

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390265

研究課題名(和文) HIVプロテアーゼ二量体化阻害剤(PDI)耐性発現機構の解明と強力なPDIの創成

研究課題名(英文) Elucidation of the Emergence of HIV-1 Variants Resistant to HIV-1 Protease Dimerization Inhibitors (PDIs) and Development of Novel, Potent PDIs

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000円、(間接経費) 4,470,000円

研究成果の概要(和文)：我々はHIV-1プロテアーゼ阻害剤(PI)であるdarunavir(DRV)とは異なる基本骨格tetrahydropyrano-THF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-1388、-1398を同定した。更にoxatricyclic-THFを有し、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より低濃度でPR二量体化阻害活性を発揮するGRL-0519を同定、更にcyclohexane-bis-THF構造を有する新規PI、GRL-0739とGRL-09510を新たに開発・同定した。

研究成果の概要(英文)：In this study period, we designed, synthesized and identified two HIV-1 protease inhibitors (PIs), GRL-1388 and GRL-1398, 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-0519, which contains an oxatricyclic-tetrahydrofuran and exerts 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. Additionally, we identified a novel PI, GRL-0739, which contains cyclohexane-bis-THF, and GRL-09510, which persistently exerts potent antiviral activity against various multi-drug resistant clinical isolates and laboratory-generated highly PI-resistant variants.

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多しており、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<sup>TM</sup>)(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有 dialyze して PR モノマーが一定の 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様相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 の挙動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) という *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12件)

1. Gomez PMS, Amano M, Yashchuk S, Mizuno A, Das D, Ghosh, AK and Mitsuya H, GRL-04810 AND GRL-05010; DIFLUORIDE-CONTAINING NONPEPTIDIC HIV-1 PROTEASE INHIBITORS (PIs) THAT INHIBIT THE REPLICATION OF MULTI-PI-RESISTANT HIV-1 IN VITRO AND POSSESS FAVORABLE LIPOPHILICITY THAT MAY ALLOW BLOOD-BRAIN BARRIER PENETRATION, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 57; 6110-6121. (査読有)(DOI : 10.1128/AAC.01420-13)
2. Taura M, Kariya R, Kudo E, Goto H, Iwawaki T, Amano M, Suico MA, Kai H, Mitsuya H, and Okada S, Comparative analysis of ER stress response into HIV protease inhibitors: Lopinavir but not darunavir induces potent ER stress response via ROS/JNK pathway, *Free Radical Biology and Medicine*, 65; 778-788, 2013. (査読有)(DOI : 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.161)
3. Amano M, Tojo Y, Gomez PMS, Campbell JR, Das D, Aoki M, Xu CX, Rao KV, Ghosh AK, and Mitsuya H, GRL-0519, a Novel Oxatricyclic Ligand-Containing Nonpeptidic HIV-1 Protease Inhibitor (PI), Potently Suppresses Replication of a Wide Spectrum of Multi-PI-Resistant HIV-1 Variants In Vitro, *Antimicrob. Agents Chemother.* 57; 2036-2046, 2013. (査読有)(DOI : 10.1128/AAC.02189-12)
4. Ghosh A, Partham GL, Martyr CD, Nyalapatla PR, Osswald HL, Agniswamy J, Wang YF, Amano M, Weber IT, Mitsuya H, Highly Potent HIV-1 Protease Inhibitors with Novel Tricyclic P2 Ligands: Design, Synthesis, and Protein-Ligand X-ray

Studies, *J. Med. Chem.* 56; 6792-6802, 2013. (査読有)(DOI: 10.1021/jm400768f)

5. Manabu Aoki, Matthew L. Danish, Hiromi Aoki-Ogata, Masayuki Amano, Kazuhiko Ide, Debananda Das, Yasuhiro Koh, and Hiroaki Mitsuya, Loss of the Protease Dimerization Inhibition Activity of Tipranavir (TPV) and Its Association with the Acquisition of Resistance to TPV by HIV-1. *Journal of Virology*. 86; 13384-13396, 2012. (査読有)(DOI: 10.1128/JVI.07234-11)

6. Ghosh AK, Chapsal BD, Steffey M, Agniswamy J, Wang YF, Amano M, Weber IT, Mitsuya H. Substituent effects on P2-cyclopentyltetrahydrofuranyl urethanes: Design, synthesis, and X-ray studies of potent HIV-1 protease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 22; 2308-2311, 2012. (査読有)(DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.01.061)

7. Ghosh AK, Anderson DD, Weber IT, Mitsuya H. Enhancing protein backbone binding - a fruitful concept for combating drug-resistant HIV. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 51; 1778-1802, 2012. (査読有)(DOI: 10.1002/anie.201102762)

8. Arun K. Ghosh, Bruno D. Chapsal, Garth L. Parham, Melinda Steffey, Johnson Agniswamy, Yuan-Fang Wang, Masayuki Amano, Irene T. Weber, Hiroaki Mitsuya. Design of HIV-1 Protease Inhibitors with C3-Substituted Hexahydrocyclopentafuranyl Urethane as P2-Ligands: Synthesis, Biological Evaluations, and Protein-Ligand X-ray Crystal Structure. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54; 5890-5901, 2011 (査読有)(DOI: 10.1021/jm200649p)

9. Yasuhiro Koh, Manabu Aoki, Matthew L. Danish, Hiromi Aoki-Ogata, Masayuki Amano, Debananda Das, Robert W. Shafer, Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya. Loss of Protease Dimerization Inhibition Activity of Darunavir Is Associated with the Acquisition of Resistance to Darunavir by HIV-1. *Journal of Virology*, 85; 10079-10089, 2011. (査読有)(DOI: 10.1128/JVI.05121-11)

10. Arun K. Ghosh, Cuthbert D. Martyr, Melinda Steffey, Yuan-Fang Wang, Johnson Agniswamy, Masayuki Amano, Irene T. Weber,

Hiroaki Mitsuya. Design of Substituted Bis-tetrahydrofuran (Bis-THF)-Derived Potent HIV-1 Protease Inhibitors, Protein-Ligand X-ray Structure, and Convenient Syntheses of Bis-THF and Substituted Bis-THF Ligands. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2; 298-302, 2011. (査読有)(DOI: 付与なし)

11. Kazuhiko Ide, Manabu Aoki, Masayuki Amano, Yasuhiro Koh, Ravikiran S. Yedidi, Debananda Das, Sofiya Leschenko, Bruno Chapsal, Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya. Novel HIV-1 protease inhibitors (PIs) containing a bicyclic P2 functional moiety, tetrahydropyrano-tetrahydrofuran, that are potent against multi-PI-resistant HIV-1 variants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55; 1717-1727, 2011. (査読有)(DOI: 10.1128/AAC.01540-10)

12. Arun K. Ghosh, Bruno D. Chapsal, Abigail Baldrige, Melinda P. Steffey, D. Eric Walters, Yasuhiro Koh, Masayuki Amano, Hiroaki Mitsuya. Design and Synthesis of Potent HIV-1 Protease Inhibitors Incorporating Hexahydrofuropyranol-Derived High Affinity P2 Ligands: Structure-Activity Studies and Biological Evaluation. 54; 622-634, 2011. (査読有)(DOI: 10.1021/jm1012787)

【学会発表】(計 30 件)

1. 天野将之、満屋裕明 HIV-I Capsid蛋白(CA)の挿入変異がもたらすCA個崩壊の分子機構の解明およびCA阻害活性を有する低分子化合物の検索・同定. 第27回日本エイズ学会学術集会、2013年11月20日～22日 熊本市民会館、熊本市
2. 宮川寿一、満屋裕明 HIV患者における可溶性IL-24受容体増加の意義. 2013年11月20日～22日第27回日本エイズ学会学術集会 熊本市民会館、熊本市
3. 青木学、満屋裕明 新規プロテアーゼ阻害剤 GRL-015,085,097 は、プロテアーゼ D29,D30,G48の主鎖と重要な水素結合を形成、多剤耐性HIV-1変異体に強力な活性を發揮する. 第27回日本エイズ学会学術集会、2013年11月20日～22日 熊本市民会館、熊本市
4. Pedro Miguel Salcedo Gomez、満屋裕明 New HIV-1 protease inhibitors with potent antiviral activity and potentially favorable CNS penetration. 第27回日本エイズ学会学術集会、2013年11月20日～22日

熊本市民会館、熊本市

5. 中田浩智、満屋裕明 非MACの非定型抗酸菌感染による免疫再構築症候群(IRIS)で治療に難渋した2症例. 第27回日本エイズ学会学術集会、2013年11月20日~22日 熊本市民会館、熊本市

6. 林宏典、満屋裕明 HIVのDRV耐性獲得機構の解明. 第27回日本エイズ学会学術集会、2013年11月20日~22日熊本市民会館、熊本市

7. Amber R. Moore、満屋裕明 Evaluation of HIV-1 reverse transcriptase (RT) heterodimerization within living cells using bimolecular fluorescence complementation (BiFC). 第27回日本エイズ学会学術集会、2013年11月20日~22日熊本市民会館、熊本市

8. Joseph R. Campbell、満屋裕明 Studing HIV-1 integrase LEDGF binding inhibitors using bimolecular fluorescence complementation. 第27回日本エイズ学会学術集会、2013年11月20日~22日 熊本市民会館、熊本市

9. 青木宏美、満屋裕明 HIV暴露後早期における抗HIV剤投与効果の解析. 第27回日本エイズ学会学術集会、2013年11月20日~22日 熊本市民会館、熊本市

10. 中村朋文、中田浩智、満屋裕明 HIV-1 インテグラーゼ多量体形成を制御する薬剤のBiFC法による評価. 第27回日本エイズ学会学術集会、2013年11月20日~22日 熊本市民会館、熊本市

11. 満屋裕明 Structure Guided Development of AIDS Therapeutics: Successes, Challenges, and Opportunities. 25th International Conference on Antiviral Research (ICAR)、2012年4月16日~19日 ロイトン札幌、札幌市

12. 中田浩智、満屋裕明 GRL- 007: a Novel Small Molecule CCR5 Antagonist Potent Against a Wide Spectrum of HIV- 1. 25th International Conference on Antiviral Research (ICAR)、2012年4月16日~19日 ロイトン札幌、札幌市

13. 天野将之、満屋裕明 A Novel Oxatricyclic- Ligand- Containing Nonpeptidic Protease Inhibitor (PI) GRL- 0519A Potent Against Multi- PI- Resistant HIV In Vitro. 25th International Conference on Antiviral Research (ICAR)、2012年4月16日~19日ロイトン札幌、札幌市

14. 青木学、満屋裕明 GRL- 01511A: a Novel HIV- 1 Protease Inhibitor Potent Against Multi- PI- Resistant HIV- 1s. 25th

International Conference on Antiviral Research (ICAR)、2012年4月16日~19日 ロイトン札幌、札幌市

15. 林宏典、満屋裕明 HIVプロテアーゼ二量体化及びdarunavirの二量体化阻害メカニズムの解明. 第26回日本エイズ学会学術集会、2012年11月24日~ 26日 慶應義塾大学日吉キャンパス、横浜市

16. 中村朋文、満屋裕明 BiFC法によるHIV-1インテグラーゼの多量体評価及び薬剤阻害効果の検討. 第26回日本エイズ学会学術集会、2012年11月24日~ 26日 慶應義塾大学日吉キャンパス、横浜市

17. 鎌田伸好、満屋裕明 抗HIV剤raltegravirによるHIV体内播種早期ダイナミクスの変容. 第26回日本エイズ学会学術集会、2012年11月24日~ 26日 慶應義塾大学日吉キャンパス、横浜市

18. 天野将之、満屋裕明 HIV- 1 capsid蛋白(CA)の挿入変異がもたらすCA自壊の分子機構の解明およびCA阻害活性を有する化合物の検索. 第26回日本エイズ学会学術集会、2012年11月24日~ 26日 慶應義塾大学日吉キャンパス、横浜市

19. 青木学、満屋裕明 DRV耐性HIV- 1変異株にも強力な活性を發揮する新規プロテアーゼ阻害剤GRL- 015- 11A, GRL- 085- 11A, GRL- 097- 11Aの抗HIV- 1活性の検討. 第26回日本エイズ学会学術集会、2012年11月24日~ 26日 慶應義塾大学日吉キャンパス、横浜市

20. 宮川寿一、満屋裕明 NRTI- sparing- cARTが著効した拡張型心筋症合併AIDS症例. 第26回日本エイズ学会学術集会、2012年11月24日~26日 慶應義塾大学日吉キャンパス、横浜市

21. 林宏典、満屋裕明 蛍光蛋白質ラベル化HIVの分子基盤解析. 第25回日本エイズ学会学術集会、2011年11月30日 ハイツリッジ-東京、東京都新宿区

22. 中村朋文、満屋裕明 BiFC法(蛋白再構成法)によるHIV-1 インテグラーゼ の4量体形成の可視化及び定量化. 第25回日本エイズ学会学術集会、2011年11月30日 ハイツリッジ-東京、東京都新宿区

23. 青木宏美、満屋裕明 mCherry 可視化HIV を用いた HIV 体内播種早期ダイナミクスと抗 HIV 剤によるその変容の検討-1. 第25回日本エイズ学会学術集会、2011年11月30日 ハイツリッジ-東京、東京都新宿区

24. 鎌田伸好、満屋裕明 mCherry 可視化HIV を用いた HIV 体内播種早期ダイナミクスと抗 HIV 剤によるその変容の検討-2.

第25回日本エイズ学会学術集会、2011年11月30日 ハイツリ-ジ-ン-東京、東京都新宿区

25. 天野将之、満屋裕明 HIV-1 capsid蛋白(CA)の挿入変異がもたらすCA自壊の分子機構の解明。第25回日本エイズ学会学術集会、2011年12月1日 ハイツリ-ジ-ン-東京、東京都新宿区

26. 青木学、満屋裕明 Tipranavirの酵素活性阻止能とプロテアーゼ二量体化阻止能の喪失に関するアミノ酸変異の同定。第25回日本エイズ学会学術集会、2011年12月1日 ハイツリ-ジ-ン-東京、東京都新宿区

27. 青木宏美、満屋裕明 mCherry可視化HIV-1を用いたHIV-1体内播種早期ダイナミクスの検討：抗HIV薬を用いた治療による変化。第21回抗ウイルス療法研究会、2011年5月29日 金沢市文化ホール、金沢市

28. 天野将之、満屋裕明 Oxatricyclic (tris-tetrahydrofuranylurethane: tris-THF)構造を有する新規のHIVプロテアーゼ阻害剤 (PI) , GRL-0519の抗ウイルス活性の検討。第21回抗ウイルス療法研究会、2011年5月29日 金沢市文化ホール、金沢市

29. 青木学、満屋裕明 Tipranavirの酵素活性阻止能とプロテアーゼ二量体化阻止能の喪失に関するアミノ酸変異の同定。第21回抗ウイルス療法研究会、2011年5月29日 金沢市文化ホール、金沢市

30. Matthew L. Danish, 満屋裕明 Emergence of HIV-1 Variants Highly Resistant to Darunavir and the Resistance Mechanism. 第21回抗ウイルス療法研究会、2011年5月30日 金沢市文化ホール、金沢市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

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

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・医学部・教授

Eddy Arnorld :

米国 Rutgers 大学・医学部・教授

Ladislau Kovari :

米国 Wayne 州立大学・医学部・教授