

平成 31 年 5 月 1 日現在

機関番号：82610

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19577

研究課題名(和文) ブースター不要で強力な抗HIV活性を有するプロテアーゼ阻害剤の開発

研究課題名(英文) Protease inhibitors exerting potent activity against wild type and multi-drug resistant HIV-1 variants without boosters.

研究代表者

満屋 裕明(Mitsuya, Hiroaki)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・研究所長

研究者番号：20136724

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：P2領域のTp-THF構造の5位にNHR基を導入する事で、CYP耐性、多剤耐性HIV-1株への抗ウイルス活性が向上し、また、細胞内TG濃度への影響も小さい事が示された。P2'領域にCp-Abt構造を導入する事で化合物のCYP耐性は更に向上し、RTVやCOBIに匹敵する値を示すが、同時に細胞内TG濃度の増大という異常をもたらす事も示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ブースターを必要とせず^{QW}又は^{QM}での投与で野生株及び多剤耐性HIV-1株の両方に高い阻害効果を発揮する抗HIV-1剤を同定・開発するという本研究の試みはドラッグデザインの領域でも極めて先進的・挑戦的である。本研究で得られたCYP耐性と化合物の構造の相関関係はそのような新規抗HIV-1剤開発の基盤を成すものであり学術的・社会的意義は計り知れない。また、本研究成果は、ARTの投薬方法の変革と感染患者のQOLの向上に必須であり、新たなHIV-1治療法の開拓に資する重要な成果である。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that multiple novel PIs, which contain the tetrahydropyrano-tetrahydrofuran moiety (Tp-THF) with a C5-alkylamino group as a P2-ligand, displayed increased resistance to the metabolic activity of CYP enzymes. In particular, GRL-079-13A and GRL-015-16A, which contain P2-C5-alkylamino-modified Tp-THF and P2'-cyclopropyl-amino-benzothiazole (P2'-Cp-Abt), displayed increased CYP resistance as RTV and COBI did. We also determined the relationship between the chemical structures of PIs containing Tp-THF and the increase of intracellular TG amount in HepG2 cells. We found that P2'-Cp-Abt and P1-di-meta-fluorine modification increases intracellular TG levels but amine and methylamino modifications at the C5-position of Tp-THF do not affect adversely TG levels in HepG2 cells. These data would be useful to design novel PIs, which simplify the drug regimen by removing RTV or COBI from cART, thereby decreasing adverse effects in lipid metabolisms and drug-drug interactions.

研究分野：感染症内科学、レトロウイルス感染症、抗ウイルス治療薬開発

キーワード：ウイルス HIV-1 プロテアーゼ阻害剤 CYP3A4 薬物動態

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

HIV-1 に対する抗ウイルス療法 (antiretroviral therapy: ART) により、HIV-1 感染患者の生活の質 (quality of life: QOL) は飛躍的に向上した。また、ART によって血中のウイルス濃度をコントロールする事で二次感染を予防できる事 (Treatment as Prevention) も明らかとなり、ART 及び ART に使用される抗 HIV 剤の果たす役割はより重要なものとなった。しかし、ART によって感染患者内の HIV-1 を完全に排除する事は未だ不可能であり、一旦感染が成立すると患者は複数の抗 HIV 剤 (3 剤以上) を毎日、恐らく生涯にわたって服用し続けなくてはならない。最新の抗 HIV-1 剤の副作用は、軽微となったが、一生涯の服用は未だに患者にとって又医療経済学的にも大きな負担である。特に darunavir (DRV; 図 1) に代表される HIV-1 プロテアーゼ阻害剤 (PIs) は、強力な抗 HIV 効果を発揮する一方、肝臓で CYP3A4 によって迅速に代謝される為、ritonavir (RTV) や cobicistat (COBI) 等のブースターと呼ばれる CYP3A4 阻害剤と併用しなくてはならず、合併症を有する患者に使用する際、抗 HIV 剤以外の治療薬との併用による副作用が重篤化し服薬中止になる危険性や血中の脂質濃度の増加等が大きな問題となっている。

他方、申請者がヤマサ醤油と共同で開発、メルク社に導出した HIV-1 の逆転写酵素阻害剤、4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA/MK-8591) は、第 I 相臨床試験 (Phase Ia) の結果から 1 週 1 回の投与 (QW) で十分な抗 HIV 効果を発揮する事が示された。長期間作用型化した静注用 EFdA はラットで半年から 1 年にわたって十分な血中濃度を維持できるという予備データもメルク社が報告している。EFdA/MK-8591 は米英仏などで第 2 相臨床試験が進行しており、第 3 相臨床試験が開始される予定である。

今後、ART の投与法は 1 日 1 回 (QD) から QW 又は QM・Q6M へ大きく方向転換し、患者の負担軽減とより良いアドヒアランスが得られると期待される。しかし、上述の様に ART は複数の抗 HIV 剤を組み合わせ使用することから、EFdA/MK-8591 以外にも QW 又は QM で十分なウイルス抑制効果を発揮する薬剤が必要とされる。

これまで申請者のグループは、HIV-1 野生株及び多剤耐性株に対して高い抗ウイルス効果を発揮する PIs の開発を行ってきており、その過程で合成された多種多様な構造を持つ 300 種以上の化合物群を保有しているので長期間効果を発揮する新規化合物の同定を進めることとした。

2. 研究の目的

本研究ではこれまで申請者が開発してきたプロテアーゼ阻害剤の CYP 耐性やトリグリセリド (TG) 濃度への影響を解析、化合物の構造との相関を検討し、ブースターを使用することなく QW 又は QM の投与で強力な抗 HIV-効果を発揮する化合物の開発へ向けた基盤の構築を目的とする。

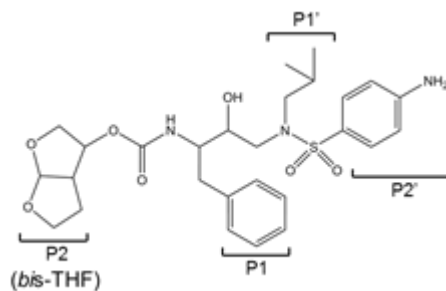


図 1. Darunavir (DRV) の構造と各部分構造の名称: HIV-1 のプロテアーゼ阻害剤は P1, P1', P2 及び P2' と呼ばれる領域に分けられ、DRV は P2 領域に bis-THF という特徴的な構造を有する。

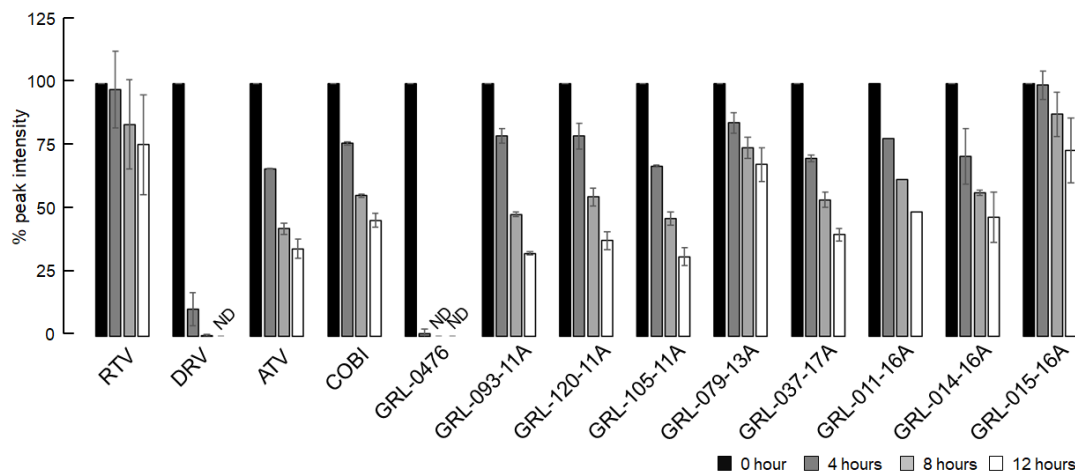


図 2 各 PIs の CYP 酵素による分解に対する抵抗性 P2 領域に alkylamino-Tp-THF (RHN-Tp-THF) 構造を有する化合物群の CYP 抵抗性を示す。RHN-Tp-THF 構造に加え、P2' 領域に cyclopropyl-amino-benzothiazole (Cp-Abt) 構造を有する化合物 (GRL-079-13A, -037-17A, -011-16A, -014-16A 及び-015-16A) はブースターとして使用される ritonavir (RTV) や cobicistat (COBI) と同等の CYP 耐性を示した。

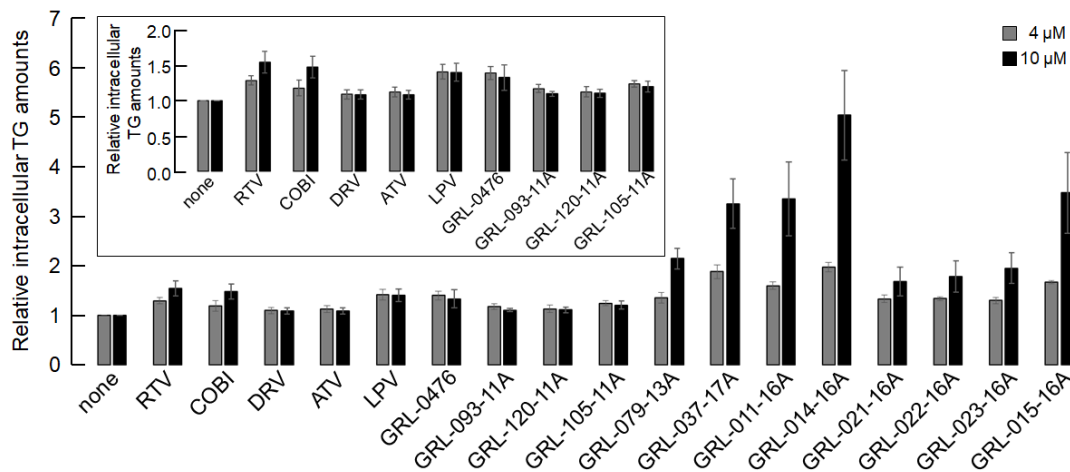


図3 PIsの細胞内TG濃度への影響 P2領域にNHR基を有する化合物(GRL-093-11A、-120-11A、-105-11A)の細胞内グリセロール濃度への影響はDRV及びATVと同程度であった。一方で、NHR基の他にP2'位にCp-Abt構造を有する化合物群(GRL-079-13A、-037-17A、-011-16A、-014-16A及び-015-16A etc.)は、細胞内TG濃度を大きく上昇させた。

3. 研究の方法

- (1) **肝ミクロソームアッセイ:** ヒト肝ミクロソーム (HLM: human liver microsome) を含む溶液にPIsを添加、2時間おきに溶液を回収すると共にHLMを添加した。回収した溶液に等量のアセトニトリルを添加、遠心分離後上清を回収した。回収した上清に含まれるPIsとその分解物をHPLCにより解析した。
- (2) **トリグリセリドアッセイ:** PIs存在下でHepG2細胞を培養した。培養した細胞内のtriglyceride (TG)濃度を、Adipogenesis Assay Kit (BioVision社製)を用いて解析した。
- (3) **薬剤アッセイ:** HIV-1由来のタンパク質p24の量を測定する事に依りHIV-1の増加を検出するp24アッセイ及び、MTTアッセイを用いて各化合物の抗ウイルス効果を測定した。

4. 研究成果

- (1) **CYPによる代謝に対するPIsの抵抗性と構造の相関を解明:** DRVに代表されるPIsはP1, P2, P1'及びP2'部分に特徴的な構造を有している(図1)。申請者等の過去の研究からP2領域への化学修飾が化合物の特性を大きく変化させる事が明らかとなっている事から、P2部位に特徴的な官能基を有する化合物を中心に肝ミクロソームアッセイを行った。この結果、P2領域にTp-THFと呼ばれる特徴的な構造を有する化合物の内、Tp-HTF構造の5位の炭素にalkylamino基(-NHR)が修飾された構造を有する化合物がatazanavir(ATV)と同等のCYP耐性を有していた。ATVはブースターを使用せず投与可能な唯一のPIsであり、本研究により新たに同定されたalkylamino-Tp-THF(RHN-Tp-THF)構造を有する化合物群も同じようにブースターに依存しない投与が可能であると期待できる。また、P2領域にRNH-Tp-THF構造を有し、更にP2'領域にcyclopropyl-amino-benzothiazole(Cp-Abt)構造を有する化合物群はritonavir(RTV)やcobicistat(COBI)と同等のCYP抵抗性を示す事が明らかとなった(図2)。これらの化合物は、CYPに結合しないのではなく、CYPに結合してその活性を阻害していた。
- (2) **細胞内トリグリセリド(TG)濃度の上昇と化合物の構造の相関を解明:** PIsの副作用として主に、ブースターを使用する事による細胞内のトリグリセロール濃度の上昇が問題となる。肝ミクロソームアッセイでCYPによる代謝に抵抗性を示した化合物群の細胞内TG濃度に対する影響と構造の相関を検討した。P2領域にRHN-Tp-THF構造を有する化合物群の中で、Cp-Abt構造を有しない化合物(GRL-093-11A、-120-11A及び-105-11A)に関しては細胞内のTG上昇がDRVと同等であり、RTVやCOBIと比較すると有意に低い値を示した。一方で、P2'領域にCp-Abt構造を有する化合物は、RTV及びCOBIよりも細胞内TGに対する影響が大きく、TGの上昇率が大きな値を示した(図3)。
- (3) **P2領域へのalkylamino基(-NHR)導入による薬効変化:** 過去に申請者はTp-THF構造の5位の炭素にヒドロキシル基(-OH)を導入した化合物群が多剤耐性HIV-1変異株に強力な抗ウイルス活性を発揮する事について報告した。本研究でCYP耐性を有する化合物群は、このOH基の部分にNHR基に置換された構造をP2領域に有している事から、同様に多剤耐性HIV-1変異株に対する薬効が向上している可能性が考えられる事から、ウイルスアッセイを実施し各化合物の抗ウイルス活性を多剤耐性株に耐性化したDRV耐性HIV-1変異株を用いて検討した。結果、OH基を導入した場合と同様にNHR基を導入した場合も薬剤耐性株に対する抗ウイルス活性の増強が確認された。

(4) **まとめと今後の課題:** P2 領域の Tp-THF 構造の 5 位に NHR 基を導入する事で、① CYP 耐性、② 多剤耐性 HIV-1 株への抗ウイルス活性が向上し、また、③ 細胞内 TG 濃度への影響も小さい事が示された。P2'領域に Cp-Abt 構造を導入する事で化合物の CYP 耐性は更に向上し、RTV や COBI に匹敵する値を示すが、同時に細胞内 TG 濃度を大きく上昇させてしまうという副作用が生じる事が示された。今後は、P2'領域へ導入する構造を改変する事で CYP 耐性は維持したまま細胞内 TG 濃度への影響を下げる事を目指す。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 13 件)

1. Ghosh AK, Rao KV, Nyalapatla PR, Osswald HL, Martyr CD, Aoki M, Hayashi H, Agniswamy J, Wang YF, Bulut H, Das D, Weber IT, Mitsuya H. Design and Development of Highly Potent HIV-1 Protease Inhibitors with a Crown-Like Oxotricyclic Core as the P2-Ligand To Combat Multidrug-Resistant HIV Variants. *J Med Chem.* 2017 Apr 18. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00172. , 査読有
2. Ghosh AK, Brindisi M, Nyalapatla PR, Takayama J, Ella-Menye JR, Yashchuk S, Agniswamy J, Wang YF, Aoki M, Amano M, Weber IT, Mitsuya H. Design of novel HIV-1 protease inhibitors incorporating isophthalamide-derived P2-P3 ligands: Synthesis, biological evaluation and X-ray structural studies of inhibitor-HIV-1 protease complex. *Bioorg Med Chem.* 2017 Apr 9. pii: S0968-0896(17)30731-9. doi: 10.1016/j.bmc.2017.04.005. , 査読有
3. Amano M, Miguel Salcedo-Gómez P, Yedidi RS, Delino NS, Nakata H, Venkateswara Rao K, Ghosh AK, Mitsuya H. 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. *Sci Rep.* 2017 Sep 25;7(1):12235. doi: 10.1038/s41598-017-12052-9. , 査読有
4. Ghosh AK, Sean Fyvie W, Brindisi M, Steffey M, Agniswamy J, Wang YF, Aoki M, Amano M, Weber IT, Mitsuya H. Design, synthesis, X-ray studies, and biological evaluation of novel macrocyclic HIV-1 protease inhibitors involving the P1'-P2' ligands. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017 Nov 1;27(21):4925-4931. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.09.003. Epub 2017 Sep 6. , 査読有
5. Aoki M, Hayashi H, Rao KV, Das D, Higashi-Kuwata N, Bulut H, Aoki-Ogata H, Takamatsu Y, Yedidi RS, Davis DA, Hattori SI, Nishida N, Hasegawa K, Takamune N, Nyalapatla PR, Osswald HL, Jono H, Saito H, Yarchoan R, Misumi S, Ghosh AK, Mitsuya H. A novel central nervous system-penetrating protease inhibitor overcomes human immunodeficiency virus 1 resistance with unprecedented aM to pM potency. *Elife.* 2017 Oct 17;6. pii: e28020. doi: 10.7554/eLife.28020. , 査読有
6. Ghosh AK, Fyvie WS, Brindisi M, Steffey M, Agniswamy J, Wang YF, Aoki M, Amano M, Weber IT, Mitsuya H. Design, Synthesis, Biological Evaluation, and X-ray Studies of HIV-1 Protease Inhibitors with Modified P2' Ligands of Darunavir. *ChemMedChem.* 2017 Dec 7;12(23):1942-1952. doi: 10.1002/cmhc.201700614. Epub 2017 Nov 24. , 査読有
7. Yasutake Y, Hattori SI, Hayashi H, Matsuda K, Tamura N, Kohgo S, Maeda K, Mitsuya H. HIV-1 with HBV-associated Q151M substitution in RT becomes highly susceptible to entecavir: structural insights into HBV-RT inhibition by entecavir. *Sci Rep.* 2018 Jan 26;8(1):1624. doi: 10.1038/s41598-018-19602-9. , 査読有
8. Ghosh AK, Rao KV, Nyalapatla PR, Kovala S, Brindisi M, Osswald HL, Sekhara Reddy B, Agniswamy J, Wang YF, Aoki M, Hattori SI, Weber IT, Mitsuya H. Design of Highly Potent, Dual-Acting and Central-Nervous-System-Penetrating HIV-1 Protease Inhibitors with Excellent Potency against Multidrug-Resistant HIV-1 Variants. *ChemMedChem.* 2018 Feb 13. doi: 10.1002/cmhc.201700824. , 査読有
9. Delino NS, Aoki M, Hayashi H, Hattori SI, Chang SB, Takamatsu Y, Martyr CD, Das D, Ghosh AK, Mitsuya H. GRL-079, a Novel HIV-1 Protease Inhibitor, Is Extremely Potent against Multidrug-Resistant HIV-1 Variants and Has a High Genetic Barrier against the Emergence of Resistant Variants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018, pii: AAC.02060-17., doi: 10.1128/AAC.02060-17. Print 2018 May, 査読有
10. Ghosh AK, Rao KV, Nyalapatla PR, Kovala S, Brindisi M, Osswald HL, Sekhara Reddy B, Agniswamy J, Wang YF, Aoki M, Hattori SI, Weber IT, Mitsuya H. Design of Highly Potent, Dual-Acting and Central-Nervous-System-Penetrating HIV-1 Protease Inhibitors with Excellent Potency against Multidrug-Resistant HIV-1 Variants. *ChemMedChem.*, 2018, 13(8)803-815, doi: 10.1002/cmhc.201700824. Epub 2018 Mar 15. , 査読有
11. Aoki M, Das D, Hayashi H, Aoki-Ogata H, Takamatsu Y, Ghosh AK, Mitsuya H. Mechanism of Darunavir (DRV)'s High Genetic Barrier to HIV-1 Resistance: A Key V32I Substitution in Protease Rarely Occurs, but Once It Occurs, It Predisposes HIV-1 To Develop DRV Resistance. *MBio.* 2018, 9(2), pii: e02425-17, doi: 10.1128/mBio.02425-17. , 査読有
12. Ghosh AK, Jadhav RD, Simpson H, Kovala S, Osswald H, Agniswamy J, Wang YF, Hattori SI, Weber IT, Mitsuya H. Design, synthesis, and X-ray studies of potent HIV-1 protease inhibitors incorporating aminothiochromane and aminotetrahydronaphthalene carboxamide derivatives as the

P2 ligands. *Eur J Med Chem.* 2018 Dec 5;160:171-182. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.09.046. Epub 2018 Sep 18.

13. Ghosh AK, Williams JN, Ho RY, Simpson HM, Hattori SI, Hayashi H, Agniswamy J, Wang YF, Weber IT, Mitsuya H. Design and Synthesis of Potent HIV-1 Protease Inhibitors Containing Bicyclic Oxazolidinone Scaffold as the P2 Ligands: Structure-Activity Studies and Biological and X-ray Structural Studies. *J Med Chem.* 2018 Nov 8;61(21):9722-9737. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01227. Epub 2018 Oct 24. , 査読有

[学会発表] (計 14 件)

1. P2-Tp-THF-C5-alkylamine and P2'-Abt contribute to the potency of newly-generated protease inhibitors against a wide spectrum of HIV^{MDR_S} including HIV^{DRV_RP51}, Nicole S. Delino, Manabu Aoki, Hironori Hayashi, Haydar Bulut, Shin-ichiro Hattori, Simon B. Chang, Yuki Takamatsu, Cuthbert D. Martyr, Debananda Das, Arun K. Ghosh, and Hiroaki Mitsuya, 第 27 回抗ウイルス療法学会学術集会・総会, 2017 年
2. P1-phenyl にフッ素原子を導入した HIV プロテアーゼ阻害剤は強力な抗ウイルス活性を發揮する, 服部真一朗、林宏典、青木学、Debananda Das、青木宏美、鍬田伸好、高松悠樹、Yedidi Ravikran、長谷川和也、Arun K Ghosh、前田賢次、満屋裕明, 第 27 回抗ウイルス療法学会学術集会・総会, 2017 年
3. GRL-079, a novel P2-Tp-THF-C5-alkylamine- and P2'-Abt-containing HIV-1 protease inhibitor, is extremely potent against a wide spectrum of HIV^{MDR_S} including HIV^{DRV_RP51} with a high genetic barrier against the emergence of resistant variants, Nicole S. Delino, Manabu Aoki, Hironori Hayashi, Shin-ichiro Hattori, Simon B. Chang, Yuki Takamatsu, Cuthbert D. Martyr, Debananda Das, Arun K. Ghosh, and Hiroaki Mitsuya, 第 19 回白馬シンポジウム in 仙台, 2017 年
4. 多剤耐性 HIV 変異株に対して強力な抗ウイルス活性を發揮する新規 HIV プロテアーゼ阻害剤、GRL-001~004 の同定と構造・活性相関, 服部真一朗、林宏典、青木学、長谷川和也、青木宏美、鍬田伸好、Haydar Bulut、Debananda Das、前田賢次、Arun K. Ghosh、満屋裕明, 第 19 回白馬シンポジウム in 仙台, 2017 年
5. GRL-079, a novel P2-Tp-THF-C5-alkylamine- and P2'-Abt-containing HIV-1 protease inhibitor, is extremely potent against a wide spectrum of multi-drug-resistant HIVs including HIV^{DRV_RP51} and has a high genetic barrier against the emergence of resistant variants, Nicole S. Delino, Manabu Aoki, Hironori Hayashi, Shin-ichiro Hattori, Simon B. Chang, Yuki Takamatsu, Cuthbert D. Martyr, Debananda Das, Arun K. Ghosh, and Hiroaki Mitsuya, 第 18 回熊本エイズセミナー, 2017 年
6. GRL-079, a novel P2-Tp-THF-C5 alkylamine and P2'-Abt-containing HIV-1 protease inhibitor, is extremely potent against a wide spectrum of HIV^{MDR_S}, including HIV^{DRV_RP51}, with a high genetic barrier against the emergence of resistant variants., Nicole S. Delino, Aoki Manabu, Hayashi Hironori, Hattori Shin-ichiro, Simon B. Chang, Takamatsu Yuki, Cuthbert D. Martyr, Debananda Das, Arun K. Ghosh, and Mitsuya Hiroaki, 第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2017 年
7. 多剤耐性 HIV 変異株にも強力な抗ウイルス活性を發揮する新規 HIV プロテアーゼ阻害剤の同定, 服部真一朗、林宏典、青木学、長谷川和也、Haydar Bulut、Debananda Das、Arun Ghosh、満屋裕明, 第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2017 年
8. 多剤耐性 HIV 変異株にも強力な抗ウイルス活性を發揮する新規 HIV プロテアーゼ阻害剤の同定とその機序, 服部真一朗、林宏典、Haydar Bult、青木学、長谷川和也、Arun K. Ghosh、満屋裕明, 第 28 回抗ウイルス療法学会学術集会・総会, 2018 年
9. 極めて強力な活性を有する新規 HIV-1 プロテアーゼ阻害剤 GRL-142 /KU-241 の同定及びその SIVmac251 感染サルにおける抗 SIV 効果の検討, 鍬田伸好, 青木学, Viraj Kulkarni, 服部真一朗, 青木宏美, 林宏典, 城野博史, 山川佑可子, 前田賢次, 刈谷龍昇, 岡田誠治, Arun K. Ghosh, Ruth M. Ruprecht, 満屋裕明, 第 20 回白馬シンポジウム in 屋久島, 2018 年
10. 多剤耐性 HIV 変異株にも強力な抗ウイルス活性を發揮する新規 HIV プロテアーゼ阻害剤の同定とその活性・構造相関, 服部真一朗、林宏典、Haydar Bulut、Debananda Das、長谷川和也、青木学、Arun K. Ghosh、満屋裕明, 第 20 回白馬シンポジウム in 屋久島, 2018 年
11. 極めて強力な抗ウイルス活性を發揮する新規 HIV プロテアーゼ阻害剤の同定とその機序, 服部真一朗、林宏典、Bulut Haydar、長谷川和也、青木学、Ghosh Arun K.、満屋裕明, 第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2018 年
12. Manabu Aoki, Nobuyo Higashi-Kuwata, Hiromi Aoki, Haydar Bulut, Debananda Das, Ruth M. Ruprecht, Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya, Discovery of an unprecedentedly potent HIV-1 protease inhibitor, GRL-0142, and its biological features., *HIV DART & EMERGING VIRUSES*, 2018 年, U.S.A.
13. A novel HIV protease inhibitor, GRL-142, binds to interase and potently blocks INSTI-resistant HIV-1 variants, Manabu Aoki, Hydar Bulut, Yuki Takamatsu, Tomofumi Nakamura, Arun Ghosh, Hiroaki Mitsuya, *HIV DART & EMERGING VIRUSES*, 2018 年, U.S.A.
14. Nobuyo Kuwata, Manabu Aoki, Viraj Kulkarni, Shin-ichiro Hattori, Hiromi Aoki, Ryusho Kariya, Hirofumi Jono, Yukako Yamakawa, Seiji Okada, Arun Ghosh, Ruth Ruprecht, Hiroaki Mitsuya, Antiviral activity of GRL-142 against SIVmac251 in Rhesus macaques., *HIV DART & EMERGING*

VIRUSES, 2018 年, U.S.A.

〔図書〕（計 1 件）

1. 林 宏典, 満屋 裕明.
HIV-1 プロテアーゼの二量体化のメカニズム. HIV 感染症と AIDS の治療. 株式会社メディカルレビュー社. 2017; 8: 68-75

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

該当なし

○取得状況（計 0 件）

該当なし

〔その他〕

該当なし。

6. 研究組織

(1)研究分担者

該当なし

(2)研究協力者

該当なし

※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。