

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of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

研究期間 平成16年4月～平成19年3月

### 研究要旨

社会的影響力が大きく、未だ有効なワクチン医薬が開発されていない重要なウイルス(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を標的)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・開発を行った。これまでに10種を超える新規抗ウイルス剤の開発に成功した。

### 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

ウイルス感染症の多くは、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、社会的影響力が大きく、有効なワクチン・医薬の開発が必要とされる重要なウイルス、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に焦点を絞り、これらの感染・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・開発を行うことを目的とした。

### B. 研究方法

**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(シアロ糖鎖担持デンドリマー)をデザインし、その合成を行った。**インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス:** 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。

(倫理面への配慮)

いずれの年度も、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) 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た。(6) コンピューター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。(7) 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分別測定法を開発した。これを用いて、中国およびベトナムで分離された高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)のヒトへの伝播株は、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 $\beta$ -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。(8) 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に成功した。(9) 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を見いだした。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。(10)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して、両ウイルスのシアロ酸結合様式に対する特異性は活性部位近傍に位置するわずかに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。(11)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新しい機能・性質を見いだした。(12)新規抗インフルエンザウイルス活性カテキンの合成に成功した、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。さらに、誘導体の合成に生物有機化学的手法によるライブラリー化も展開した。(13)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に成功した。(14)パラインフルエンザウイルス感染阻害分子を見いだした。13種類の新規シアロ酸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結果、シアロ酸の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。さらに、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酸の構造異性体の合成、さらに、マイケル付加反応-酵素法を基盤としたシアロ酸誘導体の合成法を開発した。その結果、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-シアロ酸誘導体を含む数種の新規シアロ酸誘導体の合成に成功した。(15)デングウイルス糖鎖受容体(パラグロボシド)を同定し、パラグロボシド担持 dendriマーによる感染阻害を見いだした。本研究で、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、パラグロボシド (Gal  $\beta$  1-4GlcNAc  $\beta$  1-3Gal  $\beta$  1-4Glc1-1'Ceramide) と同定した。パラグロボシド糖鎖を担持した dendriマーを合成し、そのウイルス感染阻害活性を調べた所、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。(16)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を生物有機化学的手法により構築した。各種アシル CoA エステルをこれまでクローニングした酵素タンパクに適用することにより、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)の生成に成功した。そこで本件について特許を出願し、論文を発表した。(17)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を行い、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

規定していることも見いだした。

#### D. 考察

本研究で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天然、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

本研究では、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新しい重要分子を10種以上発見し、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. 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, Hirota 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 $\beta$ ,3 $\beta$ -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 Fuji: Configurational 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)
  13. 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).
  14. 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)
  15. 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).
  16. 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).
  17. 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)
  18. 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).
  19. 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).
  20. 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).
  21. 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).
  22. 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).
  23. 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).
  24. 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).
  25. 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).
  26. 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).
  27. 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).

28. 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).
29. 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).
30. 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).
31. 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).
32. 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  $\gamma$ -secretase-specific inhibitor DAPT. *J. Biol. Chem.*, 281, 14670-14676 (2006).
33. 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  $\gamma$ -secretase inhibitors discovered by library screening of in-house synthetic natural product intermediates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 3813-3816 (2006).
34. Haruhiko Fuwa, Kenichi Hiramoto, Yasuko Takahashi, Satoshi Yokoshima, Toshiyuki Kan, Tohru Fukuyama, Takeshi Iwatsubo, Taisuke Tomita, Hideaki Natsugari: Synthesis of biotinylated photoaffinity probes based on arylsulfonamide  $\gamma$ -secretase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 4184-4189 (2006).
35. Takumi Furuta, Tomohiro Asakawa, Mie Inuma, Satoshi Fujii, Kiyoshi Tanaka, Toshiyuki Kan: Domino Heck-C-H-activation reaction of unsymmetrically substituted [3]cumulene. *Chem. Commun.*, 3648-3650 (2006).
36. Kenji Uchida, Satoshi Yokoshima, Toshiyuki Kan, Tohru Fukuyama: Total synthesis of ( $\pm$ )-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).
37. 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)
38. 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).
39. 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).
40. 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).
41. 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).
42. 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

- 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
- 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リ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
- 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
- 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
- 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. *International Chemical Congress of Pacific Basin Societies* (Hawaii), December 19, 2005
- 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
- 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

8. 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 16<sup>th</sup> China-Japan International conference of virology, Abstract Book*, pp.XI Shanghai, China; June 22-24 (2006).

9. 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. 1<sup>st</sup> 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)

10. 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).

11. 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).

12. 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).

13. 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

14. 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

15. 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

16. 鱈淵清史, 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

17. Kiyoshi Ikeda, Hitomi Mori, Takuma Ishikawa, Wataru Unno, Masayuki Sato: Preparation of a fluororous protecting group and its application to the chemoenzymatic synthesis of sialidase inhibitor, Sialoglycoscience 2006, Fifth International Conference (Mishima), August 28, 2006, Abst. P.S48.

18. 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

19. 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).

20. 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).

## F. 知的財産の出願・登録状況

### 1. 特許取得

1. 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. 菅 敏幸, 古田 巧, 鈴木 隆:

5,7-ジデオキシエピガロカテキンガラート, 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)

3. 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