

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（Ⅰ）

目 次

| 課題番号 | | |
|---------|---|--------------|
| KH11001 | バイオフィotonics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 …… 16 |
| KH12072 | 変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発 | 野口博司 …… 21 |
| 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 …… 30 |
| 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 …… 40 |
| 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 …… 100 |
| 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 …… 126 |
| 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 …… 144 |
| 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 …… 154 |
| 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 …… 168 |
| 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 …… 181 |
| 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 …… 196 |
| 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 …… 208 |
| 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 …… 221 |
| 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 …… 235 |
| 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 …… 247 |
| 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 …… 262 |
| 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 …… 286 |
| 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 …… 300 |
| 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 …… 310 |
| 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 …… 318 |

| | | |
|---------|---|---------------|
| 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 …… 344 |
| 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 …… 358 |
| KH31025 | 生薬及び漢方処方の方の科学的品質保証に関する研究 | 合田 幸広 …… 373 |
| 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 …… 390 |
| 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 …… 402 |
| 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 …… 417 |
| 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 …… 435 |
| 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的手法の開発に関する研究 | 斎藤 嘉朗 …… 449 |
| 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 …… 466 |
| 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 …… 481 |
| 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 …… 494 |
| 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 …… 509 |
| 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 …… 525 |
| 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 …… 537 |
| 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 | 網脇 祥子 …… 551 |
| 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 龍兒 …… 566 |
| 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 …… 576 |

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

防疫上重要なウイルス(インフルエンザウイルス、デングウイルス、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。最終年度までに、実際にインフルエンザウイルスおよびデングウイルス、パラインフルエンザウイルス感染を阻害する10種を超える重要分子構造を発見し、抗ウイルス薬開発への具体的道を拓いた。

分担研究者

- (1) 中部大学生命健康科学部 鈴木康夫
- (2) 静岡県立大学薬学部 菅 敏幸
- (3) 静岡県立大学薬学部 古田巧
- (4) 静岡県立大学薬学部 佐藤雅之
- (5) 静岡県立大学薬学部 池田潔
- (6) 静岡県立大学薬学部 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。デングウイルス: BHK 細胞または K-562 細胞を用いて感染(阻害)実験を行った。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、さらに新規シアル酸誘導体(シアロ糖鎖担持 dendrimer) をデザインし、その合成を行った。

(倫理面への配慮)

本年度は倫理面への配慮が必要な実験動物を使用した実験は実施しなかった。

C. 研究結果

(1) 燕の巣シアロ糖鎖によるヒト、トリ、ブタインフルエン

ザウイルス感染阻害: 中国料理食材の一つである燕の巣可溶性液中にインフルエンザウイルス感染を阻害するシアロ糖タンパク質が存在することを見いだした。さらに、その N-結合型シアロ糖鎖構造を解析し、少なくとも7種の糖鎖構造(ジシアロ、トリシアロ糖鎖)を明らかにした。これらの糖鎖はインフルエンザウイルスが宿主細胞膜レセプターシアロ糖鎖への結合を阻害することにより、ウイルス感染を阻害していることを明らかにした。今後、これらのシアロ糖鎖はウイルス感染の初期に必須であるウイルスヘマグルチニン機能阻害分子として、様々な応用が可能であると考えられた。(2) デングウイルス糖鎖受容体(パラグロボンド)の同定とパラグロボンド担持 dendrimer による感染阻害: デングウイルスと結合する新しい糖脂質を見いだした。これを精製し、質量分析、NMR、モノクローナル抗体による反応性などから、パラグロボンド (Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc1-1' Ceramide) と同定した。パラグロボンド糖鎖を担持した dendrimer を合成し、そのウイルス感染阻止活性を調べた所、濃度依存的に全ての型(I-IV)のデングウイルスの BHK への感染を阻害することを見いだした。(3) 新規抗インフルエンザウイルス活性カテキンの合成: 2,3-*cis* の立体構造を持つカテキン類の効率的な合成法を開発し、A 環部分に水酸基を持たない新規誘導体 DOEGCG (5,7-dideoxy-epigallocatechin gallate) の合成に成功した。本誘導体は EGCG に匹敵する抗インフルエンザウイルス感染阻害活性を持つことを明らかにした。(4) 抗ウイルス活性を有するクロモグリク酸類縁体ライブラリーの生物有機化学的手法による構築: 各種アシル CoA エステルをこれまでクロニングした酵素タンパクに適用したところ、今回ダイオウ由来 III 型ポリケタイド合成酵素(PKS)の一つで、ベンザルアセトン(BA)を生成するものが、アントラニル CoA を基質として受容し、86%という工学的水準の収率で生理活性キノリノンアルカロイド(4-ヒドロキシ-2-キノリノン)を生成した。そこで本件について特許を出願し、論文を発表した。アロエ由来で、マロニル CoA を受容し、上記クロモグリク酸の部分構造に相当する 2-メチルクロモンを生成するペンタケタイド合成酵素である III 型 PKS について、その活性中心キャビティを構成しているアミノ酸残基のうち、アルファルファの CHSII のアミノ酸配列番号で、207

番目のメチオンをより高高さの少ないグリシンに置換すると、ポリケタイド鎖が2単位分、即ち炭素4つ分伸長が進み、オクタケタイド化合物を生成することが分かった。さらに82番目のチロシンと80番目のフェニルアラニンとともにアラニンとすることで、これまで植物由来III型PKSでは得られたことのない、縮合環系であるナフトレンが上記組換え酵素でえられた。(5) パラインフルエンザウイルス感染阻害剤の開発: マイケル付加反応-酵素法を基盤としたシアル酸誘導体の合成法を開発し、抗hPIV-1活性が期待される4位シアノエチルおよびチオアミドエチル-シアル酸誘導体を含む数種の新規シアル酸誘導体の合成に成功した。(6) 次世代抗ウイルス薬開発のための分子標的の機能解明と分子モデリングによる解析: 高病原性H5N1型トリインフルエンザウイルスの受容体結合性は、HAの182番目もしくは192番目のアミノ酸残基の変異に伴い、トリ型からヒト型に変化することを見出した。また、パラインフルエンザウイルス(hPIV-1, 3)のヘマグルチニン-ノイラミニダーゼスパイクの408番目もしくは475番目のアミノ酸残基は、hPIV-1とhPIV-3のシアロ糖鎖への結合性の違いを規定していることが示唆された。

D. 考察

今回、明らかにされた抗インフルエンザウイルス、抗デングウイルス、抗パラインフルエンザウイルス活性を持つ新規合成分子の多くは、ウイルスの受容体への結合を阻止するものである。ウイルス受容体への結合に関わるウイルススパイクタンパク質分子内ポケットはウイルスの抗原性の変異に関わらない場合が多く、今後ウイルスの変異を克服した次世代の抗ウイルス薬開発の強力なシーズとなることが期待される。

E. 結論

実際にインフルエンザウイルスおよびデングウイルス、パラインフルエンザウイルス感染を阻害する重要分子構造を発見し、抗ウイルス薬開発への具体的道を拓いた。

研究発表

1. 論文発表

1. Chao-Tan Guo, Tadanobu Takahashi, Wakoto Bukawa, Noriko Takahashi, Hirokazu Yagi, Koichi Kato, Kazuya I-P Jwa, Hidari, Daisei Miyamoto, Takashi Suzuki, Yasuo Suzuki: Edible bird's nest extract inhibits influenza virus infection. *Antiviral Res.* 70, 140-146 (2006).
2. Chie Aoki, Kazuya I-P. Jwa, Hidari, Saki Itonori, Akihiko Yamada, Takeshi Kasama, Naonori Takahashi, Futoshi Hasebe, Ken Hatano, Koji Matsuoka, Chao-Tan Guo, Tadanobu Takahashi, Yuichi Sakano, Takashi Suzuki, Daisei Miyamoto, Mutsumi Sugita, Daiyo Terunuma, Koichi Morita, Yasuo Suzuki: Structural characterization of carbohydrate molecules recognized by domain III of dengue envelope glycoprotein. *J. Biochem.*, 139, 607-614 (2006).
3. Kiyoshi Ikeda, Kazuki Sato, Satoru Kitani, Takashi Suzuki, Naoyoshi Maki, Yasuo Suzuki, Masayuki Sato: 2-deoxy-2,3-didehydro-N-acetylneuraminic acid analogues structurally modified at the C-4 position:

- Synthesis and biological evaluation as inhibitors of human parainfluenza virus type 1. *Bioorg. Med. Chem.* 14, 7893-7897 (2006).
4. Kazuya I.P.J. Hidari, Yasuo Suzuki, Takashi Suzuki: Suppression of the biosynthesis of cellular sphingolipids results in the inhibition of the maturation of influenza virus particles in MDCK cells. *Biol. Pharm. Bull.* 29, 1575-1579 (2006).
 5. Toshihiro Kogure, Takashi Suzuki, Tadanobu Takahashi, Daisei Miyamoto, Kazuya I.P.J. Hidari, Guo Chao-Tan, Toshihiro Ito, Yoshihiro Kawaoka, Yasuo Suzuki: Human trachea primary epithelial cells express both sialyl-2,3 Gal receptor for human parainfluenza virus type 1 and avian influenza viruses, and sialyl-2,6Gal receptor for human influenza viruses. *Glycoconj. J.* 23, 101-106 (2006).
 6. Shinya Yamada, Yasuo Suzuki, Takashi Suzuki, Mai Q. Le, Chairul A. Nidom, Yuko Tagawa-Sakai, Yukiko Muramoto, Mutsumi Ito, Maki Kiso, Taisuke Horimoto, Kyoko Shinya, Toshihiko Sawada, Makoto Kiso, Taiichi Usui, Takeomi Murata, Yipu Lin, Alan Hay, Lesley F. Haire, David J. Stevens, Rupert J. Russell, Steven J. Gamblin, John J. Skehel, Yoshihiro Kawaoka: Hemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature* 444, 378-382 (2006).
 6. Yuki Kitamura, Ayano Hashimoto, Seiji Yoshikawa, Jun-ichi Odaira, Takumi Furuta, Toshiyuki Kan, Kiyoshi Tanaka: Synthesis of novel phenyl naphthyl phosphines and their applications to Pd-catalyzed amidation. *Synlett*, 115-117 (2006).
 7. Tomohiro Asakawa, Mie Inuma, Takumi Furuta, Satoshi Fujii, Toshiyuki Kan, Kiyoshi Tanaka: Reaction behavior of cumulene in Diels-Alder and Friedel-Crafts reaction. *Chem. Lett.*, 512-513 (2006).
 8. Toshiyuki Kan, Tohru Inoue, Yuichiro Kawamoto, Mitsuhiro Yonehara, Tohru Fukuyama: Synthesis of bicyclo[3.3.0]octane ring system via desymmetric C-H insertion reaction. *Synlett*, 1583-1585 (2006).
 9. Yuichi Morohashi, Toshiyuki Kan, Yusuke Tominari, Haruhiko Fuwa, Yumiko Okamura, Naoto Watanabe, Chihiro Sato, Hideaki Natsugari, Tohru Fukuyama, Takeshi Iwatsubo, Taisuke Tomita: Carboxy-terminal fragment of Presenilin 1 is the molecular target of a dipeptidic γ -secretase-specific inhibitor DAPT. *J. Biol. Chem.*, 281, 14670-14676 (2006).
 10. Yasuko Takahashi, Haruhiko Fuwa, Akane Kaneko, Makoto Sasaki, Satoshi Yokoshima, Hifumi Koizumi, Tohru Takebe, Toshiyuki Kan, Takeshi Iwatsubo, Taisuke Tomita, Hedeaki Natsugari, and Tohru Fukuyama: Novel γ -secretase inhibitors discovered by library screening of in-house synthetic natural product intermediates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 3813-3816 (2006).
 11. Haruhiko Fuwa, Kenichi Hiromoto, Yasuko Takahashi, Satoshi Yokoshima, Toshiyuki Kan, Tohru Fukuyama, Takeshi Iwatsubo, Taisuke Tomita, Hideaki Natsugari: Synthesis of biotinylated photoaffinity probes based on arylsulfonamide γ -secretase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 4184-4189 (2006).
 12. Takumi Furuta, Tomohiro Asakawa, Mie Inuma, Satoshi Fujii, Kiyoshi Tanaka, Toshiyuki Kan: Domino Heck-C-H-activation reaction of unsymmetrically

ubstituted [3]cumulene. *Chem. Commun.*, 3648-3650 (2006).

13. Kenji Uchida, Satoshi Yokoshima, Toshiyuki Kan, Tohru Fukuyama: Total synthesis of (±)-morphine. *Org. Lett.*, **8**, 5311-5313 (2006).
14. I. Abe, T. Abe, K. Wanibuchi, and H. Noguchi; Enzymatic Formation of Quinolone Alkaloids by a Plant Type III Polyketide Synthase, *Org. Lett.*, **8**(26), 6063-6065 (2006).
15. T. Abe, H. Noma, H. Noguchi and I. Abe, Enzymatic formation of an unnatural methylated triketide by plant type III polyketide synthases, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 8727-8730 (2006)
16. H. Morita, S. Kondo, T. Abe, H. Noguchi, S. Sugio I. Abe and T. Kohno; Crystallization and preliminary crystallographic analysis of a novel plant type III polyketide synthase that produces pentaketide chromone; *Acta Crystallographica* Section F COMMUN. **62**, 899-901 Part 9 (2006).
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).
18. I. Abe, T. Watanabe, W. Lou, H. Noguchi; Active site residues governing substrate selectivity and polyketide chain length in aloesone synthase, *FEBS Journal*, **273**, 208- 218, (2006).
19. Kiyoshi Ikeda, Misato Aizawa, Kazuki Sato, Masayuki Sato: Novel glycosylation reactions using glycosyl thioimidates of *N*-acetylneuraminic acid as sialyl Donors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 2618-2620 (2006).
20. Kiyoshi Ikeda, Kazuki Sato, Satoru Kitani, Takashi Suzuki, Naoyoshi Maki, Yasuo Suzuki, Masayuki Sato: 2-Deoxy-2,3-didehydro- *N*-acetylneuraminic acid analogues structurally modified at the C-4 position: Synthesis and biological evaluation as inhibitors of human parainfluenza. *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 7893-7897 (2006).

2. 学会発表

1. Yasuo Suzuki: Possible initiation mechanism of the next influenza pandemic: Importance of the receptor binding surveillance to detect the jumping of the host range of the highly pathogenic bird influenza virus (H5N1) into Humans. *The 16th China-Japan International conference of virology*, Abstract Book, pp.XI Shanghai, China; June 22-24 (2006).
2. Yasuo Suzuki: Importance of the receptor binding surveillance to detect the jumping of the host range of the highly pathogenic bird influenza virus (H5N1) into humans. 1st International Conference on Avian Influenza in Humans: Latest advances on prevention, therapies and protective measures. Abstract Book, pp.20 Institute Pasteur, Paris-France, June 29-30 (2006)
3. Yasuo Suzuki: Highly pathogenic Avian Influenza virus and Importance of its Receptor Binding Surveillance Trends in Glycoscience and Glycotechnology (TIGG), Vol. 18, Supplement (August 2006), Sialoglycoscience 2006 (Aug. 27-30, 2006), Mishima, Japan Abstracts S6 (2006).
4. Sarah McAtamney, Thomas Haselhorst, Kazuya I.P.J. Hidari, Ifor R. Beacham, Yasuo Suzuki, Mark von Itzstein : Expression and Functional Analysis of Recombinant Dengue Fever 2 Envelope Glycoprotein Domain III Secreted from *Pichia pastoris* Yeast. XXIIIrd International Carbohydrate Symposium (Whistler, Canada) Program, pp.32, July 25, (2006).
5. Kiyoshi Ikeda, Kazuki Sato, Naoyoshi Maki, Shinya Aoyama, Yasuo Suzuki, Takashi Suzuki, Masayuki Sato: 2-Deoxy-2,3-didehydro-*N*-acetylneraminic acid analogues structurally modified at the C-4 position: Synthesis and biological evaluation as inhibitors of human parainfluenza virus type 1. The Seventh Japan-China International Symposium on Health Sciences (Shizuoka), pp.19 November 6, (2006).
6. Yasuo Suzuki: Initial molecular signals for next influenza pandemic –Hamagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 highly pathogenic avian influenza A viruses to human-type receptors. Glycobiology and Sphingobiology 2007 – Hakomori Commemorative Forum – February 27-March 1, 2007 Vaga Hall, Tokushima, Japan. Abstract book, pp.125, (2007).
7. Kazuya I.P.J. Hidari, Naonori Takahashi, Chie Aoki, Akihiko Yamada, Ken Hatano, Koki Matsuoka, Daiyo Terunuma, Futoshi Hasebe, Koichi Morita, Yasuo Suzuki, Takashi Suzuki: Identification and characterization of a glycosphingolipid recognized with domain III of dengue virus envelope glycoprotein. Glycobiology and Sphingobiology 2007 – Hakomori Commemorative Forum – February 27-March 1, 2007 Vaga Hall, Tokushima, Japan. Abstract book, pp.124, (2007).
8. 廣岡康男、上田 満、古田 巧、田中 圭、菅 敏幸：生理活性ポリフェノール誘導体の合成研究 日本薬学会年会 126 年会 (仙台)、講演要旨集 (4)、p.22、2006 年 3 月 28 日
9. Yasuo Hirooka, Ayako Abe, Yusuke Sugata, Takumi Furuta, Toshiyuki Kan: Synthetic study of (-)-epigallocatechin gallate. ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC, International Conference on Biodiversity and Natural Product (京都) 講演要旨集, p.277、2006 年 7 月 26 日.
10. 阿部 郁朗、渡辺 達也、小黒 聡史、安部 剛史、野口 博司：植物ポリケタイド合成酵素の生合成工学 第 126 回 日本薬学会年会 (仙台)、要旨集 4, p.91、2006 年 3 月 30 日
11. 森田 洋行、近藤 伸、小黒 聡史、野口 博司、杉尾 成俊、阿部 郁朗、河野 俊之：ペンタケタイドクロモン合成酵素の X 線結晶構造解析：第 126 回 日本薬学会年会 (仙台)、要旨集 4、p.92、2006 年 3 月 30 日
12. 安部 剛史、森田 洋行、塩川 健一、阿部 郁朗、星野 敦、飯田 滋、野口 博司：マルバアサガオ (*Ipomoea purpurea*) 由来 CHS-A と CHS-B の酵素機能解析：第 126 回 日本薬学会年会 (仙台)、要旨集 4、p.92、2006 年 3 月 30 日
13. 鱒淵清史、安部剛史、小黒聡史、野口博司、阿部郁朗：植物ポリケタイド合成酵素を用いた非天然型アルカロイドの創出、平成 18 年度日本薬学会東海支部大会 (静岡)、2006 年 7 月 1 日

14. 安部剛史、鰐淵清史、野口博司、阿部郁朗：植物ポリケタイド合成酵素を用いたキノリノンアルカロイドの生産：日本生薬学会第53回年会（埼玉）、要旨集、p. 162、2006年9月30日
15. 鰐淵清史、張 萍、安部剛史、野口博司、陳 国神、阿部郁朗：*Huperzia serrata* 由来新規 III 型ポリケタイド合成酵素のクローニングと機能解析、日本生薬学会第53回年会(埼玉)、要旨集、p. 164、2006年9月30日
16. 阿部郁朗、小黒聡史、渡辺達也、内海依子、佐野幸恵、野口博司：アロエ由来新規 III 型ポリケタイド合成酵素におけるポリケタイド鎖長及び生成物特異性の制御、第48回天然有機化合物討論会（仙台）、要旨集、p. 2006年10月11日-13日
17. 安部剛史、鰐淵清史、野間久史、野口博司、阿部郁朗：植物 III 型ポリケタイド合成酵素を用いた生理活性アルカロイド骨格の創出、第16回天然薬物の開発と応用シンポジウム(札幌)、要旨集、p. 208-211、2006年11月17日
18. 鰐淵清史、張 萍、安部剛史、陳 国神、野口博司、阿部郁朗：植物由来 III 型ポリケタイド合成酵素の探索と機能解析、第16回天然薬物の開発と応用シンポジウム(札幌)、要旨集、p. 212-215、2006年11月17日
19. Kiyoshi Ikeda, Hitomi Mori, Takuma Ishikawa, Wataru Unno, Masayuki Sato: Preparation of a fluorine protecting group and its application to the chemoenzymatic synthesis of sialidase inhibitor, Sialoglycoscience 2006, Fifth International Conference (Mishima), August 28, 2006, Abst. P.S48.
20. 鈴木 隆、高橋忠伸、池谷久美子、左一八、宮本大誠、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20回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム(仙台)、要旨集、pp.4、2006年3月27日
21. 鈴木 隆、Wongnun Narongwanichgarn、高橋忠伸、郭 潮潭、左 一八、宮本大誠、坂野勇一、村田健臣、碓氷泰市、武田 聡、山田浩平、野口利忠、鈴木康夫：サーベイランスを目的としたインフルエンザウイルス受容体結合特異性の高感度測定法 第126年会日本薬学会(仙台)、要旨集、pp. 102、2006年3月28日
22. Takashi Suzuki: Sialidase activity of influenza A virus in an endocytic pathway enhances viral replication Sialoglycoscience 2006 (Mishima) Abstract, Trends in Glycoscience and Glycotechnology, 18, pp.S7, August 28, 2006
23. 鈴木 隆、高橋忠伸、鈴木康夫：新規シアル酸誘導体によるヒトパラインフルエンザウイルス感染阻害効果 第54回日本ウイルス学会学術集会(名古屋)要旨集、pp.355、2006年11月20-21日
24. 高口仁宏、高橋忠伸、青山晋也、中川武史、鈴木康夫、鈴木 隆：ヒトレスピロウイルスの受容体結合性に関与するアミノ酸領域の解析 日本薬学会第127年会、要旨集、平成19年3月30日

F. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 菅 敏幸、古田 巧、鈴木 隆：
5,7-ジデオキシエピガロカテキングレート、その製法及び抗インフルエンザウイルス剤 特願 2006-350249 (2006年12月26日出願)
2. 特許出願 AB06019J 2006-172160 平 18 年 6 月 22 日 科学技術振興機構

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成18年度
政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅰ)

平成19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