

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月11日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390029

研究課題名（和文） HIV侵入の動的超分子機構とフィードバック機構をターゲットとした抗HIV剤の創製

研究課題名（英文） Development of anti-HIV agents targeting dynamic supramolecular mechanism and feedback mechanism

研究代表者

玉村 啓和（TAMAMURA HIRAOKAZU）

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（和文）：

HIV 感染症・AIDS の治療薬の開発において、CXCR4 阻害剤等の HIV 侵入の動的超分子機構をターゲットとした阻害剤やその他新規の作用機構をもつ薬剤の開発を行った。1. Xylene 骨格を有する全く新規な CXCR4 アンタゴニストおよび高活性な二価型 CXCR4 アンタゴニストを創出した。2. 低分子型 CD4 ミミック誘導体を創出し、顕著な HIV 侵入阻害活性と中和抗体の結合能が上昇することを明らかにした。3. Vpr 断片ペプチドからインテグラーゼ阻害剤を見出した。4. Matrix 断片に細胞膜透過性配列を付加した抗 HIV ペプチドを創出した。

研究成果の概要（英文）：

In the development of drugs for treatments of HIV infectious disease and AIDS, we have synthesized HIV entry inhibitors having dynamic supramolecular mechanism such CXCR4 antagonists and other novel agents having different action mechanism. 1. Novel CXCR4 antagonists having xylene scaffold and potent bivalent CXCR4 antagonists were developed. 2. Small CD4 mimic derivatives having significant inhibitory activity against HIV entry and causing an increase of binding affinity for neutralizing antibodies were found. 3. Integrase inhibitors were discovered from Vpr fragments. 4. Anti-HIV agents derived from matrix fragments with cell membrane penetrating signals were developed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2010年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2011年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

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：HIV、CXCR4、CD4 ミミック、アンタゴニスト、インテグラーゼ阻害剤、マトリックス蛋白

## 1. 研究開始当初の背景

HIV 感染症・AIDS の治療法としては、逆転写酵素阻害剤とプロテアーゼ阻害剤の 2,3 剤を併用する療法 highly active

anti-retroviral therapy (HAART) が多大な成功を収めたが、耐性ウイルスの出現や重篤な副作用の発現、治療費の高騰などの問題点がある。申請者らはこれまでにコレセプター

CXCR4 の阻害剤を中心に、膜融合阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の創製研究を行ってきた(H.Tamamura et al, *Curr. HIV Res.*, 3(4) 289, 2005)。本研究では、CXCR4 阻害剤等、いままでに創出してきた薬剤の開発をさらに推し進めると同時に他の作用点の薬剤の開発にも取りかかる。本研究で具体的に取りあげる薬剤は、1) CXCR4 アンタゴニスト、2) CD4 ミミック、3) インテグラーゼ阻害剤、4) マトリックス蛋白のペプチド断片等である。

## 2. 研究の目的

我々は以前から抗 HIV 剤の創製研究を行っており、本研究では種々のカテゴリーに属する抗 HIV 剤の開発研究を行い、最適な治療法と考えられる多剤併用療法において使用できる薬剤を増やすことを目的とする。また、HIV 侵入の動的超分子機構をターゲットとした薬剤、及び今までに着手されていない作用機構を標的とした薬剤の開発も積極的に行う。

### (1) CXCR4 アンタゴニスト

CCR5 が HIV 感染の初期に主流になるマクロファージ指向性 HIV 株(R5-HIV-1)が主に使用するコレセプターであるのに対し、CXCR4 は HIV 感染の後期に主流になる T 細胞指向性 HIV 株(X4-HIV-1)が主に使用するコレセプターである。我々は、以前から CXCR4 をターゲットとしており、強力な CXCR4 アンタゴニストである 14 残基のペプチド T140 とその低分子誘導体である環状 5 残基のペプチド FC131(研究計画・方法の Fig. 3)、および、それほど高活性ではないが、低分子非ペプチド性アンタゴニストを創出している(H.Tamamura et al, *J. Med. Chem.*, 49(11) 3412, 2006)。これらを基にして、より医薬品としてのプロフィールの優れた化合物を開発する。

### (2) CD4 ミミック

CD4 は HIV が細胞に感染するときの第一受容体であり、soluble CD4 等の CD4 関連物質は HIV の感染を阻害することが知られている。最近われわれは低分子型 CD4 ミミック誘導体を創出し、顕著な HIV 侵入阻害活性があることを見出した。さらに、CD4 ミミックは HIV 外皮蛋白 gp120 のコンフォメーション変化を誘起すること、また、この構造変化によりコレセプター結合領域を認識する中和抗体(抗 V3 loop 抗体)の結合能が上昇することを明らかにした。結果として、CD4 ミミックと抗 V3 loop 抗体や T140 は抗 HIV 活性の相乗効果を示すことがわかった。本研究では、CD4 ミミックのさらなる活性上昇と T140 誘導体とのコンジュゲート(dual drug)

の創製を行う。

### (3) インテグラーゼ阻害剤

インテグラーゼはヒトの遺伝子の DNA の中に、HIV のコピーである DNA(プロウイルス DNA)が組込まれる時に、切ってつなぐ働きをもつ酵素である。現在、国内外でインテグラーゼ阻害剤の開発研究が行われており、昨年末米国メルク社から活性部位の阻害剤 *raltegravir* が開発されている。我々は蛋白質-蛋白質間の相互作用を基盤とした、アロステリックサイトに作用するインテグラーゼ阻害剤の創製を目指している。現在までに他の HIV 構造蛋白 Vpr の部分ペプチドから、インテグラーゼに結合して *micro molar* レベルの阻害活性を示す 6 アミノ酸残基からなる顕著なアミノ酸配列モチーフを有するペプチド断片を得ている。本研究では、高活性なインテグラーゼ阻害活性を有するペプチドミメティック、非ペプチド性化合物の創製を行う。

### (4) マトリックス蛋白のペプチド断片

HIV 感染の前期過程、とくに侵入直後において、マトリックス蛋白(MA)同士、あるいは宿主蛋白との相互作用が複製サイクルに非常に重要である。この MA 由来の部分ペプチドに抗 HIV 活性があることを見出している。本研究では、高活性な抗 HIV 活性を有するペプチドミメティック、非ペプチドの創製を行う予定である。また、(3)の蛋白 Vpr と同じく、MA は本来ウイルスを構成する蛋白であり、このように HIV 構成蛋白を基にして自身の感染を阻害する活性を持つ物質、抗 HIV 化合物を探索・創出するという逆説的、挑戦的な概念を追求する。

## 3. 研究の方法

### (1) CXCR4 アンタゴニスト

これまでに我々が開発した二核鉛錯体 AMD3100 (図 1) をリード化合物として、図 1 に示すキシレン骨格をテンプレートとし含窒素環状構造やピペリジン構造を配位としてライブラリーを構築した。そして、そのライブラリーを用いて抗 HIV 活性を評価した。また、乳癌細胞などの癌細胞表面には CXCR4 が高発現しており、CXCR4 は二量体あるいは多量体を形成していることが示唆されている。そこで、我々が開発したペプチド性 CXCR4 アンタゴニストである T140 誘導体および環状ペンタペプチド FC131 誘導体をテンプレート上に複数集積し、多価効果により相乗的に CXCR4 に対する特異性および結合活性を向上させた CXCR4 認識ユニットを開発した。我々はリンカーとして強固なヘリックス構造をとることが知られるポリプロリン鎖を用いることで親和性の高い二

価結合型リガンドを構築し、抗 HIV 活性を評価した。

## ⑦ 低分子CXCR4アンタゴニスト

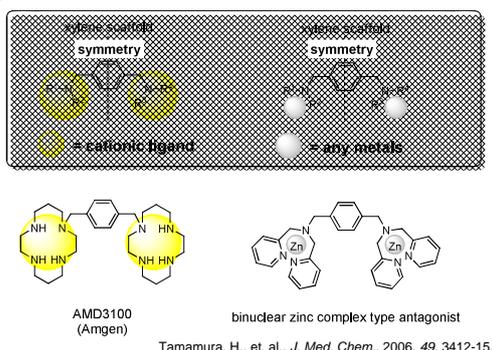


図1 低分子 CXCR4 アンタゴニスト

### (2) CD4 ミミックの合成

CD4 ミミックの分子内に含まれる芳香環の p-位や m-位に種々の置換基を導入した誘導体を合成し、各種 HIV 株に対する抗ウイルス活性、及び HIV 外皮蛋白 gp120 に与えるコンフォメーション変化を検定した。その際、CD4 ミミックを処理したときの gp120 に対する抗 V3 抗体の反応性を FACS により評価した。

得られた高活性な CD4 ミミックと T140 のコンジュゲート(dual drug)を創製した。

### (3) インテグラーゼ阻害剤の合成

HIV の Vif 以外の全構成蛋白質由来の部分ペプチドライブラリー(12-15 残基の長さで、7 残基ずつオーバーラップした、合計で 658 個からなるペプチドライブラリー)を 16 個のペプチドプールに均等に分けた。そのペプチドプールをインテグラーゼの酵素阻害活性でスクリーニングした。アラニンスキャン(置換)とアミノ酸削除(deletion)により、活性発現に必須なアミノ酸を同定した。インテグラーゼの阻害活性はインテグラーゼの strand transfer を指標にしてアッセイを行った。また、細胞膜透過シグナルである Octa-Arg(Arg 8 残基のペプチド)を付加した合成ペプチドが細胞内で抗 HIV 活性を有するかどうかを調べた。

### (4) マトリック(MA)蛋白のペプチド断片の探索

MA は 132 個のアミノ酸残基からなる蛋白質であり、主に  $\alpha$ -ヘリックス構造から構成されていることから、部分ペプチドは  $\square$ -ヘリックス構造を保持できるように 15 残基のアミノ酸ごとに分割し、また、分割点に活性モチーフが含まれる可能性を考慮し、部分ペプチドごとに 5 残基のオーバーラップを設け、MA を計 13 個の部分ペプチドと

して設計する。さらに、各 MA 部分ペプチドの C 末端に Gly-Cys 配列を追加し、クロロアセチル基を有する細胞膜透過シグナル Octa-Arg を付加し、細胞膜透過性 MA 部分ペプチドライブラリーを構築し、インテグラーゼ阻害活性を調べた。また、細胞膜透過性 MA 部分ペプチドを用いて、実際細胞内で作用しているかどうかを調べた。その際、リード化合物の N 末端に蛍光基を付加し、イメージングにより評価した。

## 4. 研究成果

### (1) CXCR4 アンタゴニスト

ヘテロな配位子を有する化合物 2 および 3 は AMD3100 とほぼ同等の抗 HIV 活性を示した(図 2)。低分子 CXCR4 アンタゴニストの新規リード化合物としての可能性を見出した。また、高活性な二価型 CXCR4 アンタゴニストを創出した。

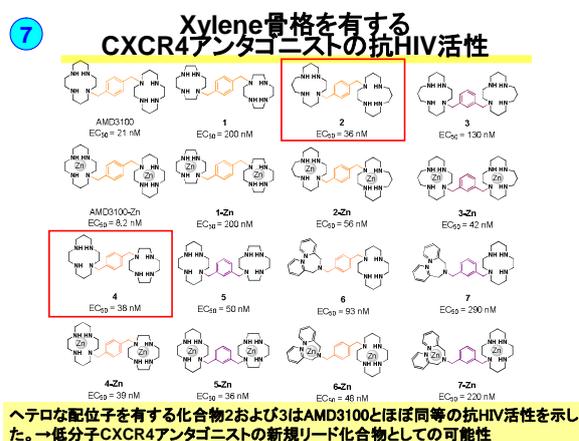


図2 Xylene 骨格を有する CXCR4 アンタゴニストの抗 HIV 活性

### (2) CD4 ミミックの合成

低分子型 CD4 ミミック誘導体を創出し、顕著な HIV 侵入阻害活性があることを見出した。さらに、CD4 ミミックは HIV 外皮蛋白 gp120 のコンフォメーション変化を誘起すること、また、この構造変化によりコレセプター結合領域を認識する中和抗体(抗 V3 loop 抗体)の結合能が上昇することを明らかにした。CD4 ミミックのさらなる活性上昇と T140 誘導体とのコンジュゲート(dual drug)の創製を行い、高活性な化合物を見出した。

### (3) インテグラーゼ阻害剤の合成

Vpr 断片から IN 阻害活性を有するペプチドを見出し、活性に必要なアミノ酸を同定した。アラニンスキャンによる IN 阻害活性に重要なアミノ酸残基を同定することにより Phe6, Ile7, Phe9, Ile11 が阻害活性の発現に重要であると考えられる。

#### (4) マトリック(MA)蛋白のペプチド断片の探索

Matrix 断片ペプチドライブラリーとそのそれぞれに細胞膜透過性配列を付加したペプチドライブラリー (図 4) の抗 HIV 活性を評価することにより、抗 HIV 活性リードペプチドを見出した。

MA peptide	sequence + (CH <sub>2</sub> CO-R <sub>n</sub> )-NH <sub>2</sub> at SH of Cys	EC <sub>50</sub> (μM)		
		MT-4 cell NL4-3	PM1/CCR5 cell NL(AD8)	JR-CSF
L1	H-MGARASVLSGGELDKGC-NH <sub>2</sub>	30	30	40
L2	Ac-GELDKWEKIRLRPGGGC-NH <sub>2</sub>	no at 25 μM	ND	ND
L3	Ac-LRPGGKKQYKLRKIVGC-NH <sub>2</sub>	no at 25 μM	ND	ND
L4	Ac-LKHIVWASRELERFAGC-NH <sub>2</sub>	no at 3.1 μM	ND	ND
L5	Ac-LERFAVNPGLLETSEGC-NH <sub>2</sub>	40	42% inh. at 50 μM	42
L6	Ac-LETSEGRQILGQLQGC-NH <sub>2</sub>	33	49% inh. at 50 μM	31
L7	Ac-LGQLQPSLQTSSEELGC-NH <sub>2</sub>	34	37% inh. at 50 μM	39% inh. at 50 μM
L8	Ac-GSEELRSLYNTIIVLGC-NH <sub>2</sub>	2.0	5.8	7.8
L9	Ac-TIIVLYSVHQRIDVKGC-NH <sub>2</sub>	2.2	0.43	0.58
L10	Ac-RIDVKDTKEALDKIEGC-NH <sub>2</sub>	37	42% inh. at 50 μM	27
L11	Ac-LDKIEEQNKSKKAGC-NH <sub>2</sub>	15	17% inh. at 25 μM	23
L12	Ac-SKKKAQAAADTGNNGC-NH <sub>2</sub>	36	30% inh. at 25 μM	27
L13	Ac-DTGNNSQVSNYGC-NH <sub>2</sub>	18	0.43	11

図 4 膜透過性ペプチド MA peptides の抗 HIV-1 活性

蛍光イメージングによる検討により、Oct-Arg を付加することで MA 部分ペプチドが細胞内導入されていることが明らかとなった。

#### 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 26 件)

- Narumi T, Nomura W, Tamamura H (他 8 人、11 番目): Pharmacophore-based Small Molecule CXCR4 Ligands. 2012 年、*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有、in press
- Hashimoto C, Nomura W, Tamamura H (他 7 人、10 番目): Evaluation of a Synthetic C34 Trimer of HIV-1 gp41 as AIDS Vaccines. 2012 年、*Bioorg. Med. Chem.*, 査読有、in press
- 玉村啓和 (他 0 人、1 番目): ケミカルバイオロジーを基盤とした抗 HIV 剤の創製. 2012 年、*薬学雑誌 (日本薬学会)*. 査読無、131(1)巻、頁 69-78
- Nomura W, Yamamoto N, Tamamura H (他 8 人、11 番目): Synthetic C34 Trimer of HIV-1 gp41 Shows Significant Increase of Inhibition Potency. 2012 年、*ChemMedChem* 査読有、7 巻、頁 205-208
- Narumi T, Nomura W, Tamamura H (他 8 人、11 番目): Conjugation of Cell-penetrating Peptides Leads to Identification of Anti-HIV Peptides from Matrix Proteins. 2012 年、*Bioorg. Med. Chem.* 査読有、20 巻、頁 1468-1474
- Nomura W, Yamamoto N, Tamamura H (他 5 人、8 番目): Effects of DNA Binding of Zinc Finger and Linkers for Domain Fusion on Catalytic Activity of Sequence-Specific Chimeric Recombinases Determined by a Facile Fluorescent System. 2012 年、*Biochemistry* 査読有、51 巻、頁 1510-1517
- T. Narumi, W. Nomura, H. Tamamura, (他 4 人、7 番目): Small Molecular CD4 Mimics as HIV Entry Inhibitors. 2011 年、*Bioorg. Med. Chem.* 査読有、19 巻、頁 6735-6742
- C. Hashimoto, W. Nomura, H. Tamamura, (他 2 人、5 番目): The Success and Failures of HIV Drug Discovery. 2011 年、*Expert Opin. Drug Discovery*. 査読有、6 巻、頁 1067-1090
- T. Tanaka, W. Nomura, N. Yamamoto, H. Tamamura (他 7 人、11 番目): Azamacrocyclic-metal Complexes as CXCR4 Antagonists. 2011 年、*ChemMedChem*. 査読有、6 巻、頁 834-839
- W. Nomura, H. Tamamura (他 5 人、7 番目): Fluorescence-Quenching Screening of Protein Kinase C Ligands with an Environmentally Sensitive Fluorophore. 2011 年、*Bioconjugate Chem.* 査読有、22 巻、頁 923-930
- W. Nomura, T. H. Tamamura (他 6 人、8 番目): Synthetic Caged DAG-lactones for Photochemically-controlled Activation of Protein Kinase C. 2011 年、*ChemBioChem*. 査読有、12 巻、頁 535-539
- N. Ohashi, W. Nomura, H. Tamamura (他 4 人、7 番目): Fluorescent-responsive Synthetic C1b Domains of Protein Kinase Cδ as Reporters of Specific High Affinity Ligand Binding. 2011 年、*Bioconjugate Chem.* 査読有、22 巻、頁 82-87
- H. Tsutsumi, W. Nomura, H. Tamamura (他 2 人、5 番目): Intense Blue Fluorescence in a Leucine Zipper Assembly. 2011 年、*ChemBioChem*. 査読有、12 巻、頁 691-694
- T. Tanaka, W. Nomura, H. Tamamura (他 2 人、5 番目): Bivalent Ligands of CXCR4 with Rigid Linkers for Elucidation of Dimerization State in Cells. 2010 年、*J. Am. Chem. Soc. (Commun.)*. 査読有、132 巻、頁 15899-15901
- W. Nomura, H. Tamamura (他 6 人、8 番目): Development of Crosslink-Type Tag-Probe Pairs for Fluorescent Imaging of Proteins. 2010 年、*Biopolymers*. 査読有、94 巻、頁 843-852
- S. Suzuki, E. W. Nomura, H. Tamamura (他 19 人、22 番目): Peptide HIV-1

- Integrase Inhibitors from HIV-1 Gene Products. 2010年、*J. Med. Chem.* 査読有、53(14)巻、頁5356-5360
- 17) S. Suzuki, W. Nomura, N. Yamamoto, H. Tamamura (他11人、15番目): Peptidic HIV Integrase Inhibitors Derived from HIV Gene Products: Structure-Activity Relationship Studies. 2010年、*Bioorg. Med. Chem.* 査読有、18巻、頁6771-6775
- 18) T. Narumi, W. Nomura, H. Arai, T. Ozaki, N. Ohashi, S. Matsushita, H. Tamamura (他4人、11番目): CD4 Mimics Targeting the HIV Entry Mechanism and their Hybrid Molecules with a CXCR4 Antagonist. 2010年、*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 査読有、20巻、頁5853-5858
- 19) T. Nakahara, W. Nomura, T. Narumi, N. Yamamoto, H. Tamamura (他5人、10番目): Remodeling of Dynamic Structures of HIV-1 Envelope Proteins Leads to Synthetic Antigen Molecules Inducing Neutralizing Antibodies. 2010年、*Bioconjugate Chem.* 査読有、21(4)巻、頁709-714
- 20) Y. Yamada, W. Nomura, H. Tamamura (他7人、10番目): CD4 Mimics Targeting the Mechanism of HIV. 2010年、*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 査読有、20巻、頁354-358
- 21) 鳴海哲夫, 玉村啓和(他0人、2番目):「ペプチドミメティックによる創薬研究」2010年、「*生化学*」特集号「ペプチド科学と生化学の接点」(日本生化学会 東京)、査読無、82巻6号、頁515-523
- 22) 野村 渉, 玉村啓和(他1人、3番目):「エピジェネティックな遺伝子発現制御のためのDNAメチル化酵素の創製」2010年、「*生化学*」ミニレビュー(日本生化学会 東京)、査読無、82巻5号 頁393-397
- 23) H. Tsutsumi, W. Nomura, H. Tamamura (他8人、11番目): Fluorogenically Active Leucine Zipper Peptides as New Tag-Probe Pairs for Protein Imaging in Living Cells. 2009年、*Angew. Chem., Int. Ed.* 査読有、48巻、頁9164-9166
- 24) T. Tanaka, W. Nomura, H. Tamamura(他9人、12番目): Structure-Activity Relationship Study on Artificial CXCR4 Ligands Possessing the Cyclic Pentapeptide Scaffold: the Exploration of Amino Acid Residues of Pentapeptides by Substitutions of Several Aromatic Amino Acids. 2009年、*Org. Biomol. Chem.* 査読有、7巻、頁3805-3809
- 25) N. Ohashi, W. Nomura, H. Tamamura(他4人、7番目): Synthesis of Protein Kinase C $\delta$  C1b Domain by Native Chemical Ligation Methodology and Characterization of its Folding and Ligand Binding. 2009年、*J. Pept. Sci.* 査読有、15(10)巻、頁642-646
- 26) 玉村啓和(他0人、1番目):「種々の作用点をターゲットとした抗HIV剤の創製」2009年、*日本エイズ学会誌*(日本エイズ学会)、査読無、11巻2号、頁100-101
- [学会発表](計7件)
- 1) Narumi T, Nomura W, Tamamura H et. al. SAR Study of Small Molecular CD4 Mimics Targeting the Dynamic Supramolecular Mechanism of HIV Entry and Their Hybrid Molecules with a CXCR4 Antagonist. The 12th Kumamoto AIDS Seminar · GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 19-21, 2011.
- 2) Narumi T, Nomura W, Tamamura H et. al. Several HIV Inhibitors Targeting Entry, Fusion, Integrase and Matrix. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium. Tokyo, Japan, Nov 29-Dec 2, 2011.
- 3) 玉村啓和. ケミカルバイオロジーを基盤とした抗HIV剤の創製. シンポジウム「新しい抗感染症剤研究の最前線・発見、ケミカルバイオロジーそして創薬へ」. 日本薬学会第131年会(中止). 静岡, 2011年3月28-31日.
- 4) 鳴海哲夫, 野村 渉, 玉村啓和など. HIV外被タンパク質gp120の構造変化を誘起する低分子CD4ミミックの構造活性相関研究. 日本ケミカルバイオロジー学会第6回年会. 東京, 2011年5月23-25日.
- 5) 尾崎太郎, 野村 渉, 玉村啓和など. HIVタンパク質Vprを基にしたインテグラーゼ阻害剤の構造活性相関研究. 第55回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2011年10月8日.
- 6) 鳴海哲夫, 野村 渉, 松下修三, 玉村啓和など. 低分子型CD4ミミック: HIV外被タンパク質の構造変化を促すHIV侵入阻害剤. 第25回日本エイズ学会学術集会・総会 日本エイズ学会. 東京, 2011年11月30日-12月2日.
- 7) Tanaka T, Nomura W, Tamamura H et. al. Elucidation of a Dimerization State of a Chemokine Receptor CXCR4 via Chemical Biology Approach Utilizing Novel Bivalent Ligands with Rigid Polyproline Linkers. The 13th Akabori Conference Leipzig 2010: Japanese-German Symposium on Peptide Science. Leipzig, Germany, Sep11-15, 2010.
- [図書](計4件)
- 1) 玉村啓和. 「種々の作用点をターゲットとした抗HIV剤の創製」*日本エイズ学会誌*(日本エイズ学会)、11巻、2号、頁100-101、2009年

- 2) 鳴海哲夫, 玉村啓和. ペプチドミメティックによる創薬研究, 生化学 特集号「ペプチド科学と生化学の接点」(日本生化学会東京), 82(6): 515-523, 2010.
- 3) Tanaka T, Nomura W, Yamamoto N, Tamamura H et. al. From Reverse to Forward Chemical Genomics: Development of Anti-HIV Agent. Peptide Science 2009, Kouji Okamoto (Eds.), The Japanese peptide Society, Osaka, 105-106, 2010.
- 4) Nomura W, Tamamura H et. al. Development of Bivalent Ligands for CXCR4 with Rigid Linkers and Application to Detection of Cancer Cells. Proceedings of the Twenty-Second American Peptide Symposium, Michal Lebl (Eds.), American Peptide Society, San Diego, 134-135, 2011.

[産業財産権]

○出願状況 (計 8 件)

名称: HIV 立体構造認識抗体誘導ペプチド抗原、及びその合成方法:

発明者: 玉村啓和、中原徹、野村渉

権利者: 東京医科歯科大学

種類: EP 出願

番号: 10777543.9

出願年月日: 2011 年 11 月 11 日

国内外の別: 国外

名称: HIV 立体構造認識抗体誘導ペプチド抗原、及びその合成方法

発明者: 玉村啓和、中原徹、野村渉

権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学

種類: 米国出願

番号: 13/319,813

出願年月日: 2011 年 11 月 10 日

国内外の別: 国外

名称: HIV 立体構造認識抗体誘導ペプチド抗原、及びその合成方法:

発明者: 玉村啓和、中原徹、野村渉

権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学

種類: 特願

番号: 2011-51432

出願年月日: 2011 年 11 月 4 日

国内外の別: 国内

名称: HIV 立体構造認識抗体誘導ペプチド:

発明者: 玉村啓和、鳴海哲夫、野村渉

権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学

種類: 特願

番号: 2011-082813

出願年月日: 2011 年 4 月 4 日

国内外の別: 国内

名称: HIV 立体構造認識抗体誘導ペプチド抗原、及びその合成方法:

発明者: 玉村啓和、中原徹、野村渉

権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学

種類: 国際公開番号

番号: WO2010/134305A1

出願年月日: 2010 年 11 月 25 日

国内外の別: 国外

名称: HIV 立体構造認識抗体誘導ペプチド抗原、及びその合成方法

発明者: 玉村啓和、中原徹、野村渉

権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学

種類: 国際出願

番号: PCT/JP2010/003280

出願年月日: 2010 年 5 月 14 日

国内外の別: 国外

名称: CXCR4 多量体を認識する多価型 CXCR4 リガンド、及びその合成方法

発明者: 玉村啓和、野村渉、鳴海哲夫

権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学

種類: 特許出願番号

番号: 2009-159771

出願年月日: 2009 年 7 月 6 日

国内外の別: 国内

名称: HIV 立体構造認識抗体誘導ペプチド抗原、及びその合成方法: 番号:

発明者: 玉村啓和、中原徹、野村渉

権利者: 国立大学法人東京医科歯科大学

種類: 特願

番号: 2009-120352

出願年月日: 2009 年 5 月 18 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

玉村 啓和 (Tamura 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

### (2) 研究分担者

野村 渉 (Nomura Wataru)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所  
・講師

研究者番号: 80463909