

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：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22659021

研究課題名（和文） ウイルスの自己制御機構に基づくケミカルゲノミクスの抗HIV剤の創製

研究課題名（英文） Development of anti-HIV agents using chemical genomics based on viral self-regulation mechanism

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（和文）：

本研究ではフォワードケミカルゲノミクスの手法、また、リバースケミカルゲノミクスの手法により抗HIV剤の開発を行った。1) Vprの断片から見出したインテグラーゼ阻害ペプチドのヘリックス増強ミメティックを合成し、ステイプル化により、高いIN阻害活性を有するVpr断片ペプチドを見出した。2) 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。3) 高い抗HIV活性、高いgp120構造変化誘導能を有する新規CD4 mimic誘導体を見出した。4) Xylene骨格を有する全く新規なCXCR4アンタゴニストを見出すことができた。

研究成果の概要（英文）：

Several anti-HIV agents have been developed using forward and reverse chemical genomics. 1) Helical mimetics and staple peptides of Vpr-fragments were synthesized and found to have potent integrase inhibitory activity. 2) Several matrix fragments with cell membrane penetrating signal having anti-HIV activity were developed. 3) Novel CD4 mimic derivatives having potent anti-HIV activity which cause conformational change of gp120 were found. 4) New CXCR4 antagonists with xylene scaffold were developed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1700000	0	1700000
2011年度	1000000	300000	1300000
年度			
年度			
年度			
総計	2700000	300000	3000000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：

(1) インテグラーゼ阻害剤	(2) マトリックス蛋白	(3) CD4 ミミック	(4) アンタゴニスト
(5) HIV	(6) CXCR4	(7)	(8)

1. 研究開始当初の背景

エイズはその原因ウイルスである HIV の発見から、20 年以上経過し、有効な阻害剤や治療法も開発されてきてはいるが、完璧な治療法は未だ確立されていない。その理由のひとつに、従来のリバースケミカルゲノミクス的手法により、逆転写酵素やプロテアーゼなどに標的分子を設定して阻害剤をデザイン、創製した場合、それらを治療薬として臨床使用したとき、ある期間の後にいずれは必ず HIV が変異を起こし、エスケープするウイルスが出現するという問題点がある。また、一方で HIV は同様な侵入機構を有するインフルエンザウイルスや SARS コロナウイルスが引き起こすような急性感染や急激な症状の変化をもたらさない。すなわち、HIV 自身の生命システムに、急激なウイルス数の増加を抑制するようなフィードバックシステムが備わっていると考えられる。本来ウイルスを構成する蛋白質にこのような自身の複製を抑制する機能をもった部分ペプチドが内在しているとも考えられる。すなわち、HIV 構成蛋白質全体ではもちろん抗 HIV 活性を持たないが、それに含まれる部分ペプチド断片に抗 HIV 活性がある可能性がある。また、HIV とは関係なく、広く一般の蛋白質において本来の活性とは別の作用が部分ペプチドに備わっている例が Mukai らによって報告されており、cryptide (cryptic peptide: 神秘的なペプチド) と名づけられている (Mukai H, et al. *J. Immunol.*, **182**(8), 5072-5080, 2009)。さらに、生体構成蛋白質である細胞外マトリックスであるラミニンやフィブリンなどの高分子の蛋白質でも部分ペプチドに親分子とは違う活性があるものが報告されている (Kasai S, et al. *Biochemistry*, **46**(13), 3966-3974, 2007)。このような状況から、本来ウイルスを構成する蛋白質由来の部分ペプチドライブラリーから、HIV の複製を抑制する機能をもったペプチドを探索することは、変異ウイルスの出現等が大きな問題点になっている現状の治療薬を補う意味で、非常に有用であると思われる。

2. 研究の目的

抗エイズ薬の創製研究は、従来、逆転写酵素やプロテアーゼなどの標的分子を設定して、それに作用する薬剤をデザインするというリバースケミカルゲノミクス的手法をとっていた。本研究では、これらに代わる方法として、HIV 自身の蛋白質由来の部分ペプチドライブラリーから抗 HIV 活性を指標にスクリーニングするというフォワードケミカルゲノミクス的手法を用い、リード化合物の探索を目指した。元の HIV 構成蛋白質には抗 HIV 活性がないので、本来の蛋白質では内に秘められた活性ペプチドを探索すること、HIV 構成蛋白質を基にして自身の感染を阻害するという、フィードバック的な相互作用を利用す

ることになり、ウイルス学的進化の解明にも関連する。また、リバースケミカルゲノミクス的手法による阻害剤の創製も行い、両方向からアプローチした。

3. 研究の方法

(1) ランダムライブラリーからの抗 HIV 剤の探索

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る。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。また、阻害活性を有するアミノ酸配列モチーフを探索した。これら合成ペプチドがインテグラーゼの阻害活性を有するかどうか試験する際、インテグラーゼの strand transfer を指標にしたアッセイをする。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。

さらに、得られたペプチド性インテグラーゼ阻害剤をリード化合物として、生体内安定性や細胞膜透過性の向上を目的としたステイブルペプチドの構造活性相関研究を行った。側鎖にアリル基を有する非天然アミノ酸としてアルキルタイプとエーテルタイプの側鎖を有する 2 種類のアミノ酸を合成した。それらアミノ酸をリード化合物のペプチド鎖 2 カ所にそれぞれ導入し、オレフィンメタセシス反応により架橋し、二次構造を安定化したステイブルペプチドを合成した。これらのステイブルペプチドは、天然のペプチドと比べ、ヘリシティ、安定性、プロテアーゼ耐性、細胞膜透過性などの改善を期待できる。これらのペプチドの構造評価のための CD スペクトルの測定、抗 HIV 活性試験、蛍光基を導入したステイブルペプチドを用いた細胞膜透過性実験を行った。

Design of Staple Peptides

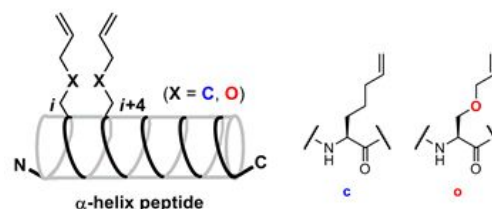


図 1 ペプチド性インテグラーゼ阻害剤をリードとしたステイブルペプチドの設計

(2) マトリック(MA)蛋白質のペプチド断片の探索

マトリックス(MA)蛋白は、MA 同士の相互作用、あるいは他の蛋白質との相互作用によりウイルス粒子を形成するので、複製をコントロールしていると考えられている (Cannon PM, et al. *J. Virol.*, **71**(5), 3474-3483, 1997)。この MA の蛋白質相互作用をターゲットとし、抗 HIV 活性を有するペプチド配列を探索する。MA は 132 個のアミノ酸残基からなる蛋白質であり、主に α -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 α -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 (Fig. 2)。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する。

また、コントロールとして、Cys の SH 基をキャッピングした部分ペプチドライブラリーを調製し、細胞内に到達しないレファレンスペプチドとする。これらの抗 HIV 活性を評価し、本来の MA の存在場所である細胞内で作用を示すかどうか検討する。

(3) CD4 ミミックの合成

以前のリバースキエミカルゲノミクス的手法を用いた研究により、CD4 ミミック誘導体を見出している (Yamada Y, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, in press)。その分子内に含まれる芳香環は親蛋白質 CD4 の Phe43 に対応し、その部分が gp120 の cavity に相互作用すると考えられる (Arne S, et al. *Biochemistry*, **45**, 10973-10980, 2006)。さらに芳香環の *p*-位付近に比較的大きな空間が存在すると推定されるため、芳香環の *p*-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 外皮蛋白質 gp120 に与えるコンフォメーション変化を検定した。

(4) CXCR4 アンタゴニストの創製

これまでに我々が開発した二核鉛錯体 AMD3100 をリード化合物として、キ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。

4. 研究成果

(1) ランダムライブラリーからの抗 HIV 剤の探索

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。

次に、得られた抗 IN 活性を示す Vpr 由来のペプチドに、2 種類の非天然アミノ酸を導入し、ステイブルペプチドを合成した。側鎖に酸素原子を含んでいる非天然アミノ酸の方が高い親水性を示したが、酸素原子を含んでいる事により、オレフィンメタセシス反応の効率が大幅に低下した。このことから、ステイブルペプチドを合成するには、アルキルタイプ非天然アミノ酸の方が適していると考えられる。また、CD スペクトル測定の結果より、WT を含め、合成したペプチドは高い α -ヘリックス性を有していた。さらに、側鎖を架橋していないリニアペプチドよりも側鎖を架橋したステイブルペプチドの方がより高い α -ヘリックス性を有していた。

抗 HIV 活性試験の結果では、CP-4S、CP-4L の 2 種類が活性を示した。抗 HIV 活性試験の結果より、細胞内でリード化合物 (WT+R8) と同等の活性を示し、細胞毒性を軽減する Staple Peptide CP-4S、CP-4L を見出した。

In vitro での抗インテグラーゼ活性試験の結果より、R8 配列を付加した WT ペプチドの見かけ上の活性が上昇していたことから水溶性を向上させることで、抗インテグラーゼ活性が上昇する可能性が示唆された。

(2) 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 2) 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。

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。

6 抗 HIV 試験結果 (ligation, 細胞膜透過性あり)

sequence	CC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	
	MT-4 cell	MT-4 cell	PM1 / CCR5 cell	
			NL4-3 strain (X4)	JR-CSF strain (RS)
1-L H-MGARASVLSGGELDKGC(CH ₂ CO-R ₈)-NH ₂	>50	30	30	40
2-L Ac-GELDKWEKIRLRPGGGC(CH ₂ CO-R ₈)-NH ₂	36	no inh. at 25 μM	ND	ND
3-L Ac-LRPGKQYKLVKLVHIVGCI(CH ₂ CO-R ₈)-NH ₂	36	no inh. at 25 μM	ND	ND
4-L Ac-LKHIVWASRELERFAGC(CH ₂ CO-R ₈)-NH ₂	3.7	no inh. at 51.9 μM	ND	ND
5-L Ac-LERFAVNPGLLETSEGCI(CH ₂ CO-R ₈)-NH ₂	>50	40	42% inh. at 50 μM	42
6-L Ac-LETSEGRQILGQLGGCI(CH ₂ CO-R ₈)-NH ₂	>50	33	49% inh. at 50 μM	31
7-L Ac-LGQLPQLTGTSEELGCI(CH ₂ CO-R ₈)-NH ₂	>50	34	37% inh. at 50 μM	7.8
8-L Ac-GSEELRSLYNTIIVLGGCI(CH ₂ CO-R ₈)-NH ₂	11	2.0	5.8	7.8
9-L Ac-TIIVLYSHORIDVKGCI(CH ₂ CO-R ₈)-NH ₂	4.7	2.2	0.43	0.58
10-L Ac-RIDVKTKEALDKIEGCI(CH ₂ CO-R ₈)-NH ₂	>50	37	42% inh. at 50 μM	27
11-L Ac-LDKIEEENKSKKAGCI(CH ₂ CO-R ₈)-NH ₂	>50	15	17% inh. at 25 μM	23
12-L Ac-SKKKAQQAADTGNNGCI(CH ₂ CO-R ₈)-NH ₂	>50	36	30% inh. at 25 μM	27
13-L Ac-DTGNNSQVSNQYGC(CH ₂ CO-R ₈)-NH ₂	>50	18	0.43	11
AZT	>100	0.02	0.459	0.17
AMD3100	37	—	no inh. at 20 μM	6.5

図 2 膜透過性ペプチド MA peptides の抗

HIV-1 活性

(3) 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

(4) 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 4 は AMD3100 とほぼ同等の抗 HIV 活性を示した。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が見出せた(図 3)。

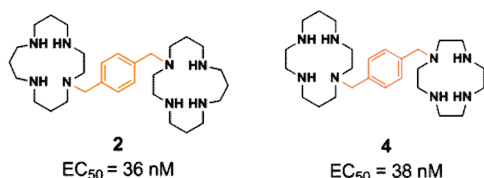


図 3 Xylene 骨格を有する CXCR4 アンタゴニストの抗 HIV 活性

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 27 件)

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) N. Ohashi, W. Nomura, H. Tamamura (他 4 人、7 番目): Fluorescent-responsive Synthetic C1b Domains of Protein Kinase C δ as Reporters of Specific High Affinity Ligand Binding. 2011 年、*Bioconjugate Chem.* 査読有、22 巻、頁 82-87
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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): 「エビ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) Y. Inaba, N. H. Tamamura, K. Yamamoto (他6人、6番目): A New Class of Vitamin D Analogues that Induce Structural Rearrangement of the Ligand-Binding Pocket of the Receptor. 2009年、*J. Med. Chem.* 査読有、52(5)巻、頁1438-1449
- 25) 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
- 26) N. Ohashi, W. Nomura, H. Tamamura(他4人、7番目): Synthesis of Protein Kinase C δ 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
- 27) 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) Arai H, Narumi T, Tamamura H et.al. Design, Synthesis and Biological Evaluation of CD4 Mimics Targeting the Interaction with Asp368 and Val430 in Gp120. The 12th Kumamoto AIDS Seminar · GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 19-21, 2011.
- 2) Narumi T, Nomura W, Tamamura H et.al. SAR Studies of Small Molecular CD4 Mimics Targeting the HIV Entry Mechanism. 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) 尾崎太郎, 野村 渉, 玉村啓和など. 二核亜鉛錯体型 CXCR4 アンタゴニスト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) 新井啓之, 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. 第55回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2011年10月8日.
- 6) 尾崎太郎, 野村 渉, 山本直樹など. Vpr 由来インテグラーゼ阻害剤の構造活性相関. 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) Tamamura H. Peptidic HIV Integrase Inhibitors Derived from HIV Gene Products. 11th KUMAMOTO AIDS Seminar · GCOE Joint International Symposium. Kumamoto, Japan, Oct 6-8, 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) 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.
- 4) Nomura W, Tamamura H et. al. Development of a Bivalent Ligand for a Chemokine Receptor CXCR4 by Utilizing Polyproline Helix as a Linker. Proceedings of the 5th International Peptide Symposium in conjunction with the 47th Japanese Peptide Symposium, Nobutaka Fujii and Yoshiaki Kiso (Eds.), The Japanese Peptide Society, Kyoto, Japan, 220. 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]
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 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