

平成17年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

平成17年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

### 第1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

### 第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

### 第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

### 第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

### 第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

### 第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

### 第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

# 目 次

## 第1分野

### 課題番号

KH11001	バイオフィotonクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 ……	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 ……	11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 ……	13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 ……	17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 ……	25

## 第2分野

KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体(S1P3)の拮抗薬の開発	望月直樹 ……	31
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 ……	35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 ……	47
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 ……	58
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 ……	66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 ……	70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 ……	77
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 ……	86
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析; 癌予防および治療への応用	矢野友啓 ……	96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 ……	102
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 ……	108
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 ……	113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 ……	117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 ……	120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 …… 124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 …… 129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 …… 134
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出 利光 …… 142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 …… 148
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木 哲朗 …… 152
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西 正孝 …… 156
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤 準一 …… 160
KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 …… 167
第3分野		
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 …… 175
KH31025	生薬及び漢方処方of科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 185
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤 由起子 …… 194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 200
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 …… 210
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 …… 218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭金 正博 …… 252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭金 正博 …… 257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 281
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 288
第4分野		
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	綱脇祥子 …… 307
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍児 …… 315
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 319
第5分野		
KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法（DLI）の実用化	藤原成悦 …… 327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 …… 336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 …… 342
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 …… 349
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 …… 359
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 …… 367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 …… 372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 …… 376
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 …… 383
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 …… 387
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 …… 395
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 …… 401
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 …… 406

KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 …… 410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 …… 418
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 …… 422
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 …… 428
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 …… 431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 …… 437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 …… 442
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 …… 452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 …… 459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 …… 464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 …… 466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 …… 471
第6分野		
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 …… 479
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 …… 500
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 …… 511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 …… 516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 …… 524
第7分野		
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法の確立に関する研究	乾 賢一 …… 531
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 …… 540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究－ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作り－（総合研究報告）	松浦成昭 …… 548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究－ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作り－（平成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 559
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（総合研究報告）	森川 馨 …… 569
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（平成17年度報告）	森川 馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発	永森静志 …… 601
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤の開発	西尾和人 …… 611
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野泰雄 …… 617
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

## 第1分野

# 先端的創薬技術の開発に関する研究



## 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

変異が激しく、病原性の高いウイルス（インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルスなど）の感染・流行機構、受容体解明などの基礎研究に加えて、新視点によるウイルスのヒト間流行監視・診断法の開発、感染阻害分子の探索を行い、重要な知見を得た。

### 分担研究者

静岡県立大学薬学部 鈴木康夫、菅 敏幸、古田 巧、  
佐藤雅之、池田 潔、鈴木 隆

### A. 研究目的

多くのウイルス感染症はワクチンの開発により克服可能である。しかし、変異が激しく、病原性の高いウイルスに関しては、ワクチン効果が期待できず、変異を克服した次世代の抗ウイルス薬の開発が必須となる。本研究では、これを達成するための基盤を創成する

### B. 研究方法

インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス：発育鶏卵または組織培養細胞により分離、増殖させ、密度勾配遠心で精製した。インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルスの受容体シアロ糖鎖認識特異性アッセイ：我々が開発したTLC/virus 受容体結合特異性アッセイ法、ELISAを基盤としたフェツインを用いるウイルス結合競合阻害実験、またはシアロ糖鎖ポリマーを用いるウイルス結合特異性アッセイ法によった。ウイルスの生物活性：赤血球凝集活性、細胞融合活性、抗原性、感染性などを指標とし、これらの活性を阻止する機能を調べた。創薬を目指した有機化学合成：ウイルス膜蛋白質に高い親和性を持つと考えられる種々のカテキン類、ポリフェノール類や人工リン脂質、さらに新規シアロ酸誘導体をデザインし、その合成を行った。

#### (倫理面への配慮)

これまでのところ、合成した分子のウイルス結合活性についてはすべてインビトロで行っている。また、生体試料や実験動物等は使用していない。このため倫理面での問題はない。

### C. 研究結果

1) トリおよびヒトインフルエンザウイルスの受容体認識特異性測定法の開発とその応用： $\alpha$ -ポリグルタミン酸ポリマーにインフルエンザウイルス受容体糖鎖 (Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1- および Neu5Ac $\alpha$ 2-6Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-) を共有結合させたシアロ糖鎖ポリグルタミン酸ポリマーを合成し、これを96穴プレートに結合させ、トリまたはヒトインフルエンザウイルスを反応させ、各々に結合したインフルエンザウイルスを抗体により検出した。様々な条件を検討し、トリおよびヒトインフルエンザウイルスの受容体結合特異性を測定できる条件を確立した。これを、高病原性トリインフルエンザウイルスのヒトへの伝播機構解析へと応用した。すなわち、中国福建省並びにベトナム・ハノイで高病原性トリインフルエンザウイルスに感染したヒトから分離された高病原性トリインフルエンザウイルス

(H5N1)の受容体認識特異性を調べた。その結果、高病原性トリインフルエンザウイルスは Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1- に結合、また、ヒトの間で現在流行しているインフルエンザウイルス (H3N2) は Neu5Ac $\alpha$ 2-6Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1- に結合するのに対して、上記ヒトから分離された高病原性トリインフルエンザウイルス (H5N1) はいずれのシアロ糖鎖にも結合できることを見出した。

2) ヒト気道上皮初代培養細胞におけるトリインフルエンザウイルス受容体の検出：細胞に対するトリインフルエンザウイルスの受容体を認識するウイルス感染増殖、トリインフルエンザウイルスの受容体である Neu5Ac2-3Gal の存在を様々な手法 (シアロ糖鎖特異認識レクチンとの結合他) により解析した。その結果、初代培養ヒト気道上皮細胞には、これまで知られていたヒトインフルエンザウイルスに対する受容体シアロ糖鎖 (Neu5Ac $\alpha$ 2-6Gal $\beta$ 1-) の他にトリインフルエンザウイルスに対するシアロ糖鎖 (Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-) も存在することを見出し

た

3) 食用「燕の巣」の抗インフルエンザウイルス感染阻害活性：「あまつばめ」は唾液で巣を作るため、顎下腺ムチンに由来する高含量のシアロ糖鎖含まれている。この「あまつばめ」巣をプロテアーゼ処理し、水可溶性画分を凍結乾燥したものを抗インフルエンザウイルス活性測定材料とした。その結果、「あまつばめ」の巣をプロテアーゼ処理した水可溶性画分はインフルエンザウイルス（A、B型）の感染を強く阻害することを見出した。また、本評品には、シアロ糖鎖が存在し、これにインフルエンザウイルスが結合するため感染が阻害されることを明らかにした。

4) パラインフルエンザ1型ウイルスと3型ウイルスの受容体認識特異性に関する新知見：両ウイルスのシアロ糖結合様式に対する特異性は活性部位近傍に位置する2箇所のアミノ酸残基により規定されていることを見出した。

5) ヒトパンデミックインフルエンザA型ウイルスのノイラミニダーゼスパイクの性質：ヒトパンデミックインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼはトリインフルエンザウイルスの性質（酸性pHにおける安定性）を持つ。この性質は、発育鶏卵で継代を繰り返しても変化しない。一方、マウスに繰り返し継代することでマウスでの増殖性を獲得するように適応したA/Hong Kong/1/68 (H3N2)株のNA遺伝子に認められた一アミノ酸の変異は、シアリダーゼ活性のlow-pH安定性を消失させることを見出した。この結果は、香港かぜのインフルエンザウイルスがマウスに適応する過程で何らかの理由によりNAのlow-pH安定性を消失することを示唆している。

6) 強い抗ウイルス活性を持つカテキン類の合成：強い抗ウイルス活性を持つ分子に特有な2,3-cis型のカテキン骨格の効率的な構築に成功し、誘導体の合成に生物有機科学的手法によるライブラリー化も展開した。

7) インフルエンザウイルスのヘマグルチニンスパイク糖タンパク質を切断し不活化させる磷脂質誘導体の合成：脂質誘導体の合成に関しては、head部分として、アミド結合の切断能が報告されているhydroxylamine ユニットを導入した誘導体の合成に成功した。またそのoxyamino基の高い反応性を利用し、サイクレン、1,10-フェナンスロリン、イミダゾールなどの多様なhead部分の簡便な導入法を確立した。

8) パラインフルエンザウイルス感染阻害分子の発見：13種類の新規シアロ糖誘導体を合成し抗パラインフルエンザウイルス作用を調べた。その結果、シアロ糖の4位の水酸基にチオフェニルエチル基を有する化合物が、hPIV-1感染を従来のチオアミド

誘導体よりも強力に阻害することを見出した（特許出願済み）。今回優れた阻害活性を示したチオフェニルエチル体をリードとして構造活性相関研究を行い10種類の4-エピマーを含むシアロ糖の構造異性体を合成し、抗ウイルス活性を検討した。

#### D. 考察

1) 高病原性トリインフルエンザウイルスのヒト-ヒト感染可能な変異をアッセイする新しい方法を開発出来た。これにより、現在アジア、ヨーロッパのニワトリの間で流行（ヒトへも伝播）している高病原性トリインフルエンザウイルス（H5N1亜型）はヒトへの感染を可能とするレセプター認識特異性に変異が起こっていることを初めて見出すことが出来た。本法をさらに改良することにより、来年度、簡便で精度の高いキットを完成させたい。この方法の導入により、高病原性トリインフルエンザウイルスのヒト世界での流行をいち早く監視するグローバルなシステムを完成させる。これにより、H5N1の進化により発生する新型インフルエンザ発生の事前予知、世界レベルでの防疫体制の構築が可能となり、社会的、学術的に大きな貢献が期待できる。また、世界流行を起こしたインフルエンザウイルス株のノイラミニダーゼはトリインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼと同じ「酸性pHに安定である」という性質を見出した。今後この性質の分子機構を解明し、ヒトインフルエンザウイルスの世界流行の機構を明らかにする。

2) これまで、高病原性トリインフルエンザウイルス（H5N1）は、トリ間の流行のみならずヒトへの感染も果たし、これまでに、161名に感染し、86名が死亡している（WHO, 2月2日現在）。これは、いずれも、高濃度のウイルスを感染トリから直接暴露された場合に発生している。今回の研究で、ヒトの気道細胞に、トリインフルエンザウイルスの受容体（Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal）の存在が明らかとなり、この現象を説明できる。

3) 今回、食材として利用されている「燕の巣」のプロテアーゼ処理水可溶性画分に、ヒトおよびトリインフルエンザウイルスの感染を阻害する活性を見出し、その本体であるシアロ糖鎖の存在を確認した。このように、食材の中には、感染症などに有効な成分が含まれており、薬食同源の立場からさらに、分子レベルの解析が進むことが望まれる。

4) 今回開発に成功したカテキン類や人工リン脂質の効率的な合成法は、種々の官能基存在下で適用可能な方法である。今後多様な誘導体を合成することで、特異的かつ強力にウイルス膜蛋白質と結合する化合物が得られると期待される。

5) 今回、シアロ糖の4位の水酸基にチオフェニル

エテニル基を有する化合物が、hPIV-1 感染を従来の誘導体よりも強力に阻害することを見出した。シアル酸のチオフェニルエテニル誘導体はヒトパラインフルエンザ 1 型および 3 型ウイルスの受容体結合領域の構造により親和性が高いことが推測される。またチオフェニルエテニル体は hPIV-1 の受容体構造を探るバイオプローブとしても有効であることが示された。

#### E. 結論

インフルエンザウイルスおよびパラインフルエンザウイルスの感染機構、受容体シアロ糖鎖構造に関する重要な基礎的知見が得られた。これを応用して、高病原性トリインフルエンザウイルスのヒト間感染可能な変異を調べるシステムを新たに開発した。ヒトの気道細胞にはこれまで知られていなかった、トリインフルエンザウイルスに対する受容体シアロ糖鎖が存在する可能性を明らかにした。さらに、薬食同源のコンセプトから、今回、食用の「燕の巣」にインフルエンザウイルス受容体シアロ糖鎖が存在すること、ウイルス感染を阻害することを見出した。これらに加えて、抗インフルエンザ活性を持つ様々な分子を創製した。今回は、インフルエンザウイルスのヘマグルチニンタンパク質を切断し、ウイルス感染阻害出来るリン脂質誘導体、抗インフルエンザ活性を持つカテキン類の新規合成、パラインフルエンザウイルス感染を強く阻害するシアル酸誘導体の合成などを達成した。以上、研究は順調に進展している。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 1. 論文発表

1. Q. Mai Le, Maki kiso, Kazuhiko Someya, Yuko T. Sakai, T. Hien Nguyen, Khan H. L. Nguyen, N. Dinh Pham, Ha H. Ngyen, Shinya Yamada, Yukiko Muramoto, Taisuke Horimoto, Ayato Takada, Hideo Goto, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Yoshihiro Kawaoka: Isolation of drug-resistant H5N1 virus  
*Nature*, 437, 1108 (2005)

2. Kyoko Shinya, Masato Hatta, Shinya Yamada, Ayato Takada, Shinji Watanabe, Peter Halfmann, Taisuke Horimoto, Gabriele Neumann, Jin Hyun Kim, Wilina Lim, Yi Guan, Malik Peiris, Makoto Kiso, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Yoshihiro Kawaoka: Characterization of a human H5N1 influenza A virus isolated in 2003.  
*J. Virol.*, 79, 9926-9932 (2005)

3. Kazuya I.P.J. Hidari, Nobuhiro Horie, Takeomi Murata, Daisei Miyamoto, Takashi Suzuki,

Taiichi Usui, and Yasuo Suzuki: Purification and characterization of a soluble recombinant human ST6Gal I functionally expressed in *Escherichia coli*.

*Glycoconjugate J.*, 22, 1-11 (2005)

4. Takashi Suzuki, Tadanobu Takahashi, Chao-Tan Guo, Kazuya I. P. Jwa Hidari, Daisei Miyamoto, Hideo Goto, Yoshihiro Kawaoka, Yasuo Suzuki: Sialidase activity of influenza A virus in an endocytic pathway enhances viral replication  
*J. Virol.* 79, 11705-11715 (2005)

5. Takumi Furuta, Minatsu Sakai, Hiroyasu Hayashi, Tomohiro Asakawa, Fumi Kataoka, Satoshi Fujii, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Kiyoshi Tanaka, Nathan Fishkin and Koji Nakanishi: Design and Synthesis of Artificial Phospholipid for Selective Cleavage of Integral Membrane Protein.  
*Chem. Comm.* 36, 4575-4577 (2005)

6. Kentaro Rikimaru, Kazuki Mori, Toshiyuki Kan, Tohru Fukuyama: Synthetic studies on (-)-lemonomycin: stereocontrolled construction of the 3,8-diazabicyclo [3.2.1] skeleton.  
*Chem. Commun.*, 394-396 (2005).

7. Kiyoshi Ikeda, Fukuyo Jun, Kazuki Sato, Masayuki, Sato, Preparation of 4-Pentenoic Acid Wster of Neu5Ac and 4-Pentenyl Glycoside of Neu5Ac and Their Application to Glycosylation  
*Chem. Pharm. Bull.*, 53, 1490-1493 (2005).

8. Toshihiro Kogure, Takashi Suzuki, Tadanobu Takahashi, Daisei Miyamoto, Kazuya I.P.J. Hidari, Guo Chao-Tan, Toshihiro Ito, Yoshihiro Kawaoka and Yasuo Suzuki: Human trachea primary epithelial cells express both sialyl2-3Gal receptor for human parainfluenza virus type 1 and avian influenza viruses, and sialyl-2-6-Gal receptor for human influenza viruses.  
*Glycoconjugate J.*, 23, 99-104 (2006)

9. Chao-Tan Guo, Tadanobu Takahashi, Wakoto Bukawa, Noriko Takahashi, Hirokazu Yagi, Koichi Kato, Kazuya I.-P. Jwa Hidari, Daisei Miyamoto, Takashi Suzuki, and Yasuo Suzuki: Edible bird's nest extract inhibits influenza virus infection.  
*Antiviral Res.*, in press (2006)

10. Yasuo Suzuki: Sialobiology of influenza -Molecular Mechanism of Host Range Variation of Influenza Viruses- (Review)  
*Biological Phamaceutical Bulletin* 28 (3) 399-408 (2005)

11. Kentaro Rikimaru, Kazuki Mori, Toshiyuki Kan, Tooru Fukuyama: Synthetic studies on (-)-lemonomycin: stereocontrolled construction of the 3,8-diazabicyclo [3.2.1] skeleton. *Chem. Commun.*,394-396 (2005).

12. 宮本大誠、鈴木康夫：抗インフルエンザウイルス薬、アマンタジン 特集：インフルエンザワクチン総合臨床 54, (2), 352-357 永井書店 (2005)

13. 鈴木康夫：インフルエンザ、糖鎖科学の新展開—その合成法と医療応用のすべて— 第2編 糖鎖と医療の最新技術 6節 感染 インフルエンザ pp.174-180 (株) エヌ・ティー・エス (2005)

14. 鈴木康夫：7. 新規抗インフルエンザ薬の開発 (1) —インフルエンザウイルスヘマグルチニンおよびノイラミニダーゼ機能阻害剤— 化学療法の領域 (医薬ジャーナル社) 21, No. 12 1761-1766 (2005).

15. 鈴木 隆、高橋忠伸、鈴木康夫：パンデミックインフルエンザ A 型ウイルスノイラミニダーゼの構造と機能 遺伝子医学 MOOK 糖鎖と病気、pp.261-266 (2005)

16. I. Abe, S. Oguro, Y. Utsumi, Y. Sano, and H. Noguchi; Engineered Biosynthesis of Plant Polyketides: Chain Length Control in an Octaketide-Producing Plant Type III Polyketide Synthase, *J. Am. Chem. Soc.*, **127** (36), 12709- 12716, (2005)

17. I. Abe, T. Watanabe, H. Morita, T. Kohno and H. Noguchi; Engineered Biosynthesis of Plant Polyketides: Manipulation of Chalcone Synthase, *Org. Lett.*, **8**(3), 499-502, (2006)

## 2. 学会発表

1. 鈴木康夫、鈴木 隆、宮本大誠、左 一八：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— 2004 US フォーラム (静岡)、要旨集、pp.25、2005 年 3 月 2 日

2. 鈴木 隆、池田 潔、滝本 徹、佐藤雅之、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感染症に有効な選択的阻害剤の研究 2004 US フォーラム (静岡)、要旨集、pp.31、2005 年 3 月 2 日

3. 田中 圭、鈴木康夫、鈴木 隆、古田 巧：カテキン類および関連誘導体の光アフィニティープローブの合成研究 2004 US フォーラム (静岡)、要旨集、pp.43、2005 年 3 月 2 日

4. 鈴木 隆、高橋忠伸、西藤岳彦、郭 潮潭、左一八、宮本大誠、坂野勇一、五藤秀男、河岡義裕、鈴木康夫：パンデミックインフルエンザ A 型ウイルスノイラミニダーゼの性状解析 第 19 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム (倉敷)、要旨集、pp.4、2005 年 3 月 4 日

5. 宮本大誠、長谷川さやか、高橋忠伸、郭 潮潭、坂野勇一、左 一八、鈴木 隆、鈴木康夫：宿主細胞株からのインフルエンザウイルス産生に対するクラリスロマイシンの効果 第 19 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム (倉敷)、要旨集、pp.4、2005 年 3 月 4 日

6. 左 一八、奥村雅美、岩本章太郎、吉田和弘、水野理恵子、山口芳樹、加藤晃一、高橋忠伸、郭 潮潭、坂野勇一、宮本大誠、鈴木 隆、鈴木康夫：インフルエンザウイルスと宿主受容体糖鎖分子との相互作用の解析 第 19 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム (倉敷)、要旨集、pp.4、2005 年 3 月 4 日

7. 鈴木 隆：パンデミックインフルエンザ A 型ウイルスノイラミニダーゼの構造と機能 糖鎖科学名古屋拠点シンポジウム (名古屋)、要旨集、pp. 67、2005 年 3 月 15 日

8. 鈴木 隆、高橋忠伸、郭 潮潭、左 一八、宮本大誠、坂野勇一、五藤秀男、河岡義裕、鈴木康夫：パンデミックインフルエンザ A 型ウイルスノイラミニダーゼの感染増殖における機能 第 125 回日本薬学会年会 (東京)、要旨集 3、pp.94、2005 年 3 月 29 日

9. 左 一八、岩本章太郎、境 利恵、堀江紳弘、村田健臣、高橋忠伸、郭潮潭、坂野勇一、宮本大誠、鈴木 隆、碓氷泰市、鈴木康夫：組換え体シアル酸転移酵素により合成された人工糖鎖分子を利用したインフルエンザウイルス結合特異性の解析 第 125 回日本薬学会年会 (東京)、プログラム集、pp. 79、2005 年 3 月 30 日

10. 鈴木康夫：インフルエンザの糖鎖生物学

日本化学会関東支部 日本化学会ホール, 2005 年 7 月 1 日

11. 岩本章太郎、左 一八、奥村雅美、山口芳樹、加藤晃一、川島育夫、田井 直、高橋忠伸、郭 潮潭、坂野勇一、宮本大誠、鈴木 隆、鈴木康夫：孵化鶏卵由来インフルエンザウイルス受容体糖鎖分子の精製とその性状解析

第 51 回日本薬学会東海支部総会・大会 (岐阜)、要旨集、pp. 37、2005 年 7 月 2 日

12. 鈴木 隆、高橋忠伸、郭 潮潭、左 一八、宮本大誠、坂野勇一、西藤岳彦、五藤秀男、河岡義裕、鈴木康夫：パンデミックインフルエンザ A 型ウイルスノイラミニダーゼの機能

第 25 回日本糖質学会年会 (大津) 要旨集、pp.28、2005 年 7 月 21 日

13. Kyoko Shinya Masato Hatta, Shinya Yamada, Ayato Takada, Shinji Watanabe, Peter Halfmann, Taisuke Horimoto, Gabriele Neumann, Jin Hyun Kim, Wilina Lim, Yi Guan, Malik Peiris, Makoto Kiso, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki and Yoshihiro Kawaoka: Characterization of a Human H5N1 Influenza A Virus Isolated in 2003  
The XIII International Congress of Virology (San Francisco) Abstract book, pp.41 July 24, 2005

14. Shinya Yamada, Kyoko Shinya, Ayato Takada, Hideo Goto, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Taisuke Horimoto and Yoshihiro Kawaoka: Adaptation of a duck influenza A virus in quail.  
The XIII International Congress of Virology (San Francisco) abstract book, pp.35 July 24, 2005

15. 高橋忠伸、鈴木 隆、郭 潮潭、左一八、宮本大誠、坂野勇一、西藤岳彦、五藤秀男、河岡義裕、鈴木康夫：インフルエンザウイルスシアリダーゼ活性の細胞内侵入過程における機能  
糖鎖科学名護屋拠点第 3 回若手のカフォーラム (名古屋) プログラム、pp.1、2005 年 9 月 20 日

16. 橋本麻子、鈴木 隆、丸山真美、高橋忠伸、郭 潮潭、左 一八、宮本大誠、坂野勇一、石田秀治、木曾真、五藤秀男、河岡義裕、鈴木康夫：H3 型ヒトインフルエンザウイルス HA 糖タンパク質におけるシアル酸分子種認識領域の解析  
糖鎖科学名護屋拠点第 3 回若手のカフォーラム (名古屋) プログラム、pp1、2005 年 9 月 20 日

17. 高口仁宏、鈴木 隆、植山敬生、高橋忠伸、中川武史、郭 潮潭、左 一八、宮本大誠、坂野勇一、鈴木康夫：ヒトレスピロウイルス HN 糖タンパク質における受容体結合領域の解析  
糖鎖科学名護屋拠点第 3 回若手のカフォーラム (名古屋) プログラム、pp2、2005 年 9 月 20 日

18. 古田 巧、坂井 美夏、望月 雅允、鈴木 隆、鈴木 康夫、菅 敏幸、田中 圭：膜蛋白質の選択的切断を目的とした人工リン脂質の合成と機能  
第 36 回中化連秋季大会 (静岡)、講演要旨集、p. 85、2005 年 9 月 23 日

19. Kazuya I.P.J. Hidari, Chie Aoki, Saki Itonori, Akihiro Yamada, Takeshi Kasama, Naonori Takahashi, Takao Taki, Futoshi Hasebe, Mohammend Alimul Islam, Ken Hatano, Koji Matsuoka, Chao-Tan Guo, Tadanobu Takahashi, Yuichi Sakano, Takashi Suzuki, Daisei Miyamoto, Mutsumi Sugita, Daiyo Terunuma, Koichi Morita, and Yasuo Suzuki: Structural characterization of carbohydrate molecules recognized by domain III of dengue virus envelope glycoprotein.  
2nd Asian Regional Dengue Research Network Meeting (Singapore, Singapore), Abstracts, pp.89, September 29, 2005

20. Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Chao-Tan Guo, Kazuya I-P Jwa Hidari, Daisei Miyamoto, Yuichi Sakano, Hideo Goto, Yoshihiro Kawaoka, Yasuo Suzuki: Sialidase activity of influenza in an endocytic pathway enhances virus replication  
第 78 回日本生化学会大会 (神戸)、抄録集 77、pp.888、2005 年 10 月 21 日

21. Shotaro Iwamoto, Kazuya Hidari, Masami Okumura, Rieko Mizuno, Kazuhiro Yoshida, Yoshiki Yamaguchi, Koichi Kato, Kazuo Kon, Susumu Ando, Ikuo Kawashima, Tadashi Tai, Chao-Tan Guo, Tadanobu Takahashi, Yuichi Sakano, Takashi Suzuki, Daisei Miyamoto and Yasuo Suzuki: Binding properties of influenza viruses to gangliosides isolated from chicken allantoic membrane.  
第 78 回日本生化学会大会 (神戸)、抄録集 77、pp.113、2005 年 10 月 21 日

22. Daisei Miyamoto, Shogo Sato, Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Kazuya I-P Jwa

Hidari, Chao-Tan Guo, Yuichi Sakano, Yasuo Suzuki: Entry of Influenza A viruses into host cells could be controlled by p38 MAPK inhibition  
第 78 回日本生化学会大会 (神戸)、抄録集 77、pp.942、2005 年 10 月 21 日

23. 高橋忠伸、鈴木 隆、左 一八、五藤秀男、河岡義裕、鈴木康夫: endosome 内におけるインフルエンザウイルスシアリダーゼ活性のウイルス増殖に及ぼす影響  
第 53 回日本ウイルス学会(横浜)、学術集会抄録集、pp.156、2005 年 11 月 20 日

24. 青木千恵、左 一八、森田公一、長谷部 太、高橋忠伸、鈴木 隆、鈴木康夫: デングウイルスエンベロープタンパク質と宿主由来糖鎖分子との相互作用の解析および糖鎖誘導体によるデングウイルス感染阻害効果の検討  
第 53 回日本ウイルス学会学術集会(横浜)、要旨集、pp.305、2005 年 11 月 21 日

25. 鈴木 隆、鈴木康夫: パンデミックインフルエンザ A 型ウイルスに見出された NA 遺伝子の機能解析  
乳酸菌研究会、2005 年 11 月 25 日

26. 高橋忠伸、鈴木 隆、郭 潮潭、左 一八、宮本大誠、坂野勇一、五藤秀男、河岡義裕、鈴木康夫: エンドサイトーシス過程におけるインフルエンザ A 型ウイルスのシアリダーゼ活性はウイルス増殖を促進する  
平成 17 年度日本薬学会東海支部例会 (名古屋)、要旨集、pp.13、2005 年 12 月 3 日

27. 伊藤 誠、宮本大誠、大川祐樹、佐藤昭吾、高橋忠伸、郭 潮潭、坂野勇一、左 一八、鈴木 隆、鈴木康夫: In vitro assay によるグリチルリチン酸のインフルエンザウイルス感染抑制効果  
平成 17 年度日本薬学会東海支部例会 (名古屋)、要旨集、pp.12、2005 年 12 月 3 日

28. 境 利恵、左 一八、高橋忠伸、郭 潮潭、坂野勇一、宮本大誠、鈴木 隆、鈴木康夫: 再シリアル化 fetuin を用いたインフルエンザウイルス受容体結合活性測定法の検討  
平成 17 年度日本学会東海支部例会 (名古屋)、要旨集、pp.13、2005 年 12 月 3 日

29. 佐藤一毅、池田 潔、牧 直義、鈴木 隆、鈴木康夫、佐藤雅之: 4 位水酸基に置換基をもつシア

ル酸誘導体の合成研究

平成 17 年度日本薬学会東海支部例会 (名古屋)、要旨集、pp.2、平成 17 年 12 月 3 日

30. 佐藤一毅、池田 潔、佐藤雅之: シアリダーゼ阻害活性をもつシアル酸誘導体の合成研究 (11).  
日本薬学会第 125 年会(東京)、要旨集 4、p.61、2005 年 3 月 31 日

31. Kazuki Sato, Kiyoshi Ikeda, Tadanobu Takahashi, Naoyoshi Maki, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki, Masayuki Sato: Synthetic studies on sialic acid derivatives having inhibitory activities towards sialidase.  
2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Hawaii), December 19, 2005

32. 阿部紋子、上田 満、廣岡康男、古田 巧、菅 敏幸、田中 圭: カテキン類の新規合成法の開発研究  
第 36 回中化連秋季大会 (静岡)、講演要旨集、2005 年 9 月 23 日

33. 古田 巧、坂井 美夏、望月 雅允、鈴木 隆、鈴木 康夫、菅 敏幸、田中 圭: 膜蛋白質の選択的切断を目的とした人工リン脂質の合成と機能  
第 36 回中化連秋季大会 (静岡)、講演要旨集、2005 年 9 月 23 日

#### G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

---

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究  
重点研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号  
共同ビル（小伝馬町駅前）4F  
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

---

印刷 株式会社 ソーラン社