

変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発

所属 静岡県立大学 薬学部
研究者 野口 博司

研究要旨

- 1) 1918年スペイン風邪原因インフルエンザウイルスの再生に成功し、トリを起源とするスペイン風邪ウイルスがヒト⇄ヒト間で伝播出来るシアロ糖鎖受容体認識特異性に変異していたことを解明した。
- 2) 小児喘息などの治療に使われているクロモグリク酸ナトリウム(商品名:インタール)が、インフルエンザウイルス感染阻害効果を持つことを見出した。また、化学合成N-acetyl-6-sulfo-D-glucosaminideおよびその誘導体はインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ活性を阻害する事を見出した。
- 3) 抗ウイルス活性の評価系に必須なプローブとしてヒト胎盤および胎便中に、インフルエンザウイルスの受容体活性を持つ糖脂質(シアリルパラグロボシド)を確認した。
- 4) ウイルス膜蛋白質に高い親和性で結合する分子群として、フラボノイド類およびリン脂質誘導体の合成研究を行った。さらにその相互作用様式の解明を目指し、光反応性誘導体を始めとした、プローブ分子への構造展開を行った。
- 5) 4-O-チオカルバモイルメチルシアル酸誘導体がパラインフルエンザウイルスのシアリダーゼに強力な阻害活性をもつことを見いだしている。今回、シアル酸から4工程で得られる2,3-デヒドロシアル酸誘導体の4位の水酸基の修飾を検討した。その結果、得られた化合物が優れたウイルスシアリダーゼ阻害活性を持つことを明らかにした。
- 6) パラインフルエンザのシアリダーゼ活性を強力に阻害する新規シアル酸誘導体を見出した。またコンピュータシミュレーションにより算出したHN糖蛋白質とシアル酸誘導体の結合親和性の比較解析法が、最適分子をデザインするために有効であることが判明した。

分担研究者

- (1) 静岡県立大学薬学部 鈴木康夫
- (2) 静岡県立大学薬学部 古田巧
- (3) 静岡県立大学薬学部 池田潔
- (4) 静岡県立大学薬学部 鈴木隆

ヒト胎盤、胎便は本学および提供先の静岡県立総合病院の倫理委員会に申請し、承認を受けた上で使用した。ウイルス感染実験に用いたマウスのストレスや痛みをできるだけ避けるため、実験終了時は、大量の麻酔薬を投与することで安楽死により処置した。

A. 研究目的

初年度では、特にインフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルスに対する有効な阻害剤開発のための基礎的、応用的研究を目指した。今年度は、抗ウイルス活性の評価系の開発、抗ウイルス活性測定のためのプローブの作成、化学合成、天然物由来の新規抗ウイルス活性物質の探索などを目的とした。さらに、これを応用したスペイン風邪ウイルス粒子の再生とその受容体認識機構の解明などを目指した。

B. 研究方法

高病原性スペイン風邪インフルエンザウイルスはリバーシジェネティクスの手法を応用し、再生した(カナダのP4施設使用)。ウイルス膜蛋白質に高親和性を持つと考えられる構造を選び出し、その誘導体を合成し、適切なアッセイ系により、その親和性や抗ウイルス活性を評価した。ヒトパラインフルエンザウイルス1型と3型からRNAを抽出し、RT-PCR法によりHN遺伝子のcDNAを調製し、pCAGGSプラスミドを用いてこれら遺伝子を組込んだ発現ベクターを構築した。抗パラインフルエンザウイルス活性は、蛍光基質を用いたウイルスシアリダーゼ阻害活性と細胞を用いたウイルス感染阻害活性により評価した。(倫理面への配慮)

C. 研究結果

1) インフルエンザウイルスの宿主域変異機構の解明と創薬への応用

1918年スペイン風邪により死亡したヒト肺から得られた高病原性インフルエンザウイルス遺伝子から、リバーシジェネティクス技術により、活性ウイルス粒子を再生し、トリを起源とするスペイン風邪ウイルスがヒト⇄ヒト間で伝播出来るシアロ糖鎖受容体認識特異性に変異していたことを初めて明らかにした。上記の知見は今後の抗インフルエンザ薬開発にとって極めて重要である。

2) インフルエンザウイルスの感染阻害剤の開発

小児喘息などの治療に使われているクロモグリク酸ナトリウム(商品名:インタール)が、インフルエンザウイルス感染阻害効果を持つことを見出した。また、化学合成N-acetyl-6-sulfo-D-glucosaminideおよびその誘導体はインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ活性を阻害する事を見出した。インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼスパイクはウイルスの宿主からの出芽に必須の役割をしており、本物質は、インフルエンザウイルスの出芽を抑える薬剤として開発が期待される。また、ヒト胎盤および胎便中に、インフルエンザウイルスの受容体活性を持つ糖脂質(シアリルパラグロボシド)を確認し、その大量分離を遂行中である(本学倫理委員会承認済)

み)。さらに本糖脂質の活性糖鎖部位をポリグルタミン酸に結合させた効率的抗インフルエンザ剤およびインフルエンザウイルス結合材料の合成を開始した。

フラボノイド類に関しては、その水酸基の数が增加するほどウイルスに対する親和性が増加することを見出し、A 環部分に光反応性の官能基を付与することに成功した。一方、リン脂質誘導体については、そのヘッドグループにタンパク切断性の官能基を導入することで、インフルエンザウイルスヘマグルチニン蛋白質の切断に成功した。さらにより強い親和性を持つものと期待される飽和炭素鎖の短い分子の合成にも成功した。

3) パラインフルエンザ I 型ウイルス感染阻害剤の開発
13 種類の新規シアル酸誘導体のうち、3 種類の誘導体は、数 μM 濃度で強いシアリダーゼ阻害活性 (IC50 値) を示し、我々が以前報告したシアル酸誘導体 (4-O-thiocarbamoylmethyl-Neu5Ac2en) よりも強い阻害活性を有することを発見した。ヘマグルチニンノイラミニダーゼ (HN) スパイク糖蛋白質の X 線結晶解析データをもとにコンピューターシミュレーションにより算出したこれらシアル酸誘導体の結合親和性 (docking score) は、各誘導体のシアリダーゼ阻害活性 (IC50 値) と良好な相関性を認めた。

4) インフルエンザウイルスノイラミニダーゼスパイク (NA) の新しい役割の発見と創薬への応用
1968 年に出現したホンコンかぜ (H3N2 型) ウイルスの NA 遺伝子は、1971 年以降のヒト H3N2 型インフルエンザウイルスには、受け継がれていないことが判明した。さらに、ウイルスシアリダーゼは、これまで報告されていたようにインフルエンザウイルスの感染増殖後に新たに形成された子孫ウイルス粒子の形成と出芽過程で機能するだけでなく、エンドサイトーシスによるウイルス粒子の細胞内侵入初期過程においても機能していることが判明した。さらに、香港かぜウイルス NA に見出されたシアリダーゼ活性の low-pH 安定性を保持する遺伝子変異ウイルスは、マウス感染モデル実験系において、low-pH 安定性を示さないウイルスに比べ著しい感染増殖能をもつことが明らかとなった。これらの新知見を今後の創薬へ応用する。

D. 考察

今回、インフルエンザウイルスの宿主細胞への吸着を阻害する極めて有望な糖脂質 (シアリルパラグロボシド) の大量精製の道が開けた。さらに、インフルエンザウイルス感染阻害剤の有力候補を 2 種見出した。小児で重篤な病状を起こす、パラインフルエンザウイルスの HN スパイクに特異的に作用し、感染を阻害する新規化学合成シアル酸誘導体を見出した。これは、コンピュータによる 3 次元解析、X 線結晶解析を駆使して成し得たものであり、新しい方法論も開発できた。また、有機化学的にインフルエンザウイルスヘマグルチニンタンパク質を切断不活化する新しい方法論も開発した。上記の知見は、今後、画期的抗ウイルス薬開発に有効であり、初年度としては、実績がでたと思われる。また、インフルエンザウイルスの流行のメカニズム、病原性発現、ウイルス受容体解析など、基礎研究も進展した。これらの成果は、今後創薬への応用する上で重要である。

E. 結論

1) インフルエンザウイルスの宿主域変異機構の解明と創薬への応用を達成した: 1918 年スペイン風邪原因インフルエンザウイルスの再生に成功し、トリを起源とするスペイン風邪ウイルスがヒト⇄ヒト間で伝播出来るシアロ糖鎖受容体認識特異性に変異していたことを解明した。今回開発したウイルス受容体特異性の測定技術、リバーズジェネティクス技術 (人工ウイルス粒子作成技術) は創薬への応用研究に大きなメリットとなる。

2) インフルエンザウイルスの新しい感染阻害剤候補を見出した: インフルエンザウイルスの宿主細胞への吸着を阻害する有望な糖脂質 (シアリルパラグロボシド) の大量精製の道を開いた。抗インフルエンザ活性を持つ物質を 2 種類見出した。すなわち、小児喘息などの治療に使われているクロモグリク酸ナトリウム (商品名: インタール) が、インフルエンザウイルス感染阻害効果を持つことを見出した。また、化学合成 N-acetyl-6-sulfo-D-glucosaminide およびその誘導体はインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ活性を阻害する事を見出した。

3) パラインフルエンザ I 型ウイルスの新規感染阻害剤を開発した: 数 μM 濃度で強いシアリダーゼ阻害活性 (IC50 値) を示し、我々が以前報告したシアル酸誘導体 (4-O-thiocarbamoylmethyl-Neu5Ac2en) よりも強い阻害活性を有することを発見した。

4) インフルエンザウイルスノイラミニダーゼスパイク (NA) の新しい役割を発見した: ノイラミニダーゼスパイクがウイルスの宿主域の決定、病原性の発現、インフルエンザの世界流行に深く関わる様々な新知見を明らかにした。これらの知見は、創薬へ応用する上で重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 論文発表

1. Darwin Kobasa, Ayato Takada, Kyoko Shinya, Peter Halfman, Masato Hatta, Steven Theriault, Hiroshi Suzuki, Hidekazu Nishimura, Keiko Mitamura, Norio Sugaya, Taichi Usui, Takeomi Murata, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Heinz Feldman, Yoshihiro Kawaoka: Enhanced pathogenicity of influenza A viruses possessing the haemagglutinin of the 1918 pandemic.

Nature, 431, 703-707 (2004)

2. Kazuya I.P.J. Hidari, Eisaku Tsujii, Jun Hiroi, Eriko Mano, Akihiko Miyatake, Daisei Miyamoto, Takashi Suzuki and Yasuo Suzuki: In Vitro and In Vivo Inhibitory Effects of Disodium Cromoglycate on Influenza Virus Infection.

Biological Pharmaceutical Bulletin 27(6) 825-830 (2004)

3. Takashi Suzuki, Tadanobu Takahashi, Takehiko Saito, Chao-Tan Guo, Kazuya I.-P. Jwa Hidari, Daisei Miyamoto, Yasuo Suzuki: Evolutional analysis of influenza A virus N2

- neuraminidase genes based on the transition of the low-pH stability of sialidase activity. *FEBS LETT.* 557, 228-232 (2004)
4. Keiji Sasaki, Yoshihiro Nishida, Mikie Kambara, Hirotaka Uzawa, Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Kazukiyo Kobayashi: Design of N-acetyl-6-sulfo-D-glucosaminide-based inhibitors of influenza virus sialidase. *Bioorg. & Medicinal Chem.*, 12, 1367-1375 (2004)
5. Takehiko Saito, Yoko Nakaya, Takashi Suzuki, Reiko Ito, Toshinori Saito, Hiroyuki Saito, Shinichi Takao, Keiji Sahara, Takato Odagiri, Takeomi Murata, Taichi Usui, Yasuo Suzuki, Masato Tashiro: Antigenic alteration of influenza B virus associated with loss of a glycosylation site due to host-cell adaptation. *J. Med. Virol.* 74, 336-343, (2004)
6. Kiyoshi Ikeda, Satoru Kitani, Kazuki Sato, Takashi Suzuki, Chika Hosokawa, Yasuo Suzuki, Kiyoshi Tanaka, and Masayuki Sato: 2 β ,3 β -Difluorosialic acid derivatives structurally modified at the C-4 position: synthesis and biological evaluation as inhibitors of human parainfluenza virus type 1. *Carbohydr. Res.* 339, 1367-1372, (2004)
7. Daisuke Ogawa, Kenichi Shikata, Koichi Honke, Shinichi Sato, Mitsuhiro Matsuda, Ryo Nagase, Atsuhito Tone, Shinichi Okada, Hitomi Usui, Jun Wada, Masayuki Miyasaka, Hiroto Kawashima, Yasuo Suzuki, Takashi Suzuki, Naoyuki Taniguchi, Yukie Hirahara, Keiko Tadano-Aritomi, Ineo Ishizuka, Thomas F. Tedder, Hirofumi Makino: Cerebroside L-selectin-dependent monocyte infiltration in the kidney after ureteral obstruction. *J. Biol. Chem.* 279(3), 2085-2090, (2004)
8. K. Ikeda, M. Sato and Y. Torisawa, Some Aspects of Sialic Acid Modification, *Curr. Med. Chem.*, 3, 339-350 (2004).
9. Takumi Furuta, Tomoyuki Kimura, Sachiko Kondo, Hisashi Mihara, Toshiyuki Wakimoto, Haruo Nukaya, Kuniro Tsuji, Kiyoshi Tanaka: Concise total synthesis of flavone C-glycoside having potent anti-inflammatory activity. *Tetrahedron*, 60 (42), 9375-9379 (2004).
10. Takumi Furuta, Kiyoshi Tanaka, Kazunori Tsubaki and Kaoru Fujii: Configurationally defined sexi- and octi naphthalene derivatives: synthesis and optical properties. *Tetrahedron*, 60 (20), 4431-4441 (2004).
11. Seiji Yoshikawa, Jun-ichi Odaira, Yuki Kitamura, Ashutosh V. Bedekar, Takumi Furuta and Kiyoshi Tanaka: Synthesis of novel 1-aryl-substituted 8-methoxynaphthalenes and their tendency for atropisomerization. *Tetrahedron*, 60 (10), 2225-2234 (2004).
12. Yasuo Suzuki: Sialobiology of influenza -Molecular Mechanism of Host Range Variation of Influenza Viruses- (Review) *Biol. Pharm. Bull.*, 28 (3) 399-408 (2005)
2. 学会発表
1. 鈴木康夫、鈴木 隆、宮本大誠、左 一八、郭 潮潭:糖鎖機能によるウイルス感染症の克服—食用素材分子の応用—
2003USフォーラム(静岡)、要旨集、pp.48、2004年3月2日
2. 鈴木 隆、池田 清、左一八、佐藤雅之、宮本大誠、田中 圭、鈴木康夫、Allen Portner、滝本 徹:新型インフルエンザウイルスの出現・伝播におけるノイラミニダーゼの機能
2003USフォーラム(静岡)、要旨集、pp.59、2004年3月2日
3. 古田 巧、鈴木康夫、鈴木 隆、田中 圭:カテキン類の生理活性発現機構解明を目的とした合成的手法によるプローブ分子の開発
2003USフォーラム(静岡)、要旨集、pp.69、2004年3月2日
4. 奥村雅美、左一八、水野理恵子、岩本章太郎、近一夫、安藤進、郭潮潭、宮本大誠、鈴木隆、鈴木康夫:インフルエンザウイルスレセプター糖鎖分子の探索およびその性状解析
第124回日本薬学会年会(大阪)、要旨集 3、pp.75、2004年3月29日
5. 小木貴史、左一八、青木千恵、長谷部太、森田公一、郭潮潭、宮本大誠、鈴木隆、鈴木康夫:組換え Dengue ウイルス E-glycoprotein の精製およびその性状解析
第124回日本薬学会年会(大阪)、要旨集 3、pp.92、2004年3月29日
6. 渡邊慎也、鈴木 隆、李 学兵、門出健次、西村紳一郎、鈴木康夫:シアロ糖鎖を付加した高機能化キトサンのインフルエンザウイルス除去効果
第124回日本薬学会年会(大阪)、要旨集 3、pp.151、2004年3月29日
7. 宮本大誠、長谷川さやか、鈴木 隆、左 一八、郭 潮潭、鈴木康夫:マクロライド系薬剤クラリスロマイシンによる抗インフルエンザウイルス効果の解析
第124回日本薬学会(大阪)要旨集-3(29P2III-458)、pp.151、2004年3月29日

8. 木下英幸、高橋忠伸、鈴木 隆、西藤岳彦、郭 潮潭、左一八、宮本大誠、鈴木康夫:インフルエンザ A 型ウイルスの出現・伝播における NA 遺伝子の機能
第 124 回日本薬学会年会(大阪)、要旨集 3、pp.151、2004 年 3 月 29 日
9. 植山敬生、鈴木 隆、高橋忠伸、細川千佳、郭 潮潭、左一八、宮本大誠、鈴木康夫:ヒトパラインフルエンザウイルス HN 糖タンパク質発現細胞系の確立と糖鎖受容体結合領域の構造解明
第 124 回日本薬学会年会(大阪)、要旨集 3、pp.151、2004 年 3 月 29 日
10. 坂井美夏、林 裕泰、古田 巧、田中 圭、鈴木 隆、鈴木康夫、片岡ふみ、藤井 敏、中西香:膜タンパク質膜外領域の選択的切断を志向した人工リン脂質の合成と機能
第 124 回日本薬学会年会(大阪)、要旨集 2、pp.75、2004 年 3 月 31 日
11. 池田 潔、佐藤一毅、植山 敬生、桑原陽太、鈴木 隆、鈴木康夫、佐藤雅之:シアリダーゼ活性をもつシアル酸誘導体の合成研究(8)
第 124 回日本薬学会年会(大阪)、要旨集 2、pp.49、2004 年 3 月 30 日
12. 池田 潔、佐藤一毅、植山 敬生、桑原陽太、鈴木 隆、鈴木康夫、佐藤雅之: シアリダーゼ活性をもつシアル酸誘導体の合成研究(9)
第 124 回日本薬学会年会(大阪)、要旨集 2、pp.49、2004 年 3 月 30 日
13. Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Hideyuki Kishita, Takehiko Saito, Chao-Tan Guo, Kazuya I.-P. Jwa Hidari, Daisei Miyamoto, Yasuo Suzuki: Evolutional analysis of human influenza A virus N2 neuraminidase genes based on the transition of the low-pH stability of sialidase activity.
Pharmaceutical Sciences World Congress (PSW2004) (Kyoto), abstract book, pp.350 May 31, 2004
14. Takashi Suzuki, Tadanobu Takahashi, Takehiko Saito, Chao-Tan Guo, Kazuya I.-P. Jwa Hidari, Daisei Miyamoto, Yasuo Suzuki: Evolutional analysis of human influenza A virus N2 neuraminidase genes based on the transition of the low-pH stability of sialidase activity.
The Sixth China-Japan International Symposium on Health Sciences (hangzhou), abstract book, ppp.20-21 May 31, 2004
15. 矢木宏和、高橋禮子、鈴木 隆、渡邊慎也、谷川歩美、鈴木康夫、加藤晃一:多次元 HPLC 法によるインフルエンザウイルスの糖鎖プロファイリング
第 50 回日本薬学会東海支部大会・総会(名古屋)、要旨集、pp.15、2004 年 7 月 3 日
16. 高橋忠伸、鈴木 隆、木下英幸、西藤岳彦、郭 潮潭、左一八、宮本大誠、鈴木康夫:シアリダーゼ活性の低 pH 安定性に基づいたヒトインフルエンザ A 型ウイルスノイラミニダーゼ亜型 N2 の系統解析
第 77 回日本生化学会大会(横浜)要旨集、pp.1019、2004 年 10 月 15 日
17. Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Takehiko Saito, Chao-Tan Guo, Kazuya I.-P. Jwa Hidari, Daisei Miyamoto, Yasuo Suzuki: Molecular mechanism and evolutionary analysis of human influenza a virus N2 neuraminidase genes based on the transition of the low-pH stability of sialidase activity.
US/Japan Glyco 2004 (Honolulu), Glycobiology, 14(11), pp.1153 November 20
18. Takashi Suzuki, Toru Takimoto, Allen Portner, Yoko Akashi, Tomomi Suzuki, Chika Hosokawa, Hiroo Ueyama, Tadanobu Takahashi, Chao-Tan Guo, Kazuya I.-P. Jwa Hidari, Daisei Miyamoto, Yasuo Suzuki: Differences in receptor specificity of human and murine respiroviruses.
US/Japan Glyco 2004 (Honolulu), Glycobiology, 14(11), pp.1156 November 20
19. 坂井美夏、望月雅充、古田 巧、鈴木 隆、鈴木康夫、田中 圭:膜蛋白質切断能を有する人工リン脂質の合成と機能(その4)
平成 16 年度日本薬学会東海支部例会 (静岡)、要旨集、pp.15、2004 年 12 月 4 日
20. 上田 満、阿部紋子、廣岡康男、古田 巧、牧 直義、鈴木 隆、鈴木康夫、田中 圭:光反応性 EGCG 誘導体の合成研究(その2)
平成 16 年度日本薬学会東海支部例会 (静岡)、要旨集、pp.19、2004 年 12 月 4 日
21. 植山敬生、鈴木 隆、細川千佳、高橋忠伸、池田 潔、佐藤雅之、郭 潮潭、左一八、宮本大誠、鈴木康夫:シアル酸誘導体に耐性を示すヒトパラインフルエンザウイルスの性状解析
平成 16 年度日本薬学会東海支部例会 (静岡)、要旨集、pp.37、2004 年 12 月 4 日
22. 渡邊慎也、鈴木 隆、谷川歩美、高橋忠伸、郭 潮潭、左一八、宮本大誠、鈴木康夫:インフルエンザウイルスヘマグルチニンのシアロ糖鎖結合親和性を変化させる要因
平成 16 年度日本薬学会東海支部例会 (静岡)、要旨集、pp.38、2004 年 12 月 4 日

23. 古田 巧、坂井 美夏、林 裕泰、鈴木 隆、鈴木 康夫、田中 圭、中西 香爾:膜蛋白質の選択的切断を志向とした人工リン脂質の合成と機能 第 30 回反応と合成の進歩シンポジウム(札幌)、講演要旨集 p. 86、2004 年 10 月 19 日
24. Daisei Miyamoto, Sayaka Hashegawa, Takashi Suzuki, Kazuya I.-P.J. Hidari, Chao-Tan Guo, Yasuo Suzuki: Clarithromycin inhibits the propagation of influenza A viruses in the host cells
Pharmaceutical sciences World Congress (PSWC 2004) (Kyoto, Japan)、Abstract pp37, June 2 (2004)
25. Daisei Miyamoto, Etsuko Ono, Tadayuki Takahashi, Takashi Suzuki, Kazuya I.-P.J. Hidari, Chou Tan Guo, Yasuo Suzuki: p38 MAPK regulates the entry of influenza A viruses into host cells .
第 77 回日本生化学会大会(横浜)、要旨集 76 (8)、pp844、平成16 年 10 月 14 日
26. 長谷川さやか、宮本大誠、高橋忠伸、郭 潮潭、左 一八、鈴木 隆、鈴木康夫:クラリスロマイシンによるインフルエンザ A 型ウイルスの増殖抑制効果
平成 16 年度日本薬学会東海支部例会(静岡)、要旨集、pp38、2004 年 12 月 4 日
27. Chie Aoki, Kazuya IPJ Hidari, Takashi Ogi, Saki Itonori, Futoshi Hasebe, Koichi Morita, Mutsumi Sugita, Chao-Tan Guo, Daisei Miyamoto, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki: Isolation and characterization of carbohydrate molecules recognized with dengue virus from human and mosquito cells.
Pharmaceutical Sciences World Congress (PSW2004) (Kyoto)
abstract book, pp. 184 June 1, 2004
28. Kazuya IPJ Hidari, Chie Aoki, Takashi Ogi, Saki Itonori, Futoshi Hasebe, Koichi Morita, Mutsumi Sugita, Tadanobu Takahashi, Chao-Tan Guo, Daisei Miyamoto, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki: Isolation and Characterization of Glycolipids Recognized with Dengue Virus Type 2 from Human and Mosquito Cells.
The Joint Meeting of The Society for Glycobiology and The Japanese Society for Carbohydrate Research (Honolulu, Hawaii, USA),
Glycobiology, pp.1158, November 19, 2004
29. Masami Okumura, Kazuya IPJ Hidari, Rieko Mizuno, Shotaro Iwamoto, Kazuo Kon, Susumu Ando, Yoshiki Yamaguchi, Koichi Kato, Tadanobu Takahashi, Chao-Tan Guo, Daisei Miyamoto, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki: Identification of Sialo-Sugar Receptors for Influenza Viruses.
The Joint Meeting of The Society for Glycobiology and The Japanese Society for Carbohydrate Research (Honolulu, Hawaii, USA),
Glycobiology, pp.1176, November 19, 2004
30. Kazuya Hidari, Nobuhiro Horie, Takeomi Murata, Chao Tan Guo, Daisei Miyamoto, Takashi Suzuki, Taiichi Usui, Yasuo Suzuki: Bacterial expression and application of soluble recombinant ST6Gal I for influenza virus research.
第 77 回日本生化学会大会(横浜)、要旨集、pp.1019、2004 年 10 月 16 日 3.
31. Yasuo Suzuki, Takashi Suzuki, Kazuya I.-P.J. Hidari, Daisei Miyamoto, Chao-T. Guo, Tadanobu Takahashi, Motohiro Shimizu, Toshihiro Ito, Hiroshi Kida, Yoshihiro Kawaoka, Osamu Kanie, Kazukiyo Kobayashi: Sialobiology of Influenza viruses.
Sialobiology 2004, 4th International Conference (St. Andrews, Scotland),
Abstract book pp.41, 2004, July 27-30
32. Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Takehiko Saito, Chao-Tan Guo, Kazuya I.-P.J. Hidari, Daisei Miyamoto, Yasuo Suzuki: Molecular mechanism and evolutionary analysis of human influenza A virus N2 neuraminidase genes based on the transition of the low-pH stability of sialidase activity.
Joint Meeting of the Soc. for Glycobiology and the Japanese Soc. of Carbohydrate Research (Hilton Hawaiian Village, Honolulu HI, USA)
Abstract book, pp. 1153-1154, 2004, Nov. 17-20
33. Takashi Suzuki, Toru Takimoto, Allen Portner, Yoko Akashi, Tomomi, Suzuki, Chika Hosokawa, Hiroo Ueyama, Tadanobu Takahashi, Chao-Tan Guo, Kazuya I.-P.J. Hidari, Daisei Miyamoto, Yasuo Suzuki: Differences in receptor specificity of human and murine respiroviruses.
Joint Meeting of the Soc. for Glycobiology and the Japanese Soc. of Carbohydrate Research (Hilton Hawaiian Village, Honolulu HI, USA)
Abstract book, pp. 1156, 2004, Nov. 17-20
34. Masami Okumura, Kazuya I.-P.J. Hidari, Reiko Mizuno, Shotaro Iwamoto, Kazuo Kon, Susumu Ando, Yoshiki Yamaguchi, Koichi Kato, Tadanobu Takahashi, Chao-Tan Guo, Daisei Miyamoto, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki: Identification of sialo-sugar receptors for influenza viruses.
Joint Meeting of the Soc. for Glycobiology and the Japanese Soc. of Carbohydrate Research (Hilton Hawaiian Village, Honolulu HI, USA)
Abstract book, pp. 1176, 2004, Nov. 17-20

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許出願

発明の名称：新規シアル酸誘導体

出願年月日：2005年3月1日

出願番号：特願2005-056529

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし