

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月13日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09574

研究課題名(和文) HIV-1 Capsid蛋白の自己崩壊を誘導する、新規Capsid阻害剤の開発

研究課題名(英文) Development of novel anti-HIV-1 agents which induce significant degradation of HIV-1 capsid protein.

研究代表者

天野 将之 (Amano, Masayuki)

熊本大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：30575080

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、HIVを形成する構造蛋白であるcapsid(CA)に特異結合し、CAの自己崩壊(自壊)を誘導する事でHIV増殖を阻害する、新規機序の抗HIV剤開発を目指すものである。800万の化合物データを用いた結合シミュレーションで各化合物-Caの結合スコアを計算し、実際の抗HIV活性を評価した。同定した抗HIV化合物群のうち3化合物で著明なCAの自壊誘導活性を有する事を見出した。CA自壊誘導化合物は細胞内で合成されたCA、および成熟HIV内に侵入し円錐状CA殻に直接作用する事が判った。CA自壊誘導化合物はCA前半部に結合する事を明らかにした。構造最適化を図るため合成展開を進め、特許出願を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

既存の多剤併用化学療法はHIVの酵素群を標的としているが、対して本研究の標的CAは、HIV内でウイルス遺伝子を包む円錐状殻を構成する蛋白である。本研究はHIVの“本丸”を攻める戦略であり、既存薬とは一線を画す。HIV逆転写酵素に起因する高い突然変異発生率・HIV酵素群の持つ変異への高許容性より薬剤耐性株出現が惹起される。対してCAはよく保存された領域であり遺伝子変異出現への許容性が低い事が示唆され、CA阻害剤にHIVが薬剤耐性を獲得する事は困難と推測される。CA自壊の誘導及びそれに起因するHIV感染・増殖阻害といった、前例の無い作用機序の薬剤開発は、HIV感染症治療の新たな選択肢に成り得る。

研究成果の概要(英文)：The aim of our research is to develop the novel anti-HIV-1 (HIV) agents which bind to HIV capsid structural protein (CA) and induce significant CA degradation. We carried out in silico docking simulation of each of 8 million compounds data with a target cavity we identified on the surface of CA N-terminal domain (NTD), then evaluated in vitro anti-HIV activity of compounds with good binding score. We have newly identified ~50 compounds which have anti-HIV activity, among them, 3 compounds significantly induced CA degradation. Such compounds induce degradation both of newly generated CA in the infected cells and conical core-formed CAs within mature HIV virion by penetrating through viral membrane. We also identified that the CA-degradation-inducing compound bind to the NTD of CA. We have newly synthesized structurally-related compounds with CA-degradation-inducing compounds for the optimization, and applied for domestic/international patents regarding CA-degradation-inducing compounds.

研究分野：感染症内学

キーワード：HIV-1 capsid蛋白 蛋白自己崩壊 薬剤開発

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、熊本大学大学院博士課程在籍中より新規の抗 HIV-1 剤の開発に従事し、国内外の研究グループと共同で複数の新規 HIV-1 プロテアーゼ阻害剤 (PIs) の同定・開発を行い (Amano, Mitsuya, AAC. 2007, Koh, Amano, Mitsuya, AAC. 2009, Tojo, Amano, Mitsuya, AAC. 2010, Ide, Amano, Mitsuya, AAC. 2011, Amano, Mitsuya, AAC. 2013, Miguel, Amano, Mitsuya, AAC. 2013, etc.) また新規 HIV-1 逆転写酵素阻害剤 (RTI) に関して開発・報告 (Nakata, Amano, Mitsuya, AAC. 2007) を行って来た。また研究代表者のグループはこれまでに HIV-1 Gag 領域の変異に関する研究を継続して行っており、長期間の cART 療法後に治療不応性となった患者由来の多剤耐性臨床分離 HIV-1 株を用いて、Gag 領域の開裂部位周辺に挿入変異が入る事により、薬剤耐性関連変異によって減衰した HIV-1 プロテアーゼ (PR) の Gag 前駆蛋白に対する酵素活性が改善する事を報告したが (Tamiya, Mitsuya, *J Virol.* 2004) このような挿入変異による代償は完全ではなく、薬剤耐性株の複製能は野生株と比し依然劣ったままである事が多い。

このため我々は Gag 領域の挿入変異が Gag 前駆蛋白の processing や変異株の感染性および複製能に対し影響を及ぼし得ると仮定、詳細な解析を行うために、Gag 領域の様々な位置にアミノ酸配列 (AA) を挿入した変異株を多数作成し、挿入変異による HIV-1 の構造学的・ウイルス学的特性の変容について検討した。まず transposon 法で Gag 蛋白をコードする遺伝子領域のランダムな位置に 19AA を導入した変異株を多数作成し、各変異株を細胞に transfection (TF) した後、得られた cell/ virion lysates を用いて HIV-1 Gag capsid 抗体による western blotting (WB) を行ったところ、Gag Capsid 領域の特定部位に挿入変異を有する変異株において、異常な capsid 蛋白 (CA) の変性によると考えられる degradation (自己崩壊) 産物が出現する事を確認した (図1 / Amano *et al.*, under revision)。また、各種阻害剤を用いた実験により、細胞側およびウイルスの蛋白分解機構は本現象には関与しない事が判明した。この結果より特定部位に挿入変異を有する CA を分解の方向に進ませる機序の存在が示唆された。更に各変異株を細胞に TF 後の cell/ virion lysates を任意の時間 37 °C で定温静置し、ELISA 法にて lysates 中の p24 抗原量を測定、また抗 p24 抗体を用いた WB を行い、野生型及び変異 Gag 蛋白の経時的变化を調べた結果、CA 領域に挿入変異を有する変異株において顕著に CA 自己崩壊の経時的な進行を認めた。挿入変異を有する Gag 蛋白における異常な自己崩壊現象が、サンプルを定温静置する事により著しく進行する (野生株ではほとんど CA 抗原量に変化は無い) という結果は、斬新な発見であると言える。また、このように CA の自己崩壊現象を起こす挿入変異株では、ウイルスの感染性や複製能が著しく損なわれる事が各種細胞を用いた感染実験により判明した。また、挿入変異を有する CA 単独発現 plasmid を作成し、細胞に TF した場合においても、挿入変異 CA は著しい自己崩壊を起こす事を明らかにした (図2 / Amano *et al.*, under revision)。CA 領域の C 末端側に比べ、N 末端側に挿入変異が入った方がより顕著な CA 自己崩壊を誘導する結果から、N 末端側に挿入変異が加わる事によってもたらされる構造学的変化により、CA が脆弱化し自己崩壊する機序が考えられた。また HIV-1 CA は通常 5 もしくは 6 量体として存在するが、N 末端側に挿入変異が入る事でこの多量体形成障害が起こり、これらが複合して CA 挿入変異ウイルスの増殖不全を来していると考えられる。

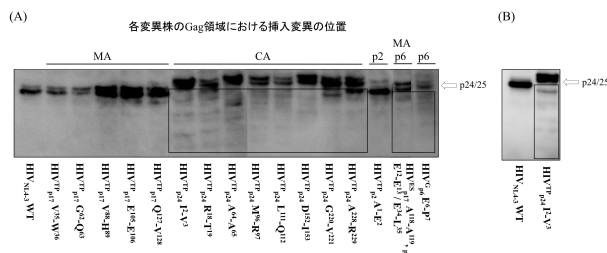


図 1. 野生株 (WT) および Gag 挿入変異株における Gag 前駆蛋白の processing の相違

各変異株を細胞に TF した後、得られた cell/ virion lysates (A: cell lysates, B: TF 後のウイルス上清を回収、孔径 0.22 μm のフィルターに通した後に超遠心を行い、上清を全て取り除いた後作成した virion lysates) を用いて HIV-1 Gag p24 (CA) 抗体による WB を行ったところ、黒枠で示すように野生株では認めない異常な Gag 蛋白自壊産物が出現する事を確認した。

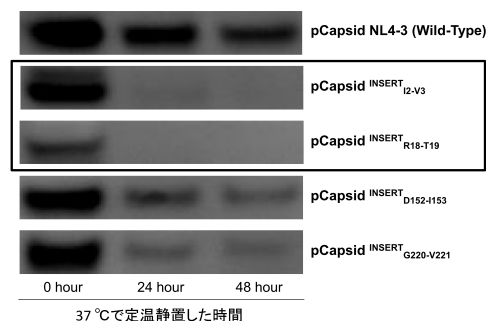


図 2. 単独発現させた挿入変異 Capsid (CA) における自己崩壊の経時的進行

野生型および挿入変異 CA 単独発現 plasmids を細胞に transfection (TF) した後、得られた cell lysates を等量ずつ分注し、任意の時間 37 °C で定温静置後、HIV-1 p24 (CA) ポリクローナル抗体による ELISA および WB を行ったところ、各変異 CA、特に四角の枠で示す N 末端領域に挿入変異を有する CA において、顕著な自己崩壊現象およびその著しい経時的進行を認めた (37 °C で定温静置を開始して 24 時間後には、挿入変異 CA は自己崩壊し完全に消失していた)。

以上の結果を基に我々は、挿入変異が入る事で CA の自己崩壊を引き起こす CA の特定の部位へ強固に結合する化合物が存在すれば、同様の現象を誘発し得ると仮説を立て、そのような化合物の検索を精力的に行っている。本研究において HIV-1 CA の成熟化を阻害し分解方向へ進める、これまでに報告の無い新規 HIV-1 複製阻害物質の同定・開発を目指す。

2. 研究の目的

本研究は、HIV-1 粒子を形成する構造蛋白である CA に対して特異的に結合し、更に CA の異常な自己崩壊を誘導する事で HIV-1 の増殖を抑制し得る、全く新しい機序を有する抗 HIV-1 剤の開発を目指すものである。HIV-1 感染に対する多剤併用化学療法 (cART) は長足の進歩を遂げ、かつて「死の病」とされた本疾患は「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-1 が cART に対して薬剤耐性を獲得し、多くが交差耐性であるが故に治療抵抗性となった症例数の増大が続いており、これに対応し得る全く新たな作用機序・作用標的を有する薬剤の開発に関する基礎研究の重要性は増している。1987 年に逆転写酵素阻害剤である AZT が世界初の HIV 感染症治療薬として臨床応用されてから現在に至るまで CA を標的とした抗 HIV-1 剤は実用化されておらず、本研究課題である新規 HIV-1 CA 阻害剤の開発は既存の抗 HIV-1 剤に無い新規性・独創性を持つものであると言える。

3. 研究の方法

【HIV-1 CA の表面 cavity に対し特異的に結合する化合物の *in silico* docking simulation による検索】 詳細な結晶構造データより得られた CA の表面構造を解析する事で、我々が同定した挿入変異が入る事で著しい CA の自己崩壊(自壊)をもたらす CA 上の特定部位の近傍に、低分子化合物が結合し得る十分な空間を有する疎水性 cavity を同定した。また、この cavity は CA が多量体を形成時に中央に位置しており、同 cavity に強固に結合する化合物は CA 多量体形成に対しても直接的に影響を及ぼす可能性がある。100 種の臨床分離株の比較検討により、cavity 周囲の塩基配列はよく保存されている事を確認した。以上より、同定した cavity は薬剤開発の標的として適していると考えられた。次に購入可能な 800 万個超の化合物データを入手し、各化合物を経口投与した際の ADME に影響を及ぼし得る分子特性を考慮した上で druggable な化合物約 700 万個を抽出、各化合物データについてエネルギー極小化を行い溶媒中の構造を最適化した上で、docking simulation 法により各化合物と CA との結合スコアを計算、スコアの良い化合物に関しては実際に購入し、MTT assay 法により抗 HIV-1 活性を評価する。【同定した抗 HIV-1 活性を有する hit 化合物において、CA 自壊誘導活性の有無を評価する方法】

COS-7 細胞に CA を単独で強制発現させた後に細胞溶解液を作成し、各 hit 化合物を添加した上で等量ずつ分注し任意の時間 37 で定温静置し、抗 CA 抗体を用いた ELISA 法・WB 法により hit 化合物が実際に CA の自壊を誘導し得るか検討する。CA 自壊誘導活性を有する化合物については、HIV-1 を発現させた上で同様の実験を行う。更にウイルス上清を回収し超遠心後に作成した HIV-1 濃縮浮遊液を用い、成熟 HIV-1 内に存在する CA 殻に対しても自壊誘導活性を維持し得るかを電顕等にて検討する。また HIV-2 株感染細胞を用いて、HIV-2 の CA に対する化合物の作用を評価する。

同定した CA 自壊誘導化合物を用いて耐性誘導を行い CA 領域の塩基配列の変化を評価する事や、様々な部位での欠損変異 CA 発現プラスミドを網羅的に作成し、各変異 CA に対する CA 自壊誘導能の変化を検討する事により、CA-化合物間での結合部位の推測を行う。

4. 研究成果

HIV-1 CA を強制発現させた細胞の溶解液に、同定化合物を添加して培養した際の CA 抗原性の変化を評価した結果、HIV-1 CA に直接作用して著明な蛋白自壊を誘導する事で抗 HIV-1 作用を発揮する 3 種類の化合物 (CA 自壊誘導化合物) を新規に同定した。HIV-1 強制発現細胞の溶解液やウイルス溶解液を用いて評価した結果、細胞内に強制発現させた CA 単量体・細胞から出芽前の HIV-1・培養液中に出芽後の HIV-1 の全てにおいて CA 自壊誘導化合物は経時的に CA の自壊を誘導する事が判明した。また、HIV-1 のみならず HIV-2 株においても CA 自壊誘導化合物は CA 自壊を誘導した。更に超遠心により成熟 HIV 粒子浮遊液を作成し CA 自壊誘導化合物と反応させた後に電子顕微鏡で観察した結果、CA 自壊誘導化合物の添加によりウイルス内の CA 殻が消失し、粒子内にびまん性の沈殿物を認めるといった HIV 粒子の著しい形態異常を来す事が判明、この結果より CA 自壊誘導化合物は感染細胞内で合成された CA、および成熟 HIV-1 粒子内に侵入し HIV-1 遺伝子を包む円錐状殻を形成した CA に直接作用する事、すなわち HIV-1 生活環での異なった phases でその抗 HIV-1 作用を発揮する事が示唆された。加えて、アミノ酸配列を部分欠損させた変異 CA 蛋白発現プラスミドを網羅的に作成し、CA 自壊誘導化合物と反応させ CA 自壊誘導能の変化を評価した結果、CA 自壊誘導化合物の結合に必須な CA のアミノ酸領域は CA の N 末端側にある事を明らかにした。

HIV-1 CA 阻害剤に関しては、欧米で複数のグループによる開発が進められている。それら

開発中の化合物群に関して以下にまとめる(~)。 Bevirimat (PA-457) は、前駆蛋白段階の CA と p2 間における、PR による最終的な開裂(切断)を阻害する CA 成熟化阻害剤として開発された(*PNAS*, 2003, *etc*)。 CA binding peptide (CAI) は、CA の C 末端側に結合する 12 mer のペプチドであり、感染細胞からウイルスの放出(出芽)を抑制する作用を示すとされる(*Nat Struct Mol Biol*, 2005, *etc*)。 CAP-1 は CA の N 末端底部に結合する低分子化合物である(*J Mol Biol*, 2003, *etc*)。 PF74 は Pfizer 社が開発を進めている低分子化合物であり、CA 多量体安定化を過剰促進させる事で、正常な CA の機能を阻害する報告されている(*PLoS Pathog*, 2010, *etc*)。

このように複数の HIV-1 CA 阻害剤が開発中であるが、いずれの阻害剤においても CA の自壊を誘導するとの報告はなく、また我々が同定した 3 種類の CA 自壊誘導化合物の構造は、 ~ のいずれの化合物とも類似していない。我々は前述した開発中の CA 阻害剤のうち、Beverimat を入手し CA 自壊誘導活性の有無を解析したところ、Beverimat は CA の自壊作用を持たない事が明らかになった。これらの事より、我々の研究は独自性・新規性に富んだものであると言える。

我々が新規に同定した CA 自壊誘導化合物の抗 HIV-1 活性に関する構造最適化を図るため、化合物の合成展開を熊本大学薬学部(現崇城大学薬学部)の杉浦正晴博士並びに海外の化合物サプライヤーと共に積極的に進め、機能評価を行った。更に、同定した CA 自壊誘導化合物に関して、助成期間中に国内及び国際特許を出願した(出願番号:特願 2017-244763、PCT 出願番号:PCT/JP2018/047049)。新規に同定した HIV-1 CA 自壊誘導化合物群における、これまで開発・報告されてきた抗 HIV-1 剤に無い特性を多数明らかとしており、本研究計画における達成度は高いと考えられる。

<引用文献> 下線: 研究代表者

1. Masayuki Amano, Yasuhiro Koh, Debananda Das, Jianfeng Li, Sofiya Leschenko, Yuan-Fang Wang, Peter I. Boross, Irene T. Weber, Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya. A Novel Bis-tetrahydrofuranylurethane-Containing Nonpeptidic Protease Inhibitor (PI), GRL-98065, Is Potent against Multiple-PI-resistant Human Immunodeficiency Virus In Vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 51(6): 2143-2155. 2007.
2. Yasuhiro Koh, Debananda Das, Sofiya Leschenko, Hirotomo Nakata, Hiromi Ogata-Aoki, Masayuki Amano, Maki Nakayama, Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya. GRL-02031, a novel nonpeptidic protease inhibitor (PI) containing a stereochemically defined fused cyclopentanyltetrahydrofuran potent against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus type 1 in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 53(3): 997-1006. 2009.
3. Yasushi Tojo, Yasuhiro Koh, Masayuki Amano, Manabu Aoki, Debananda Das, Sarang Kulkarni, David D. Anderson, Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya. 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 54(8):3460-3470. 2010.
4. 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(4): 1717-1727. 2011.
5. Masayuki Amano, Yasushi Tojo, Pedro Miguel Salcedo-Gómez, Joseph Richard Campbell, Debananda Das, Manabu Aoki, Chun-Xiao Xu, Kalapala Venkateswara Rao, Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya. GRL-0519, A Novel Oxatricyclic-Ligand-Containing Nonpeptidic HIV-1 Protease Inhibitor (PI), Potently Suppresses The Replication of a Wide Spectrum of Multi-PI-Resistant HIV-1 Variants In Vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 57:2036-2046. 2013.
6. Pedro Miguel Salcedo Gómez, Masayuki Amano* (*Corresponding author), Sofiya Yashchuk, Akira Mizuno, Debananda Das, Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya. 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 57(12):6110-6121. 2013.
7. Hirotomo Nakata, Masayuki Amano, Yasuhiro Koh, Eiichi Kodama, Guangwei Yang, Christopher M. Bailey, Satoru Kohgo, Hiroyuki Hayakawa, Masao Matsuoka, Karen S. Anderson, Yung-Chi

- Cheng, Hiroaki Mitsuya. Activity against Human Immunodeficiency Virus Type 1, Intracellular Metabolism, and Effects on Human DNA Polymerases of 4'-Ethylnyl-2'-Fluoro-2'-Deoxyadenosine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 51(8): 2701-2708. 2007.
8. Sadahiro Tamiya, Sek Mardy, Mark F. Kavlick, Kazuhisa Yoshimura, and Hiroaki Mitsuya. Amino Acid Insertions near Gag Cleavage Sites Restore the Otherwise Compromised Replication of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Variants Resistant to Protease Inhibitors. *Journal of Virology*. 78(21): 12030-12040. 2004.
 9. Li F, Goila-Gaur R, Salzwedel K, Kilgore NR, Reddick M, Matallana C, Castillo A, Zoumplis D, Martin DE, Orenstein JM, Allaway GP, Freed EO, Wild CT. PA-457: a potent HIV inhibitor that disrupts core condensation by targeting a late step in Gag processing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 100(23):13555-13560. 2003.
 10. Sticht J, Humbert M, Findlow S, Bodem J, Müller B, Dietrich U, Werner J, Kräusslich HG. A peptide inhibitor of HIV-1 assembly in vitro. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 12(8):671-677. 2005.
 11. Kelly BN, Kyere S, Kinde I, Tang C, Howard BR, Robinson H, Sundquist WI, Summers MF, Hill CP. (2007) Structure of the antiviral assembly inhibitor CAP-1 complex with the HIV-1 CA protein. *J. Mol. Biol.* 373(2):355-366. 2007.
 12. Blair WS, Pickford C, Irving SL, Brown DG, Anderson M, Bazin R, Cao J, Ciaramella G, Isaacson J, Jackson L, Hunt R, Kjerrstrom A, Nieman JA, Patick AK, Perros M, Scott AD, Whitby K, Wu H, Butler SL. HIV capsid is a tractable target for small molecule therapeutic intervention. *PLoS Pathog.* 6(12):e1001220. 2010.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件) 全て査読付き国際誌

1. **Masayuki Amano**, Yasushi Tojo, Pedro Miguel Salcedo-Gómez, Garth L. Parham, Prasanth R. Nyalapatla, Debananda Das, Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya. A Novel Tricyclic Ligand-Containing Nonpeptidic HIV-1 Protease Inhibitor, GRL-0739, Effectively Inhibits the Replication of Multidrug-Resistant HIV-1 Variants and Has a Desirable Central Nervous System Penetration Property In Vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 59(5):2625-35. 2015.
2. **Masayuki Amano**, Pedro Miguel Salcedo-Gómez, Rui Zhao, Ravikiran S. Yedidi, Debananda Das, Haydar Bulut, Nicole S. Delino, Venkata Reddy Sheri, Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya. A Modified P1 Moiety Enhances in vitro Antiviral Activity against Various Multi-Drug-Resistant HIV-1 Variants and in vitro CNS Penetration Properties of a Novel Nonpeptidic Protease Inhibitor, GRL-10413. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 60(12):7046-7059. 2016.
3. **Masayuki Amano**, Pedro Miguel Salcedo-Gómez, Ravikiran S. Yedidi, Nicole S. Delino, Hiroto Nakata, Kalapala Venkateswara Rao, Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya. GRL-09510, a Unique P2-Crown-Tetrahydrofuranylurethane -Containing HIV-1 Protease Inhibitor, Maintains Its Favorable Antiviral Activity against Highly-Drug-Resistant HIV-1 Variants in vitro. *Scientific Reports*. 7(1): 12235, 2017.
4. **Masayuki Amano**, Pedro Miguel Salcedo-Gómez, Ravikiran S. Yedidi, Rui Zhao, Hironori Hayashi, Kazuya Hasegawa, Tomofumi Nakamura, Cuthbert D. Martyr, Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya. Novel Central Nervous System (CNS)-Targeting Protease Inhibitors for Drug-Resistant HIV Infection and HIV-Associated CNS Complications. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019. In press.

〔学会発表〕(計 7 件)

1. **天野 将之**, Pedro Miguel Salcedo-Gomez, 中村 朋文、趙 睿、満屋 裕明、「HIV-1 Capsid 蛋白の自己崩壊誘導作用を有する低分子化合物 (HIV-1 CA decomposer) の同定・検討」、第 26 回抗ウイルス療法学会総会、2016 年 5 月、名古屋
2. **天野 将之**、趙 睿、中村 朋文、中田 浩智、宮川 寿一、松岡 雅雄、満屋 裕明、「HIV-1 Capsid (CA) 構造蛋白において、C 末端 9 アミノ酸 (CA223 - CA231) が寄与する CA 蛋白不安定性に関する分子学・ウイルス学的考察」、第 27 回抗ウイルス療法学会学術集会・総会、2017 年 5 月 18-20 日、熊本
3. **天野 将之**、趙 睿、中村 朋文、中田 浩智、宮川 寿一、松岡 雅雄、満屋 裕明、「HIV-1 Capsid (CA) 構造蛋白において、C 末端 9 アミノ酸が寄与する CA 蛋白不安定性に関するウイルス学的考察」、第 19 回白馬シンポジウム、2017 年 7 月 14-15 日、仙台
4. **Masayuki Amano**, Rui Zhao, Tomofumi Nakamura, Hiroto Nakata, Toshikazu Miyakawa,

Masao Matsuoka, and Hiroaki Mitsuya. "The fragment of 9 amino acids at the C-terminal domain of HIV-1 Capsid protein (CA) induces structural fragility of CA, and is possibly essential for the uncoating/replication of HIV-1", 18th Kumamoto AIDS Seminar, Oct-30th ~ Nov-1st, 2017, Kumamoto.

5. **天野 将之**、趙 睿、中村 朋文、中田 浩智、宮川 寿一、田宮 貞宏、松岡 雅雄、満屋 裕明、「HIV-1 Capsid 蛋白質不安定性の脱殻/ウイルス複製における意義」、第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会、2017 年 11 月 24-26 日、東京
6. **天野 将之**、中村 朋文、Salcedo Gomez Pedro Miguel、趙 睿、中田 浩智、宮川 寿一、松岡 雅雄、満屋 裕明、「HIV-1 capsid 構造蛋白 (CA) の安定性を变化させる事で抗ウイルス作用を発揮する、CA 自己崩壊誘導化合物 (CA decomposers) 及び CA 安定化過剰促進化合物 (CA hyper-stabilizers) の開発」、第 20 回白馬シンポジウム、2018 年 9 月 4-6 日、鹿児島
7. **天野 将之**、趙 睿、中村 朋文、中田 浩智、宮川 寿一、松岡 雅雄、満屋 裕明、「HIV-1 capsid (CA) 構造蛋白において、C 末端アミノ酸が寄与する CA 蛋白不安定性に関するウイルス学的考察」、第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会、2018 年 12 月 2-4 日、大阪

〔図書〕(計 2 件)

1. **天野 将之**「抗 HIV 薬 -未来の ART・新規薬剤開発に関する研究状況-」化学療法の領域、医薬ジャーナル社、Vol.33, No.1、2017 年 1 月号
2. **天野 将之** (第 3 部門：臨床医学、P68) 公益財団法人・上原記念生命科学財団 研究報告集 Vol.32, 2018. ISSN 2433-3441

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

名称：抗 HIV 医薬組成物

発明者：天野将之；中村朋文；杉浦正晴

権利者：天野将之；中村朋文；杉浦正晴

種類：特許

番号：特願 2017-244763

出願年：2017

国内外の別： 国内

名称：抗 HIV 医薬組成物

発明者：天野将之；中村朋文；杉浦正晴

権利者：天野将之；中村朋文；杉浦正晴

種類：特許

番号：PCT/JP2018/047049

出願年：2018

国内外の別： 国外

6 . 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。