細胞への作用と抗 HIV 効果の機序解析を進める。多数の HIV クローンの作成・検討が必要とされるが、high throughput DNA sequencer ABI-3130 を用いるため迅速な実験データの解析が可能である。

3) PR モノマーの結晶解析：申請者は既に野生型及び種々の変異 PR を精製しているが、更に PR モノマーの不安定な部分を truncate したもの、また種々の stabilizing mutations を導入した PR を作成し、尿素で de-dimerize して、高濃度の DRV (e.g., プロテアーゼ 1 に対して DRV 分子 20 など) を加えた状態で尿素を dialyze して PR モノマ

一が一定の conformation を獲得した所で DRV を結合させ、その状態で結晶化を図る。我々はコンプレックスの結晶作成に既に着手しており、結晶解析が進めば DRV を始めとした PIPDIDs の PR モノマーへの結合の態様が理解されると同時に、PR 二量体化の dynamics が世界で初めて解明されると期待される。

4) 薬剤耐性のメカニズム解析：X 線結晶解析をはじめとした蛋白の微細構造研究の方法論を用いて、多剤耐性 HIV 株の発現機序の分子・原子レベルでの解析を行う。更に構造を基礎とした薬剤のデザイン・再デザインを行う。新規の PI に対して試験管内で耐性 HIV 変異株を誘導し、更にそのようにして誘導された HIV についてウイルス学・生化学・遺伝子学的・X 線結晶学的解析を行い耐性発現機序の解明を図る。

5) PR の二量体化の定量評価：我々は FRET (fluorescence resonance emission transfer) の系を用いて、二量体化を評価する系を確立しており、dimerization に重要とされるアミノ酸置換を有する種々の CFP/YFP タグ付き変異体を多数作成して、FRET の系を用いてそれぞれのアミノ酸が dimerization にどのような役割を果たしているかを明らかにする。

#### 4. 研究成果

我々のグループは試験管内における DRV の研究を続けており、複数の多剤耐性臨床分離 HIV-1 混合株を開始株とした耐性誘導実験において、複数のプロテアーゼ阻害剤 (PI) 耐性変異株の重感染と遺伝子相同組み換えが起こることで、HIV-1 が DRV に対する高度耐性を比較的早期に獲得する可能性があることを報告した (Koh, & Mitsuya *et al*, *J Virol*. 84: 11961-11969, 2010)。また我々は米国 Ghosh グループと共同で、構造解析学的データに基づき DRV と同様に P2 部位に bis-THF 構造を有し、更に P2' 部位の benzodioxole 構造が HIV-PR の flap 領域と水素結合を持つ新規 PDI、GRL-98065 (Amano & Mitsuya, *AAC*. 51:2143-55, 2007) や、DRV とは異なる基本骨格である cyclopentanyl-tetrahydrofuran (Cp-THF) を有し、HIV-1 PR の活性中心部位に 2 つの異なる結合様式 (bimodal binding mode) で結合する新規 PI、GRL-02031 を報告 (Koh & Mitsuya *et al*, *AAC*. 53: 997-1006, 2009)、また macrocyclic 構造を有し、薬剤耐性 HIV に対して高い活性を發揮する一連の低分子化合物、GRL-0216A, -0286A 等の PDIs を同定、詳細な結晶構造解析により同構造が HIV-PR

flap 領域に広範に結合する事で強力な活性を發揮する事を報告した (Tojo & Mitsuya *et al*, *AAC*. 54: 3460-3470, 2010)。加えて tetrahydropyrano-tetrahydrofuran (Tp-THF) といった bis-THF とは異なる基本骨格を有する PIs である 2 つの異性体、GRL-1388A, -1398A を同定、DRV 高度耐性株を含む多剤耐性株に対して極めて強力な活性を發揮する事を確認、同化合物群に対する HIV-1 の耐性獲得の機序について詳細に検討し、また結晶構造解析により GRL-1398A は DRV と比較して HIV PR との水素結合や hydrophobic contacts 等の相互作用をより多く有しうる事などを報告した (Ide & Mitsuya *et al*, *AAC*. 55:1717-1787, 2011)。更に我々は oxatricyclic-THF (tris-THF) という全く新しい構造を有し、DRV 高度耐性株を含む複数の高度多剤耐性株に対し広いスペクトラムでの極めて高い抗ウイルス活性を維持、また DRV よりも低濃度で PR 二量体化阻害 (PDI) 活性を發揮する新規化合物、GRL-0519A を開発・同定し (Ghosh, Amano & Mitsuya *et al*, *Chem Med Chem*, 5:1850-1854, 2010)、結晶構造解析を含む同化合物の詳細な検討を行い、tris-THF 構造において bis-THF 構造が DRV 等と同様に PR 活性中心部位のアミノ酸主鎖と強固に結合することに加え、3 番目の THF 基が更に HIV-1 PR の複数領域の主要アミノ酸群と相互作用を有しうる事を確認、この事が GRL-0519A の強力な PR 酵素活性阻害能および PR 二量体形成阻害能に寄与するものと解された。これら複数の新規化合物は臨床試験移行を前提に更なる検討中である。

#### 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 20 件)

- ① Ghosh AK, Martyr CD, Steffey M, Wang YF, Agniswamy J, Amano M, Weber IT, Mitsuya H (2011) Design, Synthesis, and X-ray Structure of Substituted bis-tetrahydrofuran (bis-THF)-Derived Potent HIV-1 Protease Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett*, 2, 298-302. (査読有)
- ② Ide K, Aoki M, Amano M, Koh Y, Yedidi RS, Das D, Leschenko S, Chapsal B, Ghosh AK, Mitsuya H (2011) Novel HIV-1 Protease Inhibitors (PIs) Containing a Bicyclic P2 Functional Moiety, Tetrahydropyrano-Tetrahydrofuran, That

- Are Potent against Multi-PI-Resistant HIV-1 Variants. *Antimicrob Agents Chemother.* 55:1717-1787. (査読有)
- ③ Ghosh AK, Chapsal BD, Baldrige A, Steffey MP, Walters DE, Koh Y, Amano M, Mitsuya H. (2011) Design and synthesis of potent HIV-1 protease inhibitors incorporating Hexahydrofuropyranol-derived high affinity P(2) ligands: structure-activity studies and biological evaluation. *J Med Chem.* 27:54(2):622-34. (査読有)
- ④ Ghosh AK, Xu CX, Rao KV, Baldrige A, Agniswamy J, Wang YF, Weber IT, Aoki M, Miguel SG, Amano M, Mitsuya H. (2010) Probing multidrug-resistance and protein-ligand interactions with oxatricyclic designed ligands in HIV-1 protease inhibitors. *ChemMedChem.* 5:1850-1854. (査読有)
- ⑤ Koh Y, Amano M, Towata T, Danish M, Leshchenko-Yashchuk S, Das D, Nakayama M, Tojo Y, Ghosh AK, Mitsuya H. (2010) In vitro selection of highly darunavir-resistant and replication-competent HIV-1 variants using a mixture of clinical HIV-1 isolates resistant to multiple conventional protease inhibitors. *J Virol.* 84:11961-11969. (査読有)
- ⑥ Tojo Y, Koh Y, Amano M, Aoki M, Das D, Kulkarni S, Anderson DD, Ghosh AK, Mitsuya H. (2010) Novel protease inhibitors (PIs) containing macrocyclic components and 3(R),3a(S),6a(R)-bis-tetrahydrofuranylurethane that are potent against multi-PI-resistant HIV-1 variants in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 54:3460-3470. (査読有)
- ⑦ Ghosh AK, Gemma S, Simoni E, Baldrige A, Walters DE, Ide K, Tojo Y, Koh Y, Amano M, Mitsuya H. (2010) Synthesis and biological evaluation of novel allophenylnorstatine-based HIV-1 protease inhibitors incorporating high affinity P2-ligands. *Bioorg Med Chem Lett.* 20:1241-6. (査読有)
- ⑧ Nakata H, Kruhlak M, Kamata W, Ogata-Aoki H, Li J, Maeda K, Ghosh AK, Mitsuya H. (2009) Effects of CCR5 Inhibitors on the Dynamics of CCR5 and CC-chemokine-CCR5 interactions. *Antivir Ther.* 15:321-31. (査読有)
- ⑨ Ghosh AK, Gemma S, Simoni E, Baldrige A, Walters DE, Ide K, Tojo Y, Koh Y, Amano M, Mitsuya H. (2009) Synthesis and biological evaluation of novel allophenylnorstatine-based HIV-1 protease inhibitors incorporating high affinity P2-ligands. *J. Med. Chem.* 20:1241-6. (査読有)
- ⑩ Das D, Koh Y, Tojo Y, Ghosh AK, Mitsuya H. (2009) Prediction of Potency of Protease Inhibitors Using Free Energy Simulations with Polarizable Quantum Mechanics-Based Ligand Charges and a Hybrid Water Model. *J. Chem. Inf. Model.* 49:2851-62. (査読有)
- ⑪ Ghosh AK, Kulkarni S, Anderson DD, Hong L, Baldrige A, Wang YF, Chumanevich AA, Kovalevsky AY, Tojo Y, Amano M, Koh Y, Tang J, Weber IT, Mitsuya H. (2009) Design, Synthesis, Protein-Ligand X-ray Structure, and Biological Evaluation of a Series of Novel Macrocyclic Human Immunodeficiency Virus-1 Protease Inhibitors to Combat Drug Resistance. *J. Med. Chem.* 52:7689-7705. (査読有)
- ⑫ Aoki M, David JV, Koh Y, Aoki-Ogata H, Miyakawa T, Yoshimura K, Maeda K, Mitsuya H. (2009) Non-cleavage Site Gag Mutations in Amprenavir-resistant HIV-1 Predispose HIV-1 to Rapid Acquisition of Amprenavir Resistance But Delays Development of Resistance to Other Protease Inhibitors. *J Virol.* 83:3059-3068. (査読有)
- ⑬ Koh Y, Das D, Leschenko S, Nakata H, Ogata-Aoki H, Amano M, Nakayama M, Ghosh AK, Mitsuya H. (2009) GRL-02031: A Novel Nonpeptidic Protease Inhibitor (PI) Containing A Stereochemically Defined Fused Cyclopentanyltetrahydrofuran (Cp-THF) Potent Against Multi-PI-Resistant HIV-1 In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 53:997-1006. (査読有)
- ⑭ Ghosh AK, Chapsal BD, Baldrige A, Ide K, Koh Y and Mitsuya H. (2008) Design and Synthesis of Stereochemically Defined Novel Spirocyclic P2-Ligands for HIV-1 Protease Inhibitors. *Org Lett.* 10:5135-8. (査読有)
- ⑮ Ghosh AK, Gemma S, Takayama J, Baldrige A, Leshchenko-Yashchuk S, Miller HB, Wang YF, Kovalevsky AY, Koh Y, Weber IT and Mitsuya H. (2008) Potent HIV-1 protease inhibitors incorporating meso-bicyclic urethanes as P2-ligands: structure-based design, synthesis, biological evaluation and protein-ligand X-ray studies. *Org Biomol Chem.* 6:3703-13. (査読有)
- ⑯ Ghosh AK, Gemma S, Baldrige A, Wang YF,

Kovalevsky AY, Koh Y, Weber IT and Mitsuya H. (2008) Flexible cyclic ethers/polyethers as novel P2-ligands for HIV-1 protease inhibitors: design, synthesis, biological evaluation, and protein-ligand X-ray studies. *J Med Chem.* 51: 6021-33. (査読有)

- ⑰ Maeda K, Das D, Yin PD, Tsuchiya K, Ogata-Aoki H, Nakata H, Norman RB, Hackney LA, Takaoka Y and Mitsuya H. (2008) Involvement of the second extracellular loop and transmembrane residues of CCR5 in inhibitor binding and HIV-1 fusion: insights into the mechanism of allosteric inhibition. *J Mol Biol.* 381: 956-74. (査読有)
- ⑱ Nakata H, Steinberg SM, Koh Y, Maeda K, Takaoka Y, Tamamura H, Fujii N and Mitsuya H. (2008) Potent synergistic anti-human immunodeficiency virus (HIV) effects using combinations of the CCR5 inhibitor aplaviroc with other anti-HIV drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 2111-9. (査読有)
- ⑲ Mitsuya H, Maeda K, Das D and Ghosh AK. (2008) Development of protease inhibitors and the fight with drug-resistant HIV-1 variants. *Adv Pharmacol.* 56: 169-97. (査読有)
- ⑳ Ghosh AK, Chapsal BD, Weber IT and Mitsuya H. (2008) Design of HIV protease inhibitors targeting protein backbone: an effective strategy for combating drug resistance. *Acc Chem Res.* 41: 78-86. (査読有)

[学会発表] (計 18 件)

- ① Matthew L. Danish, Manabu Aoki, Robert Shafer, Hiroaki Mitsuya. Mechanism of the Emergence of HIV-1 Variants Highly Resistant to Darunavir. 2010年11月24日～11月26日 第24回エイズ学会総会 グランドプリンスホテル高輪・プリンスさくらタワー東京、東京
- ② 井手一彦、青木学、天野将之、関康博、Arun K. Ghosh、満屋裕明 HIVプロテアーゼ阻害能(PI)とプロテアーゼ2量体形成阻害能(PDI)を有する新規化合物の同定と野生株・多剤耐性株に対する抗ウイルス活性の検討 2010年11月24日～11月26日 第24回エイズ学会総会 グランドプリンスホテル高輪・プリンスさくらタワー東京、東京
- ③ 鎌田伸好、青木宏美、服部真一朗、中村太平、青木学、前田賢次、岡田誠治、満屋裕明 HIV-1の体内播種と in vivo imaging

-概要- 2010年11月24日～11月26日 第24回エイズ学会総会 グランドプリンスホテル高輪・プリンスさくらタワー東京、東京

- ④ 青木宏美、鎌田伸好、服部真一朗、中村太平、青木学、前田賢次、岡田誠治、満屋裕明 HIV-1の体内播種と in vivo imaging -詳細- 2010年11月24日～11月26日 第24回エイズ学会総会 グランドプリンスホテル高輪・プリンスさくらタワー東京、東京
- ⑤ 青木学、井手一彦、Matthew L. Danish、満屋裕明 Tipranavir耐性HIVはプロテアーゼ二量体化阻止能と酵素活性阻止能の双方を喪失している 2010年11月24日～11月26日 第24回エイズ学会総会 グランドプリンスホテル高輪・プリンスさくらタワー東京、東京
- ⑥ 天野将之、田宮貞宏、関康博、Matthew Danish、満屋裕明 HIV-1 capsid蛋白(CA)の挿入変異とCA自壊の分子機構の解明 2010年11月24日～11月26日 第24回エイズ学会総会 グランドプリンスホテル高輪・プリンスさくらタワー東京、東京
- ⑦ 宮川寿一、徳永賢治、川口辰哉、満屋裕明 播種性ヒストプラズマ症と脳原発リンパ腫にて発症した1例 2010年11月24日～11月26日 第24回エイズ学会総会 グランドプリンスホテル高輪・プリンスさくらタワー東京、東京
- ⑧ Kazuhiko Ide, Manabu Aoki, Yasuhiro Koh, Masayuki Amano, Sarang Kulkarni, David D. Anderson, Bruno Chapsal, Arun K. Ghosh, and Hiroaki Mitsuya, "Novel HIV-1 protease inhibitors (PIs) containing bis-tetrahydrofuran (bis-THF) and a novel polycyclic ligand" XVIII International AIDS conference, July 18-23, 2010, The Reed Messe Wien, Vienna, Austria, No. MOAA0102.
- ⑨ Yasuhiro Koh, M Aoki, M Amano, H Ogata-Aoki, S Leschenko-Yashchuk, A Ghosh, H Mitsuya, "The Binary Protease Inhibitor, Darunavir, Has a High Genetic Barrier to the Emergence of Resistant HIV-1 Variants" 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 27 - March 2, 2010, Moscone Center West, San Francisco, CA, USA, No. p559.
- ⑩ 井手一彦、関康博、天野将之、Arun K. Ghosh、満屋裕明 HIVプロテアーゼ阻害(PI)とプロテアーゼ2量体形成阻害(PDI)の2活性を有する新規化合物の同定と抗HIV活性の検討 2009年11月26日～11月28日 第23回エイズ学会総会 名古屋国際会議場、名古屋

- ⑪ 東條靖、関康博、天野将之、Arun K. Ghosh、満屋裕明 Macrocylic 構造を有する新規プロテアーゼ阻害剤の抗 HIV-1 活性の検討 2009年11月26日～11月28日 第23回エイズ学会総会 名古屋国際会議場、名古屋
- ⑫ 鍬田伸好、青木宏美、服部真一郎、中村太平、青木学、前田賢次、岡田誠治、満屋裕明 HIV-1 の体内播種と in vivo imaging-1 2009年11月26日～11月28日 第23回エイズ学会総会 名古屋国際会議場、名古屋
- ⑬ 青木宏美、鍬田伸好、服部真一郎、中村太平、青木学、前田賢次、岡田誠治、満屋裕明 HIV-1 の体内播種と in vivo imaging-2 2009年11月26日～11月28日 第23回エイズ学会総会 名古屋国際会議場、名古屋
- ⑭ 天野将之、関康博、田宮貞弘、満屋裕明 感染細胞内でHIVコンポーネントの自壊をもたらす機序の解明 2009年11月26日～11月28日 第23回エイズ学会総会 名古屋国際会議場、名古屋
- ⑮ 宮川寿一、満屋裕明、山本栄和、猪俣裕紀洋、松下修三、塚田訓久、岡慎一 ドミノ肝移植にて救命し得た HIV・HCV 重複感染肝不全症例 2009年11月26日～11月28日 第23回エイズ学会総会 名古屋国際会議場、名古屋
- ⑯ Manabu Aoki, Yasuhiro Koh, Kazuhiko Ide, Matthew L. Danish, Hiromi Aoki-Ogata, & Hiroaki Mitsuya. "The binary mechanism of HIV-1 resistance to tipranavir (TPV): Loss of inhibition of protease catalytic activity and protease dimerization" 49<sup>th</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), September, 12-15, 2009, The Moscone Center, San Francisco, CA, USA.
- ⑰ Masayuki Amano, Yasuhiro Koh, Sadahiro Tamiya, Hiroaki Mitsuya. "Degradation of Gag Proteins in Multi-drug-resistant HIV Variants Containing Insertions in Gag Proteins" 49<sup>th</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), September, 12-15, 2009, The Moscone Center, San Francisco, CA, USA.
- ⑱ Yasushi Tojo, Yasuhiro Koh, Debananda Das, Masayuki Amano, Sarang Kulkarni, David Anderson, Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya. "Macrocylic Component-containing Protease Inhibitors (PIs) Active Against Multi-PI-Resistant HIV-1 In Vitro" 49<sup>th</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), September, 12-15, 2009, The

Moscone Center, San Francisco, CA, USA.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

満屋 裕明 (MITSUYA HIROAKI)  
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授  
研究者番号：20136724

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

Arun K. Ghosh  
米国 Purdue 大学・教授

Eddy Arnold  
米国 Rutgers 大学・教授

Ladislau Kovari  
米国 Wayne 州立大学・教授