

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策総合研究事業

抗エイズ薬を目指したウイルス糖鎖構造制御による
宿主免疫の賦活化・機能化分子の開発

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 袴田 航

平成19（2007）年4月

目 次

I. 総括研究報告

- 抗エイズ薬を目指したウイルス糖鎖構造制御による宿主免疫の
賦活化・機能化分子の開発（総括）…………… 8
袴田 航（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 主任研究官）
- 資料 1…………… 9

II. 分担研究報告

- 糖鎖プロセシング酵素の立体構造を基にした小分子化合物のスク
リーニングおよびドッキングに関する研究…………… 2 6
栗原 正明（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 室長）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 3 3

IV. 研究成果の刊行物・別刷…………… 3 6

1. Wataru Hakamata, Ikuo Nakanishi, Yu Masuda, Takehiko Shimizu, Hajime Higuchi, Yuriko Nakamura, Tadatake Oku, Shinichiro Saito, Shiro Urano, Toshihiko Ozawa, Nobuo Ikota, Naoki Miyata, Haruhiro Okuda, Kiyoshi Fukuhara. Planar catechin analogues with alkyl side chain, a potent antioxidant and α -glucosidase inhibitor. *Journal of American Chemical Society*, **128**, 6524-6525 (2006).
2. Wataru Hakamata, Makoto Muroi, Toshiyuki Nishio, Tadatake Oku, Akira Takatsuki, Hiroyuki Osada, Kiyoshi Fukuhara, Haruhiro Okuda, Masaaki Kurihara, N-Linked oligosaccharide processing enzymes as molecular targets for drug discovery. *Journal of Applied Glycoscience*, **53** 149-154, (2006).
3. Wataru Hakamata, Emiko Yamamoto, Makoto Muroi, Masataka Mochizuki, Masaaki Kurihara, Haruhiro Okuda, Kiyoshi Fukuhara. Design and synthesis of α -glucosidase inhibitor having DNA cleaving activity. *Journal of Applied Glycoscience* **53** (4), 255-260 (2006).
4. Masaaki Kurihara, Yukiko Sato, Wataru Hakamata, Haruhiro Okuda, Yosuke Demizu, Masanobu Nagano, Naomi Kawabe, Mitsunobu Doi, Masakazu Tanaka, Hiroshi Suemune. Computational study on conformation of oligopeptides containing chiral cyclic α , α -disubstituted α -amino acids. *Peptide Science*, **42**, 371-372 (2006).

5. Toru Sugiyama, Yasutada Imamura, Wataru Hakamata, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka. Sequence-specific recognition of double-stranded DNA by cooperatives strand invasion. *Nucleic Acids Symp. Ser.*, **50**,157-158 (2006).
6. Y. Suhara, M. Kurihara, A. Kittaka, M. Ichikawa, Y. Ichikawa. Efficient Synthesis of Carbopeptoid Oligomers and their Conformational Studies. *Tetrahedron*, **62**, 8207-8217 (2006).
7. T. Fujishima, R. Tsutsumi, Y. Negishi, S. Fujii, H. Takayama, A. Kittaka, M. Kurihara, Methyl-introduced A-ring Analogues of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃: Synthesis and Biological Evaluation *Anticancer Res.*, **26**, 2633-2636 (2006).
8. N. Kawabe, Y. Demizu, M. Tanaka, M. Kurihara, and H. Suemune, Synthesis of Various Chiral Cyclic α , α -Disubstituted Amino Acids and Conformational analysis of their Peptides, *Peptide Science* 2005, 346-347 (2006).
9. M. Nagano, Y Demizu, M. Tanaka, M. Kurihara, M. Doi, H. Suemune Chiral Cyclic α , α -Disubstituted α -Amino Acids Bearing Two Chiral Centers and Conformation of Their Peptides. *Peptide Science* 2005, 345-346 (2006).

抗エイズ薬を目指したウイルス糖鎖構造制御による
宿主免疫の賦活化・機能化分子の開発

主任研究者 袴田航 国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・主任研究官

研究要旨

エイズは「多剤併用療法」の進歩により、死亡率が著しく減少したことから、不治の病からコントロール可能な病へ、特別な病から、誰もが感染のリスクを有する一般的な病へと変化しつつある。このようなエイズの慢性感染症化は、「多剤併用療法」の広がりを含み、それら薬剤に対する耐性株の出現速度を増大させる。また、多剤併用療法によって HIV の増殖を抑制すると、HIV 特異的免疫反応が低下することが知られている。そこで、これまでの「多剤併用療法」の治療標的だけでなく、異なる標的を有する薬剤および宿主免疫を維持する薬剤の登場が強く望まれている。本研究は、ウイルス糖鎖構造制御による宿主免疫の賦活化・機能化作用増大による抗エイズ薬を目指しており、「多剤併用療法」の維持・発展させることを目的とする。

本年度報告する主な研究成果、以下の①~④の通りである。

- ① 糖鎖プロセッシング酵素の3次元情報を詳細に解析する事により、プロセッシング酵素の活性部位を同定する事ができ、さらにファーマコフォアの設計を行った。それにより、設計したファーマコフォアを基に *in silico* でのバーチャルスクリーニングが可能となった。
- ② 医薬品や医薬品候補化合物のデータベースを用いた Drug-Like / Drugness / Drugability の解析と経験則のルール化を重要視したライブラリを用い、エイズウイルス糖鎖構築酵素阻害剤候補化合物の *in silico* 論理的・網羅的探索を行った。
- ③ 約100万化合物の配座解析情報に基づいて、糖鎖構築酵素の活性部位をファーマコフォアとしてファーマコフォア検索を行った。ヒット化合物ライブラリを基にドッキングスタディーによるバーチャルスクリーニングにより、濃縮された糖鎖構造制御化合物ライブラリを得た。これらの構造はこれまでに報告されている阻害剤とは異なる、非常にユニークな骨格を有していた。
- ④ 新規な糖鎖構築酵素阻害活性測定系の構築を試み、有力な基質候補化合物を見いだした。

分担研究者

栗原 正明
国立医薬品食品衛生研究所
有機化学部
室長

A. 研究目的

HIV-1 感染症に対する抗ウイルス薬剤の開発と治療法は急速に進歩し、ヌクレオチド型逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 6種類、非ヌクレオチド型逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) 3種類、プロテアーゼ阻害剤

(PI) 5 剤の合計 14 種類の薬剤が開発、実用化された。また、NRTI 2 剤と PI 1 剤あるいは NRTI 2 剤と NNRTI 1 剤を組み合わせた多剤併用療法の開発により、感染者体内における HIV-1 の増殖をほぼ完全に抑え込むことに成功し、病気の進行を抑制することが可能となり、エイズは慢性感染症の性格を帯びてきている。しかし、抗 HIV 薬の長期投与に伴う副作用や薬剤耐性ウイルスの出現や多剤併用療法によって HIV 特異的免疫反応が低下することが問題となっている。更に、HIV 感染者・エイズ患者報告数の増加が続いていることから、抗ウイルス薬剤研究の推進が必要である。

以上の事から、抗 HIV 薬の長期投与に伴う薬剤耐性ウイルスおよび HIV 特異的免疫反応が低下への対策として、ヌクレオチド型逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオチド型逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤以外の抗ウイルス薬剤の開発が強く望まれている。本研究は、宿主ヒト細胞のエイズ中和抗体が、ウイルス表面の多数の糖鎖により機能しない事に着目し、糖鎖構造制御物質を新たに開発する事により、エイズ中和抗体を機能させるこれまでの抗 HIV 薬とは異なる治療標的を有する「宿主免疫の賦活化・機能化を目指す創薬研究」であり、急速に拡大している薬剤耐性エイズウイルスの効果的な対策であり、行政施策の推進に大きく貢献でき、国民の健康の安心・安全の実現のための重要な研究でありと考えられる。

B. 研究方法

HIV エンベローブ糖タンパク質 gp120 の N-結合型糖鎖の構築は、小胞体で開始される。gp120 の N-結合型糖鎖は、始めに小胞体 N-結合型糖鎖プロセシング酵素（グルコシダーゼ I・II およびマンノシダーゼ I・

II）により糖鎖のプロセシングが行われ、正常な糖タンパク質はゴルジ体に輸送される。よって、N-結合型糖鎖プロセシング酵素を害する事が出来れば、目的とする糖鎖構造を有する gp120 が構築でき、HIV に目的とする糖鎖を提示させる事が可能となる。その結果、制御された糖鎖を有する gp120 に中和抗体が結合し、抗 HIV 活性を発現する事が期待される。

そこで、N-結合型糖鎖の構造を制御する化合物、N-結合型糖鎖プロセシング酵素阻害剤、を得るために (1) 論理的かつ高効率な阻害剤分子設計、(2) 阻害剤の網羅的ハイスループットスクリーニング (HTS) 法の 2 つの異なる戦略を立案した。(1) 論理的かつ高効率な阻害剤分子設計は、近年続々と明らかにされ始めている酵素の立体構造に基づき *in silico* で論理的かつ高効率に阻害剤分子の探索および設計を行う。(2) 阻害剤の網羅的探索には HTS を用いる。N-結合型糖鎖プロセシング酵素の活性測定には、基質調製にウイルス培養、活性検出に放射性同位体が汎用され HTS には不向きである。そこで、新たな HTS 法の開発を目指す。このように、*in silico* 技術および HTS 法を両輪とし、阻害剤の探索・分子設計・阻害剤分子の合成・阻害活性の評価を有機的に連携して研究を実施することにより、高活性化合物が迅速かつ効率的に得る。

(倫理面への配慮)

本研究は、エイズウイルスの宿主ヒト細胞の糖鎖構築酵素の構造および分子認識情報を基に阻害剤を設計・合成および探索を行う研究であり、標的酵素の構造情報・分子認識情報をのみ用いる為、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と理解、実験動物に対する動物愛護上の配慮等を必要とする研究を含んでいない。

C. 研究結果

酵素の立体構造に基づいた *in silico* 高効率の薬剤設計研究を効率的に進める為の方法として、医薬品や医薬品候補化合物のデータベースを用いた Drug-Like / Drugness / Drugability の解析と経験則のルール化を重要視したライブラリを用い、単なる阻害剤ではなくリード化合物として発展性が期待できる阻害剤を獲得する戦略を採用した。そのような戦略の基に、エイズウイルス糖鎖構築酵素阻害剤候補化合物の *in silico* 論理的・網羅的探索を行った。約 100 万化合物の配座解析情報に基づいて、糖鎖構築酵素の活性部位をファーマコフォアとしてファーマコフォア検索を行った。ヒット化合物ライブラリを基にドッキングスタディーによるバーチャルスクリーニングにより、濃縮された糖鎖構造制御化合物ライブラリを得た。これらの構造はこれまでに報告されている阻害剤とは異なる、非常にユニークな骨格を有していた。更に、新規な糖鎖構築酵素阻害活性測定系の構築を試み、有力な基質候補化合物を見いだした。別添の資料 1 にその構造の一覧を示した。

D. 考察

約 100 万化合物の配座解析情報に基づいて、糖鎖構築酵素の活性部位をファーマコフォアとしてファーマコフォア検索、ドッキングスタディーによるバーチャルスクリーニングにより、濃縮された糖鎖構造制御候補化合物ライブラリを得ることができた。得られた候補化合物はすべて Drug-Like / Drugness / Drugability な医薬品や医薬品候補化合物であり、かつ市販されている。このように、*in silico* 技術を用いる事により、以前では考えられなかったスピードでライブラリから候補化合物を濃縮する事が可能となった。今後、コンピュータの情報処理速度の増大に伴い、更に濃縮速度が増大する。IT

技術の進歩を抗エイズ薬開発に活用する事ができる、非常に優れた有意義な方法論であると考えられる。

本年度の大きな目的は、エイズウイルス糖鎖構築酵素阻害剤候補化合物を得る事であり、その目標はほぼ達成された。また、医薬品・医薬品候補化合物であり、かつ市販されている化合物のライブラリのすべてをスクリーニングした訳ではなく、まだ阻害剤の原石が眠っている可能性が十分ある。更に、時間の経過とともに新しい医薬品・医薬品候補化合物は次々と発売されている。このような現状から、IT 技術の進歩を取り入れ、スクリーニング速度の向上を達成していきたい。

また、現在の標準的な HIV 感染症治療法は、抗 HIV 薬を 3-4 剤使用する多剤併用療法であり、HIV 感染者の生命予後を著しく改善した。HIV 感染症治療法について解決すべき問題：多剤併用療法の長期化および HIV 感染者の増加により、これら薬剤に対する耐性株の出現速度が速まる。よって、これまでの薬剤とは異なる治療標的を有する薬剤開発が急務となっている。

このようにエイズウイルスの薬剤耐性獲得のスピードは非常に速い。よって、新規な作用機序に基づく新規な抗エイズ薬の開発もスピードが求められている。エイズウイルスの変異速度に対抗するにはコンピュータの情報処理能力を積極的に活用する事が重要である。本研究の研究成果は、IT 技術の進歩を生化学的研究に取り入れるインターフェイスとして先駆的であり学術的意義は高いと考えられる。また、その結果得られる抗エイズ薬は、国際的・社会的必要性が非常に高い。

今後は、糖鎖構築酵素の活性部位をファーマコフォアとしてファーマコフォア検索、ドッキングスタディーによるバーチャルスクリーニングにより、濃縮されたエイズウイルス糖鎖構築酵素阻害剤候補化合物の化合物ライブラリを得ることができた。そこで、得

られた糖鎖構造制御候補化合物ライブラリの多変量解析に基づく定量的構造相関を検討する事により、得られた化合物ライブラリの品質・多様性についてより精緻な検討を行う。更に、近年注目を集めている Fragment-based drug 設計によりライブラリの拡充を図る事が出来ると考えている。本法を用いる事により、ライブラリの欠損や多様性等を補うことができ、より論理的・網羅的にスクリーニングを行う事が可能となる。

また、エイズウイルス糖鎖構築酵素の新規な基質特異性を見いだしており、その特異性に基づく新規な基質を設計した。その基質を基にした活性測定系を構築し、新規で高感度な活性測定系が得られれば、*in silico* 高効率の薬剤設計・探索研究を効率的に進める事が出来ると考えている。

E. 結論

本研究は、IT 技術を積極的に取り入れる事によって、エイズウイルス糖鎖構築酵素阻害剤候補化合物を高効率に得る目的の第一段階をほぼ終了した。得られたライブラリは、これまでの阻害剤とは異なる構造を有しており、かつ、活性部以内の水素結合・疎水結合等の重要な相互作用をふんだんに利用した興味深い構造であった。本方法が非常に強力な阻害剤のスクリーニング手法である事を明らかにすることができた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 業績

1. 論文発表

1) Wataru Hakamata, Ikuo Nakanishi, Yu Masuda, Takehiko Shimizu, Hajime Higuchi, Yuriko Nakamura, Tadatake Oku, Shinichiro Saito, Shiro Urano, Toshihiko Ozawa, Nobuo Ikota, Naoki Miyata,

Haruhiro Okuda, Kiyoshi Fukuhara. Planar catechin analogues with alkyl side chain, a potent antioxidant and α -glucosidase inhibitor. *Journal of American Chemical Society*, **128**, 6524-6525 (2006).

2) Wataru Hakamata, Makoto Muroi, Toshiyuki Nishio, Tadatake Oku, Akira Takatsuki, Hiroyuki Osada, Kiyoshi Fukuhara, Haruhiro Okuda, Masaaki Kurihara, N-Linked oligosaccharide processing enzymes as molecular targets for drug discovery. *Journal of Applied Glycoscience*, **53** 149-154, (2006).

3) Wataru Hakamata, Emiko Yamamoto, Makoto Muroi, Masataka Mochizuki, Masaaki Kurihara, Haruhiro Okuda, Kiyoshi Fukuhara. Design and synthesis of α -glucosidase inhibitor having DNA cleaving activity. *Journal of Applied Glycoscience* **53** (4), 255-260 (2006).

4) Masaaki Kurihara, Yukiko Sato, Wataru Hakamata, Haruhiro Okuda, Yosuke Demizu, Masanobu Nagano, Naomi Kawabe, Mitsunobu Doi, Masakazu Tanaka, Hiroshi Suemune. Computational study on conformation of oligopeptides containing chiral cyclic α , α -disubstituted α -amino acids. *Peptide Science*, **42**, 371-372 (2006).

5) Toru Sugiyama, Yasutada Imamura, Wataru Hakamata, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka. Sequence-specific recognition of double-stranded DNA by cooperatives strand invasion. *Nucleic Acids Symp. Ser.*, **50**, 157-158 (2006).

- 6) Y. Suhara, M. Kurihara, A. Kittaka, M. Ichikawa, Y. Ichikawa. Efficient Synthesis of Carbopeptoid Oligomers and their Conformational Studies. *Tetrahedron*, **62**, 8207-8217 (2006).
- 7) T. Fujishima, R. Tsutsumi, Y. Negishi, S. Fujii, H. Takayama, A. Kittaka, M. Kurihara, Methyl-introduced A-ring Analogues of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃: Synthesis and Biological Evaluation *Anticancer Res.*, **26**, 2633-2636 (2006).
- 8) N. Kawabe, Y. Demizu, M. Tanaka, M. Kurihara, and H. Suemune, Synthesis of Various Chiral Cyclic α , α -Disubstituted Amino Acids and Conformational analysis of their Peptides, *Peptide Science* 2005, 346-347 (2006).
- 9) M. Nagano, Y. Demizu, M. Tanaka, M. Kurihara, M. Doi, H. Suemune Chiral Cyclic α , α -Disubstituted α -Amino Acids Bearing Two Chiral Centers and Conformation of Their Peptides. *Peptide Science* 2005, 345-346 (2006).
- 10) Toru Sugiyama, Yasutada Imamura, Wataru Hakamata, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka. Sequence-specific recognition of double-stranded DNA by cooperatives strand invasion. *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 50,157-158 (2006).
- 11) Computational study on helical structures of oligopeptides containing chiral cyclic α -amino acids. Masaaki Kurihara, Wataru Hakamata, Yukiko Sato, Haruhiro Okuda, Yousuke Demizu, Kosuke Anan, Mitsunobu Doi, Masataka Tanaka, Hhiroshi Suemune. *Peptide Science*, in press.
- 12) New development of the field of glycosidase inhibitor (Review). Wataru Hakamata, Masaaki Kurihara. *Current Topics in Medicinal Chemistry, invitation paper*
- 13) Purification and characterization of *Vibrio parahaemolyticus* extracellular chitinase and chitin oligosaccharide deacetylase involved in the production of heterodisaccharide from chitin. Kadokura Kazunari, Rokutani Akiko, Yamamoto Mahiro, Ikegami Takanori, Sugita Haruo, Itoi Siro, Hakamata Wataru, Oku Tadatake, Nishio Toshiyuki. *Applied Microbiology and Biotechnology*.
- 14) Production of a recombinant chitin oligosaccharide deacetylase from *Vibrio parahaemolyticus* in the culture medium of *Escherichia coli* cells., Kazunari Kadokura, Yusuke Sakamoto, Kaori Saito, Takanori Ikegami, Takako Hirano, Wataru Hakamata, Tadatake Oku, Toshiyuki Nishio, *Biotechnology Letters*, in press.

2. 学会発表

- 1) 題名：ビタミンDレセプターの非セロステロイド型リガンドの設計と合成、学会名：第4回次世代を担う有機化学シンポジウム、場所、年月：大阪（大阪大学）、2006年5月19-20日、発表者：袴田航、本澤忍、山下純、橘高敦史、加藤茂明、佐藤由紀子、奥田晴宏、栗原正明
- 2) 題名：Structural basis for N-linked glycoprotein recognition of canine

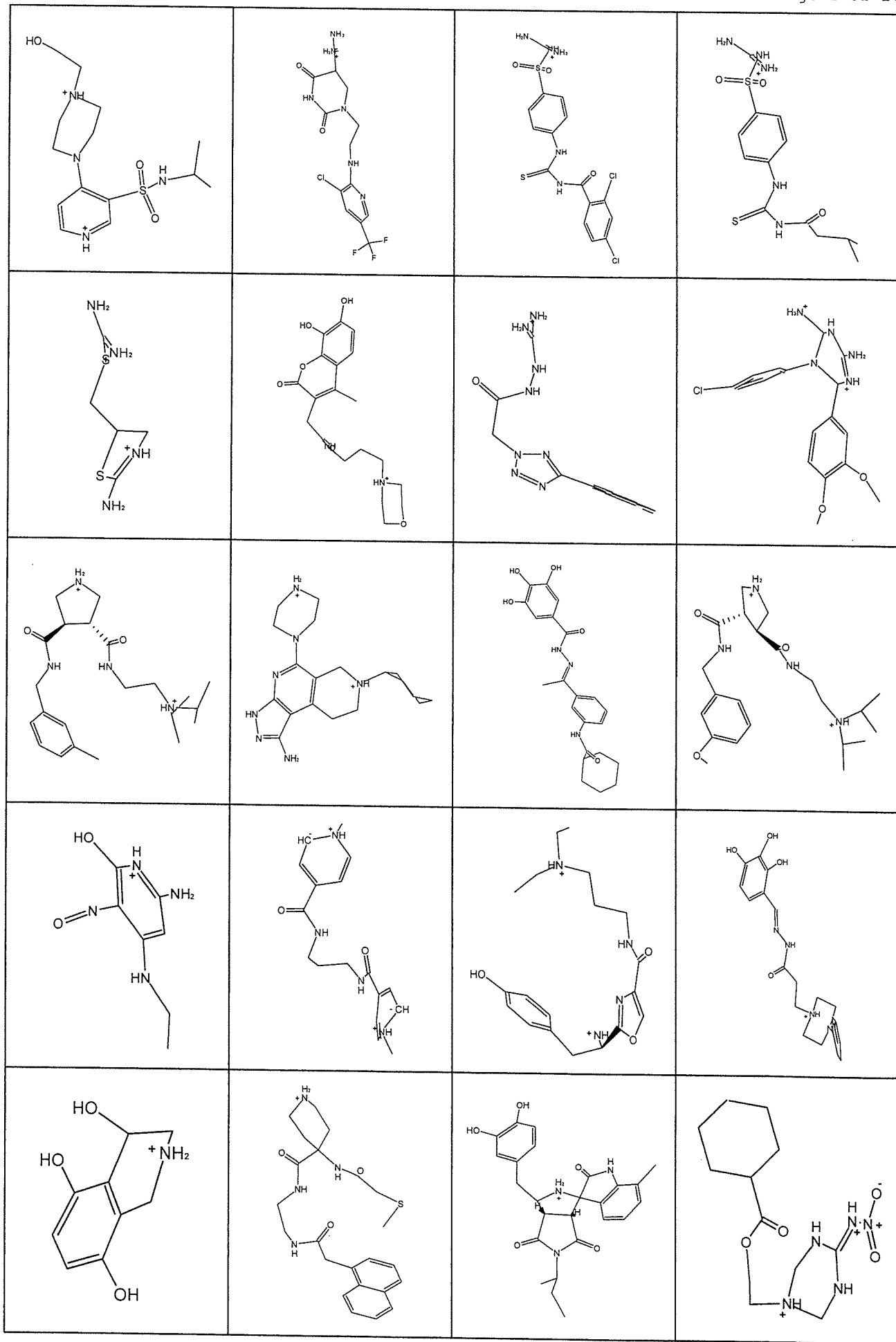
- cargo receptor VIP36、学会名：20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and the 11th FAOBMB Congress、場所：京都（京都国際会館）、年月：2006年6月18-23日、発表者：Tadashi Satoh¹, Nathan Cowieson², Sayuri Hara-Kuge³, Akira Seko³, Wataru Hakamata⁴, Masaaki Kurihara⁴, Yusuke Yamada¹, Noriyuki Igarashi¹, Ryuichi Kato¹, Katsuko Yamashita³, Soichi Wakatsuki¹、¹Struct. Biol. Res. Center, PF, Inst. of Materials Struct. Sci., KEK, ²Inst. for Mol. Biosci., Univ. of Queensland, Australia, ³Dep. of Biochem., Sasaki Inst., Japan, ⁴Div. of Org. Chem., Nat. Inst. of Health Sci., Japan
- 3) 題名：Enzymatic Synthesis of Rare Sugar Oligosaccharides Based on the Search of Glycosidase Showing Broad Substrate Specificity、学会名：XXIIIrd International Carbohydrate Symposium、場所：カナダ（ウィスラー）、年月：2006年7月23-28日、発表者：T. Nishio, W. Hakamata, M. Ogawa, K. Nakajima, Y. Matsuishi, R. Kawachi, T. Oku
- 4) 題名：Molecular Recognition Profiling, Inhibitor Synthesis and Inhibitory Activity of α -Glucosidase、学会名：XXIIIrd International Carbohydrate Symposium、場所：カナダ（ウィスラー）、年月：2006年7月23-28日、発表者：W. Hakamata, T. Nishio, Y. Masuda, T. Oku, H. Okuda, M. Kurihara
- 5) 題名：カーゴレセプターVIP36による高マンノース型糖鎖の分子認識機構、学会名：文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節」平成18年度（第4回）夏期シンポジウム、場所：浜松（アクトシティ浜松）、年月：2006年8月8-9日、発表者：佐藤匡史¹・Nathan Cowieson²・井手尾浩子³・袴田航⁴・栗原正明⁴・加藤龍一¹・山下克子³・若槻壮市¹（¹高エネ研・物構研・PF、²Queensland大学、³東京工業大学・イノベーション研究推進体、⁴国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部）
- 6) 題名：COMPUTATIONAL STUDY ON HELICAL STRUCTURES OF OLIGOPEPTIDES CONTAINING CHIRAL CYCLIC ALPHA-AMINO ACIDS、学会名：29th European Peptide Symposium、場所：ポーランド（グダンスク）年月：2006年9月3-8日、発表者：M. Kurihara, W. hakamata, Y. Sato, H. Okuda, Y. Demizu, M. Nagano, K. Anan, M. Doi, M. Tanaka, H. Suemune
- 7) 題名： α -マンノシダーゼの基質特異性と立体構造に基づく阻害剤の *de novo* 分子設計、学会名：日本応用糖質科学会平成18年度大会、場所：大阪府（堺市）、年月：2006年9月28-30日、発表者：袴田航、増田雄、西尾俊幸、奥忠武、奥田晴宏、栗原正明
- 8) 題名：Computational Study on Helical Structures of Oligopeptides Containing Chiral Cyclic α -Disubstituted α -Amino Acids、学会名：International Conference of 43rd

- Japanese Peptide Symposium/4th Peptide Engineering Meeting、場所：横浜（パシフィコ横浜）、年月：2006年11月5-8日、発表者：Masaaki Kurihara, Yukiko Sato, Wataru Hakamata, Haruhiro Okuda, Masanobu Nagano, Mariko Hama, Yosuke Demizu, Mitsunobu Doi, Masakazu Tanaka, Hiroshi Suemune
- 9) 題名：Structural basis for recognition of high mannose-type glycoprotein by canine cargo receptor VIP36、学会名：Joint conference of the Asian Crystallographic Association (AsCA) and the Crystallographic Society of Japan (CrSJ)、場所：茨城県（筑波）、年月：2006年11月20-23日、発表者：Tadashi Satoh¹, Nathan Cowieson², Wataru Hakamata³, Masaaki Kurihara³, Hiroko Ideo⁴, Ryuichi Kato¹, Katsuko Yamashita⁴, and Soichi Wakatsuki^{1,*} ¹Structural Biology Research Center, Photon Factory, High Energy Accelerator Research Organization (KEK), Japan ²Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland, Australia ³Division of Organic Chemistry, National Institute of Health Sciences (NIHS), Japan ⁴Innovative Research Initiatives, Tokyo Institute of Technology, Japan
- 10) 題名：Sequence-specific recognition of double-stranded DNA by cooperative strand invasion、学会名：第33回核酸化学シンポジウム、場所：大阪（大阪大学）、年月：2006年11月20-22日、発表者：Toru Sugiyama¹, Yasutada Imamura², Wataru Hakamata³, Masaaki Kurihara³, and Atsushi Kittaka⁴, ¹Department of Life Sciences, Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo, ²Faculty of Engineering, Kogakuin University, ³Division of Organic Chemistry, National Institute of Health Sciences and ⁴Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University
- 11) 題名：GH31 α -グルコシダーゼ阻害剤の *in silico* バーチャルスクリーニング、学会名：2007年日本農芸化学会、場所、年月：東京（東農大）、2007年3月25-28日、発表者：○袴田 航、奥田 晴宏、栗原 正明（国立医薬品食品衛生研・有機化学）
- 12) 題名：小胞体マンノシダーゼのファーマコフォア作製とそれに基づく阻害剤のバーチャルスクリーニング、学会名：2007年日本薬学会、場所、年月：富山（富山市）、2007年3月28-30日、発表者：○袴田 航、奥田 晴宏、栗原 正明（国立衛研）
- 13) 題名：固相合成法による¹⁸Fの導入法の開発、学会名：2007年日本薬学会、場所、年月：富山（富山市）、2007年3月28-30日、発表者：○寺山直樹、袴田 航、奥田 晴宏、栗原 正明（国立衛研、工学院大）
- 14) Side-chain chiral centers of amino acids and helical-screw handedness of their peptides M. Tanaka, M. Nagano, Y. Demizu, K. Anan, M. Kurihara, M. Doi, H. Suemune 29th European

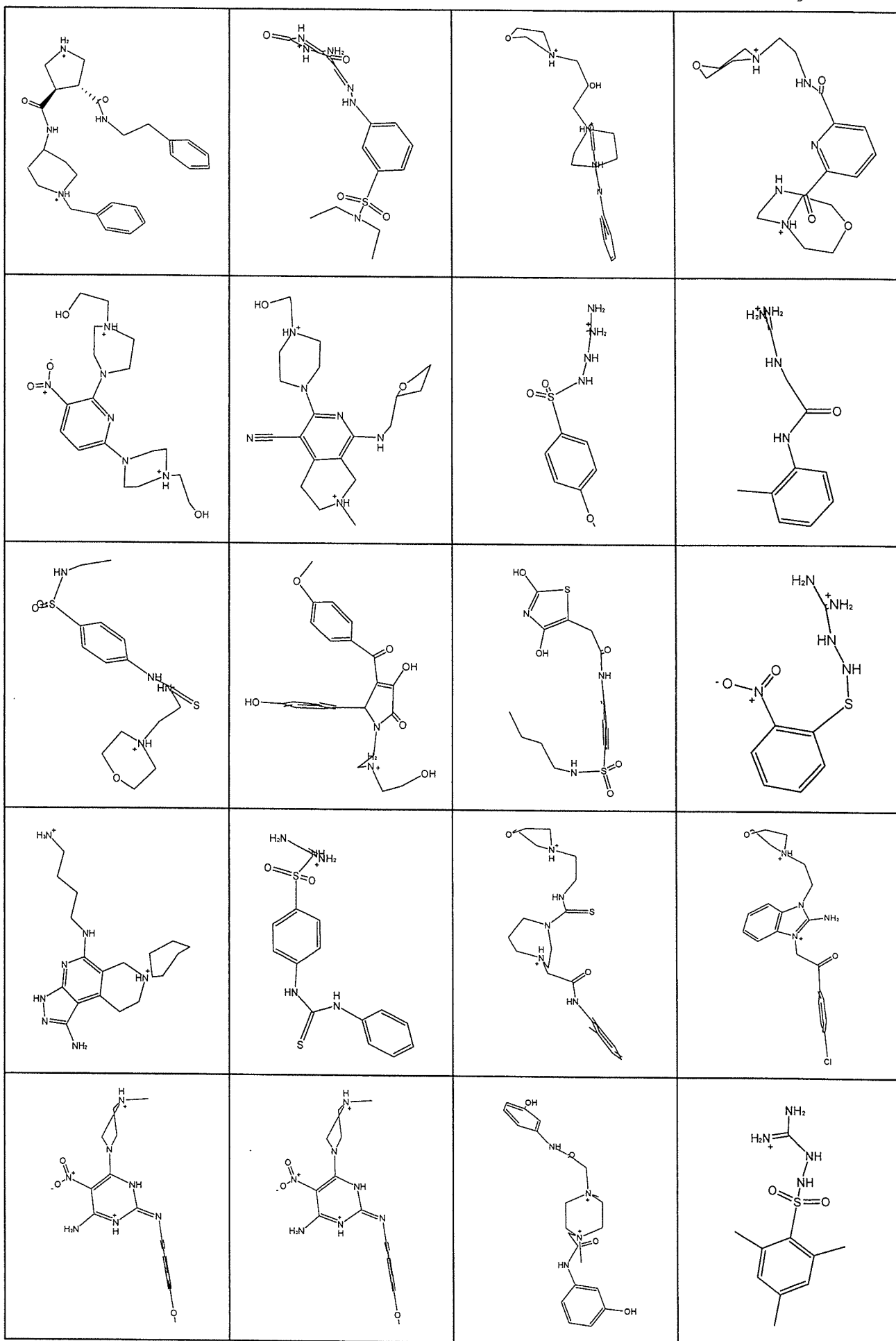
- Peptide Symposium (2006/09/3-8, Gdansk)
- 15) Controlling helical secondary structures by cyclic alpha,alpha-disubstituted amino acids having side-chain chiral centers. M, Tanaka, M, Nagano, M, Hama, N, Kawabe, Y. Demizu, M. Kurihara, M. Doi, H. Suemune. 第43回ペプチド討論会、第4回ペプチド工学国際会議. 43rd Japanese Peptide Symposium/4th Peptide Engineering Meeting (2006/11/5-8)
- 16) Synthesis of optically active cyclic alpha,alpha-disubstituted amino acids by enzymatic kinetic resolution and conformational analysis of their peptides. M. Hama, M. Tanaka, Y. Yoshida, Y. Demizu, M. Kurihara, and H. Suemune. 第43回ペプチド討論会、第4回ペプチド工学国際会議. 43rd Japanese Peptide Symposium/4th Peptide Engineering Meeting (2006/11/5-8)
- 17) 2つの異なる不斉中心を有する環状ジ置換アミノ酸からなるペプチドの2次構造 長野正展, 出水庸介, 田中正一, 末宗 洋, 土井光暢, 栗原正明 第32回反応と合成の進歩シンポジウム (2006/12/4-5、広島)
- 18) 「いわゆる健康食品」から検出された新規シルデナフィル類似化合物について 鎌倉浩之¹, 川原信夫¹, 栗原正明¹, 梶村計志², 高取聡², 岩上正蔵²,
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

資料 1

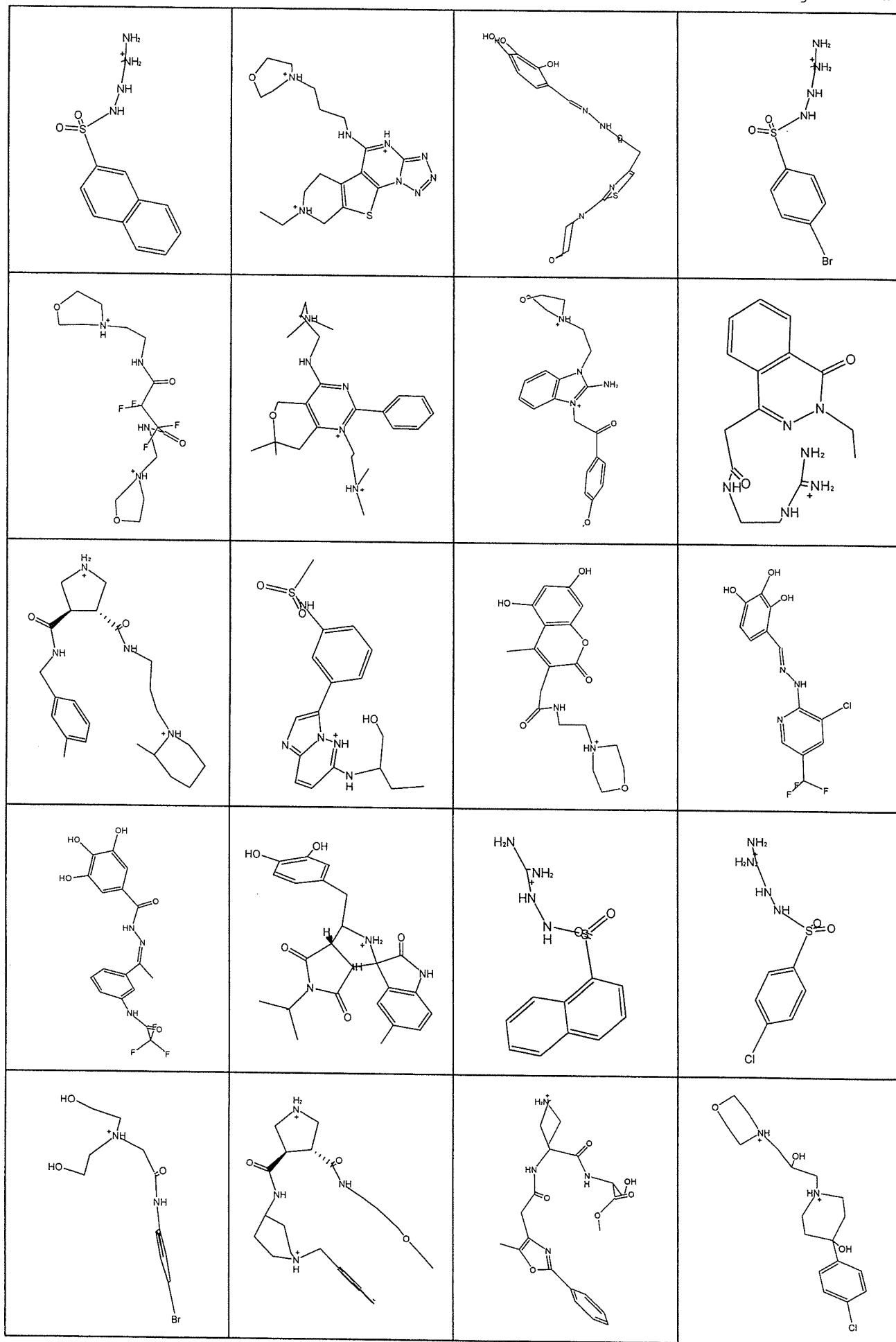
c:/ccg/work/er-mannosidase/asedock01/1x9dvsconf_all_sum_asedock_SetsApr017.mol 2007



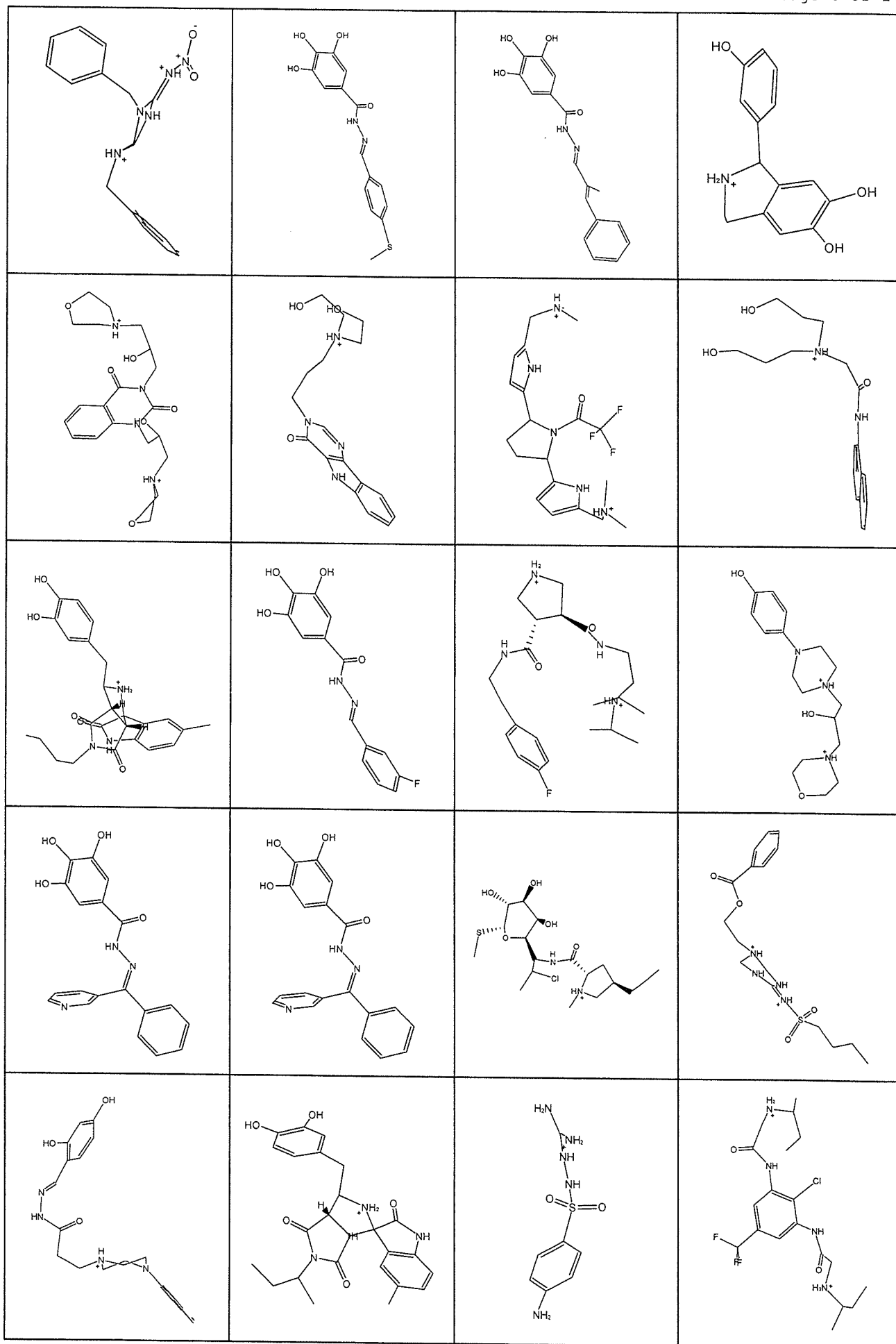
c:/ccg/work/er-mannosidase/asedock01/1x9dvsconf_all_sum_asedock_results.rpt Apr 07 2006 16:45:03 2007



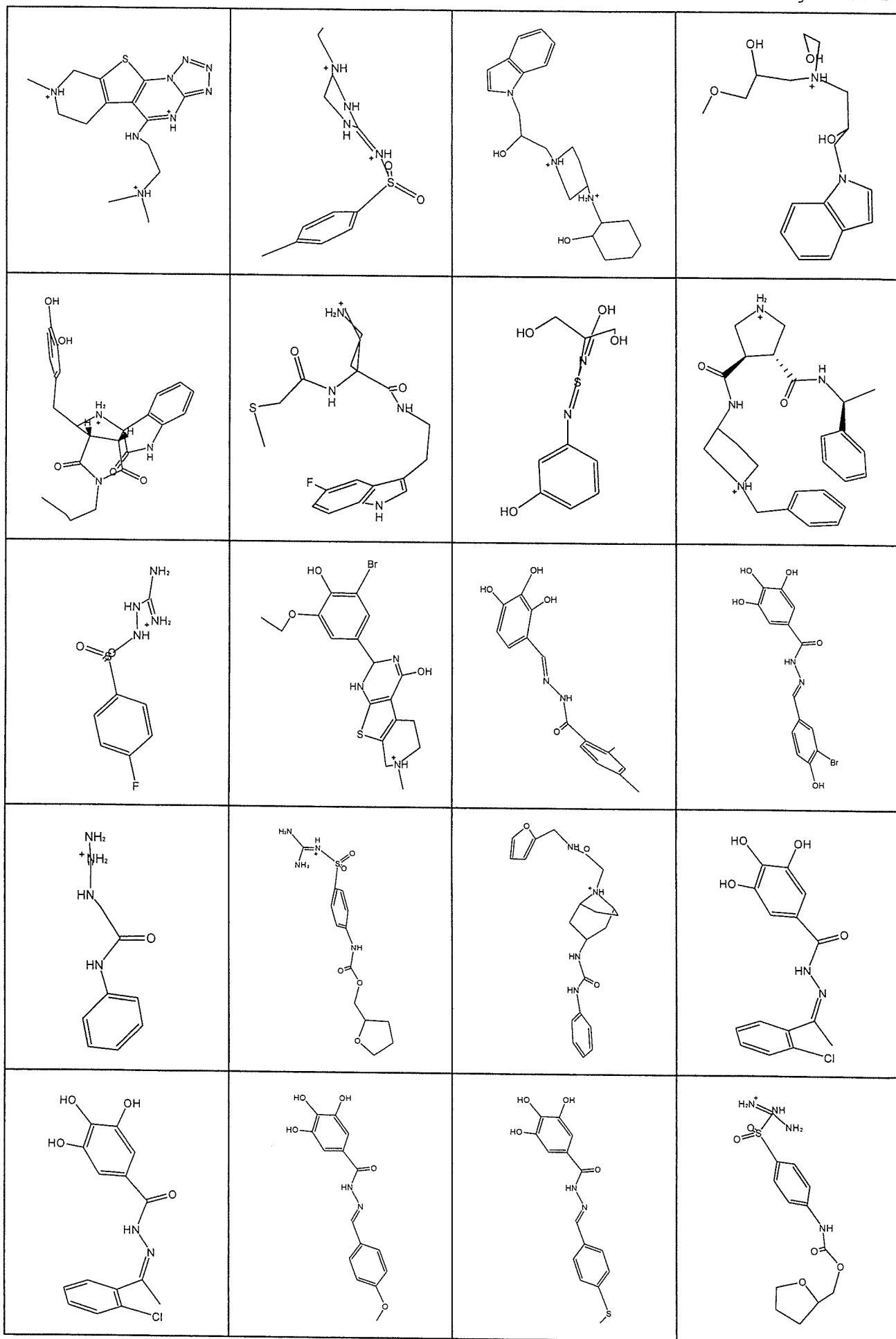
c:/ccg/work/er-mannosidase/asedock01/1x9dvsconf_all_sum_asedockSasrpt017.mol 2007-01-26 10:45:03



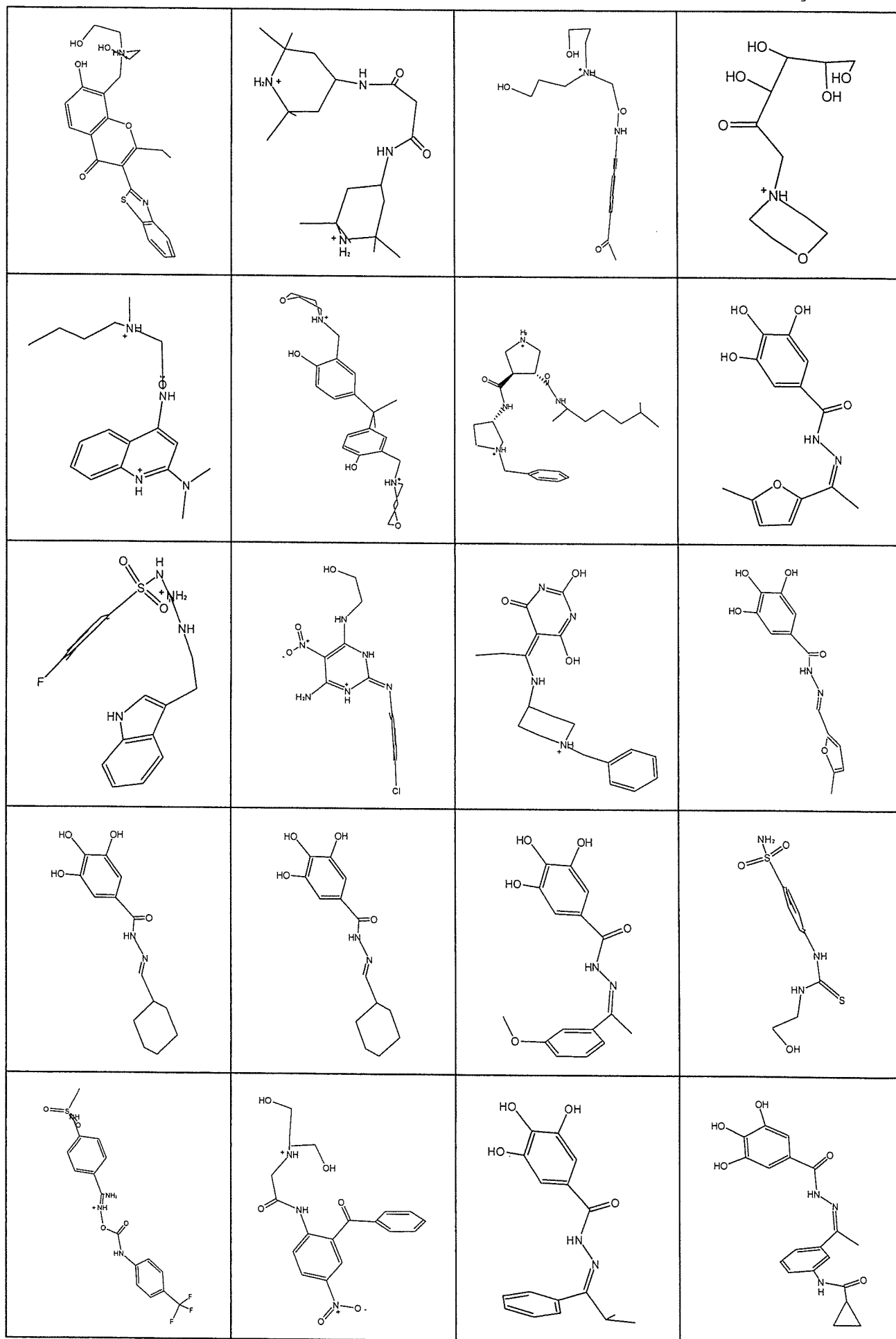
c:/ccg/work/er-mannosidase/asedock01/lx9dvsconf_all_sum_asedock_sets1Apr07.mol 20:45:04 2007



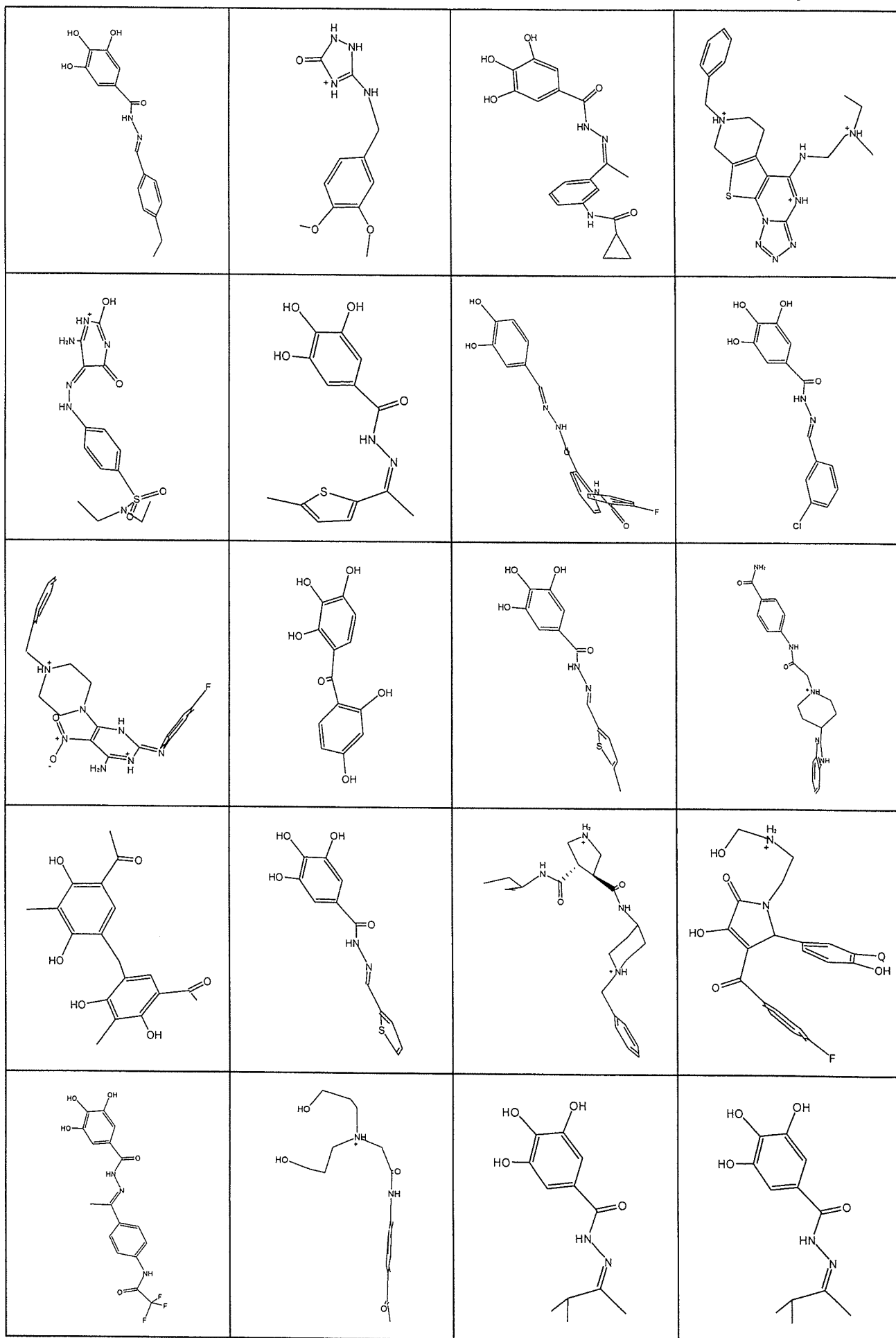
c:/ccg/work/er-mannosidase/asedock01/1x9dvsconf_all_sum_asedock_results/017m20:45:04 2007



c:/ccg/work/er-mannosidase/asedock01/lx9dvsconf_all_sum_asedock01.mol 2007-01-17 10:45:04



c:/ccg/work/er-mannosidase/asedock01/lx9dvsconf_all_sum_asedock01/20070726 16:45:04 2007



c:/ccg/work/er-mannosidase/asedock01/lx9dvsconf_all_sum_asedock01/20070407/20070407_07:45:04 2007